

# Otizm ve serebellar mutizm: Nöroanatomik bulguların bir derlemesi

## Autism and cerebellar mutism: A review of the neuroanatomical findings

Dr. Hakan Erdoğan / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Maltepe, İstanbul  
Dr. Bilal Kelten / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Maltepe, İstanbul  
Dr. Osman Akdemir / Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul  
Dr. Alper Karaoğlan / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Maltepe, İstanbul  
Dr. Erol Taşdemiroğlu / Gelişim Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul

**İletişim:** Dr. Hakan Erdoğan, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Maltepe, İstanbul.  
**Tel:** 0216 444 06 20

### ÖZET

Otistik Spektrum Bozukluğu (OSB), atipik sosyal etkileşim, bozulmuş sözel ve sözel olmayan iletişim, ilgi azlığı ve yaratıcı oyunun sınırlanması ile karakterize, davranışsal olarak tanımlanmış bir sendromdur. OSB'nin prevalansının yaklaşık olarak binde 4-5 arasında olduğu düşünülmektedir ama sayılar uygulanan tanı kriterlerine göre değişmektedir (1).

OSB'li olan bireyler 3 temel özelliğe sahiptirler; 1. Karşılıklı etkileşimlerin bozuklukları; 2. Gelişimde ve dil kullanımında anormallik; ve, 3. Tekrarlayıcı ve ritüelize edilmiş davranışlar ve ilgi alanlarının daralmış olması. Otizmin temel özelliklerine ek olarak, tabloyu ağırlaştırıcı yaygın nörolojik bozukluklar mevcuttur. Otizm spektrumunda mental geriliğin prevalansı yaklaşık olarak %30'dur. Otizm ile ilişkili epilepsinin prevalansı %5 ile %44 arasında değişmektedir. Anksiyete ve duyu durumu bozuklukları da otizmde oldukça yaygındır.

Otizmin ortaya çıkışında bir heterojenlik mevcuttur. Bazı çocuklar, 0-18 ay arasında gelişme geriliği bulguları gösterirken, OSB'si olanların %40'a kadar 18-24'üncü aylara kadar normale yakın gelişme gösterirler.

Brunelle ve arkadaşlarının belirttiği gibi: Tüm sonuçlar "sosyal beyin" denilen bölgelerin anatomik ve fonksiyonel anormallerin açıklanmasında birleşmektedirler (2). Süperior temporal korteks, parietal korteks ve amigdala gibi bazı beyin bölgeleri sosyal davranışla ilişkilidir. Ama son gelişmeler, OSB'de serebellumun ro-

### Abstract

Autistic Spectrum Disorder (ASD) is behaviorally defined syndrome characterized by atypical social interaction, disordered verbal and non-verbal communication, restricted areas of interest and limited imaginative play. The prevalence of ASD is considered to be approximately 4 to 5 per 1000, but numbers differ according to criteria used for diagnosis (1).

Individuals with ASD have three core features; 1. Impairments of reciprocal social interactions; 2. Abnormal development and use of language; and, 3. Repetitive and ritualized behaviors and a narrow range of interests. In addition to the core features of autism, there are common co-morbid neurological disorders. The prevalence of mental retardation in the autism spectrum is approximately 30%. Epilepsy prevalence associated with autism varies from 5% to 44%. Anxiety and mood disorders are also very common in autism.

There is a heterogeneity in the onset of autism. Although some children have signs of development delays between 0-18 months of life, up to 40% of children with ASD initially demonstrate the near-normal development until 18-24 months.

As Brunelle et al. says: All the results are converging toward the description of anatomical and functional anomalies in the regions of the so-called "social brain"(2). Several brain regions such as frontal lobe, the superior temporal cortex, the parietal cortex, and amygdala have been implicated in social behavior. But

lünü daha fazla düşünmemize yol açmaktadır. Bu derleme OSB dâhilinde görülen nöroanatomik anormalliklerin gözden geçirilmesini sunmaktadır. Burada OSB’de serebellar organizasyonu anlamamıza katkıda bulunan bulguları tartışacağız.

**Anahtar Kelimeler:** otistik spektrum bozukluğu, serebellum, serebellar mutizm.

the recent developments make us think more about the role of cerebellum in ASD. This review presents an overview of the neuroanatomical abnormalities that occur within ASD. We discuss the findings that have advanced our understanding of cerebellar organization in ASD.

**Key words:** autistic spectrum disorder, cerebellum, cerebellar mutism.

## Giriş

OSB’ye bakış büyük ölçüde değiştiği için organik bir etiyoloji hipotezi giderek önem kazanmıştır. İyi bilinen morfolojik ve fonksiyonel anormalliklerin yanında, güncel görüntüleme teknikleriyle ortaya çıkarılmaya başlanan birçok yolak mevcuttur. Serebellumun OSB ve serebellar mutizmdeki patolojinin ortak kaynağı olduğunu göz önünde tuttuğumuzda, 3 majör nöropatolojik bulgunun tanımlandığı söylenebilir: (1) önbeyin limbik sistemdeki nöronların azalmış gelişimi (anterior singulat girus, hipokampus, subikulum, etornial korteks ve maliler cisim); (2) serebellumdaki purkinje hücrelerinin sayıca azalması; ve (3) serebellar ve inferior olivary çekirdekte, bu yapıların sinaptik ilişkilerini gösteren hücre boyutlarında ve sayılarında yaşa bağlı değişiklikler.

Tipik olarak beyin gelişimi, nöronların proliferasyonu ve migrasyonu, dendritik uzantıların ve sinaptik bağlantıların oluşması ve nihayet dendritik kayıplar ve programlanmış hücre hücre ölümünü kapsayan çeşitli aşamaları ihtiva eder. Bu aşamaların birinde veya daha fazlasında meydana gelen herhangi bir sapma katastrofik etkiler oluşturabilir.

Nöroanatomideki değişikliklerin OSB’de kritik rol oynadığına dair görüş birliği mevcuttur. Beyin fonksiyonlarının birçoğu ile ilgili olarak, serebellum daha iyi araştırılmalıdır.

## Otizm’deki Nöroanatomik Bulgular

### Beynin aşırı büyümesi:

Halen, OSB’nin nöropatolojisi ile ilgili en önemli teorilerden birisi, beynin, özellikle de frontal ve temporal korteksler ve amigdalanın erken gelişim döneminde anormal büyüme gösterdiği ve bunun yaşa bağlı olarak yavaşladığı şeklindedir (3,4). Bu gelişimsel güzergahın başlıca nedeni, genetik ve çevresel farklılıklara bağlı olarak aşırı prenatal nörogenез, veya düzensiz bir tarzdaki aşırı gelişmiş dendritler ve sinapslara bağlı olarak

nöronların anormal bağlantısı, veya aşırı mikroglial aktivasyona yol açan inflamatuvar cevap olabilir. Mevcut MRI çalışmaları, OSB’li çocuklarda 18 ay 4 yaş arasında total beyin hacminde 5%-10% arasında anormal büyüme ortaya koymuştur. OSB’li çocuklardaki anormal beyin büyümesi daha yoğun olarak gri maddede değil, beyaz maddededir (4). Frontal, temporal ve parietal lobların gri ve beyaz maddelerinde büyüme rapor edilmiş olsa bile, en belirgin artış frontal loblar için rapor edilmiştir.

Otizmde beynin aşırı büyümesini açıklamak üzere üç hücresel etken olabilir;

1. Nöron sayısı: Nöron sayısındaki artış otizmdeki hızlanmış kortikal büyümeyi açıklayacak tek etken değildir. Baş çevresi ölçümleri ve MRI çalışmaları beyin büyümesinin 6 ile 12 ay arasında belirgin hale geldiğini göstermektedir. Oysaki nörogenез prenatal bir olaydır.
2. Nöronal dendritik büyüme ve sinaps sayılarının miktarı: Otizmdeki erken dönemde beynin aşırı gelişmesi için nöronal dendritik büyüme ve artmış sinaps sayıları en yakın ihtimallerdir. Bir yeni doğanda dendritik çıkıntılar ve nöronlar arasındaki sinaptik bağlantılar seyrektiler. İlk birkaç yıl içinde dendritik hacim ve sinaptik bağlantılarda artış meydana gelir. Eğer dendritler aşırı derecede büyürse veya etken sinaptik çıkıntılar ile aynı seviyeye gelmezse, sonuç beyin tümünün büyümesi boyunca nöronlar arasında anormal bağlantı olabilir. Bu en yüksek ihtimal olduğu halde az sayıda postmortem çalışma otizmde nöronal dendritik bağlantı veya sinapsları incelemiştir (5).
3. Glial hücrelerin sayıları ve büyüklükleri: Glia sayısındaki ortalama artış beyin boyutundaki artışın nedeni olabilir. Gliogenез prenatal açıdan

oligodendrositler, astrositler ve mikroglialar arasında farklılıklara sahiptir. Oligodendrositlerin temel fonksiyonu myelin kılıf içine sarılmak ve gri maddedeki glial hücrelerin yaklaşık %75'ini oluşturmaktır. Oligodendrositlerin sayısı (gri maddede 25 milyar) doğumdan sonra dramatik olarak artmadığı halde, nöronların etrafında myeli kılıfı oluşturan süreç devam eder ve aksonları sarar. Astrositler beyindeki glianın %17'sini oluşturur. Temel fonksiyon nöronların kimyasal ortamını düzenlemektir. Serebral gri maddede 6 milyar astrosit mevcuttur. Astrositler hemen hemen tümüyle, prenatal olarak nöronlarla aynı progenitor hücre popülasyonundan ortaya çıkmışlardır; yine de, hacimleri, somanın şişmesine ve inflamasyon sürecine yanıt olarak kayda değer oranda artabilir. Eğer glia, otizmli çocuklarda serebral hacmin artmasından sorumlu ise mikroglia'yı kapsayan bir nöroinflamatuvar yanıt muhtemel suçlu olabilir. Mikroglialar sürekli olarak hasar gören nöronları, birikmiş debris ve enfeksiyöz ajanları temizleyen yerleşik fagositlerdir. Mikroglialar beyindeki glianın yalnızca %6'sını oluşturduğu halde (yaklaşık 2 milyar), nöronların ve diğer glial toplulukların aksine, immün reaksiyonlara cevap olarak sayıca artabilirler. Buna ek olarak, diğer glia hücrelerine göre küçük olmalarına rağmen, eğer pro-inflamatuvar etkenlerle uyarılırlarsa dramatik morfolojik değişiklikler göstermeye muktedirler. Tamamen normal olan bu koşullar altında, mikroglia aktive olabilir ve hücre gövdesi normal hacminin 4 katına ulaşabilir. Glial hücrelerle ilgili tüm bu etkenler, beyin otizmdeki genel büyümesi ile sonuçlanırlar.

Bu senaryo, gelişimin erken kritik evresinde otistik beyinde meydana gelebilecek hücresel olayların birçok olası kombinasyonundan sadece bir tanesidir.

#### **Minikolonlar:**

Yüzyıldan fazla süredir, nöroanatomistler neokorteksin kolonlar halinde olan yapısına dikkat çekmektedirler. En küçük kolon minikolon veya mikrokolon olarak isimlendirilir. Minikolonlar, özellikle neokorteksin III ve V katmanlarında nöronal hücre gövdelerinin çatallanması olarak tanımlanabilirler. Nöronların dikey organizasyonunun fark edilmesi tartışmanın temelini oluştururken, minikolonların, beyin temel fonksiyonel birimi olduğu iddia edilmiştir.

Matür beyin yaklaşık 100 milyar nöron ve belki de bunun üç katı kadar glial hücreden oluşmuştur (6). Serebral korteks 2-4 mm kalınlığında bir gri madde tabakasıdır ve birçok bölgesinde nöronlar yatay olarak altı hücre katman halinde organize olmuşlardır. Genellikle, giriş katmanı IV, korteksin diğer bölümlerine projeksiyonlar primer olarak II ve III'den ve subkortikal alanlara projeksiyonlar V ve VI'dan dağılırlar.

Nöronlar hem boyut hem de fonksiyon açısından ileri derecede çeşitlilik gösterirler. Nöronların yaklaşık %80'i eksitatorydür. Bu projeksiyon nöronlarının birçoğu, primer olarak III, V, ve VI katmanda lokalize olmuş ve beyin diğer uzak bölgelerine bağlantılar gönderen piramidal nöronlardır. Bütün katmanlarda yerleşmiş olan daha küçük internöronlar primer olarak inhibitördürler ve yalnızca lokal olarak projeksiyon gösterirler. Geriye kalan hücreler ağırlıklı olarak genel olarak immünite ve sinaptik süreklilikte destek hücreleri oldukları düşünülen glialardır ama diğer rollerde de geniş bir etkileri mevcuttur. Korteks, altı kortikal katman boyunca yayılan radial kolonlar, veya kortikal kolonlar şeklinde düzenlenmiş fonksiyonel üniteler gösterir. Her kortikal kolon, her biri radial olarak düzenlenmiş 80-100 nöron içeren multipl dar panlaminar "minikolonlar" ihtiva ederler. Minikolon oluşumu, postmitotik nöronların bir radial glial iskelesi boyunca lineer olarak dizildiği kortikal gelişimin erken evreleriyle ilişkilidir. Her kortikal kolondaki nöronların benzer uyarılara cevap verdikleri ve benzer fonksiyonlar gösterdiklerine inanılmaktadır.

Beynin frontal ve temporal loblarında daha fazla sayıda, daha küçük ve daha az yoğun olan hücre kolonlarıyla birlikte minikolon düzensizlikleri gözlenmiştir (7). Minikolon başına hücre sayısı normal olduğu halde, anormal düzeyde dar minikolonlar kısa bağlantı lifleri ile sonuçlanırlar, bunlar inter-areal ve kallozal bağlantıdaki yetersizliğin nedeni olarak düşünülür(8).

#### **Beyaz Madde:**

Beyaz madde gri maddeden daha homojendir ve primer olarak miyelinli aksonlar tarafından oluşmuştur. Serebellumun bünyesinde hem kısa (10-30 mm) hem de uzun lifler (30-170 mm) bulunmaktadır. Bu noktada, beyaz madde iletişim ve senkronizasyonda özel bir rol oynamaktadır.

Beyaz madde hacminde kayda değer değişiklikler gösteren birçok çalışma mevcuttur (9-11). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme çalışmaları "atipik bağlantı" fenomeninin önemini arttırdığı için, anahtar noktalar

arasındaki haber taşıyan yollar göz önünde tutulmalıdır. Son zamanlarda yapılan çok merkezli bir manyetik rezonans görüntüleme çalışması, şu bölgelerde belirginleşen beyaz madde volümündeki uzamsal olarak dağılmış azalmaları ortaya koymuştur (1) kortikospinal ve serebellar traktlar; (2) uncinat fasikül ve fronto-okcipital fasikül içeren frontal bağlantılar; (3) inen frontostriatal ve talamokortikal çıkan projeksiyonları ihtiva eden internal kapsül; ve (4) Broca ve Wernicke alanlarını bağlayan arkuat fasikül (12).

OSB'deki beyaz madde anormalliklerinden söz ettiğimizde, daha küçük olan korpus kallozum boyutu da not edilmelidir (13,14). Zira, korpus kallozum, kortekste en önemli beyaz madde traktıdır.

OSB'de, frontal ve parietal alanlar arasındaki anatomik bağlantısızlığın yönetsel fonksiyonları etkilediği ve liflerin bağlantılarındaki anormalliklerin eşliğinde olduğu iddia edilmiştir (15). OSB'de beyaz maddenin gelişme eksenindeki değişiklikler rapor edilmiştir (16). Yine de, beyaz madde üzerine son zamanlarda yapılan bir çalışmanın sonuçları, açık matürasyon değişikliklerinin sosyal idrak ve limbik düzenekler açısından sadece OSB'li erişkinlerde değil çocuk ve ergenlerde de mevcut olduğunu rapor etmiştir. Bu, yaş ile gelişmenin anatomik bir kanıtı olabilir (17).

Bir DTI çalışmasında, Shukla ve arkadaşları, otistik öznelerde korpus kallozum, internal kapsül, singulum, anterior talamik radyasyon ve kortikospinal traktlarında fraksiyonel anizotropiye bağlı çeşitli anormal odaklar olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular, beyaz madde anormalliklerinin OSB'li hastalarda trakta-özel pattern gösterdiğini ortaya koymuştur (18).

### **Amigdala:**

Amigdala ödüllendirme, motivasyon, yüzleri tanıma, emosyonların fark edilmesi, emosyonel hafızada (19), tehdidi algılamada, (20) korku ve anksiyetede (21) önemli bir rol oynamaktadır. Deeley ve arkadaşları amigdalanın fusiform korteks gibi "sosyal beyin" alanlarını modüle ettiğini göstermişlerdir (22). Bu bağlamda, OSB'nin biyolojik temelini amigdala dâhil olmak üzere, limbik yapıların anormalliklerini kapsadığı söylenebilir. Böylece, otizm kapsamında amigdala üzerine çalışmalar yapılmıştır.

Amigdala boyutu çeşitli şekillerde normal, küçük ve büyük olarak rapor edilmiştir (23). Ne var ki, mevcut bulgular amigdaladaki büyümenin daha yoğun bir anksiyete ile (24) ve daha kötü sosyal ve iletişim yetenekleri ile (25) ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Pek çok nöropatolojik çalışma ve MRI çalışmaları çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. 2004 senesinde Scumann'ın çalışması OSB ve kontrol grupları arasında amigdala hacimlerinin yaş, diagnostik subtip ve anatomik lokalizasyon ile değişkenlik gösterdiğini saptamıştır. Bu çalışmada genç otistik hastalardaki amigdala büyümesi daha yaşlı deneklerde gözlenmemiştir (26).

Sonunda, yakın zamanda yapılan bir in vivo manyetik rezonans görüntüleme çalışmasına göre OSB'li olan bireylerin kontrol ile karşılaştırıldığında yapı, fonksiyon ve amigdala ile hipokampus metabolizması yönünden kompleks farklılıklara sahip oldukları gösterilmiştir (27).

### **Süperior Temporal Sulkus:**

Süperior temporal sulkus (STS) konuşmanın yapılması için hayati olan, OSB'deki kritik yapılardan birisidir: inferior uçtaki Brodman alanı 21 (BA 21), ve aynı zamanda süperior uçtaki duyma alanı BA 22 ve primer işitme alanı olarak bilinen BA 42 (28). STS, kortekste ki başka hangi alanların aynı şekilde aktive olduklarına bağlı olarak çok fazla işleve sahiptir.

Vokal-dışı sesler için normal bir kortikal yanıt oluşturmalarına rağmen otizmli bireylerin STS'deki sese özel alanları aktive etmede başarısız oldukları rapor edilmiştir (29). STS'nin gri madde konsantrasyonundaki azalma voxel-temelli morfometri (VBM) kullanılarak yapılan pek çok MRI morfometrik çalışmasında gösterilmiştir (30,31).

Redcay ve arkadaşları kronolojik yaş kontrolleri ile karşılaştırdıklarında sağ tarafta artmış aktivasyon saptadıkları aynı çalışmada dil fonksiyonlarının sol lateralizasyonunun azaldığını belirlemişlerdir (32). Birçok başka çalışma ile yinelenme sonrasında bu bulgular OSB'nin daha erken tanınması için umudu arttırmıştır.

### **Fusiform Alan:**

Fusiform girus, diğer nesnelerin aksine yüzlerin imajlarına seçici olarak yanıt veren temporal lob bölümüdür. Fusiform girusun yüz fusiform bölgesinin (FFA) özelliikle yüz tanıma esnasında aktive olduğu düşünülmektedir. Bu, özellikle pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fMRI çalışmaları ile araştırılmıştır ve onun anormalliği otizm için diagnostik bir kriter ile ilişkilidir; yüzlere karşı ilgisizlik.

Fusiform yüz bölgesindeki aktivasyonlar OSB'li bireylerde azalmış olarak rapor edilmişlerdir (33). Bunun yanında, otistik hastaların sağ fusiform girusunda yoğunlaşmış gri madde bir VBM çalışmasında ortaya

konmuştur (34).

Daha önce, OSB'li bireylerin yüzleri imgelerken FFA'yı kullanmadıkları iddia edilmiştir (35). Ama şimdi, onların FFA'larını ek uyarılarla yeterli hale getirebildikleri anlaşılmıştır. Bu bulgu "kapı eşiği teorisi" olarak bilinmektedir (36).

### Anterior Singulat Korteks:

Anterior singulat korteks (ACC) geniş bir kognitif ve emosyonel çeşitlilik içinde aktiftir. Bu cevap inhibisyon görevindeki rolü nedeniyle limbik sistemin bir bölümü olarak bilinir.

Haznedar ve arkadaşları bir yapısal MRI ve PET çalışmasında sağ anterior singulat bölgenin göreceli olarak fark edilir ölçüde daha küçük olduğunu ve ayrıca OSB'li bireylerde metabolik olarak daha az aktif olduğunu bulmuşlardır (37). ACC disfonksiyonu, ödüllendirme ile ilişkili bir sürekli performans görevi esnasında ACC'de daha büyük aktivasyonun gösterildiği başka bir çalışmada rapor edilmiştir (38). Gri ve beyaz madde anormallikleri yakın zamanda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (39,40). Ohnishi ve arkadaşları bir SPECT çalışmasında ACC'nin perfüzyon anormalliklerini rapor etmişlerdir (41).

### Serebellum:

OSB'li bireylerde yapılan birçok volümetrik çalışma serebellar hacimde artış saptamıştır (42,43). Vermis boyutunun, hastalığın heterojenitesine göre daha büyük veya daha küçük olduğu rapor edilmiştir (44). Carper ve arkadaşları frontal aşırı büyümenin, serebellumdan kaynaklanan ölçsüz derecedeki eksitator çıkışın sonucu olabileceğini iddia etmişlerdir. Bunun, derin serebellar çekirdeklere inhibitör Purkinje hücrelerinin girdisinin azalmasının sonucu olduğu düşünülmüştür (45).

Motor görev esnasında serebellar fonksiyonun kontrol gruplarından farklılıklar göstermiştir. fMRI çalışmaları, değişik alanlarda aktivasyon patterni ortaya koymuşlardır: anterior serebellar hemisfer ve omolateral vermal lobule VI'da motor aktivasyonda artış (46,47).

Serebello-talamo-kortikal projeksiyonlardaki nöral aktivite, bu girdiyi alan frontal lob ve diğer beyin bölümlerinin gelişmelerindeki bozukluğa neden olmakla suçlanmışlardır. OSB'de kognitif fonksiyonların bu yolla etkilenebileceği iddia edilmiştir (48). Otopsi çalışmalarında, otistik olgularda serebellar hemisfer ve vermis-te azalmış Purkinje hücre sayıları rapor edilmiştir (49). Nöropatolojik çalışmalar daha küçük hücre boyutları ve

Purkinje hücrelerinde azalmış hücre yoğunluğu ortaya koymuşlardır (4,43).

### Serebellar Mutizm

Edinilmiş nörolojik çocukluk çağı mutizmi çeşitli etiyojiler bağlamında farklı bölgelerin hasarı sonucu oluşabilir. Mutizm ve sonradan gelişen dizartrinin temel özellikleri şunlardır 1) serebellar kitle rezeksiyonu sonrası mutizm; 2) göreceli olarak normal konuşmanın var olduğu 1-2 günlük kısa bir süre sonrasında mutizmin gecikmiş ortaya çıkışı; 3)şiddetli dizartrinin takip ettiği 1 günden 6 aya kadar süren, 1-3 ay arasında tamamen düzelen geçici mutizm; 4) uzun trakt bulguları ve nörodavranışsal anormallikler gibi diğer nörolojik tezahürlerle sıkı ilişki (50). Bu çocukların büyük kısmı mutizm dönemi sonrasında yavaş konuşma, monoton ve ataksik konuşma gibi aşikâr dizartrik özellikler gösterirler. Konuşmanın düzelmesi safhasında kelime bulmada güçlük, agramatizm, adinamik dil gibi bozukluklar, idrak sorunları ve okuma veya yazma problemleri bulunmuştur (50).

Posterior fossa sendromu (PFS) çocuklarda tipik olarak posterior fossa tümör rezeksiyonunu takiben gelişen geçici serebellar mutizm, kognitif semptomlar ve nörodavranışsal anormalliklerden oluşur. Cerrahi sonrasında mutizm, dizartri ve disfajinin insidansı göreceli olarak yüksektir, yaklaşık üç olguda bir tanesini etkiler (51,52). Beyin sapı invazyonu, orta hat tümör yerleşimi, daha genç yaş, radyografik olarak rezidüel tümörün yokluğu (53), histopatolojik tanı ve hastanın ailesinin sosyoekonomik düzeyi (52) hepsi de PFS'nin gelişmesinde rol oynayan risk faktörleridir. En sık özellik otizmdir ama orofaringeal dispreksi, emosyonel labilite ve nöropsikiyatrik semptomlar ortaya çıkar. Genellikle mutizmin devamı ve nörolojik semptomların şiddeti arasında kayda değer ilişkiler bulunmuştur (50). Ayrıca mutizmin devamı ile sol temporal lob, sol ve sağ bazal çekirdeklere ve sağ frontal lobda SPECT görüntülerindeki anormallikler arasında belirgin ilişkiler saptanmıştır (50). Mutizm geçici olmasına rağmen, konuşma nadir olarak normalleşir ve sendrom uzun-dönem nörolojik, kognitif ve psikolojik sekeller ile ilişkilidir (54). Palmer ve arkadaşları medulloblastoma için tedavi edilen ve serebellar mutizmden muzdarip hastaların postoperatif 12 aydan daha uzun bir süre nörokognitif bozulma riski taşıdığını göstermişlerdir (55). Posterior fossa sendromunda motor olmayan dil semptomları agramatizm, anomi, bozulmuş verbal akıcılık, idrak eksikliğinden oluşur. Morgan ve arkadaşlarına göre posterior fossa tümörü

ameliyatı olan çocuklarda 10 yıla kadar konuşma bozuklukları devam edebilir (56). Ayrıca unilateral lezyonları olan, daha kötü sonuçları olan hastaların sola kıyasla sağ serebellar hemisfer tümörleri ile ilişkili olduklarını belirtmişlerdir. Bu sonuçlar serebellumun çocuklardaki konuşma hareketlerinin kontrolünde önemli rol oynadığını da teyid etmektedir. Serebellumun koordinasyon ve motor kontrolün ötesinde daha yüksek kognitif işlevlerdeki rolü son zamanlarda bilim camiasının oldukça ilgisini çekmiştir ve bu lezyonlara nöroşürjikal yaklaşımı değiştirebilecektir. Nörokognitif bozukluklar yönetsel disfonksiyonları, konsantrasyon bozukluklarını ve vizio-spasial sapmaları kapsamaktadır. Fonksiyonel nöro-görüntüleme çalışmalarını takiben mutizm fazında SPECT aracılığıyla dil dinamikleri, sentaks, isimlendirme, yönetsel işlevler, duygudurum düzenlenmesi ve davranışı ilgilendiren anatomo-klinik olarak şüpheli supratentorial alanlarda perfüzyon bozuklukları gösterilmiştir (57). Di rocco ve arkadaşlarına göre posterior fossa tümürlü çocuklardaki konuşma bozukluğuna yönelik meyil Serebellar Mutizm Sendromunun (CMS) subklinik hali olarak düşünülebilir (58). Ne var ki, konuşma bozuklukları gösteren bazı çocuklarda tümör rezeksiyonu diğer nörokognitif performansların yanında dil yeteneklerini iyileştirebilir. Ayrıca normal preoperatif fonksiyona sahip olan çocukların postoperatif mutizm geliştirmedikleri belirtilmiştir (58). Frontal perfüzyonel bozuklukların belirgin iyileşmesi mutizmin klinik remisyonuna paralellik göstermiştir. Bu sonuçlar PFS'nin serebello-serebral diaşizis fenomeni gösterdiğini, supratentorial kognitif ve affektif fonksiyonlar üzerine serebellar lezyonun metabolik etkisini yansıttığını eklemiştir (57). Bu SPECT tarama bulguları, bu bozuklukların serebellar cerrahi izleyen supratentorial metabolik hipofonksiyona sekonder olduğunu telkin eder.

Ayrırcı tanı için posterior geçici ensefalopati sendromu (PRES) her zaman göz önünde tutulmalıdır. PRES malign hipertansiyon, renal hastalık, eklampsi, immun-supresyon ve operasyon esnasında şiddetli hipertansiyonu olan posterior fossa tümörü cerrahisi geçiren hasta tanımlanmıştır (59). Hızlı iyileşme ve remisyon için agresif antihipertansif ve antiepileptik tedavisi uygulanmalıdır.

### Serebellar Mutizm ve OSB

Otistik Spektrum Bozuklukları ve Serebellar Mutizm paylaştıkları serebellar anormallikler nedeniyle pek çok açıdan benzer hastalıklardır. Serebellar hasar düz bakış işlevinde bozulmalar meydana getirir. Otistik spektrum

bozukluklarında ve serebellar mutizmde düz bakış işlevinde bozukluklar oluşur. Serebellar lezyonlar mutizm ve dizartri meydana getirebilirler, bu semptomlar hem otistik spektrum bozukluklarında hem de serebellar mutizmde görülebilir. Serebellum motor hareketlerin başlamasına dâhil olan sistemleri etkiler ve bu fonksiyon hem otistik spektrum bozukluklarında hem de serebellar mutizmde bozulmuştur. Serebellum retiküler aktive edici sistemin tüm düzeylerini etkiler, bu sistemin otistik spektrum bozuklukları ve serebellar mutizmin her ikisinde de disfonksiyonel olduğu iddia edilmiştir. Serebellum önbeyin serotonerjik, dopaminerjik ve noradrenerjik düzeylerini modüle eder, bu nörotransmitterlerin düzeylerinin otistik spektrum bozuklukları ve serebellar mutizmde anormal oldukları iddia edilmiştir. Serebellum hipokampal aktiviteyi modüle eder ve hipotalamus yoluyla amigdalaya etki eder ve bu her iki limbik bölgenin otistik spektrum bozuklukları ve serebellar mutizmde disfonksiyonel oldukları hipotez edilmiştir. Serebellum hipotalamik çekirdek ile monosinaptik bağlantılara sahiptir, nöroendokrin veriler ve fiziksel büyüme, otistik spektrum bozuklukları ve serebellar mutizmde hipotalamik disfonksiyonu telkin etmektedir. Serebellum ve frontal lobların bünyesindeki iki bölge kesin dil görevlerinde aktif rol oynar ve dil otistik spektrum bozuklukları ve serebellar mutizmde anormaldir. Bunun serebellar diaşizis olduğu SPECT çalışmalarında gösterilmiştir. Memelilerdeki serebellar lezyonlar motive edilmiş davranışları bozar ve sosyal etkileşimleri azaltır, bunlar otistik spektrum bozuklukları ve serebellar mutizmde de bozulmuş fonksiyonlardır. Basınç terapisinin otistik bireyler üzerinde yatıştırıcı etkisi vardır. Sıkıştırmak otistik spektrum bozuklukları için etkili bir tedavi modalitesidir. Serebellar mutizmde konuşmanın düzelmesi postoperatif birkaç gün ile birkaç ay arasında başlar. Postoperatif bu hastaların aile bireyleri ve ebeveynler ile yakın temas kurmaları ve sarılma gibi eylemler iyileşmeyi hızlandırır. Otistik bir hasta, konuşmasının ilkokulda dahi anormal olduğunu belirtmiştir. Sıklıkla onun konuşmaya başlaması ve sözcüklerin çıkması zor olmuştur. Ne var ki, şarkı söylemekte zorlanmamıştır. Ayrıca, bir serebellar mutizm vakasında medulloblastomasi ve bununla ilişkili olarak hidrosefalisi bulunan 5-yaşında bir erkek çocuk incelenmiştir (60). Postoperatif ilk gün serebellar dismetri, disdiakokinezi ve serebellar mutizm göstermiştir. Birkaç hafta içinde motor semptomlar iyileşmeyi sürdürdüğü halde serebellar mutizm devam etmiştir. Rastlantısal olarak, kendisinin aşına olduğu veya favorisi olan bir müziğe maruz kal-

mıştır ve teşvik olmaksızın şarkı söylemeye başlamıştır ama müzik olmayınca sessiz kalmıştır. Posterior fossa tümörü nedeniyle ameliyat olan ve otizmde gözlenen davranışsal bozuklukları gösteren çocuklar üzerine yapılan klinik seriler mevcuttur (61).

### Sonuç

Özel beyin alanları arasındaki anatomik farklar çeşitli çalışmalar tarafından rapor edilmiştir ve çeşitli klinik semptomlar ile ilişkilidirler. Redcay ve arkadaşları bozulmuş sosyal iletişim ve dilin Broca ve Wernicke alanlarındaki anormallikler sonucunda oluştuğunu rapor etmişlerdir (62). Ayrıca, frontotemporal alanlar ve amigdalanın sosyoemosyonel süreçlerdeki anormallikler ile ilişkili olduklarına dair kanıtlar mevcuttur (30,34). Orbitofrontal korteks ve kaudat nukleusun, tekrarlayıcı ve stereotipleşmiş davranışlar ile bağlantılı olduğu iddia edilmiştir (63).

Uzun bir zamandır serebellumun dil, düşünce modülasyonu, emosyonlar sembolik aktiviteleri ardışık bir şekilde organize etmek gibi motor olmayan fonksiyonları içeren geniş bir görevler yelpazesi içinde yer aldığını biliyoruz. Bu durumda serebellumun OSB'deki fonksiyon bozuklukları ile çok daha fazla ilişkili olduğunu iddia ediyoruz.

Bu makalede nörokimyasal bulgulardan söz etmedik. Son zamanlarda önem kazanan mitokondri disfonksiyonu, sinaptopati ve genetik varyasyonlara değinme fırsatımız da olmadı. OSB'nin tamamen anlaşılması için hastalığın tüm özellikleri ve anatomik yapılar göz önünde tutulmalıdır. Serebellumun aracılık ediyor gibi görüldüğü nörofizyolojik ve nöropsikiyatrik süreçlerin açığa çıkarılması için ileri araştırmalar gerekmektedir.

### Referanslar

1. Acosta MT, Pearl PL. Imaging data in autism: From structure to malfunction. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;11:205-213.
2. Brunelle F, Bargiacchi A, Chabane N, et al. Brain imaging of infantile autism. *Arch Pediatr.* 2012;19(5):547-550.
3. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron.* 2007;56:399-413.
4. Amaral GD, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of Autism. *Trends in Neurosciences.* 2008;31:137-145.
5. Hutsler JJ, Zhang H. Increased dendritic spine

densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Res.* 2010;1309: 83-94.

6. Schumann CM, Nordahl CW. Bridging the gap between MRI and postmortem research in autism. *Brain Res.* 2011;1380:175-186.
7. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, et al. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology.* 2002; 58:428-432.
8. Casanova MF, van Kooten IAJ, Switala AE, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol.* 2006; 112:287-303.
9. Cheung C, Chua SE, Cheung V, et al. White matter fractional anisotropy differences and correlates of diagnostic symptoms in autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 2009;50(9):1102-1112.
10. Herbert, M.R., Ziegler, D.A., Makris, N., et al. Larger brain and white matter volumes in children with developmental language disorder. *Developmental Science.* 2003;6, F11-F22.
11. Herbert, M.R., Ziegler, D.A., Makris, N, et al. Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Annals of Neurology.* 2004;55, 530-540.
12. Ecker C, Suckling J, Deoni SC, et al. Brain anatomy and its relationship to behavior in adults with autism spectrum disorder: a multicenter magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(2):195-209.
13. Hardan, A.Y., Minshew, N.J., Keshavan, M.S. Corpus callosum size in autism. *Neurology.* 2000;55, 1033-1036.
14. Vidal, C.N., Nicolson, R., De Vito, T.J, et al. Mapping corpus callosum deficits in autism: an index of aberrant cortical connectivity. *Biological Psychiatry.* 2006;60, 218-225.
15. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, et al. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an FMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex.* 2007;17(4):951-961.
16. Keller TA, Kana RK, Just MA. A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport.* 2007;18(1):23-27.
17. Duerden EG, Mak-Fan KM, Taylor MJ, et al. Regional differences in grey and white matter in children and adults with autism spectrum disorders: an activation likelihood estimate (ALE)

- meta-analysis. *Autism Res.* 2012; Vol. 5 (1), pp. 49-66.
18. Shukla DK, Keehn B, Müller RA. Tract-specific analyses of diffusion tensor imaging show widespread white matter compromise in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2011;52(3):286-295.
  19. Adolphs R. The neurobiology of social recognition. *Curr Opin Neurobiol.* 2001; 11:231-239.
  20. Amaral, D.G. The amygdala, social behavior, and danger detection. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2003;1000, 337-347.
  21. Davis, M., Walker, D.L., Myers, K.M. Role of the amygdala in fear extinction measured with potentiated startle. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2003;985, 218-232.
  22. Deeley, Q., Daly, E.M., Surguladze, S, et al. An event related functional magnetic resonance imaging study of facial emotion processing in Asperger syndrome. *Biological Psychiatry.* 2007;62, 207-217.
  23. Cody, H., Pelphrey, K., Piven, J. Structural and functional magnetic resonance imaging of autism. *International Journal of Developmental Neurosciences.* 2002;20, 421-438.
  24. Juranek J, Filipek PA, Berenji GR, et al. Association between amygdala volume and anxiety level: magnetic resonance imaging (MRI) study in autistic children. *J Child Neurol.* 2006; 21:1051-1058.
  25. Munson J, Dawson G, Abbott R, et al. Amygdala volume and behavioral development in autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63:686-669.
  26. Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, et al. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci.* 2004; 24:6392-6401.
  27. Murphy CM, Deeley Q, Daly EM, et al. Anatomy and aging of the amygdala and hippocampus in autism spectrum disorder: an in vivo magnetic resonance imaging study of Asperger syndrome. *Autism Res.* 2012 Feb;5(1):3-12.
  28. Brodmann G. Brodmann's Localisation in the cerebral cortex: the principles of comparative localisation in the cerebral cortex based on the cytoarchitectonics. New York: Springer; 2006.
  29. Gervais H, Belin P, Boddaert N, et al. Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat Neurosci.* 2004;7:801 - 802.
  30. Boddaert N, Chabane N, Gervais H, et al. Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. *Neuroimage.* 2004;23:364 - 369.
  31. McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, et al. Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and inter-correlations in autism. *Brain.* 2005;128:268 - 276.
  32. Redcay E, Courchesne E. Deviant functional magnetic resonance imaging patterns of brain activity to speech in 2-3-year-old children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry.* 2008; 64:589-598.
  33. Haxby, J.V., Hoffman, E.A., Gobbini, M.I., Human neural systems for face recognition and social communication. *Biological Psychiatry.* 2002; 51, 59-67.
  34. Rojas DC, Peterson E, Winterrowd E, et al. Regional gray matter volumetric changes in autism associated with social and repetitive behavior symptoms. *BMC Psychiatry.* 2006;6:56.
  35. Pierce K, Muller RA, Ambrose J, et al. Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. *Brain.* 2001;124:2059 - 2073.
  36. Pierce K. Early functional brain development in autism and the promise of sleep fMRI. *Brain Res.* 2010; 1380:162-174.
  37. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Metzger M, et al. Anterior cingulate gyrus volume and glucose metabolism in autistic disorder. *Am J Psychiatry.* 1997;154(8):1047-1050.
  38. Schmitz, N., Rubia, K., van Amelsvoort, et al. Neural correlates of reward in autism. *British Journal of Psychiatry.* 2008;192, 19-24.
  39. Simms ML, Kemper TL, Timbie CM, et al. The anterior cingulate cortex in autism: heterogeneity of qualitative and quantitative cytoarchitectonic features suggests possible subgroups. *Acta Neuropathol.* 2009; 118:673-684.
  40. Noriuchi M, Kikuchi Y, Yoshiura T, et al. Altered white matter fractional anisotropy and social impairment in children with autism spectrum disorder. *Brain Res.* 2010; 1362:141-149.
  41. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain.* 2000;123(Pt 9):1838-44.



42. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci.* 2008;31:137–145.
43. Scott JA, Schumann CM, Goodlin-Jones BL, et al. A comprehensive volumetric analysis of the cerebellum in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2009;2:246–257.
44. Piven J, Saliba K, Bailey J, et al. An MRI study of autism: the cerebellum revisited. *Neurology.* 1997; 49:546–551.
45. Carper RA, Courchesne E. Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum in children with autism. *Brain.* 2000;123:836–84445.
46. Allen G, Muller RA, Courchesne E. Cerebellar function in autism: functional magnetic resonance image activation during a simple motor task. *Biol Psychiatry.* 2004;56:269 - 278.
47. Martineau J, Andersson F, Barthelemy C, et al. Atypical activation of the mirror neuron system during perception of hand motion in autism. *Brain Res.* 2010;1320:168 - 175.
48. Quartz SR, Sejnowski TS. The neural basis of cognitive development: a constructivist manifesto. *Behav Brain Sci.* 1997;20:537–556.
49. Ritvo ER, Freeman BJ, Scheibel AB, et al. Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-N-SAC Autopsy Research Report. *Am J Psychiatry.* 1986;143(7):862 - 866.
50. Catsman-Berrepoets CE, Aarsen FK. The spectrum of neurobehavioural deficits in the Posterior Fossa Syndrome in children after cerebellar tumour surgery. *Cortex.* 2010; 46:933 - 946.
51. Mei C, Morgan AT. Incidence of mutism, dysarthria and dysphagia associated with childhood posterior fossa tumor. *CNS.* 2011; 27:1129-1136.
52. Kupeli S, Yalcin B, Bilginer B, et al. Posterior fossa syndrome after posterior fossa surgery in children with brain tumors. *Pediatric Blood and Cancer.* 2011; 56:206-210.
53. Korah MP, Esiashvili N, Mazewski CM, et al. Incidence, risks, and sequelae of posterior fossa syndrome in pediatric medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 May 77:106-112.
54. Wells EM, Walsh KS, Khademian ZP, et al. The cerebellar mutism syndrome and its relation to cerebellar cognitive function and cerebellar cognitive affective disorder. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14:221-228.
55. Palmer SL, Hassal T, Evankovich K, et al. Neurocognitive outcome 12 months following cerebellar mutism syndrome in pediatric patients with medulloblastoma. *Neuro-Oncology.* 2010;12:1311-1317.
56. Morgan AT, Liegeois F, Liederkerke C, et al. Role of cerebellum in fine speech control in childhood: persistent dysarthria after surgical treatment for posterior fossa tumor. *Brain Lang.* 2011;11/: 69-76.
57. De Smet HJ, Baillieux H, Wackenier P, et al. Long term cognitive deficits following posterior fossa tumor resection: a neuropsychological and functional neuroimaging follow-up study. *Neuropsychology.* 2009; 23:694-704.
58. Di Rocco C, Chieffo D, Frassanito P, et al. heralding cerebellar mutism: Evidence for pre-surgical language impairment as primary risk factor in posterior fossa surgery. *Cerebellum.* 2011;Sep;10(3):551 - 562.
59. Patel AJ, Fox BD, Fulkerson DH, et al. The posterior reversible encephalopathy syndrome during posterior fossa fossa tumor resection in a child. Case report. *J Neurosurg-Pediatrics.* 2010;6:377-380.
60. Ozgur BM, Berberian J, Aryan HE, et al. The pathophysiologic mechanism of cerebellar mutism. *Surg Neurol.* 2009;66:18 - 25.
61. Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain.* 2000;123(Pt 5):1051 - 1061.
62. Redcay E. The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception: implications for the emergence of autism. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(1):123-142.