

## Gülmenin fizyolojisi: Beyin lezyonlarından gülme ile ilişkili yapıları anlama

Zafer ŞAHİN<sup>a</sup>, Ömer Faruk KALKAN<sup>b</sup>, Osman AKTAŞ<sup>c</sup>

### ÖZET

Sosyal özellikleri en gelişmiş canlı olan insanlarda gülme davranışı önemli bir etkileşim ve iletişim aracıdır. Gülmenin ayrıca sağlık için de önemli katkıları olduğu düşünülmektedir. Beynin entelektüel bir fonksiyonu olarak ortaya çıkan gülme davranışında özellikle broca alanı, motor korteks, bazal nükleuslar ve anterior singulat korteks ve diğer limbik sistem yapılarının yanı sıra beyin sapı önemli rol oynamaktadır. İlginç bir husus olarak bu bölgelerin gülme ile ilişkisi genellikle beyin lezyonlarıyla ilişkili araştırmalarda tanımlanmıştır. Yazımızda gülme ile ilgili beyin bölgeleri ve gülmenin sağlık üzerine etkileri ele alınmaktadır. Gülme ile ilgili beyin bölgelerinin karakterizasyonunda bu alanlardaki lezyon inceleme çalışmalarındaki bulgular esas alınmaktadır. Bu sayede patofizyolojik değişikliklerden gülmenin fizyolojik regülasyonuna yönelik çıkarımlar hedeflenmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Gülme, beyin, broca, motor korteks, limbik sistem, anterior singulat korteks

### *The physiology of laughter: Understanding laughter-related structures from brain lesions*

### ABSTRACT

Laughter behavior is an important interaction and communication tool in humans, whose social characteristics are the most developed. Laughter is also thought to have important contributions to health. The brain stem plays an important role in the laughing behavior, which emerges as an intellectual function of the brain, as well as the broca's area, motor cortex, basal nuclei and anterior cingulate cortex and other limbic system structures. Interestingly, the relationship of these regions with laughter has often been described in studies related to brain lesions. In our article, the brain regions related to laughing and the effects of laughter on health are discussed. The characterization of the brain regions related to laughter is based on the findings of the lesion examination studies in these areas. In this way, inferences about the physiological regulation of laughter from pathophysiological changes are aimed.

**Keywords:** Laughter, brain, broca's area, motor cortex, limbic system, anterior cingulate cortex

Geliş Tarihi: 28.04.2022

Kabul Tarihi:30.07.2022

<sup>a</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye, e-posta: zafersahin55@yahoo.com ORCID: 0000-0001-7982-7155

<sup>b</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye, e-posta: ofkalkan@ktu.edu.tr ORCID: 0000-0002-7574-1183

<sup>c</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye, e-posta: osmanaktas\_1989@hotmail.com ORCID: 0000-0001-7647-2037

Sorumlu Yazar/Correspondence: Zafer Şahin e-mail: zafersahin55@yahoo.com

Atf: Şahin Z, Kalkan ÖF, Aktaş O. Gülmenin fizyolojisi: Beyin lezyonlarından gülme ile ilişkili yapıları anlama. Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi 2022;4(2):242-251.

Citation: Şahin Z, Kalkan ÖF, Aktaş O. The physiology of laughter: Understanding laughter-related structures from brain lesions. Journal of Health and Life Sciences 2022;4(2):242-251.

© 2022 Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi. Bu makale CC BY-NC-ND lisansı altında açık erişimli bir makedir.

© 2022 Journal of Health and Life Sciences. This is an open access article under the CC BY- NC- ND license.

## GİRİŞ

Yaklaşık 50 yıldır gülmenin kişinin kendini iyi hissetmesinin yanı sıra sağlık üzerine olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Gülmenin birçok önemli fizyolojik etkisi vardır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir: Solunum aktivitesini ve oksijen değişimini artırır. İmmünoglobulin A düzeyi, mizah ve gülme uyarımı ile tükürükte önemli ölçüde artış gösterir ve gülme immün sistemi destekler. Gülme sırasında bir çok kas uyarılır ve kas gerginliğine bağlı ağrıların azalmasına neden olur.<sup>1</sup> Gülme beynin birçok bölgesini uyarak, benzersiz bir bilinç düzeyi ve yüksek düzeyde beyin aktivitesi sağlar. Gülme sırasında sindirim yoluna abdominal kasların baskısı nedeniyle barsak hareketleri artış gösterir. Yine gülme ile göz yaşı sekresyonu artmaktadır. Gülmenin depresyon ve anksiyete semptomlarını hafiflettiği, uykusuzluk şikayetlerini azalttığı, kan basıncının regülasyonunu sağladığı ileri sürülmektedir.<sup>1</sup> Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, alerji, peptik ülser ve hatta kanser gibi hastalıklarda olumlu etkisinin olduğu düşünülmektedir. Kanser hastalarında yapılan bir çalışmada, hastaların sağlık problemleri ile ilgili hususları anlamasında ve kabullenilmesinde mizah ve gülmenin kolaylaştırıcı bir unsur olduğu rapor edilmiştir.<sup>2</sup> Meme kanseri tedavisi gören hastaların rehabilitasyon döneminde gülmenin iyileşmeye olumlu katkılarının olduğu ve yaşam kalitesini artırdığı ileri sürülmüştür.<sup>3</sup>

İnfertilite problemi dolayısıyla in vitro fertilizasyon tedavisi ile birlikte gülme terapisi uygulanan anne adaylarında anksiyete ve depresyon düzeylerinde önemli bir azalma tespit edilmiş ve bu sayede tedavinin etkinliğinin artırıldığı bildirilmiştir.<sup>4</sup> Gülme terapisinin diyabetik hastaların tedavisinde olumlu etkilerinin olduğu ifade edilmiştir.<sup>5</sup> Ayrıca gülme terapisi uygulanan sağlıklı ve atopik egzaması olan annelerde sütteki melatonin düzeyinin terapi almayan annelere göre artış gösterdiği ileri sürülmüş ve böylece emzirilen bebeğin gelişimine daha fazla katkı sağladığı bildirilmiştir.<sup>6</sup> Gülme terapisinin yaşlılarda depresif semptomları hafiflettiği<sup>7</sup>, uyku kalitesini artırdığı ve uykusuzluğa iyi geldiği belirlenmiştir.<sup>7,8</sup> Yaşlı bireylerde gülme terapi uygulamasının anksiyete ve depresyon semptomlarını hafiflettiği ve kendini iyi hissetme gibi olumlu etkilerinin olduğu ve böylece yaşam kalitesini artırdığı ortaya konulmuştur.<sup>9</sup> Depresyon hastalarından oluşan bir yaşlı grubuna gülme terapisi uygulanmış ve bu hastaların daha neşeli oldukları ve hoşgörü (veya tahammül) düzeylerinin olumlu şekilde değiştiği gözlenmiştir.<sup>10</sup>

Genel olarak gülmenin iyi hissetme duygusunu pekiştirdiği ve stresle baş etmede bir araç olma potansiyeli olduğu söylenebilir. Beynin entelektüel fonksiyonlarından birisi olan gülme davranışının nöronal organizasyonu hakkındaki bilgiler yeterli düzeyde değildir. Bu derlemede gülme fonksiyonu ile

ilişkili beyin bölgeleri ve gülmenin fizyolojik regülasyonu hakkında bilgi sunulması amaçlanmıştır.

## GÜLME DAVRANIŞINA DAİR TEORİLER

Evrensel bir davranış olan gülme, organizmada fizyolojik fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerinin olmasının yanı sıra bireylerin sosyal etkileşimine ve iletişimine katkı sunan bir vücut eylemidir. Gülme davranışı, kortikal alanların subkortikal yapılarla etkileşimiyle oluşan kompleks bir davranıştır.<sup>11</sup> Komik olarak algılanan durumlarda, sevindirici bir haber alındığında, rekabet gerektiren bir yarışma veya oyun kazanıldığında, iyi olarak hatırlanan anılar akla geldiğinde veya paylaşıldığında gülme davranışı oluşabilmesine karşın, hayal kırıklığı veya sinir bozucu durumlarda ve umutsuz hissedildiğinde de bu eylem gerçekleşebilmektedir. Bu sebeple gülme davranışının vücuttaki organizasyonunu tam olarak tanımlayabilen bir ortak teoriden söz etmek mümkün değildir. Gülme eyleminin ortaya çıkışını açıklayan bir çok teori arasında özellikle, üstünlük, uyumsuzluk ve rahatlama teorileri ön plana çıkmaktadır.<sup>12</sup>

Üstünlük teorisi, gülmenin başka bir bireyin talihsizliğine şahit olunması durumunda kişinin kendi üstünlüğüne dair duygularının yansması olduğunu savunmaktadır. Platon, Aristoteles ve Hobbes gibi filozoflar gülme ile ilgili olarak, gülmenin kişilerin birbirleriyle rekabetlerinde eksik noktaların hedef alınmasıyla ilgili olduğu ve nispeten güçsüz insanlara karşı sergilendiğini ileri sürmüşlerdir. Temelde bu teori komik olarak algılanan durumlarda üstünlük hissini artırmasıyla gülme davranışının ortaya çıktığını savunmaktadır.<sup>13</sup> Günümüzde bu teori gülmenin şekillenmesinde kazanma veya kaybetme olgusuna bağlı olarak oluşan sürpriz bir durumun veya tutarsız bir unsurun etkili olduğu şeklinde yeniden tanımlanmıştır.<sup>14,15</sup>

Uyumsuzluk teorisi, gülmeyi içinde bulunan veya karşılaşılan bir durum ile ilgili olarak uygun olmayan davranışlara veya öğelere verilen tepki olarak tanımlamaktadır. Dolayısıyla bu teoride beklenmedik, alışlagelmedik veya saçma durumlardan kaynaklanan uyumsuz bir stres, gülme davranışı için ana unsurdur. Bu sebeple uyumsuzluk teorisi gülmeyi bireylerin normal zihinsel kalıplarının dışına taşan ve normal beklentileri karşılamayan durumlara verdiği bir reaksiyon olarak kabul etmektedir.<sup>16</sup>

Gülme açıklayan diğer bir teori olan rahatlama teorisinde, genellikle gülme, belli düzeyde bir sinir deşarjlarını içeren psikolojik bir olgu olarak kabul edilmektedir. Bu teoride gülme eyleminin rahatlama dönüşümünde iki süreçten birisinin geçerli olması gerektiği düşünülmektedir. Bu süreçlerden birisi gülme reaksiyonuna gerginliğin eşlik ettiği bir enerji ile rahatlama durumu, diğeri ise gerginliğin gülmeyle eşlik etmesiyle oluşan enerji ile rahatlama oluşumudur.<sup>14</sup>

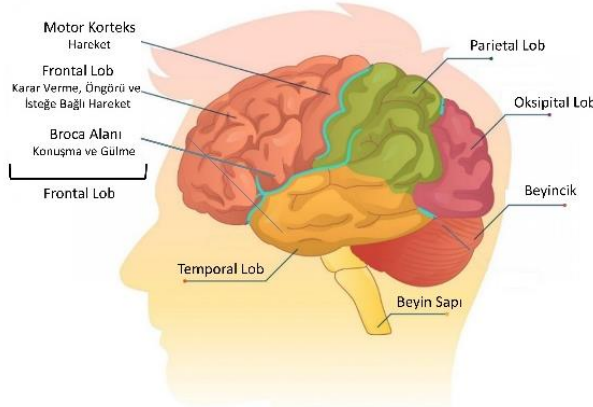
Freud'e göre gülme ile ilgili psişik enerji, cinsellik gibi bir tabu veya ölüm gibi bir korku hissine karşı bireylerin bastırılmış duygularıyla baş edebilmesini sağlamaktadır. Bu sebeple Freud'un görüşüne göre gülme eylemi bu psişik enerjinin salındığında veya tabu düşüncelerinin aşıldığında ortaya çıkmaktadır.<sup>17</sup>

## GÜLME DAVRANIŞIYLA İLİŞKİLİ BEYİN BÖLGELERİ

İnsan beyninde gülme davranışıyla ilgili beyin bölgelerinin ve nöronal ağların varlığı uzun zamandır bilinmektedir. Gülme ile ilgili olarak beyinde broca alanı, motor korteks, bazal nükleuslar, frontal lob ve limbik sistem yapıları ile beyin sapı öne çıkmaktadır (Şekil 1).<sup>18</sup>

Bu verilerin çoğu patolojik gülme bozukluklarındaki lezyon çalışmalarından elde edilmiştir. Beyin sapındaki kortikobulbar yollarda engelleyici hasar, patolojik gülmenin ortaya çıkmasında özellikle etkilidir.<sup>19-21</sup> Wild ve arkadaşları beyin sapında gülme için yüz ifadesi, solunum ve otonom tepkileri bütünleştiren son bir ortak yol mevcudiyetinin kuvvetle muhtemel olduğunu ileri sürmüştür.<sup>22</sup> Beyin sapındaki gülmeyi koordine eden merkez, üst pontomezensefalik bileşkenin dorsal kısmına,

periakvaduktal gri cevhere (PAG) ve retiküler formasyonun dorsal alanına bağlıdır. Parvizi ve arkadaşları gülme epizodlarını tetiklemede serebellar katılımın da rolü olduğunu ileri sürmüştür.<sup>23</sup> Bazı araştırmacılar striatum ve globus pallidus gibi bazal nükleus alanlarına odaklanmıştır.<sup>24</sup> Burgdorf ve arkadaşları mezolimbik dopamin yollarının, sıçanlarda gıdıklama kaynaklı cıvıltı sesleri üzerine güçlü kontrol uyguladığını öne sürmüştür.<sup>25</sup> Ayrıca, bu beyin bölgelerindeki motor hareketleri kontrol eden güçlü GABAerjik ve glutamaterjik devrelerin de gülme ile ilişkili etkileri olduğu söylenebilir. Örneğin, bazal nükleus devrelerindeki GABA inhibisyonu azaldığında, muhtemelen bu alanlardaki kısmen artış gösteren dopaminerjik sinyallerle kahkahalar yükselir.<sup>26</sup> Genel olarak, bu bulgular diğer primatlardan elde edilen verilerle tutarlıdır. Jurgens, PAG yoluyla yüksek beyin bölgelerinden ve daha sonra medüller retiküler yollardan nükleus retroambiguus'un vokal motor kısmına ve traktus solitarius'un nükleuslarına giden çok çeşitli duygusal seslendirmeler üreten beyin bölgelerinin varlığına dikkat çekmiştir.<sup>27,28</sup> Bu devrenin işleyişi, özellikle sosyal duyguları düzenlediği uzun zamandır bilinen bir beyin bölgesi olan anterior singulat korteksten kaynaklanan sinyaller olmak üzere ön beyin bölgeleri tarafından düzenlenir.<sup>29</sup>



Şekil 1: Gülme davranışı ile ilgili beyin bölgeleri (Kaynak 19'dan değiştirilerek alıntılanmıştır).

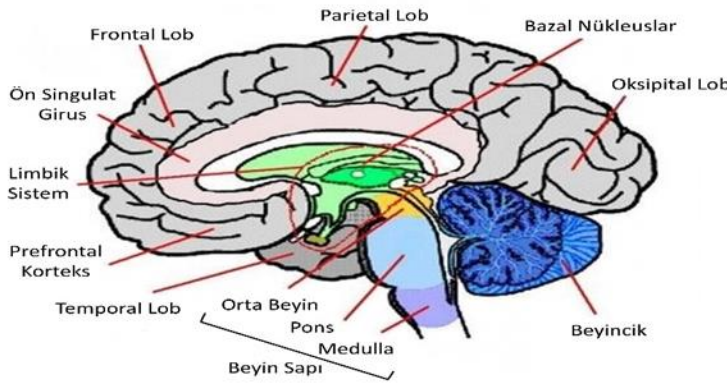
Bazı temporal ve frontal lob bölgelerinin (özellikle suplementer motor alan) lokalize stimülasyonu neşeli gülmeye neden olabilir. Ayrıca globus pallidus ile putamende gülme ve gülen yüz ifadelerini kontrol eden birkaç bölge tanımlanmıştır.<sup>20,30</sup> Bu sistemler ayrıca gelastik nöbetler de dahil olmak üzere epilepsi ve bazı diğer nörolojik bozukluklarda görülebilen gülme ile de ilişkilidir.<sup>31,32</sup> Yine parahipokampal girus ve fusiform girus<sup>31</sup> ile anterior singulat korteks ve orbitofrontal korteksdeki<sup>33</sup> bölgelerin de neşe ve gülme ile ilişkili

olduğu belirtilmiştir. Bu alanların neşeyi kolaylaştırmadaki işlevleri net değildir, ancak hafıza oluşumu ile yakından ilişkili olan hipokampusun mizahın takdir edilmesini kolaylaştırabileceği göz önünde bulundurularak, bu durum anlaşılabilir. Anterior singulat korteks, mizahın ortak bir bileşeni olan uyumsuzluğun saptanması, mizahla ilgili çeşitli duygusal algıların oluşması ve karar verme ile yakından ilişkili bir beyin bölgesidir.<sup>34,35</sup>

Kahkaha patlamalarının hızı, bazal nükleuslarda ve daha spesifik olarak ventral striatumda bazal düzeyde Mu-opioid reseptörlerinin (MOR) varlığı ile ilişkili olabilir.<sup>36</sup> Ventral striatum, gülmeden bağımsız olarak farklı ödüllendirici ve motive edici davranışlarla ilişkili olmasına rağmen; bu alanın stimülasyonunun, tedaviye dirençli obsesif-kompulsif bozukluğu olan hastalarda neşeli gülümsemeleri ve kahkahaları uyandırdığı gösterilmiştir.<sup>37</sup>

Anterior singulat korteksin gülmedeki rolü, diğer beyin alanlarından daha iyi bilinmektedir (Şekil 2). Epileptik hastalarda elektriksel stimülasyon çalışmaları, anterior singulat korteksin gülme ile ilişkili olduğuna dair veriler elde edilmesini sağlamıştır.<sup>38</sup> Anterior singulat korteksin pregenual alanının uyarılması, hastaların çoğunda gerçek bir neşe duygusuyla kahkahalara

neden olmaktadır. Bununla tutarlı olarak, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmaları, anterior singulat korteksin pregenual alanının mutluluğun işlenmesinde rol oynadığını, anterior singulat korteksin subgenual bölümünün ise üzüntü duygusuyla ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.<sup>35,39</sup> Daha ilgi çekici olan, ön insula'nın rolüdür. Ön insula'nın C liflerinin aracılık ettiği sosyal temasın işlenmesine katkı sunduğu düşünülmektedir.<sup>40</sup> Alternatif bir yorum ise ön insulada MOR varlığının bitişik frontal operkulumu da içerdiği.<sup>36</sup> Bu iki alanla ilgili olarak, gönüllü iletişim sistemine duygusal girdi sağlayarak kahkaha ve gülümseme üretimine katıldığı insula'nın üst sınırına yakın bölgeye yapılan sinir uyarımı ve lezyon çalışmalarında belirlenmiştir.<sup>41,42</sup>



Şekil 2. Gülme davranışında frontal lob ve limbik sistem yapıları

Gülmenin oluşumu ile ilişkili iki ek bölge, posterior singulat korteks ve orbitofrontal korteksdir (Şekil 2). Posterior singulat korteks, mutlu duygularla bağlantılı olmasına ve orbitofrontal korteks, duygusal sosyal etkileşimlerin ödüllendirici etkilerine dahil olmasına rağmen<sup>35,39</sup>, gülmenin ortaya çıkmasını sağladığına veya bu yapıların elektriksel uyarımı ile oluşan lezyonların direkt olarak gülme bozukluğu ile ilişkisine dair bir çalışma yoktur. Bu durum, posterior singulat korteks ve orbitofrontal korteksin opioid salınımına katkısının farklı bir mekanizma ile olabileceğini düşündürmektedir. Bunun tersine, ön suplementer motor alan, superior frontal girus ve bazal temporal lob gibi elektriksel uyarıyla gülmenin tetiklendiği bazı bölgelerde, opioid salınımı çok az düzeyde olabilir veya hiç salgılanmayabilir.<sup>42</sup> Dolayısıyla bu beyin bölgelerinin gülme katkısının muhtemelen sosyal bağlanma işlevlerinden çok motor kontrol ile ilgili olduğu söylenebilir.<sup>40</sup>

Gülümsemeler ve kahkahalar sadece insanlara özgü değildir. Kahkahaların beyinsel organizasyonu benzer şekilde maymun ve şempanzelerde de incelenmiştir.<sup>27</sup>

İnsanlarda duygulu gülümseme genellikle doğum sonrası dönemde yaşamın ilk 5 haftasında gelişmektedir.<sup>43</sup> Gülme davranışı daha sonra, dördüncü ay civarında ortaya çıkmaktadır. İlginçtir ki, morfolojik düzeyde 16'dan fazla farklı gülümseme türü ayırt edilmiş olmasına rağmen, çeşitli gülme türleri (mizahi durumlarda, küçümseyici, alaycı, sosyal, sahte, vb.) göreceli olarak tanımsız kalmaktadır.<sup>44</sup> Mizaha tepki olarak ortaya çıkan gülümseme, "Duchenne ekranı" olarak adlandırılan bir yüz konfigürasyonudur.<sup>45</sup> Duchenne görüntüsü zigomatik majör ve orbicularis oculi kaslarının (dudakların köşelerini yana-yukarı çekerek ve gözlerin kısılmasını sağlayarak) aynı anda kasılmasını ifade eder. Kahkaha sırasında ayrıca yüz, solunum ve gırtlak kasları da aktifleşmektedir.<sup>44,46</sup> Gülümseme ve gülme (mizah ve uygun duygusal veya sosyolojik uyaranlara tepki olarak) kendiliğinden ortaya çıkabilir ve ayrıca görsel veya sözel uyarımlarla (gönüllü veya sahte gülümseme/kahkahalar) oluşabilir. Bu durumlarla ilişkili öne çıkan nöronal yollar, beyin lezyonları olan deneklerin incelenmesi sonucu elde edilen bilgiler temelinde kısmen aydınlatılmıştır.



## PATOLOJİK GÜLME KAVRAMI

Patolojik gülme ile ilişkili durumlar arasında mani, şizofreni, duygu-durum bozuklukları, Alzheimer ve Angelman sendromunun genetik bozukluğu yer alır.<sup>47,48</sup> Patolojik gülmenin nöropatolojisiyle ilgili olarak ortaya çıkan semptomatik gülme vasküler pseudobulber palsi, motor nöron hastalığı veya ekstrapiramidal motor bozukluklar, Fou rire prodromique ve epileptik nöbetler gibi durumlardan kaynaklanabilmektedir. Gülme, herhangi bir epileptik nöbet sırasında da ortaya çıkabilir. 'Gelastik epilepsi' terimi (Yunanca gelostan türetilmiştir) yalnızca gülmenin ana semptom olduğu nispeten nadir nöbetleri ifade eder. Bu nöbetler sadece gülmeyi içerebilir, ancak genellikle otonomik uyarılma ve otomatizm ve/veya bilinç bozukluğu durumları ile bağlantılı olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>49-51</sup> Bu iktal gülmeye eşlik eden, perambulasyon<sup>52</sup> ve idrar kaçırma<sup>53</sup> gibi diğer semptomlar da görülebilmektedir. Gelastik nöbetler sırasında ortaya çıkan gülme normal görünebilir ve hatta ortamdaki diğer kişiler de etkilenerek, gülmeye başlayabilir.<sup>54</sup> Bununla birlikte, daha tipik olarak, iktal gülme mekaniktir ve bu sebeple doğal değildir.<sup>53-55</sup> Gelastik nöbetler sırasında, bazı hastalar neşe veya neşe içeren hoş duygular hissettiklerini tarif ederler.<sup>31,56,57</sup> Bununla birlikte hastaların belli bir bölümü ise gülme olaylarını uygunsuz olarak tanımlar ve gülmeleri esnasında hiçbir olumlu duygu hissetmezler.<sup>50,53</sup>

Fou rire prodromique, motivasyonsuz, uygunsuz gülmenin serebral iskekiye bağlı bir durum olarak ortaya çıktığı son derece nadir bir bozukluktur. Bu rahatsızlıkta, kontrol edilemez gülmeyi, kıkırdama veya ağlama, ardından hemiparezi veya afazi gibi tipik felç semptomları izleyebilir.<sup>58</sup> Fou rire prodromique ile ilişkili, sol parahipokampal girusta, sol posterolateral talamusta (hipotalamus, hipokampus veya amigdala tutulumu yok), ponsun tabanı (tegmentum tutulumu yok), anterior insula, sol lentiküler ve kaudat nükleuslarda ve sağ orta serebral arterin etrafındaki alanda lezyonlar rapor edilmiştir.<sup>58,59</sup> Bu durumlarda gülmenin muhtemelen inhibitör nöronların lezyonlarından kaynaklanması söz konusudur. Dolayısıyla bu lezyonlar, gülmeyi üreten beyin sapı bölgelerine serbestleştirici bir etki oluşturuyor olabilir. Ancak iskemiyin kısa süreli uyarıcı etkisi de dikkate alınmalıdır.<sup>60</sup>

Patolojik gülmeyi içeren bozukluklar için kullanılan terimler, istemsiz gülme, pseudobulbar duygulanım<sup>61,62</sup> dysprosopia<sup>63</sup>, sahte neşe<sup>64</sup>, uygunsuz, kontrol edilemez ve epileptik olmayan gülme ve duygusal inkontinans<sup>65,66</sup> gibi durumları kapsamaktadır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri<sup>23,67-69</sup> ve levodopa<sup>70</sup> verilen hastalarda pozitif tedavi sonuçları rapor edildiğinden, patolojik kahkahaların serotonerjik ve dopaminerjik iletimden etkilendiğine dair kanıtlar vardır. Teorik nedenlerle, dopaminerjik ödül

sisteminin ve/veya kanabinoid sisteminin olumlu duygusal ifadelerin oluşumunda rol oynaması muhtemeldir. Patolojik gülme, frontal ve premotor alan, talamus, mezensefalon, pons, beyin sapı, limbik sistem ve striatokapsüler bölgelerden oluşan beyin lezyonları ile ilişkilendirilmiştir.<sup>22</sup>

## Mezensefalon, pons, beyin sapı ve beyincik lezyonları

Yaklaşık bir asır önce yürütülen bir çalışma, patolojik gülme (ve ağlama) çalışmalarından birinde tegmentum ve üst pons tümörleri olan hastaları tanımlanmıştır.<sup>71</sup> Daha yakın zamanlarda, ağırlıklı olarak ventral yerleşimli beyin sapı lezyonları olan ve neşesiz gülme üreten birkaç hasta raporu yayımlanmıştır. Bhatjiwale ve meslektaşları, pons ve medial medullada (trigeminal nöroma nedeniyle ventralde) bası olan dört patolojik gülme vakası bildirmiştir.<sup>72</sup> Paramedial pontin enfarktüsülü 40'tan fazla hasta üzerinde yapılan bir çalışma, MRG ve anjiyografi ile paramedial bazal tegmental ve paramedial tegmental bölgelerde enfarktüsü olan hastaların bazılarında patolojik gülme olduğunu göstermiştir.<sup>73</sup> Parvizi ve arkadaşları (2001), beyin sapı ve beyincikte çeşitli lezyonları olan bir hastayı tanımlamışlar ve beyincikğin gülme oluşumunda düzenleyici bir rolü olduğunu öne sürdürmüşlerdir.<sup>23</sup> Serebellumun 'limbik korteks'ten (ventromedial prefrontal, anterior cingulum, amigdala, ventral striatum) girdi aldığı ve premotor ve motor korteks, hipotalamus, PAG ile efferent bağlantılara sahip olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, Parvizi ve arkadaşlarının vaka raporunda açıklanan lezyonlar sadece beyincikte değil, aynı zamanda beynin diğer bölgelerinde de mevcuttur.<sup>23</sup>

## Striatokapsüler bölge lezyonu

Yüksek striatokapsüler enfarktüs insidansına rağmen, bu hastalarda patolojik gülme vakaları nispeten nadirdir. Bu tür enfarktüsleri olan üç hasta konuşma, efor sarf etme veya hayal kırıklığı sırasında aniden başlayan ve biten mutlu kahkahalar sergilemiştir.<sup>59</sup> Bu bölgelerde enfarktüsü olan başka hastalarda da patolojik gülme vakaları bildirilmiştir.<sup>21,65,74</sup>

## Frontal lezyonlar

Mendez ve arkadaşları (1999), PET incelemesinde bifrontal medial ensefalomalazi (rüptüre bir anevrizmadan sonra) nedeniyle kısa ya da uzun süreli patolojik gülmesi olan bir hastayı tanımlamışlardır.<sup>62</sup> Ön beyin lezyonu nedeniyle patolojik gülme sergileyen başka bir hasta Zeilig ve arkadaşları (1996) tarafından rapor edilmiştir.<sup>75</sup>

## Karma hasta gruplarında gülme davranışı

Wilson (1924) tarafından ayrıca patolojik gülme veya ağlama sendromuyla ilişkili olarak pseudobulbar palsi,

'talamik sendromlu' tek veya çift hemipleji ve sağ iç kapsül, sağ subtalamik bölge, tegmentum ve üst pontaki tümörleri içeren çeşitli beyin lezyonlarını tanımlamıştır. Tek taraflı, unilateral felçli 148 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada, hastaların %34'ünün 'inme sonrası duygusal inkontinans-aşırı veya uygunsuz gülme, ağlama veya her ikisini sergilediği gözlemlenmiştir. Bu gülme davranışına uygun duyguların eşlik edip etmediği anlaşılamamıştır.<sup>71</sup> Hastaların %34'lük bölümünde, lentikülökapsüler alan, bazal pons, medial medulla ve serebellumun tutulumu diğer hastalara göre daha sık olduğu belirlenmiştir. Bu hasta grubunun geri kalan %66'luk bölümdeki hastalardan daha şiddetli motor engelleri olduğu ve erkeklerden daha çok kadınları etkilediği belirtilmiştir.<sup>65</sup>

Multipl sklerozlu hastaların %10'unda patolojik gülmenin bir semptom olduğu ve görülme sıklığının hastalık progresyonuna paralel olarak arttığı bildirilmektedir.<sup>76</sup> Amiyotrofik lateral sklerozlu hastalarda<sup>69,77</sup>, kronik ilerleyici spinobulbar spastisiteden mustarip hastalarda<sup>78</sup> ve ilerleyici supranükleer motor sistem dejenerasyonu<sup>79</sup> olan hastalarda da patolojik gülme gözlenmiştir. Yayınlanmış 119 vakanın gözden geçirilmesinde Sackeim ve arkadaşları (1982), patolojik gülmeyle ilişkili sağ taraflı lezyonların baskın olduğunu ileri sürmüştür.<sup>80</sup> Ancak, diğer çalışmalar bu verileri doğrulamamıştır.<sup>65</sup> Özetle, patolojik gülme ile ilişkili mezensefalik veya pontin lezyonlar bu yapıların ventral bölgelerindedir. Patolojik gülme, yalnızca striatokapsüler bölgedeki frontal lezyonların bir sonucu olarak nadiren bildirilmiştir.

## GÜLMENİN BİLİŞSEL YÖNLERİ

Bir fMRI çalışmasında, Mobbs ve arkadaşları (2003) komik ve komik olmayan karikatürlere verilen tepkileri karşılaştırmıştır. En büyük kortikal aktivasyonlar, Broca alanı da dahil olmak üzere sol lateral inferior frontal girusta meydana gelmiştir.<sup>30</sup> Görsel mizah araçları ile karşılaştırıldığında sözel mizah için de benzer sol-lateral eğilimler bulunmuştur.<sup>81</sup> Başka bir deyişle, sözlü şakaları ve karikatürleri anlamak, sol hemisferik dil anlama yeteneklerinden yararlanmaktadır. Nitekim espri tarzındaki anlamı kavramak ve karikatürleri anlamak benzer beyin yeteneklerini gerektirebilir. Buna karşılık, beyin görüntüleme verileri<sup>82</sup> ve sağ hemisfer hasarı olan hastalardan elde edilen veriler<sup>83,84</sup> şakayı anlamada sağ hemisferin de rol oynadığını düşündürmektedir. Genel olarak, sağ ön lob lezyonlarının mizahı takdir etme yeteneğini bozduğu söylenebilir.

## GÜLMENİN DUYGUSAL YÖNÜ

Genel olarak, kortikal beyin alanları (frontal ve temporal korteksler) mizahın algılanması için

önemliken, subkortikal beyin yapıları (insular korteks, amigdala ve diensefalik ve mezensefalik bölgeler) uygun etkileri teşvik ederek mizah takdirini ve dolayısıyla gülmeyi kolaylaştırmaktadır. Bu bölgelerin muhtemelen bir ayna nöron tarzında, gülmenin işitilmesiyle<sup>85</sup> aktive olduğu düşünülmektedir. Bu durum özellikle insanların günlük sosyal etkileşimlerinde, gülmenin diğer kişilere de yansımaları aydınlatmaya yardımcı olabilir.

Beyin görüntüleme çalışmaları, kortikal uyarılma ve komik karikatürlere gülme arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Yine komik oyunlar veya gıdıklama gibi durumlarda gülmenin mezolimbik dopamin sistemleri dahil olmak üzere çeşitli subkortikal ağları uyardığı belirlenmiştir. Ayrıca PAG ve diğer hindbrain bölgeleri sevinç veya neşe duyguları için önemli olabilir.<sup>30,81</sup> Örneğin, Goel ve Dolan (2001) ventromedial prefrontal bölgelerin artan aktivitesi ile ilişkili olarak neşeli davranışların geliştiğini gözlemlemiştir.<sup>82</sup> Nitekim bu beyin bölgeleri dopamin sinyalleşmesinin yüksek düzeyde olduğu ödül alanlarıdır<sup>86</sup> ve bu beyin bölgelerin elektriksel uyarımı ile neşeli gülme meydana gelmektedir.<sup>31</sup> Bu bölgeler hayvanlarda güçlü şekilde kendi kendini uyarma/harekete geçme davranışını sürdürebilir. Böylece mizahın olumlu etkisinin beyin dopamin kaynaklı öforiyi tetikleyen arama-beklenti (anlamlandırma) sistemlerini harekete geçirdiğine dair hem insan hem de hayvan çalışmalarından bir sonuç çıkarılabilir.<sup>25,87</sup> Belki de gülme, bu tür sistemlerin tonik frontal inhibisyonu aniden azaldığında ortaya çıkmaktadır.<sup>22</sup> Mevcut analizden, dopamin blokajı ile insanlarda gülmenin azalacağı, beyin dopamin sistemlerinin nöro görüntüleme alanının özellikle neşeli gülme sırasında aktif olacağı ve bu alanlardaki glutamaterjik blokajın gülme eğilimini azaltacağı tahmin edilebilir.<sup>26</sup>

Yakın tarihli bir çalışmada, Manninen ve arkadaşları (2017), gülmenin sosyal rolünü nörobilimsel bir bakış açısıyla incelemek için farklı bir yaklaşım benimsemiştir. Araştırmacılar gülmenin oluşumunu sağlayan sinir ağlarını incelemekten ziyade, gülmenin beyin üzerindeki etkilerine odaklanmıştır.<sup>36</sup> Bu sebeple, spesifik olarak, beyinde gülmenin opioid salınımı ile sonuçlanıp sonuçlanmadığı ve hangi alanlarda olduğu araştırılmıştır. Hareket artefaktlarıyla ilgili sorunlardan kaçınmak için denekler, pozitron emisyon tomografisi (PET) taramalarından önce komedi kliplerini izlediler. Sosyal gülmenin ortaya çıkmasını arttırmak için her denek iki yakın arkadaşıyla klipleri izledikten sonra MOR'a spesifik bir ligand olan [11C] carfentanil ile PET taraması yapılmıştır. Aynı denekler, test odasında tek başlarına benzer bir süre (30 dakika) geçirdikten sonra kontrol PET taramaları gerçekleştirilmiştir. Kayıtların müteakip analizlerinde, araştırmacılar, deney öncesi manipülasyonda kaydedilen sosyal gülme düzeyiyle serebral MOR'un anterior singulat korteks, posterior singulat korteks,

orbitofrontal korteks ve ventral striatumda aktive olduğunu belirtmiştir. Bu son sonuç özellikle ilginçtir, çünkü bu alanlarda daha yüksek MOR'ları olan kişilerin sosyal olarak gülme olasılıklarının daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. Bu durumu destekler nitelikte bir veri olarak, genellikle ağrı algısının afektif yönleriyle ilişkili olan singulat kortekste opioid salınımında bir azalma söz konusudur.<sup>35</sup> Başka bir çalışmada, sosyal temasın - birbirini tımar eden primatların olası insan davranışı analogu - benzer beyin bölgelerinde MOR aktivitesini arttırdığı bulunmuştur.<sup>36,88</sup> Manninen ve arkadaşları (2017) tarafından, gülmenin primatlarda tımarlama yoluyla sürdürülebilecek olanın ötesinde gruplardaki sosyal bağları güçlendirmek için alternatif bir mekanizma olarak geliştiği ve bu mekanizmaya opioid salınımının aracılık ettiği ileri sürülmüştür.<sup>36</sup> Bununla birlikte, tanımlanan bölgelerde opioid salınımı, gülme ve sosyal temastan bağımsız olarak bir dizi farklı hoş duyum tarafından da indüklenebilir. Bu bölgeler ile gülme arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu söylemek oldukça güçtür. Genel olarak bu sonuçlar gülmenin opioid salınımına neden olabileceği ve opioid salınımının farklı beyin bölgelerini modüle ettiği şeklinde yorumlanabilir.<sup>40</sup>

## SONUÇ

Gülme hem bir duygusal tepki hem de önemli bir iletişim aracıdır. Beynin entelektüel fonksiyonları arasında yer alan gülme ile ilgili çalışmalar bu davranışın sağlık üzerine olumlu etkilerine dikkat çekmektedir. Gülme ile ilgili beyin bölgelerinin tanımlanması genellikle lezyon ve uyarım çalışmaları ile gerçekleştirilmiştir. Bununla birlikte gülmenin fizyolojik organizasyonu ve mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Gülme davranışında Broca alanı, motor korteks, bazal nükleuslar, frontal lob ve anterior singulat korteks ve diğer limbik sistem yapıları ile beyin sapı öne çıkmaktadır. Beyin sapındaki kortikobulbar yollarda oluşan engelleyici hasar, patolojik gülmenin ortaya çıkmasında özellikle etkilidir. Beyin sapının gülme için yüz ifadesi, solunum ve otonomik tepkileri bütünleştirici ortak bir yol olduğu düşünülmektedir. Beyin sapındaki gülme koordinatör merkezi, üst pontin mezensefalunun dorsal alanına, PAG ve retiküler formasyona bağlıdır. Son dönemlerde mezolimbik dopamin yollarının, sıçanlarda gıdıklama kaynaklı civıltı emisyonları üzerinde güçlü kontrol uyguladığı belirtilmiştir. Ayrıca bu beyin bölgelerindeki motor hareketleri kontrol eden güçlü GABAerjik ve glutamaterjik devrelerin de gülme ile ilişkili etkileri olduğu söylenebilir. Örneğin, bazal nükleus (striato-pallidal) devrelerindeki GABA inhibisyonu azaldığında, dopaminerjik aktivite artışı ile kahkaha oluşabilir. Kahkahanın oluşabilmesi için broca alanının yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü koruması oldukça önemlidir. PAG yoluyla yüksek beyin bölgelerinden ve medüller retiküler yollardan nükleus retroambiguus'un vokal motor aparatına ve

traktus solitarius'un nükleuslarına giden çok çeşitli duygusal seslendirmeler üreten beyin devreleri vardır. Bu devrenin işleyişi, özellikle sosyal duyguların düzenlendiği anterior singulat korteksten kaynaklanan sinyallerin ön beyin bölgelerine ulaşması şeklindedir. Bazı temporal ve frontal lob bölgelerinin (özellikle suplementer motor alan) lokalize stimülasyonu neşeli gülme uyarabilmektedir. Bu alanların yanı sıra, globus pallidus ile putamende de gülme ve yüz ifadelerini kontrol eden bölgeler tanımlanmıştır. Bu sistemler ayrıca gelastik nöbetler de dahil olmak üzere epilepsi ve bazı diğer nörolojik bozukluklarda görülebilen gülme ile de ilişkilidir. Yine parahipokampal girus ve fusiform girus ile anterior singulat ve orbito-frontal kortekslerdeki bölgelerin uyarılması sonucu neşe ve gülme davranışları görülebilmektedir. Anterior singulat korteksin pregenual alanının uyarılması, neşe duygusu ve kahkaha oluşumunu artırmaktadır. Kahkahaların oluşması, bazal nükleuslarda ve daha spesifik olarak ventral striatumda MOR varlığı ile ilişkili olabilir. Dolayısıyla gülme davranışının regülasyonunda opiatların önemli etkileri vardır. Ayrıca GABA inhibisyonundaki azalma sonucu dopaminerjik aktivite artışı da gülme ile ilgili önemli bir mekanizmadır.

## Yazar Katkıları

*Çalışma fikri/tasarımı:* ZŞ

*Veri toplama:* ZŞ, ÖFK, OA

*Veri analizi ve yorumlama:* ZŞ, ÖFK, OA

*Literatür tarama:* ZŞ, ÖFK, OA

*Makalenin yazımı:* ZŞ

*Eleştirel inceleme:* ÖFK, OA

*Son onay ve sorumluluk:* ZŞ, ÖFK, OA

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Tremayne P, Sharma K. Implementing laughter therapy to enhance the well-being of patients and nurses. *Nurs Stand.* 2019;34(3):28-33. doi: 10.7748/ns.2019.e11064
2. Beach WA, Prickett E. Laughter, humor, and cancer: Delicate moments and poignant interactional circumstances. *Health Commun.* 2017;32(7):791-802. doi:10.1080/10410236.2016.1172291
3. Cho EA, Oh HE. Effects of laughter therapy on depression, quality of life, resilience and immune responses in breast cancer survivors. *J Korean Acad Nurs.* 2011;41(3):285. doi: 10.4040/jkan.2011.41.3.285
4. Kiyak S, Kocoglu-Tanyer D. Effectiveness of progressive muscle relaxation and laughter therapy on mental health and treatment outcomes in women undergoing in vitro fertilization: A randomized controlled trial. *Res Nurs Health.* 2021;44(6):945-956. doi: 10.1002/nur.22187

5. Hayashi T, Urayama O, Hori M, Sakamoto S, Nasir UM, Iwanaga S, et al. Laughter modulates prorenin receptor gene expression in patients with type 2 diabetes. *J Psychosom Res.* 2007;62(6):703-706. doi: 10.1016/j.jpsychores.2007.01.010
6. Kimata H. Laughter elevates the levels of breast-milk melatonin. *J Psychosom Res.* 2007;62(6):699-702. doi: 10.1016/j.jpsychores.2006.12.007
7. Ko HJ, Youn CH. Effects of laughter therapy on depression, cognition and sleep among the community-dwelling elderly. *Geriatr Gerontol Int.* 2011;11(3):267-274. doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00680.x
8. Jung HW, Youn CH, Cho NR, Lee MK, Lee JB. The effect of laughter therapy on sleep in the community-dwelling elderly. *Korean J Fam Med.* 2009;30(7):511. doi: 10.4082/kjfm.2009.30.7.511
9. Shahidi M, Mojtahed A, Modabbernia A, Mojtahed M, Shafiabady A, Delavar A, et al. Laughter yoga versus group exercise program in elderly depressed women: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(3):322-327. doi: 10.1002/gps.2545
10. Konradt B, Hirsch RD, Jonitz MF, Junglas K. Evaluation of a standardized humor group in a clinical setting: a feasibility study for older patients with depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(8):850-857. doi: 10.1002/gps.3893
11. Pearce JMS. Some neurological aspects of laughter. *Eur Neurol.* 2004;52(3):169-171. doi: 10.1159/000081857
12. Morreall J. *The Philosophy of Laughter and Humor.* Albany: State University of New York Press; 1987.
13. Morreall J. A new theory of laughter. *Philos Stud.* 1982;42(2):243-254. <https://doi.org/10.1007/BF00374037>
14. Morreall J. *Taking Laughter Seriously.* State Univ. (Morreall J, ed.). State University of New York Press; 1983.
15. Mulder MP, Nijholt A. *Humour Research: State of Art (No. TR-CTIT-02-34).* University. University of Twente, Centre for Telematics and Information Technology; 2002. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.14.2596&rep=rep1&type=pdf>
16. Hargie O. *The Handbook of Communication Skills.* Fourth ed. Taylor & Francis; 2019.
17. Watson C. *Comedy and Social Science.* Routledge; 2015. doi: 10.4324/9781315731407
18. Gibson JM. *An Introduction to the Psychology of Humor.* 1st Editio. Taylor & Francis; 2019.
19. Black DW. Pathological laughter. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis.* 1982;170(2):67-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7057172>
20. Iwase M, Ouchi Y, Okada H, Yokoyama C, Nobezawa S, Yoshikawa E, et al. Neural substrates of human facial expression of pleasant emotion induced by comic films: a PET Study. *Neuroimage.* 2002;17(2):758-768. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377151>
21. Poeck K. Pathophysiology of emotional disorders associated with brain damage. In: Vinken P, Bruyn G, eds. *Handbook of Clinical Neurology.* Handbook o. North Holland; 1969.
22. Wild B, Rodden FA, Grodd W, Ruch W. Neural correlates of laughter and humour. *Brain.* 2003;126(10):2121-2138. doi: 10.1093/brain/awg226
23. Parvizi J. Pathological laughter and crying: A link to the cerebellum. *Brain.* 2001;124(9):1708-1719. doi: 10.1093/brain/124.9.1708
24. Grillner S, Hellgren J, Ménard A, Saitoh K, Wikström MA. Mechanisms for selection of basic motor programs – roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci.* 2005;28(7):364-370. doi:10.1016/j.tins.2005.05.004
25. Burgdorf J, Wood PL, Kroes RA, Moskal JR, Panksepp J. Neurobiology of 50-kHz ultrasonic vocalizations in rats: Electrode mapping, lesion, and pharmacology studies. *Behav Brain Res.* 2007;182(2):274-283. doi:10.1016/j.bbr.2007.03.010
26. Panksepp J. Neuroevolutionary sources of laughter and social joy: Modeling primal human laughter in laboratory rats. *Behav Brain Res.* 2007;182(2):231-244. doi:10.1016/j.bbr.2007.02.015
27. Jurgens U. The squirrel monkey as an experimental model in the study of cerebral organization of emotional vocal utterances. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1986;236(1):40-43. doi:10.1007/BF00641057
28. Jürgens U. Neuronal control of mammalian vocalization, with special reference to the Squirrel Monkey. *Sci Nat.* 1998;85(8):376-388. doi:10.1007/s001140050519
29. Maclean PD. *The Triune Brain in Evolution: Role in Paleocerebral Functions.* Springer; 1990.
30. Mobbs D, Greicius MD, Abdel-Azim E, Menon V, Reiss AL. Humor modulates the mesolimbic reward centers. *Neuron.* 2003;40(5):1041-1048. doi:10.1016/S0896-6273(03)00751-7
31. Arroyo S, Lesser RP, Gordon B, et al. Mirth, laughter and gelastic seizures. *Brain.* 1993;116(4):757-780. doi:10.1093/brain/116.4.757
32. Chassagnon S, Minotti L, Kremer S, Verceuil L, Hoffmann D, Benabid AL, et al. Restricted frontomesial epileptogenic focus generating dyskinetic behavior and laughter. *Epilepsia.* 2003;44(6):859-863. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.60802.x
33. Sem-Jacobsen CW. Vegetative changes in response to electrical brain stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1968;24(1):88.
34. Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, et al. Dorsal anterior cingulate cortex: A role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(1):523-528. doi:10.1073/pnas.012470999
35. Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(7):533-544. doi:10.1038/nrn1704
36. Manninen S, Tuominen L, Dunbar RI, Karjalainen T, Hirvonen J, Arponen E, et al. Social laughter triggers endogenous opioid release in humans. *J Neurosci.* 2017;37(25):6125-6131. doi:10.1523/JNEUROSCI.0688-16.2017
37. Gibson WS, Cho S, Abulseoud OA, Gorny KR, Felmlee JP, Welker KM, et al. The impact of mirth-inducing ventral striatal deep brain stimulation on



- functional and effective connectivity. *Cereb Cortex*. Published online March 21, 2016:bhw074. doi:10.1093/cercor/bhw074
38. Caruana F, Avanzini P, Gozzo F, Francione S, Cardinale F, Rizzolatti G. Mirth and laughter elicited by electrical stimulation of the human anterior cingulate cortex. *Cortex*. 2015;71:323-331. doi:10.1016/j.cortex.2015.07.024
  39. Saarimäki H, Gotsopoulos A, Jääskeläinen IP, Lampinen J, Vuilleumier P, Hari R, et al. Discrete Neural Signatures of Basic Emotions. *Cereb Cortex*. 2016;26(6):2563-2573. doi:10.1093/cercor/bhv086
  40. Caruana F. Laughter as a neurochemical mechanism aimed at reinforcing social bonds: integrating evidence from opioidergic activity and brain stimulation. *J Neurosci*. 2017;37(36):8581-8582. doi:10.1523/JNEUROSCI.1589-17.2017
  41. Fernández-Baca Vaca G, Lüders HO, Basha MM, Miller JP. Mirth and laughter elicited during brain stimulation. *Epileptic Disord*. 2011;13(4):435-440. doi:10.1684/epd.2011.0480
  42. Caruana F, Gozzo F, Pelliccia V, Cossu M, Avanzini P. Smile and laughter elicited by electrical stimulation of the frontal operculum. *Neuropsychologia*. 2016;89:364-370. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.07.001
  43. Kraemer M, Abrahamsson M, Sjöström A. The neonatal development of the light flash visual evoked potential. *Doc Ophthalmol*. 1999;99(1):21-39. doi:10.1023/a:1002414803226
  44. Ruch W, Ekman P. The expressive pattern of laughter. In: *Emotions, Qualia, and Consciousness*. World Scientific; 2001:426-443. doi:10.1142/9789812810687\_0033
  45. Ekman P, Davidson RJ, Friesen WV. The Duchenne smile: emotional expression and brain physiology. II. *J Pers Soc Psychol*. 1990;58(2):342-353. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2319446>
  46. Bachorowski JA, Smoski MJ, Owren MJ. The acoustic features of human laughter. *J Acoust Soc Am*. 2001;110(3):1581-1597. doi:10.1121/1.1391244
  47. Askenasy JJM. The functions and dysfunctions of laughter. *J Gen Psychol*. 1987;114(4):317-334. doi:10.1080/00221309.1987.9711070
  48. Laan LA, den Boer AT, Hennekam RC, Renier WO, Brouwer OF. Angelman syndrome in adulthood. *Am J Med Genet*. 1996;66(3):356-360. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19961218)66:3<356::AID-AJMG21>3.0.CO;2-K
  49. Cerullo A, Tinuper P, Provini F, Contin M, Rosati A, Marini C, et al. Autonomic and hormonal ictal changes in gelastic seizures from hypothalamic hamartomas. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;107(5):317-322. doi:10.1016/S0013-4694(98)00074-1
  50. Striano S, Meo R, Bilò L, et al. Gelastic Epilepsy: Symptomatic and Cryptogenic Cases. *Epilepsia*. 1999;40(3):294-302. doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb00707.x
  51. Hu L, Ding F, Wang S, Wang S. MRI-Negative Occipital Lobe Epilepsy Presenting as Gelastic Seizures. *Neurol India*. 2021;69(6):1813. doi:10.4103/0028-3886.333525
  52. Jandolo B, Gessini L, Occhipinti E, Pompili A. Laughing and Running Fits as Manifestation of Early Traumatic Epilepsy. *Eur Neurol*. 1977;15(4):177-182. doi:10.1159/000114830
  53. Tasch E, Cendes F, Li LM, F. Dubeau, J. Montes, B. Rosenblatt, et al. Hypothalamic hamartomas and gelastic epilepsy. *Neurology*. 1998;51(4):1046-1050. doi:10.1212/WNL.51.4.1046
  54. Berkovic SF, Andermann F, Melanson D, Ethier RE, Feindel W, Gloor P. Hypothalamic hamartomas and ictal laughter: Evolution of a characteristic epileptic syndrome and diagnostic value of magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1988;23(5):429-439. doi:10.1002/ana.410230502
  55. Moise AM, Leary L, Morgan LC, Papanastassiou AM, Ákos Szabó C. Ictal laughter and crying: Should they be classified as automatisms? *Epilepsy Behav Case Reports*. 2017;7:31-33. doi:10.1016/j.ebcr.2016.11.004
  56. Sturm JW, Andermann F, Berkovic SF. Pressure to laugh: An unusual epileptic symptom associated with small hypothalamic hamartomas. *Neurology*. 2000;54(4):971-973. doi:10.1212/WNL.54.4.971
  57. Roodakker KR, Ezra B, Gauffin H, Latini F, Zetterling M, Berntsson S, et al. Ecstatic and gelastic seizures related to the hypothalamus. *Epilepsy Behav Reports*. 2021;16:100400. doi:10.1016/j.ebr.2020.100400
  58. Wali GM. "Fou rire prodromique" heralding a brainstem stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(2):209-210. doi:10.1136/jnnp.56.2.209
  59. Ceccaldi M, Milandre L. A transient fit of laughter as the inaugural symptom of capsular-thalamic infarction. *Neurology*. 1994;44(9):1762-1762. doi:10.1212/WNL.44.9.1762
  60. Nardone R, Tezzon F. Inhibitory and excitatory circuits of cerebral cortex after ischaemic stroke: prognostic value of the transcranial magnetic stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 42(3):131-136.
  61. Allman P. Crying and laughing after brain damage: a confused nomenclature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(12):1439-1440. doi:10.1136/jnnp.52.12.1439
  62. Mendez MF, Nakawatase T V, Brown C V. Involuntary laughter and inappropriate hilarity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(2):253-258. doi:10.1176/jnp.11.2.253
  63. Eames P, Papakostopoulos D. Crying and laughing after brain damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(12):1111-1111. doi:10.1136/jnnp.53.12.1111-a
  64. Martin JP. Fits of laughter (sham mirth) in organic cerebral disease. *Brain*. 1950;73(4):453-464. doi:10.1093/brain/73.4.453
  65. Kim JS, Choi-Kwon S. Poststroke depression and emotional incontinence: Correlation with lesion location. *Neurology*. 2000;54(9):1805-1810. doi:10.1212/WNL.54.9.1805
  66. Young FG, Nguyen D. Treatment of pseudobulbar affect (PBA) in a patient with a history of traumatic brain injury, partial brain resection, and brainstem stroke: a case report. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):235. doi:10.1186/s13256-020-02525-3
  67. Seliger GM, Hornstein A, Flax J, Herbert J, Schroeder K. Fluoxetine improves emotional

- incontinence. *Brain Inj.* 1992;6(3):267-270. doi:10.3109/02699059209029668
68. Sloan RL, Brown KW, Pentland B. Fluoxetine as a treatment for emotional lability after brain injury. *Brain Inj.* 1992;6(4):315-319. doi:10.3109/02699059209034945
69. McCullagh S, Feinstein A. Treatment of Pathological Affect. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12(1):100-102. doi:10.1176/jnp.12.1.100
70. Udaka F, Yamao S, Nagata H, Nakamura S, Kameyama M. Pathologic laughing and crying treated with levodopa. *Arch Neurol.* 1984;41(10):1095-1096. doi:10.1001/archneur.1984.04050210093023
71. Wilson SAK. Original papers: Some problems in neurology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1924;s1-4(16):299-333. doi:10.1136/jnnp.s1-4.16.299
72. Bhatjwale MG, Goel A, Desai K. Pathological Laughter as a Presenting Symptom of Trigeminal Neurinoma-Case Report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1996;36(9):644-646. doi:10.2176/nmc.36.644
73. Kataoka S, Hori A, Shirakawa T, Hirose G. Paramedian pontine infarction. *Stroke.* 1997;28(4):809-815. doi:10.1161/01.STR.28.4.809
74. Arlazaroff A, Mester R, Spivak B, Klein C, Toren P. Pathological laughter: common vs. unusual aetiology and presentation. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 1998;35(3):184-189. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9803683>
75. Zeilig G, Drubach DA, Katz-Zeilig M, Karatinos J. Pathological laughter and crying in patients with closed traumatic brain injury. *Brain Inj.* 1996;10(8):591-598. doi:10.1080/026990596124160
76. Feinstein A, Feinstein K, Gray T, O'Connor P. Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughing and crying in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1997;54(9):1116-1121. doi:10.1001/archneur.1997.00550210050012
77. Gallagher JP. Pathologic laughter and crying in ALS: a search for their origin. *Acta Neurol Scand.* 1989;80(2):114-117. doi:10.1111/j.1600-0404.1989.tb03851.x
78. Nishimura M, Tojima M, Suga M, Hirose K, Tanabe H. Chronic progressive spinobulbar spasticity with disturbance of voluntary eyelid closure. *J Neurol Sci.* 1990;96(2-3):183-190. doi:10.1016/0022-510X(90)90131-6
79. Weller M, Poremba M, Dichgans J. Opercular syndrome without opercular lesions: Foix-Chavany-Marie syndrome in progressive supranuclear motor system degeneration. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1990;239(6):370-372. doi:10.1007/BF01734544
80. Sackeim HA. Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions. *Arch Neurol.* 1982;39(4):210. doi:10.1001/archneur.1982.00510160016003
81. Watson KK, Matthews BJ, Allman JM. Brain activation during sight gags and language-dependent humor. *Cereb Cortex.* 2007;17(2):314-324. doi:10.1093/cercor/bhj149
82. Goel V, Dolan RJ. The functional anatomy of humor: segregating cognitive and affective components. *Nat Neurosci.* 2001;4(3):237-238. doi:10.1038/85076
83. Brownell H. Surprise but not coherence: Sensitivity to verbal humor in right-hemisphere patients\*1. *Brain Lang.* 1983;18(1):20-27. doi:10.1016/0093-934X(83)90002-0
84. Shammi P, Stuss DT. Humour appreciation: a role of the right frontal lobe. *Brain.* 1999;122(4):657-666. doi:10.1093/brain/122.4.657
85. Sander K, Brechmann A, Scheich H. Audition of laughing and crying leads to right amygdala activation in a low-noise fMRI setting. *Brain Res Protoc.* 2003;11(2):81-91. doi:10.1016/S1385-299X(03)00018-7
86. O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C. Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci.* 2001;4(1):95-102. doi:10.1038/82959
87. Burgdorf J, Panksepp J. The neurobiology of positive emotions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(2):173-187. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.06.001
88. Nummenmaa L, Tuominen L, Dunbar R, et al. Social touch modulates endogenous  $\mu$ -opioid system activity in humans. *Neuroimage.* 2016;138:242-247. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.05.063