

OLGU SUNUMU

CASE REPORT

**KRONİK BİLİNÇ BOZUKLUĞU AYIRICI TANISINDA FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİNİN YERİ**

Halil ÖNDER*, Ethem Murat ARSAVA*, Demet Funda BAŞ, Kader KARLI OĞUZ***,
Mehmet Akif TOPÇUOĞLU***

***Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA**

****Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR**

*****Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, ANKARA**

ÖZET

Akut dönem sonrası göz açma yanıtı geri dönen ama kooperasyon sağlamamayan olgularda (persistan) vejetatif durum (PVD), minimal bilinçlilik durumu (MBD) veya mezensefalik "locked-in" sendromu (LİS) gibi farklı tanıların sadece klinik bulgular temelinde konulması son derece zordur. Bu tanımlamalar prognoz ve tedavi seçimi konusunda son derece kritiktir. Sadece stimulus verilerek elde edilen pasif veya aktivite gerçekleştirerek yapılan aktif fonksiyonel manyetik görüntüleme (fMRG) ile istirahat fMRG bu amaçla kullanılabilir. Bu makalede klinik bulguları ile PVD, LİS ve MBD ayırımı yapılamayan üç olguya fMRG desteği ile pontomezensefalik infarkta bağlı LİS, pontin hemorajiye bağlı PVD ve global serebral iskemiye bağlı MBD tanıları konulmuş; bu tekniğin nöroyoğun bakım ve nörovasküler hastalıklar pratiğindeki önemi tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Vejetatif durum, minimal bilinçlilik durumu.

**UTILITY OF FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING TECHNIQUES IN THE DIAGNOSIS OF
CHRONIC CONSCIOUSNESS DISORDERS**

ABSTRACT

Diagnosis of (persistent) vegetative state (PVS), minimally consciousness state (MCS) or mesencephalic "locked-in" syndrome (LIS) is challenging resting only on clinical grounds in cases awakening from acute comatose states with eye opening but no consistent cooperativeness. These descriptions are of uttermost critical importance in terms of prognosis declaration and treatment level selection. Stimulus-evoked and task-evoked functional magnetic resonance imaging (fMRI) or resting state fMRI can be used for this purpose. Three cases, in whom convincing discrimination of PVS, LIS and MCS was impossible to be clinically attained are herein presented and discussed. For the sake of fMRI technology, diagnoses of LIS connected to pontomesencephalic infarction, PVD due to pontine hemorrhage and MBD from global cerebral ischemia could be insured. Utility of fMRI in the neurocritical care and neurovascular disease practices is briefly presented.

Key Words: Vegetative state, minimal consciousness state.

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara.

Tel: 0312 305 18 06 **E-posta:** matopcuoglu@yahoo.com

Geliş Tarihi: 04.06.2015 **Kabul Tarihi:** 17.08.2015

Received: 04.06.2015 **Accepted:** 17.08.2015

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Önder H, Arsa E. M, Baş D. F, Karlı Oğuz K, Topçuoğlu M. Kronik bilinç bozukluğu ayırıcı tanısında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinin yeri. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2016; 22(2): 78-82 doi: 10.5505/tbdhd.2016.96168.

GİRİŞ

Kronik bilinç bozuklukları kapsamında persistan vejetatif durum (PVD), uyanık cevapsızlık sendromu (UCS) ile minimal bilinçlilik durumu (MBD), ve bunların ayırıcı tanısında da "Locked-in" sendromu (LİS) incelenir. Akut vasküler olayın ertesinde gözlerini açan ama yanıtızsızlığı devam eden hastalarda prognoz ve tedavide bu tanımlamaların hangisinin hasta için geçerli olduğu son derece önemlidir (1). Çünkü bu hem daha uzun dönemde düzelme olasılığının en önemli tanımlayıcısıdır, hem de hastanın rehabilitasyonu dahil tedavisinin ve bazı ülkelerde tüm yaklaşımın derecesini belirleyen ana unsurlardan biridir (2). Ancak bu sendromların ayırımı klinik zeminde her zaman mümkün olamamaktadır (3).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) bu ayırımı ve kronik bilinç bozukluklarının kategorizasyonunda kullanılabilir (4). Bu amaçla görev temelli (görev ile uyarılan; "task-evoked"; "task-positive") veya stimulus temelli (pasif; stimulus ile uyarılan; "stimulus evoked"; "task-negative") paradigmalardan yararlanarak fMRG çalışılabilir. Diğer bir yöntem istirahat ("resting state") fMRG olup, herhangi bir aktif görev veya uyarı altında olmadan ama uyanık durumdaki kişilerde beynin istirahat modu (İngilizcesi "default mode network: DMN") konnektivitesinin saptanmasına dayanır (5).

Bu makalede global serebral iskemi, beyin sapı infarktı ve kanaması şeklinde üç farklı serebrovasküler olay sonucu koma tablosu ile başvuran ve subakut dönemde gözünü açan ama koopere olmayan üç olguda tanının PVD, MBD ve LİS olarak kategorize edilebilmesi açısından fMRG'nin konumu örneklendirilmiş ve tartışılmıştır.

Bu olguların tümü 3 Tesla manyetik alan gücünde bir MR cihazında (Trio, Tim, Siemens) 8 kanallı kafa sargısı ile incelenmiştir (Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi, Bilkent, Ankara, Türkiye).

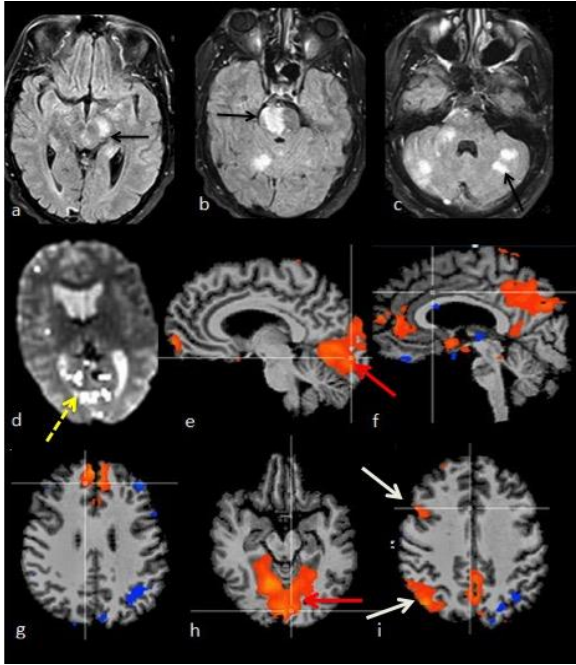
OLGU SUNUMLARI

OLGU 1 ("Locked-in plus" sendromu): Çocukluk yıllarına geçirilmiş akut romatizmal ateş nedeni ile penisilin profilaksisi öyküsü olan ve bir dönem hipertansiyon tedavisi almış olan 38 yaşında erkek hasta ani gelişen sol taraflı kuvvetsizlik şikayeti ile farklı bir merkeze başvurmuş, burada çekilen

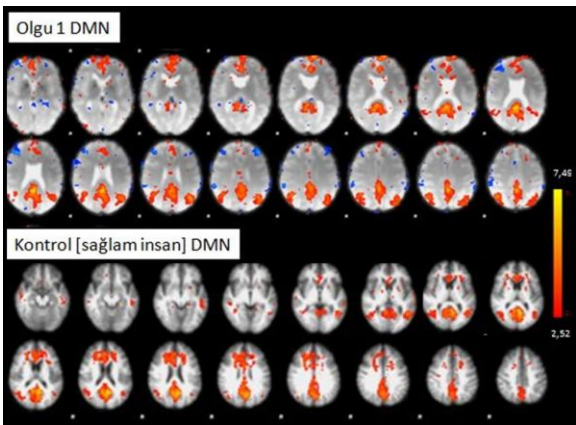
kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de sağ ve sol serebellar, ve sağ pontomezensefalik bölgede infarkt saptanmıştır. Antikoagulan tedavi altında parezisi artan ve bilinç durumu gerileyen hasta semptomların başlangıcından 5 gün sonra yakınlarının isteği ile merkezimize devir alınmıştır. Hava yolunu koruyamama ve aspirasyon nedeni ile invazif mekanik ventilasyon ile izlenen kuadriplejik hastanın spontan göz açıp kapama yanıtı olup, pupillalar bilateral olarak ışığa reaktif idi. Refleks veya volunter göz hareketi ise bulunmamakta idi. Hastanın merkezimizde yapılan MRG'sinde çok seviyeli vertebrobaziler dolaşım infarktları olduğu tespit edildi. Sol tarafta serebral pedinküler ve sağ tarafta da hemipontin yerleşimli infarktların klinikte baş rolü oynadığı düşünüldü (siyah ince oklar, Resim 1 a, b, c). Hastanın zamanla gözlerini açarak objelere bakabilme şeklinde iyileşmesi oldu. Ancak evet/hayır sorularına göz kırpması ile yanıt veremiyordu. Her zaman olmamakla birlikte bazı muayenelerde vertikal olarak özellikle yukarı doğru görsel takip yapabildiği görüldü. Klinik olarak PVD ön planda düşünülmemekle birlikte MBD ve LİS (parsiyel mezensefalik form) arasında ayırım ikna edici şekilde yapılamadı. Bu nedenle planlanan fMRG'de görsel uyaran ile peri-kalkarin alanda (kesik sarı oklar Resim 1d) ve sesli uyaran ile temporal kortekste aktivasyon görüldü. İstirahat fMRG çalışmasında hafıza, frontoparietal asosiyatif (beyaz oklar, Resim 1i) ve primer/sekonder görsel şebekelerin (kırmızı oklar Resim 1e, h) fonksiyonel oldukları tespit edildi (Resim 1 e,f,g,h,i). Hastada saptanan DMN konnektivitesi normal popülasyona yakın derecedeydi (Resim 2). Bu incelemeler mezensefalik-LİS'i telkin ettiği için ailesi bilgilendirildi, uzun dönem tedavi ve izlem planı detaylı olarak yapıldıktan sonra hasta taburcu edildi. Bir yıl sonraki poliklinik takiplerinde hastanın kooperasyon seviyesinin iyileştiği ve klasik LiS tanısına yaklaştığı görüldü ancak bu dönemde MRG çalışması yapılmadı.

OLGU 2 (Persistan vejetatif durum):

Hipertansiyon öyküsü olan 54 yaşında erkek hasta gözlerde sabit bir noktaya bakma sonrası senkop ve ardından da uyandırılmama tablosuyla hastanemize getirildi. Gelişinde Glasgow koma skoru 3 olan hasta derin koma tablosunda idi ve refleks göz hareketleri çıkarılamıyordu. Görüntülemelerde pontomezensefalik masif hematoma (siyah oklar, Resim 3 a,b,c) tespit edilen

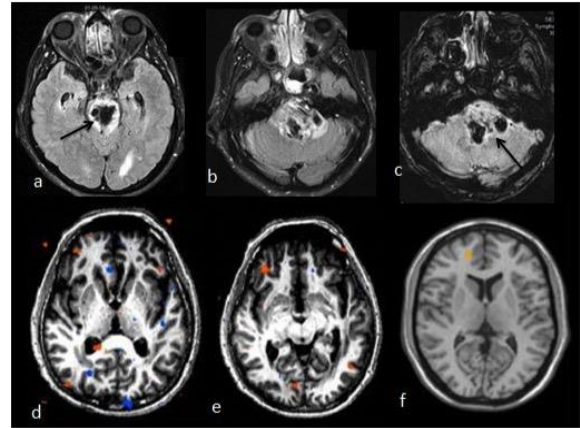


Resim 1 a,b,c. Çok seviyeli vertebro baziler infarktlar: Klinik sendromdan sağ hemipontin ve sol anterolateral mezensefalik infarkt sorumludur (siyah oklar). **d.** Görsel uyarın ile fMRG'de bilateral perikalkarin aktivite (kesintili sarı ok); **e,h.** fMRG'de vizuel kortikal aktivite (kırmızı oklar); **f,g,i.** Frontoparietal asosiyasyon korteksinde aktivite (beyaz oklar, i) (Kısaltma ve detaylar için metne bakınız-Olgu1).



Resim 2. LiS ve kontrol olguların istirahat fMRG görüntülerinde ortaya çıkarılan DMN haritaları karşılaştırılması.

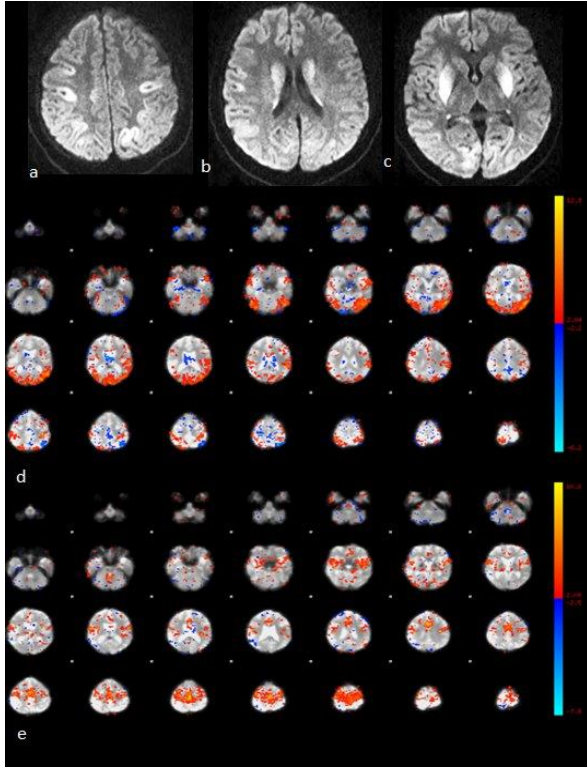
hasta nöroyoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon ile izlendi. Trakeotomi ve gastrostomi uygulandı. Zamanla spontan göz açıp kapayabilmeye başlayan hastanın bunu volunter olarak yapabiliyor olabileceği düşünüldü. Ancak ne göz kırpmaya ne de göz hareketi mevcuttu.



Resim 3 a,b,c. Pontomezensefalik kanama (FLAIR) (siyah oklar); **d, e.** İşitsel (d) ve görsel (e) stimulyasyon ile fMRG'de anlamlı BOLD sinyali izlenmiyor; **f.** İstirahat fMRG'de DMN aktivitesi belirlenmiyor. (Kısaltma ve detaylar için metne bakınız-Olgu 2).

Bu durumda yapılan fMRG (işitsel Resim 3d, görsel Resim 3e) ve DMN konnektivite (Resim 3f) çalışmalarında istatistiksel anlamlı BOLD aktivasyon sinyali saptanmadı. Bu görünüm ile PVD tanısı konularak uzun dönem bakım planı yapılarak aile bilgilendirildi.

OLGU 3 (Minimal bilinçlilik durumu): İdiopatik hipertrofik subaortik stenoz tanısı olan 21 yaşında kadın hasta, hastane dışı kardiyak arrest ile getirildiği acil ünitesinde yaklaşık 10 dakika süreli kardiyopulmoner resusitasyon ile spontan dolaşımı sağlandıktan sonra bilincinin düzelmemesi sebebiyle post-resusitasyon ensefalopati tanısı ile nöroyoğun bakım ünitemize devir alındı. Geliş Glasgow koma skoru 5 olarak değerlendirildi. Zamanla gözlerini spontan olarak açıp kapayabilmeye başlayan hastanın göz takibi olup olmadığı net değerlendirilememekle beraber sesli uyarının geldiği tarafa tekrarlayan şekilde yöneldiği sıklıkla görüldü. Difüzyon ağırlıklı incelemeler ağır post-resusitasyon ensefalopati ile uyumlu olacak şekilde yaygın hasarı dökümete etti (Resim 4a,b,c). fMRG'de vizuel, sensorimotor ve medial-temporal asosiyatif ağlarda aktivasyon saptanması ile istirahat fMRG'de DMN konnektivitesi kaydedilememesine karşın minimal bilinçlilik durumu ile uyumlu olarak kategorize edildi (Resim 4d,e). Hasta bu şekilde konservatif olarak izlenirken 1,5 ay sonra ağır ventilatör-ile ilişkili pnömoni ve takiben septik şok nedeni ile kaybedildi.



Resim 4 a,b,c. Difüz post-resusitasyon ensefalopati. Ortalama difüzyon haritasında yaygın kortikal, subkortikal ve bazal ganglia lezyonları. **d,e.** fMRG'de vizüel, sensoriomotor ve medial-temporal asosiyatif ağlarda aktivasyon.

TARTIŞMA

İstirahat fMRG'de LİS, PVD ve MBD'nin birbirinden farklı DMN fonksiyonel konnektivite paterni gösterdiği bildirilmiştir (5). Bu yöntemde 0,1 Hz'den daha yavaş nöronal koheran osilasyonların neden olduğu BOLD etkisi fluktuasyonu ölçülüp haritalanır. Normal şartlarda istirahatte prekuneus / posterior singulat korteks ile medial prefrontal korteks / ventral anterior singulat korteksi içeren DMN'de konnektivite yüksek ve devamlıdır. Bu bir task-negatif sistemdir ve "internal farkındalık" yani "kendinin farkında olmak" ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle fonksiyonel konnektivite seviyesi tonik değildir ve birçok dışarıdan ölçülemeyen veya anlaşılamayan "hayal kurmak" dahil çok çeşitli zihinsel faaliyetle değişmektedir. Fonksiyonel konnektivite temporal değişkenliğinin özellikle çok yavaş frekanslarda (0,023Hz'den az) peri-genual anterior ve posterior singulat korteste azalması bilinç durumu ile ilişkilendirilmiştir. Amaca yönelik hareket/aktivite esnasında ise

"dorsal dikkat sistemi" ve ilaveten dorsolateral ve ventrolateral prefrontal bölgeler, insüler korteks ve suplamenter motor alandan oluşan "task-pozitif network (TPN) veya Executive Control Network (ECN)" diye adlandırılan sistem aktive olmaktadır. Bu sistem DMN ile anti-korelasyon gösterir yani konnektivite birinde artarken diğerinde azalır. İstirahat halinde TPN/ECN çevreden gelen çok çeşitli stimulusların bilinçli algılanması ile tanımlanan "dışarı (çevre) hakkındaki farkındalık" seviyesini belirleyen sistemdir ve fMRG ile saptanır. LİS'de hem fMRG ile TPN/ECN aktivitesi hem de ifMRG ile belirlenen DMN konnektivite seviyesi normal kişilerdekine benzemektedir. LİS klinik olarak tanımlanabilir ve bu incelemelere gerek kalmaksızın sendromun tanısına varılabilir. Ancak klasik LİS aksine vertikal göz hareketleri ve göz kırpmasının da kaybedildiği rostral yerleşimli beyinsapı lezyonlarında "mezesefalik LİS" gelişmiş ise klinik değerlendirme ile tablo PVD'den ayırlamayabilir. Sunduğumuz olguda (Olgu-1) DMN normale yakın görsel ve işitsel yanıtlar dökümente edilebilmiştir.

MBD'da DMN fonksiyonel konnektivitesi normal kişilere göre belirgin derecede düşmüştür, ancak yine de PVD olan olgulardan yüksek seviyededir (2, 5). Özellikle DMN santral parçaları olan posterior singulat korteks ve peri-genual anterior singulat konnektivitesi travmatik MBD olgularında yüksek derecededir. Temporal variabilite MBD'da normale göre belirgin azalmış, ama yine de PVD'den yüksek seviyede devam etmektedir. MBD/PVD olgu grubunda DMN konnektivitesi tanısal ayrıma yardım edebilmesinin yanı sıra aynı zamanda prognostik değer taşır. Koma düzelme skalası (İngilizcesi: "Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)" ile pozitif korelasyonu olduğu gösterilmiştir (6).

MBD olgularında işitsel, görsel ve somatosensoryel stimülasyon ile elde olunan fMRG'de primer duysal korteksler dışında azalmış olmakla birlikte asosiyasyon kortekslerinde de aktivite görülür. Bu kortiko-kortikal fonksiyonel konnektivite PVD olgularından daha fazla ve ayırt ettiricidir (5). MBD'da anlamsız seslere göre emosyonel yükü olan sesler (kendi sesi veya otobiyografik olaylara dair ses veya mesajlar gibi) orta hat yapılarında (anterior ve posterior singulat korteksler) daha fazla alanda aktivite yaratır ve bu varsa prognoz daha iyidir (7). Mental imajinasyon paradigmasını öğrenebilen non-komünikatif

çoğu MBD ama bir kısmı PVD alt grubu olan UCS olgularında iletişim bile kurulabileceği iddia edilmiş ve bazı olgularda ikna edici şekilde de gösterilmiştir (8). Bu çok özel ve az sayıdaki hasta grubu daha sonra UCS olarak adlandırılmıştır.

PVD olgularında stimulus ile uyarılan task-negatif fMRG paterni azalmış olarak primer duyu kortekslerinde aktivite olması ve bunun dışında hiçbir aktivite saptanmamıştır. Bu hastalarda task-pozitif fMRG'de aktivite artışı izlenmez. İstirahat fMRG'de DMN fonksiyonel konnektivite LİS ve MBD'ye göre bariz azalmış olmakla birlikte kısmen devam edebilir (2).

Bu makalede yeni MRG yöntemlerinin vasküler nedenlere bağlı ancak klinik tablo ile kesin ismi konulamayan subakut/kronik bilinç bozukluklarının ayırıcı tanısında kullanımı üç örnek üzerinden ele alınmıştır. Tüm olgularda akut dönem sonrası spontan göz açıp kapama başlamış, ancak ağır ve klasik olmayan tablo içinde hastanın koopere olup olmadığını klinik olarak tam karar verilememiştir. Çok seviyeli posterior dolaşım infarktı olan ilk olguda sadece o da zaman zaman ortaya çıkarılabilen volunter vertikal göz takibi vardı. Bu hastada fMRG ve DMN ile normale yakın görünüm saptanınca LİS tanısına varıldı. Hastanın ilk yılın sonunda klasik LİS'e döndüğü tespit edildi. Masif pontin kanama sonucu koma ile gelen ikinci olgunun izleminde spontan göz açma kapamalarının başladığı dönemde bazı muayenelerde volunter göz kırpmaya yanıtının olduğu kanısı oluşunca yapılan fMRG ne task pozitif ne de task negatif fMRG hiç bir aktivite saptanmamış olması ile olgunun LİS veya MBD değil PVD olduğu kanaatine varılmıştır.

Global serebral iskemiye bağlı son olguda ise göz açma kapamaların başladığı dönemde göz takibi tekrarlayıcı şekilde elde edilememekle beraber sese karşı dönme yanıtının objektif şekilde bulunması nedeniyle PVD değil MBD klinik olarak düşünülmüş olup, bu fMRG ile desteklenmiştir. Bu örneklerde temsil edildiği üzere fMRG kronik bilinç bozukluklarının kategorizasyonunda önemli katkı sağlar.

KAYNAKLAR

1. Wijdicks EF. Being comatose: why definition matters. *The Lancet Neurology* 2012; 11(8): 657-8.
2. Northoff G, Heiss WD. Why is the distinction between neural predispositions, prerequisites, and correlates of the level of consciousness clinically relevant? *Functional brain imaging in coma and vegetative state. Stroke; a journal of cerebral circulation* 2015; 46(4): 1147-51.
3. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC neurology* 2009; 9: 35.
4. Hannawi Y, Lindquist MA, Caffo BS, Sair HI, Stevens RD. Resting brain activity in disorders of consciousness: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2015; 84(12): 1272-80.
5. Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain : a journal of neurology* 2010; 133(Pt 1): 161-71.
6. Owen AM. Using functional magnetic resonance imaging and electroencephalography to detect consciousness after severe brain injury. *Handbook of clinical neurology* 2015; 127: 277-93.
7. Di HB, Yu SM, Weng XC, et al. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology* 2007; 68(12): 895-9.
8. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *The New England journal of medicine* 2010; 362(7): 579-89.