

NÖRON FONKSİYONUNA EŞLİK EDEN BÖLGESEL KAN AKIMI DEĞİŞİKLİKLERİ (VASONEURONAL COUPLING); TRANSKRANYAL DOOPLER SONOGRAFİ ÇALIŞMASI, KISIM I.

Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Nöron fonksiyonuna, metabolik gereksinmeye bağlı olarak bölgesel kan akımında artış eşlik eder. Buna vasoneuronal coupling denir. Bu kan akımı artışını gösterebilen single photon emission computerised tomography (SPECT), fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları yanı sıra, transkranyal Doppler (TCD) de son yıllarda giderek artan önemi ile kullanım alanına girmiştir. Oksipital loplari büyük oranda besleyen her iki arka serebral arterde (PCA) görsel uyarı sonucu oluşan kan akım değişikliklerini TCD ile göstermeyi amaçlayan çalışmamızda genç yaş grubunda olan 40 denek (19 erkek, 21 kadın) incelendi. Tüm deneklerde, görsel uyarı sonucunda her iki PCA'da benzer oranda kan akım artışı (ortalama, %; 32.12 ± 1.80 ve 35.76 ± 1.99 , sırasıyla sol ve sağ taraf) oluştu. Bu artış cinsler arasında farklı değildi. Sonuç olarak TCD nöronal metabolik gereksinmeye bağlı olarak oluşan bölgesel kan akımının artışının belirlenmesinde kullanılabilecek uygun bir yöntemdir.

Anahtar Sözcükler: Nöron fonksiyonu, bölgesel serebral kan akımı, transkranyal Doppler, görsel uyarı, nöron-damar bağlantısı.

NEURONAL FUNCTION COUPLED WITH REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW CHANGES (VASONEURONAL COUPLING); A STUDY OF TRANSCRANIAL DOOPLER SONOGRAPHY, PART I.

Neuronal function is coupled with increased regional cerebral blood flow (rCBF) related to metabolic demand, so-called vasoneuronal coupling. Aside from single photon emission computerised tomography (SPECT), functional magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET), which are capable to disclose the increased rCBF, transcranial Doppler (TCD) has been used for last ten years with increasing significance. We aimed to show the rCBF changes at bilateral PCA's, which are supplied to the majority of the occipital lobes, with visual stimulation using transcranial Doppler (TCD). In our study group, which includes 40 young control subjects (19 male, 21 female), we disclosed that there were similar rCBF increase at bilateral PCA's (mean, %; 32.12 ± 1.80 and 35.76 ± 1.99 , left and right side respectively) during visual stimulation. This rCBF increase is not different between male and female subjects. As a result of this study, TCD is a suitable technical method for the evaluation of vasoneuronal coupling.

Key Words: Nöronal fonction, regional cerebral blood flow, transcranial Doppler, visual stimulation, vasonuronal coupling.

GİRİŞ

Santral sinir sisteminde her hangi bir işlev yürütülürken, bölgesel kan akım miktarı işlevin özelliklerine göre artar. Buna vasoneuronal coupling denir. Birincil olarak sinir hücresinin metabolik gereksiniminden kaynaklanan bu durum günümüze kadar çeşitli teknikler ile ölçülmüştür. Bunların arasında single photon emission computerised tomography (SPECT), fonksiyonel magnetik rezonans imaging (MRI) ve pozitron emisyon tomography (PET) bu ölçümler için standart teknikler olarak kullanılmalarına karşın, pahalı olmaları, kolay ulaşılabilir olmamaları, dışarıdan verilecek maddeye bağımlı olmaları, tekrarlanabilirliklerinin düşük olması, uygulama sürelerinin uzun olması ve bu sürede ileri derecede hasta uyumunun gerekliliği gibi olumsuz yönleri bulunmaktadır (1-3). Buna karşın transkranyal Doppler sonografi (TCD) kolay uygulanabilen, girişimsel olmayan, ucuz, tekrarlanabilir, kısa süreli yeni bir yöntemdir (4). Biz, sağlıklı gönüllülerde görsel uyarı vererek oksipital bölgedeki göreceli kan akım değişikliklerini TCD tekniğini kullanarak belirlemeyi amaçladık.

rCBF	: Bölgesel serebral kan akımı
SPECT	: Single photon emission computerised tomography
MRI	: Magnetik rezonans görüntüleme
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
TCD	: Transkranyal Doppler
PCA	: Posterior serebral arter

GEREÇ ve YÖNTEM

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde okuyan öğrencilerden 19 erkek (ort, SH; 24.39 ± 0.55 yıl), 20 kadın (ort, SH; 22.89 ± 0.52 yıl) gönüllü olarak başvurup belirlendi. Olguların biri her iki elini, diğerleri sağ elini kullanmakta idi. Bu örneklemin seçilmesindeki amaç, ölçümlerin sistemik hastalıklardan etkilenmesini en aza indirmekti. Genel fizik ve nörolojik muayene, sınırlı kan ve idrar tetkikleri, gerekli görülenlere uygulanan elektroensefalografi (EEG) ve beyin tomografisinden (BT) sonra hiç bir yakınması ve bulgusu olmayan kişiler inceleme için seçildiler. Kendilerine işlem hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilerek hepsinin oluru alındı. Kişiler yatar pozisyonda ve belirlenmiş kriterlere uygun olarak transkranyal Doppler (Multidop X, DWL

Elektronische Systeme GmbH) ile incelendi (5). Özetle, elastik kafa bandı ile 2 MHz'lik TCD probe'ları iki taraflı temporal kemik üzerine yerleştirildi; Temporal kemik üzerinden (güç=100, sample volum=13, gain=8) 60-70 mm derinlikte, her iki PCA'nın ikinci parçası bulundu ve probe'lar sabitlendi. Gözler kapalı iken 20 saniye ve peşinden gözler açık ve hareketli-renkli objeleri takip ederken 20 saniye olmak üzere peşisıra 10 kez işlem tekrarlandı ve bilgisayara kaydedildi. Dönen bir silindir üzerinde 2-3 cm boyutlarında renkli objeler aralıklı olarak yer alıyordu. Kişilerden, her göz açma siklus döneminde bu objelerden bir veya daha fazlasını araması ve toplam sayısını aklında tutması istendi.

Probe ile, incelenen damardaki kan akım yönü arasındaki açı her uygulama sırasında ve uygulanan kişilerdeki damarın değişkenliğine bağlı olarak büyük oranda değişebileceği ve mutlak kan akım hızı değerleri yanıltıcı olabileceğinden, elde edilen veriler formüle edilerek göreceli kan akım hızı artışları elde edildi. Göreceli serebral kan akım hızı, Gosling'in pulsatilete indexine benzer şekilde hesaplandı (6). Buna göre, uyarı sırasında elde edilen en yüksek kan akım hızından, gözler kapalı iken elde edilen en düşük kan akım hızı çıkarıldıktan sonra elde edilen değer, tüm işlem sırasında elde edilen ortalama kan akım hızına bölündü. İstatistiksel analizde grup ortalamalarını karşılaştırmak için eşleşmemiş t testi, grup içi homojenite için one-way ANOVA testleri kullanıldı, ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Olguların görsel uyarı sonuçlarının cinslere göre dağılımlarını incelediğimizde; erkeklerde ortalama kan akım hızları 42.84 ± 1.36 ve 44.44 ± 1.55 cm/s, en yüksek kan akım hızları 49.81 ± 1.87 ve 52.79 ± 2.26 cm/s, en düşük kan akım hızları 35.93 ± 1.13 ve 36.03 ± 1.10 cm/s, göreceli kan akım hızı artışları % 31.92 ± 2.94 ve 36.83 ± 2.72 (sırasıyla sol ve sağ) olarak elde edilmiştir. Kadınlarda ise bu değerler 49.45 ± 1.58 ve 50.79 ± 1.92 cm/s, 57.47 ± 1.93 ve 59.74 ± 2.40 cm/s, 41.48 ± 1.46 ve 42.07 ± 1.76 cm/s, % 32.30 ± 2.24 ve 34.79 ± 2.93 şeklindedir (Tablo I). Kadınlarda bu değerler daha yüksek çıkmasına karşın istatistiksel farklılık gösterilememiştir. Ayrıca, hem erkek hem de kadınlarda, sağ taraf da elde edilen değerler sola göre daha yüksek bulunmuştur, ancak istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Tablo I: Olguların görsel uyarı cevaplarının cinslere göre dağılımı.

	Erkek (n=19)		Kadın (n=21)	
	Sol taraf	Sağ taraf	Sol taraf	Sağ taraf
Ortalama kan akım hızı (cm/s)				
ortalama±standart hata,	42.84±3.6	44.±1.55	49.45±5.8	50.79±1.92
%95 confidence intervals	38.58-47.11	40.52-48.37	44.44±1.55	45.92-55.65
En yüksek kan akım hızı (cm/s)				
ortalama±standart hata,	49.81±1.87	52.79±2.26	57.47±1.93	59.74±2.40
%95 confidence intervals	44.51-55.11	48.05-57.53	51.99±2.95	54.71-64.78
En düşük kan akım hızı (cm/s)				
ortalama±standart hata,	35.93±1.13	36.03±1.10	41.48±1.46	42.07±1.76
%95 confidence intervals	32.59-39.28	32.92-39.15	37.16-45.80	37.07-47.06
Göreceli kan akım hızı artışı (%)				
ortalama±standart hata,	31.92±2.94	36.83±2.72	32.30±2.24	34.79±2.93
%95 confidence intervals	31.61-32.22	35.45-38.22	32.06-32.54	33.30-36.26

Bütün olguları cinslere göre ayırmadan değerlendirdiğimizde; ortalama kan akım hızları 46.31 ± 1.17 ve 47.78 ± 1.33 cm/s, en yüksek kan akım hızları 53.83 ± 1.46 ve 56.44 ± 1.72 cm/s, en düşük kan akım hızları 38.85 ± 1.02 ve 39.20 ± 1.15 , göreceli kan akım hızı artışları % 32.12 ± 1.80 ve 35.76 ± 1.99 olarak bulunmuştur. Toplam değerler içinde de sağ tarafta elde edilen değerler sola göre daha yüksek olmasına karşın istatistiksel anlamlılık göstermemiştir (Tablo II).

Tablo II: Toplam görsel uyarı cevapları.

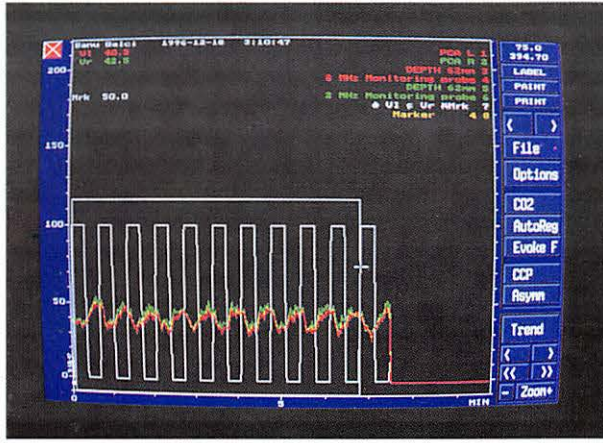
	Toplam (n=40)	
	Sol taraf	Sağ taraf
Ortalama kan akım hızı (cm/s)		
ortalama±standart hata,	46.31±1.17	47.78±1.33
%95 confidence intervals	45.35-47.28	46.67-48.88
En yüksek kan akım hızı (cm/s)		
ortalama±standart hata,	53.83±1.46	56.44±1.72
%95 confidence intervals	52.14-55.52	54.45-58.43
En düşük kan akım hızı (cm/s)		
ortalama±standart hata,	38.85±1.02	39.20±1.15
%95 confidence intervals	38.61-39.08	38.94-39.46
Göreceli kan akım hızı artışı (%)		
ortalama±standart hata,	32.12±1.80	35.76±1.99
%95 confidence intervals	29.67-34.56	33.06-38.46

Tablo III: Görsel uyarı cevaplarının kişiler arası değişkenliği.

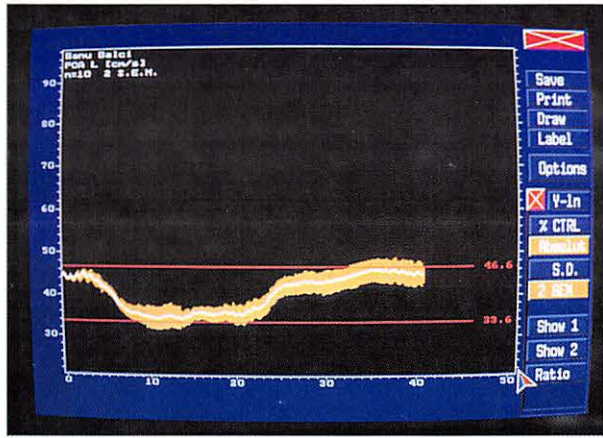
	-p değeri
Sol taraf ortalama kan akım hızı	0,003
Sol taraf en yüksek kan akım hızı	0,007
Sol taraf en düşük kan akım hızı	0,005
Sol taraf göreceli kan akım hızı artışı	0,917
Sağ taraf ortalama kan akım hızı	0,015
Sağ taraf en yüksek kan akım hızı	0,043
Sağ taraf en düşük kan akım hızı	0,007
Sağ taraf göreceli kan akım hızı artışı	0,614

İşlemin sonuçlarına ilişkin görsel veriler grafik 1,2 ve 3'de gösterilmiştir.

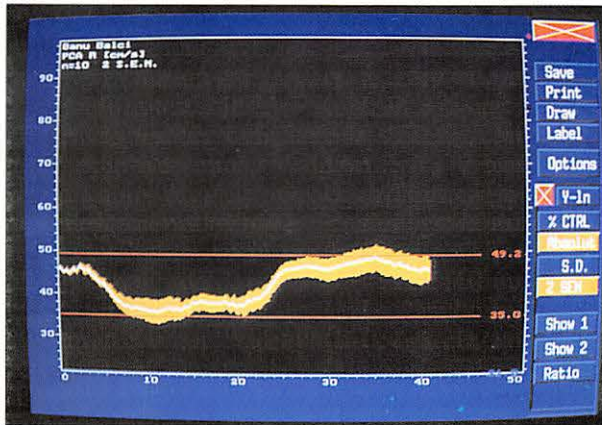
TARTIŞMA



Grafik 1: Bir bireyde görsel uyarı sırasında her iki PCA'da eşzamanlı gözlenen kan akım hızlarının dalga formunda görünümü. 10 siklus boyunca elde edilen veriler işaretlenmiştir.



Grafik 2: Bir bireyde sol PCA'da görsel uyarı işlemi boyunca elde edilen verilerin çizgi şeklinde grafiği (ortalama ve 2 standart hata).



Grafik 3: Bir bireyde sağ PCA'da görsel uyarı işlemi boyunca elde edilen verilerin çizgi şeklinde grafiği (ortalama ve 2 standart hata).

Dışarıdan veya içeriden gelen uyarılar karşısında ilgili serebral kortekste yer alan sinir hücreleri aktive olurlar. Bu aktivasyon sinir hücresi membranının depolarize olması ile gerçekleşir. Depolarize olan sinir hücresinden hücre dışı aralığa K^+ iyonu çıkar ve bu iyon sinir hücresinin çevresinde yer alan astrositler tarafından alınır. Astrositler aldıkları K^+ iyonunu bağlantıda oldukları diğer astrositlere ve kan damarlarının lümenine aktarırlar. Bu iyon alışverişi ve özellikle K^+ iyonu hem sinir hücrelerinin de- ve repolarize olmaları, hem de bölgesel kan damarlarının, sinir hücresinin gerek duyduğu oksijen ve glukoz'u bölgeye ulaştırmak amacı ile daralma ve genişlemeleri (serebral otonöregülasyon) için gereklidir (7). Serebrovasküler yataktaki değişiklikler küçük kortikal rezistans damarlar ile sınırlı olarak kabul edilirse, beyin tabanındaki büyük arterlerde kan akım hızı ile kan hacmi arasında linear bir ilişki izlenir (8). Bu geniş bazal serebral arterlerdeki çap değişimlerinin ihmal edilebilir düzeyde olduğu ve kan akım hızı değişikliklerinin kan hacim değişikliklerini yansıttığı TCD çalışmaları ile de gösterilmiştir (8,9).

Sinir hücresi, astrositler veya bölgesel damarlarda var olan bir bozukluk, sinir ve damar iletişimde aksamalara neden olacaktır. Ayrıca ateroskleroz, yüksek tansiyon, diabetes mellitus, kalp yetmezliği gibi sistemik hastalıklar klinik olarak nörolojik belirti ve bulgu vermeseler bile serebral otonöregülasyonda ölçülebilen düzeyde bozukluklara neden olabilecektir.

Beyine ulaşan uyarıya bağlı olarak bölgesel kan akım artışı da farklı olmaktadır. Yalnızca göz kapalı ve göz açık iken yapılan ölçümlerde, oksipital korteks'de sınırlı bir alan aktive olurken (Aaslid 4; $16.4 \pm 1.5\%$), renkli ve hareketli objeleri takip etme işlemi hem oksipital kortekste hem de subkortikal assosiyasyon alanlarının aktive olmasına neden olacağından, bölgedeki metabolik gereksinim daha da artacak ve buna paralel olarak bölgesel kan akımındaki artış daha fazla olacaktır (Sitzer ve ark 6; 30.4 ± 6.4). Daha geniş serebral bölümü uyarmaya yönelik olan bu yöntem ile, sadece kortikal uyarı ile ortaya çıkarılamayan ve kompense edilebilen otonöregülasyon bozukluklarının gösterilmesi de mümkün olabilmektedir.

Bu amaçla, hasta uyumunun daha az gerekli olduğu teknikler de uygulanmaktadır. Örneğin, gözler kapalı iken sabit veya giderek artan frekanslarda fotik uyarı verilerek yapılan çalışmalar vardır (10,11). Bu çalışmalar sonucunda ortaya çıkan bölgesel kan akım değişiklikleri yalnızca göz açma ve kapama işlemiyle olduğundan daha fazla olmakla birlikte (Conrad

ve Klingel 10; $30.9 \pm 7.2\%$, Gomez ve ark 11; $30.6 \pm 9.7\%$), burada yalnızca uyarının şiddeti değişmekte, uyarılan alan yine kortikal bölge ile sınırlı kalmaktadır. Renkli ve hareketli objeler ile yapılan incelemeler ise nöronal işlevlere eşlik eden bölgesel kan akımı değişiklikleri hakkında daha detaylı bilgiler verebilmektedir.

Çalışmamızda göreceli kan akım artışları (32.12 ± 1.80 ve 35.76 ± 1.99 , sırasıyla sol ve sağ taraf), önceki çalışmaların sonuçlarından biraz daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedenleri olarak, çalışmamızın sınırlı bir yaş grubunda yapılmış olmasını ve görsel uyarı yöntemimiz ile daha fazla kan akım artışı elde etmemizi sayabiliriz. Sağlam ve genç bireylerden oluşan grubumuzda göreceli kan akım artışlarının etkilenebileceği sistemik hastalık olmaması da sonuçların yüksek çıkmasına neden olan başka bir faktördür. Bu nedenle yüksek olan kan akım hızı verilerimiz genel popülasyon verilerini yansıtmamaktadır ve referans verileri olarak da ileri sürülmemiştir.

Çalışmamıza katılan gönüllülerin biri hariç hepsi sağ elini kullanmakta idi. Genel olarak el kullanım baskınlığı ile gözün baskınlığının aynı hemisferde yer aldığı bilinmektedir. Gerek cinsler arası, gerekse toplam olarak sonuçlarımız, sağ hemisferde sola göre daha yüksek artışlar göstermiş olmasına karşın, el kullanım baskınlığı ile anlamlı korelasyon göstermemiştir.

Çalışmaya katılan kişilerin görsel uyarı ile oluşturulan mutlak kan akımı sonuçları arasında belirgin oranda farklılıklar bulunmuştur. Bunun en önemli nedeni ölçüm yapılan probe ile her bir kişinin ölçülen damarları arasında farklı açılar olmasıdır. Bu açı farklılığı testin uygulandığı kişideki damarlar olan PCA'ların değişken yerleşiminden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle mutlak değerler tam anlamı ile gerçek değerleri yansıtmamış olmaktadır. Ancak elde edilen değerler ile oluşturulan indeksler (Gosling pulsatile indexi gibi), işlem süresinde probe yerinden oynatılmadığı için bu açı farklılığından etkilenmemektedirler. Bunun sonucu olarak da

kişiler arasında göreceli kan akım değişiklikleri homojen bir dağılım göstermiştir.

Sonuç olarak, görsel uyarı ile oksipital lobda, kortikal ve subkortikal merkezlerin aktive olmasına paralel olarak, metabolik gereksinimin arttığını ve bu artışın, oksipital lobları büyük oranda besleyen PCA'lerin kan akımlarında belirgin bir artışa neden olduğunu, yine kan akımındaki bu artışın sol ve sağ oksipital loblar ile cinsler arasında farklılık göstermediğini, girişimsel olmayan-kolay uygulanabilir-tekrarlanabilir bir yöntem olan TCD ile belirledik.

KAYNAKLAR

1. Mora BN, Carman GJ, Allman JM. In vivo functional localization of the human visual cortex using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Trends Neurosci.* 1989;12:282-284.
2. Connely A, Jackson GD, Frackowiak RSJ, Belliveau JW, Vargha-Khadem F, Gadian DG. Functional mapping of activated human primary cortex with a clinical MR imaging system. *Radiology.* 1993;188:125-130.
3. Woods SW, Hegeman IM, Zupal IG, Krystal JH, Koster K, Smith EO, Henniger GR, Hoffer PB. Visual stimulation increases Tc-99m-HMPAO distribution in human visual cortex. *J Nucl Med.* 1991;32:210-215.
4. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of human cerebral circulation. *Stroke.* 1987;18:771-775.
5. Fujioka KA, Douville CM. Anatomy and freehand techniques. In: Newell DW, Aaslid R. Eds. *Transcranial Doppler*. New York, NY; Raven Press Publishers; 1992:57-66.
6. Sitzer M, Diehl RR, Hennerici M. Visually evoked cerebral blood flow response. *J Neuroimaging.* 1992;2:65-70.
7. Paulson OB, Newman EA. Does the release of potassium from astrocyte endfeet regulate cerebral blood flow? *Science.* 1987;237:896-898.
8. Kirkham FJ, Padayachee TS, Parsons S, Scargant LS, House FR, Gosling RG. Transcranial measurement of blood velocities in the basal cerebral arteries using pulsed Doppler ultrasound: velocity as an index of flow. *Ultrasound Med Biol.* 1986;12:15-21.
9. Bishop CCR, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke.* 1986;17:913-915.
10. Conrad B, Klingelhöfer J. Dynamics of regional cerebral blood flow for various visual stimuli. *Exp Brain Res.* 1989;77:437-441.
11. Gomez SM, Gomez Cr, Hall IS. Transcranial Doppler ultrasonographic assessment of intermittent light stimulation at different frequencies. *Stroke.* 1990;21:1746-1748.