

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KOMATÖZ DURUM NEDENİYLE AMANTADİN ALAN  
HASTALARDA SKALP EEG BULGULARININ PROGNOSTİK  
DEĞERİ**

**Dr. Okan SÖKMEN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2022**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KOMATÖZ DURUM NEDENİYLE AMANTADİN ALAN  
HASTALARDA SKALP EEG BULGULARININ PROGNOSTİK  
DEĞERİ**

**Dr. Okan SÖKMEN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr.Neşe DERİCİOĞLU**

**ANKARA**

**2022**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması başta olmak üzere her aşamasında yardımını ve desteğini hissettiren, akademik çalışmalara teşviki ile yeni bir amaç edinmemi sağlayan, beraber çalışmaktan ve tez öğrencisi olmaktan çok keyif aldığım Prof. Dr. Neşe Dericioğlu'na,

Tez çalışmamın tasarlanmasında ve hasta seçiminde önemli katkıları bulunan, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden fazlasıyla yararlandığım, iyi bir nöroloji hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. M. Akif Topçuoğlu ve Prof. Dr. E. Murat Arsava'ya,

Çalışma verilerinin analizindeki yardımları ve çalışmaya kazandırdığı farklı bir bakış açısı için Prof. Dr. Mehmet Demirci'ye,

Uzmanlık eğitimi süreci boyunca iyi bir nöroloji hekimi yetiştirme gayesiyle desteklerini esirgemeyen saygıdeğer Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve zorlu asistanlık sürecimi kolaylaştıran, beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın görsel olarak zenginleşmesine katkısı için Uzm. Dr. Ruhid Kerimov'a,

Tez çalışmam sırasında teknik destekleri için yoğun bakım, inme ünitesi ve EEG ünitesi hemşire, teknisyen ve personellerine,

Bugüne kadar her zaman beni destekleyen, beni sevgiyle büyüten, her sıkıntıda yanımda olan, iyi bir hekim olma yolunda en büyük desteği veren annem Gamze Sökmen ve babam Uğur Sökmen'e, kardeşim Arda Sökmen'e ve bu süreçte beni yalnız bırakmayan sevgili İrem Kübra Nur Canpolat'a

Teşekkür ederim.

## ÖZET

**SÖKMEN O., Komatöz Durum Nedeniyle Amantadin Alan Hastalarda Skalp Eeg Bulgularının Prognostik Değeri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi. Ankara, 2022.**

Bu çalışmada, kliniğimizde bilinç bozukluğu (BB) nedeniyle izlenen ve amantadin başlanması klinisyen tarafından uygun bulunan hastalara sürekli elektroensefalografi (EEG) çekilerek tedavi sonrası klinik değişikliklerin EEG ile korele olup olmadığına bakmak amaçlanmıştır. Çalışma Kasım 2021-Kasım 2022 tarihleri arasında gerçekleştirildi ve uygun hastalara 5 gün sürekli video-EEG monitorizasyonu uygulandı. EEG çekimi amantadin tedavisi öncesi başlanarak bazal EEG parametreleri elde edildi. Hastalara 3 gün intravenöz, 4 gün oral amantadin tedavisi uygun dozda uygulandı. Hastalar her gün aynı saatte 4 farklı skala ile değerlendirildi ve skala puanları not edildi. EEG verileri görsel olarak günlük analiz edildi. Daha sonra, EEG verileri ile değerlendirme ölçek puanlarının korelasyonu istatistiksel yöntemlerle analiz edildi. Teknik artefaktlar nedeniyle dışlanan hastalar sonrasında 20 hasta çalışmaya alındı. 9 hastanın EEG frekansında  $\geq 1$  Hz frekans artışı izlendi. Diğer EEG parametrelerinde bir fark saptanmadı. Amantadin tedavisi süresince GKS, RSS, RASS ve CRS-R skala puanları bazal puanlar ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası RSS ( $p=0.031$ ), RASS ( $p=0.007$ ) ve CRS-R ( $p=0.033$ ) puanları istatistiksel anlamlı olarak yükseldi. CRS-R'de  $\geq 3$  puan artışı ile EEG frekans artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.0297$ ). CRS-R'de kategori yükselmesi ( $p=0,05$ ) ve GKS puan artışı (1 artış,  $p=0,094$ ; 2 artış,  $p=0,070$ ) bu ilişkiyi destekleyen trendlerdi. Ek olarak 4 hastaya spektral güç analizi uygulandı. EEG'de spektral güç analizi yapılan 4 hastanın 3'ünde EEG ve klinik bulguların korele olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak, EEG'nin görsel analizinin tedaviden yarar görebilecek hastaları öngörmesi mümkündür. Benzer bir durum kantitatif EEG analiz yöntemleri için de geçerli olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Amantadin, Elektroensefalografi, Bilinç Bozukluğu, Spektral Güç Analizi

## ABSTRACT

**SOKMEN O., Prognostic Value of Scalp Eeg Findings in Patients Receiving Amantadine for Comatose State, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Neurology, Ankara, 2022.**

In this study, continuous electroencephalography (EEG) was performed to patients who were planned to be started on amantadine for disorders of consciousness. It was aimed to determine whether clinical changes and EEG findings were correlated. The study was performed between November 2021 and November 2022, and 5 days of continuous video-EEG monitoring was applied to eligible patients. EEG recordings were started before amantadine treatment and basal EEG parameters were obtained. The patients received an appropriate dose of amantadine, intravenously for 3 days and orally for 4 days. The patients were evaluated with four different scales at the same time every day and the scale scores were noted. EEG data were analyzed daily. The correlation of EEG data and rating scale scores were analyzed by statistical methods. A few patients were excluded for technical reasons, and then 20 patients were included in the study. A frequency increase of  $\geq 1$ Hz was observed in 9 patients in EEG background activity. No difference was detected in other EEG parameters. GCS, RSS, RASS, and CRS-R scores were compared with baseline scores after amantadine treatment. After treatment, RSS ( $p=0.031$ ), RASS ( $p=0.007$ ), and CRS-R ( $p=0.033$ ) scores showed statistically significant increases. A statistically significant correlation was found between an increase of  $\geq 3$  points in CRS-R and an increase in EEG frequency,  $p=0.0297$ ). CRS-R category increases ( $p=0.05$ ) and GCS score increases (1 increase,  $p=0.094$ ; 2 increases,  $p=0.070$ ) were the trends supporting this relationship. Additionally, we performed spectral power analysis on 4 patients. It was observed that EEG and clinical findings were correlated in 3 of these 4 patients. As a result, visual analysis of EEG can predict patients who may benefit from treatment.

**Keywords:** Amantadine, Electroencephalography, Disorders of Consciousness, Spectral Power Analysis

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Bilinç Tanımı	3
2.2. Bilinç Bozuklukları	3
2.2.1. Beyin Ölümü	4
2.2.2. Koma	5
2.2.3. Tepkisiz Uyanıklık Sendromu	5
2.2.4. Minimal Bilinçlilik Durumu	6
2.2.5. Konfüzyonel Durumu	7
2.2.6. Locked-İn Sendromu	7
2.2.7. Bilişsel Motor Disosiasyon/Gizli Bilinç	8
2.3. Bilinç Bozukluklarında Patogenez ve Düzeltme Mekanizmaları	10
2.3.1. Mesocircuit ve Frontoparyetal Model	11
2.4. Uyku, Uyanıklık ve Nörotransmitterler	14
2.5. Bilinç ve Uyanıklık Bozukluklarında Tedavi	15
2.5.1. Bilinç Bozukluklarında Farmakolojik Yaklaşımlar	17
2.5.2. Bilinç Bozukluklarında Non-Farmakolojik Yaklaşımlar	23
2.6. Bilinç Bozukluklarında Elektrofizyoloji	23
2.6.1. Bilinç Bozukluklarında Elektroensefalografi	23
2.6.2. Bilinç Bozukluklarında İşitsel ve Görsel Uyarılmış Potansiyeller	33
2.7. Bilinç Bozukluklarında Nörogörüntüleme	34
2.8. Bilinç Bozukluklarında Kimyasal tetkikler	36
2.9. Bilinç Bozuklukları Tanı ve Takibinde Değerlendirme Ölçekleri	37

<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>41</b>
3.1. Araştırmanın evreni, örnekleme, araştırma grubu	41
3.2. Çalışmaya Dahil Etme, Çalışmadan Dışlama ve Gönüllü Çıkarma Kriterleri	41
3.3. Hastaların Değerlendirilme Şeması	43
3.4. Amantadin (PK-MERZ) Tedavi Protokolü	43
3.5. Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi	44
3.6. EEG Çekim Protokolü ve Analizi	45
3.6.1 EEG Görsel Analizi	46
3.6.2 EEG Kantitatif Analizi	47
3.7.İstatistiksel Analiz	48
<b>4.BULGULAR</b>	<b>49</b>
4.1. Demografik Veriler	49
4.2. Değerlendirme Ölçek Skalalarının Değerlendirilmesi	52
4.3. Elektroensefalografi Analizi	58
4.3.1 Elektroensefalografi Görsel Analizi	58
4.3.2. Elektroensefalografi Görsel Analizi ve Değerlendirme Ölçek Puanları ile ilişkisi	61
4.3.3 Elektroensefalografi Kantitatif Analizi	62
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR</b>	<b>79</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>82</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ARAS</b>	: Asendan Retiküler Aktive Edici Sistem
<b>APG</b>	: Anterior-Posterior Gradient
<b>BB</b>	: Bilinç Bozuklukları
<b>BMD</b>	: Bilişsel Motor Disosiasyon
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CRS-R</b>	: Coma Recovery Scale-Revised
<b>DA</b>	: Dopamin
<b>DRS</b>	: Disability Rating Scale
<b>DTG</b>	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>FDG-PET</b>	: Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografi
<b>fMRG</b>	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>GABA</b>	: Gama Aminobütirik asit
<b>GKS</b>	: Glasgow Koma Skalası
<b>HİE</b>	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MBD</b>	: Minimal Bilinçlilik Durumu
<b>MBD-Ç</b>	: Minimal Bilinçlilik Durumundan Çıkma
<b>NKSE</b>	: Nonkonvülzif Status Epileptikus
<b>NMDA</b>	: N-metil-D Aspartik Asit
<b>LİS</b>	: Locked-In Sendromu
<b>PDR</b>	: Posterior Dominant Ritim
<b>PTKD</b>	: Post Travmatik Konfüzyonel Durum
<b>RSS</b>	: Ramsey Sedasyon Skalası
<b>RASS</b>	: Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası
<b>SN</b>	: Substantiya Nigra
<b>TBH</b>	: Travmatik Beyin Hasarı
<b>TMS</b>	: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
<b>TUS</b>	: Tepkisiz Uyanıklık Sendromu



<b>VD</b>	: Vejetatif Durum
<b>VEP</b>	: Vizuel Uyarılmış Potansiyel
<b>VTA</b>	: Ventral Tegmental Alan
<b>YBÜ</b>	: Yoğun Bakım Ünitesi
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Şekil

- Şekil 2.1.** Şiddetli Beyin Hasarı Ardından Motor ve Kognitif Evrim
- Şekil 2.2.** Bilinç Bozukluklarında Farkındalık ve Uyanıklık Düzlemi
- Şekil 2.3.** Olası terapötik müdahalelerin etkisinin altında yatan mekanizmalar için mezosircuit ve fronto-paryetal model
- Şekil 3.1.** Uluslararası 10-20 sistemine göre düzenlenmiş skalp elektrotlarının yerleştirilmesi
- Şekil 4.1.** GKS, RSS,RASS ve CRS-R skala puanlarının zaman içerisindeki değişimi
- Şekil 4.2.** Çalışmaya alınan, dışlana ve EEG analizi yapılan hasta sayıları
- Şekil 4.3.** Kantitatif Analiz Yapılan Hasta 1'e ait topografik renk haritası
- Şekil 4.4.** Kantitatif Analiz Yapılan Hasta 1'e ait topografik renk haritası
- Şekil 4.5.** Kantitatif Analiz Yapılan Hasta 1'e ait topografik renk haritası
- Şekil 4.6.** Kantitatif Analiz Yapılan Hasta 1'e ait topografik renk haritası
- Şekil 4.7.** Hasta 20'ye ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 1
- Şekil 4.8.** Hasta 20'ye ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 2
- Şekil 4.9.** Hasta 20'ye ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 3
- Şekil 4.10.** Hasta 3'e ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 1
- Şekil 4.11.** Hasta 3'e ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 2
- Şekil 4.12.** Hasta 3'e ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 3
- Şekil 4.13.** Hasta 2'ye ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 1
- Şekil 4.14.** Hasta 2'ye ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 2
- Şekil 4.15.** Hasta 2'ye ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 3

## TABLolar DİZİNİ

### Tabl

- Tablo 2.1.** Bilinç Bozukluğu alt gruplarının klinik ve davranışsal özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo 2.2.** Bilinç Bozukluklarında Tedavi
- Tablo 2.3.** Coma Recovery Scale-Revised
- Tablo 2.4.** Glasgow Koma Skalası
- Tablo 2.5.** Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası
- Tablo 2.6.** Ramsey Sedasyon Skalası
- Tablo 3.1.** Hastaların Değerlendirilme Şeması
- Tablo 3.2.** Kreatin Klirensine Göre Amantadin Doz Şeması
- Tablo 3.3.** Değerlendirme Ölçekleri
- Tablo 3.4.** EEG Görsel Analizinde Değerlendirilen Parametreler
- Tablo 3.5.** EEG Kantitatif Analizinde Değerlendirilen Parametreler
- Tablo 4.1.** Çalışma grubunun özellikleri
- Tablo 4.2.** Hasta Demografik Verileri 1
- Tablo 4.3.** Hasta Demografik Verileri 2
- Tablo 4.4.** Hastaların bazal ve takip eden günlerdeki GKS puanları
- Tablo 4.5.** Hastaların bazal ve takip eden günlerdeki RSS puanları
- Tablo 4.6.** Hastaların bazal ve takip eden günlerdeki RASS puanları
- Tablo 4.7.** Hastaların bazal ve takip eden günlerdeki CRS-R puanları
- Tablo 4.8.** Hastaların BB kategorizasyonu (Bazal ve Takip günler)
- Tablo 4.9.** Amantadin öncesi Bazal Elektroensefalografi Görsel Analizi
- Tablo 4.10.** Amantadin sonrası Elektroensefalografi Görsel Analizi
- Tablo 4.11.** Elektroensefalografi Görsel Analizi ve Değerlendirme Ölçek Puanları ile ilişkisi
- Tablo 4.12.** Hastaların Tedavi öncesi ve sonrası total güç yüzdeleri
- Tablo 4.13.** Hastaların Tedavi öncesi ve sonrası total güç oranları

## 1. GİRİŞ

Mental status bozuklukları koma, tepkisiz uyanıklık sendromu (TUS), minimal bilinçlilik durumu (MBD), minimal bilinçlilik durumundan çıkma (MBD-Ç), abuliden akitenik mutizme uzanan motivasyonel bozukluklar, akut yapısal veya toksik/metabolik konfüzyonel durumları içerir (1-3).

Koma, uyanıklık ve farkındalığın yokluğu ile karakterize bir klinik durumdur (1). Yaygın bilateral hemisferik lezyonlar veya asendan retiküler sistemin hasarı sonucunda gelişmektedir (1,4). TUS, normal uyku-uyanıklık döngüleri ve beyin sapı fonksiyonları ile uyanıklığın korunduğu ancak farkındalığın kaybolduğu klinik tablodur (2). Kortiko-kortikal ve kortiko-talamokortikal yolların bağlantısının kesilmesinin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, hastaların klinik iyileşmesinin bu ağların fonksiyonel restorasyonu ile ilişkisini göstermektedir (2). MBD, komutlara veya çevresel koşullara sınırlı ancak anlamlı sözlü ve motor tepkilerle karakterize edilen bir durumu ifade eder (3). Bu klinik tablolarda çeşitli farmakolojik ajanların uygulanmasından sonra dramatik iyileşme gösteren vakalar gözlenmiştir (5). Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) pratiğinde bilinç seviyesi ve uyanıklık fonksiyonu bozuk/gecikmiş olan hastalarda gerektiğinde farmakolojik tedaviler bilinç bozukluğu kategorizasyonu yapıldıktan sonra uygulanmaktadır.

Beyinde meydana gelen travmalar genellikle düşük dopamin döngüsü ve beyin omurilik sıvısı (BOS) dopamin seviyesinde azalma ile ilişkili olabilecek yaygın aksonal hasarla sonuçlanır. Dopamin; davranış, ruh hali, dil, hafıza ve motor kontrolün düzenlenmesinde anahtar nörotransmitterlerden birisi olduğundan dopaminerjik stimülasyonun azalması ya da kaybı, bilinç bozukluğu (BB) olan hastalarda bozulmuş nörolojik fonksiyonlarla ilişkilendirilebilir (6-8). Bu nedenle dopaminerjik ajanlar bu klinik durumdaki hastalarda kullanılmaktadır.

Amantadin, dopamin reseptörlerinin yoğunluğunu artırarak ve dopamin geri alımını inhibe ederek hem pre-sinaptik seviyede hem de post-sinaptik seviyede etki eden bir medikal ajandır (9). Ayrıca, amantadin bir N-metil-D aspartik Asit (NMDA)

reseptör antagonistidir (10). Nörotrofik bir etki gösterdiğini öne süren yayınlar da mevcuttur (11). Amantadin sülfat tedavisinin terapötik endikasyonları arasında değişik orijinli koma hastalarında (kraniyoserebral travma / ameliyat, anestezi sonrası gecikmiş uyanma durumunda ve benzer durumlarda) uyanıklığı ve sensoriyel algıyı artırmak amacıyla adjuvan tedavi ajanı olarak kullanımı yer almaktadır (12). Koma sonrası uyanmanın iyileştirilmesi amacıyla; 3-5 gün boyunca 200 mg amantadin sülfat, 500 ml'lik infüzyon çözeltilisi içinde i.v. yoldan (>3 saat ) uygulanabilir ve klinik gidişe uygun olarak amantadin tedavisine devam edilebilir. Hasta oral beslenmeye geçmişse amantadin sülfat tedavisine günde 200 mg tablet formuyla devam edilebilir. Koma sonrası amantadin sülfat tedavisinin 4 haftayı aşmaması önerilmektedir (12).

Klinik pratikte amantadin sülfat tedavisi uygulanan hastaların bir kısmında uyanıklılıkta iyileşme görülürken bir kısmında bilişsel fonksiyonlarda da paralel düzelme olmaktadır (13). Bilişsel fonksiyonlarda iyileşme görülen hastalarda tedavinin hangi etki mekanizması ile bunu sağladığı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu bağlamda hastalar için klinik karar vermeyi kolaylaştıracak objektif kriterlerin saptanması önem arz etmektedir.

Bu çalışmada; YBÜ uzmanının serebrovasküler hastalığa (SVH) sekonder gelişen komatöz durum nedeni bilinç ve uyanıklık bozukluğu nedeniyle amantadin sülfat tedavisi başladığı hastalarda amantadin sülfat tedavisine yanıt veren ve vermeyen hastaların elektroensefalografi (EEG) verileri arasındaki farklar incelenerek, tedaviye yanıt verecek hasta grubu için biyobelirteç saptamayı ve amantadin sülfat uygulaması sonrası elde edilecek EEG verilerindeki olası değişiklikler ile koma hastalarında bilinç/uyanıklık disfonksiyonlarının patofizyolojisini aydınlatmayı hedefledik. Ayrıca, komadan sonra ciddi BB'den etkilenen hastalarda amantadin sülfat tedavisi sonrasında bilişsel işlevlerin iyileşmesini öngörmede standart EEG'nin rolünü araştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Bilinç Tanımı

Bilinç tanımı filozoflar ve diğer teorisyenler tarafından yüzyıllardır tartışılmaktadır (14). Bilincin iki ana bileşeni olduğu öne sürülmüştür: uyanıklık ve farkındalık (15). Uyanıklık, genellikle klinik olarak gözlerin açılmasıyla kendini gösteren uyarılma düzeyini ifade eder. Farkındalık ise bilincin içeriğine atıfta bulunur ve dış uyaranlara kasıtlı tepkiler aranarak klinik olarak değerlendirilir (9). Uyanıklığın nöronal bağıntılarını belirlemek nispeten kolay olsa da, nöronal bağıntılarının tam olarak anlaşılması farkındalık için aynı şeyi söylemek kolay değildir. Plum ve Posner (15) tarafından belirtildiği gibi: “Bilincin sınırlarını tatmin edici bir şekilde tanımlamak zordur ve başkalarının öz-farkındalıklarını ancak görünüşleri ve eylemleriyle çıkarabiliriz”. Bilincin altında yatan spesifik mekanik süreçler, ilgili nörotransmitterler ve nöronal ağlar tatmin edici bir şekilde tanımlanmamıştır.

### 2.2. Bilinç Bozuklukları (BB)

BB'nin yaygın nedenleri arasında kardiyak arrest, travmatik beyin hasarı (TBH), intraserebral kanama ve iskemik inme bulunur. Son kılavuzlar BB'nin akut dönemini yaralanmadan sonraki ilk 28 gün olarak tanımlamakta ve 28 günü takiben subakut-kronik dönem olarak adlandırılmaktadır (16). BB'nin altında yatan ortak bir patofizyolojik mekanizma, beyin boyunca neokortikal, talamik ve striatal nöronların deafferantasyon veya disfasilitasyonu tarafından üretilen, eksitator sinaptik aktivitenin geri çekilmesidir (1).

Akut ve kronik beyin hasarı olan hastalarda BB yaygındır ve bakım tartışmalarının hedefinde yer alır (9). Şiddetli BB olan hastalar için prognoz tayininin yapılması klinisyenleri halen zorlamaktadır. Hastanın yaşı, etiyojisi, klinik görünümü ve tıbbi komplikasyonları dahil olmak üzere kapsamlı bir klinik durum değerlendirmesi yapılmalıdır (17). Nörologlardan hastaların bilinç düzeylerini değerlendirmeleri, BB'de sonuçları öngörmeleri, nöro-iyileşmeyi sağlayabilecek farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımları belirlemeleri ve ailelere olası sonuçlara nasıl hazırlanacakları konusunda danışmanlık yapmaları istenmektedir (17). Doğru teşhis, kişiselleştirilmiş ve optimize edilmiş bakıma yönelik ilk adımdır. Yaşamı

sürdüren tedavilerin kesilmesi, akut beyin hasarı (ABH) olan bilinçsiz hastalarda önde gelen ölüm nedeni olduğundan, kötü sonucun doğru tahmini önemlidir. Bu nedenle, yanlış, aşırı karamsar bir tahmin, tedavilerin erken kesilmesine neden olabilir ve iyileşmek için yeterli zaman verilirse kabul edilebilir sonuçlara ulaşabilecek hastalarda ölüme yol açabilir (18). Bu nedenle iyileşme potansiyeli olan hastaları belirleyen tanı araçlarına ve bu iyileşmeyi destekleyebilecek kişiselleştirilmiş tedavilere ihtiyaç gün geçtikte artmaktadır (18).

Geçtiğimiz yüzyılda, BB'li hastaların sınıflandırılmasıyla ilgili kullanılan terminolojide önemli bir evrim gerçekleşmiştir. Bazıları daha fazla kanıta dayalı, bazıları ampirik olmak üzere pek çok terim tanıtılmıştır (15). 1972'de Jennett ve Plum, 1994'te *'Multi-Society Task Force'*, 2002'de Aspen Çalışma Grubu, 2018'de Amerikan Bilinç Bozuklukları kılavuzları ve 2020'de Avrupa Bilinç Bozuklukları kılavuzları baz alınarak bu tanımların neden önemli olduğu ve bu nozolojide yıllar içinde neden böyle bir evrim olduğu tartışılmıştır (14).

BB; beyin ölümü, koma, TUS, MBD, locked-in sendromu (LİS) ve bilişsel motor disosiasyon (BMD)'u içerir.

### 2.2.1 Beyin Ölümü

Beyin ölümü, merkezi sinir sisteminin (MSS) kafatası içinde kalan kısmı olan beyin, beyin sapı ve serebellumun tüm aktivitelerinin kalıcı, geri dönüşümsüz olarak kaybedilmesidir (19). Beyin ölümü klinik tanısının 3 temel bulgusu; derin koma durumu, beyin sapı reflekslerinin yokluğu ve apne testinin pozitifliğidir. Tanı için santral vücut sıcaklığının  $\geq 36$  °C olması, sistolik kan basıncının normal alt sınırın üstünde olması, beyin sapı arefleksisine neden olabilecek elektrolit ve/veya metabolik bozukluk olmaması, hastanın bilinç düzeyini etkileyebilecek sedatif, anestezi ve benzeri medikal ajanların etkisinde olmaması gereklidir (20). Beyin ölümünün klinik tanısı bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi, EEG, transkranyal doppler ultrasonografi, duysal uyarılmış potansiyeller, radyonüklid serebral sintigrafi (SPECT), ve kateter serebral anjiyografi ile desteklenebilmektedir (19-20).

Bazı araştırmacılar bu durumu “geri dönüşü olmayan apneik koma” olarak kavramsallaştırmıştır (21-22). Koma, uyanıklık ve farkındalık yokluğuna ek olarak, solunum dürtüsü de dahil olmak üzere tüm beyin sapı fonksiyonlarının geri

dönüşümsüz şekilde kaybı ile karakterize olan beyin ölümü durumundan ayırt edilmelidir (23).

### **2.2.2. Koma**

Koma, trans veya derin uyku anlamına gelen Yunanca 'koma' teriminden türemiştir (23). Uyanıklık ve farkındalığın tamamen yokluğu olarak tanımlanır (1,15). Tek başına veya kombinasyon halinde ortaya çıkabilen birkaç tür beyin hasarından kaynaklanır. Yaygın bihemisferik lezyonlar, rostral paramedian beyin sapının bilateral lezyonları, tek taraflı beyin sapı tutulumu olan bilateral diensefalon lezyonları, kortikotalamik sistem ve bunun bazal ganglionlar/limbik sistemle olan bağlantılarında yaygın işlev bozukluğuna neden olan metabolik veya toksik ensefalopatiler komaya neden olabilir (1,4,24). Etiyolojiden bağımsız olarak, komanın altında yatan ortak patofizyolojik mekanizma, serebral korteks boyunca uyarıcı sinaptik aktivitenin geri çekilmesidir (1). Komadan iyileşen hastalar TUS, MBD veya LIS'e geçebilirler.

### **2.2.3. Tepkisiz Uyanıklık Sendromu (TUS)**

TUS, farkındalık eksikliği/yokluğu, korunmuş uyanıklık, uyku-uyanıklık döngüleri ve beyin sapı işlevleri ile karakterizedir (2). Hastalar gözlerini spontan olarak açarlar, ancak dış uyaranlara tepki vermezler veya sadece refleks hareketler gösterirler. Uyanıklığın geri dönüşü, istemli motor davranışın yokluğunda komadan TUS'ye geçişi işaret eder (9). Büyüme, gelişme intakttır ve otonomik fonksiyonlar kısmen korunmuştur. Mesane ve bağırsak inkontinansı tanı için şarttır. Çiğneme, esneme, diş gıcırdatma, gülümseme, ağlama, inleme ve spontan yutma gibi refleksif hareketler sergileyebilirler, ancak amaca yönelik hareket mevcut değildir (2,25).

Vejetatif durum (VD) terminolojisi, ilk olarak 1972'de beyin cerrahı Jennett ve nörolog Plum (2) tarafından önerilmiştir. 1972'den önce, tıp literatüründe farkında olmadan uyanık olma durumunu tanımlamak için başka terimler kullanılmıştır. Apallik sendrom terimine, Alman psikiyatrist Ernst Kretschmer tarafından 1940'ta yayınlanan makalede yer verilmiştir (26).

2010 yılında, vejetatif (bitkisel) durum teriminin aşağılayıcı bir çağrışım taşıdığı, bu hastaların çoğunun büyük ölçüde iyileşebileceği ve bu nedenle statik, değişmez bir durumu ima eden "durum" teriminin kaldırılması önerildi. Böylelikle



tepkisiz uyanıklık sendromu terimi kullanıma girdi (27). Daha önce 'kalıcı' TUS kriterlerini karşıladığına inanılan hastalarda bilincin geç dönemde düzeldiğine dair artan sayıda rapora dayalı olarak "permanent" terimi artık terk edilmiştir. Son uygulama kılavuz önerileri, 'permanent' teriminin yerine kronik TUS ifadesinin getirilmesini önermektedir (14).

Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, TUS'nin kortiko-kortikal ve kortiko-talamokortikal yolların bağlantısının kesilmesinin bir sonucu olabileceğini ve hastaların klinik iyileşmesinin bu ağların fonksiyonel restorasyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (2).

TUS'yi düşük ve yüksek seviyeli (MBD+ ve MBD-) MBD hastalarından ayırmak (yani bilinçli davranışı tespit etmek), tedavi ve prognoz tahmini için kritik öneme sahiptir (28). TUS'de EEG bulgularının heterojen ve tanı değeri olamayacak kadar değişken olduğu sonucuna varılmıştır (29). Bir çalışmada tüm TUS hastalarının REM uykusuna sahip olduğu gösterilmiş, başka birkaç çalışmada ise TUS hastalarının %44'ünün REM uyku düzeninden yoksun olduğu ve REM yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (30).

#### **2.2.4. Minimal Bilinçlilik Durumu (MBD)**

2002 yılında, Giacino ve meslektaşları (3) tarafından yönetilen Aspen Çalışma Grubu, MBD teşhisi için ilk konsensüs temelli kriterleri ve MBD'den çıkma kriterlerini önerdi.

TUS'den MBD'ye geçiş için basit komut takibi, evet/hayır yanıtları (doğruluğuna bakılmaksızın), anlaşılır sözlü anlatım, ilgili uyaranlara motor veya duygusal tepkiler gibi davranış kanıtı gerekmektedir (3). TUS'de izlenen refleksif davranışlardan farklı olarak amaca yönelik davranışlar vardır. Hastalar, tutarsız da olsa, basit komutları takip etme, anlaşılır sözlü ifadeler, nesnelere görsel olarak izleme gibi davranışsal ve duygusal tepkiler gösterebilir (3).

Hasta popülasyonu içindeki önemli klinik heterojenlik göz önüne alınarak, 2011'de Bruno ve ark.(31) MBD'yi 'MBD +' ve 'MBD -' olarak alt kategorilere ayırmayı önerdi. 'MBD +' ve 'MBD -' ayrımında komutlara uyma, anlaşılabilir verbalizasyon ve kasıtlı iletişim yer alır ve bunlardan herhangi birinin varlığı 'MBD +' için yeterlidir (1). 'MBD -' görsel takip veya nosiseptif uyarana lokalize motor

yanıt gibi kasıtlı düşük seviyeli davranışlar gösterebilir (1). Fonksiyonel ve güvenilir (evet/hayır yanıtı, yazma, sözel iletişim) iletişimi veya fonksiyonel nesne kullanımını yeniden kazanan hastalar 'MBD'den çıkma (MBD-Ç)' olarak kategorize edilir (31).

Kortiko-kortikal ve kortiko-talamo-kortikal ağlar arasındaki bağlantının kısmen korunması, büyük anatomik beyin lezyonlarının varlığına rağmen TUS'den MBD'ye geçişi sağlayabilir. 'MBD -' ve 'MBD +' hastalardaki nörogörüntüleme özelliklerindeki farklılıklarının araştırıldığı bir çalışmada manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de benzer gri madde hacimleri saptanmasına rağmen; 'MBD +' hastalarında florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi (FDG-PET)'de , dil ile ilgili alanlarda beyin metabolizması önemli ölçüde daha yüksekti (32).

### **2.2.5. Konfüzyonel Durum**

Post travmatik konfüzyonel durum (PTKD) terimi, Stuss ve ark. (33) tarafından 1999'da tanımlandı. Travmatik beyin hasarını (TBH) takiben PTKD olarak adlandırılan konfüzyonel durum, MBD'den daha yüksek bilinç seviyelerine geçişler sırasında gözlemlenebilen, uyanıklık ve farkındalığın bozulmadığı nörobilişsel işlev bozukluğu durumudur. Nesne kullanımının veya işlevsel iletişimin geri kazanılması, MBD'den çıkışı gösterir ve PTKD'nin alt sınırını oluşturur (34).

### **2.2.6. Locked-in Sendromu (LİS)**

LİS, vertikal göz hareketlerinin ve göz kırpmasının tek iletişim aracı olduğu, korunmuş bilinç, dalgalı uyanıklık, tetrapleji ve kraniyal sinir felci ile karakterize bir durumdur (1). Hastalar kendilerinin ve çevrelerinin farkındadır (1,35). LİS en sık olarak ventral pontin lezyon ile sonuçlanan baziler arter trombozunun bir sekolidir. Nadiren, pons rostralinde yer alan mezensefalon lezyonlarından veya bilateral kapsüla interna lezyonlarından kaynaklanabilir. Diğer nadir etiyolojileri arasında intrakraniyal kanama, kafa travması, tümör, multipl skleroz, pontin apse, enfeksiyonlar, beyin sapı ensefaliti, santral pontin miyelinolizi ve eroin kullanımı yer alır (35). Elektrofizyolojik bulgular tartışma konusu olup mevcut raporlar EEG'de reaktif alfa paterninin önemli olduğunu savunsa da, non-reaktif EEG paternleri oluşabileceğine dair bazı kanıtlar vardır (35,36).

### 2.2.7. Bilişsel Motor Disosiasyon (BMD) /Gizli bilinç

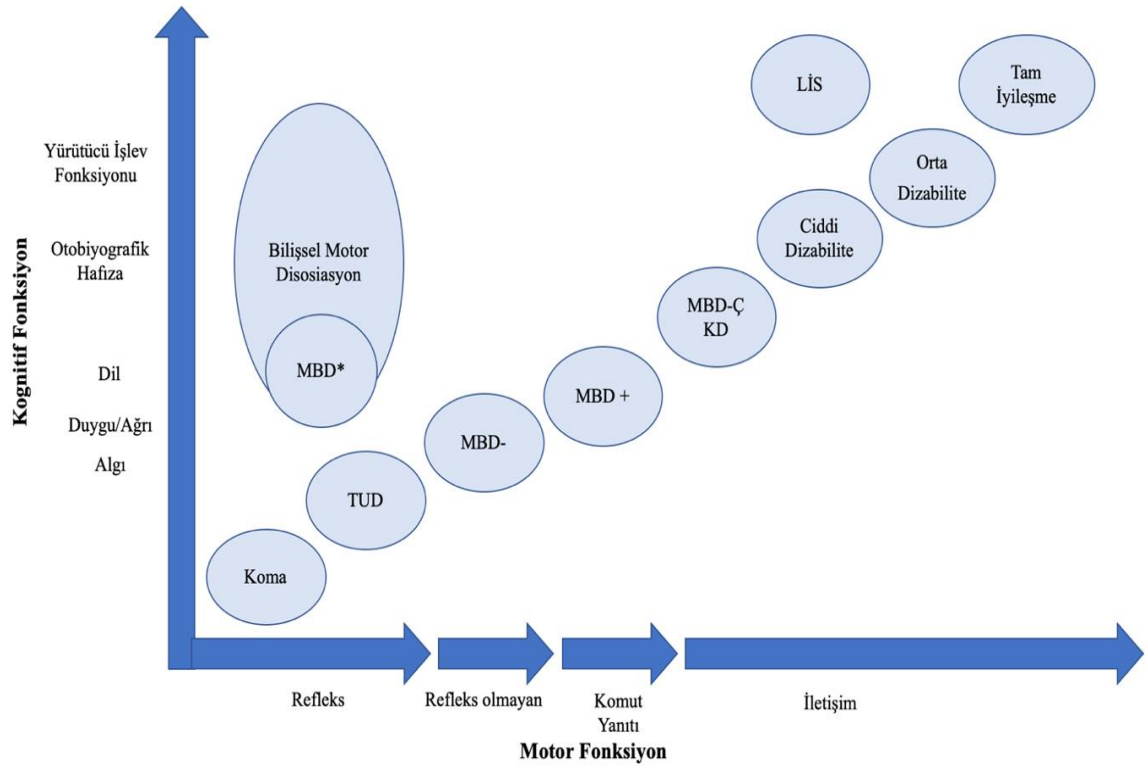
BB'li hastaların tanısıl sınıflandırma şemasına yeni eklenen bir kavram, aynı zamanda ‘gizli bilinç’ olarak da bilinen BMD kavramıdır. BMD, bilişsel ve motor işlevler arasındaki ayrışma durumunu ifade eder (37). Ortaya çıkan kanıtlar bu hastaların, beyin ağları ve klinik özelliklerinin temel olarak diğer alt gruplardan farklı olduğunu ve BB'li hastaların ayrı bir alt grubunu temsil ettiğini göstermektedir (1).

BMD, yatak başı tanısı koma, TUS veya ‘MBD –’ düşündürülen bir hastada göreve dayalı fonksiyonel MRG (fMRG) veya EEG ile saptanan istemli beyin aktivitesi ile karakterizedir (1). BMD'nin ‘MBD –’ ve ‘MBD +’ arasında olduğu gibi bir geçiş durumu mu, yoksa hastaların daha yüksek bilişsel işleve geçiş yaptığı paralel bir durum mu olduğu bilinmemektedir (1).

Akut ve subakut-kronik BB'li hastalarda BMD'nin kesin prevalansı bilinmemektedir (1). 2017'den itibaren, göreve dayalı fMRG ve EEG paradigmasını kullanan birkaç çalışma, davranışsal muayenede yanıt vermeyen bazı YBÜ hastalarında BMD'yi tanımladı (38,39). Mevcut çalışmalar BB'li hastaların %15-20'sinde gizli bilinç/BMD'nin mevcut olduğunu ve YBÜ'de BMD tespitinin yaralanma sonrası ilk yılda fonksiyonel iyileşmeyi öngörebileceğini göstermektedir (1). Dünya çapında yüz binlerce kişi kronik BB ile yaşamakta, tanı testlerinin eksikliği nedeniyle bu da dünya çapında tanınmayan BMD'si olan BB hastalarının sayısının daha fazla olduğunu düşündürmektedir (1).

BMD hastalarıyla anlamlı iletişim şu anda mümkün değildir, ancak gelecekte EEG destekli beyin-bilgisayar arayüz sistemleri akut BMD'li hastaların iletişim kurmasını sağlayabilir (40).

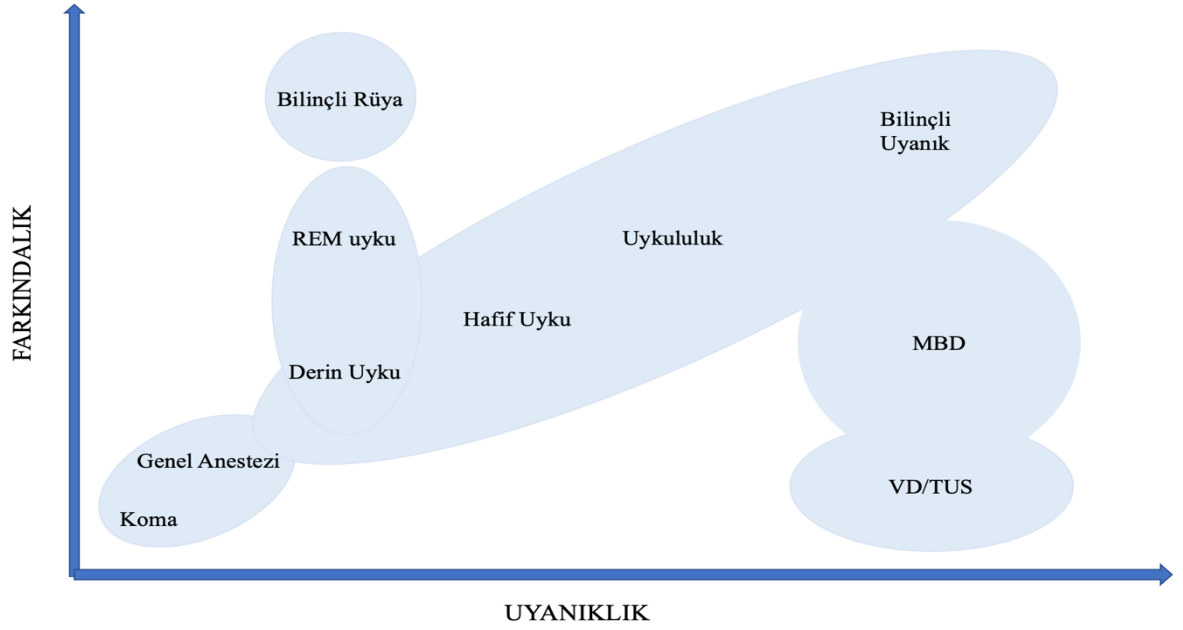
BMD tanısının eyleme geçirilebilir tedavilere yol açıp açmayacağı şu anda bilinmemektedir (1). Bu bulguların prognostik önemi henüz belirsizdir ve bu bilgilerin hasta ailelerine açıklanıp açıklanmayacağı ve nasıl açıklanacağı konusunda etik ikilem ortaya çıkmaktadır (14).



Şekil 2.1. Şiddetli Beyin Hasarı Ardından Motor ve Kognitif Evrim (5)

Tablo 2.1: Bilinç Bozukluğu alt gruplarının klinik ve davranışsal özelliklerinin karşılaştırılması

	Koma	TUS	MBD -	MBD +	MBD-Ç
<b>Göz açma</b>	-	Spontan	Spontan	Spontan	Spontan
<b>Spontan Hareket</b>	-	Refleksif	Otomatik/obje takibi	Otomatik/obje takibi	Fonksiyonel
<b>Ağrıya yanıt</b>	-/postür	Postür/geri çekme	Lokalizasyon	Lokalizasyon	
<b>Görsel yanıt</b>	-	Göz kırpma	Otomatik/obje takibi	Otomatik/obje takibi	Otomatik/obje takibi
<b>Duygusal yanıt</b>	-	Rastgele	Olası	Olası	Olası
<b>Komut takibi</b>	-	-	-	+	+
<b>Sözel çıkış</b>	-	-	Rastgele/ vokalizasyon yok	Anlaşılır kelime	Anlaşılır Kelime
<b>Düşük bilinç bulgusu</b>	-	-	+	+	+
<b>Yüksek bilinç bulgusu</b>	-	-	-	+	+
<b>Fonksiyonel İletişim</b>	-	-	-	-	+



Şekil 2.2. Bilinç Bozukluklarında Farkındalık ve Uyanıklık Düzlemi (41)

### 2.3 Bilinç Bozukluklarında Patogenez ve Düzeltme Mekanizmaları

BB'li bazı hastalar bilinç, iletişim ve işlevsel bağımsızlığı geri kazanma potansiyeline sahiptir. Bilincin geri kazanılması, BB'nin zamansal spektrumu boyunca akut periyottan subakut-kronik periyotlarına kadar herhangi bir zamanda gerçekleşebilir. Bununla birlikte, bilincin geri kazanılması için gerekli olan beyin ağları ve nöronal mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Şiddetli beyin hasarının neden olduğu BB hastalarında bilincin iyileşmesini tespit etme ve öngörmede son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (1). Gelişmiş nörogörüntüleme ve elektrofizyolojik teknikler, bilincin geri kazanılmasının altında yatan biyolojik mekanizmalara dair yeni anlayışlar ortaya çıkarmış ve tepkisiz görünen hastalarda korunmuş beyin ağlarının tanımlanmasını sağlayarak daha doğru tanı ve prognoz için umut uyandırmıştır (1). Metodolojik zorluklar nedeniyle, subkortikal ağların bilincin iyileşmesine katkıları tam olarak anlaşılammıştır. Son teknoloji fMRG teknikleri, subkortikal ağların işlevsel bağlantılarının haritasını çıkarmak amacıyla geliştirilmekte olup bu teknikler, subkortikal-kortikal ağ yeniden bütünleşmesi ile ilgili iyileşme mekanizmalarına yeni anlayışlar getirme potansiyeline

sahiptir (42,43). Görüntüleme ve elektrofizyoloji, iyileşme mekanizmaları hakkındaki bilgilerimize hızla katkıda bulunmakta ve davranışsal muayenede yanıtız görünen hastalarda BMD'nin saptanması için yeni fırsatlar sunmaktadır.

Uyarıcı nörotransmisyon kortikokortikal, talamokortikal ve talamostriatal bağlantılar boyunca restore edildiğinden komadan iyileşmenin altında hem hücrenel hem de devresel mekanizmalar yatmaktadır (1). Tersine çevrilebilir koma, global olarak nöronal işlevi değıştiren veya belirli devreleri devre dışı bırakan birden fazla mekanizmanın sonucu olabilir (4).

### 2.3.1. Mesocircuit ve Frontoparietal Model

Anterior ön beyin 'mesocircuit' ve frontoparietal ağ, BB'den iyileşme sırasında serebral aktivitenin restorasyonunda yer alır (44). Yapısal beyin yaralanmaları için önerilen bir iyileşme mekanizması olan 'mesocircuit' model, santral talamik nöronların rolüne ve onların frontostriatal bağlantılarına odaklanır (45). 'Mesocircuit' model, çeşitli terapötik müdahalelerin potansiyel etki mekanizmalarını ve BB'nin nöronal mekanizmalarını açıklayan bir çerçeve sağlar (5). Anterior ön beyin (forebrain) 'mesocircuit' içindeki fonksiyonun restorasyonunun, frontoparietal ağın aktivasyonu ile güçlü bir şekilde değıştiğı ve farklı BB seviyelerinde davranışsal yanıtın geri dönüşü için bir 'mesocircuit-frontoparietal' modelde birleştiğı düşünülmektedir (5).

Anterior ön beyin 'mesocircuit', doğrudan kortikotalamik projeksiyonlara paralel olan, korteks ve striatuma talamik geri akışı etkileyen frontal ve prefrontal korteksleri ve striatopallidal negatif feedback döngüsünü içerir (1). Normal bilişsel işlemde, santral talamus, baskın kortikotalamik feedback ile düzenlenir (çift yönlü yeşil ok) (Şekil 2.3.). Bu model normal kognitif işlemde, santral talamusun prefrontal bölgeler kaynaklı baskın kortikotalamik feedback ve kortikostriatal/talamostriatal girdiler ile düzenlenen internal globus pallidus kaynaklı inhibitör modülasyon yoluyla düzenlendiğı fikrini desteklemektedir (5).

Santral talamus yoluyla yapılan bu yaygın anatomik bağlantılar, anterior ön beyin mezocircuit'ini multifokal beyin yaralanmalarına karşı savunmasız hale getirir (1). Komaya neden olan tüm ciddi beyin yaralanmaları, yaygın neokortikal, striatal ve

talamik nöron ölümü, işlev bozukluğu veya diskonneksiyonu nedeniyle sinaptik arka plan aktivitesinin belirgin bir kaybı olan ortak bir patolojik substratı paylaşır (1).

Frontoparietal ağ iki alt ağdan oluşur: varsayılan mod ağı “default mode network-DMN” ve yönetici kontrol ağı “executive control network-ECN”(46). DMN, bilinçli farkındalığa köklü katkılarından dolayı akut BB'de en sık çalışılan ağdır (46). DMN, medial prefrontal korteks, posterior singulat ve prekuneus'taki orta hat düğümleri tarafından sabitlenir ve iç farkındalığa veya kendiyile ilgili süreçlere aracılık eder (47,48). Yürütücü kontrol ağı (ECN), dorsolateral prefrontal ve posterior paryetal kortekslerdeki lateral düğümler tarafından sabitlenir ve dikkat ve çevre bilincine aracılık eder (49).

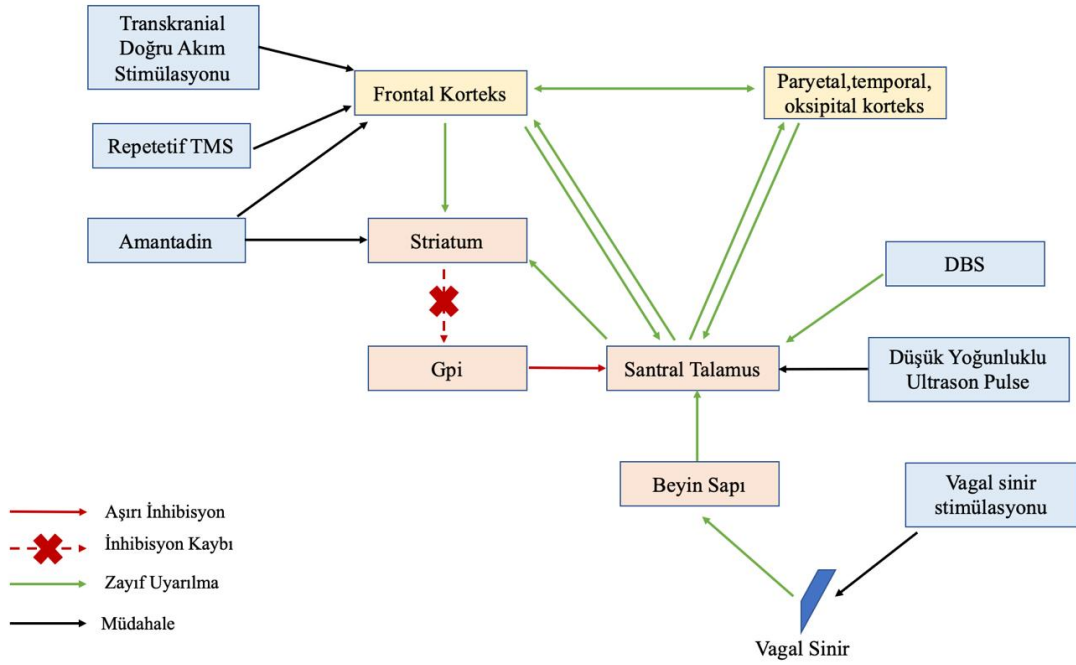
Birden fazla çalışma, subakut-kronik BB ve bilişsel işlev bozukluğu olan hastalarda DMN bağlantılarının koptuğunu ve hastalar bilincini geri kazandıkça DMN bağlantısının boylamsal olarak arttığını göstermiştir (50,51). Kardiyak arrest, TBH ve COVID-19 olan hastaların dinlenme durumundaki fMRG çalışmalarından elde edilen ilk kanıtlar, bilincin iyileşmesi için DMN fonksiyonel bağlantısının gerekli olduğunu, ancak yeterli olmadığını göstermektedir (1). Bu tamamlayıcı yapısal-işlevsel bağlantı çalışmaları DMN bağlantısının, bilincin tanısasal bir biyobelirteci olduğunu ve BB'nin subakut-kronik aşamasında devam eden iyileşmenin potansiyel bir tahminçisi olduğunu göstermiştir. Ancak; subakut-kronik BB'li hastalar, duysal uyarıların işlenmesi ve bilişsel görevlerin yerine getirilmesinde yer alan işitsel, görsel, duysal-motor ve yönetici kontrol ağları dahil ek işlevsel ağlarda bozulma gösterdiğinden, DMN bağlantısı tek başına bilinç durumlarını sınıflandıramaz (1).

Bilincin geri kazanılması, neokortikal nöronları depolarize etmek ve ateşlemeyi kolaylaştırmak için anterior ön beyin mezocircuiti'ne ve frontoparietal ağa yeterli girdi sağlaması gereken, asendan retiküler aktive edici sistemin (ARAS) yeniden işlevsellik kazanmasına bağlıdır (1). Ayrıca, ek kortikal ağların yeniden ortaya çıkmadan ARAS tarafından 'mesocircuit' ve frontoparietal ağın koaktivasyonunun bilinçli farkındalık yaratmak için yeterli olmayabileceği görüşü de mevcuttur (52).

Anterior ön beyin 'mezocircuiti' ve frontoparietal ağ birbiriyle bağlantılıdır. İnsan olmayan primatlarda yapılan çalışmalarda santral lateral talamik çekirdeğin elektriksel stimülasyonu, anesteziyle indüklenen komadan uyarılma üreterek, anterior

ön beyin microcircuit ile frontoparyetal ağın bu beyin bölgesi aracılığıyla bağlantılı olduğuna dair güçlü kanıtlar sağladı (53). Hastalar komadan TUS'ye, MBD'ye, konfüzyon durumuna ve tam bilişsel iyileşmeye geçtikçe bu ağlardaki metabolik aktivite ve fonksiyonel bağlantı artar (1).

Bilincin geri kazanılması için gerekli olan ARAS, mezoirkiüt ve frontoparietal ağın spesifik bağlantılarının tanımlanması, daha fazla deneysel ve klinik araştırma gerektirmektedir.



**Şekil 2.3.** Olası terapötik müdahalelerin etkisinin altında yatan mekanizmalar için mezosircuit ve fronto-paryetal model (5)



## 2.4. Uyku, Uyanıklık ve Nörotransmitterler

Uyku ve uyanıklık mekanizmaları, ilişkili beyin ağları ve nörotransmitterler, yirminci yüzyılın başından bu yana geniş çapta araştırılmıştır. Uyanık durumda iken duysal girdi işlenmeli, dikkat yönlendirilmeli, anılara erişilmeli, postür korunmalı, motor hareket ve ön beyin (ÖB) aktivitesi sürdürülmelidir. Bu aktiviteler, neokorteks gibi daha yüksek beyin merkezlerine bağlantıları olan beyin sapı (BS)'nın retiküler formasyonu (RF), orta beyin bölümleri, talamus ve hipotalamusta bulunan nöron kümeleri tarafından sürdürülür. Bu bölgelerdeki hücre grupları uyanıklıkta aktif ve ateşlenirken uyku sırasında inaktiftir. Uyanık olmak, BS tarafından ÖB aktivasyonunu gerektirir (6).

Uyanık, dikkatli beyin esas olarak glutamaterjik, noradrenerjik ve kolinerjik yollarla kontrol edilmektedir. Hemen hemen tüm klasik nörotransmitterler uyku/uyanıklık döngülerine hizmet eden beyin alanlarında yer almaktadır (6). Uyanıklığı destekleyen (*wake-promoting*) nörotransmitterler; glutamat, asetilkolin, norepinefrin, dopamin, serotonin, histamin, hipokretin/oreksin iken uykuyu destekleyen (*sleep-promoting*) transmitterler arasında adenozin ve gama aminobütirik asit (GABA) bulunur (6).

### Dopamin

Dopamin (DA), yaklaşık 60 yıl önce tanımlanan, MSS'deki katekolaminlerin büyük bir kısmını oluşturan bir nörotransmitterdir (8).

Substantiya nigra (SN), ventral tegmental alan (VTA) ve medial hipotalamus arkuat çekirdeği kaynaklı dört temel dopaminerjik yolak mevcuttur: Nigrostriatal yolak, mezolimbik yolak, mezokortikal yolak ve tuberoinfundibuler yolak (8).

Nigrostriatal sistem, SN'dan dorsal striatuma uzanım gösterir. Duysal-motor koordinasyon ve hareketlerin başlatılması nigrostriatal sistemdeki DA metabolizması ile ilişkilidir. Mezolimbik yolak, VTA ve ventral striatum, hipokampus ve amigdala arasındadır. Haz duyguları, ödül ve istek ile ilişkili olup mezolimbik yolak kaynaklı farkındalık hali emosyonel durumların oluşmasını sağlar. Çalışma belleği gibi bilişsel işlevlerde devreye giren mezokortikal yolak VTA'dan başlar ve dorsolateral prefrontal, temporal, paryetal ve anterior singulat yapılarına uzanım gösterir. Tuberoinfundibuler

yolak, meziobazal hipotalamusun arkuat çekirdeğinden median eminense uzanım gösteren dopaminerjik nöron topluluğudur ve hipofiz bezinin ön bölgesinden prolaktin salınımını düzenler. Dopaminin nükleus akümbense olan girdileri farkındalıkla ilgili bilgilerimizi kodlar (8).

D1 beyinde en yaygın bulunan dopamin reseptörüdür ve limbik sistem, hipotalamus ve talamusta tespit edilmiştir. D1 reseptörlerinin doğrudan striato-talamo-kortikal döngüdeki nörotransmisyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. D2 reseptörleri substantia nigra, dorsal striatum ve nükleus akümbens ventral tegmental bölgede yerleşim gösterir. D2 reseptörlerin hem postsinaptik hem de otoreseptör etkileri mevcuttur (8). Striatal D2 reseptörlerin çoğunun dolaylı olarak striato-talamik-kortikal döngüde rol aldığı gösterilmiştir. Moleküler klonlama çalışmaları ile D3, D4 ve D5 reseptörlerini kodlayan dopamin reseptör genleri de gösterilmiştir (8).

DA nöronları uyku ve uyanıklık sırasında benzer oranda ateşlenir. Bununla birlikte gözlemler, DA'nın uyanıklıkta rol oynadığını göstermektedir. DA hareket, motivasyon, biliş ve ödülle ilgili uyanıklık davranışlarına katkıda bulunur. Substantia nigra ve ventral tegmentumun DA içeren nöronları ve DA reseptörleri uyanıklıkta önemli rol alır ve bu alanların lezyonları uyanıklığın azalmasına neden olur (7). Amfetaminler, metilfenidat, pemolin ve kokain dahil MSS stimülanları, dopaminerjik sistem üzerine etki ederek dikkatin yanı sıra uyanıklığı da arttırmırlar (6). Amantadin dopaminerjik sistem üzerinden etkisini gösteren bir diğer ajandır (9,13).

## **2.5 Bilinç ve Uyanıklık Bozukluklarında Tedavi**

Bilincin nöral temellerinin anlaşılması, BB hastalarında bilinci geri kazandırmayı amaçlayan yaklaşımların tasarlanmasına yardımcı olmuştur. BB'li hangi hastaların iyileşme potansiyeline sahip olduğu hakkında temel sorular devam etse de, yeni farmakolojik ve elektrofizyolojik tedaviler bilincin yeniden ortaya çıkmasını teşvik etme potansiyeli göstermiştir (6).

Herhangi bir tek tedavinin tüm hastalar için etkili olması olası değildir. Bu nedenle uygun tedavi protokolü her hastanın terapötik yanıt potansiyelinin bireysel olarak değerlendirilmesi sonrasında belirlenmelidir.

Son gözlemler, bazı ajanların bilincin geri kazanılmasına katkıda bulunabilecek nörotransmitter-nörofonksiyonel ağlar üzerinde hareket edebileceğini

düşündürmektedir (13). Uyku/uyanıklık döngülerinde yer alan nörotransmitterler ve bunların etki mekanizmaları hakkında deneyimler göz önüne alındığında, bilinç bozukluklarında potansiyel iyileşmeyi sağlamak için çeşitli farmakolojik tedaviler kullanılabilir (5).

Kalıcı BB vakalarında bilinçte bir iyileşmeyi tetiklediği bildirilen ajanlar zıt farmakolojik profillere sahip iki ana gruba ayrılabilir: MSS depresanları ve MSS stimülanları (6). Sezgisel düzeyde beklenenin aksine, MSS depresanlarının uygulanması bazı hastalarda 'uyanma' ile ilişkilendirilmiştir (6).

Subakut-kronik BB'li hastalarda kullanılan farmakolojik ve non-farmakolojik ajanlar *tablo 2.2*'de özetlenmiştir. Amantadin ve transkraniyal doğru akım uyarımı üzerine yapılan iki çalışma, sınıf II kanıt sağlamıştır (5). BB olan hastalar için 2018 Amerikan uygulama kılavuzları (54), travmatik beyin hasarından 4-16 hafta sonra yalnızca TUS ve MBD olan hastalar için amantadin önermektedir. Diğer yaklaşımların olası terapötik etkilerini doğrulamak için hala büyük çift kör randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Tablo: 2.2** : Bilinç Bozukluklarında Tedavi (6)

<b>Farmakolojik</b>	
<b>SSS stimülanları</b>	Saf stimülanlar (Amfetamin) ve Metilfenidat Antidepresanlar (SSGİ/SNGİ/TSAD) Dopaminerjik ajanlar (Amantadin, levodopa, apomorfin, pramipeksol, bromokriptin)
<b>SSS Depresanları</b>	Baklofen Lamotrijin Zolpidem
<b>Diğer</b>	Dallı zincirli amino asitler Otolog aktive mononükleer immün hücre
<b>Non Farmakolojik</b>	Transkraniyal manyetik stimülasyon Transkraniyal doğru akım stimülasyonu Düşük yoğunluklu odaklanmış ultrason pulse Vagal sinir stimülasyonu Derin beyin stimülasyonu

### 2.5.1. Bilinç Bozukluklarında Farmakolojik Yaklaşımlar

#### MSS stimülanları:

##### Saf stimülanlar (Amfetamin) ve Metilfenidat

Amfetamin, sinaptik aralıkta dopamin seviyelerini artırarak etki gösteren, uyanıklığı ve odaklanmayı artıran, yorgunluk ve iştahı azaltan bir psikostimülan ilaçtır. Travmatik/iskemik beyin hasarında uyanıklığı arttırdığı ve motor iyileşmeyi kolaylaştırdığı görülmüştür (6). Metilfenidat, bu tür hastalarda uyarılmayı ve özellikle dikkati artırdığı bildirilen nonspesifik bir presinaptik katekolamin mimetiğidir (55).

##### Antidepresanlar

Noradrenerjik ve serotonerjik sistemler üzerinde ve dolayısıyla artan uyarılma yolları üzerinde etkili olan antidepresanların [seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ)/seçici nöradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ)] uyku-uyanıklık düzenlemesini etkileyebilmesi şaşırtıcı değildir. Sertralin bu alanda fayda sağlaması olası bir ilaç olarak belirtilmiştir. Ancak prospektif, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, sertralin uygulamasıyla hastalarda kaydadeğer bir gelişme gösterilememiştir (56). Trisiklik antidepresanların (TSAD) kullanılabilceğini savunan vaka raporları mevcuttur (6). Bu ilaçların doğrudan bilinç alanında ne ölçüde etki ettiklerini belirlemek için, BB'li hastalarda antidepresan kullanımına ilişkin sistematik çalışmalara ihtiyaç vardır.

##### Dopaminerjik Ajanlar

DA'nın uyarılma, duygudurum, motor kontrol, dil, biliş ve davranıştaki anahtar rolü göz önüne alındığında, BB olan hastaların tedavisinde dopaminerjik ajanların kullanım önerisi geniş çapta kabul görmektedir. Bu durumlarda rol oynayan üç DA bağımlı yol vardır: nigrostriatal yol, mezolimbik yol ve mezokortikal yol (6).

BB'de kullanılan dopaminerjik ajanlar; levodopa (57), pramipeksol, bromokriptin (58), apomorfin (59) ve amantadindir (13).

Levodopa, DA prekürsörü olarak presinaptik düzeyde etki eden bir ilaçtır. Parkinson hastalığı semptomlarını hafifletmek için kullanılır, ancak BB'li hasta gruplarında etkinliği üzerine yapılan çalışmalarda bilinç durumunda iyileşmeyi kolaylaştırdığı tespit edilmiştir (60,61). DA D2 reseptörlerinin selektif agonisti olan pramipeksol, parkinson hastalığı ve huzursuz bacak sendromu tedavisinde kullanılmasının yanı sıra TUS'li çocuk hasta grubunda iyileşmeye yardımcı bulunmuştur (62). TBH takiben TUS'de olan 5 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, post-sinaptik D2 reseptör agonisti olan bromokriptinin bu hastalarda uyarılma, uyanıklık ve bilişsel farkındalıkta artış sağladığı bildirilmiştir (63). Dopaminerjik agonist olan apomorfinin kullanıldığı vaka serisinde, subkutan apomorfin uygulamasının hastaların çoğunda bilinç artışıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (64). Amantadin tedavisi ve ayrıntılarından aşağıda bahsedilecektir.

### **Amantadin**

Amantadin, sinaptik yarıktaki DA konsantrasyonunu presinaptik salınımı kolaylaştırarak ve postsinaptik re-uptake'i bloke ederek arttıran bir nörohormonal modülatördür (9). Amantadin ayrıca bir NMDA reseptör antagonistidir (10). Amantadinin diğer dopaminerjik agonistlerden farklı olarak nörotrofik özelliklere sahip olduğu belirtilse de, klinik nörotrofi kanıtı saptanmamıştır (11).

Amantadinin olumlu nörodavranışsal etkileri uyarılma, dürtü ve dikkat işlevlerine aracılık eden DA bağımlı nigrostriatal, mezolimbik ve frontostriatal devrelerdeki gelişmiş nörotransmisyon aracılığıyla gelişir. Amantadin'in dopaminerjik devrelerde nörotransmisyonu iyileştirdiği hipotezini değerlendirmek için seri FDG-PET kullanan iki vaka çalışması, prefrontal kortikal metabolizma artışını ve striatal D2 DA-reseptör kullanılabilirliğinde anlamlı olmayan bir artış göstermiş ve bu önerilen etki mekanizmasını desteklemiştir (65,66).

Amantadin, subakut travmatik BB'li hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada bilincin iyileşmesini hızlandırma ile ilişkilendirilen tek tedavidir (1). Travmatik beyin hasarından 4-16 hafta sonra TUS veya MBD'de olan ve yatarak rehabilitasyon gören 184 hastanın dahil edildiği çok merkezli, prospektif, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma ile amantadinin etkinliği test edilmiştir (13). Bu

çalışmada hastalar, 4 hafta boyunca amantadin alan veya plasebo olmak üzere 2 gruba rastgele atanmış ve tedavi kesildikten sonraki 2 haftalık süreçte takip edilmiştir. Fonksiyonel iyileşme engellilik derecelendirme ölçeği (*disability rating scale/DRS*) ile değerlendirilmiştir. Yatan hasta rehabilitasyonu sırasındaki değişim hızına ilişkin kanıtlarla uyumlu olarak, her iki grupta da 4 haftalık süre boyunca iyileşme görülmüştür. Ancak, komutlara tutarlı yanıtlar, anlaşılır konuşma, güvenilir evet/hayır iletişimi ve fonksiyonel nesne kullanımı gibi davranışları etkileyen iyileşme oranı amantadin grubunda daha hızlı olmuş; ancak başlangıç ve 6. hafta (tedavinin kesilmesinden 2 hafta sonra) arasındaki DRS skorlarındaki genel iyileşme oranı iki grupta benzer saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları amantadin alan hastalarda iyileşmenin hızlandığını, tedavi sonlandırıldıktan sonra iyileşmede yavaşlama veya fonksiyon kaybı olduğunu öne süren diğer gözlemsel raporlarla uyumludur (67,68). Amantadin'in ciddi travmatik beyin hasarı olan hastalarda 200 mg ile 400 mg arasındaki dozlarda güvenle kullanılabileceği vurgulanmıştır.

Travmatik bilinç bozukluğuna sahip hastaları kapsayan iki randomize çalışmanın sonuçları, amantadinin etkili olduğunu göstermiştir (67,69). 1998'de, TUS ve MBD'den spontan iyileşme oranını belirlemek için tasarlanmış çok merkezli, gözlemsel bir pilot çalışmada hastalar DRS ile değerlendirilmiş olup amantadin alan hastaların, almayanlara göre yaralanmadan 16 hafta sonra daha iyi skorlar gösterdiği görülmüştür (70). Edinilmiş beyin hasarına sahip TUS'li hastalarda yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise amantadin tedavisinin etkin olmadığı yönünde gözlemler de mevcuttur (71).

Kronik anoksik bir MBD hastasında standart davranışsal değerlendirmeler ve seri PET kullanarak amantadinin etkisi test edilmiştir (66). Amantadin uygulamasından önce, bilateral dorsolateral prefrontal, temporo-pariyetal ve meziofrontal kortekslerde ve sağ sensorimotor alanlarda hipometabolizma gözlenmiştir. Amantadin sonrasında yapılan bağlantı analizinde bu kortikal ağların metabolik aktivitesinde artış gözlemlendiği ve normal aralığa yaklaştığı gösterilmiştir. İlk sonuçlar, amantadin'in YBÜ'de akut BBlı hastalarda iyi tolere edildiğini göstermektedir, ancak etkililik için kanıt bulunmamaktadır (67,72).

## Amantadin ve Elektroensefalografi Üzerine Etkisi

İstirahat EEG özelliklerinin, amantadin alan akut hipoksik olmayan-iskemik beyin hasarı olan hastalarda davranışsal iyileşmeden önce öngörülebilir bir seyir izlediği ve bilincin geri kazanılması için biyobelirteçler olarak hizmet edebileceği hipotezini temel alan yakın tarihli bir çalışma yapılmıştır (9). Bu çalışmada, çalışma kohortu komut takibi olmayan, amantadin başlangıcından önce ve sonra EEG monitörizasyonunda olan 44 hastadan oluşuyordu ve çalışmanın ana sonlanım ölçütü hastaneden taburcu edilmeden önce komut takibinin meydana gelmesiydi. EEG hiyerarşik bir ölçek ('ABCD' ölçeği) ve spektral güç yoğunluğu (*power spectral density*) kullanılarak analiz edilmiştir. 44 hastadan oluşan bu kohortta hastaların 30 (%68)'unda hastaneden taburcu olmadan önce BB'de düzelme izlendi. Amantadin başlamadan önce EEG'de uyku elemanlarının (uyku iğcikleri ve K-kompleksi) varlığı, bağımsız olarak komut takibinin geri kazanılmasıyla ilişkilendirildi. Amantadin başlamadan önce EEG'nin güç spektral yoğunluk analizi, komutu takiben düzelen hastalar için daha yüksek frontosentral gama ve beta frekansları ortaya çıkardı. Herhangi bir zamanda EEG'de uyku elemanlarının gözlenmesi ve amantadin başladıktan sonra posterior dominant ritmin (PDR) gelişimi komut takibinin düzelmesi ile ilişkilendirildi. Ancak PDR sıklığındaki artışlar, bilincin iyileşmesi ile ilişkili değildi. Bu bulgular; amantadin ile tedavi edilen akut beyin hasarı (ABH) hastalarında hastane içi komut takibinin iyileşmesinde EEG'nin umut verici bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Uyku yapıları ve daha yüksek frekanslı frontocentral güç (beta-gama spektrumu) gibi temel EEG bulguları, klinik uygulamada ve gelecekteki klinik çalışmalarda ABH'yi takiben hasta seçimine izin verebilir.

Amantadinin tedavi etkisinin doz bağımlı olduğu düşünülmektedir. Amantadinin uyarılma ve motor fonksiyonlar üzerindeki etkisi, dopaminerjik striatal ve frontostriatal devrelerin doza bağımlı doğrudan nöromodülasyonuna bağlı olabilir (73). Bu hipotez amantadinin klinik ve elektroensefalografik on-off etkisinin gözlemlendiği bir vaka raporu ile desteklenmiştir (73). Bu raporda EEG verileri de klinik gözlemlerle paralellik göstermektedir. Başlangıçta ve arınma dönemlerinde 7-8 Hz bir EEG zemin aktivitesi kaydedilirken, amantadin ile tedavi sırasında daha yüksek frekansta (10-11 Hz) baskın zemin alfa aktivitesinde bir artış gözlemlenmiştir. Bu rapor amantadinin yavaş EEG'leri hızlandırabileceği ve hatta normalleştirebileceğini düşündürmektedir

(73,74). Senil demansı olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada 19 hastanın hepsinin EEG'sinde, klinik değişikliklerden bağımsız olarak, oksipital alfa aktivitesinde frekans artışı ve bazen normale dönüş izlenmiştir. Tüm hastaların EEG'leri, amantadin tedavisi sırasında oksipital baskın frekansta (görsel analiz) 0,5 ila 3,0 Hz'lik bir artış sergilemiş ancak ilacın kesilmesiyle frekansta düşüş izlenmiştir (74).

TUS'li hastalarda amantadin tedavisi sırasında EEG'lerde delta aktivitelerinin önemli ölçüde azaldığı ve yerini alfa aktivitelerindeki artışa bıraktığı gözlenmiştir. (75). Parkinsonyen özellikleri olan organik mental sendromdan muzdarip bir hastanın EEG'sinde yaygın, yavaş ve senkronize bir aktivite gözlenmiş, amantadin uygulaması ile EEG normalleşmiş, kesilmesi ile ise desenkronize aktivite yeniden ortaya çıkmıştır (76). Bu EEG değişikliklerine hastaların klinik durumunda herhangi bir değişiklik eşlik etmemiştir. Bu da amantadin tedavisinin EEG üzerindeki pozitif etkisinin kliniğe yansımaya bileceğini düşündürmektedir. Bir çalışmada Creutzfeldt-Jakob hastalığı olan hastalarda periyodik deşarjlar ve yavaş dalga aktivitesi amantadin ile azalmış ve buna uyanklık ve bilinçte iyileşme eşlik etmiştir (77). Burada klinik iyileşme EEG'lerde yavaş aktivitede azalma ve alfa aktivitesinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

Amantadinin epileptik ve antiepileptik mekanizmaları açıklığa kavuşturulmamıştır; ancak bunlar DA-agonist özellikleriyle ilişkili olabilir (77,78). Çocukluk çağında dirençli epilepsi tedavisinde amantadinin yararları olduğunu iddia eden bazı raporlara rağmen, tonik-klonik, tonik ve atonik nöbetler de bildirilmiştir (78,79). Mevcut bulgular, amantadinin epileptik bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bir retrospektif çalışmanın sonuçları, amantadinin dirençli ESES "electrical status epilepticus in sleep" tedavisinde etkili olduğunu düşündürmektedir (80). Epilepsi öyküsü olan hastalar bu ilacı alırken yakından izlenmelidir (77).

Gelecekteki araştırmalar, amantadine yanıt veren hastaların patofizyolojik özelliklerini, en etkili dozajı, tedavi süresini, başlama zamanını ve travmatik olmayan beyin hasarı olan hastalarda amantadinin etkinliğini belirlemeye odaklanmalıdır. Tekrarlanabilir EEG ölçümleri ve hiyerarşik ABCD modeli, amantadin ile tedavi edilen akut BB'li hastalarda serebral kortikal fonksiyon değişikliklerini klinik değişikliklerden önce saptayabilir ve gelecekte tedavi etkilerini ölçmek için erken biyobelirteçler olarak hizmet edebilir (9).



### MSS Depresanları

Sedatif ilaç uygulanması sonrası iyileşme gösteren ve tedavi başlangıcından kısa bir süre sonra bilincin düzeldiği uzamış BB'li birkaç vaka bildirilmiştir. Bu vakalarda yer alan ilaçlar baklofen, lamotrijin ve zolpidemdir (6). Ancak; BB'nin heterojenliği ve komorbiditelerin karmaşıklığı göz önüne alındığında, elde edilen bu sonuçların BB'li tüm hastalarda genellenebilir olmadığı bilinmelidir.

Baklofen, GABA-B reseptör agonisti miyorelaksan bir ilaçtır. TUS'li bazı hastalarda spastisite nedeniyle uygulan intratekal baklofen, bilinçte dramatik bir iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Baklofenin hipertoni, disotonomik aşırı aktivite ve ağrı azaltıcı etkileri bilincin iyileşmesine katkı sağlıyor olabilir. Başka bir görüş, intratekal baklofenin BOS ile beyne küçük miktarda taşınabileceği ve bu düşük baklofen konsantrasyonlarının nörotransmisyonu modüle edebileceğidir (6).

Epilepsi ve bipolar bozukluğun tedavisinde kullanılan lamotrijinin BB'li hastalardaki fonksiyonel iyileşmeden sorumlu olan kesin mekanizması net değildir. Bir çalışmada travma sonrası ciddi beyin hasarına sahip olup lamotrijine başlayan hastaların bilinç ve bilişsel işlevlerde belirgin iyileşme gösterdikleri ve beklenenden daha kısa sürede hastaneden taburcu edildikleri gösterilmiştir (81).

Zolpidem, subakut-kronik BB'li hastaların yaklaşık %5'inde paradoksal uyandırma etkisi olan GABA-erjik, non-benzodiazepin sedatif-hipnotik bir ajandır (82). Düşük dozları sedatif ve anksiyolitik etkiye sahipken, daha yüksek dozlar antikönvülzan ve miyorelaksan özelliğe sahiptir (6). Uyku-uyanıklık döngülerini düzenlemek veya BB'li hastalarda huzursuzluğu azaltmak için reçete edilebilir. Uyandırıcı etkilerinden sorumlu mekanizmanın beyinde değişen glutamat ve GABA nörotransmisyon seviyeleriyle ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. TUS ve MBD'de fonksiyonel iyileşme sağlayabildiğini gösteren vaka raporları mevcuttur (83).

Transmitter bağımlı olmayan terapötik müdahaleler de bulunmaktadır. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışma, dallı zincirli amino asitler ile kısa süreli beslenme desteğinin, TBH takiben TUS veya MBD'deki hastalarda iyileşmeye yardımcı olabileceğini göstermiştir (84). Bir vaka raporunda, otolog aktive mononükleer immün hücrelerin 8 ay boyunca haftada bir enjeksiyonlarının TUS'de olan yaşlı bir hastada dramatik iyileşmeyi sağladığı gösterilmiştir (85).

### **2.5.2 Bilinç Bozukluklarında Non-Farmakolojik Yaklaşımlar**

Subakut-kronik BB tedavisinde test edilen elektrofizyolojik müdahaleler arasında, transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), transkraniyal doğru akım stimülasyonu, düşük yoğunluklu odaklanmış ultrason pulse tedavisi, vagal sinir stimülasyonu ve derin beyin stimülasyonu yer almaktadır (5). Stimülasyon programları gibi çeşitli ek farmakolojik olmayan tedaviler de test edilmektedir (1). Motor temelli terapi, işitsel stimülasyon eğitimi, müzik terapisi ve multisensoryal (işitsel, görsel, dokunsal, koku alma ve tat alma uyaranlarını içeren) stimülasyon programları bunlardan bazılarıdır (5).

## **2.6. Bilinç Bozukluklarında Elektrofizyoloji**

YBÜ'deki hastalarda korunmuş beyin ağlarını tespit etmek, prognozu öngörmek ve tedaviyi yönlendirmek için klinik muayene ve nörogörüntülemeyi tamamlayıcı olarak çok sayıda elektrofizyolojik teknik kullanılmaktadır. EEG'nin BB'li hastaların tanı ve prognozundaki rolü, Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonu uzman grubu görüşü ile vurgulanmış ve uzun süreli BB'si olan hastalarda entegre nörofizyolojik değerlendirme planlaması önerilmiştir. Bu plan standart EEG ve somatosensoryel uyarılmış potansiyeller dahil geleneksel nörofizyolojik tetkiklerden kantitatif EEG ve TMS-EEG dahil olmak üzere daha karmaşık tetkiklere doğru adım adım ilerlemeyi önermektedir (14).

### **2.6.1. Bilinç Bozukluklarında Elektroensefalografi**

EEG beynin spontan elektriksel aktivitesinin elektrodlar aracılığı ile kaydedildiği noninvazif inceleme yöntemidir. Bu inceleme beynin yapısal özelliklerinden çok o anki fonksiyonel durumunu yansıtır. Epilepsi tanısının konulması, epilepsi tanısı almış hastaların sınıflaması, uygun tedavi seçimi ve prognozun belirlenmesinde ve hastalığın seyrinin takibinde kullanılan en değerli inceleme yöntemidir. Konvulzif ya da nonkonvülzif status epileptikus (NKSE), yavaş virüs hastalıkları, viral ve metabolik ensefalopati tabloları, uyku bozukluklarının ve beyin ölümünün değerlendirilmesinde de kullanılır (86-91).

Rutin bir EEG çekimi yaklaşık 30 dakika süre ile yapılır. EEG temelde korteksteki post-sinaptik potansiyelleri kaydeder. Bu potansiyeller saçlı deriden gümüş klorür ya da altın kaplamalı metal elektrodlar ile kaydedilir. Çekim öncesinde elektrodlar, uluslararası 10-20 sistemine göre uygun maddelerle (kil ya da kollodion gibi) saçlı deriye yapıştırılır ya da şapka şeklinde bir başlıkla saçlı deriye tutturulur. İletkenlik uygun jellerle sağlanır. Farklı elektrot çiftlerinin oluşturduğu kanallarla istenen montajlarda çekim ve değerlendirme yapılır. Günümüzdeki dijital EEG cihazlarında kayıtlar monitörden izlenebilmekte, kayıt yapılan montajdan sonra diğer montajlara geçilebilmekte, amplitüd ve diğer parametrelerin her olgu için ve her bulgu için yeniden ayarlanması mümkün olabilmektedir (86-91).

EEG çeşitli frekanslarda ve amplitüdlere potansiyeller gösterir. Temel aktivite yaşa göre değişmekle birlikte normal bir erişkinde uyanık ve gözler kapalıyken paryetooksipital bölgelerde 8-13 Hz frekansında bir aktivite görülür. Bu aktivite alfa aktivitesi olarak isimlendirilir. Beta aktivitesi 13-30 Hz frekansında frontal ve santral bölgelerde belirgin olan bir ritimdir. EEG'de rastlanabilecek patolojik bulgular nonspesifik yavaş dalgalar ve epileptiform aktivite olarak iki ana gruba ayrılır. Yavaş dalga aktivitesi teta (4-8 Hz) ve delta (<4 Hz) olarak gruplanır. Görülen yavaş dalganın lokalizasyonu önemlidir. Sıklığı, amplitüdü ve varsa ilişkili olduğu diğer faktörler kaydedilir (86-91).

Normal uyku sırasında EEG'de farklı dönemler izlenir. Birinci dönem (N1) uyku-uyanıklık arası geçiş dönemidir, alfa ritmi kaybolurken yerini düşük voltajlı yavaş aktivitelere bırakır, ardından verteks bölgesinde yüksek amplitüdü keskin dalgalar belirir. İkinci dönemin (N2) işareti frontosantral yerleşim gösteren 12–14 Hz sinüzoidal yapıda uyku içcikleri ve K-kompleksleridir. Daha derin uyku (N3) yavaş dalga uykusu olarak anılır ve yüksek amplitüdü, yaygın ve düzensiz yavaş dalgalarından oluşur. REM (*rapid eye movement*) dönemi ise düşük voltajlı, değişken frekanslı bir aktivitedir; rüyaların görüldüğü, hızlı göz hareketlerinin ve kaslarda atoninin kaydedildiği dönemdir (90,91).

Rutin EEG çekimi dışında sık olarak uyku EEG'si , uzun süreli EEG, uyku deprivasyonlu EEG gibi epilepsi odağını tetiklemeyi amaçlayan, temelde aynı ama bazı süre ve durum farklılıkları olan incelemeler planlanabilir. Dijital EEG'lerin kullanımının artması ile geliştirilen devamlı video

EEG monitorizasyon incelemesinde hastanın görüntüsü ve EEG eş zamanlı olarak kaydedilmekte ve bulgular çok daha detaylı bir şekilde karşılaştırmalı olarak incelenebilmektedir (86-91).

EEG, portatif ve yatak başında uygulanabilirliği kolay olma avantajına sahiptir, bu nedenle BB'li hastalarda bilincin dinamik iyileşmesini izlemek için uygundur. BB'li hastalar için halen belirgin olarak etkili bir tedavi stratejisi olmadığından farklı tedavi yaklaşımlarının etkinliğini test etme fırsatı sunar. EEG çalışmalarının, BB hastalarında medikolegal karar vermede önemli etkileri vardır. Ancak, EEG ölçümlerinin ve analizlerinin çeşitliliği ve karmaşıklığı, pratik ve yaygın olarak uygulanabilir bir araç olma yolunda engeller yaratmaktadır (92). Cevaplanması gereken önemli bir soru çok sayıda EEG ölçümünden hangisi en iyisidir? Tanısal doğrulukta veya sonucun tahmininde çeşitli EEG ölçümlerinin faydasını test etmek için nispeten büyük BB hasta grupları kullanılarak bazı karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır (92).

Dinlenim ve stimulusa dayalı EEG yaklaşımları kullanılarak subakut-kronik BB'nin elektrofizyolojik biyobelirteçlerinin geliştirilmesinde büyük ilerleme kaydedilmiştir. EEG analizleri görsel olarak yapılabileceği gibi kantitatif yöntemler de bu amaçla kullanılabilir (93, 94)

### **Bilinç Bozukluklarında Elektroensefalografi Görsel Analizi**

EEG'nin görsel analizi, uyanıklık ve bilinç ile ilgili talamokortikal bağlantıların bütünlüğünün araştırılmasına izin verir (93). Yapılan çalışmaların çoğu, BB'de EEG'nin tanısal değerine değil, prognostik değerine odaklanmıştır (29,94,95). Koma sonrası BB olan hastalarda standart EEG rutin olarak yapılırsa da prognostik değeri halen tartışmalıdır.

Bazı spesifik EEG paternleri (jeneralize supresyon, burst supresyon, jeneralize epileptiform aktivite, alfa/teta koma gibi) her zaman olmamakla birlikte kötü sonlanımla ilişkilidir (95). BB'li hastalarda spesifik EEG paternlerini değerlendirmek yerine, görsel muayene ile kolaylıkla değerlendirilebilen standart EEG tanımlayıcılarının (yani amplitüd, frekans ve reaktivite) kullanılması daha faydalı olabilir (96). Çünkü hasta tek bir kayıt içerisinde birkaç farklı EEG paterni sergileyebilir, ancak arka plan amplitüdü (normal/suprese), baskın frekans bandı

(delta/teta/alfa) ve reaktivite gibi veriler hemen hemen tüm EEG kayıtlarından kolayca elde edilebilir (96). EEG amplitüdü, frekansı ve reaktivitesi, ciddi bilinç bozukluğu olan hastalarda klinik sonlanımla ilişkilidir (29).

EEG amplitüdü genel beyin fonksiyonunun güvenilir bir belirteçidir (29). 20 uV'nin altındaki EEG amplitüdünün azalması, her zaman olmasa da, genellikle komada olan hastalarda kötü sonuçlara işaret etmektedir (97,98).

BB olan hastalarda farkındalık bozukluğu delta, teta ve yavaş alfa frekansları ile, hızlı alfa frekansları ise bilinçle ilişkilendirilmiştir (99). Alfa frekans bantlarının azalması, teta ve delta frekans bantlarındaki artışlar, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (29,100).

Reaktivitenin, duysal uyaranlara veya bilişsel görevlere verilen nöronal yanıtı yansıttığı düşünülmektedir (101). İşitsel veya ağrılı uyarılara karşı EEG reaktivitesi, BB olan hastalarda olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (102,103). Göz açmaya karşı reaktiviteyi değerlendiren başka bir çalışmada bilinç seviyelerinde 3 ay sonra düzelme izlenen hastaların daha yüksek bir yüzdesinde EEG reaktivitesi gözlenmiştir (29).

BB'li hastalarda EEG'nin görsel analizinde amplitüd, frekans ve reaktivitenin tek başına değerlendirilmesi prognoz tayininde fikir verse de tüm hastalara genellenemez. Bu nedenle birkaç araştırmacı AFR (amplitüd-frekans-reaktivite) skorunu geliştirilmiştir (29). AFR skoru 3 (düşük amplitüd, delta frekansı ve reaktivite yok) ile 7 (normal amplitüd, alfa frekansı ve mevcut reaktivite) puan arasında değişmektedir. AFR skorları 3-4 olan hastalar 3 ayda CRS-R skorları açısından daha kötü, 6-7 puanları olanlar ise daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (29).

Çalışmalar, süreklilik ve evre N2 uykuya geçişlerinin varlığın gibi görsel EEG özelliklerinin TBH sonrası olumlu bir sonuçla ilişkili olduğunu göstermiştir (104). Uyku/uyanıklık döngülerinin varlığı, uyku içcikleri ve yavaş dalga salınımları gibi karakteristik uyku EEG paternleri sağlıklı kişilerde genellikle bulunur (105). Ancak bu EEG paternleri BB'li hastalarda azalır veya kaybolur (92). TUS'li hastalarda uyku EEG paternlerinin korunup korunmadığı halen devam eden bir tartışma konusudur. Birkaç çalışma, TUS hastalarının EEG'de korunmuş uyku paterni sergileyebileceğini öne sürmüştür (92,106). Yavaş dalga uyku özellikleri, CRS-R skoru ile önemli ölçüde ilişkili olup bilinçli hastalar (MBD ve LIS) ile TUS arasında ayırım yapabilir (92,107). BB hastalarında uyku içcikleri ve K-komplekslerinin sayısının bilincin düzelmesiyle

arttığı gösterilmiştir (92). Ayrıca, organize uyku elemanlarının ortaya çıkması, olumlu bir sonuç ile ilişkilidir (30,108).

Bir hastada zaman içinde EEG'lerde meydana gelen varyasyonların önemi belirsizdir. İyi organize edilmiş bir EEG arka planı ve duyuşsal stimülyasyona EEG reaktivitesi dahil olmak üzere çoklu EEG özellikleri, bilincin davranışsal değerlendirmelerinin sonuçlarıyla koreledir. Bu EEG özellikleri, fMRG ve FDG-PET verileriyle desteklenmiş olup korunmuş talamokortikal bütünlüğü gösterir ve yeniden ortaya çıkması, bilincin iyileşmesi ile ilişkilidir (109,110).

73 hastanın dahil edildiği bir çalışmada TUS'yi 'MBD +' ve 'MBD -' ile ayırt etmede standart EEG özellikleri, EEG özelliklerinin CRS-R skorları ve BB etiyojisi ile ilişkisi değerlendirildi (28). EEG anormallikleri TUS'de 'MBD +' ve 'MBD -'den ve anoksik etiyojide diğer etiyojilerden daha şiddetliydi. Normal/hafif anormal arka plan aktivitesine sahip 'MBD +' hastaları, orta/şiddetli EEG anormallikleri olan hastalara göre CRS-R'de daha yüksek puanlara sahipti. Fotik stimülyasyon ve akustik uyarılara reaktivite, 'MBD +' ve 'MBD -'de TUS'li hastalara göre daha sıktı. Aksine ağrılı ve dokunsal uyarılara EEG reaktivitesi, MBD ve TUS hastalarında farklılık göstermedi. Bu sonuçlar EEG özelliklerinin TUS ve 'MBD +' veya 'MBD -' hastaları arasında farklılık gösterdiği ve 'MBD +' hastalarında talamokortikal bağlantıların göreceli olarak korunduğuna dair kanıt sağlayabileceği görüşünü destekledi.

Persistan vejetatif durumdaki hastalarda EEG bulgularının değişken olduğu, spesifik olmadığı ve bu nedenle TUS ile diğer bilinç değişikliği durumlarını ayırt etmede hiçbir değeri olmadığı öne sürülmüştür (111). Çoğu çalışma LİS'de korunmuş bir EEG reaktivitesinin bu klinik tablonun önemli bir özelliği olduğunu vurgulasa da LİS tanısı için korunmuş reaktivitenin gerekli olmadığını iddia eden ve bunu destekleyen raporlar da mevcuttur (35,36).

### **Bilinç Bozukluklarında Elektroensefalografinin Kantitatif Analizi**

Amerikan Nöroloji Akademisi ve Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneği, kantitatif EEG'yi 'Belirli dalga formu bileşenlerini vurgulamak, EEG'yi ilgili bilgileri açıklayan bir biçime dönüştürmek, sayısal sonuçları EEG verileriyle ilişkilendirmek amacıyla dijital olarak kaydedilmiş EEG'nin matematiksel olarak işlenmesi' olarak

tanımlar (94). Kantitatif EEG skalp üzerinden alınan beyin elektriksel aktivite kaydının analiziyle farklı frekanstaki dalgaların beyin üzerindeki dağılımını göstererek beynin çalışması hakkında dolaylı bilgiler sağlayan bir tekniktir. FDG-PET ve fMRG'nin aksine non-invaziv, daha ucuz, yaygın olarak uygulanabilir ve hasta başı yapılabilen bir analizdir (94).

### **Dinlenme Durum EEG analizi**

Dinlenme durumu EEG, kişinin herhangi bir görevi yerine getirmesinin gerekmediği ve kişiye herhangi bir uyarının sunulmadığı kolay uygulanabilir bir ölçümdür. Bu nedenle BB'li hastalar için idealdir (30). Dinlenme EEG'si beyin konnektivitesi hakkında bilgi sağlamak için akademik ortamda sıklıkla kullanılmakta olup EEG tabanlı konnektivite ölçümleri, subakut-kronik BB'li hastalarda MRG konnektivite ölçümleri ve davranışsal test puanları ile korele bulunmuştur (112). Spektral güç, fonksiyonel konnektivite, dinamik fonksiyonel konnektivite, grafik teorisi, mikro durumlar ve non-lineer ölçümler kullanılabilir.

### **Spektral güç (power) analizi**

Spektral güç analizi, sinyal gücünün frekans içeriğini veya frekans değerleri üzerindeki dağılımını gösteren, iyi tanımlanmış standart bir kantitatif EEG yöntemidir (30). Bu frekans bantlarının gücü, BB hastalarında anormal olup heterojenite göstermektedir (92). Birden fazla frekans bandında spektral güce dayalı nicel indeksler BB'li hastaların kategorizasyonu, prognoz tayini ve tedavi yanıtını öngörmede yardımcı olabilir (92).

Spontan EEG osilasyonları genellikle birkaç frekans bandına ayrılabilir: delta (1,5–3,5 Hz), teta (3,5–7,5 Hz), alfa (7,5–12,5 Hz), beta (12,5–30 Hz) ve gama (> 30 Hz) (113,114). Bazı durumlarda bu bantlar alt bantlara bölünür. Çeşitli çalışmalarda yazarlar farklı frekans sınır ve aralıkları kullanmaktadır (30). TUS, MBD ve şiddetli kognitif bozukluğa sahip hastaları ayırt etmek için en önemli olan frekans bantları alfa, delta ve teta gibi görünmektedir (94).

Alfa aktivitesi, bilinç düzeyiyle önemli ölçüde ilişkilidir. Artmış delta ve suprese alfa aktiviteleri, düşük bilinç seviyesinin belirteçleri olmuştur (115). TUS hastalarının yaklaşık %80'inde spektral güce delta bandı hakimdir (116). TUS ve MBD

hastaları sağlıklı kontrollere göre, TUS'li hastalar MBD'li hastalara kıyasla teta bant gücünde artış göstermektedir (117,118,119). Ayrıca; TUS'li hastalar, MBD'li hastalar ile karşılaştırıldığında delta gücünde artış, alfa gücünde azalma gösterilmiştir (92,120). Ayrıca alfa gücünün zamanla artışı, bilinçte iyileşme ile ilişkilidir (92,121). Yavaş dalga (delta ve teta frekans bantları) aktivitesinin hızlı dalga (alfa ve beta frekans bantları) aktivitesine yüzde güç oranı olarak tanımlanan güç oranı indeksi TUS'de MBD hastalarına kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmış ve MBD'de bölgesel glukoz metabolizması ile yakın ilişki göstermiştir (122).

Yüksek frekans bantları (beta ve gama) BB'lilerde daha az sıklıkla çalışılmıştır (92). MBD ve TUS'li hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada MBD'lilerde anlamlı derecede yüksek düşük beta (12–17.75 Hz) gücü bulunmuş (119), ancak başka bir çalışmada tüm beta bandı değerlendirildiğinde ayırım yapmadığı belirtilmiştir (123). Başka bir çalışmada ise TUS ve MBD hastaları arasında beta ve gama bant gücünde hiçbir fark gösterilmemiştir (116). Paryetal bölgelerde artan teta ve alfa frekansı güç bantlarının, TUS'yi TUS olmayanlardan ayırt ettiği öne sürülmüştür (124). Teta, beta ve gama frekans bant gücünün TUS'yi MBD'den ayırmadığı gösterilmiştir (116).

Güç oranı (8 Hz'nin altı ve üstü) ile CRS-R skoru arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (117). Delta ve alfa bantlarının güçlerinin CRS-R skorları ile korele olduğu gösterilmiş, artan CRS-R değerleri ile alfa güç artışı ve delta güç düşüşünün ilişkisi açıklanmıştır (116). TUS'den iyileşen hastalar, iyileşmeyenlere göre daha yüksek oranda normalize edilmiş teta gücü gösterme eğilimindedir (92). Kombinasyon halinde veya tek başına daha yüksek yavaş teta ve delta salınımlarının olasılığı kötü sonlanımla ilişkiliyken daha yüksek alfa ve hızlı teta salınımları iyi sonlanımla ilişkilendirilmiştir (30).

Babiloni ve ark. (125), LİS hastalarına karşı sağlıklı kontrolleri değerlendirmiş, LİS grubunda alfa gücünün daha düşük, delta gücünün ise daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Rossi Sebastiano ve ark. (115) mutlak toplam gücün etioloji ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Anoksik hastalarda daha düşük mutlak toplam güç bulunurken travmatik ve vasküler etiolojiler arasında mutlak toplam güç fark göstermemiştir.



Spektral güç analizi tedavi yanıtını değerlendirmede de kullanılmıştır. BB'de zolpidemin etkinliğinin spektral güç analizi ile değerlendirildiği bir çalışmada davranışsal aktivasyon, 6-10 Hz gücün zayıflaması ve 15-30 Hz gücün artışı ile ilişkilendirilmiştir (126). Transkraniyal doğru akım stimülasyonu, sağlıklı hastalar ve MBD'lilerde teta/gama gücünü arttırırken TUS'lilerde değişiklik izlenmemiştir (127). Trankraniyal alterne akım stimülasyonu, tüm sağlıklı kontroller, MBD'liler ve bazı TUS'lilerde teta ve gama salınımlarını arttırmış ve frontoparyetal ağlar içinde bağlantı modellerini güçlendirmiştir (92). Spinal kord stimülasyonu sonrası gama gücünde artış gösterilmiştir (92).

EEG güç spektrumu beyin subkortikal hasarı ile ilişkili bulunmuştur. Bilateral talamus ve globus pallidus atrofi durumunda beta/delta nispi güç oranı daha düşük saptanmıştır. Beyin sapı, sol globus pallidus ve sağ kaudatta yaygın atrofi durumunda güç spektrumu total dansite daha düşük bulunmuştur (128).

### **ABCD modeli**

'ABCD' modeli, EEG güç spektrogramlarını talamokortikal deafferentasyon derecesi ile ilişkili olan hiyerarşik bir ölçek boyunca sınıflandırır (9). İyileşme sırasında işlevsel 'reafferentasyon' meydana geldiğinde, neokortikal nöronlar daha fazla depolarize olur, bu da EEG'de yansıtılan nöronal ateşleme modellerinde değişikliklere neden olur (129).

EEG'nin genel frekans içeriği, EEG sinyali içindeki farklı frekanslardaki salınımların katkısını indeksleyen güç spektrumu ile gösterilir. 'ABCD' modeli olarak bilinen bir nöronal iyileşme modeli, EEG güç spektrumundaki bu sıralı değişiklikleri, talamokortikal deafferentasyonun ciddiyetini yansıttığı varsayılan dört kategoride düzenler (9).

ABCD modelindeki ilk kategori olan 'A', neokortikal nöronların belirgin membran hiperpolarizasyonuna sahip olduğu tam bir kortikotalamik bütünlük kaybını temsil eder (9,38,109). Sağlıklı intakt serebral kortekste, normal EEG güç spektrumunun alfa frekans (8-13 Hz) ve daha yüksek frekans pikleriyle restorasyonu, normal neokortikal nöronal ateşleme paternleri veya 'D-tipi' dinamiklerle ilişkilidir (130). D tipi spektrum normal kortikotalamik bütünlüğü temsil eder (9).

Şiddetli hipoksik-iskemik ensefalopatiden kaynaklanan kronik TUS'li bazı hastalar A tipi bir güç spektrumu gösterir. TUS veya MBD'den konfüzyonel duruma veya daha yüksek bilişsel işlev seviyelerine iyileşme, tipik olarak D-tipi dinamiklerin restorasyonu ile ilişkilidir (9,38,109).

### **Mikrodurum analizi**

Beynin işlevsel durumu bir bütündür ve mikro durum analizi, beynin farklı durumlarını tespit edebilir, bu da BB'li hastaların tanısı için benzersiz bir bakış açısı sağlar (131). Farklı beyin aktivitelerindeki anormallikleri ve bunların özelliklerini (sıklık ve süre dahil) yansıtan spesifik mikro durumların varlığı, farklı nöropsikiyatrik ve nörolojik hastalıklar için ölçülebilir karakteristik durum belirteçleri olarak kabul edilebilir (132).

Dört sınıf standart EEG mikro durum haritası, her yaştan sağlıklı denek üzerinde yapılan çok sayıda çalışmada incelenmiştir(131). Mikrodurum A, işitsel ağ ile yakından ilişkili olan bir ağ olarak tanımlanmıştır. Bilateral süperior ve orta temporal girus, sol orta frontal girus bölgeleri fonksiyonel olarak bağlanabilirlik göstermektedir (133). Görsel ağ ile ilişkilendirilmiş bir ağ olan Mikrodurum B, bilateral oksipital alanlar ve ilişkili subkortikal yapılar ile fonksiyonel olarak bağlanabilirlik göstermektedir (133). Mikrodurum C, belirginlik '*saliency*' ağı ile ilişkilendirilmiş olup bilateral inferior frontal korteks, dorsal anterior singulat korteks, sağ insuler alan, sağ amigdala ile fonksiyonel olarak bağlanabilirlik göstermektedir (133,134). Mikrodurum D, dikkat ağı ile ilişkilendirilmiştir. Sağ frontoparyetal lobları kapsayan alanlar Mikrodurum D'de fonksiyonel bağlanabilirlik göstermektedir (134).

Mikro durum C ve D parametrelerinin dinamik değişiklikleri, BB'li hastalar için yardımcı tanı kriterlerinden biri olarak kullanılabilirliğine inanılmakta ve bilincin iyileşme sürecine karşılık gelmektedir (132). CRS-R puanlarının iyileşmesi ile, mikro durum C'nin azaldığı ve mikro durum D'nin arttığı gösterilmiştir (132). Alfa frekans bandında mikro durum D'de harcanan zamanın yüzdesi, TUS ve MBD'yi sınıflandırmada kullanılan en iyi ölçüt olarak belirtilmiştir (92,121).

### **Fonksiyonel Konnektivite**

Fonksiyonel konnektivite, iki farklı beyin bölgesinin 'nöral' aktivitelerinin birbiriyle olan ilişkisini tanımlar (30). Fonksiyonel konnektiviteyi değerlendirmek için birçok farklı analiz yöntemi mevcuttur. Statik ve dinamik yaklaşımlarla analiz edilebilir. Daha iyi bir bilinç durumuna sahip olan BB hastaları, beyin bölgeleri arasında daha güçlü fonksiyonel bağlantı gösterme eğilimindedir (135). Bilinç iyileşmesi olan hastaların kortikal fonksiyonel bağlantılarının sayısı ve yoğunluğu, iyileşmemiş hastalardan daha yüksektir (136).

Teta, alfa ve gama bantlarında ölçülen bağlantı, bilinç düzeylerini ayırt etmede öneme sahiptir. Delta ve alfa bantlarındaki '*symbolic transfer entropy*' önemli bir prognostik etkiye sahiptir. MBD ve TUS'li hastalar özellikle frontotemporal, frontosentral ve sentroparyetookspital bölgelerde önemli ölçüde anormal bağlantı dinamikleri gösterir. MBD'li hastalar, TUS'li hastalara kıyasla alfa ve beta bantlarında daha yüksek bağlantıya sahiptir (30,92).

MBD, TUS'ye kıyasla alfa bandında daha yüksek '*phase lag index*' ve frontal ve posterior bölgeler arasında hayali bağlantısalığa sahiptir (92).

Transkraniyal doğru akım uyarımı, transkraniyal alternan akım uyarımı, spinal kord stimülasyonu ve zolpidem gibi bazı tedaviler, BB hastalarında konnektivite özelliklerini değiştirebilir (92).

### **Non-lineer algoritmalar**

Beyin aktivite dinamiğinde bozukluk, BB'ye yol açan ana özelliklerden biridir. Beyin aktivitesi dinamiklerinin modüle edilip edilemeyeceğini, bilinç durumunu ve bilincin iyileşme sürecini değerlendirmeye yardımcı olup olamayacağını araştıran az sayıda çalışma vardır (137). Ortaya çıkan kanıtlar güç, frekans, elektrotlar arasındaki korelasyon ve EEG kompleksitesi gibi dinlenim EEG sinyalinin uzamsal ve zamansal özelliklerinin nicel analizi ile bilincin geri kazanılmasının tespiti ve tahmininin geliştirilebileceğini göstermektedir (92).

*Approximate entropy (ApEn)* bilinçle ilgili EEG kompleksitesini belirlemede sıklıkla kullanılan doğrusal olmayan indekslerden biridir. MBD'yi TUS'den ayırt etmede etkilidir (92). TUS hastalarının *ApEn* değerleri sağlıklı kontrollerden

genellikle daha düşüktür. En düşük *ApEn* değerlerine sahip hastaların çoğu, 6 aylık takipte TUS'de kalır veya ölürken, daha yüksek *ApEn* değerleri olan hastalar kısmi veya tama yakın iyileşme gösterir (138).

*Permütasyon entropisi*, BB hastalarının farklı bilinç durumlarının sınıflandırılmasında 20'den fazla potansiyel biyobelirteç arasında en üst sıralarda yer almaktadır (139). Delta ve teta bantlarındaki *permütasyon entropisi*, BB hastalarının sonucunu tahmin etmede prognostik bir indeks olarak *ApEn*'den daha iyi performans gösterir (121).

*Lempel-Ziv kompleksitesi* ve *Kolmogorov-Chaitin kompleksitesi* BB'li hastaların kategorizasyonu ve prognoz tahmininde yol gösterici olabilir (92,30). TUS hastaları, MBD'li ve tam bilinçli hastalara göre daha düşük spektral entropi değerlerine sahiptir (123).

*State entropy*, *reaction entropy* ve *bispectral index (BSI)* TUS'yi MBD'den ayırt etmede de etkilidir (140). *BSI*, diğer parametrelerle karşılaştırıldığında davranışsal ölçeklerle yüksek korelasyona sahiptir (140).

### **Transkraniyal Manyetik Stimülasyon-Elektroensefalografi (TMS-EEG)**

TMS-EEG motor yolların bütünlüğünü ve hastanın aktif katılımını gerektirmediğinden BB'li hastaların tanısında en umut verici tekniklerden biri olarak kabul edilmektedir (92). TMS-EEG özelliklerinin insan bilinci ile ilişkisi uyku ve anestezi araştırmalarından yola çıkılarak kurulmuştur. '*Perturbational complexity index (PCI)*' insan bilincinin anahtar nörofizyolojik temellerinden biri olarak kabul edilen korteksin bilgi entegrasyon yeteneğini yansıtır. *PCI*, BB hastalarının yönetiminde yüksek potansiyel değeri olan bir tanı, izleme ve prognostik biyobelirteçtir (92). *PCI* aralıkları TUS, MBD ve sağlıklı bireyleri güvenilir bir şekilde sınıflandırır (131).

### **2.6.2 Bilinç Bozukluklarında İşitsel ve Görsel Uyarılmış Potansiyeller**

Somatosensoriyel, işitsel veya görsel uyarımı takip eden elektrofizyolojik kayıtlar, subakut-kronik BB'li hastalarda uzun süredir araştırılmaktadır. BB

çalışmaları, stimülasyondan >100 ms sonra meydana gelen P300 dalgasına veya N400 dalgasına odaklanmıştır (141). İlk kanıtlar, P300 dalgası gibi geç uyarılmış potansiyellerin varlığının, subakut-kronik BB'si olan hastalarda iyileşmeyi öngörebileceğini öne sürmüştür (141). Farklı hasta gruplarında (TUS veya MBD) P300'de orta düzeyde farklılıklar bildirmiştir (30,142). P300 BB'de prognostik değer gösterir. Bununla birlikte, P300'ün olmaması, hastaların olası iyileşmesini dışlamaz (92). N100 bileşenlerinin sıklığı, daha düşük bir engellilik seviyesi ile ilişkilidir. N100, MBD'de TUS hastalarına göre daha sık bulunmuştur (30).

BB hastalarında N400'ün sonuçla ilişkisi dikkat çekicidir. Korunmuş N400 hastalarda iletişim yeteneklerinin geri kazanılması ile anlamlı bir ilişki içerisinde (143). Flaş görsel uyarılmış potansiyel (VEP), denekler hareketli topları veya nesnelere gözlemlendiğinde üretilir. Bilinçli hastalarla karşılaştırıldığında, BB'li hastalarda VEP amplitüdü daha küçüktür ve latansı daha uzundur. Başlangıç VEP latanslarında uzama, uzun vadeli prognozu öngörmede (3 yıla kadar) önemli değere sahiptir (144). BB'li hastalarda görsel '*visuomotor integration (VMI)*' ve görsel P300 modelleri değerlendirilebilir. MBD'li hastalar korunmuş VMI ve P300 paternleri sergilerken, neredeyse tüm TUS'li hastalarda anlamlı VMI gösterilememiştir (145).

BB'li hastalarda uyarılara verilen beyin tepkilerinin araştırılmasını sağlayan bir başka elektrofizyolojik ölçüm, '*mismatch negativity (MMN)*'dir (146). Bazı BB hastalarında işitsel stimülasyon ile MMN, geç pozitif bileşenler ve '*lateralized readiness potential*' gibi başka kortikal tepkiler de kullanılabilir (92). *Mismatch negativity* varlığının, travmatik ve travmatik olmayan etiyolojilerin subakut-kronik BB'si olan hastalarda TUS'den MBD'ye geçiş dahil olmak üzere klinik iyileşmeyi öngördüğü gösterilmiştir (1).

## 2.7. Bilinç Bozukluklarında Nörogörüntüleme

Beyin görüntüleme, BB'nin değerlendirilmesinde önemli bir bileşendir. Akut BB'de beyin bilgisayarlı tomografi (BT) kolay erişilebilir olup hızlı veri alınmasına olanak sağlar ve en yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir (147). Beyin BT bulguları akut BB'li bazı hastalarda erken mortaliteyi tahmin etmede faydalı olabilir. Travmatik aksonal yaralanma ve HİE dahil komaya neden olan birçok olası patolojiyi saptamak için sınırlı bir duyarlılığa sahiptir (147). BT ile karşılaştırıldığında MRG,

özellikle komaya neden olabilecek beyin sapı lezyonlarının saptanmasını önemli ölçüde artırır ve hastanın iyileşme potansiyeline ilişkin daha net öngörü sağlar (148). MRG'nin sınırlılıkları, BB'li hastalarda daha doğru sonuç tahmini için ileri görüntüleme tekniklerine olan ihtiyacı artırmıştır. Son zamanlarda analitik yöntemler [lezyon haritalama, morfometri, difüzyon tensör görüntüleme (DTG)] hasarlı beyin dokusunun ve beyin ağları arasında bozulmuş fonksiyonel bağlantının karakterizasyonunda yeni yollar açmıştır (149). Kanıtlar, bazı farmakolojik ve elektrofizyolojik terapilerin, subakut ve kronik beyin hasarı olan hastalarda uyarılma yollarının restorasyonuna etkili olabileceğini gösterdiğinden, beyin ağları terapötik modülasyona uygun olabilecek hastaları belirlemek için biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (1,150).

2020 Avrupa Nöroloji Akademisi kılavuzu, akut ve subakut-kronik BB'li hastaların değerlendirilmesi için "mümkün olduğunda" göreve dayalı fMRG, EEG ve PET tekniklerinin kullanılmasını önermektedir (151). MRG ve yüksek dansiteli EEG işlevsel ağlar arasındaki beyin bağlantısının ölçümlerini, dil işlevinin değerlendirilmesini, gizli bilincin saptanmasını ve iyileşmenin prognostik belirteçlerinin tespitini sağlar.

Yapısal MRG, edinilmiş beyin hasarını takiben gri ve beyaz cevher değişikliklerinin üç boyutlu yüksek çözünürlüklü karakterizasyonunu sunarken, fMRG dinlenme sırasında veya pasif ve aktif paradigmalara yanıt olarak nöral aktiviteyi araştırır (152).

İyileşmenin subakut-kronik evresinde akut evreye göre çok daha fazla görüntüleme çalışması yapılmıştır. Subakut-kronik BB ile temel çalışmalar, PET kullanmış ve birden çok nöral ağ içindeki metabolik işlev bozukluğunu saptamıştır. FDG-PET, beyin metabolizmasının göreceli olarak korunduğu hastaları erken aşamada saptayarak, yanlış tanı oranlarını azaltabilir ve tedavilerin erken kesilmesi riskini azaltabilir. FDG-PET, hedefe yönelik terapötik müdahalelerin farmakodinamik bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (149,152). En son EAN kılavuzları, optimal teknik koşullar sağlandığında TUS'yi MBD hastalarından ayırt etmek için FDG-PET'in yüksek duyarlılığının ve yüksek özgüllüğünün altını çizmektedir (151).

Bilincin yeniden ortaya çıkışı, kortikotalamik sistem boyunca EEG, PET veya dinlenme durumu fMRG ile ölçülebilen nöronal aktivite modellerinde bir kayma ile

ilişkilidir (1). Göreve dayalı fMRG ve EEG, davranışsal muayenede yanıtız görünen hastaların %15-20'sine varan oranlarda BMD'yi ortaya çıkarabilir.

Yüksek çözünürlüklü difüzyon traktografi MRG teknikleri, bilincin yeniden ortaya çıkmasını destekleyen beyin ağlarının yapısal bağlantısını da haritalayabilir. Difüzyon MRG traktografi akut beyaz cevher hasarını saptar ve mevcut kanıtlar bu tekniğin yoğun bakım ünitesinde akut TBH'li hastalarda uzun vadeli bilişsel sonuçları tahmin etmek için kullanılabileceğini göstermektedir (153). Ayrıca, bu tetkik terapötik stimülasyon için bir hedef sağlayabilecek korunmuş subkortikal bağlantıları tanımlamak için kullanılabilir (1).

HİE ve TBH'li hastalarda fonksiyonel iyileşmeyi öngörmek için DTG ölçümlerinin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (154). DTG subkortikal-kortikal ağlar içindeki beyaz cevher bağlantı bozukluklarını ve klinik şiddet ile ilişkisini ortaya çıkarmıştır (149). '*Functional near-infrared spectroscopy*' serebral hemodinamik yanıtı kaydeder ve fMRG'nin lojistik kısıtlamalarına güvenli, taşınabilir ve invazif olmayan bir alternatif sağlar (149).

SPECT ve PET dopaminerjik nörotransmisyon çalışmalarından elde edilen kanıtlar, ciddi beyin hasarı olan hastalarda dopaminerjik sinyallemedeki değişikliklerin in vivo olarak tespit edilebileceği gösterilmektedir (155,156). Bu nörogörüntüleme teknikleri, dopaminerjik nöromodülatör ajanlara yanıt vermesi muhtemel hastaları belirlemek için kullanılabilir.

Her modalitenin güçlü ve zayıf yönleri mevcut olup ve tanısal doğruluğu artırmak, prognostik modeller geliştirmek ve nöral temeli belirlemek için multimodel protokollerin geliştirilmesi önerilmektedir (149).

## 2.8. Bilinç Bozukluklarında Kimyasal tetkikler

Kimyasal biyobelirteçler, çoğunlukla kardiyak arrestli hastalarda olmak üzere akut BB'li hastalarda, nöronal hasarın değerlendirilmesinde kullanılabilir. En yaygın olarak çalışılan kimyasal biyobelirteç, nörona spesifik enolazdır (1). Serum Tau ve nörofilament hafif zincir dahil olmak üzere daha yeni biyobelirteçler, kardiyak arrest sonrası beyin hasarı için daha yüksek özgüllük göstermiştir ve devam eden çalışmaların odak noktasıdır (1).

## 2.9. Bilinç Bozuklukları Tanı ve Takibinde Değerlendirme Ölçekleri

### Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)

Komadan iyileşen hastalarda bilinç belirtilerini saptamak için en kapsamlı, kanıta dayalı davranışsal değerlendirme ölçeği *Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)*'dir (157). 1991'de "*Coma Recovery Scale*" tanımlanmış ve 2004'te revize edilmiştir (157). CRS-R; işitsel, görsel, motor, oromotor/sözel, iletişim ve uyanıklık işlevlerini ele alan 6 alt ölçekten oluşan 23 maddeden oluşur. Toplam puan 0 (en kötü) ile 23 (en iyi) arasında değişir (149). Her alt ölçek, klinik tanı kriterleri aracılığıyla TUS, MBD veya MBD-Ç'yi tanımlamaya izin verir (157).

TUS'den MBD-'ye geçiş kriterleri <sup>x</sup>, MBD-'den MBD+'ya geçiş kriterleri <sup>+</sup>, MBD+'dan MBD-Ç'ye geçiş kriterleri <sup>++</sup> olarak Tablo 2.3'de belirtilmiştir. Puan artışı bilinç düzeyinde bir iyileşmeye yönelik bir eğilimi gösterir, ancak kesin olarak belirli bir bilinç düzeyiyle ilişkilendirilemez (29). 0 ile 23 arasında değişen toplam CRS-R skoru, bazı EEG parametreleriyle ilişkilendirilmiştir (117).

### Glasgow Koma Skalası (GKS)

Kafa travması sonrası beyin disfonksiyonunun ve komanın ciddiyetini objektif olarak belirlemek için geliştirilen bir ölçektir (158). Bu ölçeğin temel avantajı; değerlendirme ve uygulama kolaylığı sayesinde hekimler, hemşireler ve diğer bakım sağlayıcılar tarafından kullanılabilmesidir. Göz açma, verbal ve motor yanıt değerlendirilmektedir. Toplam puan 3 ile 15 arasında değişmektedir (158). Glasgow koma ölçeğinin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır.

### FOUR (Full Outline of Unresponsiveness) skalası

GKS'ye alternatif olarak geliştirilen bilinç değerlendirme ölçeğidir. GKS ile etkin olarak değerlendirilemeyen beyin sapı refleksleri, solunum değişiklikleri, mekanik ventilasyon gereksiniminin değerlendirilmesine olanak sağlar (159). Prognoz tayininde GKS kadar etkili olduğu bulunmuştur. 4 bölümden (göz cevabı, motor cevap, beyin sapı refleksleri ve solunum) oluşur ve her bölüm maksimum 4 olarak skorlanır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (159).



### **Simplified Evaluation of Consciousness Disorders (SECONDS)**

SECONDS, BB'li hastalarda bilinç düzeyini değerlendirmek için hızlı ve günlük rutinde kolay uygulanabilir bir ölçektir (160). Ölçekte değerlendirilen davranışsal maddeler; iletişim, komut takibi, oryante davranışlar, görsel takip, görsel fiksasyon, ağrı lokalizasyonu ve uyanıklıktır. 0 ve 8 arası skorlanmaktadır (160).

### **Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası (RASS)**

Mekanik ventilasyonda olan hastaların sedasyon ve ajitasyon durumlarını belirlemek amacıyla Cook ve Palma tarafından geliştirilen bir skaladır. Hastanın sözel ve ağrılı uyaranlara yanıtı ve uyanıklığı değerlendirilmektedir. Skala puanları (+4) ile (-5) arasında değişmektedir. Pozitif RASS skorları ajite hastayı, negatif RASS skorları sedatize veya komadaki hastaları ifade eder. RASS'ın Türk toplumu için güvenilirliği yüksek bir araç olduğunu gösterilmiştir (161). Kullanımının kolaylığı ve çalışmalarda güvenilir ve geçerli bulunması avantajlarıdır (162).

### **Ramsey Sedasyon Skalası (RSS)**

Günümüzde YBÜ çalışanları tarafından sık kullanılan skalalardan biridir. RSS altı düzeyden (1-6 puan) oluşmakta olup ideal sedasyon düzeyi "2" olarak tanımlanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışma RASS ve RSS arasında farklı eğitim düzeyindeki araştırmacılar arasında korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır (163). RASS ile birlikte her iki skalanın da uygulanışı 'çok kolay' olarak belirtilmiş olup, YBÜ izleminde hasta başında değerlendirilerek sedasyon düzeyinin belirlenmesinde uygun bulunmuştur. RASS ve RSS'nin uygulayıcıdan bağımsız olarak hasta sedasyon düzeyini belirlemede güvenle kullanılabilir olduğu sonucuna varılmıştır (163).

**Tablo 2.3.** Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) (157)

<b>Oromotor/sözel Fonksiyon Skalası</b>	<b>İşitsel Fonksiyon Skalası</b>
0-Hiçbiri 1-Refleksif ağız hareketi 2-Vokalizasyon/ağız hareketi 3-Anlaşılır sözlü anlatım <sup>+</sup>	0-Hiçbiri 1-İşitsel İrkilme 2-Sese Lokalizasyon 3-Komuta Tekrarlanabilir Hareket <sup>+</sup> 4-Komuta Uyumlu Hareket <sup>+</sup>
<b>Görsel Fonksiyon Skalası</b>	<b>İletişim Skalası</b>
0-Hiçbiri 1-Görsel İrkilme 2-Fiksasyon <sup>x</sup> 3-Görsel Takip <sup>x</sup> 4-Nesne Lokalizasyonu:Ulaşma <sup>x</sup> 5-Nesne Tanıma <sup>+</sup>	0-Hiçbiri 1-Fonksiyonel Olmayan:Kasıtlı 2-Fonksiyonel:Doğru <sup>++</sup>
<b>Motor Fonksiyon Skalası</b>	<b>Uyarılma Skalası</b>
0-Hiçbiri 1-Anormal Postür 2-Fleksiyon Geri Çekilmesi 3-Zararlı Uyarıya Lokalizasyon 4-Nesne Manipülasyonu <sup>x</sup> 5-Otomatik Motor Cevap <sup>x</sup> 6-Fonksiyonel Nesne Kullanımı <sup>++</sup>	0-Uyarılamayan 1-Uyarıyla Göz Açma 2-Uyarı Olmadan Göz Açma 3-Dikkat

**Tablo 2.4.** Glasgow Koma Skalası

<b>Göz Açma</b>		<b>Motor Yanıt</b>		<b>Sözel Yanıt</b>	
Spontan	4	Spontan,istemli	6	Spontan	5
Sözel uyararla	3	Uyarıyı lokalize ediyor	5	Konfüzyonel	4
Ağrılı uyararla	2	Uyarıdan kaçınma	4	Uygunsuz cevap	3
Yok	1	Global fleksör yanıt	3	İnleme-Mırıltı	2
		Global ekstansör yanıt	2	Yok	1
		Yanıt yok	1		

**Tablo 2.5.** Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası

SKOR		
+4	Saldırgan	İleri derecede boğuşuyor/şiddet uyguluyor.
+3	Çok ajite	Tüpleri ve kateterleri çeker/çıkarır. Agresif
+2	Ajite	Anlamsız hareket, Ventilatör ile senkronize değil
+1	Huzursuz	Endişeli fakat hareketler agresif/şiddetli değil.
0	Uyanık ve sakin	
-1	Uykulu	Sese göz teması ile uyanıklığı sürdürüyor (>10 sn)
-2	Hafif sedatize	Sese göz teması ile kısa süreli uyanıklık (<10 sn)
-3	Orta derece sedatize	Sese hareket veya göz açma yanıtı var, fakat göz teması yok
-4	Derin sedatize	Sese yanıt yok, fiziksel uyarıya hareket veya göz açma yanıtı
-5	Uyandırılmıyor	Sese ve fiziksel uyarana yanıt yok.

**Tablo 2.6.** Ramsey Sedasyon Skalası

PUAN	
1	Uyanık, huzursuz ve/veya ağlıyor.
2	Uyanık, sakin, çevresini izliyor.
3	Uykulu fakat sözlü uyarana cevap verir.
4	Uykulu fakat glabellar taktil uyarılara veya yüksek sese canlı/enerjik cevap
5	Uykulu fakat glabellar taktil uyarılara veya veya yüksek sese cansız/ağır cevap
6	Uyarılara yanıt vermez.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma için; Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.09.2021 tarihli KA-21058 sayılı yazısı ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 17.11.2021 tarihli E-66175679-514.05.01-596542 sayılı yazısı ile onay alınmıştır.

**Araştırmanın yeri:** Hacettepe Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı

**Araştırmanın zamanı:** Araştırma 11.2021-11.2022 tarihleri arasında yürütülmüştür.

**Araştırmanın tipi:** Prospektif, gözlemsel ilaç çalışması olarak dizayn edilmiştir.

#### **3.1. Araştırmanın evreni, örnekleme, araştırma grubu:**

Çalışmaya 18 yaşın üzerinde olan, serebrovasküler hastalık (SVH) tanısı klinik ve radyolojik olarak doğrulanmış, izlemi sırasında koma durumu nedeniyle klinisyenin amantadin sülfat (PK-MERZ) tedavisi başladığı, tedavisi nöroloji kliniğimizde devam eden toplam 20 hasta dahil edildi.

#### **3.2. Çalışmaya Dahil Etme, Çalışmadan Dışlama ve Gönüllü Çıkarma Kriterleri**

##### **Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri**

- 1) Hastanın 18 yaş ve üzerinde olması
- 2) Serebrovasküler hastalık (hemisferik, serebellar ve beyin sapı lezyonlarına yol açan olan iskemik ve hemorajik inme) tanısının klinik ve radyolojik olarak doğrulanmış olması
- 3) Hasta izlemi sırasında koma durumu nedeniyle klinisyenin (o dönem inme YBÜ ve nöroloji YBÜ'de görevli öğretim üyesi) amantadin sülfat (PK-MERZ) tedavisi başladığı hastalar

### **Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

- 1) Amantadin sülfat (PK-MERZ) tedavisinin kontrendike olduğu durumlar
  - Amantadin sülfat (PK-MERZ) (İntravenöz ve tablet form)'e veya ilacın formülasyonunda bulunan herhangi bir içeriğe karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişiler
  - Şiddetli dekompanse kalp yetmezliği
  - Kardiyomiyopati ve miyokardit varlığında
  - II. veya III. derece AV blok varlığında
  - Dakikada 55 atımdan daha düşük bir kalp atımının (bradikardi) varlığında
  - Uzamış QT intervalinin varlığında, konjenital QT sendromu varlığında
  - Şiddetli ventriküler aritmi (torsade de pointes) varlığında
  - Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <10 ml/dak.) durumunda
- 2) Sedatif ajan almakta olan hastalar
- 3) Fenobarbital ve benzodiazepin gibi EEG incelemesinde frekans değişikliği yapabilecek antinöbet ilaç kullanımı olan hastalar
- 4) Gebeler, lohusalar ve emziren kadınlar
- 5) Vasisi tarafından çalışmaya katılım onamı verilmeyen hastalar

### **Çalışmadan Gönüllü Çıkarma Kriterleri**

- 1) PK-MERZ'e bağlı ilaç yan etkisi gelişmesi
- 2) Hastanın PK-MERZ tedavisinden bağımsız bir nedenle tıbbi durumunun kötüleşip PK-MERZ tedavisini alamayacak duruma gelmesi
- 3) Gönüllünün veya gönüllünün vasisinin çalışmadan çıkma talebini iletmesi

Çalışmaya dahil etme kriterlerini karşılayan katılımcıların vasilerinden bilgilendirilmiş hasta olur formu ile çalışma onayı alındı.

### 3.3 Hastaların Değerlendirilme Şeması

Çalışmaya dahil etme kriterlerini karşılayan hastaların vasilerinden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu onamı alındıktan sonra hastaların demografik verileri, yaşamsal bulguları, laboratuvar bulguları ( tam kan sayımı, GFR, Kreatin klirensi), elektrokardiyografi (EKG) bulguları, nörolojik muayene bulguları, değerlendirme ölçek puanları, nöroradyolojik incelemede (Beyin BT, Kraniyal MRG) saptanan patolojileri ve EEG görsel analiz bulguları kaydedildi. Takip eden günlerde EEG kayıtları 0-5. gün, diğer parametreler 0-7. gün arasında değerlendirilerek standart bir veri toplama formuna kaydedildi. Araştırma sırasında kaydedilen veriler *Tablo 3.1.*'de belirtilmiştir.

**Tablo 3.1. Hastaların Değerlendirme Şeması**

Değerlendirme	Gözlem 1 0.gün	Gözlem 2 1.gün	Gözlem 3 2.gün	Gözlem 4 3.gün	Gözlem 5 4.gün	Gözlem 6 5.gün	Gözlem 7 6.gün	Gözlem 8 7.gün
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	X							
Dahil etme/hariç bırakma kriterleri	X							
Demografik bilgiler	X							
Yaşamsal bulgular	X	X	X	X	X	X	X	X
Biyokimya(Böbrek Fonksiyon testi)	X	X	X	X	X	X	X	X
Elektrokardiyografi	X	X	X	X	X	X	X	X
Nörolojik muayene ve değerlendirme skalaları	X	X	X	X	X	X	X	X
Elektroensefalografi kaydı	X	X	X	X	X	X		

### 3.4 Amantadin (PK-MERZ) Tedavi Protokolü

Nöroloji YBÜ ve Nöroloji İnme Ünitesi'nde mental status bozukluğunun kategorizasyonu yapıldıktan sonra endikasyon dahilinde amantadin sülfat (PK-MERZ) tedavisi kısa ürün bilgisinde önerilen dozlam ve süre baz alınarak uygulanmaktadır. Rutinde klinisyen tedavi için uygun hastayı belirledikten sonra endikasyon dahilinde ilaç reçete edilmektedir.

Bu çalışmadaki katılımcılara ilaç tedavisi uygulamasından önce yapılan EEG’de NKSE gibi bilinç ve uyanıklık bozukluğunu elektrofizyolojik olarak açıklayacak patoloji saptanmaması durumunda PK-MERZ uygulaması yapıldı. PK-MERZ tedavisi başlanmadan önce kreatin klirensi ve EKG kaydı değerlendirilerek QTc süresi hesaplandı. Hastanın EKG ve periferik kan tablosunun takibi tedavi aldığı süreçte tarama şeklinde devam etti.

Amantadin tedavisinin uyanıklık ve bilişsel duruma etkisinin araştırıldığı önceki çalışmalarda standardize edilmiş dozlam ve süre bulunmamaktadır. Bu çalışmada ilaç uygulama süresi ve dozajı ‘kısa ürün bilgisi’ pozoloji irdelenerek oluşturulmuştur. PK-MERZ intravenöz (iv) infüzyon çözeltisi formu (İlk 3 gün 200 mg/gün) ve oral kullanım için tablet (turuncu renkli, ortasında çentik bulunan, bikonveks yuvarlak tablet) (4.gün ve sonrasında 200 mg/gün) formu kullanıldı. PK-MERZ tedavisinin doz ve süresi standart olarak: ilk 3 gün 200 mg iv yoldan uygulanması ve ardından 2x100 mg (200 mg/gün) dozda enteral yoldan devam edilmesi şeklindeydi. Kreatin klirensi<60 ml/dk olan hastalar için doz azaltımına gidildi (Tablo 3.2.) (12).

**Tablo 3.2.** Kreatin Klirensine Göre Amantadin Doz Şeması (12)

	<b>Amantadin dozu (200mg/500ml)</b>	<b>Doz intervalı</b>
<b>80-60</b>	100 mg	Her 12 saatte bir
<b>60-50</b>	200 mg veya 100 mg	Gün aşırı
<b>50-30</b>	100 mg	Günde bir kez
<b>30-20</b>	200 mg	Haftada 2 kez
<b>20-10</b>	100 mg	Haftada 3 kez
<b>&lt;10 ve hemodiyaliz hastaları</b>	200 mg veya 100 mg	Haftada bir veya 2 haftada bir

### 3.5. Ölçek Puanlarının Değerlendirilmesi

Hastaların bilinç ve uyanıklık fonksiyonlarının objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla ilaç uygulama saatleri standardize edildi. Hastaların belirlenen skalalar ile değerlendirilmesi, ilacın plazma pik konsantrasyon düzeyi baz alınarak ilaç uygulaması sonrası standardize edilmiş şekilde her gün aynı saat dilimleri içerisinde yapıldı. Hastalar tedavinin 0. ve 7. günü arasında Glaskow Koma Skalası

(GKS), Ramsay Sedasyon Skalası (RSS), Richmand Ajitasyon Sedasyon skoru (RASS) ve CRS-R ölçekleri uygulanarak nöroloji asistan doktoru tarafından değerlendirildi. Ayrıca hastaların sözel, taktil ve ağrılı uyaranlara klinik yanıtları değerlendirildi (4).

**Tablo 3.3.** Değerlendirme Ölçekleri

DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ
1)Nörolojik muayene bulguları
2)Glasgow Koma Skalası skoru
3)Richmond Ajitasyon Sedasyon skoru
4)Ramsay Sedasyon Skalası skoru
5)Coma Recovery Scale-Revised
5)Komutlara uyum (gözlerini aç-kapa, dilini çıkar, parmağımı gözlerinle takip et, elimi sık ,elini-ayağımı hareket ettir vb. )

#### **Amantadin Tedavisinden Yararlanma Kriterleri:**

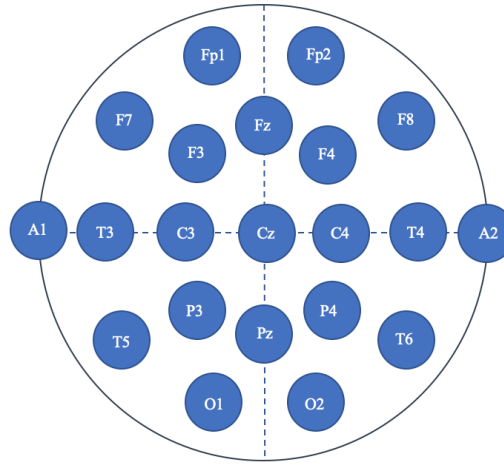
- 1) GKS'de  $\geq 3$  puan artış
- 2) RSS'de en az 2 gün boyunca  $\geq 2$  derece düzelme veya RSS puanının 2 olması (spontan göz açık olması )
- 3) RASS'de  $\geq 2$  derece düzelme
- 4) CRS-R ile kategori değiştirme (TUS  $\rightarrow$  MBD-, MBD-  $\rightarrow$  MBD+, MBD+  $\rightarrow$  MBD-Ç)
- 5) CRS-R  $\geq 3$  puan artış

#### **3.6 EEG Çekim Protokolü ve Analizi**

EEG, uluslararası 10-20 sistemine göre düzenlenmiş skalp elektrotları (O1, O2, P3, P4, Pz, T5, T6, C3, C4, Cz, T3, T4, F3, F4, Fz, F7, F8, Fp1 ve Fp2) kullanılarak bipolar longitudinal montajda kaydedildi. A1 ve A2 elektrotları kullanılmadı. EEG kaydı için taşınabilir bir EEG cihazı ( Grass Telefactor Gomet, West Warwick, RI video-EEG sistemi) kullanıldı. Filtre ayarları 1-70 Hz, örnekleme hızı 200 Hz ve hassasiyet optimum olarak ayarlandı. Elektrotlar arası impedanslar başlangıçta  $< 5 \text{ k}\Omega$  idi. Hareket artefaktlarını ortadan kaldırmak için senkronize video



kayıtları yapıldı. NKSE gibi bilinç ve uyanıklık bozukluğunu elektrofizyolojik olarak açıklayacak patoloji saptanmaması halinde amantadin uygulaması yapıldı ve sürekli EEG çekimine ilaç başlanmasının ardından 5 gün devam edildi. Hastalara tedavi başlanmadan önce (0.gün) ve 5 günlük takipte sürekli olacak şekilde yapılan EEG çekimleri, standart ve kantitatif yöntemlerle değerlendirildi. EEG'ler, kritik yoğun bakım hasta EEG analizlerinde deneyimli bir elektrofizyolog tarafından değerlendirildi.



**Şekil 3.1.** Uluslararası 10-20 sistemine göre düzenlenmiş skalp elektrotlarının yerleştirilmesi (91)

### EEG'nin Görsel Analizi

EEG'nin görsel analizi sırasında zemin frekansı, anterior-posterior gradient varlığı/yokluğu, evre II uyku elemanları ( uyku içcikleri ve K kompleksi) varlığı/yokluğu, epileptiform deşarj ve iktal kayıt varlığı/yokluğu, uyarılara (sözel/taktil/ağrılı) reaktivite varlığı/yokluğu, voltajı (< veya > 20 mikroV) , süreklilik (>%90 kayıt) varlığı/yokluğu, amplitüd ve frekans simetrisi kaydedildi. Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneği'nin Standardize Kritik Bakım EEG Terminoloji klavuzununun 2021 versiyonu kullanıldı (164). EEG frekans bantları standart kriterlere göre tanımlandı ( delta<4 Hz, teta 4-<8 Hz, alfa 8-<13 Hz, beta bandı >13 Hz). Cihazın otomatik frekans ve amplitüd ölçme yazılım programı kullanıldı.

**Tablo 3.4.** EEG Görsel Analizinde Değerlendirilen Parametreler

EEG Görsel Analizi
1)Zemin Frekansı
2)Anterior-posterior gradient (+/-)
3)Evre II uyku elemanları ( Uyku içcikleri ve K kompleksi) (+/-)
4)Epileptiform deşarj (+/-)
5)İktal kayıt (+/-)
6)Uyaranlara reaktivite ( Sözel/taktil/ağrılı)
7)Amplitüd (< veya > 20 mV)
8)Sürekliplik (>%90 kayıt) (+/-)
9)Simetri (amplitüd ve frekans)

### EEG Kantitatif Analizi

Grass Telefactor Comet (West Warwick, RI) video-EEG sistemi cihazında, YBÜ koşullarında, 200 Hz örneklem ile, 1 Hz - 70 Hz bant aralığında (50 Hz çentik filtre aktive edildi) kaydedilerek elde edilen EEG kayıtları gözden geçirildi ve analiz için uygun olan (hastanın uyanık olduğu, EEG’de artefaktların görülmediği) 10 - 60 dakikalık bir segment seçilerek ayrıldı. Bu segment Fpz referanslı monopolar montaja dönüştürüldü ve analizlerin yapılacağı MATLAB (Mathworks, ABD) yazılım ortamına uygun bir formata (“European Data Format”) çevrilerek kaydedildi. Bu EEG segmentleri, MATLAB ortamında çalışan, açık kaynak kodlu EEGLab yazılımında (Swartz Center for Computational Neuroscience, ABD) işlendi. İlk aşamada kayıtlar görsel olarak değerlendirilip, belirgin derecede artefaktlı olan kısımlar kesilerek analiz dışı bırakıldı. Geriye kalan diğer artefaktlar EEGLab’in “Bağımsız Komponent Analizi” modülünden yararlanarak giderildi. Elde edilen, artefaktları giderilmiş kayıt Fpz referansından averaj referansa dönüştürüldü ve spektral analize hazırlanmak üzere 256 Hz’de yeniden örneklendi. Spektral analizler Labview (National Instruments, ABD) yazılım ortamında, “Biomedical Toolbox” kullanılarak geliştirilmiş bir kod kullanılarak yapıldı. Bu amaçla, 4 saniyelik ardışık epoklar Hamming filtresi ile pencerelenip, %50 kaydırma ile ve FFT yöntemi ile spektral analize alındı. Bu yöntemle her bir kanal için güç spektrumu grafiği elde edildi. Her bir bant aralığı

(delta, teta, alfa, beta, gama) için spektrum eğrisi altında kalan alan o frekans bandının gücü olarak alındı. EEG frekans bantları şu şekilde tanımlandı: Delta 1.5–3.75 Hz, Teta 4–7.75 Hz, Alfa 8–12.75 Hz, Beta 13–30 Hz, Gama > 30 Hz. Global güç spektrumu hesabında her bir bant aralığında tüm kanalların güç spektrum değerleri toplandı.

Alfa/Delta güç oranı+yüzdesi, Alfa/(Delta+teta) oranı+yüzdesi, (Alfa+Beta)/Delta oranı+yüzdesi, (Alfa+Beta)/(Delta+Teta) oranı+yüzdesi hesaplandı (*Tablo 3.5.*)

**Tablo 3.5.** EEG Kantitatif Analizinde Değerlendirilen Parametreler

Kantitatif EEG
1)Alfa/Delta güç oranı+yüzdesi
2)Alfa/(Delta+teta)oranı +yüzdesi
3)(Alfa+Beta)/Delta oranı+yüzdesi
4) (Alfa+Beta)/(Delta+Teta)oranı+yüzdesi

### 3.7 İstatistiksel analiz:

Araştırmanın verileri SPSS istatistik version 23.0 software paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde şeklinde, sürekli değişkenler ise ortanca (ÇAA, çeyrekler arası aralık) veya ortalama ( $\pm$  standart sapma) şeklinde ifade edildi. Veri dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk normallik testleri testi ve histogram eğrisi kullanılarak belirlendi. Gruplar arasında farkın (amantadin tedavisinden yarar gören ve görmeyen) saptanmasında hasta sayısı ve normal dağılım durumuna göre parametrik yöntem gerektiğinde Student t-test, nonparametrik yöntem gerektiğinde Mann Whitney U analizleri kullanıldı. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasındaki görsel EEG analizi farklılıkları Pearson, Ki-kare, Fisher exact test ve The Freeman-Halton extension of the Fisher exact test ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi  $P < 0.05$  olarak alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Demografik Veriler

Çalışmaya 18 yaşın üzerinde olan, SVH tanısı klinik ve radyolojik olarak doğrulanmış, izlemi sırasında koma durumu nedeniyle klinisyenin PK-MERZ tedavisi başladığı, tedavisi nöroloji kliniğimizde devam eden toplam 26 hasta dahil edildi. Hastaların 6'sı teknik sorunlar nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubunun özellikleri *Tablo 4.1.*'de belirtilmiştir.

Çalışmayı tamamlayan toplam 20 BB hastasının 11 (%55)'i erkek 9 (%45)'u kadındı. Hasta grubunun yaş ortalaması  $75.2 \pm 9,47$  SD yılı. Amantadin tedavisi öncesinde BB kategorizasyonu hastaların 6'sında TUS (2 K, 4 E), 6'sında MBD - (3 K, 3 E) , 8'inde MBD + (4 E, 4 K) idi. Ortalama yaş TUS grubunda  $74.16 \pm 9.10$ , MBD - grubunda  $75.50 \pm 13.70$ , MBD + grubunda  $75.75 \pm 6.98$  yılı. BB etyolojisi hastaların (n=20) 15 (%75)'inde iskemik SVH, 3 (%15)'ünde hemorajik SVH, 2 (%10)'sinde kombine (iskemik+hemorajik SVH) idi. Bilinç/uyanıklık bozukluğu sonrası ortanca amantadin başlangıç günü 7 (3-30) gündü. Tedavi öncesi median GKS TUS grubunda 4 (3-6), MBD- grubunda 9 (7-10), MBD + grubunda 11 (9-12), total grupta ise 9 (3-13) idi. Tedavi öncesi median CRS-R TUS grubunda 5,5 (2-13), MBD- grubunda 8 (4-10), MBD + grubunda 12 (10-14), total grupta ise 8 (1-14) idi. (*Tablo 4.1.*)

**Tablo 4.1.** Çalışma grubunun özellikleri

	TUS	MBD -	MBD +	Toplam BB
<b>Hasta sayısı</b>	6	6	8	20
<b>Kadın:Erkek</b>	2:4	3:3	4:4	9:11
<b>Ortalama Yaş</b>	$74.16 \pm 9.10$	$75.50 \pm 13.70$	$75.75 \pm 6.98$	$75.2 \pm 9,47$
<b>Etyoloji</b>				
<b>-İskemik SVO</b>	6	4	5	15 (%75)
<b>-Hemorajik SVO</b>	0	1	2	3 (%15)
<b>-Kombine</b>	0	1	1	2 (%10)
<b>Median GKS (Aralık)</b>	4 (3-6)	9 (7-10)	11 (9-12)	9 (3-13)
<b>Median CRS-R (Aralık)</b>	5,5 (2-13)	8 (4-10)	12 (10-14)	8 (1-14)

Hastaların 6 (%30)'sında epilepsi veya antinöbet ilaç (ANİ) kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların 1 (%5)'i dopaminerjik, 3 (%15)'ü serotoninerjik ek ilaç kullanmaktaydı. Hastaların demografik verileri *Tablo 4.2.* ve *Tablo 4.3.*'de belirtilmiştir.

**Tablo 4.2.**Hasta Demografik Verileri 1

	Yaş	Cinsiyet	Amantadin başlangıç günü	Epilepsi ANİ	Dopaminerjik Ek ilaç	Serotoninerjik Ek ilaç
<b>Hasta 1</b>	82	K	7	-	-	-
<b>Hasta 2</b>	87	K	5	-	+	+
<b>Hasta 3</b>	80	E	7	+	-	-
<b>Hasta 4</b>	75	E	11	-	-	-
<b>Hasta 5</b>	77	K	6	-	-	-
<b>Hasta 6</b>	78	E	11	+	-	-
<b>Hasta 7</b>	77	K	27	-	-	-
<b>Hasta 8</b>	78	E	15	-	-	+
<b>Hasta 9</b>	67	E	7	+	-	-
<b>Hasta 10</b>	49	E	4	-	-	-
<b>Hasta 11</b>	72	K	3	+	-	-
<b>Hasta 12</b>	86	K	21	-	-	-
<b>Hasta 13</b>	58	E	16	-	-	-
<b>Hasta 14</b>	81	K	7	-	-	-
<b>Hasta 15</b>	77	E	7	-	-	-
<b>Hasta 16</b>	69	E	6	+	-	-
<b>Hasta 17</b>	66	E	18	-	-	+
<b>Hasta 18</b>	82	K	14	-	-	-
<b>Hasta 19</b>	84	K	6	+	-	-
<b>Hasta 20</b>	79	E	30	-	-	-

**Tablo 4.3.** Hasta Demografik Verileri 2

	<b>Yaş</b>	<b>Cinsiyet</b>	<b>Etiyoloji</b>	<b>Lezyon Lokalizasyonu</b>	<b>BB Kategorisi</b>
<b>Hasta 1</b>	82	K	İskemik SVO	Bilateral hemisferik enfarkt	MBD +
<b>Hasta 2</b>	87	K	Hemorajik SVO	Sağ paryetal enfarkt	MBD -
<b>Hasta 3</b>	80	E	İskemik SVO	Sağ OSA	TUS
<b>Hasta 4</b>	75	E	İskemik+ Hemorajik SVO	Sağ OSA enfarktı+Sol PO hemorajik transformasyon	MBD -
<b>Hasta 5</b>	77	K	İskemik SVO	Sağ OSA enfarktı	MBD +
<b>Hasta 6</b>	78	E	Hemorajik SVO	Sağ paryetal enfarkt+SAK	MBD +
<b>Hasta 7</b>	77	K	İskemik SVO	Sağ OSA enfarktı	TUS
<b>Hasta 8</b>	78	E	İskemik SVO	Sağ OSA enfarktı	MBD +
<b>Hasta 9</b>	67	E	İskemik SVO	Bilateral hemisferik enfarkt	MBD +
<b>Hasta 10</b>	49	E	İskemik SVO	Bilateral talamik enfarkt	MBD -
<b>Hasta 11</b>	72	K	Hemorajik SVO	Sağ frontoparyetal hematoma	MBD +
<b>Hasta 12</b>	86	K	İskemik + Hemorajik SVO	Sağ OSA+ sentrum semiovale hemorajik transformasyon	MBD+
<b>Hasta 13</b>	58	E	İskemik SVO	Sol OSA+Bilateral ASA	TUS
<b>Hasta 14</b>	81	K	İskemik SVO	Baziler Tepe Oklüzyonu	MBD-
<b>Hasta 15</b>	77	E	İskemik SVO	Sol OSA	MBD-
<b>Hasta 16</b>	69	E	İskemik SVO	Sol ASA+OSA	TUS
<b>Hasta 17</b>	66	E	İskemik SVO	Sağ OSA	MBD+
<b>Hasta 18</b>	82	K	İskemik SVO	Sağ OSA	TUS
<b>Hasta 19</b>	84	K	İskemik SVO	Baziler Tepe Oklüzyonu	MBD-
<b>Hasta 20</b>	79	E	İskemik SVO	Sol ASA+OSA	TUS

ASA: Anterior serebral arter, OSA: Orta serebral arter, SVH: Serebrovasküler Hastalık, PO: Paryetooksipital, E: Erkek, K:Kadın

## 4.2. Değerlendirme Ölçek Skalalarının Değerlendirilmesi

Hastaların bazal ve takip eden günlerdeki GKS, RSS, RASS ve CRS-R puanları *Tablo 4.4.*, *Tablo 4.5.*, *Tablo 4.6.* ve *Tablo 4.7.*'de belirtilmiştir.

**Tablo 4.4.** Hastaların bazal ve takip eden günlerdeki **GKS** puanları

	Yaş/Cinsiyet	Bazal	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün
<b>Hasta 1</b>	82/K	11	12	12	13	13	13	13	13
<b>Hasta 2</b>	87/K	10	10	11	12	12	12	12	12
<b>Hasta 3</b>	80/E	4	4	4	4	3	3	3	3
<b>Hasta 4</b>	75/E	9	10	11	11	11	11	11	11
<b>Hasta 5</b>	77/K	11	11	11	11	11	11	11	11
<b>Hasta 6</b>	78/E	11	11	12	10	11	12	12	13
<b>Hasta 7</b>	77/K	6	6	5	8	9	10	10	10
<b>Hasta 8</b>	78/E	12	12	12	12	12	12	12	12
<b>Hasta 9</b>	67/E	12	12	12	12	12	13	14	14
<b>Hasta 10</b>	49/E	9	11	14	14	14	13	14	13
<b>Hasta 11</b>	72/K	9	10	12	12	14	14	14	14
<b>Hasta 12</b>	86/K	13	13	13	13	14	14	x	x
<b>Hasta 13</b>	58/E	4	6	6	7	5	5	6	6
<b>Hasta 14</b>	81/K	9	10	11	11	11	11	13	14
<b>Hasta 15</b>	77/E	9	9	9	11	11	11	11	11
<b>Hasta 16</b>	69/E	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>Hasta 17</b>	66/E	12	12	12	12	14	12	12	13
<b>Hasta 18</b>	82/K	3	3	3	4	4	4	4	4
<b>Hasta 19</b>	84/K	7	7	7	7	7	7	8	8
<b>Hasta 20</b>	79/E	4	4	4	3	6	6	4	4

**Tablo 4.5.** Hastaların bazal ve takip eden günlerdeki RSS puanları

	Yaş/Cinsiyet	Bazal	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün
<b>Hasta 1</b>	82/K	3	3	2	3	3	2	2	2
<b>Hasta 2</b>	87/K	5	5	3	2	2	2	2	2
<b>Hasta 3</b>	80/E	6	6	6	6	6	6	6	6
<b>Hasta 4</b>	75/E	5	3	3	3	3	3	3	3
<b>Hasta 5</b>	77/K	3	2	2	2	2	2	2	2
<b>Hasta 6</b>	78/E	3	3	2	3	3	3	2	2
<b>Hasta 7</b>	77/K	5	5	5	4	3	2	2	2
<b>Hasta 8</b>	78/E	3	3	3	3	3	3	3	2
<b>Hasta 9</b>	67/E	3	3	3	3	3	2	2	2
<b>Hasta 10</b>	49/E	4	3	2	2	1	3	1	2
<b>Hasta 11</b>	72/K	4	3	3	3	2	2	2	4
<b>Hasta 12</b>	86/K	3	3	3	3	2	2	x	x
<b>Hasta 13</b>	58/E	5	5	3	2	4	4	4	4
<b>Hasta 14</b>	81/K	4	3	3	3	3	3	2	2
<b>Hasta 15</b>	77/E	4	4	3	2	2	2	2	2
<b>Hasta 16</b>	69/E	5	5	5	5	5	5	5	5
<b>Hasta 17</b>	66/E	3	3	3	3	2	3	3	3
<b>Hasta 18</b>	82/K	6	6	6	5	5	5	5	5
<b>Hasta 19</b>	84/K	5	5	5	5	5	5	5	5
<b>Hasta 20</b>	79/E	5	5	5	6	2	2	4	4



**Tablo 4.6.** Hastaların bazal ve takip eden günlerdeki **RASS** puanları

	Yaş/Cinsiyet	Bazal	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	7.gün
<b>Hasta 1</b>	82/K	-2	-1	-1	-1	-1	0	0	0
<b>Hasta 2</b>	87/K	-4	-4	-3	-1	0	0	0	0
<b>Hasta 3</b>	80/E	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5	-5
<b>Hasta 4</b>	75/E	-3	-2	-1	-2	-2	-2	-2	-2
<b>Hasta 5</b>	77/K	-1	0	0	0	0	0	0	0
<b>Hasta 6</b>	78/E	-2	-2	0	-2	-2	-2	-1	-1
<b>Hasta 7</b>	77/K	-4	-4	-4	-3	-1	-1	-1	-1
<b>Hasta 8</b>	78/E	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-1
<b>Hasta 9</b>	67/E	-3	-3	-2	-2	-2	-2	-1	-1
<b>Hasta 10</b>	49/E	-3	-2	-1	0	2	-1	2	-1
<b>Hasta 11</b>	72/K	-3	-2	-1	-1	0	0	0	0
<b>Hasta 12</b>	86/K	-2	-2	-2	-2	0	0	x	x
<b>Hasta 13</b>	58/E	-4	-4	-3	0	-4	-4	-4	-4
<b>Hasta 14</b>	81/K	-3	-2	-1	-2	-2	-2	0	0
<b>Hasta 15</b>	77/E	-3	-3	-1	0	0	0	0	0
<b>Hasta 16</b>	69/E	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4
<b>Hasta 17</b>	66/E	-2	-2	-1	-1	0	-1	-1	-1
<b>Hasta 18</b>	82/K	-5	-5	-5	-4	-4	-4	-4	-4
<b>Hasta 19</b>	84/K	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4
<b>Hasta 20</b>	79/E	-4	-3	-3	-5	-1	-1	-4	-4

**Tablo 4.7.** Hastaların bazal ve takip eden günlerdeki **CRS-R** puanları

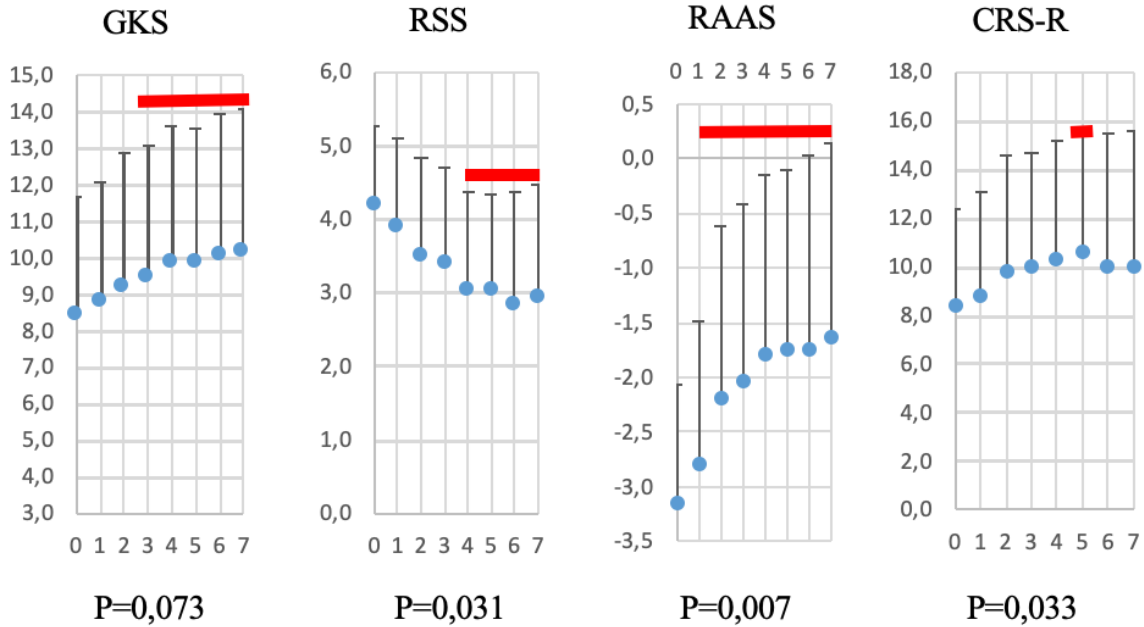
	<b>Yaş/Cinsiyet</b>	<b>Bazal</b>	<b>1.gün</b>	<b>2.gün</b>	<b>3.gün</b>	<b>4.gün</b>	<b>5.gün</b>	<b>6.gün</b>	<b>7.gün</b>
<b>Hasta 1</b>	82/K	10	11	12	12	12	13	13	13
<b>Hasta 2</b>	87/K	8	8	11	13	13	13	13	13
<b>Hasta 3</b>	80/E	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>Hasta 4</b>	75/E	8	10	11	10	10	10	10	10
<b>Hasta 5</b>	77/K	12	13	14	14	14	14	14	14
<b>Hasta 6</b>	78/E	12	12	15	11	11	12	15	15
<b>Hasta 7</b>	77/K	6	6	6	6	7	10	10	10
<b>Hasta 8</b>	78/E	14	14	14	14	14	14	14	15
<b>Hasta 9</b>	67/E	12	12	12	12	13	14	14	14
<b>Hasta 10</b>	49/E	8	10	15	15	15	15	16	16
<b>Hasta 11</b>	72/K	14	14	15	15	16	16	16	16
<b>Hasta 12</b>	86/K	13	13	13	13	15	15	x	x
<b>Hasta 13</b>	58/E	5	5	5	8	5	5	5	5
<b>Hasta 14</b>	81/K	10	12	12	12	12	12	13	13
<b>Hasta 15</b>	77/E	8	8	13	14	14	14	14	14
<b>Hasta 16</b>	69/E	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>Hasta 17</b>	66/E	12	13	12	15	17	16	16	16
<b>Hasta 18</b>	82/K	1	1	1	2	2	2	2	2
<b>Hasta 19</b>	84/K	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>Hasta 20</b>	79/E	4	4	4	3	6	6	4	4

Amantadin tedavisi süresince GKS, RSS, RASS ve CRS-R skala puanlarının zaman içerisindeki değişimi Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Bazal puanlar ile karşılaştırıldığında tedavi süresince RSS ( $p=0.031$ ), RASS ( $p=0.007$ ) ve CRS-R ( $p=0.033$ ) istatistiksel anlamlı olarak yükselmiştir.

GKS’de yaklaşık 3.gün ve sonrasında, RSS’de 4. Gün ve sonrasında, RASS’de 1.günün sonunda, CRS-R’de ise yalnızca 5. Gün sonrasında anlamlı artış izlenmektedir (kırmızı çizgi).

Skala ortalama puanlarının tedavi başlangıcından 48-72 saat sonra pik seviyeye ulaştığı ve ardından yatay seyir izlediği söylenebilmektedir.

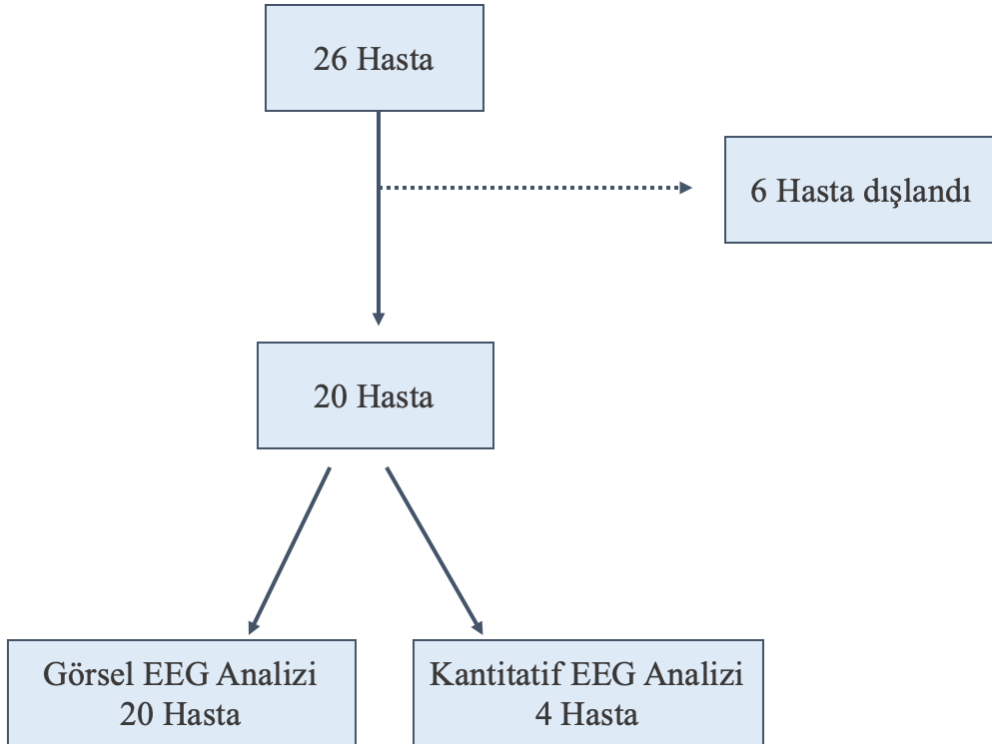


Şekil 4.1: GKS, RSS, RASS ve CRS-R skala puanlarının zaman içerisindeki değişimi



### 4.3 Elektroensefalografi Analizi

Çalışmaya dahil edilen 26 hastanın 6'sı EEG'lerinin artefaktlı olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 20 hastanın EEG'si görsel olarak, 4'ü kantitatif yöntemlerle değerlendirildi (diğer 16 hastanın EEG'sinin kantitatif analizleri devam etmektedir) (Şekil 4.1.)



Şekil 4.2. Çalışmaya alınan, dışlana ve EEG analizi yapılan hasta sayıları

#### 4.3.1 Elektroensefalografi Görsel Analizi

Bazal EEG'de evre-2 uyku elemanları 1 hastada, takip EEG'de evre-2 uyku elemanları 2 hastada izlenmiştir. Bazal EEG'de anterior-posterior gradient varlığı 12 hastada, Takip EEG'de APG varlığı 12 hastada gözlemlendi. 9 hastada EEG'de amantadin tedavisi sürecinde zemin aktivitesinde  $\geq 1$ Hz frekans artışı izlenmiştir (Bu hastalar Tablo 4.10.'da kırmızı renkle belirtilmiştir). Takip eeg'lerde uyaranlara reaktivite 3 hastada mevcuttu. Bazal EEG'de epileptiform deşarj 1 hastada, takip EEG epileptiform deşarj 2 hastada izlendi.

Hastalara ait Amantadin öncesi ve sonrası EEG görsel analizinde bakılan parametreler ve parametre sonuçları *Tablo 4.9.* ve *Tablo 4.10.*'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.9.** Amantadin öncesi Bazal Elektroensefalografi Görsel Analizi

	Zemin Frekansı	Anterior-posterior gradient	Evre II uyku elemanları	Epileptiform deşarj	Amplitüd	Süreklilik	Simetri
Hasta 1	5-6 Hz	+	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Solda hafif voltaj supresyon (<%50)
Hasta 2	6-7 Hz +seyrek delta	+	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Simetrik
Hasta 3	Sol 5-7 Hz Sağ 2-4 Hz	-	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Sağ A+F düşük
Hasta 4	4-5 Hz+seyrek 8-9 Hz	-	-	Sol Frontal keskin dalga	Bilateral>20	Sürekli	Simetrik
Hasta 5	Sol 6-7 Hz Sağ 5-6 Hz	+	-	-	Sol 30-35 Sağ 15-20 Hz	Sürekli	Sağ A+F düşük
Hasta 6	Sol 5-6 Hz Sağ 4-5 Hz (Sol seyrek alfa)	+	-	-	Bilateral 35-40	Sürekli	Sağ F düşük
Hasta 7	Sol 5-6 Hz Sağ 4-5 Hz	-	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Sağ A+F düşük
Hasta 8	Sol 6.5-7.5 Sağ 6.5-7.5	+	-	-	Sol 20-30 Sağ 20-25	Sürekli	Simetrik
Hasta 9	Sol 5-6 Hz Sağ 3-4 Hz	Sol + Sağ -	Sol uyku içeceği +	-	Sol 35-40 Sağ 20-25	Sürekli	Sağ A+F düşük
Hasta 10	Sağ 7-7.5 Sol 7-7.5	+	-	-	Bilateral 40-45	Sürekli	Simetrik
Hasta 11	Sağ 6-7 Hz Sol 6-7 Hz	-	-	-	Bilateral>20	Kısa süreli supresyon	Sağ A düşük
Hasta 12	Sağ 5-6 Hz Sol 5-6 Hz	-	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Sağ A düşük
Hasta 13	Sağ 4-5>3-4 Sol 2-3	-	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Sol F düşük
Hasta 14	Sağ 5-6 Hz Sol 5-6 Hz	+	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Simetrik
Hasta 15	Sol 4.5-5.5 Sağ 5-6	+	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Sol A+F düşük
Hasta 16	Sağ 6-7 Sol 5-6.5	+	-	-	Bilateral<20 (Nadir >20)	Sürekli	Simetrik
Hasta 17	Sol 4-5 Hz Sağ 3-4>4-5	Sol + Sağ -	-	-	Sol 30-40 Sağ<20	Sürekli	Sağ A+F düşük
Hasta 18	Sol 4-5 Hz Sağ 2-3 Hz	-	-	-	Sol>20 Sağ <20	Sürekli	Sağ A+F düşük
Hasta 19	Sağ 3-4 Hz Sol 3-4 Hz	+	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Simetrik
Hasta 20	Sağ 8-9 Hz Sol 7-8 Hz	+	-	-	Sağ>20 Sol 15-20	Sürekli	Sol A+F düşük

A: Amplitüd, F: Frekans

**Tablo 4.10.** Amantadin sonrası Elektroensefalografi Görsel Analizi

	Zemin Frekansı	Anterior-posterior gradient	Evre II uyku elemanları	Epileptiform deşarj (+/-)	Uyarılara reaktivite (+/-)	Amplitüd	Süreklilik	Simetri
Hasta 1	6-7 Hz	+	4.gün verteks keskin	1.gün Sağ oksipitalde keskin dalga	-	Bilateral>20	Sürekli	Hemisfer asimetrisi azaldı.
Hasta 2	7-8 Hz+seyrek delta	+	-	-	5. gün sözel ile +	Bilateral>20	Sürekli	Simetrik
Hasta 3	Sol 5-7 Hz Sağ 2-4 Hz	-	-	-	5.gün taktıl ve sözel ile +	Bilateral>20	Sürekli	Değişmedi
Hasta 4	3.gün 8-9 Hz sonra bazal	-	-	Sol Frontal keskin dalga (4 ve 5. gün)	-	Bilateral>20	Sürekli	Simetrik
Hasta 5	Sol 6-7 Hz Sağ 5-6 Hz	+	-	-	-	Sol 30-35 Sağ 20-30Hz	Sürekli	Değişmedi.
Hasta 6	Sol 6-6.5 Sağ 4-5 Hz	+	-	-	-	Bilateral 35-40	Sürekli	Değişmedi.
Hasta 7	Sol 6-7 Hz Sağ 6-7Hz	-	-	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Fark azaldı
Hasta 8	Sol 6.5-7.5 Sağ 6.5-7.5	+	-	-	-	Sol 20-30 Sağ 20-25	Sürekli	Simetrik
Hasta 9	Sol 6-7>7-8 Sağ 5-6 Hz	Sol + Sağ -	Sol uyku içeceği +	-	-	Sol 25-30 Sağ 15-20	Sürekli	Değişmedi.
Hasta 10	Sağ 7-7.5 Sol 7-7.5	+	-	-	-	Bilateral 40-45	Sürekli	Simetrik
Hasta 11	Sağ 6-7 Hz Sol 6-7 Hz	-	-	-	-	Bilateral>20	Kısa süreli supresyon	Değişmedi
Hasta 12	Sağ 5-6 Hz Sol 5-6 Hz	-	-	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Değişmedi
Hasta 13	Sağ 4-5>3-4 Sol 2-3	-	-	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Değişmedi
Hasta 14	Sağ 6.5-7 Hz Sol 6.5-7 Hz	+	-	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Simetrik
Hasta 15	Sol 6.5-7 Sağ 7-7.5	+	-	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Değişmedi
Hasta 16	Sağ 6-7 Sol 6-7	+	-	-	-	Bilateral<20 (Arada >20)	Sürekli	Simetrik
Hasta 17	Sol 6-7 Hz Sağ 3-4>4-5	Sol + Sağ -	-	-	-	Sol 30-40 Sağ<20	Sürekli	Değişmedi
Hasta 18	Sol 5-6 Hz Sağ 2-3 Hz	Sol+ Sağ -	-	-	+	Sol>20 Sağ <20	Sürekli	Değişmedi
Hasta 19	Sağ 3-4 Hz Sol 3-4 Hz	+	-	-	-	Bilateral>20	Sürekli	Simetrik
Hasta 20	Sağ 8-9 Hz Sol 7-8 Hz	+	-	-	-	Sağ>20 Sol 15-20	Sürekli	Değişmedi

A: Amplitüd, F: Frekans

### Elektroensefalografi Görsel Analizi ve Değerlendirme Ölçek Puanları ile ilişkisi

Amantadin ile gözlenen EEG frekans artışı (en az 1 Hz) klinik düzelme ile korelasyon göstermektedir. CRS-R’de  $\geq 3$  puan artışı ile EEG frekans artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0.0297$ ). CRS-R’de kategori yükselmesi ( $p=0,05$ ) ve GKS puan artışı (1 artış,  $p=0,094$ ; 2 artış,  $p=0,070$ ) bu ilişkiyi destekleyen trendlerdir.

**Tablo 4.11:** Elektroensefalografi Görsel Analizi ve Değerlendirme Ölçek Puanları ile ilişkisi

	<b>GKS 1</b>			<b>GKS2</b>			<b>GKS3</b>		
	16 (+)	4 (-)	<b>p</b>	13 (+)	7 (-)	<b>p</b>	5 (+)	15 (-)	<b>p</b>
<i>Bazal EEG’de evre 2 uyku elemanları</i>	1	0	0,608	1	0	0,452	0	1	0,554
<i>Bazal EEG’de Anterior-posterior gradient</i>	9	3	0,494	9	3	0,251	2	10	0,252
<i>Bazal EEG’de epileptiform desarj</i>	1	0	0,608	1	0	0,452	1	0	0,554
<i>Takip EEG’de evre 2 uyku elemanları</i>	2	0	0,456	2	0	0,274	0	2	0,399
<i>Takip EEG’de Anterior- posterior gradient</i>	9	3	0,494	8	4	0,848	2	10	0,252
<i>Takip EEG’de epileptiform desarj</i>	2	0	0,456	2	0	0,274	0	2	0,399
<i>EEG Zemin aktivitesinde <math>\geq 1</math>Hz frekans artışı</i>	9 (%56)	0	0,094	8 (%62)	1 (%14)	0,07	2	7	0,795
<i>Takip EEG’de uyarılara reaktivite</i>	1	2	0,212	2	1	0,531	0	3	0,278



	RSS –Kriter 1			RSS-Kriter 2			RASS		
	14 (+)	6 (-)	p	9 (+)	11 (-)	p	14 (+)	6 (-)	p
<i>Bazal EEG’de evre 2 uyku elemanları</i>	1	0	0,502	0	1	0,353	1	0	0,502
<i>Bazal EEG’de Anterior-posterior gradient</i>	9	3	0,55	5	7	0,714	9	3	0,55
<i>Bazal EEG’de epileptiform desarj</i>	0	1	0,502	0	1	0,257	0	1	0,502
<i>Takip EEG’de evre 2 uyku elemanları</i>	2	0	0,329	0	2	0,178	2	0	0,329
<i>Takip EEG’de Anterior- posterior gradient</i>	8	4	0,69	5	7	0,714	8	4	0,69
<i>Takip EEG’de epileptiform desarj</i>	0	2	0,329	1	1	0,881	0	2	0,329
<i>EEG Zemin aktivitesinde <math>\geq</math> 1Hz frekans artışı</i>	7	2	0,492	5	4	0,391	8	1	0,157
<i>Takip EEG’de uyarılara reaktivite</i>	1	2	0,133	2	1	0,66	1	2	0,133

Tablo 4.11 Devam:

	CRS-R’de kategori değiştirme			CRS-R’de dzelme			
	(+)	(-)	p	0	1-2 p	$\geq$ 3 p	p
	6	14	p	3	8	9	p
<i>Bazal EEG’de evre 2 uyku elemanları</i>	0	1	0,502	0	1	0	0,454
<i>Bazal EEG’de Anterior-posterior gradient</i>	4	8	0,69	1	4	7	0,3
<i>Bazal EEG’de epileptiform desarj</i>	0	1	0,117	0	0	1	0,526
<i>Takip EEG’de evre 2 uyku elemanları</i>	0	2	0,329	0	1	1	0,818
<i>Takip EEG’de Anterior- posterior gradient</i>	4	8	0,69	1	5	6	0,584
<i>Takip EEG’de epileptiform desarj</i>	1	1	0,515	0	0	2	0,257
<i>EEG Zemin aktivitesinde <math>\geq</math> 1Hz frekans artışı</i>	5 (%83)	4 (%29)	<b>0,05</b>	0	2	7	<b>0,022</b>
<i>Takip EEG’de uyarılara reaktivite</i>	1	2	0,891	1	1	1	0,626

GKS’de 1 puan artışı (GKS 1), 2 puan artışı (GKS 2) ,  $\geq$ 3 puan artışı(GKS 3)

RSS kriter 1: En az 2 gün boyunca  $\geq$  2 derece düzelme veya RSS puanının 2 olması (spontan göz açık olması )

RSS kriter 2: En az 2 gün boyunca  $\geq$  2 derece düzelme

RASS kriter:  $\geq$  2 derece düzelme

CRS-R ile kategori değiştirme: (TUS $\rightarrow$ MBD-, MBD- $\rightarrow$ MBD+, MBD+ $\rightarrow$ MBD-Ç)

CRS-R’de düzelme: Gruplar: yok, 1-2 p düzelme,  $\geq$ 3 p düzelme

### 4.3.2 Elektroensefalografi Kantitatif Analizi

4 hastanın EEG’si kantitatif olarak analiz edildi ve spektral güç analizi yapıldı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası total gç yüzdeleri ve oranları *Tablo 4.12.* ve *Tablo 4.13.*’de belirtilmiştir.

1. hastanın amantadin tedavisi öncesi EEG analizlerinde frekans bandı güç yüzdeleri delta için 57.58%, teta için 22.91%, alfa için 13.16%, beta için 4.78%, gama için 1.57% iken tedavinin 4.gününde delta için 31.29%, teta için 38.14%, alfa için 20.65%, beta için 7.82% idi. Amantadin tedavisi sonrasında delta bandında frekans total gücü ve güç yüzdesi azalırken, teta-alfa ve beta bandında frekans total gücü ve güç yüzdesinde artış izlenmiştir. Amantadin tedavisi öncesi frekans bandı güç oranı alfa/delta için 0.228, alfa/(delta+teta) için 0.163, (alfa+beta)/delta için 0.312, (alfa+beta)/(delta+teta) için 0,223 idi. Amantadin tedavisinin 4. gününde alfa/delta için 0.66, alfa/(delta+teta) için 0.297, (alfa+beta)/delta için 0.91, (alfa+beta)/(delta+teta) için 0.41 olup artış izlenmiştir. CRS-R’da amantadin tedavisinin 4. ve 5. gününde 2 puanlık artış, RASS ve RSS puanlarında 3 birim yükselme, GKS skorunda 2 puan yükselme izlenmiştir.

Diğer hastanın (hasta 2) amantadin tedavisi öncesi EEG analizlerinde frekans bandı güç yüzdeleri delta için 67.72%, teta için 18.32%, alfa için 6.64%, beta için 5.62%, gama için 1.69% iken tedavinin 4. gününde delta için 18.2%, teta için 61.39%, alfa için 14.37%, beta için 4.78%, gama için 1.26% idi. Amantadin tedavisi sonrasında total gücü ve güç yüzdesinde delta frekans bandında belirgin azalma, teta frekans bandında belirgin artış ve alfa frekans bandında kısmi artış dikkati çekmektedir. Amantadin tedavisi öncesi frekans bandı güç oranı alfa/delta için 0.1, alfa/(delta+teta) için 0.08, (alfa+beta)/delta için 0.181, (alfa+beta)/ (delta+teta) için 0.143 idi. Amantadin tedavisinin 4. gününde alfa/delta için 0.795, alfa/(delta+teta) için 0.181, (alfa+beta)/delta için 1.058, (alfa+beta)/(delta+teta) için 0.241 olup alfa/delta ve (alfa+beta)/delta oranında belirgin artış izlenmiştir. CRS-R’da amantadin tedavisinin 3.günü sonrası 1 puanlık artış, RASS ve RSS puanlarında 1 birim yükselme, GKS skorunda 1 puan yükselme izlenmiştir.

Hasta 3’ün skala puanlarında değişiklik izlenmemiştir. Hasta 4’de CRS-R puanında  $\geq 3$  puan düzelme, RASS puanında 2 puanlık düzelme izlenmiştir. Bu iki hastanın amantadin tedavisi sonrasında delta, teta, alfa, beta ve gama frekans bantlarında belirgin değişiklik göze çarpmamıştır. Hasta 3’ün amantadin tedavisi öncesi analizlerinde güç oranı alfa/delta için 0.38, (alfa+beta)/delta için 0.477 idi. Amantadin tedavisinin 4. gününde alfa/delta için 0.517 (alfa+beta)/delta için 0.714 idi.

4 hastaya ait EEG spektral güç haritaları Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6’da gösterilmiştir.

İndeks 3 hastaya ait ( Tablo 4.9’daki Hasta 2, Hasta 3 ve Hasta 20) kantitatif EEG analizi görsel sonuçları Şekil 4.7- Şekil 4.15’lerde gösterilmiştir.

Şekil 4.7, Şekil 4.8 ve Şekil 4.9 görsel EEG analizinde değişiklik izlenmeyen ve tedavinin 4. Gününde CRS-R’de 2 puan artışı gösteren, CRS-R’de kategori değişikliği göstermeyen Hasta 20’ye aittir. Şekil 4.10, Şekil 4.11 ve Şekil 4.12 görsel EEG analizinde değişiklik izlenmeyen ve CRS-R’de puan artışı kategori değişikliği göstermeyen Hasta 3’e aittir.

Şekil 4.13, Şekil 4.14 ve Şekil 4.15 görsel EEG analizinde  $\geq 1$  Hz frekans artışı + CRS-R ile kategori değişikliği gösteren Hasta 2’ye aittir.

**Tablo 4.12.** Hastaların Tedavi öncesi ve sonrası total güç yüzdeleri

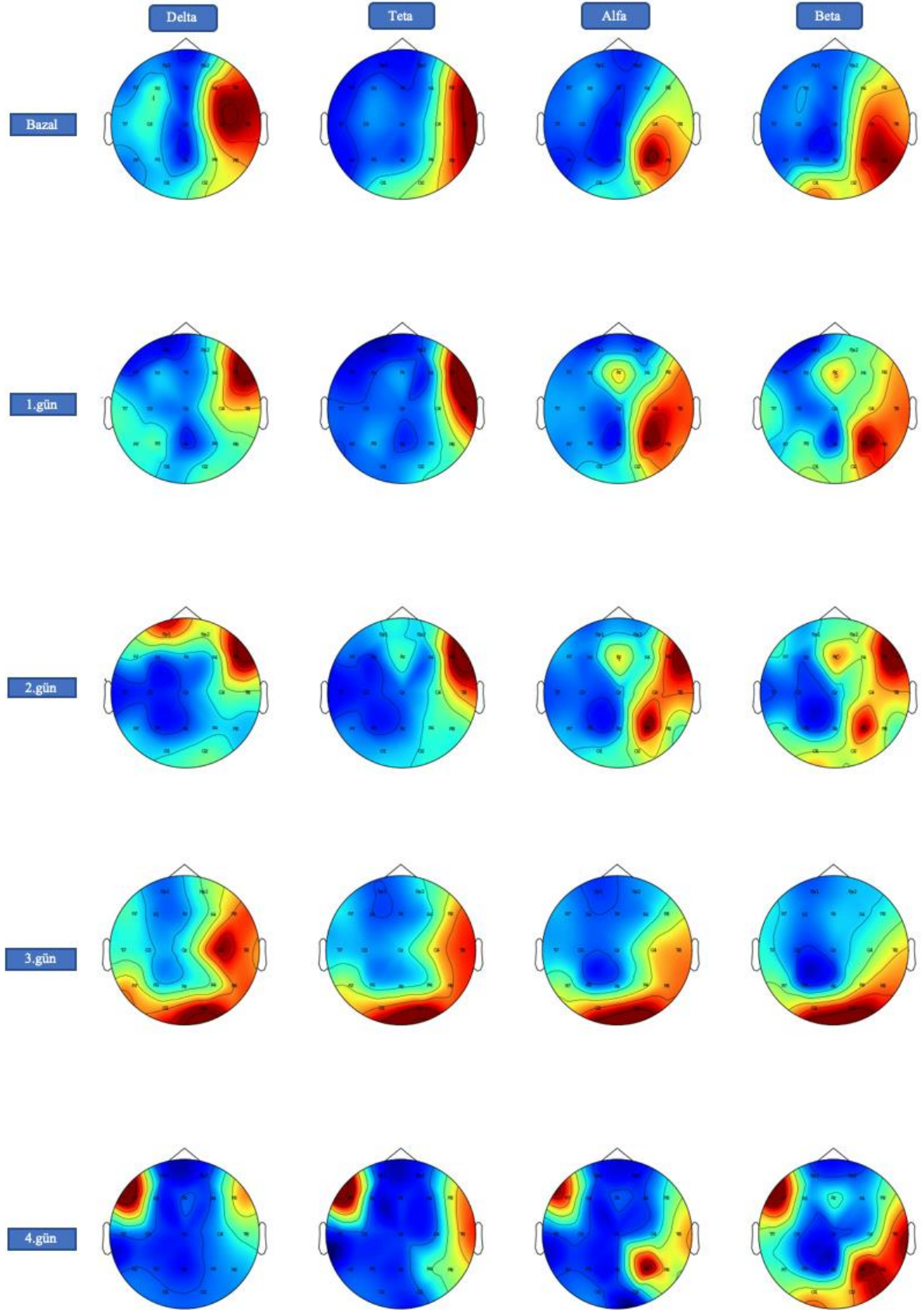
Güç Yüzdesi	Bazal	1. gün	2. gün	3.gün	4. gün	5. gün
<b>1. Hasta Delta</b>	57,58%	43,04%	51,38%	51,14%	31,29%	x
<b>Teta</b>	22,91%	31,76%	28,50%	28,82%	38,14%	x
<b>Alfa</b>	13,16%	18,48%	13,45%	13,05%	20,65%	x
<b>Beta</b>	4,78%	5,65%	5,29%	5,89%	7,82%	x
<b>Gama</b>	1,57%	1,08%	1,38%	1,09%	2,10%	x
<b>2. Hasta Delta</b>	67,72%	x	x	28,53%	18,2%	25,97%
<b>Teta</b>	18,32%	x	x	57,99%	61,39%	55,05%
<b>Alfa</b>	6,64%	x	x	9,70%	14,37%	12,04%
<b>Beta</b>	5,62%	x	x	2,86%	4,78%	6,28%
<b>Gama</b>	1,69%	x	x	0,92%	1,26%	0,66%
<b>3. Hasta Delta</b>	37,74%	x	44,79%	42,99%	x	29,82%
<b>Teta</b>	43,55%	x	36,77%	32,58%	x	47,63%
<b>Alfa</b>	14,33%	x	11,84%	16,00%	x	15,43%
<b>Beta</b>	3,69%	x	5,29%	6,22%	x	5,88%
<b>Gama</b>	0,69%	x	1,31%	2,21%	x	1,24%
<b>4. Hasta Delta</b>	41,47%	32,31%	32,65%	38,54%	38,81%	x
<b>Teta</b>	41,87%	50,27%	46,27%	37,90%	42,00%	x
<b>Alfa</b>	7,01%	8,08%	9,79%	7,66%	8,67%	x
<b>Beta</b>	7,71%	7,53%	8,30%	12,49%	8,00%	x
<b>Gama</b>	1,94%	1,81%	2,99%	3,41%	2,53%	x

*Bu tablodaki Hasta 1 tablo 4.9 ve tablo 4.10’daki Hasta 20’ye, Hasta 2 Hasta 18’e, Hasta 3 Hasta 19’a, Hasta 4 Hasta 17’ye karşılık gelmektedir.*

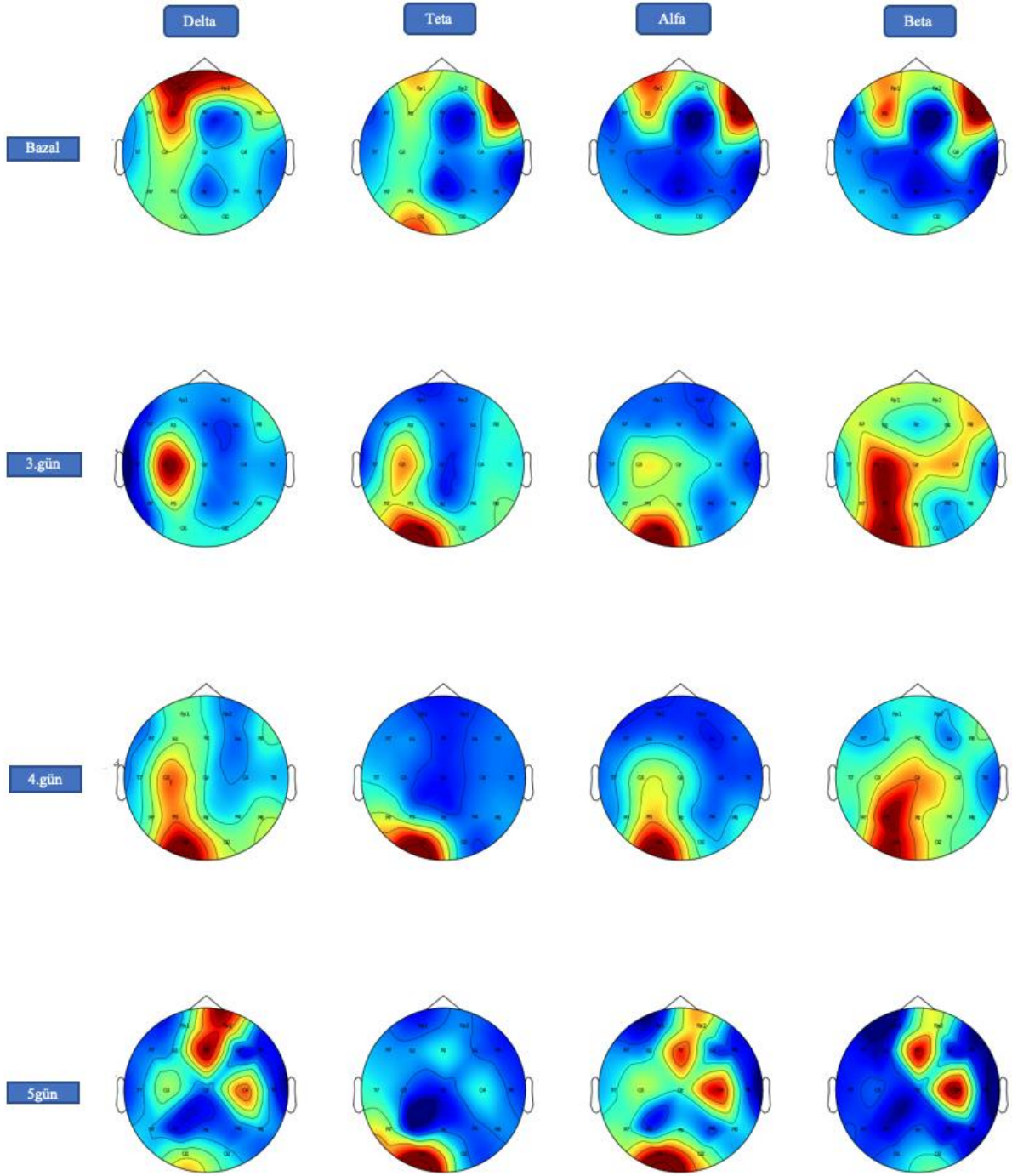
**Tablo 4.13.** Hastaların Tedavi öncesi ve sonrası total güç oranları

Güç Oranı	Bazal	1. gün	2. gün	3.gün	4. gün	5. gün
<b>1. Hasta</b>						
-alfa/delta	0,228	0,43	0,288	0,255	0,66	x
-alfa/delta+teta	0,163	0,247	0,175	0,163	0,297	x
-alfa+beta/delta	0,312	0,56	0,398	0,371	0,91	x
-alfa+beta/delta+teta	0,223	0,323	0,243	0,237	0,41	x
<b>2. Hasta</b>						
-alfa/delta	0,1	x	x	0,344	0,795	0,463
-alfa/delta+teta	0,08	x	x	0,113	0,181	0,149
-alfa+beta/delta	0,181	x	x	0,444	1,058	0,706
-alfa+beta/delta+teta	0,143	x	x	0,146	0,241	0,226
<b>3. Hasta</b>						
-alfa/delta	0,38	x	0,267	0,372	x	0,517
-alfa/delta+teta	0,176	x	0,145	0,212	x	0,199
-alfa+beta/delta	0,477	x	0,385	0,517	x	0,714
-alfa+beta/delta+teta	0,222	x	0,21	0,294	x	0,275
<b>4. Hasta</b>						
-alfa/delta	0,170	0,25	0,3	0,199	0,228	x
-alfa/delta+teta	0,084	0,099	0,124	0,1	0,107	x
-alfa+beta/delta	0,356	0,483	0,554	0,523	0,329	x
-alfa+beta/delta+teta	0,177	0,19	0,229	0,264	0,159	x

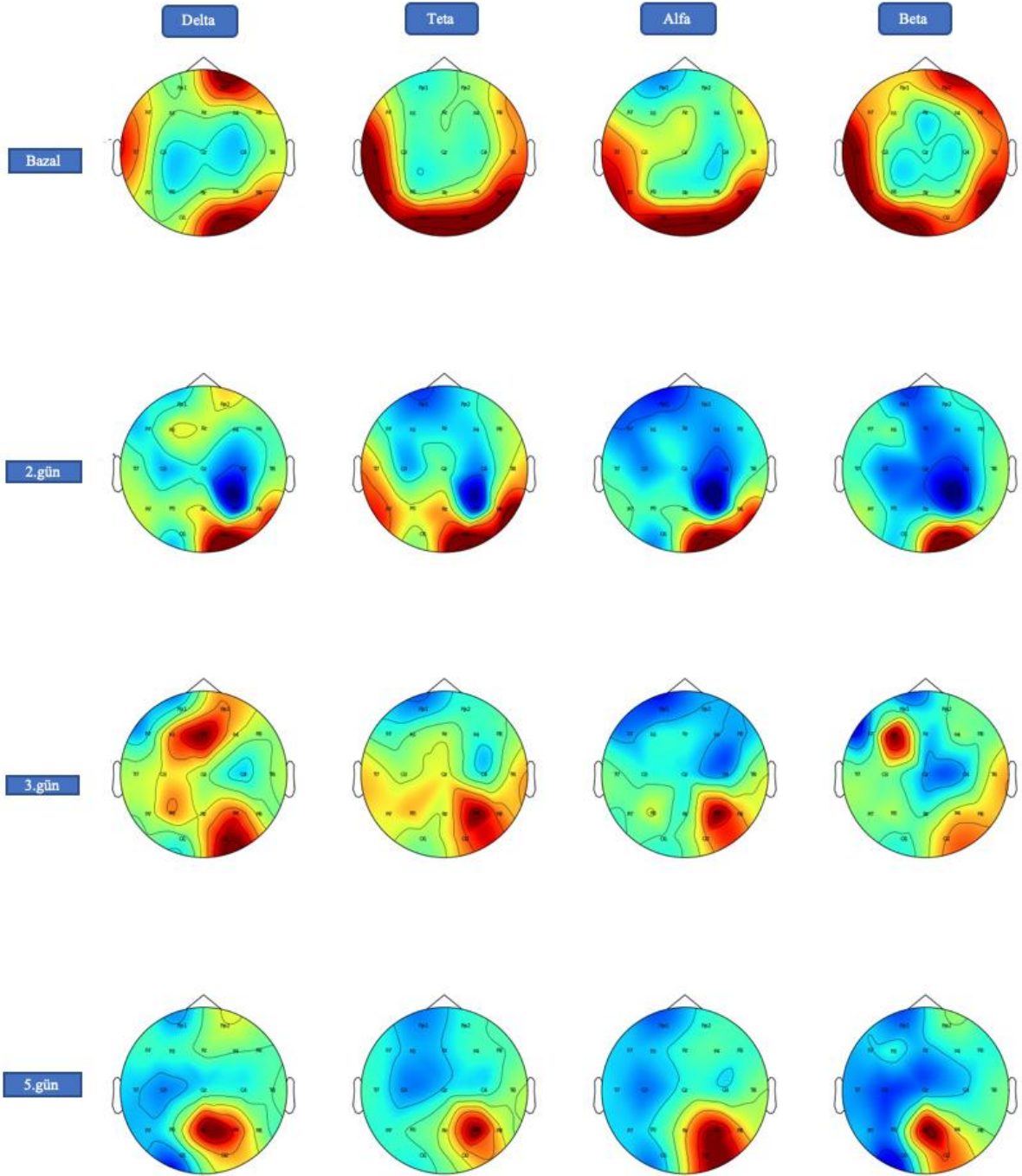
*Bu tablodaki Hasta 1 tablo 4.9 ve tablo 4.10'daki Hasta 20'ye, Hasta 2 Hasta 18'e, Hasta 3 Hasta 19'a, Hasta 4 Hasta 17'ye karşılık gelmektedir.*



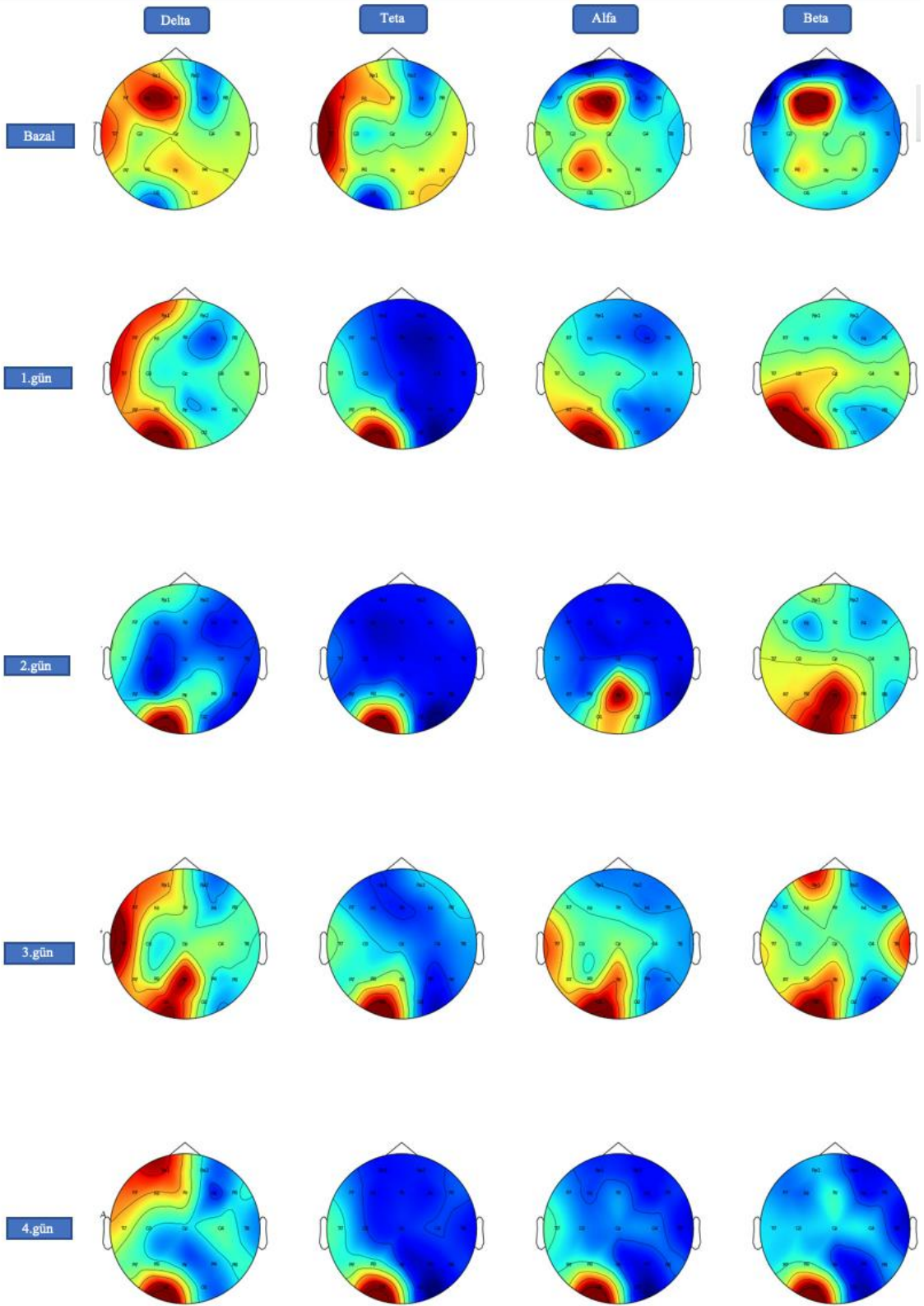
Şekil 4.3: Kantitatif Analiz Yapılan Hasta 1'e ait topografik renk haritası



Şekil 4.4: Kantitatif Analiz Yapılan Hasta 2'ye ait topografik renk haritası

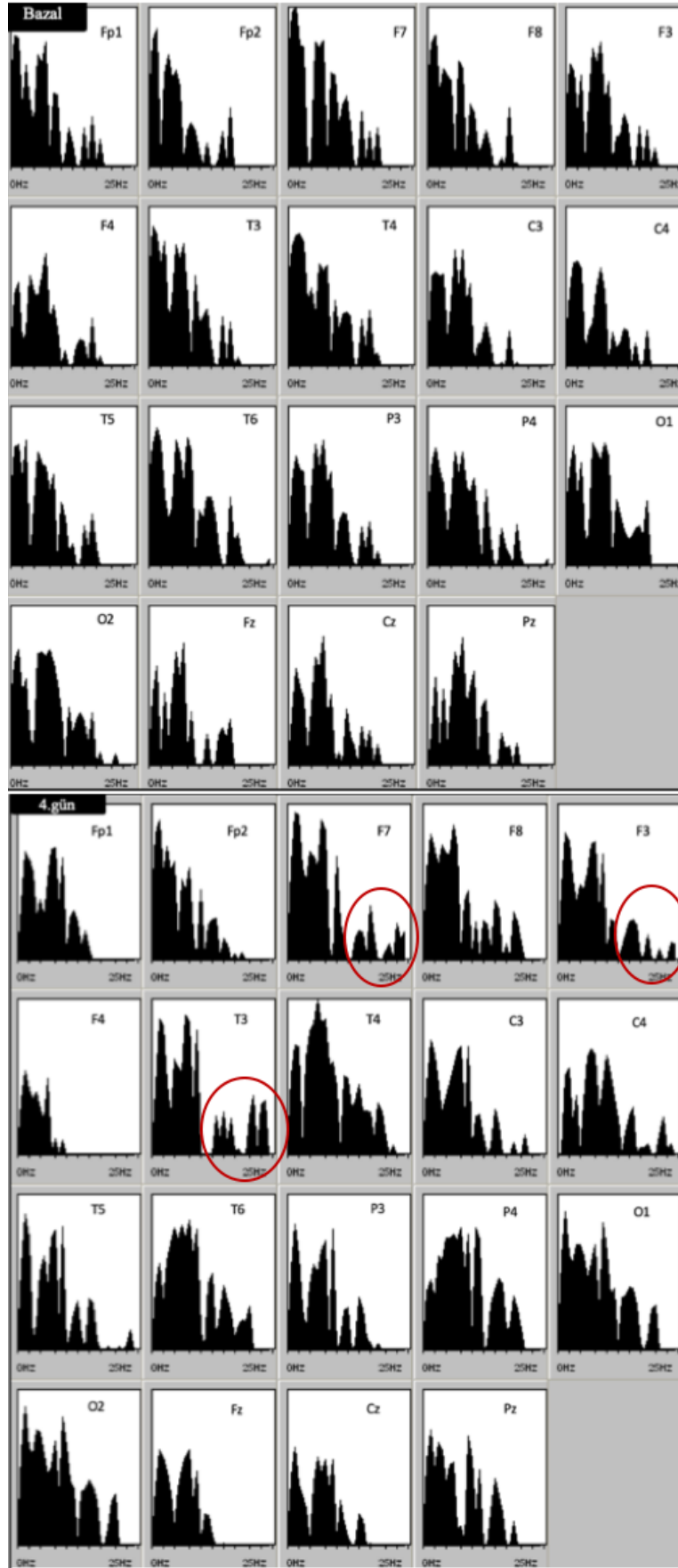


Şekil 4.5: Kantitatif Analiz Yapılan Hasta 3'e ait topografik renk haritası

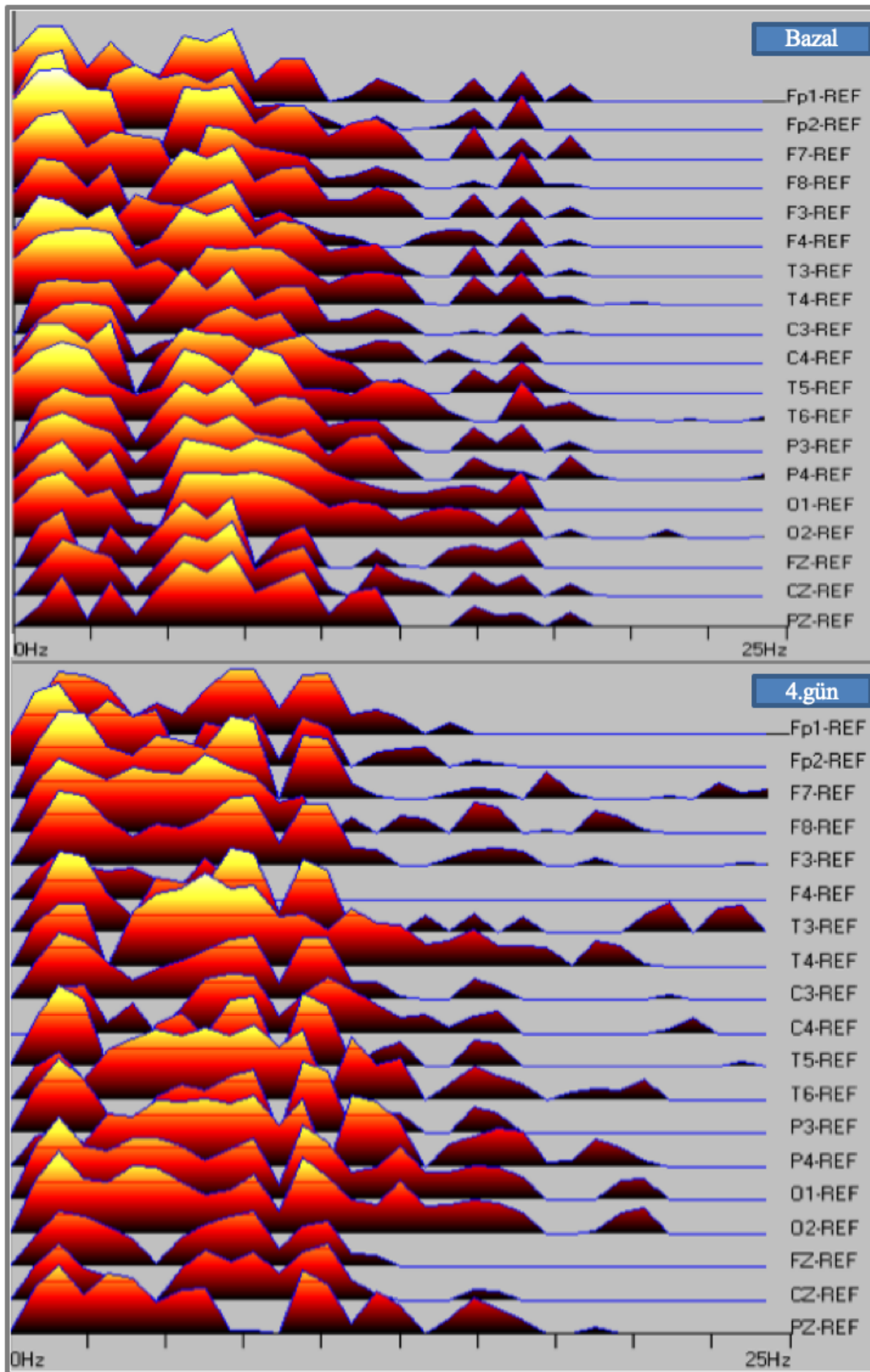


Şekil 4.6: Kantitatif Analiz Yapılan Hasta 1'e ait topografik renk haritası

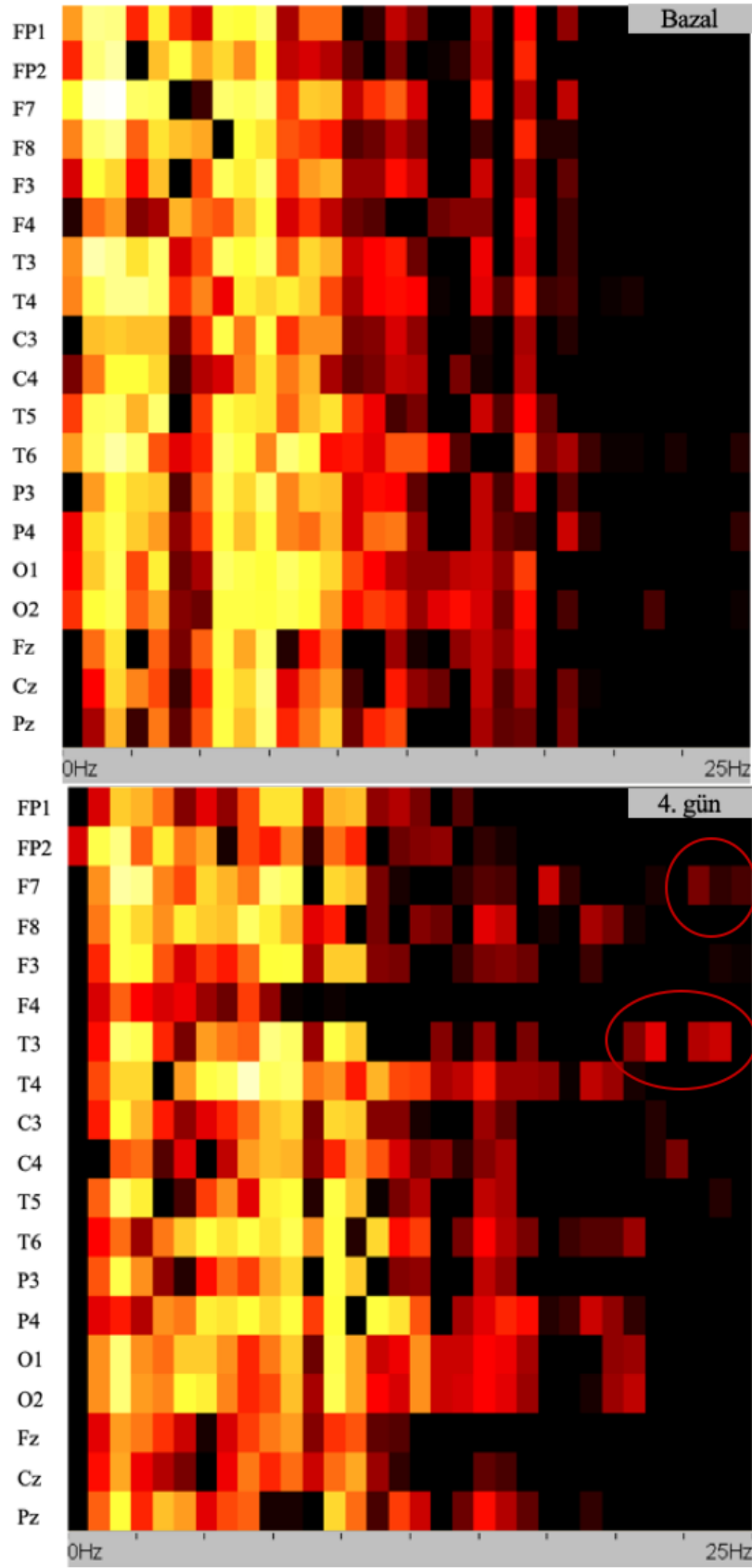




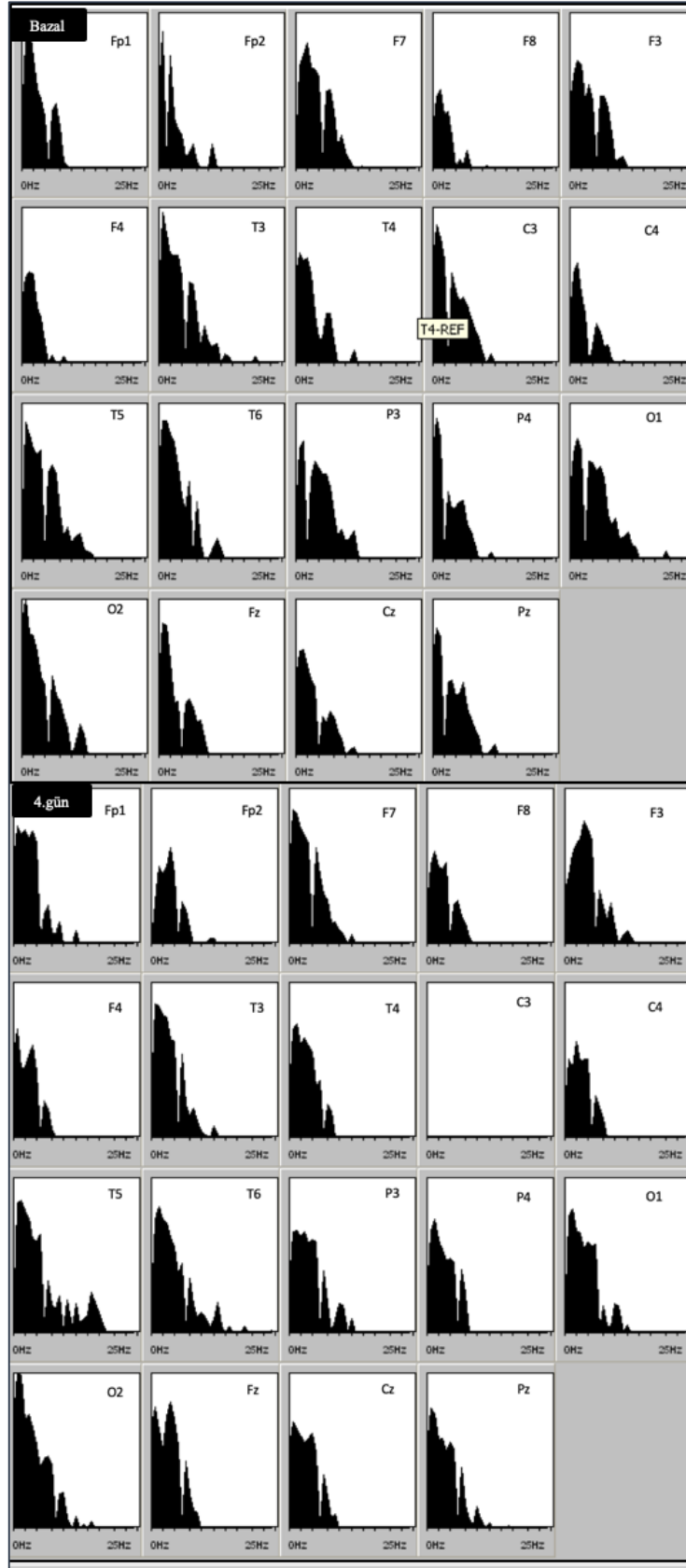
Şekil 4.7: Hasta 20'ye ait Kantitatif EEG analizi Basal ve 4. Gün görseli 1



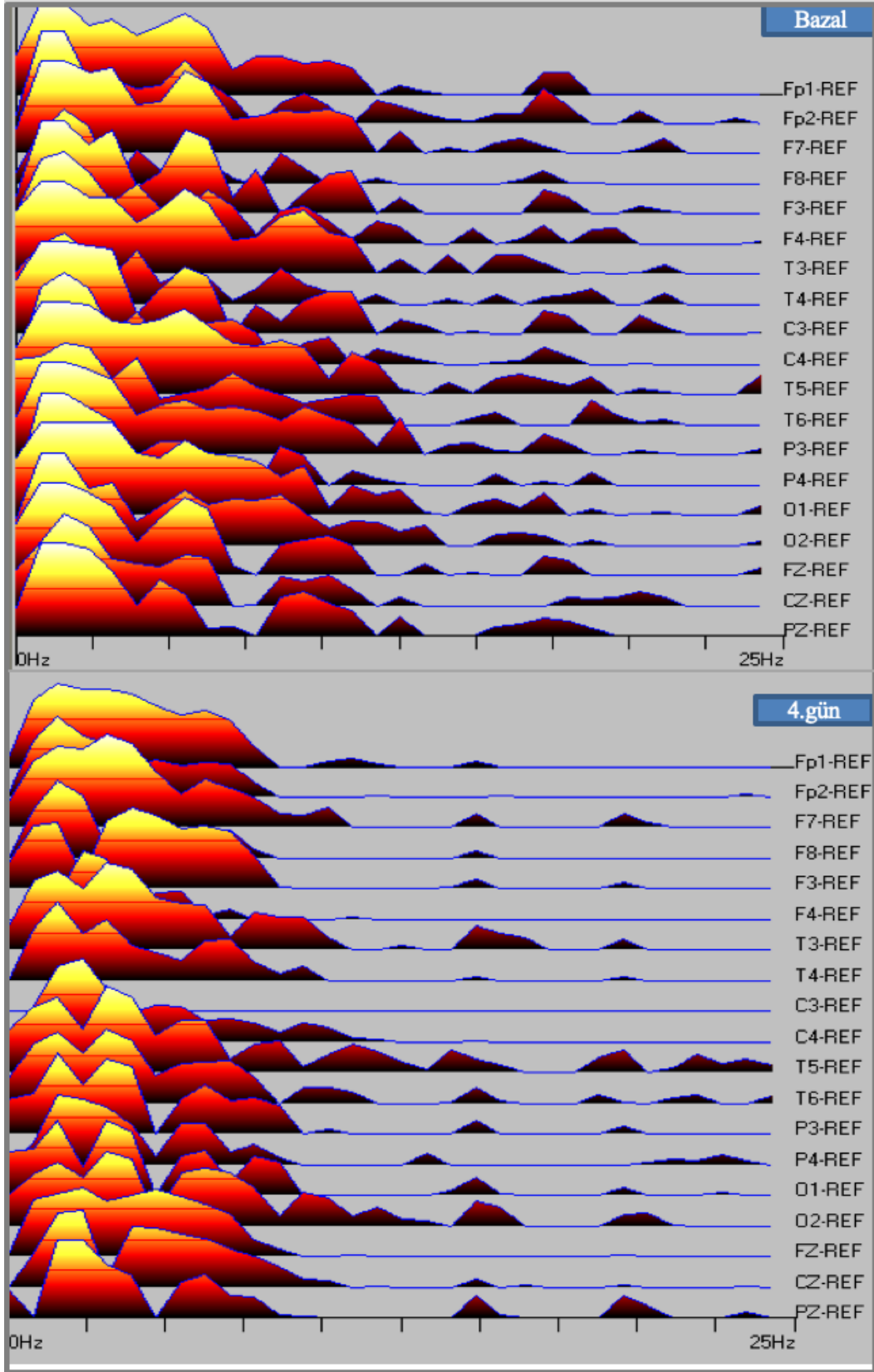
Şekil 4.8 : Hasta 20'ye ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 2



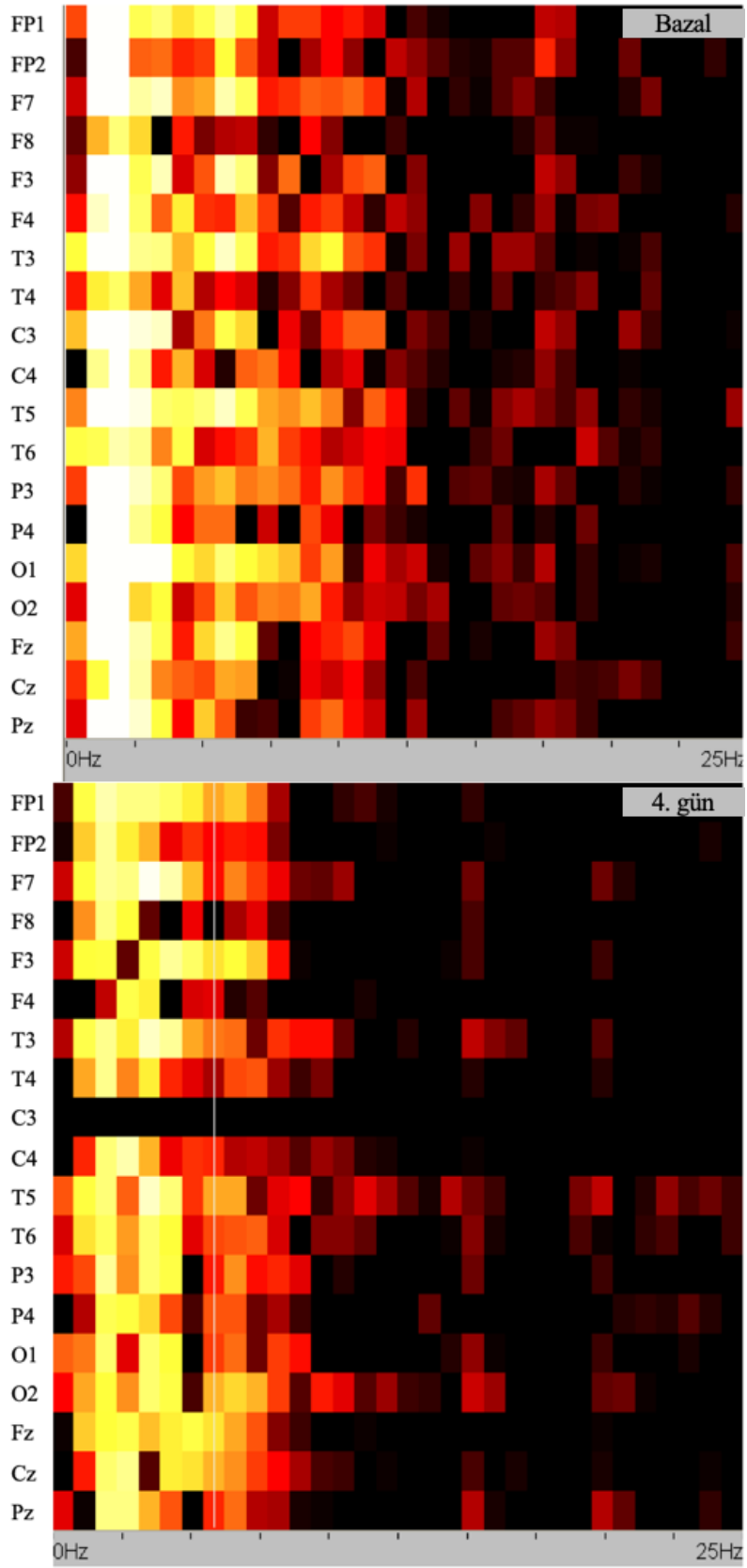
Şekil 4.9. Hasta 20'ye ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 3



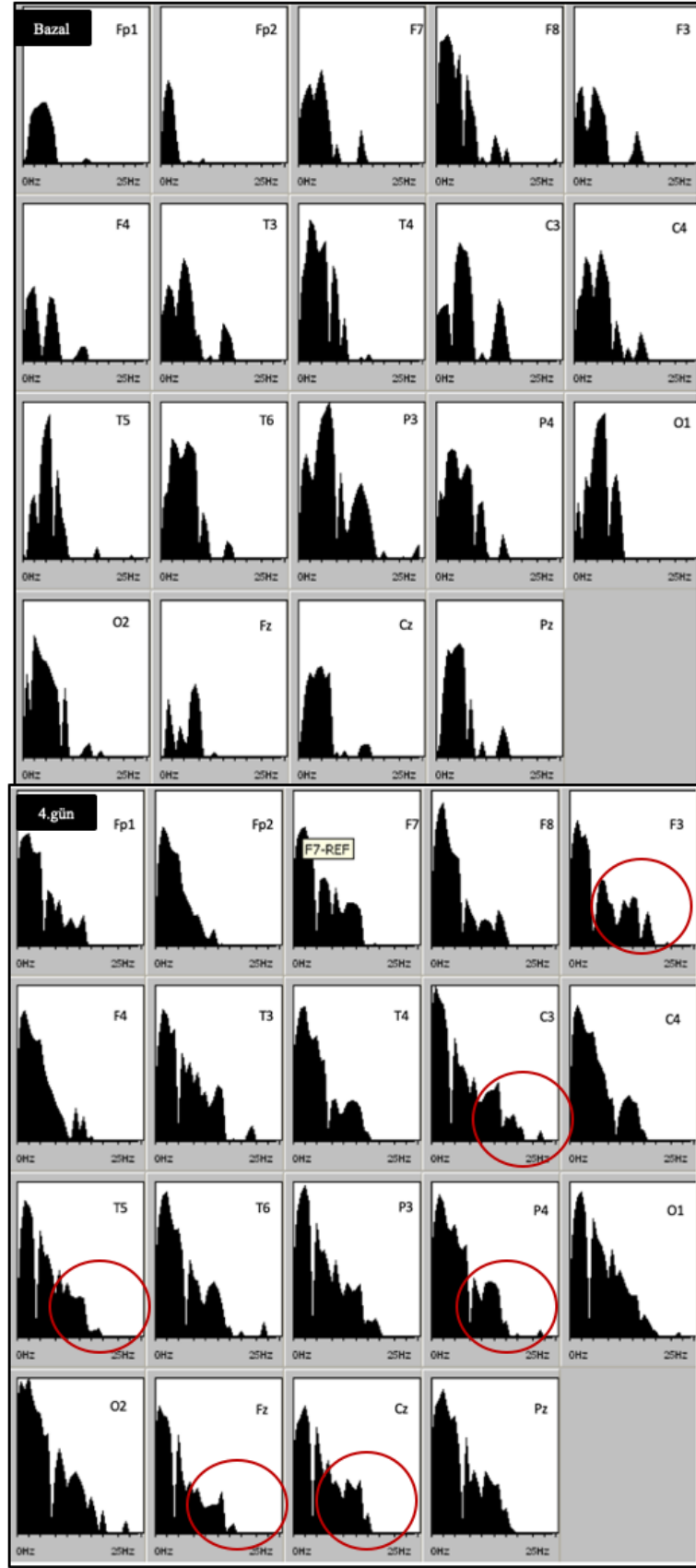
Şekil 4.10: Hasta 3'e ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 1



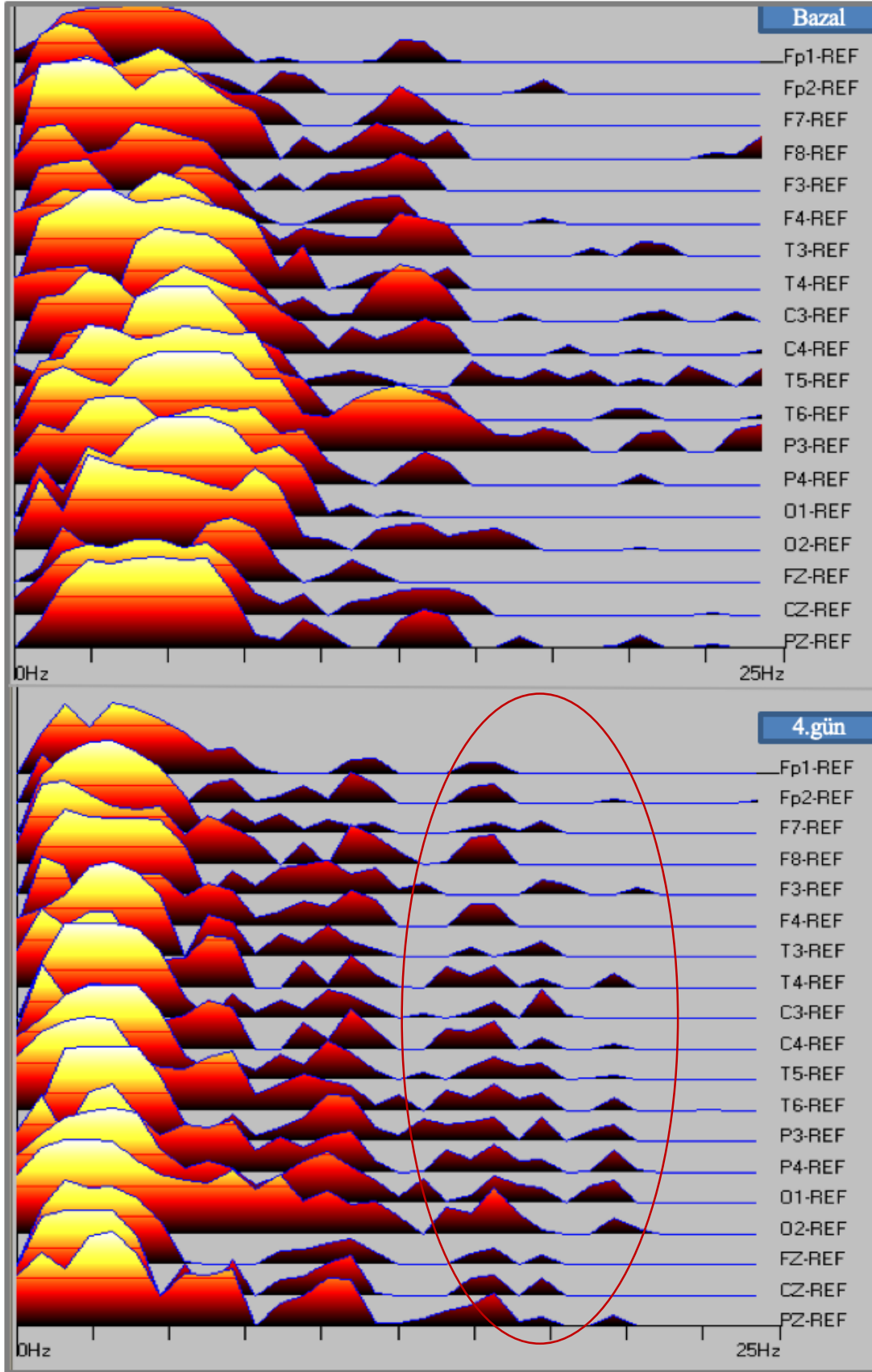
Şekil 4.11: Hasta 3'e ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 2



Şekil 4.12: Hasta 3'e ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 3

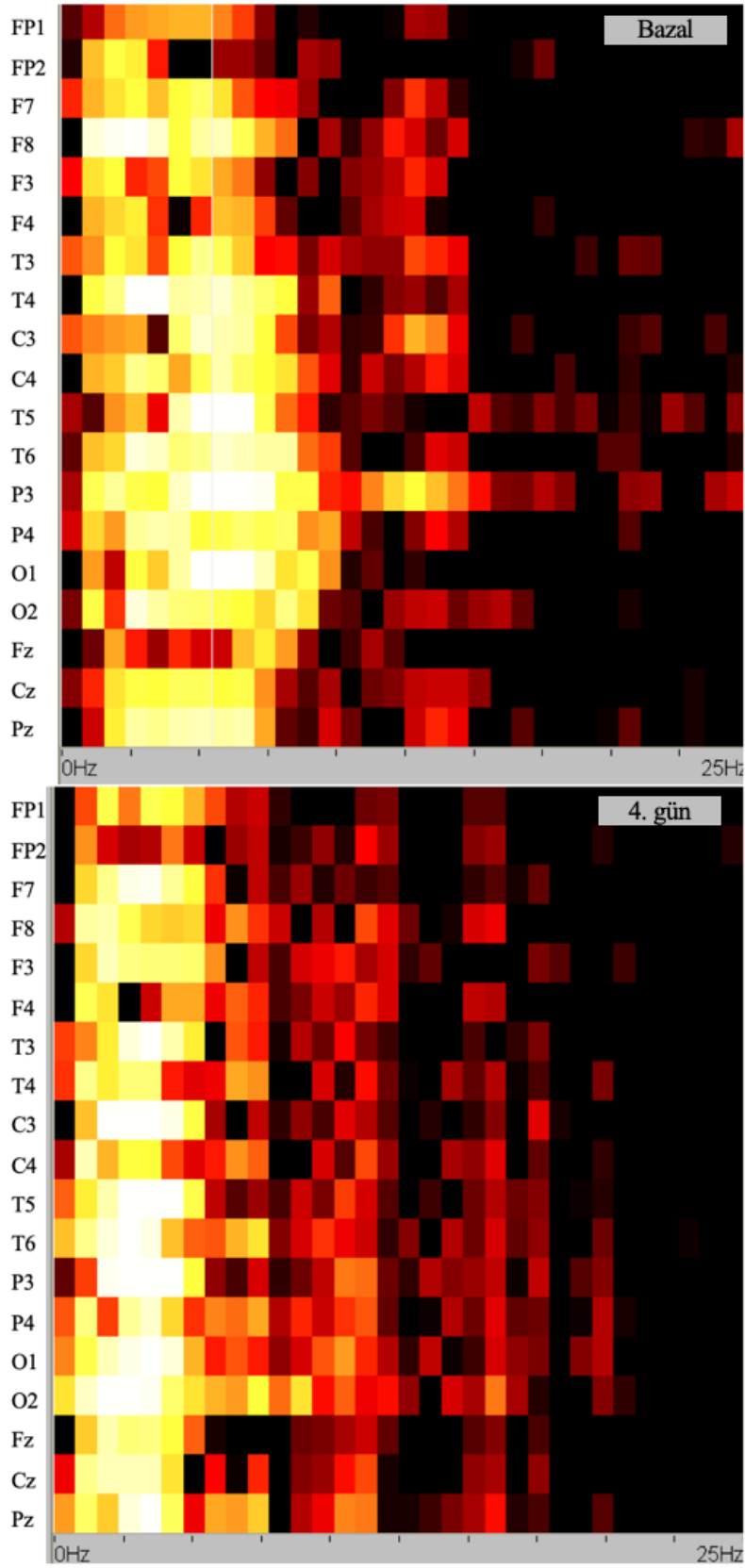


Şekil 4.13: Hasta 2'ye ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 1



Şekil 4.14: Hasta 2'ye ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 2





Şekil 4.15: Hasta 2'ye ait Kantitatif EEG analizi Bazal ve 4. Gün görseli 3

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada BB nedeniyle amantadin alan hastalarda gözlenen iyileşmenin değerlendirme skalalarıyla saptanıp saptanamayacağını ve farklı değerlendirme skalalarının birbirleriyle ne derecede örtüşüklerini anlayabilmeyi amaçladık. Ayrıca, SVH'ye sekonder gelişen komatöz durumdaki hastalarda tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastaların EEG verileri arasındaki farkların incelenmesini amaçladık. Bu bağlamda amantadin tedavisi sonrasında hastaların bilinç ve uyanıklık düzeyinde değişiklik olduğunu objektif olarak gözlemledik. Farklı skalalar benzer davranmakla birlikte aralarında bir miktar farklılık olabileceğini gördük. Ek olarak, görsel EEG analizi ile (frekans değişikliği) BB'deki iyileşmenin korele olabileceğini saptadık. Az sayıda hastada olmakla birlikte, spektral güç analizi yöntemlerinin tedaviden yararlanma gösteren ve göstermeyen hastaları potansiyel olarak tespit etmeye yarayabileceğini gördük.

Çalışmamızda, amantadin tedavisi süresince GKS, RSS, RASS ve CRS-R skala puanları bazal puanlar ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası RSS ( $p=0.031$ ), RASS ( $p=0.007$ ) ve CRS-R ( $p=0.033$ ) puanları istatistiksel anlamlı olarak yükselmiştir. Skala ortalama puanlarının tedavi başlangıcından 48-72 saat sonra pik seviyeye ulaştığı ve ardından yatay seyir izlediği söylenebilmektedir. EEG görsel analizinde 20 hastanın 9'unda  $\geq 1$  Hz frekans artışı izlenmiştir. Amantadin ile gözlenen EEG frekans artışı (en az 1 Hz) klinik düzelme ile korelasyon göstermektedir. CRS-R'de  $\geq 3$  puan artışı ile EEG frekans artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0.0297$ ). CRS-R'de kategori yükselmesi ( $p=0,05$ ) ve GKS puan artışı (1 artış- $p=0,094$ ; 2 artış- $p=0,070$ ) bu ilişkiyi destekleyen trendlerdi.

EEG'nin görsel analizi, uyanıklık ve bilinç ile ilgili talamokortikal bağlantıların bütünlüğünün araştırılmasına izin verir (93). EEG ampitüdü, frekansı ve reaktivitesi, ciddi bilinç bozukluğu olan hastalarda klinik sonlanımla ilişkili bulunmuştur (29,96). Bu hasta grubunda EEG sürekliliği ve evre N2 uyku elemanlarının (uyku içcikleri ve K-kompleksleri) varlığı gibi görsel EEG özellikleri olumlu bir sonuçla ilişkili saptanmıştır (30,92,104,108). Çalışmamızda, evre II uyku elemanları ve uyaranlara EEG reaktivitesi tedavi öncesi veya tedavi süresince 3'er hastada mevcut olup tedavi yanıtını öngörmemiştir. Ancak, bazı çalışmalarda EEG bulgularının değişken olduğu, spesifik olmadığı ve bu nedenle BB durumlarını birbirinden ayırt etmede hiçbir değerinin olmadığı da öne sürülmüştür (111).

Amantadin, subakut travmatik BB'li hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada bilincin iyileşmesini hızlandırma ile ilişkilendirilen tek tedavidir (1). Amantadinin uyanıklık ve motor fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkisinin dopaminerjik striatal ve

frontostriatal devrelerin nöromodülasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (73). Amantadinin yavaş EEG'leri hızlandırabileceği ve hatta normalleştirebileceği düşünülmektedir (73,74). Bir çalışmada amantadin tedavisi sırasında oksipital baskın frekansta (görsel analiz) 0,5 ila 3,0 Hz'lik bir artış sergilemiş ancak ilacın kesilmesiyle frekansta düşüş izlenmiştir (74). Bir vaka raporunda ise EEG'lerde yaygın, yavaş ve senkronize bir aktivite gözlenmiş, amantadin tedavisi sonrasında EEG normale dönmüş, tedavinin sonlandırılması ile ise desenkronize aktivite yeniden ortaya çıkmıştır (76). Ancak normale dönen EEG değişikliklerine klinik durumda iyileşme eşlik etmemiştir. Bu da amantadinin EEG üzerindeki pozitif etkisinin kliniğe yansımayaabileceğini düşündürmektedir.

Spektral güç analizi, sinyal gücünün frekans içeriğini veya frekans değerleri üzerindeki dağılımını gösteren, iyi tanımlanmış standart bir kantitatif EEG yöntemidir (30). Alfa aktivitesi, bilinç düzeyiyle önemli ölçüde ilişkilidir. Artmış delta ve suprese alfa aktiviteleri, düşük bilinç seviyesinin belirteçleri olmuştur (115). Delta ve alfa bantlarının güçlerinin CRS-R skorları ile korele olduğu gösterilmiş, artan CRS-R değerleri ile alfa güç artışı ve delta güç düşüşünün ilişkisi açıklanmıştır (116). Spektral güç analizi tedavi yanıtını değerlendirmede de kullanılmıştır. Çalışmamızda, akut SVH grubunda amantadin tedavisine uygun hasta seçiminde kantitatif EEG analizinin rolünü araştırma amacıyla 4 hastaya kantitatif EEG analizi uygulanmıştır.

EEG spektral güç analizinde 4 hastanın 2'sinde hem klinik skorlarda hem de EEG güç analizi değerlerinde iyileşme gözlemlendi. Bir hastada hem klinik hem de EEG'de bariz bir değişiklik olmadı. Bir hastada ise klinik skorlar düzelirken EEG güç analizinde bariz bir değişiklik görülmedi. Bu veriler bize EEG güç analizinin de klinik skorlar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, tüm grubun verileri analiz edildiğinde bu konuda daha kesin bir yorum yapılabilecektir.

Literatürde benzer amaç ve metodolojiye sahip sadece bir çalışma bulunmaktadır (9). Bu çalışmada BB olan heterojen bir hasta grubunda klinik yararlanımı olan ve olmayan hastaların EEG'leri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Bu çalışma istirahat EEG özelliklerinin, amantadin alan ABH'li hastalarda davranışsal iyileşmeden önce öngörülebilir bir seyir izlediği ve bilincin geri kazanılması için biyobelirteçler olarak hizmet edebileceği hipotezini temel almıştır. 44 hastadan oluşan bu kohortta hastaların 30 (%68)'unda hastaneden taburcu olmadan önce BB'de düzelme izlenmiştir. Bu çalışmanın verilerine göre hastaların EEG'lerinde görülen bazı özellikler amantadin tedavisine iyi yanıtı öngörebilmektedir (ör: fronto-sentral bölgede gama ve beta osilasyonlarının varlığı ile evre II uykuya ait elektrofizyolojik değişikliklerin gözlenmesi vs.). Uyku yapıları ve daha yüksek frekanslı

frontosentral güç (beta-gama spektrumu) gibi temel EEG bulguları, klinik uygulamada ve gelecekteki klinik çalışmalarda ABH'yi takiben hasta seçimine izin verebilir gibi görünmektedir. Bu çalışmanın retrospektif dizaynı en önemli kısıtlılıklarından biridir.

Çalışmamızın güçlü yönleri, homojen bir hasta grubunda ve prospektif olarak yapılmış olmasıdır. EEG kısa süreli olmayıp günler boyunca kayıt alınmıştır. Araştırmacılar hasta seçim sürecine katılmamıştır. EEG kayıtlarının analizi hastanın tedaviye verdiği yanıtı kör olarak yapılmıştır. Her hasta gün içerisinde aynı saatte ve aynı değerlendirme ölçekleri ile değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Birincisi, bu çalışma kohortu amantadin tedavisi almayan kontrol grubunu içermemektedir. İkincisi; çalışmamızdaki tedavi süresi Giacino ve ark. (13) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmadaki tedavi süresi ile karşılaştırıldığında daha kısadır. Üçüncüsü; örneklem büyüklüğümüz planladığımızdan daha küçüktü. YBÜ'de diğer dahili, metabolik ve enfeksiyöz durumların bilinç ve uyanıklık üzerine potansiyel olumsuz etkisi göz ardı edilemez. Ancak, bu durum benzer şekilde yapılan diğer çalışmalar için de geçerlidir.

Özetle, bu çalışma, amantadin alan ABH'li hastalarda bilincin olumlu yönde değişebileceğini ve bunun kantitativ edilebileceğini göstermiştir. Bunun için farklı skalalar kullanılmış, ancak belirli bir skala ön plana çıkmamış, hemen hepsinde birbirleriyle uyumlu sonuçlar görülmüştür. EEG'nin görsel analizinin tedaviden yarar görebilecek hastaları öngörmesi mümkündür. Benzer bir durum kantitatif EEG analiz yöntemleri için de geçerli olabilir. Bulgularımızı doğrulamak ve genişletmek için seri EEG kaydı ve davranış değerlendirmeleri ile daha büyük kohortlarda yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Edlow BL, Claassen J, Schiff ND, Greer DM. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(3):135-156.
2. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, Lamy M, Franck G, Maquet P. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state [published correction appears in *Lancet* 2000 May 27;355(9218):1916]. *Lancet*. 2000;355(9217):1790-1791.
3. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;58(3): 349–353.
4. Posner, J. B., Saper, C. B., Schiff, N. D. & Claassen, J. Plum and Posner's Diagnosis and Treatment of Stupor and Coma 5th edn (Oxford Univ. Press, 2019).
5. Thibaut A, Schiff N, Giacino J, Laureys S, Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *Lancet Neurol*. 2019;18(6):600-614.
6. Mura E, Pistoia F, Sara M, Sacco S, Carolei A, Govoni S. Pharmacological modulation of the state of awareness in patients with disorders of consciousness: an overview. *Curr Pharm Des*. 2014;20(26):4121-4139.
7. Monti JM, Monti D. The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. *Sleep Med Rev*. 2007; 11: 113-33.
8. Sayın A. Dopaminergic Receptors and Signal Transmission Features. *Klinik Psikiyatri*. 2008; 11(3): 125-134.
9. Alkhachroum A, Eliseyev A, Der-Nigoghossian CA, et al. EEG to detect early recovery of consciousness in amantadine-treated acute brain injury patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(6):675-676.
10. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE. Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD003467.
11. Rogoż Z, Skuza G, Legutko B. Repeated co-treatment with fluoxetine and amantadine induces brain-derived neurotrophic factor gene expression in rats. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 817-826.
12. Pdf.ilacprospektusu.com. 2021. [online] Available at: <<https://pdf.ilacprospektusu.com/8505-pk-merz-i-v-infuzyon-cozeltisi-kub.pdf>>
13. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;366(9):819-826.

14. Young MJ, Bodien YG, Giacino JT, et al. The neuroethics of disorders of consciousness: a brief history of evolving ideas. *Brain*. 2021;144(11):3291-3310.
15. Plum F, Posner J. The diagnosis of stupor and coma. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Wiley 1983.
16. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research [published correction appears in *Neurology*. 2019 Jul 16;93(3):135]. *Neurology*. 2018;91(10):450-460.
17. Whyte J, Nordenbo AM, Kalmar K, et al. Medical complications during inpatient rehabilitation among patients with traumatic disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(10):1877-1883.
18. Hemphill JC 3rd, White DB. Clinical nihilism in neuroemergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 2009;27(1):27-37.
19. Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74(23):1911-1918.
20. Turkish Neurological Society - Diagnostic Guidelines for Brain Death, 2014; 20(3): 101-104
21. Truog RD, Paquette ET, Tasker RC. Understanding Brain Death. *JAMA*. 2020;323(21):2139-2140.
22. Truog RD, Krishnamurthy K, Tasker RC. Brain Death-Moving Beyond Consistency in the Diagnostic Criteria. *JAMA*. 2020;324(11):1045-1047.
23. Koehler PJ, Wijdicks EF. Historical study of coma: looking back through medical and neurological texts. *Brain*. 2008;131(Pt 3):877-889.
24. Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain*. 2003;126(Pt 7):1524-1536.
25. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (2) [published correction appears in *N Engl J Med*. 1995 Jul 13;333(2):130]. *N Engl J Med*. 1994;330(22):1572-1579.

26. Kretschmer E. Das apallische syndrom. *Zeitschrift Gesamte Neurol Psychiatr.* 1940;169(1):576–579.
27. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al.; European Task Force on Disorders of Consciousness. Unresponsive wakefulness syndrome: A new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med.* 2010;8(1):68.
28. Estraneo A, Loreto V, Guarino I, et al. Standard EEG in diagnostic process of prolonged disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(6):2379-2385.
29. Bagnato S, Boccagni C, Sant'Angelo A, Prestandrea C, Mazzilli R, Galardi G. EEG predictors of outcome in patients with disorders of consciousness admitted for intensive rehabilitation. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(5):959-966.
30. Wutzl B, Golaszewski SM, Leibnitz K, et al. Narrative Review: Quantitative EEG in Disorders of Consciousness. *Brain Sci.* 2021;11(6):697.
31. Bruno MA, Vanhaudenhuyse A, Thibaut A, Moonen G, Laureys S. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol.* 2011;258(7):1373-1384.
32. Aubinet C, Cassol H, Gosseries O, et al. Brain Metabolism but Not Gray Matter Volume Underlies the Presence of Language Function in the Minimally Conscious State (MCS): MCS+ Versus MCS- Neuroimaging Differences. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34(2):172-184.
33. Stuss DT, Binns MA, Carruth FG, et al. The acute period of recovery from traumatic brain injury: Posttraumatic amnesia or posttraumatic confusional state? *J Neurosurg.* 1999;90(4): 635–643.
34. Sherer M, Katz DI, Bodien YG, et al. The post-traumatic confusional state: A case definition and diagnostic criteria. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020;101(11):2041–2050.
35. Gütlting E, Isenmann S, Wichmann W. Electrophysiology in the locked-in-syndrome. *Neurology.* 1996;46(4):1092-1101.
36. Hawkes CH, Bryan-Smyth L. The electroencephalogram in the "locked-in" syndrome. *Neurology.* 1974;24(11):1015-1018.
37. Schiff ND. Cognitive Motor Dissociation Following Severe Brain Injuries. *JAMA Neurol.* 2015;72(12):1413-1415.
38. Claassen J, Doyle K, Matory A, et al. Detection of Brain Activation in Unresponsive Patients with Acute Brain Injury. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2497-2505.

39. Edlow BL, Chatelle C, Spencer CA, et al. Early detection of consciousness in patients with acute severe traumatic brain injury. *Brain*. 2017;140(9):2399-2414.
40. Chatelle C, Spencer CA, Cash SS, Hochberg LR, Edlow BL. Feasibility of an EEG-based brain-computer interface in the intensive care unit. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(8):1519-1525.
41. Modolo J, Hassan M, Wendling F, Benquet P. Decoding the circuitry of consciousness: From local microcircuits to brain-scale networks. *Netw Neurosci*. 2020;4(2):315-337.
42. Bianciardi M, Toschi N, Eichner C, et al. In vivo functional connectome of human brainstem nuclei of the ascending arousal, autonomic, and motor systems by high spatial resolution 7-Tesla fMRI. *MAGMA*. 2016;29(3):451-462.
43. Bär KJ, de la Cruz F, Schumann A, et al. Functional connectivity and network analysis of midbrain and brainstem nuclei. *Neuroimage*. 2016;134:53-63.
44. Wu X, Zou Q, Hu J, et al. Intrinsic Functional Connectivity Patterns Predict Consciousness Level and Recovery Outcome in Acquired Brain Injury. *J Neurosci*. 2015;35(37):12932-12946.
45. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci*. 2010;33(1):1-9.
46. Bodien YG, Chatelle C, Edlow BL. Functional Networks in Disorders of Consciousness. *Semin Neurol*. 2017;37(5):485-502.
47. Buckner RL, DiNicola LM. The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(10):593-608.
48. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*. 2007;37(4):1083-1099.
49. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 2007;27(9):2349-2356.
50. Cauda F, Micon BM, Sacco K, et al. Disrupted intrinsic functional connectivity in the vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):429-431.
51. Hillary FG, Slocomb J, Hills EC, et al. Changes in resting connectivity during recovery from severe traumatic brain injury. *Int J Psychophysiol*. 2011;82(1):115-123.
52. Berlingeri M, Magnani FG, Salvato G, Rosanova M, Bottini G. Neuroimaging Studies on Disorders of Consciousness: A Meta-Analytic Evaluation. *J Clin Med*. 2019;8(4):516.



53. Schiff ND. Central Lateral Thalamic Nucleus Stimulation Awakens Cortex via Modulation of Cross-Regional, Laminar-Specific Activity during General Anesthesia. *Neuron*. 2020;106(1):1-3.
54. Giacino JT, Katz D, Schiff N, et al. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness. *Neurology* 2018; 91: 450–460.
55. Kim YW, Shin JC, An YS. Effects of methylphenidate on cerebral glucose metabolism in patients with impaired consciousness after acquired brain injury. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(6):335-339.
56. Meythaler JM, Depalma L, Devivo MJ, Guin-Renfroe S, Novack TA. Sertraline to improve arousal and alertness in severe traumatic brain injury secondary to motor vehicle crashes. *Brain Inj* 2001; 15: 321-331.
57. Krimchansky BZ, Keren O, Sazbon L, Groswasser Z. Differential time and related appearance of signs, indicating improvement in the state of consciousness in vegetative state traumatic brain injury (VS-TBI) patients after initiation of dopamine treatment. *Brain Inj*. 2004;18(11):1099-1105.
58. Passler MA, Riggs RV. Positive outcomes in traumatic brain injury-vegetative state: patients treated with bromocriptine. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82(3):311-315.
59. Fridman EA, Krimchansky BZ, Bonetto M, et al. Continuous subcutaneous apomorphine for severe disorders of consciousness after traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2010;24(4):636-641.
60. Krimchansky BZ, Keren O, Sazbon L, Groswasser Z. Differential time and related appearance of signs, indicating improvement in the state of consciousness in vegetative state traumatic brain injury (VS-TBI) patients after initiation of dopamine treatment. *Brain Inj* 2004; 18: 1099-1105.
61. Matsuda W, Komatsu Y, Yanaka K, Matsumura A. Levodopa treatment for patients in persistent vegetative or minimally conscious states. *Neuropsychol Rehabil* 2005; 15: 414-427.
62. Patrick PD, Buck ML, Conaway MR, Blackman JA. The use of dopamine enhancing medications with children in low response states following brain injury. *Brain Inj* 2003; 17: 497-506.
63. Passler MA, Riggs RV. Positive outcomes in traumatic brain injury-vegetative state: patients treated with bromocriptine. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 311-315.
64. Fridman EA, Calvar J, Bonetto M, et al. Fast awakening from minimally conscious state with apomorphine. *Brain Inj* 2009; 23: 172-177.

65. Kraus MF, Smith GS, Butters M, et al. Effects of the dopaminergic and NMDA receptor antagonist amantadine on cognitive function, cerebral glucose metabolism and D2 receptor availability in chronic traumatic brain injury: a study using positron emission tomography (PET). *Brain Inj* 2005;19:471-479.
66. Schnakers C, Hustinx R, Vandewalle G, et al. Measuring the effect of amantadine in chronic anoxic minimally conscious state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:225-227.
67. Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A, Novack TA. Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial. *J Head Trauma Rehabil.* 2002;17(4):300-313.
68. Zafonte RD, Watanabe T, Mann NR. Amantadine: a potential treatment for the minimally conscious state. *Brain Inj.* 1998;12(7):617-621.
69. Schneider WN, Drew-Cates J, Wong TM, Dombovy ML. Cognitive and behavioural efficacy of amantadine in acute traumatic brain injury: an initial double-blind placebo-controlled study. *Brain Inj.* 1999;13(11):863-872.
70. Whyte J, Katz D, Long D, et al. Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: A multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86(3):453-462.
71. McMahon MA, Vargus-Adams JN, Michaud LJ, Bean J. Effects of amantadine in children with impaired consciousness caused by acquired brain injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009;88(7):525-532.
72. Ghalaenovi H, Fattahi A, Koochpayehzadeh J, et al. The effects of amantadine on traumatic brain injury outcome: a double-blind, randomized, controlled, clinical trial. *Brain Inj.* 2018;32(8):1050-1055.
73. Estraneo A, Pascarella A, Moretta P, Loreto V, Trojano L. Clinical and electroencephalographic on-off effect of amantadine in chronic non-traumatic minimally conscious state. *J Neurol.* 2015;262(6):1584-1586.
74. Müller HF, Dastoor DP, Klingner A, Cole M, Boillat J. Amantadine in senile dementia: electroencephalographic and clinical effects. *J Am Geriatr Soc.* 1979;27(1):9-16.
75. Horiguchi J, Inami Y, Shoda T. Effects of long-term amantadine treatment on clinical symptoms and EEG of a patient in a vegetative state. *Clin Neuropharmacol.* 1990;13(1):84-88.
76. Vardi J, Streifler M. On the synchronizing effect of amantadine-1-hydrochlorid (Symmetrel) on pathological EEG-activity. *J Neural Transm.* 1975;37(1):73-80.

77. Terzano MG, Montanari E, Calzetti S, Mancina D, Lechi A. The effect of amantadine on arousal and EEG patterns in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 1983;40(9):555-559.
78. Ohta K, Matsushima E, Matsuura M, Toru M, Kojima T. Amantadine-induced multiple spike waves on an electroencephalogram of a schizophrenic patient. *World J Biol Psychiatry*. 2000;1(1):59-64.
79. Shields WD, Lake JL, Chugani HT. Amantadine in the treatment of refractory epilepsy in childhood: an open trial in 10 patients. *Neurology*. 1985;35(4):579-581.
80. Wilson RB, Eliyan Y, Sankar R, Hussain SA. Amantadine: A new treatment for refractory electrical status epilepticus in sleep. *Epilepsy Behav*. 2018;84:74-78.
81. Showalter PE, Kimmel DN. Stimulating consciousness and cognition following severe brain injury: a new potential clinical use for lamotrigine. *Brain Inj* 2000;14: 997-1001.
82. Whyte J, Rajan R, Rosenbaum A, et al. Zolpidem and restoration of consciousness. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014;93(2):101-113.
83. Shames JL, Ring H. Transient reversal of anoxic brain injury-related minimally conscious state after zolpidem administration: a case report. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(2):386-388.
84. Aquilani R, Boselli M, Boschi F, et al. Branched-chain amino acids may improve recovery from a vegetative or minimally conscious state in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89(9):1642-1647.
85. Fellerhoff B, Laumbacher B, Wank R. Responsiveness of a patient in a persistent vegetative state after a coma to weekly injections of autologous activated immune cells: a case report. *J Med Case Rep*. 2012;6:6.
86. AykutBingöl C.,Çelik M.,Gürtekin Y: Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarları Uygulama El kitabı,1.Baskı., Nemaş AŞ, İstanbul, 2006.
87. Baykan B, Altındağ E. Nonkonvülzif Status Epileptikus.Cortex Yayıncılık İstanbul, 2018.
88. Kane N, Acharya J, Benickzy S, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017 [published correction appears in Clin Neurophysiol Pract. 2019 Jun 15;4:133]. *Clin Neurophysiol Pract*. 2017;2:170-185.
89. Velis D, Plouin P, Gotman J, da Silva FL; ILAE DMC Subcommittee on Neurophysiology. Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(2):379-384.

90. Bassetti CL, Đogaš Z, Peigneux P, ESRS European Sleep Medicine Textbook, European Sleep Research Society (ESRS), Regensburg, 2014
91. Itfnoroloji.org. 2021. *eeg*. [online] Available at: <<http://www.itfnoroloji.org/semi2/eeg.htm>>
92. Bai Y, Lin Y, Ziemann U. Managing disorders of consciousness: the role of electroencephalography. *J Neurol*. 2021;268(11):4033-4065.
93. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999;29(2-3):169-195.
94. Selioutski O, Roberts D, Hamilton R, et al. Continuous EEG Monitoring Predicts a Clinically Meaningful Recovery Among Adult Inpatients. *J Clin Neurophysiol*. 2019;36(5):358-364.
95. Boccagni C, Bagnato S, Sant Angelo A, Prestandrea C, Galardi G. Usefulness of standard EEG in predicting the outcome of patients with disorders of consciousness after anoxic coma. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(5):489-492.
96. Kaplan PW, Benbadis SR. How to write an EEG report: dos and don'ts. *Neurology*. 2013;80(1 Suppl 1):S43-S46.
97. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJ. Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(5):947-954.
98. Young GB. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:473-485.
99. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Bagnato S, Boccagni C, Galardi G. EEG oscillatory states as neuro-phenomenology of consciousness as revealed from patients in vegetative and minimally conscious states. *Conscious Cogn*. 2012;21(1):149-169.
100. Synek VM. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. *J Clin Neurophysiol*. 1988;5(2):161-174.
101. Bazanova OM, Vernon D. Interpreting EEG alpha activity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;44:94-110.
102. Howard RS, Holmes PA, Siddiqui A, Treacher D, Tsiropoulos I, Koutroumanidis M. Hypoxic-ischaemic brain injury: imaging and neurophysiology abnormalities related to outcome. *QJM*. 2012;105(6):551-561.
103. Logi F, Pasqualetti P, Tomaiuolo F. Predict recovery of consciousness in post-acute severe brain injury: the role of EEG reactivity. *Brain Inj* 2011;25:972-979.

104. Müller M, Rossetti AO, Zimmermann R, et al. Standardized visual EEG features predict outcome in patients with acute consciousness impairment of various etiologies. *Crit Care*. 2020;24(1):680.
105. Dijk DJ, Hayes B, Czeisler CA. Dynamics of electroencephalographic sleep spindles and slow wave activity in men: effect of sleep deprivation. *Brain Res*. 1993;626(1-2):190-199.
106. Isono M, Wakabayashi Y, Fujiki M M, Kamida T, Kobayashi H. Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness. *Brain Inj*. 2002;16(8):705-712.
107. Rossi Sebastiano D, Visani E, Panzica F, et al. Sleep patterns associated with the severity of impairment in a large cohort of patients with chronic disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(3):687-693.
108. Cologan V, Drouot X, Parapatics S, et al. Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *J Neurotrauma*. 2013;30(5):339-346.
109. Forgacs PB, Conte MM, Fridman EA, Voss HU, Victor JD, Schiff ND. Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging-based evidence of command-following. *Ann Neurol*. 2014;76(6):869-879.
110. Jørgensen EO, Holm S. The natural course of neurological recovery following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 1998;36(2):111-122.
111. Kulkarni VP, Lin K, Benbadis SR. EEG findings in the persistent vegetative state. *J Clin Neurophysiol*. 2007;24(6):433-437.
112. Chennu S, Annen J, Wannez S, et al. Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness. *Brain*. 2017;140(8):2120-2132.
113. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999;29(2-3):169-195.
114. Busch NA, VanRullen R. Spontaneous EEG oscillations reveal periodic sampling of visual attention. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(37):16048-16053.
115. Rossi Sebastiano D, Panzica F, Visani E, et al. Significance of multiple neurophysiological measures in patients with chronic disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(3):558-564.
116. Naro A, Bramanti A, Leo A, et al. Shedding new light on disorders of consciousness diagnosis: The dynamic functional connectivity. *Cortex*. 2018;103:316-328.
117. Lechinger J, Bothe K, Pichler G, et al. CRS-R score in disorders of consciousness is strongly related to spectral EEG at rest. *J Neurol*. 2013;260(9):2348-2356.

118. Leon-Carrion J, Martin-Rodriguez JF, Damas-Lopez J, Barroso y Martin JM, Dominguez-Morales MR. Brain function in the minimally conscious state: a quantitative neurophysiological study. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(7):1506-1514.
119. Piarulli A, Bergamasco M, Thibaut A, Cologan V, Gosseries O, Laureys S. EEG ultradian rhythmicity differences in disorders of consciousness during wakefulness. *J Neurol.* 2016;263(9):1746-1760.
120. Naro A, Bramanti P, Leo A, et al. Towards a method to differentiate chronic disorder of consciousness patients' awareness: The Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography Analysis. *J Neurol Sci.* 2016;368:178-183.
121. Stefan S, Schorr B, Lopez-Rolon A, et al. Consciousness Indexing and Outcome Prediction with Resting-State EEG in Severe Disorders of Consciousness. *Brain Topogr.* 2018;31(5):848-862.
122. Coleman MR, Menon DK, Fryer TD, Pickard JD. Neurometabolic coupling in the vegetative and minimally conscious states: preliminary findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(3):432-434.
123. Sitt JD, King JR, El Karoui I, et al. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain.* 2014;137(Pt 8):2258-2270.
124. Marinazzo D, Gosseries O, Boly M, et al. Directed information transfer in scalp electroencephalographic recordings: insights on disorders of consciousness. *Clin EEG Neurosci.* 2014;45(1):33-39.
125. Babiloni C, Pistoia F, Sarà M, et al. Resting state eyes-closed cortical rhythms in patients with locked-in-syndrome: an EEG study. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(11):1816-1824.
126. Williams ST, Conte MM, Goldfine AM, et al. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury. *Elife.* 2013;2:e01157.
127. Naro A, Russo M, Leo A, et al. Cortical connectivity modulation induced by cerebellar oscillatory transcranial direct current stimulation in patients with chronic disorders of consciousness: A marker of covert cognition?. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(3):1845-1854.
128. Lutkenhoff ES, Nigri A, Rossi Sebastiano D, et al. EEG Power spectra and subcortical pathology in chronic disorders of consciousness. *Psychol Med.* 2022;52(8):1491-1500.

129. Rudolph M, Pelletier JG, Paré D, Destexhe A. Characterization of synaptic conductances and integrative properties during electrically induced EEG-activated states in neocortical neurons in vivo. *J Neurophysiol.* 2005;94(4):2805-2821.
130. Steriade M, Timofeev I, Grenier F. Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *J Neurophysiol.* 2001;85(5):1969-1985.
131. Casarotto S, Comanducci A, Rosanova M, et al. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann Neurol.* 2016;80(5):718-729.
132. Serrano JI, Del Castillo MD, Cortés V, et al. EEG Microstates Change in Response to Increase in Dopaminergic Stimulation in Typical Parkinson's Disease Patients. *Front Neurosci.* 2018;12:714.
133. Britz J, Van De Ville D, Michel CM. BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. *Neuroimage.* 2010;52(4):1162-1170.
134. Michel CM, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *Neuroimage.* 2018;180(Pt B):577-593.
135. Wu DY, Cai G, Zorowitz RD, Yuan Y, Wang J, Song WQ. Measuring interconnection of the residual cortical functional islands in persistent vegetative state and minimal conscious state with EEG nonlinear analysis. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(10):1956-1966.
136. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Bagnato S, Boccagni C, Galardi G. Prognostic value of resting-state electroencephalography structure in disentangling vegetative and minimally conscious states: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27(4):345-354.
137. Guo Y, Li R, Zhang R, et al. Dynamic Changes of Brain Activity in Patients With Disorders of Consciousness During Recovery of Consciousness. *Front Neurosci.* 2022;16:878203.
138. Sarà M, Pistoia F, Pasqualetti P, Sebastiano F, Onorati P, Rossini PM. Functional isolation within the cerebral cortex in the vegetative state: a nonlinear method to predict clinical outcomes. *Neurorehabil Neural Repair.* 2011;25(1):35-42.
139. Engemann DA, Raimondo F, King JR, et al. Robust EEG-based cross-site and cross-protocol classification of states of consciousness. *Brain.* 2018;141(11):3179-3192.
140. Gosseries O, Schnakers C, Ledoux D, et al. Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *Funct Neurol.* 2011;26(1):25-30.

141. Cavinato M, Freo U, Ori C, et al. Post-acute P300 predicts recovery of consciousness from traumatic vegetative state. *Brain Inj.* 2009;23(12):973-980.
142. Li R, Song WQ, Du JB, Huo S, Shan GX. Connecting the P300 to the diagnosis and prognosis of unconscious patients. *Neural Regen Res.* 2015;10(3):473-480.
143. Steppacher I, Eickhoff S, Jordanov T, Kaps M, Witzke W, Kissler J. N400 predicts recovery from disorders of consciousness. *Ann Neurol.* 2013;73(5):594-602.
144. Wijnen VJ, Eilander HJ, de Gelder B, van Boxtel GJ. Visual processing during recovery from vegetative state to consciousness: comparing behavioral indices to brain responses. *Neurophysiol Clin.* 2014;44(5):457-469.
145. Naro A, Leo A, Buda A, et al. Do you see me? The role of visual fixation in chronic disorders of consciousness differential diagnosis. *Brain Res.* 2016;1653:59-66.
146. Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, Friston KJ. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(3):453-463.
147. Smith LGF, Milliron E, Ho ML, et al. Advanced neuroimaging in traumatic brain injury: an overview [published correction appears in *Neurosurg Focus.* 2021 Jan;50(1):E22]. *Neurosurg Focus.* 2019;47(6):E17.
148. Snider SB, Edlow BL. MRI in disorders of consciousness. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(6):676-683.
149. Sanz LRD, Thibaut A, Edlow BL, Laureys S, Gosseries O. Update on neuroimaging in disorders of consciousness. *Curr Opin Neurol.* 2021;34(4):488-496.
150. Provencio JJ, Hemphill JC, Claassen J, et al. The Curing Coma Campaign: Framing Initial Scientific Challenges-Proceedings of the First Curing Coma Campaign Scientific Advisory Council Meeting. *Neurocrit Care.* 2020;33(1):1-12.
151. Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol.* 2020;27(5):741-756.
152. Edlow BL, Sanz LRD, Polizzotto L, et al. Therapies to Restore Consciousness in Patients with Severe Brain Injuries: A Gap Analysis and Future Directions. *Neurocrit Care.* 2021;35(Suppl 1):68-85.
153. Wang JY, Bakhadirov K, Abdi H, et al. Longitudinal changes of structural connectivity in traumatic axonal injury. *Neurology.* 2011;77(9):818-826.
154. Velly L, Perlberg V, Boulier T, et al. Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a



- multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *Lancet Neurol.* 2018;17(4):317-326.
- 155.Jenkins PO, De Simoni S, Bourke NJ, et al. Stratifying drug treatment of cognitive impairments after traumatic brain injury using neuroimaging. *Brain.* 2019;142(8):2367-2379.
- 156.Fridman EA, Osborne JR, Mozley PD, Victor JD, Schiff ND. Presynaptic dopamine deficit in minimally conscious state patients following traumatic brain injury. *Brain.* 2019;142(7):1887-1893.
- 157.Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(12):2020-2029.
- 158.Matis G, Birbilis T. The Glasgow Coma Scale--a brief review. Past, present, future. *Acta Neurol Belg.* 2008;108(3):75-89.
- 159.Necioğlu Örken D. ve ark. Yeni Bir Koma Değerlendirme Ölçeği Olan FOUR Skorun Türkçe Çevirisinin Güvenirlik Çalışması, Trakva Univ Tıp Fak Derg 2010;27(1):28-31
- 160.Aubinet C, Cassol H, Bodart O, et al. Simplified evaluation of CONsciousness disorders (SECONDS) in individuals with severe brain injury: A validation study. *Ann Phys Rehabil Med.* 2021;64(5):101432.
- 161.Sılay F. , Akyol A. Yoğun Bakım Ünitelerinde Sedasyon-Ajitasyon ve Ağrı Değerlendirmesinde Kullanılan İki Ölçüm Aracının Türkçe'ye Uyarlanması: Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *YBHD.* 2018; 22(2): 50-65.
- 162.Rasheed AM, Amirah MF, Abdallah M, P J P, Issa M, Alharthy A. Ramsay Sedation Scale and Richmond Agitation Sedation Scale: A Cross-sectional Study. *Dimens Crit Care Nurs.* 2019;38(2):90-95.
- 163.Hepkarşı A., Bor c., Demirağ K. ve ark. Yoğun Bakım Sedasyonunda Ramsay-Richmond Skalaları ve Hemşire-Doktor Arasındaki Uyumun Karşılaştırılması, *J Turk Soc Intens Care* 2015;13:112-6
- 164.Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(1):1-27.