

Beyin Araştırmaları Tarihinde Bir Gezinti: Elektronörofizyoloji

Ümmühan İŞOĞLU ALKAÇ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Elektroensefalografinin Tarihçesi

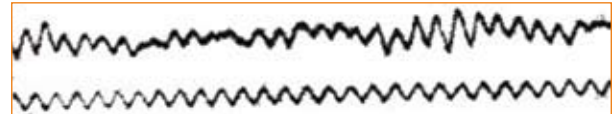
Beyindeki elektriksel akımların varlığını ilk kez tavşan ve maymun deneylerinde, yansıtıcı galvonometre kullanarak gösteren kişi, Richard Caton'dır.³ Caton, deney hayvanlarının gözüne uyguladığı ışık uyarımı ile, beyin elektriksel sinyallerinde negatif yönde sapma oluştuğunu göstererek (1887), uyarılma potansiyelleri ile ilgili ilk bilgilerin de temelini atmıştır.² Adolf Beck, tavşan ve köpek deneylerinde görsel ve işitsel uyarılar ile beyindeki ritmik dalgalanmaların kaybolduğunu bulmuş (1890), ilk kez alfa ritminin blokajını göstermiş olmasına rağmen bunu tanımlamamıştır. Pravdich-Neminsky, köpeklerde beyin



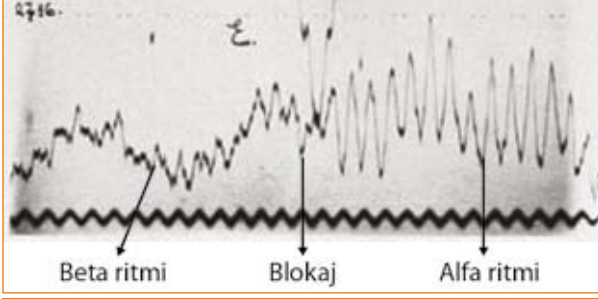
Şekil 1: Hans Berger (2 nolu kaynaktan)

elektriksel aktivitesini, beyin yüzeyine yerleştirdiği elektrotlar aracılığıyla (elektroserebrogram) ilk kez fotoğrafik yöntemle kaydetmiş (1912) ve normalde 12-14/sn olan beyin ritminin asfiksi durumunda yavaşladığını göstermiştir.²

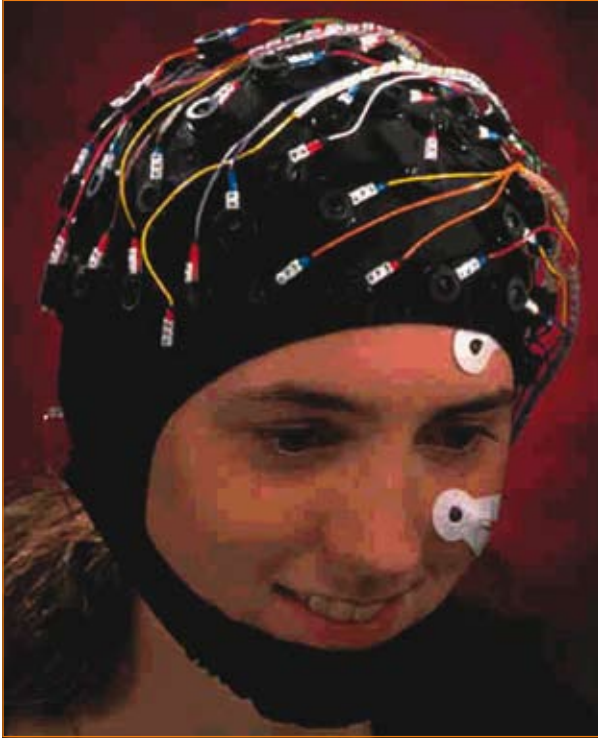
Psikiyatır ve nörolog olan Hans Berger, Brodmann'ın beyinde lokalizasyon çalışmalarına katılmış, ardından pletismograf ile beyin kan akımındaki pulsasyonların kalp vurumu, solunum ve vücut pozisyonu ile ilişkisini araştırmıştır (Şekil 1). I. Dünya Savaşında kafatası yaralanması olan insanlarda, beyne yerleştirdiği elektrotlarla ilk elektroserebrogram kaydını gerçekleştirmiştir (1924). İzleyen yıllarda saçlı deriye yerleştirdiği elektrotlar ile de elektroensefalogram (EEG) kaydının yapılabileceğini göstermiştir (Şekil 2). İnsan beyin elektriksel aktivite kaydında, kendi adıyla anılan alfa ritmini (Berger ritmi), alfa ritminin blokajını ve alfa blokajı ile beta ritminin oluştuğunu gösteren ilk kişi Berger'dir¹ (Şekil 3). Berger çalışmalarını uyku EEG'si, epileptik deşarjlar üzerine yoğunlaştırmış, dönemin siyasi yönetiminin araştırmalarını kendileri için gerçekleştirme isteklerinin oluşturduğu baskının etkisinde, girdiği yoğun depresyon sonucunda, bilimsel dayanağı olmayan psişik enerjinin kaynağını bulmaya yönelmiştir. İnsanda EEG çalışmalarının başlamasında en önemli role sahip olan Berger, 1941 yılında 68 yaşında iken intihar etmiştir. 1940 yılını takiben, birçok araştırmacı tarafından özel elektrotlar yardımıyla derin beyin bölgelerinden kayıt alınabilmiş, yine bu yıllarda EEG'de frekans analizi yapılmaya başlanmıştır.²



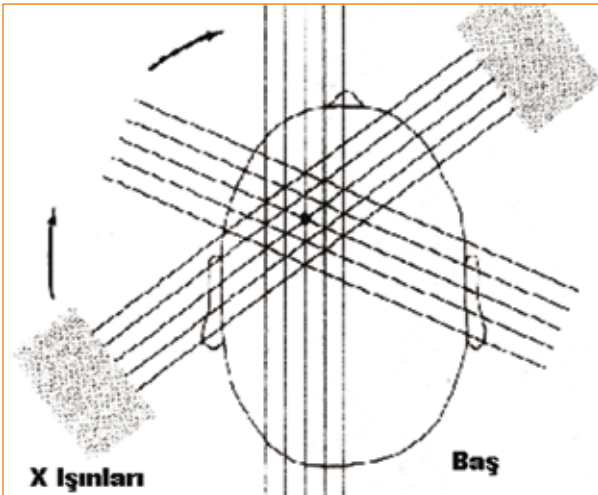
Şekil 2: İnsandan kaydedilmiş olan ilk elektroensefalogram, Berger'in 1925'te oğlundan yaptığı kayıt¹. Şekilde alt sıradaki sinüzal dalgalar EEG'nin ritmini belirlemek için kullanılmaktadır.



Şekil 3: Denekler gözler kapalı ve kasları gevşek bir durumda iken beyin elektriksel aktivitesinde alfa ritmi izlenirken, deneğin gözlerini açması ile veya gözlerini açmadan zihinsel bir aktivite yapması ile alfa ritmi yerini beta ritmine bırakır; alfa blokajı.²



Şekil 4: Çok kanallı EEG kaydında kullanılan elektrokep.



Şekil 5: Bilgisayarlı Tomografi (BT)'nin beyni X-ışınları ile görüntüleme şeması.

Saçlı deriye yerleştirilen bir veya birden fazla Ag-AgCl elektrotlar ya da elektrokep (Şekil 4) aracılığıyla kaydedilen ve günümüzde nöroloji, klinik nörofizyoloji ve beyin araştırmalarında önemli bir yeri olan EEG, hastalarda, normal erişkinler ve çocuklarda hiçbir risk taşımayan tanı yöntemi olarak kolayca uygulanabilmektedir.

Beynin yapısal ve işlevsel olarak incelenmesi

Bilgisayarlı tomografi (BT)

X-ışınlarıyla beynin ince kesitlerinin görüntülenmesi yöntemidir (Şekil 5).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR): Hasta üniform bir manyetik alan içine sokulur ve bu alan içinde kısa bir süreyle radyo frekansı uygulanır. Farklı yoğunlukta dokuların 2 mm uzaysal çözünürlüklü bir görüntüsü elde edilir (Şekil 6).

Pozitron Emisyonu Tomografisi (PET): Beyin kan akımı kana verilen uygun bir traser ile görüntülenebilir. PET için yarılanma ömrü kısa (2 dk. gibi) olan radyoaktif traserler kullanılır ($^{15}O_2$) ve böylece aynı deneğe birçok ölçüm uygulanabilir. Venden bir traser enjekte edilir, 30 s. sonra bu traser beyne ulaşır ve yıkımı sırasında bir pozitron çıkarır. Bunun bir elektronla kollisionu iki foton üretir ve bunlar ölçülerek bölgesel kan akımı görüntülenebilir.

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG): Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) tekniği: Dışarıdan traser verilmesi gerekli değildir, vücut

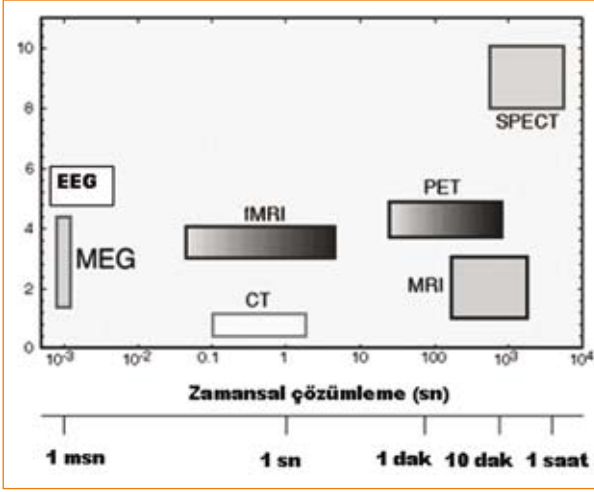


Şekil 6: Manyetik Rezonans (MR)'in şematik görünümü.

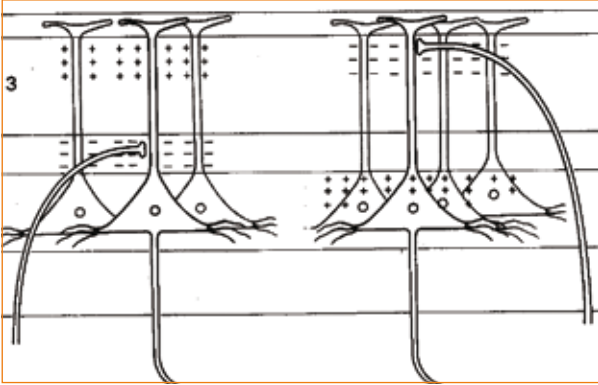


Şekil 7: Transkranyal Manyetik Stimülasyonun (TMS) uygulandığı.

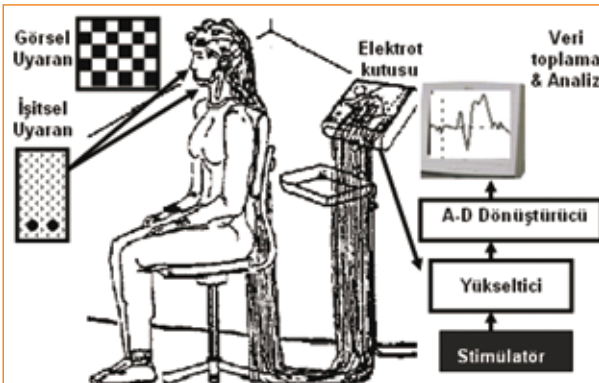
içindeki bir maddenin (örn: hemoglobinin) manyetik özellikleri kullanılır. Nöral aktivite artışı söz konusu olduğunda kan akımında ve oksihemoglobinde büyük bir artışa yol açar. Oksihemoglobinin manyetik özellikleri deoksihemoglobinin özelliklerinden farklı olduğu için



Şekil 8: EEG'nin görüntüleme yöntemleri ile zamansal ve uzaysal çözünürlük gücü açısından kıyaslanması. EEG'nin zaman düzleminde hızlı olması önemli üstünlüklerinden biridir.



Şekil 9: Piramidal hücre dendritlerindeki eksitator (+) ve inhibitör (-) sinaps bölgeleri soma ve dendrit arasında potansiyel farkı yaratarak dipolleri oluşturur. Piramidal hücrelerin kortekse dik ve birbirlerine paralel bir şekilde dizilmiş olmaları nedeniyle elektriksel aktiviteleri en az kayıpla EEG'ye yansır.



Şekil 10: Kayıt sisteminin şematik gösterimi (Çizim: Göksel İşoğlu).

aktif alanlar MRG'de ölçülen sinyal yoğunluğundaki değişimlerle görüntülenebilir.

Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS): Uyarıcı bir bobin aracılığı ile oluşan çok güçlü bir manyetik alan tarafından serebral kortekste küçük ve geçici elektrik akımı meydana getirilmesini hedefleyen bir tekniktir. Manyetik alan dokuda bölgesel elektrik akımı oluşturur ve bu sayede beyin aktivitesinde oluşan değişimler gözlemlenir (Şekil 7).

Elektroensefalogram (EEG)

EEG, beyin korteksindeki senkronize postsinaptik potansiyellerden kaynaklanan ve saçlı deri yüzeyinden kaydedilebilen elektriksel potansiyel değişimleridir.

EEG'nin avantajları:

Uzaysal çözünürlük (spasyal rezolüsyon) gücü görüntüleme yöntemlerine göre (BT, MRG, PET, fMRG) daha az olmasına rağmen EEG'nin zamansal çözünürlüğünün (temporal rezolüsyon) hızlı olması en büyük avantajıdır. Meydana gelen olayı takiben zamana bağlı gelişen olayların fonksiyonel açıdan değerlendirilmesinde EEG güncelliğini ve önemini korurken, olayın derinlemesine topografik özelliklerinin değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri daha avantajlıdır (Şekil 8). Koma, beyin ölümünün belirlenmesi, kafa travması, inme, tümör ve epileptik odakların yerinin belirlenmesi, kognitif fonksiyonların araştırılması, uyku bozukluklarının klinik uygulama ve araştırmalarında EEG önemini korumaktadır. Non-invaziv ve ağrısız bir yöntem olduğu için EEG, yetişkin ve çocuklarda algılama, hafıza, dikkat, dil ve duygusal durumlarla ilgili bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.^{6,5,8}

EEG'nin oluşumu

EEG, beyin korteksindeki piramidal hücre dendritlerinin sinaptik uyarılma sürecindeki akım akımlarını ölçer. Piramidal hücreler, hücre gövdesi (soma) ve dendritleri arasındaki elektriksel dipol yapısının olması ve dendritlerinin korteks yüzeyine dik uzanması gibi nedenlerle EEG'nin oluşumuna en fazla katkıda bulunan hücre gruplarıdır (Şekil 9). Ancak, çok sayıda ve eş zamanlı aktiflenen nöron topluluğunun oluşturduğu elektriksel aktivite saçlı deriden kaydedilebilir. Aktiflenen nöron ile kaydedici elektrot arasında deri, kafatası ve diğer tabakalar olduğu için kaydedilen sinyalin genliği düşük olduğundan, sinyal, şiddeti artırılarak kaydedilir ve sayısallaştırılarak bilgisayarın hafızasında saklanır (Şekil 10).

Beyin dalgaları

Rastlantısal sinüzal dalgalanmalar olarak izlenen EEG dalgaları, farklı frekans bileşenlerinden oluşur.

Kişinin gözleri kapalı ve kasları gevşek bir durumda iken görülen beyin dalgaları alfa dalgalarıdır, genellikle genliği 50-100 μ V, frekansı 8-13 Hz (saniyedeki döngü sayısı) ve sinüzoidal niteliktedir. Gözler açıldığında ve/veya gözler kapalı iken zihinsel bir işlev yapıldığında (aritme-

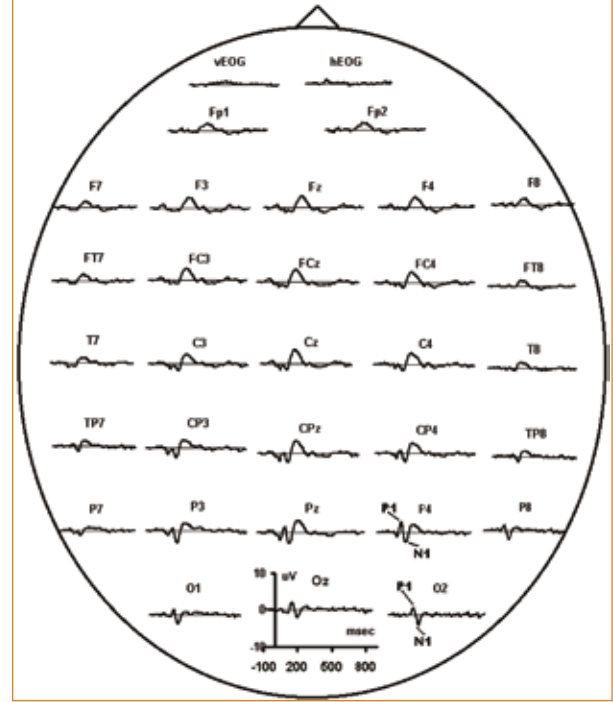
tik işlem gibi) alfa dalgası yerini, daha küçük genlikli ve yüksek frekanslı (>13 Hz) beta dalgalarına bırakır. Uykuya geçiş döneminde ritim yavaşlar, genlik büyür; teta dalgaları (50µV genlik, 4-8 Hz frekans). Derin uykuda ve küçük çocuklarda ise delta dalgaları görülür (50-100 µV genlik, 0,5-4 Hz frekans) (Tablo I).

Uyarılma potansiyelleri (UP)

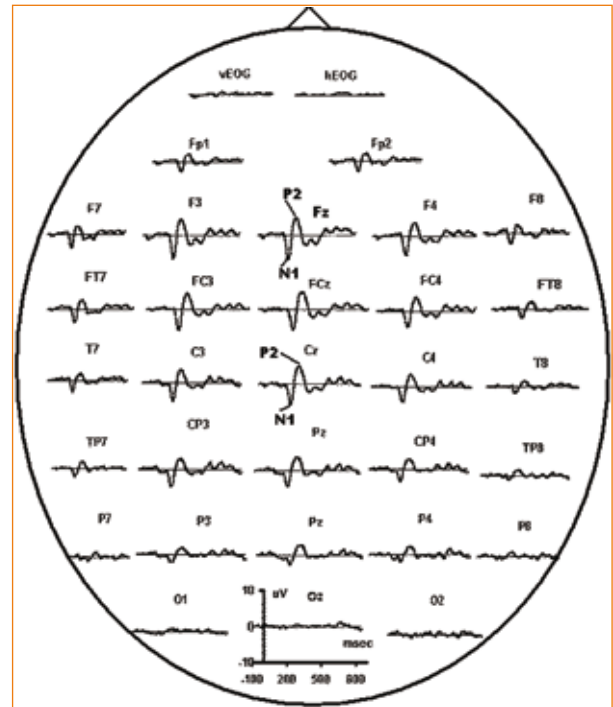
Bireye, dışarıdan farklı duysal özelliklerde (görsel, işitsel, somatoduysal vb.) uygulanan uyarılarla EEG’de oluşan değişimler ve yanıtlar Uyarılma Potansiyeli (UP) olarak isimlendirilir. Çevreden alınan uyarılar, primer duysal sistemlerde işlendikten sonra unimodal asosiyasyon alanlarına ve multimodal asosiyasyon alanlarına iletilir.^{4,5,11} UP, organizmanın içinden veya dışarıdan uygulanan uyarının etkisiyle, beyinde sürekli varolan spontan elektriksel etkinlikte, bu uyarının işlenmesiyle oluşan elektrofizyolojik bir yanıtıdır. Uygulanan uyarın görsel ise yanıt Görsel Uyarılma Potansiyeli (GUP) (Şekil 11), işitsel ise İşitsel UP (İUP) (Şekil 12) ve somatik ise SUP olarak isimlendirilir.

Her yaş grubunda kolaylıkla ve güvenle uygulanabilen GUP yöntemi, gözün retina tabakasında görsel uyarının algılanması aşamasından oksipital kortekse iletilmesine kadar gerçekleşen olaylarla ilgili bilgi vermektedir.* Elektrotların oksipital kortekse yakın bölge/lere yerleştirildiği kayıta, en az 100 adet görsel uyarın (dama tahtası ve/veya flaş uyarını) uygulanır ve uyarının uygulanma anı zaman skalasında sıfır anına getirilerek yanıtın ortalaması alınır. Uyarının ardından oluşan yanıtın kaç milisaniye içinde oluştuğu (latans) ve genlik değerleri belirlenir. GUP yanıtında, uyarının ardından 100 msn içinde oluşan ilk pozitif (P1 veya P100) dalga ve bu dalgayı izleyen ilk negatif (N1 veya N100) dalganın latans ve genlik değerleri ölçülür (Şekil 11). GUP, optik sinir tutulumu olan Multiple Skleroz (MS) hastalığı, optik sinirin her türlü patolojileri (travma, tümör, ödem),

retina patolojileri, gelişme geriliğinin takibi, yeni doğan bebeklerin görme fonksiyonunun değerlendirilmesi gibi göz, nöroloji, çocuk nörolojisi bilim dallarında objektif ve yardımcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır.



Şekil 11: 32 farklı bölgeden kaydedilen görsel uyarılma potansiyeli (GUP) ortalama yanıtları. GUP yanıtlarında P100-N100 (P1-N1) bileşenleri oksipital (O1, Oz ve O2) ve pariyetal (P3, Pz ve P4) bölgelerde en yüksek genlikli olarak izlenmektedir (İşoğlu-Alkaç et al. 2007a).



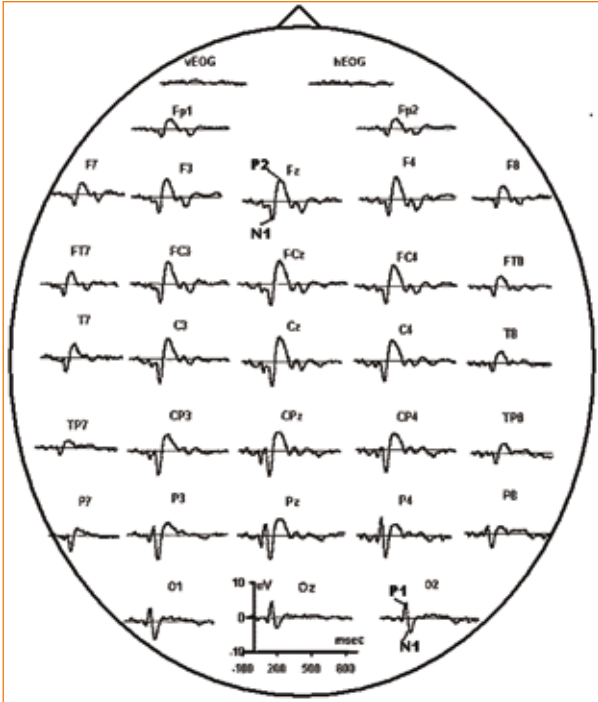
Şekil 12: 32 farklı bölgeden kaydedilen işitsel uyarılma potansiyeli (İUP) ortalama yanıtları. İUP yanıtlarında N100-P200 (N1-P2) bileşenleri sentral C3, Cz, C4) ve ön bölgelerde (FC3, FCz, FC4, F3, Fz ve F4) en yüksek genlikli olarak izlenmektedir.⁹

Tablo 1: EEG'nin Temel Ritimleri

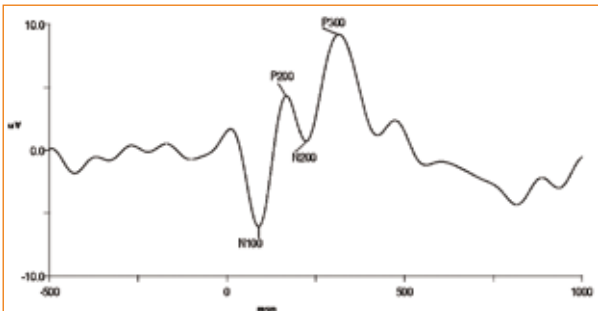
	Frekans (Hz)	Oluşumu
DELTA	0.5-4	Erişkinlerde uykuda görülür. Uyanık bebeklerde görülmesi normal, erişkinde patolojiyi gösterir.
TETA	4-8	Bebeklerde uyanıkken, erişkinde uykuda, emosyonel strese veya beyin patolojilerinde
ALFA	8-13	Uyanık, gevşek durumdayken ve özellikle gözler kapatıldığında pariyeto-okspital bölgede en yüksek genliklidir
BETA	>13	Sinir sistemi duysal bir bilgiyi işlerken veya zihinsel aktivite içindeyken

İUP yanıtının değerlendirilmesinde de GUP'ta uygulanan aşamalar geçerlidir. İşitsel uyarının uygulanmasını takiben ortalama yanıtta oluşan ilk negatif (N1 veya N100) dalga ve pozitif dalganın (P2 veya P200) latans ve genlik değerleri ölçülerek yanıtın oluşumunda bir gecikme olup olmadığı objektif olarak belirlenebilir (Şekil 12).

Yapılan pekçok insan ve hayvan denemelerinde duysal uyarıların birlikte uygulandığı durumda oluşan yanıt, tek tek uygulandığı duruma göre daha büyük olarak oluşmaktadır^{4,11} Bizim çalışmamızda da görsel ve işitsel uyarıların unimodal ve eşzamanlı birlikte uygulayarak benzer sonuç elde edilmiştir^{9,10} (Şekil 13).



Şekil 13: Görsel ve işitsel uyarıların eş zamanlı uygulandığında oluşan ortalama yanıt, uyarıların tek tek verildiği duruma göre, GUP bileşenleri oksipital-pariyetal bölgelerde (P1-N1), İUP bileşenleri sentral, fronto-sentral ve frontal bölgelerde (N1-P2) daha yüksek genlikli olarak oluşmaktadır.⁹



Şekil 14: İşitsel Oddball Uyarı Düzeninde hedef uyarı ile elde edilen ortalama yanıtın işitsel uyarılma potansiyel bileşenleri (N100-P200 ve N200; N1-P2-N2) ve P300 (P3) yanıtı.

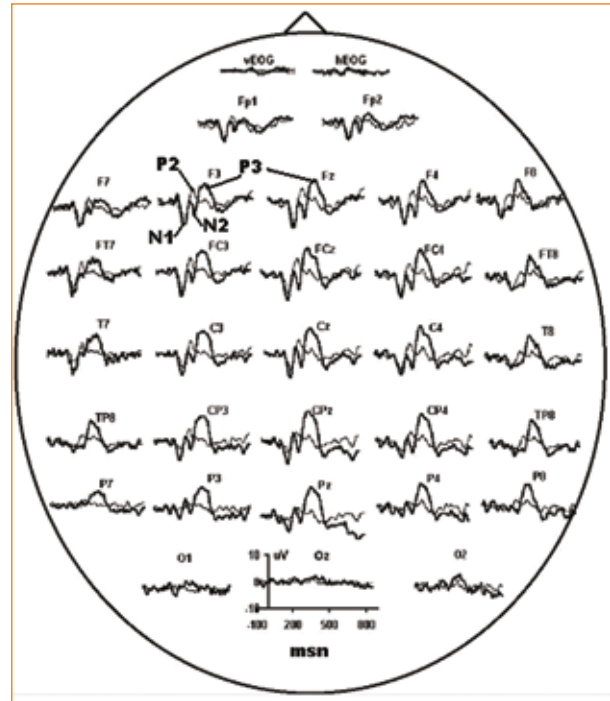
Oddball uyarı düzeni

Deneğe, kulaklık aracılığı ile iki farklı ses dinletilir. Daha sık gelen sesler **standart sesler**dir ve denek bu sesleri sadece dinler. Daha seyrek gelen farklı frekanstaki sesler **hedef sesler**dir ve denek bu sesleri ya zihninden sayar ya da duyduğu anda bir düğmeye basar. Standart ve hedef seslere karşı oluşan yanıtlar ayrı ayrı değerlendirilir. Hedef seslere karşı oluşan yanıtta, standart seslerle oluşmayan, bir pozitif dalga vardır. İUP yanıtını izleyerek yaklaşık 300-500 msn içinde, deneğe verilen hedef sesleri belirleme göreviyle ilişkili olarak bu pozitif bir dalga oluşmaktadır; P300 ve/veya P3 yanıtı (Şekil 14).

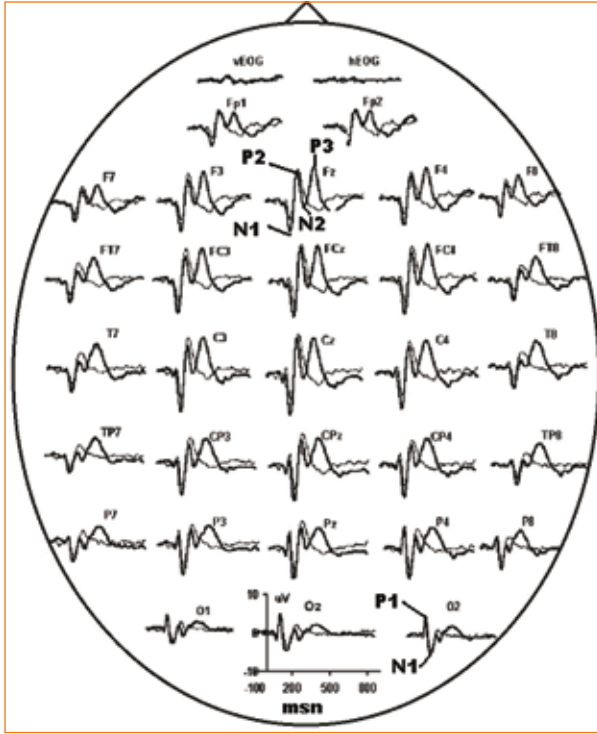
Standart uyarı yanıtlarında oluşmayan hedef uyarı yanıtlarında izlenen P300 bileşeni, karar verme ve dikkatin odaklanması ile ilgili değerlendirmelerde yaygın olarak kullanılmaktadır^{6,7,8} (Şekil 15).

İşitsel Oddball Uyarı düzenine eş zamanlı olarak görsel uyarılar eklendiği zaman oluşan yanıtın, kayıt alınan tüm bölgelerde daha yüksek genlikli oluşmasına ilaveten hedef uyarılarda elde edilen P300 yanıtı özellikle yüksek fonksiyonlarla ilişkili olan, ön bölgelerde daha yüksek genlikli oluşmaktadır¹⁰ (Şekil 16).

EEG'nin kognitif potansiyellerinin (P300) değerlendirilmesinin, görüntüleme yöntemleri ile (f-MRI vb.) birlikte kullanıldığında nörolojik ve psikiyatrik birçok hastalığın tanı ve tedavisine yönelimde ve beynin işleyişinin aydınlatılmasında son derece yararlı olacağı açıkça görülmektedir.



Şekil 15: İşitsel Oddball Uyarı düzeni ile 32 farklı bölgeden elde edilen hedef (kalın çizgi) ve standart uyarı (ince çizgi) ortalama yanıtları. Standart ve hedef uyarı yanıtında oluşan N1-P2 İUP bileşenleri, hedef uyarı yanıtında İUP bileşenlerinin (N1-P2-N2) ardından P300 (P3) bileşeni izlenmektedir.¹⁰



Şekil 16: İşitsel Oddball + Görsel Uyarın düzeneği ile 32 farklı bölgeden elde edilen hedef (kalın çizgi) ve standart uyarın (ince çizgi) ortalama yanıtları. Standart ve hedef uyarın yanıtlarında oluşan N1-P2 İUP bileşenlerini, hedef uyarın yanıtlarında P300 (P3) bileşeni izlemektedir. Görsel uyarın yanıtları oksipital ve pariyetal bölgelerde (P1-N1 bileşeni) görülmektedir.¹⁰

Özette, beyin elektriksel etkinliğinin Uyarılma Potansiyelleri (UP) aracılığıyla değerlendirilmesi;

1. Duysal etkinliğin varlığının nesnel olarak araştırılması (özellikle bebekler gibi sözel olarak gördüğünü, işittiğini vb ifade edemeyecek hastalar, simülasyon)
2. Miyelin kılıfının dejenerasyonu ile seyreden (Multipl Skleroz gibi) hastalıkların teşhisi

3. Duysal yollar üzerinde yer alan lezyonların veya bası yapan oluşumların yerlerinin saptanması
4. Bilişsel işlev bozukluklarının araştırılması (Alzheimer H., depresyonlar, psikozlar) gibi durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

* GUP (VEP; Visual Evoked Potentials) ve ERG (Elektroretinografi) kayıtları İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Elektronörofizyoloji Laboratuvarında rutin hasta tetkikleri arasında yapılmaktadır (Randevu için tel: 0212 414 20 00/31448).

Kaynaklar

1. Berger H. Über das Elektroencephalogramm des Menschen. Arch Psychiatr Nervenkr 1929; 87: 527-570.
2. Brazier M. A History of the Electrical Activity of Brain. The First Half Century London: Pitman; 1961.
3. Caton R. The electric currents of brain. Brit Med J 1875; 2: 278.
4. Meredith MA, Stein BE. Visual, auditory and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. J Neurophysiol 1986; 56: 640-662.
5. Mesulam MM. From sensation to cognition. Brain 1998; 121:1013-52.
6. Pfefferbaum A, Ford JM, B.G. Wenegrat BG et al. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. I. Normal aging. Electroenceph Clin Neurophysiol 1984; 59: 85-103.
7. Polich J. Cognitive brain potentials. Curr Dir Psychol Sci 1993; 2: 175-179.
8. Polich J. P300 clinical utility and control of variability. J Clin Neurophysiol 1998; 15: 14-33.
9. Isoglu-Alkac U, Kedzior K, Keskindemirci G et al. Event-related potentials to visual, auditory, and bimodal stimuli. Int J Neurosci 2007a; 117:259-273.
10. Isoglu-Alkac U, Kedzior K, Karamursel S et al. Event-related potentials during auditory oddball, and auditory oddball- visual paradigm. Int J Neurosci 2007b; 117:487-506.
11. Teder-Salejarvi WA, McDonald JJ, Di Russo F, Hillyard SA. An analysis of audio-visual crossmodal integration by means of event-related potential (ERP) recordings. Cogn Brain Res 2002; 14: 106-114.