

İŞİTSEL ÜÇLÜ UYARAN PARADİGMASINDAKİ YENİ UYARANLARIN P3B POTANSİYELİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Tolgay Ergenoğlu,¹ Dr. Fazilet Ertürk,¹ Figen Dağ,¹ Berrin Maraşlıgil,¹ Mehmet Ali Sungur²

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Mersin

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Mersin

ÖZET

Amaç: P3 potansiyeli, bilişsel elektrofizyolojide üzerinde en fazla çalışma yapılan olaya ilişkin potansiyel (OİP) bileşenidir. P3 potansiyelinin iyi bilinen iki alt tipi vardır: P3a ve P3b. Üçlü uyaran (yenilik) paradigmasında; hedef olmayan, yeni uyaranlara karşı oluşan P3a potansiyeli, hedef uyaranlara yanıt olarak oluşan parietal P3b'ye göre daha sentro-frontal yayımlıdır. P3b potansiyeli, seçici dikkat ve belleğin güncellenmesi süreçleri ile ilişkiliyken; P3a potansiyelinin pasif, istem dışı dikkat yönelmelerini veya oriyantasyonu yansıttığı kabul edilir. Bu çalışmada; işitsel üçlü uyaran paradigmasındaki yeni uyaranların, başta P3b bileşeni olmak üzere hedef uyaranlara karşı elde edilen OİP yanıtları üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: OİP'ler işitsel üçlü uyaran paradigması kullanılarak 30 elektrot aracılığıyla 15 sağlıklı gönüllüden kaydedildi. Yeni ve hedef uyaranlar arasın-

daki intervaller rastlantısal bir sırayla 4, 6 ve 10 s olarak değişiyordu. Her bir yeni-hedef interval grubunda hedef-hedef intervalleri de rastlantısal bir sırayla 14, 16 ve 18 s olarak değişiyordu ve ortalama değeri 15,8 s idi. Her bir interval grubunda, hedef uyaranlara karşı elde edilen OİP yanıtlarının genlik ve latansları ölçüldü ve tekrarlanan ölçümler için ANOVA testi ile analiz edildi.

Bulgular: N1 ve N2 potansiyellerinin genlikleri yeni-hedef intervalleri arasında anlamlı olarak farklıydı ($p<0,05$). Buna karşılık, P3b potansiyelinin genlik ve latansları interval grupları arasında anlamlı farklılık göstermiyordu ($p>0,05$).

Sonuç: Sonuçlarımız, iki hedef uyaran arasında yer alan yeni uyaranların zamansal lokalizasyonlarındaki değişikliklerin P3b yanıtını etkilemediğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Elektroensefalografi, olaya ilişkin potansiyeller, P300 Nobel Med 2013; 9(1): 27-33

THE EFFECTS OF NOVEL STIMULI ON P3B POTENTIAL IN AUDITORY THREE-STIMULUS PARADIGM

ABSTRACT

Objective: The P3 potential is the most studied event-related potential (ERP) component in cognitive electrophysiology. Two subtypes of P3 potentials are well known, P3a and P3b. The P3a potential occurring in response to non-target, novels has a more centro-frontal topography in contrast to the parietal P3b of the target responses in the three-stimulus (novelty) paradigm. The P3a potential is assumed to reflect passive, involuntary switching of attention or orienting, while P3b potential is related to selective attention and memory updating processes. The aim of this study is to investigate the effects of novel stimuli on the ERP responses to target stimuli, especially P3b component, in auditory three-stimulus paradigm.

Material and Method: ERPs were recorded via 30 electrodes with auditory three-stimulus paradigm from

fifteen healthy volunteers. Intervals between novel and target stimuli were randomly varying among 4, 6, and 10 s. Also, for each novel-to-target interval groups' target-to-target intervals were randomly varying among 14, 16, and 18 s with a mean value of 15.8 s. The amplitude and latency of ERP responses to target stimuli in each interval group were measured and analyzed by repeated measures analyses of variance (ANOVA).

Results: The amplitudes of N1 and N2 potential were significantly different among the novel-to-target intervals ($p<0.05$). However, there were no significant differences in amplitudes and latencies of P3b among the intervals groups ($p>0.05$).

Conclusion: Our results suggest that time-based localization changes of novel stimuli between two target stimuli do not affect the P3b response.

Key Words: Electroencephalography, event-related potentials, P300 Nobel Med 2013; 9(1): 27-33

GİRİŞ

Canlı organizmalarda, çeşitli duysal reseptörler aracılığıyla iç ve dış çevreden merkezi sinir sistemine (MSS) ulaşan bilgilerin işlenmesi ve yanıtlanması esnasındaki nöronal aktivite; en basit evrim düzeyinden, en karmaşık yapı olan insana kadar, her seviyede elektrokimyasal temele dayanır. Nöronal aktivitedeki kimyasal iletişimi basit metotlarla izlemek mümkün değil iken, aktiviteyle ilişkili elektriksel değişimler elektroensefalografi (EEG) ile kolaylıkla takip edilebilir.¹

Dışarıdan verilen duysal uyaranlara yanıt olarak süregiden EEG aktivitesinde meydana gelen özgün değişimler uyarlama potansiyelleri (UP) olarak bilinirler.² UP'ler, uyaran ile zamansal olarak ilişkilidirler ve uyarının uygulandığı yer ile kayıt alınan nokta arasındaki iletimi temsil eden bir latent dönemden sonra ortaya çıkarlar.³ UP'lerin oluşumu ile ilgili olarak ileri sürülen ve en çok kabul gören modele göre; UP'ler, uyaran anı ile kilitli olarak aktif hale gelen nöral yapıların oluşturduğu sinyallerdir ve bu sinyaller süregiden EEG aktivitesine eklenir. Diğer bir görüşte ise, UP'lerin süregiden aktivitenin belirli bir bölümünün reorganizasyonundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir.^{1,4}

Uyarılma potansiyelleri, ekzojen ve endojen bileşenlerden oluşmuştur. Ekzojen bileşenler beyin uyarana zorunlu yanıtları olup, uyarının fiziksel özelliklerinden daha fazla etkilenirler. Buna karşılık, uyarının anlamına ise göreceli olarak duyarsızdırlar. Kişinin dikkatinden bağımsız olan bu bileşenlere karşı habitüasyon gelişmez, ayrıca bu bileşenler dikkatten bağımsız oldukları için kişi uykuda veya anestezi altında iken de kayıtlanabilirler.⁵ Endojen bileşenler ise uyaran ile kişinin etkileşimine bağlı olan dikkat ve ödevle ilgili gibi faktörler ile değişen bir grup bileşendir. Endojen bileşenler daha çok bilişsel işlevler (tahmin etme, ayırt etme, karar verme, dikkat etme, vs.) ile ilişkilidir, kişinin uyarana seçici olarak dikkat etmesini gerektirirler ve bazıları beklenen uyaran yokluğunda dahi ortaya çıkabilirler. Uyarının fiziksel özelliklerinden ise daha az etkilenirler.^{3,6} Erken yanıtların ekzojen, geç yanıtların ise endojen özellikleri daha baskındır. Olaya ilişkin potansiyeller (OİP) olarak da isimlendirilen endojen bileşenler, ekzojen olanlara göre daha büyük genlikli ve daha uzun latanslıdırlar.^{5,7}

OİP'lerin elde edilmesinde bilişsel süreçlere hazırlık oluşturabilmek amacıyla görsel, işitsel veya somatoduysal uyaranlar kullanılarak hazırlanan ve paradigma olarak adlandırılan deneysel desenler kullanılır.⁸ Bilişsel elektrofizyolojide, yenilik (novelty) paradigması olarak da bilinen üçlü uyaran paradigması; yeni uyaranların beyin elektriksel aktivitesi üzerine olan etkilerini incelemek amacı ile klasik "oddball" para-

digmasındaki standart ve hedef uyaranlar arasına beklenmedik ve sürekli değişen nitelikteki hedef olmayan, yeni (novel) uyaranların rastlantısal bir şekilde eklenmesiyle oluşturulmuş bir deneysel tasarımıdır.⁹

Hemen tümüyle endojen karakterde olması nedeniyle bilişsel süreçlerin iyi bir göstergesi olan P3 (P300) potansiyelinin P3a ve P3b olarak isimlendirilen iki alt tipi bulunmaktadır.^{9,10} Üçlü uyaran paradigması kullanılarak aynı kayıt döneminde her iki bileşen de elde edilebilmektedir. Üçlü uyaran paradigmasında; hedef olmamalarına rağmen sürekli değişken olma niteliklerinden dolayı, dikkatin odağını refleksif olarak üzerlerine çeken yeni uyaranlara karşı fronto-santral bölgelerde en büyük genliğe ulaşan P3a potansiyeli oluşurken, hedef uyaranlara yanıt olarak santro-parietal yayımlı P3b potansiyeli elde edilir.¹¹ P3a potansiyelinin pasif, istem dışı dikkat yönelmelerini veya oryantasyon yanıtını (orienting response:OR) yansıttığı düşünülürken; P3b potansiyelinin, seçici dikkat ve belleğin güncellenmesi süreçleri ile ilişkili olduğu kabul edilir.^{11,12}

Sağlıklı gönüllülerden işitsel üçlü uyaran paradigması ile OİP kaydı alınarak gerçekleştirilen bu çalışmada; yeni uyaranların, başta P3b bileşeni olmak üzere hedef uyaranlara karşı elde edilen olaya ilişkin potansiyel yanıtları üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, yerel etik kurulun onayı doğrultusunda Helsinki deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi. Kayıtlar öncesinde, deneklere EEG-OİP kayıtları ve çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı olurları alındı.

Denek Grubu

Çalışmamıza, yaşları 20 ile 24 arasında değişen (21,27±1,28) 8'i kadın, 7'si erkek toplam 15 sağlıklı gönüllü katıldı. Çalışmaya katılan denekler Tıp Fakültesi ikinci dönem öğrencileriydi. Eğitim ve zekâ düzeyleri benzerdi, anamnezlerinde herhangi bir psikiyatrik veya nörolojik bozuklukları bulunmuyordu.

Ölçüm Dizgesi

Olaya ilişkin potansiyeller; uluslararası 10/20 elektrot yerleştirme sistemine göre fronto-polar (Fp1, Fp2), frontal (F7, F3, Fz, F4, F8), fronto-santral (FC3, FCz, FC4), santral (C3, Cz, C4), santro-parietal (CP3, CPz, CP4), parietal (P7, P3, Pz, P4, P8), temporal (T7, T8), fronto-temporal (FT7, FT8), temporo-parietal (TP7, TP8) ve oksipital (O1, Oz, O2) bölgelere yerleştirilen toplam 30 elektrottan, her iki kulak memesindeki elektrotların ortalamasına referanslanarak unipolar olarak kaydedildi. Saçlı deriye Ag/AgCl halka elektrotlar "Easy Cap" aracılığıyla yerleştirildi. Halka →

elektrotlar ile saçlı deri arasına iletkenliği sağlamak amacıyla Abralyte 2000 Jel konuldu. Kulak memelerinde ise Ag/AgCl disk elektrotlar kullanıldı. Toprak elektrot deneklerin sol kulak memelerine yerleştirildi. Disk elektrotlar, iletkenliklerini artırmak amacıyla 1 M KCl ile ıslatıldıktan sonra EEG pastası aracılığı ile yerleştirildi. Kayıtlar sırasında tüm elektrot dirençlerinin 10 KOhm'un altında olmasına dikkat edildi.

Uyaran Paradigması ve OİP'lerin Kaydedilmesi

Çalışmamızda kullandığımız işitsel üçlü uyaran paradigmasındaki standart uyaranlar 1000 Hz, hedef (target) uyaranlar 2000 Hz frekansındaki saf seslerdi. Uyaranların %75'ini standart, %12,5'ini hedef ve %12,5'ini de yeni (novel) uyaranlar oluşturuyordu. İşitsel uyaranların süresi 0,5 s ve uyaranlar arası süre (UAS) 2 s idi. 75 dB SPL şiddetindeki işitsel uyaranlar, elektromanyetik yalıtımlı bir kulaklık aracılığıyla binaural olarak uygulandı. Kullanılan paradigmada aynı kayıt dönemi içerisinde yeni ve hedef uyaranlar arasındaki zaman aralığı (interval) rastlantısal bir şekilde 4, 6 ve 10 s olarak değişim gösteriyordu. Her bir yeni-hedef uyaran (Y-H) intervalinde yer alan hedef uyaranlar için hedef-hedef uyaran (H-H) intervalleri de rastlantısal bir sırayla 14, 16 ve 18 s olarak değişiyordu. H-H intervallerinin ortalama değeri, her bir Y-H intervali için aynıydı ($15,85 \pm 1,66$). Çalışmamızda kullandığımız işitsel üçlü uyaran paradigmasına ait kurgusal özellikler Şekil 1'de şematik olarak verilmiştir.

EEG-OİP kayıtları, faraday kafesi ve ses yalıtımı bulunan 2,5x3x3 m boyutlarında hafifçe aydınlatılmış, izole bir odada alındı. Kayıt sırasında; deneklerden izole oda içerisinde sakin bir şekilde oturmaları, sadece hedef uyarana dikkat etmeleri ve hedef uyarana duyduklarında sağ el işaret parmakları ile bir bilgisayar faresinin sol tuşuna basmaları istendi. Deneklerin kayıt esnasındaki horizontal ve vertikal göz hareketlerinin tespiti için bipolar elektrookülogram (EOG) kaydı alındı. Kayıtlar sırasında tüm EEG kanalları (30 kanal) ve EOG kanalı bilgisayar ekranında sürekli olarak monitörize edildi.

EEG-OİP kayıtları, La Mont Medical Inc. şirketinin 32 kanallı EEG yükselticisi ile sürekli ve dijital olarak alındı. 0,1 Hz yüksek geçiren ve 70 Hz alçak geçiren filtre uygulanarak, 16-bitlik bir analog/dijital (A/D) dönüştürücü kart (National Instruments, Austin, Texas) aracılığıyla 256 nokta/saniye örnekleme hızıyla bilgisayarın hard diskine aktarıldı.

EEG-OİP Verilerinin İşlenmesi

EEG yükselticisi ile kaydedilen verilerin analizi offline olarak yapıldı. Öncelikle, $\pm 50 \mu V$ 'dan büyük voltaj değişimlerinin ve eğimi 20000 $\mu V/s$ 'den daha fazla olan pik voltajların otomatik olarak belirlendiği

Tablo 1: İşitsel üçlü uyaran paradigmasında 4, 6 ve 10 s'lik yeni-hedef (Y-H) intervallerinde, orta hat elektrot bölgelerinde (Fz, Cz, Pz) hedef uyaran yanıtlarında elde edilen N1, P2, N2 ve P3b dalgalarına ait genlik değerleri				
	Y-H interval	Fz	Cz	Pz
N1	4 s	-6,73 $\pm$ 3,09 [†]	-6,37 $\pm$ 3,85 ^{††}	-4,55 $\pm$ 3,42
	6 s	-8,27 $\pm$ 4,32 [†]	-7,39 $\pm$ 4,24 ^{††}	-4,64 $\pm$ 3,09
	10 s	-6,06 $\pm$ 4,22 ^{††}	-4,61 $\pm$ 3,72 ^{†††}	-2,21 $\pm$ 2,75*
P2	4 s	-0,30 $\pm$ 2,88 [†]	0,82 $\pm$ 5,01 ^{††}	1,33 $\pm$ 4,29
	6 s	0,02 $\pm$ 4,37 [†]	1,96 $\pm$ 4,53 ^{††}	2,76 $\pm$ 2,81
	10 s	-0,32 $\pm$ 3,52 [†]	1,52 $\pm$ 4,67 ^{††}	2,65 $\pm$ 3,17
N2	4 s	-3,39 $\pm$ 3,82 [†]	-2,14 $\pm$ 5,42 ^{††}	-1,26 $\pm$ 4,98
	6 s	-5,35 $\pm$ 4,97 [†]	-3,14 $\pm$ 5,25 ^{†††}	-0,45 $\pm$ 3,93**
	10 s	-3,59 $\pm$ 4,79 [†]	-1,23 $\pm$ 5,30 ^{††††}	0,01 $\pm$ 3,32***
P3b	4 s	6,01 $\pm$ 4,51 [†]	9,50 $\pm$ 6,05 ^{††}	11,27 $\pm$ 5,73
	6 s	5,48 $\pm$ 4,05 [†]	10,31 $\pm$ 5,66 ^{††}	12,77 $\pm$ 5,61
	10 s	5,81 $\pm$ 2,94 [†]	10,33 $\pm$ 3,93 ^{††}	11,66 $\pm$ 4,45

Değerler, μV cinsinden ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. *: 4 ve 6 s'lik Y-H intervallerinin ortalamasına göre $p < 0,05$, **: 4 s'lik Y-H intervallerine göre $p < 0,05$, ***: 6 s'lik Y-H intervallerine göre $p < 0,05$, †: Cz'ye göre $p < 0,05$, ††: Pz'ye göre $p < 0,05$

artefakt eliminasyonu gerçekleştirildi. Bu işlemin ardından EOG kanalı temel alınarak manuel artefakt eliminasyonu yapıldı. Kayıtlar, uyaran öncesi 100 ms ve sonrası 1000 ms olmak üzere OİP dilimlerine ayrıldı. OİP dilimlerinin ortalamaları alındıktan sonra, uyardan 100 ms öncesi ile yanıt arasındaki ortalama genlik sinyalden çıkartılarak, ölçülen potansiyeller izoelektrik çizgiye (base-line) çekildi. Ortalamaları alınmış yanıtlar 1-10 Hz arasında sayısal olarak filtrelendi.

Kaydedilen OİP dilimlerinin, yeni ve hedef uyaranlar arasındaki intervallere göre (4, 6 ve 10 s) ayrı ayrı ortalamaları alındı. Her bir denekten elde edilen ortalama OİP yanıtlarında N1, P2, N2 ve P3b dalgalarının genlik ve latans değerleri ölçüldü. Her bir Y-H intervali için deneklerden elde edilen ortalama potansiyellerin büyük ortalamaları alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin normal dağılıma sahip olup olmadıklarını belirlemek için One-sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. N1, P2, N2 ve P3b potansiyellerinin genlik ve latans değerlerinin tüm intervaller için tüm elektrot bölgelerinde normal dağılım gösterdiği tespit edildi. Yeni ve hedef uyaranlar arasındaki süreler göre 3 farklı interval grubunda ölçülen OİP yanıtlarının genlik ve latans değerleri; interval (4 s/6 s/10 s), antero-posterior (AP) dağılım (frontal/santral/pariyetal) ve lateral (LAT) dağılım (sol/orta/sağ) faktörlerini içeren tekrarlanan ölçümler için ANOVA testi ile analiz edildi. Küresellik şartının bozulduğu durumlarda serbestlik dereceleri (degree of freedom=df) Greenhouse-Geisser epsilon katsayısı uygulanarak düzeltildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS ver. 11.5 programı ile yapıldı. →

**İŞİTSEL ÜÇLÜ UYARAN
PARADIGMASINDAKİ
YENİ UYARANLARIN P3b
POTANSİYELİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Tablo 2: İşitsel üçlü uyaran paradigmasında 4, 6 ve 10 s'lik yeni-hedef (Y-H) intervallerinde, orta hat elektrot bölgelerinde (Fz, Cz, Pz) hedef uyaran yanıtlarında elde edilen N1, P2, N2 ve P3b dalgalarına ait latans değerleri

	Y-H interval	Fz	Cz	Pz
N1	4 s	100,80±12,30	99,47±10,57	100,00±14,02
	6 s	104,53±15,56	101,33±12,62	102,40±15,03
	10 s	96,53±12,99	94,93±12,04	94,67±17,87
P2	4 s	170,13±14,73	171,20±13,37	170,40±15,10
	6 s	170,40±14,41	170,13±14,88	170,13±14,73
	10 s	171,73±16,66	174,13±17,82	176,53±18,63
N2	4 s	205,60±15,62*	197,87±14,49	195,73±13,73
	6 s	205,33±21,52*	197,60±22,47	197,07±24,63
	10 s	204,27±19,15*	195,47±16,13	200,00±26,49
P3b	4 s	316,80±23,10	312,53±33,91	306,93±36,15
	6 s	306,93±23,83	312,00±29,70	307,73±30,96
	10 s	309,87±25,83	308,00±25,92	305,33±29,07

Degerler, ms cinsinden ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. *: Cz'e göre p<0,05

BULGULAR

Çalışmamızda kullanılan işitsel üçlü uyaran paradigmasında, sürekli değişen özellikteki yeni uyaranlar ile deneklerin dikkat etmesi ve istemli olarak yanıt vermesi gereken hedef uyaranlar arasındaki intervaller rastlantısal bir şekilde 4, 6 ve 10 s olarak değişiyordu. Paradigma içerisinde her bir yeni-hedef uyaran (Y-H) intervalinden 27'er adet buluyordu. EEG-OİP yanıtlarına uygulanan artefakt eliminasyonlarının sonrasında, her bir Y-H intervali için hedef uyaranlara karşı yanıtları içeren ortalama artefaksız OİP dilim sayısı 20,66±3,39 idi. Üç farklı Y-H intervali içeren OİP dilimlerinin ayrı ayrı ortalamaları alındı ve hedef uyaranlara karşı elde edilen ortalama yanıtlarda N1, P2, N2 ve P3b bileşenlerine ait genlik ve latans değerleri ölçüldü. Y-H intervalleri sırasında ortalama yanıtlarında ölçülen OİP bileşenlerine ait genlik değerleri Tablo 1'de, latans değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Olaya İlişkin Potansiyel Genlikleri

N1 Dalga Genliği: Elde ettiğimiz bulgular, Y-H intervallerinin N1 dalga genliklerini anlamlı olarak etkilediğini gösterdi (interval: $F(2,28)=5,35$; $p=0,011$). ANOVA testinin kontrastları; 10 s'lik Y-H intervalleri sırasında elde edilen N1 dalga genliklerinin daha kısa intervallerde elde edilenlerin ortalamasına oranla anlamlı olarak daha küçük olduğuna işaret ediyordu (interval: $F(1,14)=7,80$; $p=0,014$). 6 s ve 4 s'lik Y-H intervallerinde elde edilen N1 dalga genlikleri arasındaki fark ise anlamlı değildi ($p>0,05$). N1 dalga genliklerinin önden-arkaya (antero-posterior=AP) dağılımları anlamlı olarak farklılık gösteriyordu (AP: $F(2,28)=28,33$; $p=0,001$). N1 dalgası frontal bölgelerde en büyük genlikli iken santral ve parietal bölgelere doğru gidildikçe genliği küçülüyordu (Tablo 1). Frontal bölgelerden elde edilen N1 dalgaları santral

bölgedekilere oranla (AP: $F(1,14)=6,05$; $p=0,028$), santral bölgelerden elde edilenler de parietal bölgelere oranla daha büyük genlikli bulundu (AP: $F(1,14)=45,54$; $p=0,001$), (Şekil 2).

P2 Dalga Genliği: P2 dalga genliklerinin Y-H intervallerindeki değişimlerden anlamlı oranda etkilenmediği gözlemlendi ($p>0,05$). P2 dalga genliklerinin önden-arkaya ve lateral yöndeki dağılımları anlamlı oranda farklı bulundu (sırasıyla; AP: $F(2,28)=8,58$; $p=0,001$; Lat: $F(2,28)=6,80$; $p=0,004$). P2 dalga genliği önden arkaya doğru gidildikçe büyüyordu (Tablo 1). Parietal bölgelerden elde edilen P2 dalgaları santral bölgelere oranla (AP: $F(1,14)=5,66$; $p=0,032$), santral bölgelerden elde edilenler de frontal bölgelere oranla daha büyük genlikli bulundu (AP: $F(1,14)=4,90$; $p=0,044$). P2 dalgalarının lateral yöndeki dağılımları incelendiğinde, orta hattaki elektrot bölgelerinde en büyük genlikli oldukları gözlemlendi. Orta hat elektrot bölgelerinden elde edilen P2 dalgaları sağ taraftaki elektrot bölgelerinden elde edilenlere oranla anlamlı olarak daha büyük genlikliydi (Lat: $F(1,14)=21,40$; $p=0,001$). Orta hattın elde edilen P2 dalgaları sol taraftaki elektrot bölgelerinden elde edilenlere göre de daha büyük genlikli bulundular. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

N2 Dalga Genliği: Y-H intervallerinin elektrot bölgelerinden kaydedilen N2 dalga genlikleri üzerine yaygın olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Ancak Y-H intervalleri özellikle bazı elektrot bölgeleri üzerine spesifik olarak anlamlı etki gösteriyordu (interval x AP ve interval x Lat interaksyonları). N2 dalga genliklerinin önden-arkaya dağılımları anlamlı olarak farklı bulundu (AP: $F(2,28)=10,50$; $p=0,001$). N2 dalga genliği frontalden parietal bölgelere doğru gidildikçe küçülüyordu (Tablo 1). Frontal bölgelerden elde edilen N2 dalgaları santral bölgelere oranla (AP: $F(1,14)=7,22$; $p=0,018$), santral bölgelerden elde edilenler de parietal bölgelere oranla daha büyük genlikliydi (AP: $F(1,14)=6,04$; $p=0,028$). Farklı Y-H intervalleri sırasında elde edilen N2 dalga genliklerinin, önden-arkaya ve lateral dağılımları arasındaki interaksyonlar da anlamlı bulundu (sırasıyla; interval x AP: $F(4,56)=5,45$; $p=0,011$; interval x Lat: $F(4,56)=3,79$; $p=0,025$). 4 s ile 6 s ve 6 s ile 10 s'lik Y-H intervalleri arasında santral elektrot bölgelerinden elde edilen N2 dalgaları parietalden elde edilenlere oranla daha büyük genlikliydi (sırasıyla; interval x AP: $F(1,14)=19,14$; $p=0,001$; interval x AP: $F(1,14)=8,51$; $p=0,011$). Yine 6 s ile 10 s'lik Y-H intervalleri arasında sol taraf hat elektrot bölgelerinden elde edilen N2 dalgaları, orta hattın elde edilenlere oranla daha büyük genlikli bulundu (interval x lat: $F(1,14)=4,66$; $p=0,049$). N2 dalga genliklerinin önden-arkaya ve lateral dağılımları arasındaki interaksyon da anlamlı bulundu (AP x Lat: $F(4,56)=3,99$; $p=0,023$). →

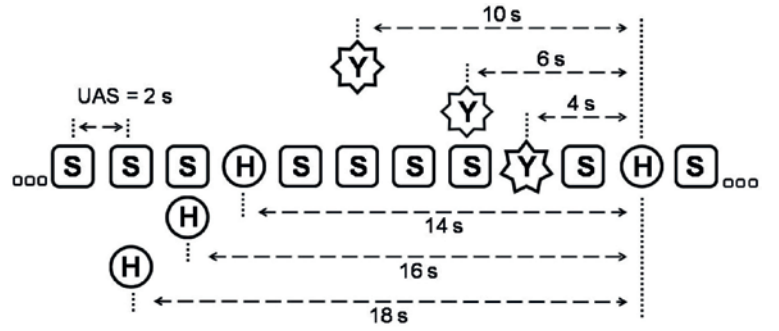
P3b Dalga Genliği: P3b dalga genliklerinin Y-H intervallerindeki değişimlerden anlamlı oranda etkilenmediği gözlemlendi ($p>0,05$). P3b dalga genliklerinin önden-arkaya ve lateral yöndeki dağılımları anlamlı oranda farklılık gösteriyordu (sırasıyla; AP: $F(2,28)=38,82$; $p=0,001$; Lat: $F(2,28)=5,74$; $p=0,008$). P3b dalga genliklerinin, ön elektrot bölgelerinden arkaya doğru gidildikçe büyüdüğü ve parietal bölgelerde en büyük değerine ulaştığı gözlemlendi (Şekil 2). Parietal bölgelerden elde edilen P3b dalgaları santral bölgedekilere oranla (AP: $F(1,14)=53,63$; $p=0,001$), santral bölgelerden elde edilenler de frontal bölgedekilere oranla daha büyük genlikli bulundu (AP: $F(1,14)=26,76$; $p=0,001$) (Tablo 1). Lateral yöndeki dağılımları incelendiğinde, P3b dalgalarının, orta hattaki elektrot bölgelerinde en büyük genlikli oldukları gözlemlendi. Orta hat elektrot bölgelerinden elde edilen P3b dalgaları sol taraftaki elektrot bölgelerinden elde edilenlere oranla anlamlı olarak daha büyük genlikliydi (Lat: $F(1,14)=16,00$; $p=0,001$). Orta hattan elde edilen P3b dalgaları sağ taraftaki elektrot bölgelerinden elde edilenlere göre de daha büyük genlikli bulundular. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). P3b dalga genliklerinin önden-arkaya ve lateral dağılımları arasındaki interaksyon da istatistiksel olarak anlamlıydı (AP x Lat: $F(4,56)=6,77$; $p=0,001$).

Olaya İlişkin Potansiyel Latansları

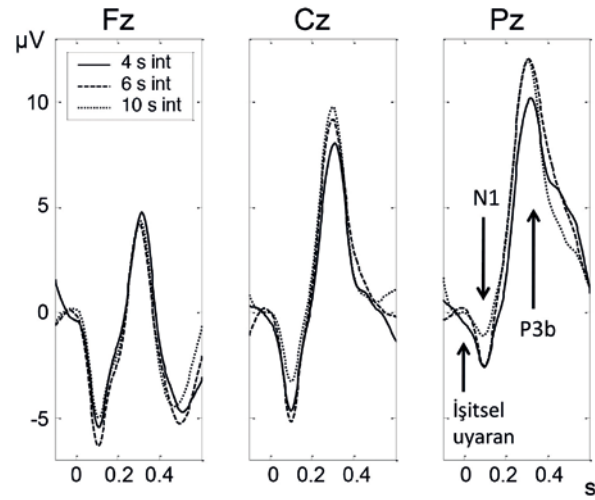
Y-H intervallerinin N1, P2, N2 ve P3a dalgalarının latansları üzerine anlamlı oranda etkisinin olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$), (Tablo 2). N2 dalga latanslarının elektrot bölgeleri arasında önden-arkaya doğru dağılımları anlamlı oranda farklı bulundu (AP: $F(2,28)=8,62$; $p=0,005$). ANOVA testinin kontrastları; frontal bölgelerden elde edilen N2 dalga latanslarının santral bölgedekilere oranla daha uzun olduğuna işaret ediyordu (AP: $F(1,14)=7,88$; $p=0,014$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Uyarılma potansiyelleri beyindeki nöral aktivitenin elektrofizyolojik izdüşümleridir. Yüksek zamansal çözünürlük özellikleri ile beyindeki işlevsel süreçlerin izlenmesinde milisaniyeler seviyesinde hassasiyetle, objektif bilgiler verirler.¹³ Uyarının uygulanma anından sonraki ilk 100 ms içinde ortaya çıkan UP dalgaları, duysal ya da ekzojen bileşenler olup, karakteristikleri uyarının fiziksel özelliklerine bağlıdır. Buna karşılık, uyarıların değerlendirme süreçlerini yansıtan daha uzun latanslı dalgalar ise bilişsel ya da endojen bileşenler olarak adlandırılırlar.^{5,14} Ancak; yapılan çalışmalarda, kısa latanslı bileşenlerin bilişsel işlevlerden ve bunun tersine uzun latanslı bileşenlerin de uyarıların fiziksel özelliklerinden, kısmen de olsa, etkilendikleri gösterilmiştir. Bu nedenle, UP dalgaları için mutlak bir ekzojen-endojen ayrımı yapmak



Şekil 1: Çalışmamızda kullandığımız işitsel üçlü uyaran paradigmasındaki standart (S), hedef (H) ve yeni (Y) uyaranların sunum dizgesi.



Şekil 2: Çalışmaya katılan 15 denekten işitsel üçlü uyaran paradigmasındaki 4, 6 ve 10 s'lik Y-H intervalleri sırasında hedef uyarılara karşı elde edilen olaya ilişkin potansiyel yanıtlarının orta hat elektrot bölgelerindeki büyük ortalamaları.

mümkün değildir. UP'lerin bu özelliklerini zamana bağlı olarak değerlendirmek daha doğru bir yaklaşımdır. UP'lerin latansları kıaldıkça ekzojen, uzadıkça da endojen karakteristikleri artmaktadır.^{7,15}

Uyaranların temel özelliklerine karşı gösterilen seçici dikkati yansıttığı düşünülen N1 potansiyeli, bilginin ayırıcı tanısından çok düzenleyici ve sınıflandırıcı analizini yansıtır.¹⁶ İşitsel modalitede fronto-santral bölgelerde en büyük genlikli olarak elde edilir.¹⁷ Temporal lobda bulunan primer işitme korteksinden kaynaklanmakla birlikte, yapılan çalışmalar işitsel N1 dalgasının oluşumu üzerine frontal lobdaki bazı bölgelerin de etkili olduğunu göstermektedir.^{18,19} Çalışmamızda kullandığımız işitsel üçlü uyaran paradigmasındaki hedef uyarılara yanıtlarda elde edilen N1 dalgaları, klasik topografileri ile de uyumlu olarak fronto-santral elektrot bölgelerinde en büyük genlikte bulundular. Elde ettiğimiz bulgular, sürekli değişen özellikteki yeni uyaranların hedef uyarılara yanıt olarak oluşan N1 dalga genliklerini anlamlı oranda etkilediğini gösterdi. N1 dalga genlikleri üzerine hem hedef hem de yeni uyaranların belirleyici oranda etki göstermesi, büyük ölçüde ekzojen özellikte olan N1 →

dalgasının uyarıların içeriklerine karşı seçiciliğinin daha az olmasına bağlandı.

N1 gibi P2 potansiyeli de düşük oranda bireyler arası değişkenlik gösteren zorunlu bir kortikal yanıtıdır. İşitsel P2 potansiyeli, sıklıkla N1 potansiyeli ile birlikte gösterir ve N1-P2 kompleksi (verteks potansiyeli) olarak isimlendirilir.²⁰ Yapılan çalışmalarda, P2 potansiyelinin temporal bölgelerdeki beyin alanlarından ve özellikle sekonder işitme korteksinden kaynaklandığı saptanmıştır.²¹ Uyarıların temel algısal işleme süreçlerini yansıtan P2 potansiyelinin, uyarıların emosyonel ve motivasyonel içeriğine karşı da duyarlı olduğu bildirilmiştir.²² Çalışmamızda, N1 potansiyeline oranla daha uzun latanslı ve daha fazla endojen içeriğe sahip bir yanıt olan P2 potansiyeli ile ilgili bulgularımız; işitsel üçlü uyarı paradigmasındaki yeni uyarıların, hedef uyarılara yanıtlarda elde edilen P2 dalga genlik ve latanslarını etkilemediğini gösterdi.

Üniter bir beyin potansiyeli olmayan N2 dalgası, farklı bilişsel işlevleri yansıtan ve farklı nöral jeneratörlerden kaynaklanan alt bileşenlerden (N2a, N2b ve N2c) oluşmuştur.²³ Ödevden bağımsız olan N2a bileşeni, standart ile farklı (deviant) uyarılar arasındaki aykırılığı yansıtırken, hem hedef hem de hedef olmayan uyarılara yanıt olarak elde edilen ve P3a potansiyeline eşlik eden N2b bileşeni oryantasyon yanıtı ile ilişkilidir.^{24,25} P3b potansiyeline eşlik eden N2c bileşeni ise uyarıların tanımlanması ve kategorize edilmesinin erken evrelerini yansıtır.²⁶ N2c bileşeni, işitsel uyarılara karşı fronto-santral yayımlı bir dalga olarak elde edilir.²³ Çalışmamızda hedef uyarılara yanıtlardaki N2 dalgalarını (N2c) fronto-santral bölgelerde en büyük genlikli olarak elde ettik. Bulgularımız; yeni uyarıların, hedef uyarılara yanıtlardaki N2 dalgaları üzerine genel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını gösterdi. Buna karşılık, yeni uyarılar, N2 dalga genliklerinin topografik dağılımları üzerine anlamlı olarak etki ediyordu. Yeni uyarıların seçici olarak santral bölgedeki N2 dalga genlikleri üzerine etki etmesi, bu dalgayı oluşturan nöral devreler ve kaynaklandığı beyin yapıları ile de uyumluluk gösteriyordu.²⁶ Bulgularımız N2c bileşeninin hedef uyarıların yanı sıra yeni uyarıların tanımlanması ve kategorize edilmesi süreçlerini de yansıttığını ortaya koymaktadır.

Üzerinde en fazla araştırma yapılan OİP bileşeni olan ve en büyük genlikli olarak orta hat parietal bölgelerden elde edilen P3b yanıtı; hemen tümüyle endojen karakterde olması nedeniyle, bilişsel süreçleri yansıtan önemli bir elektrofizyolojik işarettir.^{11,27} P3b potansiyelinin genliği, uyarıların değerlendirilmesi sürecinde dikkatle ilgili kaynakların kullanım miktarı ile ilişkiliyken; latansı, uyarıların sınıflandırılma hızını yansıtır.^{28,29} P3b potansiyelini elde etmek için kullanılan ölçüm dizgelerindeki uyarılara ait çeşitli parametreler daha önce yapılan çalışmalarda ayrıntılı olarak incelenmiştir. Hedef uyarıların sıklığı ile P3b dalga genlikleri arasında negatif bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir.³⁰⁻³² Uyarı dizgesi içerisindeki hedef uyarıların hem total sıklığının hem de hedef uyarıların sıklığındaki bölgesel değişikliklerin P3b dalga genliklerini etkilediği bildirilmiştir.^{32,33} Yapılan çalışmalar, uyarılar arası sürelerin (UAS) de P3b dalga genliklerini etkilediğini ve UAS ile P3b dalga genlikleri arasında ters yönlü bir ilişki olduğunu göstermektedir.^{31,32} Hedef-hedef uyarı (target-to-target) intervallerinin OİP yanıtları üzerine olan etkileri incelenmiş ve daha uzun olan hedef-hedef uyarı intervallerinde P3b genliklerinin daha büyük, latanslarının ise daha kısa olduğu bildirilmiştir.^{34,35} Çalışmamızda, yeni uyarıların, hedef uyarılara karşı elde edilen OİP yanıtları üzerine olan etkilerini incelemek için kullandığımız işitsel üçlü uyarı paradigması 4, 6 ve 10 s'lik üç farklı yeni-hedef uyarı (Y-H) intervali içeriyordu. Her bir Y-H intervalinde yer alan hedef uyarılar için hedef-hedef uyarı (H-H) intervalleri aynı tutuldu. Böylelikle H-H intervallerinin başta P3b olmak üzere hedef uyarılara yanıtlardaki OİP bileşenleri üzerine olan olası etkileri elimine edilmiş oldu. OİP kayıtlarımızda, P3b potansiyellerini orta hat parietal bölgelerde en büyük genlikli olarak elde ettik. Analiz sonuçlarımız, işitsel üçlü uyarı paradigmasındaki yeni uyarıların P3b potansiyellerinin genlik ve latansları üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını gösterdi.

Sonuç olarak; işitsel üçlü uyarı paradigmasındaki yeni uyarıların P3b dalgası üzerine herhangi bir etkisinin bulunmadığı ve P3b yanıtının seçici olarak sadece ödevle ilintili hedef uyarılar tarafından etkilendiği, buna karşılık yeni uyarıların N1 dalga genlikleri ile santral bölgelerden elde edilen N2 dalga genlikleri üzerinde belirleyici oranda etkisinin olduğunu söyleyebiliriz.

İLETİŞİM İÇİN: Dr. Tolgay Ergenoğlu Mersin Üniversitesi Yenişehir Kampüsü Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 33169, Mersin tergen@mersin.edu.tr
GÖNDERDİĞİ TARİH: 18 / 06 / 2010 • **KABUL TARİHİ:** 18 / 08 / 2011

KAYNAKLAR

1. Başar E. EEG-Brain Dynamics, Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1980: 9-152.
2. Regan D. Human Brain Electrophysiology, Amsterdam: Elsevier, 1989: 195-245.

3. Goodin DS. Event-Related Potentials, Aminoff MJ. [ed.] Electrodiagnosis in Clinical Neurology, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 609-626.
4. Sayers BA, Beagley HA, Henshall WR. Mechanism of auditory evoked responses. Nature 1974; 247: 481-483.
5. Muller-Gass A, Campbell K. Event-related measures of the inhibition

- of information processing: I. Selective attention in the waking state. Int J Psychophysiol 2002; 46: 177-195.
6. Hernandez OH, Vogel-Sprott M. OSP parameters and the cognitive component of reaction time to a missing stimulus: Linking brain and behavior. Brain Cognition 2009; 71: 141-146.
 7. Campbell KB, Colrain IM. Event-related potential measures of the inhibition of information processing: II. The sleep onset period. Int J Psychophysiol 2002; 46: 197-214.
 8. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, et al. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. Clin Neurophysiol 2009; 120: 1883-1908.
 9. Polich J. Theoretical overview of P3a and P3b. Polich J. (ed.) Detection of Change: Event-related potential and fMRI findings, New York: Kluwer Academic Publishers, 2003: 83-98.
 10. Polich J, Criado JR. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. Int J Psychophysiol 2006; 60: 172-185.
 11. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. Clin Neurophysiol 2007; 118: 2128-2148.
 12. Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H. The novelty P3: An event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. Neurosci Biobehav R 2001; 25: 355-373.
 13. Fjell AM, Kristine B, Walhovd KB, Fischl B, Reinvang I. Cognitive Function, P3a/P3b Brain Potentials, and Cortical Thickness in Aging. Hum Brain Mapp 2007; 28: 1098-1116.
 14. Irak M, Karakaş S. Yüksek ve düşük dikkat performansı gösteren bireylerin olay-ilişkili potansiyel ve gamma tepkileri. Klinik Psikiyatri 2002; 5: 169-176.
 15. Key AP, Dove GO, Maguire MJ. Linking brainwaves to the brain: an ERP primer. Dev Neuropsychol 2005; 27: 183-215.
 16. Vogel EK, Luck SJ. The visual N1 component as an index of a discrimination process. Psychophysiology 2000; 37: 190-203.
 17. Godey B, Schwartz D, de Graaf JB, Chauvel P, Liegeois-Chauvel C. Neuromagnetic source localization of auditory evoked fields and intracerebral evoked potentials: a comparison of data in the same patients. Clin Neurophysiol 2001; 112: 1850-1859.
 18. Knight RT, Scabini D, Woods DL, Clayworth CC. The effects of lesions of superior temporal gyrus and inferior parietal lobe on temporal and vertex components of the human AEP. Electroen Clin Neuro 1988; 70: 499-508.
 19. Giard MH, Perrin F, Echallier JF, et al. Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: A scalp current density and dipole model analysis. Electroen Clin Neuro 1994; 92: 238-252.
 20. Colrain IM, Campbell KB. The use of evoked potentials in sleep research. Sleep Med Rev 2007; 11: 277-293.
 21. Hegerl U, Gallinat J, Mrowinski D. Intensity dependence of auditory evoked dipole source activity. Int J Psychophysiol 1994; 17: 1-13.
 22. Crowley KE, Colrain IM. A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. Clin Neurophysiol 2004; 115: 732-744.
 23. Patel SH, Azzam PN. Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential. Int J Med Sci 2005; 2: 147-154.
 24. Ergenoğlu T, Uslu A, Ergen M, et al. Olaya ilişkin potansiyellerin N2 dalgası uyarıların yeniliğini yansıtmaktadır. Erciyes Tıp Dergisi 2006; 28: 49-56.
 25. Carretie LJ, Hinojosa A, Martin-Loeches M, Mercado F, Tapia M. Automatic attention to emotional stimuli: neural correlates. Hum Brain Mapp 2004; 22: 290-299.
 26. Folstein JR, Van Petten C. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: A review. Psychophysiology 2008; 45: 152-170.
 27. Erkol G, Vural M, Karantay F, et al. Event-related potentials and paced auditory serial addition test (pasat) evaluation in behcet's syndrome with subclinical neural involvement. Nobel Med 2009; 5: 29-34.
 28. Bekçi B, Karakaş S. Nöropsikolojik ölçümlerle elektrofizyolojik ölçümlerin ilişkisi: Frontal lob işlevselliği. Klinik Psikiyatri 2002; 5: 177-184.
 29. Kok A. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. Psychophysiology 2001; 38: 557-577.
 30. Katayama J, Polich J. P300, probability, and the three-tone paradigm. Electroen Clin Neuro 1996; 100: 555-562.
 31. Polich J. P300, probability, and interstimulus interval. Psychophysiology 1990; 27: 396-403.
 32. Polich J, Bondurant T. P300 sequence effects, probability, and interstimulus interval. Physiol Behav 1997; 61: 843-849.
 33. Kilpelainen R, Koistinen A, Könönen M, et al. P300 sequence effects differ between children and adults for auditory stimuli. Psychophysiology 1999; 36: 343-350.
 34. Croft RC, Gonsalvez CJ, Gabriel C, Barry RJ. Target-to-target interval versus probability effects on P300 in one- and two- tone tasks. Psychophysiology 2003; 40: 322-328.
 35. Gonsalvez CJ, Barry RJ, Rushby JA, Polich J. Target-to-target interval, intensity, and P300 from an auditory single-stimulus task. Psychophysiology 2007; 44: 245-250.
-
- *Bu çalışma, 13-17 Nisan 2010 tarihleri arasında İstanbul'da düzenlenen 9. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi'nde poster bildirisi olarak tebliğ edilmiştir.*