

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**HİDROSEFALİ OLGULARINDA PREOPERATİF VE GEÇ
POSTOPERATİF DÖNEMLERDE İYİLEŞME KRİTERİ OLARAK
BEYİN OMURİLİK SIVISI VE PLAZMADA NÖRODEJENERATİF
MARKERLAR VE NÖROPSİKOMETRİK TESTLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. ERCAN ÇETİN

Tez Danışmanı: Doç.Dr. ALİ KAFADAR

İSTANBUL-2013

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, ağabeyim olarak kabul ettiğim ve her konuda örnek aldığım değerli hocam Doç.Dr. Ali KAFADAR'a,

Asistanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan tüm hocalarıma, uzmanlarıma,

Uyum ve neşe içinde birlikte çalışmaktan gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Tezimin en zahmetli kısmını gerçekleştiren, disiplinli ve düzenli çalışmasını takdir ettiğim Uz. Nöropsikolog Selin Yağcı'ya,

Biyofizik Anabilim Dalı'nda bana her zaman yardımcı olan ve tezimde büyük emekleri olan Doç.Dr. Semra Özdemir ve Arş. Gör. Bahar Öztürk'e,

Sonsuz sevgisi, desteği ve güler yüzü ile daima yanımda olan sevgili eşime, dünyalar tatlısı kızım Nisan'a,

bütün içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ercan Çetin - 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	vii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe ve Normal Basıncılı Hidrosefalinin Farkedilmesi	4
2.2. Patofizyoloji	6
2.3. Normal BOS Fizyolojisi.....	9
2.3.1. Kütle Akım Teorisinin Eleştirisi	9
2.3.2. Modern BOS Fizyolojisi	10
2.4. Hidrosefali Tanımı ve Transmantle Pulsatil Stres.....	13
2.5. Normal İntrakranyal Hidrodinamikler.....	14
2.5.1. Sağlıklı Bireylerde Dinamikler	16
2.6. Anormal İntrakranyal Hidrodinamikler.....	17
2.6.1. Komünikan Hidrosefalideki Dinamikler	19
2.6.2. Obstrüktif Hidrosefali'deki Dinamikler, Akut Faz	23
2.6.3. Obstrüktif Hidrosefalide Dinamikler, Kronik Faz	23
2.6.4. Akut veya Kronik Hidrosefalide Şant, 3. Ventrikülostomi veya Posterior Fossa Dekompresyonu sonrası İntrakranyal Dinamikler.....	25
2.6.4.1. Kronik Hidrosefali	25
2.6.4.2. Akut Hidrosefali	26
2.6.4.3. Posterior Fossa Dekompresyonu	26
2.7. Hidrosefalinin Klinik Bulguları.....	27
2.8. Hidrosefalinin Radyolojik Değerlendirmesi	27
2.8.1. Genel	27
2.8.2. Komünikan Hidrosefalinin Anatomisi: Diğer basınç gradyenleri.....	28
2.9. Akut obstrüktif hidrosefali nedenleri	30
2.10. Komünikan Hidrosefali Nedenleri	30
2.11. Hidrosefali'de Tedavi Seçenekleri	32
2.12. Hemodinamik teorilerin bir özeti	34
2.13. Hayvan Deneyleri.....	35
2.13.1. Erken Hidrodinami Çalışmaları	35
2.14. Tanı ve Ayırıcı Tanılar	36
2.15. Yürüyüş Bozukluğu.....	36

2.15.1. Normal Yürüme Sırasında Yüksek Kortikal Aktivite	37
2.15.2. Yürüyüş Bozukluğunun Patogenezi	38
2.15.3. Yürüyüş bozukluğunun özellikleri	40
2.15.4. Parkinson Hastalığı ile NBH Yürüyüşü Arasındaki Farklar	40
2.15.5. Lomber Ponksiyon sonrası yürüyüş	41
2.15.6. Denge, yürüyüş, bazal ganglia ve korteks	41
2.15.7. Video Örnekleri	42
2.15.7.1. Tipik NBH Yürüyüşü	42
2.15.7.2. LP Sonrası Yürüme	43
2.16. Kognitif Bozukluklar	43
2.16.1. Frontal Lob Bozuklukları	45
2.16.1.1. Presantral Bölüm (Primer motor alan)	45
2.16.1.2. Premotor Bölüm	46
2.16.1.3. Prefrontal Bölüm	48
2.16.1.3.1. Prefrontal altbölümler	48
2.16.1.3.2. Frontal fonksiyonların lateralizasyonu	49
2.16.1.3.3. Prefrontal korteks ve dikkat	50
2.16.1.3.4. Prefrontal korteks ve hafıza	51
2.16.1.3.5. Prefrontal korteks ve kognitif fonksiyonlar	52
2.16.1.3.6. Prefrontal hasar ile ilişkili davranış sorunları	54
2.17. İdrar İnkontinansı	56
2.18. Ayırıcı Tanı	56
2.19. Görüntüleme Yöntemleri	57
2.20. Tedavi	58
2.21. Klinik Sonuçlar	59
2.22. Nörodejeneratif Markerlar	59
2.22.1. Serbest radikaller	60
2.22.2. Eser Elementler	62
2.22.2.1. Demir	62
2.22.2.2. Bakır	63
2.22.3. Antioksidanlar	65
2.22.3.1. Çinko	66
2.23. Ozmotik Basınç Ölçümü	66
2.24. Ozmolarite(Ozmotik konsantrasyon) ve Hidrosefali	68
3. GEREÇ ve YÖNTEM	70
3.1. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri	70

3.2. Çıkarılma kriterleri	70
3.3. Demografik veriler	70
3.4. Uygulanan Cerrahi Tedavi	70
3.5. Uygulanan nöropsikometrik testler:	71
3.6. Nöropsikometrik testler	71
3.6.1. Frontal Yürütücü İşlev Testleri	71
3.6.1.1. Sözel Akıcılık Testi	71
3.6.1.1.1. Semantik akıcılık testi	72
3.6.1.1.2. Harf akıcılığı testi	72
3.6.1.2. İz Sürme Testi	72
3.6.1.2.1. A formu	72
3.6.1.2.2. B formu	73
3.6.1.3. Soyutlama Becerisi	73
3.6.1.3.1. Atasözü yorumlama	73
3.6.1.3.2. Benzerlik bulma	73
3.6.1.4. Muhakeme Gücü	74
3.6.1.5. İç görü bozukluğu	74
3.6.1.6. Cevap inhibisyonunda azalma	74
3.6.1.6.1. Stroop Testi	74
3.6.1.7. Motor Sıralama Testleri	75
3.6.1.7.1. Luria el sıralama testi	75
3.6.1.7.2. Alteren Çizimler	75
3.6.1.8. Sayı Dizini	76
3.6.1.9. Planlama Becerisi	76
3.6.1.9.1. Saat çizme	76
3.6.2. Zayıf çizim stratejileri	77
3.6.2.1. Karmaşık bir şeklin kopyalanması	77
3.6.2.1.1. Rey-Osterrieth Karmaşık Resim Testi	77
3.6.2.2. Luria Yıldızı	78
3.6.2.3. Pentagon Çizimi	79
3.6.3. Bellek organizasyonunda zayıflama	79
3.6.3.1. California Bellek Testi	79
3.6.4. Lisan İşlevleri	79
3.6.4.1. Boston isimlendirme testi (Görsel konfrontasyon testi)	79
3.6.4.2. Kurabiye Hırsızları Testi	80
3.6.4.3. Anlama Becerisi	80

3.6.4.4. Okuma Becerisi	80
3.6.4.5. Yazma Becerisi.....	80
3.6.4.6. Dört İşlem Becerisi.....	81
3.6.5. Görsel Spasyal İşlevler.....	81
3.6.5.1. Benton Yüz Tanıma Testi.....	81
3.6.5.2. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi	81
3.6.5.3. Hooper Görsel Organizasyon Testi	82
3.6.5.4. Albert Çizgi Bölme Testi.....	82
3.6.6. Bellek Testleri	83
3.6.6.1. California Sözel Öğrenme Testi	83
3.6.6.2. WMS Hikaye Hatırlama Testi (Mantıksal Bellek)	83
3.6.6.3. WMS III Wechsler Görsel Bellek	83
3.6.6.4. Blessed Adres Öğrenme Testi	83
3.6.7. Psikiyatrik Bulgular.....	83
3.6.7.1. Beck Depresyon Envanteri	83
3.6.7.2. SCL90 Psikolojik Belirti Tarama Testi	84
3.6.8. BOS ve Plazma İncelemeleri.....	84
4. BULGULAR.....	85
5. TARTIŞMA	96
6. SONUÇ.....	103
7. ÖZET	104
8. SUMMARY	105
9. KAYNAKLAR.....	106

KISALTMALAR

AH	Alzheimer Hastalığı
ALS	Amyotrofik Lateral Skleroz
ASG	Anterior Singulat Girus
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
EEG	Elektroensefalografi
ETV	Endoscopic Third Ventriculostomy
HNE	Hidroksi-Nonenal
iNBH	İdiyopatik Normal Basıncılı Hidrosefali
KSB	Kısa Süreli Bellek
LOVA	Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adults
LP	Lomber Ponksiyon
MDA	Malondealdehid
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NBH	Normal Basıncılı Hidrosefali
PAG	Periakueduktal Gri Madde
PET	Positron Emission Tomography
PH	Parkinson Hastalığı
Pİ	Pulsatilite İndeksi
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SAK	Subaraknoid Kanama
SCL90	Symptoms Checklist 90
SMA	Suplamente Motor Alan
SMMT	Standardize Mini Mental Test
sNBH	Sekonder Normal Basıncılı Hidrosefali
SOD	Süperoksit Dismutaz
SPECT	Single-photon emission computed tomography

SVE	Subkortikal Vasküler Ensefalopati
USB	Uzun Süreli Bellek
VA	Ventrikülo-atrilyal
VP	Ventrikülo-peritoneal
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WMS	Wechsler Memory Scale

Tez Dili

Latince anatomik terimler Türkçe okundukları şekliyle tezde yer almaktadır (örneğin “corpus callosum” yerine “korporus kallozum”, “thalamus” yerine “talamus” gibi). İngilizce terimler özellikleri olduğu sürece İngilizce olarak korunmuştur. Özel adlar olduğu gibi kullanılmıştır.

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLolar

Tablo 1. Ameliyat öncesi ve sonrası BOS ve plazma değişkenleri	86
Tablo 2. BOS ve Plazma değişkenleri arasında ilişki arayışı	87
Tablo 3. Ameliyat Öncesi ve Sonrası Nöropsikometri.....	87
Tablo 4. Hastalarımızın çizim örnekleri	90
Tablo 5. Hastalarımızın çizim örnekleri	91
Tablo 6 Nöropsikometri skorları arasında Wilcoxon Testi uygulaması.....	92

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kütle akımı modeli ve Yenilenmiş BOS dolaşım modeli	7
Şekil 2. Nehir ve barajın ventriküler sistem ile analogisi.....	8
Şekil 3. Revize edilmiş BOS dolaşım modeli ve serebral kan akımı ile ilişkisi.....	12
Şekil 4. Normal intrakranyal hemodinami	15
Şekil 5. Komünikan ve obstrüktif hidrosefali.....	18
Şekil 6. Komünikan hidrosefalinin hidrodinamisi.....	22
Şekil 7. Normal bireylerde ve komünikan hidrosefalide kan akımı	25
Şekil 8. NBH yürüyüşü.....	42
Şekil 9. Lomber ponksiyon sonrası NBH yürüyüşü	43
Şekil 10. Beynin temel kortikal bölümleri.....	46
Şekil 11. Sağ frontal lezyonda görsel algının bozulması.....	47
Şekil 12. NBH’de koronal MR görüntüsü	57
Şekil 13. Atrofi’de koronal MR görüntüsü.....	57
Şekil 14. Semi-Mikro Osmometre (KNAUER-7400)	68
Şekil 15. İz Sürme Testi-A	72
Şekil 16. İz Sürme Testi-B	73
Şekil 17. Stroop testi ile ilişkili anterior singulat korteks.....	74
Şekil 18. Luria el sıralama testi	75
Şekil 19. Alteren çizimler.....	76
Şekil 20. Saat çizme testi.....	77

Şekil 21. Rey-Osterrieth karmaşık resmi.....	78
Şekil 22. Rey-Osterrieth testi hasta çizimi	78
Şekil 23. Luria Yıldızı Testi	78
Şekil 24. Bir hastanın beşgen çizimi.	79
Şekil 25. Kurabiye Hırsızları Testi	80
Şekil 26. Benton Yüz Tanıma Testi.....	81
Şekil 27. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi	82
Şekil 28. Hooper Görsel Oryantasyon Testi.....	82



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Normal Basınçlı Hidrosefali (NBH) ilk kez S. Hakim tarafından 1965 yılında tanımlanmıştır. Klinik triadı yürüme bozukluğu, kognitif bozukluklar ve idrar inkontinansı olan, komünikan hidrosefali ile karakterize bir ileri yaş hastalığıdır. O dönemde NBH'nin patogenezinin araknoid membrandan Beyin Omurilik Sıvısı'nın (BOS) tam olarak emilememesi olduğu düşünülmüştür. Bu görüş o zamanki yetersiz veriler ışığında pek çok taraftar toplamıştır. ¹

Tanımlayıcısı nedeniyle başta Hakim-Adams sendromu denilen bu hastalık sonraki yıllarda intrakranyal basıncın sadece hafifçe yükselmiş olması sebebiyle ² “Normal Basınçlı Hidrosefali” olarak isimlendirilmeye başlanmıştır.

Cerrahi tedavisi bilinen tek demans tipinin NBH olduğunun anlaşılması ile NBH oldukça popülerleşmiş ve bu alanda çalışmalar artmıştır. Bir taraftan da gelişen teşhis ve tedavi yöntemleri ile klinik başarı oranları % 70-90'lara çıkmıştır. Fayda-zarar analizleri NBH hastalarına şant takılmasının konservatif yaklaşımdan hiç şüphesiz daha etkili olduğunu göstermektedir. Şant takılmayan hastaların yaşam kaliteleri belirgin olarak bozulmakta ve hastalar progresif olarak bakıma muhtaç hale gelmektedir.

Buna rağmen hastaların neden sadece % 20'sinin doğru tanı alıp cerrahi tedavi ile iyileşirken % 80 gibi büyük bir kısmının tedavi alamıyor olması düşündürücüdür. ³

NBH'nin diğer nörodejeneratif hastalıklarla ayırımındaki zorluklar bu hastaların tedavisiz bırakılmasına sebep olmaktadır. Tüm demansların % 6'sının nedeni NBH'dir. Erken şant takılması ile düzelebilecek hastalar tedavi şanslarını yitirerek bakıma muhtaç hale gelmektedir. Almanya'da yapılan bir çalışmada bakıma muhtaç demanslı hastaların % 14'ünde aslında NBH bulguları olduğu tespit edilmiştir. ⁴

Ayırıcı tanıda bir diğer zorluk ise NBH'nin demanslı hastalarda tek başına değil, diğer nörodejeneratif hastalıklarla beraber, onlara eşlik edecek şekilde görülebiliyor olmasıdır.

Karakteristik bulgularıyla başvurduğu zaman NBH olasılığı klinikte mutlaka akla gelmeli ve tanı kesinleştirildiğinde erken dönemde cerrahi tedavi planlanmalıdır. ⁵ Bu

hastalığın kognitif yönlerinin iyi değerlendirilmesi takip ve tedavi açısından önemlidir. Çünkü NBH statik bir hastalık değil dinamik bir süreçtir.

Bu çalışmada günümüzde daha sık tanı konulmaya başlanılan NBH'nin tedavisinde iyileşme kriteri olarak yalnızca subjektif klinik iyileşmenin yerini alabilecek nöropsikometrik testlerin etkinliğinin prospektif olarak takip edilmesi planlandı. Frontal lob işlevlerinde özellikle hangilerinin bozulduğu ve tedaviye yanıt verdiğinin ortaya konması hedeflendi. Ayrıca iyileşme ve tedavi süreci sırasında BOS'nda ortaya çıkabilecek nörodejeneratif markerlara bağlı değişiklikler değerlendirilerek NBH'nin fizyopatolojisinin ortaya konulması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

Normal basınçlı hidrocefali bir takım klinik ve radyolojik bulguların bütünü ile ifade edilen, kafa içi basıncın hafifçe yüksek olduğu (yatan bir erişkinde en fazla 15 mmHg) , progresif bir ileri yaş hastalığıdır.

NBH, “sekonder NBH” (sNBH) ve “idiyopatik NBH” (iNBH) olmak üzere iki tiptir. Sekonder NBH’ta öncesinde bilinen menenjit (% 4,5), subaraknoid kanama (SAK)(% 23), travmatik beyin hasarı(% 12,5) gibi bir sebep mevcuttur. İdiyopatik tipte bilinen hiçbir etken hastalık öncesinde bulunmaz.

Ne sekonder ne de idiyopatik tipte ventriküler sistemde BOS akışında herhangi bir obstrüksiyon bulunmaz. NBH komünikan tür hidrosefalidir.

Prognostik açıdan sekonder ve idiyopatik NBH arasında fark yoktur. Tek fark yaş gruplarındadır: Sekonder hidrocefali her yaş grubunda ortaya çıkabilecekken idiyopatik NBH özellikle 65 yaş üzerinde ortaya çıkar.

Klasik bilgiye göre NBH’nin kardinal semptomları yürüme bozukluğu, demans ve idrar inkontinansıdır. Bunlara ilave olarak apati ve delüzyon gibi bazı nöropsikiyatrik bulguların da NBH’ye eşlik ettiği bildirilse de henüz literatürde netlik kazanmamıştır. ⁶

Yürüyüş bozulması, NBH’de ilk etkilenen bozukluktur. Tipik olarak adım mesafesinde kısalma, sık adımlarla yürüme ve dinamik denge bozukluğu triadı ile karakterizedir. NBH hastalarına lomber ponksiyon (LP) yapıldığında en çarpıcı olarak düzelen sallama (*İngilizce (ing.): swing*) fazındaki uzamaya bağlı olarak adım mesafesindeki uzama (% 21) ve yürüyüş hızının artmasıdır. ⁷

Ayırıcı tanıyı güçleştiren sorun, iNBH hastalarının % 75’inde aynı zamanda vasküler demans veya Alzheimer Hastalığının (AH) da bulunuyor olmasıdır. İlginç bir şekilde biyopsi çalışmalarında NBH hastalarının % 40-70’inde Alzheimer histopatolojisi ile uyumlu bulgular ve beta-amiloid bulunmuştur.⁸ Bu hastalarda şant takılması ile düzelen şikayet genellikle yürüyüştür. Kognitif fonksiyonlardaki düzelmenin minimal olduğu düşünülmektedir. ⁹

2.1. Tarihçe ve Normal Basıncılı Hidrosefalinin Farkedilmesi

1922 yılında Kolombiya Barranquilla’da Lübnan asıllı göçmen bir ailenin çocuğu olarak dünyaya gelen Salomón Hakim’in NBH’yi fark etmesi ve tedavisini bulma serüveni bahsedilmeye değerdir. Hakim, çocukluk yıllarında fiziğe ve elektromanyetizmaya ilgi duymuş, ilk ve orta okul yıllarında elektrik kabloları ve radyolarla saatlerce deneyler yapmıştır. 1944’te tıp fakültesine girerek nöroşirürjiye yönelmiştir.

Fizik ve elektriğe olan aşkı çalışmalarına da yön vermiş ve sindirim sırasında veya uterus kontraksiyonları sırasında meydana gelen elektrik akımlarını ölçmeye çalışmıştır. Bogota’da uzmanlığını aldıktan sonra Massachusetts Boston’a gelerek The Lahey Clinic’te fellow olarak çalışmış sonra Massachusetts General Hospital’da çalışmalarını sürdürmüştür.¹⁰

Hakim, fellow olarak yapmakta olduğu araştırmalarda Alzheimer ve nörodejeneratif hastalıkları olan hastalara otopsi yapmaktaydı. *Vakaların çoğunda hidrocephalus ex vacuo yani serebral atrofiye bağlı ventriküler genişleme görmesine rağmen bazı vakalarda parenkim kaybı olmaksızın ventriküler genişleme olduğunu farketti.* Çalıştığı yerde bu gözlemi açıklayabilen meslektaşı çıkmadı. Ne var ki bu gözlemini daha sonra kendisi açıklayacaktı.¹⁰

1957’de ülkesine döndü. San Jose de Dios Hastanaesi’nde çalışırken ilk gerçek NBH hastasına rastladı. 16 yaşında trafik kazası sonucu ağır kafa travması geçirmiş ve subdural hematomu bir burhole ile boşaltılmış bu hasta, başarılı ameliyata rağmen yarı komatöz haldeydi ve kalıcı beyin hasarı tanısı almıştı. Hasta yakınları kendisinden yardım istediler.¹⁰

Hastanın pnömoensefalografisinde ventrikülomegali görülüyordu ancak kafa içi basıncı 150 mm olup normaldi. Hakim laboratuvarında incelemek üzere 15cc BOS boşaltmaya karar verdi. Şaşırtıcı bir şekilde ertesi gün hastada düzelme görüldü ve aylar sonra ilk kez birkaç söz söyledi. Birkaç gün sonra gene kapandı. Fakat lomber drenajla tekrar düzeldi. Hakim bunun üzerine hastaya ventrikülo-atrilyal şant taktı ve hasta hızla düzelerek 3 ay sonra okuluna başladı. Bu vaka Hakim’in 1964’deki tezinde ve 1965’teki yazısında yer aldı.¹

O dönemde kafaichi basıncı zaten normal olan birine şant takılmasının neyi nasıl düzelttiğini açıklayabilen olmadı. Vaka, nadir görülen, tanımlanmamış bir hastalıkmiş gibi değerlendirildi.

Hakim bu patogenezi, gençliğinden beri meraklı olduğu fizik bilgisini kullanarak Pascal yasasıyla açıkladı. Tıpkı bir balona üflerken olduğu gibi balonun içindeki basınç aynı olduğu halde yüzeyi genişleyebilmekteydi. Yüzeyi genişleyen ventrikülün, içindeki basıncın normal olmasına rağmen beyni sıkıştırmakta olduğunu ileri sürerek ve bu etkiye “*hidrolik basınç etkisi*” adını verdi. Hakim yeni bulduğu bu hastalığı ABD’ye telefon açarak bir dönem beraber çalıştığı nörolog Dr.Adams’a anlattı. Ancak Adams “Bu alanda yeteri kadar yayın var fakat keşfedilmiş yeni bir şey yok. Belki senin Kolombiya’daki kütüphanen yeteri kadar zengin değildir” diyerek pek ilgi göstermedi.

Birkaç ay sonra Kolombiya büyükelçiliğinde çalışan bir ABD vatandaşı NBH bulgularıyla Hakim’e başvurdu. Hakim hastaya spinal drenaj önerdi. Ancak hasta tedavisi için ısrarla önce ABD’ye gitmek istiyordu. Hakim “Amerika’daki hiç kimse bu hastalığı bilmiyor, tek başınıza gidecek olursanız kimse ne yapacağını bilemeyecektir.” dedi ve hasta ile birlikte ABD’ye, *fellow* olarak çalışmış olduğu Boston’daki hastaneye gitti. Burada Dr.Adams’la birlikte hastayı değerlendirdiler. Başlangıçta Adams şüphedeiydi. Ancak Hakim hastadaki bulguların spinal drenaj ve şant takılarak düzeldiğini Adams’a gösterdi. Daha sonra bu vaka yeni ufuklar açan bir yayına dönüştü.¹

1965’ten sonra NBH konusu giderek popülerize olmaya başladı ve inanılmaz bir hızla NBH üzerine çalışmalar yapıldı. Hakim’in çalışmaları NBH ile sınırlı kalmadı. Evindeki atölyesinde kendi ayarlanabilir şant sistemini dizayn etti. Büyük oğlu Carlos babasına bu çalışmalarda eşlik etmekteydi. Sonrasında Carlos, Massachusetts Institute of Technology (MIT)’den doktorasını alarak bu mühendislik ve nörobilim mirasını başarılı bir şekilde sürdürmüş ve Johnson & Johnson firmasının ürettiği ve sattığı ayarlanabilir şantları geliştirmiştir.

Salomón Hakim 2011 yılı mayıs ayında Kolombiya’da hemorajik inme sonucu 88 yaşında vefat etmiştir.

2.2. Patofizyoloji

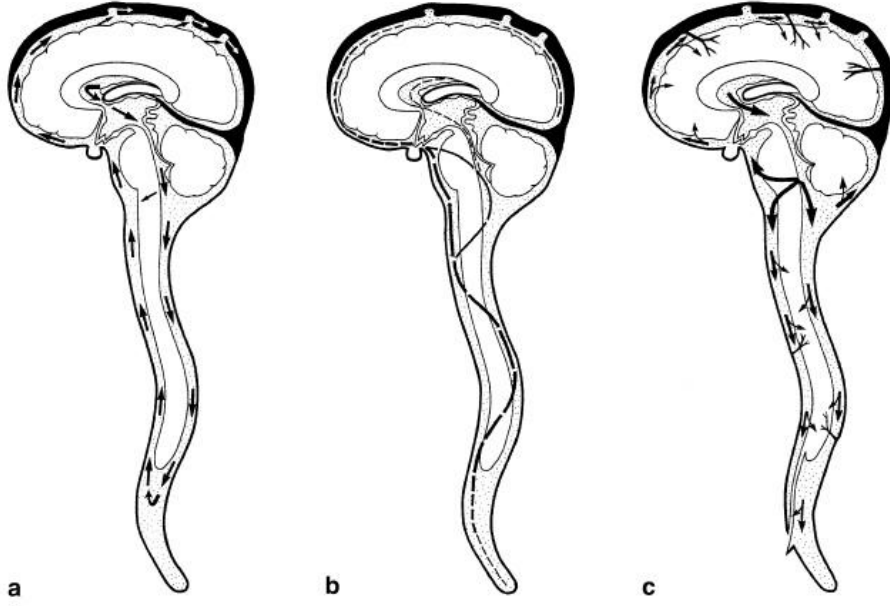
Hidrosefali konusunda Dandy'nin yaptığı ilk deneyin üzerinden neredeyse yüzyıl geçmesine rağmen altta yatan mekanizma günümüze kadar gizemini korumuştur. Genelde kabul edilen, yani geleneksel bakış açısı patogenezi şöyle ifade etmektedir: *“Komünikan hidrosefali BOS malabzorpsiyonu, obstrüktif hidrosefali ise BOS akımındaki bir obstrüksiyon nedeniyle ortaya çıkar.”* Ancak intrakranyal hidrodinamikler ve nabız basıncı ile ilgili yapılan çalışmalar hidrosefalinin yalnızca bu mekanizmalar ile açıklanamayacağını ortaya koymuştur.

Hidrodinamik teoriye göre hidrosefali “komünikan ve obstrüktif” değil, “akut ve kronik” hidrosefali olarak iki ana gruba ayrılır. Hidrodinamik teoriye göre akut hidrosefali tıpkı geleneksel görüşte olduğu gibi intraventriküler BOS obstrüksiyonu nedeniyle meydana gelir. Kronik hidrosefali ise *“Komünikan ve kronik obstrüktif”* hidrosefali olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu ayrım detaylı olarak anlatılacaktır.

Kronik hidrosefalide etken mekanizma BOS'un emilim bozukluğu değildir. Bunu yerine BOS nabız basıncındaki yükselmenin ventrikülomegaliye neden olduğu düşünülmektedir. Kronik hidrosefali intrakranyal kompliyansın azalması ve buna bağlı arteriyel pulsasyonların kısıtlanması ve kapiller pulsasyonlardaki artışa bağlı olarak meydana gelir. Bu sebeple kronik hidrosefaliye *“kısıtlanmış arteriyel nabızlı hidrosefali”* veya *“artmış kapiller pulsasyonlu hidrosefali”* de denilmektedir.

Üçüncü ventrikülostominin çalışma mekanizmasının fizyopatolojisi geleneksel görüş ile açıklanamazken yeni hidrodinamik teoriler ile izah edilebilmektedir.

Geleneksel görüşe göre BOS koroid pleksusta üretilmekte, kütle halinde ilerleyip Paccihoni granülasyonlarında emilmektedir (Şekil 1– a). BOS'u ilerleten güç BOS basıncıdır. BOS basıncı üretilen yerde en yüksektir ve kaynaktan uzaklaştıkça giderek düşer (Şekil 2). Bu teoriye *“kütle akımı teorisi”* de denir.



Şekil 1. Kütle akımı modeli ve Yenilenmiş BOS dolaşım modeli

a) Kütle akım modeli, b) ve c) Yenilenmiş BOS dolaşım modeli

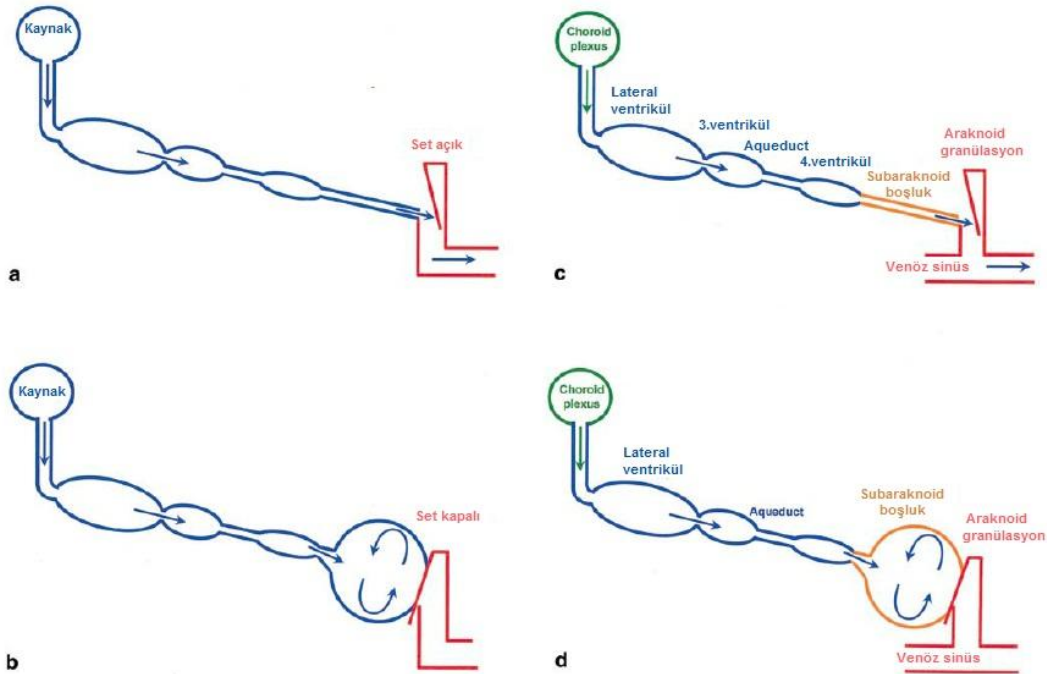
a: BOS koroid pleksus'ta üretilir ve kütle şeklinde ilerleyerek venöz sinüslerdeki araknoid granülasyonlara ulaşır. Buradaki valvüler mekanizma tarafından emilir. **b:** BOS transportunu sağlayan dominant pulsatil bir BOS akımı vardır. BOS transportu intrakranyal arterlerin yaptığı çalkalanma ile olur. Kesikli çizgilerin uzunlukları BOS hızının büyüklüğünü göstermektedir. Beyin sapı-omurilik çevresinde süratli, subaraknoid mesafenin üst ve alt uçlarında ise yavaş bir BOS akımı vardır. Kaudaldeki sistolik ve kranyaldaki diyastolik BOS akımları tek bir ana kanalda akarlar. **c:** Anlık BOS akımları daha iyi görünmeleri için vurgulanmıştır. *Okların kalınlığı akım hızını gösterir. Foramen magnumdan uzaklaştıkça her iki yönde de düşmektedir. BOS merkezi sinir sistemindeki kapillerler tarafından merkezi sinir sisteminin her yerinden emilir (Am J Neuradiol 1996; 17:431-438).*

Kütle akımı teorisine göre BOS üretimi ile emilimi arasındaki dengesizlik olduğunda hidrosefali meydana gelmektedir. Ventriküler sistemde obstrüksiyon olduğunda “obstrüktif”, ventriküler sistemin dışında bir tıkanıklık olduğunda “komünikan” hidrosefali olmaktadır. Kafa içi basıncı BOS üretim ve emilimi arasındaki

denge ile ilişkilidir. Yani kütle akımı teorisine göre hidrocefalisi olan hastaların kafaiçi basınçları da artmış olmalıdır. Kütle akımı teorisiyle hidrocefaliyi kısaca özetlemek, hasta yakınlarına anlatmak mümkündür. Ne var ki BOS'un Pacchioni granülasyonlarında değil tüm merkezi sinir sistemi kapillerlerinden emildiğinin anlaşılmasıyla kütle akımı teorisinin geçerli olmadığı ortaya çıkmıştır.

Kütle akımı teorisini ilk ortaya çıkaran 1914 yılında hidrocefali üzerine deneyler yapan Dandy'dir.¹¹ Köpeklerin akueduktunu tıkamış ve tıkanıklığın proksimalinde ventriküler dilatasyon meydana geldiğini görmüştür. Bu deney BOS'un ventriküllerde üretildiğine dair ilk kanıt olmuştur.

Dandy, intraventriküler bir obstrüksiyonun obstrüktif hidrocefali yapacağını bulmuş olmasına rağmen Pacchioni cisimciklerinin BOS Emilimi yapıp yapmadığını bizzat sorgulamıştır ve buna şüpheyle yaklaşmıştır. Çünkü Pacchioni cisimciklerinde BOS'un kütle akışındaki bir bozulmanın yapacağı basınç artışı ventriküllerde değil subaraknoid mesafede olmalıdır (Şekil 2d). Oysa gerçekte durum böyle değildir.



Şekil 2. Nehir ve barajın ventriküler sistem ile analojisi

a, b: Şematik olarak bir baraja boşalan nehir ve birbirine bağlı göller gösterilmiştir. Kaynaktan baraja doğru basınç düşmektedir. Set kapatıldığı zaman obstrüksiyonun hemen proksimalindeki sıvı boşluğunda genişleme olur (b). **c,d:** Kütle akımı kavramı. BOS akımını sağlayan itici güç koroid pleksustan araknoid granülasyona doğru azalmaktadır. Böyle olsaydı araknoid granülasyon kapandığında nehir örneğinde olduğu gibi ventriküler sistem değil subaraknoid mesafe genişlerdi(d).

Dandy intratekal işaretli bir madde vererek bunun idrardan çıkış miktarını takip etmiş ve BOS emiliminin yaygın olarak meydana geldiğini gösteren ikna edici delilleri ortaya koymuştur.¹¹ Dandy subaraknoid mesafenin BOS emilim kapasitesi yüksek olduğu için idiyopatik komünikan hidrosefaliyi kütle akımı teorisinde incelememiş ve bu hastalığı çalışması dışında bırakmıştır. Bu nedenle bu hastalık tanımsız kalmıştır.

Bu tanımsız kalan hidrosefali tipi sonraki yıllarda Hakim¹ ve diğer yazarlar tarafından NBH olarak tanımlanmıştır. Ancak NBH kütle akım teorisine açıklanamamıştır. Çünkü bu teoriye göre bir basınç artışı olmadan ventriküller büyümemelidir. Oysa NBH'ta ventriküller büyük olmasına rağmen BOS basıncı normaldir.

1943 yılında O'Connel doğru bir şekilde ilk defa artmış BOS nabız basıncının ortalama BOS basıncını artırmadan ventrikülomegaliye sebep olabileceğini öne sürmüştür.¹²

Greitz¹³⁻¹⁷ akıma duyarlı MRG (Manyetik rezonans görüntüleme, ing: flow sensitive MRI) ve radyonüklid sisternografi kullanarak BOS'un beyin kapillerleri tarafından emildiğini yeniden keşfetmiştir (Şekil 1-b,c). Bu çalışmayı takiben diğer araştırmacılar BOS'a çeşitli işaretler (ing. *tracer*) koyarak bunu doğrulamıştır.¹⁸

Güncel yayınlar artık komünikan hidrosefalinin patogenezinde vasküler pulsasyonların ve BOS emiliminin rollerini belirgin olarak vurgulamaktadır.

2.3. Normal BOS Fizyolojisi

2.3.1. Kütle Akım Teorisinin Eleştirisi

Kütle akım teorisi (Şekil 1a) 1960'larda Welch ve Freidman'ın Pacchioni cisimciklerinin valf gibi çalışabileceğini¹⁹, Di Chioro'nun ise radyonüklid

sisternografide 24.saatte Pacchioni granülasyonları etrafında geç radyoizotop akümüstasyonları olduğunu göstermesi ²⁰ ile ortaya çıkmıştır. Fakat yapılan diğer gözlemler ve deneyler bu teoriyle bağdaşmamıştır. Şöyle ki:

1. Pacchioni granülasyonları çocuklarda fontanel kapanıncaya kadar oluşmazlar.
2. Pacchioni granülasyonlarında anatomik bir valf yapısı gösterilmiş değildir.
3. Radyoaktif olarak işaretlenmiş albümin lomber BOS'a enjekte edildikten sonra dakikalar içinde süratle dolaşıma geçmektedir
4. Bu radyoizotopların % 80-90'ı spinal kanaldan emilmektedir.
5. Spinal kanada da geç radyoizotop birikimi görülmektedir. ^{13,15,16}

Aslında konveksite ve lomber bölgedeki 24 saatlik radyoizotop birikimleri BOS sirkülasyonunun en düşük olduğu yerleri işaret eder. *Sirkülasyonun en düşük olduğu Pacchioni granülasyonları gibi yerlerde izotopun görülüyor olması, işaretin (ing. tracer) subaraknoid mesafeye BOS tarafından kütle akımı ile getirildiği şeklindeki klasik radyonüklid sisternografi yorumunun da yanlış olduğu anlamına gelmektedir.*

Şimdiye kadar pacchioni granülasyonlarında sıvı transportu olduğuna dair herhangi bir kanıt ortaya konulamamıştır. Buna karşılık beyin kapiller duvarındaki sıvı geçişi olduğu ve bunun hangi yollarla meydana geldiği gayet iyi dokümanite edilmiştir. Böyle olmasına rağmen BOS abzorpsiyon mekanizmaları incelenirken kapillerlerin üzerinde nedense yeterince durulmamıştır. Sıvı dengesinin temel prensipleri Starling ²¹ tarafından 1896'da çoktan tanımlanmıştır. Starling yasasına göre kapiller duvarından sıvı geçiş iki kuvvete etkisinde meydana gelir: Hidrostatik basınç ve kolloid ozmotik basınç. *Sıvı filtrasyonu hidrostatik basınç ile, sıvı abzorpsiyonu ise ozmotik basınç ile sağlanır.* Ozmotik basınç artışı daha fazla sıvının çekilmesi demektir. Starling yasası BOS emilimi konusunda da dikkate alınmalıdır. *İnterstisyel sıvı ve BOS'un emilimi beyin kapillerlerindeki kristalloid ozmotik basınca bağlıdır.* ²²

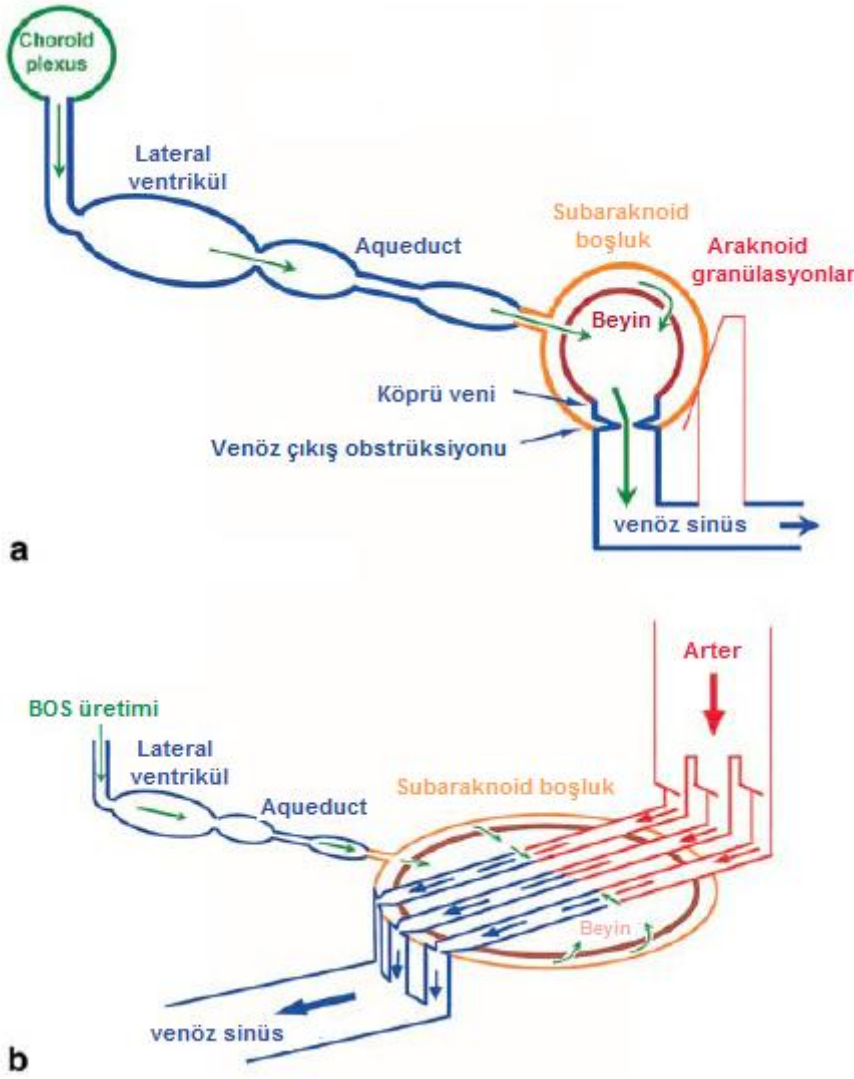
2.3.2. Modern BOS Fizyolojisi

BOS merkezi sinir sisteminin her yerinde üretilmektedir. Ana üretim yeri koroid pleksuslardır. BOS'un emilimi ise merkezi sistemdeki bütün kapillerlerden sağlanır (Şekil 1c). Subaraknoid boşluktaki vasküler pulsasyonlar BOS'un karışmasını ve hızla emilmesini sağlar (Şekil 1b). BOS'un karışması tüm yönlerde rastgele olmaktadır.

Tracer'lar (işaretler) takip edildiğinde bu akış paterni görülebilir. Ventriküller içinde de BOS'u karıştıran pulsasyonlar olmasına rağmen dominant intraventriküler akım paterni tek yönlü kütle akımıdır. BOS'un esas görevi beynin mekanik hasardan korunmasını sağlamaktır. BOS intra- ve ekstrakranial mekanik darbeleri azaltır. Aynı zamanda nörotransmitterleri ve metabolitleri taşır.

Koroid pleksus bir günde 500 ml kadar BOS üretir ve merkezi sinir sisteminde toplam 120-150 ml kadar BOS bulunmaktadır. Yani BOS günde 3 kez yenilenir. Beyin kapillerleri de sıvı üretmektedir. Beyin kapillerlerinde sıvı filtrasyon ve abzorpsiyonu Starling yasalarına tabidir. Beynin etrafındaki sıvı homeostazı beyni saran ince araknoid tabakasından interstisyel sıvının transportu ile sağlanmaktadır. İntraventriküler BOS obstrüksiyonu olduğu zaman beyin kapillerlerinde üretilen interstisyel sıvı BOS'un yerine geçebilir. Sadece beyinde değil plevra, göz, perikard, eklem gibi sıvı ihtiva eden başka organlardaki homeostazis de gene kapillerler tarafından sağlanmaktadır.²³ *Beyindeki interstisyel sıvı miktarı BOS'un iki katıdır.* Kimyasal yapıları benzerdir. Beynin dışyüzeyinde interstiyel sıvı ve BOS vasküler pulsasyonlar sayesinde birbirlerine karışırlar ve difüzyona uğrarlar. Kaynakları farklı olmasına rağmen bu iki sıvıyı birbirinden ayırmak mümkün değildir. Bu nedenle beynin dışında kalan sıvıya "BOS", interstisyel mesafedeki sıvıya ise "interstisyel sıvı" denilir. Subaraknoid mesafenin farklı noktalarındaki BOS ve interstisyel sıvıların arasında minör kimyasal farklar bulunmasına rağmen bu minör farklara bakılarak BOS ve interstisyel sıvıyı ayırt etmek de mümkün değildir. Bu "bağımsız beyin sıvısı"nın (BOS ve interstisyel sıvı) en ayırt edici kimyasal özelliği düşük protein konsantrasyonudur (plazma protein konsantrasyonunun % 0,4'üdür).

BOS ile interstisyel sıvı arasındaki yakın ilişki BOS emilimi konusunda da önem gösterir. Koroid pleksustan kesintisiz BOS üretimi sürerken beyin ve spinal kordaki subaraknoid mesafeden beyne ve subaraknoid mesafeye kesintisiz BOS emilimi olur (Şekil 3). BOS'un beyindeki kapillerler tarafından emilmesi tıpkı vücudun başka yerlerindeki interstisyel sıvıların emilmesi gibi meydana gelir. Beyindeki kapillerler aktif bir şekilde makromolekülleri ve plazma proteinlerini abzorbe ederler. *Beyin kapillerlerinin ve arteriollerin kilit özelliklerinden biri de sıvı dengesini hafif pozitif bir intrakranial basınçta tutacak şekilde ayarlamalarıdır (Şekil 3b).*



Şekil 3. Revize edilmiş BOS dolaşım modeli ve serebral kan akımı ile ilişkisi

a: Beyin kapillerleri BOS'u emer. **b:** BOS emilimi beyindeki esas sıvı abzorpsiyonu ve filtrasyonuna çok küçük bir ilavedir. İntrakranyal basınç beyin kapillerlerindeki abzorpsiyon ve filtrasyon ile ayarlanır. Arterioller ve kapillerler intrakranyal basıncı hafif pozitif bir seviyede tutarlar. Bu pozitif BOS basıncı venöz çıkışlarda hafif bir obstrüksiyona yol açar. Bu obstrüksiyon köprü venlerinden venöz sinüslere dökülme sırasında gözlenen ani basınç düşmesini (*şelale fenomeni*) açıklar. **(a, b).** Venöz çıkış rezistansı akımın tersi yönündeki venleri ve kapillerleri şişirerek serebral kan akımına yardımcı olur.²⁴

2.4. Hidrosefali Tanımı ve Transmantle Pulsatil Stres

Hidrosefali farklı bir tanımlama ile “ventriküllerdeki genişlemeye karşılık subaraknoid mesafenin daralması”dır. Bunun olabilmesi için ventriküllerden subaraknoid mesafeye doğru bölgesel kuvvetlerin varlığını gerektirmektedir. Yani transmantle basınç gradyeni gerekir.

Transmantle basınç gradyeni çok küçüktür. İntraventriküler ve subaraknoid mesafede doğrudan basınç ölçümü yapılan çalışmalarda bu gradyen 0-5 cm su olarak bulunmuştur.^{25,26} Bu yüzden bazı çalışmalar bir transmantle gradyen bulunamadığını rapor etmiştir.²⁵ Ancak transmantle basınç gradyeni dinamik bir fenomen olarak uzun dönemde etkisini gösterir. Transmantle basınç gradyeni Pascal kanununa göre ancak kavite içindeki sıvıda, geçici olarak oluşur ve sürmesi için tekrarlayan pulsasyonlar gerekir.^{16,17}

Transmantle basınç gradyeninin doğrudan ölçümleri şüpheli olduğundan ve etkisinin pulsasyonlara bağımlı ve dinamik bir süreç olması sebebiyle^{16,17} bunun yerine “transmantle pulsatil stres” terimi kullanmak daha doğrudur.

Biyolojik yapıların büyük bir kısmında plastisite vardır yani lokal etkilere karşı yer ve şekil değişikliği gösterebilirler. Beynin plastisitesi yüksek olduğundan küçük basınç gradyenleri beyni deforme edebilir. Beyin ve BOS mesafelerinin deformasyonu hidrosefaliyi tarif eder. Beyin kafatasına doğru yer değiştirmiştir ve kortikal giruslar sıklıkla ezilmiş ve düzleşmiştir. Böyle bir deformasyonu yapabilecek tek kuvvet transmantle basınç gradyenidir. *Şant takılması sonrası BOS boşluklarının genişliyor olması transmantle basınç gradyeninin azaltılabileceğini, normale döndürülebileceğini dahası böyle bir kuvvetin var olduğunu göstermektedir.*

Modern teorilere göre kronik hidrosefalide ventriküler büyümenin nedeni beyni deforme eden pulsatil dalgaların zaman içindeki kümülatif etkileridir. Beyin ve BOS mesafelerindeki deformasyon lokal basınç farklılıkları olmasını gerektirir. Tüm teknolojik gelişmelere rağmen halen intrakranyal basıncı veya transmantle basınç gradyenini kuantitatif olarak ölçebilecek non-invazif bir yöntem ortaya konulamamıştır. Bu noktada MRG ile indirekt bulgular doğrultusunda ilgili basınçlar hakkında bulgular elde edilebilir. Hidrosefalideki anatomi analiz edilerek doğrudan basınç ölçümü ile

ölçülemeyen, transmantle basınç gradyeni gibi basınçların birikmiş etkilerinin gösterilmesi mümkündür.

2.5. Normal İntrakranyal Hidrodinamikler

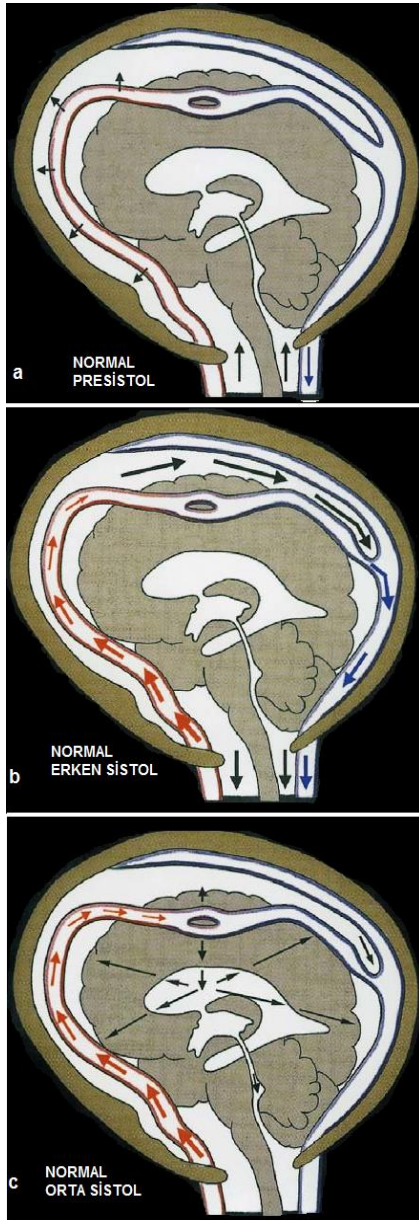
Monro-Kellie doktrini dört intrakranyal bileşenin, beyin, BOS, arteriyel ve venöz kanın toplam hacminin sabit olduğunu ve komponentlerden birindeki artışın diğer komponentlerde azalmaya yol açacağını ifade eder.²⁷ Doktrin, sıvıların sıkışamaz olmasının bir sonucudur. İntrakranyal arterlerin sistolik genişlemesi, toplamı aynı büyüklükte olan foramen magnumdan spinal mesafeye kaçan BOS ve dural sinüslere doğru akan kan ile dengelenir (Şekil 4). İntrakranyal arterlerin sistolik genişlemesi köprü ven çıkışlarını sıkıştırarak sistolde bir venöz akım oluşmasını sağlar. Bu kompresyon venöz çıkışlarda olur çünkü fonksiyonel açıdan dural sinüsler kranial kavitenin dışında kabul edilir ve basınç düşüşü en fazla burada meydana gelmektedir. Pulse eden intrakranyal ekstraserebral arterler BOS'un spinal kanalda ileri geri akışına sebep olur.

Bir nabız dalgası kranyuma ulaştığında anında BOS basıncında bir artış olur ve Pascal kanuna uygun olarak tüm intrakranyal boşluğa eşit olarak yayılır. Sonuçta intrakranyal basınç değişiklikleri süratle dengelenir. Ancak kalp atımları sırasında intrakranyal sıvıların akım etkileriyle yer değiştirmeleri nedeniyle geçici basınç gradyenleri ortaya çıkar. *Akım ve gradyenler kranyal açıklıklarda – foramen magnum ve venöz çıkışların venöz sinüslere döküldüğü yerlerde- maksimumdur.*

Nabız basıncının sürati kompiyans ile ters orantılıdır. Kompiyan olmayan bir kavitede nabız basıncı ses hızında (1540 m/s suda) ilerler. İntrakranyal venler ve spinal tekal kese kompiyan oldukları için intrakranyal nabız basıncı 5 m/ s'ye, yani kompiyan olmayan bir kavitedeki süratin çok altına düşer. İntrakranyal nabız basıncının arterlerden köprü venlerine ulaşması 30 ms alır. Bu sebeple akıma duyarlı MR görüntülemesi rezolüsyon süresi 15ms olduğu için nabız dalgalarının takip edilmesi ve süresinin ölçülmesinde kullanılabilir. Kanın serebral arterlerden köprü venlerine gelme süresi yaklaşık 3,5 saniye yani yaklaşık 4 kalp vurumu kadardır.

Yani arterlerden köprü venlerine doğru ilerleyen nabız basıncının serebral kan akımı ile etkileşecek yeteri kadar vakti vardır. Kompresyon olan venöz çıkışların

oluşturduğu geribasıncı kapillerlerin venöz kısmını dilate ederken arteriyel kısmını arteriyel nabız dalgası aynı anda dilate eder. Böylece beyin kapillerleri açık tutulur ve total serebral vasküler rezistans düşer. Komplian tekal kesedeki geribasıncı sayesinde venöz çıkışlar biraz komprese olurlar ve venöz geribasıncı ile kapillerler tüm kardiyak döngü boyunca açık tutulur. Venöz geribasıncı ve windkessel mekanizmasının sağladığı diyastolik akım kombinasyonu vasküler rezistansın düşmesine ve tüm kardiyak döngü boyunca kapillerlerde yüksek kan akımı olmasına yardımcı olur.



Şekil 4. Normal intrakranyal hemodinami

Arterlerdeki *okların* kalınlıkları basınç büyüklüğünü ifade etmektedir. Venlerdeki *okların* büyüklükleri akımın büyüklüğünü göstermektedir.

a Presistol. Beyinde hiçbir basınç gradyeni yoktur. BOS komplian spinal kanaldan kranyal kaviteye yukarı doğru akmaktadır. Normalde olan venöz çıkış obstrüksiyonu sistoldeki değişikliklerin daha iyi anlaşılması için gösterilmemiştir.

b Erken presistol. Sistolik nabız basıncı arterlerde büyük bir genişleme yapar ve aynı anda arteriyel nabız basıncında sağaltım olur. Basınç derhal subaraknoid mesafenin tamamına iletilir. Arterlerin genişlemesi BOS'un ilerlemesine sebep olur. BOS kortikal venlerin çıkışlarını komprese eder ve venöz sinüslerdeki kan akımında artışa sebep olur. Aynı anda arterlerin genişlemesiyle komplian spinal kanala doğru büyük bir BOS geçişi olur.

c Orta Sistol. Bir süre sonra (60ms.) arterlerdeki sağaltılmış nabız dalgaları (*ince oklar*) beyin kapillerlerine iletilir. Bu iletim beyinde çok küçük bir ekspansiyona ve normal şiddette bir transmantle strese yol açar. (Int J Neuroradiol 1997;3:367-375'den alınarak değiştirilmiştir.)

Intrakranyal hidrodinamikler, görüldüğü üzere tekal kesenin kompliyansına ve köprü venlerinin sıkışabilmelerine bağlıdır. “Kompliyans” bir tampon sisteminin volüm değişikliklerine uyum sağlama yetisidir ve volüm değişikliğinin basınç değişikliğine oranı (dV/dP) olarak tanımlanır. Dinamik bir özellik olup doğrudan ölçülemez, ancak sistemde volüm veya basınç değişikliği yapılarak ölçülebilir. Akıma duyarlı MR ve intrakranyal basınç monitörizasyonu ile arter pulsasyonlarının yol açtığı intrakranyal volüm ve basınç değişiklikleri ölçülebilir. Kompliyans bu iki metod birleştirilerek ölçülebilir.

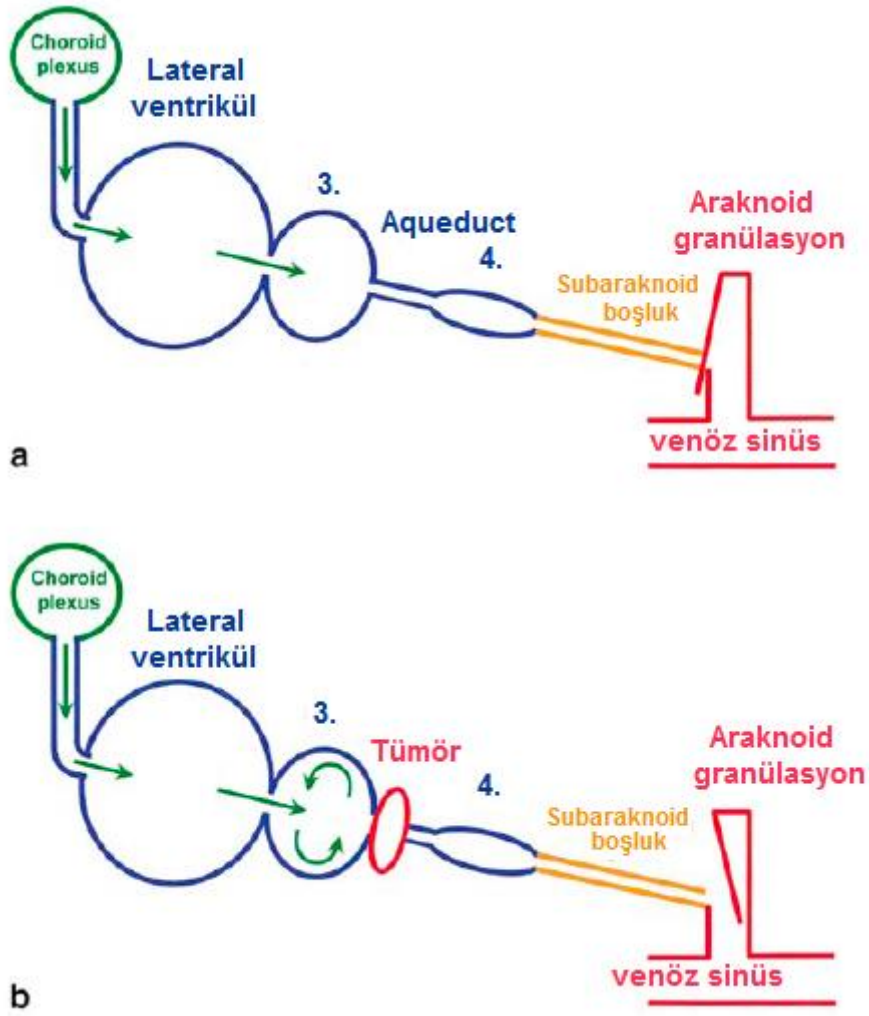
2.5.1. Sağlıklı Bireylerde Dinamikler

Akıma duyarlı MR çalışmaları, intrakranyal dinamikler hakkında uzaysal ve zamansal boyutlarda net bilgiler verebilmektedir. İlk defa bu sayede arteryel genişleme beynin (kapillerlerin) genişlemesinden ayırt edilebilmiştir.^{13,17,28,29} Arteryel genişleme hem zamanlama hem de büyüklük bakımında kapiller genişlemeye göre farklılık gösterir. Intrakranyal ekstraserebral arterlerdeki volüm artışı 1,5 ml’dir ve foramen magnumdaki (0,8 ml) ve dural sinüslerdeki (0,7 ml) sistolik akımların toplamına eşittir^{28,29} (Şekil 4b). Beynin genişlemesi kapillerlerdeki sistolik genişleme nedeniyle olur (Şekil 4c). Beynin sistolik hacim genişlemesi yaklaşık 0,03 ml’dir. Anlık beyin ekspansiyonu içe, ventriküler sisteme doğrudur ve akuedukttaki sistolik atım hacmine eşittir (0,03ml/vuru). Bu nedenle beyin (kapiller) genişlemesi arteryel genişlemenin % 2’si kadardır. Arteryel genişleme EKG’de R dalgası görüldükten 100 ms sonra başlar ve 300 ms sabit süresi vardır.¹⁴ Beyin genişlemesi arteryel genişlemeden 60 ms sonra başlar ve kardiyak döngünün yarısı kadar yani 400-500 ms sürer.¹⁴ *Nabız dalgasının hacim iletici etkisi genişleyen ekstraserebral arterlerden, BOS aracılığıyla, venlere ve spinal kanala doğrudur, bu sayede beyin ve kapillerler atlanmış olur (Şekil 4b). Arterler kompliyandır ve elastik rezervuar görevi görürler. Arterin genişleyen duvarı nabız dalgasındaki hidrolik enerjinin bir kısmını abzorbe eder ve diyastolde bu enerjiyi bırakarak sabit bir kapiller akışı sağlar. Bu mekanizma “windkessel” mekanizması olarak bilinir. Pulsatil arteryel akımı, sürekli ve neredeyse sabit bir non-pulsatil kapiller akıma döndürür. Windkessel mekanizmasının işleyebilmesi için arterlerin genişleyebilmesini sağlayan intrakranyal kompliyansın varlığı gereklidir. Windkessel mekanizması ile yukarıda anlatıldığı üzere, arterlerde büyük bir genişleme sağlanırken*

kapillerlerde neredeyse hiç genişleme olmamaktadır.¹³ NBH gibi patolojik süreçlerde arterler genişleyememekte ve arterlerin şok absorbe edici etkisi verimliliğini kaybetmektedir; dolayısıyla basınç dalgasının etkisi kapiller seviyede ve beyin parenkiminde karşılanmaktadır.

2.6. Anormal İntrakranyal Hidrodinamikler

Dandy'nin de fark ettiği gibi Pacchioni granülasyonlarında kütesel BOS akımı obstrüksiyonu komünikan hidrocefali yapamaz (Şekil 2d ve Şekil 5a). *Komünikan hidrocefalinin esas nedeni intrakranyal kompliyansın azalmasıdır.* Gerçekten de bütün hidrocefali testleri intrakranyal kompliyanstaki azalmayı veya uzun süreler takip edilirse bunun etkilerini göstermektedir. İnvazif testlerin çoğu kompliyans üzerinden gerçekleşir, infüzyon yapılarak kompliyans azaltılmakta BOS alınarak kompliyans artırılmaktadır. *Lomber ponksiyon ile veya şant takılarak BOS'un yönlendirilmesiyle klinik iyileşme olmasının sebebi kollabe olmuş venlerin kompanse olarak genişlemeye zorlanmasıdır.* Venlerin dilate olmaya zorlanması Monro-Kellie doktrini gereğidir. BOS drenajı mutlaka venöz veya kapiller kan akımının artması ile dengelenmelidir. Dilate olan venler intrakranyal venöz kompliyansı ve serebral kan akımını artırır. *Şant takmak sadece tedavi değil aynı zamanda venöz kompliyansın^{17,28} ve serebral kan akımının³⁰ düzelebilirliğinin bir testidir.* Hatta bazı klinisyenler hidrocefalileri şanta yanıt verenler ve vermeyenler olarak ikiye ayırır. İntratekal bolus ve infüzyon testleri intrakranyal kompliyansın azaldığını gösterdiği gibi BOS'un komprese kapillerdeki akım direncinin arttığını da gösterebilir. Daha önce anlatıldığı gibi, enjekte edilen BOS'un dışarı çıkışı pacchioni granülasyonlarından değil komprese kapiller ve venler üzerinden olmaktadır.



Şekil 5. Komünikan ve obstrüktif hidrosefali

a Komünikan hidrosefali lateral ve 3 ventriküllerin genişlemesi ve dar bir subaraknoid mesafe varlığı ile karakterizedir. Bu anatomi, kütle akımı modeli ile araknoid granülasyonlardaki obstrüksiyonla açıklanamaz. Başka bir açıklama gerekmektedir.

b Obstrüktif hidrosefalinin anlaşılması kolaydır çünkü BOS kütle akım obstrüksiyonunun proksimalindeki ventriküller dilate olur. Örneğin foramen Monro'daki bir obstrüksiyon lateral ventrikülleri genişletecektir. Bu şemada akueduktaki bir tümörün 3. ve lateral ventrikülleri genişlettiği görülmektedir.²⁴

Kronik hidrosefalide kompliyans azalması kendini intrakranyal nabız basıncındaki artış veya intrakranyal atım hacmindeki azalma ile gösterir. Bu yüzden intrakranyal basınç monitörizasyonu yapıldığında BOS nabız basınçlarındaki artış ve A ve B dalgaları denilen aralıklı, vasküler orijinli yüksek basınç dalgaları gözlenir. Transkranyal doppler ultrason ile pulsatilite indeksinin (PI) artmış olması majör arterlerdeki pulsatilitenin artışını ifade eder.^{31,32} Pulsatilitenin artışı intrakranyal kompliyansın azalmasıyla windkessel mekanizmasının bozularak diyastolde sağlanan akımdaki azalmanın bir sonucudur. İntrakranyal kompliyans azalışı vasküler empedansı da artırır, yani pulse eden akıma karşı direnç artarak ortalama kan akımı azalır.^{13,33,34} İntrakranyal kompliyans azalışı o yüzden kan akımı azalmasının çok da bilinmeyen bir nedenidir. Basılı kalmış venler ve kapillerler kan akımına engel olan vasküler direncin artmasına sebep olurlar.¹³ Akıma duyarlı MR görüntülemeleri ile yapılan çalışmalar BOS'un ve kanın servikal kanala^{28,29,35} ve venöz sinüslere²⁹ doğru yapacağı sistolik atım hacimlerinin azaldığını, yani intrakranyal atım hacminin azaldığını göstermektedir.

Kronik hidrosefalide kompliyansın azalmasının rolü yakın bir zamana kadar tam olarak anlaşılamamıştır. Bunun sebeplerinden biri belki de kompliyansın intrakranyal basınç normal veya normale yakın düzeydeyken azalmasıdır. İntrakranyal kompliyans azaldığında kan akımı bozulduğundan dolayı bunun, komünikan hidrosefalilerdeki belirgin klinik bulguların sebebi olduğu akla uygundur. Aslında klinik belirti ve bulguların³⁶ yanı sıra, ventriküler dilatasyon, periventriküler ödem, serebral kan akımındaki azalma, BOS malabzorpsiyonu, intrakranyal basınç dalgaları, ortalama BOS basıncındaki artış, vasküler rezistanstaki artış, intraventriküler hiperdinamik akım, PI (pulsatilite indeksi) artışı ve intrakranyal atım hacmindeki azalma tamamen kompliyanstaki azalma ile izah edilebilmektedir.^{13,34}

2.6.1. Komünikan Hidrosefalideki Dinamikler

Komünikan hidrosefalide akıma duyarlı MR görüntüleme ile yapılan çalışmalara göre kranyoservikal bileşkedeki atım hacmi % 50^{13,28,29,35}, venöz sinüslerdeki ise üçte biri^{13,29} kadar azalmıştır. Buna göre komünikan hidrosefalisi olanlardaki toplam intrakranyal atım hacmi normal bireylerdekini yarısı kadardır. İntrakranyal basınç monitörizasyonu, BOS nabız basıncının, normal bireylerdekini 6 katı kadar artmış

olduğunu göstermektedir. ³⁷ Kompliyans, volüm değişikliğinin basınç değişikliğine oranı olduğu için intrakranyal kompliyans 1 kat azalmıştır.

Intrakranyal kompliyanstaki azalma arterlerin genişlemesini engeller, windkessel mekanizmasının bozulması ile beyin kapillerlerindeki pulsasyon artar (Şekil 6). ¹⁷ Arter genişleyemediği için pulsasyonlar daha az zayıflar. Beyin kapillerlerini pas geçerek arterlerden köprü venlerine doğrudan giden kan miktarı düşer (Şekil 6b). Momentumun korunması gereği arterlerden kapillerlere ve beyin dokusuna doğru nabız dalgasının basınç ve hacim aktarımı olmalıdır (Şekil 6c). Nabız dalgalarının hidrolik enerjisi, normalde emildiği arterler yerine beyin dokusu ve kapillerlerde emilir. *Neticede beyin dokusunun basıncı subaraknoid mesafeye göre yükselir ve vasküler sistem ile beyin dokusu arasındaki basınç farkı azalır.*

Kapillerlerden beyin dokusuna sistolik basınç aktarımı ile serebral venöz basınç artarak perfüzyon basıncını düşürür ve serebral kan akımı azalır. Transkapiller basınç farkı da azalarak beyin ve kan arasındaki sıvı alışverişi azalır. İntrakranyal kompliyans azalması ters yöne doğru, BOS'tan vasküler sisteme doğru basınç aktarımını da artırır. BOS ve vasküler sistemdeki basınçlar birbirine çok yakındır ve intrakranyal kompliyans azaldığında daha hızlı eşitlenirler. Bu yüzden BOS ile kan arasındaki basınç farkı BOS'un kana geçişini sağlayabilecek yüksekliğe ulaşamaz. BOS emilimini beyin kapillerleri gerçekleştirdiğinden BOS malabzorpsiyonu ve infüzyon testlerindeki artmış BOS akım rezistansının ardındaki en önemli faktör budur. BOS malabzorpsiyonu ile ilgili diğer önemli etkenler serebral kan akımındaki azalma ve komprese olmuş kapillerlerdeki vasküler rezistans artışıdır.

İçe, ventriküllere yönelmiş olan beyin ekspansiyonundaki artış ^{13,17,27-29} intraventriküler nabız basıncını artırır ve *akueduktta hiperdinamik BOS akımına* yol açar. Artan ventriküler nabız basıncı ventriküler sistemi genişletir ve beyni sıkıştırır (Şekil 6c). Bu dinamik geritepme fenomeni aşikar değildir ve sezgilere tersmiş gibi görünür. Transmantle pulsatil stres, ventrikül sıvısının sıkışamaz ve beyin plastisitesinin yüksek olması ile açıklanabilir. Pascal yasası gereği ventriküllerden geritepen kuvvet genişleyen beyin ventriküle uyguladığı kuvvete eşittir. Plastisitesi yüksek olan beyin diyastole geçildiğinde eski presistolik haline tam dönmez. Sistolik beyin ekspansiyonunun zaman içinde ortaya çıkan birikmiş etkisi, ventriküllerdeki

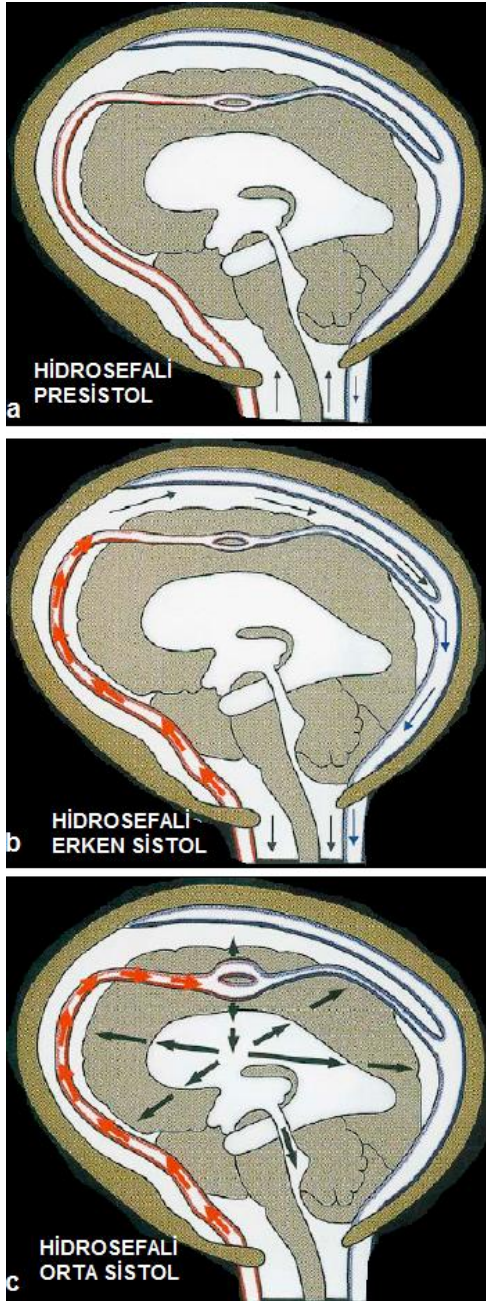
kompansevar genişlemeyi açıklar. *Benzer mekanizma ile büyük arterlerin yakınına yerleşen subaraknoid kistlerin genişlemesi de izah edilebilir. Kistin genişlemesi NBH'ta sylvian sisterna'nın genişlemesine denk düşmektedir.*

Transmantle pulsatil stres kapasitans venlerini, yani serebral kapillerler, serebral ve kortikal venleri sıkıştırır. Bu vasküler rezistansı artırarak serebral kan akımını azaltır (Şekil 7). Vasküler rezistansın artması ortalama BOS basıncında küçük fakat belirgin bir artışa sebep olur. NBH'de BOS basıncı normal olmasına rağmen ortalama basınç sağlıklı bireylere göre artmıştır. Kompresye olan kapasitans venleri intrakranyal kompliyansı daha da düşürür ve bir kısır döngüye girilir. İntrakranyal kompliyans ve serebral kan akımındaki uyumsuzluk nedeniyle serebral kan dolaşımının otoregülasyonu bozulur¹⁷ ve aralıklı gelen yüksek basınç dalgalarının insidansı yükselir. Arteriollerdeki otoregülasyon korunmuştur ancak arteriolar dilatasyon serebral basıncı artırır fakat kan akımını artıramaz. Vasküler orijinli A ve B dalgalarının oluşumu bu şekilde izah edilebilir.

Hidrosefalinin aktif mi yoksa durağan bir süreç mi olduğunu anlamak için çoğu kez klinik verilerin intrakranyal basınç monitörizasyonu veya radyolojik takiplerle kombine edilmesi gerekir. Progresif ventriküler dilatasyon, kompliyansın azalmasının^{38,39} ve transmantle pulsatil stresin artışının bir bulgusu olup, BOS basıncının artışının bulgusu değildir. BOS basıncı normale yakın değerlerdedir ancak basınç belirgin olarak yükselmiş de olabilir. Aslında istatistikî olarak BOS basıncı ile ventriküler genişleme birbiriyle ters orantılıdır.⁴⁰ *Bu yüzden her vakada ventrikül hacmine bakarak BOS basıncını tahmin etmek mümkün değildir.* İnfratentoryal kompliyans, kompliyans özellikteki tekal keseye yakın olduğundan supraventriküle göre daha az azalmıştır. Neden supratentoryal ventriküllerin 4. ventriküle oranla daha fazla büyüdüğünü ve 4 ventrikülün boyutunun neredeyse normal hatta küçük olabildiğini bu kompliyans farkı açıklar (Şekil 5a). Sonuç olarak, her dört ventrikül de genişlemişse prepontin sistern veya servikal spinal kanaldaki pulsatil BOS akımında tıkanıklık bulunması sıktır. Posterior fossadaki kompliyans azalması transmantle serebellar basıncı artırır ve 4. ventrikülü genişletir.

Özetlenecek olursa komünikan hidrosefali intrakranyal kompliyans azalması sonucu ortaya çıkan bir intrakranyal pulsasyon bozukluğudur.^{13,16,17,28,29,34} Kompliyans

azalması arterlerin genişlemesini engelleyerek windkessel mekanizmasını bozar. Bu yüzden komünikan hidrocefaliye “*kısıtlanmış arteryel genişlemeli hidrocefali*” de denmiştir.^{16,17,29,34} Beyin kapillerlerine anormal basınç ve sıvı aktarımı ile ventriküler nabız basıncının artması çok büyük öneme haiz olup akueduktteki pulsatil BOS akımını artırır ve ventrikülleri genişletir.



Şekil 6. Komünikan hidrocefalinin hidrodinamisi

Şekil 6a-c. Komünikan hidrocefali hidrodinamisi

a Presistol. İntrakranyal kapasitans venleri dardır ve intrakranyal kompliyans azalmıştır.

b Erken Sistol. İntrakranyal kompliyans azalması arteryel genişlemeyi engeller. Böylece arterdeki nabız basıncı düşürülemez. Arter sert bir tüp gibi davranır. BOS iletim hacmi azaldığı için dural sinüs ve foramen magnumdaki sistolik akımlar azalmıştır. Arteryel genişlemenin azalması BOS iletimini azaltır. Bu da köprü venlerinin dural sinüslere açıldığı yerdeki kompresyonunu azaltır. Sonuçta venöz çıkış rezistansı azalır ve akımın tersi yöndeki venlerin ve kapillerlerin genişlemesi artık meydana gelmez. Hatta kapasitans venleri kapanma eğilimindedir. Total vasküler direnç artar.

c Orta Sistol. Arterlerdeki yüksek nabız basıncı azaltılamamış şekilde beyin kapillerlerine iletilerek büyük bir kapiller ekspansiyon, BOS nabız basıncında artış, akueduktta büyük bir sistolik akım, transmantle strese artış ve ventriküler dilatasyon meydana gelir. Artmış olan transmantle stres intrakranyal venleri tüm uzunlukları boyunca komprese ederek intrakranyal kompliyansın düşmesine, vasküler rezistansın artmasına ve serebral kan akımının azalmasına sebep olur. (Int J Neuroradiol 1997;3:367-375’den alınarak değiştirilmiştir.)

2.6.2. Obstrüktif Hidrosefali'deki Dinamikler, Akut Faz

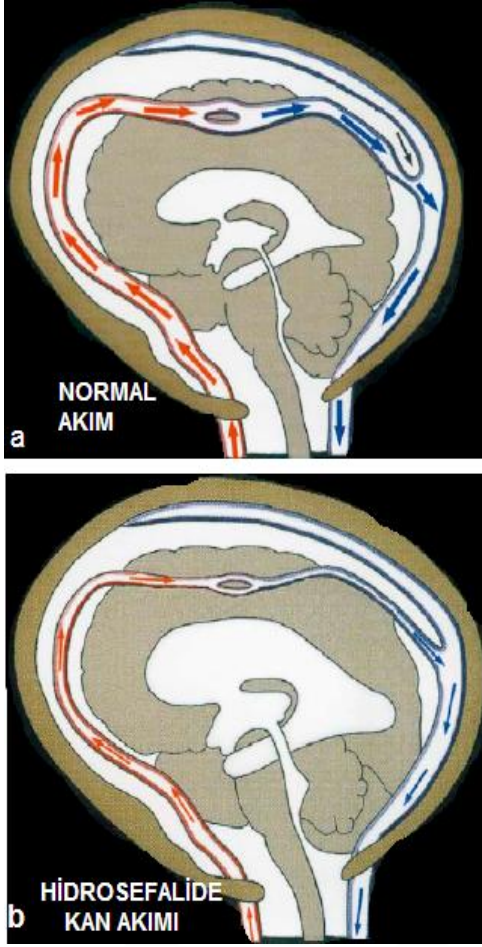
Intraventriküler kütle akımını engelleyen bütün olaylar, örneğin tümörler veya adhezyonların yol açtığı blok, obstrüktif hidrosefaliye sebep olabilir. Akut obstrüksiyon BOS'un emileceği esas sahaya yani beynin dış yüzüne ulaşmasını engeller. Periventriküler kapillerler koroid pleksusta üretilen BOS'un sadece bir kısmını abzorbe edebildikleri için ventriküller genişler. Ventriküler dilatasyon beynin dış yüzeyini kafatasına doğru sıkıştırarak venlerin venöz sinüslere yakın olan çıkış kısımlarını komprese eder. Bu kompresyon venöz konjesyona ve kafaiçi basıncında artışa sebep olur.

Bu yüzden akut obstrüktif hidrosefaliye “*venöz konjesyon hidrosefalisi*” de denilmektedir.^{16,17,29} Venöz konjesyon ve ardında gelen beyin genişlemesi ventriküler genişlemeyi sınırlar. Aksi takdirde venöz dilatasyon ölümcül olacaktır. Bir süre sonra normalin üstündeki bir basınçta yeni bir denge kurulur. Akut hidrosefalinin önemli bir özelliği kafaiçi basınç artışının esas nedeni olan venöz çıkışlardaki kompresyondur. Venöz çıkış obstrüksiyonu daha gerideki serebral venlerin ve kapillerlerin genişlemesine sebep olarak vasküler direnci düşürür. Obstrüktif hidrosefalinin akut evresinde serebral kan akımının ancak minimal azalmasının açıklaması budur. Tıkanmış olan ventrikülün etrafındaki periventriküler arteriol ve kapillerlerdeki sıvı absorpsiyon regülasyonu ile nihayet ventrikülden üretilen fazla sıvı dengelenmiş olur. Radyolojik olarak transependimal BOS geçişi adı verilen fenomen aslında bu genişleyen kapillerlerdir. Daha sonra BOS basıncı düşerek kronik obstrüktif hidrosefalide normale yakın bir denge kurulmuş olur ve obstrüktif hidrosefalinin kronik fazına geçilir.

2.6.3. Obstrüktif Hidrosefalide Dinamikler, Kronik Faz

Yukarıda anlatıldığı üzere obstrüktif hidrosefalinin kronik evresinde BOS basıncı düşer. Tıkanan ventriküldeki BOS üretimi ve absorpsiyonu dengelenir. Venöz çıkış kompresyonu ve venöz konjesyon kaybolur. Sonuçta ventriküler genişlemeye karşı koyacak bir karşı-kuvvet artık yoktur ve kapasitans venleri komprese olurlar. Bu kompresyon intrakranyal kompliyansı düşürür. Bu durum komünikan hidrosefalideki pulsasyon bozukluğunda olanların tamamen aynısıdır. Düşen intrakranyal kompliyans arteriyel dilatasyonu kısıtlar, windkessel mekanizması bozulur, kapiller genişleme artar, BOS pulsasyonları şiddetlenir, tıkanık olan ventrikülde hiperdinamik BOS akımı

meydana gelir. İntraventriküler nabız basıncındaki artış transmantle pulsatil stresi artırarak ortalama BOS basıncı normal olsa bile ventrikülleri dilate etmeyi sürdürür. MR görüntüleme hiperdinamik intraventriküler pulsasyonları, tıkalı olan ventriküllerdeki foramen monro veya serebral akuedukt etrafındaki akıma bağlı sinyal kayıplarını göstererek ortaya koyabilir. *İntrakranyal basınç monitörizasyonu ortalama BOS basıncını normal veya çok az yükselmiş olmasına rağmen BOS pulsasyon basıncının belirgin olarak artmış olduğunu gösterir.* ²⁵ Komünikan hidrosefalideki özelliklere benzer nitelikte NBH'nin klinik belirti ve bulguları belirmeye başlar ^{25,36,41}. Bu bilgilerin ışığında 3. ventrikülostomi stomasında hiperdinamik bir BOS akımı olacaktır. Stomadaki bu hiperdinamik akım, komünikan hidrosefalide akueduktteki hiperdinamik BOS akımına denk gelmektedir.



Şekil 7. Normal bireylerde ve komünikan hidroşefalide kan akımı

a Normal kan akımı. Arteriyel windkessel mekanizması, intrakranyal damarların geniş oluşu ve venöz çıkış rezistansının damarları açık tutuyor olması nedeniyle serebral kan akımı yüksektir. Venöz çıkış rezistansı intrakranyal basıncın hafif pozitif olması sayesinde olur ve sistol sırasında yükselir. Kortikal venlerden venöz sinüslere dökülürken venöz basıncın hızla düşmesi yani şelale fenomeninin meydana gelebilmesi için venöz çıkış rezistansı olması şarttır. (ayrıca bkz. Şekil 3. Revize edilmiş BOS dolaşım modeli ve serebral kan akımı ile ilişkisi Şekil 3).

b Komünikan hidroşefalide kan akımı. Transmantle pulsatil stres ve ventriküler dilatasyon serebral venleri tüm uzunlukları boyunca komprese eder. Vasküler direnç belirgin olarak artar ve kan akımı azalır. Venöz çıkış rezistansı azalır ve subaraknoid boşluktan venöz sinüslere doğru olan basınç düşüşü (ayrıca bkz. Şekil 3) kaybolur. [Bu fenomen kütle akım teorisiyle açıklanamaz. Çünkü araknoid granülasyonlarda BOS obstrüksiyonu basınçtaki düşmeyi azaltmaz, tersine artırır.] Venöz vasküler rezistansın düşmesi nedeniyle venler kollabe olur, serebral kan akımı azalır.

2.6.4. Akut veya Kronik Hidroşefalide Şant, 3. Ventrikülostomi veya Posterior Fossa Dekompresyonu sonrası İntrakranyal Dinamikler

2.6.4.1. Kronik Hidroşefali

Komünikan ve kronik obstrüktif hidroşefali aynı klinik semptomları, aynı patofizyolojiyi ve aynı metodlarla tedavi edilebilmeleri göz önünde alınarak ikisinin birlikte “kronik hidroşefaliler” olarak gruplanması mantığa uygundur. Şant takılması, 3. ventrikülostomi ve bazı olgularda posterior fossa dekompresyonu yapılması obstrüktif

hidrosefalilerde yerleşmiş tedavi yöntemleridir. Şant takılması kronik hidrosefalilerdeki tek tedavi yöntemi olarak kabul görmüş olmasına rağmen bu hastalıkta 3.ventrikülostomi ile de başarılı sonuçlar alındığına dair ön çalışmalar bildirilmektedir⁴¹⁻⁴³. Yukarıda anlatılan kronik obstrüktif hidrosefali dinamikleri ile olan benzerlikler göz önüne alındığında bu hiç şaşırtıcı değildir. *Kronik hidrosefalide şant koymanın veya ventrikülostomi açmanın amacı BOS absorpsiyonunun artırmak değil intrakranyal kompliyansı artırmaktır.* Üçüncü ventrikülostomi ventriküllerden sistolik çıkışı artırır, intraventriküler BOS pulsasyon basıncını düşürür ve ventrikül hacmini azaltır. Kompres olmuş kapasitans venleri genişler ve intrakranyal kompliyans artar. Dilate olan kapillerler kan akımının ve BOS absorpsiyonunun artışı sağlarlar. Benzer şekilde şant takılması BOS'nın yönünü değiştirerek komprese olmuş kapasitans venlerin açılmaya zorlanmasını sağlayıp venöz kompliyansı artırır. Bunun sonucunda serebral kan akımı artar.

2.6.4.2. Akut Hidrosefali

Akut obstrüktif hidrosefalide 3. ventrikülostomi ventrikülü küçültür, obstrüksiyonun atlanarak BOS kütle akımının subaraknoid mesafeye doğru yönlendirilmesiyle intrakranyal basınç düşer. Benzer şekilde şant takılması da tıkanmış ventriküldeki sıvının yönlendirilmesiyle intrakranyal basıncı düşürür.

2.6.4.3. Posterior Fossa Dekompresyonu

Chiari malformasyonları ve kranyoservikal bileşkede 4. ventrikülden çıkan BOS akımını engellediği düşünülen diğer kitle lezyonları posterior fossa dekompresyonu ile tedavi edilebilir. Fakat Chiari tip I ve tip II'nin sebep olduğu hidrosefaliler komünikan hidrosefalilerdir. Akondroplazi de komünikan hidrosefaliye sebep olur. Komünikan hidrosefaliye yol açan bütün bu hastalıklar posterior fossa dekompresyonu ile tedavi edilebilir. Posterior fossa dekompresyonunun intrakranyal kompliyansı artırmasında altta yatan mekanizma kompliyon olan tekal kese ile irtibatın tekrar sağlanmasıdır.

Özetlenecek olursa akut hidrosefali venöz çıkış obstrüksiyonü ve kapasitans venlerindeki genişleme ile karakterizedir. Kronik hidrosefali ise komprese kapasitans venleri ve intraserebral kompliyanstaki azalma ile karakterizedir. Bu yüzden klinik bakış açısı ile hidrosefaliler akut hidrosefali ve kronik hidrosefali olarak ikiye

ayrılabilir. Akut hidroşefaliler obstrüktif hidroşefalilerdir ancak kronik hidroşefaliler hem komünikan hem de obstrüktif hidroşefalileri içerir. İlginçtir ki hem akut hem kronik hidroşefaliler şant takılması, 3. ventrikülostomi ve posterior fossa dekompresyonu ile tedavi edilebilirler. Akut fazda tıkanan ventriküldeki sıvının alınarak intrakranyal basıncın düşürülmesi önemlidir. Kronik fazda ise kapasitans venlerini genişleterek veya kompliyan tekal keseyle irtibatın yeniden kurulması ile intrakranyal kompliyanın artırılması önemlidir.

2.7. Hidroşefalinin Klinik Bulguları

Hidroşefalinin klinik bulguları ventriküler sistemin genişlemesi, intrakranyal basıncın artışı veya intrakranyal kompliyanın azalmasına bağlıdır. Bu patolojilerin klinik karşılıkları hastanın yaşına göre değişir. İntrakranyal basınç artışı akut obstrüktif hidroşefaliye özgüdür ve kendini baş ağrısı, bulantı, kusma ve uykuya meyil ve bilinç kaybı ile gösterir. Komünikan hidroşefalide semptomlar intrakranyal kompliyanın azalması ve dolaşımın bozulmasına bağlıdır. Yürüyüş bozukluğu, idrar inkontinansı, mental bozulma ve BOS basıncının normal oluşu NBH'nin klinik tablosunu oluşturur.³⁶ Sadece komünikan hidroşefali değil akuedukt stenozu da NBH klinik sendromuna sebep olabilir.^{36,41}

2.8. Hidroşefalinin Radyolojik Değerlendirmesi

2.8.1. Genel

Serebral atrofi Alzheimer hastalığı (AH) veya parenkim hasarı yapan başka hastalıklar sonucu meydana gelir.⁴⁴ Beyin dokusu kaybına karşı ventriküller ve subaraknoid mesafe genişler. Kortikal sulkuslar genişlemiş ve giruslar girintili çıkıntılı olmuş bir haldedir. Perihippokampal fissür Alzheimer hastalığında genişler ancak NBH'de genişlemez.⁴⁵ Temporal hornlar serebral atrofiye göre hidroşefalide daha geniştir.^{46,47} Hidroşefalinin aksiyal ve sagittal MR'larda kolayca gösterilebilen bir başka bulgusu 3. ventrikülün yuvarlaklaşıp tabanının alta doğru bombeleşmesi yahut ön veya arka reseslerindeki genişlemedir. Hidroşefalide subaraknoid mesafenin daralıp serebral beyin kıvrımlarının sıkışması ve düzleşmesi söz konusu olduğu halde serebral atrofi ile komünikan hidroşefalinin ayırıcı tanısı bazen güç olmaktadır. O yüzden

komünikan hidrocefalinin bulguları ve altta yatan patofizyolojileri daha detaylı bir ile bir şekilde anlatılmalıdır.

2.8.2. Komünikan Hidrocefalinin Anatomisi: Diğer basınç gradyenleri

Komünikan hidrocefali ve özellikle NBH hastalarında supratentoryal ventriküllerin dilatasyonu dışında başka bulgular mevcuttur. Beyin hafifçe kafatasına doğru sıkışmıştır ve supratentoryal sulkusların çoğu dardır. Daha önce anlatıldığı gibi bu deformasyondan transmantle pulsatil stres sorumludur. Transmantle pulsatil stresin en büyük olduğu yer pulse eden beyin ile sıkışma özelliği olmayan ventriküler sıvı arasındaki ventrikül duvarıdır. Bu stresin en çok lateral ventrikülün hornlarında olması akla uygundur ve periventriküler ödemin en çok bu alanlarda olmasını açıklar.⁴⁸ BT ve MR gene transmantle stres dışındaki basınç gradyenlerini gösterebilir. 4 ventrikül daha az genişlemiş, normal hatta daha küçük boyuttadır. Sylvian fissürler ile içinde majör arterler bulunan fissürlerin irtibatlı olduğu az sayıda sulkus genellikle genişlemiştir.⁴⁶ NBH’de görülen önemli bir bulgu da parasagittal bölgede beynin üst kısmında görülen belirgin kompresyondur (Şekil 12). Frontoparyetal gyruslar sıkışmış ve düzleşmiş, verteksteki sulkuslar daralmıştır ve bu bulgu hatalı olarak “konveksite bloğu hidrocefalisi”ne atfedilerek yorumlanmıştır.⁴⁶

Beyin sapı ve serebellum çevresindeki subaraknoid mesafe kompliyan tekal kese ile genişçe irtibatlıdır. Bu sayede infratentoryal kompliyan korunur ve komünikan hidrocefalide neden 4. ventrikülün genişlemediğini izah eder. Ancak foramen magnumdaki tıkanıklıklar veya bazal sisternalardaki adhezyonlar infratentoryal kompliyanı düşürerek tetraventriküler hidrocefaliye sebep olabilir.

Sylvian fissür ve kortikal sulkuslardaki bölgesel genişlemeler, BOS nabız basıncının yakınlarında bulunan arterler sebebiyle yüksek olduğu alanları gösterirler. Komünikan hidrocefalide BOS nabız basıncının yüksek olmasının sebebi supratentoryal kompliyanın azalmasıdır. Bu tekrarlayıcı sistolik BOS pulsasyonları nedeniyle beyin komprese olur. Sylvian fissürdeki dinamik basınç gradyeni transmantle gradyenin aksi yönünde yani subaraknoid mesafeden beyne doğrudur. Beynin üst kısmının sıkışması büyük olasılıkla beynin bir bütün olarak kranyale doğru yer değiştirmesi sebebiyledir. Normalde kortikal subaraknoid mesafenin en geniş olduğu yer konveksitenin parasagittal

kısımlarıdır. Komünikan hidrosefalide bu kısımlar en çok sıkışan yerlerdir. En çok sıkışan yerin burası olması ensefalografideki ⁴⁶ve radyonüklid sisternografideki ²⁰ “konveksite bloğu” bulgusunu açıklar. “Konveksite bloğu” tanım olarak vertekste, konveksitede BOS kütle akımını engelleyen adhezyonların ve diğer tıkanıklıkların olmasıdır. Ancak konveksitede bloğu subaraknoid mesafedeki patolojik değişiklikler yüzünden değildir. ³⁶ “BOS’un kütle akımının” engellenmesiyle de ilgili değildir.

Gerçekte beynin bölgesel kompresyonu, son derece dar bir subaraknoid mesafe kalmasına yol açmakta ve bu da vertekste radyonüklid işaretlerin (tracer) görülmemesini açıklamaktadır. Beynin kranyale doğru kayması korpus kallozum posteriorunun falkstan yukarıya doğru çekilmesine ve korpus kallozumun sıkışmasına yol açan faktörlerdendir. ⁴⁹ Her iki hemisferin de yukarı kayması korpus kallozumun MR’da koronal kesitlerde “V” harfi şeklinde görülmesine yol açar ⁴⁴ (sayfa 57, Şekil 12).

Bazal sisternalardaki arterlerin pulsasyonlarındaki artış ile de bu kayma açıklanabilirdi ancak muhtemelen serebrumun yukarıya kaymasının başka bir sebebi vardır: Normal bireylerde serebral venler akıma kıyasla geniştir ve akıma direnç veya basınç gradyeni yoktur. Komünikan hidrosefalide serebral venler uzunlukları boyunca kompresedir. Kan daralmış venlere girdiğinde belirgin bir basınç gradyeni meydana getirir. Akımın korunabilmesi için venlerin proksimalindeki basıncın distaldeki köprü venlerine göre daha yüksek olması gerekir. Bu gereklilik beyin kapillerlerinden süperior sagital sinüse dökülen köprü venlerine doğru bir transvenöz basınç gradyenini doğurur. Yüzeyel kortikal venlerin çoğu süperior sagital sinüse döküldüğü için bu transvenöz basınç gradyeni boyunca beyin kranyale doğru yer değiştirir. Transvenöz basınç gradyenini dar kortikal venlerdeki devamlı akım tarafından oluşturulan sabit ve kuvvetli bir gradyendir. Bu gradyen pnömoensefalografi ve radyonüklid sisternografilerdeki konveksite bloğunun açıklamasıdır ve neden komünikan hidrosefalide konveksite-verteks bölgesinin hava ile doludurulamadığının izahıdır. ^{20,46}

BOS yönlendirilmesi veya şant takılması serebral venleri genişletir, sonuçta intrakranyal kompiyans artar, venöz direnç düşer ve kan akımı artar. ³⁰ Kan akımındaki artış klinik semptomları düzeltir. Kompiyansın düzeltilmesi ve venöz basıncın düşmesi tüm intrakranyal basınç gradyenlerini azaltır ve anatomi neredeyse normale yakın bir şekle döner. Üçüncü ventrikülostomi sonrası radyolojik iyileşmeyi 3. ventrikül, lateral

ventriküller ve temporal boynuzlardaki küçülmeden daha çok parasagittal serebral sulkusların ve konveksitedeki subaraknoid mesafenin genişlemesi daha iyi gösterir.

Özetlenecek olursa, transmantle pulsatil stres ve diğer bölgesel basınç gradyenleri komünikan hidrosefalideki tipik MRG bulgularını açıklar. Pulse eden ventrikül ve BOS mesafeleri yavaşça büyüyen kitle gibi davranır. Beyin genellikle kompresedir ve transvenöz gradyen boyunca kranyale doğru yer değiştirmiştir. Bu yer değiştirme radyonüklid sisternografideki konveksite bloğunu ve MRG ve BT’de görülen beynin verteks-konveksitesindeki sıkışmayı açıklar (Bkz sayfa 57).

2.9. Akut obstrüktif hidrosefali nedenleri

Obstrüktif hidrosefali intraventriküler BOS akımındaki intraventriküler kitle veya adhezyonların sebep olduğu bloklara bağlı tıkanma sonucu meydana gelir. Meydana gelen ventriküler genişleme venöz konjesyona sebep olacağından bu duruma “venöz konjesyon hidrosefalisi” de denmiştir.^{16,17} İntraventriküler kanama akut obstrüktif hidrosefaliye yol açabilir ve kanama emilince düzelebilir.^{50,51}

2.10. Komünikan Hidrosefali Nedenleri

Daha önce de bahsedildiği üzere komünikan hidrosefali, kronik hidrosefalilerin diğer türlerinde de yani kronik obstrüktif hidrosefalide de olduğu gibi intrakranyal kompiyansın azalması sonucu meydana gelir. O yüzden arteriyel pulsasyonları kısıtlayan bütün süreçler komünikan hidrosefali, diğer adıyla “kısıtlanmış arteriyel pulsasyonlu hidrosefali”ye sebep olurlar.^{16,17}

Komünikan hidrosefalinin nedeni önemlidir. Çünkü kaynağa yönlendirerek patofizyolojiyi anlamayı kolaylaştırır. Bu noktada subaraknoid boşluğun maruz kalabileceği ilk bakışta önemsizmiş gibi görünen zayıflıklarından bahsetmek gerekir.

Menenjit veya travma veya anevrizma cerrahisi sonrası subaraknoid mesafede bulunan az miktardaki kan bile subaraknoid adhezyonlara yol açarak intrakranyal kompiyansı belirgin derecede azaltabilir. İntraventriküler kanamalar çok nadir kronik obstrüktif hidrosefali yaparlar ancak subaraknoid mesafede adhezyonlara yol açarak kronik komünikan hidrosefaliye yol açabilirler. Deneysel olarak intraventriküler bir bloklamaya kıyasla subaraknoid mesafede adhezyon indüksiyonu oluşturmak -özellikle

bazal sisternalar da sürece dahil edilmişlerse- hidrosefali indüksiyonunu daha belirgin olarak sağlamaktadır.⁵² Bazal sisternalardaki kısmi bir BOS obstrüksiyonu bile intrakranyal arterlerin hızlı genişlemesini engellemektedir. *Dandy kedilerin akueduktunu tıkadığı halde bu canlı türünde intraventriküler BOS yapımı ve absorpsiyonu birbirini dengelediği için hidrosefali yapamamıştır.*¹¹ Ancak sisterna magna'da adhezyona yol açan kaolin enjeksiyonu hangi canlı türünde olursa olsun kronik hidrosefali ile sonuçlanmıştır. Benzer şekilde konveksitelerdeki adhezyonlar genişleyen bazal arterlerden kompliyen kortikal venlere doğru BOS aktarımını engellediği için hidrosefaliye sebep olur. Kranyal subaraknoid mesafeye yapılan kaolin enjeksiyonu saf komünikan tipte hidrosefali yapar.⁵³ *O yüzden subaraknoid mesafede arterlerin genişlemesine engel olan bütün süreçler hidrosefaliye sebep olurlar.* Kranyoservikal bileşkedeki pulsatil BOS akımının tıkanıklığıyla hidrosefali gelişen olgularda BOS'nın kütle akımının hidrosefali gelişmesinde öneminin olmayışı ortadadır. Foramen magnum seviyesinin altındaki tıkanıklıkların intrakranyal BOS kütle akımını bozmadıkları halde Chiari tip I ve tip II malformasyonları, akondroplazi ve intraspinal tümörlerin hepsi komünikan hidrosefaliye yol açabilmektedir.

“İdiyopatik” kronik hidrosefali subaraknoid boşluktaki değişikliklerle karakterize değildir.³⁶ Peki bu bir patogenezin olmadığını mı gösterir? Komünikan hidrosefaliye ait özelliklerin; yani klinik bulgular, ventriküler dilatasyon, nabız basıncının artması, transmantle pulsatil stresin altta yatan bir patogeneze bağlı olmadan –idiyopatik olarak- ortaya çıkması pek olası değildir. Buna karşılık arteryel kompliyansı azaltan ve kapiller pulsatil basıncı artıran herhangi bir *vasküler hastalığın* “idiyopatik” sanılan kronik hidrosefaliye yol açması mantığa uygundur. Komünikan hidrosefalinin diğer vasküler hastalıklar ile birlikteliği gayet iyi bilinmektedir.^{36,54,55} Arteryel hipertansiyon, arteryel ekstazi, serebral ateroskleroz, Binswanger tip küçük damar hastalığı, diyabetik mikroanjyopati, ak madde lezyonları, ileri yaş ve subaraknoid kanamaya bağlı vasküler spazmlar, tamamı komünikan hidrosefali ile ilişkilendirilmiştir.^{16,17,28,29,36,54,55} “Kısıtlanmış arteryel pulsasyonlu hidrosefali” veya “artmış kapiller pulsasyonlu hidrosefali” deyimlerini kullanmak komünikan hidrosefalinin vasküler patogenezinin vurgulamak açısından uygun olabilir.

2.11.Hidrosefali’de Tedavi Seçenekleri

Hidrosefalili hasta için en iyi tedavi seçeneği hidrosefalinin nedeninin ortadan kaldırılarak merkezi sinir sisteminde normal BOS akışı ve normal hemodinamiyi sağlamaktır. Hidrosefalinin sebebini ortadan kaldırmaya yönelik girişimler tümör veya araknoid kist gibi yer kaplayıcı lezyonların kaldırılmasına odaklanmıştır. Posterior fossa dekompresyonu foramen magnum hizasındaki BOS pulsasyonlarını engelleyici tıkanıklığı ortadan kaldıran “nedene yönelik” bir tedavidir.

Obstrüktif hidrosefalinin nedeni erişilebilir değilse iki ana tedavi seçeneği vardır. Şant takılması ve 3. ventrikülostomi.⁵⁶ Eğer BOS akımı obstrüksiyonunun sebebi ventriküler sistemde veya 4. ventrikülün çıkışında bulunmuş ise obstrüktif hidrosefali 3. ventrikülostomi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Cerrahi olarak nöroendoskopik teknik ile 3. ventrikülün ince tabanı açılarak üçüncü ventrikül ile suprasellar sisternalar arasında irtibat sağlanır. Böyle bir 3. ventrikülostominin açıklığı MR’da akıma duyarlı sekanlar kullanılarak stomada pulsatil akım varlığının gösterilmesi ile kontrol edilebilir.^{57,58} Akut obstrüktif hidrosefali tedavisindeki temel amaç ventriküllerin normal boyuta geri dönmesi ve intraventriküler basıncın normale dönmesidir. Şant kateteri konulması, 3. ventrikülostomi veya bazı durumlarda posterior fossa dekompresyonu yapılması tıkanan ventriküllerdeki fazla BOS’u başka yere aktararak anatomiye ve BOS basıncını eski haline döndürür. İntrakranyal basınçtaki düşme ayrıca intrakranyal kompliyansa buna bağlı bir artışa sebep olur.

Kronik obstrüktif veya kommunikan hidrosefali tedavisindeki temel amaç intrakranyal kompliyansı düzeltmektir. Şant takılması sonrası BOS’un dışarı yönlendirilmesiyle komprese kortikal venler dilatasyona zorlanır. Bu dilatasyon venöz kompliyansı artırır, vasküler rezistansı düşürür ve serebral kan akımını artırır. Bu tedavinin bir diğer alternatifi 3. ventrikülostomidir.⁴¹⁻⁴³ Cerrahi olarak oluşturulan bu açıklık sistol sırasında ventriküllerdeki BOS’un subaraknoid mesafeye çıkışını sağlayarak intraventriküler BOS nabız basıncını düşürür. Bu düşüş transmante pulsatil stresi azaltır, ventrikülleri küçültür, sıkışmış kortikal venleri de içeren subaraknoid mesafeyi genişleterek neticede kompliyansı ve beyin kan akımını artırır. Posterior fossa dekompresyonu ile intrakranyal kompliyansın artması sadece kompliyon spinal keseyle bir irtibat kurulmasının bir sonucudur. Sonuç olarak hem şant takılması, hem

3.ventrikülostomi hem de posterior fossa dekompresyonu intrakranyal kompliyansı artırarak kronik hidrosefalide ventriküler dilatasyonun sebebi olan transmantle pulsatil stresi azaltır.

Burada tarif edilmiş olan komünikan hidrosefalinin 3. ventrikülostomi veya posterior fossa dekompresyonu ile tedavi edilebilmesi “kütle akım teorisi” üzerinden açıklanamamaktadır. Çünkü ne 3. ventrikülostomi ne de posterior fossa dekompresyonun “Pacchioni granülasyonlarından BOS emiliminin azalmasına” tesir edecek girişimler değildir. Böyle açıklanamıyor olması komünikan hidrosefalinin BOS emilimindeki bir bozukluk değil intrakranyal kompliyanstaki azalma sonucu meydana geldiği görüşünü desteklemektedir. Chiari tip I malformasyonlarında meydana gelen hidrosefalinin posterior fossa dekompresyonu ile tedavi edilmesi yerleşmiş ve tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Komünikan hidrosefalinin 3.ventrikülostomi ile tedavisi ise tamamen sınanmamış ve karara bağlanmayı beklemektedir. ^{42,43} Üçüncü ventrikülostominin klinik başarısı 1 yaş altında ^{59,60}ve 60 yaş üstünde düşük gibidir. Şant 3. ventrikülostominin, 3 ventrikülostomi de şantın alternatifidir. Çocuklar büyüdüğünde şantı terketmek için kullanılabilir. Bu strateji prematür doğup posthemorajik hidrosefalisi nedeniyle şant takılmış çocuklarda başarılı olmuştur. ⁶¹ Bu yolla pek çok çocuk şanttan bağımsız olmuştur. Bu bağlamda şunu vurgulamak gerekir ki hastaya bir kez şant takıldığında veya 3. ventrikülostomi yapıldığında artık hastayı yakın takip etmek gerekir. Bu takibin sebebi kronik hidrosefalinin dinamik bir hastalık oluşu ve hafif kafa travması veya 3. ventrikülostomi stomasının spontan kapanması sonucu nadiren ölümle sonuçlanmış ani kötüleşmelerin yayınlarda bildirilmiş olmasıdır.

Hidrosefali tanısının konması ve tedavisi klinik tablo ile radyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesine bağlıdır. Klinik bulgular hasta ve hekim tarafından gözden kaçırıldığında hidrosefalinin insidental bir bulgu olduğu sanılabilir. Kliniği yeterince incelenmemiş asemptomatik veya sözde “arrest hidrosefali” olgularının tedavi sonrası belirgin iyileşme gösterdiğini bildiren yayınlar vardır. ⁶² Kronik hidrosefalinin altında yatan mekanizmaların karmaşıklığı ve tek semptomatik tedavinin şant takılması olduğu göz önüne alındığında fayda görecektir hastaların önceden tahmin edilmesi daima zor olacaktır. Şimdiye kadar cerrahi sonucun başarısını tek başına gösterebilecek bir test bulunamamıştır. Özellikle arrest ve normal basınçlı hidrosefali olarak değerlendirilmiş

ve hastalığın ileri dönemlerinde tedavi edilmiş olguların cerrahi sonuçlarının başarısını değerlendirmek zordur. Klinik değerlendirme prognostik araç olmaya büyük olasılıkla devam edecektir. ^{36,63} Klinik değerlendirmeye ek olarak nörokognitif ölçümleri de değerlendirmeye katmak gerekir.

2.12.Hemodinamik teorilerin bir özeti

Yukarıda anlatılmış olan hidrodinamik teori kronik hidrosefalinin pek çok belirgin özelliğin izah edebilmektedir. Bu teoriye en büyük itiraz “kronik hidrosefalide kompliyansın arttığını” gösteren yayınlar tarafından gelmektedir. ^{64,65} Fakat yöntem hatası olması olasıdır çünkü başta yayınlar aynı yöntemi kullanarak kompliyansın düşük bulunduğunu bildirmiştir. ^{38,66} Kompliyans BOS infüzyonu verildiği sırada ortalama BOS basıncındaki yavaş varyasyonlar kullanılarak hesaplanmıştır. ^{38,67} Bu yöntemlerin kardiyak siklus ile ilişkili hızlı değişiklikleri gösteremeyeceği açıktır. ^{68,69}

Dahası bolus enjeksiyon tekniği ve bölgesel kompliyansı ölçen diğer intratekal infüzyon metodları mutlak ortalama BOS basıncına fazlaca bağımlıdır. Köpeklerde kronik obstrüktif hidrosefali üzerine yapılmış bir çalışma bu yöntemin yanlışlığını ortaya koymaktadır. ⁷⁰ Ortalama BOS basıncı 10 mmHg iken hidrosefali köpeklerin sağlıklı köpeklere göre intrakranyal kompliyansları belirgin derecede artmıştır. Ne var ki 20mmHg’da aynı hidrosefalik grubun intrakranyal kompliyansı belirgin olarak düşmüştür. Böyle farklı sonuçlar veren bir test sonuçları tartışmalıdır ve BOS kompliyans testleri BOS basıncı yüksekken mi yapılmalı sorusunu uyandırır. ^{71,72} Bu ayrıca, neden infüzyon testlerinde kompliyansın istisnai olarak yüksek bulunduğunu da izah eder. Foltz’un BOS nabız basıncı üzerine yaptığı analizi; yani intrakranyal basınç monitörizasyonu sırasında BOS nabız basıncının amplitüdü ve yükselme süresinin analizini tekrar gündeme almak gerekir. ^{68,69} Kronik hidrosefalide BOS nabız basıncının sistolik amplitüdünün artışı ve yükselme süresinin kısalması intrakranyal kompliyansın azaldığını işaret eder. ^{68,69} *Bu bağlamda kronik hidrosefalinin intravasküler pulsasyon bozukluğu olduğunu ve vasküler sistemin kompliyansı araştırılırken arteriyel nabız dalgasının intratekal infüzyonlara kıyasla daha iyi bir giriş parametresi olduğunu vurgulamak gerekir.* ¹³ Bu görüş intrakranyal kompliyansın BOS nabız basınç ampiltüdü ile korele olduğunu gösteren Foltz’un ^{68,69} ve Gonzalez-Darder’in ⁷³ bulgularıyla uyumludur.

2.13. Hayvan Deneyleri

2.13.1. Erken Hidrodinami Çalışmaları

1962’de Bering geleneksel görüşü sınamak için köpeklerde lateral ventrikülün birindeki koroid pleksusu çıkararak sisternaya kaolin enjekte etti ve asimetric hidrocefali elde etti.⁷⁴ Her iki ventrikül de irtibatlı olduğu halde koroid pleksusu olmayanı daha küçüktü. Bu deneyden zayıflatılmayan koroid pleksus pulsasyonlarının ventrikülomegaliye neden olduğu sonucuna vardı. Bering’in görüşü O’Connell’in intraventriküler BOS nabız basıncındaki artışın hidrocefaliye yol açtığı görüşünü destekliyor olmasına rağmen çok fazla kabul görmedi. Bunun sebeplerinden biri koroid pleksusun alınmasının hidrocefali tedavisinde işe yaramamasıdır. White ve arkadaşları ultrason ile yaptıkları çalışmalarda beyin ekspansiyonunun normal bireylerde kaudale ve mediyale, lateral ventriküllere doğru olduğunu gösterdi.⁷⁵ Feinberg ve Mark kardiyak kapılı MR ile sistolik kompresyonun yukarıdan lateral ventriküllere doğru olduğunu gösterdi.⁷⁶ Daha sonra Poncelet, Enzman ve Greitz de MR faz çalışmaları ile beyin ventriküllere doğru ekspansiyon olduğunu gösterdiler.^{27,77,78} Bu çalışmalar intraventriküler BOS pulsasyonlarına koroid pleksusun yol açmadığını gösterdi. Şayet öyle olsaydı ventriküller komprese olmayacak tam tersi büyüyecekti.

White ve arkadaşları 1971’de yeni bir teori ortaya koydular.⁷⁵ Ultrasonda lateral ventriküller doğru olan beyin ekspansiyonunu dikkate alarak akuedukt pulsatil akımının engellendiğinde komünikan hidrocefali ortaya çıkacağını iddia ettiler. Detaylı bir şekilde teorilerini izah ettikleri çalışmadan hemen sonra 3. ventrikülostomi ile komünikan hidrocefalinin başarılı bir şekilde düzeldiği bildirildi.⁴³ Foltz Bering’ten ilham alarak intraventriküler BOS pulsatilitesinin hidrocefali gelişimindeki önemini 1981’de vurguladı.^{68,69} Foltz intraventriküler BOS pulsasyon basıncının kronik hidrocefalide 4 katına kadar çıktığını gösterdi. Kendisi, hidrocefali gelişen bütün olgularda yüksek BOS nabız basıncı görülmesinin venöz kapasitesinin düşmesine bağlı intrakranyal kompiyans kaybına işaret ettiğini ilk belirtendi. 1984’te Sklar ve Linder beyin elastisitesinin artışının hidrocefaliye yol açtığını ileri sürerek BOS malabzorpsiyonunu kuşkuyla sorguladı.³⁸ Abzorpsiyon kapasitesi en düşük hastalarda bile BOS infüzyon testleri hastanın sözde “abzorptif rezervi” olduğunu göstermekteydi.

Sklar ayrıca BOS nabız basıncı amplitüdünün ventrikül hacmi ile ilişkili olduğunu gösterdi.³⁸

1978’de Di-Rocco ve arkadaşları koyun lateral ventrikülüne pulse eden bir balon yerleştirdiler.⁷⁹ Pulse eden balonun sebep olduğu ventriküler BOS pulsasyonları bütün hayvanlarda ortalama arter basıncını artırmadan komünikan hidrosefaliye yol açtı. Bu deney O’Connell’in ventriküler BOS pulsasyonlarının komünikan hidrosefaliye yol açıyor olabileceği fikrinden¹² ve Berring’in koroid pleksustaki pulsasyonların su çekici gibi davranacağı düşüncelerinden⁷⁴ ilham alınarak yapıldı. *Bu deney BOS nabız basıncının ortalama BOS basıncını yükseltmeden ve ventriküler obstrüksiyon olmaksızın ventrikülleri genişletebileceğini gösteren ilk deneydi.*

1977’de Guinane, tavşanların “olfaktör ventrikülünün” etrafındaki subaraknoid mesafeyi silikonla doldurarak bölgesel komünikan hidrosefali oluşturdu.⁸⁰ Ventrikül duvarındaki pulsatil stresin hidrosefaliye yol açtığına kanaat getirdi. Tavşanlardaki bölgesel ventriküler genişleme BOS malabzorpsiyonu ve BOS basıncında artma olmaksızın meydana geldi. Ayrıca tavşanların olfaktör ventrikülünde koroid pleksus bulunmuyor olması ventrikülomegalinin koroid pleksus değil subaraknoid mesafedeki kapillerlerdeki pulsasyonlardan ileri geldiği görüşünü desteklemektedir.

2.14. Tanı ve Ayırıcı Tanılar

NBH’nin klinik bulguları kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir. Eskiden NBH tanısı yalnızca Hakim triadındaki 3 kardinal bulgu (yürüyüş bozukluğu, demans ve idrar inkontinansı) var olduğunda konmakta ve tedavi başlatılmakta iken mevcut kılavuzlar sadece tek bulgu varken bile tedavinin başlamasını önermektedir.⁸¹ *Bu yaklaşım değişikliğinin sebebi NBH bulgularının uzun sürmesi ile şanttan fayda görme ihtimalinin azalacağının fark edilmesidir.*

2.15. Yürüyüş Bozukluğu

Klinikte karşılaşılan yürüme bozukluklarının % 35’i hipokinetik yürüyüş bozukluklarıdır. Hipokinetik bozuklukların % 55’i Parkinson Hastalığı (PH) ve NBH’ye bağlı bozukluklardır.⁸²

Yürüyüş bozulması NBH'de ilk etkilenen bozukluktur. Hastaların başlıca şikâyetidir.⁸³ Şant ameliyatı sonrası en iyi düzelen kardinal semptom yürüyüşdür (% 85) .

Yürümek oldukça karmaşıktır. Motor kontrol, ritm, kas aktivasyonu ve disaktivasyonu, motor ayarlamalar, algı, dikkat ve pek çok farklı mekanizmalar üzerine kuruludur. Dört ayaklı canlılar spinal ve beyin sapı refleksleri ile yürürler ancak insan yürüyüşü için kortikal ve subkortikal input gereklidir.⁸⁴ Kortikal uyarıların yürüyüşün swing fazında ayak bileği üzerine etkili olduğu⁸⁵ ve yine korteksin bipedal yürüme sırasında gereken ayakbileği dorsifleksiyonu için belirgin bir aktivite gösterdiği transkranyal manyetik stimülasyon yöntemleri ile gösterilmiştir.^{85,86}

Yürüme ile ilgili iyi bilinen kortikal alanlar

- Kas gücü ve kuvvetin yönünü belirleyen *primer motor korteks (M1)*,
- Çevresel işaretler ve etkenler ile motor işlevleri birleştiren ve çevresel uyarılara motor yanıtı hazırlayan *pre-motor alan*,
- İstemli karmaşık hareketlerin koordinasyonunu, hatırlanma süreci ile hareketin oluşmasını başlatan, içsel işaretlerinde kaynağı olduğu düşünülen *suplamenter motor alan (SMA)*'dır.⁸⁷⁻⁸⁹

2.15.1. Normal Yürüme Sırasında Yüksek Kortikal Aktivite

Normal yürüme içsel işaretler ile yapılan ve iyi öğrenilmiş bir motor aktivitedir. Yürüyüşün hemen başında SMA'da deşarj meydana gelir. Bu muhtemelen bir sonraki alt hareketi başlatma hazırlıklarına yol açar.⁹⁰ Bu hazırlık ile ilgili talimat kümesi M1'e gönderilir. SMA'nın bu aktivitesi bazal ganglia tarafından sonlanır. Bazal ganglia SMA'na içsel işaretler göndererek fazık bir şekilde inhibisyonu ve bir sonraki alt hareket için SMA'nın hazırlanmasını sağlar.⁹¹ Bazal ganglia bir sonraki otomatik alt hareketler için zamanlama işaretlerini ve SMA'nın yeni harekete hazırlanmasını sağlar. İşte bazal ganglia ile SMA arasındaki bu fazık aktivite ile yürüyüş içsel işaretlere dayanan, düzgün, akıcı, otomatik ve tahmin edilebilir bir şekilde ortaya çıkar. Dış işaretlere göre hareketler ortaya çıkarken durum daha farklıdır. Görsel, duysal ve propriyoseptif yollar ile premotor alana gelen uyarılar nedeniyle bazal ganglia/SMA yolları atlanarak M1 doğrudan premotor alan tarafından aktive edilebilir.⁹²

Premotor alanda hasarı olan hastaların yürümeyi başlatmalarında, sürdürmelerinde ve yön değiştirmelerinde ve dar yerlerden geçmekte güçlük yaşadığı bildirilmiştir.⁹³ Gene sağlıklı bireyler ve SMA’da hasarlı bireylerde yapılan çalışmalarda hasta bireylerde yürüyüşün başlatılması ve sonlandırılmasında güçlük olduğu ve SMA’in hareket planlamasında rolü olduğu bildirilmiştir.^{94,95}

*Adımlamanın ritmik kontrolü SMA fonksiyonudur.*⁹³ Philips ve arkadaşlarına göre⁹⁶ SMA pre-motor alana gönderilecek bir sonraki koordineli hareket hazırlığı için gereken talimat kümesini üretir. SMA lezyonlarında ciddi hipokinetik ve apraksik yürüyüş paternleri meydana gelir.⁹⁷

Bazal ganglianın yürüme sırasında suplamenter motor alanda gelen uyarılara göre yürüyüşün alt hareketlerini eşit bir biçimde koordine ettiği düşünülmektedir.⁹⁸ Yani adım genişliğinin ve yürüyüş hareketlerinin her adımda ayarlanmasını bazal ganglia sağlar. Bazal gangliadaki ve ak maddedeki subklinik enfarktlar ile yaştan, cinsiyetten ve kognitif durumdan bağımsız olarak, adımdan adıma bazı parametrelerde uzamalar ve kısaltmalar meydana gelmekte, yürümenin ahengi bozulmakta ve düşme riski artmaktadır.^{84,99}

2.15.2. Yürüyüş Bozukluğunun Patogenezi

NBH hastalarındaki yürüme bozukluğunun kaynağı anlaşılamamıştır. Ventrikülomegalideki yürüme bozukluğuna dair ilk hipotez Yakovlev’in¹⁰⁰ internal kapsülün yani kortikospinal traktın ventrikülomegali nedeniyle deforme veya komprese olduğu yönündeki hipotezidir ve bu görüş halen pek çok tıp kitabında yer almaktadır.¹⁰¹ Yakovlev aslında bu çalışmasında NBH’deki yürüme bozukluğunu değil ventrikülomegalisi olan çocuklardaki paraplejiyi açıklamaya çalışmıştır.

Kortikospinal traktın etkilenmesine araştırmacılar genelde şüpheyile bakmışlardır. Kortikospinal traktta oluşacak basılar teorik olarak demiyelinizasyona veya akson kaybına yol açmalıdır. Demiyelinizasyon “motor evoked potential” (MEP)’te latansın uzaması, akson kaybı ise amplitüd düşüklüğü olarak gözlenmelidir. Ancak yapılan MEP çalışmalarında şant takılması ile düzelen hasta gruplarında bacaklarda MEP değişikliği bulunamamıştır. Şanttan fayda görmeyen hastaların MEP’i kötü grupta olmasına rağmen ellerden yapılan santral iletiler normal olarak bulunmuştur. Sonuç olarak MEP

çalışması ile kortikospinal trakt etkilenmesi normal basınçlı hidrosefali hastalarında gösterilememiştir.¹⁰²

Elektromiyografik çalışmalarda antagonist kas gruplarının ko-kontraksiyon meyilinde olduğu bulunmuştur. Yürüme sırasında fazik olarak normal inhibisyonun gerçekleşmemesi nedeniyle antagonist kas gruplarının aynı anda kasılmasının adım uzunluğunu kısalttığı öne sürülmüştür. *Bu bulgu da yürüme bozukluğunun spastisite veya bir apraksiden çok subkortikal kontrol mekanizmalarının bozulması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.*¹⁰³

Hipokinezi, donma ve denge bozuklukları daha çok frontal korteks lezyonlarında görülür. Frontal lob ve bağlantılarının yapısal lezyonları sonucu ortaya çıkan yürüyüş bozukluğuna “frontal dengesizlik” denir.⁹³ . *NBH’de lomber ponksiyon ile denge parametreleri değişmez ancak yürüyüş hızı artar.* Dolayısıyla motor programlama ile ilgili bölgelerin etkilenmesi söz konusudur. Bu nedenle NBH’deki hareket bozukluğu frontal lobun kendisi, frontoserebellar yol veya frontal kortekse gelen kortikokortikal bağlantıların lezyonu nedeniyle ortaya çıktığı öne sürülmüştür.

Denge tek başına supraspinal düzeyde kontrol edilmez. Kortikobulbar, beyin sapı gibi etkilenmeler de denge bozukluğu yapabilir. Bazal ganglianın frontal kortekse doğru yapmış olduğu uzantı Parkinson Hastalığı ile NBH arasındaki semptomatik benzerliği açıklayabilir.

Difüzyon tensör görüntüleme ile yapılan çalışmalarda ise periventriküler ak madde yollarında yani kapsüla interna ve korpus kallozum mikroyapılarındaki bozuklukların yürüme bozukluğunu şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁴ Şant takılması sonrası difüzyon tensör görüntüleme ölçümlerindeki düzelmelerden yola çıkılarak NBH’deki yürüme bozukluğunun frontal ve bazal ganglia arasında hareket planlamasının yapıldığı bölgelerdeki ak madde yollarının kronik iskemisinden kaynaklandığı öne sürülmüştür.¹⁰⁵ Son hipotezlerde ise yürüme bozukluğunun sebebi olarak frontal disfonksiyon^{7,106} veya suplamenter motor alanı da içeren korteks-talamus-bazal ganglia devrelerindeki bir bozukluk olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁷

2.15.3. Yürüyüş bozukluğunun özellikleri

NBH’de yürüme hızında yavaşlama olur ve bunun nedeni ritimdeki yavaşlama değil adım mesafesindeki kısalmadır. Bacaklarda rijidite vardır ve hafif fleksör bir postür mevcuttur. Postüral refleksler bozuktur. ¹⁰⁸ Ayağın sallama (*ing. swing*) fazında adımın yerden yüksekliği kısadır. Hasta sanki kaygan bir zeminde yürür gibi yürümektedir. Denge ile ilgili yürüyüş değişkenleri değişmiştir. Bu değişkenler adım genişliğinin artmış olması –yani klinik tabirle geniş tabanlı yürüme- ve ayak açısının dışa dönük oluşudur.⁸³ NBH’de tabanlar arası mesafe değişkenlik göstermez.⁷ Yürüyüşe bağlı kol sallama gibi hareketler etkilenmemiştir. ¹⁰³ Elektromiyografik çalışmalarda proksimal kas gruplarının ko-kontraksiyonunun (antagonist kasların aynı anda kasılmasının) adım mesafesinde kısaltmaya sebep olduğu öne sürülmüştür.¹⁰³ Şant takıldıktan ve LP yapıldıktan sonra yürüme hızında % 20’lik bir artma olduğu tespit edilmiştir. ⁸³

2.15.4. Parkinson Hastalığı ile NBH Yürüyüşü Arasındaki Farklar

NBH’deki yürüme bozukluğu ile karışabilen Parkinson hastalığının yürüme bozukluğudur. PH’nda da adım mesafesi kısadır. Yürüyüş ritmi normaldir. Gövde öne eğiktir. Hastalar adım mesafesindeki kısaltmayı telafi etmek için yürüme ritmini artırmaya çalışırlar. Parkinson hastaları levodopaya cevap verir. Levodopa alan hastalar eksternal işitsel ve görsel işaretleri izleyerek (yerde bazı çizgileri izlemek veya metronomun vuruşunu takip etmek gibi) adım mesafelerinde % 25’lik bir artış meydana getirebilir. Bu eksternal işitsel ve görsel işaretlerin PH’ndaki defektif bazal ganglia uyarımlarının yerine geçtiği öne sürülmüştür. ¹⁰⁹ Ancak çalışmalarda aynı eksternal işaretler, NBH hastalarında adım mesafesini artırmamıştır. ⁷

NBH’deki yürüyüşün PH’ndan bir diğer farkı dinamik denge ile ilgili bozukluk olmasıdır. Hasta bunu tolere edebilmek için geniş tabanlı yürümekte ve ayakları dışa dönük olarak durmaktadır. NBH hastalarını adım genişliği varyasyon göstermez. Normalde adımdan adıma değişebilen bu dinamik denge parametrelerinin değişmemesi hastayı vücut sallanmasına karşı dengeyi koruma konusunda zora sokar. Bu zorluk özellikle bir engelin aşılması sırasında belirginleşir. Parkinson’da ise dinamik denge değişkenlerinde varyabilite söz konusudur. NBH’de dinamik denge kompensasyonu parametreleri LP veya şant sonrası değişmez. ⁷

Ayrıcı analizlerde Parkinson ve NBH'nin ayrımı konusunda en güçlü parametrelerin adım genişliği ve ayağın dışa dönüklüğündeki artış olduğu hesaplanmıştır. ⁷ Dinamik denge ile ilgili değişikliklerin değişmemesi ve eksternal uyarılara karşı cevapsızlık da bu iki yürüyüş arasında ayrımı yardımcı olabilir. Başka bir fark ise yürüyüş sırasında Parkinson hastaları kollarını pek sallamazlar. *NBH hastalarında ise kol sallamada sorun yoktur.*

NBH'de kalça, diz ve ayakbileği eklemindeki eklem hareketlerinin menzili PH'na göre daralmıştır. Kalça eklemine daha az fleksiyon yapılır. Diz tamamen ekstansiyona gelemmez. Dolayısıyla adım yüksekliği sığdır. Klinikte buna “manyetik yürüyüş” de denmektedir. Ayakbileği dorsifleksiyonu tam yapılamadığı için NBH hastaları genellikle adım atarken önce normal bireylerdeki gibi topuklarını değil düz olarak ayak tabanlarını yere koyarlar. Parkinson hastalarında ise bu parametrelerdeki düşüklük çok hafiftir. Bunun trunkal fleksiyon rijiditesine bağlı olduğu düşünülmüştür. İlginç bir şekilde Parkinson hastalarında adım yüksekliği normaldir. ⁷

2.15.5. Lomber Ponksiyon sonrası yürüyüş

Lomber ponksiyon sonrası NBH hastalarının yürümesinde % 21'lik bir artış tespit edilmiştir. *Kinematik analizlerde bu hızlanmanın sebebinin ritim artışı değil adım mesafesindeki uzama olduğu gözlenmiştir.* Ayak sallama fazı (*ing. swing phase*) uzamış, iki ayak üzerinde kalış fazı (*ing. double limb support phase*) kısalmıştır. Kalça, diz ve ayakbileği eklem hareket menzili artmış olarak bulunmuştur. Ancak lomber ponksiyon sonrası denge ile ilişkili parametreler değişmez. ⁷ Yani ayakların dışa dönüklüğü ve tabalar arası mesafede genişlik devam eder. NBH hastaları gözlerini kapattıkları zaman dengesizlikleri artar. Ancak gözlerini açsalar dahi gene geniş tabanlı yürümeye devam ederler.

2.15.6. Denge, yürüyüş, bazal ganglia ve korteks

NBH'deki yürüme bozukluğunun bazal ganglia ile ilişkisi şüphelidir. Çünkü Parkinson hastalığındaki gibi eksternal uyarıları ile yürüme paterni düzelmemektedir. Dolayısıyla “bazal ganglianın venterolateral thalamus üzerinde suplemanter motor alan ve motor kortekse olan uyarılarının azalması” hipotezi NBH için çok geçerli değildir.

Daha çok motor programlama ile ilgili frontal lob ve bağlantılarındaki bozukluklar NBH'deki yürüme bozukluğunda sorumlu gibi gözükmektedir.

2.15.7. Video Örnekleri

2.15.7.1. Tipik NBH Yürüyüşü

	http://youtu.be/Sm-4gCdtD0 http://goo.gl/4w0qz 
Şekil 8. NBH yürüyüşü Ayakların dışa rotasyonu, taban aralığının artmış olması ve yürüken tabanların yerden yükselmemesi tipiktir. Hastaların kol sallamasından sorun yoktur. Yürüyüş ritmi normaldir.	

2.15.7.2. LP Sonrası Yürüme

	http://youtu.be/WCyqxhheMR8 http://goo.gl/nNskD 
Şekil 9. Lomber ponksiyon sonrası NBH yürüyüşü Ayakların dış rotasyonu ve tabanlar arası mesafe değişmediği halde adım uzunluğu artmıştır. Hasta aynı ritimde daha uzun mesafe katetmeye başlar. Ayak yerden yükselmeye başlamıştır. Yürüyüş ritmi artmadığı halde adım mesafesindeki uzama ile yürüyüş hızlanır. Hastaların LP sonrası verdikleri emosyonel tepkiler ve sevinç duymaları da tipiktir.	

Not: Hasta mahremiyeti açısında görüntüler sadece yukarıdaki bağlantıya doğrudan sahip olan kişiler tarafından görülebilmektedir. Hastanın videoları paylaşılmamıştır, arama motorları tarafından bulunmaz veya Youtube™ tarafından listelenmez.

2.16. Kognitif Bozukluklar

iNBH'deki kognitif bozukluklar subkortikal frontal disfonksiyona bağlıdır. İlk planda yürütücü işlevler etkilenir, bu nedenle henüz hastalığın erken safhalarında bile hastalar günlük aktivitelerini sürdüremez hale gelebilirler. Kognitif defisit/demans tanısı koyabilmek aşağıdakilerden en az ikisi bulunmalıdır:⁵

- Psikomotor yavaşlama
- Dikkat ve konsantrasyon bozukluğu
- İnce motor hareketlerde yavaşlama
- Kısa süreli bellek bozukluğu (yeni bilgi alınabilir ancak tekrarlanamaz)
- İleri evrede apati, az konuşma, umursamazlık

*Depresyon dışında NBH hastalarının başka bir nöropsikiyatrik bozukluğu nadirdir. Bu yüzden duygudurum, kişilik veya davranışsal değişiklikler görülen hastalarda başka nörodejeneratif hastalıklar aranmalıdır.*³

NBH'nin kognitif bozukluklarına en çok eşlik eden nöropsikiyatrik semptomlar apati (% 70), anksiyete (% 25) ve stereotipik davranışlar (% 14) olarak bildirilmiştir.⁶

NBH'de nöropsikiyatrik bulguların ortaya çıkması beyin hasarı ile ilişkilendirilebilir. Apatinin frontal-subkortikal bağlantıları yapan anterior singulat girus (ASG) ve thalamus gibi bölgeler ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.¹¹⁰⁻¹¹² ASG ve talamusta hipoperfüzyon tespit edildiği için apatiden bu bölgelerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.^{113,114} Beyin fonksiyonel görüntüleme serilerinde ASG'a ilave olarak orbitofrontal alanda da fonksiyon kaybı görüldüğünden^{113,114} orbitofrontal bölge anksiyete, agresyon ve stereotipik davranışlara yol açıyor olabilir.^{115,116}

İdrar inkontinansı, kognitif bozukluklar ve nöropsikiyatrik semptomların frontal lob ile ilişkili olduğu daha önce pek çok çalışma tarafından gösterilmiştir.^{117,118} Şant takılan NBH hastalarında bu semptom triadının düzelme göstermesi frontal korteks ve thalamustaki oksijen metabolizması ve serebral perfüzyondaki iyileşme ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.¹¹⁹

Kognitif ve nöropsikiyatrik bulgular konusunda NBH ile Alzheimer ayırıcı tanıya girmektedir. Bu iki hastalığın farklı iki disfonksiyon paterni vardır. *NBH hastalarında frontal korteks bozuktur. Alzheimer'da ise emosyonları yöneten amigdala dahil olmak üzere medial temporal korteks disfonksiyonu vardır.*¹²⁰ Yakın zamanda yapılan bir fonksiyonel MR çalışmasında amygda e tkilenmesi Alzheimer hastalarındaki nöropsikiyatrik bulguların ağırlığı ile orantılı bulunmuştur.¹²¹ NBH hastalarında hastalığın başında amigdala e tkilenmesi olmaması bu hastalardaki bulguların daha hafif olmasını açıklar.

Subkortikal frontal lob defisitlerini göstermeye yarayan bazı testler

- Grooved pegboard testi (bazı boşluklara çubuk geçirme becerisi)
- Stroop testi (renk kelime çatışması)
- Sayı Dizini (*ing. Digit span*) testi

- İz sürme testi
- Rey işitsel-sözel öğrenme testi

Mini-mental test kortikal demansa için daha uygun olup NBH olgularının tanı ve takibi için yeterli değildir.⁵ NBH için daha detaylı bir nörokognitif inceleme yapılmalıdır.

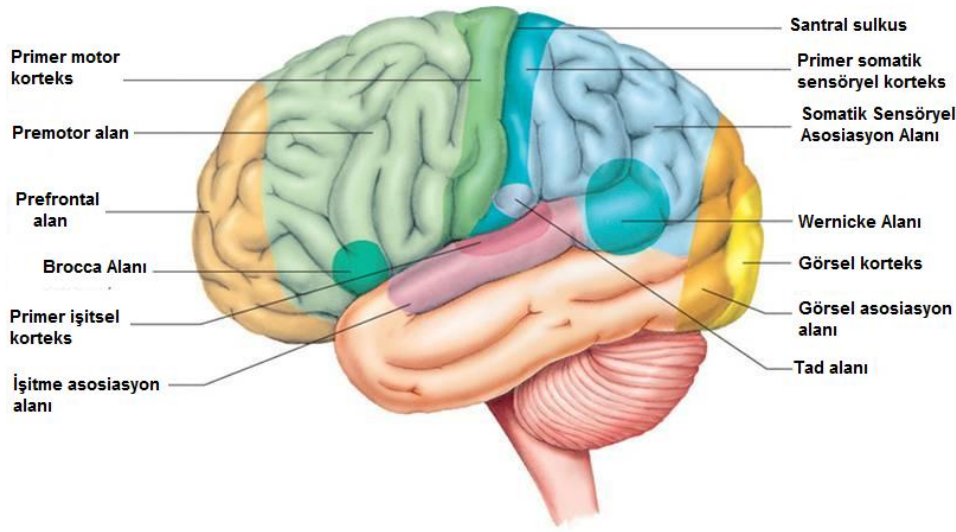
2.16.1. Frontal Lob Bozuklukları

Frontal lob gelişimsel olarak en son gelişmiş olmalıdır ki en yüksek kognitif fonksiyonları yürütsün. Hebb ve arkadaşları bunu incelemek için 1939'da frontal lobu çıkarılan küçük bir grup hastada IQ skorlarında değişiklik olmadığını göstererek bir tartışma başlattılar.¹²² Klebanoff ve arkadaşları frontal lob lezyonları olan hastaların kognitif durumları arasındaki çözümlenemeyen tutarsızlıklar olduğunu bildirmiştir.¹²³ II. Dünya savaşı sırasın büyük sayıdaki frontal ateşli silah yaralanması vakaları ve 1940 ve 50'lerdeki psikocerrahinin popüler olması nedeniyle ameliyat edilmiş hastalar bu karmaşaları çözmek için yeterli verileri sağladı. Artık biliyoruz ki frontal lob hasarı olduğunda pek çok kognitif ve sosyal bozukluk ortaya çıkmaktadır. Frontal lob yürüttüğü farklı kognitif süreçler nedeniyle toplumda "akıl" diye tabir edilen kavrama en yakın nöral yapı olabilir. Frontal lobun 3 ana bölümü: *presantral*, *premotor* ve *prefrontal* bölümler farklı davranışsal çıkışlar yapan ancak birbirine bağımlı bölgelerdir.

^{124,125}

2.16.1.1. Presantral Bölüm (Primer motor alan)

Frontal lobun en arkasında yer alır. Primer motor alandır(Şekil 10). İzole olarak kasları değil hareketi yönetir. Serebellum, bazal ganglia ve thalamus'un motor bölümleriyle bağlantılıdır. Bu bölgenin lezyonlarında karşı tarafta ilgili bölgede parezi meydana gelir.¹²⁶ Frontal ve temporal lobların arasında kalan sylvian fissürde primer tad korteksi vardır.¹²⁷



Şekil 10. Beynin temel kortikal bölümleri

McGraw-Hill Inc.'ten alınarak değiştirilmiştir.

2.16.1.2. Premotor Bölüm

Presantral alanın hemen önünde *premotor* ve *suplamanter motor alanlar* tanımlanmıştır(Şekil 10). Motor becerilerin ve öğrenilmiş hareketlerin entegrasyonunu sağlar. ¹²⁸ Premotor alan bazal ganglia ve talamus ile aferent/eferent döngüler yapar. Bu döngüler hem kortikal hem subkortikal belirli hedeflere doğrudur. ^{129,130} Buradaki lezyonlarda hareket etme kabiliyeti bozulmaz. *Ancak karmaşık hareketlerin entegrasyonu bozularak hareket devamsızlaşır, koordine edilemez, motor beceriler bozulur.* ^{126,130} Suplamanter motor alan bilinç-öncesi seviyede hareketin başlaması için uyarımı başlatır. O yüzden bu bölgenin hasarlarında hareketlerin başlatılmasında sorun olabilir. ¹³¹ Elin hareketlerinin taklit edilerek tekrarlanması bu bölge ile ilişkilendirilmiştir. ¹³² Sol premotor korteksin hızlı kelime üretimindeki motor planlama ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. ¹³³

Sol hemisferdeki konuşma ile ilgili premotor alanlardaki lezyonlarda ortak özellik olarak anlamanın bozulmadığını konuşma bozuklukları ortaya çıkar. Bu bozuklukların ağırlık derecesi hiç konuşamamaktan ¹³⁴ yavaş ve doğal olmayan bir şekilde konuşma ¹³⁵ arasında değişkenlik göstermektedir. Konuşmada diğer bozukluklar kekemelik, zayıf ve aynı tonda tonlama, konuşma hızının kontrol edilememesidir. İnce el hareketlerinin başlatılması ve programlanması da konuşma ile ilişkilendirilmiş olan suplamenter motor

alanla ilgilidir. O yüzden buradaki lezyonlarda ağır agrafinin ortaya çıkması şaşırtıcı değildir. ^{134,135} Konuşmanın anterior merkezi, Broca alanı, prefrontal korteksin yan duvarında en altta yer alır (Şekil 10). ^{136,137} Konuşmayı başlatacak son ortak yol olarak faaliyet gösterir. ¹³⁸ Bu bölgenin lezyonlarında Broca veya eferent motor afazi meydana gelir. Bu afazide sembol formülasyonu bozulduğu gibi düzgün konuşma üretimi de bozulur. Verbal öğrenme de bu bölge lezyonlarında bozulabilir. ¹³⁹ NBH hastalarında konuşma bozukluğu genellikle sık görülen bir klinik bulgu değildir.

Sağ taraftaki alanlardaki lezyonlar ise parçalanmış veya birbirinin içine geçmiş bir *modus operandi* (işleyiş) söz konusu olup en çok kendini algı organizasyonu ve planlamadaki kusurlar ile gösterir. Böyle bir lezyonu ve görsel algı bozukluğu olan bir kişiden bir ev, ağaç ve insan çizmesi istenildiğinde bunu doğru oranlarda çizemeyip evi çok küçük insanı çok büyük çizebilir (Şekil 11).

Ekspresiv amusia veya avocalia yani şarkı söyleyememe, her iki frontal lob ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen afazi var ise soldaki lezyonlar ile daha çok ilişkilendirilmiştir. ¹⁴⁰ Sağ premotor alan ile ilişkilendirilmiş diğer bozukluklar ise el sıkma gücünde azalma ¹⁴¹ ve motor süreklilik kaybı (motor bir faaliyeti, örneğin göz kapama veya dili dışarıya çıkarmayı sürdürme noksanlığı)'dır. ¹⁴²



Şekil 11. Sağ frontal lezyonda görsel algının bozulması

(Lezak, Muriel D., Diane B. Howieson, and David W. Loring. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA, 2004.)

2.16.1.3. Prefrontal Bölüm

Frontal lobların korteks ve altındaki ak maddesi davranışın en üst seviyede tüm bileşenlerini birbirine bağlayan ve majör motor ve duysal alanlar arasındaki geribildirim döngülerinin ve bağlantıların bulunduğu yerdir.^{143,129,143} Posterior korteksten gelen dış çevre ile ilgili bilgileri taşıyan yollar ile içsel süreçler ile ilgili limbik sistem yolları frontal lobun ön kısımlarında yani prefrontal kortekste birleşir. Tüm kaynaklardan -dış ve iç, bilinçli ve bilinçdışı, hafızadan ve viseral merkezlerden- gelen korele edilmiş, işlenmiş tüm bilgilerin birleştirildiği yer anterior frontal loblardır.¹⁴⁴ *Prefrontal korteks tüm beyin aktivitesini dinler, değerlendirir, tasarlar, yürütür ve modifiye eder.*¹²⁴ Perecman tarafından bilincin koltuğu olarak tanımlanmıştır. G.A. Miller ve arkadaşları prefrontal kortekse, hasar gördüğünde edinilmiş olan karmaşık sosyal davranış paternlerinin kırılmasına ve prefrontal korteksin kendini algılama ile ilgili merkezi rolüne atıfta bulunarak onu “medeniyet organı” olarak isimlendirmiştir.¹⁴⁵ Modern jargonda beyin “chief executive officer”ı (CEO) olarak da isimlendirilmiştir.¹⁴⁶ Frontal lob lezyonları kognitif fonksiyonları postsantral lezyonlar kadar bozma eğiliminde değildirler. Daha ziyade frontal lob hasarları, ana işlevsel sistemler - posterior kortekste duysal sistemler, limbik hafıza sistemi ve subkortikal afektif, motivasyonel ve uyarım bölgeleri ile ilgili bağlantıları ve motor sistemin efektör mekanizmaları- arasındaki karşılıklı ilişkilerin bozulması olarak kavramsallaştırılabilir. Nauta frontal lob bozukluklarını davranışsal programlamada bozukluk olarak tanımlamıştır. Fuster frontal lob lezyonlarında meydana gelen zamansal davranışlardaki bozukluklara dikkat çekmiştir. Bunlar hemen yakın geçmiş ile sürmekte olan olayları ilişkilendirmede ve planlamada bozuluktur. Frontal bozukluklar kişinin “ne yaptığını değil nasıl yaptığını” değiştirir. Bu değişiklik elbette tepkinin içeriğine de yansır. Frontal lob hastalarının test sonuçlarındaki hataların kaynağı bilgi eksikliği veya algı ve dil kapasitesi sorunundan ziyade problemlere yaklaşımlarındaki uygunsuzluktur. Hastaların algısı ve isimlendirmelerinde sorun yoktur fakat maksatlı işler yaparken takılırlar, duraksarlar.

2.16.1.3.1. Prefrontal altbölümler

NBH’de ön planda etkilendiği düşünülen frontal lob bölgesi prefrontal bölümdür. Bu nedenle bu bölgenin işlevlerini ve patolojik fonksiyonlarının detaylı bilgisi

nörokognitif testlerin temellerini anlamada önemlidir. Frontal lobların prefrontal bölümü de fonksiyonlarındaki farklılıklara göre bölümlere ayrılmıştır. ^{135,143,146} Farklı talamik nükleuslara ve başka kortikal ve subkortikal yapılara bağlantılı üç bölge tanımlanmıştır. ¹⁴⁷ Bu bağlantıların çoğu iki yönlüdür.

Bilişsel işlevlerin kontrolü, düzenlenmesi ve birleştirilmesindeki bozukluklar daha çok *dorsolateral* –yani konveksitede en dış yanda- yerleşimli lezyonlarda ön planda olmaktadır. Goldman-Rakic’e göre prefrontal bölgenin dorsolateral kısmının görevi jenerik bilgiyi veya çalışma hafızasını çeşitli kognitif fonksiyonlarda kullanmaktır. Çok çeşitli motor, sensöryel, limbik ve afektif sistemleri ile ilgili nöral devrelerin birleşmesi ile bu fonksiyon sürdürülür. *Medial bölgeler* –yani singulat veya limbik korteks-hemisferlerin medialinde yer alırlar. Buradaki veya hemen altında, diensefalondaki itki ve afektif entegrasyon merkezleri ile korteksi bağlayan yolakların lezyonlarında emosyonel tecrübe ve itkilerin etkileri azalır. Bu etkilenme sosyal davranış ve emosyonlara etki eder. ^{148,149} Emosyonların ve itkinin etkilenme derecesi paraleldir. Bu paralellik emosyon ve itkinin ilişkili olduğunu düşündürür. Afektif kapasitesini kaybeden frontal hasarlı hastaların yemek yemek veya su içmek gibi temel itkileri bile azalmıştır. Cinsel ilgileri, gezme ve sosyal istekleri düşüktür.

Orbital (bazal,ventral) frontal korteks dürtü kontrolü ve sürmekte olan davranış ile ilgi düzenlemede anahtar rol üstlenir. ¹²⁴ Sağlıklı kimselerde bu bölge agresif davranışlar ile ilgilidir. ¹⁵⁰ Bu bölgenin hasarları disinhibisyona, dürtüselliğe yol açarak agresif patlamalar ve cinsel dürtülerin artışına yol açar. Bu bölgenin lezyonları ayrıca hastanın davranışların gelecekteki sonuçlarıyla yönlendirilme yeteneğinin kaybına ve yanlış kararlar vermeye yol açar. ¹⁵¹ Temporal lobun orbitobazal frontal bölge ile bağlantısı kognitif işlevler açısından önemlidir. Bu lezyonlarda modaliteye özgü öğrenme problemleri ortaya çıkar. ¹⁵²

2.16.1.3.2. Frontal fonksiyonların lateralizasyonu

Kognitif aktivitenin lateralizasyonu frontal hasarlı hastalarda tarif edilmemiş olsa da yine de öyle bir ayrım vardır. Spontan konuşmadaki bozukluklar daha çok sol frontal lob disfonksiyonu iken sağ frontal lob hasarında akıcılıkta hafif bir bozulma olabilir. Uzaysal analizlerdeki hatalar, oryantasyon ve döndürme problemleri sol frontal lezyonlarda olabileceği gibi sağ anterior lezyonlarda da olur. ¹⁵³

Konstrüksiyonel defisitler daha çok sağ frontal lob lezyonları ile ilişkilidir ve verilen görevin algısından çok motor bileşenleri ile alakalıdır.¹⁵⁴ Yeni bir dizayn icat etme becerisi (dizayn akıcılığı) sağ anterior lezyonlarda bozulur.¹⁵⁵ Ekspresif dil problemleri gene sağ frontal lezyonlu hastaları etkiler.¹⁵⁶ Konuşmanın prozodik özelliği kaybolabilir.¹⁵⁷ Resim tanımlamalar hatalıdır. Resmin çoğunlukla öğeleri veya bir bütün olarak resim yanlış yorumlanır. Belki de en önemlisi, hastaların defektif durumlarına uyum sağlama kapasitesi bozulduğu için kendi durumlarını yanlış değerlendirmeye meyilleri vardır.¹⁵⁶ Struss ve arkadaşları sağ frontal lobun emosyon ekspresyonu, modülasyonu ve değerlendirilmesindeki rolünü vurgulamışlardır.¹⁵⁸ Buna ilave olarak sağ frontal korteks, kendini tanıma ve kendini ölçme konusunda olmazsa olmaz noktasındadır.¹⁵⁹

Milner ve Petrides'in sağ ve sol frontal lob üzerine yaptığı çalışmalarda sol frontal korteksin kişinin kendi ürettiği plan ve stratejileri yönettiği, sağ tarafın ise dışarıdan kaynaklanan olayları takip ettiği öne sürülmüştür. Sol prefrontal lob kognitif rehberliği –çalışma hafızası tarafından yürütülen- içsel süreçlere göre; sağ prefrontal lob ise dış çevredeki süreçlere göre yönlendirir.

2.16.1.3.3. Prefrontal korteks ve dikkat

Prefrontal korteks dikkat ile ilişkilendirilen pek çok yapıdan biridir. Dikkat gerektiren eylemlerde belirgin bir frontal aktivite olur.^{126,160} Prefrontal korteks dikkatin oluşmasını ve dikkatteki kaymaları yönetir.¹⁶¹ *Prefrontal korteks ve anterior singulat korteks kişilerin yeni bir problem çözmesi gerektiğinde devreye girerler. Ancak çözümü otomatikleşmiş olan ve dikkat gerektirmeyen eski problemlerde devreye girmezler.*¹⁶² *Bu yüzden frontal lezyonlarda dikkat genellikle bozulmuştur.*¹³⁵ Bu hastalar uyaranlara karşı ağır davranırlar ve dikkati uzun süre odaklayamazlar. Dikatleri dağılmaya çok açıktır.¹⁶³ Sağ prefrontal korteks dikkatin korunmasında ve sürdürülmesinde önemlidir.¹⁶⁴

Frontal lezyonu olan hastalar iki işi aynı anda yapmak gibi “bölünmüş dikkat” gerektiren görevlerde de zorlanırlar.¹⁶⁵ Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları da prefrontal korteksin ikili görevlerin icrasında ancak iki görev aynı anda yapılmaya çalışılıyor ise aktive olduğunu ancak tek tek icra ediliyorsa aktive olmadığını

göstermektedir. ¹⁶⁶ Çalışma hafızası gerektiren – bilginin kısa süre tutulması ve işlenmesini içeren- işler frontal loblara bağımlıdır. ^{167,168}

Çalışma hafızası ve kısa dönem hafıza ile ilgi sorunların kaynağı frontal hastaların aklında tutmaya kalkıştıkları şeyleri içsel veya dışsal enterferanslardan koruyamamalarıdır. ¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Sağ anterior frontal lezyonlarda sol vizyospasyal dikkatsizlik gelişebileceği bildirilmiştir. ¹⁷² Frontal lezyonu olan bazı hastalar güçlü bir uyaran olmadıkça stupor durumda olurlar. Diğerleri ise hiperaktif davranabilirler. Ancak bu iki durumda olmayan hastaların da mevcudiyeti dikkat konusunda subkortikal yapıların katkısı olduğu varsayımını desteklemektedir.

2.16.1.3.4. Prefrontal korteks ve hafıza

Prefrontal lezyonlar hep hafıza kusurları ile ilişkilendirilmişlerdir. Ancak dikkatli incelendiğinde aslında hafıza sisteminde değil hafızayı işleten sistemlerde kusur olduğu görülür.

Frontal amnezi fenomeni yürütücü işlevlerdeki bozuklukların kognitif işlevleri nasıl araya girerek engellediğini gösterir. ¹³⁵ Frontal amnezili hastalar bir hikâye veya bir sözcük listesi okuduklarında bunlardan çok azını hatırlayabilir gibi görünürler hatta kendileri doğrudan hatırlamadıklarını söylerler. Ancak yönlendirildiklerinde veya özellikli sorular sorulduğunda (örneğin “Hikâyeyi en baştan hatırladığınız kadarıyla anlatınız” yerine “ Hikâye nerede geçiyordu?” gibi) hikâyeyi tama yakın anlatabilirler. Yaşlarını söylemezler ancak bugünün tarihini, doğum tarihlerini ve buradan yaşı nasıl hesaplayacaklarını bilirler. Hastaların aslında yapamadıkları, bu örneklerde olduğu gibi, onları cevaba götürecek spontan aktiviteyi yüklenmemeleridir. İlk örnekte istenen bilgiyi hafızadan getirmek, ikincisinde ise cevap için gerek çözüm kümesini oluşturmak ve işleme gerçekleştirilmemiştir. Hatırlamayı hatırlayamamak (*prospektif hafıza*) bu hastalar için ciddi sorundur -işe gitmeyi, banyo yapmayı, kıyafet değiştirmeyi hatırlayamamak gibi-.

Frontal loblar hafızayı çeşitli şekillerde işlerler. Uyaran kodlaması için yapıyı oluştururlar. ¹⁷³ Bu yüzden bazı hastaların hatırlama güçlüğü, zamansal olarak farklı olayların entegrasyonunun yapılamamasına bağlıdır ve öncelik-sonralık kararını veremezler ¹⁷⁴, hatırlamalarını sağlayan kaynağı bilemezler (*kaynak hafıza bozulması*).

¹⁷⁵ Hafızalarından küçük bir parçayı hatırlayabilir ancak hafızalarını zaman ve mekâna uygun hale çeviremezler. Frontal lezyonlu hastalar öğrendiklerini düzgün bir şekilde sıralayamaz ve organize edemezler. Ancak uygun işaretlemelerle hatırlamaları gösterilebilir. ¹⁷⁶

Frontal loblar zor görevler sırasında hatırlama işlevi için kriter oluşturulmasını ve bunun monitörizasyonunu sağlarlar. ¹⁷³ Bu fonksiyonlar bozulduğunda yanlış veya zayıf hatırlamalar ortaya çıkar. ¹⁷⁷ Stuss ve Benson prefrontal hasarda kontrol kaybının davranışlara tesirini göstermiştir: hasta ne yapılması gerektiğinin farkındadır ancak uygun zamanda yapmak için harekete geçmez ve yapmayı unutmuş gibi bir haldedir (*prospektif hafıza bozukluğu*).

Frontal lobların medial bazal kısmı ile birlikte subkortikal ak madde yollarının da etkilendiği hastalarda gerçek anlamda gerçek dışı süslü hikâyelerin anlatıldığı amnezi ortaya çıkar. ¹⁷⁸ (Örn. 60 yaşında sol medial bazal frontal lob enfarktı geçirmiş emekli bir öğretmen bel ağrısı olduğunu çünkü birkaç gün önce bir ineği ahırın çatısına çıkardığını söyler. 5 gün sonra ise hasta aynı gün 200 yolculu bir uçağı nasıl havaalanına indirdiğini anlatmaktadır.)

2.16.1.3.5. Prefrontal korteks ve kognitif fonksiyonlar

Frontal lob hasarı veya diskoneksiyonu sonucu ortaya çıkan kognitif bozukluklar bir yeti kaybı, mantık yürütmede veya problem çözmede noksanlık şeklinde ortaya çıkmaz. ¹⁷⁹ Frontal lobunda hasar olan hastalara uygulanan ve *bir gözlemcinin hastayı yönlendirdiği*, hızı belirlediği, başlattığı ve yönettiği yeti testlerinde hastaların skorları kötü değildir. ¹⁸⁰¹⁸¹ Bu durumda hasta testi yapan kişinin veya normal hayat için düşünüldüğünde karşısındaki kişinin frontal yürütücü işlevinden faydalanmaktadır. İçinde kapalı uçlu soruların bulunduğu, çözümü somut olan bulmacaları içeren standart testler frontal işlevlerdeki kusurları ortaya çıkaramazlar. ¹⁸² Çünkü bu testlerde frontal dikkat yetisi daha az gerekmektedir. Perseverasyon ve aldırmazlık hastanın skorunu çok az düşebilir. Frontal lob hasarına bağlı kognitif bozukluklar daha çok günlük yaşamlarını etkilemekte ve genellikle hastanın yakın akrabaları tarafından fark edilmektedir. Bu hastalardaki önde gelen şikâyetler apati, aldırmazlık, değerlendirme kusurları, yeni durumlara adapte olamama, sosyal duyarlılıkta körelmedir. ¹⁵³¹⁸³ Ne var

ki bunların kendileri kognitif defisit değil fakat davranışların entegrasyonu ve sergilenmesindeki kusurlardır.

Frontal lob bozukluğu sendromları pek çok farklı davranış bozukluğunu birbirinden farklı prezentasyon ve oluşumlar halinde ortaya çıkarır.^{124,184,185} Prefrontal hasarı bulunan hastalarda yeni stimulusa karşı duyarlılığın azaldığı bir bilgi işleme kusuru gözlenir.^{186,187} Çalışma hafızasındaki kusurlar ve dürtüsellik, öğrenmeyi ve geç cevaplar gerektiren görevlerin tamamlanmasını engeller.^{188,189} Soyut düşünmedeki bozukluklar mental verimliliği düşürür.^{175,184} Davranışsal ve mental esnekliğin azalması yaratıcı düşünceyi ve hayal gücünü sınırlandırır.¹⁹⁰ Karar vermedeki adaptif yetenek de kaybolur.¹⁹¹ Bu defisitler *uyarana bağımlılığın* çeşitli yönleri olabilir. Uyarana bağımlılıkta dikkati bir uyarandan bir diğerine geçirmekte güçlük yaşanır. Güçlü bir uyarandan zayıf veya karmaşık bir uyarana geçiş gibi veya çevresel bir uyarandan içsel psikolojik bir uyarana dikkatin kayması zorlaşmıştır. Uyarana-bağımlılığı ağır derecede olan kişiler nesnelere doğrudan bakamazlar ve onları maninüple edemezler. Bağımlılık aşırı derecede ise dikkatleri bir noktaya o kadar sabitlenmiş olur ki bakışlarını veya ellerini o işten almak oldukça zordur. Bazıları da kullanılabilir bir nesne (örn. çatal, elma) gördükleri anda karşı koyamayacak şekilde o nesneye yanıt veririler: elmayı yemek, çatalla yemek yemiş gibi hareketler yapmak şeklinde. Lhermitte bu durumu *çevreye bağımlılık sendromu* ve patolojik türde taklit davranışı olarak tanımlamıştır. Hastaların çevresel uyarılar tarafından tahrik edilme derecesine dikkat çekmiştir.

Buna benzer bir diğer durum olan *perseverasyon*'da hastalar bir hareketi veya davranışı istem dışı ve farkında olmadan tekrarlarlar. Ancak bağımlısı oldukları durum çevresel değil kendileri tarafından yaratılan içsel bir durumdur.^{192,193}

Prefrontal hasar ile hastaların sözel davranışları ile sürmekte olan aktiviteleri arasında bir disosiyasyon olur. Hastalar kendi davranışlarını sözlü olarak (subvokalizasyon ile) sürdürme, yönlendirme ve sıralama becerilerini kaybederler ve perseverasyon, parçalanma (fragmentasyon) ve erken sonlanma meydana gelir.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ Önceden intakt olan hareketlerin parçalanması ve *sıralarının bozulması* bu hastalardaki davranışlarda altta yatan sorundur.¹⁹⁷ Sıralama veya bir çeşit organizasyon gerektiren işler prefrontal hasarı bulunan hastalarda bozulmaya açıktır. Bunun nedeni muhtemelen birbirini izleyen yanıt stratejilerine yeniden odaklanmadaki güçlüktür.¹⁹⁸⁻²⁰⁰ Örneğin el

pozisyonlarını taklit etmek frontal lob hasarlarında bozular. ^{132,174,197} Bu yüzden planlama –yani ileriye yönelik sıralama- ve problem çözme – sıralama ve organize etme becerisi gerektirdiği için- yetenekleri bu hastalarda ciddi derecede bozulmuştur. ^{201–203} Kendini takip etme ve kendini düzeltme yetenekleri prefrontal lezyonlarda sık rastlanan sorunlardır. ¹³⁵

Basit reaksiyon süreleri değişmese bile karmaşık görevlere yanıtlar uzar. ¹⁹⁷ Frontal loblar ayrıca zaman kavramı, öncelik-sonralık kararı ve geçen süre tahmini gibi konularla da alakalıdır. ¹⁵⁴ Bu hastalar büyüklük ve adet tahmini gibi konularda hatalı ve hatta saçma tahminler yürütebilir. ²⁰⁴ Pratik ve sosyal değerlendirmeler sıklıkla bozulmuştur. Hayal güçleri ve icat etme kapasiteleri yok gibidir. ²⁰⁵

Yukarıda bahsedilen tüm patofizyolojik mekanizmalar nörokognitif testler ile detaylı olarak değerlendirilebilmekte ve hidrosefali olgularında özellikle de genç yaştaki ventrikülomegali olgularında karar vermede etkili olabilmektedir.

2.16.1.3.6. Prefrontal hasar ile ilişkili davranış sorunları

Prefrontal hasarda pratik ve sosyal değerlendirme sorunları görülür. Sosyal değerlendirme sorunu bu hastalar için en yıkıcı olan yöndür. ^{153,206} Prefrontal davranış sorunları modaliteler üstüdür. Beynin diğer bölgelerindeki lezyonlarda davranış sorunları ise bir sensöryal ya da kognitif kayba bağlıdır. Frontal lob hasarındaki davranış bozuklukları birbiriyle örtüşebilen 5 gruba ayrılabilir.

1-Başlatma bozuklukları:

Davranışların kendiliğinden ortaya çıkması, üretilmesi azalmıştır. Hafif formlarında hastada girişim ve heves azalır fakat günlük işlerini yeterince sürdürebilirler (*Örneğin bir frontal travma kazazedesi taburcu olduktan sonra demiryolundaki işine dönmüş ve işini tam olarak yapmakta iken ailesi ile birlikte olmaktan kaçınmaya, artık gezi planları yapmamaya, boş zamanlarında hep aynı hobi ile uğraşmaya başlamış ve yemeğe ve cinsel aktiviteye karşı olan ilgisini kaybetmiştir.*

Daha ciddi etkilenmesi olanlar rutin öz bakım ve ev aktiviteleri dışında çok az şey yaparlar. Yakın gözlemciler ve yakınlarına göre bu hastalar “uyuşuktur”. Pek çoğu gelecek planları hakkında “güzel konuşur” ancak sözlerini eyleme geçirmezler. Sözler

ve yapılan işlerle ilgili aşırı disosiyasyona “*patolojik eylemsizlik*” denir. Frontal lob hastaları bir görev verildiği zaman ne yapılması gerektiğini doğru bir şekilde söyler ancak asla uygulamaz. Başlatma problemleri kendini apati, cevapsızlık ya da mutizm ile gösterir ve genellikle süperior medial hasarlar ile kendini gösterir.^{184,206}

2-Mental veya davranışsal geçişler yapama

Dikkatin başka bir noktaya geçişi, hareketteki değişiklikler davranışlardaki esnekliğin kaybı *perseverasyon ve rijidite* başlığı altındadır. Perseverasyon bir davranış veya davranış dizisinin farklı soru, görev ve durum karşısında uzunca tekrar edilmesi ve sürdürülmesidir. Steryotipik davranış olarak düşünülebilir. Frontal lob hastalarında perseverasyonlar supramodaldır. Yani farklı durumlarda ve farklı görevlerde ortaya çıkar. Perseverasyon bazen bir önceki dikkatin baskılanıp bir diğerine odaklanılamaması olarak da ortaya çıkabilir. Perseverasyon özellikle dorsolateral lezyonlarda ortaya çıkar.²⁰⁶

3-Durdurma sorunları

Davranışın durdurulamaması veya modüle edilememesi kendini dürtüsellik, aşırı tepkiler verme, istenmeyen bir tepkide bulunmaktan kendili alıkoyamama olarak ortaya çıkar. Bir ödülün hazzını geciktirmekte zorlanırlar. *Etrafindakilerce hastanın genellikle “kontrol problemi olduğu” söylenmektedir.* Lezyon genellikle orbitaldir.^{206,207}

4-Kendisinin farkındalığındaki kusurlar

Kendi farkındalığında olmayan kişiler sonuçta performans hatalarını kavrayamaz, birinin diğerine yapacağı etkiyi tartamaz, sosyal olayları değerlendiremez ve empati kuramazlar.²⁰⁶ Frontal hasar çocuklukta olduğunda sosyal defisitler yaygın olur ve ahlaki değerlendirmeler zayıflar.²⁰⁷ Kendini eleştirmede sorun olan kişiler öforik, kendini tatmin eden, herhangi bir anksiyete hissetmeyen, impulsif ve sosyal düzen konusunda endişesiz olurlar. Emosyonel ve sosyal olaylara normal yanıt verememek hatalı davranışın temelini oluşturur.²⁰⁸ Kendi farkındalığında ve sosyal davranışlardaki bozukluk orbital korteks ve ilişkili limbik alanlardan kaynaklanır.²⁰⁹

5-Somut tutum

Soyut davranış kaybı gene frontal lob hasarında sıklıdır. Olaylar ve nesneler en somut hallerine göre düşünölür ve soyut anlamlardan uzaklaşılır. Soyut olaylar düzgün değerdendirilemez.

2.17.İdrar İnkontinansı

NBH’de mesane fonksiyon bozuklukları incelenmesi en zor semptomlardandır. Santral inhibisyon kaybına bağılı olarak detrüör hiperaktivitesine bağılı olarak gelişmektedir. Hastada önce “urgency” (aniden tuvalete çıkma isteğı) meydana gelir. İlk başlarda idrar tutulabilse de zamanla “urge inkontinans” gelişir. Hastalık progrese oldukça kalıcı inkontinansa dönüşür.

SPECT çalışmalarında özellikle sağ frontal hipoperfüzyonun inkontinans ile ilişkili olduğı gözlenmiştir.¹¹⁸ İdrara çıkmak spino-bulbo-spinal refleks olarak adlandırılan bir otonomik reflekstir. Mesane dolunca spinotalamik trakt üzerinde periakueduktal gri maddeye (PAG) aferent uyarı gelir ve buradan pontin miksiyon merkezine iletilerek sakral preganglionik ve internöronlara eferent uyarılar gönderilir. Mesanenin her dolduğunda boşalmamasının frontal korteksten kaynaklanan inhibisyon ile ilişkili olduğı ve anteromedial frontal korteksin insanlarda miksiyonu engellediğı bilinmektedir.²¹⁰

NBH’li hastalarda en sık rastalanan mesane sorunu detrüör hiperaktivitesidir.²¹¹ *Detrüör hiperaktivitesinin de bir frontal disinhibisyon mekanizması ile ortaya çıkan refleks artışı olduğı kabul edilmiştir.*^{210,212}

Şant erken takılırsa hastaların % 80’inde mesane fonksiyonlarında düzelme olmaktadır.

2.18.Ayırıcı Tanı

Pek çok yaşlı hasta kombine motor ve kognitif disfonksiyondan yakınmaktadır. Dahası NBH hastalarının ¼’ünde vasküler veya Alzheimer tipi demans tabloya eşlik etmektedir. Bu yüzden NBH’nin ayırıcı tanısı oldukça güçtür. Aşağıdakilerin varlığı NBH tanısından uzaklaştırmaktadır:

- İntrakranyal basıncın 25cm su'dan yüksek olması (tanım gereği)
- 40 yaşından genç hasta
- Asimetrik bulguların varlığı
- *Ventriküller büyük olduğu halde yürüyüş bozukluğu olmaksızın demans gelişmiş olması*

Yürüyüş bozukluklarının ayırıcı tanısına periferik nöropati, spinal kanal darlığı, iç kulak bozukluğu, kronik alkolizm ve B6 ve B12 vitamin yetmezlikleri girmektedir.

2.19. Görüntüleme Yöntemleri

Bilgisayarlı tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri tek başına asla yeterli değildir. Tanı koyulması için klinik bulguların beraber değerlendirilmesi gerekir. Her ventrikülomegali görülen olguda hidrosefali için tedavi endikasyonu olmayacağı göz önünde tutulmalıdır.

Şekil 12. NBH'de koronal MR görüntüsü	NBH tanılı 61 yaşında erkek hastanın T2 MR görüntüsü. • Kallozal açı dar. • Vertekse doğru sulkuslar dar. • Sylvian sisternalardaki BOS mesafesi sulkuslardaki BOS mesafesine oranla daha genişlemiş.
Şekil 13. Atrofi'de koronal MR görüntüsü	Demans tanılı 80 yaşında bir hastanın T2 MR görüntüsü. • Kallozal açı geniş. • Verteksteki sulcuslar genişlemiş. • Sylvian sisternadaki BOS mesafesi genişliği sulkuslardaki mesafe ile görece aynı.

(Cerrahpaşa Tıp Fakültesi arşivinden)

Tipik radyolojik bulgu ventriküllerin (iç BOS mesafesi) sulkuslara göre (dış BOS mesafesi) orantısız olarak genişlemiş olmasıdır.

Üstteki koronal T2 MRG kesitinde vertekse yakın kısımlarının sıkı olduğu ve medial sisternaların daralmış olduğu görülmektedir. Bu NBH'nin tipik bir bulgusudur. Alttaki koronal T2 MRG kesitinde ise medial sisternalarda BOS mesafeleri genişlemiş görünmektedir. Tersine bu da beyin atrofisinin bir bulgusudur. *Kallozal açının 90 dereceden küçük olması NBH (üstteki imaj), 90 dereceden büyük olması ise serebral atrofi (alttaki imaj) için tipiktir.* Üstteki imajda transependimal BOS geçişi de görülmektedir (Şekil 12 ve Şekil 13).

Üçüncü ventrikül hafifçe genişlemiş olsa da 4 ventrikül genelde dilate olmaz. Dördüncü ventrikülün normal boyutta olması ve lateral ventriküllerin genişlemiş olması daima akuedukt stenozu anlamına gelmediği gibi NBH açısından anlamlıdır.²⁴

Periventriküler sinyal değişiklikleri dikkatli incelenmelidir. Subkortikal vasküler ensefalopati (SVE) NBH'deki transependimal BOS geçişindekine benzer değişikliklere sebep olabilir (Şekil 12). Elbette SVE mevcudiyeti beraberinde NBH olmadığı anlamına gelmez. Benzer vakalarda bütün klinik bulguları SVE'ye yüklemek, hastanın tedavi şansını kaçırmaya sebep olacak ciddi bir hata olacaktır.

Yapılmış olan cerrahi tedavi sonrası ventrikül boyutlarında belirgin bir değişiklik olmaksızın hidrosefalik süreçte komprese olmuş kortikal subaraknoid mesafenin genişlediği gözlenmektedir. Bu nedenle ventrikül boyutlarında değişikliğin iyileşme kriteri olarak alınması doğru değildir.

2.20. Tedavi

NBH tedavisi için şimdiye kadar hiçbir prospektif, çift kör, randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. Mevcut çalışmalardan sonuç çıkarmak oldukça zordur çünkü birbirinden farklı ölçüm ve değerlendirme yöntemleri kullanılmıştır.

NBH'nin standart tedavisi ventrikülo-peritoneal (VP) şant konulmasıdır. Geçmişte ventrikülo-atrial şantlar da kullanılmış ancak uzun dönem ciddi komplikasyonları nedeniyle artık son derece nadir durumlarda kullanılmaktadır.^{213,214}

Endoskopik 3. ventrikülostomi (ETV) uygun bir seçenek olmayıp sadece infratentorial ekstrasventriküler BOS obstrüksiyonu olan hastalarda tercih edilebilir.²¹⁵ Özellikle orta yaşta tanı konulan ve “*longstanding overt ventriculomegaly in adults*” (LOVA) adı verilen NBH benzeri bulgular ile başvuran olgularda ETV’nin faydalı olabileceğine dair yayınlar yapılmaktadır.

Mevcut kılavuzlar programlanabilir şant konulmasını önermektedir. Valfin açılış basıncının noninvazif olarak değiştirilebilir olmasıyla reoperasyona gerek kalmamaktadır. İlk çıkan ayarlanabilir şantların aksine yeni jenerasyon şantlar 3 tesla MR’dan dahi etkilenmemektedir.²¹⁶

Son 20 yılda şant konusundaki en önemli gelişme yer çekimi kontrollü valflerdir (G valfleri). Şantın işe yaraması için hasta yatarken düşük bir açılış basıncı olması gerekir. Ancak böyle bir şantta hasta ayağa kalktığında aşırı-drenaj ihtimali artar. Yer çekimi kontrollü valfler sayesinde tek bir valfle yatarken ayrı açılış basıncı, ayakta iken ayrı bir açılış basıncı kurmak mümkündür.²¹⁷

Öte yandan hasta eğer yatağa bağımlı ise basit ayarlanabilir olmayan güçlü bir şant da takılabilir. Çünkü yatağa bağımlı hastada BOS basınç gradienti pek değişmeyecektir.

2.21.Klinik Sonuçlar

Hastaların % 70-90’ı şant takılmak suretiyle ameliyat öncesi dönemlerine göre ciddi iyileşme gösterirler. Geçmişe göre şantların terapötik sonuçlarında belirgin artış vardır. Günümüzde 7 yıl takip edilen hastaların % 80’inde Hakim triadının bütün bulgularında iyileşme saptanabilir. Bazı hastalarda kognitif ve idrar inkontinansı ile ilgili düzeltilmeler birkaç yıl sonra tekrar kötüleşebilmektedir. Bu ikincil kötüleşmenin eşlik eden nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini temsil ettiği düşünülmektedir. Bu hasta grubunu klasik NBH olgularından ayrı tutarak gözlemlemek ve takip etmek önemlidir.

2.22.Nörodejeneratif Markerlar

Hücre hasarı ile birlikte kana veya BOS’a dökülen hücresel elemanların ve dejenere yapıtaşlarının incelenmesi nörodejeneratif çalışmaların temelini oluşturur.

Nörodejeneratif süreçler konusunda yapılan yüzlerce araştırmaya rağmen herhangi bir hastalığa spesifik tek bir nörodejeneratif marker saptanamamıştır.

Oksidatif stres pek çok nörodejeneratif hastalığın altında yatan temel sebep olarak görülmektedir. Mekanik, iskemik veya genetik alt yapısı olan hastalıklarda hücreye hasar veren süreç oksidatif strestir. Alzheimer, Parkinson hastalığı, ALS gibi pek çok hastalıkta prooksidan/antikoksidan dengesindeki bozuklukların yol açtığı serbest radikal hasarının nasıl önüne geçilebileceği araştırılmaktadır.

Erken tanı konulabilen klasik NBH hastalarında nörodejeneratif süreçlerin ilerlememiş olduğundan nörodejeneratif marker'larda belirgin bir değişiklik gözlenmesi beklenmemektedir. Diğer yandan Alzheimer ve iskemik demansın eşlik ettiği NBH olgularında nörodejeneratif marker'larda eşlik eden hastalığın derecesine göre değişiklikler görülebilir.

2.22.1. Serbest radikaller

Serbest radikal yapısında bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron bulunan kimyasaldır. Eşleşmemiş elektronlar atomun reaktivitesini değiştirir ve molekülü aynı molekülün radikal olmayanına göre daha reaktif kılar. Çünkü bu radikaller yapılarına elektron kabul edebilmekte ve etraftaki diğer atomlardan elektron çalabilmektedir. Kendisinden elektron çalınan atomların ise yapıları değişir. Elektron kaybedilmesine “oksidasyon” denir. Serbest radikaller genellikle oksidan olarak tanımlanır çünkü etraflarındaki atomların elektron vermesine sebep olurlar. İnsan vücudu daima dışarıdan ve içeriden etkilerle serbest radikallere maruz kalmaktadır. En yaygın hücresel radikaller hidroksil ($\text{OH}\cdot$), süperoksit radikali ($\text{O}_2\cdot$), and nitrik oksittir ($\text{NO}\cdot$).²¹⁸ Diğer moleküller örneğin Hidrojen Peroksit (H_2O_2) ve Peroksinitrat, kendileri serbest radikal olmamak ile birlikte onlara dönüşebilirler. Oksijen tüketen tüm canlılarda bu radikallerin oluşması kaçınılmazdır.

Serbest radikaller ve benzeri moleküller hep beraber reaktif oksijen türleri (ROT *ing*: *reactive oxygen species*, ROS) olarak sınıflandırılırlar. Bu tanım bu moleküllerin hücre içinde oksidasyon yapacaklarını vurgulamaktadır.²¹⁹

Hücreler normalde serbest radikallerin yapacağı hasara karşı bir savunma mekanizması kullanırlar.^{219,220} Eğer bu antioksidan mekanizma reaktif oksijen türleri

karşısında yetersiz kalırsa veya bozulursa problem başlar. Hücresel reaktif oksijen radikali oluşumu ile buna karşı koyabilme yeteneği arasındaki dengenin bozulmasına oksidatif stres denir. ^{218,219}

Reaktif oksijen türleri (ROT) hücre zarı, proteinler ve DNA gibi hayati hücresel yapılara zarar verir. Oksidatif stres, hücre hasarına ve nihayetinde apoptoz ile hücre ölümüne yol açarak nörodejenerasyon sürecinde rol alır. ^{218,219} Nörodejenerasyon ile en fazla ilişkilendirilmiş reaktif oksijen türleri süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksildir (OH).

Hücrede en önemli reaktif oksijen türevi kaynağı mitokondridir. En önemli ürettiği radikal süperoksit anyonudur. Beyin sadece glukoz tükettiği için bol miktarda oksijene ihtiyacı vardır. Oksijenli solunum sonucu oluşan reaktif oksijen türevlerinin % 95-98'i mitokondrideki elektron transport zincirinin yan ürünleridir. ²²¹

Beyin oksidatif hasara oldukça hassas bir organdır.

- Beyin peroksitlenebilir doymamış yağ asidi açısından zengin bir organdır. *“Lipid peroksidasyonu” lipidlerin oksidatif dejenerasyonuna verilen isimdir. Doymamış yağ asitleri çift bağ içerirler ve bu bağların arasında reaktif hidrojen atomu içeren metilen köprüleri vardır. Serbest radikaller hücre duvarındaki lipidlerden elektron çalarak bir yağ asidi radikali meydana getirir. Bu yağ asidi de başka bir yağ asidini peroksidasyona uğratar ve yeni bir yağ asidi radikali meydana gelir Bu zincirleme reaksiyon, lipid peroksidasyonu doğal koruyucu antioksidanlar ile dengeleninceye dek sürer.*
- Beyin dokusunda çok yüksek bir oksijen tüketimi vardır (tüm vücudun % 20'si).
- Beyinde yüksek oranda Fe ve askorbat bulunur. Bunlar membran lipid peroksidasyonunun ana elemanlarıdır.
- Beyin antioksidan savunma mekanizmalarınca donanımlı değildir. ²²²

Genel bir bakış açısıyla oksidatif stres oksijen tüketen organizmalarda antioksidan savunmalarla dengelenmeye çalışılan kaçınılmaz ve dinamik bir süreç olarak düşünülmelidir.

Oksidatif hasar reaktif oksijen radikallerinin ve eser elementlerin birlikte biyolojik moleküllere verdiği zarardır. Bu zarar sonucu kendine özgü moleküller ortaya çıkar. Örneğin reaktif oksijen türleri DNA ile etkileştiğinde 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) ortaya çıkar.²²³ Aminoasitlerle olan etkileşimlerde gene farklı oksidasyon molekülleri ortaya çıkar.²²⁴ Bazı spesifik membran lipidleri ile etkileşimde 4-hidroksi-2-nonenal (HNE) ortaya çıkmaktadır.²²⁵ HNE'nin lösin ve sistein gibi bazı aminoasitlerle etkileşerek bazı temel proteinleri bozduğu bildirilmiştir. Membran araşidonik asitlerin peroksidasyonu ile F₂izoproston adı verilen moleküller oluşur. Bu moleküllerin ölçümü in-vivo lipid peroksidasyon ölçümü için en iyi metodlardan biridir.²²⁶

Oksitlenmiş proteinlerin birikimi aynı zamanda yaşlanmanın temel göstergesi olarak kabul edilmektedir.

2.22.2. Eser Elementler

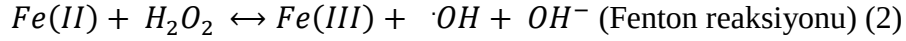
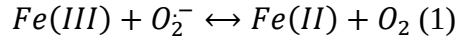
Eser elementler yani çinko, demir, bakır, manganez, iyot, molibdenum, krom ve kobalt, çeşitli metabolik ve sinyal iletimi basamaklarında rol alır ve sıkı bir homeostaziye tabi tutulurlar. Bu homeostazi bozulursa proteinlerin tutunacağı yerlere metaller tutunabilir veya bir metal başka bir metalin tutunacağı enzim bölgesine tutunabilir. Giderek artan sayıda yapılan çalışmalar metallerin nükleer proteinlere veya DNA'ya oksidatif hasar verebildiklerini, yani mutajenik veya karsinojenik olabileceklerini ve biyolojik makromolekülleri bozduklarını göstermektedir. Çinko, manganez ve demir gibi önemli nöral fonksiyonu olan eser elementler için transport sistemleri vardır. Ancak kadmiyum gibi gerekli olmayan elementler ise kan beyin bariyeri tarafından bloke edilir.²²⁷

2.22.2.1. Demir

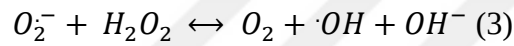
Demir, bakır, kadmiyum, kromyumu, civa, nikel, vanadyum gibi metaller reaktif radikaller oluşturabilirler. Bu radikaller DNA hasarı ve lipid peroksidasyonu yapabilir, proteinlerin sülfhidril gruplarını bozabilir. Bununla beraber çinko bir antioksidandır.

Demir biyolojik sistemlerde Fe(III), Fe(II) ve nadiren Fe(IV) oksidatif düzeylerinde bulunur. Fe(III) en sık halidir, Fe(II) çözülmüş halidir. Fe(III) fizyolojik pH'da polimerleşir. Fe(II) çözülebilir. Ancak Fe(II) kararsız bir moleküldür ve moleküler oksijen ile etkileşerek Fe(III) ve peroksit oluşturma eğilimindedir.

Demirin moleküler oksijen ile karşılaşması sonrası kendisi bir serbest radikal olmayan hidrojen peroksitin serbest hidroksil radikallerine ($\cdot OH$) dönüşümünü sağlaması Fenton reaksiyonu denen bir reaksiyon silsilesiyle meydana gelmektedir.²²⁸



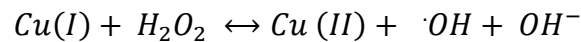
Bu iki basamak kombine edildiğinde ortaya çıkan reaksiyona *Haber-Weiss reaksiyonu* adı verilir.²²⁹



Hidrojen peroksitin Fe(II)'e bağımlı dekompozisyonuna Fenton reaksiyonu (reaksiyon 2) denir. Bu reaksiyon sonucu hidroksil radikali ($\cdot OH$) ortaya çıkar²²⁸ ve lipid, protein ve DNA ile etkileşime girer. Demirin redoks kapasitesini azaltmak ve moleküler oksijenden ayrı tutmak gerekir. Bunun için demirin kurabileceği 6 bağ vardır. Bu bağlar demir şelatörleri tarafından kapatılmalıdır (örn O,N,S ligandları veya desferoksamin ile). Organizma da ekstraselüler alanda demirin tek elektron transferi ile serbest hidroksil oluşturacak reaksiyonlarını önlemek için, siderofor adı verilen molekülleri salgılamakta ve Fe(III)'i bloke etmektedir.

2.22.2.2. Bakır

Bakır Cu(I) ve Cu(II) olmak üzere iki formda bulunur. Oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarına girerler. Askorbik asit veya glutatyon sentetaz gibi indirgeyici ajanların varlığında Cu(II) Cu(I)'e dönüşerek H₂O₂ ile etkileşime girer ve Fenton reaksiyonu ile serbest hidroksil radikalleri oluşturur.



Burada ortaya çıkan hidroksil radikali de benzer şekilde biyolojik moleküllerle etkileşime girecektir. Bakır her iki formunda da demirden daha kolay DNA kırılmasına

sebepler olur.²³⁰ Bakırın LDL ve HDL oksidasyonunda ve aterosklerozdaki köpük hücrelerinin oluşumunda da katkısı vardır.

Bakır vücutta oksidatif etkilerinin yanı sıra süperoksit dismutaz (SOD) enziminin de kofaktörü olarak hücreleri oksidatif hasardan korur. Bakır eksikliğinde lenfositlerin oksidatif DNA hasarına duyarlılıklarının arttığı gösterilmiştir. Bunun sebebinin hücrenin süperoksit dismutaz aktivitesindeki düşüklük olduğu düşünülmektedir.²³¹

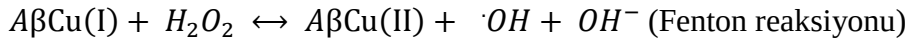
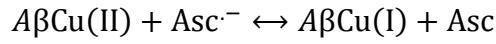
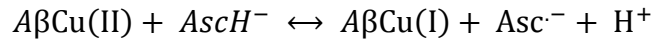
*Çalışmalarda bakırın Alzheimer, Parkinson hastalığı ve ALS'deki rolü üzerinde durulmaktadır.*²³² Erken tanı alan klasik NBH olgularında bakır düzeylerinde değişiklik beklenmemektedir ve henüz bu konuda yeterli çalışma yapılmamıştır.

Alzheimer'da oksidatif stresin varlığını gösteren pek çok delil vardır.

- Alzheimer'da beyindeki Cu, Fe, Al ve Hg miktarları artmıştır. Bunlar serbest radikal oluşumuna sebep olabilmektedir.
- Alzheimerlı beyinlerde lipid peroksidasyonu yüksek, çoklu doymamış yağ asidi düşük bulunmuştur. BOS'ta ise lipid peroksidasyonunun aldehitlenmiş ürünü olan 4-hidroksinoneal yüksektir.
- Alzheimerlı beyinlerde protein ve DNA oksidasyonu yüksek bulunmuştur.
- Enerji metabolizması düşük, sitokrom c oksidaz azalmıştır.
- Nörofibriller liflerde ileri glikasyon son ürünleri (ing. Advanced glycation end products [AGE]), malondialdehid, karboniller, peroksinitrit, süperoksit dismutaz-1 bulunmuştur.²³³

Alzheimer'da amyloid β peptidinin(A β) birikimi çok önemlidir. A β peptidlerinin serbest radikaller üreterek Alzheimer patogeneğinde merkezi noktada olduğu düşünülmektedir.²³³ Bakır yüksek bir afinite ile tirozin ve histidin ile kompleks oluşturarak anormal yüksek konsantrasyonlarda A β peptidlerine bağlanır. Bakırın dışında Fe(III) ve Zn(II) da A β peptidlerine bağlanmaktadır. Bu metallere Alzheimer neokortekslerindeki amiloid plakların birikimlerinde yüksek oranda rastlanır.²³³ Bakırın A β ile etkileşmesi ile Cu(II) Cu(I) haline gelerek hidrojen peroksit ortaya çıkar ve nörotoksositeye sebep olur. Bakırın bu redüksiyonu ile nörotoksosite arasında korelasyon vardır. Bakır ile A β peptidinin yaptığı kompleksin yüksek bir redüksiyon kapasitesi vardır.²³⁴ Bakır ve A β peptidinin Askorbat'ın oksidasyonuna sebep olduğu bunun

sonucu hidroksil radikalleri ortaya çıktığı ve “bakır-amiloid peptid uyarımıyla serbest radikal oluşumunun” da Alzheimer patogeneğinde rol aldığı öne sürülmüştür.²³⁵



Oksijen veya H_2O_2 varlığında Cu(I) peptidin fenton reaksiyonu ile serbest radikal oluşumunu katalizleyebilir. Hücrenin nörodejenerasyon durumunun bakır ile dopaminin etkileşmesi üzerine tesiri olabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada vücuttaki serbest bakır havuzunun en üst limitlerinde bile hücre başına ancak 1 bakır atomu düşeceği öne sürülmüştür.²³⁶

2.22.3. Antioksidanlar

Antioksidan savunma mekanizmaları O_2 'nin uzaklaştırılması, reaktif oksijen/nitrojen türlerinin uzaklaştırılması, reaktif oksijen türevi oluşumunu katalizleyen metallerin bağlanması ve endojen antioksidan savunma mekanizmalarının üretiminin artırılmasıdır. Antioksidanların etkinliği meydana gelmiş reaktif oksijen türünün çeşidine, oluşturulduğu yere – kan beyin bariyeri oksidanların permeabilitesini azaltır- ve hasarın derecesine bağlıdır.²³⁷

Antioksidanlar “enzimler” ve “ düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlar” (ing. Low molecular weight antioxidants –LMWA) olmak üzere kabaca iki gruba ayrılır.

Enzimler belli başlı proteinlerden ibarettir. Bunlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve peroksidaz’a ilave olarak bazı destekleyici enzimlerdir. Düşük ağırlıklı antioksidanlar ise “doğrudan etkili” (örn. zincir kırıcı ajanlar) ve “dolaylı etkili” (örn. şelatör ajanlar) olmak üzere ikiye ayrılır. Doğrudan etkili ajanlar oksidatif stres ile mücadelede son derece önemlidir ve pek çok farklı kaynaktan gelen yüzlerce endojen ve eksojen bileşikler içerir. Bunların çok az bir kısmını hücreler kendileri üretebilirler. Örn. glutatyon, NADPH. Esas bölümü ise diyetle alınır. Örn. askorbik asit, lipoik asit, polifenoller, karotenoidler.²³⁸

2.22.3.1. Çinko

Membran bütünlüğünü sağlamada, insülin aktivitesinde, kan glukozunun ayarlanmasında ve hücrel immünitede etkin bir eser elementtir. Kemik ve dış mineralizasyonu ve normal tad almada da işlevleri vardır. 70'ten fazla enzimin kofaktörüdür. Çinko inert'tir. Yani oksidasyon ve redüksiyon tepkimelerine girmez.

Çinko proteinlerin ve enzimlerin sülfhidril gruplarını hidroksil saldırısından ve oksidasyondan korur. H_2O_2 'ten OH oluşumunu engeller. Çinko; *demir ve bakır gibi redoksa meyilli metallerin antagonistidir.*²³⁹

Demirden sonra en beyinde en fazla bulunan element çinkodur. *Kan beyin bariyerinin bütünlüğünde de görevlidir. Eksikliğinde oksidatif stresin artarak nörolojik bozuklukların oluştuğuna dair deliller vardır.* Alzheimer Hastalığında A β peptidlerin membranda yaptıkları kalsiyum kanal porlarını bloke ederek A β peptidinin toksisitesini azalttığı öne sürülmüştür.²⁴⁰ Öne sürülen bir diğer mekanizma da bakırın A β peptidi ile etkileşmesini engelleyerek serbest radikal oluşumunu engellemesidir.

Demir, bakır çinko gibi elementlerin NBH patogeneğinde veya takiplerindeki rolü ile ilgili yeteri kadar çalışma yapılmamıştır. Oksidatif süreçlerde veya hücrel yapıtaşı olarak işlev gören bu elementlerin cerrahi öncesi ve sonrası düzeyleri araştırılmaya açıktır.

2.23. Ozmotik Basınc Ölçümü

Vücut ağırlığının % 55-60'ını oluşturan vücut sıvıları ekstrasellüler ve intrasellüler sıvı olmak üzere temel iki kompartmana ayrılır. Vücut sıvısı içerisinde karbonhidratlar, proteinler, lipidler, üre, ürik asit, kreatinler gibi organik maddeler ile anyonlar, katyonlar gibi inorganik maddeler çözünmüş, ayrıışmış ya da kolloidal halde bulunurlar.^{241,242} Fiziksel ve kimyasal parametreler hücrelerin hacminin korunmasını sağlayarak vücut sıvılarının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Bu mekanizmanın sürdürülmesi için ozmotik dengenin korunması gerekir. Hücre hacmi, ekstrasellüler sıvı osmolalitesi ve vücut sıvılarında çözünen total molekül konsantrasyonuna bağlıdır.²⁴³ Fizyolojik koşullar altında ekstrasellüler sıvıların osmotik basıncı dengede tutulmasına rağmen, intrasellüler sıvı hücrel ürünlerin ekzositoz ile atılımı, iyonların

konsantrasyon gradyentine bağılı transferiyle ve besin alımı ile ilgili olan geçici ve lokal ozmotik mikrogradyentlerinin oluşumu ile düzenlenir.^{244,245}

Osmotik basınç sıvı alımı ve elektrolitlere ek olarak, terleme, diürez, gastrointestinal kayıplar, geri emilim ve atılım gibi birçok faktöre bağılı olarak değişmektedir. Sağlıklı bireylerde plazma osmolalitesi 282–295 mOsm/kg aralığında dengede tutulurken; bazı patolojik durumlarda plazma osmolalitesinin artış gösterdiği tespit edilmiştir.²⁴⁶

Bir madde suda çözünürse, suyun donma noktası ve buhar basıncı düşerken, kaynama noktası ve osmotik basıncı artar. Çözeltinin bu özellikleri kolligatif özellikler olarak bilinir ve çözeltideki total partikül sayısı ile belirlenen osmotik basınç ile ilgilidir.²⁴⁴ Ozmometre ile osmotik basınç ölçümü, kolligatif özelliklerden herhangi birinin kullanılması ile gerçekleşir. Fizyolojik sıvılarda en yaygın kullanılan yöntem donma noktası düşüşüne bağılı olarak osmotik basıncın ölçümüdür.^{247,248} Çözeltideki çözünen madde ve donma noktası arasında lineer bir ilişki vardır. Elektrolit olmadığı zaman su 0 °C’de donarken, herhangi bir maddenin bir osmol’ü 1 kg suya ilave edildiğinde, suyun donma noktası 1,86 °C düşecektir. Örneğin plazmanın donma noktası -0,521 °C civarındadır. Bu donma noktası değişimi 0,280 osmol/kg (0,521/1,86) veya 280 mOsm/kg osmolaliteyi gösterir.^{243,248,249}

Donma noktasındaki değişikliğe göre, osmotik basınç ölçümüne kriyoskopi yöntemi denir. Ölçüm tekniği osmotik basınçtan bağımsız termodinamik ilişkiye dayanır ve Van’t Hoff kanunu ile açıklanabilir.^{250,251} Kriyoskopi yöntemi ile suda çözülmüş maddelerin suyun donma noktasını ne kadar azalttığı saptanabilir.^{241,242,247} Donma noktasındaki değişikliğe göre osmotik basıncın tayin edilmesinde kullanılan osmometrede, soğutulmuş sıvı örneğini hızla karıştıran bir mekanizma kristalizasyonu başlatır. Kristalizasyonun olduğu bu sıcaklık termometre yardımı ile kaydedilir (Şekil 14).



Şekil 14. Semi-Mikro Osmometre (KNAUER-7400)

Donma noktasındaki değişime göre, değer mOsm/kg cinsinden ifade edilir. Klinik olarak serum, plazma, tükürük, serebrospinal sıvı, ter, mide özsuyu, sinoviyal sıvı, intraoküler sıvı, idrar ve diğer vücut sıvılarının osmotik basıncının ölçümünde kullanılır.

2.24.Ozmolarite(Ozmotik konsantrasyon) ve Hidrosefali

Bir sıvı içinde çözünen maddelerin ozmol cinsinden ifadesine ozmotik konsantrasyon veya *ozmolarite* denir. *Tonisite* (sıvının hiper,izo veya hipotonik olması) kelime anlamı olarak “ozmolarite”ye yakın anlamlıymış gibi olsa da anlamı farklıdır. Bir sıvı hem hiperozmolar hem de izotonik olabilir. Tonisite ozmotik gradyeni gösterir. Bir membrandan geçemeyen solütler membranın her iki yanında farklı ozmotik basınç kurabilirler. Membrandan geçenler ise tonisiteye sebep olmaz çünkü membranın iki tarafında eşit konsantrasyonda bulunurlar.

BOS filtrasyonu ve emilimi ön planda serebral kapillerler tarafından yapılmaktadır. İnterstisyel sıvı BOS arasında kesintisiz bir etkileşim söz konusudur. Arteriyel hidrostatik basıncın etkisiyle sıvı filtrasyonu sağlanırken venöz ozmotik basıncıyla da BOS abzorpsiyonu dengede tutulmaktadır. Beyin parenkiminde yüksek basınçlı kapillerler ile düşük basınçlı venler yan yana dizilmiştir. Yüksek basınç ile BOS filtre olurken membran permeabilitesi düşük olan kapillerlerde ozmolütler tutulur. Bu sayede BOS emilimi için ozmotik gradyen hazırlanmış olur. Hemen sonra düşük basınçlı venlere geçildiğinde bu ozmotik gradyen sıvı abzorpsiyonunu sağlar. Starling yasasına tabi olan bu dengede artan hidrostatik basıncı dengelemek için ozmolaritenin

artması gerekir. Bu dengeyi beyin parenkimi sağlamaya çalışmaktadır. Dolayısıyla beyindeki total BOS miktarının kaderini bu interstisyel sıvı-BOS sıvısı dengesi tayin etmektedir.

Hiperglisemik hastanın kan glukozunun ani düşürülmesi ile kanın ozmolaritesinin interstisyel ozmolariteye göre düşük olması sonucu *ozmotik beyin ödemi* gelişmesinin sebebi budur. Gene beyin ödemi hastalarına verilen hiperozmolar *mannitol*'ün kandaki ozmolariteyi artırarak interstisyel kompartmandaki sıvıyı vasküler yatağa çekmesi de aynı mekanizma ile açıklanır.

Bazı yazarlar transmantle basınç gradyeni olmadan da kronik hidrosefali gelişebileceğini bunun da BOS ozmolaritesindeki artışa bağlı ortaya çıkabileceğini öne sürmüşlerdir. Buna göre BOS ozmolaritesindeki artış kapillere sıvının geri abzorpsiyonunu engellemektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimize başvuran NBH kliniği olan ve 20 hastadan ameliyat öncesi, tanı aşamasında rutin tetkikler sırasında plazma örneği alındı ve lomber ponksiyon (LP) ile BOS örnekleme yapıldı. Bunların içinden 10 hastaya ayrıca nöropsikometrik inceleme yapıldı. Hastalar ameliyat sonrası 6-9 ay izlenerek BOS örnekleme ve kognitif testler aynı laboratuvar ve uzman nöropsikolog tarafından tekrarlandı. Ortalama hasta takip süresi 12 ± 3 ay olarak belirlendi.

3.1. Çalışmaya dâhil edilme kriterleri

NBH'nin kardinal bulgularından en az biri bulunan, ventrikülomegalisi bulunan ve lomber ponksiyon ile minimum 30 ml BOS boşaltıldığında yürüme hızında artma tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm olgularda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği tarafından değerlendirilerek NBH tanısı doğrulandı. Olası diğer tanılar (Parkinson Hastalığı, Alzheimer Hastalığı vs) ekarte edildi.

3.2. Çıkarılma kriterleri

Vasküler demans, Parkinson hastalığı, geçirilmiş kranial cerrahisi bulunan, mental retarde, psikiyatrik hastalığı bulunan ve ortopedik nedenlerle yürüme bozukluğu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Demografik veriler

Çalışmaya yaş ortalaması 56 ± 5 olan 11 kadın ve 9 erkek hasta dahil edildi. Nöropsikometrik incelemeye alınan alt gruptaki hastaların yaş ortalaması 50 ± 4 olarak belirlendi (5 erkek 5 kadın). Semptom başvuru aralığı yürüme bozukluğu baz alındığında 8.2 ± 2.7 ay olarak belirlendi. Nöropsikometrik inceleme yapılan alt grubun eğitim düzeyi 6.9 ± 3.9 yıl olarak belirlendi.

3.4. Uygulanan Cerrahi Tedavi

Tanısı doğrulanmış tüm olgularda nöropsikometrik testleri takiben sağ pariyeto-okspital burr-hole ile ventrikülo-peritoneal programlanabilir şant takıldı.

3.5. Uygulanan nöropsikometrik testler:

- Dikkat ve yürütücü işlevler (SMMT Oryantasyon ve Dikkat alt testleri, Blessed Konsantrasyon alt testi, Mental kontrol, WAIS Sayı dizini, Muhakeme ve Benzerlik alt testleri, Saat çizme, Sözel akıcılık, Stroop testi, İz sürme testi, İnce motor hareket paradigmaları)
- Bellek ve öğrenme (SMMT Bellek, California İşitsel Sözel Öğrenme testi, Blessed Adres Öğrenme alt testi, WMS Mantıksal bellek, Semantik bellek ile Otobiyografik bellek değerlendirmesi, WMS görsel bellek, Rey Osterrieth karmaşık figür belleği)
- Lisan ve konuşma işlevleri (Boston isimlendirme testi, anlama, konuşma, tekrarlama)
- Akademik beceriler (okuma, yazma, aritmetik)
- Görsel spasyal algı (Benton yüz tanıma, Çizgi Yönü Belirleme Testi, Luria yıldız, SMMT Pentagon, Rey Osterreith karmaşık figür testi, Çizgi bölme testleri)
- Psikiyatrik değerlendirme (SCL-90, Beck Depresyon Envanteri, Subjektif Bellek Yakınmaları)
- Hastaların görsel spasyal organizasyon ve dikkat testleri ile ilgili çizimler skorlandı.

Uygulanmış olan nöropsikometrik testler ile ilgili olan yöntemler aşağıda detaylı bir şekilde verilmektedir. Gerek görülen testlerde olgularımızdan örnekler sunularak mevcut olan nörokognitif bozukluklar gösterilmiştir.

3.6. Nöropsikometrik testler

3.6.1. Frontal Yürütücü İşlev Testleri

3.6.1.1. Sözel Akıcılık Testi

Katılımcının belli bir sürede (genellikle 60 sn) belli bir kategori veya kural dahilinde üretebildiği kelimelerin ve yaptığı hataların ölçümüdür.

3.6.1.1.1. Semantik akıcılık testi

Aynı kategoriden (örneğin “bildiği hayvan isimleri”) isimleri sayması istenir. Aynı kelimeleri tekrarlaması *perseverasyon eğilimi* olarak yorumlanır. Hata yaptığı bildirildiği halde aynı kelimeleri tekrarlıyor ise *davranış monitörizasyonunda bozulma* olarak yorumlanır. Gençlerde ortalama 17 ileri yaşlarda 15 kelime üretiliyor olmalıdır.

3.6.1.1.2. Harf akıcılığı testi

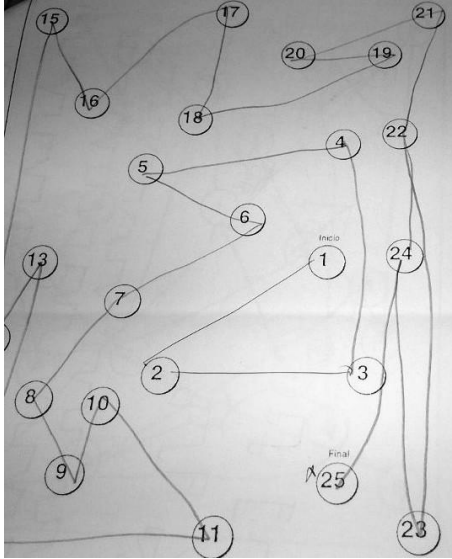
Belli bir hafle başlayan kelimelerin söylenmesi istenir (Türkçe için K, A ve S harfleri, özel isim ve şehir ismi söylenmeyecek). Ortalama 10 kelime üretilir.

3.6.1.2. İz Sürme Testi

Görsel dikkat ve tarama hızını ölçen bir testtir. 2 kısımdan ibarettir.

3.6.1.2.1. A formu

Katılımcı 1’den 25’e kadar olan sayıları sırayla birleştirir (Ortalama 29-77 sn). Görsel motor tarama ve bulma hızını ölçer.²⁵² İmpulsif hastalarda sıraların karışması veya atlanması gözlenir (Şekil 15).



Şekil 15. İz Sürme Testi-A

Hastanın testin sonuna doğru 22’den 24’e atladığı görülüyor.

3.6.1.4. Muhakeme Gücü

Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)'in yargılama testidir. Hastaya “Niçin vergi veririz?” , “İlkokul tahsili neden gereklidir?”, “Sokakta 3 yaşında ağlayan bir çocuk görseniz ne yaparsınız?” gibi sorular sorulur. Sosyal bazı kural ve durumları yargılama yetisi ölçülür.

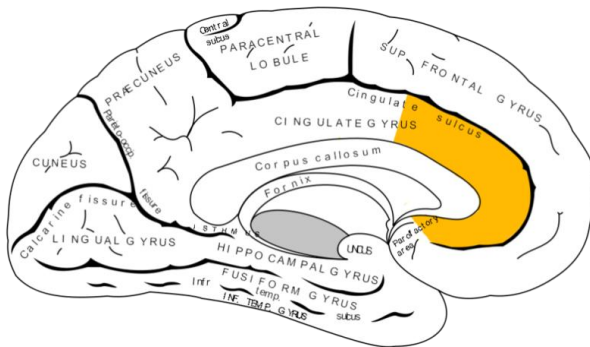
3.6.1.5. İç görü bozukluğu

İçgörü basitçe kişinin sorunlarını anlama kapasitesi olarak tanımlanabilir. Psikiyatri muayenesindeki kullanımında, içgörü; hastalığını tanıma ve belirtilerinin farkında olma için kullanılmaktadır.

3.6.1.6. Cevap inhibisyonunda azalma

3.6.1.6.1. Stroop Testi

Kişinin bir amacı akılda tutma ve alışık olduğu yanıtları baskılayabilme yeteneğini ölçer. İnterferansın verilen bir görevin reaksiyon süresi üzerine etkisini gösterir. Yeni öğrenilen bir materyal ile eski davranışlardan, hafızadan ya da düşüncelerden gelen etkilerin öğrenme süreci üzerine olan olumsuz etkisine *enterferans* denir. EEG ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalar stroop testi sırasında frontal lobun ve özellikle singulat korteks (Şekil 17) ve dorsolateral prefrontal korteksin aktive olduğunu ve bu iki bölgenin çatışma çözme ile ilişkili olduğu tezini ortaya koymuştur.^{253,254} Stroop performansı frontal lezyonu olanlarda düşer. İyi bir performans için sağlam bir hipokampus da gerekmektedir.²⁵³



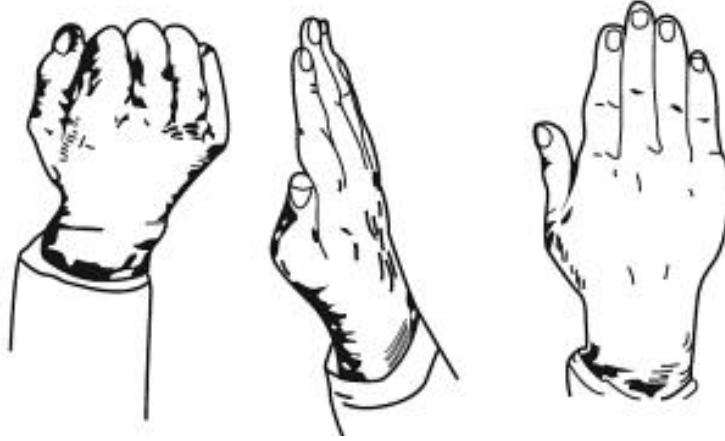
Şekil 17. Stroop testi ile ilişkili anterior singulat korteks

Katılımcı kendisine gösterilen kartlarda önce sadece metinleri okumaya sonra ise renklerini ayrı ayrı söylemeye çalışır. Böylelikle bir önceki okuduğu karttaki bilgilerin enterferansı ile mücadeleyle girer. Strooptaki hatalar enterferans süresinde uzama ya da yanlış yapıp düzeltme şeklinde olabilir. *Hidrosefali hastalarında genellikle artan dürtüsellğe karşı hata düzeltme sayısında artış ortaya çıkar.*

3.6.1.7. Motor Sıralama Testleri

3.6.1.7.1. Luria el sıralama testi

Karmaşık motor aktiviteler sıralama bozuklukları daha çok sol frontal lezyonlarda ortaya çıkar. Katılımcıya yapması istenen hareket dizisi beş kez gösterilir (Şekil 18). Sonrasında bunu yapması istenir. Daha sonra test sözel işaretler ile tekrarlanır.



Şekil 18. Luria el sıralama testi

3.6.1.7.2. Alteren Çizimler

Hastadan birbiri ardına gelen şekiller çizmesi ve böyle bir paterni sürdürmesi istenir. Yaklaşık birbuçuk dakika çizilen desen ve hata sayısı ölçülür. *Frontal lob kusurlarında hasta aynı şekli yapmayı sürdürme eğilimindedir (Şekil 19).*



Şekil 19. Alteren çizimler

50 yaşında erkek NBH hastasının çiziminde perseverasyon eğilimi görülüyor. Peşpeşe gelen bir kare ve bir üçgenden oluşan çizgi çizmesi istenen hastanın zaman zaman aynı şekilleri tekrarladığı (2 kare veya 2 üçgen şeklinde) görülüyor.

3.6.1.8. Sayı Dizini

WAIS kognitif beceri testinin bir alt testidir. Katılımcıya 1’le 10 arası sayılar verilir ve ondan bunları sırasıyla tekrar etmesi istenir. Bu sayede çalışma hafızası ölçümlenir. Kişinin en fazla hatırlayabildiği sayı adedi olarak skorlanır. Normali erişkinlerde en az 5, ileri yaşlarda en az 4 rakamın hatırlanmasıdır. Normal sıra ile hatırlamak basit dikkati, sayıların tersten söylenmesi ile çalışma hafızası sınanır.

3.6.1.9. Planlama Becerisi

3.6.1.9.1. Saat çizme

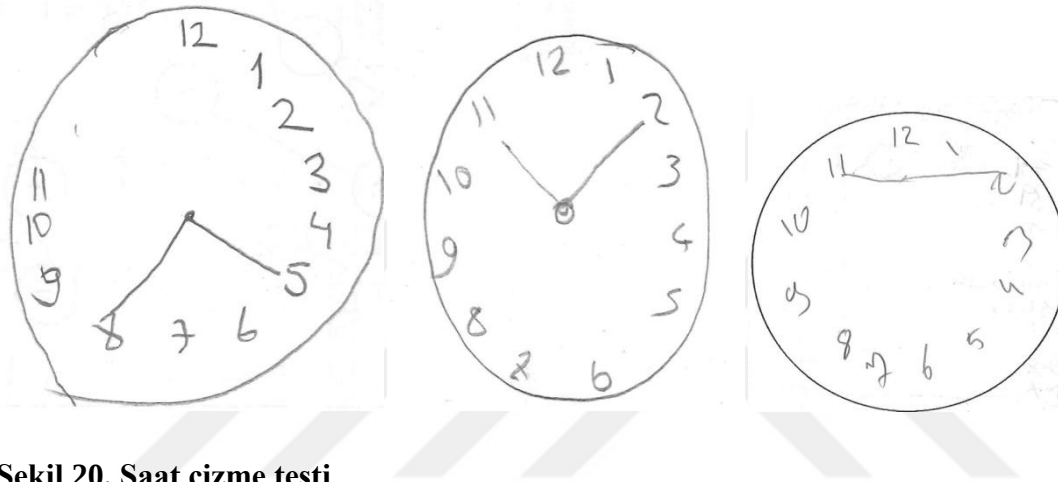
Katılımcıdan bir akrep ve yelkovanlı saat çizmesi istenir (Örn. “11’i 10 geçeyi gösteren bir saat”). Saatin kadrının düzgün, rakamların, akrep ve yelkovanının konumlarının doğru çizilip olup olmadığı incelenir. Kişi normalde saati söyleyebildiği halde akrep ile yelkovanı düzgün yerleştiremiyorsa hemisferlerin posteriorundaki vizyo-spasyal kusurlardan şüphelenilir (Şekil 20). Saatin ne olduğu katılımcı tarafından anlaşılmamışsa sol posterior frontal lezyonlardan şüphelenilir. Uyarana bağlı yanıtlar ortaya çıkarsa zaman yanlış olarak çizilebilir. *Zamanın yanlış çizilmesi perseverasyona eğilim (frontal) veya görsel-spasyal problemleri düşündürür.*

Bazı durumlarda kişi birden fazla akrep ve yelkovan çizebilir, 12’den büyük rakamları da yazmaya devam edebilir. Bu durum anterior lezyonları düşündürür.

Saatın bir kısmı çizilmiyorsa örneğin sol kısım çizilmemiş ise sağ paryetal lezyonlardan şüphelenilir.

Rakamlar saatin tersyönünde dizilmişse görsel-spasyal organizasyon bozukluğu düşünülür (Sağ hemisfer lezyonu).

Rakamların yazılamaması sol posterior frontal lezyonları düşündürür.²⁵⁵ Hidrosefalide beklenen yürütücü işlev bozukluklarında planlama becerisi bozulacağından dolayı sayıların yanlış yerleştirilmesi ortaya çıkabilir.



Şekil 20. Saat çizme testi

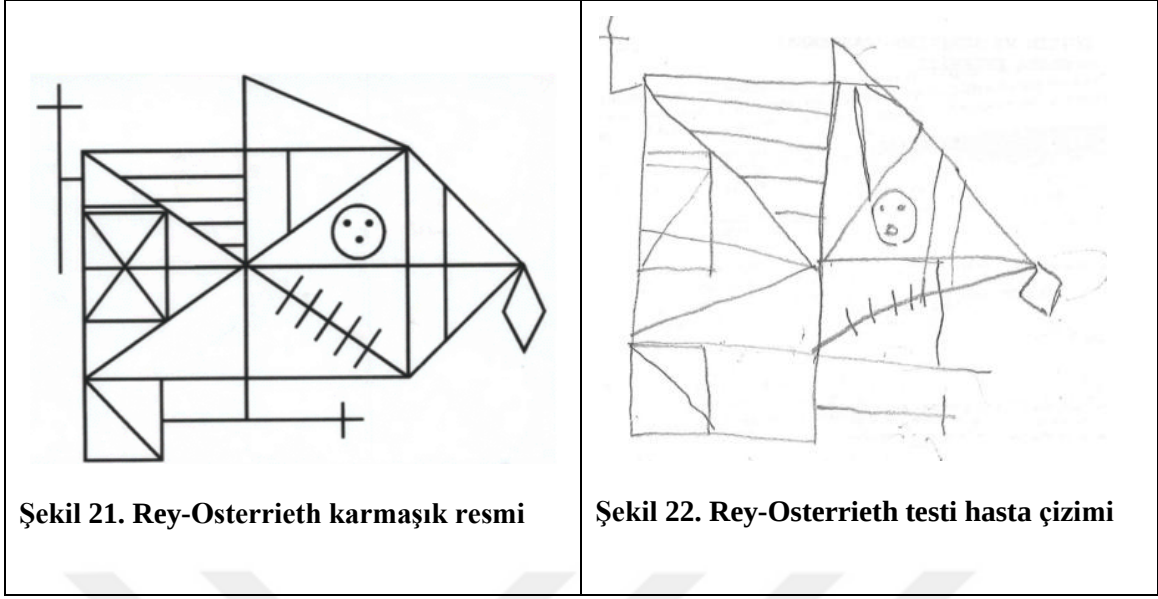
Soldaki resimde belirgin konumlama hataları görsel spasyal organizasyon bozukluğunu düşündürüyor. Ortadaki resim ilk bakışta doğruymuş gibi gözükse de 5'in konumu ve saatin merkezinin yanlış konumlandırıldığı gözleniyor. Sağdaki resimde ise hem rakamların yerleri hem de akreple yelkovanın konumları hatalı.

3.6.2. Zayıf çizim stratejileri

3.6.2.1. Karmaşık bir şeklin kopyalanması

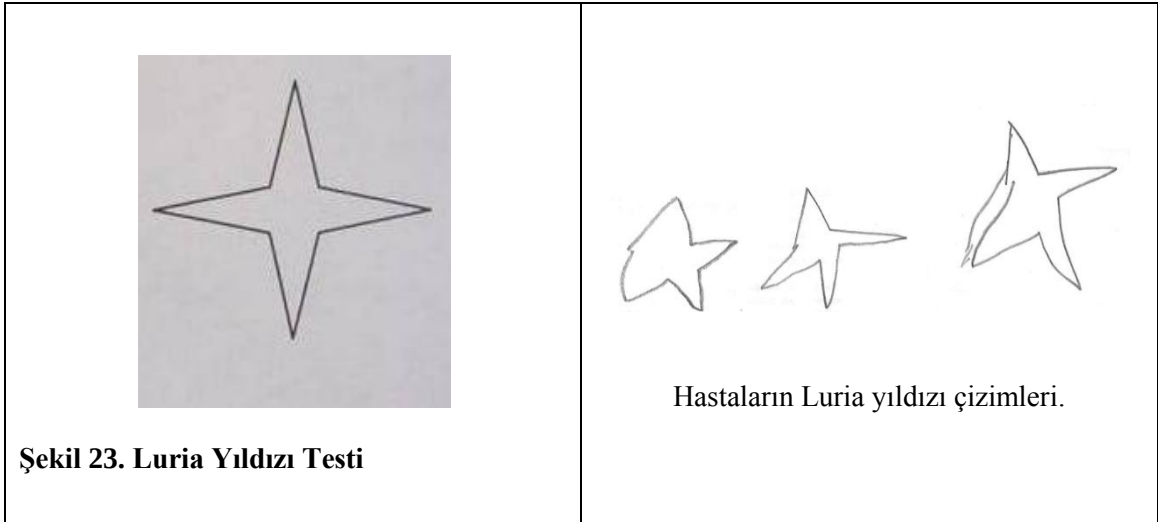
3.6.2.1.1. Rey-Osterrieth Karmaşık Resim Testi

Vizyospasyal yetenekleri, hafızayı, dikkati ve çalışma hafızasını ölçen bir testtir. Karmaşık bir resmin önce kopyalanması sonrasında zihinden çizilmesine dayanır.²⁵⁶ *Frontal bozukluklarda hasta bir plan dahilinde çizemeyeceği için gördüğü anlık parçaları kopyalama eğilimindedir (Şekil 22).*



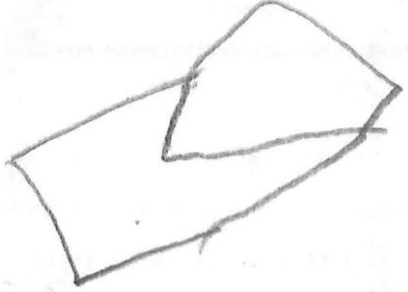
3.6.2.2. Luria Yıldızı

Yapılandırma, hem karmaşık algı işlevlerine hem de motor koordinasyona dayanan bir beceridir. Özellikle sağ hemisfer lezyonlarına duyarlıdır. Karmaşık şekilleri kopya ederek çizme, çubuklarla ya da küplerle yapılmış desenlerin aynısını oluşturma testleriyle bakılır; sağ hemisfer lezyonlarında hasta bu desenlerin dış çerçevesini yanlış oluşturur, rotasyonlar yapar; sol hemisfer lezyonlarında dış çerçeve doğru oluşturulur ama iç detaylarda hatalar yapılır (Şekil 23).



3.6.2.3. Pentagon Çizimi

Hastadan birbiri içine geçmiş iki tane beşgen çizmesi istenir.



Şekil 24. Bir hastanın beşgen çizimi.

3.6.3. Bellek organizasyonunda zayıflama

3.6.3.1. California Bellek Testi

Sözel hafızayı ölçen bir testtir. Hastaya 4 gruptan oluşan 16 kelimeli bir liste verilir. Örneğin kıyafet, marangozluk aletleri, meyve ve baharatları içeren bir alışveriş listesi. Beş kere hastaya bu söylenip tekrar ettirilir ve beşinciden sonra yeni bir liste verilir (örneğin ev eşyası, balık, baharat ve meyve kategorilerinden öğeler). Yeni liste okunduktan sonra ilk listenin tekrar söylenmesi istenir. Enterferans sonrası bellekten geri getirme stratejileri ölçülür. Belleği geri çağırma organizasyonu frontal bir işlev olduğundan frontal lezyonlarda etkilenme beklenir.

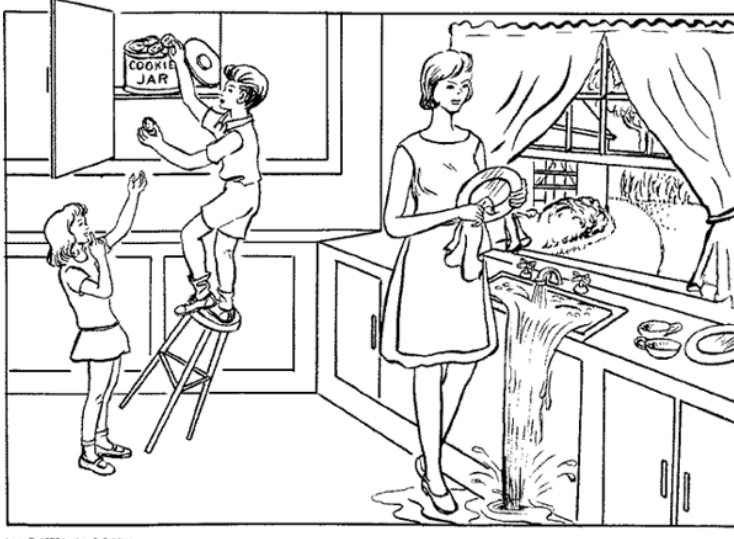
3.6.4. Lisan İşlevleri

3.6.4.1. Boston isimlendirme testi (Görsel konfrontasyon testi)

Afazi ya da konuşma kusuru bulunanlarda görsel karşılaşma ile kelime çağırılmasını ölçen bir testtir.²⁵⁷ Hastaya bir dizi resim gösterilir ve bunları adlandırması istenir. Gözlemci katılımcıya fonemik ipucu da verebilir. Bu ipucu genellikle doğru cevabın ilk harfidir (ağaç için “a” gibi).

Hidrosefali hastalarında sıklıkla görülen “*dilimin ucunda*” fenomenidir. Bellekten geri getirme organizasyonu yapılamadığı için doğru kelime bulunamaz. *İpucu verilirse, yani bir başkasının frontal bellek organizasyon yardımı ile doğru kelime bulunabilir.*

3.6.4.2. Kurabiye Hırsızları Testi



Copyright © 1983 by Lee & Febiger

Şekil 25. Kurabiye Hırsızları Testi

Katılımcıdan bu resimde (Şekil 25) gördüklerini anlatması istenir. Cümle kurma becerisi, sentaktik dizilim, gramer yapısı değerlendirilir. Bir dakikada ürettiği kelime sayısı ölçülür.

3.6.4.3. Anlama Becerisi

Hastaya bazı yönergeler verilir ve bu taslaklara uyup uymadığı gözlenir (*Örneğin “kağıdı alın, ortadan ikiye katlayın, masaya bırakın” gibi*).

3.6.4.4. Okuma Becerisi

Bir metin verilerek bunu sesli okuması istenir. Okuma sırasında ses düşürmeleri, yanlış seslendirme gibi parafazilerin varlığı araştırılır (örneğin “yasalar” yerine “yaslar”, “mahalle” yerine “mahle” gibi).

3.6.4.5. Yazma Becerisi

Hastadan bildiği bir şeyi yazması istenir (*örneğin evinin adresi*). Yazma hızı, parafazi olup olmadığı incelenir.

3.6.4.6. Dört İşlem Becerisi

WAIS'in bir alt testidir. Hastaya basit aritmetik işlemleri yaptırılır ("*Cebimde 18 liram var. 7,5 liraya yemek yedim. Ne kadar param kalır?*" gibi).

3.6.5. Görsel Spasyal İşlevler

3.6.5.1. Benton Yüz Tanıma Testi

Prosopagnozi (*prosopon*: "yüz", *agnozi*: "bilememek") varlığını gösteren bir testtir. Hastaya hedef bir yüz gösterilir. Sonrasında 6 farklı resimde, farklı ışık ve açılarda çekilmiş resimlerden hangilerinin hedef yüz ile eşleştiğini bulması istenir (Şekil 26).

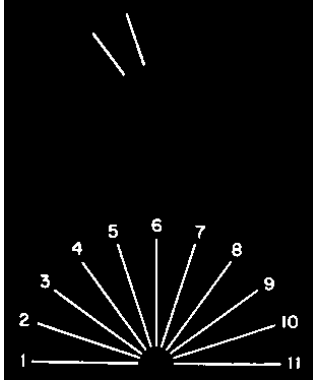


Şekil 26. Benton Yüz Tanıma Testi

Prosopagnozi ile doğrudan ilişkili beyin bölgesi fuziform girustur.²⁵⁸ Hidrosefali hastalarında beklenmemekle birlikte temporal lob epilepsili hastalarda siktir.

3.6.5.2. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi

Görsel spasyal değerlendirmeyi ölçen yaygın bir testtir. Hastalar iki çizgi gösterilir ve bunların yönlerini aşağıdaki klavuzla göre tespit etmesi istenir (Şekil 27). Genellikle inferior parietal bölge etkilenmelerinde bozulur. Hidrosefalide spasyal etkilenmeye ve bastırılabilen dürtüsellğe bağlı olarak hatalar ortaya çıkmaktadır.

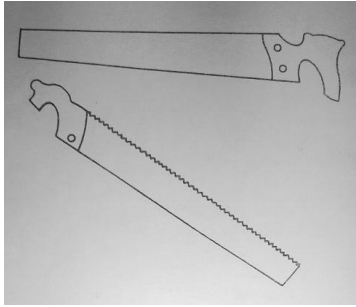


Şekil 27. Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi

3.6.5.3. Hooper Görsel Organizasyon Testi

Bilinen nesnelerinin parçalara ayrılmış çizimleri katılımcıya gösterilir. Parçalar birleştiğinde hangi nesne ortaya çıkacağı sorulur (Şekil 28). Katılımcının vizyospasyal yeteneğini, görsel analiz ve sentez kabiliyeti ile birlikte isimlendirme becerisini tarar. Parçalı algısal girdinin zihinsel entegrasyonu ölçülür. 30 resimden gençlerde en az 22, ileri yaşlarda ise en az 19 resmin doğru tanımlanması beklenir.

Hidrosefali hastalarında görsel-algısal bozukluklara veya dürtüselliğe bağlı olarak hatalar ortaya çıkabilmektedir. Afazi olması da parçalar birleştirildiği halde ismin hafızadan çağırılması güçleşeceği için test skorlarını düşürmektedir.



Şekil 28. Hooper Görsel Oryantasyon Testi

Hastanın bu resmi zihninde yeniden oluşturarak bunun bir testere olduğunu söylemesi beklenir.

3.6.5.4. Albert Çizgi Bölme Testi

Karışık organizasyonda bulunan bir dizi çizginin tam ortadan bölünmeleri istenir. Dikkat eksikliğinde veya ihmal olduğu zaman çizgiler tam ortadan bölünmeyebilir veya

sayfadaki çizgilerin bazıları katılımcı tarafından ihmal edilerek bölünmeden bırakılabilir.

3.6.6. Bellek Testleri

3.6.6.1. California Sözel Öğrenme Testi

Beş deneme boyunca 4 kategoriden oluşan nesne adları hastaya tekrar ettirilir. Beşinciden sonra yeni bir kelime listesi verilir. Sonra her iki listenin de hatırlanması ölçülür. Listelerin birbirine karışması enterferansla mücadelenin bozulduğunu gösterir, frontal bozuklukları düşündürür.

3.6.6.2. WMS Hikaye Hatırlama Testi (Mantıksal Bellek)

Yirmibeşer özgül bilgi içeren iki hikaye anlatılır. Daha sonra bu hikâyeleri hatırlaması ve bunlarla ilgili sorulara cevap vermesi değerlendirilir. Hastada dikkat bozukluğu var ise anlık hatırlaması bozuk olsa bile tanıyarak hatırlaması korunur.

3.6.6.3. WMS III Wechsler Görsel Bellek

Birbirinden farklı 4 desen hastaya gösterilerek bunları hatırlaması istenir. Anlık ve tanıyarak hatırlaması ölçülür. Hidrosefali hastalarında görsel bellek sözel belleğe göre daha fazla bozulmaktadır.

3.6.6.4. Blessed Adres Öğrenme Testi

Hastaya bir adres verilir. Sonrasında bir enterferans taslağı uygulanır (*Örneğin “Cumhurbaşkanı kim?”*). Enterferans sonrası hatırlaması ölçülür.

3.6.7. Psikiyatrik Bulgular

3.6.7.1. Beck Depresyon Envanteri

Depresyonun derinliğini gösteren çoktan seçmeli 21 sorudan oluşan bir ankettir. Depresyonun ağırlığını gösterir. Depresyon ile ilgili umutsuzluk, suçluluk hissi, cezalandırılıyormuş hissi gibi duygular ile kilo kaybı, cinsellikten uzaklaşma gibi fiziki semptomları inceler.

3.6.7.2. SCL90 Psikolojik Belirti Tarama Testi

Psikopatolojik bulguları tarayan kısa bir ankettir.²⁵⁹

Nöropsikometrik veriler ameliyat öncesi ve sonrası anlamlı farkları tayin etmek üzere Wilcoxon testi ile değerlendirildi (Sayfa 92 Tablo 6).

3.6.8. BOS ve Plazma İncelemeleri

Hastalardan ameliyat öncesi ve sonrasındaki kontrollerde alınan BOS ve plazma örnekleri dondurularak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilimdalı'nda saklandı. 20 adete ulaşıldığında BOS ve serumdaki demir, çinko ve bakır element düzeyleri “Eser Element Laboratuvarı”nda alevli atomik absorbsiyon spektrofotometresinde belirli konsantrasyon değerleri ile oluşturulan standart grafikler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar mikrogram/desilitre ($\mu\text{g/dl}$) cinsinden raporlandı.

Ozmotik stres ile ilişkiyi tayin etmek üzere BOS'taki malondialdehid (MDA) değerleri mikromol/desilitre cinsinden ölçüldü. Plazma vizkozitesi için kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak 2 saat beklendi. Harkness kapiller vizkometre (Coulter Electronics LTD Serial Number 6083, İngiltere) ile saf suyun vizkozitesi kıyaslanarak ölçüldü ve miliPascal x Saniye cinsinden raporlandı.

Osmotik basınç ölçümü İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda bulunan KNAUER marka K-7400 Semi-Micro Ozmometre cihazında yapıldı. Osmometrede örnek ölçümüne başlamadan önce 0-400 mOsm değerlerindeki kalibrasyon solüsyonları 150 μl hacimde kullanılarak cihaz kalibre edildi. Daha sonra elde edilen plazma ve BOS örneklerinde osmotik basınç ölçümü yapıldı; sonuçlar mOsm (miliozmol) olarak raporlandı.

Elde edilen veriler istatistikî yöntemler ile incelendi. Ameliyat öncesi ve sonrası farkları göstermek üzere Wilcoxon testine tabi tutuldu (Sayfa 86, Tablo 1). BOS ve plazma değerlerinin kendi aralarında “farkların farkının” tayini için gene Wilcoxon testi ile değerlendirildi (Sayfa 87 Tablo 2).

Nöropsikometrik skorlar ve BOS parametreleri arasındaki ilişkiyi tayin edebilmek için Spearman korelasyonu kullanıldı.

4. BULGULAR

Tüm hastalar cerrahi tedavi sonrası klinik ve radyolojik takip edildiler. Ameliyat sonrası 1.ay, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ayda kontrollere çağırıldılar. Tüm olgular yürüme mesafesi ve yürüme hızlarının belirgin olarak düzeldiğini ifade ettiler. Altıncı ayda olgulardan BOS ve serum örneği alındı. 6 ila 9. ay arasında nöropsikometrik testler tekrarlandı. Ameliyat öncesi 20 olgunun 17'sinde nöropsikometrik testler yapıldı. Ameliyat sonrası dönemde yalnızca 10 olgunun nöropsikometrik testi tekrar edilebildi.

İki hastada cerrahiden sonraki ilk yıl içinde subdural hematoma gelişti. Olguların ikisinde de rutin kontrol görüntülemelerinde hastalar asemptomatik oldukları halde subdural hematoma tespit edildi. Her iki hastanın şantının aşırı drene ettiği düşünülerek programlanabilir şantlarındaki basınç ayarı yükseltildi. Hastalardan birinin subdural hematomu bu strateji ile kayboldu. Diğer hasta ameliyat edildi ve taburcu edildi. Her iki hasta da sorunsuz olarak takip edilmeye devam edildi. Tüm grupta opere edilen hastaların hiçbirinde şant enfeksiyonu veya menenjit ortaya çıkmadı. 30 gün içinden hastaneye yeniden başvuru olmadı.

Tüm grubun BOS ve plazma değerleri arasında ameliyat öncesi ve sonrası Fe, Cu elementleri, MDA seviyesi, vizkozite, BOS ozmotik basıncı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. BOS'ta çinko düzeylerindeki düşüş anlamlı bulundu (ortalama 16,20 den 11,1'e, $p<0,033$) (Tablo 1). BOS'ta ve plazmadaki artan veya azalan değerlerin kendi aralarında da istatistikî ilişki yoktu (Tablo 2). MDA ile BOS ozmolaritesi arasında spearman testinde anlamlı korelasyon görüldü. Ancak her iki parametredeki değişiklik de istatistikî olarak anlamlı değildi.

Tablo 1. Ameliyat öncesi ve sonrası BOS ve plazma değişkenleri

	wilcoxon				
	N	Mean	Std. Deviation	z	p
viskPlaz_pre	20,00	1,22	0,13	-1,208	0,227
visk_plaz_po	20,00	1,26	0,10		
visk_bos_pre	20,00	0,73	0,05	-1,735	0,083
visk_bos_po	20,00	0,77	0,17		
mda_bos_pre	20,00	0,84	0,64	-,450	0,653
mda_bos_po	20,00	0,92	0,70		
plozm_bas_pre	20,00	305,85	13,46	-3,00	0,002
plozm_bas_po	20,00	320,05	21,71		
bos_ozm_pre	20,00	304,22	45,36	-1,475	0,140
bos_ozm_po	20,00	311,76	29,15		
zn_serum_pre	20,00	93,88	45,06	-,859	0,391
zn_serum_po	20,00	100,00	54,01		
cu_serum_pre	20,00	109,79	36,62	-1,157	0,247
cu_serum_po	20,00	118,42	23,26		
fe_serum_pre	20,00	175,62	244,95	-1,158	0,247
fe_serum_po	20,00	168,73	108,36		
zn_bos_pre	20,00	16,20	16,37	-2,133	0,033
zn_bos_po	20,00	11,01	13,26		
cu_bos_pre	20,00	6,51	7,64	-1,136	0,256
cu_bos_po	20,00	5,95	6,33		
fe_bos_pre	20,00	12,02	10,61	-,037	0,970
fe_bos_po	20,00	10,10	5,12		

Tablo 2. BOS ve Plazma değişkenleri arasında ilişki arayışı

Wilcoxon test farkın farkı

	visk_bos_fark - visk_plaz_fark	zn_bos_fark - zn_serum_fark	cu_bos_fark - cu_serum_fark	fa_bos_fark - fe_serum_fark	bos_ozm_fark - lpozmbas_fark
Z	-,463 ^a	-1,381 ^a	-1,269 ^a	-,971 ^a	-,056 ^a
p	,643	,167	,204	,332	,955

Nöropsikometrik test skorları incelendiğinde (Tablo 3 ve Tablo 6) İz Sürme testi A formunu tamamlama süresinde ortalama 79 saniyeden 54 saniyeye istatistikî olarak anlamlı kısalma gözlemlendi ($p=0,022$). Bu kısalma ile testin normal tamamlama süresine ulaşıldı (Ref: 29-77sn). Benzerlik bulma yeteneğindeki artış gene anlamlı idi ($p=0,046$). Blessed adres testinde kısa süreli bellek kapasitesinde artış görüldü (ort.3.5 puandan 4.75'e, tama yakın düzelme, $p=0,023$). Beck Depresyon ölçeğinde de anlamlı düşüş saptandı (ort 21'den 13'e, $p=0,012$). Karmaşık şekillerin zihinde birleştirilmesine dayanan Hooper görsel organizasyon testinde ise anlamlı bir artış bulundu (ort 13'den 14'e, $p=0.014$) (Tablo 3 ve Tablo 6)

Tablo 3. Ameliyat Öncesi ve Sonrası Nöropsikometri

	Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonrası	Yorum
İz sürme Testi A	79	54	Daha kısa sürede tamamlanıyor
Benzerlik Bulma	Kurulamıyor	Kuruluyor	Benzerlik kurulabilmeye başlandı
Atasözü yorumlama	Somutlama	Soyutlama	Soyut düşünme becerisinde artış.
Blessed Adres KSB	3,5	4,75	Kısa süreli bellek daha verimli kullanılıyor.
Beck Depresyon Skalası	21	13	Depresyon düzeldi
Hooper Görsel Organizasyon Testi	13	14	Görsel spasyal organizasyonda düzelme mevcut.
Stroop inhibisyon süresi	98	90	Dikkat kontrolü arttı.
Stroop düzeltme sayısı	5	3,7	Daha az hata yapılıyor. Dikkat kontrolü arttı.
Sözel akıcılık	14	15	Üretilen kelime sayısında artış
Harf akıcılığı	6	9	Üretilen kelime sayısında artış
Saat Çizme	7	8	Görsel spasyal organizasyonda düzelme mevcut.
California Bellek Testi USB	6,7	8,1	Bellek kullanma stratejilerinde gelişme var. Çalışma hafızası ve dikkat kullanımı gelişmiştir.
Tekrarlama becerisi	0,2	0,3	Çalışma hafızası ve dikkat kullanımı gelişmiştir.
Hesap yapma becerisi	3	4	Bellek kullanma stratejilerinde gelişme var.
Boston isimlendirme testi	22	23	Bellek kullanma stratejilerinde gelişme var.
SCL90	1,69	1,11	Dürtüsellikte azalmayı işaret ediyor.

Sarı renkle vurgulanan test skorları istatistikî olarak anlamlı değişiklikleri göstermektedir. Diğer testlerde iyileşme olmasına rağmen bu değerler istatistikî olarak anlamlı değildir.

Bunların dışındaki bulgular istatistikî olarak anlamlı olmasa da klinik açıdan ve prospektif olarak bakıldığında ortalama değerlerde düzelmeler görüldü. Stroop inhibisyon süresinde ortalama 98'den 90 saniyeye düşüş oldu (Ref 65-101 sn). Ancak enterferans süresinde değişiklik olmadı (51sn, Ref 35-53sn). Stroop test düzeltme sayısı ortalama 5'den 3,7'ye düştü (Tablo 3).

Sözel akıcılık testinde ortalama 14 kelimedenden 15 kelimeye çıkıldı. İleri yaş için doğal sınır olan 15'e ulaşıldı. Harf akıcılığında ise kelime sayısı 6'dan 9'a çıktı ve normal değerlere yaklaşıldı (Alt sınır: 10) .

Saat çizme testinde Schulmann skorlamasına göre çizim puanları ortalama 7'den 8'e yükseldi (Ref: 9-10) (Tablo 4 ve Tablo 5).

California bellek testlerinde kısa süreli bellekte artış olmadı. Uzun süreli bellek skoru ortalama 6,7 kelimedenden 8,1'e yükseldi (Normal:10). Tanıyarak hatırlamalar normal sınırlar içindeydi. Öğrenme düzeyi değişmedi.

WMS III Wechsler mantıksal bellek testinde (hikâye anlatma) ilk anlatış ve uzun süreli bellek testlerinde değişiklik olmadı.

Karmaşık resim Rey-Osterrieth testinde hem kısa hem de uzun süreli bellek testlerinde bir düşüş görüldü (Tablo 4 ve Tablo 5). Kısa süreli bellek skorları ortalama 11'den 10'a, uzun süreli bellek ise 12'den 9,2'ye düştü. Ancak her iki düşüş de istatistikî olarak anlamlı değildi.

Blessed adres hatırlama testinde kısa süreli bellekte istatistikî olarak anlamlı düzelme meydana gelirken uzun süreli bellekte ve tanıyarak hatırlama skorlarında fark saptanmadı.

Anlama becerisi her iki grupta normalin altında puan aldı. Tekrarlama becerisinde düzelme olmasına rağmen (ort. 0,2'den 0,3'e) sonuç normal sınırlara ulaşamadı.

Hesap yapma becerisinde ameliyat sonrası dönemde düzelme oldu (ortalama 3 puandan 4'e yükseldi). Pentagon çizme testinde de bozukluk devam etmekteydi. Luria yıldızı çizimlerindeki bozukluk sürmekteydi (Tablo 4 ve Tablo 5).

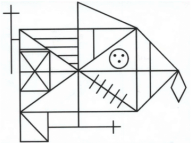
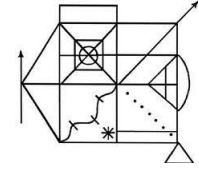
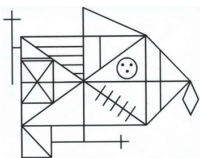
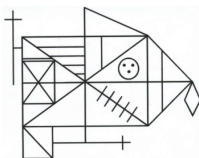
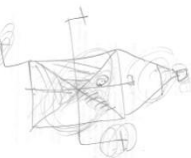
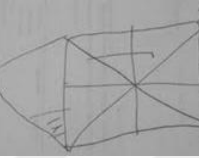
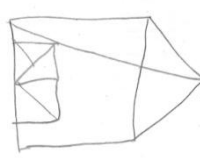
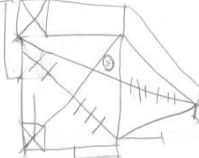
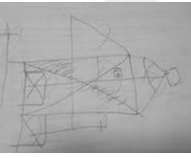
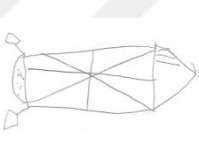
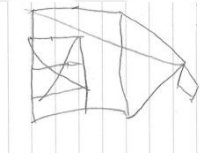
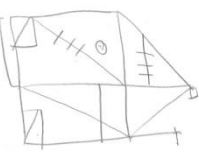
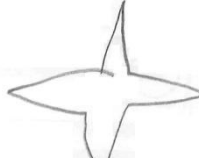
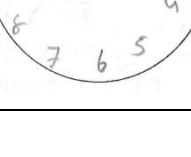
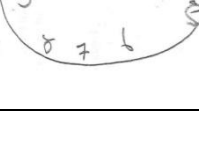
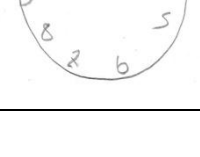
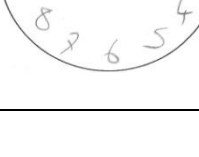
Boston isimlendirme testinde 22'den 23'e bir puanlık artış oldu. Benton yüz tanıma testinde ise gene hafif bir düzelme ile normal sınırlara yaklaşıldı. Benton çizgi yönü testinde Rey-Osterriicht, Luria ve pentagon çizimlerinde olduğu gibi gene hafif bir düşüklük saptandı (ortalama 16'dan 14'e düşüş).

Hastaların psikiyatrik durumlarında düzelme saptandı. SCL90 ("Symptoms checklist 90") psikiyatrik envanter tarama listesi puanları 1.69'dan 1.11'e geriledi ($p=0,012$). Beck depresyon ölçeğinde ortalama 21'den 13'e anlamlı düşüş meydana geldi ($p=0,012$).

Tablo 4. Hastalarımızın çizim örnekleri

	LE		CA	
	Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonrası	Ameliyat Öncesi	Ameliyat sonrası
Orijinal resim				
Kopyalama				
Anlık Çizim				
30dk sonra				
Luria Yıldızı				
Saat Çizme				

Tablo 5. Hastalarımızın çizim örnekleri

	LO		GA	
	Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonrası	Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonrası
Orjinal				
Kpoya				
Anlık				
30 dk sonra				
Luria Yıldızı				
Saat çizme				

Tablo 6 Nöropsikometri skorları arasında Wilcoxon Testi uygulaması

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	z	p
Smmt_oryantasyon_pre	10	9,00	10,00	9,90	0,32	-0,45	,655
Smmt_oryantasyon_post	10	7,00	10,00	9,70	0,95		
Smmt_oryantasyon_fark	10	-3,00	1,00	-0,20	1,03		
Say_dizin_ileri_pre	10	3,00	5,00	4,20	0,63	-0,45	,655
Say_dizin_ileri_post	10	3,00	5,00	4,30	0,67		
Say_dizin_ileri_fark	10	-1,00	1,00	0,10	0,74		
Say_dizin_geri_pre	10	2,00	5,00	3,00	0,94	-0,33	,739
Say_dizin_geri_post	10	2,00	4,00	3,10	0,74		
Say_dizin_geri_fark	10	-2,00	1,00	0,10	0,99		
Smmt_dikkat_pre	10	2,00	5,00	4,40	0,97	-0,14	,891
Smmt_dikkat_post	10	1,00	5,00	4,40	1,26		
Smmt_dikkat_fark	10	-4,00	3,00	0,00	1,76		
Stroop_inhibisyon_sure_pre	10	65,00	138,00	98,50	28,32	-1,54	,123
Stroop_inhibisyon_sure_post	10	67,00	132,00	90,10	20,85		
Stroop_inhibisyon_sure_fark	10	-36,00	35,00	-8,40	19,48		
Stroop_enterferans_sure_pre	10	37,00	68,00	51,20	10,11	-0,61	,540
Stroop_enterferans_sure_post	10	36,00	76,00	50,10	12,43		
Stroop_enterferans_sure_fark	10	-15,00	17,00	-1,10	9,18		
Stroop_düzeltime_pre	10	1,00	16,00	5,30	4,72	-1,37	,170
Stroop_düzeltime_post	10	0,00	8,00	3,70	2,54		
Stroop_düzeltime_fark	10	-8,00	2,00	-1,60	3,24		
Stroop_hata_pre	10	0,00	6,00	1,40	1,96	-0,54	,589
Stroop_hata_post	10	0,00	7,00	1,60	2,37		
Stroop_hata_fark	10	-2,00	2,00	0,20	1,14		
TMT_A_sure_pre	10	40,00	180,00	78,90	39,26	-2,30	,022
TMT_A_sure_post	10	30,00	110,00	53,80	24,22		
TMT_A_sure_fark	10	-70,00	14,00	-25,10	25,06		
TMT_B_eleme_pre	10	4,00	12,00	9,20	3,22	-2,26	,024
TMT_B_eleme_post	10	0,00	12,00	6,50	3,57		
TMT_B_eleme_fark	10	-6,00	3,00	-2,70	2,98		
Semantik_akclk_pre	10	6,00	21,00	14,10	4,07	-0,53	,593
Semantik_akclk_post	10	6,00	24,00	15,30	5,03		
Semantik_akclk_fark	10	-8,00	12,00	1,20	5,98		
Harf_akclk_pre	10	2,00	15,00	6,90	4,01	-1,72	,085
Harf_akclk_post	10	3,00	17,00	9,10	4,56		
Harf_akclk_fark	10	-7,00	9,00	2,20	4,08		
Meyva_insan_esleme_pre	10	2,00	11,00	5,80	2,78	-0,17	,864
Meyva_insan_esleme_post	10	2,00	10,00	5,90	2,28		
Meyva_insan_esleme_fark	10	-3,00	3,00	0,10	1,79		
Saat_cizme_pre	10	2,00	10,00	7,10	2,42	-1,14	,256
Saat_cizme_post	10	6,00	10,00	8,00	1,25		
Saat_cizme_fark	10	-2,00	4,00	0,90	2,13		
Atasozu_yorumu_pre	10	0,00	1,00	0,10	0,32	-1,00	,032
Atasozu_yorumu_post	10	0,00	0,00	0,00	0,00		
Atasozu_yorumu_fark	10	-1,00	0,00	-0,10	0,32		
Muhakeme_pre	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,000

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	z	p
Muhakeme_post	10	0,00	0,00	0,00	0,00		
Muhakeme_fark	10	0,00	0,00	0,00	0,00		
Benzerlikler_pre	10	0,00	1,00	0,40	0,52	-2,00	,046
Benzerlikler_post	10	0,00	0,00	0,00	0,00		
Benzerlikler_fark	10	-1,00	0,00	-0,40	0,52		
California_sözel_ksb_pre	8	2,00	8,00	4,88	2,10	-0,11	,915
California_sözel_ksb_post	8	3,00	6,00	5,00	1,07		
California_sözel_ksb_fark	9	-2,00	2,00	0,11	1,36		
California_sözel_usb_pre	8	2,00	12,00	6,75	3,49	-1,36	,172
California_sözel_usb_post	8	2,00	12,00	8,13	3,40		
California_sözel_usb_fark	9	-1,00	6,00	1,22	2,49		
California_sözel_th_pre	8	11,00	16,00	14,50	1,93	-0,11	,915
California_sözel_th_post	8	13,00	16,00	14,50	1,20		
California_sözel_th_fark	9	-3,00	3,00	0,00	1,94		
California_yh_pre	8	0,00	4,00	1,75	1,58	-0,22	,829
California_yh_post	8	0,00	4,00	2,00	1,41		
California_yh_fark	9	-3,00	2,00	0,22	1,79		
California_özenme_pre	8	32,00	62,00	42,88	9,08	-0,14	,888
California_özenme_post	8	33,00	51,00	43,50	7,33		
California_özenme_fark	9	-11,00	11,00	0,56	7,99		
Wechsler_Mantksal_ksb_pre	8	9,00	15,00	12,00	2,67	-0,52	,603
Wechsler_Mantksal_ksb_post	8	8,00	17,00	12,38	3,38		
Wechsler_Mantksal_ksb_fark	9	-2,00	2,00	0,33	1,50		
Wechsler_Mantksal_usb_pre	8	5,00	13,00	9,13	3,14	-1,04	,301
Wechsler_Mantksal_usb_post	8	5,00	15,00	9,75	3,37		
Wechsler_Mantksal_usb_fark	9	-2,00	3,00	0,56	1,51		
Blessed_Adres_ksb_pre	8	3,00	5,00	3,50	0,76	-2,27	,023
Blessed_Adres_ksb_post	8	4,00	5,00	4,75	0,46		
Blessed_Adres_ksb_fark	9	0,00	2,00	1,11	0,93		
Blessed_Adres_usb_pre	8	2,00	5,00	4,00	0,93	-1,90	,058
Blessed_Adres_usb_post	8	2,00	5,00	3,25	1,04		
Blessed_Adres_usb_fark	9	-2,00	1,00	-0,67	0,87		
Blessed_Adres_th_pre	8	3,00	5,00	4,75	0,71	-1,00	,317
Blessed_Adres_th_post	8	3,00	5,00	4,63	0,74		
Blessed_Adres_th_fark	9	-1,00	0,00	-0,11	0,33		
Otobiografik_bellek_pre	10	0,00	1,00	0,20	0,42	-1,00	,317
Otobiografik_bellek_post	10	0,00	1,00	0,10	0,32		
Otobiografik_bellek_fark	10	-1,00	0,00	-0,10	0,32		
Semantik_bellek_pre	10	0,00	1,00	0,50	0,53	-1,41	,157
Semantik_bellek_post	10	0,00	1,00	0,30	0,48		
Semantik_bellek_fark	10	-1,00	0,00	-0,20	0,42		
Wechsler_Görsel_ksb_pre	10	5,00	13,00	8,60	3,31	-0,60	,546
Wechsler_Görsel_ksb_post	10	5,00	12,00	8,90	2,60		
Wechsler_Görsel_ksb_fark	10	-3,00	3,00	0,30	1,83		
Wechsler_Görsel_usb_pre	10	2,00	11,00	5,10	3,00	-0,78	,433
Wechsler_Görsel_usb_post	10	2,00	13,00	5,50	3,10		
Wechsler_Görsel_usb_fark	10	-6,00	6,00	0,40	3,06		

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	z	p
Wechsler_Görsel_th_pre	10	10,00	14,00	12,40	1,71	-0,45	,655
Wechsler_Görsel_th_post	10	8,00	14,00	12,50	2,12		
Wechsler_Görsel_th_fark	10	-2,00	3,00	0,10	1,20		
ReyOsterrieth_kopya_pre	8	18,00	36,00	29,38	6,46	-1,11	,269
ReyOsterrieth_kopya_post	8	10,00	36,00	26,38	10,70		
ReyOsterrieth_kopya_fark	9	-14,00	6,00	-2,67	6,78		
ReyOsterrieth_ksb_pre	8	6,00	17,00	11,00	4,44	-0,60	,552
ReyOsterrieth_ksb_post	8	5,00	19,00	10,25	4,77		
ReyOsterrieth_ksb_fark	9	-6,00	8,00	-0,67	4,21		
ReyOsterrieth_usb_pre	8	8,00	22,00	12,63	5,58	-1,92	,055
ReyOsterrieth_usb_post	8	3,00	17,00	9,25	4,83		
ReyOsterrieth_usb_fark	9	-7,00	5,00	-3,00	3,74		
Boston_Naming_pre	10	12,00	29,00	22,30	4,42	-0,09	,931
Boston_Naming_post	10	18,00	29,00	23,10	2,92		
Boston_Naming_fark	10	-3,00	11,00	0,80	3,82		
Konusma_pre	10	0,00	1,00	0,40	0,52	0,00	1,000
Konusma_post	10	0,00	1,00	0,40	0,52		
Konusma_fark	10	0,00	0,00	0,00	0,00		
Anlama_pre	10	0,00	1,00	0,40	0,52	-1,73	,083
Anlama_post	10	0,00	1,00	0,10	0,32		
Anlama_fark	10	-1,00	0,00	-0,30	0,48		
Tekrarlama_pre	10	0,00	1,00	0,20	0,42	-1,00	,317
Tekrarlama_post	10	0,00	1,00	0,30	0,48		
Tekrarlama_fark	10	0,00	1,00	0,10	0,32		
Okuma_pre	10	0,00	1,00	0,10	0,32	-0,58	,564
Okuma_post	10	0,00	1,00	0,20	0,42		
Okuma_fark	10	-1,00	1,00	0,10	0,57		
Yazma_pre	10	0,00	1,00	0,30	0,48	-1,73	,083
Yazma_post	10	0,00	1,00	0,60	0,52		
Yazma_fark	10	0,00	1,00	0,30	0,48		
Aritmetik_pre	10	0,00	1,00	0,30	0,48	-1,00	,317
Aritmetik_post	10	0,00	1,00	0,40	0,52		
Aritmetik_fark	10	0,00	1,00	0,10	0,32		
Benton_Yüz_Tanma_pre	9	34,00	43,00	38,67	2,74	-0,96	,337
Benton_Yüz_Tanma_post	9	36,00	45,00	39,78	2,44		
Benton_Yüz_Tanma_fark	10	-4,00	5,00	1,00	3,13		
Benton_Çizgi_Yönü_pre	9	9,00	27,00	15,56	6,21	-1,04	,299
Benton_Çizgi_Yönü_post	9	8,00	20,00	13,89	5,51		
Benton_Çizgi_Yönü_fark	10	-10,00	2,00	-1,50	3,54		
Hooper_Görsel_Organizasyon_pre	9	4,00	23,00	13,22	6,70	-2,45	,014
Hooper_Görsel_Organizasyon_post	9	5,00	23,00	13,89	6,31		
Hooper_Görsel_Organizasyon_fark	10	0,00	1,00	0,60	0,52		
Smmmt_Pentagon_pre	10	0,00	1,00	0,90	0,32	-1,41	,157
Smmmt_Pentagon_post	10	0,00	1,00	0,70	0,48		
Smmmt_Pentagon_fark	10	-1,00	0,00	-0,20	0,42		
Luria_Yldz_pre	10	0,00	1,00	0,90	0,32	-1,41	,157
Luria_Yldz_post	10	0,00	1,00	0,70	0,48		
Luria_Yldz_fark	10	-1,00	0,00	-0,20	0,42		

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	z	p
Alberts_Çizgi_Bölme_pre	10	40,00	40,00	40,00	0,00	0,00	1,000
Alberts_Çizgi_Bölme_pos	10	40,00	40,00	40,00	0,00		
t							
Alberts_Çizgi_Bölme_fark	10	0,00	0,00	0,00	0,00		
SCL90_pre	8	0,90	2,60	1,69	0,68	-2,52	,012
SCL90_post	8	0,40	2,58	1,11	0,80		
SCL90_fark	9	-1,67	0,00	-0,51	0,56		
Beck_Depresyon_pre	8	10,00	40,00	21,25	9,29	-2,52	,012
Beck_Depresyon_post	8	3,00	39,00	13,88	11,72		
Beck_Depresyon_fark	9	-15,00	0,00	-6,56	4,85		
Subjektif_Bellek_Yaknma_pre	10	6,00	11,00	8,50	1,43	-1,38	,168
Subjektif_Bellek_Yaknma_post	10	1,00	10,00	7,30	3,02		
Subjektif_Bellek_Yaknma_fark	10	-5,00	2,00	-1,20	2,25		

5. TARTIŞMA

Yürüyüş bozukluğu, idrar inkontinansı ve demansın NBH'nin klinik triadını oluşturduğu klasik bir bilgidir.³⁶ Ayrıca NBH'de BOS basıncı normal seviyelere yakındır. Ancak “demans” kelimesiyle tarif edilen bu bozukluğun yerine bu klinik tabloyu daha iyi tarif edebilecek yeni bir tanımın gerekliliği görülmüştür.

Bu demans tablosunu detaylı inceleyecek olursak aslında bu durumun çeşitli derecelerde oryantasyon bozukluğu, apati, dikkat azalması, mental ve motor yavaşlama, bazı kognitif fonksiyonlar korunduğu halde yeni bilgilerin öğrenilememesi ve yargı kusurları olduğu görülecektir. Hastalarımızda da yürüme kusuruna ilave olarak yukarıda bahsedilen kusurların çoğu vardı. Nörokognitif bulgular, yürüme bozukluğunun düzelmesi ile eş zamanlı olarak, ameliyat sonrası 6 ay içinde yapılmış olan nöropsikometrik testler ile gösterildiği gibi, düzelmeye başlamıştır. Örneğin anlama becerisi, tekrarlama becerisi, harf akıcılığı ile ilgili skorlar normalin altında olmakla birlikte düzelme eğilimindedir. *Belirtilmesi gereken önemli bir nokta çalışmamızda frontal yürütücü işlevlerin ve yürüme fonksiyonlarının eş zamanlı ve benzer paternlerde bozulmaya uğradığı ve yine eş zamanlı iyileşme gösterilmiş olduğudur.* Hem yürüme hem de frontal yürütücü işlevlerde **fragmentasyon**, parçalanma söz konusudur. Hastaların düşüncelerini organize etmeleri tıpkı yürümeleri gibi tutuk veya fragmentedir. *Hastalar adeta yürür gibi düşünmektedirler.*

Bunun sebebi incelendiğinde ve patofizyoloji ile değerlendirildiğinde NBH'nin ön planda bir kortikal ve subkortikal dolaşım sorunu olduğu görülür. Patolojideki esas nokta BOS'un emilememesi değil abzorbe edilemeyen nabız basıncının beyin parenkimindeki perfüzyonu bozmasıyla birlikte (Bkz Sayfa 22 Şekil 6) bölgesel – özellikle frontal- rölatif iskeminin ortaya çıkmasıdır.^{12,32,3} NBH'deki perfüzyon bozuklukları PET çalışmaları ile de doğrulanmıştır.¹¹⁸ Örneğin 65 NBH hastasını şant öncesi ve şant sonrası mukayese eden bir PET çalışmasında semptomlarında düzelme olan hastaların süperior frontal korteklerinde kan akımının arttığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada şanttan fayda görmeyen grupta ise aynı bölgede kan akımının artmadığı gözlenmiştir. Bahsedilen alan aynı zamanda suplamenter motor alana da uymaktadır. Hastaların şant ameliyatından sonra yürüyüşlerindeki düzelme²⁶⁰ muhtemelen şant takılması ile venlerin genişlemesi, arteryel nabız basıncının hafifletilmesinin sağlanması

ve bunun sonucu frontal kortikal ve subkortikal kan akımının özellikle frontal lobda düzeliyor olması¹¹³ ve bu bölgede de suplamanter motor alanın bulunması ile ilişkilidir.^{104,105} Bizim çalışmamızda hastaların düzelmiş olan nöropsikometrik skorların düzelmiş serebral kortikal kan akımını yansıttığını düşünmekteyiz.

Difüzyon tensör görüntüleme ile yapılan çalışmalarda ise periventriküler ak madde yollarında yani kapsüla interna ve korpus kallozum mikroyapılarındaki bozuklukların yürüme bozukluğunu şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁴ Şant takılması sonrası difüzyon tensör görüntüleme ölçümlerindeki düzelmelerden yola çıkılarak NBH'deki yürüme bozukluğunun frontal ve bazal ganglia arasında hareket planlamasının yapıldığı bölgelerdeki ak madde yollarının kronik iskemisinden kaynaklandığı öne sürülmüştür.¹⁰⁵ Son hipotezlerde ise yürüme bozukluğunun sebebi olarak frontal disfonksiyon^{7,106} veya suplamanter motor alanı da içeren korteks-talamus-bazal ganglia devrelerindeki bir bozukluk olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁷

Kardinal semptomlardan idrar inkontinansı bulunan hastalarda da sağ inferior frontal lobda hipoperfüzyon olduğu ve şant tedavisiyle kan akımının düzelmesi ile inkontinansın azaldığı bildirilmiştir.¹¹⁸ Yaşlanma ile serebral kan akımının da bozulduğu bilinir. *Çalışmalarında paryetal ve oksipital bölgedeki kan akımı bozukluklarının hidrosefaliden çok yaşlanmaya bağlı olduğu ve şant takılması ile bu bölgelerde belirgin kan akımı artışı ortaya çıkmadığı, düzelmelerin ise daha çok frontalde olduğu gösterilmiştir.* Her ne kadar bu çalışmalarda paryetal veya oksipital bölgesel kan akımı bozukluklarının herhangi bir klinik bulgu ile korele edilemediği bildirilmiş olsa da¹¹³ nöropsikometrik değerlendirmenin tam yapılması durumunda paryetal ve oksipital bölgeler ile ilgili görsel konstrüksiyonel bozukluklar da ortaya konulabilirdi. 49 hastada lomber ponksiyon öncesi ve sonrası kan akımlarını mukayese eden bir başka çalışmada ise yürümedeki düzelmenin bilateral dorsofrontal bölgedeki korteksteaki akım artışına bağlı olduğu gösterilmiştir.²⁶¹

Dolayısıyla NBH'de serebral kan akımındaki değişiklikler hastanın kliniğini ve prognozunu belirlemektedir. *Erken dönemde başvuran klasik NBH olgularında altta yatan fizyopatoloji frontal korteksteaki kan akımı bozukluğuyla açıklanabilir.* Bu durum çalışmamızda nöropsikometrik testlerin ameliyat sonrası 6. ayda bile düzelmiş olması ile desteklenmektedir. Bu düzelmenin kalıcılığını gösterebilmek için hastaların

prospektif olarak daha uzun dönemlerde takibi planlanmalıdır. Oysa NBH'nin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan klinik tabloların geri dönüşümsüz olabileceğini ve bu durumun nörodejenerasyona progrese olabileceğini düşünmekteyiz. İşte bu son bahsedilen klinik tablo, hastalığın yapılmış olan ilk tanımında “demans” olarak adlandırılmıştır. Günümüz radyoloji teknikleri sayesinde ve hastanın hekime ulaşmasının kolaylaşması ile NBH'nin daha erken dönemi olan frontal kortikal iskemi evresinde tanısı konulabilmekte ve gerekli tedavi planlanabilmektedir.

Çalışmamız sırasında fark ettiğimiz bir nokta ise klinik olarak belirgin iyileşme gösteren hastaların, kendilerinin aktif katılımını ve mental eforunu gerektiren ve yaklaşık 2-3 saat sürebilen nöropsikometrik testlere ameliyat sonrası dönemde ısrarla çağırılmalarına rağmen katılmak istemedikleri gerçeğidir. Bu gözlemin en önemli nedenlerinden birisinin hastaların yürüme, idrar tutma ve sosyal hayata katılımlarının artmasını klinik iyileşme açısından yeterli bulmaları ve cerrahi sonuçlarından memnun olmaları sebebiyle testlere yeniden ameliyat sonrası dönemde katılmaya gerek görmemeleridir. Bu nedenle ameliyat öncesi nöropsikometrik inceleme yapılan 17 olgunun yalnızca 10'unda ameliyat sonrası dönemde bu testler tekrarlanabilmiştir.

Cerrahi tedavi ile ortaya çıkan klinik değişiklikler elbette frontal korteksin sadece motor değil yürüttüğü diğer fonksiyonlara da etki etmektedir. Bilindiği üzere en yüksek kognitif fonksiyonları yöneten bölge frontal bölgedir.¹⁴⁶ Frontalin prefrontal kısmı yürütücü işlevleri, dikkat yönetimini, hafızadan bilgilerin geri çağırılmasını, dürtüsellekle mücadeleyi organize eder. Dolayısıyla frontal lobunda rölatif iskemisi olan NBH hastalarında yürütücü işlevlerin, dikkatin^{126,160} ve göreve uygun tasarıların yapılamaması, dürtüselliğin bastırılabilmesi¹²⁴ şaşırtıcı değildir. *Frontal lezyonu olan hastalar iki işi aynı anda yapmak gibi “bölünmüş dikkat” gerektiren görevlerde de zorlanırlar.*¹⁶⁵ Bizim hastalarımızda da bunun yansımaları görmek mümkündür. Ameliyat sonrası olguların bir kısmında iz sürme testinde anlamlı, stroop testinde istatistikî olarak anlamlı olmayan bir iyileşme olmuştur. Bu bulgular bize bölünmüş dikkat gerektiren görevlerde iyileşme olduğunu göstermektedir.

İz sürme testinin A kısmındaki anlamlı hızlanma (ort. 79 sn'den 54 sn'ye düşme, p=0,022) frontal dikkat ve görsel tarama ve bulma fonksiyonlarındaki artışı ifade eder.

²⁵² İz sürme B testi küme değiştirmeyi gerektirir ve çok fazla motor ve algısal kabiliyet

gerektirmez. Daha ziyade yürütücü kontrolün bir göstergesi olarak farklı yapıda bir testtir ²⁶² (Bkz. Sayfa 73 Şekil 16). Bu nedenle bu testte belirgin bir iyileşme tespit edilmediği düşünüldü.

Atasözü yorumlama ve benzerlik kurma, en üst düzey kognitif fonksiyonlardan biri olan soyut düşünme kabiliyetini göstermektedir. ²⁶³ Hastalarda istatistikî anlamlı olarak düzelmiştir ($p=0,046$, $p=0.008$) (Sayfa 87 Tablo 3). Bu düzelme frontal korteksin soyut düşünme üzerindeki önemini bir kez daha göstermekte ve bu fonksiyonun geri dönüşümlü olarak korunabileceğini ortaya koymaktadır. *Soyut düşünce somut düşünce süreçlerinden daha yüksek kognitif bir süreçtir ve bu fonksiyonun düzelmesi yaşam kalitesi, sosyal karmaşık olayların çözümlenmesi açısından önemlidir.*

Stroop testindeki performans prefrontal korteksin enterferans ile mücadelesine bağlı olarak sonuç verir. Hidrosefali hastalarında stroop testindeki bozulma dürtüsellığe bağlanmaktadır. Stroop inhibisyon süresindeki düşüş (ort. 98'den 90 saniyeye) ve Stroop test düzeltme sayısındaki azalmanın (ort. 5'den 3,7'ye düşüş) dürtüsellikteki azalmaya bağlı olduğu düşünülmüştür. NBH hastalarında özelliklerden biri hastaların sabırsız olmaları, çabuk sıkılmalarıdır. Bu nedenle bazı testlerin skorları düşük olmaktadır. Aslında testi yapabilme kapasiteleri bozulmamış olmasına rağmen sabırsızlıkları nedeniyle testlerdeki hata oranları artmaktadır. Ameliyat sonrası dönemde frontal korteksin dürtüsellikle mücadele kapasitesinin artması ile düşünce organizasyonunun dürtüsellikten kurtarılacak hata oranlarının azaldığını düşünmekteyiz.

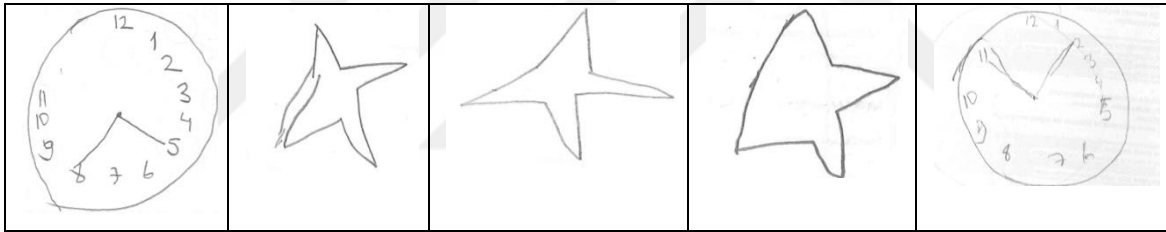
Sözel akıcılıkta kelime sayılarında artış genel yürütücü işlevlerdeki düzelmenin göstergesi olabilir. Frontal lob bozuklukları sözel akıcılıktaki bozulma ile ilişkilendirilmiştir. ²⁶⁴ Hastalarımızda ortalama kelime üretme sayısı 14'ten 15'e, harf akıcılığında üretilen kelime sayısı da 7'den 9'a çıkmıştır. Frontal yürütücü ve dikkat işlevlerindeki düzelmeye paralel olarak böyle bir artış beklenmektedir. Ancak istatistikî olarak bu değerler anlam kazanmamıştır (bkz. sayfa 87 Tablo 3).

Hastaların California bellek testinde enterferans sonrası bellekten geri getirme becerisi yani uzun süreli bellek ölçümleri de ortalama 6,7 kelimeden 8,1 kelimeye çıkmıştır. Prefrontal korteks bilgilerin organizasyonunu, sıralanmasını ve entegrasyonunu yönetmektedir. Bu artış da prefrontal korteksin uzun dönem hafıza

üzerine olan etkisindeki düzelme olarak düşünülebilir ²⁶⁵. Hastalarda öğrenme düzeyi değişmemiştir. Öğrenme düzeyinde değişiklik olmadan bellekten geri getirme becerisinin artmış olması belleğin frontal işlevinin arttığını gösterir.

Blessed adres hatırlama testinin kısa süreli hafızayı test eden kısmındaki artış frontal korteksin dikkat fonksiyonunu ifade etmektedir. Hastalarda uzun süreli bellekte düzelme olmamasına karşı tanıyarak hatırlamalarının normal olması bunun primer bir bellek sorunu değil frontal disfonksiyona bağlı bir bellek sorunu olduğunu göstermektedir.

Rey-Osterrieth'deki istatistikî olarak anlamlı olmayan düşüş ile birlikte luria yıldızı, pentagon ve saat çizme testlerindeki bozukluklar ameliyat sonrası hastalarda sürmektedir. Ancak burada ilginç bir bulgu vardı. Genellikle resimlerin sol üst kısmının bozuk olduğu dikkati çekmektedir. Luria yıldızının genellikle sol kolu yoktur. Saatin ve pentagonun sol üst kısımları hatalı çizilmektedir (ayrıca bkz. Sayfa 90 Tablo 4 ve 5).



Bunun sebebi korpus kallozumun gerilmesine bağlı ^{44,49} (sayfa 57 Şekil 12) sağ ve sol frontal loblar arasındaki tasarlama ve motor yürütme fonksiyonları arasındaki diskonneksiyon veya vizyo-spasyal planlama ile ilgili sağ frontal işlev kusuru olabilir. Öte yandan hastalara konulan şant kateterinin sağ infero-parietalde bulunması ile görsel-spasyal konstrüksiyon bozukluğu arasında herhangi bir ilişki şimdiye kadar kurulmuş değildir. Saat çizme skorlarında artış görülmesi ancak bu değerlerin normaline altında oluşu bu testlerin 1 sene sonra tekrarlanması halinde görsel planlama ile ilgili testlerin de puanlarının yükseleceğini ve bu hastaların tedaviden gördükleri faydanın zamana yayıldığını düşündürmektedir.

Hastaların Beck Depresyon skorları anlamlı olarak 21'de 13'e gerilemiştir. Yani hastalar "orta" depresyondan "ılımlı" depresyon kategorisine geçmişlerdir. SCL-90 skorları da anlamlı olarak düzelmiştir. Klinik düzelme ile iç görüşü korunan hastanın

kendi bulgularındaki düzemeyi fark etmesi ile açıklanabilir. Prefrontal korteksin orbital kısmındaki dolaşımın düzelmesine bağlı olarak prefrontal korteksin dürtüsellik ile mücadelede kapasitesinin artışı SCL90 skorlarında düzelmeye sebep olabilir. Hastaların ameliyat sonrası dönemde yürüme fonksiyonları ve idrar inkontinanslarındaki düzelme ile birlikte dürtüselliklerindeki azalma ve öfke patlamalarının kontrolü gibi olumlu değişiklikler hastaların sosyal hayata katılmalarını artırarak duygu durumlarındaki bu iyileşmeyi daha da belirgin hale getirmektedir.

Hastaların ameliyat öncesi ve sonraki BOS ve plazma örnekleri incelendiğinde bir lipid peroksidasyonu son ürünü olan malondialdehid (MDA) değerleri ise yüksek seyretmekteydi ($0,916 \pm 0,6$). Ameliyat sonrası azalmış bulunmadı. Hatta istatistikî fark yaratmayan bir şekilde hafif artmış bulundu. MDA lipid peroksidasyonunun ve dolayısıyla oksidatif stresin bir göstergesi olarak düşünüldüğünde hidrosefalinin statik değil dinamik bir hastalık olduğu, hidrosefali hastalarının hali hazırda oksidatif stres altında olabildiği düşünülmüştür. Ancak MDA değeri hastanın iyileşme durumunu bu çalışmada gösterememiştir.

Hastaların BOS'larındaki çinko değerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklüktür. Tek başına düşünüldüğünde beyin omurilik sıvısındaki süperoksit dismutaz enzim aktivitesindeki azalmayı yani antioksidan aktivite talebindeki azalmayı gösteriyor olabilir. Ancak çinko'daki düşüklük MDA ile paralel değil ters yöndedir. Aralarında ters yönde de olsa korelasyon kurulamamıştır. Diğer bir ihtimal bunların daha önce zarar gören hücrelerde BOS'a dökülen çinko molekülleri olduğu ve hücre harabiyetinin azalması ile bunun düşmesidir. BOS'taki çinko miktarı ile serebrovasküler hastalık prognozu arasında ilişki kurulan yayınlar mevcuttur. Çinkonun BOS'ta artışı ile plazmada azalması arasında da bağ söz konusu değildir. Çinkonun hidrosefalideki rolünün anlaşılması için ileri araştırmalar yapılmalıdır.

Nörodejeneratif yıkım göstergesi olan elementlerdeki ve MDA'daki değişikliklerin ameliyat öncesi ve sonrası dönemde belirgin olmamasının sebebi, olguların NBH'nin erken evresinde tanı almış olması ve erken aşamada, nörodejenerasyon süreçlerinden önce tedaviye başlanması ile açıklanabilir. Bizim çalışma grubumuzdaki olgular ortalama olarak yürüme bozukluğunun başlangıcından itibaren 8 ay içerisinde başvurmuşlardı. Hastalarda eşlik eden başka bir nörolojik

hastalık da bulunmaması nörodejeneratif markerlar ile ilgili sonuçları etkilmiştir. İleri evre olgularda yapılacak çalışmalarda nörodejeneratif markerlarda daha belirgin değişiklikler gösterilebilir.



6. SONUÇ

Normal basınçlı hidrosefali patogenezi ile birlikte düşünüldüğünde ön planda frontal korteksin premotor ve prefrontal kısımlarının motor ve kognitif semptomlara yol açtığı, geri döndürülebilir bir dolaşım bozukluğu esasına dayandığı anlaşılmaktadır. Hastaya ait bulgular ilgili frontal bölgedeki kortikal ve subkortikal yapılardaki lezyonlarda görülenlere eş değerdir. Geniş bir nöropsikometrik inceleme NBH hastalarında beklenen frontal yürütücü işlev kusurlarını, dikkat eksikliğini ve dürtüsellik gibi bulguları ortaya koyabilir. Hastaların görsel spasyal bozukluğa bağlı olarak saat ve luria yıldızı çizimlerinde, özellikle çizimlerin sol üst kısmında karakteristik bozukluklar mevcuttur. Hastaların ameliyat sonrası tekrar değerlendirilmesi fayda gören hastaların frontal yürütücü işlevlerinin, dikkatinin, soyutlama becerisinin, görsel spasyal algısının ve nöropsikiyatrik bulguların ne kadar düzeldiğini gösterecektir. Hastalarda klinik düzelmeyi en iyi gösteren testler “İz sürme testi”, “Benzerlik kurma” ve “Atasözü yorumlama” testleri olmuştur. Hastaların depresyon skorlarında istatistikî düzelmeler görülmüştür. *Erken evrede tanı konulmuş NBH olgularında geri dönüşümlü nörokognitif değişiklikler mevcuttur.* Hastalarda ayrıca ameliyat sonrasında BOS çinko seviyesinde anlamlı düşme bulunmuştur. Kendisi bir antioksidan olan çinko’nun NBH’deki ve diğer serebrovasküler hastalıklardaki rolü buna rağmen karanlıktır, aydınlatılması için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dolayısıyla nöropsikometri, cerrahi işlemin yalnızca yürümeyi ve idrar kaçırmayı değil prefrontal bulguları da düzelttiğini göstermesi açısından anlamlıdır ve NBH tedavisinde ve hasta takibinde tedaviye cevap kriteri olarak mutlaka kullanılmalıdır. NBH tedavisi için şant takılması hastada belirgin kognitif iyileşmeyi sağlayan bir tedavi yöntemi olarak geçerliliğini korumaktadır. Bu nokta özellikle erken tanı konmuş NBH olguları için geçerlidir.

7. ÖZET

Bu çalışmada günümüzde daha sık tanı konulmaya başlanan Normal basınçlı hidrosefalinin (NBH) tedavisinde iyileşme kriteri olarak subjektif klinik iyileşmenin yerini alabilecek nöropsikometrik testlerin etkinliğinin prospektif olarak takip edilmesi planlandı. Frontal lob işlevlerinden özellikle hangilerinin bozulduğu ve tedaviye yanıt verdiğinin ortaya konulması hedeflendi. Ayrıca iyileşme ve tedavi süreci sırasında beyin omurilik sıvısında (BOS) ortaya çıkabilecek nörodejeneratif markerlara bağlı değişikliklerin değerlendirilerek NBH'nin fizyopatolojisinin ortaya konulması amaçlandı.

NBH tanısı konmuş yaş ortalaması 56 ± 5 olan 20 hastadan ameliyat öncesi ve sonrası BOS ve plazma alındı. 20 hasta içinden yaş ortalaması 50 ± 4 olan 5 erkek ve 5 kadın hastaya ameliyat öncesi ve sonrası ayrıntılı nöropsikometrik değerlendirme yapıldı.

Nöropsikometrik test skorları incelendiğinde “İz Sürme testi A formu”nu tamamlama süresinde ortalama 79 saniyeden 54 saniyeye istatistikî olarak anlamlı kısalma gözlemlendi ($p=0,022$) Benzerlik bulma yeteneğindeki artış da anlamlı idi ($p=0,046$). Blessed adres testinde kısa süreli bellek kapasitesinde artış görüldü (ort.3,5 puandan 4,75'e, tama yakın düzelme, $p=0,023$). Beck depresyon ölçeğinde de anlamlı düşüş saptandı (ort 21'den 13'e, $p=0,012$). Karmaşık şekillerin zihinde birleştirilmesine dayanan Hooper görsel organizasyon testinde ise anlamlı bir artış bulundu (ort 13'den 14'e, $p=0,014$). Yapılmış olan diğer nöropsikometrik testlerde istatistikî olarak anlamlı olmayan düzeltilmeler belirlendi. BOS'ta ise çinko düzeylerinde düşüş istatistikî olarak anlamlı olmakla beraber bunun sebebi anlamlı olarak değerlendirilmedi. Diğer eser element düzeylerinde veya ozmolarite ve vizkozite ölçümlerinde herhangi bir fark saptanmadı.

Erken evrede tanı konulmuş NBH olgularında geri dönüşümlü nörokognitif değişiklikler mevcuttur. NBH olguları, erken dönemde tanı konduğunda nörodejeneratif bir hastalık olarak değil geri döndürülebilir frontal disfonksiyon olarak düşünülebilir. Bunun en çarpıcı kanıtı da yürüme ile frontal kognitif fonksiyonların eş zamanlı bozularak ameliyat sonrası birlikte düzeltilmeleridir.

8. SUMMARY

In this study, a prospective investigation of efficiency and validity of neuropsychometric evaluation as a tool that will obviate subjective clinical recovery as improvement criteria in Normal Pressure Hydrocephalus (NPH), a disease which is more frequently diagnosed now, has been planned. It's been aimed to elucidate specifically which frontal lobe functions were impaired and responded better to treatment. It has also been aimed to analyze possible changes related to levels of neurodegenerative markers in cerebrospinal fluid (CSF) in order to explain the pathophysiology of NPH.

CSF and blood samples were obtained from 20 patients (average age 56 ± 5) diagnosed with NPH, before and after surgery. Among these 20 patients, 5 male and 5 female patients (average age 50 ± 4) underwent detailed neuropsychometric evaluation before and after surgery.

When neuropsychometric scores analyzed a statistically significant reduction in Trail Making Test-Form "A" completion time (from 79 to 54 seconds) was observed ($p=0,022$). Improvement in Similarity test was also significant ($p=0,046$). An improvement in short term memory capacity in Blessed address test were noted (from 3,5 to 4,75 -near complete answer-) ($p=0,023$). A drop in Beck's depression scale was found (from average 21 to 13, $p=0,012$). Amelioration in Hooper Visual Organization test, which depends on the participant's ability of joining split images in mind, was also found (from 13 to 14, $p=0,014$). Other neuropsychometric test revealed various improvements, yet not statistically significant. A reduction in CSF zinc level was found to be statistically significant but reason of this reduction was undetermined. No differences in levels of other trace elements or osmolality or viscosity measurements were found.

Reversible neurocognitive defects are present in early diagnosed NPH patients. When diagnosed early, NPH can be regarded as a reversible frontal dysfunction instead of a neurodegenerative disease. Most striking evidence for this conclusion is synchronous deterioration and recovery of gait and frontal neurocognitive functions before and after surgery.

9. KAYNAKLAR

1. Adams, R., Fisher, C., Hakim, S., Ojemann, R. & Sweet, W. Symptomatic occult hydrocephalus with normal cerebrospinal-fluid pressure. *New England Journal of Medicine* **273**, 117–126 (1965).
2. Black, P.M.L. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Journal of neurosurgery* **52**, 371–377 (1980).
3. Kiefer, M. & Unterberg, A. The Differential Diagnosis and Treatment of Normal-Pressure Hydrocephalus. *Deutsches Ärzteblatt International* **109**, 15 (2012).
4. Ziegler, U. & Doblhammer, G. Prevalence and incidence of dementia in Germany—a study based on data from the public sick funds in 2002]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* **71**, 281 (2009).
5. Hellström, P. *et al.* Neuropsychological effects of shunt treatment in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* **63**, 527 (2008).
6. Kito, Y. *et al.* Neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Behavioural neurology* **21**, 165–174 (2009).
7. Stolze, H. *et al.* Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson’s disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **70**, 289–297 (2001).
8. Bech-Azeddine, R., Høgh, P., Juhler, M., Gjerris, F. & Waldemar, G. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **78**, 157 (2007).
9. Kiefer, M. & Eymann, R. Gravitational shunt complications after a five-year follow-up. *Brain Edema XIV* 107–112 (2010).
10. Wallenstein, M.B. & McKhann, G.M. Salomon Hakim and the discovery of normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* **67**, 155 (2010).
11. Dandy, W.E. & Blackfan, K.D. An Experimental, Clinical and Pathological Study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* **8**, 406–482 (1914).
12. O’CONNELL, J.E.A. The vascular factor in intracranial pressure and the maintenance of the cerebrospinal fluid circulation. *Brain* **66**, 204–228 (1943).
13. Greitz, D. & others Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta radiologica. Supplementum* **386**, 1 (1993).

14. Greitz, D., Franck, A. & Nordell, B. On the pulsatile nature of intracranial and spinal CSF-circulation demonstrated by MR imaging. *Acta radiologica* **34**, 321–328 (1993).
15. Greitz, D. & Hannerz, J. A proposed model of cerebrospinal fluid circulation: observations with radionuclide cisternography. *American journal of neuroradiology* **17**, 431–438 (1996).
16. Greitz, D., Greitz, T. & Hindmarsh, T. A new view on the CSF-circulation with the potential for pharmacological treatment of childhood hydrocephalus. *Acta Paediatrica* **86**, 125–132 (1997).
17. Greitz, D. & Greitz, T. The pathogenesis and hemodynamics of hydrocephalus: proposal for a new understanding. *International Journal of Neuroradiology* **3**, 367–375 (1997).
18. Zmajević, M., Klarica, M., Varda, R., Kudelić, N. & Bulat, M. Elimination of phenolsulfonphthalein from the cerebrospinal fluid via capillaries in central nervous system in cats by active transport. *Neuroscience letters* **321**, 123–125 (2002).
19. WELCH, K. & FRIEDMAN, V. The cerebrospinal fluid valves. *Brain* **83**, 454–469 (1960).
20. Di Chiro, G. & others Observations on the circulation of the cerebrospinal fluid. *Acta radiologica: diagnosis* **5**, 988 (1966).
21. Starling, E.H. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *The Journal of physiology* **19**, 312–326 (1896).
22. Grände, P.O., Asgeirsson, B. & Nordström, C.H. Volume-targeted therapy of increased intracranial pressure: the Lund concept unifies surgical and non-surgical treatments. *Acta anaesthesiologica scandinavica* **46**, 929–941 (2002).
23. Greitz, D. On the active vascular absorption of plasma proteins from tissue: rethinking the role of the lymphatic system. *Medical hypotheses* **59**, 696–702 (2002).
24. Greitz, D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurgical review* **27**, 145–165 (2004).
25. Stephensen, H., Tisell, M. & Wikkelsjö, C. There is no transmantle pressure gradient in communicating or noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurgery* **50**, 763–773 (2002).
26. Conner, E.S., Foley, L. & Black, P.M.L. Experimental normal-pressure hydrocephalus is accompanied by increased transmantle pressure. *Journal of*

- neurosurgery* **61**, 322–327 (1984).
27. Greitz, D. *et al.* Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance phase imaging. *Neuroradiology* **34**, 370–380 (1992).
 28. Greitz, D., Hannerz, J., Rahn, T., Bolander, H. & Ericsson, A. MR imaging of cerebrospinal fluid dynamics in health and disease. *Acta radiologica* **35**, 204–211 (1994).
 29. Greitz, D., Hannerz, J., Bellander, B. & Hindmarsh, T. Restricted arterial expansion as a universal causative factor in communicating hydrocephalus. *Neuroradiology* **37**, 14–17 (1996).
 30. Greitz, T., Grepe, A., Kalmer, M., Lopez, J. & others Pre-and postoperative evaluation of cerebral blood flow in low-pressure hydrocephalus. *Journal of neurosurgery* **31**, 644 (1969).
 31. Rainov, N., Weise, J.B. & Burkert, W. Transcranial Doppler sonography in adult hydrocephalic patients. *Neurosurgical review* **23**, 34–38 (2000).
 32. Jindal, A. & Mahapatra, A. Correlation of ventricular size and transcranial Doppler findings before and after ventricular peritoneal shunt in patients with hydrocephalus: prospective study of 35 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **65**, 269–271 (1998).
 33. Egnor, M., Rosiello, A. & Zheng, L. A model of intracranial pulsations. *Pediatric neurosurgery* **35**, 284–298 (2001).
 34. Egnor, M., Zheng, L., Rosiello, A., Gutman, F. & Davis, R. A model of pulsations in communicating hydrocephalus. *Pediatric neurosurgery* **36**, 281–303 (2002).
 35. Katayama, S., Asari, S., Ohmoto, T. & others Quantitative measurement of normal and hydrocephalic cerebrospinal fluid flow using phase contrast cine MR imaging. *Acta medica Okayama* **47**, 157 (1993).
 36. Vanneste, J. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *Journal of neurology* **247**, 5–14 (2000).
 37. Ekstedt, J. & Friden, H. CSF hydrodynamics for the study of the adult hydrocephalus syndrome. *Shapiro K, Marmarou A, Portnoy H: Hydrocephalus New York, Raven* 363–382 (1984).
 38. Sklar, F.H., Linder, M., Shapiro, K., Marmarou, A. & Portnoy, H. The role of the pressure-volume relationship of brain elasticity in the mechanics and treatment of hydrocephalus. *Hydrocephalus. Raven, New York* (1984).

39. Sklar, F.H., Diehl, J.T., Beyer Jr, C.W. & Clark, W.K. Brain elasticity changes with ventriculomegaly. *Journal of neurosurgery* **53**, 173–179 (1980).
40. Børgesen, S.E. & Gjerris, F. Relationships between intracranial pressure, ventricular size, and resistance to CSF outflow. *Journal of neurosurgery* **67**, 535–539 (1987).
41. Fukuhara, T. & Luciano, M.G. Clinical features of late-onset idiopathic aqueductal stenosis. *Surgical neurology* **55**, 132–136 (2001).
42. Schroeder, H.W.S., Niendorf, W.R. & Gaab, M.R. Complications of endoscopic third ventriculostomy. *Journal of neurosurgery* **96**, 1032–1040 (2002).
43. Mathew, P.M.B. Third ventriculostomy in normal pressure hydrocephalus. *British journal of neurosurgery* **13**, 382–385 (1999).
44. Savoiardo, M. & Grisoli, M. Imaging dementias. *European radiology* **11**, 484–492 (2001).
45. Holodny, A.I. *et al.* MR differential diagnosis of normal-pressure hydrocephalus and Alzheimer disease: significance of perihippocampal fissures. *American journal of neuroradiology* **19**, 813–819 (1998).
46. Greitz, T. & Grepe, A. Encephalography in the diagnosis of convexity block hydrocephalus. *Acta radiologica: diagnosis* **11**, 232 (1971).
47. Sjaastad, O., Skalpe, I. & Engeset, A. The width of the temporal horn in the differential diagnosis between pressure hydrocephalus and hydrocephalus ex vacuo. *Neurology* **19**, 1086–1086 (1969).
48. Pena, A., Bolton, M.D., Whitehouse, H. & Pickard, J.D. Effects of brain ventricular shape on periventricular biomechanics: a finite-element analysis. *Neurosurgery* **45**, 107 (1999).
49. Jenkins, J. Clinical manifestations of hydrocephalus caused by impingement of the corpus callosum on the falx: an MR study in 40 patients. *American journal of neuroradiology* **12**, 331–340 (1991).
50. Taylor, A.G. & Peter, J.C. Advantages of delayed VP shunting in post-haemorrhagic hydrocephalus seen in low-birth-weight infants. *Child's Nervous System* **17**, 328–333 (2001).
51. Murphy, B. *et al.* Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* **87**, F37–F41 (2002).
52. Kim, D.S., Oi, S., Hidaka, M., Sato, O. & Choi, J.U. A new experimental model of obstructive hydrocephalus in the rat: the micro-balloon technique. *Child's Nervous System*

System **15**, 250–255 (1999).

53. Cosan, E.T., Guner, A.I., Akcar, N., Uzuner, K. & Tel, E. Progressive ventricular enlargement in the absence of high ventricular pressure in an experimental neonatal rat model. *Child's Nervous System* **18**, 10–14 (2002).
54. Bradley, W. *et al.* Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. *American journal of neuroradiology* **12**, 31–39 (1991).
55. Krauss, J.K. *et al.* Vascular risk factors and arteriosclerotic disease in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly. *Stroke* **27**, 24–29 (1996).
56. Cinalli, G. Alternatives to shunting. *Child's Nervous System* **15**, 718–731 (1999).
57. Fischbein, N. *et al.* Endoscopic third ventriculocisternostomy: MR assessment of patency with 2-D cine phase-contrast versus T2-weighted fast spin echo technique. *Pediatric neurosurgery* **28**, 70–78 (1998).
58. Laitt, R. *et al.* Constructive interference in steady-state 3D Fourier-transform MRI in the management of hydrocephalus and third ventriculostomy. *Neuroradiology* **41**, 117–123 (1999).
59. Mohanty, A., Vasudev, M., Sampath, S., Radhesh, S. & Sastry Kolluri, V. Failed endoscopic third ventriculostomy in children: management options. *Pediatric neurosurgery* **37**, 304–309 (2002).
60. Buxton, N., Macarthur, D., Mallucci, C., Punt, J. & Vloeberghs, M. Neuroendoscopic third ventriculostomy in patients less than 1 year old. *Pediatric neurosurgery* **29**, 73–76 (1998).
61. Siomin, V. *et al.* Endoscopic third ventriculostomy in patients with cerebrospinal fluid infection and/or hemorrhage. *Journal of neurosurgery* **97**, 519–524 (2002).
62. Larsson, A., Stephensen, H. & Wikkelse, C. Adult patients with “asymptomatic” and “compensated” hydrocephalus benefit from surgery. *Acta neurologica scandinavica* **99**, 81–90 (1999).
63. Vanneste, J. Three decades of normal pressure hydrocephalus: are we wiser now? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **57**, 1021 (1994).
64. Shapiro, K., Marmarou, A. & Shulman, K. Abnormal brain biomechanics in the hydrocephalic child. From: Concepts in Pediatric Neurosurgery, 1982, vol 2. *Pediatric neurosurgery* **19**, 216 (1993).
65. Shapiro, K., Fried, A. & Marmarou, A. Biomechanical and hydrodynamic characterization of the hydrocephalic infant. *Journal of neurosurgery* **63**, 69–75

(1985).

66. CZOSNYKA, M. *et al.* Post-traumatic hydrocephalus: influence of craniectomy on the CSF circulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **68**, 246–248 (2000).
67. Pollay, M. Research into human hydrocephalus: A review. *Hydrocephalus. Raven, New York* 363–382 (1984).
68. Foltz, E.L. & Aine, C. Diagnosis of hydrocephalus by CSF pulse-wave analysis: a clinical study. *Surgical Neurology* **15**, 283–293 (1981).
69. Foltz, E. Hydrocephalus and CSF pulsatility: clinical and laboratory studies. *Hydrocephalus. Raven Press, New York* 337–362 (1984).
70. Fukuhara, T., Luciano, M.G., Brant, C.L. & Klauscie, J. Effects of ventriculoperitoneal shunt removal on cerebral oxygenation and brain compliance in chronic obstructive hydrocephalus. *Journal of neurosurgery* **94**, 573–581 (2001).
71. Westra, S.J., Lazareff, J., Curran, J.G., Sayre, J.W. & Kawamoto, H. Transcranial Doppler ultrasonography to evaluate need for cerebrospinal fluid drainage in hydrocephalic children. *Journal of ultrasound in medicine* **17**, 561–569 (1998).
72. Taylor, G.A. & Madsen, J.R. Neonatal hydrocephalus: hemodynamic response to fontanelle compression-correlation with intracranial pressure and need for shunt placement. *Radiology* **201**, 685–689 (1996).
73. Gonz'lez-Darder, J. & Barcia-Salorio, J. Pulse amplitude and volume-pressure relationships in experimental hydrocephalus. *Acta neurochirurgica* **97**, 166–170 (1989).
74. Bering Jr, E.A. Circulation of the cerebrospinal fluid. Demonstration of the choroid plexuses as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement. *Journal of neurosurgery* **19**, 405 (1962).
75. White, D., Wilson, K., Curry, G. & Stevenson, R. The limitation of pulsatile flow through the aqueduct of Sylvius as a cause of hydrocephalus. *Journal of the Neurological Sciences* **42**, 11–51 (1979).
76. Feinberg, D.A. & Mark, A.S. Human brain motion and cerebrospinal fluid circulation demonstrated with MR velocity imaging. *Radiology* **163**, 793–799 (1987).
77. Enzmann, D. & Pelc, N. Brain motion: measurement with phase-contrast MR imaging. *Radiology* **185**, 653–660 (1992).

78. Poncelet, B., Wedeen, V., Weisskoff, R. & Cohen, M. Brain parenchyma motion: measurement with cine echo-planar MR imaging. *Radiology* **185**, 645–651 (1992).
79. Di Rocco, C., Pettorossi, V., Caldarelli, M., Mancinelli, R. & Velardi, F. Communicating hydrocephalus induced by mechanically increased amplitude of the intraventricular cerebrospinal fluid pressure: experimental studies. *Experimental Neurology* **59**, 40–52 (1978).
80. Guinane, J.E. Why does hydrocephalus progress? *Journal of the Neurological Sciences* **32**, 1–8 (1977).
81. ISHIKAWA, M. *et al.* Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurologia medico-chirurgica* **48**, 1–23 (2008).
82. Sudarsky, L. Clinical approach to gait disorders of aging: an overview. *Gait disorders of aging*. Philadelphia: Lippincott-Raven (1997).
83. Stolze, H. *et al.* Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus-which parameters respond to the CSF tap test? *Clinical neurophysiology* **111**, 1678–1686 (2000).
84. Carboncini, M.C. *et al.* Higher level gait disorders in subcortical chronic vascular encephalopathy: a single photon emission computed tomography study. *Age and ageing* **38**, 302–307 (2009).
85. Lavoie, B.A., Devanne, H. & Capaday, C. Differential control of reciprocal inhibition during walking versus postural and voluntary motor tasks in humans. *Journal of neurophysiology* **78**, 429–438 (1997).
86. Capaday, C., Lavoie, B.A., Barbeau, H., Schneider, C. & Bonnard, M. Studies on the corticospinal control of human walking. I. Responses to focal transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Journal of neurophysiology* **81**, 129–139 (1999).
87. Chen, Y.C., Thaler, D., Nixon, P., Stern, C. & Passingham, R. The functions of the medial premotor cortex. *Experimental brain research* **102**, 461–473 (1995).
88. Thaler, D., Chen, Y.C., Nixon, P., Stern, C. & Passingham, R. The functions of the medial premotor cortex. *Experimental Brain Research* **102**, 445–460 (1995).
89. Roland, P.E., Larsen, B., Lassen, N. & Skinhoj, E. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *Journal of Neurophysiology* **43**, 118–136 (1980).
90. Georgiou, N. *et al.* An evaluation of the role of internal cues in the pathogenesis of parkinsonian hypokinesia. *Brain* **116**, 1575–1587 (1993).

91. Phillips, J., Martin, K., Bradshaw, J. & Iansek, R. Could bradykinesia in Parkinson's disease simply be compensation? *Journal of neurology* **241**, 439–447 (1994).
92. Marsden, C. Slowness of movement in Parkinson's disease. *Movement Disorders* **4**, S26–S37 (2004).
93. Nutt, J., Marsden, C. & Thompson, P. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* **43**, 268–268 (1993).
94. McFadyen, B.J. & Winter, D.A. An integrated biomechanical analysis of normal stair ascent and descent. *Journal of biomechanics* **21**, 733–744 (1988).
95. Crenna, P. & Frigo, C. A motor programme for the initiation of forward-oriented movements in humans. *The Journal of physiology* **437**, 635–653 (1991).
96. Laplane, D., Talairach, J., Meininger, V., Bancaud, J. & Orgogozo, J. Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *Journal of the neurological sciences* **34**, 301–314 (1977).
97. Della Sala, S., Francescani, A. & Spinnler, H. Gait apraxia after bilateral supplementary motor area lesion. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **72**, 77–85 (2002).
98. Sano, H. *et al.* Conditional ablation of striatal neuronal types containing dopamine D2 receptor disturbs coordination of basal ganglia function. *The Journal of neuroscience* **23**, 9078–9088 (2003).
99. Rosano, C., Brach, J., Studenski, S., Longstreth Jr, W. & Newman, A.B. Gait variability is associated with subclinical brain vascular abnormalities in high-functioning older adults. *Neuroepidemiology* **29**, 193–200 (2007).
100. Yakovlev, P.I. Paraplegias of hydrocephalics; a clinical note and interpretation. *American journal of mental deficiency* **51**, 561 (1947).
101. Adams, R., Victor, M. & Ropper, A. Disturbances of cerebrospinal fluid and its circulation, including hydrocephalus and meningeal reactions. *Principles of Neurology*. Wonsiewicz MJ, Navrozov M., editors. McGraw-Hill, New York 623–641 (1997).
102. Zaaroor, M., Bleich, N., Chistyakov, A., Pratt, H. & Feinsod, M. Motor evoked potentials in the preoperative and postoperative assessment of normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **62**, 517–521 (1997).
103. Sudarsky, L. & Simon, S. Gait disorder in late-life hydrocephalus. *Archives of neurology* **44**, 263 (1987).

104. Hattingen, E. *et al.* Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus. *Neurosurgery* **66**, 917 (2010).
105. Lenfeldt, N. *et al.* Diffusion tensor imaging reveals supplementary lesions to frontal white matter in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* **68**, 1586 (2011).
106. Miyoshi, N. *et al.* Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dementia and geriatric cognitive disorders* **20**, 71–76 (2005).
107. Lenfeldt, N. *et al.* Idiopathic normal pressure hydrocephalus: increased supplementary motor activity accounts for improvement after CSF drainage. *Brain* **131**, 2904–2912 (2008).
108. Curran, T. & Lang, A.E. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Movement disorders* **9**, 508–520 (1994).
109. Morris, M.E., Iansek, R., Matyas, T.A. & Summers, J.J. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* **117**, 1169–1181 (1994).
110. Craig, A.H. *et al.* Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. *Archives of Neurology* **53**, 1116 (1996).
111. Lanctôt, K.L. *et al.* A SPECT study of apathy in Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders* **24**, 65–72 (2007).
112. Marshall, G.A. *et al.* Positron emission tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease. *Archives of neurology* **64**, 1015 (2007).
113. Klinge, P.M. *et al.* Correlates of local cerebral blood flow (CBF) in normal pressure hydrocephalus patients before and after shunting-A retrospective analysis of [15O] H₂O PET-CBF studies in 65 patients. *Clinical neurology and neurosurgery* **110**, 369–375 (2008).
114. Murakami, M., Hirata, Y. & Kuratsu, J.I. Predictive assessment of shunt effectiveness in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus by determining regional cerebral blood flow on 3D stereotactic surface projections. *Acta neurochirurgica* **149**, 991–997 (2007).
115. Charney, D.S., Deutch, A. & others A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Critical Reviews in Neurobiology* **10**, 419 (1996).
116. Antonucci, A.S. *et al.* Orbitofrontal correlates of aggression and impulsivity in psychiatric patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging* **147**, 213–220 (2006).

117. Sakakibara, R. *et al.* Urinary dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus]. *Brain and nerve= Shinkei kenkyu no shinpo* **60**, 233 (2008).
118. Sakakibara, R. *et al.* Correlation of right frontal hypoperfusion and urinary dysfunction in iNPH: A SPECT study. *Neurourology and Urodynamics* (2012).
119. Miyamoto, J., Tatsuzawa, K., Inoue, Y., Imahori, Y. & Mineura, K. Oxygen metabolism changes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus before and after shunting operation. *Acta Neurologica Scandinavica* **116**, 137–143 (2007).
120. Jack Jr, C.R. *et al.* Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* **49**, 786–794 (1997).
121. Wright, C.I., Dickerson, B.C., Feczko, E., Negeira, A. & Williams, D. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala responses to human faces in aging and mild Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* **62**, 1388–1395 (2007).
122. Hebb, D. Human intelligence after removal of cerebral tissue from the right frontal lobe. *The Journal of General Psychology* **25**, 257–265 (1941).
123. Klebanoff, S.G. Psychological changes in organic brain lesions and ablations. *Psychological Bulletin* **42**, 585 (1945).
124. Stuss, D.T., Alexander, M.P. & Benson, D.F. Frontal lobe functions. (1997).
125. Pandya, D.N. & Barnes, C.L. Architecture and connections of the frontal lobe. (1987).
126. Mesulam, M.-M. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. (Oxford University Press, USA: 2000).
127. Pritchard, T.C., Macaluso, D.A. & Eslinger, P.J. Taste perception in patients with insular cortex lesions. *Behavioral neuroscience* **113**, 663 (1999).
128. Kolb, B. & Whishaw, I.Q. *Fundamentals of human neuropsychology*. (Worth Publishers: 2008).
129. Middleton, F.A. & Strick, P.L. A revised neuroanatomy of frontal-subcortical circuits. *Frontal-subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders* 44–58 (2001).
130. Jueptner, M., Frith, C., Brooks, D., Frackowiak, R. & Passingham, R. Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *Journal of neurophysiology* **77**, 1325–1337 (1997).

131. Brown, J.W. The microstructure of action. (1987).
132. Jason, G.W. Performance of manual copying tasks after focal cortical lesions. *Neuropsychologia* **24**, 181–191 (1986).
133. Condon, B., Montaldi, D., Wilson, J.L. & Hadley, D. The relation between MRI neuroactivation changes and response rate on a word-fluency task. *Applied Neuropsychology* **4**, 201–207 (1997).
134. Caplan, D. *Neurolinguistics and linguistic aphasiology: An introduction*. (Cambridge University Press: 1987).
135. Stuss, D.T. & Benson, D.F. Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychological Bulletin; Psychological Bulletin* **95**, 3 (1984).
136. Broca, P. Localisation of speech in the third left frontal convolution. *Bulletin de la Société d'Anthropologie de Paris* **6**, 377–393 (1865).
137. Benson, D.F. Classical syndromes of aphasia. (1988).
138. Luria, A. & Homskaya, E. Frontal lobes and the regulation of arousal processes. *Attention: Contemporary theory and research*. New York: Appleton, Century, Croft (1970).
139. RISSE, G.L., RUBENS, A.B. & JORDAN, L.S. DISTURBANCES OF LONG-TERM MEMORY IN APHASIC PATIENTS A COMPARISON OF ANTERIOR AND POSTERIOR LESIONS. *Brain* **107**, 605–617 (1984).
140. Botez, M. & Wertheim, N. Expressive aphasia and amusia following right frontal lesion in a right-handed man. *Brain* **82**, 186–202 (1959).
141. Leonard, G., Jones, L. & Milner, B. Residual impairment in handgrip strength after unilateral frontal-lobe lesions. *Neuropsychologia* **26**, 555–564 (1988).
142. Ben-Yishay, Y., Diller, L., Gerstman, L. & Haas, A. The relationship between, impersistence, intellectual function and outcome of rehabilitation in patients with left hemiplegia. *Neurology* **18**, 852–852 (1968).
143. Fuster, J.M. Memory and planning: Two temporal perspectives of frontal lobe function. (1995).
144. Dubois, B., Verin, M., Teixeira-Ferreira, C., Sirigu, A. & Pillon, B. How to study frontal lobe functions in humans. *Motor and cognitive functions of the prefrontal cortex*. (eds Thierry AM, Glowinski J., Goldman-Rakic PS, Christen Y.) (1994).
145. Goldberg, E. & Bilder Jr, R.M. The frontal lobes and hierarchical organization of cognitive control. (1987).

146. Goldberg, E. *The executive brain: Frontal lobes and the civilized mind*. (Oxford University Press, USA: 2002).
147. Pribram, K.H. The subdivisions of the frontal cortex revisited. (1987).
148. Damasio, A.R. & Van Hoesen, G. Emotional disturbances associated with focal lesions of the limbic frontal lobe. *Neuropsychology of human emotion* **1**, 85–110 (1983).
149. Barrash, J., Tranel, D. & Anderson, S.W. Acquired personality disturbances associated with bilateral damage to the ventromedial prefrontal region. *Developmental neuropsychology* **18**, 355–381 (2000).
150. Pietrini, P., Guazzelli, M., Basso, G., Jaffe, K. & Grafman, J. Neural correlates of imaginal aggressive behavior assessed by positron emission tomography in healthy subjects. *American Journal of Psychiatry* **157**, 1772–1781 (2000).
151. Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H. & Anderson, S.W. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* **50**, 7–15 (1994).
152. Salazar, A.M., Grafman, J., Schlesselman, S., Vance, S.C. & others Penetrating war injuries of the basal forebrain: Neurology and cognition. *Neurology* (1986).
153. Lezak, M.D. *Assessment of psychosocial dysfunctions resulting from head trauma*. (Alan R. Liss: 1989).
154. Benton, A.L. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia* **6**, 53–60 (1968).
155. Jones-Gotman, M. Localization of lesions by neuropsychological testing. *Epilepsia* **32**, S41 (1991).
156. Kaczmarek, B. Regulatory function of the frontal lobes: A neurolinguistic perspective. (1987).
157. Frisk, V. & Milner, B. The relationship of working memory to the immediate recall of stories following unilateral temporal or frontal lobectomy. *Neuropsychologia* **28**, 121–135 (1990).
158. Shammi, P. & Stuss, D.T. Humour appreciation: a role of the right frontal lobe. *Brain* **122**, 657–666 (1999).
159. Keenan, J.P., Nelson, A., O'Connor, M. & Pascual-Leone, A. Self-recognition and the right hemisphere. *Nature* (2001).
160. Knight, R.T., Richard Staines, W., Swick, D. & Chao, L.L. Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta*

- psychologica* **101**, 159–178 (1999).
161. Mirsky, A.F. The neuropsychology of attention: Elements of a complex behavior. (1989).
 162. Boecker, H. *et al.* Role of the human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H2 15O PET. *Journal of Neurophysiology* **79**, 1070–1080 (1998).
 163. Stuss, D.T. Assessment of neuropsychological dysfunction in frontal lobe degeneration. *Dementia* (1993).
 164. Vendrell, P. *et al.* The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia* **33**, 341–352 (1995).
 165. Baddeley, A. *et al.* Working Memory and Executive Control [and Discussion]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* **351**, 1397–1404 (1996).
 166. D’Esposito, M. *et al.* The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature* **378**, 279–281 (1995).
 167. Dubois, B. *et al.* Experimental approach to prefrontal functions in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences* **769**, 41–60 (1995).
 168. Braver, T.S. *et al.* A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* **5**, 49–62 (1997).
 169. Fuster, J. & others The prefrontal cortex, mediator of cross-temporal contingencies. *Human Neurobiology* **4**, 169 (1985).
 170. Kapur, N. Pattern of verbal memory deficits in patients with bifrontal pathology and patients with third ventricle lesions. *Practical aspects of memory: Current research and issues* **2**, 10–15 (1988).
 171. Knight, R. & Grabowecky, M. Prefrontal cortex, time, and consciousness. *The new cognitive neurosciences* **2**, 1319–1337 (2000).
 172. Heilman, K.M. & Valenstein, E. *Clinical neuropsychology*. (Oxford University Press, USA: 2011).
 173. Rugg, M. *et al.* Neural correlates of memory retrieval during recognition memory and cued recall. *Neuroimage* **8**, 262–273 (1998).
 174. Petrides, M. Frontal lobes and memory. *Handbook of neuropsychology* **3**, 75–90 (1989).

175. Janowsky, J.S., Shimamura, A.P. & Squire, L.R. Source memory impairment in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* **27**, 1043–1056 (1989).
176. Jetter, W., Poser, U., Freeman, R.B. & Markowitsch, H.J. A verbal long term memory deficit in frontal lobe damaged patients. *Cortex: A Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* (1986).
177. Schacter, D.L. The seven sins of memory: Insights from psychology and cognitive neuroscience. *American psychologist* **54**, 182 (1999).
178. Rapcsak, S.Z. *et al.* Dissociation between verbal and autonomic measures of memory following frontal lobe damage. *Neurology* **50**, 1259–1265 (1998).
179. Warren, J.M. & Akert, K. The frontal granular cortex and behavior. (1964).
180. Lezak, M.D. The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology* **17**, 281–297 (1982).
181. Stuss, D.T. *et al.* The involvement of orbitofrontal cerebrum in cognitive tasks. *Neuropsychologia* **21**, 235–248 (1983).
182. Tranel, D., Kemmerer, D., Adolphs, R., Damasio, H. & Damasio, A.R. Neural correlates of conceptual knowledge for actions. *Cognitive Neuropsychology* **20**, 409–432 (2003).
183. Lishman, W. Cerebrovascular disorders. *Organic Psychiatry. The Psychological Consequences of Cerebral Disorder*, 3rd edition. Oxford: Blackwell Science 375–430 (1997).
184. Sohlberg, M.M. & Mateer, C.A. *Cognitive rehabilitation: An integrative neuropsychological approach*. (Guilford Press: 2001).
185. Grafman, J. & Litvan, I. Importance of deficits in executive functions. *The Lancet* **354**, 1921–1923 (1999).
186. Knight, R.T. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section* **59**, 9–20 (1984).
187. Daffner, K.R. *et al.* The central role of the prefrontal cortex in directing attention to novel events. *Brain* **123**, 927–939 (2000).
188. Roberts Jr, R.J. & Pennington, B.F. An interactive framework for examining prefrontal cognitive processes. *Developmental neuropsychology* **12**, 105–126 (1996).

189. Milner, B. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin; British Medical Bulletin* (1971).
190. Eslinger, P.J. & Grattan, L.M. Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia* **31**, 17–28 (1993).
191. Goldberg, E. & Podell, K. Adaptive decision making, ecological validity, and the frontal lobes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **22**, 56–68 (2000).
192. Hauser, M.D. Perseveration, inhibition and the prefrontal cortex: a new look. *Current opinion in neurobiology* **9**, 214–222 (1999).
193. Na, D. *et al.* Motor perseverative behavior on a line cancellation task. *Neurology* **52**, 1569–1569 (1999).
194. Vilkki, J. & Holst, P. Frontal lobe damaged patients: Negligence in intentional learning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **10**, 79 (1988).
195. Luria, A.R. & Homskaya, E. Disturbance in the regulative role of speech with frontal lobe lesions. *The frontal granular cortex and behavior* 353–371 (1964).
196. Goldstein, K. Language and language disturbances; aphasic symptom complexes and their significance for medicine and theory of language. (1948).
197. Truelle, J.-L., Le Gall, D., Joseph, P.-A., Aubin, G. & others Movement disturbances following frontal lobe lesions: Qualitative analysis of gesture and motor programming. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology* (1995).
198. Levine, B. *et al.* The effects of focal and diffuse brain damage on strategy application: evidence from focal lesions, traumatic brain injury and normal aging. *JOURNAL-INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGICAL SOCIETY* **4**, 247–264 (1998).
199. Godefroy, O. & Rousseaux, M. Novel decision making in patients with prefrontal or posterior brain damage. *Neurology* **49**, 695–701 (1997).
200. Malva, C.D., Stuss, D., D'Alton, J. & Willmer, J. Capture errors and sequencing after frontal brain lesions. *Neuropsychologia* **31**, 363–372 (1993).
201. Morris, R.G., Miotto, E.C., Feigenbaum, J.D., Bullock, P. & Polkey, C.E. Planning ability after frontal and temporal lobe lesions in humans: The effects of selection equivocation and working memory load. *Cognitive Neuropsychology* **14**, 1007–1027 (1997).

202. Goel, V., Grafman, J., Tajik, J., Gana, S. & Danto, D. A study of the performance of patients with frontal lobe lesions in a financial planning task. *Brain* **120**, 1805–1822 (1997).
203. Carlin, D. *et al.* Planning impairments in frontal lobe dementia and frontal lobe lesion patients. *Neuropsychologia* **38**, 655–665 (2000).
204. Shallice, T. & Evans, M.E. The involvement of the frontal lobes in cognitive estimation. *Brain and Behaviour: Critical Concepts in Psychology* **4**, 1437 (2000).
205. Zangwill, O. Psychological deficits associated with frontal lobe lesions. *International Journal of Neurology* **5**, 395–402 (1966).
206. Eslinger, P., Grattan, L. & Geder, L. Impact of frontal lobe lesions on rehabilitation and recovery from acute brain injury. *NeuroRehabilitation* **5**, 85 (1995).
207. Bechara, A., Tranel, D. & Damasio, H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* **123**, 2189–2202 (2000).
208. Rolls, E.T., Hornak, J., Wade, D. & McGrath, J. Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **57**, 1518–1524 (1994).
209. Sarazin, M. *et al.* Clinicometabolic dissociation of cognitive functions and social behavior in frontal lobe lesions. *Neurology* **51**, 142–148 (1998).
210. Andrew, J. & Nathan, P. Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defaecation. *Brain* **87**, 233–262 (1964).
211. Sakakibara, R. *et al.* Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourology and Urodynamics* **27**, 507–510 (2008).
212. Groat, W.C. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *British journal of pharmacology* **147**, S25–S40 (2006).
213. Schuhmann, M.U. *et al.* The value of C-reactive protein in the management of shunt infections. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* **103**, 223–230 (2005).
214. Kiefer, M. & Eymann, R. Huge thrombosis as a consequence of VA-shunts. *Brain Edema XIV* 95–99 (2010).
215. Cage, T.A., Auguste, K.I., Wrench, M., Wu, Y.W. & Gupta, N. Self-reported functional outcome after surgical intervention in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Clinical Neuroscience* (2011).

216. Lavinio, A. *et al.* Magnetic field interactions in adjustable hydrocephalus shunts. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* **2**, 222–228 (2008).
217. Meier, U., Kiefer, M., Neumann, U. & Lemcke, J. On the optimal opening pressure of hydrostatic valves in cases of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective randomized study with 123 patients. *Brain Edema XIII* 358–363 (2006).
218. Jenner, P. & Olanow, C.W. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* **47**, 161S–170S (1996).
219. Simonian, N. & Coyle, J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annual review of pharmacology and toxicology* **36**, 83–106 (1996).
220. Evans, P. Free radicals in brain metabolism and pathology. *British Medical Bulletin* **49**, 577–587 (1993).
221. Hensley, K. *et al.* Mitochondrial alteration in aging and inflammation: a possible site of action of nitron-based free radical traps. *OXIDATIVE STRESS AND DISEASE* **2**, 311–326 (1999).
222. Floyd, R.A. Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)* **222**, 236–245 (1999).
223. Floyd, R.A. *et al.* Conditions influencing yield and analysis of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in oxidatively damaged DNA. *Analytical biochemistry* **188**, 155–158 (1990).
224. Stadtman, E.R. & others Protein oxidation and aging. *Science (New York, NY)* **257**, 1220 (1992).
225. Esterbauer, H., Schaur, R.J., Zollner, H. & others Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free radical biology & medicine* **11**, 81 (1991).
226. Roberts, L.J. & Morrow, J.D. Measurement of F₂-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radical Biology and Medicine* **28**, 505–513 (2000).
227. Takeda, A. Movement of zinc and its functional significance in the brain. *Brain research reviews* **34**, 137–148 (2000).
228. Lloyd, R.V., Hanna, P.M. & Mason, R.P. The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. *Free radical biology and medicine* **22**, 885–888 (1997).

229. Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C.J. & Telser, J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and cellular biochemistry* **266**, 37–56 (2004).
230. Brezova, V. *et al.* Role of radicals and singlet oxygen in photoactivated DNA cleavage by the anticancer drug camptothecin: an electron paramagnetic resonance study. *The Journal of Physical Chemistry B* **107**, 2415–2425 (2003).
231. Pan, Y.J. & Loo, G. Effect of copper deficiency on oxidative DNA damage in Jurkat T-lymphocytes. *Free Radical Biology and Medicine* **28**, 824–830 (2000).
232. Cookson, M.R. & Shaw, P.J. Oxidative stress and motor neurone disease. *Brain Pathology* **9**, 165–186 (1999).
233. Butterfield, D.A., Drake, J., Pocernich, C. & Castegna, A. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid β -peptide. *Trends in molecular medicine* **7**, 548–554 (2001).
234. Huang, X. *et al.* Cu (II) potentiation of Alzheimer A β neurotoxicity. *Journal of Biological Chemistry* **274**, 37111–37116 (1999).
235. Dikalov, S.I., Vitek, M.P. & Mason, R.P. Cupric-amyloid β peptide complex stimulates oxidation of ascorbate and generation of hydroxyl radical. *Free Radical Biology and Medicine* **36**, 340–347 (2004).
236. Rae, T., Schmidt, P., Pufahl, R., Culotta, V. & O'halloran, T. Undetectable intracellular free copper: the requirement of a copper chaperone for superoxide dismutase. *Science* **284**, 805–808 (1999).
237. Halliwell, B. Antioxidants: the basics-what they are and how to evaluate them. *Advances in pharmacology* **38**, 3–20 (1996).
238. Shohami, E., Beit-Yannai, E., Horowitz, M. & Kohen, R. Oxidative stress in closed-head injury: brain antioxidant capacity as an indicator of functional outcome. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **17**, 1007–1019 (1997).
239. Bray, T.M., Bettger, W.J. & others The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free radical biology & medicine* **8**, 281 (1990).
240. Bush, A.I. Copper, zinc, and the metallobiology of Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* **17**, 147–150 (2003).
241. Rose, B.D., Post, T.W. & Narins, R. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. **4**, (McGraw-Hill New York: 1994).
242. Goldberger, E. *A primer of water, electrolyte and acid-base syndromes*. (Lea & Febiger: 1965).

243. Grémy, F. & Pages, J.C. *Eléments de biophysique et de physique médicale*. (Flammarion: 1966).
244. Shutskaya, Z.V., Shakhmatova, E., Kuznetsova, A. & Natochin, Y.V. The role of the kidneys in the regulation of osmolality and concentrations of cations in the blood serum in hyperglycemia. *Human Physiology* **34**, 601–607 (2008).
245. Pasantes-Morales, H., Lezama, R.A., Ramos-Mandujano, G. & Tuz, K.L. Mechanisms of cell volume regulation in hypo-osmolality. *The American journal of medicine* **119**, S4–S11 (2006).
246. Kiil, F. Kinetic model of osmosis through semipermeable and solute-permeable membranes. *Acta physiologica scandinavica* **177**, 107–117 (2003).
247. Campbell, I. Osmolarity and partitioning of fluids. *Surgery (Oxford)* **22**, 48c–48e (2004).
248. Lord, R. Osmosis, osmometry, and osmoregulation. *Postgraduate medical journal* **75**, 67–73 (1999).
249. GÜNDÜZ, G., Gündüz, F., Yücel, İ. & Sentürk, Ü.K. Levels of zinc and magnesium in senile and diabetic senile cataractous lenses. *Biological trace element research* **95**, 107–112 (2003).
250. Cath, T.Y., Childress, A.E. & Elimelech, M. Forward osmosis: Principles, applications, and recent developments. *Journal of Membrane Science* **281**, 70–87 (2006).
251. Granda, T., Velasco, A. & Rausch, A. Variations and interrelation between vasopressin and plasma osmolality in diabetic rats with insulin treatment. *Life sciences* **63**, 1305–1313 (1998).
252. Arnett, J.A. & Labovitz, S.S. Effect of physical layout in performance of the Trail Making Test. *Psychological assessment* **7**, 220 (1995).
253. Spreen, O. & Strauss, E. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. (Oxford University Press, USA: 1998).
254. Botvinick, M.M., Cohen, J.D. & Carter, C.S. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in cognitive sciences* **8**, 539–546 (2004).
255. Shulman, K.I., Pushkar Gold, D., Cohen, C.A. & Zuccherro, C.A. Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* **8**, 487–496 (1993).
256. Shin, M.-S., Park, S.-Y., Park, S.-R., Seol, S.-H. & Kwon, J.S. Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth complex figure test. *Nature protocols*

- 1, 892–899 (2006).
257. Kaplan, E., Goodglass, H., Weintraub, S. & others Boston naming test. (1983).
 258. McCarthy, G., Puce, A., Gore, J.C. & Allison, T. Face-specific processing in the human fusiform gyrus. *Journal of Cognitive Neuroscience* **9**, 605–610 (1997).
 259. Derogatis, L.R. & Savitz, K.L. The SCL-90-R and Brief Symptom Inventory (BSI) in primary care. (2000).
 260. Blomsterwall, E., Bilting, M., Stephensen, H., Wikkels, C. & others Gait abnormality is not the only motor disturbance in normal pressure hydrocephalus. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine* **27**, 205 (1995).
 261. Dumarey, N.E., Massager, N., Laureys, S. & Goldman, S. Voxel-based assessment of spinal tap test-induced regional cerebral blood flow changes in normal pressure hydrocephalus. *Nuclear medicine communications* **26**, 757–763 (2005).
 262. Arbuthnott, K. & Frank, J. Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **22**, 518–528 (2000).
 263. Van Lancker, D. The neurology of proverbs. *Behavioural Neurology* (1990).
 264. Butler, R.W., Rorsman, I., Hill, J.M. & Tuma, R. The effects of frontal brain impairment on fluency: Simple and complex paradigms. *Neuropsychology* **7**, 519 (1993).
 265. Ranganath, C., Johnson, M.K., D'Esposito, M. & others Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. *Neuropsychologia* **41**, 378–389 (2003).