

Frontal Lob Sendromunda Yönetici İşlevler: Bir Olgu Sunumu



Özge METİN¹, Ali Evren TUFAN², Nagihan CEVHER BİNİCİ³,
Özge SARAÇLI⁴, Adnan ATALAY⁵, Ayşegül YOLGA TAHİROĞLU⁶

ÖZET

Frontal lobda (FL) yer alan prefrontal korteks yönetici işlevlerin (Yİ) merkezidir. FL hasarı frontal-subkortikal döngüleri (dorsolateral, orbitofrontal, ventromedial) etkileyerek Yİ'de problemlere yol açmaktadır. Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) hasarı Yİ'de bozulmaya, orbitofrontal korteks (OFK) hasarı disinhibisyon ve irritabilite ile karakterize kişilik değişikliklerine yol açabilmektedir. Ayrıca, anterior singulat korteks (ASK)/medial prefrontal korteks (MPFK) hasarı ise kendiliğindenlikte azalmayla sonuçlanabilmektedir. Nöropsikolojik testler, hedefe yönelik davranışlarda bulunma, karar verme, risk değerlendirme, gelecek için plan yapma, eylemlerimizin önceliklerini ve sırasını belirlemeyi içeren Yİ'lerin değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. FL'nin dışında frontal-subkortikal bağlantıların etkilendiği klinik durumlar da yönetici işlevlerde bozulmaya ve frontal lob sendromuna (FLS) yol açabilmektedir. Bu olgu sunumu FLS olarak değerlendirilen bir ergen hasta hakkındadır. Olgunun klinik semptomları, değerlendirme ve tedavi süreci bu olgu sunumunda tartışılmıştır. 15 yaşındaki erkek olgu kliniğimize üç yıl önce geçirilen trafik kazası sonrası başlayan davranış problemleriyle başvurmuştu. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'si periventriküler derin beyaz cevherde travmatik beyin hasarıyla ilişkilendirilen hiperintens sinyal artışına işaret etmişti. Nöropsikolojik test sonuçları (Stroop Testi, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Sayı Dizileri Öğrenme Testi, Çizgi Yönünü Belirleme Testi, Sözel Bellek Süreçleri Testi); bilişsel esneklik, sözel akıcılık, öncelik belirleme, uygunsuz yanıt inhibisyonu, sürekli dikkat, planlama, problem çözme, organizasyon becerileri ve subkortikal bellek işlevlerinde bozulmayı göstermişti. Olgunun bilişsel ve davranışsal semptomlarının, açık bir frontal lezyondan bağımsız olarak, frontal-subkortikal döngülerin işlevlerindeki bozulma ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Kafa travması sonrası ani başlangıçlı davranışsal ve bilişsel problemleri olan hastalarda açık bir frontal lezyon yokluğunda dahi ayırıcı tanıda FLS göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Frontal lob, yönetici işlev, nöropsikolojik testler

SUMMARY

Executive Functions in Frontal Lob Syndrome: A Case Report

Prefrontal cortex in frontal lobe (FL) is the center of executive functions (EF). FL damage can lead to executive dysfunction by influencing frontal-subcortical circuits (dorsolateral, orbitofrontal, ventromedial). Damage to the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) can lead to deterioration in EF, whereas damage to the orbitofrontal cortex (OFC) can lead to personality changes with the characteristic of disinhibition and irritability. In addition, damage to the anterior cingulate cortex/medial prefrontal cortex (ACC/MPFC) can result in decreased spontaneity. Neuropsychological tests are important components in the assessment of EF including goal-directed behavior, decision-making, risk assessment, making plans for the future, setting of priorities and order of our actions. Clinical conditions affecting frontal-subcortical connections outside of the FL can also lead to executive dysfunctions and frontal lobe syndrome (FLS). This case report is about an adolescent patient diagnosed as FLS. The clinical symptoms, assessment and treatment processes of this case are discussed in this report. The case is a 15-year-old boy that was admitted to our clinic with behavioral problems, which began after a car accident three years ago. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain indicated hyperintense signal increase in periventricular deep white matter that is associated with traumatic brain damage. Neuropsychological tests results (Stroop, Wisconsin Card Sorting Test, Serial Digit Learning Test, Line Orientation Test, Verbal Memory Processes Scale) have demonstrated impairment in cognitive flexibility, verbal fluency, setting priority, inappropriate response inhibition, sustained attention, planning, problem solving, organization skills and subcortical memory functions. We thought that cognitive and behavioral symptoms of this case were associated with the dysfunctions of frontal-subcortical circuits, independent of an obvious frontal lesion. FLS for the patients with sudden-onset behavioral and cognitive problems after head traumas should be kept in mind in differential diagnosis, even in the absence of an obvious frontal lesion.

Keywords: Frontal lobe, executive function, neuropsychological tests

Geliş Tarihi: 17.09.2015 - **Kabul Tarihi:** 22.12.2015

¹Yrd. Doç., ⁶Doç., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çukurova Üniv. Tıp Fak., Adana. ²Doç., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Abant İzzet Baysal Üniv. Tıp Fak., Bolu. ³Uzm., Dr. Çocuk ve Ergen Psikiyatri Bl., Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir. ⁴Yrd. Doç., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Zonguldak Bülent Ecevit Üniv. Tıp Fak., Zonguldak. ⁵Uzm., Psikiyatri Bl., Hitit Üniv. Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çorum.

Dr. Özge Metin, e-posta: drozgem@gmail.com

doi: 10.5080/u14849

GİRİŞ

İlk kez Harlow (1848) tarafından tanımlanan FLS; frontal lobun özellikle PFK bölümünün travma gibi nedenlerle işlevlerinin etkilenmesine bağlı bilişsel, motor, kişilik ve davranış değişikliklerini içerir (Aydın 2009). Yİ merkezi olan FL; hedefe yönelik davranışı gözden geçirme-yeniden düzenleme, planlama, problem çözebilme, bilişsel esneklik gösterebilme, uygun-suz tepkileri ketleyebilme, motivasyon, dikkat, zamanlama, yargılama, işler bellek ve metakognitif süreçlerde önemli rol oynar (Royall ve ark. 2002). FLS kliniği hastanın yaşı, cinsiyeti, premorbid zeka, eğitim düzeyi, lezyonun yeri-şiddeti ve diğer beyin bölgelerinin işlevine bağlı değişebilmektedir (Anderson ve Catroppa 2005). Frontal lobun dışında frontal-subkortikal bağlantıların etkilendiği klinik durumlar da FLS tablosuna yol açarak, Yİ'de bozulmaya neden olabilmektedir (Levy ve Dubois 2006). Travmatik beyin hasarı sonrası yaygın olarak gözlenebilen bilişsel ve davranışsal problemler kalıcı seyredebilmektedir (Kurowski ve ark. 2013). Bu yazıda açık bir frontal lezyon saptanmayan fakat FLS olarak değerlendirilen bir ergen olgunun Yİ açısından değerlendirilme ve tedavi süreçleri tartışılacaktır.

OLGU

15 yaş 6 aylık, lise 1. sınıftan terk erkek ergen; alınganlık, kuşkuculuk, öfke nöbetleri, eşyalara-kişilere zarar verme, kavgaya başlatma, küfür, kesici-delici aletlerle ilgilenme, okuldan kaçma, ders başarısında düşme, ilgi alanlarından uzaklaşma, uygunsuz duygusal tepkiler, dikkatsizlik, unutkanlık, uyku sorunu, sigara (1 paket/gün) ve alkol (3-4 ünite/hafta) kullanma şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Alınan öyküden; yakınmaların 12 yaşında geçirdiği trafik kazası sonrasında başladığı, artma/azalma olmaksızın sürdüğü öğrenildi. Okulundan ve annesinden alınan bilgiye göre; kazadan önce sakin, derslerinde başarılı, uyumlu ve akran problemleri olmayan biri olduğu, kazadan sonra hareketlerinde ve davranışlarında değişiklikler olduğu, okulda her gün kavgaya ettiği için arkadaşlarının "psikopat" dedikleri, ders notlarının dörtten ikiye düştüğü, derslerde uyuduğu öğrenildi. Kaza sonrası tedavi gördüğü hastaneden alınan epikrizden; bilinci kapalı hastaneye getirildiği (Glaskow Koma Skoru: 8), akut subdural hematoma ve travmatik subaraknoid kanama nedeniyle, 10 gün entübe kaldığı, yoğun bakımda 22 gün izlendiği öğrenildi. Kaza sonrası görüntüleme tetkiklerinde interhemisferik fissür ve serebellumda belirgin olan yaygın hiperdens subaraknoid kanama, sağ fronto-parietalde akut subdural hematoma, her iki kortikal sulkuslarda ödeme ikincil silinme ve tüm ventriküllerde ödeme bağlı bası saptanmıştı.

Polikliniğimize başvurudan on gün önce dış merkezde Davranım Bozukluğu tanısıyla risperidon 0.5 mg/gün ve essitalopram 5 mg/gün başlanmıştı. Ruhsal değerlendirilmesinde; yaşında gösteren, psikomotor aktivitesinin bir miktar arttığı

gözlenen erkek ergen hastanın öz bakımı azalmıştı, duygulanımı iritabl, duygudurumu depresif-iritabl idi. Hesap yapabilmek ve soyut düşünce becerisi yaşı için beklenenin altında, dikkat süresi kısa idi. Yönelimi normal, düşünce hızı azalmış, düşünce içeriğinde komşularının kendisi hakkında konuştukları, arkadaşlarının kendisine sataştığı, eğlenmek için insanları dövdüğü düşünceleri vardı. Özgeçmişinde; fiziksel ya da ruhsal hastalığı düşündüren özellik yoktu. Soygeçmişinde; annesi depresyon nedeniyle üç aydır tedavi alıyordu. Nörolojik muayene, laboratuvar tetkik (biyokimya, hemogram, VDRL, Anti-HIV), beyin tomografisi ve elektroensefalografi incelemeleri normaldi. Beyin MRG'de; travmayla ilişkilendirilen periventriküler derin-beyaz cevherde hiperintens sinyal artışı saptandı. Wechsler çocuklar için zeka testinde, toplam zeka bölümü puanı 47 olarak hesaplandı. Stroop testinde çeldiriciye karşı koyamama ve dürtüselliliği destekleyen bulgular gözlemlendi. Wisconsin Kart Eşleme Testinin (WKET) sonuna doğru ilgisinin azaldığı, kartları eşleştirirken fırlattığı gözlemlendi. WKET'de az kategori tamamlaması, perseverasyon puanlarının yüksekliği, doğru cevap kalıbını sürdürmede yetersizliği, eşleme ilkesinin değiştiğini fark etmesine rağmen perseveratif cevaptan kendini kurtaramaması prefrontal süreçlerde sorun olduğunu düşündürmekteydi. Sayı Dizileri Öğrenme Testinden (SDÖT) puan alamaması, basit öğrenmeye dayanmayan özellikle sağ FL işlevlerini gerektiren süreçlerde problemi işaret etmekteydi. Sözel Bellek Süreçleri Testinde (SBST) tekrara karşın öğrenmede anlamlı artış olmaması; tutarlı bir öğrenme planı oluşturmama ve organizasyondan yoksun öğrenme becerisi ve hafif subkortikal tipte bellek etkilenmesi lehine yorumlandı. Çizgi Yönünü Belirleme Testi (ÇYBT) normaldi. Nöropsikolojik testlerin sonucunda; frontal işlevlerde orta derecede bozulma olması FLS lehine değerlendirildi. Essitalopram tedavisi azaltılıp kesilerek, risperidon kademeli olarak 1 mg/gün olacak şekilde başlandı. İzlemde öfke kontrolü kısmen daha iyi olan olgunun, duygudurum dalgalanmaları devam ettiği için risperidon tedavisine güçlendirme amaçlı duygudurum düzenleyici olarak valproik asit tedavisi eklenip, tedricen 2000 mg/güne çıkıldı. Valproik asit eklenmesiyle duygudurum dalgalanmaları azalan olgunun tedavisinin 2. ayından sonra izleyen hekim şehir değiştirdiği için izlemine devam edilememiştir.

TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda üç yıl önce trafik kazasına bağlı kafa travması geçiren olgunun Yİ bozukluğu açısından değerlendirilme ve tedavi sürecine yer verilmiştir. Belirtilerin başlangıcıyla travmanın zamansal ilişkisi, kaza sonrası yapılan görüntülemede sağ frontal bölgede travma bulgularının olması, travma sonrası kişilik örüntüsünde süregelen değişikliklerin görülmesi, muayene ve tetkik bulgularıyla birlikte yorumlandığında; yakınmaların beyinde kazaya bağlı oluşan değişiklikler nedeniyle oluştuğunu desteklemektedir. Hastada var olan davranış problemleri ve

nöropsikolojik testlerle gösterilen Yİ'lerdeki bozukluğun FLS ile uyumlu olduğu düşünülmüştür.

FL'nin bazal ganglionlar ve talamusla karşılıklı bağlantıları frontal-subkortikal döngüleri oluşturur (Lyketsos ve ark. 2004). FL dışında da lezyonları olan hastalarda Yİ bozukluğundan bu bağlantılar sorumlu tutulmaktadır (Levy ve Dubois 2006). DLPFK, OFK ve ASK/MPFK'nın subkortikal yapılarla oluşturdukları bağlantılar; FLS ve Yİ'den sorumlu tutulan ağlardır (Lyketsos ve ark. 2004, Nishio ve ark. 2003, Mori 2002). Ağların her biri Yİ'nin farklı bir yanı ile ilişkilidir (Lyketsos ve ark. 2004). DLPFK döngüsü; sözel akıcılık, yanıtı sürdürme ve değiştirebilme, planlama, yanıtın engellenmesi, işler bellek, organizasyon becerileri, sonuç çıkarma, problem çözme ve soyut düşünme gibi Yİ'lerden sorumludur. Motivasyonda merkezi rol oynayan ASK/MPFK döngüsünün hasarı apati, sosyal etkileşimde azalma ve psikomotor retardasyonla sonuçlanır. OFK döngüsü duruma uygun davranışsal yanıt oluşturmada, limbik sistemde emosyonel bilgilerin entegrasyonu açısından kritiktir; hasarı disinhibisyon ve anti-sosyal davranışlarla sonuçlanır (Lyketsos ve ark. 2004, Nishio ve ark. 2003, Mori 2002, Alvarez ve Emory 2006).

FLS'de etkilenen anatomik bölge ve hasarın boyutu kliniği etkilemektedir (Anderson ve Catroppa 2005). Dağınık tip (dorsal konveksite), disinhibe tip (orbitofrontal) ve apatetik tip (mesial frontal) anatomik bölgelere göre tanımlanmış üç klinik tablodur (Hariri ve ark. 2004). Ortaya çıkan klinik tabloda hangi nöral ağın etkilendiğini önceleyenlerin yanında, her üç döngüye ait özelliklerin birlikte görülebileceğini ifade eden görüşler de mevcuttur (Lyketsos ve ark. 2004). Fronto-subkortikal döngüler ortak subkortikal yapılarla ilişki içindedir. Subkortikal yapıların etkilendiği durumlar tek bir döngüye özgü semptomlardansa her üç döngüye ait semptomlara yol açar (Nishio ve ark. 2003, Mori 2002). Bu görüşle uyumlu biçimde; hastanın MRG'sinde subkortikal etkilenmeye işaret eden periventrüküler beyaz cevherde travmaya bağlı sinyal artışı belirlenmiştir.

Yİ testleri arasında ilk sırada yer alan WKET yönetici dikkat, bilişsel esneklik, öncelik belirleme, perseverasyon, çalışma belleği, kavramsallaştırma, problem çözme, soyut düşünme ve yanıtı sürdürme gibi özellikleri değerlendirir (Alvarez ve Emory 2006, Karakaş ve Doğutepe Dinçer 2011). FL testi olarak kullanılan WKET, sağ FL'da DLPFK'yi de içeren bir yayılıma sahiptir ve perseveratif tepkiyle sağ DLPFK hasarı arasında ilişki gösterilmiştir (Alvarez ve Emory 2006, Lombardi ve ark. 1999, Karakaş ve Doğutepe Dinçer 2011). Olgunun WKET perseverasyon puanlarının yüksekliği DLPFK'deki etkilenmeye işaret etmektedir. FL işlevselliği ile ilgili süreçleri de gerektiren SDÖT, bellek ve öğrenme yetisini ölçer (Karakaş ve Doğutepe Dinçer 2011). SDÖT sırasında sağ hemisferde aktivasyon olduğu gösterilmiştir (Karakaş ve Karakaş 2001, 2006). SBST'deki tutarsızlık; öğrenme stratejisini sürdürme güçlüğünü yani bir öğrenme stratejisini terk edip başka birine geçildiğini gösterir (Öktem Tanör 2011).

Olgunun SBST sonuçları da Yİ'lerden planlama ve organizasyon becerilerinin etkilendiğine işaret etmiştir. Değişen gereksinim karşısında algısal durumunu değiştirebilme becerisini değerlendiren Stroop testi, çeldiricilerin baskılanmasını ve uygunsuz uyarılara yanıtı bekletebilme performansını ölçmektedir (Alvarez ve Emory 2006, Stroop 1935). Stroop testinin FL'nin özellikle laterel ve süperior medial bölgelerinin hasarına duyarlı olduğu bildirilmiştir (Alvarez ve Emory 2006). Stroop ile değerlendirme sırasında çeldiriciye karşı koyamama ve dürtüsellik destekleyen bulguların gözlenmesi olgunun FL işlevleri ile ilgili olan dikkat ve dürtüsellik semptomlarını desteklemektedir. Son görüntüleme tetkiklerinde frontal kortikal alanlara ait herhangi bir patoloji saptanmayan olgunun kliniğinde; disinhibisyon ve iritabilitenin eşlik ettiği kişilik değişikliğinin olması, motivasyon ve kendiliğindenlikteki sorunların varlığı ve nöropsikolojik test sonuçları ile gösterilen Yİ bozuklukları; her üç döngünün de subkortikal bağlantılar düzeyinde etkilendiğini düşündürmüştür.

Olguda bulguların zamansal sabitliği ve yönelimin korunması deliryum tanısını, davranış problemlerinin ataklarla seyretmemesi dürtü kontrol bozukluklarını, şikayetlerinin epizodik özellik göstermemesi ve duygudurum bozuklukları açısından tanısal ölçütleri karşılamıyor olması duygudurum bozukluklarını, nöbet öyküsünün bulunmaması epilepsiyi dışlatmıştır. Olgumuzda nedensiz saldırgan davranışlar, kaza öncesi kişilik örüntüsünün patolojiyi düşündürmemesi ve kazaya bağlı olarak FL'nin etkilenmesi ile kişilik örüntüsünde değişikliğin olması arasındaki etiyolojik bağlantı nedeniyle kişilik bozukluğu tanısı dışlanmıştır (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994, Hariri ve ark. 2004). FLS ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlardan biri de yıkıcı davranım bozukluklarıdır. Olgunun travma öncesi dönem öyküsünde yıkıcı davranım bozukluklarını düşünmemize yol açacak herhangi bir bulgu saptanmadığı için bu bozukluk kümesi dışlanmıştır. Bununla birlikte travmaya bağlı beyin hasarı olan çocukların yaklaşık 1/5'inde ikincil Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) geliştiği bildirilmektedir (Gerring ve ark. 1998, Sinopoli ve ark. 2011). Olgunun kaza öncesi psikiyatrik öyküsü edinsel DEHB olarak da adlandırılan bu klinik durumu dışlamamaktadır.

FLS tedavisinde semptom örüntülerine göre; antipsikotikler, duygudurum dengeleyicileri, propranolol, metilfenidat, buspiron, trazodon gibi ajanların kullanılabileceği, alta yatan patolojinin ilaç seçimini güçleştirdiği ve tedaviden yararlanmanın düşük olduğu ifade edilmektedir (Hariri ve ark. 2004). Burnett ve arkadaşları (1999), travmatik beyin hasarı sonrası ajitasyon, aşırı saldırganlık veya öfke, mani ve tourette sendromunu antipsikotik kullanımıyla ilgili dört olası endikasyon olarak ileri sürmüşlerdir. Travmatik beyin hasarında risperidon kullanımı ile ilgili kısıtlı sayıda olgu bildirimlerinde; uyku problemleri, psikoz, kıskançlık paranoyası, sekonder motor huzursuzluk ve ajitasyonun tedavisinde risperidon tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir (Schreiber ve ark. 1998,

Zimnitsky ve ark. 1996, Silver ve ark. 2003, Mizoguchi ve ark. 2002, Elovic ve ark. 2003). Duygudurum düzenleyicilerle ilgili olarak daha çok akut dönemde nöbet riskini azaltma etkilerinin üzerinde durulmaktadır (Chiaretti ve ark. 2000). Hayvan deneylerinde ise kronik valproik asit kullanımının sekonder metabolik hasarı önlediği bildirilmiştir (Basselin ve ark. 2008). Bir olgu serisinde divalproexin alert, labil, impulsif ve dizinhibe beyin travması hastalarında nöroleptiklere ve benzodiazepinlere etkili bir alternatif olduğu ifade edilmiştir (Chatham Showalter ve Kimmel 2000). Bazı olgularda nöroleptik kullanımı FLS tablosunu kötüleştirmediği için stimulanlar gibi dopaminerjik ajanlarla daha iyi yanıt alınabileceği ifade edilmiştir (Lyketsos ve ark. 2004). Metilfenidatın travmatik beyin hasarı sonrası kognitif işlevler üzerine olumlu etkisini gösteren çalışmaların yanında herhangi bir etki saptamayan çalışmalarda mevcuttur (Moein ve ark. 2006). Bu olguda metilfenidat tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmekle beraber, alınganlık

ve kuşkuculuk belirtileri nedeniyle stimulan tercih edilmemiştir. Sonuç olarak, olgumuzda dikkat ve Yİ sorunlarına rağmen, antipsikotik ve buna eklenen duygudurum düzenleyici tedavisinden fayda görülmüştür.

FLS tedavisinde belirtileri hedef alan yaklaşımlar öne çıkmaktadır. Tedavi yönetiminde; yaş, etkilenen beyin alanı, etkilene düzeyi ve sonlanımı öngörebilecek etmenlerin birlikte değerlendirilmesi önemlidir. Yİ'nin nöropsikolojik ölçüm sonuçlarıyla mesleki, akademik ve sosyal sonlanımları yakından ilişkilidir (Ryu ve ark. 2010). Olgumuzdaki travmatik beyin hasarı sonrası hem akademik hem de sosyal işlevselliğinin belirgin ölçüde etkilenmesine Yİ bozukluğu aracılık etmiştir. FLS tanısı alan fakat son görüntüleme sonuçlarında FL hasarı saptanmayan olgu sunulmaya değer bulunmuştur. Travma öyküsü olan çocuk-ergenlerde ani başlangıçlı davranışsal ve bilişsel sorunlara rastlandığında açık bir frontal lezyon olmasa bile FLS'nin ayrıtı tanıda akılda tutulması ve ayrıntılı multi-disipliner değerlendirmelerin yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

- Alvarez JA, Emory E (2006) Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev* 16:17-42.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV) (Çev. ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- Anderson V, Catroppa C (2005) Recovery of executive skills following paediatric traumatic brain injury (TBI): a 2 year follow-up. *Brain Inj* 19:459-70.
- Aydın N (2009) Frontal lob sendromu. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics* 2:47-55.
- Basselin M, Chang L, Chen M ve ark. (2008) Chronic administration of valproic acid reduces brain NMDA signaling via arachidonic acid in unanesthetized rats. *Neurochem Res* 33:2229-40.
- Burnett DM, Kennedy RE, Cifu DX ve ark. (1999) Using atypical neuroleptic drugs to treat agitation in patients with a brain injury: a review. *Neurorehabilitation* 13:165-72.
- Chatham Showalter PE, Kimmel DN (2000) Agitated symptom response to divalproex following acute brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12:395-7.
- Chiaretti A, De Benedictis R, Polidori G ve ark. (2000) Early post-traumatic seizures in children with head injury. *Childs Nerv Syst* 16:862-6.
- Elovic EP, Lansang R, Li Y ve ark. (2003) The use of atypical antipsychotics in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 18:177-95.
- Gerring JP, Brady KD, Chen A ve ark. (1998) Premorbid prevalence of ADHD and development of secondary ADHD after closed head injury. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:647-54.
- Hariri AG, Öncü F, Karadağ F (2004) İki olgu nedeniyle frontal lob sendromu. *Anadolu Psikiyatri Derg* 5:179-87.
- Harlow JM (1848) Passage of an iron rod through the head. *Boston Med Surg J* 39:389-93.
- Karakaş HM, Karakaş S (2006) Learning of serial digits leads to frontal activation in functional MR imaging. *Diagn Interv Radiol* 12:9-13.
- Karakaş HM, Karakaş S (2001) Sayı dizisi öğrenme testinin yol açtığı frontal kortikal aktivasyonlar: fMRG paternleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 4:79-86.
- Karakaş S, Doğutepe Dinçer E (2011) BİLNOT-Çocuk, Cilt I. 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri.
- Kurowski BG, Wade SL, Kirkwood MW ve ark. (2013) Association of parent ratings of executive function with global and setting-specific behavioral impairment after adolescent traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 94:543-50.
- Levy R, Dubois B (2006) Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 16:916-28.
- Lombardi WJ, Andreason PJ, Sirocco KY ve ark. (1999) Wisconsin Card Sorting Test performance following head injury: dorsolateral fronto-striatal circuit activity predicts perseveration. *J Clin Exp Neuropsychol* 21:2-16.
- Lyketsos CG, Rosenblatt A, Rabins P (2004) Forgotten frontal lobe syndrome or "Executive Dysfunction Syndrome". *Psychosomatics* 45:247-55.
- Mizoguchi Y, Monji A, Isayama H ve ark. (2002) Risperidone and refusal to eat after traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14:87-8.
- Moein H, Khalili HA, Keramatian K (2006) Effect of methylphenidate on ICU and hospital length of stay in patients with severe and moderate traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg* 108:539-42.
- Mori E (2002) Impact of subcortical ischemic lesions on behavior and cognition. *Ann N Y Acad Sci* 977:141-8.
- Nishio Y, Nakano Y, Matsumoto K ve ark. (2003) Striatal infarcts mimicking frontotemporal dementia: a case report. *Eur J Neurol* 10:457-60.
- Öktem Tanör Ö (2011) Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖKTEM SBST) El Kitabı, Birinci Baskı, Ankara, Türk Psikolog Derneği Yayınları.
- Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL ve ark. (2002) Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. *J Neuropsych Clin Neurosci* 14:377-405.
- Ryu WH, Cullen NK, Bayley MT (2010) Early neuropsychological tests as correlates of productivity 1 year after traumatic brain injury: a preliminary matched case-control study. *Int J Rehabil Res* 33:84-7.
- Schreiber S, Klag E, Gross Y ve ark. (1998) Beneficial effect of risperidone on sleep disturbance and psychosis following traumatic brain injury. *Int Clin Psychopharmacol* 13:273-5.
- Silver BV, Collins L, Zidek KA (2003) Risperidone treatment of motor restlessness following anoxic brain injury. *Brain Inj* 17:237-44.
- Sinopoli KJ, Schachar R, Dennis M (2011) Traumatic brain injury and secondary attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: the effect of reward on inhibitory control. *J Clin Exp Neuropsychol* 33:805-19.
- Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 18:643-62.
- Zimnitsky BM, DeMaso DR, Steingard RJ (1996) Use of risperidone in psychotic disorder following ischemic brain damage. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 6:75-8.