

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

PROF. DR. HATİCE UĞURLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI

HEMİPLEJİK HASTALARDA EGZERSİZİN BEYİN KAN AKIMINA ETKİSİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

115597

Hazırlayan
Dr. Osman TÜFEKÇİ

Danışman
Prof. Dr. Hatice UĞURLU

KONYA-2002

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Serebrovasküler Olay (SVO)	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Risk Faktörleri	4
2.1.4. Patolojik Anatomi ve Etyopatoloji	5
2.1.5. İnmenin Patofizyolojik Sınıflaması (38).....	6
2.1.6. Beyindeki Motor Merkezler	8
2.1.7. Korteksin Fonksiyonel Alanları.....	10
2.1.8. Beyni Besleyen Serebral Damarların Anatomisi.....	13
2.1.9. Normal Serebral Kan Akımı Fizyolojisi	15
2.1.10. Serebrovasküler Kontrol.....	16
2.1.11. İskemik Felç.....	17
2.1.12. SVO Sonrası Nörolojik Fonksiyonun İyileşmesinde Öne Sürülen Mekanizmalar	19
2.1.13. Sinaptik Plastisite	20
2.1.14. Klinik İlişki	27
2.2. Terapötik Egzersizler	29
2.2.1. EHA Egzersizleri	29
2.3. Görüntüleme Yöntemleri	32
2.3.1. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)	32
2.3.2. Görüntüleme Sırasında Kullanılan Radyofarmasötikler	32
2.3.3. Perfüzyon Anomalilerinin Özellikleri.....	33
3. HASTALAR VE METOD.....	34
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	41
6. ÖZET	48
7. TEŞEKKÜR.....	50
8. KAYNAKLAR.....	51

1. GİRİŞ

Serebrovasküler olay (SVO) dünyada en sık karşılaşılan nörolojik sorundur(1). Genel hastanelerde nörolojik hastalıkların en az %50' sini oluşturur. Kalp hastalıkları ve kanserden sonra ölüm nedeni olarak üçüncü sırada,özürlülükte ise beşinci sırada yer almaktadır(2,3). SVO geçiren hastaların büyük çoğunluğu yaşamlarını idame ettirebilecek düzeyde iyileşirler.

SVO sonrası klinik olarak gözlenen nörolojik fonksiyonun spontan iyileşmesini açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13) Bu mekanizmalar genellikle 2 büyük kategoriye ayrılabilir. Birinci mekanizma 3-6 ay içinde lokal zararlı faktörlerin rezolüsyonu ile açıklanan erken spontan iyileşmedir. Bu süreç lokal ödemin rezolüsyonunu,lokal toksinlerin rezorbsiyonunu,lokal sirkülasyonun düzelmesini, parsiyel olarak hasarlanmış iskemik nöronların iyileşmesini içerir.

İkinci mekanizma beyin hasarından sonra erken veya geç iyileşmede yer alan nöroplastisitedir. Beyin plastisitesi kavramı yapısal ve fonksiyonel organizasyonu modifiye etmek için sinir sisteminin yeteneğini anlatır. Plastisitenin iki mantıklı açıklaması yeni sinaptik bağlantıların kollateral tomurcuklanması ve önceden var olan latent fonksiyonel yolların ortaya çıkmasıdır. Plastisitenin diğer mekanizmaları;hasarlanmamış ihtiyaç fazlası nöral ağlar tarafından fonksiyonun üstlenilmesini,diaşizisin geri dönebilirliğini,denervasyon süpersensitivitesini ve kesilmiş nöronal aksonların yeniden proksimal dallanmasını içerir.(15)

Plastisiteyi gösteren deneysel kanıtlar eksternal etkenler ile değiştirilebilir. Bunlar farmakolojik ajanlar,elektrik stimülasyonu ve çevresel manipulasyonlardır. (16) Bu fenomen rehabilitasyon uygulamalarının etkinliği için önemlidir. (5,6,7,10,14)

Egzersiz hemipleji rehabilitasyonunun en önemli bölümüdür. (16) Uzun yıllardır egzersizin hemiplejiye ait komplikasyonları önlemede ve rehabilitasyon süresini kısaltmada çok etkin bir yöntem olduğu bilinmektedir.(18)

Çalışmamızda serebral iskemiye bağlı hemipleji geçiren vakalarda hemiplejik üst ekstremitede yaptırılan pasif el parmak hareketlerinin beyin kan akımında yaptığı değişiklikler ve bu değişikliklerin rehabilitasyon sürecine katkısı incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler Olay (SVO)

2.1.1. Tanım

SVO dünyada en sık karşılaşılan nörolojik sorundur. Genel hastanelerde nörolojik hastalıkların en az %50' sini oluşturur.(18) SVO ile inme aynı anlamda kullanılır. SVO ani veya hızlı başlangıçlı vasküler kökenli ve en az 24 saat süren nörolojik bulgu ve belirtilerin ortaya çıktığı klinik bir sendromdur.(19)

SVO' nun en çok görülen bulgusu olan hemipleji veya hemiparezi lezyonun karşındaki vücut yarısında istemli hareket ve duyu kaybı ile seyreden klinik tablodur.(20)

SVO' ların klinik görünümü son derece farklıdır. Örneğin ani başlayan nonkonvülsif fokal nörolojik defisit için strok terimi kullanılmaktadır. Çok ciddi fokal nörolojik defisitte hasta hemiplejiktir ve üstelik komaya bile girebilir.

SVO' da rehabilitasyonun amacı hastaların kişisel ve toplumsal işlevini en üst düzeye çıkarmaktır. Hemiplejide spontan iyileşme kadar rehabilitasyona bağlı olan iyileşme de oldukça etkilidir.

Rehabilitasyona ne kadar erken başlanır ise rehabilitasyonun başarısı o kadar artar ve olabilecek komplikasyonlar önlenmiş veya en az düzeye indirgenmiş olur. (21,22,23,24)

2.1.2. Epidemiyoloji

İnme dünyada en ciddi nörolojik sorun olup,kalp hastalıkları ve kanserden sonra ölüm nedeni olarak üçüncü,morbidite yönünden birinci sırada yer almaktadır. (2,3) İnsidans yapılan araştırma yönteminin güvenilirliği,toplumsal yapı ve yaş ile ilişkilidir. Örneğin ABD' de yılda ortalama 400000 kişide SVO ortaya çıktığı;bunlardan 150 000' inin yaşamını yitirdiği saptanmıştır. 1996 yılında Amerika' da ölen 159.942 kişinin primer ölüm sebebi SVO' dur.(14)

Kannel ve Wolf' un yaptığı 20 yıl süren Framingham çalışmasında, aterosklerotik serebral infarktların yaşla birlikte her iki cinste arttığı, fakat 55 yaşından önce erkeklerde kadınlara göre fazla görüldüğü tespit edilmiştir. 55 yaşından sonra insidansın her iki cins için eşitlendiği görülmüştür. (26)

SVO insidansı ülkeden ülkeye değişmekte ve kadın/erkek oranı farklılıklar göstermektedir. Japonya'da SVO insidansı her 1000 kişide erkeklerde 3.94, kadınlarda 2.52 olarak hesaplanmıştır.(27) İtalya'da yıllık insidans her 1000 kişide erkeklerde 2.48 kadınlarda 1.99 olarak bulunmuştur.(28,29,30) İnsidans her iki cinste yaşla ilişkili olarak giderek artmaktadır. 55 yaşın üzerinde her on yaş için insidans iki kat artar. Örneğin prevalans 45 yaşın altında yaklaşık 66/100 000 iken 65 yaşın üzerinde bu oran 5063/100 000'e yükselmektedir.(31,32)

SVO'nun yüksek prevalansı sakatlığın ağır oluşu ve toplumdaki yaşlı kişilerin sayısındaki artış hemiplejik hastanın rehabilitasyonunu öncelikli kılmaktadır.(14)

2.1.3. Risk Faktörleri

Bir çok faktör SVO'ya eğilimi artırır. Bunların en önemlileri hipertansiyon ve diyabettir.(20) Hipertansiyon iskemi ve kanamaya bağlı olarak SVO için büyük ölçüde tedavi edilebilir risk etmenidir. İlerlemiş hipertansiyon orta serebral arter tıkanıklığının gelişmesinde rol oynar. Risk kan basıncının düzeyi ile ilişkilidir. Önceden SVO geçirenlerin tekrar SVO geçirme olasılığı yüksektir. (33,34,35)

Klinik bulgu veren diyabet önemli bir risk etmenidir. Diyabetik hastalar aynı yaş grubundaki diyabetik olmayanlara göre SVO'ya iki kat daha yatkındır. (36)

Kolesterol yüksekliği, sigara içme, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, sol ventrikül hipertrofisi, atriyal fibrilasyon diğer risk faktörleri arasında sayılmaktadır. (3,37)

Tablo 1. SVO İçin Risk Faktörleri

Tedavi Edilemeyenler	Tedavi Edilebilir veya SVO Riski Azaltılabilir	Kesin Olmayan Risk Etmenleri
Yaş ve cins	Hipertansiyon	Yüksek kolesterol
Pozitif aile öyküsü	Kardiyak komorbidite	Sigara içmek
İrk	Geçici iskemik ataklar	Alkol kullanmak
DM	Yüksek hematokrit	Oral kontraseptif
Geçirilmiş SVO	Orak hücreli anemi	Fiziksel inaktivite
Semptomsuz karotis yırtığı	Hipertansiyon	

2.1.4. Patolojik Anatomi ve Etyopatoloji

Beyin vücudun en hassas organlarından biridir. Beden ağırlığının %2' sini oluşturur. Kalp her atışında periferik pompalanan kanın yaklaşık 1/5' ini kullanır. Erişkin bir insan beyinin işlevini sürdürebilmesi için dakikada 500-600ml oksijen ve 75-100mg glukoz gereksinim vardır. Beyin dokusunun oksijen ve glukoz depolama özelliği olmadığından beyin dolaşımında 6-10 saniyelik bir duraklama, geriye dönüşlü nöronal metabolik bozukluk ve bilinç yitimine yol açar, iki dakika içinde beyin tüm aktiviteleri kesilir ve beş dakika sonra geriye dönüşsüz beyin dokusu yıkımı ortaya çıkar.(38)

Beynin anterior dolaşımını karotis arterin ana dalları olan anterior ve medial serebral arter, posterior dolaşımı ise vertebrobaziller ve posterior serebral arter sağlar. Bu iki bölgedeki strokun patogenezi tanımlama çalışması, tedavisi ve prognozu genel olarak farklıdır. Anterior ve posterior iskemi arasındaki farkı belirlemeye yarayan belirti ve bulgu çok azdır. Strokta görülen farklı klinik sendromlar serebral kortekste farklı alanların lezyonundan ileri gelir. Orta serebral arter kortekste en geniş alanının dolaşımını sağlar. Bu alan çok farklı vücut işlevlerini kontrol eder. Strokta en çok orta serebral arter etkilenir ve tipik hemiplejik görünüm ortaya çıkar. Üst ekstremitede felç alt ekstremitedeki felçten daha belirgindir. Öte yandan strok büyük çoğunlukla (%80) karotid dağılımından meydana gelir. Bunun sonucu yüzü de içine alan kol ya da bacak ile birlikte vücudun bir yarısında hafif bir zayıflıktan tam felce kadar değişen bir klinik görünüm ortaya

çıkır. Çoğu kez uyuşukluk ve duyu yitimi tabloya eşlik eder. Afazi, dizartri,baş ağrısı ve görme alanı bozukluğu da bulunabilir. Anterior serebral arter lezyonunda ise korteksin dolaşımı ile ilgili olarak felç alt ekstremitede belirgindir.(38)

Vertebrobaziller sistemdeki SVO' lar daha az sıklıkla oluşur. Bu durumda beyin ve omurilik arasında afferent ve efferent yolların bağlantısı kesilir. Denge ve koordinasyon bozulur, dolayısı ile rehabilitasyon da zorlaşır.

SVO' nun nedenleri iskemik ve hemorajik olmak üzere ikiye ayrılabilir. Tüm strokların %85' iskemik %15' i hemorajiktir.(38) Bunların her birinin etyolojisi tanı ölçütleri ve laboratuvar bulguları tedavisi ve prognozu farklıdır. SVO' nun farklı tiplerinin sıklığını belirlemek güçtür. Klinik tanı her zaman doğru olmayabilir ve klinikte çoğunlukla akut strok ve ölümlle sonuçlanmayan olgular görülür. Otopsi serileri doğası kesin saptanamayan özellikle infarktlar olmak üzere bir çok eski vasküler lezyonu kapsar. Genel olarak infarktların hemorajiye oranı 4/1' dir. (38,39)

2.1.5. İnmenin Patofizyolojik Sınıflaması (38)

A-İskemik inme

1. Trombotik
2. Embolik
3. Laküner

B-Hemorajik inme

1. İntraserebral
2. Subaraknoid

Trombotik İnme

İskemik SVO' nun en yaygın tipidir,tüm iskemik serebrovasküler hastalıkların %40' ını oluşturur.(40) Trombotik inmeler genellikle bir aterosklerotik plak üzerine bir tromboz eklendiğinde gelişir. Trombotik oklüzyon yavaş yavaş ortaya çıkar ve nörolojik defisit yavaş gelişir. Karotid ve orta serebral arter hastalığında bulgular geçici uyarıcı ataklar, monoküler körlük, hemipleji, hemianestezi, konuşma ve dil bozuklukları ile konfüzyondan oluşur.

Vertebrobaziller sistemdeki prodrom belirtiler baş dönmesi epizotları, diplopi,uyuşukluk,bir ya da her iki görme alanında görme bozukluğu ve dizartri şeklindedir. Bu tipteki geçici iskemik ataklar birkaç dakika ile birkaç saat kadar

sürer. Ateroskleroz genel olarak büyük damarları tutar,buna bağlı olarak trombotik inmenin meydana getirdiği iskemi yayılma eğilimindedir. Bu da hastanın durumunu kötüleştirir. (20)

Embolik İnme

Kalp kökenli serebral embolinin birincil nedeni kalpte oluşan trombozdur. tüm inmelerin yaklaşık %30' unun nedeni embolidir.(41)

Embolik inme trombosit,fibrin ve kolesterol, yağ, tümör hücreleri ya da hava embolisi, damar çeperinden kopan hematogen materyalin parçalarından kaynaklanabilir. Emboliye bağlı beyin arterinin tıkanması durumunda nörolojik işlev yitimi ani ve hızlıdır. Çoğu kez tek ve ani bir atak ile genelde uyanık ve aktif bir hastada maksimal nörolojik defisit gelişir. Az da olsa ilerleyici inme tipinde (% 10) bir başlangıç olabilir.

Kardiyojenik serebral emboliler aterotrombotik inmelerin tersine aktivite veya efor sırasında parçacıkların yer değiştirmesine bağlı gelişebilmektedir. Yataktan kalkma en tehlikeli andır. Emboli çoğu kez distal ve küçük kortikal damarları tıkar. Kardiyojenik embolide kortikal yerleşimli infarktlar kural gibidir. Buna bağlı olarak afazi ve nöbetler ortaya çıkar. Enfarktüsü beyin bölgesi yüzeysel ve küçük olabilir. Buna karşın kortikal fonksiyonun öneminden dolayı hastanın günlük yaşam aktivitelerini büyük ölçüde etkiler.(20)

Laküner İnme

Laküner infarktlar tüm iskemik inmelerin yaklaşık %25' ini kapsar.(42) Lakünler ortalama beş mm çapında trabeküle,ufak kistik skarlardır. Olağan yerleri:Beyin sapı,kapsüla interna,korona radiata ve ponstur. Sessiz laküner lezyonlar serebral dolaşımın azalması ile yakından ilişkilidir ve semptomatik SVO için önemli bir etmendir.(43) Klasik anlamda 4 temel laküner inme vardır. Bunlar:Pür motor inme,pür sensoryal inme,ataksik hemiparezi ve dizatri-beceriksiz el sendromudur. Laküner infarktların prognozu iyidir. Düzelme sıklıkla tamdır ve diğer inme tipleri ile karşılaştırıldığında nörolojik sekel riski enderdir ve mortalite insidansı çok düşüktür. (44)

Hemorajik İnme

Beyin dokusunda gelişen bir arteriyel kanamadır ve tüm inmelerin %10' unu oluşturur.(38) Hipertansif hastaların beyinlerinde delici arterlerde lipohyalinozis ve mikro anevrizmalar bulunur. Bunların hipertansiyon ile geliştiği kabul edilir. Arteriyel yerleşimlerin bazal ganglionlar,kapsüla interna ve talamusta yerleşimi sıktır. Hipertansiyon delici arteriollerini yırtıp kanamaya neden olur. Kanama bazal ganglion,internal kapsül bölgesi ve beyin sapında meydana gelmeye eğilimlidir. Hemipleji,hemisensoryel kayıp ve görsel alan defektleri gibi subkortikal bulgular daha sık görülür. Mental durum değişikliği de olur.

Hemorajik inmenin prognozu iyi değildir. Hastaların %30-40' ı bir ay içinde yaşamlarını yitirir. Hastalarda fonksiyonun geri dönüşü yavaştır. Orta derecede sakatlıkla hasta yıllarca yaşar.(20)

2.1.6. Beyindeki Motor Merkezler

Serebral Korteks

İstemli hareketlerin programlanması ve uygulanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Gerekli uyarıların periferik sinir sistemine iletilmesini sağlayan kortikospinal ve kortikobulber sistem korteksteki ilgili alanlardan kaynaklanmaktadır.

İstemli hareketleri doğuran impulslar serebral kortekste pariyetal lobtaki gyrus presentralisin arka yarısındaki Brodmann tarafından tanımlanan 4.alanda bulunan Betz hücrelerinden kaynaklanır. Silvius fissurasının derin bölümünde frontal lobun alt tarafında fissura lingualisin kuyruğunda ve ayak bölgesinde 3.motor alan vardır. 2. ve 3. motor alanlara ek motor alan denir.

Sensoriomotor korteks serebral korteksin kas hareketini kontrol etmek için bir arada çalışan motor ve duyuşsal olmak üzere tüm kısımları için kullanılan bir terimdir.

İnen yolların temelini oluşturan sinir liflerinin büyük bir kısmı sensoriomotor korteksin 2 alanından kaynaklanmaktadır.

Bunlardan ilki ve en önemlisi primer motor korteks olup,diğeri ise premotor alandır. Sensoriomotor kortekse ait diğeri alanlar ise frontal lobun yüzeyinde

korteksin iki hemisfer arasında katlandığı yerde yer alan tamamlayıcı motor korteks, somatosensoryel korteks ve paryetal lob bağlantılı korteksidir.

Primer Motor Korteks

Kaslar ile direkt anatomik ve fonksiyonel ilişkisi olan ve istemli hareketlerin normal performansı için gerekli olan korteks alanıdır. Buradaki nöronlar primer olarak ayrı ayrı kas gruplarının hareketi ile ilişkilidirler. Örneğin tek bir parmağın hareketinden sorumlu nöronlar belli olup bunlar bir arada toplanmışlardır. Presentral gyrusta Brodmann'ın 4. alanında yer alan primer motor korteks vücuttaki kasların somatotopik bir temsilidir. Üstten yana doğru gidildikçe sırası ile ayak parmakları, ayaklar, bacak gövde, kollar, eller, el parmakları, boyun ve yüz kasları ile ilgili nöronlar sıralanırlar. Her bir alanın büyüklüğü, o vücut bölgesinden sorumlu olan nöronların sayısı ile orantılı olarak değişmektedir. Sonuç olarak el ve yüz ile ilgili kortikal alanlar en geniş alanlardır. Bu alanların büyüklüğü, bu iki bölgedeki motor kontrolün çok iyi düzeyde olmasını sağlayan faktörlerden birisidir. Bir kasın fonksiyonu ne kadar hassas ise kortikal nöronlar ile kasın motor üniti arasındaki ilişki de o kadar artmaktadır. Ancak en iyi motor kontrolde bile motor nöronlara input konverjansı vardır ve bu sayede de bir kortikal nöronun kaybedilmesi hiçbir zaman o bölgedeki motor nöron kaybına neden olmaz.

Premotor Alan

Daha çok hareketlerin programlanması ile ilgili korteks alanlarıdır. Kortekste ön alanlara doğru gidildikçe premotor alana gelinir ki bu alan daha komplike motor fonksiyonlar ile ilgilidir. Örneğin bir hareketin kuvvet veya hızındaki değişiklik, bir eylemden diğerine geçiş, vizüel kontrol veya sözlü uyarıya yanıt olarak bir hareketin oluşturulması iki elin koordinasyonu ve bir çok hareket sırasında gerekli postüral desteğin sağlanması gibi motor işlevlerde bu korteks alanı işlev görür. Premotor alan aynı zamanda serebral korteksten ve beynin diğer bölgelerinden gelen bilgilerin primer motor kortekse ya da direkt olarak inen yollara iletilmesinde de rol alır. Bu iletilen bilginin bir kısmı vücudun uzaydaki pozisyonu ve hedeflenen hareket için vücudun yönlendirilmesi gereken doğrultuyu belirlemek üzere, duyu sistemlerinden gelen uyarıların toplandığı paryetal lob bağlantı alanlarından gelir.

Tamamlayıcı Motor Korteks

6.alanın medialinde yerleşim gösterir. Korteksteki bu alandan da primer motor kortekse uyarılar gitmektedir. Temel olarak motor sıranın programlanması ile ilgili motor alandır. Lezyonlarında kompleks aktivitelerin uygulanması ve bimanuel koordinasyonda zorluklar olduğu gözlenmiştir. Hareketler kompleks olduğunda ve bir plan gerektiğinde devreye girdiği düşünülmektedir.(45)

Posterior Paryetal Korteks

Somatosensoryel korteks ve paryetal lob bağlantı korteksi burada bulunur. Somatosensoryel, vizüel,vestibüler ve işitsel veriler bu alanda toplanır. Somatosensoryel alanın lezyonlarında hareketlerin öğrenilmiş sıralanmalarında bozukluk oluşmaktadır. Paryetal lob ile ilgili alanlar ise ellerin hedeflenen objeye yönltilmesi ve el-göz koordinasyon gibi işlevler taşımaktadırlar. (45,46,47.49,50)

2.1.7. Korteksin Fonksiyonel Alanları

İnsan beyninin korteksinde öyle alanlar vardır ki diğer alanların veya hemisferin tümünün yardımı olmadan çalışamaz. Bununla birlikte farklı alanların histolojik yapıları liflerin dizilim şekilleri ve myelinizasyonu ile ilgili çalışmaların yanı sıra ameliyat esnasında belirli beyin bölgelerinin çıkarılması lokal anestezi altında korteksin belirli bölgelerinin uyarılması veya hayvanlarda yapılan deneyler belirli alanların fonksiyonel önemini ortaya koymuştur. Brodmann,Nissl boyama tekniği ile yaptığı histolojik çalışması sonucunda beyin korteksinin 52 farklı alana ayırmıştır. Vogts ise myelinili lifler arasındaki farklılara dayanarak yaptığı çalışması sonucunda 200 kadar farklı alan tarif etmiştir. Von Economo beş temel yapı tipini ihtiva eden bölgeler ile ilgili korteksin haritasını çıkarmıştır. (49)

Lobus frontalisteki

kortikal alanlar:

Area precentralis 4.alan

Suplementer motor alan

Frontal göz alanı6,8,9

Prefrontal korteks9,10,11,12

Motor konuşma merkezi 44,45

Lobus parietalisteki

kortikal alanlar

Primer somestetik alan 3,1,2

Sekonder somestetik alan

Somestetik assosiasyon alanı

Lobus occipitalisteki

kortikal alanlar

Primer görme merkezi 17 .alan

Sekonder görme merkezi

Lobus temporaslitteki

kortikal alanlar

Primer işitme merkezi

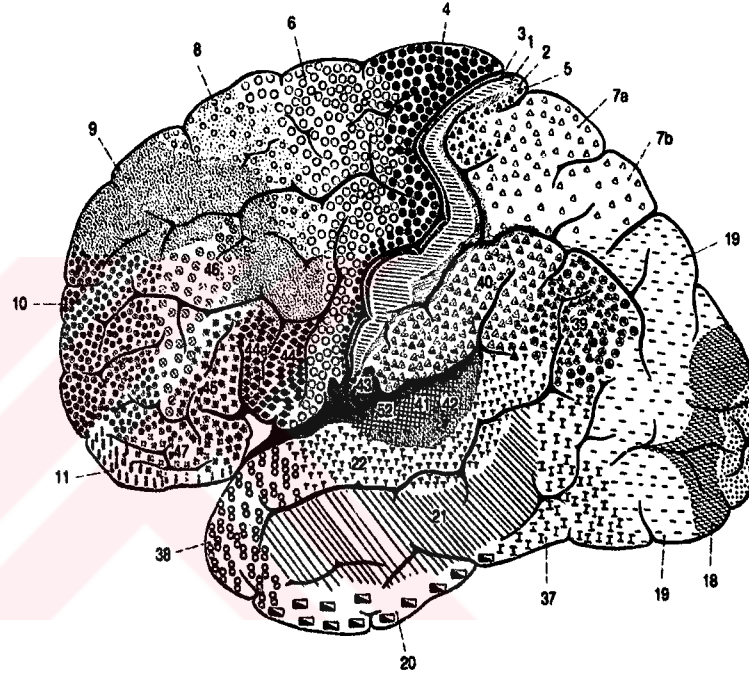
Sekonder işitme merkezi

Sekonder konuşma merkezi

Diğer kortikal alanlar

Tad merkezi

Vestibuler alan



Şekil 1. Beynin fonksiyonel alanları

Area Presentralis: 4. Alan

Gyrus presentraliste bulunur. Ön ve arka olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Arka bölge 4. alan primer motor alan;ön bölüm sekonder motor alan olarak bilinir. Burası Brodman alanlarından 6.alanın tümü ile 8.44. ve 45.alanlarının birer bölümlerini içerir.

El parmakları,dil ve dudaklar gibi çok yönlü fonksiyonu olan bölgeler primer motor kortekste büyük alanlar kaplarlar. Buna göre alanlar tespit edildiğinde primer motor alanda baş,yüz,larynx ve eli aşağı;alt taraf ise yukarı gelecek şekilde ters dönmüş,ölçüleri orantısız şekilde olan ve hemisferin iç yüzünde olan hilkat garibesi bir insan resmi ile temsil edilir. Oluşan bu şekle “Motor Homonkulus” denir.

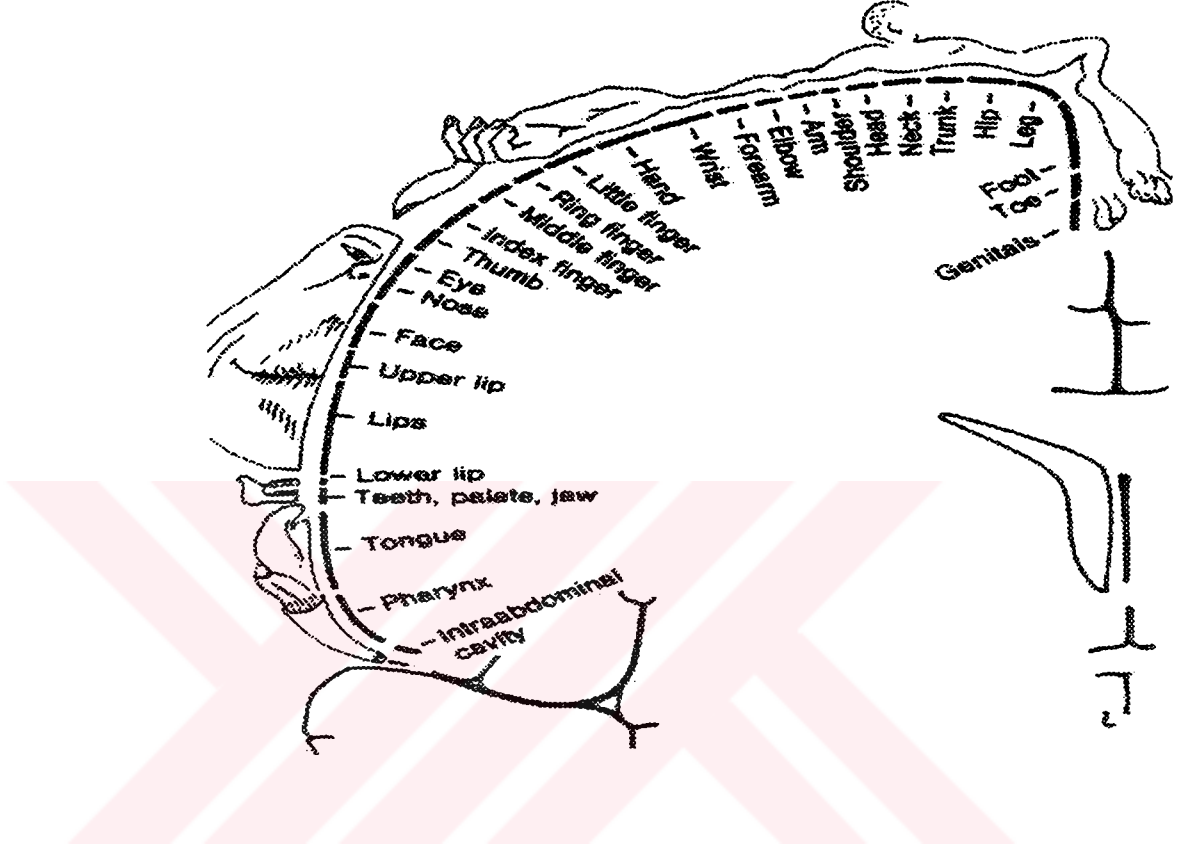


Şekil 2. Motor Homonkulus

Primer motor alanının fonksiyonu vücudun muhtelif bölümlerine hareket yaptıran motor impulslar üretmektir . Ancak primer motor alan diğer motor alanlardan da impulslar alarak hareketi en uygun şekilde oluşturur. Primer motor alan hareketlerin nasıl yapılacağını planlayan bir merkez değildir. Planlamayı sekonder motor alanlar yapar. Sekonder motor alanın programladığı bir harekette herhangi bir bilinçli değişiklik yapılacağı zaman primer motor alan devreye girer.

Bacak,ayak ve perineumun kortikal merkezleri lobulus parasentraliste bulunur. Dil, larynx, pharynx ve el gibi hareketlerin teferruatlı olduğu organlara ait

olan alanlar diğerlerine oranla çok büyük;az beceri isteyen bölümlerin ise küçüktür. Diğer bir deyişle bir organın kortekste temsil edildiği yer organın büyüklüğüne göre değil fonksiyonu ile doğru orantılı olarak artmaktadır. (45,46,47,48)



Şekil 3. Organların kortekste kapladığı alanlar

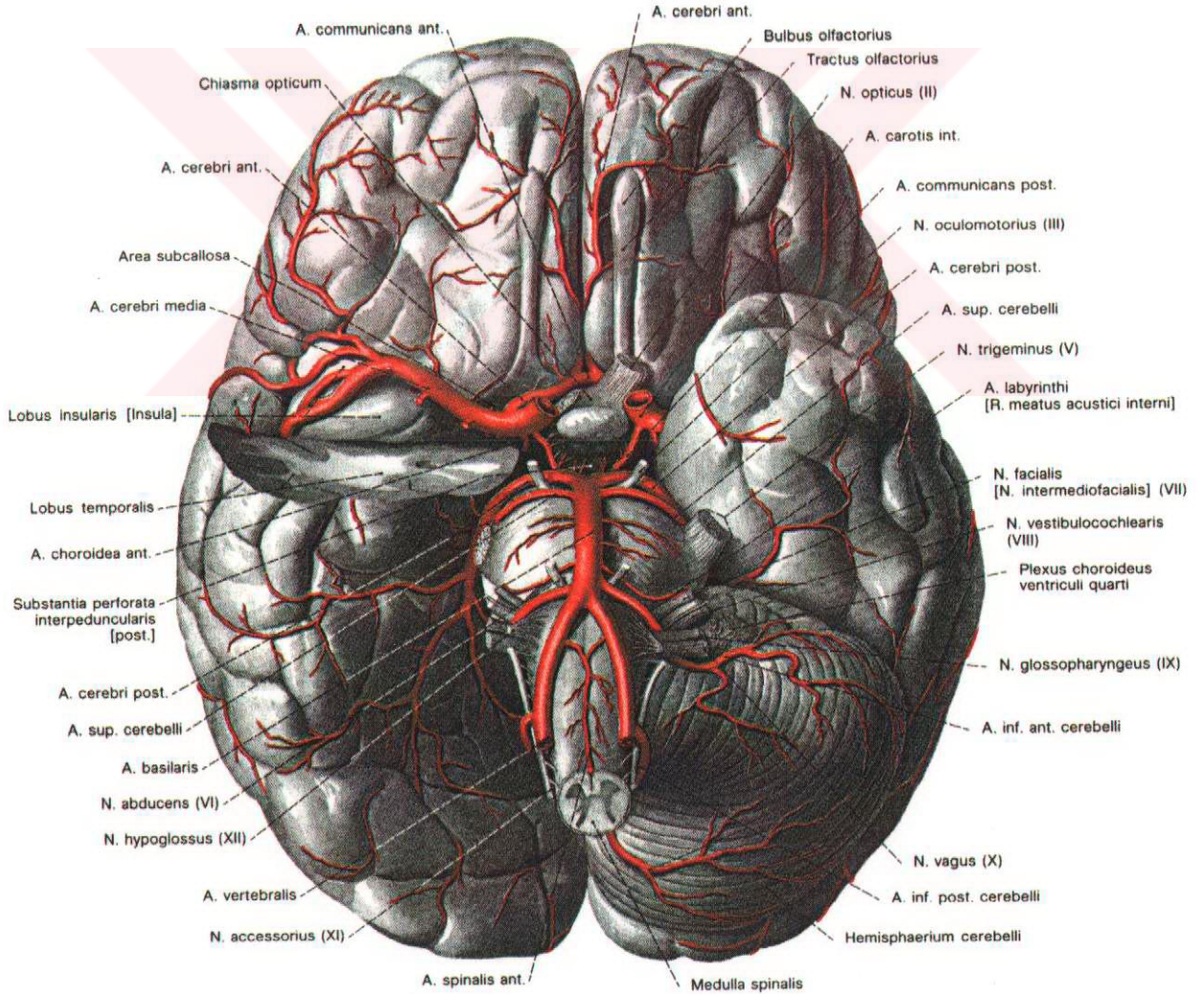
2.1.8. Beyni Besleyen Serebral Damarların Anatomisi

Beynin kanlanması iki arter sistemi ile olmaktadır. Yaklaşık beyne giden kanın %70' i karotis sistemi %30' u ise vertebrobasiller sistem ile sağlanmaktadır. Sağlı ve sollu iki A.karotis interna,A.karotis kommunislerin boyundaki bifürkasyon noktasından başlayarak basis kraniye yükselir ve os petrosum hizasında kranial boşluğa girer kendi adını taşıyan kanaldan boyun seviyesinde boyun sempatik zincirinin ağrını beraber taşır. Daha sonra bir venöz sinüs olan sinüs kavernoza içinde III,IV,VI ve VII. Kranial sinirlerin oftalmik dalı ile komşuluk yaparak seyrederek ve durayı delerek subaraknoid mesafede uç dallarına ayrılır. Beyin tabanında karotis iki ana büyük dala ayrılmaktadır. Bunlar A.serebri media ve A.serebri anteriordur. Ayrıca A.karotis internanın iki küçük dalı da göze giden

A.oftalmika ve bazal ganglionların bir kısmını besleyen bazen görülen A.koroidalis anterior bulunmaktadır.

Vertebrobaziller sistemi oluşturan A.vertebralisler ise her iki A. subklaviadan çıktuktan sonra altıncı boyun vertebraından itibaren vertebralarda içinde yükselirler. Spinal arterleri posterior inferior serebellar arteri ve ufak paramedian dalları verdikten sonra beyin sapı düzeyinde birleşerek A.bazillaris yapar.

A.karotis internanın uç dalı olan serebral arterler arasındaki anterior komünikasyon arteri A.serebri media ile A.serebri posteriorlar arasındaki posterior komünikasyon arterleri birlikte beyin tabanında bir anastomoz oluştururlar. Ayrıca bir başka anastomoz da iç ve dış karotis arterleri arasındadır. (49,50)



Şekil 4. Beyin arterlerinin anatomisi

2.1.9. Normal Serebral Kan Akımı Fizyolojisi

Beyin vücut ağırlığının yaklaşık %2' sini oluşturduğu halde her bir kalp atışında kanın 1/5' ini kullanır. Beynin normal işlevlerine devam edebilmesi için her dakika 500-600ml oksijen ve 75-100mg glikoza gereksinimi vardır.(51) Serebral kan akımı birim zamanda belirli bir doku kitlesine gelen kan hacmi olarak ifade edilir. Normal dinlenme halinde erişkin insan beyninin serebral kan akımı(SKA) 50-55ml/100g⁻¹dk⁻¹ dir.(52,53) Beyne gelen oksijenin yaklaşık üçte biri ve glukozun yaklaşık onda biri kullanılır. Dinlenme durumunda beyin enerji gereksinimleri için glukozun oksidatif metabolizmasına güvenir.(54) Bu enerji gereksinimleri üç şekilde sağlanır:

1. Sinaptik transmiyon %30
2. İyon transportu %30
3. Başka bir şekilde tanımlanmamış işlemler %40

Gri maddedeki bölgesel kan akımı beyaz maddedekinin yaklaşık dört katıdır. Bütün beyin için oksijen ekstraksiyonu üçte bir ve glukoz ekstraksiyonu onda bir olmak üzere bölgesel temelde bu sabit oran sağlanmaktadır. (55,56,57,58)

Serebral kan debisi birim zaman içinde beyinden geçen kan akımı miktarıdır ve 100 gram beyin dokusunun dakikada aldığı kan miktarı olarak ifade edilir. Kety-Schmidt metoduna göre 50-52ml/100/dk olduğu düşünülmektedir ki bu kalp debisinin % 14-17' si kadardır.

Tüm beyin için bu miktar erişkinde dakikada 750-900cc dolayındadır.(39)

Bu söylenen değerler beynin erişkinlerdeki total debisini yansıtmaktadır. İnovar ve Las ise yaptıkları çalışmalarda bölgesel kan akımı değişikliklerini ortaya koymuşlardır. Bunlar gri maddenin total debisinin 70-90ml/100/dk ve beyaz maddenin 20ml/100g/dk olarak belirlemişlerdir. Beyaz cevher ve gri cevher ağırlıkları tahminen eşittir. Gri cevherin daha çok kan almasının sebebi daha yoğun bir kapiller ağa sahip olmasındandır. Gri cevher daha çok hücre korpuslarından oluşmaktadır. (59,60)

2.1.10. Serebrovasküler Kontrol

SKA;serebral perfüzyon basıncı ve serebrovasküler direnç(SVD) arasındaki ilişki ile düzenlenir.

SKA= SPB/SVD Serebral perfüzyon basıncı(SPB);kanı serebral dolaşıma iten arteryel basınç ile venöz karşı basınç arasındaki farkı temsil etmektedir. Normal koşullar altında venöz karşı basınç önemsizdir ve SPB ve arteryel kan basıncına eşittir. (61)

Normal SPB koşullarında serebral kan akımındaki değişiklikler serebrovasküler dirençteki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. (39)

Egzersiz esnasında bölgesel kan akımındaki artışın beyin büyük bir bölümünde kan akımında artışa neden olduğu söylenmiştir. Serebral kan akımındaki artış beraberinde olacak arteryel kan basıncı artışından bağımsızdır ancak arteryel karbondioksit basıncındaki değişiklikler ile düzenlendiği bildirilmiş ve aynı zamanda egzersiz ile olan serebral arterdeki ortalama kan akım hızındaki artışın kardiyak outuputtaki artışa bağlı olmadığı bildirilmiştir. (62)

İskemi Patofizyolojisi

Halen kullanılan bütün kantitatif SKA yöntemleri beyne giden kan akım izleyicisi olarak kana yerleştirilen bir endikatör kullanırlar. (52,53) Bu endikatörler genellikle eksternal radyasyon algılayıcı aygıtlar ile saptanabilen radyoaktif bileşiklerdir. İnsanda iskemik serebrovasküler hastalığın fizyopatolojisinin anlaşılması açısından bölgesel SKA ölçümleri kritik önem taşır. (63) Serebral kan akımının değişik koşullarda yeterli olarak düzenlenmesi MSS' nin fonksiyonlarını sürdürmesi için gereklidir. Fakat bu fonksiyonlar ayrıca serebral damarları dolduran kanın fizikokimyasal yapısının serebral kapillerler ile sinir hücreleri arasındaki metabolizma süreçlerinin de normal olarak gerçekleşmesi zorunludur. Bu son hususta glia dokusunun önemi yakın yıllardaki bir çok çalışmada ortaya konmuştur.(59)

Serebral kan akımını iki faktör tayin eder. Birincisi arter basıncı,ikincisi kan akımına karşı serebral damarların gösterdiği dirençtir.(59,60) Bunlardan birincisi

debiyi doğru, ikincisi ise ters orantılı olarak etkilemektedir. Serebrovasküler direnci etkileyen faktörler ise arter duvarının yapısal durumu ve durumu. damar duvarına beyin dokusunun yaptığı basınç ve damardan geçen kanın viskozitesidir. (60)

Beyin damarlarının tonusunun hangi mekanizma ile düzenlendiği tartışma konusudur. Beyin arterlerinin sempatik ve parasempatik uyarımlar aldığı bilinmekle beraber bunların damar çapını daraltmada ve genişletmede büyük rolü olmadığı kabul edilmektedir. Buna karşılık lokal karbondioksit birikiminin periferik vazodilatasyon yapmadan beyinde vazodilatasyon yaparak kan akımını artırdığı ve oksijenin ise vazokonstrüksiyona neden olduğu bilinmektedir. (59,60,61) Beyinde kan hemodinamiğinin düzenlenmesinde ve oksijenizasyon- undaki her hangi bir aksaklık büyük bozukluklarla sonuçlanmaktadır. (60)

Beyin dokusu anoksiye karşı çok hassastır. Bir bölgede kan akımının birkaç dakika için tamamen durması dönüşümsüz değişiklikler ve nekroza neden olur. Düzenleyici mekanizmalar bunu engellemeye çalışırlar. Ancak başlangıç değerlerinin %70' inin altına inmesi ile anoksi ve klinik bulgular oluşmaktadır. Deneysel serebral iskemi tüm serbest oksijenin 2-8 saniyede tüketildiği 12 saniye sonra bilinçsizlik olduğu 30-40 saniye sonra elektroensefalografi trasesinin ortaya çıktığı 3-4 dakika içinde histolojik olarak saptanabilen dönüşümü olmayan parankim nekroz odakları bulunur. Dokuz dakikadan sonra yaşam sürdürülemez. (59,60,61,62)

Serebral bir damarın total tıkanıklığındaki diğer hemisfer damarlarında %70' e varan artma ve buna paralel olarak oksijenizasyon tespit edilmiştir. (61)

Beyin hemodinamiğindeki değişikliklere yol açan kalp atım hacmindeki değişiklikler, akut tansiyon düşmeleri, kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, ortostatik hipotansiyon, kalp durması ve diğer geçici senkopal nöbetler ile hipoglisemi ataklarında uzun süreli bir etkilenmede serebral infarkt görülebilmektedir. (59,61)

2.1.11. İskemik Felç

İskemik felce beynin bir bölgesindeki kan akımındaki azalmanın yol açtığı kabul edilmektedir. Akut hemisferik enfarktüs sonrası birkaç gün içinde gerçekleştirilen serebral anjiyografi hastaların büyük çoğunluğunda ya karotis

aterosklerozunu ya da embolijenik kalp hastalığına bağlı intrakranyal arteriyel oklüzyonu göstermektedir. Bu oklüzyonlar çoğunlukla anjiyografi günler sonra tekrarlandığında veya hasta bir haftadan sonra incelendiğinde görülmemektedir.(63,64,65) Spontan pıhtı erimesi hastaların çoğunda kalıcı doku hasarını engelleyemeyecek kadar geç ortaya çıkar. Tahminen bu erime hızla oluşursa geçici iskemik ataklar görülür.(65,66,67)

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar geçici iskemik atak sırasında ve sonrasında olan SKA ve metabolizma değişikliklerinin ayrıntılı olarak tanımlanmasını sağlamıştır.(64,65,66,67,68)

Bir damar tıkanıldığında perfüzyonu kollateral dolaşım ile korunan ve kan akımının daha fazla olduğu bir bölge oluşan şiddetli iskemi altındaki merkezi nüveyi sarar. Kollateral damarların yeterliliği kişiden kişiye değişir. Bu iskemik bölgenin büyüklük ve şiddetini büyük ölçüde etkiler. Kollateral damarlardaki akım serebral perfüzyon basıncına bağlıdır. Böylece sistemik arter basıncındaki azalma iskemi bölgesinin genişliği ve şiddetinde önemli bir artışa yol açar. SKA yaklaşık 20ml 100g⁻¹dk⁻¹ in üzerinde olduğu sürece beyin metabolizması ve fonksiyonunda hiçbir değişiklik olmaz. Bu düzeyin altında beyin elektriksel aktivitesi yetersiz kalır ve nörolojik semptomlar görülür. SKA' da yaklaşık 10-12ml 100 g⁻¹dk⁻¹ e kadar olan daha şiddetli bir azalma ile hücre membranlarının bütünlüğü kaybolur. Nöronların geçici serebral iskemi dönemine dayanabilmeleri şiddete ve süreye bağlıdır. Yaş,tür,glukoz miktarı ve farklı nöron popülasyonlarının değişen duyarlılıkları gibi diğer faktörlerde iskemi toleransını etkiler. Akut iskemi sırasında oluşan nöronların fonksiyonsuz ancak canlı ve reperfüzyon ile kurtulabilir halde oldukları fizyopatolojik durum "iskemik penumbra" adını alır. Deney hayvanlarında bu patofizyolojik durum stabil değildir ve SKA daha fazla azalması bile nöronlar saatler içinde ölürlür. İnsanlardaki iskemik felçte iskemik penumbranın yaygınlığı ve süresi bilinmemektedir. (69)

İskemik felçli insanların deneklerde ilk iki gün içinde serebral arteryografi ile birlikte yapılan SKA çalışmaları vasküler oklüzyonu bulunan ve bulunmayan hastalarda hem artmış hem de azalmış SKA alanları göstermiştir. Azalmaların süregelen iskemiye veya postiskemik hipoperfüzyona bağlı olduklarına

inanılmaktadır. Artmış SKA alanlarının ise ya pıhtı erimesi ya da kollateral reperfüzyonun yol açtığı erken postiskemik hiperperfüzyona bağlı oldukları düşünülmektedir.(64)

İskemik felç sonrasındaki ilk haftanın geri kalan günlerinde SKA daha da artar. Söz konusu SKA artışı 12 haftada doruğa ulaşır ve sonra düşer.(55,70,71,72)

Hemisferik infarktlar karşı hemisfer ve karşı serebellumda SKA azalmalarına yol açabilirler. (55,73,58). Bu uzak değişikliklerin klinik önemi belirsizdir. (73.74,75)

2.1.12. SVO Sonrası Nörolojik Fonksiyonun İyileşmesinde Öne Sürülen Mekanizmalar

Memeliler beyin hasarı sonrası meydana gelen fonksiyonel kayıplarda anlamlı bir iyileşme kapasitesi gösterebilirler. Kaybolan fonksiyonlar tam olarak kazanılamasa da sonuç olarak organizma beyin hasarını takiben kaybedilen fonksiyonları geri kazanabilme özelliğine sahiptir.(76,77,78)

Beyin hasarını takiben oluşan fonksiyonel düzelmeyi nasıl olduğunu açıklamak için çok sayıda teori öne sürülmüştür. (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13)

Bu mekanizmalar genellikle iki büyük kategoriye ayrılabilir. İlk mekanizma genellikle ilk 3-6 ay içinde oluşan erken spontan iyileşmenin açıklanmasında lokal zararlı faktörlerin rezolüsyonudur. Bu proses lokal ödemin rezolüsyonunu, lokal toksinlerin rezorbsiyonunu, lokal sirkülasyonun düzelmesini, parsiyel olarak hasarlanmış iskemik nöronların iyileşmesini içerir.

2. mekanizma beyin hasarından sonra erken veya geç iyileşmede yer alan nöroplastisitedir. Beyin plastisitesi kavramı yapısal ve fonksiyonel organizasyonu modifiye etmek için sinir sisteminin yeteneğini anlatır. Plastisitenin 2 mantıklı açıklaması yeni sinaptik bağlantıların kollateral tomurcuklanması ve önceden var olan latent fonksiyonel yolların ortaya çıkmasıdır. Plastisitenin diğer mekanizmaları hasarlanmamış ihtiyaç fazlası nöral ağlar tarafından fonksiyonun üstlenilmesini, diaşizisin geri dönebilirliğini, denervasyon süpersensitivitesini ve kesilmiş nöronal aksonların yeniden proksimal dallanmasını içerir. Plastisiteyi

gösteren deneysel kanıtlar çeşitli dış faktörler ile değiştirilebilir. Bunlar farmakolojik ajanlar, elektrik stimülasyonu ve çevresel manipülasyonlardır. Bu fenomen rehabilitasyon uygulamalarının etkinliği için önemlidir. (5,7,10,15)

2.1.13. Sinaptik Plastisite

Beyin fonksiyonlarının lokalize edilmesi görüşü 1861 yılında Broca tarafından ortaya atılmıştır. Ancak fokal bir kortikal hasar sonrası iyileşme ya da fonksiyonel sekelleri açıklayabilmek için lokalizasyon konsepti uygun değildir. 1914 yılında Von Monokow fonksiyonların spontan olarak geriye dönüşünü açıklayabilmek için diasizis terimini ortaya atmıştır. Sinir sistemi kendi içerisindeki ya da çevresel değişikliklere karşı organizmanın adaptif cevabını düzenleyici özelliğe sahiptir.(79)

Nöronal plastisite çoğunlukla sinapsların fonksiyonlarını düzenleyici onların yerini alıcı ve gerektiğinde sinaps sayılarında artma ya da azalmaya yol açarak sinapsların kapasitesini değiştirme özelliği olarak ifade edilmektedir.(79) Plastisite elektrofizyolojik, anatomik ve biyokimyasal parametreleri değiştirerek kaybolan fonksiyonunun restorasyonunun sağlanması olarak açıklanmaktadır. Nöronal plastisite bir hasar sonrası fonksiyonel iyileşmeye organizmanın adaptasyon mekanizmaları ile oluşturduğu cevap olarak ifade edilir. Diğer bir deyişle travma ,çevresel değişiklikler,hormonal düzeyde değişiklikler gibi iç ve dış bozukluklara organizmanın uyum yeteneğidir. Nöronal plastisite gelişim sırasında maksimal düzeydedir. MSS' de sinaptik büyümenin en kapsamlı kanıtları Liu ve Chambers' in kendi omuriliğinde akson filizlenmesini gösterdikleri çalışmalar ile ortaya çıkmıştır. Komşu dorsal köklerin kesilmesinden sonra sağlam kalan köklerden denerve olmuş olanlar içerisinde yeni aksonların filizlendiği gösterilmiştir. Bu reaktif sinaptogenezis cevabını tanımlayabilmek için birkaç faktör üzerinde durulmaktadır(79)

1-Reaktif sinaptogenezis cevabı hasarın başlangıcından hemen sonra başlar ve hasarı takiben bir ay içerisinde büyük çoğunlukla tamamlanır.

2-Reaktif sinaptogenezis genellikle denervasyon proksimaline en yakın aksonlarda görülür.

3-Reaksiyon sadece kısa bir mesafede aksonlarda büyüme ortaya çıkarır.

Raisman(59), rodent septal nükleusunda oluşturulan hasara cevap olarak yeni sinapsların oluştuğuna işaret etmiştir. Halen MSS' de oluşturulan hasara karşı sinaptik replasman ile ilgili yoğun literatür bilgileri vardır. Çalışmalar yoğun olarak rodent hipokampusünde yapılmaktadır. Entorhinal korteksin tek taraflı olarak ablasyonuna cevap olarak sinaptik değişikliklerin görülmesi plastisiteye güzel bir örnektir. Oluşturulan lezyondan bir gün sonra lezyon tarafında granül hücrelerin dendritik uzantılarının 2/3 dış kısmında sinapsların %90' ı kaybolur. Lezyondan sonraki üç günde dentat gyrusta sağlam kalan lifler çok yoğun bir büyümeye girerler. Kontralateral entorhinal kortekste septumda ve CA4' ten orjin alan lifler filizlenerek yeni sinapslar oluşur. Altmış güne kadar yeni sinapsların yenilenmesi tamamlanır. CA4 ve kontralateral entorhinal korteks nöronları tarafından oluşturulan yeni sinapslar fonksiyoneldir. Homolog entorhinal korteks lifleri muhtemelen çıkarılmış olan liflerin yerine geçerek aynı fonksiyonu düzenlerler.

Matür MSS' de hasara uğrayarak kaybolan sinapsların yerine yeni sinapsların büyüyerek fonksiyonel oldukları bilinmektedir.(79) Harap olan sinapsların yerine yeni sinapsların yerleşmesi birkaç haftada görülür ve dejenere olan sinapsların temizlenme oranına paralel olarak yerleşim gösterirler. Bu da bir oluşumun diğerini regüle ettiğini düşündürmektedir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte sinaptik plastisite de azalma olmaktadır. Sinaptik replasman bir kez başladığı zaman aynı genç erişkinlerdekine benzer şekilde devam eder. Aksonal filizlenme seçici olarak hemen daima denerve alan içerisinde ya da bu alana komşu lifler ile sınırlıdır. Genel olarak yeni bağlantıların çoğu uyarıları hasara uğramış alan ile yakın ilişkilidir.(79) Kalan uyarılar hiyerarşik olarak yeniden dağılım gösterirler. Lezyona karşı sinaps oluşmasında anahtar nöron için korunmuş olan total postsinaptik yüzeydir. Her ne kadar filizlenme sağlam ya da güçlü olabilse de matür MSS' de yeniden aksonal büyüme sadece çok kısa bir uzunlukta görülür. Sinaps sayısında saptanabilen değişiklikler sadece bir lezyona bağlı olarak denerve edilen nöronlarda değil parsiyel olarak bağlantıları kesilmiş nöronlara ilişkin olarak da görülür. Böyle bir lezyon beynin her iki tarafında granül hücre dendritik ağacının 1/3 iç kısmını denerve etmez. Bununla birlikte bu alanda lezyon sonrası yirmi dört gün içerisinde

%22' ye kadar sinaps sayısında azalma olur ancak kayıp daha yavaştır. Altmış günde %38' e ulaşır ve yüz yirmi güne kadar normal kontrol değerine ulaşır. Lezyon tarafından sinaps fonksiyonu on günlük bir süre içinde baskılanırken karşı tarafta dönüş birkaç ayı gerektirir.(79,80,81)

Erişkin İnsan Beyninde Sinaptik Büyüme

Yaş ile birlikte bazı kortikal nöronların dendritik uzantılarının daha karmaşık hale geldiği görülür ve bu durum olasılıkla tüm yaşam boyunca onun da büyüdüğüne işaret eder. Hipokampal dentat gyrusta mossy lifleri terminalleri gençlerden ziyade yaşlıların iç moleküler tabakasında çok daha yoğundur. Bu proliferasyon doğal bir büyüme olabilir ya da yaşlanmanın bir sonucu olarak esas piramidal nöronların kaybına bağlı olarak oluşabilir. Böylece hayvan modellerinde elde edilen bu sonuçlar insan beyinde de sinaptik plastisitenin ortaya konmasına katkıda bulunmuştur.(81)

Doğal Sinaps Döngüsü

Sinaps döngüsü bir sinapsın kaybı ve o sinapsın yeniden yerine konulması anlamına gelmektedir. Gelişimini tamamlamış sinir sisteminde sinaps döngüsü devam eden bir durumdur. Organizmanın normal fizyolojik aktivitesi ve hasara yol açmayan bir stimulus tarafından uyarılması sonucu görülür. Doku hasarı olmaksızın yeniden sinaps düzenlenmesi gözlemlendiğinde bir lezyona bağlı olarak ortaya çıkandan ayırt edebilmek için doğal ya da spontan sinaps döngüsü olarak isimlendirilir. Bu olay hem periferik sinir sisteminde hem de MSS' de görülür.

Doğal sinaps döngüsü hamilelik sırasında uterusun adrenerjik innervasyonunda olfaktor sistemde,hipotalamusta,vestibuler nukleus,serebral korteks ve serebellumda da tanımlanmıştır. Spontan aktivite gibi invaziv olmayan bir uyarı beyinin uygun bir alanında sinaps yenilenmesine ya da yeni sinaps oluşumuna yol açabilir. Bir kafese yerleştirilen sadece yeteri kadar su ve besin almasına izin verilen erişkin sıçanların serebellumunda 17 gün boyunca spontan aktivite gibi sürdürülen egzersiz ile purkinje hücrelerinin dendritlerindeki uzantıların sayısında %23 oranında bir artma gösterilmiştir. Benzer sonuçlar genç maymunlarda da elde edilmiştir.(79,81)

Matür Beyinde Sinaptogenezin Süresi

Erişkinde bir hasar sonrası sinaps yenilenmesi yaşlı kişilerde daha belirgin olmak üzere dejenerasyonunun derecesine de bağlı olarak 1-5 gün gerektiren filizlenmenin başlangıcına kadar maksimum düzeyde kontrol edilir. Dejenerasyon ürünlerinin temizlenme oranına bağlı olduğu görülmektedir. Benzer durum doğal sinaps döngüsünde de görülür.(81)

Nöral Plastisitenin Mekanizmaları

1917' de Dunn immatür serebral korteks yapılarının gelişmekte olan korteks içerisine başarılı olarak implante edilebileceğini gösterdi.(38) MSS' de reaktif sinaptogeneziste bir çok konu transplantasyonlar sayesinde açığa kavuşmuştur. Transplantasyonlar MSS plastisitesini test etmede en önemli yöntemlerden biridir. MSS transplantları dokuların klinik etkinliklerini bir travma hastalık ya da genetik bozukluk gibi durumlarda hücre kayıpları olduğu zaman fonksiyonları yeniden düzenlenme kapasiteleri de test eder.(79,80,81)

Doku parçası ya da hücre süspansiyonu şeklinde fetal nöronlar hasara uğramış ya da hasarsız beyine transplante edilebilir. Nörotrofik aktivite hasara uğratılmamış beyinde düşük iken hasara uğramış beyinde daha yüksek oranda bulunmaktadır ve lezyon sonrası 8-10 güne kadar maksimum kapasiteye ulaşır.

Nöronal Plastistenin Moleküler Temeli

Muhtemelen gelişmekte olan ve gelişmiş canlıların sinaptogenezi arasındaki esas farklılık gelişim sırasında sinaps sayısında net bir artış olmasına karşın erişkinde bu işlem esas olarak sinaps döngüsü şeklindedir. Sinaps döngüsü sırasında daha önceki sinapsların mevcut bağlantıları kesilir. Erişkinlerde sinapsların bağlantısının kesilmesi ile ilgili en azından iki işlem gözlenmektedir. Bunlardan birisi uzun bir zaman periyodu içerisinde dejenerasyona uğramış sinaptik sonlanmanın görülmesi, ikincisi ise saatler içerisinde oluşan dejenerasyon ile karakterize olmayan tam olarak geriye dönüşlü pre ve postsinaptik elementler arasına giren glial hücrelerin katılımı ile karakterizedir.(79)

İnvitro olarak sinirin büyümesine yol açan moleküler kapasite hem periferik hem de MSS' de saptanmıştır. Beyinde trofik faktörlerin üretilmesi parsiyel

denervasyon sonrası dramatik olarak artar. Denervasyon invitro olarak lizlenmeyi başlatır ve hem kas hem de beyinde sinir büyüme faktörlerinin üretimini artırır. Beyin hasarı sonrası trofik aktivite zamana bağlı olarak artar.

Son raporlar gangliosidler özellikle Gangliosid M1'in invitro olarak sinir büyümesini artıran bir büyüme faktörüne benzer etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.(82,83)

Ekstraselüler matriks özellikle sinaptik bazal laminasının proteoglikan bileşiği sinir formasyonunu artırıcı olarak dikkat çekmektedir. Kollajenöz olmayan iki esas bileşim fibronektin ve laminin,büyümenin esası için adhezyona aracılık eder. Ek olarak fibronektin periferik nöronlarda sinirin büyümesini artırır. Fakat merkezi sinir sistemi nöronlarında artırmaz. Halbuki laminin santral nöronlarında da sinir büyümesini artırır.(38)

Uzun Süreli Potansiyelizasyon

Sinir sistemindeki plastisite değişikliklerinin bir örneği de uzun süreli potansiyelizasyon (USP) dur.(83) Kısa,bir biri ardına tekrarlayan presinaptik nöron aktivasyonu ile oluşmuş sinaptik iletme verilen yanıtın hızlı bir şekilde gelişme gösteren kalıcı güçlendirilmesidir.

Uzun süreli potansiyelizasyon olarak isimlendirilen bu fenomen beyinde birkaç lokalizasyonda görülür ve hücrel mekanizma bölgeden bölgeye değişkenlik gösterir.

USP' lerin önemli bir yönü hem homosinaptik hem de heterosinaptik mekanizmalar ile aktive edilebilmesidir. Böyle bir mekanizma yeni bir beceri kazanılırken görülen motor öğrenme şekli için açıklayıcı olabilir. (37)

Uzun Süreli Depresyon

MSS' de USP' lerin tersi olarak uzun süreli depresyon(USD) da gözlemlenmiştir. Nöronlar 20mv' dan daha büyük olmayan bir aferent girdi ile kısmen depolarize edildiğinde USD oluşur. (85) Bazı durumlarda beyindeki yolların stimülasyonu sinaptik iletinin uzun süreli depresyonu ile sonuçlanır. USP olduğu gibi sinapsın tipi ve lokalizasyonu stimülasyon paternine bağlı olarak görülür. (86)

Denervasyon Süpersensitivitesi

Bu olay, bir presinaptik nöronun salıverdiği transmittere karşı postsinaptik nöronun aşırı duyarlı hale gelmesidir. Denervasyon aşırı duyarlılığı periferik otonom sinir sistemi ve sinir-kas motor son plak bölgesinde gösterilmiştir ve olasılık ile MSS' de de oluşmaktadır.(86) Nöronlar bir sinaptik inputu kaybettikleri zaman membranları içerdiklere tranmitterlere karşı daha duyarlı olurlar. Denervasyon süpersensitivitesi strok ya da travmaya bağlı beyin hasarlarını takiben fonksiyonların iyileşmesine katılır.(87,88)

Kollateral Tomurcuklanma

Kasın parsiyel denervasyonunu takiben çevresindeki sağlam kalmış aksonlar denerve kas liflerinin reinnervasyonunu sağlayan tomurcuklanma olayını başlatırlar.(90) Bu tomurcuklanmanın mekanizması bilinmemektedir. Hasara uğramış aksonların Schwann hücreleri aksolemmının dejenerasyonu ile bağlantılı olarak süratle çoğalırlar,sinir büyüme faktörü(SBF) reseptörleri artar. (91,92)

Her ne kadar başlangıçta tartışmalara yol açmışsa da kollateral filizlenme MSS' de de görülür; bu ilk kez Liu ve Chambers(72) tarafından kedi omuriliğinde gösterilmiştir.

Visariasyon

Kortikal injüriden sonra istemli motor kontrolün iyileşmesi hakkında erken verilerin izahı temel alındığında;Flourens ve arkadaşları (93)kortikal doku kaybının kalıcı olduğunu beynin diğer bölümlerinin ortaya çıkan davranışsal iyileşme için kayıp fonksiyonları üzerine alması gerektiğini öne sürmüşlerdir. (92)Herman Munk tarafından 1800' de visariasyon görüşü ortaya atılmış ancak visariasyon hipotezinin kullanılabilirliği beyinde iyileşmenin devam ettiği gösterildiğinden beri önemini kaybetmiştir. (93)

Nörotrofik Faktörler

45 yıldan daha uzun bir süre önce bir süre Buecker fare sarkomunu 3 günlük tavuk embriolarına transplante ettiği deneysel çalışmaların sonuçlarını bildirmiştir.

Embriyoların histolojik analizi birkaç gün sonra ince bir şekilde duyuşal ve sempatik ganglionda artış göstermiştir.

Levi-Montalcini ve arkadaşları birkaç yıl sonra Buecker' in bulgularını doğrulamışlardır ve tümörün nöral büyümeyi etkileyen madde içerdiğini ortaya atmışlardır. Bu madde daha sonra izole edilmiş ve sinir büyüme faktörü(SBF) olarak isimlendirilmişlerdir.(92)

SBF' nin normal adullara verilmesi artmış protein sentezi ve nörotransmitter üretiminde artış ile karakterize hipertrofiye neden olur.

Beyin hasarlı hastalarda klinik olarak kullanmadan önce SBF sentezi seviyelerinin ihtimali etkilerini kesin olarak anlamak rehabilitasyonun en önemli ve zorunlu noktasıdır. (93)

Dallanma

İnjüriden sonra başlayan hücreşel olaylar genetik olarak sürdürülür.

SBF' nin salınmasından sonra çeşitli durumlarla karşılaşılabilir.

1-Reseptif alanlar olmadan geriye doğru kısalma

2-Hedef üzerinde uygunsuz sinaps veya

3-Üstüste gelen innervasyon alanı (93)

Rejeneratif Dallanma

Periferik sinir sisteminde çeşitli aksonal proses;injüriden dolayı denerve olmuş alanları spesifik ve fonksiyonel olarak reinerve eden yeni alanda yeniden büyüme ile sonuçlanır.

İnjürinin periferik sinir sisteminde meydana getirdiğı bu sonuçların üstesinden başarı ile gelinir fakat MSS' de aynı sonuçlar başarılı rejenerasyon için majör engeldir. Genellikle oligodendrositler remyelinize olmaz.

Homotipik ve Heterotipik Kollateralizasyon

Homotipik kollateralizasyonda parşiyel olarak hasarlanmış sistemin intakt fiberlerinden aksonlar ileriye doğru ilerler ve dejeneratif fiberler tarafından boşaltılmış sinaptik lokalizasyonları devralır. Heterotopik kollateralizasyonda

hasarlanmış alanlar ilişkisiz orijinal sistemden gelen fiberler boş sinaptik lokalizasyonları devralır. (93)

Sinaptik Mekanizmalar

Bir kez dallanma ortaya çıktığında fonksiyonel sinapslar forme edilmelidir.

Bazı presinaptik ve postsinaptik değişiklikler nörotransmitter formasyonu, aktivasyonu ve depresyonunun regülasyonunda muhtemelen kaybolan fonksiyonların kompensasyonu için düşünülen en önemli mekanizmadır.(93)

Yüzeyel bir bakış ile sinaptik fonksiyonda bazı değişiklikler beyin injürisinde önemli faktörler olarak görünmeyebilir.(92)

2.1.14. Klinik İlişki

Akut felçli hastalarda yapılan gözlemlerin fizyopatoloji ve tedavi girişimi anlayışına önemli katkıları olmuştur. İskemik felci izleyen ilk bir kaç gün içinde akut iskemik arteryel hipertansiyon sıklığı artar. (92) Bu otoproteksiyonun bozulduğu dönemdir. Sistemik arter basıncının azalması özellikle enfarktüs civarındaki beyin bölgelerinde olmak üzere serebral kan akımını azaltacaktır. Serebral kan akımındaki bu azalma enfarktüsün genişlemesini sağlamak için yeterli olabilir.

Günümüzde çok sayıda araştırma akut iskemik felci izleyen dönemde oksijenlenmeyi düzeltme yöntemlerinin geliştirilmesine adanmıştır. Hepsinin sonunda genel klinik uygulamada kullanılmak üzere hemodilüzyon retrograd venöz perfüzyon ve tromboliz etkin bir incelemeye alınmıştır.(39)

Memeliler beyin hasarı sonrası ortaya çıkan fonksiyonel kayıplarda anlamlı bir iyileşme kapasitesi gösterirler. Her ne kadar iyileşme fonksiyonel kaybın tam olarak geri dönmesi ile sonuçlanmasa da organizma beyin hasarını takiben kaybolan bazı fonksiyonlarını yeniden kazanabilme özelliğine sahiptir. Bir hasar sonrası optimal düzeyde iyileşme fonksiyonunu kaybetmiş olan nöronların yerine konması;hasara uğramış aksonların rejenerasyonu ve kaybolmuş olan tüm sinaptik bağlantıların restorasyonunu gerektirmektedir.(76) Çok sayıdaki deneysel çalışmalar santral sinir sistemi hasarını takiben fonksiyonel iyileşmenin hasarın olduğu zaman ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Erken dönemde görülen beyin hasarı hem

insanlar hem de hayvanlar için bir avantajdır. Çünkü santral motor ve duysal reorganizasyon görülür. (77,78) MSS' de çok az oranda rejenerasyon olsa da bir hasar sonrası sağlam kalmış nöronlar spontan iyileşme olarak isimlendirilen fizyolojik ve morfolojik değişikliklere uğrarlar. (76)

Beyin hasarını takiben görülen fonksiyonel iyileşmenin nasıl olduğunu açıklayabilmek için çok sayıdaki kavramsal taslak ve biyolojik mekanizmalar hakkında çok şey söylene de nadir olarak kavramsal taslak ve biyolojik mekanizmalar arasında nedensel bir ilişki kurulabilmektedir.(38)

İnme ya da travma gibi MSS' de hasar oluşturan olayları takiben bazı nöronlar ölürken bir kısım nöronlar da aksotomiye uğrarlar. Sinir sistemi davranışsal fizyolojik ve anatomik olarak ortaya çıkan kayıplar için çok üst düzeyde olmasa da bir uyum içine girer. Bu kayıpların hiçbiri diğerinden bağımsız değildir. Uzun bir süredir santral sinir sistemi nöron ve sinapslarının yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler ile nöral transmisyonun etkinliğini değiştirecek dinamik bir potansiyele sahip olduğu bilinmektedir.(79)

Bir hasar sonrası nörofizyolojik fonksiyonlar beyindeki iç bağlantılar nedeni ile yeni durumlarına süratle uyum gösterirler. Merzenich ve arkadaşları bir parmağın kesilmesi ya da anesteziye edilmesine takiben parmağın korteksteki duysal projeksiyonunun süratle sağlam olan komşu alanların korteksteki duysal alanları içerisinde adapte olduğunu göstermişlerdir. Bu durum olaydan sonra 1 saat içinde gözlenebilir. Herhangi bir stimülasyon ya da uzun süren bir deneyimi gerektirmez. Bu durum erken plastik değişiklikleri içeren nöronal morfoloji ya da sinaptik etkide değişiklik olmadığını düşündürmektedir.(88,92)

Duysal representasyondaki böyle erken değişikliklerin en uygun açıklaması korteksin intrinsek devreleri ile ilişkilidir. Talamakortikal duysal relay nöronların her biri ortalama 1mm yarıçaplı bir alanda kortikal nöronlara projekte olurlar. Somatosensoryel korteks içindeki rekürren inhibitör bağlantılarda korteksin bir alanına eksitator girişlerin ortadan kaldırılması 1 mm yarıçaplı korteksin bu komşu alanlarındaki inhibisyonu ortadan kaldıracaktır.(38)

2.2. Terapötik Egzersizler

Fiziksel engellilik oluşturan sorunların önlenmesi veya tedavisi amacı ile kişinin hareketliliğini sağlamaya yönelik ve kişinin fonksiyonlarında artışın hedeflendiği egzersizlerdir.

Fiziksel tıp ve rehabilitasyon alanında egzersiz en çok kullanılan tedavi yöntemlerinden birisidir. Hastanın terapötik egzersiz öncesi değerlendirilmesi, fonksiyonel yetersizliğini belirlenmesi, bu yetersizliğin anatomi ile ilişkisinin saptanması ve kinezyolojik inceleme gereklidir. Belirlenen gereksinimlere göre egzersiz programları oluşturulur.

Terapötik egzersizlerin hedefleri bireyin hareketliliği ve esnekliğini, kas kuvvetini dayanıklılığını, koordinasyonu ve becerisini geliştirmektir. Egzersiz tedavisini temel dayanağı organizmanın yüklenmeye olan uyumudur. Aşırı yüklenme prensibine göre organizmaya veya dokuya yüklenme arttırıldıķça uyum artacak ve hedeflenen gelişme elde edilecektir.

Hareket sistemini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen her türlü hastalıkla ilişkili rehabilitasyon programında yer alan, farklı ve hastalığa özgü terapötik egzersizler söz konusudur.(94)

2.2.1. EHA Egzersizleri

Eklem hareket açıklığı(EHA) egzersizleri:Eklem hareket açıklılığını kas, tendon, ligamanlar, eklem kapsülü gibi eklemi çevreleyen yumuşak dokular ve eklemi oluşturan kemik yapılar belirler. Normal EHA kişisel farklılıklar gösterebilir. Kadınlarda erkeklere göre daha fazladır ve yaşla birlikte azalır. (94)

EHA' yı etkileyen kas içindeki ve eklem çevresindeki bağ dokusunun kısılma ve gevşeme özelliği olmamakla birlikte uzamasına izin veren plastik özelliği vardır. Uzun süreli immobilizasyon hastalık veya travma sonucu ortaya çıkan inflamasyon, ödem spastisite, ağrı, paralizi ve atel gibi cihazların uygulanması ile eklem hareketinin kısıtlanması gibi durumlarda kontraktür ve eklem hareketlerinde kısıtlılık gelişir. Eklemde daha gevşek yüzündeki bağlarda ve tendonlarda kısılma olur.(95)

Sinovyal eklemlerin yeterli hareketi ve eklem çevresindeki yumuşak dokuların esnekliği normal fonksiyon için gereklidir. Hareket kısıtlılığı özellikle ambulasyon kendine bakım aktiviteleri gibi fonksiyonel aktiviteleri engellediğinde veya bası yaraları gibi komplikasyonlara yol açtığında önemlidir.(94)

Sağlıklı kişilerde normal EHA günlük aktiviteler ile korunur. Sistemik hastalığı nedeni ile uzun süreli hareketsiz kalan kişilerde inflamatuvar veya dejeneratif eklem hastalığında lokomotor sistem travması nöroloji ve müsküler sistem hastalıklarında özel germe egzersizleri uygulamaksızın kas güçlendirme ve dayanıklılık egzersizleri yapan kişilerde ve sporcularda EHA' nın korunmasına yönelik egzersizlerin uygulanması gereklidir. Bağ dokusu değişikliklerinin oluşmaması için eklem hareket açıklığı boyunca günde 5-10 defa yavaş ve kontrollü bir şekilde hareket ettirilmesi yeterlidir.

Hastanın kas kuvvetine,paralizi olup olmasına ve var olan kontrendikasyonlara göre EHA egzersizleri aktif,pasif veya aktif yardımcı olma üzere;terapist,hemşire,sağlık personeli veya hastanın kendisi tarafından yapılabilir. (94)

EHA egzersizleri:

- 1.Eklem hareketinin anatomik planlarında
- 2.Kasın uzaması doğrultusunda
- 3.Farklı planlarda birleşik hareket kalıpları şeklinde
- 4.Günlük yaşam aktivitelerinde yer alan fonksiyonel hareket paternleri şeklinde uygulanabilir.(96)

Pasif EHA egzersizleri;hasta vücut segmentlerini hareket ettiremeyecek durumda ise ya da hareket ettirmesi istenmiyor ise yapılır. Genellikle koma,paralizi,inflamasyon,akut travma ve ağrı varlığında uygulanır. Amaç eklem ve yumuşak doku hareketliliğini sağlamak kontraktür oluşumunu engellemek kasın mekanik elastisitesini korumak dolaşıma yardımcı olmak EHA sınırlarını saptamak eklem stabilitesi ile kas ve yumuşak doku elastisitesini belirlemektir. Pasif EHA kas atrofisini engellemez ve kas kuvveti ve dayanıklılığında artış sağlamaz. Hareket

ettirilecek bölge iyi kavranmalı sabit kalacak bölgeler yeterli şekilde desteklenmelidir. Genellikle hareket venöz ve lenfatik dönüşü yardımcı olmak için distalden proksimale doğru yapılmalıdır. Ancak nörolojik hastalarda klasik iyileşme paterni doğrultusunda yani proksimalden distale doğru hareket yaptırılır. (94)

Aktif Yardımlı EHA Egzersizleri

Hasta aktif olarak kısmen veya tamamen hareket edebiliyor ise ve kontrendikasyon yok ise pasif EHA egzersizleri ile aynı amaçlar ile uygulanır. Ayrıca harekete katılan kasların elastisitetleri ve kasılabilirliklerini korumak,duyusal geri dönüşü sağlamak,dolaşımı artırmak ve tromboemboliyi önlemek kas aktivitesinin ve kas kuvvetinin artırılması gibi avantajları vardır. Kas kuvveti 2-3/5 değerinde ise aktif yardımlı EHA sırasında elle direnç verilerek kas kuvvetinde artış da sağlanabilir. Ancak sadece uygulanan hareket paterni ile ilgili koordinasyon ve kuvvet artışı sağlanır. Hasta yatak istirahatinde ise kan dolaşımında azalma, kemik mineral kaybı,kalp ve solunum fonksiyonlarında azalma gibi yan etkilerin önlenmesine de katkısı olabilir.(94,97)

EHA Egzersizlerinin Kontrendikasyonları

1. Tendon,ligaman ve kas yırtığının erken dönemi
2. İyileşmemiş kırık
3. Tendon,ligaman,sinir,kas,kapsül veya cildin cerrahi onarımından hemen sonra
4. Derin ven trombozu
5. Bazı görüşlere aktif heterotopik ossifikasyon varlığı (94)

2.3. Görüntüleme Yöntemleri

2.3.1. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

Beyin perfüzyon SPECT' i insan beyninde fizyolojik ve fizyopatolojik bulguların noninvaziv çalışılmasına izin veren fonksiyonel nörolojik görüntüleme tekniğidir.(107)

Uygun tekniklerin kullanımı ile beyin perfüzyon SPECT' i hastaların tedavi potansiyeli için bilgi sağlar. SPECT tanıda,terapötik tedavide ve hastaların takip edilmesinde klinik öneme sahiptir.(108)Nörolojide esas olarak serebral perfüzyonu değerlendirmede kullanılır. (109)

Beyin SPECT' i beyin dokusunun perfüzyonu ve metabolik durumu hakkında bilgi vermesi yanında BT ve MR ile elde edilemeyen bilgiler veren noninvaziv bir yöntemdir. (108)

SPECT bölgesel serebral fonksiyonların belirlenmesinde sensitiftir. Vasküler,tümoral veya travma gibi farklı sebeplerden dolayı oluşan beyin hasarları nöral impulsları bozabilir ve diğer serebral bölgeler ile ilişkinin kesilmesine neden olabilir. SPECT stroktan sonra meydana gelen serebral iskeminin belirlenmesini ve strok hastalarının sonuçlarının tahmin edilmesini sağlar.

SPECT serebral perfüzyon devamı konusunda seçilecek tedaviye yardımcı olabilir. (108,100)

SPECT' in özel medikal cerrahi (109,110) ve nöroradyolojik durumlar tarafından indüklenen değişikliklerin monitörizasyonunda kullanışlı bir teknik olduğu bildirilmiştir. (111)

SPECT anatomik olarak korunmuş alanlarında fonksiyonel anormalliklerin izlenmesinde seçilecek tekniktir. (110,111)

2.3.2. Görüntüleme Sırasında Kullanılan Radyofarmasötikler

Çeşitli farmasötikler beyin perfüzyon SPECT' i için kullanılırlar.(111) En sık kullanılanlar, Xenon(Xe),Iyot ile işaretlenmiş aminler ve teknesyumla işaretlenmiş

hexamethyl propylene amine oxime (HMPAO) ve ethylcysteinate dimer' dir. Bu bileşik enjekte edildikten 2 dk sonra pik beyin aktivitesine ulaşır, en az 2 saat boyunca tutulumda değişme olmadan kalır. Fiksasyon anından sonra beyin kan akımı hızında ortaya çıkan değişimlerden bağımsızdır. Bu yüzden SPECT çalışmasında görüntüler daha iyi elde edilir. Beyin SPECT' i noninvaziv bir inceleme olup beyin dokusunun perfüzyonu ve metabolik durumu hakkında BT ve MR ile elde edilemeyen bilgiler verir. (108.111)

HMPAO invitro en azından 4 saat sabit kalır. Enjekte edilen dozun 2-3% ' ünü beyin alır. Beyinden 15 dakika içinde %12-25' i atılır. %50' si karaciğer, %40' ı böbrekler ile atılır. Hedef organlar lakrimal glandlar ve safra kesesi duvarıdır. Gri cevher, beyaz cevher oranı 2-3/1' dir. (108.120)

SPECT çekimi sırasında beyin hemisferleri arasındaki asimetrilere dikkat edilmelidir. Baştaki duruş bozuklukları asimetriye neden olabileceğinden görüntüleme sırasında başın hareket etmemesine dikkat edilmelidir. (111)

2.3.3. Perfüzyon Anomalilerinin Özellikleri

Beyin SPECT görüntülerindeki perfüzyon anormalliklerini: beyin perfüzyonunda azalma (radyofarmasötüğü az tutma), yokluk (radyofarmasötik tutumu yok) veya artma (radyofarmasötik tutulumunda artma) olarak sınıflandırabiliriz. Hipo ve hiperperfüzyon etyolojisi pür vasküler olabilir veya serebral disfonksiyon ile ilişkili olabilir. Beyindeki perfüzyon farklılıkları vasküler beslenme alanları, diaşizis paternini, demansı ve temporal lob epilepsisini düşündürür.

SPECT supratentoryal infarktı CT ile görüntülenenden daha önce gösterir. SPECT kortikal strokun iskemik penumbrasını belirler ise iskemik beyin için en etkin tedavi bulunabilir ve bölgesel kan akımındaki değişiklikler ölçülerek terapinin etkinliği değerlendirilebilir. Asemptomatik hastalarda bölgesel kan akımında azalma erkenden belirlenir ise SAK' lı hastalarda sonuç değişebilir. (112)

3. HASTALAR VE METOD

Çalışmaya 8 hasta,13 kontrol olmak üzere toplam 21 kişi alındı. Hasta grubu 2 erkek 6 kadın kontrol grubu 4 erkek 9 kadından oluşuyordu.

Hastalar inmenin akut döneminde(ilk üç hafta içinde) tedaviye alındı. Strok hastalarından birisi exsitus nedeni ile,diğeri de egzersiz programına devam etmediği için çalışmadan çıkarıldı. Hastaların 2' si sağ 6' sı sol hemiplejikti.

Çalışmaya alınan 13 kontrolden 3 tanesi egzersiz programına düzenli olarak devam etmediklerinden çalışmadan çıkarıldılar.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümü sağ elini kullanıyordu.

Çalışmaya alınmaya kriterleri:

- (a) NIH strok skalasına(113) göre belirlenen kontrlateral hemipareziye neden olan ilk kez subkortikal iskemik strok geçirmesi (Brotl ve arkadaşları 1989)
- (b) Duyusal kayıp olmadan pür motor defisit
- (c) Önceden duyusal ve motor defisite yol açan inmesi olmama
- (d) Diğer nörolojik veya psikiyatrik hastalıkların belirtisi veya hikayesi olmaması

Dışlama kriterleri NIH Strok Skalası sorgulamasına göre belirlendi:

1-Bilinç seviyesinde bozulma (sorular 1a,1b,1c:herhangi biri >0)

2-Afazi(soru 9:skor>2)

3-İhmal(soru 11;skor>2)

Hastalarda spastisite veya eklem kısıtlılığının belirtileri yoktu. İğne batırma,hafif dokunma ve proprioseptif fonksiyon gibi duyusal modaliteler tüm hastalarda intaktı. Beynin BT ve/veya MR görüntüleri strokun lokalizasyonunu ve tipini belirlemek için tüm hastalarda yapıldı. Tüm kontrol grubu nörolojik veya psikiyatrik hastalık hikayesi olmayan sağlıklı gönüllülerdi. Tüm hastaların ve gönüllülerin olurları alındı.

İnmeli hastalara yaptırılan egzersizler ; tekrarlayan pratiklerin ve birbirine bağımlı hareketleri ve beceri hareketlerini kontrol eden bölünmüş nöral sistemlerin karşılıklı işlerliği hakkında gelişmekte olan teorilerin ortaya çıkışının sonucu olarak motor becerilerin kazanılmasını içerir.(124)

Egzersizler her iki gruba da bireysel olarak 2 haftalık periyotta 50 dakika süren seanslarla 4 günlük tedavi halinde aynı fizyoterapist tarafından yaptırıldı.

Kontrol grubunda pasif egzersiz sağ ekstremiteye;inme grubunda ise hemiplejik veya hemiparezik üst ekstremiteye yaptırıldı.

SPECT Çalışması

Birinci çekimden 10 dakika önce hastalara 20mCurie ^{99m}Tc-HMPAO İV yol ile enjekte edildi. Enjeksiyondan 10 dakika sonra hasta çekim masasına yatırıldı ve çekim 30 dakika içerisinde bitirildi.

2 haftalık egzersiz programından sonra yapılan 2. çekimde ise hastalara enjeksiyondan 20 dakika önce egzersize başlandı ve 20 dakikanın sonunda egzersize devam edilir iken egzersiz yaptırılmayan koldan İV yol ile HMPAO enjekte edildi ve hastalar çekim masasına alındı. Picker Prism 1500 model Lehr kolimator takılı,tek başına dönebilen gama kamera kullanılarak her biri 30 saniyelik 6 derecelik açılar ile,60 frameden oluşan toplam 360 derecelik SPECT görüntüleri elde edildi. Veriler 128x128 matriks kullanılarak bilgisayara kaydedildi. Backprojeksiyon yöntemi ile “Wien filter kullanılarak yapılan rekonstrüksiyon sonucu transvers kesitler oluşturuldu (Şekil 5). Oblik transvers,sagittal ve koronal kesitler 4”pixel”(7-7,5mm) kalınlığında alındı (Şekil 6). Yapılan kantitatif incelemede parasentral lobulustan geçen oblik transvers görüntü üzerinde santral sulkus ön ve arka kısmı ile beynin frontal ve geri paryetooksipital bölgeleri içeren sağ ve sol hemisferlerin 1/3 ön,orta ve arka korteksini içeren 6 ilgi alanı(ROI:region of interests) çizildi (Şekil 7).

Serebellumda belirlenen 2 ilgi alanının ortalama değeri ise referans olarak alındı(Şekil 7) Bu alanların her birinin ayrı ayrı “count/pixel” (c/p) değerlerinin her biri ayrı ayrı olmak üzere referans olarak kabul edilen ortalama serebellar korteks değerine oranlandı.

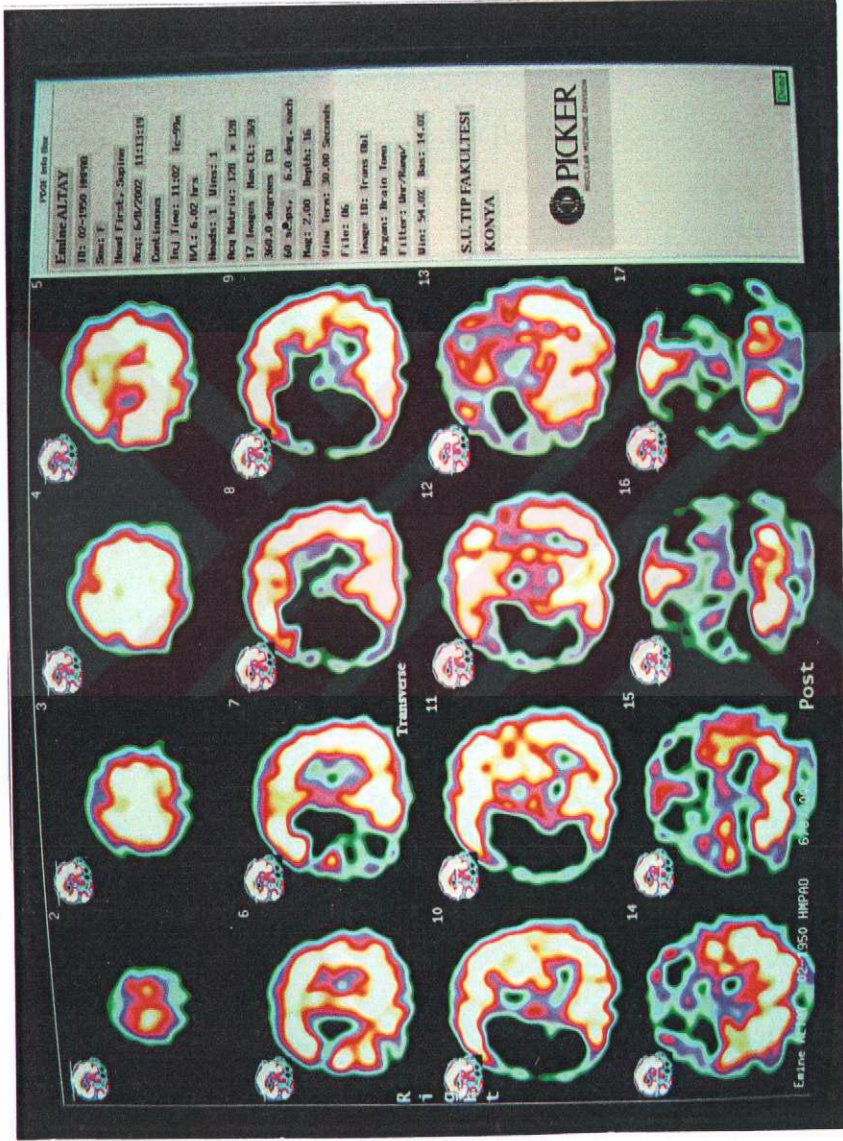
Motor homonkulusta en fazla yer kaplayan el ve parmak alanları içeren her iki lobulus parasentralis kesit alanlarına alınmıştır.

Hiçbir hastada serebellumda patoloji tespit edilmediğinden serebellum referans ilgi alanı olarak alınmıştır.

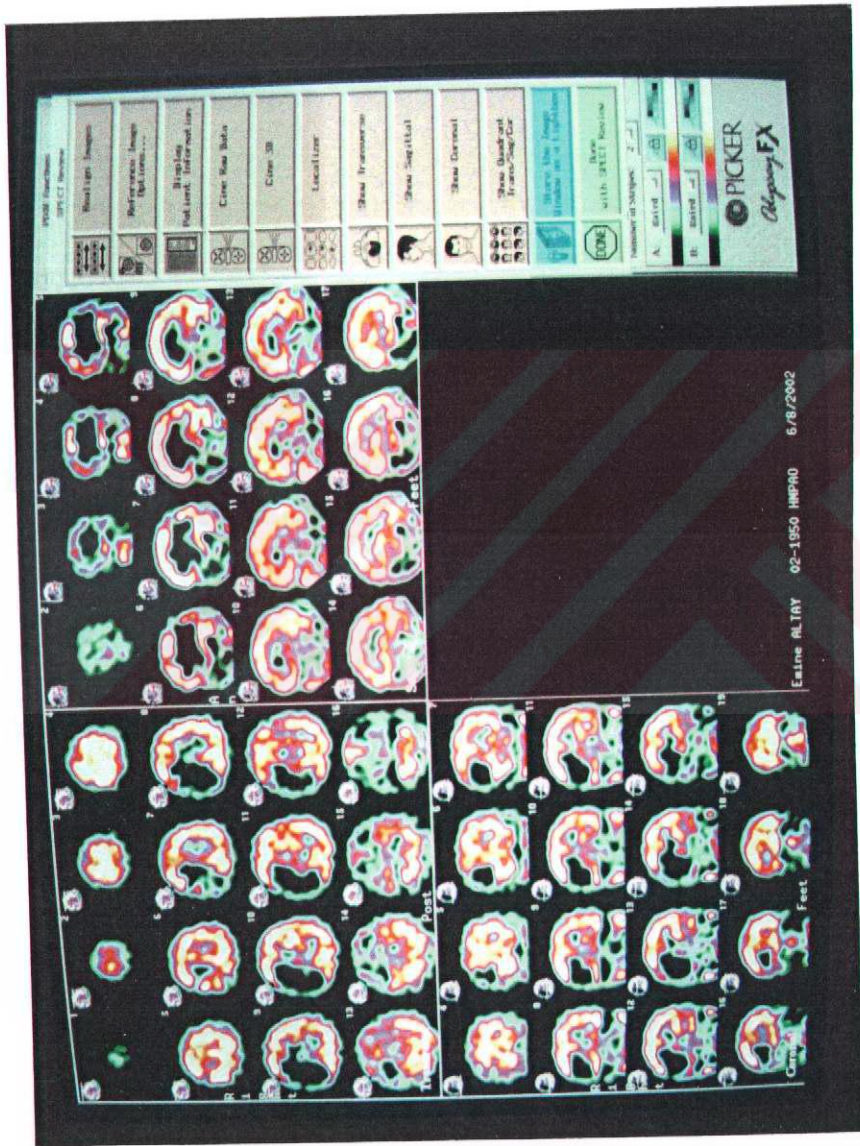
İskemili bir hastanın transvers kesitleri ve ilgi alanları çizimleri (**Şekil 8**) ve (**9**)'da gösterilmiştir.

İstatistik Çalışmaları

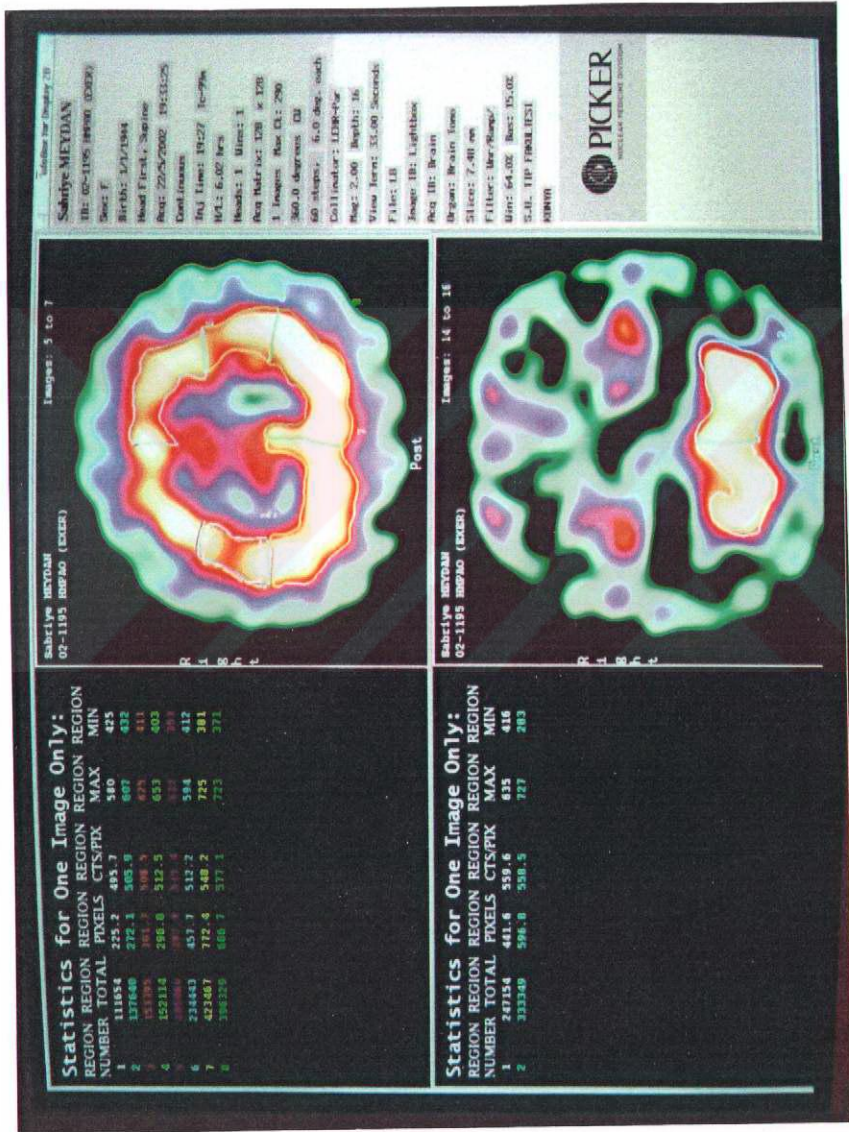
SPSS for Windows bilgisayar programı ortamında SPECT çalışması ile elde edilen c/p değerlerinin ortalama standart sapmaları alınarak Wilcoxon eşleştirme testi ve Mann-Whitney-U testleri ile yapıldı.



Şekil 5



Şekil 6.



Şekil 7

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması $65,6 \pm 2,6$ kontrol grubunun ise $66,1 \pm 1,3$ ' tü. Hastaların demografik özellikleri ve lezyon tarafları Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2

	Yaş ort.	E	K	Sağ	Sol	Hasta Sayısı
Hasta	$65,6 \pm 2,6$	2	6	2	6	8
Kontrol	$66,1 \pm 1,3$	9	4	13	0	13

Tedaviden önce SPECT sırasında hastalardan 3'ü üst ekstremitelerinin distal bölümlerini veya ön kolunu hareket ettiremiyordu. 3 hastada üst ekstremitenin istemli kontrolü yeniden iyileşti. Her bir SPECT görüntülemesi arasında 2 haftalık bir süre vardı.

Tüm normal kontrol hastaları her iki SPECT çalışması sırasında 0 NIH strok skalası skoruna sahipti.

İnmeli hastaların 2 haftalık egzersiz öncesi ve sonrası NIH strok skalası değerleri Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 3. İnmeli Hastaların NIH Strok Skalası Değerleri

	Egzersiz Programı Öncesi	Egzersiz Programı Sonrası
Hasta 1	6	4
Hasta 2	11	7
Hasta 3	6	5
Hasta 4	3	2
Hasta 5	3	2
Hasta 6	14	9
Hasta 7	7	Çalışma dışı
Hasta 8	6	Çalışma dışı

Kontrol grubunun c/p oranları Tablo 4` de verilmiştir.

Tablo 4.

Kontrol Grubu

Kontrol	Sağ		Sol	
	Egzersiz Öncesi	Egzersiz Sonrası	Egzersiz Öncesi	Egzersiz Sonrası
Kontrol 1	0,87	0,84	0,85	0,84
Kontrol 2	0,90	0,86	0,94	0,91
Kontrol 3	0,83		0,80	
Kontrol 4	0,89		0,83	
Kontrol 5	1,00	0,89	1,00	0,90
Kontrol 6	0,94	0,83	0,89	0,97
Kontrol 7	0,86	0,78	0,85	0,82
Kontrol 8	0,91	0,83	0,90	0,85
Kontrol 9	0,88	0,85	0,89	0,86
Kontrol 10	1,03	1,00	0,93	1,00
Kontrol 11	0,93	0,87	0,94	0,97
Kontrol 12	0,85		0,84	
Kontrol 13	1,06	0,94	1,06	0,88
Ortalama	0,92	0,87	0,90	0,90
Standart Sapma	0,71	0,62	0,73	0,62
Wilcoxon Testi	z: -2,81 p: < ,01		z: -0,816 p: < 0,41	

Normal grupta sağ ekstremiteye yaptırılan egzersiz sonucunda bazal değerlere göre sol beyin hemisferinde parasentral lobulustaki kan akımında anlamlı artış görülmüştür. ($p < 0,1$)

Normal grupta sağ ekstremiteye yaptırılan egzersiz sonucunda beyin sağ hemisferinde parasentral lobulustaki kan akımında artış anlamlı değildir. ($p < 0,41$)

Hasta grubunun c/p oranları Tablo 5' te verilmiştir.

Tablo 5.

Hasta	Sağ		Sol	
	Egzersiz Öncesi	Egzersiz Sonrası	Egzersiz Öncesi	Egzersiz Sonrası
Hasta 1	0,88	0,86	0,82	0,77
Hasta 2	0,53	1,00	0,94	0,84
Hasta 3	1,07	0,66	0,92	0,89
Hasta 4	0,91	0,85	0,90	0,77
Hasta 5	0,98	0,81	0,99	0,90
Hasta 6	0,77	0,54	1,08	0,71
Hasta 7	0,86		0,89	
Hasta 8	1,00		0,98	
Ortalama	0,87	0,79	0,94	0,81
Standart sapma	0,17	0,16	0,78	0,75
Wilcoxon Testi	Z: -0,943 p: 0,35		z: -2,20 p: < ,05	

Hasta grubunda yaptırılan egzersiz sonrasında her iki beyin hemisferinde parasentral lobulusta artış bulunmuş ancak yalnızca sağ beyin yarım küresindeki parasentral lobulusta anlamlı artış tespit edilmiştir. ($p < 0,05$)

Gruplar arası yapılan karşılaştırmada ise yalnızca sol beyin yarım küresinde artış anlamlı olarak tespit edilmiştir. ($p < 0,05$)

Sağ hemisferde olan kan akımı artışında ise gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir.

Gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 6' da verilmiştir

Tablo 6.

Gruplar Arası Karşılaştırma Test Sonuçları

Gruplar Arası Karşılaştırma	Kontrol grubu		Hasta Grubu		Mann Whitney – U- Testi	
	Ort.	Std.Sap.	Ort.	Std.Sap.	Z	p
Sağ egz öncesi	0,92	0,71	0,88	0,17	-.290	0,772
Sağ egz sonrası	0,87	0,62	0,79	0,16	-1,033	0,301
Sol egz öncesi	0,92	0,73	0,94	0,78	-1,126	0,260
Sol egz sonrası	0,90	0,62	0,81	0,76	-1,958	0,05

5. TARTIŞMA

Serebrovasküler olay,dünyada en sık karşılaşılan ve en ciddi seyirli hastalıklardan biri olup kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sıklıkta ölüm nedenidir.(1,2,3)

Hemipleji her yıl milyonlarca kişinin sakat kalması nedeni ile halen önemini korumakta ve ileri yaşlarda görülen özürülük nedenleri arasında beşinci sırada yer almaktadır. Günümüzde sağlık alanındaki gelişmeler sonucu yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak toplumdaki inmeli insanların sayısı artmaktadır. Bu nedenle tüm dünyada rehabilitasyon ile ilgili gelişmeler ve incelemeler devam etmektedir.

Beyin infarktı çoğu kez iskemi ya da kanamaya bağlıdır. İnmenin en sık görülen bulgusu lezyonun yeri ve yaygınlık derecesine göre hemipleji ya da hemiparezidir ve beraberinde damarsal yapıda lezyon vardır. (38)

Bu çalışmada SPECT görüntüleme ile el parmak egzersizlerinin infarkt sonrası uygulama döneminde beyin aktivasyon paternine etkisi incelenmiştir.

Biz hem sağlıklı hem de inmeli bireylerde egzersiz öncesi ve sonrası çekilen SPECT görüntüleri arasında beyin kanlanması miktarı arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulduk. İnmeli ve kontrol grubundaki kişilerin Carey ve ark. yaptıkları SPECT örneklerinde gözlenen beyin aktivasyonunun stabilitesi bu metodolojinin önemli özelliğidir ve hastalarda bir dizi fonksiyonel görüntü bulgularının yorumuna rehber olabilir.(115)

Bu çalışmaya dahil edilen 3 hastanın yoğun flask hemiplejisi vardı ve çalışma kapsamı süresinde herhangi bir aktif ön kol hareketini yapma becerileri yoktu. Biz bu nedenle hastaların motor becerilerinden bağımsız olan ve beyinde aktivasyona neden olan pasif el parmak hareketlerini seçtik.

Roland ve Larsen ' in yaptığı çalışmada;duyusal aferentler tekrarlı el parmak fleksiyon ve ekstensiyon hareketleri yapan hastalarda lidokain ile bloke edildiğinde bölgesel serébral kan akımı cevabı presentral motor el alanlarında devam etmiş fakat presentral artış uzun süreli olmadığı bulunmuştur,(116) bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ile uyumlu idi.

El vibrasyonu veya clin duyuşal sinirlerinin direkt stimülasyonu sensoriomotor kortekste beyin serebral kan akımı oranında artışı ortaya çıkarmıştır. (117)

Fazla bilgi olmamasına rağmen bazal ganglion ve talamusun motor işlevi sırasında aktive edildiğı gözlenmiştir.(118) Bu bulgu klinik gözlem açısından ilginçtir. Çünkü stroklu hastalarda sıklıkla intakt ipsilateral kortikospinal projeksiyonlara bağı olduğu düşünölen omuz kaslarının fonksiyonları kısmen kurtulur.(117)

Xe' nin intrakarotid verilmesi ile hastalar işaret parmağına fleksiyon ve ekstensiyon yaptırırken görüntöleme sırasında ve parmak hareketlerinin kompleks dizisinin aktüel performansı sırasında elde edilen sonuçları karşılaştırmışlar ve motor korteksin kontrlateral el alanı el hareketi sırasında aktive edilmiştir. (118)

Raichle, kompleks hareketleri daha hızlı sıklıkta ve tüm tutulmuş parmaklara yaptırmıştır ve daha büyük bir cevap daha fazla bölümünün tutulmasını ve beyin kan akımı hızında gözle görölebilir değışik olacağını ummuştur. Oysaki basit hareketler ile bölgesel kan akımında artış elde edilmemiştir. Hem basit hem de kompleks işler sırasında suplementer motor alanın katılımını sonradan doğırulamıştır. (116)

Colebatch ve ark. ve Fox ve ark.ının yaptığı çalışmada premotor korteksin kontrlateral ekstremitenin hem basit hem de çok hem çok kompleks hareketleri sırasında aktive edildiğini bildirmişlerdir. (116)

Bizim çalışmamızda da el parmaklarına yaptırılan kompleks hareketler sırasında karşı beyin hemisferinde parasentral lobulusta kan akımında artış izlenmiştir.

Klinik iyileşmeden önce hemiplejik stroklularda beyin aktivasyonunun bu paterni şiddetli olarak etkilenmiş strok hastaları ile ilişkili çalışmalarla elde edilenler ile de desteklenmiştir. (119)

Biz kontrol grubu ile karşılaştırıldığında inmeli hastalarda beyin aktivasyonunun farklı paternlerini bulduk. Ekstremitte egzersizinden sonra beyin ilgi alanları inmeli hastalarda bilateral parasentral lobulusta (premotor alanda) güçlü aktivasyon gösterdi.

Sensoriomotor korteks aktivasyonları aynı alan içinde hücrelerin farklı popülasyonunda proprioseptif informasyonun incelenmesi ile geniş olarak sağlanan bu aktivasyonu akla getiren normal örneklerde pasif ve aktif ön kol hareketleri esnasında hemen hemen aynıydı. (120)

Bir çok rehabilitasyon tekniği yeni motor becerilerin elde edilmesi için proprioseptif feedbacke güvenir. Örneğin deneysel kortikal lezyonlardan sonra erişkin baykuş ve sincap maymunlarının tekrarlayan taktil parmak stimülasyonu primer duysal korteksteiki parmak alanlarının genişlemesi ile birleştirilen motor fonksiyonun önemli miktarda iyileşmesine neden olmuştur.(121) İnsanlarda basit, istemli,tekrarlayan başparmak hareketlerinin özel uyarlanmış egzersizini uygulama hareketinin kinematik detaylarını kodlayan başparmağın kortikal reprezentasyonunun reorganizasyonunu ortaya çıkarmıştır.(122)

Treadmill egzersizi sırasında tekrarlayan pasif bacak hareketleri hemiplejik yürüyüşün rehabilitasyonu ile başarılı olarak birleştirilmiştir.(123) Bizim egzersiz protokolümüz paretik ekstremitenin tekrarlayan pasif egzersizlerden meydana gelen duysal feedbackin artırılmasını içerir.

Pasif el parmak hareketleri sırasında sensoriomotor korteksin aktivasyonu daha önceden var olan bağlantıların güçlenmesini indükleyen uygulamadan sonra kolaylaştırılabilmiştir. Son zamanlarda kontrlateral sensoriomotor korteksin artmış aktivasyonu hemiparetik strok hastalarında ardarda yapılan fMRI çalışmasında motor iyileşme esnasında gösterilmiştir. (124)

Normal el hareketleri ipsilateral serebellum ve bilateral suplemer motor alanlarda olduğu gibi çeşitli kontrlateral serebral yapılarda da aktivasyon oluşturur. Stroktan sonraki iyileşmeden sonra çeşitli alanlar parmak hareketleri sırasında sensoriomotor ve premotor korteks insula ve serebellumu da içeren alanlar bilateral olarak aktive edilmiştir. Böylece ipsilateral motor yollar fonksiyonun iyileşmesinde rol oynayabilir. Stroktan sonra el parmak hareketleri esnasında hastalarda bölgesel kan akımı cevapları ilave ipsilateral ve kontrlateral beyin bölgelerini de içermiş ve aynı zamanda hem karşı hem de aynı taraf hemisferde aktivite artışı çeşitli motor yapılarda normal hastalardan daha büyük olmuştur.(125)

Yapılan çalışmalar sonucunda iyileşen hastaların basit motor işleri yapmaya çok kompleks mekanizmaları kullanmaya başladıkları ortaya atılmıştır. Bu çalışmalar beyin hasarından sonra fonksiyonel plastisite ve reorganizasyon için potansiyel olduğunu göstermiştir.(128) Aksine kontrol grubundaki hastalar anlamlı kontrilateral aktivasyon alanları göstermedi. Egzersiz programından sonra inmeli hastaların NIH strok skalası değerleri azalma gösterdi. Strok grubundaki hastaların başlangıçtaki motor bozukluklarının dereceleri birbirine benzerdi ve demografik veya yaş,cins veya strok topografisi gibi klinik parametrelerinde anlamlı farklılık yoktu. Egzersizden sonra bilateral paryetal bölgedeki parasentral lobulusta oluşan artmış aktivasyon aynı zamanda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında paretik ekstremitede relatif olarak daha iyi motor fonksiyon oluştuğunu gösterir.

Ekstremitte egzersiz motor becerilerin veya davranışların yeniden optimal düzeyde elde edilmesine yardım eden duyuşsal ve motor sistemlerin nöral ağlarını birleştirebilir.

Bu çalışmada,kortikal reorganizasyon üzerine rehabilitatif egzersizlerin etkisini araştırmak için yapılmıştır. Küçük bir kontrollü çalışmada parmak hareketlerinin tekrarlayan egzersizleri ile yapılan benzer uygulama konvansiyonel stratejileri ile karşılaştırıldığında fizik tedavi klinik sonucu iyileştirmiştir.(126) Hayvan ve insanlarda yapılan çalışmalar primer motor korteks M1'in yalnızca kortikal bölgedeki motor outputu kontrol etmediğini ve motor reprezentasyonların premotor korteks ve suplementer motor alan gibi diğer kortikal alanlarda da bulunabileceğini düşündürmüştür.(127) Motor iyileşmede premotor korteksin rolü hakkında direkt kanıt son zamanlarda M1 alanına yönelik deneysel lezyonlardan sonra adult maymunlarda gösterilmiştir.(128)

Rehabilitasyonun amacı bu kişilerin fiziksel mental ve toplumsal işlevini en üst düzeye ulaştırmaktır. Rehabilitasyon tanı ve tıbbi tedaviyi izleyen ayrı bir evre olarak düşünülmemelidir. Rehabilitasyon akut bakım yeniden aktivasyon kazanma ve yeniden uyum sağlamayı içeren tıbbi tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Kardiyak,vasküler,deri,mesane ve barsak komplikasyonlarını azaltmak için erken dönemde önlem almak gerekir.

İlke olarak rehabilitasyona mümkün olduğunca en kısa sürede başlanmalıdır.(21) Genel durumu iyi olan hastalarda tedavi programına hemen başlanabilir. İskemik kalp hastalığı olanlarda ise rehabilitasyona ortalama 8 gün içerisinde başlanabilir. (24)

Günümüzde inmeli hastalardaki egzersiz tekniklerinin etkinliğini strok hastalarında fonksiyonel görüntülemeli prospektif çalışmada değerlendiren çok az çalışma vardır.(126)

Motor iyileşme ile ilgili hayvan çalışmasında,Nudo ve arkadaşları rehabilitatif terapinin komşu intakt dokularda el representasyonel alanların daha sonraki kayıplarını nasıl önlediğini ve aynı zamanda etkilenmemiş ekstremitte immobilize edildiği zaman omuz ve dirseğin representasyonu ile öncelikle kaplanan bölgeler içinde el alanlarının genişlemesinin nasıl indüklendiğini göstermiştir.(129) Normal ekstremitenin kısıtlanması ile birleştirilen nöroplastisite üzerine bu modulator etkiler paretik ekstremiteye yoğun rehabilitatif egzersizler yaptırılmadıkça gözlenmemiştir.

Kronik strok hastalarının randomize kontrollü çalışmasında sağlam ekstremitenin kısıtlanması paretik ekstremitenin becerikli el hareketlerinin uzun dönem iyileşmesine neden olur.(130) Otörler iyileşmenin; pasif egzersizlerin infarkta komşu hasarlanmamış dokularda veya etkilenmemiş hemisferde kortikal reorganizasyonu indüklemesi ile sağlanabileceğini öne sürmüşlerdir. Onların hipotezi kronik strok hastalarında pasif hareket terapisinden önce ve 2 hafta sonra fokal transkranyal magnetik stimülasyon kullanılarak yapılan son çalışmalardan da destek almıştır.(131)

Bu bulgular ile birlikte fokal beyin injürisinden sonra tekrarlayan beceri egzersizlerinin infarkte dokuların etrafında reorganizasyonu indükleyebileceği düşünülmüştür. Klinik kazançların ve fonksiyonel beyin reorganizasyonunun birlikteliği motor sisteme sınırlı değildir. Son zamanlarda egzersizin indüklediği plastisite aynı zamanda 4 afazik strok hasta grubunda gösterilmiştir.(132,133)

Walle ve arkadaşları ratların medullasında nukleus grasilisin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra talamusun reseptif alanlardaki değişimleri incelenmiştir.

Normalde arka ekstremitelerin somatotopik respresentasyonu talamusun posterolateral nukleusunun ventralinin lateral 1/3' ündedir oysa ki ön ayak alanı nukleusun medial 2/3' ünde bulunur. Hasardan sonra medulla seviyesinde arka ayak alanlarının boşaldığı yere doğru genişlediği gösterilmiştir. (126)

Teorik olarak beyin fonksiyonlarında değişiklikler ile iyileşme elementleri arasında bağlantı kurmak mümkündür. Posttravmatik fizyolojik değişikliklerin deneysel analizi iyileşme prosesinde bunların önemini belirlemektir. Örneğin: Davranışsal yaklaşımın fonksiyonel tomurcuklanma olayı ile birlikte meydana geldiği belirlenirse 2 olayın en azından geçici olarak korele olduğu söylenebilir. Eğer destrüksiyonu ilave dallanma takip etmez ise dallanma direkt olarak iyileşme olayının içinde bulunuyor görünür. Davranışsal iyileşme sonradan dallanmada artış ile birlikte ortaya çıkmaz ise başlangıçtaki dallanma olayının iyileşme ile ya indirekt olarak ilişkili olduğu ya da koinsidans olduğu konusu üzerinde tartışılır.(117)

1940' larda Kempinski kortikal injürinin kontlateral beyin bölgelerinde bir süre sonra ortaya çıkan iyileşmenin uzak elektrofizyolojik değişikliklerini buldu. (117) Baron, Positron Emission Tomography(PET) kullanarak ilk lezyonun karşı hemisferinde metabolik aktivitede ve kan akımında önemli oranda azalma olduğunu göstermiştir. Bunun çarpaz serebeller diasizis olarak isimlendirilmiştir. Çeşitli çalışmalar kortikal injüriden ve çeşitli nörotransmitter sistemlerinin farmakolojik manipilyonundan ve özellikle de noradrenerjik aktiviteyi artıran ajanlardan sonra davranışsal sonuçlar arasındaki pozitif korelasyonu göstermiştir.

Evrimsel bakış açısına göre kullanmama atrofisi fonksiyonel kullanımı olmadan devam ettirilen sistemleri ortaya çıkarmak için umut olabilir. (117)

Motor performanstaki iyileşme spontan olabileceği gibi santral sinir sisteminin plastisitesine bağlı olarak da gelişebilir. Komadan çıkma da spontan düzelmenin bir belirtisidir. Beyin hasarı sonrası santral sinir sisteminde plastisite sensoriomotor düzelmenin en önemli nedenidir. (48)

Sonuç olarak bu çalışmadan elde edilen sonuçlar bilateral olarak bölümlenmiş duyuşsal ve motor sistemlerde beyin aktivasyonunun belirgin değişiklikleri ile

bağlantılı olan motor iyileşmeyi indükleyen ekstremitelerde egzersizine dair güçlü destekler sağlamıştır. Ardarda fonksiyonel görüntüleme belirli egzersiz uygulamalarına hastanın cevabının prospektif olarak haritalanmasına yardımcı olabilir ve uzun dönem fonksiyonel amaçlar ile birlikte aktivasyonun bu paternleri korele olabilir.

Bazı prosesler ve fonksiyonel iyileşme sırasındaki ilişkiyi anlama temel nörotrofik faktörleri ve onların olası fonksiyonel ilişkisini anlamayı gerektirir.

İyileşmenin nöral mekanizmalarını modüle etme yeteneği olan faktörleri anlama, rehabilitasyonun geçerli terapötik stratejilerini iyileştirmek için kullanışlı olabilir.



6. ÖZET

Egzersiz tüm rehabilitasyon programlarının temel taşlarından birisidir. Bu çalışmada egzersizin normal insanlarda ve inmeli hastalarda beyin kan akımı üzerine olan etkilerini araştırdık.

Bu amaçla çalışmaya 13 sağlıklı kişi ve 8 inmeli hasta alındı. İnmeli hastaların 2' si sağ 6' sı sol lezyonluydu. İnmeli hastaların nörolojik durumu NIH strok skalasına göre değerlendirildi. Çalışmaya yalnızca iskemiye bağlı inme geçiren iskemik lezyonu bilgisayarlı beyin tomografisi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme ile belirlenen hastalar dahil edildiler.

Hasta ve kontrol olmak üzere iki grup oluşturuldu. Tüm gruplara aynı hareketleri içeren pasif egzersiz yaptırıldı. Egzersizler normal grupta sağ üst ekstremiteye inmeli hastalar grubunda ise inmeli ekstremiteye aynı fizyoterapist tarafından yaptırıldı. Egzersiz süresi 2 hafta olarak belirlendi.

Her iki gruba egzersiz programı öncesi ve sonrası SPECT çekildi.

İnmeli hastalarda NIH strok skalası değerleri azalma(iyileşme yönünde) gösterdi.

Kontrol grubuna yaptırılan egzersizler sonucunda beyin sol yarım küresinde bölgesel kan akımında anlamlı artış bulundu.($p<0.01$) Beynin sağ yarım küresinde ise anlamlı artış bulunamadı. ($P<0,41$)

İnmeli hasta grubunda ise beynin sağ hemisferinde parasentral lobulusta bölgesel kan akımında anlamlı artış bulundu. ($p<0.05$) Beynin sol hemisferinde parasentral lobulusta anlamlı artış tespit edilemedi. ($p<0,035$)

İnmeli hastaların tümünde egzersizin yaptırıldığı ekstremitenin karşı tarafındaki santral lobulusta kan akımında artış tespit edildi.

Her iki grupta da egzersizin beyin kan akımında artış neden olduğu ve bu artışın her iki parasentral lobulusta da olduğu tespit edilmiş ancak artışın yalnızca egzersizin yaptırıldığı karşı hemisferde anlamlı olduğu bulunmuştur.

İnmeden sonra meydana gelen iyileşmede öne sürülen en önemli mekanizmalardan biri; yeni kollateral damarların oluşması veya önceden var olan fakat fonksiyonel olmayan damarlarda kan akımının artarak fonksiyonel hale gelmesidir.

Egzersiz beyin kan akımında artışa neden olduğundan; egzersizin inmeden sonra ortaya çıkan fonksiyonel iyileşmeye katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır.



7. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince değerli katkılarını gördüğüm tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hatice UĞURLU' ya kendilerinden çok şey öğrendiğim sayın Prof. Dr. Hasan OĞUZ' a, Doç. Dr. Önder ÖZEBİL' e, Yrd.Doç. Dr. İbrahim ŞİMŞEK' e ve Yrd. Doç. Dr. Funda LEVENDOĞLU' na ve SPECT çekimlerinde yardımcı olan Yrd.Doç. Dr. Güngör TAŞTEKİN' e,tüm SPECT ünitesi çalışanlarına ve tüm Nöroloji Servisi çalışanlarına,istatistik çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr.Sait Bodur' a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalıştığım doktor arkadaşlarım Dr. Müzeyyen KAMAZ,Ali SALLI,Esra POLAT, Hilal KOCABAŞ, Sevim ULU,Şenay KARTAL,Ekrem AKKURT,Ayşenur TANTUĞ,Halim YILMAZ' a ve tüm kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

8. KAYNAKLAR

1. Garaway WLM,Whismant JP,Furlan AI, et al. The dedining incidence of stroke. N Eng J Med 1979;30:449-52
2. Aho K,Reunanen A, Aromaa A, et al. Prevelance of stroke in Finland. Stroke 1986;681-6
3. Wolf PA. An overview of epidemiology of stroke. Stroke 1990; 21(suppl 11):4-6
4. Dombovy ML,Bach-y-Rita P: Clinical observations on recovery from stroke.Adv Neurol 1988;47:265-76
5. Bach-y Rita P:Process of recovery from stroke. In Brandstater ME,Basmajian JV (eds):Stroke Rehabilitation. Williams&Wilkins. Baltimore.1987,pp 80-108.
6. Bachy-Rita P,Baillet R:Recovery from stroke.In Duncan PW. Badke MB(eds):Motor Deficite Following Stoke..Year Book Medical Publishers. Chihago. 1987: 79-107
7. Bach-y-Rita P (ed):Recovery of Function:Theoretical Considerations for Brain İnjury Rehabilitation. University Park Press, Baltimore:1980.
8. Kaplan MS:Plasticity after Brain Lesions:Contemporary concepts. Arch Phys Med Rehabil 1988;69:984-991
9. Wainberg MC:Plasticity of the central nervous system:Functional implications for rehabilitation. Physiother Can 1988;40:224-32
10. Bach-y-Rita P:Brain pasticity as a basis of the development of rehabilitation prosedures for hemiplegia. Scand J Rehabil Med 1981;13:73-83.
11. Feeney DM,Baron JC:Diaschisis. Stroke 1986;17:817-30
12. Marshall JF:Neural plasticity and recovery of function after brain injury.Int Rev Neurobiol 1985;26:201-247

13. Boyeson MG, Bach-y-Rita P. Determinants of brain plasticity. *J Neurol Rehabil* 1989;3:35-57
14. Roth J.E. , Harvey L. R.: Rehabilitation of Stroke Syndromes In: Braddom L. R.(ed.) *Physical Medical & Rehabilitation.*:W.B.Saunders Company, Philadelphia, 2000:1117-63
15. Illis LS: The effects of repetitive stimulation in recovery from damage to the central nervous system. *Int Rehabil Med* 1982;4:178-84
16. Bonita R, Beaglehole R: Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988;19:1497-1500
17. Range of Motion. Kisner C, Colby LA (Ed.): *Therapeutic Exercise, Foundations and Techniques.* FA Davis Company, Philadelphia: 1985:1117-46
18. Adams RD, Victor M. *Principles of Neurology.* McGraw-Hill, New York, 1989:617-88
19. Ad Hoc Committee on Cerebrovascular Diseases. A Classification and Outline of Cerebrovascular Diseases II *Stroke* 1975;6:564-615
20. Özcan O. Hemipleji Rehabilitasyonu. Ed: Hasan Oğuz. *Tıbbi Rehabilitasyon.* Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1995:385-99
21. Brandstete M.E. An overview of stroke rehabilitation. *Stroke* 1994;21:40-2
22. Johnston M.V. Early rehabilitation for stroke patients: a new look. *Arch Phys Med Rehabil* 1984;65:437-40
23. Ernst R. A review stroke rehabilitation and physiotherapy. *Stroke* 1990;21:1081-84
24. Roth EJ, Mueller K, Green O. Stroke rehabilitation outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:1112-16
25. Goldstein M. The decade of the brain. Challenge and opportunities in stroke research. *Stroke* 1990;21:373-378

26. Meral F. Hemiplejik hastaların üst ekstremitte rehabilitasyonlarında konvansiyonel egzersiz tedavisinin tek başına ve EMG Biofeedback ile birlikte uygulanmasından elde edilen sonuçlar(Uzmanlık Tezi).İstanbul:1991

27. Kamachig Y.Tanaka H-Shimamoto T. A collaborate study of stroke incidence in Japan:1975-1979. Stroke 1984;15:28-35

28. Mettinger KL.Soderstione CE,Alnder E. Epidemiology of acute cerebrovascular disease before the ager of 55 in the StockholmCounty. 1973-1977. incidence and mortaility rates. Stroke 1984;15:795-800

29. Reunanen A. Aho K, Aromaa A, et al. İncidence of stroke in Finnish prospective population study. Stroke 1986;17:675-80

30. Yorgosen HS.Plesner AM.Hubbe P.et al Marked increase of stroke incidence in men between 1972-1990.Frederiksberg,Denmark. Stroke 1992;23:1701-04

31. Cooper R.Sempos C,Hsieh SG. et al. Slow down in the decline of stroke mortality in the United States. Stroke 1990;21:1274-78

32. Modan B. Wagener D. Some epidemiological aspects to stroke:mortality/morbidity trends.age.sex.race,socioeconomic status. Stroke 1991;23:1230-35

33. Yasoka M ,Yamaguchi T,Shichiri M. Distribution of atherosclerosis and risk factros in athero-thrombotic occlusion. Stroke 1993;24:206-10

34. Furlan A. Craciun A, Salcedo E, et al. Risk of stroke in patients with annulus calcification. Stroke 1984;15:801-2

35. Wolw PA. Risk factros for stroke. Stroke 1985;16:359-60

36. Sivenius J, Laakso M,Riekinen P, et al. European stroke prevention study: Effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. Stroke 1992;23:85-8

37. Graffagnin C.Casecki A,Doig G et al. The importance of family histroy in cerebrovascular disease. Stroke 1994;25:1599-604

38. Özcan O.Turan B. Hemipleji Rehabilitasyonu. In:Özcan O.Turan B.Arpacıoğlu O. (Eds). Nörorehabilitasyon.:Nobel Tıp Kitabevleri .Bursa.2000:61-82
39. Powers J.W, İskemik serebrovasküler Hastalıklarda Hemodinamikler ve Metabolizma. Barnett M.Hachinski C.V.(Bilimsel ve Teknik yayınları Çeviri Vakfı In:Serebral İskemi Korunma ve Tedavi. İstanbul:Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı Basım ve Ciltevi 1994,41-86
40. Garrison SJ,Rolak LA,Dorado RR. Rehabilitation of stroke patient. In:De lisa JA ed. Rehabilitation medicine. J.B. Lippincot,Philadelphia: 2000:565-82
41. Adam RD, Victor M. Principles of Neurology. New York:McGraw-Hill information services Co.1989:617-88
42. Boiten J,Lodder J. Lacuner infarets pathogenesis and validity of the clinical syndromes 1991:22:1374-8
43. Obayashi S, Okade K. Incidence of silent lacuner lesion in normal adults and its relation to serebral blood flow and risk factros. Stroke 1991:22:1379-83
44. Sacco SE. Whisnant JP, BroderickJP. et al. Epidemiological characteristics of lacuner infarets in a population. Stroke 1991:22:1236-41
45. Snell, R.S. :Clinical Neuroanatomy for Medical Students. Little. Brown and Company Boston/Toronto.1987
46. Carpenter. M.B. :Neuroamatomy. Third Edition.Lippincot.Baltimore.1985
47. Dere F. Anatomi. 4. baskı Nobel Kitabevleri,Adana 1994:347-356
48. Arıncı K. Elhan A(eds). In:Anatomi II.cilt. Güneş Kitabevi,Ankara. 1995:273-444
49. Barr, M.L., J. A. Kiernan:The Human Nervous System. Fifth Edition. Philadelphia J. B. Lippincot Company.,1988
50. Yıldırım M. Temel Nöroanatomi. Nobel Tıp Kitapevleri,İstanbul .2000:80-100

51. Ertekin C. Serebrovasküler Hastalıklar. Bilgehan Matbaası, İzmir. 1987:625-778
52. Hartman A. Hoyer S (eds): Cerebral Blood Flow and metabolism Measurement. New York. Springer-Verlag. 1985
53. Wood JH (ed): Cerebral Blood Flow: Physiologic and Clinical Aspects. McGraw Hill, New York. 1987
54. Astrup J, Sorensen PM, Sorensen HR: Oxygen and Glucose consumption related to NA-K transport in canine brain. Stroke 1981 12(6):726-30.
55. Baron JC: Positron tomography in cerebral ischemia. Neuroradiology 27: 1985:509-16
56. Mies G, Paschen W, Hossmann KA: cerebral blood flow, glucose utilization, regional glucose, and ATP content during the maturation period of delayed ischemic injury in gerbil brain. J. Cereb Blood Flow Metab 1990;10:638-645.
57. Powers WJ, Press GW, Grubb RI jr, et al: The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. Ann Intern Med 1987.106:27-35.
58. Powers WJ, Raichle ME: Positron emission tomography and its application to the study of cerebrovascular disease in man. Stroke 1985.16.:361-76
59. Zembilci N: Sinir Sistemi Hastalıkları. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Kürsüsü. Dekanlık yayını 1981
60. Aktin E: Nöroloji. İstanbul Tıp Fak. Dekanlığı yayını. 1981
61. Wood JH, Kee Jr DB: Hemorheology of the cerebral circulation in stroke. Stroke 1985; 16: 765-72
62. Kumral K: Serebrovasküler Hastalıklar. Ege Üniversitesi Basımevi. 1975; pp:1-11
63. Fieschi C, Argentino C, Lenzi G, et al: Clinical and instrumental evaluation of patients with ischemic stroke within the first 6 hours. J Neurol Sci 1989;91:311-22

64. Fieschi C, Lenzi GL: Cerebral blood flow and metabolism in stroke patients. In Russell RWR (eds): *Vascular Disease of the Central Nervous System*. Churchill Livingstone, New York, 1983; pp:101-27

65. Olsen TS, Larsen B, Skriver EB, et al: Focal cerebral hyperemia in acute stroke: Incidence, pathophysiology and clinical significance. *Stroke* 1981;12:598-607

66. Dirnagl U, Pulsinelli W: Autoregulation of cerebral blood flow in experimental focal brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990; 10:327-36

67. Heiss WD, Rosner G: Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol*. 1983;14:294-301

68. Pulsinelli WA, Levy DE, Duffy TE: regional cerebral blood flow and glucose metabolism following transient forebrain ischemia. *Ann Neurol* 1982;11:499-509

69. Astrup J, Siesjö B, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia: The ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-5

70. Baron JC, Rougemont D, Lebrun-Grandie P, et al: measurement of local blood flow and oxygen consumption in evolving irreversible cerebral infarction: An in vivo study in man. In Meyer JS, Lechner H, Reivich M, et al (eds): *Cerebral Vascular Disease*. 4. Excerpta medica, Princeton, 1983, pp:205-12

71. Frackowiack RSJ, Wise RSJ: Positron tomography in ischemic cerebrovascular disease. *Neurol Clin* 1983;1:183-200

72. Hakim AM, Evans AC, Berger L, et al. The effect of nimodipine on the evolution of human cerebral infarction studied by PET. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1989;9:523-34

73. Feeney DM, Baron JC: Diaschisis. *Stroke* 1986;17:817-30

74. Karbe H, Herholz K, Szekely B, et al: Regional metabolic correlates of Token test results in cortical and subcortical left hemispheric infarction. 1989; *Neurology* 39:1083-1088

75. Pantano P, Baron JC, Samson Y, et al: Crossed cerebellar diaschisis. *Brain* 1986;109:677-94
76. Selzer ME. Regeneration and plasticity in neurologic dysfunction. In Richard B. Lazar (ed) *Principles of Neurologic Rehabilitation*. New York, McGraw-Hill Companies Inc., 1998:37-55
77. Nass R. Case report: recovery and reorganization after congenital unilateral brain damage. *Percept Mot Skills* 1984;59:867-74
78. Vargha-Khadem F, Gorman AM, Watters GV: Aphasia and handedness in relation to hemispheric side, age at injury and severity of cerebral lesion during childhood. *Brain* 1985;108:677-696
79. Cotman CW, Sampedro MN. Cell biology of synaptic plasticity. *Science* 1984;225:1287-94
80. Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE. Neocortical neural sprouting, synaptogenesis and behavioral recovery after neocortical infarction in rats. *Stroke* 1995;26:11: 2135-44
81. Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, et al. Somatosensory cortical map changes following alterations of skin inputs induced by nerve injury skin island transfers and experience. *J Hand Ther* 1993;6:89-104
82. Wilson SL, Poweel GE, Elliot K, Thwaites H: sensory stimulation in prolonged coma: Four single case studies. *Brain Inj* 1991;5:393-400
83. Kalisky Z, Morrison DP, Meyers CA, von Laufen AO: Medical problems encountered during rehabilitation of patients with head injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1985 66:25-9
84. Seitz J. R., Freund H, Freund J. Plasticity of the Human Motor Cortex. Freund H, Freund J, Sabel A.B., Witte W. Otto (eds) In: *Advances in Neurology* Volume 73 *Brain Plasticity* Philadelphia; Lippincott-Raven 1997. pp:321-333
85. Ganong WF. *Medical Physiology*. Sinaps ve kavşak iletimi (Çev. Tamer Çoşkun) 1990:117

86. Ertekin C. Nöroloji de fizyopatoloji ve tedavi. İzmir.Bilgehan matbaası.1987:149-50
87. Lomo T,Rosenthal J. Control of acetylcholine sensitivity by muscle activity in the rat. J Physiol 1972;221:493-513
88. Eken T, Gundersen K. Chronic electrical stimulation resembling normal motor unit activity:effect on denervated fast and slow rat muscles.J Physiol 1988;402:651-669
89. Steward O. Alterations in polyribosomes associated with dendritic spines during the reinnervation of the dentate gyrus of the adult rat. J Neurosci 1983;3:177-88
90. Brown MC. Holland.RI.Hopkins WG. Motor nerve sprouting. Ann Rev neurosci 1981;4:17-42
91. Dobra GM.Unnerstall JR,Rao MS. The expression of CNTF message and immunoreactivity in the central and peripheral nervous system of the rat. Brain Res. Dev 1992;66:209-219
92. Masu Y,Wolf E. Holtmann B, et al. Distruption of the CNTF gene results in motor neuron degeneration. Nature 1993;365:27-32
93. Boyeson G.M. ,Jones L. J. Theoretical Mechanisms of Brain Plasticity and Therapeutic Implications. Horn J.L. Zasler D.Nathan. (eds). In:Medical Rehabilitation of Traumatic Brain Injury.Philadelphia;1996:77-102
94. Boyeson MG.Feeney DM,Dial WG:Cortical microstimulation adjacent to a sensoriomotor cortex injury. J Neurotrauma1991;8:205-17
95. Buecker ED:Implatation of tumors in the hind limb field of the embryonic chick and in the developmental response of the lumbosacral nervous system.:Anat Rec 1948,102:369-90
96. Hefi F,Hartikka J,Knusel B:Functions of neurotrophic facts in the adult and aging brain and their treatment of neurodegenerative diseases.:Neurobiol Aging 1989,10:571,583

97. Hengerer B, Lindholm D, Heumann R. et al: Lesion-induced increase in nerve growth factor mRNA is mediated by c-fos. 1990: Proc Natl Acad Sci USA 87:3889-903
98. Levi-Montalcini R. The nerve growth factors 35 years later. 1987: Science 237:1154-62
99. Freed WJ: GM-1 ganglioside does not stimulate reinnervation of the striatum by substantia nigra grafts. Brain Res Bull 1985, 14:91-95
100. Cassel JC, Kelche C, Majchrazak M, Will BE: Factors in influencing structure and function of intracerebral grafts in the mammalian brain: A review. Restor Neurol Neurosci 1992, 4:65-96
101. Wallace JD, Levy LL: Blood pressure after stroke. JAMA 1981, 246:2177-80
102. Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP. et al. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkey. J Comp Neurol 1984, 224:591-605
103. Dinçer K. İnme. Beyazova M, Kutsal Y.G. (Ed). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2 Güneş Kitapevleri Ankara 2000:1935-50
104. Bundlie SR: Ischemic Stroke PGM. 1991;90:56-63
105. Range of Motion. Kisner C, Colby LA (Ed): Therapeutic Exercise, Foundations and techniques. FA Davis Company, Philadelphia, 1985:117-46
106. Joynt RL, Findley TW, Boda W, Daum MC: Therapeutic Exercise. In: De Lisa JA, Gans BM (ed): Rehabilitation Medicine. JB. Lippincott Company, Philadelphia, 1993:526-554
107. Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography: Human brain function and biochemistry. Science 1985;228:799-809
108. Catafau A.M. Brain SPECT in Clinical Practice Part I: 2001; Perfusion J. Nucl Med 42:259-71

109. Masdeu JC, Brass LM, Holman BI, Kushner MJ. Brain single-photon emission computed tomography. *Neurology* 1994;44:1970-77
110. Bryant CA, Jackson SH. Functional imaging of the brain in the evaluation of drug response and its application to the study aging. *Drugs Aging* 1998;13:211-22
111. Fulham J.M , Chiro G. Neurological PET and SPECT. Harbert C.J, Eckelman C.W., Neumann D.R. (eds) In *Nuclear Medicine Diagnosis and Therapy* New York Thieme Medical Publishers, Inc: 1996:361-85
112. Caplan LR. Question driven technology assessment: SPECT as an example. *Neurology* 1991;41:187-91
113. Wade T.D. *Measurement In Neurological Rehabilitation.*: Oxford University Press. New York. 1996: 293-7
114. Burns RA. Stroke in Young Adults. Lewis P, Rowland eds. Merritt's textbook of neurology. Lea & Febiger. Philadelphia, 1989; pp:226-31
115. Carey L. M., Abbott D.F., Egan G.F., Tochon-Danguy, H. J. And Donnan, G. A. 2000 The functional neuroanatomy and long term reproducibility of brain activation associated with a simple finger tapping task in older healthy volunteers: A serial PET study. *Neuroimage*: 1999:124-44
116. Herscovitch P. Functional Mapping of The Human Brain .Wagner N.H., Szabo Z. Buchanan W.J.(eds) In : *Principles of Nuclear Medicine Second Edition.* WB. Saunders Company, Philadelphia. 1996:514-31
117. Colebatch JG. , Deiper M-P, Passingham RE; Friston KJ, Frackowiak RSJ: Regional cerebral blood flow during voluntary arm hand movements in human subjects. *J Neurophysiol* 1991;65:1392-401
118. Raichle ME. Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In: Mountcastle VB., Blum F. (eds) *Handbook of Physiology. The Nervous System.* Bethesda. American Physiological Society, 1987; pp:643-674
119. Nelles, G., Spiekermann, G., Jueptner, M., Leonhart G., Muller s., Gerhard. H. Diener H. C. Evolution of functional reorganization in hemiplegic

stroke. A serial positron emission tomographic activation study.:Ann Neurol 1999b, 46:901-909

120. Rausch M., Spengler F., Eysel U.T., Proprioception acts as the main source of input in human SI activation experiments:A Functional MRI Study.:Neuroreport 1998, 9.:2865-8

121. Xerri C., Merzenich M. M., Peterson B.E., Jenkins W. Plasticity of primary somatosensory cortex paralleling sensorimotor skill recovery from stroke in adult monkeys.J. Neurophysiol 1998; 79:2119-48

122. Classen J. Liepert J., Wise S. P., Hallett M., Cohen L.G. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced practice. J. Neurophysiol 1998; 79:1117-23

123. Hesse S., Malezic M., Schaffrin A., Mauritz K.H. Restoration of gait by combined treadmill training and multichannel electrical stimulation in non-ambulatory hemiparetic patients. Scand J. Rehabil Med. 1995;27:199-204

124. Marshall R.S. Perera G.M. Lazar R.M., Krauker J.W. Costantine R.C. De La Paz R. L. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. Stroke 2000;30:1510-16

125. Weiller C. Chollet F., Friston K.J., Wise R. J., Frackowiak R.S. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. Ann Neurol 1992;31:463-72

126. Nelles G., Jentzen M. Jueptner ., Müller s. Diener H.C. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. Neuroimage 2001;13:1146-54

127. Butefisch C., Hummelsheim H., Denzler P., Mauritz K.H. repetitive training of isolated movements improves the centrally paretic hand. J. Neuro Sci 1995;130:59-68

128. Liepert C., Miltner W.H., Bauder H., Sommer M., Dettmers C., Taub E., Weiller C. Motor cortex plasticity during constraint induced movement therapy in stroke patients Neurosci. Lett 1998; 250:5-8

129. Nudo R.J., Wise B.M., SiFuentes F., Milliken G.W. Neural Substrats for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infaret. Science 1996;272:1791-94

130. Wade D.T. Langton-Hewer R., Wood V.A. Skillbeck C.E. Ismail H.M. The hemiplegic arm after stroke: Measurement and recovery. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1983;46:521-4

131. Kwakkel G., Wagenaar R.C., Twisk J.W., Lankhorst G.J., Koetsier J.C. Intensity of leg and arm training after primary middle cerebral artery stroke in humans. Lancet 1999;354:191-6

132. Musso M., Weiller C., Kiebel S., Muller S.P., Balau P., Rijntjes M. Training induced brain plasticity aphasia. Brain 1999;122:1781-90

133. Goldstein LB, Matchar DB, Morgenlander JC: Influence of drugs on the recovery of sensory-motor function after stroke. J Neuro Rehab 1990;44:137-44