

AYNA NÖRON SİSTEMİ VE FONKSİYONLARINA KLİNİK YAKLAŞIM

A CLINICAL APPROACH TO THE MIRROR NEURON SYSTEM AND ITS FUNCTIONS

Emre HARI^{1,2,3} , Canberk CENGİZ^{1,4} , Ferhat KILIÇ^{1,5} , Ertan YURDAKOŞ⁶ 

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı, Nörogörüntüleme Birimi, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İleri Nörolojik Bilimler Doktora Programı, İstanbul, Türkiye

⁴İstinye Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Elektronörofizyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Altınbaş Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: E.H.0000-0002-8329-5507; C.C. 0000-0001-7444-7874; F.K. 0000-0003-4488-3485; E.Y. 0000-0003-4722-3888

Cite this article as: Hari E, Cengiz C, Kilic F, Yurdakos E. A clinical approach to the mirror neuron system and its functions. J Ist Faculty Med 2021;84(3):430-8. doi: 10.26650/IUITFD.2021.814218

ÖZET

Ayna nöronlar, 1990'lı yılların başında Parma Üniversitesi'nde Rizzolatti ve ekibi tarafından ilk kez makak maymunlarında keşfedilmiştir. İnsanlarda ayna nöronların araştırıldığı çalışmalarda, makaklarda olduğu gibi invazif yöntemlerin kullanılması mümkün olmadığı için nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik teknikler gibi non-invazif yöntemler kullanılmıştır. Bu nöron topluluğu, keşfinden bu yana eylemlerin tanınması, yorumlanması, taklit edilmesi, empati, öğrenme ve hafıza gibi birçok karmaşık işlevler ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, ayna nöron sisteminin biliş ve eylem arasında bir köprü oluşturduğunu düşündürmektedir. Ayna nöronların bilişteki olası rolü, bu sistemin nörolojik ve psikiyatrik hastalıklara bir şekilde etki ettiğini göstermektedir. Bu çerçevede bu derlemede, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, amiotrofik lateral skleroz, otizm spektrum bozuklukları ve psikotik bozukluklardaki ayna nöron sistemi patolojisi ile konjenital ayna hareket bozukluğunun ayna nöron sistemi ile olası ilişkisine dair çalışmalara yer verilmiştir. Ayna nöronların keşfinden sonra beyin organizasyonu hakkındaki yeni görüşler ışığında nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların yeniden yorumlanması, klinik belirtilerinin daha iyi anlaşılması ve rehabilitasyonu için yeni yollar açmaya yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ayna nöronlar, ayna nöron sistemi, ayna nöron fonksiyonları, nörodegeneratif hastalıklar, psikotik bozukluklar, otizm spektrum bozukluğu

ABSTRACT

Mirror neurons were discovered in macaque monkeys in the early 1990s by Rizzolatti and his colleagues at the University of Parma. In studies investigating mirror neurons in humans, non-invasive methods of neuroimaging and electrophysiology have been used because the invasive methods used on macaque monkeys are not available. Several complex functions, including identification, evaluation, and imitation of action, empathy, learning, and memory, have been attributed to this neuron group since its discovery. Thus, the mirror neuron system is thought to be the bridge between cognition and action. This possible role in cognition shows the contribution of this system in some neurological and psychiatric diseases. With this perspective, studies on the pathology of the mirror neuron system in Parkinson's and Alzheimer's diseases, amyotrophic lateral sclerosis, and autism-spectrum and psychotic disorders are mentioned in this review, together with research on the possible involvement of the mirror neuron system in congenital mirror movement disorder. A re-evaluation of neurological and psychiatric diseases in light of new opinions on the organization of the brain following the discovery of mirror neurons may be helpful in understanding clinical features and establishing new methods of treatment and rehabilitation.

Keywords: Mirror neurons, mirror neuron system, mirror neuron functions, neurodegenerative diseases, psychotic disorders, autism spectrum disorder

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ertan.yurdakos@kemerburgaz.edu.tr

Başvuru/Submitted: 21.10.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 03.01.2021 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 21.01.2021 • **Kabul/Accepted:** 24.01.2021 • **Online Yayın/Published Online:** 12.07.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

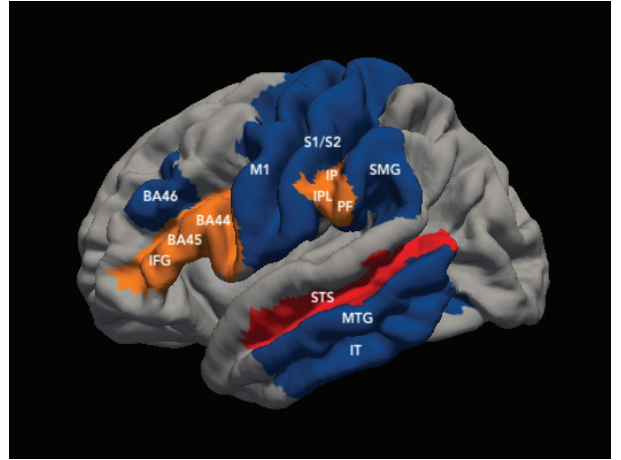
GİRİŞ

Ayna nöronlar, yaklaşık 30 yıl önce Rizolatti ve ekibi tarafından makak beyinde F5 alanı ve inferior parietal lobülde (IPL) yeni bir sınıf nöron topluluğunun varlığının gösterilmesiyle keşfedildi (1). Bu nöron topluluğunun makak tarafından sadece bir nesneyi kavramak veya kapmak gibi bir eylem gerçekleştirildiğinde değil, aynı zamanda aynı eylemin bir insan veya başka bir makak tarafından gerçekleştirildiğini izlerken de aktive olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu yeni tür nöronları "Ayna Nöronlar" olarak adlandırmıştır. İnsanlarda ayna nöronların varlığı makaklarda olduğu gibi invazif yöntemlerle araştırılmayaacağı için nörogörüntüleme (Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme – fMRG) ve elektrofizyolojik teknikler (Elektroensefalografi – EEG, Transkraniyal Manyetik Stimülasyon – TMS ve Manyetoensefalografi – MEG) gibi non-invazif metotlar kullanılmaktadır. İnsanda ayna nöron aktivitesi, premotor kortekste (inferior frontal girusun dorsal alanları) ve IPL'de tespit edilmiştir ve bu alanların makaklardaki F5 alanının homoloğu olduğu bilinmektedir (2). Bu bölgelere ek olarak primer motor korteks ve hipokampusta da ayna nöron aktivitesi gösterilmiştir (3). Ayrıca, superior temporal sulkusta (STS) yer alan nöronların ise ayna nöron özelliği taşımadığı ve ayna nöronlara temel görsel kortikal girdiyi sağladığı bildirilmiştir (4). Yakın zamandaki bir derlemede, inferior frontal girus (IFG), Brodmann 44–45 ve IPL bölgeleri klasik ayna nöron ağına ait alanlar olarak kabul edilmiştir. Bu alanlara ek olarak, Brodmann 46, primer motor korteks, primer somatosensoryel korteks, supramarjinal girus, orta temporal girus ve inferotemporal korteks ayna nöron özelliklerine sahip hücreler içeren alanlar olarak bildirilmiştir (5).

Ayna nöronlar: Nörogörüntüleme çalışmaları

Nörogörüntüleme çalışmaları sayesinde kavrama hareketlerinin gözlemi ve yürütülmesi sırasında IFG, presentral girusun alt alanları, inferior parietal lobülün temporal, oksipital ve parietal görsel alanlarını içeren parietofrontal ağına aktive olduğu gösterilmiştir (6). Ayrıca bu bölgelere ek olarak ayna nöron aktivasyonuna yönelik spesifik olarak premotor korteks de tanımlanmıştır (7). Molenberghs ve ark. tarafından yapılan ve 125 çalışmanın fMRG verilerinin dahil edildiği kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında da insan ayna nöron alanlarının klasik olarak IFG, ventral premotor korteks ve IPL'de bulunduğu ortaya konulmuştur (8). İnsanlardaki ayna nöronların serebral korteks üzerindeki yerleşimi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Inferior frontal girustaki ve Broca alanındaki aktivasyonun distal el, ağız ve ayak hareketlerini gözlemlerken, premotor kortekste aktivasyonun ise proksimal kas hareketleri sırasında ortaya çıktığı bildirilmiştir (9). Katılımcıların iletişim kurmaya yönelik ve nesne kavramaya yönelik el hareketlerini gözlemlendiği ve taklit ettiği bir fMRG çalışmasında ise, her iki el hareketinin gözlemlenmesi ve yürüt-

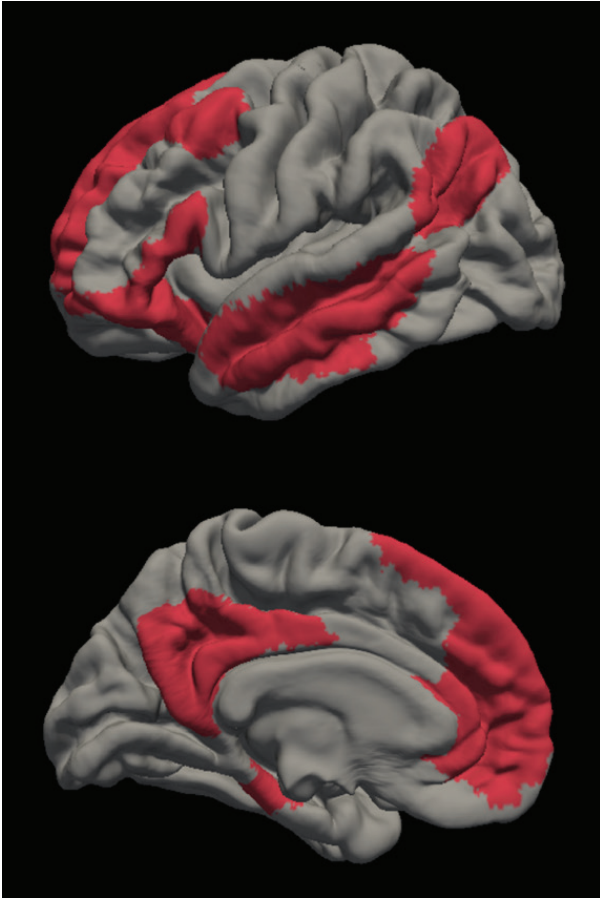


Şekil 1: Ayna nöronların serebral korteks üzerindeki yerleşimi

Klasik ayna nöron sistemine ait alanlar turuncu renkte temsil edilmektedir. Superior temporal sulcus (STS) kırmızı renk ile gösterilmiştir. Turkuaz alanlar ise, ayna nöron özelliklerine sahip nöronların bulunduğu veya fonksiyonel olarak ayna nöronlar ile sıkı sıkıya bağlı olan diğer serebral alanları temsil etmektedir. Brodmann 44 (BA44); Brodmann 45 (BA45); Brodmann 46 (BA46); inferior parietal lobül (IPL); inferior frontal girus (IFG); inferotemporal korteks (IT); primer motor korteks (M1); orta temporal girus (MTG); primer somatosensoryel korteks (S1); sekonder somatosensoryel korteks (S2); supramarjinal girus (SMG)

tülmesi sırasında ayna nöron sisteminin benzer düzeyde aktive olduğu bildirilmiştir (10). Maymunlardakinin aksine, insanlardaki ayna nöronlar anlamsız hareketler gözlemlenirken bile aktive olmaktadır. Anlamlı eylemlerin gözlemlenmesi, ayna nöron sisteminin (Mirror Neuron System, MNS) frontal ve temporal alanlarının aktivasyonuna neden olurken, anlamsız eylemlerin gözlenmesi sadece frontal alanların aktive olmasına neden olmaktadır (9). İnsandaki ayna nöron sisteminin anlamsız eylemlere olan bu hassasiyetinin, insanların başkalarının eylemlerini taklit etme kapasitesini belirlemede önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

Yeo ve ark. tarafından oldukça büyük bir örneklem grubu kullanılarak beyindeki entrensek bağlantısallık ağlarının (Intrinsic Connectivity Network, ICN) atlası oluşturulmuştur (11). Bu atlasta olağan durum ağının (Default Mode Network, DMN) serebral korteks üzerindeki dağılımına baktığımızda ayna nöron sistemi ile ilişkilendirilen birçok yapının DMN'nin içerisinde yer aldığı görülmektedir. DMN, medial prefrontal korteks, anterior singulat korteks, posterior singulat korteks ve prekuneus dahil olmak üzere kortikal orta hat yapılarını içeren, bireyin spesifik olarak bir görev yapmadığında bağlantısallığını arttıran, üzerinde en çok çalışılmış entrensek bağlantısallık ağlarından birisidir. Ayrıca DMN, sosyal biliş ile de ilişkilendirilmiştir (12). Yeo ve ark. tarafından oluşturulan entrensek bağlantısallık ağları atlasındaki DMN'nin kortikal yerleşimi Şekil 2'de gösterilmektedir (11).



Şekil 2: Olağan durum ağının serebral korteks üzerindeki yerleşimi

Kırmızı renk ile işaretlenen alanlar Yeo atlasında olağan durum ağının kortikal parsellerini temsil etmektedir.

DMN'nin temel bileşenlerinden olan prekuneusun, MNS'de yer alan IPL ile olan karşılıklı bağlantıları da bu iki sistem arasındaki yakın ilişkileri desteklemektedir (13, 14). Bu nedenle, bu iki ağ arasındaki ilişkinin inceleneceği gelecek çalışmalar, insan beyin süreçleri ile sosyal yetenekler arasındaki bağlantıyı anlamaya yardımcı olabilir.

Ayna nöronlar: Elektrofizyolojik çalışmalar

Ayna nöronların keşfinden yıllar önce Gastaut'un çalışmalarında primer motor kortekse tekabül eden rolandik bölgedeki C3, Cz ve C4 elektrotlarından alınan EEG kayıtlarında hem aktif hareket esnasında hem de başka bireylerin hareketlerini gözlerken ve bu hareketleri yaptığını hayal ederken "mu" adı verilen alfa frekans bandındaki ritmin desenkronize olduğu gösterildi (15). Ayna nöronların keşfinden günümüze kadar yapılan çeşitli EEG ve MEG çalışmalarında klasik olarak mu ritmi supresyonunun ayna nöron aktivitesini yansıttığı bildirildi (15). Güncel bir EEG çalışmasında bebek ve yetişkinlerin geçişli hareketlerinin takibi geçişsiz hareketlerin takibi ile karşılaştırıldığında mu ritminin daha fazla baskılandığı gösterildi. Mu ritminin

araştırıldığı bir MEG çalışmasında, kaynağının sensorimotor bölgeler olduğunu gösterilmiştir (12).

Mu desenkronizasyonunun yanı sıra beta ve teta ritimleri ile ayna nöronların ilişkisi üzerine de çalışmalar mevcuttur. Beta ritmi supresyonu primer motor korteks faaliyetleri ve motor işlemlerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca somatosensoryel alanlardaki teta ritminin de hareket ile ilişkili olduğu ve ayna nöron faaliyetlerini yansıtabileceği öne sürülmektedir (12).

Diğer yandan mu ritmi desenkronizasyonunun MNS'nin rol oynadığı hareketlerin izlenmesi, öğrenilmesi ve taklit edilmesi işlevleri ile ilişkili olmadığını, bireylerin dikkat seviyeleriyle ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur. Perry ve Bentin yaptıkları bir çalışmada mu ritmi supresyonuna benzer bir etkinin oksipital kanallardaki EEG sinyalinde de görülmesini, bu supresyonun ayna nöron faaliyetleriyle değil, görevler arası dikkat farklılıklarıyla ilişkili olması şeklinde yorumlamışlardır (16). Aleksandrov ve Tugin ise insan hareketlerinin gözlemi ve değişik motor faaliyetler esnasındaki mu ritmi supresyonlarını karşılaştırmış ve anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bu durumu mu ritmi supresyonunun ayna nöron aktivitesinin yeterli bir göstergesi olamayacağı şeklinde yorumlamışlardır (17).

Ayna nöron sisteminin parçalarından Broca alanı ve IFG'de tekrarlayıcı TMS ile geçici lezyon oluşturulan bir çalışmada, deneklerin çeşitli eylemleri tekrar ve taklit etme becerisinde azalma gösterilmiştir. Ayrıca motor uyarılmış potansiyeller (Motor Evoked Potentials, MEP) tekniğinde TMS ile indükleme esnasında amplitütlerde sıklıkla görülen azalmanın ayna nöron sisteminde oluşan geçici işlev kaybından kaynaklandığı düşünülmektedir (18). Cengiz ve ark. tarafından yapılan bir TMS-MEP çalışmasında MNS aktivitesinin kortikomotor uyarılabilirliğe olan etkisi incelenmiştir. Hareket gözlemi ve hareket gözlemi ile eşzamanlı aynı hareketin katılımcı tarafından hayal edilmesi (motor imgeleme) esnasında TMS uyarımının gözlemin farklı anlarında (hareketin başlangıcı, motor çıktının başlangıcı veya hareketin gösterildiği videonun sonu) uygulanması sonucu ortaya çıkan MEP yanıtları karşılaştırılmıştır. Hareket gözlemi+motor imgeleme durumunda sadece hareket gözlemi durumuna kıyasla daha fazla MEP yanıtı elde edilmiştir. İki grup içindeki değerlendirmelerde ise motor çıktının başlangıcında daha fazla olmak üzere hareketin başlangıcı ve hatta videonun sonunda uygulanan TMS uyarımı sonrasında elde edilen MEP yanıtları, hareket gözlemi veya motor imgeleme olmadan elde edilen bazal TMS-MEP yanıtlarından daha kuvvetli bulunmuştur. Bu durum MNS'nin farklı koşullarda gösterdiği aktivite farklılığıyla açıklanmıştır (19). Başka bir çalışmada ise katılımcıların Brodmann 1 ve 2 alanlarına tekrarlayıcı TMS (Repetitive TMS, rTMS) yöntemlerinden sürekli teta patlaması uyarımı (Continuous Theta Burst Stimulation, cTBS) uygulanmıştır ve eşzamanlı olarak fMRG çekimi yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda, primer

somatosensoryel korteksin hareket gözlemi esnasında MNS'ye girdi sağladığı düşünülmüştür (20).

AYNA NÖRONLARIN FONKSİYONLARI

Ayna nöronların insanda eylemlerin tanınması, amacının yorumlanması, motor hareketlerin taklit edilmesi, empati, dil, öğrenme ve hafıza gibi karmaşık işlevlerde rol oynadığını öne süren pek çok çalışma yapılmıştır. Bu durum, aslında ayna nöron sisteminin biliş ve eylem arasında bir çeşit köprü görevi gördüğünü düşündürmektedir. Ayna nöronların fonksiyonlarını özellikle son yıllardaki yaklaşımları da göz önünde bulundurarak birkaç başlık altında değerlendirebiliriz.

Hareket anlama

Literatürde eski ve yeni pek çok çalışma ayna nöronların; öğrenme, iletişim, empati, taklit gibi sosyal işlevlerde ve diğer bireylerin hareketlerinin fiziksel komponentleri, arandaki hedef, niyet ve emosyonel süreçlerin anlaşılmasında rol oynadığını öne sürmektedir. Bu işlevlerin hepsi "hareket anlama" adı verilen genel bir başlık altında ele alınmakta ve çalışmaların büyük bir kısmında bu ana işlevde rol oynadığı bildirilmektedir (21). Güncel yaklaşımlar hareket anlamayı farklı psikolojik süreçlere dayanan üç ayrı alt işleve ayırmaktadır: *i) Hareket tanımlama (Action identification)*: Bir harekete veya hareket dizisine vücudun hangi parçalarının hangi şekilde ve hangi oranlarda katıldığını değerlendirilmesi ve anlaşılması, *ii) Hedef tanımlama (Goal identification)*: Daha önceki deneyimlerin genellenmesinden de faydalanarak hareketlerin o anki hedefinin ve sonucunun değerlendirilmesi ve anlaşılması, *iii) Niyet tanımlama (Intention identification)*: Yine daha önceki deneyimlerden faydalanarak hareketlerin arkasındaki kognitif süreçlerin ve uzun soluklu sonuçlarının değerlendirilmesi ve anlaşılması. Güncel ve geçmiş pek çok çalışma ayna nöronların hareket tanımlamada aktif rol oynadığını göstermekte ve yaygın bir şekilde kabul görmektedir (3, 21).

Hedef ve niyet tanımlama işlevinde de aktif rol oynadığını öne süren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Gallese ve ark. tarafından yapılan çalışmada deneklerin nesnelere kavrama hareketi ve amaçsız hareketler yapılırken gözlemlenmesi sırasında TMS ile sol motor korteks uyarılmıştır. El kaslarında gözlenen elektrofizyolojik aktivite amaçsız hareketler esnasında da mevcut olsa bile kavrama hareketi esnasında daha belirgin olduğu gözlenmiştir (21). Hedef ve niyet anlama işlevi ile ayna nöronların ilişkisini değerlendiren çalışmalara bir diğer örnek ise Lacoboni ve ark. tarafından yayınlanan çalışmadır (22). Bu çalışmada, bağlam içinde yer alan eylemlere, bağlam içinde yer almayan eylemlerden farklı bir şekilde, IFG'nin dorsal kısmında ve el hareketlerinin temsil edildiği ventral premotor korteksin inferior kısmında görülen aktivasyon artışının eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu durum araştırmacılar tarafından ayna nöron sisteminin bir parçası olan premotor korteksin alt alanlarının diğer bireylerin niyetlerinin anlaşılmasında rol oynadığı şeklinde yorumlanmıştır (22).

Makak maymunlarında yapılan bir çalışmada maymunlar bir parça yiyecek kavradığında ve bu eylemi diğer bireylerde gözlemlediklerinde IPL'de aktivasyon artışı tespit edilirken aynı yiyecek parçası kaba yerleştirildiğinde ise aktivasyon tespit edilmemiştir. Bu durum araştırmacılar tarafından bu aktivasyonun hareketin hedefini tanımlamaya ilişkili olduğu ve IPL ayna nöronlarının bu işlevde rol oynadığı şeklinde yorumlanmıştır (23). Buna karşılık, güncel bazı çalışmalar özellikle literatürdeki nispeten eski çalışmaların hareket anlama işlevini bir bütün olarak değerlendiren bir yaklaşıma sahip olmasından ve deney tasarımlarındaki kısıtlılıklardan hareketle ayna nöronların bu iki alt işlevde gerçekten rol oynadığına dair henüz yeterli kanıt bulunmadığını öne sürmektedir. Güncel bir çalışmada, TMS uygulanarak IFG bölgelerine geçici lezyon oluşturulan deneklerden kutu kaldıran bir kişiyi izlemeleri, kutunun ağırlığını tahmin etmeleri ve sonrasında kendilerinin de bu eylemi taklit etmeleri istenmiştir. Bu denekler kutunun ağırlığını gerçeğe yakın bir şekilde tahmin etmiş ancak eylemi taklit etmekte güçlük çekmiştir. Bu durum ise MNS'nin hareket tanımlamada aktif olduğu ancak hedef tanımlamada görevli olmadığı yönünde değerlendirilmiştir (24).

Öğrenme ve hafıza

Çeşitli davranışsal araştırmalar, insan hafızasının bir bilgisayar hafızası gibi statik bir depo olmadığını, eşlik eden sensorimotor deneyimlerle sürekli değişime uğradığını ve dinamik bir yapı olduğunu göstermiştir. Bu durum ise ayna nöronların hafıza işlevinde rolü olabileceğini düşündürmüştür. Nitekim 2000'li yıllarda motor hafıza, taklit öğrenme ve yeni motor becerilerin kazanılmasıyla ayna nöron sisteminin ilişkili olduğunu öne süren çeşitli çalışmalar yapılmıştır (5). MEG kullanılan bir çalışmada bireylere belli hareketlerin resmedildiği görseller verilmiş ve taklit etmeleri istenmiştir. Kortikal aktivasyon oksipital korteksten başlayıp sırasıyla superior temporal bölgede, ayna nöron sisteminin parçası olan inferior parietal bölgede ve inferior frontal lobda özellikle Broca alanında görülmüş ve en sonunda 50-140 milisaniyelik bir süre sonunda her iki yarım kürenin primer motor korteksinde gözlenmiştir. Taklit esnasında ise Broca alanını içeren IFG'de aktivasyon artışı gözlenmiştir. Bu durum da ayna nöronların eylem taklidinde rol oynadığını düşündürmektedir (25). Bunun ötesinde, Mukamel ve ark. yaptıkları çalışmada hafıza işlevinin yürütülmesinde en büyük görevi sahip alanlardan biri olan hipokampusta ayna nöron benzeri, hem hareketler gözlemlenirken hem de uygulanırken aktive olan nöronlar olduğunu öne sürmüştür (3).

Motor taklit üzerine yapılan çalışmada ayna nöronlar, gözlemlenen ve taklit edilen hareketlerin vücuttaki lokasyonuna göre el, ağız ve ses-vokal ayna nöronları gibi alt kategorilere ayrılmıştır (26). Örneğin makak maymunlarında F5 alanının superior bölümleri daha çok el, lateralinde ise daha çok ağız ve ses-vokal ayna nöronları gözlenmiştir (27). Ancak bu alt kategoriler konum olarak birbirinden

tamamen bağımsız olsa da ayrı sistemler değildir ve ortak komponentleri mevcuttur. Örneğin, el ve ağız motor uyumu bebeklerde beslenme davranışlarının gelişimi açısından oldukça önemlidir. Bu çerçevede, maymunlarda yapılan bir çalışmada, hem el ve ağız hareketleri hem de yiyeceklerin ağza getirilmesi gibi eylemler gösterildiğinden F5c'nin lateralinde aktivasyon saptanmıştır (28).

Dil ve iletişim fonksiyonları

Ayna nöronların, makak maymunlarında ilk tanımlandığı ventral premotor kortekste F5 alanının insandaki homologu konuşmanın motor komponentleri ile ilgili Broca alanının bir kısmını oluşturan Brodmann'ın 44. alanıdır (1). Primatlar üzerine yapılan güncel çalışmalar, bu alanın premotor ve primer motor korteksle birlikte görsel ve işitsel uyarılara karşı istemli sesli yanıt verilmesinde rol oynadığını göstermektedir (29). Broca alanı ile sol inferior parietal sulkus (IPS) ve sol IFG'den oluşan sol fronto-parieto-temporal ağın özellikle dil edinimi, gelişimi ve iletişim işlevlerinde rol oynayan ayna nöronları içerdiği düşünülmektedir (5). Ayna nöron sisteminin hem hareketlerin izlenmesi, taklit edilmesi ve öğrenilmesindeki rolü, hem de dil ve iletişimdeki rolünden hareketle, bu sistemin insanda dilin hareket ve işaret temelli bir şekilde başlayıp sesli bir hale evrilmesini sağladığı öne sürülmektedir (30). Bununla birlikte ayna nöronlar yalnızca primatlarda değil ötücü kuşlarda da gösterilmiştir. Yüksek vokal merkez (High Vocal Center) adı verilen bir premotor alanda görülen ses-vokal ayna nöronlarının; kuşların birbirlerinin ötme ve şakıma paternlerini tanıma ve bu paternlerden birbirlerinin kimliklerini ayırt etme, bu paternleri taklit etme ve iletişimde kullanmayı öğrenmelerinde işlevi olduğunun gösterilmesi, ayna nöronların insanlarda da dil ve iletişim işlevlerinin elde edilmesi ve sürdürülmesinde görev yaptığı yönündeki yaklaşımlarla örtüşmektedir (26). Bebekler kendi yüzlerini görmeseler bile annelerinin veya onunla yakından ilgilenen diğer kişilerin yüz ifadeleri ve emosyonel durumlarını sıklıkla görürler ve hatta kendi davranışları hakkında bunlardan geri bildirim alır ve bu ifadeleri taklit ederler. Bu durum davranış örüntülerinin ve duygulanımın gelişimi açısından oldukça önemlidir (28). Ayna nöron sistemi, emosyonel yüz ifadelerinin edinilmesi, anlaşılması ve oluşturulmasını sağlayarak emosyonel iletişime de katkıda bulunmaktadır. Bu işlevlerin yürütülmesi sırasında özellikle amigdala ve limbik yapılarda aktivasyon artışı olduğu fMRG çalışmaları ile gösterilmiştir (28).

KLİNİK VE ARAŞTIRMA ETKİLERİ

Ayna nöronların bilişteki olası rolü, bu sistemin nörolojik ve psikiyatrik hastalıklara hipotetik bir şekilde etki ettiğini göstermektedir. Bu çerçevede bu derlemede, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, amyotrofik lateral skleroz (ALS), otizm spektrum bozuklukları ve psikotik bozukluklardaki ayna nöron patolojisine dair çalışmalar incelenmiştir.

Parkinson hastalığı

Son yıllarda, kognitif ve motor nörodejeneratif bozukluklar arasındaki klasik ayrımın bulanık olduğu ve her nörodejeneratif hastalıkta hem kognitif hem de motor semptomların bir tür süreklilik içinde temsil edildiği giderek daha belirgin hale gelmiştir; Başlangıçta bir hareket bozukluğu olarak sınıflandırılan Parkinson hastalığında motor olmayan semptomların (Kognitif ve davranışsal semptomlar) günümüzde hastalığın seyri ile ilgili olduğu kabul edilmektedir. Parkin mutasyon taşıyıcıları ve sağlıklı kişilerin dahil edildiği bir fMRG çalışmasında, katılımcılara çekim esnasında ilk olarak nötr yüz ifadeleri sonra affektif yüz ifadeleri gösterilmiştir, sonrasında ise katılımcılara bir yüz ifadesi tanıma görevi uygulanmıştır. Parkin mutasyonu taşıyan grup affektif yüz ifadelerini gözlemlerken sağlıklı kontrollere göre ventrolateral premotor kortekste önemli ölçüde daha yüksek aktivasyon göstermiştir (31). Ayrıca, parkin mutasyon taşıyıcıları, ventrolateral premotor korteksteki aktivite artışıyla ters orantılı bir şekilde yüz ifadelerini tanımada sağlıklılara göre daha düşük performans göstermişlerdir. Bu telafi edici mekanizmanın başarısız olmasının, klinik olarak belirgin Parkinson hastalığında gözlenen yüz ifadesi ve yüz duygu tanımanın bozulmasına yol açabileceği ileri sürülmüştür. Buna karşılık, ayna nöronların aktivasyonunun, bu telafi mekanizmalarını en azından hastalığın ilk aşamalarında desteklemesi ve böylece Parkinson hastalarının daha etkili sosyal etkileşim becerisine sahip olmalarının mümkün olduğu düşünülmüştür. Başka bir fMRG çalışmasında, 13 Parkinson hastası ve sağlıklı kontrole çekim sırasında bir duygu tanıma görevi uygulanmıştır (32). Deneklere emosyonel, emosyonel olmayan ve nötr yüz ifadeleri içeren video klipler gösterilmiş ve bu yüz ifadelerini gerçekleştirmeleri istenmiştir. Hastalar duygu tanıma görevinde sadece yorumlaması en zor ifadelerde kontrol grubundan biraz daha başarısız olmuşlardır. Hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla emosyonel ifadelerin gözlemlenmesi ve gerçekleştirilmesi sırasında, IFG ve IPL'de daha düşük aktivasyon gözlenmiştir. Ayrıca, IPL'nin aktivasyonu hasta grubunun duygu tanıma yeteneği ile pozitif yönde korelasyon göstermiştir (32).

Alzheimer hastalığı

Demansın en yaygın sebebi olarak bilinen Alzheimer hastalığı (AH) ve hastalığın preklirik evresi olarak kabul edilen hafif kognitif bozukluğun çoğu zaman sadece kognitif bozukluklar ile seyrettiği düşünülmüştür. Bununla birlikte, son yıllarda motor fonksiyonlardaki eksiklikler ile hastalık sürekliliği arasında giderek artan bir bağlantı olduğu ortaya çıkmıştır (33). Alzheimer demans spektrumunda, MNS'nin araştırıldığı bir fMRG çalışmasında 5 hafif kognitif bozukluk (HKB), 7 Alzheimer hastası ve 80 kognitif olarak normal birey incelenmiştir (34). Katılımcılar deney koşulu olarak bir el hareketini (kağıt parçasını yırtmak) ve kontrol koşulu olarak ise fiksasyon noktası içeren bir video izlemişlerdir. Deney koşulunda kontrol grubuna, hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalarına göre bilateral

inferior frontal lobül ve IPL'de anlamlı düzeyde yüksek aktivasyon tespit edilmiştir. Bu bulgular ışığında, çalışmada MNS'deki bir disfonksiyonun Alzheimer hastalığındaki kognitif bozulmada rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Diğer bir çalışmada ise 72 HKB ve 40 kognitif olarak normal katılımcının dahil edildiği EEG ve MRG kaydı yapılan çalışmada alfa3/alfa2 frekans güç oranı ile kortikal kalınlık ilişkisi araştırılmıştır. EEG'deki alfa3/alfa2 frekans güç oranındaki artışın IPL atrofisiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (35). Yine başka bir fMRG çalışmasında, HKB ve AH gruplarında ayna nöron sisteminin kognitif performans ile olan ilişkisi araştırılmıştır (36). Çalışmada AH grubunda MNS'de belirgin bozulma görülürken, HKB'li hastalarda ayna nöron sisteminin anterior bölümlerinin korunduğu ve Broca alanında bir aktivasyon artışı tespit edilmiştir. Ayrıca özellikle frontal alanlar ile ilgili görevlerde kognitif performansların korunmuş olması, MNS'nin posterior bileşenindeki aktivasyon düşüşünün frontal yapılar tarafından kompanse edilmesi şeklinde açıklanmıştır. Son olarak, başka bir fMRG çalışmasında Alzheimer hastalarında yüz ifadesi tanıma görevi sırasındaki nöral aktiviteler incelenmiştir (37). Hastalarda sol hemisferde ayna nöron sistemiyle ilişkili olduğu bilinen, ventral premotor korteks, anterior insula ve frontal operculum yapılarında kontrolle göre daha düşük aktivasyon tespit edilmiştir.

Amyotrofik lateral skleroz

ALS, serebral korteks, beyin sapı ve omurilikte bulunan motor nöronların seçici bir dejenerasyon örüntüsü ile ortaya çıkan ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. ALS hastalarında motor davranıştan sorumlu beyin bölgelerindeki bu dejenerasyonun fonksiyonel sonuçlarının incelenmesi altta yatan temel mekanizmaları anlamada önemli bir adım olarak görülmektedir. fMRG yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalar, çeşitli görevlere yanıt olarak ALS hastalarındaki anormal beyin aktivasyonunu doğrulamıştır. Li ve ark. tarafından 30 ALS hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu dahil edilerek bir fMRG çalışması yapılmıştır. Çalışmada, katılımcılar üç frekansta veya üç zorluk derecesinde tekrarlayan fleksiyon-ekstansiyon hareketi yapan parmakların videosunu izledikleri sırada fMRG kayıtları gerçekleştirilmiştir. Hem ALS hastalarında hem de sağlıklı kontrol grubunda ayna nöron sistemine ait eylem gözlem alanlarında artmış aktivasyon tespit edilmiştir. ALS hastalarında ise, dorsolateral premotor korteks, IFG, inferior ve superior parietal girus ve suplementer motor alanda kontrollere kıyasla aktivasyon artışı tespit edilmiştir (38). Çalışmanın sonucunda, hastalarda tespit edilen MNS ile ilişkili alanlardaki artmış aktivasyon örüntüsünün parmak hareketinin frekansı ve zorluk derecesiyle bağlantılı olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, ALS hastalarındaki işlev kaybını telafi etmek için MNS'nin de yer aldığı motor işleme ağında kompensatuar bir sürecin gerçekleştiğini göstermektedir (38). Başka bir fMRG çalışmasında ise, katılımcıların bir oyuncunun elindeki topu ritmik olarak sıkarken veya sıkarken gözlemlenmeleri sırasında inferior

frontal operkulum, frontal ve parietal alanlarda kontrolle kıyasla artmış aktivasyon tespit edilmiştir (39). Yine aynı çalışmada, ALS hastalarının diğer insanların eylemlerini fark etme becerileri araştırılmıştır. Çalışmada, katılımcılar elleriyle bir hareketi ifade eden bir aktörün kısa bir videosunu izlemişlerdir ve pasif olarak gözlemlenmeleri ya da ekranda görüntülenen cümleler içerisinden doğru olanı seçmeleri (aktif tanıma) istenmiştir. Pasif gözleme kıyasla aktif tanıma sırasında kontrol grubunda MNS'deki eylem gözlemi ile ilişkili frontal ve parietal alanlara ek olarak medyal temporal girusta yüksek aktivasyon gösterirken ALS grubunda sadece oksipital alanlarda artmış aktivasyon tespit edilmiştir. Sonrasında ALS hastaları tanıma görevindeki performanslarına göre ikiye ayrılmış ve sadece en iyi performans gösterenlerde bilateral SFG'de aktivasyon artışı tespit edilmiştir. Ayrıca katılımcıların fMRG görevindeki performansları ile gözlerden zihin okuma testi performanslarının tutarlı olarak örtüştüğü de bildirilmiştir. Sonuç olarak, çalışmadaki bulgular bazı ALS hastalarında MNS'deki disfonksiyonun sosyal bilgi de etkileyebileceğini düşündürmüştür (39).

Otizm spektrum bozuklukları

Bebeklik ve erken çocukluk döneminde ortaya çıkan, sosyal iletişim ve bazı davranış bozukluklarıyla karakterize nörogelişimsel bir rahatsızlıktır. Bu bozuklukta, taklit, duyguların paylaşımı, görev veya amaçları anlama, iletişim ve sosyal etkileşim sorunları da dahil olmak üzere kültürel uygulamalara ve sosyal öğrenme deneyimlerine katılım gibi oldukça önemli süreçler bozulmaktadır. Sosyal kognitif fonksiyonlarda rol alan MNS, Otizm Spektrum Bozuklukları (OSB) rahatsızlıkları ile ilişkilendirilmiştir. Bu mekanizma, başkalarının davranışları hakkındaki fikirlerimizin esas olarak kendi kişisel deneyimlerimize dayandığı ve buna paralel olarak başkalarının sosyal davranışları üzerindeki gözlemlerimiz ve çıkarımlarımıza da dayandığı çıkarımsal akıl yürütme (Explicit theory of other minds) fikrine temel oluşturur. Bu sebeple otizm ile MNS disfonksiyonu arasında bir ilişki ve yapısal anormallik olup olmadığına yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bir MEG çalışmasında, 8 Asperger sendromlu (AS) birey ile 10 kişilik sağlıklı kontrol grubu dudak hareketlerinin olduğu resimleri taklit etme görevi sırasında değerlendirilmiş ve Asperger sendromlu bireylerde inferior frontal lobda MNS'nin gecikmiş aktivasyon gösterdiği saptanmıştır. Gözlenen anormal premotor ve motor süreçlerin, AS'li hastalarda taklit ve sosyal bozuklukları kısmen açıklayabileceği vurgulanmıştır (40).

EEG'deki mu ritmi senkronizasyonunun ayna nöron sisteminin aktivitesini yansıttığı düşünülmekte ve eylem yürütme ile algı arasındaki bağlantının önemli bir sinirsel ilişkisini temsil etmektedir. OSB'de EEG ile yapılan çalışmalarda, mu ritmi supresyonu otizmde de MNS'de bir bozulma meydana geldiğini desteklemektedir (41). Otizimli bireylerde TMS'de azalmış kortikospinal fasilitasyon bildirilmişse de OSB olan 32 kişi ile yapılan TMS çalışmasında

belirli görevler verilmiş (el hareketleri; kendisinin aktif olduğu veya karşılıklı gözlem) ve MEP kayıtları incelenmiştir. Sonuç olarak 32 kişilik nörogelişimsel bozukluk göstermeyen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IMR (Interpersonal motor resonance) indekslerinde herhangi bir anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır (42). Başka bir çalışmada, hareket eden bir elin ve zıplayan bir topun videolarını izlerken ve kendi ellerini hareket ettirirken de OSB'li yüksek işlevli bireyler ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu kontrol deneklerinde mu ritmi supresyonu saptanmıştır. Kontrol grubu hem kendi el hareketlerinde hem de gözlemlenen el hareketlerinde önemli mu ritmi supresyonu gösterirken, OSB grubu sadece kendi kendine gerçekleştirdiği el hareketlerinde önemli mu ritmi supresyonu göstermiş ancak gözlemlenen el hareketlerinde mu ritmi supresyon göstermediği saptanmıştır (43). OSB'li yüksek işlevli çocuklarda ve yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubunda mu ritmi supresyonu üzerine yapılan bir diğer çalışmada, OSB'li çocuklar; bir yabancıya sağ elini açıp kapattığını, ebeveyninin veya kardeşinin aynı el hareketini ve kendilerinin aynı el hareketini yaparken ki çekilmiş videosunu ve zıplayan iki topun dikey olarak birbirlerine doğru ve birbirinden uzaklaştığı videoları izlerken mu ritimleri incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda, OSB'li çocukların ve normal olarak gelişmekte olan çocukların, yabancıya kıyasla tanıdık bireyler (ebeveynleri vb.) tarafından gerçekleştirilen eylemlerde daha fazla mu ritmi supresyonu gösterdiği ortaya konmuştur. Bu veriler, gözlem sırasında otistik çocuklarda mu ritmi supresyonu olmadığını göstermiş ve MNS'de olası bir işlev bozukluğuna işaret etmektedir (44). Sonraki yıllarda yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise otizmi bireyler ile nörogelişimsel herhangi bir bozukluk göstermeyen popülasyon arasında anlamlı bir farklılık olmadığı da ileri sürülmüştür (45).

Psikotik bozukluklar

Ayna nöron sistemi disfonksiyonunun görüldüğü bir diğer hastalık grubu olarak psikotik bozukluklar sayılabilir. Emosyonel-sosyal işlev bozukluğu ile karakterize şizofrenide özellikle negatif semptomlar (affektif küntleşme, anhedoni, yüz ifadelerinin anlaşılması ve oluşturulmasındaki bozulmalar) ile MNS işleyişindeki bozuklukların ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, aktif şizofreni spektrumu ve psikotik bozuklukları olan katılımcılar, rezidüel fazda olan katılımcılarla ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, sol hemisferde sensorimotor korteksin önemli ölçüde daha fazla mu ritmi supresyonu gösterdiği belirtilmiştir. Rezidüel fazda olan ve sağlıklı bireylerin benzer düzeylerde mu ritmi supresyonu gösterdiği yine aynı çalışmada belirtilmiştir. Bu çerçevede, daha fazla sol taraflı mu ritmi supresyonunun, psikotik semptomlarla pozitif olarak ilişkili olması, hastalığın aktif fazı sırasındaki şizofreni hastalarında anormal MNS aktivitesinin olabileceğini düşündürmüştür (46).

Empati, duyguları tanıma, duygusal perspektif alma ve duygusal yanıt verme gibi çeşitli bileşenlerden oluşmak-

tadır. Bir fMRG çalışmasında, 15 şizofreni hastası ile 15 kişilik sağlıklı kontrol grubunda empatinin bu üç bileşeni ile ilgili verilen görevler (yüz ifadesinden duygu tanımlama, bir sahnede maskeli bir yüzün duygusal ifadesini tahmin etme, gerçek yaşam durumlarını tanımlayan 70 kısa yazılı cümle ve bu durumları deneyimleseler nasıl hissedeceklerini hayal etmeleri) sonucunda şizofreni hastalarının üç alanda da kontrol grubundan daha kötü performans göstererek amigdalayla da içeren bir fronto-temporo-parietal ağda hipoaktivasyon sergiledikleri tespit edilmiştir (47). Emosyonel yüz ifadelerinin empati ile ilişkili olarak işlenmesi, MNS ile ilgili beyin alanlarını içerir. Psikotik hastalarda ayna nöron aktivitesi üzerine nörogörüntüleme çalışmalarının sistematik olarak gözden geçirildiği bir çalışmada; hastaların büyük bir bölümünde MNS aktivitesinin azaldığı ve özellikle premotor, motor korteks, IFG, IPL ve posterior STS bölgelerinin hastalarda disfonksiyon gösteren MNS parçaları olduğu saptanmıştır (12).

Konjenital ayna hareket bozukluğu

Konjenital ayna hareket bozukluğu, istemli tek taraflı hareketin vücudun kontralateral tarafında bastırılmayan patolojik homolog aynalama hareketiyle karakterizedir (48). Bu ayna hareketler ile birlikte ek nörolojik belirtilerin başlaması genellikle beklenmez. Bu hastalar, iki el koordinasyonu gerektiren görevlerde zorluk, tek el gerektiren hareketleri yapamama ve bu aktivitelerin devamlılığında üst ekstremitelerde ağrı şikayetleri ile birlikte günlük yaşam aktivitelerinde zorluk yaşamaktadırlar (49). Ayna hareketleri açıklamak için literatürde önerilen mekanizma, istemli tek taraflı hareket sırasında her iki hemisferin anormal aktivasyonu şeklindedir (48). Bu anormal aktivasyon, istemli hareket esnasında kontralateral M1'deki motor hareketi kontrol eden nöral devrelerle olan işlev bozukluğu ile açıklanmaktadır. Ayrıca ayna hareket bozukluğu olan hastalarda fMRG metodu kullanılarak tek taraflı motor görevlerde bilateral kortikal aktivasyon da tespit edilmiştir (50). Ayna hareket bozukluğunun, ALS ve Parkinson hastalıklarında görülmesi ve MNS'nin temel yapılarından M1 disfonksiyonu ile karakterize olması sebebiyle kesin olmamakla birlikte MNS ile ilişkili olduğu düşünülebilir (48). Ancak literatürde konjenital ayna hareket bozukluğu ile MNS ilişkisinin araştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çerçevede, konjenital ayna hareket bozukluğunda MNS'nin araştırılması hem hastalığın kliniği hem de MNS'nin anlaşılması için önemli bir yere sahip olabilir.

SONUÇ

Nörodejeneratif hastalıklarda ayna nöronların durumu ve rolü hakkındaki veriler oldukça zayıftır. Parkinson hastalığı ile ilgili mevcut çalışmaların varsayımsal bir sonucu, ayna nöron sisteminde hiperaktivasyon meydana geldiği yönündedir. Bu aktivasyon değişimi hastalığın erken aşamalarında motor ve kognitif performansları destekleyebilirken daha sonraki aşamalarda ayna nöronların

daha ciddi şekilde bozulması hastaların bir kısmında telafi edici mekanizmaları da bozabilir. Alzheimer demans spektrumunda da veriler oldukça azdır. Son çalışmalar, ayna nöron sisteminin posterior bölgelerinden, anterior bölgelerine doğru ilerleyici hipoaktivite meydana geldiği ve bu hipoaktivitenin telafi edici mekanizmaları devreye soktuğu ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, bu hipotezi doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır, çünkü önceki davranışsal araştırmalar kısmen ters yöne işaret etmiştir. ALS'nin ise kavrama, konuşma, yürüme ve empatide spesifik eksikliklerle karakterize olduğu kabul edilirse, MNS'deki bir bozukluk bu klinik tabloya katkıda bulunabilir. Ancak gerçekçi bir şekilde, insandaki ayna nöronlar ve bunların diğer beyin sistemleri ile fonksiyonel ilişkileri hakkındaki mevcut bilgiler, bunu değerlendirilmesi zor bir hipotez haline getirmektedir. Ayna nöron sistemi otizm spektrum bozukluğuna sahip bireylerde taklit değerlendirme paradigmaları incelenmiş ve her ne kadar OSB'li bireylerde disfonksiyonel aktivasyon tespit edilmiş olsa da farklı yaş gruplarında farklı sonuçlar alınmıştır. Küçük çalışma grupları ve bireylerin doğuştan gelen farklılıkları ile çalışmaların bütününde tam olarak belirlenmiş standart metodolojik ilkeler bulunmaması da sonuçlarda değişkenlik yaratmış olabilir. Ayrıca MNS ve DMN arasındaki ilişkinin, kendilik algısı ile ilgili bazı beyin bölgelerini paylaşıyor görünmelerinden dolayı aralarındaki ilişkinin aydınlatılması ve OSB'nin DMN ilişkili bir hastalık olup olmadığının ileri çalışmalarla gösterilmesi gerekmektedir. Psikotik bozukluklarda özellikle şizofreni hastalarında bazı negatif ve pozitif semptomlarda rol oynadığı düşünülen MNS, psikotik semptomların yorumlanmasında ve terapötik stratejilerin geliştirilmesinde yeni perspektiflerin oluşturulmasına katkı sağlayabilir. Konjenital ayna hareket bozukluğu ise M1'deki disfonksiyon ve MNS'nin etkilendiği hastalıklarda görülmesi sebebiyle MNS için ilgi çekici bir araştırma alanı olabilir. MNS'nin kognitif işlevlerle olan ilişkileri hakkındaki yeni görüşler, çeşitli hastalıkların klinik belirtilerinin daha iyi anlaşılması ve bu sayede de rehabilitasyonları için yeni yollar açılmasını sağlayabilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- E.H., C.C., F.K., E.Y.; Yazı Taslağı- E.H., C.C., F.K., E.Y.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi-E.Y.; Son Onay ve Sorumluluk- E.H., C.C., F.K., E.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- E.H., C.C., F.K., E.Y.; Drafting Manuscript- E.H., C.C., F.K., E.Y.; Critical Revision of Manuscript-E.Y.; Final Approval and Accountability- E.H., C.C., F.K., E.Y.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res* 1992;91(1):176-80. [CrossRef]
2. Ferri S, Peeters R, Nelissen K, Vanduffel W, Rizzolatti G, Orban GA. A human homologue of monkey F5c. *Neuroimage* 2015;111:251-66. [CrossRef]
3. Mukamel R, Ekstrom AD, Kaplan J, Iacoboni M, Fried I. Single-neuron responses in humans during execution and observation of actions. *Curr Biol* 2010;20(8):750-6. [CrossRef]
4. Nelissen K, Borra E, Gerbella M, Rozzi S, Luppino G, Vanduffel W, et al. Action observation circuits in the macaque monkey cortex. *J Neurosci* 2011;31(10):3743-56. [CrossRef]
5. Farina E, Borgnis F, Pozzo T. Mirror neurons and their relationship with neurodegenerative disorders. *J Neurosci Res* 2020;98(6):1070-94. [CrossRef]
6. Grèzes J, Armony JL, Rowe J, Passingham RE. Activations related to "mirror" and "canonical" neurones in the human brain: an fMRI study. *Neuroimage* 2003;18(4):928-37. [CrossRef]
7. Vogt S, Buccino G, Wohlschläger AM, Canessa N, Shah NJ, Zilles K, et al. Prefrontal involvement in imitation learning of hand actions: effects of practice and expertise. *Neuroimage* 2007;37(4):1371-83. [CrossRef]
8. Molenberghs P, Cunnington R, Mattingley JB. Brain regions with mirror properties: a meta-analysis of 125 human fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36(1):341-9. [CrossRef]
9. Mehta B, Bhandari B. The Mirror Neuron System: Basic Concepts. *Int Physiol* 2016;4(2):77-80. [CrossRef]
10. Montgomery KJ, Isenberg N, Haxby J V. Communicative hand gestures and object-directed hand movements activated the mirror neuron system. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2007;2(2):114-22. [CrossRef]
11. Yeo BTT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011;106(3):1125-65. [CrossRef]
12. Jeon H, Lee S-H. From neurons to social beings: Short review of the mirror neuron system research and its socio-psychological and psychiatric implications. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018;16(1):18-31. [CrossRef]
13. Northoff G, Bermpohl F. Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci* 2004;8(3):102-7. [CrossRef]
14. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98(2):676-82. [CrossRef]
15. Gastaut HJ, Bert J. EEG changes during cinematographic presentation (Moving picture activation of the EEG). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1954;6:433-44. [CrossRef]
16. Perry A, Bentin S. Does focusing on hand-grasping intentions modulate electroencephalogram μ and α suppressions? *Neuroreport* 2010;21(16):1050-4. [CrossRef]
17. Aleksandrov AA, Tugin SM. Changes in the mu rhythm in different types of motor activity and on observation of movements. *Neurosci Behav Physiol* 2012;42(3):302-7. [CrossRef]

18. Heiser M, Iacoboni M, Maeda F, Marcus J, Mazziotta JC. The essential role of Broca's area in imitation. *Eur J Neurosci* 2003;17(5):1123-8. [\[CrossRef\]](#)
19. Cengiz B, Vuralı D, Zinnuroğlu M, Bayer G, Golmohammadzadeh H, Günendi Z, et al. Analysis of mirror neuron system activation during action observation alone and action observation with motor imagery tasks. *Exp Brain Res* 2018;236(2):497-503. [\[CrossRef\]](#)
20. Valchev N, Gazzola V, Avenanti A, Keysers C. Primary somatosensory contribution to action observation brain activity-combining fMRI and cTBS. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016;11(8):1205-17. [\[CrossRef\]](#)
21. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 1996;119(2):593-609. [\[CrossRef\]](#)
22. Iacoboni M, Molnar-Szakacs I, Gallese V, Buccino G, Mazziotta JC, Rizzolatti G. Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biol* 2005;3(3):e79. [\[CrossRef\]](#)
23. Fogassi L, Ferrari PF, Gesierich B, Rozzi S, Chersi F, Rizzolatti G. Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science* 2005;308(5722):662-7. [\[CrossRef\]](#)
24. Thompson EL, Bird G, Catmur C. Conceptualizing and testing action understanding. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;105:106-14. [\[CrossRef\]](#)
25. Nishitani N, Hari R. Viewing lip forms: cortical dynamics. *Neuron* 2002;36(6):1211-20. [\[CrossRef\]](#)
26. Tramacere A, Pievani T, Ferrari PF. Mirror neurons in the tree of life: mosaic evolution, plasticity and exaptation of sensorimotor matching responses. *Biol Rev* 2017;92(3):1819-41. [\[CrossRef\]](#)
27. Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:169-92. [\[CrossRef\]](#)
28. Ferrari PF, Gerbella M, Coudé G, Rozzi S. Two different mirror neuron networks: the sensorimotor (hand) and limbic (face) pathways. *Neuroscience* 2017;358:300-15. [\[CrossRef\]](#)
29. Hage SR. Auditory and audio-vocal responses of single neurons in the monkey ventral premotor cortex. *Hear Res* 2018;366:82-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Arbib MA. From monkey-like action recognition to human language: An evolutionary framework for neurolinguistics. *Behav Brain Sci* 2005;28(2):105-24. [\[CrossRef\]](#)
31. Anders S, Sack B, Pohl A, Münte T, Pramstaller P, Klein C, et al. Compensatory premotor activity during affective face processing in subclinical carriers of a single mutant Parkin allele. *Brain* 2012;135(4):1128-40. [\[CrossRef\]](#)
32. Pohl A, Anders S, Chen H, Patel HJ, Heller J, Reetz K, et al. Impaired emotional mirroring in Parkinson's disease—a study on brain activation during processing of facial expressions. *Front Neurol* 2017;8:682. [\[CrossRef\]](#)
33. Bisio A, Casteran M, Ballay Y, Manckoundia P, Mourey F, Pozzo T. Motor resonance mechanisms are preserved in Alzheimer's disease patients. *Neuroscience* 2012;222:58-68. [\[CrossRef\]](#)
34. Rattanachayoto P, Tritanon O, Laothamatas J, Sungkarat W. Comparison of a mirror neuron system among elders with mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and no disease. Thailand: N. p., 2012.
35. Moretti D V. Involvement of mirror neuron system in prodromal Alzheimer's disease. *BBA Clin* 2016;5:46-53. [\[CrossRef\]](#)
36. Farina E, Baglio F, Pomati S, d'Amico A, Campini IC, Di Tella S, et al. The mirror neurons network in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease: A functional MRI study. *Front Aging Neurosci* 2017;9:371. [\[CrossRef\]](#)
37. Lee TMC, Sun D, Leung M-K, Chu L-W, Keysers C. Neural activities during affective processing in people with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2013;34(3):706-15. [\[CrossRef\]](#)
38. Li H, Chen Y, Li Y, Yin B, Tang W, Yu X, et al. Altered cortical activation during action observation in amyotrophic lateral sclerosis patients: a parametric functional MRI study. *Eur Radiol* 2015;25(9):2584-92. [\[CrossRef\]](#)
39. Jelsone-Swain L, Persad C, Burkard D, Welsh RC. Action processing and mirror neuron function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an fMRI study. *PLoS One* 2015;10(4):e0119862. [\[CrossRef\]](#)
40. Nishitani N, Avikainen S, Hari R. Abnormal imitation-related cortical activation sequences in Asperger's syndrome. *Ann Neurol* 2004;55(4):558-62. [\[CrossRef\]](#)
41. Oberman LM, McCleery JP, Hubbard EM, Bernier R, Wiersma JR, Raymaekers R, et al. Developmental changes in mu suppression to observed and executed actions in autism spectrum disorders. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013;8(3):300-4. [\[CrossRef\]](#)
42. Enticott P, Kennedy H, Rinehart NJ, Bradshaw J, Tonge B, Daskalakis ZJ, et al. Interpersonal motor resonance in autism spectrum disorder: evidence against a global "mirror system" deficit. *Front Hum Neurosci* 2013;7:218. [\[CrossRef\]](#)
43. Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, Altschuler EL, Ramachandran VS, Pineda JA. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Cogn Brain Res* 2005;24(2):190-8. [\[CrossRef\]](#)
44. Oberman LM, Ramachandran VS, Pineda JA. Modulation of mu suppression in children with autism spectrum disorders in response to familiar or unfamiliar stimuli: the mirror neuron hypothesis. *Neuropsychologia* 2008;46(5):1558-65. [\[CrossRef\]](#)
45. Todorova GK, Hatton REM, Pollick FE. Biological motion perception in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Mol Autism* 2019;10(1):49. [\[CrossRef\]](#)
46. McCormick LM, Brumm MC, Beadle JN, Paradiso S, Yamada T, Andreasen N. Mirror neuron function, psychosis, and empathy in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2012;201(3):233-9. [\[CrossRef\]](#)
47. Derntl B, Finkelmeyer A, Voss B, Eickhoff SB, Kellermann T, Schneider F, et al. Neural correlates of the core facets of empathy in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;136(1-3):70-81. [\[CrossRef\]](#)
48. Cox BC, Cincotta M, Espay AJ. Mirror movements in movement disorders: a review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012;2: tre-02-59-398-1. [\[CrossRef\]](#)
49. Spencer-Smith M, Knight JL, Lacaze E, Consortium I, Depienne C, Lockhart PJ, et al. Callosal agenesis and congenital mirror movements: outcomes associated with DCC mutations. *Dev Med Child Neurol* 2020;62(6):758-62. [\[CrossRef\]](#)
50. Demirayak P, Onat OE, Gevrekci AÖ, Gülsüner S, Uysal H, Bilgen R, et al. Abnormal subcortical activity in congenital mirror movement disorder with RAD51 mutation. *Diagnostic Interv Radiol* 2018;24(6):392. [\[CrossRef\]](#)