

Orofaringiyal Yutmanın Nörofizyoloji ve Nörolojisi

Cumhur Ertekin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Bu makalede insanda yutmanın nörofizyolojisi ve nörolojisi değerlendirilmiştir. İnsanda yutma üç döneme ayrılmaktadır: oral, faringiyal ve özefagiyal dönemler. Oral ve faringiyal dönemler oldukça içiçe geçmiş olduğundan daha ziyade orofaringiyal terimi tercih edilmektedir. Ancak yutmanın oral dönemi sıklıkla istemli olarak kabul edilirken, faringiyal dönem bir tür refleks aktivasyonla oluşur. Oral dönemin birincil işlevi, yiyeceğin ağızda hazırlanması ve faringiyal döneme geçişle ilişkilidir. Yutma sırasında lokmanın harekete geçirilmesi ve ağız boşluğunun arkasına gönderilmesi (modülasyon) için posterior oral kavite ve faringiyal mukozadan gelen duysal girdiler gereklidir. Duysal girdiler medüller nükleus traktus solitarius'a (NTS) ve serebral kortekse iletilir. Yutma bir kez başladıktan sonra, perioral kaslardan aşağı doğru ardışık bir kas aktivite dizini oluşur. Yiyeceğin iletilmesi sırasında havayolunun tamamı korunur, birçok laringiyal kas havayolunu kapatır ve larinks yukarıya doğru çekilir. Yutma kaslarının ardışık aktivitesi bazı EMG yöntemleriyle gösterilebilir. Submental/suprahoid kaslar, yutmanın orofaringiyal döneminin başlamasını ve süresini göstermek açısından faydalıdır. Üst özefagus sfinkterinin krikofaringiyal kası istirahatte tonik olarak kasılıdır, aktiftir ve yutma sırasında tonik aktivite durur. Benzer şekilde yutmanın faringiyal dönemi süresince bir hareket algılayıcı (sensör) da uygulanabilir. Sinir ağı medüller-beyin sapında yer almaktadır. Bu retiküler ağ yutmanın "central pattern generator (CPG)"ı olarak bilinmektedir. CPG'nin premotor nöronları NTS'nin ve nükleus ambiguus (NA)'un içinde ve çevresinde yerleşmiştir. NTS ve NA arasındaki sinir lifleriyle ve orta hattı geçen ve iki medüller bölgeyi bağlayan retiküler lifler tarafından yönlendirilen anatomik bağlantılar mevcuttur. Korteksten ve

Yazışma Adresi:

Dr.Cumhur Ertekin, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı ve Nöroloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir
Tel: 0232 343 43 43 - 3851 veya 3855
e-mail: erteker@unimedya.net.tr
Dergiyeye Ulaşma Tarihi: 25.07.2003
Kesin Kabul Tarihi: 25.07.2003

subkorteksten inen eksitator ve inhibitör uyarılar orofaringiyal yutmayı etkiler ve medüller CPG'yi tetikler ve düzenler.

Fonksiyonel beyin görüntülemesindeki son gelişmeler (örn. fMRI, PET...) artık insanda yutmanın kortikal yönünün incelenmesi şansını sunmaktadır. Korteksin yutma olayına katılımı çoğul odaklıdır ve özellikle aşağıdaki alanlarda bilateral olarak temsil edilmektedir: duysal-motor korteks, prefrontal korteks, anterior cingulate ve insular korteks ve opercular ve parieto-temporal bölgelerdir. İnsanda istemli yutma bilateral olarak temsil edilmekle birlikte, el kullanımından bağımsız olarak hemisferler arası bir asimetri de bulunmaktadır. Sağ elini kullanan kişilerde, istemli tükürük yutma için insular korteks, sağ hemisferin yanında yer almaktadır. Kortikal ve subkortikal olarak bu derecede geniş temsil edilme, neden bu kadar çok kortikal/subkortikal nörolojik durumun disfajiyeye yol açtığını açıklamaktadır. İnmede disfajinin iyileşmesinde sağlam hemisfer re-organizasyonunun kritik bir rolü bulunmaktadır. Uygun ve artmış duysal girdiler, inmeye bağlı disfaji sonrasında kortikal plastisiteyi kolaylaştırabilir.

Önceden açıklanan ve bu derlemede özetlenen EMG yöntemleri, nörojenik disfajinin objektif ve hızlı bir biçimde tanınmasında çok faydalıdır. Yutmanın ve yutma bozukluklarının fizyolojik mekanizmalarının anlaşılmasında önem taşırlar.

ENGLISH ABSTRACT

The neurophysiology and neurology of the human deglutition has been reviewed in this paper. Swallowing is subdivided into three phases: oral, pharyngeal and esophageal phases. The oral and pharyngeal phases are highly interrelated and the term of oropharyngeal phase is rather preferred. However, the oral phase is often accepted as voluntary while the pharyngeal phase is considered a reflex response.

Oral phase is primarily related with the oral preparation of the food and triggering of the pharyngeal phase. Sensory inputs from posterior oral cavity and pharyngeal mucosa are necessary for triggering and modulation of the bolus during swallowing. The sensory inputs are transmitted to the medullary

nucleus tractus solitarius (NTS) and to the cerebral cortex. Once swallowing is initiated, a cascade of sequential muscle activation occurs from the perioral muscles to downward. During the transportation of the food, the all airway is protected and closed by several laryngeal muscles and the larynx is pulled up.

The sequential activity of swallowing muscles can be demonstrated by some EMG methods. Submental/suprahoid muscles are useful to demonstrate the onset and duration of the oropharyngeal phase of swallowing. Cricopharyngeal muscle of the upper esophageal sphincter is tonically active in rest and the tonic activity ceases during a swallow. Similarly a movement sensor could be applied for the duration of the pharyngeal phase of swallowing.

The neural network is located in medullary-brainstem. These reticular network are known for the swallowing central pattern generator (CPG). The premotor neurons of CPG are located fundamentally in and around NTS and nucleus ambiguus (NA). There are anatomical connections mediated by nerve fibers between NTS and NA and the reticular fibers crossing the midline and connecting the two medullary regions. Descending excitatory and inhibitory drives from cortex and subcortex influence the oropharyngeal swallowing and trigger and modulate medullary CPG.

The recent advancements in functional brain imaging (ie..fMRI, PET...)now offer the opportunity of examination of the cortical representation of swallowing in human. The cortical involvement in swallowing is multifocal and bilaterally represented especially in the following areas: sensory-motor cortex, prefrontal cortex, anterior cingulate and insular cortex and opercular and parieto-temporal regions.

Although human voluntary swallowing is represented bilaterally, there is also interhemispheric asymmetry independent from handedness. Insular cortex is founded to be lateralized to the right hemisphere in right handed subjects for voluntary saliva swallowing.

The extend of cortical and subcortical representation explain why so many cortical/subcortical neurological conditions produce dysphagia. There is a critical role for the intact hemisphere re-organisation in recovery of dysphagia in stroke. The proper and increased sensory inputs may facilitate the cortical plasticity after the dysphagia due to stroke.

EMG methods described previously and summarized in this review are very useful for the diagnosis of neurogenic dysphagia objectively and quickly. They are important to understand the physiological mechanisms for deglutition and its disorders.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ

1. YUTMANIN PERİFERİK APAREYİ

- Yutmanın oral dönemi
- Yutmanın faringiyal dönemi
- Yutmada özefagiyal dönem

2. BEYİN SAPI VE YUTMA

3. SEREBRAL KORTEKS VE YUTMA

4. OROFARİNGİYAL YUTMADA NÖROFİZYOLOJİK İNCELEME

- Tek lokma analizi
- Disfaji limiti
- Korteks uyarımı ve yutma

5. NÖROJENİK DİSFAJİ MEKANİZMALARI

- Bulber yutma merkezinde suprasegmental kontrol yitimi
- Bulber yutma merkezi ve merkezin bozulması
- Ekstrapiramidal kontrol yetersizliği
- Çizgili kas ve sinirlerin bilateral disfonksiyonu

6. YORUM

GİRİŞ

Yutma, kompleks bir sensorimotor olaydır. Hem istemli hem de istemsiz devinimleri içerir. Belirli bir zaman sırası içinde dudaklar, dil, ağız tabanı, yumuşak damak, farinks, larinks, özefagus ve solunum kaslarının aktivasyonu ile oluşur.

Santral sinir sisteminin (SSS) serebral korteksten bulbusa kadar bir çok düzeyinde bulunan yapılar yutma olayına katılırlar. Otuz civarında kas çiftlisi ve bunları innerve eden kafa çiftleri ağız içindeki lokmanın mideye geçmesini sağlamada sıralı olarak çalışırlar ⁽¹⁾. SSS içindeki yapılar, kraniyal sinirler ve çizgili kaslar hep birlikte orofaringiyal yutma işlevini yerine getirirler. Bu nedenle yutma anormallikleri serebral korteksten kraniyal kaslara dek nöromusküler sistemin herhangi yerindeki bir hastalık nedeni ile ortaya çıkabilir.

Yutma bozuklukları nadir değildir ve önemli derecelerde morbidite ve mortaliteye neden olurlar. Çeşitli sağlık kurumlarında yutma bozukluklarının sıklığı saptanmıştır. Örneğin huzur evlerinde yaşayan yaşlı bireylerde %59-69 oranında, hastanelerde yatan hastalarda %10-30 arasında yutma bozukluğu olduğu ortaya konmuştur ^(2,3).

Acil hekimlikte %13-14 oranında disfaji sorunu ile karşılaşılmaktadır ⁽⁴⁾. Genel popülasyonda ise yutma bozukluğunun %6 oranında ortaya çıktığı öne sürülmüştür ^(2,3). Kuşkusuz bu rakamlar hem nörolojik hem de nörolojik olmayan yutma bozukluklarını içermektedir. Tüm yutma bozuklukları ele alındığında, tüm yutma bozuklukları içinde nörolojik hastalıklara bağlı yutma bozukluklarının %75-80 oranında olduğu görülmüştür ^(5, 6, 7).

Nörolojik kökenli yutma bozukluklarının bu denli yüksek sıklıkta görülmelerine karşın, bu konuya nörolog ve nörofizyologların ilgi ve dikkatleri çok düşük düzeyde kalmıştır ⁽⁸⁾. Bir örnek vermek gerekirse, Amerikan Nöroloji Akademisi'nin son 5 yıldaki yıllık toplantılarında 4500 özet yayınlanmıştır ve bunların içinde ancak 5 özet yutma ile ilgili bulunmuştur. Bundan daha da kötüsü, nörologların çoğu disfajiyi nörolojiye ait bir problem olarak görmemektedirler ⁽⁹⁾.

Disfajinin bir çok tanımı vardır. En basit deyiş ile gıdaların ağızdan mideye hareket etme zorluğu şeklinde söylenebilir ⁽⁴⁾. Nörolojik hastalarda disfaji başlıca iki şekilde gelişir. Akut nörolojik hastalıklarda diğer defisitlerle birlikte akut disfaji görülebilir. Zamanla bu hastalar düzelirler. Serebrovasküler hastalıklar bunun başında yer alır. Buna karşılık kronik ilerleyici nörolojik hastalıklarda ise disfaji yavaş yavaş ortaya çıkar ve belirginleşir. Aspirasyon,

dehidratasyon ve nutrisyon bozukluğu gibi sorunlara yol açar ve hatta mortalite nedenlerinden birisi olabilir. Bu denli önemli bir patolojik fenomeni daha iyi anlayabilmek, tanı ve tedavisine daha olumlu yaklaşabilmek için yutmanın nörofizyolojisini daha iyi bilmek ve nörojenik disfajili hastaları ciddi bir biçimde incelemek gerekir. Bu yüzden bu derlemede orofaringiyal yutmanın klinik nörofizyolojisi gözden geçirilecektir.

1. YUTMANIN PERİFERİK APAREYİ

Yutma ve bozuklukları son 25 yıl boyunca videofluoroskopik ve manometrik yöntemlerle yoğun bir şekilde incelenmiştir. Bu yöntemlerle yapılan çalışmalara ve aslında ilk defa Fransız fizyolog Magendie'nin (1813) öne sürdüğüne göre yutma olayı insanda 3 döneme ayrılmaktadır⁽¹⁰⁾. Birinci başlangıç dönemi oral dönem (oral hazırlama fazı da dahildir), faringiyal dönem ve özofagiyal dönemdir. Yutmanın periferik aparatının bu 3 dönemi, muhtemelen kendilerinin inervasyon örnekleri ile bağlantılıdır. Oral dönem istemlidir, faringiyal dönem bir tür refleks aktivasyonla oluşur, özofagiyal dönem ise başlıca otonomik sistemin kontrolü altında kabul edilir^(11,12,13,14).

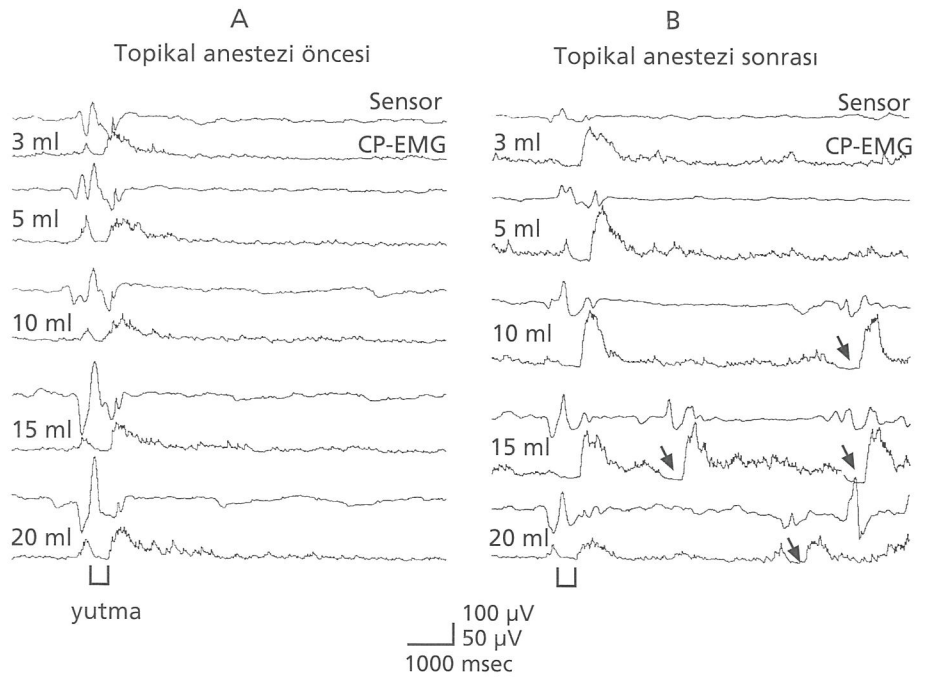
Orofaringiyal yutmanın total süresi çok kısadır, tek bir lokma için 0.6 – 1.0 saniye arasında değişir^(15,16,17). Oral ve faringiyal dönemlerin aşırı kompleks oluşu ve çok

hızlı devinimine karşın, özofagiyal dönem çok daha basit ve çok daha yavaştır. Proksimalde çizgili kasları olmakla beraber, özofagus düz kasları mideye kadar devam ederek yavaşça kasılırlar ve bir peristaltizm şeklinde lokmayı mideye iterler. Özofagus dönemi bilinçli insanda 10 saniyeden fazla sürer^(14,15,17).

a) Yutmanın Oral Dönemi

Yutma olayının başlangıç dönemidir. İstemli bir eylemdir. Bilincimize bağlı olduğu için de açlık, motivasyon, tat ile olan ilişkiler ve sosyal çevre açısından nicesel ve nitel özellikleri büyük değişkenlik gösterir. Hazırlama fazı olan ve çiğneme işlevini de içine alan "hazırlık dönemi" dışında, bu dönemin birincil işlevi dilin hazırlanmış lokmayı, uç kısmından ortaya toplayıp ağız boşluğunun arkasına göndermesidir. Bu olay sırasında dil ve dil tabanı yukarı yükselerek lokmanın dil ve sert damak arasında sıkışmasını sağlar. Böylece ağızın ön kısmı ve ağız boşluğunun üst ve altından dil aracılığı ile sıkışan gıda materyali ağız boşluğunun gerisinde farinkse doğru gönderilmiş olur. Burada dil ve dil tabanı çok aktif görev almaktadır. Ağız tabanında bulunan suprahoid-submental kasların dili yukarı kaldırmada önemli görevleri vardır. Submental (SM) kaslar bunu yaparken hyoid kemik ile bağlantıları nedeni ile dolaylı olarak larinksin yukarı çekilmesini tetikler. Bu dönem içinde dudak ve yanak kaslarının kontraksiyonu (orbikülaris oris, buccinator kaslar

Şekil 1. Laringiyal sensör sinyali her trasede üstte olan kısımda gösterilmiştir, olguda topikal anestezi öncesi (A) ve sonrası (B) disfaji limiti incelemesi sonucunda anestezi öncesi normal olan limitin (A), anestezi sonrası 10 ml'ye düştüğü görülmektedir (Literatür 25'den alınmıştır).



gibi) çok önemlidir. Bu şekilde ağız boşluğunun sıkıca kapatılması katı veya sıvı lokmaların dışarıya kaçmasını engeller. Ağız ve çenenin kapatılmasında masseter gibi çene kapatici kasların rolü de vardır (V ve VII. kranial motor sinirler). Bu dönem, yutmanın faringiyal döneminin tetiklenmesi ile sonlanır.

Yutmanın oral dönemden faringiyal döneme geçişini hazırlayan nöral mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Ancak burada eylem olarak dilin (XII. Kranial sinir) ve ağız tabanı kasları yani SM kaslarının istemli yutmanın başlamasında çok önemli olduğu görülmektedir. Bu kasların sıralı ve koordinasyon içinde kasılmalarında kortikobulber kontrol ve sürümün gerekli olduğunu özellikle istemli yutma işlevinde belirgin olduğunu bilmekteyiz. İstemli yutma dışında bilinç dışı (uyku ve yemek araları) salya yutma gibi spontan ve/ya refleks yutmalar olduğunu da bilmekteyiz. Bu tür yutmalar bilincimiz dışında oluşmaktadır ve bunlar için kortikobulber sürüme gereksinim olmaz ⁽¹⁸⁾. Daha çok ağız içinde biriken salyanın otomatik ve periyodik yutma devinimleri içinde atılmasına yönelik bir görevi üstlenmişlerdir. Bununla beraber gerek istemli yutmada gerekse spontan yutmada bir refleks mekanizma söz konusudur. Ağız içinde tonsilla kıvrımları dil tabanı ve orofaringiyal mukoza gibi bölgelerdeki reseptörlerden kalkan duysal girdilerin istemli başlatılan yutmaların tetiklenmesinde önemli rolü olduğu anlaşılmaktadır (IX ve X. Kranial duyum sinirleri). Duysal girdiler, tükürük, sıvı veya katı gıdaların yutulması sırasında dil ve palatofaringiyal mekanoreseptörlerin ve orofaringiyal mokoza reseptörlerinin aktivasyonu ile uyartılıp, SSS'ne gönderirler ^(13, 14, 19). Bununla beraber orofaringiyal yutmada mukozal reseptörlerin etkisi çok fazla tartışma konusu olmuştur ^(20,21,22,23,24). Son zamanlarda istemli yutmayı tetiklemede orofaringiyal mukoza reseptörlerinden yükselen duysal girdilerin rolü gösterilmiştir ve bu mukozal reseptörlerin topikal anestezisi ile yapay olarak orofaringiyal disfaji ve laringiyal aspirasyon meydana gelmektedir ⁽²⁵⁾ (Şekil-1). Yinelemek gerekirse orofaringiyal mukozada oturan duysal reseptörler, istemli başlatılan yutmada, yutmanın güvenli gitmesi açısından gereklidir ve SSS'ye yutulmakta olan lokmanın hacmi ve kıvamı konusunda bilgiler gönderirler ^(16, 18, 26, 27).

b) Yutmanın Faringiyal Dönemi

Anatomik olarak bakıldığında ağız boşluğu ve farinks ayrılmış iki bölge gibi görünürler. Ancak fizyolojik olarak ele alındıklarında bu iki bölgenin birbiri ile integre olarak bütünleştiği gözlenir. Her iki bölge de beslenme, çiğneme, yutma, konuşma, fonasyon ve solunum işlevlerine değişik

derecede katılırlar. Yutma işlevi açısından ele alındığında oral ve faringiyal dönemin birbiri ile yüksek derecede ilgi ve integrasyon içinde olduğu görülür. Fonksiyonel açıdan her iki bölgeyi birbirinden ayırmak çok zordur. Bu yakın ve anlamlı ilişki nedeniyle OROFARİNGİKS ve OROFARİNGİYAL YUTMA terimleri sıklıkla kullanılır. Bununla beraber, oral dönemin istemin ve korteksin kontrolü altında olduğunu, faringiyal dönemin de bir tür refleks veya sıralı otomatik kas yanıtı olduğunu ve buna hava yolunu koruyucu bazı reflekslerin katılacağını vurgulamak gerekir ^(8,16,28,29,30).

Oral kaviteden faringiyal boşluğa lokmanın düşmesi ile "yutma refleksi" tetiklenir. Bunu izleyen olaylar artık çok hızlıdır ve birbiri üzerine gelen, hemen hemen simultane olan devinimler kaçınılmaz hale gelir ⁽³¹⁾. Tetiklemeden sonra faringiyal dönemin tüm olayları özefagiyal döneme dek istem dışıdır ve başlıca beyin sapı yutma merkezinin kontrolü altında oluşurlar ^(10,14,32,33,34). Bu refleks ya da otomatik devinimler şöyle sıralanabilir.

a) Herşeyden önce yutarken hava yolu korunur. Bunun için nazal, laringiyal ve trakeal yollar korunmalıdır. Velofaringiyal istmusun kapanması, larinksin kapanıp yukarı çekilmesi ile bu durum sağlanır. Yumuşak damağın geri/yukarı devinimi de nazofarinksi kapatır. Larinksin yükselmesi hava yolunun korunmasında en fazla yaşamsal önemi taşır. Bunun için submental/suprahoid kasların kontraksiyonu ile hyoid kemiğin ve dolayısıyla larinksin yukarı çekilmesi söz konusudur. Bu aksiyon aynı zamanda laringiyal vestibulun kapatılması ve larinksin dil tabanı altında antero-superior olarak yer değiştirmesini kolaylaştırır ^(1,4).

b) Dilin bir pompa gibi lokmayı farinks ve özefagusa itişti ikinci önemli vital işlevdir. Bunun hemen arkasından farinks arkadan saran faringiyal konstriktör kaslarda sıralı peristaltik kontraksiyonlar meydana gelir ve bu aşağı doğru inen kasılma dalgası, farinkste bulunan materyali süpürür, temizler ve özefagusa iter ^(1,4).

c) Üst özefagiyal sfinkter farinks ile özefagus arasında yer alır. İstirahatte tamamen kapalı olan sfinkter lokma kitesinin bu hizaya gelmesi ile gevşer ve açılır, gıda materyali özefagusa geçer. Bundan sonra sfinkter yeniden kapanır. Üst özefagiyal sfinkter fibroelastik yapıya ilaveten çizgili kastan oluşmuş olan bir yapıdır. Sfinkter kasına da "krikofaringiyal kas (CP)" adı verilir. Yutmalar dışında bu kas tonik olarak kasılıdır ve EMG olarak aktiftir. Yutma sırasında bu sfinkterin suprahoid kaslarla larinksi yukarı çekmesi ile birlikte gevşediği ve EMG aktivitesinin kesildiği görülür. Bu sırada sfinkter fizik olarak açılmıştır ve sonra bir "rebound" EMG aktivite artışı ile sfinkter tekrar

kapanır^(15,18,29,30,34,35).

Bununla birlikte yutmanın faringiyal dönemi tamamlanır ve artık üst özefagiyal sfinkter bir sonraki yutmaya dek kapalı kalır. Keza, faringiyal dönemin sonlanması ile orofarinks bir kere daha solunum ve fonasyon görevlerine açık hale gelir.

c) Yutmada Özefagiyal Dönem

Özefagiyal dönem temel olarak otonomik sinir sisteminin kontrolü altındadır ve tamamen istem dışıdır, yutmanın en yavaş kısmını oluşturur. Orofaringiyal disfaji, nörolojik hastalıkların %75'inden fazlasında görüldüğünden^(5,6) bu derleme sadece orofaringiyal yutma ve bozukluklarına sınırlı kalacaktır. Özefagiyal dönemden daha fazla söz edilmeyecektir.

2. BEYİN SAPI VE YUTMA

Beyin sapı ve yutma ilişkilerine ait bilgi birikimimizin çoğunu hayvan çalışmalarına borçluyuz. Bu bölümde beyin sapında yutma olayının gerçekleştirilmesinde "Central Pattern Generator" (CPG) kavramının iyi anlaşılmasında yarar vardır. Yutma olayına perioral kaslar, dil, farinks, larinks, özofagus ve hatta solunum kasları katılırlar. Bu katılım rasgele olmaz. Perioral çizgili kaslardan, özofagusun mideye yakın düz kaslarına kadar zamansal ve topografik olarak sıralı ve ardışık bir kasılma ve gevşeme zinciri söz konusudur.

Buna "segmental muscle activation = sıralı ve ardışık kas aktivasyonu" denir. Böylesi bir sıralı aktivasyona 2 yanlı en az 5 kranial sinir çifti ve 2 yanlı 30 civarında çizgili kas katılır. Tek bir lokmanın yutulmasında bile, bir orkestra organizasyonu şeklinde programlanma beyin sapındaki

CPG tarafından sağlanır^(11,12,17,32,36). CPG tarafından yutma kaslarında yutma olayı başlatıldığı zaman, bu durum organizma tarafından zorunlu bir şekilde uygulanır ve lokma mideye iner. CPG'yi bazı duysal girdiler kısmen değiştirebilirlerse de temel programa engel olunamaz. Bu durum yutmanın en önemli özelliklerinden bir tanesidir. CPG kavramı içinde beyin sapı yapıları başlıca 3 düzeyde incelenebilir⁽³⁷⁾.

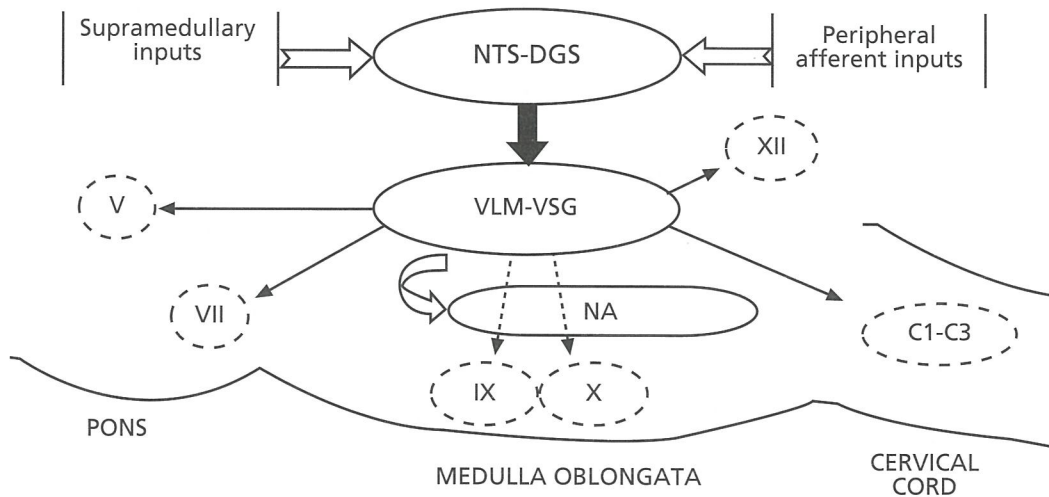
a) CPG'yi yapan nöronlara ulaşan ve periferden gelen duysal girdilerle kortiko/subkortikal inici sinyallerin alındığı bir yutma algılama düzeyi (Afferent).

b) Birçok kranial motor çekirdeğin motor nöron havuzu içinde yutmanın emirlerinin sıralı ve ardışık olarak gerçekleştirildiği motor düzey (Efferent).

c) Afferent ve efferent düzey arasında yer alan ve yutmanın longitüdünel ve bilateral şekilde bir program dahilinde yapılmasını organize eden premotor nöronlardan oluşmuş internöronal ağ düzeyi. Yutmanın motor gelişimini başlatıp organize eden asıl bu premotor nöronlar veya internöronlardır. Bu nöral ağ (network) karşımıza CPG olarak çıkar^(13,17,36,38). Yutmanın premotor nöronları bulbusta nukleus traktus solitarius (NTS) ve onun civarındaki retiküler ağ ile nukleus ambiguus (NA) civarı ve hemen yukarısındaki ventrolateral medulla oblongata içinde yer alırlar^(17,36,37,38).

Bu şekilde yutmanın bu 2 grup premotor nöronları deneysel olarak NTS'nin içi ve civarında bulunan dorsal yutma grubunu (DSG) ve NA civarındaki ventral yutma grubunu (VSG) yaparlar^(17,38,39,40,41,42). NTS'yi içine alan DSG nöronları sayesinde, NA civarındaki VSG nöronları aktive edilir.

VSG'ler de yutmadaki bütün motonöron havuzlarını sıralı olarak aktive ederler. Bunlara V, VII, IX, X, XII ci



Şekil 2. Beyin sapı yutma CPG'nin nöroanatomik şeması. Metin ile birlikte izlenmelidir (Literatür 32 ve 36'dan).

kraniyal sinir motonöron havuzları dahildir ^(43, 44) (Şekil-2). Dorsal yutma grubu içindeki premotor nöronlar, yutmanın tetiklenmesi, ardışık veya ritmik yutma patterninin şekillenmesi ve zamanlamasını sağlarlar. Ventral yutma grubu içindeki premotor nöronlar ise DSG tarafından sağlanan bu nöral patterni birden çok motonöron havuzuna sıralı olarak dağıtırlar. Bunlardan dorsal gruptakilere "Generator" nöronlar, ventral gruptakilere ise "switching = çeviren" nöronlar adı verilir ⁽³²⁾. Bu premotor nöronlar, motonöron havuzlarını, 2 yanlı bağlantıları nedeni ile bilateral olarak aktive ederler. Her iki yanda bulunan yutma premotor nöronları yutma örneklerini birbirlerine transfer ederler. Yutma CPG'si içinde bazı nöronlar en az 2 farklı işlev için yoğunlaşmışlardır. Örneğin yutma ve solunum, yutma ve çiğneme, yutma ve fonasyon gibi... Bu nedenle aynı motonöronlar bu aktivitelerin hepsine katılırlar, diğer bir deyiş ile çiğneme, solunum veya fonasyon CPGleri içinde de yer alırlar ^(17, 32, 46, 47, 48). Yutmanın transmitter düzeyindeki mekanizmaları hakkında bilinenler azdır.

Bulber CPG'ye ilaveten yutma sırasında bazı koruyucu-polisaptik refleksler de bağımsız olarak farinks/larinks kaslarında orta çıkarlar. Bunlar beklenmedik aspirasyonlara karşıdır. CPG'ye yardımcı olurlar. Bu protektif reflekslerin ayrıntılarına girilmeyecektir.

Canlıların evriminde filogenetik gelişme arttıkça bulbar CPG yanısıra, korteksin de öneminin arttığı görülür.

3. SEREBRAL KORTEKS VE YUTMA

Erişkin bir insan istemli olarak yutmaya başlatır. Bu durum kortikal bir emir ile bulber CPG'nin aktive edilebileceğini telkin eder. Diğer taraftan normal insan fötusunun 12ci gestasyonel haftadan itibaren yutabildiği gösterilmiştir. Bu durum kortikal yapılar henüz gelişmeden önce, sadece beyin sapı yolu ile yutmanın yapılabildiğini gösterir ⁽⁴⁹⁾. Anensefali bebeklerde bile yutmanın mümkün olduğu gösterilmiştir ^(49,50). Ancak yutmanın sosyal bir fenomen haline gelmesi ve zevke yönelik özellikler kazanması da göz önüne alınırsa, yutmada serebral korteksin rol aldığı görmezden gelinemez. Serebral korteksin yutma olayına katıldığına dair çok önemli bir kanıt serebrovasküler hastalıklarda disfajinin çok sıklıkla meydana gelmesidir. Bir inmeyi izleyen günlerde bilinçli hastalarda disfaji görülme oranının % 30-50 arasında değiştiği bildirilmiştir ^(51, 52, 53, 54, 55, 56, 57). Yani serebral kortekse ait bir doku harabiyeti beyin sapındaki CPG üzerinde önemli etkiler meydana getirebilmektedir.

Aslında yutmada kortikal kontrol kavramını insanda Penfield ve arkadaşlarının 1937'deki çalışmalarına dek geriye götürebiliriz ⁽⁵⁸⁾. Son yıllarda saçlı kafa derisinden transkraniyal magnetik uyarmı çalışmalarının gösterdiğine göre yutma serebral kortekste bilateral olarak ve birden çok fokus şeklinde temsil edilmektedir ^(59, 60, 61, 62, 63, 64). Hatta kortikal manyetik uyarmı ile krikofaringiyal sfinkter kasını bile uyartmak mümkündür ⁽⁶⁵⁾. Ancak transkraniyal kortikal uyarmıyla elde edilen bu bilgiler bize sadece yutma çizgili kaslarının korteksten uyarılabileceğini gösterir ve işlevsel yutma ile giden bir kortikal aktivite ile bağlantılı değildir.

Ancak fonksiyonel beyin görüntüleme tekniğindeki yeni ilerlemeler (fMRI ve PET imaj çalışmaları gibi) sağlıklı bireylerde yutmanın kortikal temsiliyetini test etme fırsatı vermektedir ^(66, 67, 68, 69, 70). İnsan beyni üzerindeki böylesi çalışmalar yutmanın kortekste multifokal ve bilateral olarak temsil edildiğini göstermektedir. Bu fokuslar arasında en sık tesbit edilenler arasında şunlar sayılabilir: sensorimotor korteks, prefrontal korteks, girus singuli ön bölümü, insular korteks ^(67, 68, 69, 70), parieto-temporal korteks bölgeleridir ^(71,72). Subkortikal temsiliyet bölgeleri de bildirilmiştir.

İlginç olarak insanda istemli yutma bilateral temsil edildiği halde kişiden kişiye interhemisferik asimetri görülebilmektedir, bunun el dominansı ile ilişkisi yoktur. Sola göre sağ hemisfere lateralizasyon daha egemendir. Sağ elini kullananlarda yutmanın insular kortekste sağ hemisfere lokalize olduğu bildirilmiştir ^(67, 68, 69).

Yutmanın kortikal temsiliyetinin bilateral ve multifokal olması başlıca 2 kavramın gelişmesine yol açmaktadır:

1-Bir kere kortikal ve subkortikal olarak bu kadar fazla bölgenin işe karışması serebrovasküler hastalıklarda disfajinin çok sıklıkla meydana gelmesini açıklığa kavuşturmaktadır ^(70, 73).

2-Aynı multipl/bilateral temsiliyet anlayışı disfajinin düzelmesinde de sağlam kalan hemisfer bölgelerinin reorganize olmasını ve disfajinin hızla düzelmesini açıklar. Lezyona uğrayan hemisferin karşı tarafındaki hemisferde kortikal yutma temsiliyet alanının genişlemesi ile disfaji düzelebilmektedir ^(63,64). Ayrıca periferik manipulasyonlar ile (stimulasyon gibi) serebral korteksteki nöronal plastisite hızlandırılabilir ^(74, 75, 76).

Korteks ile beyin sapı ilişkilerinin nasıl olduğunu bugün için bilemiyoruz. Ancak deneysel çalışmalardan anlaşılabilir kadarı ile serebral korteks, orofaringiyal yutmanın tetiklenmesi ve bu arada yutma sırasında yutmanın modüle edilmesi ve kontrolünde en azından insanda önemli rol oynamaktadır.

1. Yatak başı muayenesi:

- Dil ve ağzın motor kontrol bakışı
- Oral / faringiyal refleksler
 - palatal refleks
 - öğürme refleksi (gag refleksi)
 - öksürme refleksi
- Ağız içi duyu muayenesi
- Laringoskop ile larinksin muayenesi (KBB uzmanı)
- Akciğerlerin klinik ve radyolojik muayenesi
- Nutrisyon ve hidrasyon muayenesi

2. Su yutma testleri

3. Videofluoroskopik, diğer radyolojik çalışmalar ve radyoizotop çalışmaları

4. Manometrik çalışmalar ve diğer faringo özefagiya motilite testleri ve endoskopi

5. Klinik Nörofizyolojik çalışmalar

6. Kortikal uyartım, MRI ve PET çalışmaları (Neuroimaging)

7. Diğer (elektroglottografi, akustik analiz)

Tablo 1. Disfajili hastayı inceleme yöntemleri (Literatür 22'den değiştirilerek hazırlanmıştır).

4. OROFARİNGİYAL YUTMADA NÖROFİZYOLOJİK İNCELEME

SSS hastalığı, periferik ve kraniyal nöropatiler, çizgili kas hastalıkları nörojenik disfajiye yol açarlar. Disfajik hastalarda lokmalar doğru şekil ve hızda özefagusa yönlendirilemez ve lokmanın yanlış yönelimi ile gıda parçacıkları, burun boşluğu, larinks ya da trakeaya kaçar. Disfajinin en önemli ve ciddi akut sorunu ya hava yolunun ani tıkanması ya da aspirasyon pnömonisidir. Daha kronik ve ciddi olan sorun ise dehidratasyon ve nutrisyonel bozukluktur. Bunların bir kısmını ve disfajiyi dikkatli bir yatakbaşı muayenesi ile ortaya koyabiliriz. Ancak bu iki nedenden dolayı yeterli değildir.

a) Disfaji ve sessiz aspirasyonları klinik olarak ortaya konulamayabilir, çünkü klinik yaklaşım çok kesin değildir. En deneyimli klinisyenler bile yatakbaşı muayenesinde aspire eden hastaların %40-60'ını ayırt etmede yetersiz kalabilirler (77,78,79). Bu nedenle ileri testlere gereksinim vardır.

b) İleri incelemeler yutma bozukluğunun mekanizmasını anlamak bakımından önemlidir ve ona göre tedavi ve koruma önlemleri alınacaktır (4, 16).

Bu nedenle nöroloji içinde ve dışında çeşitli yardımcı değerlendirme yöntemleri geliştirilmiştir (Tablo 1).

Bu testlerden videofluoroskopik/sinefluoroskopik yöntemlerle manometrik ölçümler, disfajili bazı olgularda çok gerekli olabilirler, fakat bu yöntemler pahalıdır, çok zaman alıcıdır.

Bazen nörolojik tablosu ağır disfajik hastalarda bu yöntemleri kullanmak zorlaşabilir. Bu yöntemler genellikle

radyoloji, gastroenteroloji, otolaringoloji klinikleri veya özelleşmiş yutma merkezlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca bu yöntemler son organ ile ilgili yöntemlerdir ve beyin, beyin sapı ve periferik sinir mekanizmalarına ışık tutucu değillerdir (8,16).

Daha ileri radyolojik, manometrik ve ileri elektro-fizyolojik testlerin kullanılmasından önce basit tarama testleri geliştirilmiştir. Bunların çoğu hasta bir bardaktan su içerken klinik gözlemlere ve subjektif değerlendirmelere dayanır. Yutulmuş sabit su miktarının yutma zamanı veya belirli bir zaman periyodu içinde içilen su miktarı ölçülmektedir. Bir kol saati yardımıyla her bir yutmadaki laringiyal vertikal devinimler sayılabilmektedir. Bu arada oluşan öksürük ve aspirasyon belirtileri not edilmektedir. Bu su yutma testleri yatakbaşı bakısından daha değerli bulunmuş olmakla beraber, güvenli ve her hastaya uygulanabilir yöntemler değildirler. Ayrıca disfajinin mekanizması hakkında çok bilgi vermezler (51, 79, 80, 81, 82).

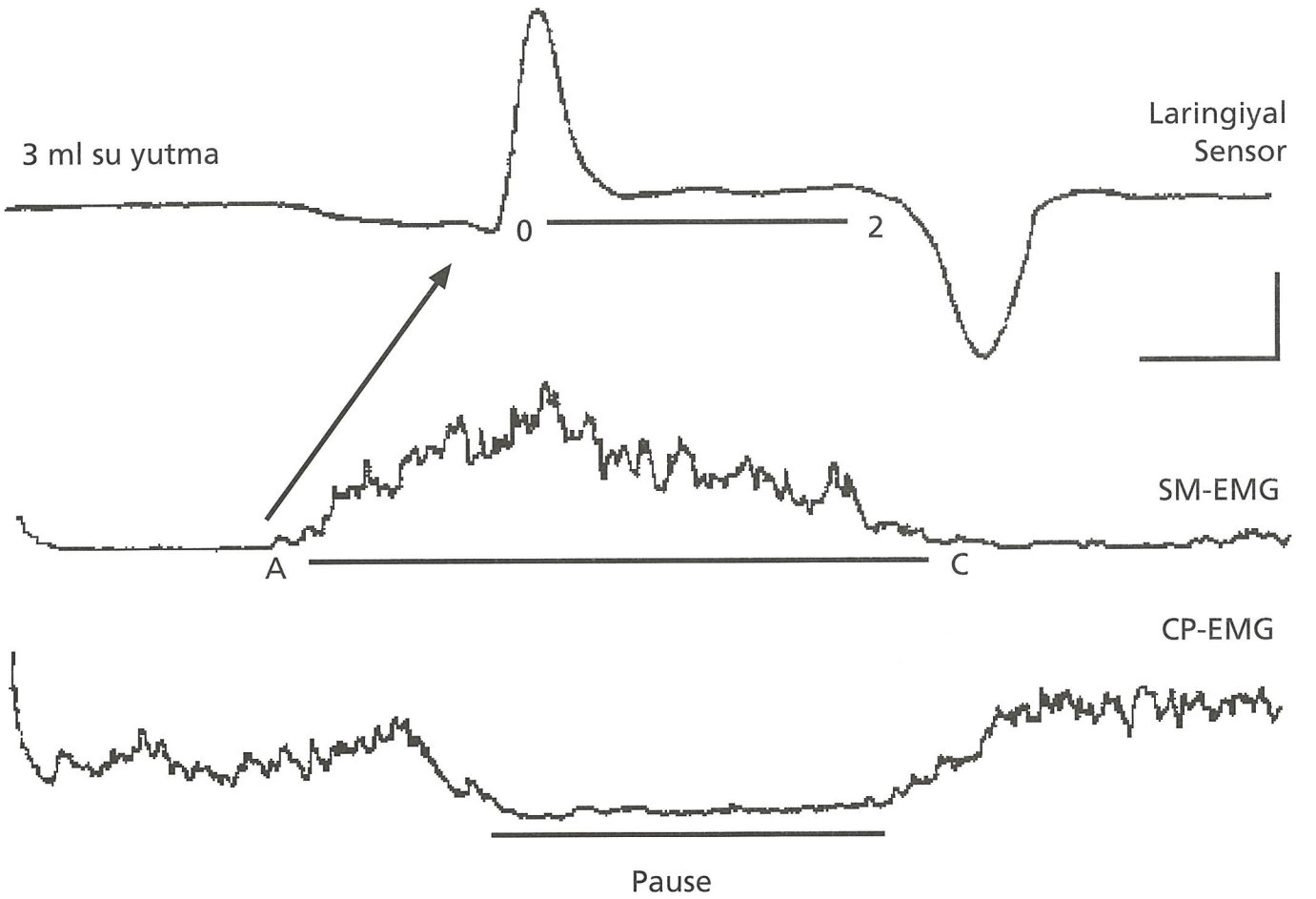
Aslında SSS ve yutmanın çevresel-sentral bağlantıları ile ilgili normal yutma fizyolojisine ait bilgilerimiz hala deneysel düzeydedir. Hemen hemen bütün bilgilerimiz koyun, sıçan ve maymun deneylerinden gelen bilgilerden toplanmıştır.

Yutma ve nörojenik disfaji için diğer bilgiler, klinik nörofizyoloji ve nörogörüntüleme çalışmalarından gelmektedir. Aşağıdaki elektrofizyolojik yöntemler yutmanın temel periferik işlevlerine dayandırılarak geliştirilmiştir (8, 15, 25, 26, 27, 29, 30, 34, 36, 83).

1) Faringiyal yutmanın başlangıç ve süresi

submental/suprahoid kaslar yolu ile ölçülebilir (SM-EMG). SM kasları orofaringiyal yutmayı başlatmak için birbiri ardına kontraksiyon yaparlar, SM-EMG için yüzeysel elektrodlar çene altına bilateral olarak orta hattan yapıştırılarak elde edilir. Burada başlıca milohyoid ve digastrikus anterior (V.kraniyal sinir) ile geniohyoid kasından (XII.kraniyal sinir) total EMG aktivitesi toplanır. Bu kaslar laringiyal kaldırıcı olarak larinksi yukarı çekerler ve yutma olayında tetiği çekerler ^(1,4,15,84,85,86). Bu kaslar tüm orofaringiyal yutma sürecinde aktiftirler ve dolayısıyla SM-EMG süresi bize

meydana gelir. Bu iki defleksiyonun ölçülmesi bize indirek olarak faringiyal dönemin süresini verir. Ayrıca larinksin yükselme ve inişindeki zamansal ilişkiler hakkında bilgiler yansıtır. Laringiyal sensor ile SM-EMG birlikte kaydedilirse, verilen örneğin 3 ml suyun yutulması öncesi tetiklenme süresi hakkında da fikir sahibi olunur. SM-EMG'nin başlangıç noktasından, larinksin yükselmesini gösteren ilk defleksiyona dek olan zaman aralığı kortikobulber tetiklenme süresini bize verir. Bu ilişkiler Şekil-3'de görülmektedir.



Şekil 3. Normal bir olgudan elde edilen larinks sensor sinyali, SM-EMG ve CP-EMG kaydı görülmektedir. 0-2, A-0 ve A-C süreleri ile CP-EMG pause kayıt üzere rinde gösterilmiştir (literatür 30'dan alınmıştır).

orofaringiyal yutmanın total süresini de verir.

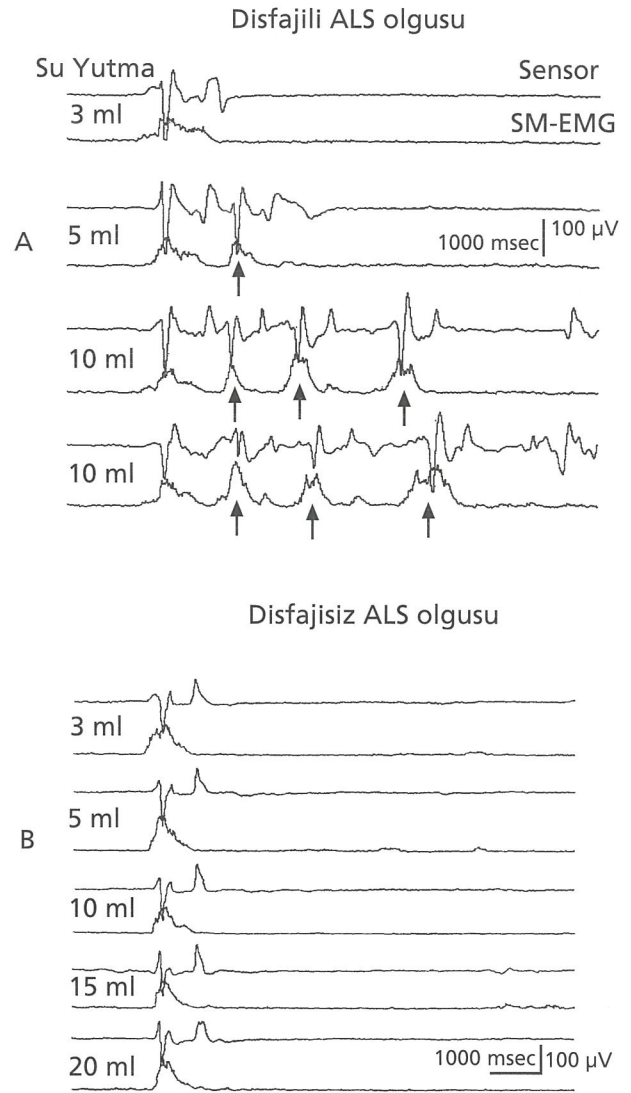
II) Yutma sırasında boyundaki tiroid ve krikoid kıkırdaklarının vertikal devinimleri kolaylıkla izlenir. Eğer buraya tiroid ve krikoid kıkırdakları arasına bir piezoelektrik devinim sensörü yerleştirilirse bu sensör yutma sırasında larinksin devinimlerini monitorize eder ^(15,87). Larinksin yukarı çıkışı önce ve iniş hareketi sonra olmak üzere iki defleksiyon

III) Üst özefagiyal sfinkterin krikofaringiyal kası (CP) konsantrik bir iğne elektrod yardımı ile (veya tel elektrod) perkütan yolla direk olarak incelenir. Bu yolla kasın tonik aktivitesi ve yutma sırasındaki değişimi diğer fizyolojik adeğişkenlerle birlikte ölçülebilir (CP-EMG) ^(15,35). Dudaklar, dil ve faringiyal konstriktör kaslar yutmanın adeğişik sorunlarına göre incelenebilir. Perioral kasların oral

dönemin başlangıcında sabit bir aktivitesi olduğu ortaya konabilir ⁽⁸⁸⁾. Laringiyal addüktör kasların yutma sırasındaki EMG aktivitesi iğne elektrodlarla ölçülebilir ve yutma sırasında bu kasların yoğun aktivasyonu gözlenebilir ⁽⁸⁹⁾. Bütün bu kaslar içinde sadece perioral kaslar, SM kasları ve masseter kasına yüzeyel elektrodlarla yaklaşılabılır ⁽⁸⁸⁾.

a) Tek Lokma Analizi

Şekil 3'de görüldüğü gibi 3 ml su verildiğinde, bireyin SM-kasları, CP-kası ve larinks devinimleri kolaylıkla incelenebilir. En üstte laringiyal sensordan elde edilen kayıt görülmektedir. Normalde larinkste iki devinim ve dolayısıyla sensorda iki defleksiyon oluşur. Bunlardan birinci defleksiyon ("0") yukarı larinks devinimini, ikinci defleksiyon ise ("2") ise aşağı larinks devinimini göstermektedir. Bu iki defleksiyonun başlangıç noktaları arasındaki interval (Şekil-3'de 0-2 intervali) bize larinksin yükselmesi, kapanması ve yukarda kalması için gerekli olan zamanı yansıtır. Şekildeki ikinci trase yutma sırasındaki SM-EMG aktivitesini göstermektedir. SM-EMG'nin total süresi (A-C) yutmanın başlangıcı ve süresi hakkında yararlı bilgiler verir. Yukarda değinildiği gibi SM-EMG'nin başlangıcından (A), larinksin yukarı devinimi başlangıcına (0) kadar olan zaman intervali ise, dil ve SM-EMG kaslarının istemli devinimi ile yaratılan faringiyal yutma zamanının tetiklenme süresini verir (Şekil-3'de A-0 intervali). Bu intervalin kortikobulber motor lifler tarafından kontrol edildiği, buna karşılık SM-EMG'nin geri kalan kısmının ise, bulber yutma merkezi tarafından kontrol edildiği saptanmıştır ⁽¹⁸⁾. Şekilde en altta görülen trase üst özefagiyal sfinkterin CP-EMG sine ait aynı zamanda EMG kaydını göstermektedir. İstirahatte yüksek frekanslı bir tonik EMG aktivitesi bulunurken, bu tonik aktivite yutma sırasında ortadan kalkar (Şekil 3'de "pause"). Bu 400-600 msn süreli "CP-EMG pause" larinksin yukarı hareketi ile birlikte başlar ve larinksin aşağı deviniminden hemen önce sona erer ve bir rebound aktivite artışı ile sfinkter kapanır ^(15, 34, 35, 65). Bu elektrofizyolojik olayların araştırılması, yutmanın



Şekil 4. İki ALS olgusundan 3-20 ml su yutma sırasında elde edilen laringiyal sensor ve SM-EMG traseleri görülmektedir. (A) Disfajik ALS hastası 5 ml'den itibaren verilen suyu iki veya daha fazla kerrede bölerek yutmaktadır (ok ile gösterilmiştir). Bu olguda disfaji limiti 5 ml'dir. (B) Disfajisi olmayan bir ALS olgusunun ise 20 ml'ye kadar verilen su miktarlarını bir kerrede yuttuğu görülmektedir (literatür 26'dan alınmıştır).

Tablo 2. Normal kontrol olgularından yapılan çalışmalarında elde edilen parametrelerin üst limitleri (Literatür 32'den alınmıştır).

Yaş Grubu	Disfaji limiti* (ml)	0-2 laringiyal relokasyon zamanı	Yutma jitteri (msn)	Submental EMG süresi (msn)	A-0 intervali (msn)**
17-39	> 20	726	174	1064	495
40-59	>20	702	180	986	520
60-81	>20	688	216	1250	492

* Disfaji limiti 20 ml ya da altı kabul edilmiştir.

**A-0 intervali SM-EMG başlangıcı ile laringiyal sensorun ilk defleksiyonu arasındaki zaman dilimidir.

değerlendirilmesi bakımından büyük önem taşır. Bu tip bir teste "single bolus analysis" (tek lokma analizi) diyoruz. Buradaki normal ölçümlerden sapma olduğunda disfajik hastada nasıl bir fizyopatolojik mekanizmanın işlediği hakkında fikir ediniriz (Tablo 2).

b) Disfaji Limiti (DL)

"Single bolus analysis"ın yanısıra, disfaji varlığından kuşku duyulan bir hastada pratik olarak tanıyı destekleyen bir başka yöntem daha vardır. Dysphagia Limit (DL) = Disfaji limiti. DL, "piecemeal deglutition"= parçalayarak yutma denen bir fizyolojik yöntemdir. Normal bireyler 20 ml civarındaki suyu bir kerede yutarlar. Yutma bozukluğu olan hasta bunu yapamaz ve 8 saniyelik bir süre içinde suyu (20 ml veya daha az) iki veya daha fazla kerede yutma ihtiyacı duyar. Normal bireyler 20 ml'den fazla su hacimlerinde iki veya daha çok yutma gösterirlerken, nörojenik disfajide 20 ml'den daha az su hacimlerinde bile

iki ya da daha çok yutma olayı gözükür. Şekil 4'de görüldüğü gibi disfajili bir hasta 5 ml sudan itibaren çift yutmaya başlamıştır. Bu hasta için 5 ml su onun disfaji limitidir (şekilde üstteki traseler). Oysa yutması normal birey 1'den 20 ml'ye dek artan hacimlerde verilen suları tek defada yutar (şekilde alttaki traseler). DL metodu, orofaringiyal disfajiyi objektif olarak gösteren çok duyarlı ve spesifik bir testtir. Hastanın disfajisinin şiddeti ile DL birbirine uyumlu hareket eder^(16, 29, 34). Bu nedenle de disfajik hastayı izleme olasılığını da verir.

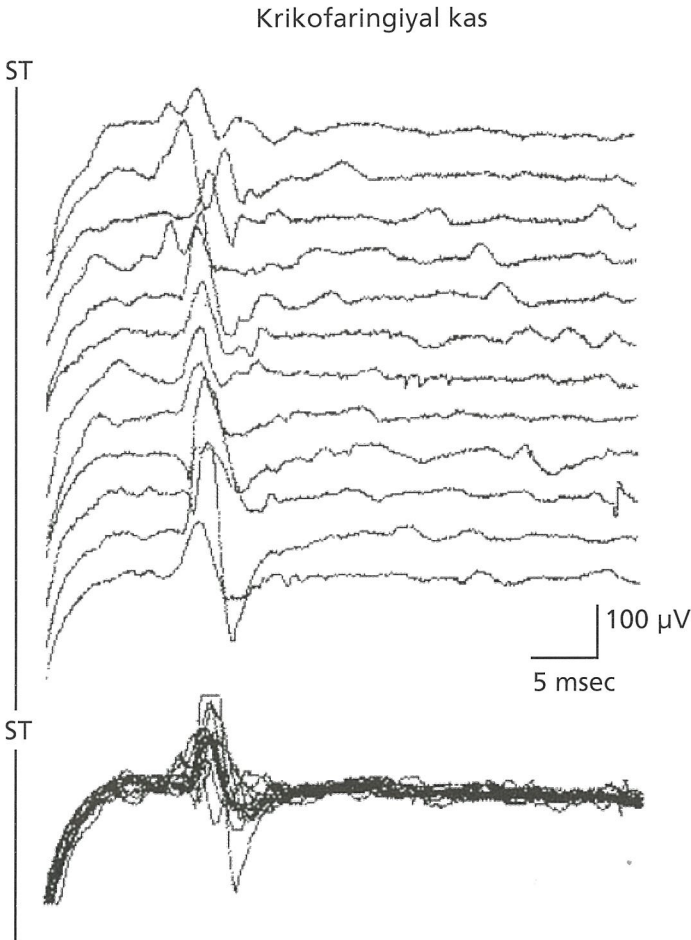
c) Korteks Uyarımı ve Yutma

İnsanda motor korteksin transkraniyal manyetik uyarımı (TMS) genellikle yararlı bir nörofizyolojik test olarak kullanılır. Böylece santral motor yolların incelenmesi olanaklı duruma gelir. Ekstremiteler kaslarının kortikal temsiliyeti ve inisi motor yolları yoğun bir şekilde çalışmıştır. TMS ile orofaringiyal yutmaya katılan kaslar da incelenebilir. Burada daha sıklıkla ağız yolu ile bir faringo-özefagiyal katater farinks ve özefagus çizgili kaslarından EMG aktivitesi alacak şekilde yerleştirilir ve TMS ile motor "evoked" potansiyeller alınır^(59, 60, 61, 62, 65). Bu çalışmalarda farinks ve özefagus elektrodları üst özefagiyal sfinkterin alt sınırından 3 cm yukarı ve aşağı yerleştirilir. Ancak yutma sırasında bu katater elektrodun aşırı mobilitesi nedeni ile CP-kası incelenememiştir. Oysa yutma olayının merkezindeki kas CP-sfinkter kasıdır. Bu kasa perkütan girilerek motor yanıtları da incelenmiştir⁽⁶⁵⁾.

CP-sfinkter kası kafa saçlı derisinde Cz elektrod pozisyonunda uyarılarak kortikal kökenli kas yanıtları elde edilebilmiştir. Ayrıca kasın siniri olan vagus da intrakraniyal sisternal olarak uyarılır. CP-kasının kortikal eşiği yüksektir ve aktivasyonu bilateral olmaktadır (Şekil 5).

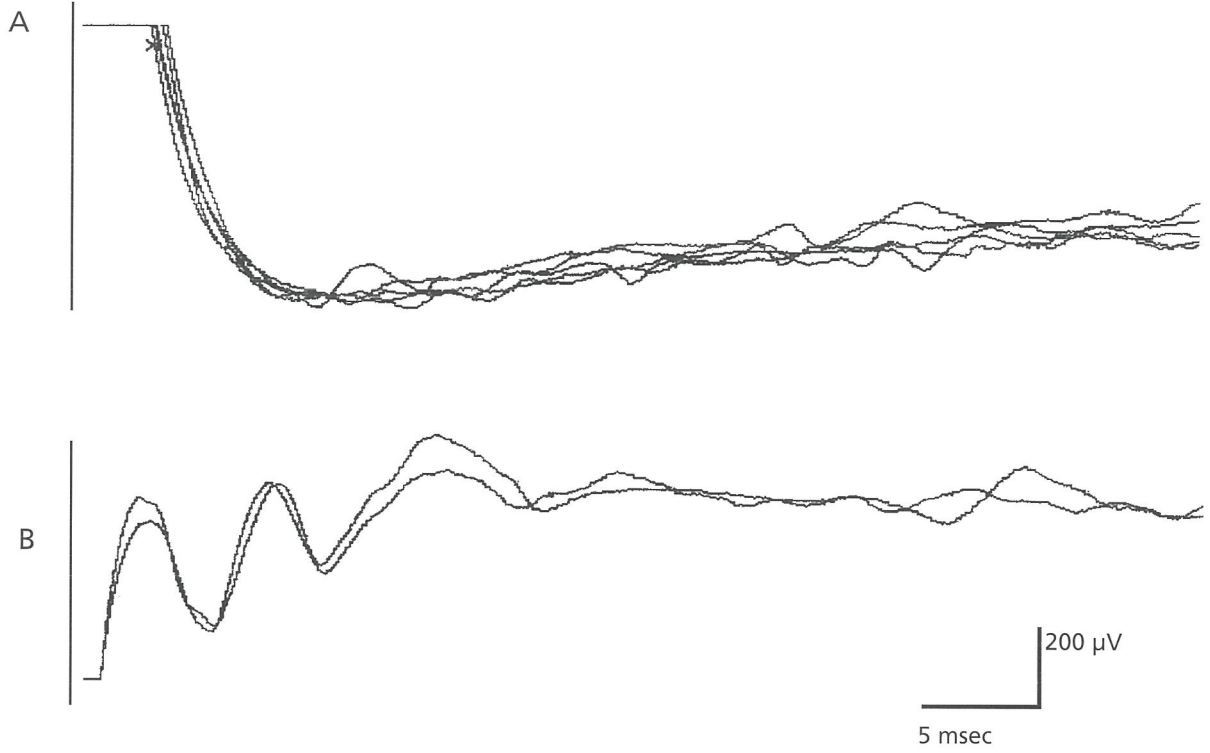
CP kasının kortikal yanıtları ve diğer faringoözefagiyal çizgili kaslara ait yanıtlar, yutma sırasında fasilitasyon gösterirler^(59, 60, 63, 64, 65, 67). Ancak TMS ile insanda tam bir yutma devinimi yaratılamamıştır. Bu nedenle kortikal uyarım ya yutma olayının periferik apareyi olan sentral pattern jeneratörünü by-pass ederek direkt NA motor nöronlarının aktivasyonuna yol açar, ya da korteksten TMS ile elde edilen inisi sinyaller bir yutmaya meydana getirecek ve sentral pattern jeneratörünü uyartabilecek güçte değildir. Eğer CP-sfinkter kasına ulaşan kortikal yanıtın latansı diğer kraniyal kaslardakilerle karşılaştırılırsa, örneğin dil kasları⁽⁹⁰⁾, laringiyal kaslar^(89, 91) gibi, CP-kasının korteksle oligosinaptik bir bağlantı içinde olduğu öne sürülebilir^(35, 65).

ALS veya multipl laküner infarkt nedeni ile suprabulber felç klinik tablosu ortaya çıktığında, kortikal TMS, CP-kasında



Şekil 5. Normal kontrol olgusundan arka arkaya verteksten transkraniyal magnetik stimülasyon ile elde edilen CP-sfinkter kas MEP'leri. Altta trasede üstteki 12 trase süperpoze edilmiştir. MEP'lerdeki amplitüd değişikliği dikkat çekicidir (literatür 65'den alınmıştır).

Krikofaringiyal kas



Şekil 6. Pseudobulber felçli bir hastadan elde edilen CP-MEP'ler. Kortikal MEP A-trasesinde görüldüğü gibi elde edilemezken, periferik MEP'ler elde edilmektedir (B) (literatür 65'den alınmıştır).

yanıt ortaya çıkartamaz ancak kranial sistemden uyarım ile vagal-periferik motor yanıt kolaylıkla belirir. Böylesi hastalarda hiperrefleksik CP-kası söz konusudur. Bu yüzden CP-sfinkter kasında kortikal yanıt alınmaması, kortikobulber inisi motor liflerin tutulmasını gösterir. Buna karşılık CP-sfinkter kasının hiperrefleksik ve disinhibe oluşu ise (Şekil-6) kortikobulber inhibitör ve eksitator liflerin yitimini gösterir (18, 26, 34, 35).

5. NÖROJENİK DİSFAJİ MEKANİZMALARI

Sistematik olarak çalışıldığında çok değişik türdeki nörolojik hastalıklarda başlıca 4 tipte farklı disfaji mekanizması olduğunu söyleyebiliriz. Bu 4 farklı tipte nörojenik disfajiyi aşağıda olduğu gibi sıralamak olasıdır:

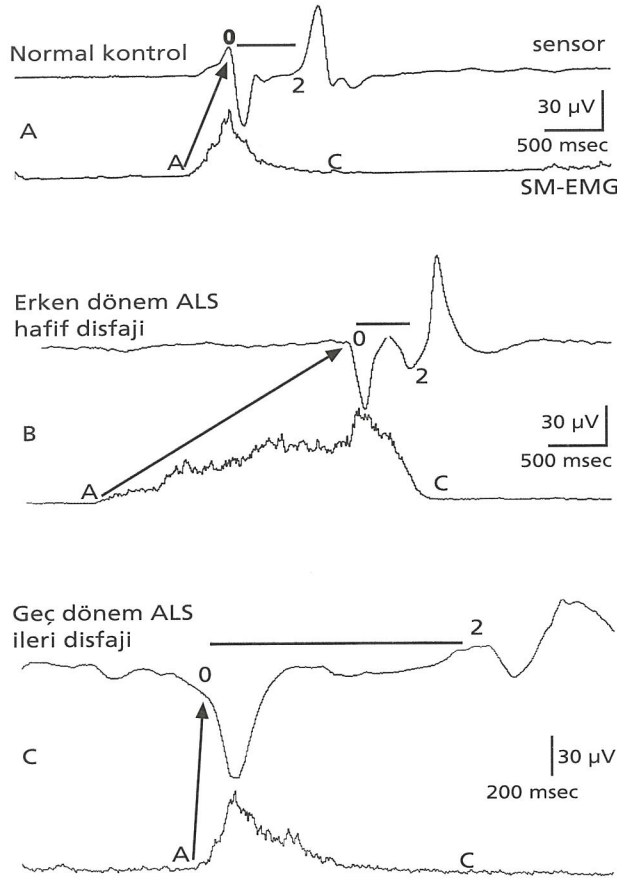
- I) Bulber yutma merkezi üzerine gelen kortikobulber eksitan ve inhibitör kontrolün yitimi.
- II) Bulber yutma merkezinin bozukluğu.
- III) Orofaringiyal kaslar üzerine ekstrapiramidal kontrol eksikliği.

IV) Orofaringiyal yutmada çizgili kas ve sinirlerinin bilateral disfonksiyonu.

Bazı hastalar ve hastalıklarda birden çok mekanizma söz konusu olabilmektedir.

I) Bulber Yutma Merkezi Üzerine Kortikobulber Eksitan ve İnhibitör Suprasegmental Kontrolün Kaybı

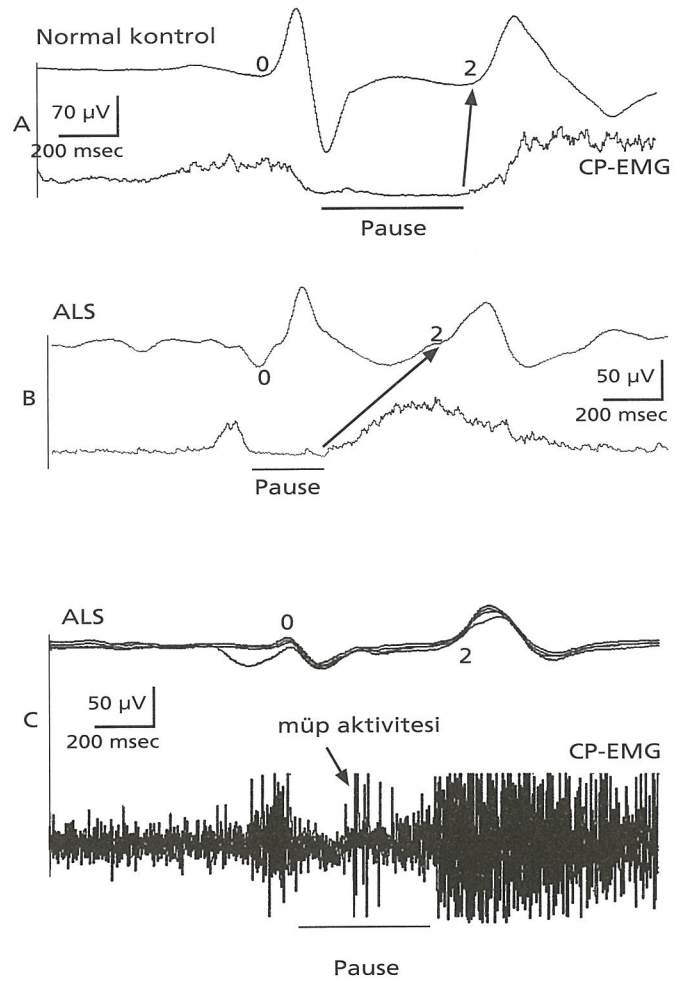
Bu tip bir patofizyolojik mekanizmayla oluşan disfajiye en çok Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığında rastlıyoruz. Bu hastalarda istemli başlatılan yutmanın tetiklenmesi gecikmiştir ve zamanla abolize olur, oysa spontan/refleksif yutmalar ve yutmanın faringiyal dönemi korunmuştur. Bu bulguya ek olarak, CP-sfinkter kası, hiperrefleksif, hipertonic, diskoordine ve disinhibe hale gelmiştir. Bu değişimleri CP-EMG'deki kendine özgü değişimlerden anlamaktayız (Şekil 7 ve Şekil 8). Tüm bunların sonucunda yutma olayında



Şekil 7. Burada normal bir kontrol olgusu ile iki disfajik ALS olgusundan elde edilen traseler görülmektedir. Erken dönem hafif disfajik ALS olgusunda çok belirgin olarak A-0 ve A-C intervallerinde uzama saptanırken, ileri dönem ciddi disfajik olan ALS hastasında A-0 intervalinin belirgin kısaldığı ve hastanın refleks yutmaya başladığı görülmektedir (literatür 26'dan alınmıştır).

lokmanın transportunu sağlayan sistem ile larinksi bu sırada koruyan sistem arasında koordinasyon bozulur. Bu fizyopatolojik değişimler sonucu disfaji ve aspirasyon fenomenleri ortaya çıkar. Aspirasyon genellikle bir yutmayı izleyen dönemde olur. Çünkü yutulacak materyalin bir kısmı, hiperrefleksik üst özefagiyal sfinkter nedeni ile farinkste kalmıştır. Bu rezidüel gıda parçaları yutmayı izleyen hava yolu açılması sırasında kolaylıkla larinkse kaçar. Eğer protektif refleksler ve öksürük refleksi de bozulmuşsa, bir aspirasyon bronkopnömonisi oluşur. Tüm bu değişimler, kortikobulber inhibitör ve eksitator piramidal liflerin progresif dejenerasyonu sonucu ortaya çıkar. ^(26, 34)

Multipl laküner enfarktlarla giden suprabulber felçli



Şekil 8. 3 ml su yutma sırasında bir normal kontrol olgusu (A) ve iki disfajik ALS olgusundan (B,C) elde edilen traseler üstte görülmüyor. CP-EMG'de saptanan pause süresi ALS'li olgularda belirgin olarak kısalmaktadır (B) ayrıca bu kısalmaya ek olarak aynı dönemde beklenmeyen motor ünit patlamaları da saptanmıştır (C) (literatür 26'dan alınmıştır).

olgularda disfaji mekanizması ALS'dekine benzer. Burada ek olarak ekstrapiramidal sistemin disfonksiyonu da araya girmiştir. Çünkü bu hastalarda orofaringiyal Multipl laküner enfarktlarla giden suprabulber felçli olgularda disfaji mekanizması ALS'dekine benzer. Burada ek olarak ekstrapiramidal sistemin disfonksiyonu da araya girmiştir. Çünkü bu hastalarda orofaringiyal yutma yavaşlamıştır, otomatik yutmalar azalmıştır ve ağızda bu nedenle salya birikimi ortaya çıkar ^(83, 87, 91).

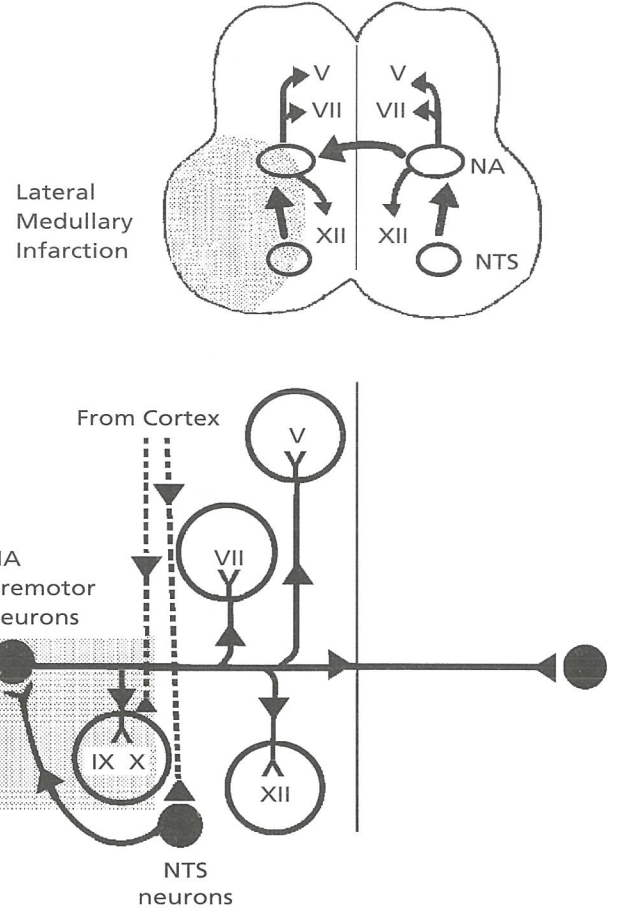
Disfaji, beyin sapı ve unilateral hemisferik "strok" olgularında çok sık meydana gelir. Yutma bozukluğunda ortaya çıkan tablonun özelliği ve derecesi, inmenin lokalizasyonuna ve inme sonrası yapılan incelemenin zamanına bağlıdır.

Hemisferik tek taraflı infarktlarda yutmanın oral dönemi bozulmuştur ve faringiyal dönem yutmanın tetiklenmesi uzamıştır. Bunu yine uzamış A-0 zaman intervalinden anlamaktayız (Şekil 7/B). Bununla beraber bu hastaların çoğunda disfaji birkaç hafta içinde düzelir ^(96, 97, 98). Tek yanlı hemisferik infarktlarda düzelmenin temel nedeni yutmanın kortikal temsiliyetinin bilateral olmasındandır. Buna ek olarak lezyona uğramayan hemisferde faringiyal temsiliyetin daha büyümesi yani yeni bir hemisferik reorganizasyon sonucu düzelme olmasındandır ^(63, 64).

II) Bulber Yutma Merkezinin Bozulması

Medulla oblongata (bulbus) solunum ve yutma gibi yaşamsal işlevlerin bulunduğu bir düzeydir. Bulbusun her iki yanını kapsayan geniş lezyonları yaşamı tehdit altında bırakır. Buna beyin ölümü de dahildir. Hastalar ventilatör ve diğer önemli yaşam destekleri ile yaşamak zorunda kalırlar. Bu nedenle bir tek istisnası ile hastalık halinde iken bulber yutma merkezini araştırmak çok zor ya da olanaksızdır. Tek istisna ise Wallenberg sendromu'dur. Burada tek yanlı lateral medüller infarkt ile yutma merkezlerini de içine alan bir disfonksiyon ortaya çıkar ^(34 a).

Daha önceki sayfalarda belirtildiği gibi hayvan deneylerine göre, medulla oblongata içinde, yutma ile ilgili iki bölge ayırt edilmiştir. Bulbusun daha dorsalinde Nükleus Traktus Solitarius (NTS) yer alır. Bunun içinde ve civarında bulunan retiküler nöronlar, premotor nöronlar bu yutmanın dorsal bölgesini yapar (Şekil 2 ve 9). Bir de ventral bölge vardır. Burası da Nükleus Ambiguus (NA) ve bunu çevreleyen retiküler ağa uymaktadır. ^(17, 32, 38, 39, 92). Dorsal ve ventral bölgeler beyin sapında iki yanlı temsil edilirler ve birbiri ile sıkı bağlantılar içindedir. Böylece her iki yarı birlikte olarak yutmanın faringiyal ve özefagiyal dönemlerini koordine edebilirler ^(12, 32, 93, 94, 95). Bu nedenle bulbusun her iki yanında bulunan çift yutma merkezi, bunların V, VII, IX, X ve XII. kranial motonöron havuzlarına yoğun ulaşımı ve bağlantıları bizim Wallenberg sendromunda disfajinin doğasını daha iyi anlamamıza hizmet eder. Lateral medüller infarkt'ta NTS ve özellikle NA ve bunların yakını tek yanlı olarak bulbusta iskemiye maruz kalmışlardır. Ancak bulber infarktın tek yanlı olmasına rağmen, orofaringiyal yutma üzerine bilateral olumsuz etkisi söz konusudur. Şu halde burada bir akut diskonksiyon sendromu meydana gelmiştir. Her iki yandaki yutma merkezlerini birbirinden ayırmıştır ^(34 a) (Şekil 9). NA civarındaki ara nöronlar (veya premotor nöronlar) bu infarktla primer olarak zedelenmişlerdir. Bunun yanısıra bu nöronlardan iki yandaki motor nöron havuzlarına uzanan liflerde de fizyolojik impuls bloku vardır (diskonksiyon).



Şekil 9. Lateral medüller infarktta (LMI) etkilenen bölgeler ve yutma ile ilişkili beyin sapı merkezleri. Üstteki şemada boyalı alan LMI'da etkilenen NTS ve NA'nın konumunu göstermektedir. Ayrıca alttaki şekilde premotor nöronların ve onların ipsilateral kranial sinir bağlantılarının (V, VII, IX, X ve XII) ve karşı yutma merkezi ile olan bağlantılarının şematik görünümü mevcuttur (literatür 34a'dan alınmıştır).

Bu durum Wallenberg sendromundaki disfajiyi ortaya çıkartır. İpsilateral ve kontralateral olarak geri kalan sağlam bulber premotor nöronlar, tedricen çalışmaya başlarlar ve zaman içinde disfaji giderek düzelir. Bu hastalarda gerek istemli gerekse spontan yutmalar, elektrofizyolojik olarak yazdırıldıklarında orofaringiyal yutmanın ileri derecede yavaşladığı görülebilir ^(34a).

III) Orofaringiyal Kaslar Üzerinde Ekstrapiramidal Kontrol Yetersizliği

Parkinson hastalığında laringiyal ve faringiyal kasların disfonksiyonu, ses ve konuşma üretimi sırasında hemen anlaşılır. Buna karşılık disfajiye daha az sıklıkta rastlanır ve hastalığın terminal dönemine dek oldukça selim seyirli

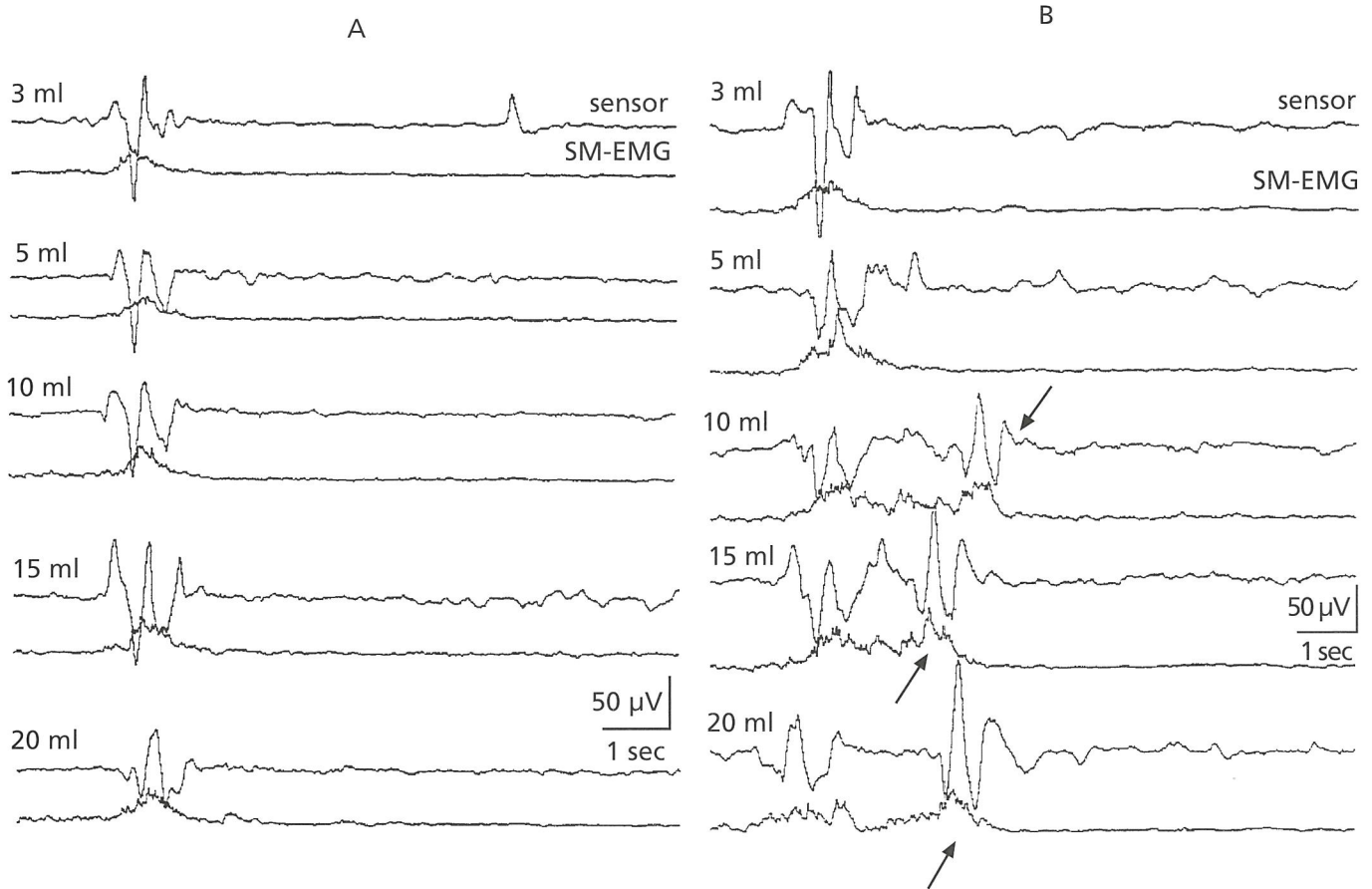
gider. Bununla beraber videofluoroskopik/manometrik çalışmalar yolu ile Parkinson hastalarının yaklaşık %50'sinde subklinik orofaringiyal işlev bozuklukları bulunmuştur^(99, 100, 101, 102). Ayrıca elektrofizyolojik yöntemlerde yüksek sıklıkta disfaji olduğu gösterilmiştir^(34, 91).

Bu hastalarda kortikobulber liflerin sağlam olmasına rağmen yutma refleksinin tetiklenmesi bozulmuştur. Bu durum muhtemelen diğer kaslarda da görülen bir temel defektten kaynaklanmaktadır. Yani dilin istemli kasılmasından, faringiyal dönem refleks yutmaya dönüşte bir defekt vardır^(103, 104). Bu hastalarda yutmanın faringiyal dönemi aşırı bir şekilde uzamıştır. Faringo-laringiyal kaslardaki hipokinezi ve rijidite bu yavaşlamaya yol açmış olabilir. Parkinson hastalığında 3. bir anormallik de spontan/otomatik yutma ritminde azalma meydana gelmesidir. Bu durum tıpkı diğer otonomik devinimlere benzer, örneğin spontan göz kırpmaya devinimlerinin azalması gibi^(34, 87, 91). Bu durum, Parkinson hastalığında ağız içinde salya birikimine ve ağızdan

dışarıya salya akışına yol açar. Parkinson hastalığındaki yutma disfonksiyonu sadece nigro-striatal dopamin yetmezliği ile ilgili değildir ve muhtemelen dopamin metabolizması dışındaki nöromediatörler disfajide ön plana geçebilirler^(105, 106). Nitekim, Huntington koresi ve Parkinson plus sendromlarında rastlanan disfajinin farklı mekanizmalarla ortaya çıktığı öne sürülebilir. Kranioservikal distonilerde görülen disfajinin temeli nörojeniktir. Ancak mekanik ve farmakolojik etmenler de rol alabilir⁽¹⁰⁷⁾.

IV) Orofaringiyal Yutmada Çizgili Kaslar ve Sinirlerin Bilateral Disfonksiyonu

Disfajinin ön plana geçebileceği hastalıklar arasında Myastenia Gravis, inflammatuar myopatiler ve miyotonik distrofi sayılabilir. CP-sfinkter kası tutulmadığı sürece, temel sorun lokmayı pompalama gücünde azalma (ağızdan yemek borusuna) ve larinksin yukarı kaldırılmasındaki güçsüzlüktür. Bu durum dil ve SM-kaslarının direk olarak parezi veya güçsüzlüğünden kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda da kas



Şekil 10. Disfajik bir miyastenia gravis hastasının antikolinesteraz tedavisi sırasında (A) ve tedavisiz (B) elde edilen disfaji limitleri. A trasesinde limit normalken, B trasesinde limit 10 ml'ye düşmüştür (literatür 109'dan alınmıştır).

güçsüzlüğüne bağlı olarak faringiyal dönem yutma uzamıştır. Krikofaringiyal sfinkter kasi ise kas hastalığının özelliğine bağlı olarak normal kalabilir veya hastalık prosesine yakalanabilir. CP-kası miyastenide normaldir ^(108, 109).

CP-kasının hastalık gidişatı nedeni ile tutulduğu hastalıkların başında polimiyozit/dermatomiyozit gelir. Sıklıkla en fazla "Inclusion body myositis" de sfinkter tutuluşu görülür. Sfinkter tutulduğu taktirde disfaji çok önemli ve ciddi yutma sorunlarına gebe hale gelir ⁽⁷⁶⁾. Ancak gerek miyastenia gravis ve gerekse inflammatuar miyopatilerde spesifik tedavi ile disfajinin paralel bir şekilde düzeldiği görülür (Şekil-10) ^(29, 108, 109, 110).

Orofaringiyal disfaji miyotonik distrofide en sık görülen özelliklerden bir tanesidir. Hastalardaki sosyal ve emosyonel apati nedeni ile bu bulgu kendilerince algılanmayabilir. Oysa hem myotonik fenomen hem de miyopatik kas zaafı sıklıkla tespit edilir ve orofaringiyal disfonksiyona yol açar. Miyotonik distrofide yutma refleksinde tetiklenme güçlüğü ve CP-sfinkterde görülen bazı anormalliklerin oluşmasında bulbustaki SSS tutuluşunun da katkıda bulunduğu öne sürülmüştür ⁽¹¹¹⁾.

Fasiyal, trigeminal, hipoglossal, glossofaringiyal ve vagal sinirler orofaringiyal yutmada yer alan çizgili kasları innerve ederler. Bu kraniyal sinirlerin çoğunlukla bilateral ve bazen unilateral tutuluşlarında değişik derecede disfaji karşımıza çıkar. Bu durumda ortaya çıkan disfajinin klinik ve elektrofizyolojik bulguları çizgili kas hastalıklarında ortaya çıkanlara benzer. Bunun en tipik örneklerinden birisi Guillain-Barré sendromudur. Disfaji alt kraniyal motor sinirlerin tutuluşuna bağlı olarak akut dönemde karşımıza çıkar, fakat hastalığın genel tablosunun düzelmesi ile birlikte orofarinkste de düzelmeler olur. Guillain-Barré sendromunun bazı spesifik türleri tanımlanmıştır. Bunlarda özellikle farinks ve larinks ön düzeyde tutulabilir ⁽¹¹²⁾. Sıklıkla unilateral VII, IX, X ve XII. kraniyal sinirlerin tutuluşu bir yutma bozukluğuna yol açabilir. Fakat, diğer taraftaki normal kraniyal sinirlerden gelen kompensasyon ve yutma sırasında bazı spesifik baş ve boyun postürleri ile disfaji ve aspirasyon engellenir veya kompanse edilir ^(33, 108, 113).

6. YORUM

Disfaji nöroloji alanında çok sık görülen ve hastalık gidişini kötüleştiren bir semptom kompleksidir. Disfaji ile mücadele edebilmek için önce bu olayı elektrofizyolojik olarak objektif bir şekilde ortaya koymak gerekir. Şimdiye dek geliştirilen tek bolus analizi ve disfaji limiti gibi basit nörofizyolojik yöntemlerle bu kolaylıkla sağlanabilir. Bu şekilde sadece

disfajinin varlığı ortaya konmuş olmaz, ayrıca tanı, tedavi ve prognoza yönelik bilgiler de elde edilir. Bu yöntemler basit, her EMG laboratuvarında uygulanabilen, fazla zaman almeyen yöntemlerdir.

Disfaji çok sıkıntı veren ve önemli sorunlar yaratan bir durumdur. Önemli sayıda hastada ise yaşamı tehdit edici sonuçlara götürebilir. Üstelik disfaji yakınması olan her 4 hastadan 3ünde neden bir nörolojik hastalıktır. Bu nedenlerle nörolog ve klinik nörofizyologların sorumluluğu iki kat artmaktadır. Bir kere bizler yutmanın fizyolojisi ve bozuklukları hakkında daha fazla bilgiye sahip olmalıyız. Bu bize disfajik hastamızı daha iyi anlama ve daha başarılı tedavi yapabileceğimizi gösterir.

İkinci olarak, disfajili hastayı klinik, nörofizyolojik ve görüntüleme yöntemleri ile çok iyi değerlendirmeliyiz. Araştırmalar açısından EMG yöntemleri ve nöral görüntüleme teknikleri daha fazla bilgi birikimine yol açtıkça, yeni ve çok daha etkili sağaltım yöntem ve stratejileri için ümitlerimiz artacaktır

Teşekkür:

Yazar araştırmacı arkadaşları İ. Aydoğdu, Y. Seçil, S. Tarlacı, N. Kıyılıoğlu, N. Yüceyar, M. Pehlivan ve T. Demirkıran'a teşekkür eder.

Bu çalışmalar kısmen TÜBİTAK ve TÜBA tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Donner MW, Bosma JF, Robertson DL. Anatomy and physiology of the pharynx. Gastrointest Readiol 1985;10:169-212.
- 2- Groher ME. Dysphagia-Diagnosis and management. 3rd. Edition Butterworth-Heinemann, Boston 1997.
- 3- Tally NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ. III-Onset and disappearance of gastrointestinal disorders. Am J Epidemiol 1991;136:165-177.
- 4- Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. Second Edition. Pro Ed. Austin, Texas, 1998.
- 5- Shaker R, Barden E. Management of swallowing disorders. In:Corazziari, E(Ed). Neurogastroenterology, De Gruyter, Berlin, 1996. Pp:243-275.
- 6- Trate D, Perkinen H, Fisher R. Dysphagia:Evaluation, diagnosis and treatment. Gastroenterology 1996;23:417-432.
- 7- Staff AM, Shaker R. Oropharyngeal dysphagia and associated disorders. In: Brandt, LJ (Ed). Clinical practice of gastroenterology. Vol I, 1999, Churchill-Livingstone, Philadelphia. Pp:66-74.
- 8- Ertekin C, Palmer JB. Physiology and electromyography of swallowing and its disorders. Clinical Neurophysiology suppl. 2000;53:134-148.
- 9- Leopold NA. Neurologic disease and dysphagia. In:DRS, IXth Annual Dysphagia Research Society Meeting, 2000. Pp:45-46.
- 10- Miller AJ. Deglutition. Physiological Review 1982;62:129-184.
- 11- Doty RW, Basma, JF: An electromyographic analysis of reflex deglutition. J.Neurophysiology. 1956;19:44-60.
- 12- Doty RW, Richmond WH, Storey AT. Effect of medullary lesions on coordination of deglutition. Exp Neurol 1967;17:91-106.

- 13- Miller AJ. Significance of sensory inflow to the swallowing reflex. *Brain Res* 1972;43:147-159.
- 14- Miller AJ. The neuroscientific principles of swallowing and dysphagia. Singular Publ. 1999, San Diego, London.
- 15- Ertekin C, Pehlivan M, Aydogdu I et al. An electrophysiological investigation of deglutition in man. *Muscle Nerve* 1995;18: 1177-86.
- 16- Ertekin C. Clinical diagnosis and electrodiagnosis of swallowing disorder. In: Swenson MR, editor. Disorders of speech and swallowing. American Association of Electrodiagnostic medicine, 19th Annual Continuing Education Course, Minneapolis (MN): Johnson Printing Company, 1996. Pp:23-33.
- 17- Jean A. Control of the central swallowing program by inputs from the principal receptors. A Review. *J Auton Nerv Sys* 1986;10: 225-233.
- 18- Ertekin C, Kiyiloglu N, Tarlaci S and et al. Voluntary and reflex influences on the initiation of swallowing reflex in man. *Dysphagia* 2001;16:40-47.
- 19- Manson IQ, Sandberg N. Oropharyngeal sensitivity and elicitation of swallowing in man. *Acta Otolaryngol* 1975;79:140-145.
- 20- Manson IQ, Sandberg N. Effect of surface anesthesia on deglutition in man. *Laryngoscope* 1974;427-437.
- 21- Ali GN, Laundl TM, Wallace KL et al. Influence of mucosal receptors on deglutitive regulation of pharyngeal and upper esophageal sphincter function. *Am J Physiol* 1994;267:G644-649.
- 22- Hacker JF, Cattau EL. Effect of nasopharyngeal cocaine or benzocaine on oesophageal motility. *Am J Gastroenterol* 1978;82:127-129.
- 23- Hollshwander CH, Brenman HS, Friedmann HF. Role of afferent sensors in the initiation of swallowing in man. *J Dent Res* 1975;54: 83-88.
- 24- Nishino T. Swallowing as a protective reflex for the upper respiratory tract. *Anaesthesiology* 1993;79:588-601.
- 25- Ertekin C, Kiyiloglu N, Tarlaci S et al. Effect of topical mucosal anesthesia on oropharyngeal swallowing. *Neurogastroenterology and Motility* 2000;12:567-572.
- 26- Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N, et al. Pathophysiological mechanisms of oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2000;123:125-140.
- 27- Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N et al. Effects of bolus volumes on the oropharyngeal swallowing: an electrophysiological study in man. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2049-53.
- 28- Cook IJ. Cricopharyngeal function and dysfunction. *Dysphagia* 1993;8:244-251.
- 29- Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N. Piecemeal deglutition and dysphagia limit in normal subjects and in patients with swallowing disorders. *JNNP* 1996;61:491-496.
- 30- Ertekin C, Aydogdu I. Neurogenic causes and mechanisms of dysphagia and aspiration. *Oto Rhino Laryngology Head and Neck Surgery*. Volume 2 (Ed. K.Jahnke, M.Fischer) Monduzzi Editore, Bologna, 2000. pp:789-793.
- 31- Logemann JA. Screening, diagnosis and management of neurogenic dysphagia. *Semin Neurol* 1996;16:319-327.
- 32- Jean A. Brainstem control of swallowing: Neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev* 2001;81:929-969.
- 33- Ertekin C, Kesin A, Kiyiloglu N et al. The effect of head and neck postures on oropharyngeal swallowing. A clinical and electrophysiological study. *Arch Physical Med Rehabil* 2001;82: 1255-60.
- 34- Ertekin C, Aydogdu I, Yuceyar N et al. Electrodiagnostic methods for neurogenic dysphagia. *Electroencephalogr Clin neurophysiol* 1998;109:331-40.
- 34a- Aydogdu I, Ertekin C, Tarlaci S et al. Dysphagia in lateral medullary infarction (Wallenberg's syndrome). An acute disconnection syndrome in premotor neurons related to swallowing activity? *Stroke* 2001;32:2081-87.
- 35- Ertekin C, Aydogdu I. Invited Review. Electromyography of human cricopharyngeal muscle of the upper esophageal sphincter. *Muscle Nerve* 2002;26:729-739.
- 36- Ertekin C, Aydogdu I: Neurophysiology of swallowing: a review. *Clin Neurophysiol*. 2003 (in press)
- 37- Broussard DL, Altschuler SM: Central integration of swallow and airway-protective reflexes. *Am.J.Med.* 2000;108:62-67.
- 38- Kessler JP, Jean A. Identification of the medullary swallowing regions in the rat. *Exp Brain Res* 1985;57:256-263.
- 39- Jean A, Car A. Inputs to swallowing medullary neuron's from the peripheral afferent fibers and swallowing cortical area. *Brain Res* 1974;178:567-572.
- 40- Amri M, Car A, Jean A: Medullary control of the pontine swallowing neurons in sheep. *Exp Brain Res*. 1984;55:105-110.
- 41- Ezure K, Oku Y, Tanaka T: Location and axonal projection of one type swallowing interneurons in cat medulla. *Brain Res*. 1993;632:216-224.
- 42- Umezaki T, Matsuse T, Shin T: Medullary swallowing related neurons in the anesthetized cat. *Neuroreport*. 1998; 9:1793-1798.
- 43- Holstege G, Kuypers HG, Dekker JJ: The organisation of the bulbar fiber connections to the trigeminal, facial and hypoglossal motor nuclei II: an autoradiographic tracing study in cat. *Brain*. 1977;100:265-286.
- 44- Jean A, Amri M, Calas A: Connections between the medullary swallowing area and the trigeminal motor nucleus of the sheep studied by tracing methods. *J Auton Nerv Sys*. 1983;7:87-96.
- 45- Zoungrana OR, Amri M, Car A, Roman C: Intracellular activity of motoneurons of the rostral nucleus ambiguus during swallowing in sheep. *J Neurophysiol*. 1997;77:909-922.
- 46- Kessler JP: Involvement of excitatory aminoacids in the activity of swallowing related neurons of the ventrolateral medulla. *Brain res*. 1993;603:353-357.
- 47- Chiao GZ, Larson CR, Yajima Y, Ko P, Kahrilas PJ: Neuronal activity in nucleus ambiguus during deglutition and vocalisation in conscious monkeys. *Exp Brain Res*. 1994;100,29-38
- 48- Oku Y, Tanaka I, Ezure K: Activity of bulbar respiratory neurons during fictive coughing and swallowing in decerebrate cat. *J Physiol (Lond)*. 1994;480:309-324.
- 49- Thexton AJ, Crompton AW: The control of swallowing. Linden RWA (editor)- The scientific basis of eating. *Front. Oral Biol*. Basel-Karger. 1998;9:168-222.
- 50- Miller JL, Sonies BC, Macedonia C: Emergence of oropharyngeal, laryngeal and swallowing activity in the developing fetal upper aerodigestive tract: an ultrasound evaluation. *Early Human Development*. 2003;71:61-87.
- 51- Gordon C, Hower RL, Wade DT. Dysphagia in acute stroke. *BMJ* 1987;295:411-414.

-
- 52- Horner J, Massey EW, Braser SR: Aspiration in bilateral stroke patients. *Neurology*. 1990; 40:1686-1688.
- 53- Alberts ML, Horner J, Gray L, Brazer SR: Aspiration after stroke: lesion analysis by brain MRI. *Dysphagia*. 1992;7:170-173.
- 54- Smithard DG, O'neill PA, England RE, Park CL, Wyatt R, Martin DF, Morris J: The natural history of dysphagia following a stroke. *Dysphagia*. 1997;12:188-193.
- 55- Daniels SK, Fourdas AL: The role of insular cortex in dysphagia. *Dysphagia*. 1997;12:146-156.
- 56- Daniels SK, Brailey K, Foundas AL: Lingual discoordination and dysphagia following acute stroke: Analysis of lesion location. *Dysphagia*. 1999;14:85-92.
- 57- Smithard DG: Swallowing and stroke-neurological effects and recovery. *Cerebrovasc. Dis*. 2002;14:1-8.
- 58- Penfield W, Jasper HH: *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Little Brown.1954.
- 59- Aziz Q, Rothwell JC, Hoson A et al. Esophageal myoelectric responses to magnetic stimulation of the human motor cortex and the extracranial vagus nerve. *Am J Physiol* 1994;264: G827-G835.
- 60- Aziz Q, Rothwell JC, Thompson DG. Modulation of oesophageal responses to magnetoelectric stimulation of human brain by swallowing and by vagal stimulation. *Gastroenterology* 1995;109:1437-1445.
- 61- Aziz Q, Rothwell JC, Hamdy S et al. The topographic representation of esophageal motor function on the human cerebral cortex. *Gastroenterology* 1996;111:855-862.
- 62- Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC et al. The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease. *Nature Medicine* 1996;2:686-692.
- 63- Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC et al. Explaining oropharyngeal dysphagia after unilateral hemispheric stroke. *Lancet* 1997;350: 686-692.
- 64- Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC et al. Recovery of swallowing after dysphagic stroke relates to functional reorganization in the intact motor cortex. *Gastroenterology* 1998;115:1104-1112.
- 65- Ertekin C, Turman AB, Tarlaci S et al. Cricopharyngeal sphincter muscle responses to transcranial magnetic stimulation in normal subjects and in patients with dysphagia. *Clin Neurophysiol* 2001;12: 86-94.
- 66- Aziz Q, Anderson JLR, Valind S et al. Identification of human brain loci processing esophageal sensation using positron emission tomography. *Gastroenterology* 1997;113: 50-59 .
- 67- Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A et al. Cortical activation during human volitional swallowing an event-related fMRI study. *Am J Physiol* 1999;277:G219-G225.
- 68- Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley AX, Lau H, Henry S, Diamont NE: Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study. *Am J Physiol*.1999;277:G219-225.
- 69- Mosier K, Patel R, Liv W et al. Cortical representation of swallowing in normal adults: functional implications. *Laryngoscope* 1999;109:1417-1423.
- 70- Zaid DH, Pardo JV. The functional neuroanatomy of voluntary swallowing. *Ann Neurol* 1999;46:281-286.
- 71- Mosier K, Breznaya I: Parallel cortical networks for volitional control of swallowing in humans. *Exp.Brain Res*.2001;140:280-289.
- 72- Martin RE, Goodyear BG, Gati JS, Menon RS: Cerebral cortical representation of automatic and volitional swallowing in humans. *J Neurophysiol*. 2001;85:938-950.
- 73- Kern M, Birn R, Jaradeh S, Jesmanowicz A, Cox R, Hyde J, Shaker R: Swallow-related cerebral cortical activity maps are not specific to deglutition. *Am J Physiol*. 2001;280: G531-G538.
- 74- Fraser C, Power M, Hamdy S, Rothwell J, Hobday D, Hollander I, Tyrell P, Hobson A: Driving plasticity in human adult motor cortex associated with improved motor function after brain injury. *Neuron*, 2002;34:831-840.
- 75- Siebner HR, Rothwell J: Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp.Brain Res*. 2003;148:1-16.
- 76- Hamdy S, Rothwell JC, Fraser C, Power M, Gow D, Thompson DG: Patterns of excitability in human esophageal sensorimotor cortex to painful and non-painful visceral stimulation. *Am J Physiol*. 2002;282:G332-G337.
- 77- Linden P, Siebens AA. Dysphagia:predicting laryngeal penetration. *Arch Phys Med Rehabil* 1983;64:181-184.
- 78- Logemann JA. Upper digestive tract anatomy and physiology. In: Bailey, B (Ed). *Head and neck surgery-otolaryngology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1993. pp:485-491.
- 79- Splaingard ML, Hutchins B, Sultan LD, Chaudri G. Aspiration in rehabilitation patients:videofluoroscopy vs bedside clinical assessment. *Arch Phys Med* 1988;69:637-640.
- 80- De Pippo, Holas MA, Reding MJ. Validation of the 3-O2 water swallow test for aspiration following stroke. *Arch Neurol* 1992;49:1259-1261.
- 81- Nathadwarawala KM, Nicklin J, Wiles CM. A timed of swallowing capacity for neurological patients. *JNNP* 1992;55:822-825.
- 82- Nilson H, Ekberg O, Sjöberg S, Olsson R. Pharyngeal constrictor paresis: an acute indicator of neurological disease? *Dysphagia* 1993;8:239-243.
- 83- Ertekin C, Aydogdu I, Tarlaci S et al. Mechanisms of dysphagia in suprabulber palsy with lacunar infarct. *Stroke* 2000; 31:1370-1376.
- 84- Jacob P, Kahrilas PJ, Logemann JA et al. Upper esophageal sphincter opening and modulation during swallowing. *Gastroenterology* 1989;97:1469-1478.
- 85- Gay T, Rendell JK, Spiro J. Oral and laryngeal muscle coordination during swallowing. *Laryngoscope* 1994;104:341-349.
- 86- Perlman AL, Christensen J. Topography and functional anatomy of the swallowing structures. Ed. Perlman AL, Delrieux KS. *Deglutition and its disorders*. San Diego, Singular Publishers group. 1997, pp: 15-42.
- 87- Pehlivan M, Yüceyar N, Ertekin C et al. An electronic device measuring the frequency of spontaneous swallowing:digital phagometer. *Dysphagia* 1996;11:259-64.
- 88- Özdemirkiran T. Yutmanın oral döneminde masseter ve perioral kasların önemi (uzmanlık tezi). İzmir 2002.
- 89- Ertekin C, Çelik M, Seğil Y et al. The electromyographic behaviour of the thyroarytenoid muscle during swallowing. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2000;30:274-280.
- 90- Meyer BU, Liebsch R, Röricht S. Tongue motor response following transcranial magnetic stimulation of the motor cortex and proximal hypoglossal nerve in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:15-23.
-

-
- 91- Ertekin C, Tarlaci S, Aydogdu I et al. Electrophysiological evaluation of pharyngeal phase of swallowing in patients with Parkinson's disease. *Mov Disorders* 2002 ; 17:942-949.
- 92- Jean A. Brainstem organization of the swallowing network. *Brain Behav Evol* 1984;25:109-116.
- 93- Barrett RT, Bao X, Miselis RR, Altschuler AM. Brain stem localization of rodent esophageal premotor neurons revealed by transneuronal passage of pseudo-rabies virus. *Gastroenterology* 1994;107:728-737.
- 94- Vanker-Van Haagen AJ, Hartman W, Wolvekamp WTC. Contributions of glossopharyngeal nerve and pharyngeal branch of the vagus nerve to the swallowing process in dogs. *Am J Vet Res* 1986;47:1300-1307.
- 95- Vanker-Van Haagen AJ, Hartman W, Vanden Brom WE, Wolvekamp WTC. Continuous electromyographic recordings of pharyngeal muscle activity in normal and previously denervated muscle in dogs. *Am J Vet Res* 1989;50:1725-1728.
- 96- Aydogdu I, Tarlaci S. Akut inme ve yutma bozukluğu. Akut iskemik inme (Ed. Emre Kumral). Argos İletişim, 2001.
- 97- Thumfart WF, Pototsching C, Zorowka P, Eckel HE. Electrophysiologic investigation of lower cranial nerve disease by means of magnetically stimulated neuromyography of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:629-634.
- 98- Tarlaci S. İnmede yutma bozukluğunun klinik ve elektrofizyolojik incelenmesi (uzmanlık tezi). EÜTF Nöroloji Kliniđi, 2000.
- 99- Logemann J, Blonsky E, Boshes B. Dysphagia in Parkinsonism. *JAMA* 1975;231:69-70.
- 100- Ali GN, Wallace KL, Schwartz R et al. Mechanisms of oral-pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Gastroenterology* 1996;110:383-392.
- 101- Bushman MM, Dobmeyer SM, Leeker L, Perlmutter JS. Swallowing abnormalities and their response to treatment in Parkinson's Disease. *Neurology* 1989;39:1309-1314.
- 102- Wintzen AR, Badrising VA, Raymond ACR, Vielvoye J, Liauw L, Pauwels EKJ. Dysphagia in ambulant patients with Parkinson's disease:common, not dangerous. *Can J Neurol Sci* 1994;21:53-56.
- 103- Benecke R, Rothwell JC, Dick JPR. Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1987;110:361-378.
- 104- Marsden CD. Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1989;4(supp1):S26-S37.
- 105- Hunter PC, Cramer J, Austin A, Wroldward MC, Hughes AJ. Response of Parkinsonian swallowing dysfunction to dopaminergic stimulation. *JNNP* 1997;63:579-583.
- 106- Jin YX, Sekizawa K, Ohru T, Nakayuma K, Sasaki H. Dopamine D1 receptor antagonist inhibits swallowing reflex in guinea pigs. *Am J Physiol* 1998;274:R76-R80.
- 107- Ertekin C, Aydoğdu I, Seçil Y, Kiyliođlu N, Tarlaci S, Özdemirkiran T: Oropharyngeal swallowing in craniocervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2002;73:406-411.
- 108- Ertekin C, Aydoğdu İ, Seçil Y: Orofaringiyal yutmanın fizyolojisi ve Nörolojisi. *Ege Tıp Dergisi*. 2002;3:163-175.
- 109- Ertekin C, Yüceyar N, Aydogdu I. Clinical and electrophysiological evaluation of dysphagia in myasthenia gravis. *JNNP* 1998;65:848-856.
- 110- Ertekin C, Seçil Y, Yüceyar N, Aydogdu I. Oropharyngeal dysphagia in polymyositis/dermatomyositis. 2003 (in editorial consideration).
- 111- Ertekin C, Yüceyar N, Aydogdu I, Karasoy H. Electrophysiological evaluation of oropharyngeal swallowing in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001e;70:363-371.
- 112- Kashira K, Shiro Y, Koga M, Yuki N. IgG anti GT1a antibodies which do not cross react with GQ1b ganglioside in a pharyngeal-cervical-brachial variant of BS. *JNNP* 1998;65:799-781.
- 113- Seçil Y, Aydogdu I, Ertekin C. Peripheral facial palsy and dysfunction of the oropharynx. *JNNP* 2002;72:391-393.
-