





Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Archives Medical Review Journal

DERLEME/REVIEW

Locus Caeruleus and Ergonomi

Ergonomics and Locus Caeruleus

Gizem Gül Koç¹ , Mahmut Tunç² 

¹Çukurova Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Adana, Turkey

²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

The locus caeruleus, which has a tubular anatomical shape in the pons, affects almost the entire central nervous system despite its small size. Locus caeruleus which was first noticed about two centuries ago is the source of noradrenaline and is dark blue due to the neuromelanin pigment contained in its cells. This is why it is called caeruleus (sky blue) in Latin. This group of cells located bilaterally in the pons contains approximately 45.000-50.000 cells. In recent years we have much more information about the locus caeruleus due to developing technology and optogenetic studies, functional magnetic resonance imaging techniques. It is known that this anatomical device plays a key role in user characteristics such as attention, use, and stress. Because oculomotor functions reflect mental fruits, it has been the focus of attention especially for engineers working in the field of ergonomics.

In this review study, it is aimed to reveal the anatomical structure, physiological characteristics and clinical importance of the locus caeruleus.

Key words: Locus caeruleus, noradrenaline, neuromelanin, ergonomics

ÖZET

Pons'ta tüp şeklinde bir anatomik şekle sahip olan locus caeruleus küçük yapısına rağmen nerdeyse tüm merkezi sinir sistemini (M.S.S'yi) etkilemektedir. Yaklaşık iki yüzyıl önce fark edilen locus caeruleus, noradrenalin kaynağı olup hücrelerinin içerdiği nöromelanin pigmentinden kaynaklı koyu mavi olarak görülmektedir. Bu nedenle, Latince'de caeruleus (gökyüzü mavisi) olarak isimlendirilmiştir. Pons'ta bilateral olarak yerleşim gösteren bu hücre grubu yaklaşık olarak 45.000 ile 50.000 hücre içermektedir. Son yıllarda gelişen teknoloji ve optogenetik çalışmalar, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri ile locus caeruleus ile ilgili pek çok bilginin elde edilmesini sağlamıştır. Bu anatomik yapının dikkat, uyanıklık, stress gibi bilişsel özelliklerde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Okülomotor fonksiyonların zihinsel işlevleri yansıtması nedeniyle özellikle ergonomi alanında çalışan mühendislerin ilgi odağı olmuştur.

Sunulan bu derleme çalışmasında locus caeruleus'un anatomik yapısı, fizyolojik özellikleri ve nöroergonomi alanında klinik öneminin ortaya konması amaçlanmıştır. Ayrıca, nörobilim ve beyin görüntüleme konusunda meydana gelen gelişmeler ışığında bu anatomik yapının nöroergonomide de ele alınması gerektiğini ve bu alanda yapılacak çalışmaların artması görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: Locus caeruleus, noradrenalin, nöromelanin, ergonomi

Giriş

Ergonomi insanın yapısal, fizyolojik ve psikolojik özelliklerini inceleyerek insanın makine ve çevre ile olan uyumunu doğal ve teknik olarak araştırma ve geliştirme çalışmaları topluluğudur. Ergonominin bir dalı da nöroergonomidir, insancılık ve ekonomiklik olmak üzere iki konuya yoğunlaşır. İnsancılık; yapılan işten doğabilecek hastalık ve kazaları ortadan kaldırmak veya en azından azaltmak, iş görene yeteneğinin ne çok altında ne de çok üstünde iş yükü yüklememek, iş yaparken huzurlu olmayı sağlamak, sosyal ve hukuksal kurallara uyumlu olmak gibi amaçları kapsar. Ekonomiklik ise iş gören ve iş aracı arasındaki işlevsel ilişkinin doğru düzenlenmesi, iş sistemlerinde verim artırıcı önlemlerin alınması, iş görenin en verimli olduğu işte çalıştırılması gibi amaçları kapsar. Nöroergonomi konusunda yapılan çalışmalar bahsi geçen bu iki amaca hizmet etmektedir¹.



İnsan beyni tarih boyunca araştırma konusu olmasına, ayrıntılı olarak incelenmesine rağmen mavi gezegen diye de adlandırılabilen Locus caeruleus ile ilgili halen anlaşılmayan, bilinmeyen ve aydınlatılmayı bekleyen bir bölge var. Latince kelime anlamı ‘mavi nokta’ olan locus caeruleus, bilim dünyasında henüz yeni keşfedilen ama teknolojinin hızı ve yeni yöntemler ile beraber hızla hakkında yeni fikirler edinilen bir nöron grubudur. Arama PUBMED (1983’ten Haziran 2022’ye kadar) elektronik veri tabanında yapıldı. MeSH indeksinde yer alan anahtar kelimeler kullanılarak bir arama stratejisi geliştirildi. Aramalarda İngilizce olarak şu anahtar sözcükler dikkate alındı: "Locus caeruleus, noradrenaline, neuromelanin, ergonomi”.

Bu inceleme için dahil etme kriterleri: Locus caeruleus ile ilgili hem Türkçe hem de İngilizce yayınlanmış orijinal araştırma ve derleme makaleleridir.

Çalışmaları seçmek için sırasıyla şu adımlar gerçekleştirilmiştir: İlk olarak belirtilen locus caeruleus İngilizce dilinde arama yapıldı. İkinci aşamada başlıklar okundu ve uygun olmayanlar dışlandı. Üçüncü aşamada özetler okundu ve uygun olmayanlar dışlandı. Son aşamada ise, tam metin makaleler okundu. Tüm adımlar iki değerlendirici tarafından bağımsız olarak gerçekleştirildi. İlk aşamada 10.433 yayına ulaşıldı. İkinci aşamada 15 yayına ve üçüncü aşamada 9 yayına ulaşıldı. Son aşama neticesinde dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 9 makale çalışmaya dahil edildi.

Seçilen makalelerin değerlendirilmesinde araştırma tasarımında ve hedeflerinde netlik, karşılaştırmalı yöntemin tanımı ve mantığı, seçilen örnekler, Locus caeruleus’un tanımı, tarihçesi, anatomisi, fonksiyonu ve veri toplama prosedürlerinin sırası, kullanılan istatistiksel analiz ve insanlarla yapılan araştırmalarda yer alan etik yönler dikkate alındı.

Tarihçe

Locus caeruleus’la (LC’yle) ilgili ilk tanımlamalar bundan yaklaşık olarak iki yüzyıl öncesine dayanmaktadır. İlk olarak Reils tarafından 1809 yılında tanımlanmış olup², 1812’de ise Wenzel J. ve Wenzel C. ‘Locus Coeruleus’ terimini kullanmışlardır. 1909 yılında, Jacobsohn, LC’nin hücre gövdeleri insan ve yüksek primatlarda melanin granülleri içerdiğinden dolayı onu ‘nucleus pigmentosus pontis’ olarak adlandırmış ve uzun zaman nöroanatomi kitaplarına bu isimle konu olmuştur³.

Crosby ve Woodburne 1943’te sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışma LC’yi ile nucleus laterodorsalis tegmenti’nin posterior kısmı olarak varsaymışlardır⁴. İkinci dünya savaşı yıllarında Japon bilim insanları (Sano 1941, Araki 1947) detaylı çalışmalar yapsa da batının pek dikkatini çekemediği görülmüştür⁵⁻⁷. Russel’in 1955’te yaptığı çalışmanın o zamana kadarki en kapsamlı çalışma olduğu düşünülmektedir⁸. 1959 yılında monoamin oksidaz aktivitesinin beyinde en fazla LC nöronlarında olduğu kemirgenler üzerine yapılan çalışmalar ile gösterilmiş ve bu LC araştırmalarında modern çağ için perdenin açılışı olmuştur⁹.

Günümüze geldiğinde teknolojiye çıkış açıcı ilerlemelerle beraber optogenetik ve kemogenetik çalışmalar, RNA dizileme, nöron ve molekül bazlı etiketleme yöntemlerini davranışsal cevaplarla birlikte kullanan çalışmalar LC hakkında çarpıcı bilgiler edinmemizi sağladı. Yeni keşiflerle beraber bugün biliyoruz ki LC daha önce bildiğimizden çok daha heterojen bir yapıya sahip. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) yöntemlerindeki teknik ilerlemelerle beraber LC’de davranışa özgü aktiviteyi tanımlayan ve gelecekte yeni araştırmalar için zemin hazırlayan bir atılım göze çarpmaktadır. Tüm bu gelişmeler yeni transasyonel klinik çalışmalar ve yeni tedavi yöntemlerinin yanı sıra temel araştırmalar için de yeni yöntemler ortaya koymaktadır¹⁰.

Anatomi

Merkezi sinir sistemindeki temel noradrenerjik nükleus konumunda olan LC çok geniş bir alana yayılan lifleriyle hem kortikal hem de subkortikal yapıları innerve eder¹¹. Çeşitli beyin fonksiyonlarına aracılık eden bu anatomik bir yapı özellikle uyku-uyanıklık döngüsü, nöro-gliyal homeostazinin modülasyonu, nörovasküler ünitenin düzgün işleyişi, dikkat ve öğrenme gibi nöropsikolojik süreçlerde anahtar bir rol oynamaktadır¹²⁻¹⁵. LC noradrenalinin temel kaynağı olup tüp şeklinde ve simetrikdir. Bununla birlikte Pons’da bulunan bu nükleus bilateral yerleşim gösterir. Hücreleri rostral’de inferior colliculus seviyesinde aqueductus cerebralis’e bitişik olarak başlar ve dördüncü ventrikülün lateral duvarında kaudalde sonlanır. Axial’dan

bakıldığında anatomik noktaları şu şekildedir; dördüncü ventrikülün 1 mm altında, orta hattan 3 mm uzaklıkta ve pontomedüller bileşkenin 14-21 mm yukarısında merkezileşmiştir¹⁶⁻¹⁸.

Yapılan 3 boyutlu radyolojik çalışmalar ile LC anatomik şeklinin silindirik tüp şeklinde olduğu görüntülenmiştir. Ortalama uzunluğu 15 mm olup genişliği ve yüksekliği LC merkezinde sırasıyla 2 mm ve 1,8 mm'dir¹⁸. Histolojik çalışmalar adrenerjik nöron sayılarında ve LC'daki intranöronal nöromelanin miktarında 60 yaşa kadar bir artış sonrasında ise bir azalış meydana geldiğini göstermişlerdir^{19,20}.

LC yüksek melanin içeriği kaynaklı koyu renginden dolayı ölümden sonra kolaylıkla tanınır. Nöromelanin pigmentinin sentezi sitozoldeki aşırı katekolamin seviyeleri tarafından yönlendirilir ve bu nedenle noradrenalinin sentezi ve metabolizması ile çok önemli şekilde bağlantılıdır^{21,22}.

Geniş neokortikal alanların uyarıcı projeksiyonlarını ve diğer dikkati teşvik eden nükleuslarla beraber bazal ön beyin kolinerjik nöronlarını, dorsal raphe'nin serotonerjik nöronlarını, thalamus'un kortikal projeksiyon nöronlarını, pedunculopontin ve laterodorsal tegmental çekirdeklerin kolinerjik nöronlarını ve bazal ön beyin ile ventrolateral preoptik bölgedeki uykuyu teşvik eden GABAerjik nöronların inhibitör projeksiyonlarını uyarak büyük bir uyanıklığı/dikkati teşvik eden nükleustur²³.

Yetişkin bir insan beyinde LC yaklaşık olarak 45,000 – 50,000 nöron içerir²⁴. LC bünyesinde farklı morfolojik ve nörokimyasal karakterlere sahip nöronlar bulunur. Nöronlarının çoğu ağırlıklı olarak orta büyüklükte, fusiform şekilli, polar morfolojili ve üç ya da dört uzun kalın dentrite sahiptir. Ayrıca LC'un kaudal ve ventrolateral bölgeleri (subcoeruleus bölgesi de dahil), iç içe geçmiş, iğ şeklinde, pigmentli hücreler içerir. Bu kaudal subcoeruleus bölgesinin noradrenerjik hücreleri, rostral yerleşimli LC hücrelerinden farklı olarak beyin sapı ve spinal korddaki farklı hedeflere ulaşmaktadır²⁵⁻²⁷.

LC'dan afferent girdileri alan noradrenerjik reseptörleri içeren takipçi hücreler genellikle α_1 -, α_2 - veya β -adrenoreseptörler olarak sınıflandırılır. Noradrenalin tarafından aktive edilen α_1 - adrenoreseptörler genellikle takipçi hücrelerin uyarılmasına neden olmaktadır. Ayrıca β -adrenoreseptörlerin de uyarıldığına dair bazı kanıtlar mevcuttur^{28,29}.

Olgun LC noradrenerjik nöronlar nispeten seyrek dendritik dallanmalara sahip olmalarına rağmen aksonları geniş çatallanmalara sahiptir ve kortikal manto içinde uzun mesafeler kat ederek potansiyel olarak çoklu kortikal alanları innerve eder³⁰.

Locus caeruleus'un Efferent İnnevasyonu

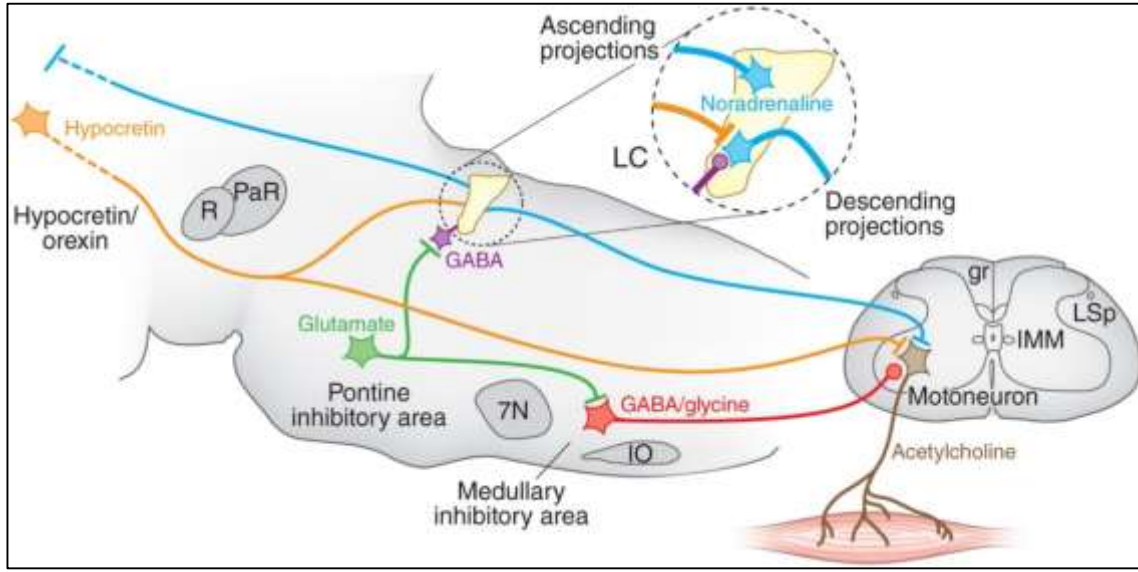
LC insanda çok geniş bir dağılımda innervasyon gösterir. Özellikle bu yaygın dağılım somatosensor ve motor kortikal alanlar ile prefrontal ve parietal kortikal bölgelerin assosiasyon alanlarını içerir³¹⁻³³. Ayrıca LC'dan çıkan telensefalik efferentler medial prefrontal ve anterior cingulate gyrus, entorhinal gyrus, hippocampus, subiculum ve amygdala'yı innerve eder^{31,34-37}. Bununla beraber thalamusta, özellikle pulvinar/lateral posterior komplekste, periventriküler, anteroventral, ventral posterolateralde, retiküler nükleusta ve ek olarak orta hatta intralaminar ve mediodorsal thalamik nükleusta yoğun innervasyon vardır^{38,39}. LC hypothalamus'u özellikle de paraventriküler ve supraoptik nükleusu da innerve eder⁴⁰. LC'un diğer projeksiyonları superior colliculus ve cerebellum'dur^{39,41}. Tracing ve immünohistokimyasal çalışmalar, LC ve subcoeruleus bölgesinden inen projeksiyonların beyin sapı ve omurilikte farklı hedeflere sahip olduğunu göstermiştir⁴². LC esas olarak vagus'un dorsal motor nükleusunun parasempatik nöronlarına, nükleus ambiguus ve sakral spinal korda projekte olurken subcoeruleus'un inen yolu sempatik preganglionik nöronlara ve kranial sinir nükleuslarına projekte olur. Her iki yolun da beyin sapı retiküler formasio'suna ve spinal kordun dorsal boynuzuna (spinotalamik nöronları içeren marjinal bölge, merkezi kanalı çevreleyen bölge ve ventral boynuz dahil) yaygın projeksiyonları vardır^{42,43}.

Locus caeruleus'un Afferent İnnevasyonu

LC'un nöronları birçok kaynaktan çeşitli afferent girdiler alır. Ön-beyinin prefrontal ve anterior cingulate korteksinden çıkan glutamaterjik girdileri içeren afferentleri, amygdala'nın merkezi nükleusundan kortikotropin salgılayıcı hormonu içeren girdileri ve posterior lateral hypothalamustan orexin girdilerini alır. LC'a projekte olan diğer beyin bölgeleri ise stria terminalisin bed nucleus'u, preoptik bölge, orta-beyin pontin

retiküler formasio, pedunculopontin tegmental nucleus ve cerebellum'dur. Ayrıca rostral ventrolateral medulla'nın C1 bölgesinden uyarıcı girdiler alır ve dorsal raphe nucleus ile kuvvetli bir şekilde bağlantılıdır⁴⁴⁻⁴⁷. Dorsal boynuz'un lamina I'ı LC'ye nosiseptif girdiler sağlar⁴³.

LC NA nöronları, post sinaptik hedef nöronlarda modülatör etkiler uygulayabilen galanin gibi co-transmitterleri de salgılayabilir⁴⁸. LC NA nöronlarının bir başka tipik özelliği, metal iyonlarını bağlayabilen bir noradrenalin yan ürünü olan ve bu nedenle en azından erken dönemde nöronların kendilerine karşı koruyucu bir rol oynadığı kabul edilen nöromelaninin (NM) hücre gövdelerinde hücre içi birikimidir⁴⁹. Neuromelanin LC'ye "coeruleus" (latince 'gök mavisi') rengini veren pigmenttir; neredeyse tüm LC NA nöronları NM içerir ve 60 yaş civarında bir platoya ulaşana kadar tüm yaşam süresi boyunca LC içinde birikir. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda NM'nin paramanyetik özelliklerinin insanlarda spesifik manyetik rezonans görüntüleme dizileri yoluyla in vivo olarak LC'nin tanımlanmasına izin verdiği görülmüştür^{50,51,52}.



Şekil 1: LC etki mekanizması⁵²

Locus caeruleus Klinik Önemi ve Nöroergonomide kullanımı

LC dikkat, bellek kodlaması, yeniliğe yönelme ve uyku/uyanıklık döngüsü gibi çeşitli fizyolojik işlevlerde önemli bir rol oynar¹¹. Ayrıca fizyolojik ve patolojik koşullarda nöronoplastik mekanizmaları güçlü bir şekilde modüle eder²².

Nöroergonominin temel amacı insanın bilişsel sınırlılıklarını, yetersizliklerini belirleyerek hatasız, insan-makine etkileşimi verimli sistemler kurmaktır. Yapılan çalışmalarda bu amaç etrafında şekillenir. Beyin-Mental iş yükü gibi zihinsel iş yükünün hesaplanması, iş verimliliğin artırılması ve bu bölgeleri yöneten beyin merkezlerindeki yapıların beyin görüntüleme cihazlarıyla görüntülenmesiyle yapılmaktadır. Bu anlamda da yeni gelişen bir dalı olan nöroergonomiye büyük iş yükü düşmektedir.

Gözbebeği Çapındaki Değişiklikler

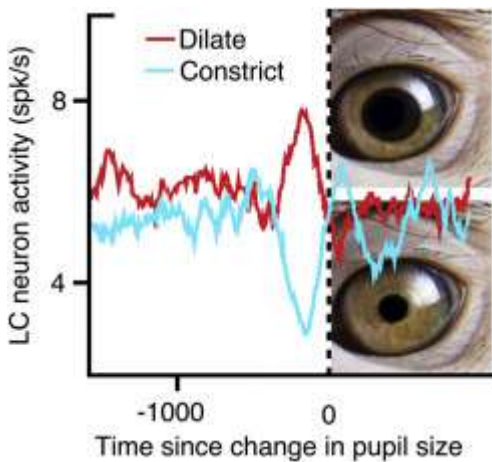
Son yıllarda gözbebeği boyutunun locus caeruleus'taki (LC) noradrenerjik nöronların aktivitesindeki an be an dalgalanmalarla doğrudan ilişkili olduğu fikri önemli ölçüde dikkat çekmektedir⁵². Yakın zamana kadar LC aktivitesi ve pupilla boyutu ile ilgili en doğrudan kanıt, bir LC nöronunun aktivitesinin aynı anda kaydedilen göz bebeği boyutundaki değişikliklerle paralellik gösterdiğine dair ilginç bir gözlemden geliyordu¹⁵. 2016 yılında Joshi ve ark. Rhesus makakları üzerine yaptıkları bir çalışmada sivri uçlu ani işitsel uyarılar sonucu LC aktivitesiyle pupilla çapı arasında anlamlı bir ilişki tespit etmiştir⁵³. Şüphesiz pupilla dilatasyonu ile ilişkili birçok mekanizma ve anatomik yapı olduğunu biliyoruz fakat hala gizemini koruyan ve

ileri araştırmaları bekleyen sorularımız mevcut olmakla birlikte bu alandaki nöroergonomik çalışmalar dikkat ekicidir⁵⁴.

Dikkati endüstriyel alan başta olmak üzere değişik alanlarda çalışan her bir birey için uzun süreler boyunca sürdürebilme yeteneği, günlük yaşamda normal işleyiş için gereklidir. Dikkat eksikliği bir araba sürücüsünün dalgın olması ve beklenmedik bir trafik aksaklığında tepki olarak çok geç fren yapması veya bir hava trafik kontrolörünün iki uçağın yollarının kesişmek üzere olduğunu fark edememesinden kaynaklanacak dramatik sonuçlara neden olabilir. Bu tür dikkat bozukluklarının ne zaman meydana gelebileceği olasılığını gösteren fizyolojik belirteçler, önleyici tedbirler alma yanı sıra dikkat eksikliğinin altında yatan bilişsel mekanizmalar hakkında fikir verebilir. Dikkat eksikliğini erken dönemde ön görmek için potansiyel olarak yararlı bir fizyolojik belirteç, gözbebeği çapı olabilir⁵⁵. Bazı araştırmacılar tarafından gözbebeği çapındaki endojen ('temel') değişkenlik, dikkat kontrolü durumundaki dalgalanmaların bir göstergesi olarak kabul edilmektedir⁵⁶. Gözbebeği çapının dikkat katılımının bir belirteci olarak potansiyel faydasına rağmen, gözbebeği çapı ile sürdürülen dikkat performansı arasındaki ilişkinin araştırıldığı mevcut çalışma sonuçları birbiri ile örtüşmemektedir. Bunda kullanılan metodlar yanı sıra görev başındaki sürenin dikkate alınmaması gibi faktörler yatmaktadır.

Hava navigasyonu sırasında insan-makine etkileşimindeki kötü sonuçlara neden olan başarısızlığın altında yatan nöral mekanizmaların incelendiği bir çalışmada, görsel motor görevlerin yerine getirilmesi sırasında kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde elektroensefalografik (EEG) kayıtlama yanı sıra ve gözbebeği çapındaki değişimler dikkate alınmıştır. Görev sırasındaki iş yükünün EEG sinyallerinin büyüklüğünü ve gözbebeği genişlemesini indüklediği belirlenmiştir. Bu veriler havacılık siteminde insanların anlık pupil çapının değerlendiren etrafa yaydığı beyin sinyallerindeki değişimleri ölçen makine öğrenme sistemleri sayesinde uçak kazalarının önüne geçilebileceğini göstermektedir⁵⁷.

Uyarılma seviyeleri, görev performansını güçlü bir şekilde etkiler. Yerkes-Dodson yasası, performans ve uyarılma arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir⁵⁸. Bu yasa, performansın fizyolojik ya da zihinsel uyarılmayla arttığını ancak bu artışın yalnızca belirli bir noktaya kadar devam ettiğini, uyarılma seviyeleri çok yüksek olduğunda performansın azaldığını, uyarılma ve performansın artırmanın en iyi yolunun tetikte kalmamıza olanak tanıyan görevleri belirlemek olduğunu göstermiştir. Bu veriler, görev esnasında çalışana süregelen çok yüksek uyarın verecek eylemlerden uzak durmak gerektiğini göstermektedir. Bu yasaya en iyi örneklerden biri işverenin çalışanına kısa sürede bitirilmesini istediği iş yükü fazla görevler vermesidir. alışan işe başladığında salgıladığı adrenalin performansını artırabilir ve ancak yetiştirmek için strese girdiğinde performansı azalacaktır. Bu sırada meydana gelen gözbebeğindeki değişiklikler çalışanın işi sürdürme ve işe ara vermesi gerektiğini göstermesi açısından önemlidir⁵⁹. N-geri görevi, bilişsel sinirbilimde en sık kullanılan çalışma belleği (WM) paradigmalarından biridir. Birleşen kanıtlar, bu görev sırasında lateral prefrontal korteks yanı sıra LC aktivasyonunun dolayısı ile gözbebeğinde genişlemenin ortaya çıktığını göstermektedir⁶⁰.



Resim 2. LC aktivitesi artışı (midriazis) ve azalışına (miyozis) bağlı pupil çapı deęişiklikleri⁶¹

Kullanıcının zihinsel iş yükünün bilinmesi, araba kullanmaktan uyarlanabilir iş yeri kurulumlarına kadar birçok uygulama senaryosu için arzu edilen bir durumdur. Tipik olarak, fizyolojik sensörler zihinsel iş yükünün çıkarımını sağlar, ancak bu sensörlerin takılması oldukça rahatsız edici olabilir. Bunun yerine uzaktan göz izleme yoluyla gözbebeği çapını ölçmek göze çarpmayan bir yöntemdir. Bununla birlikte, pratik bir göz izleme tabanlı sistem, değişken aydınlatma koşullarından kaynaklanan gözbebeği değişikliklerini de hesaba katmalıdır. Çalışanın görev sırasında değişken kontrollü aydınlatma koşulları altında gözbebeğindeki değişiklikler çalışanın kognitif durumu ve performansı hakkında bilgi vereceği için iş yerlerinde pupil değişimlerini izleyen teknolojilerin kullanılması emeğin hem etkin kullanılmasını sağlayacak hem de olası kazaların önüne geçecektir. Bu nedenle, endüstri mühendisliğinin alanlarından biri olan ergonomi insan makine sistemlerinin etkinliğini değerlendirerek performansı arttırmak, farklı tasarımlar arasından seçim yapma sırasında zihinsel iş yükü ölçümünden yararlanır. Bu doğrultuda yalnızca gözbebeği çapı değil göz izlem hareketleri de zihinsel performansı değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Zihinsel iş yükünü değerlendirmek için göz izleme tekniklerine yönelik pek çok çalışma yapıldığı, bu araştırmalarda yukarıda belirtildiği gibi göz bebeği çapı yanı sıra gözü sabitleme, göz hareketleri ve göz kırpmaya eylemi dikkate alınmıştır. Fonksiyonel olmayan ve bilinçsizce yapılan göz kırpmaya merkezi olarak kontrol edilmesi ve bilişle bağlantısı olması sebebiyle zihinsel iş yükü ölçümünde kullanılmaktadır⁶². Aksu ve ark. yaptıkları çalışmada zihinsel iş yükünü tahmini, bir sınıflandırma problemi olarak ele almış ve “görev zorluk seviyesi” bağımlı değişkeni Python’da uygulanan makine öğrenmesi teknikleri ile tahmin etmeye çalışmışlardır. Göz izleme değişkenleri ile zihinsel iş yükünü temsil eden değişkenler arasındaki beklenen ilişki test edilmiş ve özellikle sabitleme, seğirme ve göz bebeği değişkenlerine ilişkin sonuçların literatürdeki çalışmalar ile benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir. Görev zorluğu arttıkça; göz bebeği boyutu, seğirme sayısı, göz kırpmaya sayısı ve süresinin arttığını, sabitleme süresinin ise kısaldığını bildirmişlerdir⁶³.

Microglia

Uyanıklık sırasında, LC'deki NE nöronlarının tonik aktivasyonu beyinde NE'yi serbest bırakır. NE'nin mikroglia üzerinde theb2-AR'lere bağlanması, mikroglia gözetimini ve dallanmayı, yaralanma tepkilerini ve mikroglia-dendrit temaslarını kısıtlar. Anestezi altında, azaltılmış NE nöronal aktivitesi beyindeki NE seviyelerini azaltır, mikroglia byb2-AR sinyalinin inhibisyonunu serbest bırakır, böylece mikroglial sürveyansı ve dallanmayı, yaralanma tepkilerini ve mikroglia-dendrit temaslarını geliştirir⁶⁴.

Fizyoloji

-Tonik ve fazik ateşleme: LC aktivitesi farklı performans modellerine karşılık geldiği gösterilmiştir. (a) Fazik modda, LC hücreleri görevle ilgili uyarıların işlenmesine yanıt olarak fazik aktivasyon sergiler ancak yalnızca orta düzeyde tonik deşarj sergiler. Bu fonksiyon modu, sürekli olarak yüksek düzeyde görev performansı ile ilişkilendirilir. (b) Tonik modda, LC hücreleri görev olaylarına aşamalı olarak yanıt veremez ancak daha yüksek seviyelerde devam eden tonik aktivite sergiler. Bu mod, odaklanmış dikkat gerektiren görevlerde düşük performansla ilişkilidir ve dikkat dağınıklığında belirgin artışlara karşılık gelir¹⁵.

Fonksiyonu

Yapılan ilk çalışmalar LC nöronlarının uyanma sırasında aktif olduğunu ve uykuda aktiviteyi azalttığını tespit etmiştir^{65,66}. Daha sonraki çalışmalar LC nöronlarının davranışsal tepkiler üreten belirgin uyarılara fazik olarak tepki verdiğini gösterdi^{67,68}. Daha yakın tarihlili araştırmalar LC aktivitesinin tonik ve fazik modellerinin etkileşime girdiğini, öyle ki LC nöronlarının tonik olarak orta bir oranda ateşlendiğini, ancak odaklanmış dikkat periyotları sırasında görevle ilgili ipuçları tarafından fazik olarak aktive edildiğini buldu. Buna karşılık fazik tepkiler olmadan yüksek tonik LC aktivitesi görev dikkatinin azaldığı düşük fayda dönemlerinde meydana gelir. Bu ve diğer sonuçlar LC nöronlarının karar sonucuna yanıt olarak fazik olarak aktive olduğunu ve uyarlanabilir davranışsal tepkilerin yürütülmesine yardımcı olduğunu öne süren Uyarlanabilir Kazanç Teorisine yol açtı. Buna karşılık, bu modeldeki yüksek tonik LC deşarjı düşük fayda davranışını bozmaya ve davranışsal esnekliği arttırmaya hizmet eder ve böylece daha uyarlanabilir stratejiler izlenebilir¹⁵.

LC nöronları iki farklı modda ateşlenir; düzensiz fakat sürekli temel aktivite (saniyede 1-6 ani ateşleme) ile karakterize edilen tonik mod ve hücrelerin kendiliğinden ortaya çıkabilen ancak aynı zamanda göze çarpan

uyaran ve kararlarla da ilişkili olan, kısa, daha yüksek frekanslı (<300 ms) aktivite patlamalarının (saniyede 10-15 ani ateşleme) ateşlendiği fazık mod^{15,69,70}. LC aktivitesi, davranışsal durumlar arasında bu modlar arasında geçiş yapar. Ağırlıklı olarak yüksek tonik LC aktivitesi, keşif davranışını pekiştirmekle beraber yapılan işin verimliliğinde azalma veya stres ile ilişkili yüksek dikkat dağınıklığını ortaya çıkarır⁶¹. Buna karşılık, fazık LC aktivitesi, tonik LC aktivitesi seviyeleri orta düzeyde olduğunda, yapılan işte maksimum odaklanma ve maksimum iş verimliliğini meydana getirir. Fazık LC aktivitesi, bir özne bilişsel bir görevi yerine getirirken kararın tamamlanmasıyla dahili olarak tetiklenebilir bu da uyarlanabilir davranışsal tepkileri kolaylaştırır⁶⁹. Ayrıca fazık LC bağlama uygun uyarlanabilir davranışsal tepkileri yönlendiren beklenmedik, yoğun veya başka şekilde göze çarpan uyarınlar tarafından harici olarak tetiklenebilir. Dahili veya harici olarak oluşturulan fazık LC aktivitesinin, hedef nöronlarda kesin, görevle ilgili zamanlarda kazancı artırarak davranışsal tepkileri kolaylaştırdığı ve böylece hedef devreleri eylem eşiklerine doğru yönlendirdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte LC-NE düzenlemesinin dinamiklerinin kortikal dikkat ve duyuşal işleme etkisine dair sorular devam etmektedir^{67,70,71}.

Sonuç olarak ergonomi bilimi anatomi, fizyoloji ve klinik verilerin matematiksel modellemeler ve makine öğrenme yöntemleri yorumlanması, faydalı modeller geliştirilmesi prensibine dayanır. Sunulan bu derlemede locus caeruleus'un anatomik yapısı, fizyolojik özellikleri ve klinik bulgularından hareketle ergonomik olarak yorumlanması ve çöktürlerin sahada kullanım alanlarına dikkat çekilmek istenmiştir.

Kaynaklar

1. Babalık, F. C. ,2011. Mühendisler için ergonomi- işbilim. Dora Yayınları.
2. Reil, J.C., Untersuchungen u`ber den Bau des grossen Gehirns im Menschen. Arch. Physiol. (Halle) 1809;9:136–524
3. Jacobsohn, L. Uber die Kerne des Menschlichen Hirnstamms. (Meddulla oblongata, Pons und Pedunculus cerebri) Anhang zuden Abhandlungen der Kgl. Preuss. Akad d. Wiss. Phys.-Mathem. Kasse. C, P 1909.
4. Crosby EC, Woodburne RT. The mammalian midbrain and isthmus regions. Part 1. The nuclear pattern. General summary. J. Comp. Neurol. 1943;78:505–20.
5. Sano F. Honyurui no seihankaku ni kansuru hikaku kaibougakuteki kenkyu (in Japanese) (Eine vergleichend-anatomische Studie uber den Nucleus loci caerulei der Säugetiere). Kaibogaku Zassi. 1941;18:149–175.
6. Araki C. Konsui senshi ni tuite (in Japanese) (Puncture of the coma). Saishin Igaku. 1947;2:357–366.
7. Maeda T. The locus coeruleus: history. Journal of chemical neuroanatomy. 2000;18:57–64.
8. Russel GV. The nucleus locus coeruleus (dorsolateralis tegmenti). Texas Rep. Biol. Med. 1955;13:939–88.
9. Shimizu N, Morikawa N, Okada K. Histochemical demonstration of monoamine oxidase of the brain of rodents. Z. Zellforsch. 1959;49:39–400.
10. Poe GR, Foote S, Eschenko O, Johansen JP, Bouret S, Aston-Jones G et al. Locus coeruleus: a new look at the blue spot. Nature reviews. Neuroscience. 2020;21:644–59.
11. Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. Nat Rev Neurosci. 2009;10:211–23.
12. Berridge CW, Schmeichel BE, España RA. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. Sleep Med Rev. 2012;16:187–97.
13. Giorgi FS, Saccaro LF, Galgani A, Busceti CL, Biagioni F, Frati A, et al. The role of locus coeruleus in neuroinflammation occurring in Alzheimer's disease. Brain Res Bull. 2019;153:47– 58.
14. Lecrux C, Hamel E. Neuronal networks and mediators of cortical neurovascular coupling responses in normal and altered brain states. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci [Internet]. 2016;371:20150350.
15. Aston-Jones G, Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. Annu Rev Neurosci. 2005;28:403–50.
16. Dahlström A, Fuxe K. Localization of monoamines in the lower brain stem. Experientia. 1964;20:398–9.
17. German DC, Walker BS, Manaye K, Smith WK, Woodward DJ, North AJ. The human locus coeruleus: Computer reconstruction of cellular distribution. J Neurosci. 1988;8:1776–88.
18. Fernandes P, Regala J, Correia F, Gonc, alves-Ferreira AJ. The human locus coeruleus 3-D stereotactic anatomy. Surg Radiol Anatomy. 2012;34:879–85.
19. Manaye KF, McIntire DD, Mann DM, German DC, Locus coeruleus cell loss in the aging human brain: a non-random process, J Comp Neurol 1995;358:79-87.
20. Mann DM. The locus coeruleus and its possible role in ageing and degenerative disease of the human central nervous system. Mech Ageing Dev 1983;23:73-94.
21. Benarroch EE. Locus coeruleus. Cell Tissue Res. 2018;373:221–32.
22. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. Brain Res Brain Res Rev. 2003;42:33–84.
23. Samuels ER, Szabadi E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function, part i: principles of functional organisation. Curr Neuropharmacol. 2008;6:35–253.
24. Sharma Y, Xu T, Graf WM, Fobbs A, Sherwood CC, Hof PR et al. Comparative anatomy of the locus coeruleus in humans and nonhuman primates. J Comp Neurol. 2010;518:963–71.

25. Chan-Palay V, Asan E. Quantitation of catecholamine neurons in the locus coeruleus in human brains of normal young and older adults and in depression. *J Comp Neurol*. 1989;287:357–72.
26. Patt S, Gerhard L. A Golgi study of human locus coeruleus in normal brains and in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1993;19:519–23.
27. Westlund KN, Coulter JD. Descending projections of the locus coeruleus and subcoeruleus/medial parabrachial nuclei in monkey: axonal transport studies and dopamine-beta-hydroxylase immunocytochemistry. *Brain Res* 1980;2:235–64.
28. Jones BE. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Prog. Brain Res*. 2004;145:157–69.
29. Head GA, Chan CKS, Burke SL. Relationship between imidazoline and 2-adrenoceptors involved in the sympatho-inhibitory actions of centrally acting antihypertensive agents. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1998;72:163–69.
30. Foote SL, Morrison JH. Extrathalamic modulation of cortical function. *Annu Rev Neurosci*. 1987;10:67–95.
31. Gaspar P, Berger B, Febvret A, Vigny A, Henry JP. Catecholamine innervation of the human cerebral cortex as revealed by comparative immunohistochemistry of tyrosine hydroxylase and dopamine-beta-hydroxylase. *J Comp Neurol*. 1989;279:249–71.
32. Morrison JH, Foote SL, O'Connor D, Bloom FE. Laminar, tangential and regional organization of the noradrenergic innervation of monkey cortex: dopamine-beta-hydroxylase immunohistochemistry. *Brain Res Bull*. 1982;9:309–19.
33. Lewis DA, Morrison JH. Noradrenergic innervation of monkey prefrontal cortex: a dopamine-beta-hydroxylase immunohistochemical study. *J Comp Neurol*. 1989;282:317–30.
34. Gompf HS, Mathai C, Fuller PM, Wood DA, Pedersen NP, Saper CB et al. Locus ceruleus and anterior cingulate cortex sustain wakefulness in a novel environment. *J Neurosci*. 2010;30:14543–551.
35. Leichnetz GR. Afferent and efferent connections of the dorsolateral precentral gyrus (area 4, hand/arm region) in the macaque monkey, with comparisons to area 8. *J Comp Neurol*. 1986;254:460–92.
36. Radley JJ, Williams B, Sawchenko PE. Noradrenergic innervation of the dorsal medial prefrontal cortex modulates hypothalamopituitary-adrenal responses to acute emotional stress. *J Neurosci*. 2008;28:5806–16.
37. Sadikot AF, Parent A. The monoaminergic innervation of the amygdala in the squirrel monkey: an immunohistochemical study. *Neuroscience*. 1990;36:431–47.
38. Vogt BA, Hof PR, Friedman DP, Sikes RW, Vogt LJ. Norepinephrinergergic afferents and cytology of the macaque monkey midline, mediodorsal, and intralaminar thalamic nuclei. *Brain Struct Funct*. 2008;212:465–79.
39. Morrison JH, Foote SL. Noradrenergic and serotonergic innervation of cortical, thalamic, and tectal visual structures in old and new world monkeys. *J Comp Neurol*. 1986;243:117–38.
40. Ginsberg SD, Hof PR, Young WG, Morrison JH. Noradrenergic innervation of the hypothalamus of rhesus monkeys: distribution of dopamine-beta-hydroxylase immunoreactive fibers and quantitative analysis of varicosities in the paraventricular nucleus. *J Comp Neurol*. 1993;327:597–11.
41. Nystrom B, Olson L, Ungerstedt U. Noradrenaline nerve terminals in human cerebral cortices: first histochemical evidence. *Science*. 1972;176:924–26.
42. Westlund KN, Coulter JD. Descending projections of the locus coeruleus and subcoeruleus/medial parabrachial nuclei in monkey: axonal transport studies and dopamine-beta-hydroxylase immunocytochemistry. *Brain Res*. 1980;2:235–64.
43. Westlund KN, Craig AD. Association of spinal lamina I projections with brainstem catecholamine neurons in the monkey. *Exp Brain Res*. 1996;110:151–62.
44. Arnsten AF, Goldman-Rakic PS. Selective prefrontal cortical projections to the region of the locus coeruleus and raphe nuclei in the rhesus monkey. *Brain res*. 1984;306:9–18.
45. Pammer C, Gorcs T, Palkovits M. Peptidergic innervation of the locus coeruleus cells in the human brain. *Brain Res*. 1990;515:247–255.
46. Downs JL, Dunn MR, Borok E, Shanabrough M, Horvath TL, Kohama SG et al. Orexin neuronal changes in the locus coeruleus of the aging rhesus macaque. *Neurobiol Aging*. 2007;28:1286–95.
47. Holloway BB, Stornetta RL, Bochorishvili G, Erisir A, Viar KE, Guyenet PG. Monosynaptic glutamatergic activation of locus coeruleus and other lower brainstem noradrenergic neurons by the C1 cells in mice. *J Neurosci*. 2013;33:18792–805.
48. Schwarz LA, Luo L. Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Curr. Biol*. 2015;25:1051–56.
49. Weinshenker D. Long road to ruin: Noradrenergic dysfunction in neurodegenerative disease. *Trends Neurosci*. 2018;41:211–23.
50. Liu KY, Marijatta F, Hämmerer D, Acosta-Cabronero J, Düzel E, Howard RJ. Magnetic resonance imaging of the human locus coeruleus: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2017;83:325–55.
51. Nassar MR, Rumsey KM, Wilson RC, Parikh K, Heasley B, Gold JI. Rational regulation of learning dynamics by pupil-linked arousal systems. *Nat Neurosci*. 2012;3:15:1040–6.
52. McGregor R, Siegel JM. Illuminating the locus coeruleus: control of posture and arousal. *Nat Neurosci*. 2010;13:1448–49.
53. Joshi S, Li Y, Kalwani RM, Gold JI. Relationships between Pupil Diameter and Neuronal Activity in the Locus Coeruleus, Colliculi, and Cingulate Cortex. *Neuron*. 2016;89:221–34.
54. Costa VD, Rudebeck PH. More than Meets the Eye: the Relationship between Pupil Size and Locus Coeruleus Activity. *Neuron*. 2016;89:8–10.
55. van den Brink RL, Murphy PR, Nieuwenhuis S. Pupil Diameter Tracks Lapses of Attention. *PLoS One*. 2016;11:0165274.
56. Jepma M, Nieuwenhuis S. Pupil Diameter Predicts Changes in the Exploration–Exploitation Trade-off: Evidence for the Adaptive Gain Theory. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2011;23:1587–96.
57. Saproo S, Shih V, Jangraw DC, Sajda P. Neural mechanisms underlying catastrophic failure in human-machine interaction during aerial navigation. *J Neural Eng*. 2016;13:066005.

58. Yerkes RM, Dodson JD, The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *J. Comp. Neurol. Psychol.* 1908;18:459-482.
59. Sørensen LKA, Bohté SM, Slagter HA, Scholte HS. Arousal state affects perceptual decision-making by modulating hierarchical sensory processing in a large-scale visual system model. *PLoS Comput Biol.* 2022;18:e1009976).
60. Yeung MK, Lee TL, Han YMY, Chan AS. Prefrontal activation and pupil dilation during n-back task performance: A combined fNIRS and pupillometry study. *Neuropsychologia.* 2021;159:107954.
61. Costa VD, Rudebeck PH. More than Meets the Eye: The Relationship between Pupil Size and Locus Coeruleus Activity. *Neuron.* 2016;89:8-10.
62. Chen S, Epps J. Automatic classification of eye activity for cognitive load measurement with emotion interference, *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2013;110:111-24.
63. Harputlu Aksu Ş, Çakıt E. A machine learning approach to classify mental workload based on eye tracking data. *Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University.* 2023;38:1027-39.
64. Hu Y, Shi P, Gao Z. Norepinephrine from the Locus Coeruleus Regulates Microglia Dynamics During Wakefulness. *Neurosci Bull.* 2020;36:554-56.
65. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 1981a;1:876-86.
66. Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: Reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science.* 1975;189:55-8.
67. Aston-Jones G, Bloom FE. Norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli. *J Neurosci.* 1981b;1:887-900.
68. Foote SL, Aston-Jones G, Bloom FE. Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77:3033-37.
69. Clayton EC, Rajkowski J, Cohen JD, Aston-Jones G. Phasic activation of monkey locus coeruleus neurons by simple decisions in a forced-choice task. *J Neurosci.* 2004;24:9914-20.
70. Bouret S, Sara SJ. Reward expectation, orientation of attention and locus coeruleus-medial frontal cortex interplay during learning. *Eur J Neurosci.* 2004;20:791-802.
71. Gold PW, Machado-Vieira R, Pavlatou MG. Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress. *Neural. Plast.* 2015;581976. 49.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Gizem Gül Koç
Çukurova Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi,
Adana, Turkey
e-mail: gizemgkoc@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 18.12.2022**Kabul tarihi/ Accepted:** 27.12.2022