

Prefrontal Korteks: Bellek İşlevi ve Bunama ile İlişkisi

Dr. Nurper ERBERK ÖZEN¹, Dr. Murat REZAKİ²

Özet / Abstract

Amaç: Prefrontal korteks (PFK), frontal lobların davranışla ilişkili ve anlaşılması en karmaşık olan bölümüdür. Frontal bölgenin ve PFK'nin bellekle ilişkisine ait bilgiler ise kısmen daha yakın tarihlidir. Bu gözden geçirmede PFK'nin nöroanatomik yapısı, bellek işleyişindeki rolü ve normal yaşlanmada bellek üzerine etkisine ait yazın bilgisinin özetlenmesi ve bu bölgeyi etkileyen frontal bunamalar yanı sıra, diğer bunama tiplerinde PFK'nin katkısı ile ilgili yeni bilgilerin tartışılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada geriye dönük kaynak taraması yapılmıştır. Bu amaçla yeni çalışmalar yanı sıra, genel bilgiler için klasik bilgilerin yer aldığı görece eski tarihli kaynaklardan da yararlanılmıştır. Pubmed ve Google arama motoru kullanılarak, "prefrontal korteks, bunama/tipleri, bellek" anahtar sözcükleri tercih edilmiştir.

Bulgular: Prefrontal korteksin bilişsel ve sosyal işlevleri çok önemli olmasına karşın, frontal lobun ağır hasarlarında bile ağır bilişsel bozukluk gözlenmemesi, bu bölgeye ilgiyi arttırmıştır. Prefrontal korteks hasarında davranışsal belirtiler çok gürültülü ve ön planda olduğu için, olasılıkla bellek kusuru gözden kaçmaktadır. Prefrontal korteksin özellikle eski bilgilerin anımsanması, yani belleğin geri çağırılmasında önemli rolü olduğu bilinmektedir. Bu bölgeye yerleşimi bilinen frontal bölge bunamaları yanı sıra, Alzheimer hastalığı, hafif bilişsel eksiklik ve normal yaşlanmada da PFK'nin etkilendiğine ve davranışsal ve psikiyatrik belirti oluşumuna katkıda bulunduğuna ait kanıtlar artmaktadır.

Sonuç: Bellek bozukluğu ile giden klinik tablolarda frontal bölge ve PFK'nin etkilenmesi seyrek bir durum değildir. Prefrontal korteksin farklı bölümleri, normal belleğin farklı türlerinin işleyişi ve bellek bozukluğu ile giden klinik durumlarla ilişkilidir. İleri nörogörüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalar ve her düzeydeki bunamalar için oluşturulacak hayvan modelleri PFK'nin bellekle ilgili işlevlerinin aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Prefrontal korteks, bellek işlevi, bunama

SUMMARY: Prefrontal Cortex: Implications for Memory Functions and Dementia

Objective: The prefrontal cortex (PFC), which is one of the most complex areas of the human brain, is a frontal lobe segment that is consistently implicated in motor behaviors. In recent years it has been suggested that it is involved in memory functions via its diffuse anatomical networks. In this review, it was aimed to summarize the recent literature about PFC neuroanatomy, and its role in memory, normal aging, and dementias.

Method: We retrospectively reviewed the literature, including recent relevant studies. In addition, textbooks were included for essential themes. PubMed and the Google search engine were used, and the keywords chosen for searches were: prefrontal cortex, dementia/types, and memory.

Results: Although the PFC has considerable cognitive and social functions, only minor cognitive dysfunction is observed when the frontal lobes are severely damaged. It is possible to say that the memory deficits could be masked by rigorous behavioral symptoms. The PFC has a critical role in memory retrieval. There is growing evidence that the PFC is involved not only in frontal lobe-type dementias, but also Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging. The psychiatric and behavioral symptoms in such cases may be related to PFC dysfunction.

Conclusion: Memory-related disorders are commonly associated with the frontal lobes and PFC. It may be considered that different parts of the PFC are related to different memory types and memory dysfunctions. Further studies with advanced neuroimaging techniques and valid animal models for all types and stages of dementias will help us to understand the role of the PFC in memory, physiology, and pathologies.

Key Words: Prefrontal cortex, memory function, dementia

¹Yrd. Doç., Kırıkkale Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., Kırıkkale. ²Doç., Hacettepe Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., Ankara.
Dr. Nurper Erberk Özen, e-posta: nerberk@superonline.com

GİRİŞ

Frontal loblar (frontal korteks), insan beyinde, beyin yarı kürelerinin yaklaşık üçte birini işgal eder. Prefrontal korteks (PFK, prefrontal lob), frontal korteksin ön uç bölümlerine ve orbital yüzeyine verilen isimdir ve göz hareketleri, konuşma gibi özgül hareketlerin motor kontrolünü sağlayan ve davranışla ilişkili olan frontal bölgedir. Prefrontal korteksin büyüklüğü filogenetik olarak giderek artmıştır ve halen insan beyin korteksinin %29'unu oluşturan önemli bir bölgedir (Fuster 1997). Buna karşın, davranışla ilişkisi üzerinde henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bunun nedeni, insan zekasının bütünleyici özelliğinin en fazla bu bölgede olduğu ileri sürülmesine karşın, PFK hasarında gözlenen bilişsel bozukluğun şaşılacak kadar az olmasıdır. 1868'de bu konudaki ilk vakayı bildiren Harlow, çalışan bir usta başı olan Phineas Gage'in, frontal loblarını delip geçen bir çubuk ile yaralanmasından sonra gösterdiği kişilik değişikliğini vurgulamıştır ve yazında "Phineas Gage" ya da "Boston Levy Olgusu" olarak bilinir. Bu olguda, dil, bellek ve duysal ve motor işlevler göreceli olarak sağlam kalırken, stratejik düşünme, kişilik, duygusal bütünleştirme ve davranışta belirgin bozukluklar gözlemlendiği vurgulanmıştır (Damasio 1994, Mesulam 2000). Davranışsal belirtiler yanında, PFK hasarında belleğin etkilenmesi ile ilgili bilgiler ise daha yakın tarihlidir. Temelde frontal bölgeyi etkileyen fronto-temporal bunamalar (FTB) dışında, diğer bunama türlerinde de PFK'nin rolü ile ilgili klinik ve nöropatolojik çalışmalar son zamanlarda artmıştır.

Bu yazıda, PFK'nin anatomik yapısı ve bellek işlevi açısından diğer beyin bölgeleri ile bağlantıları değerlendirilip, normal yaşlanma ve bunamada PFK yapılarında oluşan değişikliklerin tartışılması amaçlanmıştır.

Bellek türleri

Bellek, çeşitli yazarlar tarafından farklı özelliklerine göre sınıflandırılır. Belleğin zamansal değerlere göre sınıflandırılması genel olarak kabul görmüşken, içeriğe dayalı ayırım üzerinde fikir birliği sağlanamamıştır. Zamansal sınıflama, 19. yüzyıl sonlarında Hering, Ebbinghaus ve ardından Atkinson ve Shiffrin tarafından yapılmış ve çok kısa süreli (anlık), kısa süreli (çalışma belleği) ve uzun süreli bellek olarak üç grup tanımlanmıştır. Sonradan duysal bellek, yani duysal kanallardaki girdiye dayanan bilginin milisaniyeler içinde depolanması da sınıflamaya eklenmiştir (Mesulam 2000). Bellek içeriğine göre yapılan ayırım, kabaca ikiye ayrılabilir: 1. Açık (explicit, ifade edilen, declarative) bellek

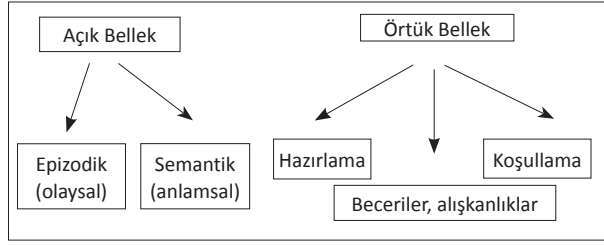
2. Örtük (implicit, ifade edilemeyen, non-declarative) bellek. Bunlar da alt gruplara ayrılırlar (Şekil 1).

Açık bellek, kabaca "bilgi" ile, örtük bellek ise "beceriler" ile ilgilidir. Açık bellek, bireyin bilgiyi edinme ve anımsama sürecinin farkında olduğunu belirten bir terimdir; insanlar, yerler, şeyler hakkında gerçek bilgi ve bunların ne anlama geldiğini bilmeyi anlatır. Örtük bellek, bireyin bilgiyi edinme sürecinin, hatta böyle bir bilgiye sahip olduğunun bile farkında olmaması anlamındadır. Epizodik (olaysal) bellek, kişisel bilgiler ve olaylara ait, sözel olmayan bilgiler içerir ve aktif olarak anımsanır; semantik (anlamsal) bellek ise sözel ve genel gerçeklerle ilgili bilgiler içerir ve bilinir. Örnek olarak, "kitap aldım", olaysal belleğe ait bir bilgidir; "kitap okunur" ise anlamsal belleğe aittir. Hazırlama (priming), yeni bir kavram olup, bilginin bilince yansımada tanınmasıdır. Örneğin, eksik parçalardan resmin tümünü tahmin etme testleri gibi. Koşullama (conditioning), ister klasik (iki uyaran arasındaki ilişkinin öğrenilmesi) ve ister işlenmiş (davranış ile bu davranışın sonuçları arasındaki ilişkinin öğrenilmesi) olsun, duygusal ve kas-iskelet sistemi yanıtlarını içeren bileşenlerden oluşur. Beceriler ve alışkanlıklar (prosedural bellek, işlem belleği), motor becerilerin edinilmesi ile ilgilidir; bir müzik aletini çalmak örnek olarak verilebilir (Mesulam 2000).

Belleğin nöroanatomi ve prefrontal korteks ile ilişkisi

Belleğin nöroanatomik alt yapısı pek çok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Kısa süreli bellek ya da çalışma belleği, parietal korteks ve PFK'nin özellikle arka-yan bölümü (dorsolateral PFK) ile ilgili olup, bu alanlar bilgiyi güncel tutan yapılardır. Bilginin kodlanması ve pekiştirilmesi limbik sistemle, depolanması beyin korteksiyle, bilginin geri çağırılması (ekfori) ise prefrontotemporal ağ ile ilişkilidir. Sağ frontotemporal bölgede hasarı olanların olaysal bilgiyi geri çağıramadıkları, sol hemisfer hasarı olanların ise anlamsal bilgiye ulaşmada güçlük çektikleri gözlenmiştir (Mesulam 2000).

Belleğin yanı sıra, dikkat gerektiren davranışlarda da önemli rol oynayan PFK'nin, beyin korteksinin hemen tüm diğer heteromodal, unimodal, paralimbik ve limbik kısımlarıyla yoğun bağlantıları vardır (Şekil 2). Bu yaygın bağlantılar sayesinde PFK'nin belli devreleri aktive ederken diğerlerini baskılayan ve böylece devrelerin birbiri ile etkileşimini düzenleyen bir rolü olabilir (Kiernan 2004).



ŞEKİL 1. Bellek Türleri.

Prefrontal korteksin iç (medial) ve yan (lateral) olarak iki yüzü vardır. İç PFK (Medial PFK), BA25 ve 32'ye eş olan bölümdür. Yan PFK (Lateral PFK) ise 3 bölüme ayrılarak incelenir:

1. Ön (anterior) PFK: Broadman 10. alana (BA10) eş olan bölümdür. Ön PFK komşuluğundaki BA11, BA12 ve BA14 numaralı alanlar orbitofrontal korteks (OFK) olarak adlandırılır.

2. Arka-yan (dorsolateral) PFK: BA9 ve 46'ya eş olan bölümdür.

3. Ön-yan (ventrolateral) PFK: BA44, 45 ve 47'ye eş olan bölüm (Simons ve Spiers 2003).

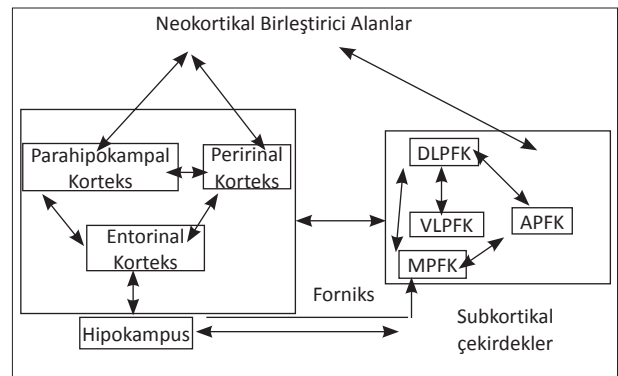
Amnezisi olan hastalar ve hayvanlarda deneysel hasar oluşturulan çalışmalarda, bellekle ilgili temel anatomik bölgelerin iç (medial) temporal lob ve PFK olduğu gösterilmiştir. İç temporal lob; hipokampus, forniks ve amigdala ile bunları çevreleyen entorinal, peririnal ve parahipokampal korteksleri içerir (Aggleton ve Brown 1999). Bu iki bölge, anatomik olarak birbirlerine uzak olduğu gibi, bellek ile ilgili işlevlerinin de birbirinden bağımsız olduğu düşünülmektedir (Simons ve Spiers 2003). Örneğin, yan PFK hasarı olan hastalarda, anımsanan bilginin kaynağını ya da ne kadar yeni olduğunu anımsamada bozukluk gözlenirken, iç temporal bölgede hasarı olanlarda ayrıca frontal bölge işlevleri ile ilgili testlerde bozukluk da izlenir (Simons ve ark. 2002). Uzun süreli bellekte, bu iki bölge kadar, talamus, mamiller cisimler ve retrosplenial korteksin de rolü olduğu bilinmektedir (Simons ve Spiers 2003).

Temporal lobların iç bölümünün bellek üzerindeki etkisinin önemi yarım yüzyıldır bilinmesine karşın, frontal bölgenin bellek işlevine katkısı ile ilgili bilgilerimiz daha yenidir. Frontal lob hasarı olan hastalarda dürtüsellik, engellenme güçlüğü, düzenleyici işlevlerde bozukluk gibi sorunlar tablonun daha dikkat çekici ve dışardan gözlenen özellikleri olduğu için, bellek bozukluğu olasılıkla gözden kaçmaktadır (Simons ve Spiers 2003). Frontal lob hasarında, özellikle geri çağrılan uyaranlar arasında belirgin bir bozucu etki (interference) varsa bellek işlevinde yetersizlik belirgindir (Incisa della Rocchetta ve Milner 1993).

Frontal lob işlev bozukluğunda gözlenen konfabulasyon, daha çok ön-yan PFK ile ilişkili bir bellek kusurudur. Konfabulasyonda, geri çağrılan bilginin özelleştirilmesinde bozulma ön-yan PFK ile, anımsanan bilginin doğrulanması ve denetlenmesinde bozulma ise arka-yan PFK ile ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla, hastalarda kendileri ya da olaylarla ilgili yanlış bilgi ve inançlar ve belleklerinde ilginç çarpıtmalar saptanabilir (Burges ve Shallice 1996). Ön-yan PFK'nin orta bölümü (BA47), bellekle ilgili bilişsel süreçlerde en önemli bölüm olup, uyarının seçilmesi, karşılaştırılması ve karar verilmesi süreci ile kısa ve uzun süreli bellekte tutulması, bilginin olaysal belleğe aktarılması gibi görevlerden sorumludur (Rammani ve Owen 2004). Ön PFK ise (BA10), en az anlaşılan PFK bölümlerinden biridir ve geri çağırmada önemli rolü olduğu ileri sürülmüştür. Nitekim, frontal lob hasarı olan hastalarda geri çağırma, tanımayla kıyasla daha bozuk bulunmuştur (Petrides 1994).

Prefrontal korteksin geri çağırmadaki önemine karşın, belleğin diğer alanlarına etkisi belirgin değildir. Örneğin, PFK hasarı olan hastalar, bilginin kaynağını anımsamakta başarısız olsalar da, genellikle daha önce gördükleri bir nesneyi tanımada göreceli olarak başarılıdır. Bu konudaki çalışmalara dayanarak, PFK'nin geri çağırmada temel bir görevi olduğu, tanıma (aşına olma) ile ilgili bellekte ise fazla önemli olmadığı düşünülmüştür. Ancak bu görüşü desteklemeyen çalışmalar da vardır (Simons ve ark. 2002). Örneğin OFK hasarı olan hastalarda ödülle ilişkili, tanımayla dayalı öğrenmede bozukluk saptanırken, yine işlevsel görüntüleme çalışmalarında bazı PFK hasarı olan hastalarda tanıma durumunda gözlenen aktivasyon, anımsamada gözlenenden fazla bulunmuştur (Rolls ve ark. 1994).

Prefrontal korteksin farklı bölümlerinin belleğin



ŞEKİL 2. Prefrontal korteksin bağlantıları.

Kısaltmalar: DLPFK Dorsolateral (arka-yan) Prefrontal Korteks; APFK: Anterior (ön) Prefrontal Korteks; VLPFK: Ventrolateral (ön-yan) Prefrontal Korteks; MPFK: Medial (iç) Prefrontal Korteks.

farklı süreçleri ile ilgili olduğunu bildiren yayınlar vardır. Sol frontal korteksin belleğin kodlama aşamasında, sağ frontal korteksin ise geri çağırma aşamasında rolü olduğu bildirilmiştir (Tulving ve ark. 1994). Ancak daha yeni çalışmalar, PFK'deki söz konusu lateralizasyonun, bellek süreçleri kadar, anımsanan aracın tipine de bağlı olduğunu göstermişlerdir (Kelly ve ark. 1998). Şöyle ki, PFK'nin yan yüzü, özellikle OFK, ödüle dayalı uyarıya yanıt süreci ile ilişkiliyken (Elliott R ve ark. 2000), yan PFK'nin amaca yönelik bilişsel işlevlere katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Yan PFK bu bilişsel işlevleri yaparken, farklı bellek izlerini kodlar ve ardından stratejik bir araştırma yapar, geri çağırır ve depolanan anı iz düşümlerini değerlendirir (Fletcher ve Henson 2001).

Yan PFK'nin de ön ve arka bö lümleri arasında farklılıklar vardır. Bir görüşe göre ön-yan PFK nesnelerin şekli, arka-yan PFK ise yerleşimi ile ilgili bilginin işlenmesinden sorumludur (Wilson ve ark. 1993). Bir diğer görüşe göre ise, bu iki bölge arasındaki fark, uyarının tipine değil, bellek sürecinin tipine bağlıdır. Bu görüşe göre, arka-yan PFK, bilginin olaysal belleğe kodlanması, düzeltici ip uçlarının özelleştirilmesi ve düzeltilen bilginin devamlılığının sağlanmasından sorumludur. Daha sonraki çalışmalarda, ön-yan PFK'nin de ön ve arka bölgelere ayrıldığı ve ön kısmın anlamsal (semantik), arka kısmının ise sözlüsel/fonolojik kontrol süreçleri ile ilgili olduğu öne sürülmüştür. Arka-yan PFK'nin araçları kodlamadan önce düzenlemekle görevli olduğu ve uzun süreli bellekten çağrılan anı izdüşümlerinin gerçekliğini doğrulama, denetleme ve değerlendirmeyi gerçekleştirdiği ve ön-yan PFK'nin de sürekliliği sağladığı belirtilmiştir (Simons ve Spiers 2003). Ön-yan PFK'ye ait olan bu geri çağırma sonrası süreç, ön PFK tarafından da desteklenmektedir; ancak ön PFK'nin bellek pekişmesi ile ilgili asıl görevinin, daha üst düzey bir işlev olan, bilginin içsel olarak değerlendirilmesi süreci olduğu öne sürülmüştür (Koechlin ve ark. 1999).

Önceden beri PFK ile yapılan çalışmaların çoğunda bu bölgenin esas rolünün yürütücü işlevler ve işleyen bellek ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (Mesulam 2000). Ancak yakın zamanda PFK'nin stratejik kodlama ve uzun süreli bellekten geri çağırma rolü olduğunu gösteren bir model de bildirilmiştir. Bu modele göre, PFK tekrarlayan kodlama ve geri çağırma seansları sırasında öğrenmeyi güçlendirerek belleği artırıcı kodlar oluşturur ve bunlar daha sonra iç temporal lob bölgelerinden bilginin geri çağırılması sırasında yardımcı olarak kullanılır. Bu model, ilk başta belirtilen, uzun süreli bellek sürecinde PFK'nin temporal lobun iç bölgeleri ile etkileştiğini doğrular niteliktedir (Simons ve Spiers 2003).

Kodlama sırasında özellikle sol frontal korteksin aktive olduğu, pozitron emisyon tomografi (PET) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmalarıyla da desteklenmiştir (Buckner ve ark. 1999). Bir diğer çalışmada da sol yan PFK'nin ön ve alt bölgelerinin (BA45 ve 47) anlamsal bellek süreci ile ilişkisi vurgulanmış ve bu bölgenin "anlamsal işleyen bellek sistemi" olabileceği belirtilmiştir (Gabrieli ve ark. 1998). Sol temporal bölgenin uç kısmının da bu sistemin bir parçası olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (Martin ve Chao 2001).

Prefrontal korteks ve bellek bozuklukları

Bunama, patofizyolojik özelliklerine göre dejeneratif (Alzheimer hastalığı (AH), Pick hastalığı vb.) ve dejeneratif olmayan (damarsal, endokrin, enfeksiyona bağlı bunama vb.) şeklinde ikiye ayrılır veya iki özellik bir arada bulunabilir. Dejeneratif bunamaların, SSS'de belirli bölgelere yerleşme, genetik geçiş gösterme eğilimi ve histopatolojik ve biyokimyasal belirteçleri vardır. Bunamalar klinik özelliklerine göre de iki tiptir: Birincisi kortikal bunamalar olup afazi, apraksi ve agnozi gibi temel kortikal işlev kayıpları ile kendini gösterir; özellikle entelektüel kayıp ön plandadır. Birincil duyuşsal ve motor alanlar kısmen korunmuştur ve tipik örneği AH'dır. Diğer korteks altı (subkortikal) bunamalardır ve bazal ganglia ve ilişkili yapıların etkilenmesi nedeniyle hareket bozuklukları ve nöropsikiyatrik belirtiler klinikte ön plandadır, daha yaygın bir zihinsel işlev kaybı vardır. Düşünce bozukluğu, bilişsel yavaşlama, bellekte geri çağırma kusurları ve yürütücü işlev bozukluğu izlenebilir. Tipik örneği Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığına bağlı bunamadır (Kaufer ve Dekosky 1999).

Bunama dışında ilerleyen yaşla birlikte beyinde değişiklikler oluşur ve bu durum ileri nörogörüntüleme teknikleri ile anlaşılmaaya çalışılmaktadır. MRI çalışmalarında 60 yaşın üzerinde beyin hacminin, gençlere kıyasla %17 azaldığı, ventriküler hacmin arttığı gösterilmiştir. Bu küçülme bölgesel özellikler de göstermektedir. Bir çalışmada ilerleyen yaşla BA7 ve 17'de (pariyetal ve oksipital korteks) küçülme gözlenmezken, BA6 ve 11'de (prefrontal ve orbitofrontal korteks) küçülme gözlenmiştir (Wong 2002).

Yeni bilgi öğrenme, hipokampus ve iç temporal lob-limbik bölge döngüleri ile ilişkilidir ve bozukluğu "anterograd amnezi" adını alır. Önceden öğrenilenleri anımsama frontal-subkortikal döngüler ile ilişkilidir ve "retrograd amnezi" adını alır. Yaşlanma, hem hipokampal hem prefrontal kaynaklı bellek işlevlerinde bozulmaya neden olur. Hipokampus, uzun süreli bellek ile PFK

ise işleyen (working) ya da işlevsel (functional) bellek ile ilişkili olup, yaşla birlikte her iki yapı da olumsuz etkilenir (Petersen ve ark. 2001).

Hafif bilişsel eksiklik (HBE) (mild cognitive impairment-MCI) göreceli olarak yeni bir kavram olup, açık bunama ile bilişsel olarak normal olan yaşlılar arasında kalan grubu tanımlamak için kullanılan bir terimdir (Unverzagt ve ark. 2001). Bilişsel olarak bozuk ama bunaması olmayan, olasılıkla bunama öncesi (prodromal) dönemde olan, yaşa bağlı bellek ve bilişsel bozukluğu olan bireyleri tanımlamak için de kullanılmaktadır (Petersen ve ark. 1999). Bunama olmadan bilişsel bozukluk, 65 yaş üzerinde 2-5 kat daha yüksektir (Unverzagt ve ark. 2001). Genellikle kişilerde gündelik yaşam kalitelerini bozmayan yakın bellek bozukluğu bulunur, “amnezik tip” adı verilen bu tip en sık rastlanandır. En çok tartışılan konu, bellek dışı bilişsel işlevler (örn. yürütücü işlevler) ne kadar bozulduğunda bu durumun HBE olarak adlandırılabilirliği. Ancak, yürütücü işlevler ne kadar bozursa AH gelişme olasılığının o kadar fazla olduğu ileri sürülmektedir (Petersen ve ark. 1999). Hafif bilişsel kaybı olanlarda, bunama gelişme riski 5-10 kat fazladır (Petersen ve ark. 2001). Hafif bilişsel kayıp ile ilgili bir vaka bildiriminde, otopside önce bunaması olmayan, frontal bölge testleri bozuk olan bir hastada frontal bölgede, daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, nörofibriler yumaklarda değil, ancak senil plaklarda artış gözlenmiştir. Çalışmaların ışığında, HBE’nin özellikle AH’nin frontal formu ve prodrom dönemi olduğu öne sürülmektedir; ancak FTB ya da damarsal bunamanın da öncüsü olabileceği belirtilmektedir (Johnson ve ark. 2004).

Alzheimer hastalığında patolojik değişikliklerin görüldüğü önemli bölgelerden biri sinaptik sonlanmalardır. AH’de frontal bölgedeki sinapslarda oluşan bozuklukların ya da sayıca azalmanın incelendiği çalışmalarda, sinaptik vezikül membran füzyon proteinlerinden sinaptofisin, SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) kompleks proteinlerinden SNAP-25 (synaptosomal-associated protein of 25kDa) ve sintaksin ile kolin asetiltransferaz enzim (ChAT) aktivitesi değerlendirilmektedir. Sinaptofisin kaybı AH’de nörofibriler yumakların az bulunduğu bölgelerde daha fazladır. Hastalığın erken evrelerinde dentat girusun dış tabakalarında belirgin olan sinaptofisin eksikliği, ileri evrelerde frontal bölgelere ilerler. Bir başka çalışmada ise arka-yan PFK’de hafif/orta evredeki vakalar ile kontroller arasında yukarıda belirtilen presinaptik proteinler ve ChAT aktivitesi arasında belirgin bir fark bulunmamış ve AH’nin geç dönemlerine dek BA46. bölgede sinaptik

yedeklerin yeterli olduğu veya plastisitenin korunduğu şeklinde yorumlanmıştır (Minger SL ve ark. 2001). Genel olarak AH’de patolojik değişiklikler orta temporal lob, limbik bölge ve temporal-parietal bütünleştirici bölgelerde daha yoğundur (Kaufer ve Dekosky 1999). Alzheimer hastalığında tanı için gerekli olan ancak özgül bir bulgu olmayan nörofibriler yumaklar sadece hipokampus değil, neokortikal döngüde de bulunur; birincil duyuşal ve motor bölgelerde ve asosiyasyon korteksinde ise daha azdır. Bu da kortikal yollarda farklı bağlantı bozuklukları olabileceğini düşündürmektedir (Bussi  re ve ark. 2003).

Yakın tarihli çalışmalarda, AH’ndaki varsanı, sanrı, bunaltı, öfke, aşırı aktivite, duyudurum bozukluğu gibi psikolojik ve davranışsal belirtilerin ve işleyen bellek bozukluğunun, asetilkolin yanı sıra PFK’deki serotonin ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serotonin, PFK’de 5HT2A reseptörünü aktive ederek, hastalığın etiyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen amiloid   nc   (prekürsör) proteininin (APP) salınımını arttırdığı; ancak öte yandan 5HT2A reseptörüne bağlanmanın azaldığı bildirilmiştir. Prefrontal korteksdeki 5HT6 reseptörü ise yeni tanınmaya başlayan bir reseptör olup, AH’da frontal kortekste asetilkolin salınımını azalttığı ve 5HT2A reseptörü gibi nöropsikiyatrik belirtilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Lorke ve ark. 2006).

Fronto-temporal bunama, “FTB bilişsel-davranışsal sendrom (kortiko-basal dejenerasyon)” olarak da adlandırılır. Bunamaların en sık nedeni AH olmakla beraber, pek çok bunama, frontal korteks ve ilişkili korteks altı yapıları da etkiler (Stewart 2006). Bu özelliğe sahip olan FTB, sıklıkla dramatik bir nöropsikiyatrik tablo olarak görüldüğü için yanlış tanı olasılığı fazladır (Neary ve ark. 1998, Boone ark. 1999, Stewart 2006). Seyrek görülen bir klinik tablo olmasının buna bağlı olabileceğı düşünülmektedir (Brun 1993). Kişilik, uyum ve yargılama bozuklukları FTB’da sıklıkla bulunur. Kişilik değişikliğ   apatiden   foriye kadar değişebilir. Karar verme, verilen görevleri başarma güçlüğü ve ilgi kaybı, empati yapamama, sayma veya tekrarlama gibi saplantılı davranışlar bildirilmiştir (Neary ve ark. 1998). Wisconsin Kart Eřleme Testi (WKET) (Wisconsin Card Sorting Test, WCST) gibi yürütücü işlevlerle ilgili testler (Miller ve ark. 1991, Boone ve ark. 1999) ve bellek depolama işlevleri kısmen bozulabilir, ancak görsel-uzay-sal işlevleri tipik olarak bozuktur. Hastaların bir kısmında nöropsikolojik test becerileri, FTB’nin erken döneminde etkilenmezken, bazılarında belirgin kişilik ve davranış değişikliğ   geliştikten sonra bile test becerileri normal olabilir (Miller ve ark. 1991, Lindau ve ark. 1998). Nörogörüntüleme, genellikle tanıda yol göstericidir. Bilgisayarlı beyin

tomografisi (BBT) ve MRI'da sıklıkla bölgesel prefrontal ya da ön temporal atrofi görülebilir (Ishii ve ark. 1998). Pozitron emisyon tomografi (PET) ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) bulguları değerlidir (Talbot ve ark. 1998). Öte yandan BOS'ta yapısal hücre proteinlerini inceleyen az sayıda çalışma vardır (Sjogren ve ark. 2000). Tau gen mutasyonları için genetik inceleme bir diğer yöntem olup (Poorkaj ve ark. 2001) araştırma amaçlı kullanılabilir de, pratik ve ekonomik değildir.

Fronto-temporal bunamalar nöropatolojik temeline göre 3 gruba ayrılır ve üçüne de "fronto-temporal lobar dejenerasyon" (FTLD) adı verilir:

1. Pick cisimciği (+), tau (+), frontotemporalde baskın dejeneratif demans
2. Tau (+) kortikobasal dejenerasyon
3. Tau (-), diğer histolojik ayırt edici özellikler (-) ve fronto-temporalde baskın dejeneratif bir bozukluk. (Bu tablonun, AH'nin frontal yerleşimli türü olabileceği öne sürülmüştür) (McKhann ve ark. 2001).

Klinik seyri değişken olan FTB'de, başlangıçtan sonra ciddi bunama oluşana kadar geçen süre, bazı hastalarda 3-5 yıl gibi kısa bir süre, bazılarında seyrek olarak 10 yıldır. Seyrek olarak AH'ye ikincil FTB gelişebilir (Johnson ve ark. 1999). Etkin bir tedavisi bilinmemektedir (Knopman ve ark. 2003).

Fronto-temporal bunamanın klinik özellikleri

1. Sinsi başlangıç, hızlı seyir,
2. Erken dönemde kişisel, sosyal ve kişiler arası davranışlarda bozulma (azalma),
3. Erken dönemde duygusal küntlük,
4. Erken dönemde içgörü kaybı (McKhann ve ark. 2001).

Bunlara ek olarak, engellenme güçlüğü, dikkatini toplayamama, dürtüsellik ve sebat edememe bulunabilir. Bu belirtiler, limbik sistemin uç bölümünü içeren bir ara birim ile ilişkilidir. Bu ara birim, ön singulat, ön insula, iç PFK'nin ön kısmı, limbik ventral striatum, amigdala ve periakuaduktal gri maddeden oluşur. Bu sistem, içsel veya dışsal uyarının, davranışa dönük ya da duygusal içeriğinin değerlendirilmesi, hatanın saptanması, yanıtın belirlenmesi, karar verme ve ardından bağlamsal (context-dependent) davranışların düzenlenmesini sağlar ve "uygun davranış" sergilenir. Organizmanın ya da türün yaşamda kalımı için davranışın uyuma yönelik olmasını sağlayan önemli bir sistemdir. Bu ara birim, ön singulat

korteksin duygusal ve bilişsel bölümlerinin özgül bağlantılarından oluşur. Duygusal işlev gören BA 25 (iç PFK), 33 ve 24'ün ön bölümü iken, bilişsel işlev gören BA 32 (iç PFK) ve 24'ün arka bölümüdür. Bu yapı, amigdala, periakuaduktal gri, ön-yan ve ön insular korteks ile ön striatuma her tür bilginin giriş ve çıkışını bütünler. Her iki iç PFK'nin ön kısmı, öğrenme ile ilgili süreçlerde de rol alır; ön (ventral) striatum ile birlikte karışık koşullanmayı sağlarken, amigdalanın bütünleştirici (assosiyatif) öğrenme işlevine de katkıda bulunur. Amigdalanın iç PFK'nin ön kısmı ve ön singulat kortekslerle kapalı bağlantıları ise karar verme gibi daha üst düzey işlevlerle ilişkilidir. Fronto-temporal bunamada PFK'nin özellikle iç bölgesi etkilenecek, bu işlevler bozulabilir. Fronto-temporal bunamada, yürütücü işlevlerle ilgili olan arka-yan PFK alanının bir bölümünde de atrofi bulunur. (Boccardi ve ark. 2005).

Prefrontal korteks, dikkatin yeniliklere odaklanmasında, uyum ve öğrenmede önemli olduğu için, PFK hasarında, AH ve FTB'de yeniliklere ilgisizlik vardır ve klinikte apati ya da duygusal küntlük olarak görülebilir. Prefrontal yerleşimli BA 8 ve 46. bölgede hasar olduğunda yeniliklere yanıtta bozulma saptanmıştır. BA 9, 45 ve 46. bölgede iki taraflı hasarı olanlarda yeni uyaranlara ilgi azalması bulunmuştur. Ancak, PFK'nin yeni olaylarla ve dikkat çeken uyarılarla ilgilenme ve bakma süresi ile ilişkili olduğu, yeniliğin saptanmasının ise hipokampus ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fronto-temporal bunama olan hastalarda gözlenen içgörü kaybı ise ön insula hasarı ile ilişkili olup, bu bölge "somatik işaretçiler hipotezi"ne göre, duyguların organizmada değerlendirilmesinde temel yapıdır. Ön insula, tikslenme duygusu, yeme davranışı ve dil işlevleri (mutizm) ve otonomik düzenleme (kan basıncı vb.) ile de ilişkili olup, bunlar da FTB'de bozuk olabilir (Charney ve ark. 1999).

SONUÇ

Prefrontal korteksin düşünme, davranış ve kişilikle ilişkisi kısmen önceden beri biliniyor olsa da, dikkat, bellek ve öğrenme ile ilişkisi yakın zamanlarda araştırma ve inceleme konusu olmuştur. Bunda bellek tanımlarındaki görüş farklılıklarının da etkisi vardır. PFK'nin özellikle dikkat ve çalışma belleği ile ilişkisi olduğu kabul gören bir görüş olmakla birlikte, kodlama ve bilginin geri çağırılmasıyla ilişkisi henüz tartışmalıdır. PFK'nin diğer beyin bölgelerini de kapsayan devrelerle bağlantıları bellek işlevinde önemli düzenleyici role sahiptir. Normal yaşlanma, travma ya da diğer nedenlerle oluşan hafif düzeyden ağıra kadar olan bilişsel bozukluklarda frontal bölgenin işe karışması tabloyu genellikle değiştirir. Belleğin

bozulduğu amnezi, konfabulasyon, hafif bilişsel eksiklik, Alzheimer hastalığı ve fronto-temporal bunama gibi klinik durumlarda PFK'nin farklı bölümlerinin etkilendiğini destekleyen çalışmalar artmaktadır. Frontal bölge ile ilişkili bunamalarda klinikte daha çok nöropsikiyatrik belirtiler kümesi ile karşılaşılır ve hastaların öne çıkan davranış ve kişilik değişiklikleri, özellikle PFK'nin de

tutulduğu vakalarda, bellek gibi diğer bilişsel alanlardaki bozuklukları görmemizi engelleyebilir. Tanı koyabilmenin en önemli yolunun, klinisyenin bunama ile ilgili olasılıkları anımsaması olduğu söylenebilir. PFK'ye özgü olduğu düşünülen nöropsikolojik testler, nöropatolojik, nörokimyasal ve nörogörüntüleme çalışmaları hastaların tanınmasına ve yeni tedavi arayışlarına ışık tutabilir.

KAYNAKLAR

- Aggleton JP, Brown MW (1999) Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci*, 22(3): 425-489.
- Boccardi M, Sabatelli F, Laakso MP ve ark. (2005) Frontotemporal dementia as a neural system disease. *Neurobiol Aging*, 26(1): 37-44.
- Boone KB, Miller BL, Lee A ve ark. (1999) Neuropsychological patterns in right versus left frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 5: 616-622.
- Brun A (1993) Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type revisited. *Dementia*, 4: 126-131.
- Buckner RL, Kelly WM, Petersen SE ve ark. (1999) Frontal cortex contributes to human memory formation. *Nature Neurosci*, 2(4): 311-314.
- Burges PW, Shallice T (1996) Confabulation and the control of recollection. *Memory*, 4: 359-411.
- Bussière T, Gold G, Kövari E ve ark. (2003) Stereologic analysis of neurofibrillary tangle formation in prefrontal cortex area 9 in aging and Alzheimer disease. *Neurosci*, 117: 577-592.
- Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS ve ark. (1999) *Neurobiology of Mental Illness*. Oxford University Press, Newyork. s. 641-657.
- Damasio AR (1994) *Descartes'in Yanılgısı* (Çev. Atamaz B), Varlık Yayınları, İstanbul, 1999. s. 17-88.
- Elliott R, Dolan RJ, Frith CD ve ark. (2000) Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, 10(3): 308-317.
- Fletcher PC, Henson RNA (2001) Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124 (Pt 5): 849-881.
- Fuster J (1997) *The Prefrontal Cortex Anatomy, Neuropsychology of the Frontal Lobe*. Lippincott, Philadelphia. s. 6-42.
- Gabrieli JDE, Poldrack RA, Desmond JE ve ark. (1998) The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 906-913.
- Incisa della Rocchetta A, Milner B (1993) Strategic search and retrieval inhibition: the role of the frontal lobes. *Neuropsychologia*, 31: 503-524.
- Ishii K, Sakamoto S, Sasaki M ve ark. (1998) Cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia. *J Nucl Med*, 39: 1875-1878.
- Johnson JK, Head E, Kim R ve ark. (1999) Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 56: 1233-1239.
- Johnson JK, Vogt BA, Kim R ve ark. (2004) Isolated executive impairment and associated frontal neuropathology. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17: 360-367.
- Kelly WM, Miezin FM, McDermott KB ve ark. (1998) Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron*, 20 (5): 927-936.
- Kiernan JA (2006, 14 Ağustos) Prefrontal cortex and temporal lobes. 14. 08. 2006 tarihinde <http://instruct.uwo.ca/anatomy/530/530notes.htm> adresinden indirildi.
- Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC ve ark. (2003) Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc*, 78: 1290-1308.
- Koechlin E, Basso G, Pietrini P ve ark. (1999) The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*, 399: 148-151.
- Lindau M, Almkvist O, Johansson SE ve ark. (1998) Cognitive and behavioral differentiation of frontal lobe degeneration of the non-Alzheimer type and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 9: 205-213.
- Lorke DE, Lu G, Cho E ve ark. (2006) Serotonin 5HT2A and 5HT6 receptors in the prefrontal cortex of Alzheimer and normal aging patients. *BMC Neurosci*, 7: 36.
- Martin A, Chao LL (2001) Semantic memory and the brain: structure and processes. *Curr Opin Neurobiol*, 11: 194-201.
- McKhann GM, Albert MS, Grossman M ve ark. (2001) Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol*, 58: 1803-1809.
- Mesulam MM (2000) *Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri 2. baskı* (Çev. Ed. Gürvit İH). Yelkovan Yayınları, İstanbul, 2004. s. 260-293.
- Miller BL, Cummings JL, Villanueva-Meyer J ve ark. (1991) Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology*, 41: 1374-1382.
- Minger SL, Honer WG, Esiri MM ve ark. (2001) Synaptic pathology in prefrontal cortex is present only with severe dementia in Alzheimer disease. *J Neuropath Exp Neurol*, 60 (10): 929-936.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L ve ark. (1998) Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51:1546-1554.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC ve ark. (1999) Mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 56: 303-308.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A ve ark. (2001) Current concepts in mild cognitive impairments. *Arch Neurol*, 58: 1985-1992.
- Petrides M (1994) Frontal lobes and behaviour. *Curr Opin Neurobiol*, 4: 207-211.
- Poorkaj P, Grossman M, Steinbart E ve ark. (2001) Frequency of tau gene mutations in familial and sporadic cases of non-Alzheimer dementia. *Arch Neurol*, 58: 383-387.
- Ramnani N, Owen AM (2004) Anterior prefrontal cortex: Insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature Rev Neurosci*, 5: 184-194.
- Rolls ET, Hornak J, Wade D ve ark. (1994) Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal-lobe damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57: 1518-1524.
- Simons JS, Verfaellie M, Galton CJ ve ark. (2002) Recollection-based memory in frontotemporal dementia: implications for theories of long-term memory. *Brain*, 125: 2523-2536.
- Simons JS, Spiers HJ (2003) Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Rev Neurosci*, 4: 637-648.

Sjogren M, Rosengren L, Minthon L ve ark. (2000) Cytoskeleton proteins in CSF distinguish frontotemporal dementia from AD. *Neurology*, 54: 1960-1964.

Stewart JT (2006) The frontal/subcortical dementias. Common dementing illnesses associated with prominent and disturbing behavioral changes. *Geriatrics*, 61: 23-27.

Talbot PR, Lloyd JJ, Snowden JS ve ark. (1998) A clinical role for ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64: 306-313.

Tulving E, Kapur S, Craik F ve ark. (1994) Hemispheric encoding/

retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 2016-2020.

Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O ve ark. (2001) Prevalence of cognitive impairment. Data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology*, 57: 1655-1662.

Wilson FAW, O Scalaidhe SP, Goldman-Rakic PS ve ark. (1993) Dissociation of object and spatial processing domains in prefrontal cortex. *Science*, 260: 1955-1958.

Wong TP (2002) Aging of the cerebral cortex. *McGill Journal of Medicine*, 6: 104-113.