

FATMA CANDAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2019

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**SOMATOSENSORİYEL UYANDIRILMIŞ
POTANSİYELLERİN PREPULSE MODULASYONU**

FATMA CANDAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. MERAL ERDEMİR. KIZILTAN

**SİNİR BİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ YÜKSEK LİSANS**

İSTANBUL- 2019

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Elektronörofizyoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Fatma CANDAN tarafından Prof. Dr. Meral ERDEMİR KIZILTAN'ın danışmanlığında hazırlanan "Somatosensoriyel Uyandırılmış Potansiyellerin Prepulse Modülasyonu" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 26/12/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri -Danışman

Prof. Dr. Meral ERDEMİR KIZILTAN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri

Prof. Dr. A. Emre ÖGE
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı,

Jüri

Doç. Dr. Ayşegül GÜNDÜZ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Fatma Candan



İTHAF

Aileme....



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince engin mesleki bilgi ve tecrübeleriyle devamlı yanımda bulunan, eğitimimizle birebir ilgilenen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı öğretim üyelerine,

Değerli vaktini bizlere ayırarak her konuda yardımcı olan, akademik bilgi birikimi ve tecrübesini her zaman istekle paylaşan, bilimsel kişiliği ile pek çok araştırmacının örnek alması gerektiğini düşündüğüm, bu çalışmanın asıl fikir sahibi olan, kendisini tanımaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım Prof Dr Meral E Kızıltan’a,

Tezin planlanmasından, yürütülmesi ve yazılmasına kadar her basamakta bir an bile hoşgörölü ve iyimser tavrını değiştirmeyen, her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen, tezimin istatistik değerlendirmesinde büyük katkısı olan Doç Dr Ayşegöl Gündüz’e,

Bilimsellięi ile her zaman önümüzü aydınlatacak olan, tanımaktan çok mutlu olduğum değerli hocam Prof Dr A. Emre Öge’ye,

Yüksek lisans yolunda tüm zorlukları ve sevinçleri paylaştığım, iyi ki varlar dediğim çok değerli arkadaşlarım Burcu Arkalı, Tuba Akıncı, Pınar Bekdik, Tuba Cerrahoğlu’na

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm sağlıklı gönüllü katılımcılara,

Bana her zaman sevgiyle destek olan ve emek harcayan sevgili aileme, eşim Cengiz’e, kızım Ece’ye ve oğlum Egemen’e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	39
KAYNAKLAR	47
HAM VERİLER	59
FORMLAR	60
ETİK KURUL KARARI	61
PATENT HAKKI İZNİ	63
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	64
ÖZGEÇMİŞ	65

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Somatosensoriyel alt gruplar

Tablo 4.1. Test uyarımı ile elde edilen median SEP yanıtları

Tablo 4.2. Sağ el 2. parmakdan farklı uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar sonrası elde edilen karma medyan SEP parametreleri

Tablo 4.3. Sağ el 5. parmakdan farklı uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar sonrası elde edilen median SEP parametreleri

Tablo 4.4. Sağ ayak bileği-posterior tibial sinire farklı uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar sonrası elde edilen median SEP parametreleri

Tablo 4.5. Sol el 2. parmakdan farklı uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar sonrası elde edilen median SEP parametreleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Somatosensoriyel sistem, Medial lemniskal sistem ve Spinotalamik sistem

Şekil 2.2. Primer somatosensoriyel korteks ve Brodmann alanları; 3a, 3b, 1 ve 2'nin anatomik yerleşimleri

Şekil 2.3. Sağlıklı gönüllü katılımcıdan kaydedilen Medyan SEP yanıtı.

Şekil 2.4. Medyan SEP ve Tibial SEP yanıtları

Şekil 3.1. Test uyarımı- sağ el bileği üzerinden medyan karma sinirin uyarımı ile SEP kayıtları C3'-Fz bölgesinden yapıldı.

Şekil 3.2. Prepulse uyarım yerlerinin gösterilmesi, SEP kayıtları C3'-Fz bölgesinden yapıldı.

Şekil 3.3. Sağ el 2. parmak medyan dijital sinire verilen PP uyarımlar ile farklı uyarı aralıklarında kaydedilen medyan-SEP yanıtları.

Şekil 3.4. Sağ el 5. parmak ulnar dijital sinire verilen PP uyarımlar ile farklı uyarı aralıklarında kaydedilen medyan-SEP yanıtları.

Şekil 3.5. Sağ ayak bileğinden posterior tibial karma sinire verilen PP uyarımlar ile farklı uyarı aralıklarında kaydedilen medyan-SEP yanıtları

Şekil 4.1. A ve B. Sağ el 2. Parmaktan değişik aralıklarla verilen prepulse uyarılar sonrası N20 (A) ve P25 (B) latans değerlerinin grafiksel gösterimi.

Şekil 4.2. A ve B. Sağ el 2. Parmaktan farklı aralıklarla verilen prepulse uyarılar ile taban-N20 ve N20-P25 amplitüdlerinin grafiksel gösterimi

Şekil 4.3. A ve B. Çalışmaya katılan 14 kişinin, sağ el 2. parmaktan farklı interstimulus aralıklarla verilen prepulse uyarılar ile ortaya çıkan T-N20 (A) ve N20-P25 amplitüdlerinde %PPI oranları

Şekil 4.4. A ve B. Sağ el 5. parmaktan değişik uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar sonrası N20 (A) ve P25 (B) latans değerlerinin grafiksel gösterimi.

Şekil 4.5. A ve B. Sağ el 5. Parmaktan farklı uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar ile ortaya çıkan N20 (A) ve N20-P25 (B) amplitüdlerinin grafiksel gösterimi

Şekil 4.6. A ve B. Sağ ayak bileği posterior tibial sinire değişik aralıklarla verilen prepulse uyarılar sonrası N20 (A) ve P25 (B) latans değerlerinin grafiksel gösterimi.

Şekil 4.7. A ve B. Sağ ayak bileği posterior tibial sinire değişik aralıklarla verilen prepulse uyarılar ile taban -N20 ve N20-P25 amplitüdlerinin grafiksel gösterimi

Şekil 4.8. A ve B. Sol el 2. parmaktan verilen prepulse uyarılar sonrası N20 (A) ve P25 (B) latans değerlerinin grafiksel gösterimi

Şekil 4.9. A ve B. Sol el 2. parmaktan verilen prepulse uyarılar sonrası Taban-N20 (A) ve N20-P25 (B) latans değerlerinin grafiksel gösterimi

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ARAS: Asendan retiküler aktive edici sistem

Çİ: Çevresel inhibisyon (surround inhibisyon)

EEG: Elektroensefalografi

EMG: Elektromiyografi

EPSP: Eksitatuvar postsinaptik potansiyeller

GABA: Gama-aminobutirik asit

GKR: Göz kırpma refleksi (blink reflex-BR)

HV: Hiperventilasyon

IPSC: İnhibitör postsinaptik akımlar

IPSP: İnhibitör postsinaptik potansiyeller

İR: İrkilme refleksi (startle reflex)

İİR: İşitsel-irkilme refleksi (İİR; auditory startle reflex -ASR),

mA: Miliamper

ms: Milisaniye

μ V: Mikrovolt

MEG: Magnetoensefalografi

MIR: Masseter inhibitör refleks

MSS: Merkezi sinir sistemi

nRPC: Nükleus retikularis pontis kaudalis

Pts: Posterior tibial sinir

PP: Prepulse, ön uyarı

PPF: Prepulse fasilitasyon

PPI: Prepulse inhibisyonun

PPM: Prepulse modülasyon

PPTn: Pedunkülopontine tegmental nukleus

SEF: Somatosensoriyel uyandırılmış manyetik alanlar (Somatosensory evoked magnetic fields)

SEP: Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller (Somatosensory evoked potential)

SI: Primer somatosensoriyel kortekse (primer duysal korteks)

SII: Sekonder somatosensoriyel korteks

UA: Uyarı aralıkları (inter-stimulus interval, ISIs)

UP: Uyandırılmış potansiyeller (evoked potentials, EPs)

VPL: Ventroposterior talamus

ÖZET

Candan F. (2019). Somatosensoriyel Uyandırılmış Potansiyellerin Prepulse Modülasyonu. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Prepulse modülasyon (PPM) ile ilgili çalışmalar daha çok beyin sapı refleksleri ile ilgili olup, kortikal yanıtların prepulse modülasyonu ile ilgili çalışmalar daha azdır. Sağlıklı kişilerde beyin sapı reflekslerinde prepulse inhibisyonun gözlenmesi, bu döngünün otomatik-koruyucu inhibitör bir devre olduğunu öne sürmektedir. Bu çalışmada; her merkezde bulunabilen, konvansiyonel medyan -Somatosensoriyel Uyandırılmış Potansiyeller (SEP) ile primer duysal kortekste PPM’u inceleyerek olası inhibe edici bir devrenin varlığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza 14 sağlıklı gönüllü kişi dahil edildi. Birinci aşamada sağ el bileği medyan karma sinir üzerinden test elektrik uyarımı verilerek medyan-SEP kayıtları yapıldı. İkinci aşamada test uyarımı ile aynı taraftan (sağ el medyan dijital sinire, ulnar dijital sinire ve posterior tibial karma sinire) ve karşı taraf elden (sol el medyan dijital sinire) hissetme eşiğinde prepulse (PP) uyarımlar verilerek sol primer duysal korteks üzerinden, PPM-SEP yapıldı. PP uyarımlar, her bölgede yedi farklı uyarı aralığında verildi (10, 20, 30, 40, 100, 150 ve 500 ms).

Medyan Test-SEP ve PPM-SEP yanıtları karşılaştırıldığında; aynı taraftan verilen PP uyarılar N20-P25 ve N20 dalgalarının amplitüdünde anlamlı düşmeye yol açarken karşı taraf uyarımlarla anlamlı bir fark gözlenmedi. Test uyarımı ile aynı taraftan verilen PP uyarılar, prepulse inhibisyona neden olurken karşı taraftan verilen uyarılar bir değişiklik yapmadı.

Bulgularımız primer somatosensoriyel kortekste, beyin sapı reflekslerinde olduğu gibi bir PPM’u desteklememekle beraber, aynı taraftan verilen prepulse uyarıların korteks içinde başka bir mekanizma ile inhibisyona yol açabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Prepulse modülasyon, prepulse inhibisyon, beyin sapı refleksleri, medyan- SEP, primer somatosensoriyel korteks

ABSTRACT

Candan F. (2019). Prepulse Modulation of Somatosensory Evoked Potentials. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Electroneurophysiology Master Thesis, İstanbul.

Prepulse modulation (PPM) studies are mostly related to brain stem reflexes and prepulse modulation of cortical responses are less. Observation of prepulse inhibition of brain stem reflexes in healthy subjects suggests that this cycle is an auto-protective inhibitory circuit. In this study; We aimed to investigate PPM in the primary sensory cortex with conventional median- Somatosensorial Evoked Potentials (SEP) that can be found in each center and to investigate the presence of a possible inhibitory circuit.

14 healthy volunteers were included in the study. In the first step, median-SEP recordings were performed by test electrical stimulation over the median mixed nerve of the right wrist. In the second step, prepulse stimuli (PP) at the sensory treshold were given with the same site (right hand median digital nerve, ulnar digital nerve, and posterior tibial mixed nerve) and opposite side hand (left hand median digital nerve). PPM-SEP recorded over the left primary sensory cortex. PP stimuli were given at seven intersitimus intervals (10, 20, 30, 40, 100, 150 and 500 ms) in each region.

Median Test-SEP and PPM-SEP responses were compared; PP stimuli from the same side caused a significant decrease in the amplitude of N20-P25 and N20 waves, but no significant difference was observed with opposite stimuli. PP stimuli from the same side with the test stimulation caused prepulse inhibition, whereas the stimuli from the other side did not change.

Although our findings did not support a PPM in the primary somatosensory cortex, as in brain stem reflexes, it was suggested that prepulse stimuli given from the same side could lead to inhibition by another mechanism within the cortex.

Key Words: Prepulse modulation, prepulse inhibition, brain stem reflexes, median-SEP, primary somatosensory cortex.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Elektronörofizyolojide, ortaya çıkacak test yanıtından milisaniyeler önce, daha düşük şiddette bir ön-uyarı (prepulse, PP) verildiğinde, test yanıtı azalabilir veya artabilir, buna prepulse modülasyon (PPM) denilmektedir (1,2). PPM duysal işlevleri değerlendirmekte kullanılan metotlardan biridir (1). PPM ile ilgili çalışmalar daha çok refleksler, özellikle de beyin sapı reflekslerinden göz kırpma ve irkilme refleksleri ile ilgili olup, bu çalışmalarda daha düşük bir duysal uyarı (işitsel veya parmaktan verilen somatosensoriyel elektrik) ile ortaya çıkacak olan refleks motor yanıtlarının genellikle inhibisyonu gözlenmiştir (1).

Duysal-motor geçişin görevini araştıran ölçümlerden biri olan “prepulse inhibisyonun (PPI)’”; limbik korteks-striatal-pallidal ve pontin tegmentumdaki anatomik yapılar ile olduğu gösterilmiştir ve GABA, glutamat, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin bu döngüde yer aldığı öne sürülmektedir (3). Daha düşük duysal uyarı ile uyarılan prepulse devresi, beyin sapındaki refleksle ilgili inhibitör ve/veya eksitatuvar nörotransmitterlerin salgılanmasına ve dolayısıyla prepulse modülasyona yol açmaktadır (3). Sağlıklı kişilerde beyin sapı reflekslerinde PPI gözlenmesi, bu döngünün otomatik-koruyucu inhibitör bir devre olduğunu göstermektedir (1). PPI hastalık durumlarında özellikle beyin sapındaki eksitasyon ve inhibisyonun araştırılması için kullanılan metodlarından biridir (4).

Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller (Somatosensory evoked potential; SEP), afferent periferik sinir liflerinin uyarılması ile periferik ve merkezi sinir sisteminde (MSS) üretilen elektrik potansiyellerinin kaydedilmesi ile oluşur (5,6,7). Afferent somatosensoriyel yolların (mekanoresepsiyon, propriyosepsiyon ve vibrasyon) fonksiyonunu değerlendirmekte kullanılan en hassas ve objektif nörofizyolojik metotlardan biridir (5,6). Klinik pratikte en sık median SEP çalışmaları yapılmaktadır (5,6,7). Median SEP’te; el bileğinden median sinirin elektrik uyarımı ile karşı hemisferde parietal bölge saçlı deri üzerinde oluşan N20 ve P25 dalgaları kayıtlanır (6). Elektrik uyarımı ile oluşan duysal uyarılar; kalın miyelinli lifler ile arka kordon-medial lemniskal sisteme ve buradan talamusa ve en son primer somatosensoriyel kortekse (SI) ulaşır. N20 yanıtının; primer somatosensoriyel kortekste alan 3b’deki piramidal nöronların üzerine sinaps yapan, talamokortikal aksonların aktivasyonu ile oluşan, erken

eksitatuvar postsinaptik potansiyelleri (EPSP'ler) ve kortikal seviyedeki duysal işlevleri yansıttığı düşünülmektedir (5,7,8). N20-P25 genliğinin artması duysal korteks eksitabilitesinin arttığını düşündürür (9-13). Bu nedenle somatosensoriyel korteksin eksitabilitesini araştıran çalışmalarda en sık median SEP incelemesi kullanılmaktadır. Eksitabilitenin piramidal-piramidal hücreler arasında glutamat aracılığı ile olduğu bildirilmiştir (9-13).

SEP yanıtı, somatosensoriyel kortekste ki nöral döngülerin çıktısını gösterir, bu da piramidal hücrelerin eksitasyonu ve internöronların inhibisyonu arasındaki dengeden etkilenir (8-13). İnternöronların duysal sinyalleri işlemedeki önemli rolleri olmasına rağmen, insanlarda bu nöronların fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir, çünkü bunların aktivitelerini inceleyen çalışmalar zor ve metodolojik olarak kısıtlamalar vardır (14-16). Hayvan modellerinde kortekste ki inhibisyonu anlamak için beyin kesitlerinde inhibitör postsinaptik potansiyellerin (IPSP'ler) veya akımların (IPSC'ler) kaydedilmesi, internöronlardan GABA aracılığı ile oluşan sinaptik olayların doğrudan gözlemlenmesini sağlar (14-16). İnhibisyonla ilgili tek-hücre çalışmaları devam etmektedir. Ancak, insanlarda henüz IPSP'leri saf hallerinde kaydetmenin bir yöntemi yoktur (14-16). Bu in vivo kayıt hayvanlarda da zordur. Bu nedenle inhibitör sistemin fonksiyonel ölçümleri için invazif olmayan yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Prepulse modülasyon ile ilgili çalışmalar daha çok beyin sapı refleksleri ile ilgili olup, kortikal yanıtların prepulse inhibisyonu ile ilgili çalışmalar daha azdır. Magnetoensefalografi (MEG) cihazı ile işitsel uyandırılmış kortikal yanıtların araştırıldığı çalışmalarda, PPI'nun beyindeki otomatik refleks inhibisyonu ölçmek için yararlı bir araç olabileceğini öne sürülmüştür (17). MEG ile yapılan median sinir stimülasyonunu izleyen somatosensoriyel uyandırılmış manyetik alanlar (Somatosensory evoked magnetic fields, SEF'ler), kortikal somatosensoriyel işleme sistemi ile ilişkili çeşitli fizyolojik yönleri araştırmak için kullanılmaktadır (8). Bu çalışmalarda prepulse uyarı ile somatosensoriyel uyandırılmış-manyetik alan kortikal yanıtlarının bazı kısımlarının inhibisyonu öne sürülmektedir (8,17,18). MEG cihazı pahalı bir cihaz olduğu için her merkezde bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız; her merkezde bulunabilen, ulaşımı ve uygulanması daha kolay olan, konvansiyonel median SEP ile primer duysal kortekte PPM'nu incelemek ve olası inhibe edici bir devrenin varlığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Somatosensoriyel sistem

2.1.1 Anatomisi ve fizyolojisi

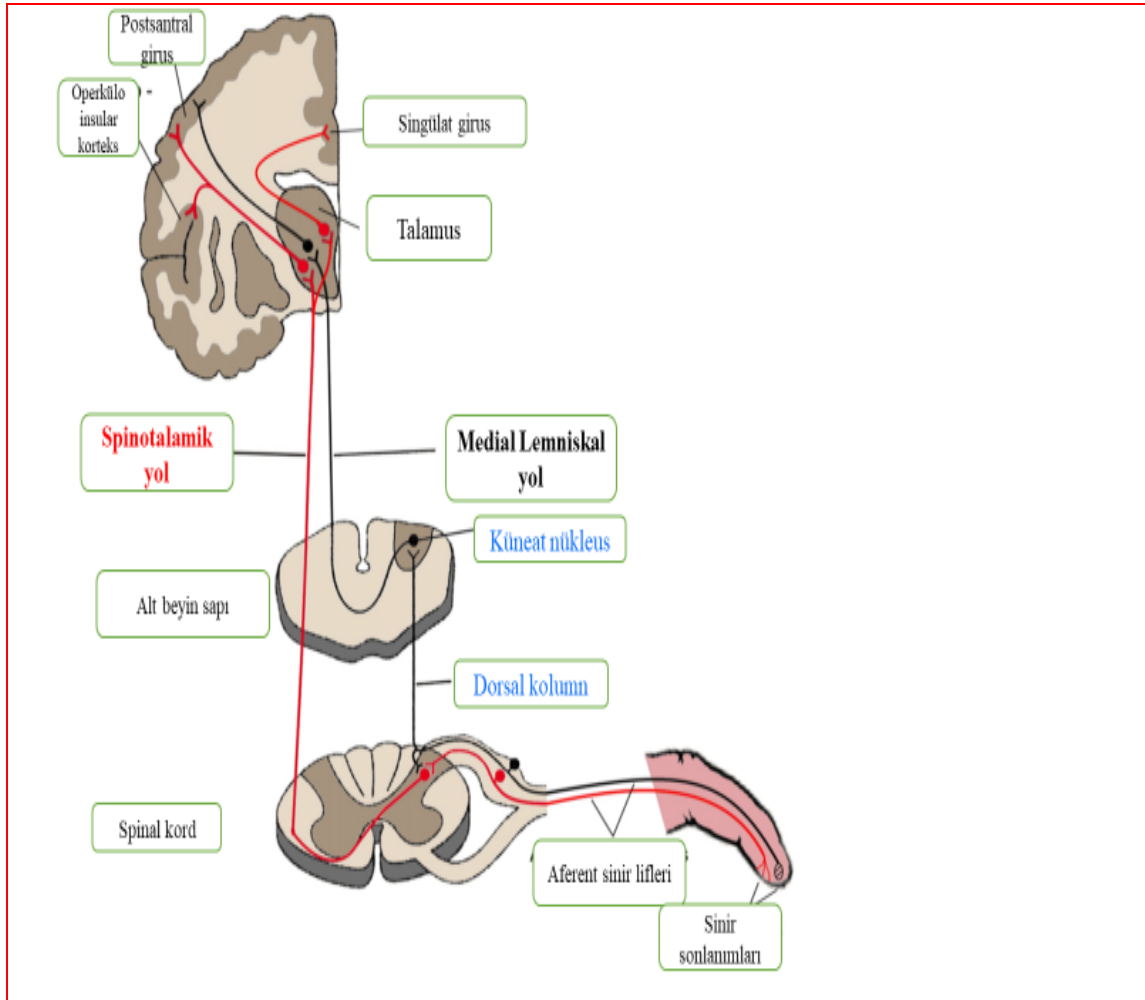
Somatosensoriyel sistem, duyuları algılamamızı sağlayan beş alt gruptan oluşur. Bunlar; mekanosepsiyon, termosepsiyon, nosisepsiyon, propiosepsiyon ve visserosepsiyondur (6). Bu alt gruplar sayesinde deri üzerinden, kas-iskelet sistemi ve iç organlardan gelen duysal bilgiler, bilinçli olarak algılanır. Duysal bilgiler farklı çaplardaki miyelinli aksonlar tarafından iletilirler ve ileti hızları da farklıdır (19).

Buna ek olarak somatosensoriyel getirici lifler, sayısız motor ve otonom refleks yollarında yer alır (20). Somatosensoriyel girdiler; asendan retiküler aktive edici sisteme (ARAS) güçlü uyarıcılar göndererek uyku ve uyanıklığı düzenlerler (6).

Somatosensoriyel sistem, başlıca iki ana bölümden oluşur (20-22) (Şekil 2.1):

1) Dorsal (posterior) kolon-medial lemniskal sistem

Dorsal kolon-lemniskal sistem mekanosepsiyonun (deri üzerindeki lokalizasyonu, vibrasyonu ve dokusunun fark edilmesi) ve propiosepsiyonun (eklem pozisyonu, hareket ve gücün fark edilmesi) iletilmesini sağlar (22). Lemniskal sisteme gelen primer aferent sinir lifleri geniş çaplı ve miyelinli (grup I ve II veya A α ve A β) olup ileti hızları 30-80 m/s'dir (Tablo 2.1). Bunların periferik sonlanımları deri üzerinde, eklem kapsülünde ve kasta bulunan korpusküler sinir sonlanımlarıdır (6). Birinci sıra nöronların aksonları ipsilateral dorsal kolon boyunca ilerleyerek, alt beyin-sapındaki ikinci-sıra dorsal kolon nükleuslarına gelirler. İkinci sıra nöronların aksonları orta hattı geçerek talamusun ventroposterioruna medial lemniskus olarak projekte olurlar (6).



Şekil 2.1. Somatosensoriyel sistem, Medial lemniskal sistem ve spinothalamik sistem (Kaynak 21'den değiştirilerek alınmıştır).

2) Spinothalamik (anterolateral) sistem

Spinothalamik sistem (ekstralemniskal sistem olarak da isimlendirilir); termosepsiyonun (soğuk ve sıcak), nosisepsiyonun (olası doku hasarı ve ağrı) ve visserosepsiyonun iletilmesini sağlar (22).

Spinotalamik sisteme gelen primer aferent sinir lifleri küçük çaplı, ince miyelinli (grup III veya A δ) ileti hızı 2-33m/s, ya da miyelinsiz (grup IV veya C) ileti hızı 0,4-1,8 m/s'dir (6). Periferik sonlanımları, serbest sinir sonlanımları şeklinde olup, deride (süperfisyal epidermisde içerir), kemik, eklem kapsülü, tendon, kas ve viseral organların çoğunluğunda bulunur (Tablo 1). Bu liflerin elektrik sonrası uyarılma eşiği yüksektir ve hemen aktive olmazlar. Küçük çaplı liflerin çoğu 40C derecenin üstündeki sıcaklık ile uyarılırlar (grup IV) veya 45C derecenin üzerindeki ısı ile uyarılırlar (grup III). Küçük aferent lifler lokal anestetiklere oldukça duyarlı olup bloke olurlar (6).

Dorsal kök gangliyonlarında bulunan birinci sıra nöronlarının santral aksonları ipsilateral omurilik içinde kısa bir mesafe ilerleyip, segmental seviyedeki dorsal horna girerek ikinci sıra nöronlar ile sinaps yaparlar. İkinci sıra nöronların bir kısmı lemniskal sistemin geniş aferent liflerinden uyarı alırlar (Şekil 2.1). İkinci sıra nöronların aksonları orta hattı çaprazlayarak geçer ve ventroposterior talamusa spinotalamik trakt olarak projekte olurlar (22).

Tablo 2.1. Somatosensoriyel alt gruplar

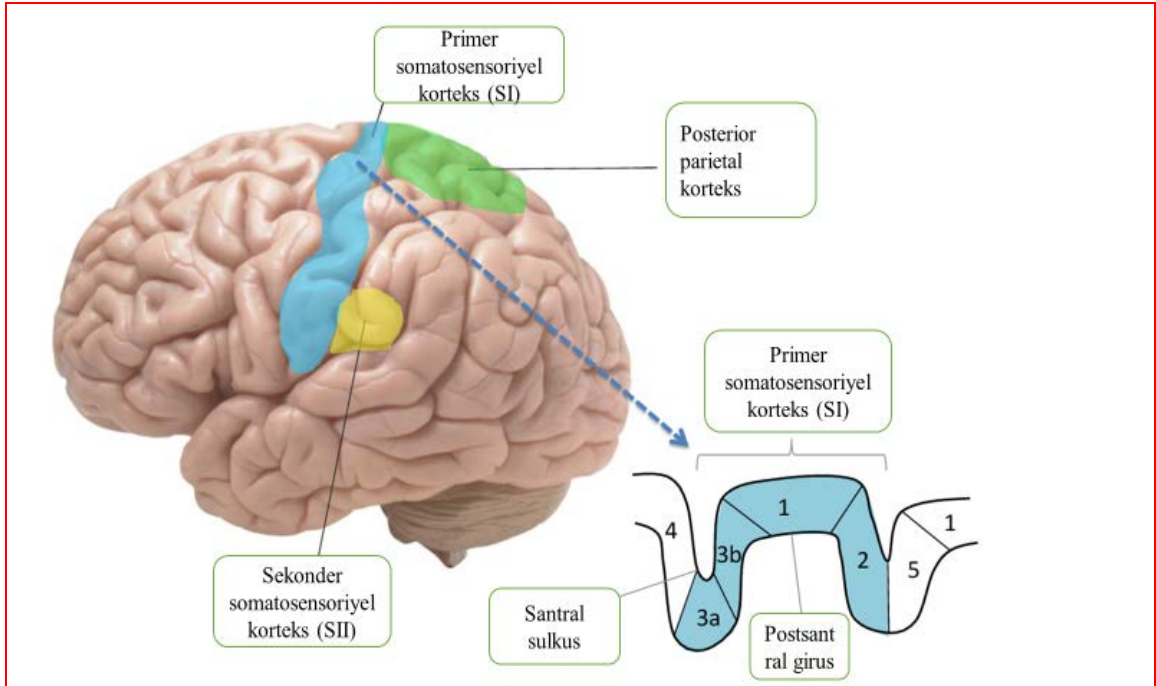
Alt Gruplar	Grup	Deri siniri	Kas siniri	Viseral sinir	SNS yolu	Eksterosepsiyon	İnterosepsiyon
Mekanoresepsiyon	II (AB)	+			DK-ML	+	
Propriyosepsiyon	Ia, Ib, II		+		DK-ML		+
Termoresepsiyon	III (Adelta), IV (C)	+			STT	+	+
Nosisepsiyon	III (Adelta), IV (C)	+	+	+	STT	+	+
Viserosepsiyon	III (Adelta), IV (C)	+		+	STT*		+

I-III farklı çap ve ileti hızındaki miyelinli aksonlar; IV, miyelinsiz aksonlar; DK-ML, dorsal kolon ve medial lemnisküs; STT, spinotalamik yolak. STT*, vagus siniri, viseral aferent uyarıyı beyine iletir, genellikle otonom refleksler ve ağrısız algılamada (Kaynak 21'den değiştirilerek alınmıştır).

2.1.2. Somatosensoriyel talamus ve korteks

Medial lemniskusun lifleri ventroposterior talamusa (VPL) ulaşır, buradan da postsantral girusta bulunan primer somatosensoriyel kortekse projekte olur (Şekil 2.2). Primer somatosensoriyel kortekste: Brodmann'ın 3b ve 1. alanları esas olarak deriden mekonoreseptif uyarıları alır iken, 3a ve 2. alanları proprioseptif uyarıları alır (6,23,24, Resim 2). Dokunma ile bir nesnenin algılanması, basit özelliklerinin belirlenmesi (kenarları, çizgilerinin yönü ve hareketinin belirlenmesi) primer somatosensoriyel kortekste başlar. Nesnenin algılanması pariyetal operkulumda bulunan sekonder somatosensoriyel kortekse (SII) ve insulaya öne doğru devam eder ve bu bölgeler iki yanlı uyarıları alırlar (20). Uyarının lokasyonu arkaya doğru da yayılarak posterior pariyetal kortekste Broadman'ın 5. ve 7. alanlarına doğru devam eder (20).

Spinotalamik projeksiyonların çoğunluğu ventroposterior talamusa (VPL) ulaşır (20). Nosiseptif uyarıyı alan talamik nöronlar SI (primer duysal korteks), SII (sekonder duysal korteks), dorsal insula ve frontal operkuluma projekte olurlar. SII; doğrudan talamustan gelen önemli bir nosiseptif girdi içerirken, taktil uyarıları ise esas olarak SI'den alır.



Şekil 2.2. Primer somatosensoriyel korteks ve Brodmann alanları; 3a, 3b, 1 ve 2'nin anatomik yerleşimleri (Kaynak 25'den değiştirilerek alınmıştır).

2.2. Uyandırılmış Potansiyeller

Uyandırılmış potansiyeller (UP, evoked potentials: EPs), bir duyuşsal uyarana karşı sinir sisteminin (MSS) oluşturduğu elektriksel yanıtlardır (25,26).

Uyandırılmış yanıtların; milisaniyeler (ms) içinde ölçülebilir bir latansı ve tepe amplitüdü olup, bu da nörolojik muayenenin kantitatif uzanımı olan sayısal bir veri sağlar (5,26). Uyandırılmış potansiyellerin avantajları; objektif olması, detaylı nörolojik muayeneden daha duyarlı olması ve anestezi altındaki veya komadaki hastada bile kaydedilebiliyor olmasıdır (5). Uyandırılmış potansiyellerin klinik pratikteki dezavantajları; bulgular nadiren bir hastalığa spesifiktir ve son-organ hasarı varsa (oküler hastalık, periferik nöropati ve sensorinöral işitme kaybı) sonuçlar net olmayabilir (5).

Uyandırılmış potansiyeller; duyuşal sistemdeki subklinik tutulumu (sessiz lezyonları) özellikle de demyelinizasyonla ilişkili santral sinir sisteminin başka bölgelerinde semptom ve/veya bulgular varsa, bunların ortaya konulmasına, hastalık sürecinin patofizyolojisinin aydınlatılmasına ve anatomik dağılımının anlaşılmasına ve hastanın nörolojik durumundaki değışiklikleri takip etmeye yardımcı olur (25).

2.3. Somatosensoriyel Uyandırılmış Potansiyeller

SEP'ler (Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller, Somatosensory evoked potentials; SEP); üst veya alt ekstremitelerde cilt üzerinden elektrik uyarımı ile 20-60 ms içinde dorsal-lemniskal, talamo-kortikal duyuşal sistemde art-arada gelen anatomik nöral jeneratörlerden kaynaklanan sinaptik potansiyeller ve aksiyon potansiyellerinden oluşarak ortaya çıkarlar (5).

SEP incelemesinde kaydedilen potansiyellerden sorumlu olan yapılar, periferik sinir sisteminde kalın miyelinli lifler, MSS'de ise arka kordon-medial lemniskus, talamo-kortikal sistemidir (6,25). Hayvanlardaki dorsal kolonların seçici ablasyonu, SEP yanıtlarını büyük ölçüde zayıflatır veya ortadan kaldırır, bu da omurilikte SEP'in ağırlıklı olarak dorsal kolonlar vasıtasıyla oluştuğunu gösterir (27). Bu nedenle, vibrasyon ve pozisyon hissinin bozulması ile ilişkili dorsal kolon hastalıkları SEP anormallikleri ile ilişkilidir. Tersine dorsal kolonları etkilemeyen omurilik lezyonlarında, karma sinir stimölasyonundan sonra genellikle normal bir SEP yanıtı elde edilir (27).

Dorsal kolon-lemniskal sisteme gelen primer aferent sinir lifleri geniş çaplı ve miyelinli olup, hızlı ileten liflerdir. Bunların periferik sonlanımları deri üzerinde, eklem kapsülünde ve kasta bulunan korpusküler sinir sonlanımlarıdır (6) Bu aferentler elektrik stimölasyonuna en düşük eşiğe sahiptirler ve tercihen bu teknik ile aktive edilirler (6). Bu tip bir uyarın baskın olarak büyük çaplı, hızlı ileten grup Ia kas ve grup II kutanöz afferent lifleri aktive eder. Senkron olarak aktive olan aksonların sayısı fazla olduğundan yanıt nispeten büyük ve kaydedilmesi kolaydır (27). Elektrik uyarısı direk olarak aksonları uyarır, sinir sonlanımlarındaki ileti bozuklukları SEP ile değeriendirilmez (6). Bir sinir basısı olduğü zaman geniş çaplı aferent lifler ilk olarak zedelenir veya bloke olur. SEP anormalliklerinin bulunması somatosensoriyel sistemin

bozulmasının göstergesidir, fakat normal SEP bulgularının olması spinotalamik sistemin normal olduğunu göstermez (20,28).

SEP incelemesinde bir anormalliği en çok gösteren bulgu, lezyon düzeyinden ve bunun rostralinden kaynaklanan potansiyellerin kaybolması veya latanslarının uzamasıdır (25). SEP dalgalarının latansları vücut boyu, ekstremité sıcaklığı, sinir iletim hızları ve hasta yaşı gibi faktörlerden etkilendiğinden, incelemede anormal sonuçlar elde edildiğine karar vermeden önce bulguların bu faktörlere göre düzeltilmesi gerekir (25). Sağ ve sol taraf uyarımı ile elde edilen dalgalar arasında anlamlı latans farkı bulunması tek taraflı lezyonlar için değerli bir SEP bulgusudur.

2.3.1. Uyarım

SEP'ler genellikle seçilen bir sinir üzerindeki deri üstünden verilen bipolar transkütanöz elektrik uyarıları ile oluşur (6,25,26). Monofazik kare-dalga elektrik uyarıları 0,1-0,2 milisaniye (ms) süreli olarak, bipolar stimülatör ile verilir. Uyarım hızı 2-5 Hz olmalıdır (6). Rutin kayıt yaparken; uyarı parametreleri; uyarı şiddeti hissedilebilen fakat tolere edilebilen bir şiddette olmalı, karma sinirlerde ise tekrarlanabilir kas seğirmesi yapabilecek şiddette olmalıdır.

Elektrik verilerek duysal uyarı ile yapılan kayıtlar, averajlama teknikleri kullanılarak ilk defa Dawson tarafından 1947'de yapılmıştır (10,29). Kaydedilmesi ve yorumlanması daha kolay olduğundan karma sinirlerin uyarılması ile gerçekleştirilen SEP incelemeleri standart hale gelmiştir (25,27). Seçici intrafasiküler sinir stimülasyonu ile kas afferent liflerinden (Ia), insan somatosensoriyel korteksine doğrudan projeksiyonu olduğunun kanıtı gösterilmiştir (27). Bununla birlikte, karma bir sinir uyarıldığında, hem grup Ia kas afferentleri hem de kütanöz grup II afferentleri, ortaya çıkan SEP yanıtına katkıda bulunur (27). Bunların en çok uygulananları median ve ulnar sinirlerin el bileğinden, tibial sinirin ayak bileği, peroneal sinirin diz düzeyinden uyarılması ile yapılan SEP incelemeleridir (25,26). Klasik median, ulnar veya tibial sinirlerin uyarımının dışında, cilt üzerindeki dermatomlar veya süperfisiyal sinirlerin uyarımı ile SEP yanıtları elde edilir (6).

2.3.2. Kayıtlama

Kayıt elektrotları standart EEG disk elektrotlarıdır. Deri-elektrot empedansı 5000 Ohm'dan küçük olmalıdır. Klinik olarak en yararlı SEP komponentleri 50 ms ve 100 ms den önce çıktığı için, çoğu klinik durumda analiz zamanı 100 ms'nin altındadır. Optimal yüksek geçişli filtre <3 Hz ve alçak-geçişli filtre >2000 Hz olmalıdır (6). Kortikal UP'ler için toplanan yanıtların sayısı 50-200 arasında olmalıdır (26).

Periferik sinir uyarımından sonra, üst ekstremitelerde (median ve ulnar SEP için), Erb noktasından; brakial pleksusta oluşan birleşik sinir aksiyon potansiyelleri (BSAP), ve alt ekstremitelerde (tibial SEP için) ise dizardı bölgeden (popliteal fossada); oluşan birleşik sinir aksiyon potansiyelleri kaydedilebilir (5,25).

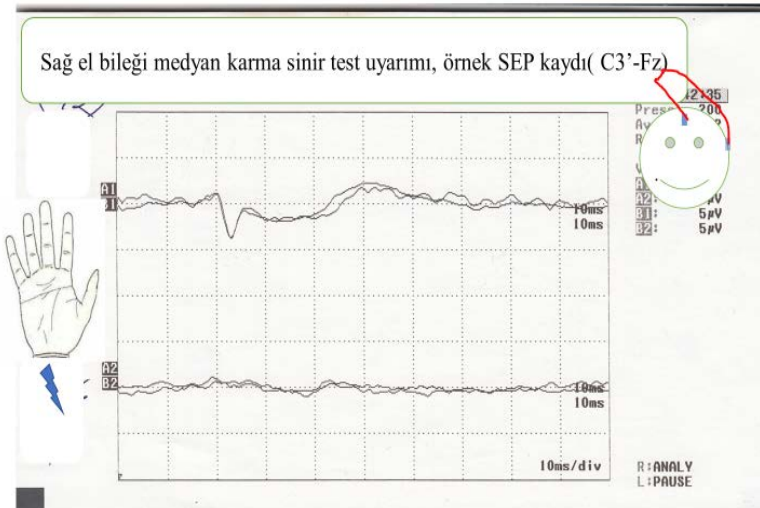
Omurilikte gri madde içindeki karmaşık sinaptik düzenlemelerle oluşan postsinaptik elektriksel aktivite, omurilik üzerinden (median ve ulnar SEP'te servikal, tibial SEP'te lomber düzeyde orta hatta) kaydedilebilen sabit potansiyellere neden olur (5,25). Kayıt elektrotları kafatasının üzerine (karşı parietal bölge veya vertexe) yerleştirilerek kayıt cihazının farklı kanallarına bağlanır (25). Referans elektrotları ise kafatası üzerinde ve/veya dışındaki noktalara yapıştırılır (25).

Karma bir periferik sinire sadece bir uyarı verildiği zaman oluşan yanıt, çok küçük voltaj değerine sahiptir ve elektroensefalografi (EEG) dalgaları şeklinde kaydedilen sürekli beyin aktivitesinin ya da kendilerinden çok daha kuvvetli biyolojik ve çevresel (elektromanyetik) parazitlerin arasında kaybolurlar (26). Bu nedenle SEP incelemesinde uygulanan uyarıyı izleyen belirli bir zaman periyoduna ait sinirsel sinyaller kafa ve omurga üzerine konan elektrotlar ve amplifikatör sistemiyle kaydedilir ve bu şekilde yapılan çok sayıda kayıtlamanın elektronik olarak ortalamaları alınır (averajlanır). Böylece dışarıdan uygulanan sinyale göre zamansal açıdan rasgele nitelik taşıyan EEG dalgaları silinirken, uyarı ile zamansal ilişki içinde olan uyandırılmış potansiyeller kayıt trasesi üzerinde belirginleşir (25,26). Elde edilen potansiyellerin uyarıya olan zamansal uzaklığı (latans ya da gecikme) ve amplitüdü (genlik) değerleri ölçülebilir. Bu değerlerin normal birey gruplarından elde edilenlere oranla belirgin

farklılık göstermesi ya da aynı hastanın sağ ve sol tarafları arasında anlamlı derecede farklı oluşu merkez sinir sisteminde söz konusu uyarıyı taşıyan yollarda iletimin aksadığını gösterebilir (25,26). SEP incelemelerinde kaydedilen dalgalar genellikle, elde edilen potansiyelin defleksiyon yönünü gösteren bir harfin (pozitif: P ve negatif: N) yanına, o dalganın ortaya çıkış sırasını veya normal kişilerdeki ortalama latansını gösteren bir sayının eklenmesi ile isimlendirilir (N1, P1, N2 veya N20, P100 gibi) (25,26).

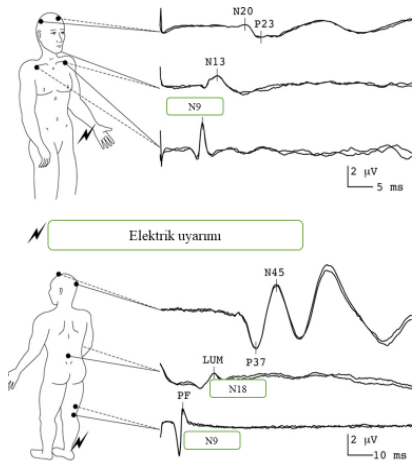
2.3.3 Median sinir SEP

Median sinir SEP kaydı için; el bileğinden karma median sinire elektrik uyarısı verilir. Kafa derisine disk elektrotların yerleşimi 10-20 uluslararası EEG elektrot yerleşimine göre yapılır. Pariyetal saçlı deri elektrotları C3 ve C4 bölgelerinin 2 cm posterioruna yerleştirilir (C3' ve C4') ve Pc (uyarımın kontralateralı), Pi (uyarımın ipsilateralı) belirlenir (6,22). Frontal saçlı deri elektrotu da 10-20 sistemine göre Fz'ye yerleştirilir (6, 26) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Sağlıklı gönüllü katılımcıdan kaydedilen Medyan SEP yanıtı.

Median sinire bilekten submaksimal uyarı verilir. Brakiyal pleksus üzerinden (Erb bölgesi, Erb-Fz potansiyeli, N9), servikal 7. vertebra spinoz çıkıntısı üzerinden (Cv7-Fz, spinal köklerin omuriliğe giriş bölgesi, N11), servikal 2. vertebra spinoz çıkıntısı üzerinden (Cv2-Fz, arka boynuz postsinaptik potansiyeli, N13) ve uyarının karşı tarafındaki saçlı deriden (C3'-Fz, primer somatosensoriyel korteks, N20/P25) kayıtlar alınır (6,25,26, Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Medyan SEP ve Tibial SEP yanıtları (Kaynak 5'ten değiştirilerek alınmıştır)

Saçlı deride kortikal medyan N20 yanıtları, kontralateral el bölgesinden kayıtlanır, bunlar primer somatosensoriyel kortekse (Brodmann'ın 3b alanı) girdiyi yansıtır (5). N20 yanıtı; kontralateral parietal lobun primer somatosensoriyel korteksinden, elin somatotopik representasyonu olan bölgeden orijin alır (8). N20 latansının; primer somatosensoriyel kortekste alan 3b deki piramidal nöronların üzerine sinaps yapan, talamokortikal aksonların aktivasyonu ile oluşan, erken eksitatuvar postsinaptik potansiyelleri yansıttığı düşünülmektedir (5,8).

2.3.4 Tibial sinir SEP

Tibial sinir SEP, ayak bileğinde medial malleolusun posteriyorundan submaksimal uyarı verilerek, dizardı (popliteal fossa, N9), lomber (L3; N18, Sinir kökleri, kauda ekuina) ve torakal (T12; N22: Arka boynuzda post sinaptik potansiyeller)

bölgelerden ve saçlı deri üzerinden (kortikal potansiyeller, Cz-Fz, P37-N45, Primer sensoriyel korteks) kaydedilir (6,25,26, Şekil 2.4).

Saçlı deride kortikal tibial P37 yanıtları, kontralateral verteksten kayıtlanır, bunlar primer somatosensoriyel kortekse (Brodmann'ın 3b alanı) kütanöz girdiyi yansıtır (5).

2.3.5. Genel klinik uygulamalar

Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller santral ve periferik sinir sistemini değerlendirmekte kullanılır (6,25). Bulgular somatosensoriyel yollarda bulunan bir lezyonu ve lezyonun yerini göstermede faydalı olabilir ve prognoz açısından yol gösterici olabilir. Bununla beraber SEP bulguları spesifik bir tanıya götürmez, bulguların normal olması organik bir hastalığı dışlamaz (28).

Omurilik zedelenmesi olan hastalarda SEP'ler lezyonun bütünlüğünü, prognozunu göstermede, takibinde faydalı olabilir (25).

Beyin sapında, diensefalonda veya serebral hemisferlerde lezyonu olan hastalarda, eğer lemniskal yollar etkilendiyse SEP'ler anormal olur. Buna ek olarak, beyin sapı, talamus ve talamo-kapsüler lezyonlarda benzer paternde SEP anormalliği gözlenir (6).

Kortikal ve subkortikal kökenli miyoklonilerin ayırt edilmesinde, ilkinde yüksek amplitüdlü ("dev") kortikal potansiyeller görülmesi nedeniyle SEP incelemesi faydalı olabilir (5,25,30). Dawson miyoklonik epilepsisi olan bir hastasında elektrik uyarısı ile artmış bir EEG yanıtı bulunduğundan beri, SEP'ler kortikal miyoklonusun tanı ve tedavi için yaygın olarak kullanılmaktadır (5,10). SEP'in kortikal potansiyelinin daha sonraki bileşenleri, 10 kattan fazla büyüyebilirler ve kortikal hipereksitabilitayı yansıtır (5). Bu "Dev" potansiyeller; progresif miyoklonik epilepsiler, juvenil miyoklonik epilepsi, post-anoksik miyoklonus (Lance-Adams sendromu), Alzheimer hastalığı, ilerlemiş Creutzfeldt-Jacob hastalığı, metabolik ensefalopatiler, olivopontoserebellar atrofi

(OPCA) ve Rett sendromunda da görülebilirler (5,30). Herediter ataksik sendromu olan bazı olgularda iki yanlı simetrik olan dev SEP'ler görülmektedir (31).

Komada ve diğer yanıtsız durumda olan hastaların elektrofizyolojik monitorizasyonunda SEP'ler kullanılır (32).

2.4. Prepulse Modülasyon

Prepulse modülasyon (PPM); eşik-altı bir ön uyarı ('prepulse') verildiğinde, ortaya çıkacak test yanıtının, inhibe veya fasilite olmasıdır (1,2,33-37). 'Prepulse' uyarı; test uyarıcısından önce verilen eşik-altı bir uyarı olup, genellikle saf somatosensoriyel bilgiyi taşıyan dijital sinirlerden birine uygulanır (1).

Prepulse fasilitasyon (PPF); daha zayıf bir ön uyarı ile test-uyarı yanıtının latansının kısalması ve/veya amplitüdünün büyümesidir (1). Prepulse inhibisyon (PPI) ise daha zayıf bir ön uyarı ile test uyarı yanıtının büyüklüğünün azalmasıdır (1). Prepulse fasilitasyon veya inhibisyonun olması, farklı internöronların ve/veya farklı nörotransmitterlerin bu döngüde yer aldığını düşündürür (1,36,37). Farklı test yanıtı uyarıları (işitsel veya somatosensoriyel elektrik) ve farklı prepulse uyarılar verilerek, prepulse fasilitasyon ve inhibisyonun büyüklüğü ve zamanlaması değişebilir. Bu da her bir prepulse etkisinin farklı bir fizyolojik mekanizması olabileceğini öne sürer (1).

PPM çalışmalarının çoğunluğu göz kırpması refleksi, işitsel-irkilme refleksi (auditory startle reflex -ASR), ile ilgili olup, masseter inhibitör refleksi (MIR), somatosensoriyel-irkilme yanıtı ve trigemino-servikal refleksi (1,2,38-41) ile ilgili çalışmalarda gün geçtikçe artmaktadır.

Göz kırpması refleksi (GKR, blink reflex-BR), genellikle trigeminal sinirin supra-orbital dalının elektriksel stimülasyonu ile (test uyarısı) elde edilir (1). Elektrik uyarısı ile ortaya çıkan GKR'nin, refleks etkisi oluşturmayacak işitsel 'prepulse' uyarılar ile modülasyonunu inceleyen ilk çalışmalardan biri Sanes ve Ison (1979) tarafından yapılmıştır (42). İşitsel 'prepulse' uyarılara benzer şekilde, somatosensoriyel

prepulse uyarının GKR üzerine olan etkisi ile ilgili çalışmalar, R1'in fasilitasyonunu R2'nin inhibisyonunu göstermiştir (1,43,44).

İrkilme refleksinin 'prepulse' modülasyonu, deney hayvanları ve insanlarda davranış fonksiyonunu değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır ve çoğunlukla da orbikülaris oküli kasından alınan yanıtlar ile değerlendirmeler yapılmaktadır (33-35,37,45-47). Deney hayvanlarında irkilme reaksiyonunun 'prepulse' modülasyonu devresi tanımlanmıştır (48-52). Bu devre içinde subpallidal projeksiyonlar; pedunkülopontine tegmental nukleusa (PPTn) ve buradan da kolinerjik nöronlar ile nükleus retikülaris pontis kaudalis'e (nRPC) projekte olurlar. 'Prepulse' inhibisyon; deserebre hayvanlarda (53) korunduğu için, 'prepulse' uyarıları tarafından üretilen girdilerin, subkortikal yollarla 'prepulse' devreye ulaşması gerektiği öne sürülmektedir.

Valls-Solé ve ark.'nın irkilme refleksi ve GKR ile ilgili çalışmasında 'prepulse' uyarılarının; sadece duyuşal yollardaki nöronlar üzerinde değil, sensorimotor entegrasyon özelliklerine sahip bir grup nöron üzerine etki ettiğini öne sürmüşlerdir (1). Bu şartlara uyan muhtemel bir yapı, kaudal pontin veya pontomedüller retiküler formasyon ve daha spesifik olarak nükleus retikülaris pontis kaudalis'in (nRPC) kendisi olup, bu da PPTn'yi resiprokal yollardan aktive edecek (51) ve inhibitör yanıtı başlatacaktır. Böyle bir durumda, prepulse uyarının; aslında inhibe edici etkisi ortaya çıkmadan önce, pontomedüller retiküler formasyonun eşik altı aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (1). Bu tür bir aktivasyonun sonucu, geçici kısa-latanslı fasilitasyon olarak gözlenmiştir (1).

Swerdlow ve arkadaşlarının insan ve sıçanlarda işitsel-uyandırılmış irkilme yanıtları ile ilişkili çalışmalarında, prepulse inhibisyonu; ani uyarı ile ortaya çıkan motor yanıtın baskılanmasından çok, prepulse uyarının koruyucu etkisi olarak düşünülmüşlerdir (54).

Prepulse modülasyon ile ilgili çalışmalar daha çok beyin sapı refleksleri ile ilgili olup, kortikal yanıtların prepulse inhibisyonu ile ilgili çalışmalar daha azdır. Nakagawa ve ark.'nın Magnetoensefalografi (MEG) cihazı ile işitsel uyandırılmış kortikal yanıtları inceledikleri çalışmasında; PPI'nın beyindeki otomatik refleks inhibisyonu ölçmek için

yararlı bir araç olabileceğini öne sürmüşlerdir (17). Bu çalışmada, zayıf bir öncü uyarı ile kortikal yanıtların supresyonunu; sadece yanıtı oluşturan aktivitelerin azalmasını değil, aynı zamanda inhibitör bir prosesi yansıttığını düşünmüşlerdir. Bu nedenle PPI'nu; ortaya çıkacak yanıtın sadece basit veya pasif olarak zayıflamasından daha çok, örneğin refraktör dönemde veya yorgunlukta olduğu gibi; inhibitör bir işlev olup, bunun da bilgi-ilişkili koruyucu mekanizmaları aktive edeceğini öne sürmüşlerdir.

MEG ile yapılan median sinir stimülasyonunu izleyen somatosensoriyel uyandırılmış manyetik alanlar (Somatosensory evoked magnetic fields, SEF'ler), kortikal somatosensoriyel işleme sistemi ile ilişkili çeşitli fizyolojik yönleri araştırmak için kullanılmaktadır (8). Somatosensoriyel uyandırılmış manyetik alanların MEG ile değerlendirildiği çalışmalarda, kortikal yanıtların prepulse inhibisyonu ilgili çalışmalar devam etmektedir (8). Magnetoensefalografi (MEG) ile yapılan çalışmalarda, prepulse stimülasyon ile somatosensoriyel uyandırılmış-manyetik alan kortikal yanıtlarının, inhibisyonu öne sürülmektedir (8,17,18).

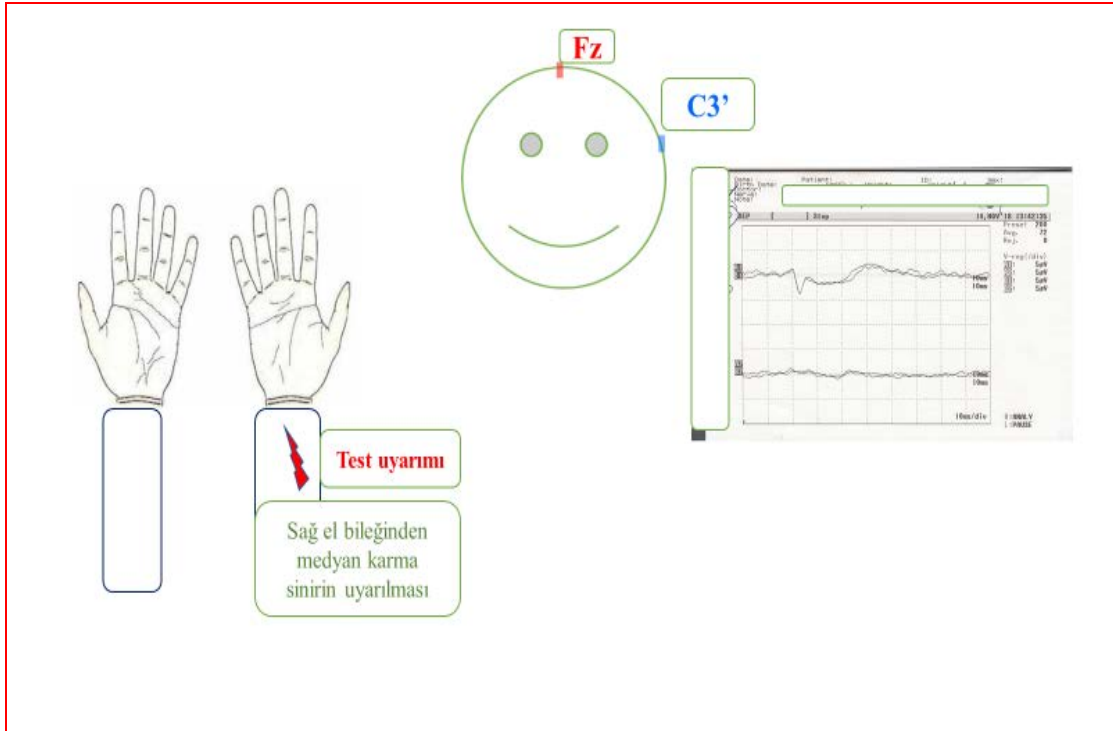


3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma prospektif olarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Elektromiyografi (EMG) laboratuvarında 14 sağlıklı gönüllü kişi (6 kadın, 8 erkek) dahil edilerek yapıldı. Gönüllü kişiler, 20-44 yaş arası olup, bilinen dahili, psikiyatrik ve nörolojik hastalık öyküleri yoktu. Çalışma için etik kurul onayı alındı ve tüm gönüllü kişiler bilgilendirilerek onam formu alındı. Kişilere ait demografik veriler (yaş, cinsiyet, el dominansı, boy ve kilo) kaydedildi ve nörolojik muayeneleri yapıldı.

SEP kayıtları sessiz, az ışıklı bir laboratuvar odasında, kişilerin rahatça uzanılabilceği bir yatakta, sırtüstü yatırılarak yapıldı. Neuropack Sigma MEB-5504 k, Nihon Kohden Medical, (Tokyo, Japonya) cihazı ile yapıldı. On dakika ara ile 2 aşamalı kayıt yapıldı (Medyan karma sinir Test-SEP kayıtları, PPM-SEP kayıtları).

Birinci basamak olarak; medyan karma sinir test-SEP kayıtları; sağ el bileğinden medyan karma sinire cilt üzerinden elektrik uyarısı (süresi: 0,2 ms) şiddeti sağ el baş parmağında hafif bir motor hareket oluşturacak şekilde verildi. Kafa derisine gümüş gümüş-klorür kap disk elektrotlarının yerleşimi 10-20 uluslararası EEG elektrot yerleşimine göre yapılarak parietal skalp elektrotları C3 ve C4 bölgelerinin 2 cm posterioruna yerleştirildi (C3' ve C4') (6,22). Referans elektrodu, frontal skalp elektrotunda 10-20 sistemine göre Fz'ye yerleştirildi (6,22). Toprak elektrodu sağ ön kol iç yüzeyine yerleştirildi. Sağ el bileğinden medyan karma sinire verilen 2 Hz frekansında verilen elektrik uyarının yanıtı, kontralateral santro-parietal bölgeden (C3') kaydedildi (C3'-Fz). Kayıtlar 200 defa averajlanılarak yapıldı ve iki defa tekrarlandı. Filtre ayarları 20 Hz-3 kHz. Analiz zamanı 10ms/div, amplitüd duyarlılığı 5 µV. Elektrot impedansı <5 Ohm olarak ayarlandı. Test-SEP N20 başlangıç latansı, P25 pik latansı ile taban-N20 amplitüdü (taban-tepe) ve N20-P25 tepeden-tepeye (pik to pik) amplitütleri ölçüldü. Birinci aşama 10 dakika içinde bitirildi. 10 dakika aradan sonra ikinci basamağa geçildi (Şekil 3.1).

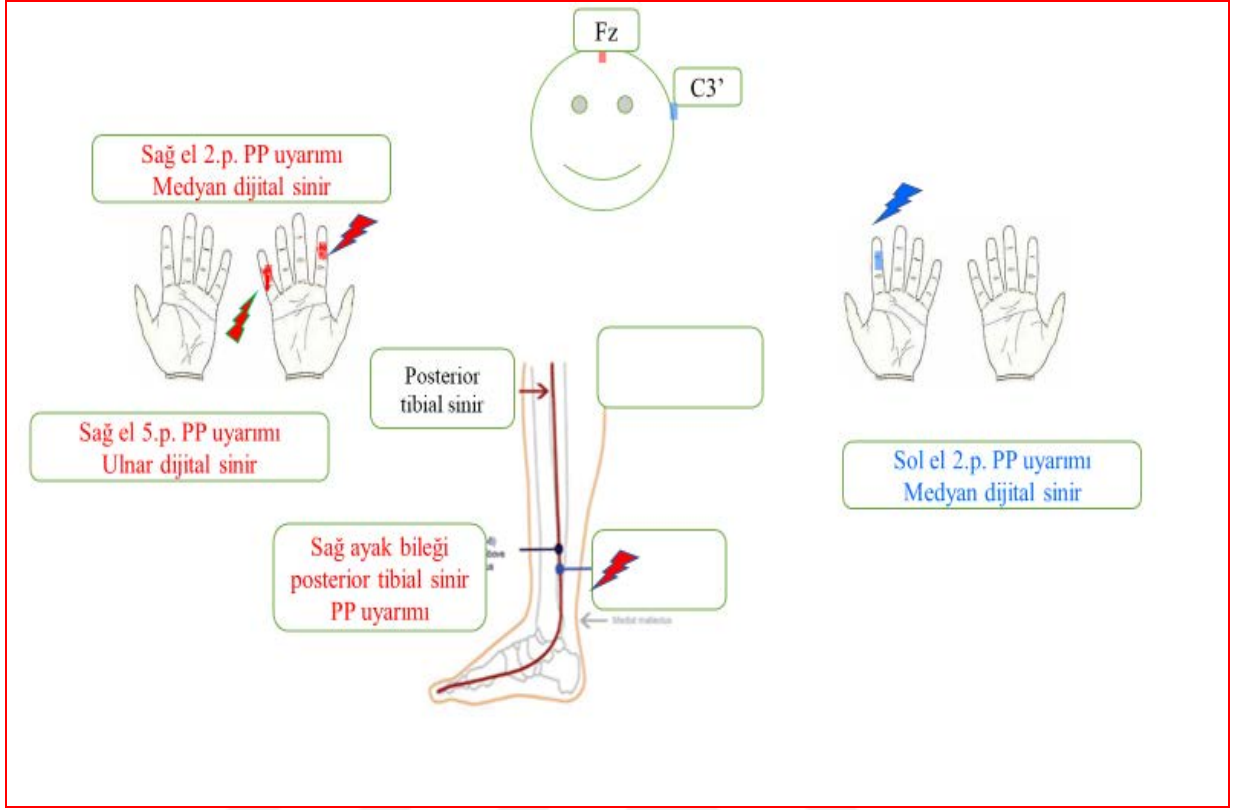


Şekil 3.1. Test uyarımı- sağ el bileği üzerinden medyan karma sinirin uyarımı ile SEP kayıtları C3'-Fz bölgesinden yapıldı.

İkinci basamak olarak; PPM-SEP kayıtları; sağ el bileğinden medyan karma sinire uygulanan test elektrik uyarısından önce farklı bir bölgeye prepulse elektrik uyarımı verilerek yapıldı. Prepulse uyarı için elektrik uyarısı 0.2 ms süreli ve hissetme eşiğinde verildi. Test uyarıcısından önce verilen prepulse uyarılar; değişik uyarı aralıklarıyla (UA) (UA; 10, 20, 30, 40, 100, 150 ve 500 ms) rastgele olarak yapıldı. Her uyarı aralığı 2 dakika idi. Bir uyarı bölgesi çalışıldıktan sonra, beş dakika ara verilerek diğer bölgeye geçildi. Dört farklı bölgeden prepulse uyarı verilirken, bütün kayıtlar sol santro-parietal bölgeden (C3'-Fz) yapıldı. Filtre ayarları, zaman skalası ve duyarlılık SEP kayıtlarında olduğu gibi yapıldı. Her kişi için uyarıyı hissetme eşiği belirlenerek aynı şiddette uyarı verildi. Farklı uyarı aralıklarının, farklı modülasyon etkileri olduğundan bu çalışmada yedi farklı uyarı aralığı kullanıldı (UA; 10, 20, 30, 40, 100 ms, 150 ve 500 ms).

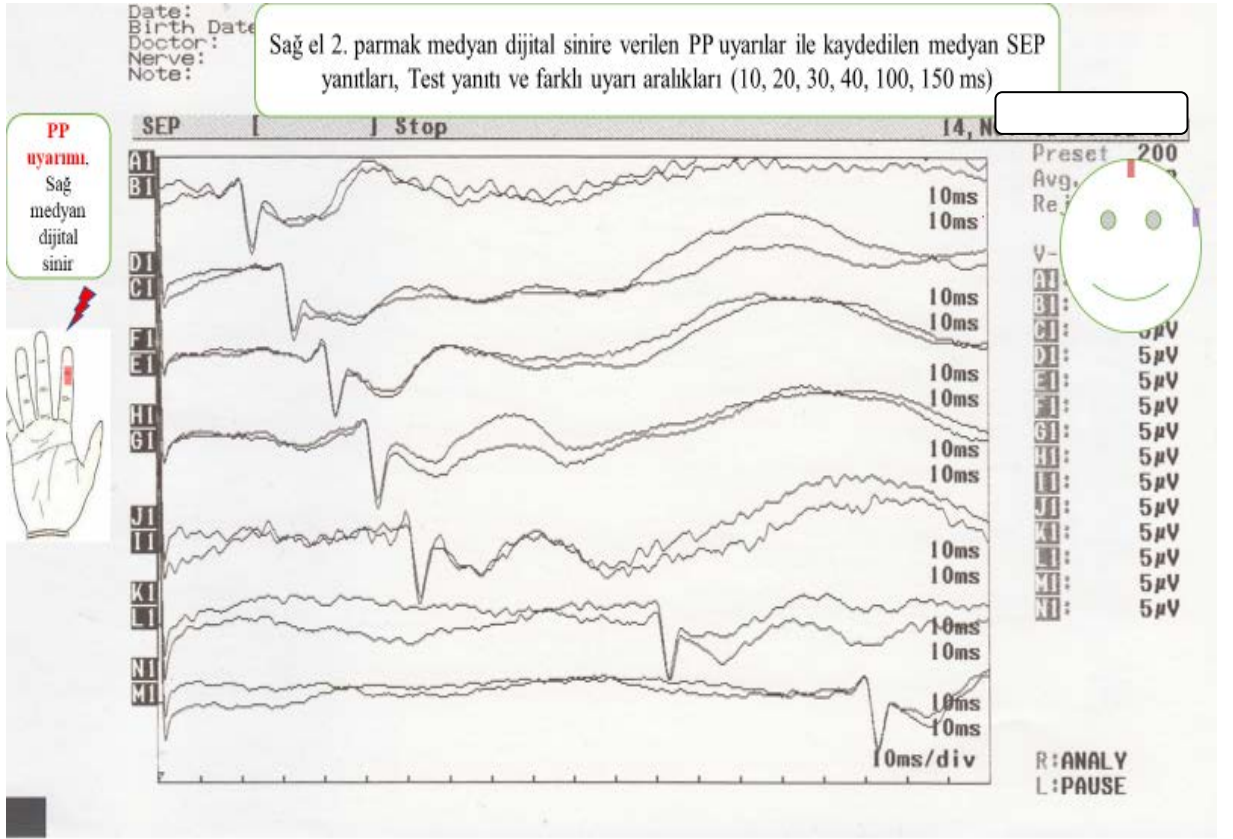
Prepulse uyarım için aşağıdaki bölgeler kullanıldı (Şekil 3.2):

- i. sağ el 2. parmakdan medyan dijital sinir (Sağ 2.p-PPM-SEP)
sağ 2.p-PPM-SEP; N20 ve P25 latansları, N20 ve N20-P25 amplitüdləri
- ii. sağ el 5. parmakdan ulnar dijital sinir (Sağ 5.p-PPM-SEP)
sağ 5.p-PPM-SEP; N20 ve P25 latansları, N20 ve N20-P25 amplitüdləri
- iii. sağ ayak bileğinden karma posterior tibial sinir (Sağ pts-PPM-SEP)
sağ pts-PPM-SEP; N20 ve P25 latansları, N20 ve N20-P25 amplitüdləri
- iv. sol el 2. parmakdan medyan dijital sinir (Sol 2.p-PPM-SEP)
sol 2.p-PPM-SEP; N20 ve P25 latansları, N20 ve N20-P25 amplitüdləri

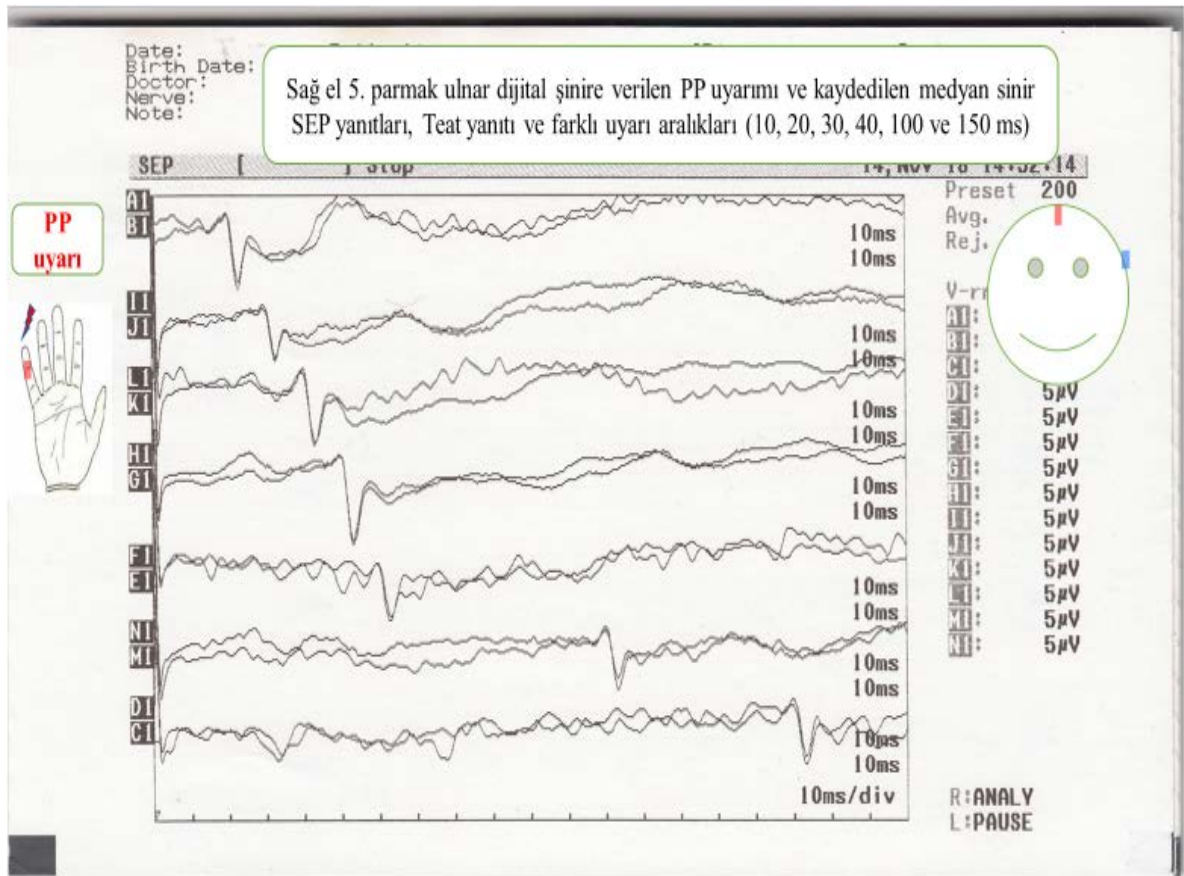


Şekil 3.2. Prepulse uyarım yerlerinin gösterilmesi, SEP kayıtları C3'-Fz bölgesinden yapıldı.

Bu dört farklı yerden verilen prepulse uyarılar ile ortaya çıkan PPM-SEP yanıtları; N20 ve P25 latansları ile taban-N20 ve N20-P25 amplitütleri ölçüldü. Her bir sağlıklı gönüllüden ilk elde edilen test-SEP yanıtları (N20 ve P25 latansları, taban-N20 ve N20-P25 amplitütleri) ile karşılaştırıldı. Test uyarımı ile aynı taraftan verilen PP uyarımları ile, sağlıklı gönüllü katılımcıdan örnek SEP yanıtları Şekil 3.3, 3.4 ve 3.5'te gösterildi.



Şekil 3.3. Sağ el 2. parmak medyan dijital sinire verilen PP uyarımlar ile farklı uyarı aralıklarında kaydedilen medyan-SEP yanıtları.



Şekil 3.4. Sağ el 5. parmak ulnar dijital sinire verilen PP uyarımlar ile farklı uyarı aralıklarında kaydedilen medyan-SEP yanıtları.

4. BULGULAR

Çalışmaya 14 sağlıklı gönüllü birey alındı (6 kadın, 8 erkek). Ortalama yaş $30,1 \pm 7,6$ yıl (yaş aralığı: 20-44 yıl) bulundu.

Sağ üst ekstremitede elde edilen test karma medyan SEP yanıtı değerleri Tablo 4.1’de gösterildi.

Tablo 4.1. Test uyarımı ile elde edilen median SEP yanıtları

SEP parametreleri	Sağlıklı bireyler (N=14)
Uyarı şiddeti, mA	$5,8 \pm 1,4$
N20 başlangıç latans, ms	$18,9 \pm 1,2$
P25 pik latans, ms	$23,9 \pm 2,5$
Taban-n20 amplitüd, μv	$2,1 \pm 0,9$
N20-P25 pik amplitüd, μv	$5,3 \pm 3,1$

Veriler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

i. Sağ el 2. parmak (medyan sinir dijital dalı) hissetme eşiğinde uyarım sonrası elde edilen median SEP yanıtları: (Sağ 2.p-PPM-SEP)

Ortalama prepulse uyarı şiddeti $3.2 \pm 1,1$ mA idi.

Sağ Medyan sinir test uyarı şiddeti; $5,8 \pm 1,5$ mA idi.

Sağ el 2. parmaktan farklı uyarı aralıklarıyla (UA) verilen prepulse uyarılar (Sağ 2.p-PPM-SEP) sonrası elde edilen N20 ve P25 yanıt latansları, test uyarısı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 4.2, Şekil 4.1 A ve B)

Sağ 2.p-PPM-SEP ile farklı uyarı aralıklarıyla ortaya çıkan Taban-N20 amplitüdlere, test-SEP yanıtları ile karşılaştırıldığında, Post-hoc analizlerde 10 ve 30 ms’de anlamlı düşmekteydi ($p=0.002$). 20 ve 40 ms’lerde de düşme olmakla birlikte

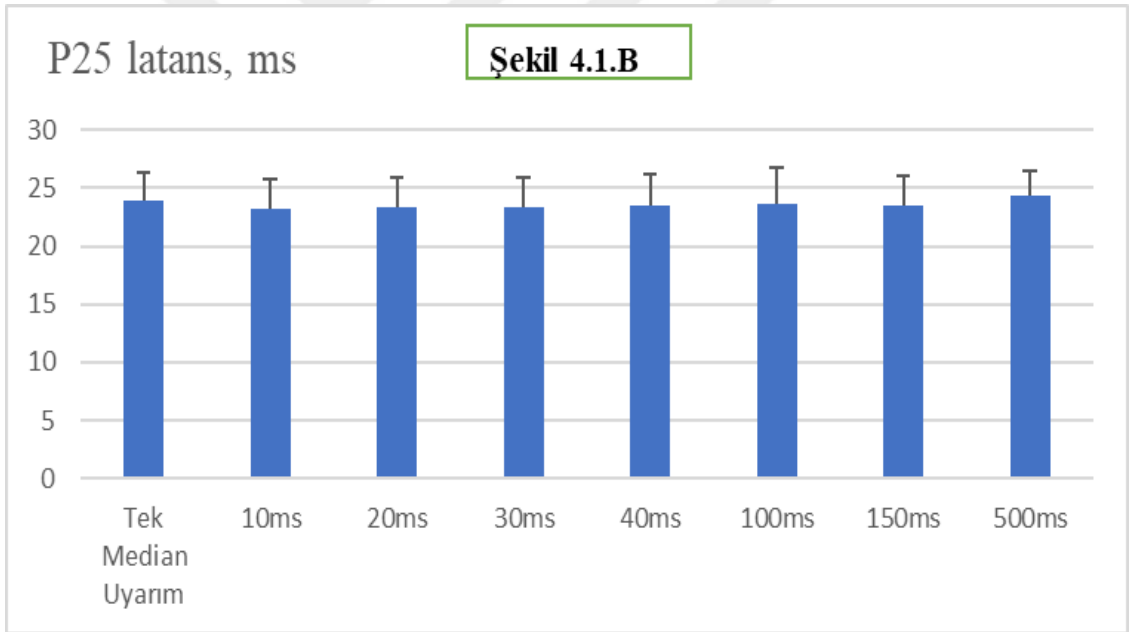
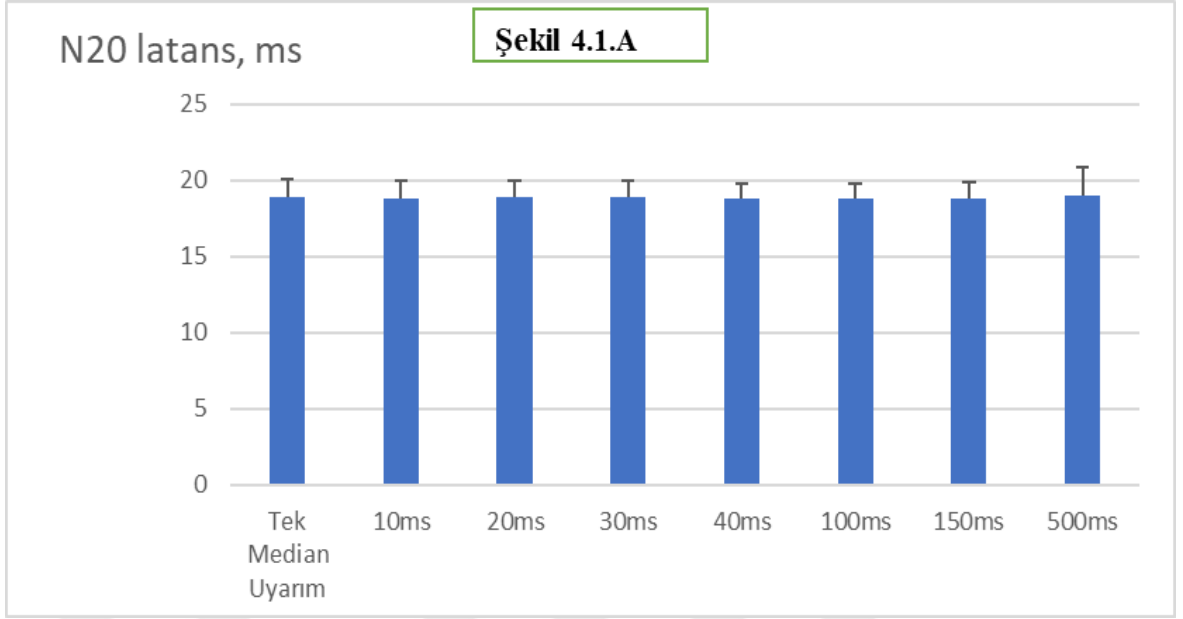
sınırdan anlamlılık saptandı (sırasıyla $p=0,071$ ve $p=0,073$). Diğer uyarı aralıklarında anlamlı değişim gözlenmedi ($p>0,05$). (Tablo 4.2, Şekil 4.2.A).

Sağ 2.p-PPM-SEP ile farklı uyarı aralıklarıyla ortaya çıkan N20-P25 amplitüdlere test uyarısı ile karşılaştırıldığında; Post-hoc analizler ile, tüm uyarı aralıklarında anlamlı düzeyde düşmekteydi (10 ms $p=0.001$, 20ms $p=0.040$, 30ms $p=0.008$, 40ms $p=0.011$, 100ms $p=0.019$, 150ms $p=0.036$, 500ms $p=0.021$, Tablo 4.2, Şekil 4.2.B). N20-P25 amplitüdlerindeki % değişim oranları tüm uyarı aralıklarında benzerdi. Şekil 4.3.A ve B’de her bireydeki taban-N20 ve N20-P25 amplitüdlerinin %PPI (PPM-SEP/test SEP $\times$ 100) oranları gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Sağ el 2. parmağdan farklı uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar sonrası elde edilen karma medyan SEP parametreleri

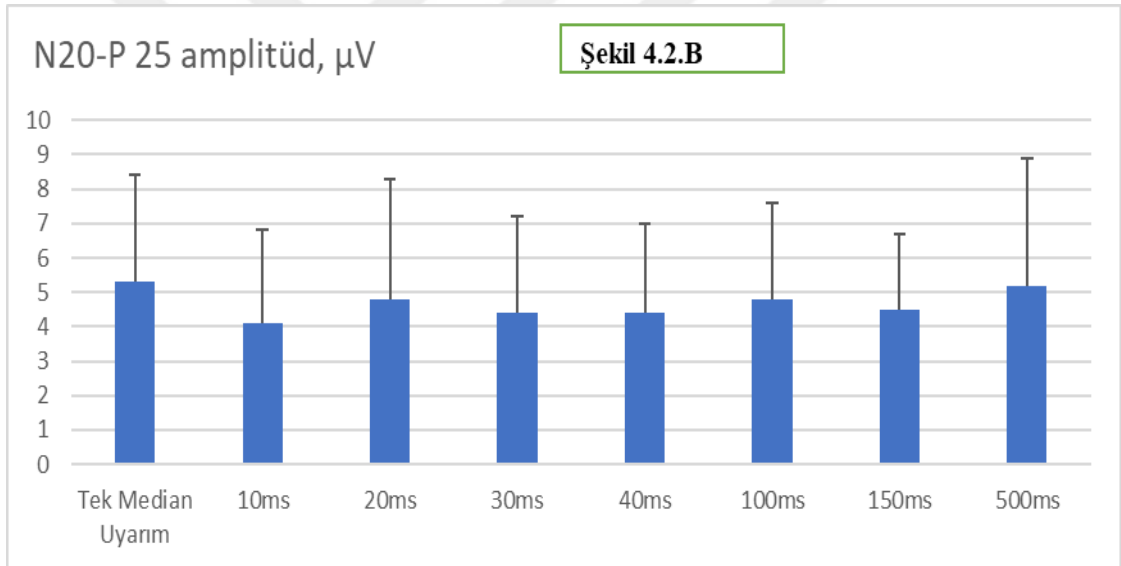
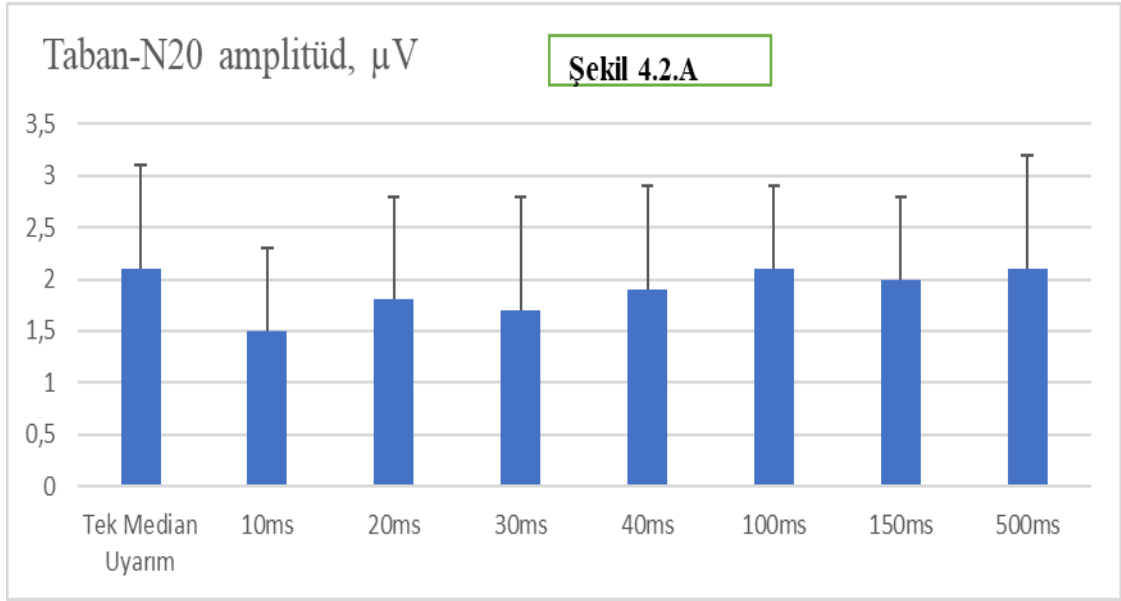
	Test uyarımı	10 ms	20 ms	30 ms	40 ms	100 ms	150 ms	500 ms	p
N20 latans, ms	18,9 $\pm$ 1,2	18,8 $\pm$ 1,2	18,9 $\pm$ 1,1	18,9 $\pm$ 1,1	18,8 $\pm$ 1,0	18,8 $\pm$ 1,0	18,8 $\pm$ 1,1	19,0 $\pm$ 1,9	$p>0,05$
P25 latans, ms	23,9 $\pm$ 2,5	23,2 $\pm$ 2,5	23,4 $\pm$ 2,5	23,4 $\pm$ 2,5	23,5 $\pm$ 2,7	23,7 $\pm$ 3,1	23,5 $\pm$ 2,5	24,3 $\pm$ 2,2	$p>0,05$
T-N20 amp, μV	2,1 $\pm$ 1,0	1,5 $\pm$ 0,8*	1,8 $\pm$ 1,0	1,7 $\pm$ 1,1*	1,9 $\pm$ 1,0	2,1 $\pm$ 0,8	2,0 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 1,1	$p=0,002^*$
N20-P25 amp, μV	5,3 $\pm$ 3,1	4,1 $\pm$ 2,7*	4,8 $\pm$ 3,5*	4,4 $\pm$ 2,8*	4,4 $\pm$ 2,6*	4,8 $\pm$ 2,8*	4,5 $\pm$ 2,2*	5,2 $\pm$ 3,7*	$p<0,05^*$

Veriler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

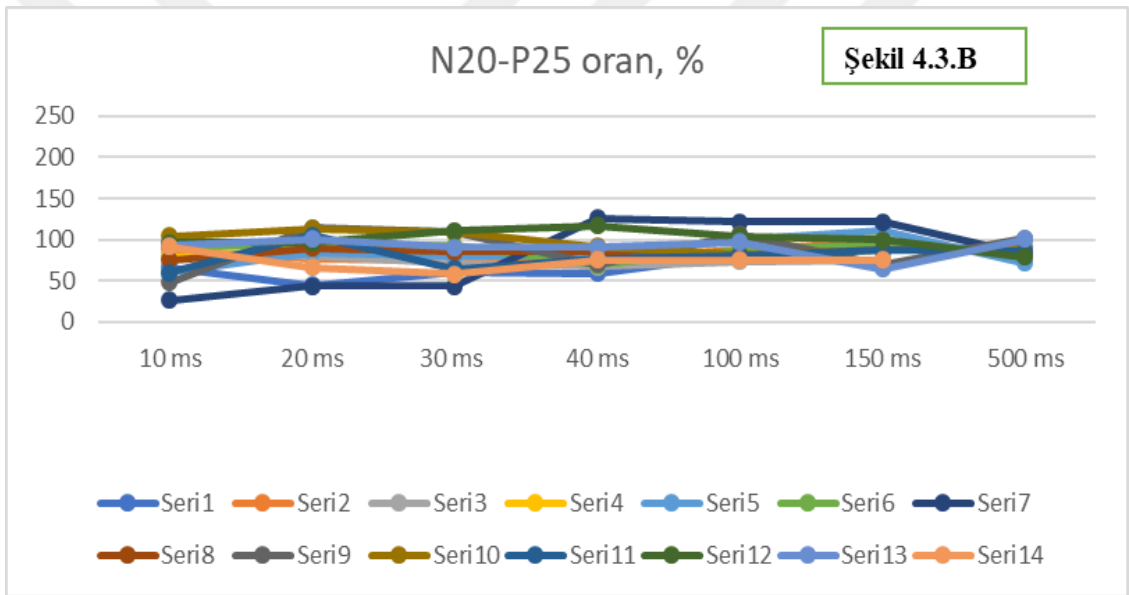
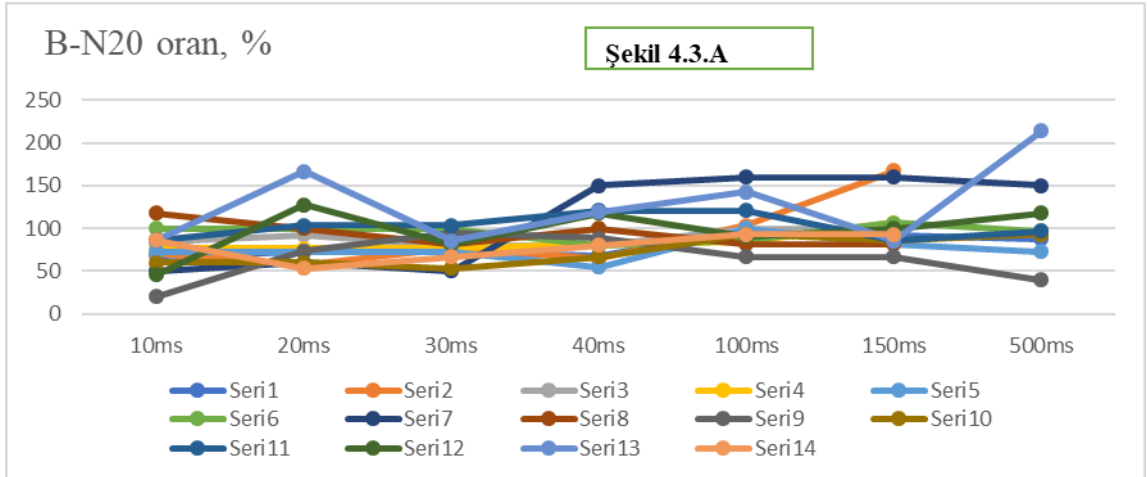


Şekil 4.1.A ve B. Sağ el 2. Parmaktan değişik aralıklarla verilen prepulse uyarılar sonrası N20 (A) ve P25 (B) latans değerlerinin grafiksel gösterimi.

Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir.



Şekil 4.2. A ve B. Sağ el 2. parmaktan farklı aralıklarla verilen prepulse uyarılar ile taban-N20 ve N20-P25 amplitüdlerinin grafiksel gösterimi



Şekil 4.3. A ve B. Çalışmaya katılan 14 kişinin, sağ el 2. parmaktan farklı interstimulus aralıklarla verilen prepulse uyarılar ile ortaya çıkan T-N20 (A) ve N20-P25 amplitüdlerinde %PPI oranları

ii. Sağ el 5. parmak (ulnar sinir dijital dalı) hissetme eşiğinde uyarım sonrası elde edilen median SEP yanıtları: (Sağ 5.p-PPM-SEP)

Sağ el 5. parmak prepulse uyarı şiddeti; $3,1 \pm 1,1$ mA;

Sağ Medyan sinir test uyarı şiddeti; $5,8 \pm 1,5$ mA idi.

Sağ el 5. parmakta farklı uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar ile ortaya çıkan sağ 5.p-PPM-SEP N20 ve P25 yanıt latansları, test uyarısı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$, Tablo 4.3, Şekil 4.4.A ve B).

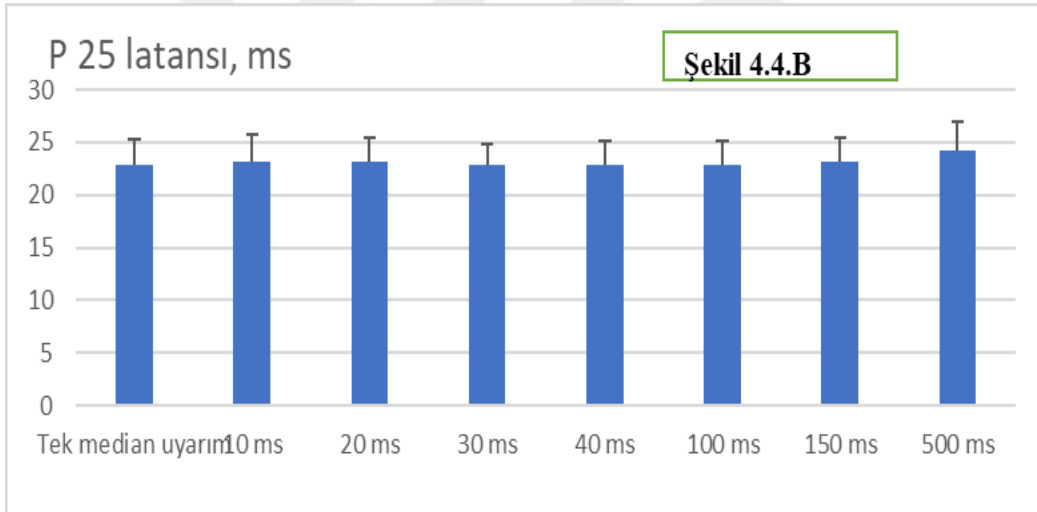
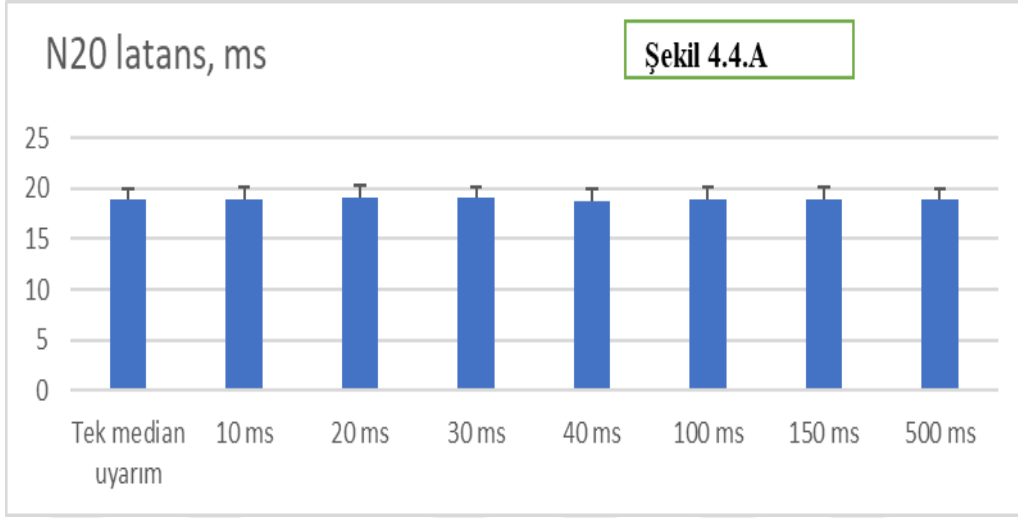
Sağ 5.p-PPPM-SEP ile ortaya çıkan Taban-N20 amplitüdüleri, test uyarısı ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Post-hoc analizler ile bu fark 10 ms’de anlamlı düşmekteydi ($p=0.028$), 30 ms’de ise sınırda anlamlı bulundu ($p=0.050$, Tablo 4.3, Şekil 4.5.A), Diğer uyarı aralıklarında anlamlı değişim gözlenmedi ($p>0.05$).

Sağ 5.p-PPPM-SEP ile ortaya çıkan N20-P25 amplitüdüleri, test uyarımı ile karşılaştırıldığında, post-hoc analizler ile UA 10, 40 ve 100 ms’de anlamlı düşmekteydi (sırası ile $p=0.028$, $p=0.027$ ve $p=0.040$, Tablo 4.4, Şekil 4.5.B), Diğer uyarı aralıklarında anlamlı değişim gözlenmedi ($p>0.05$). (Tablo 4.3, Şekil 4.5.B)

Tablo 4.3. Sağ el 5. parmakta farklı uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar sonrası elde edilen median SEP parametreleri

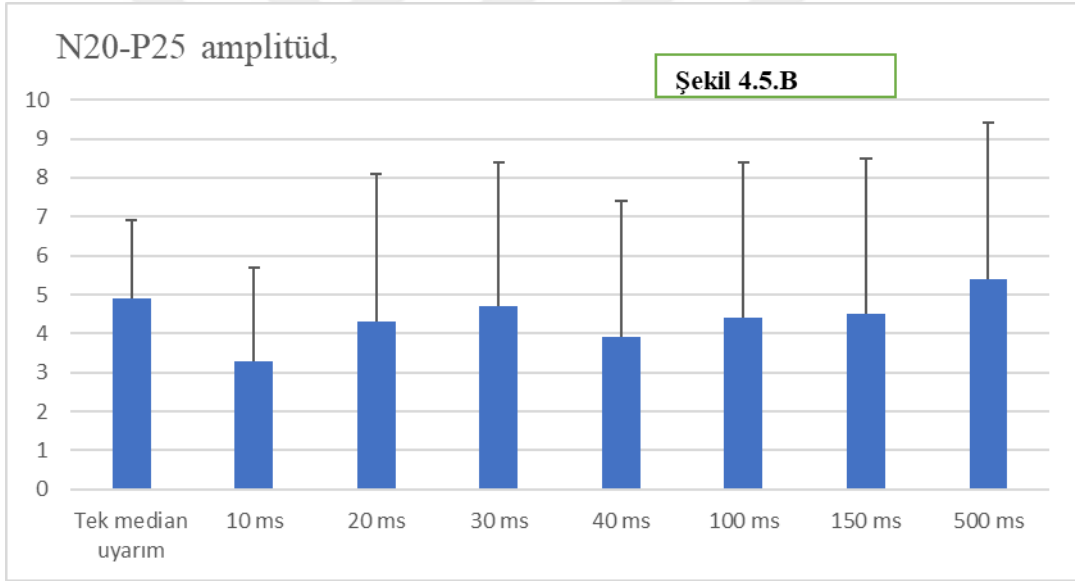
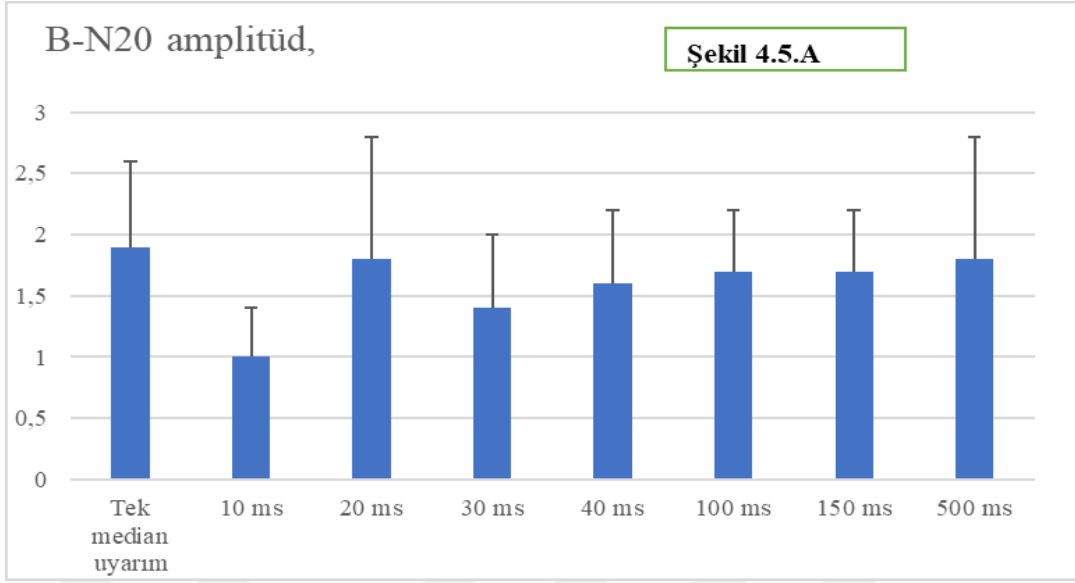
	Test uyarımı	10 ms	20 ms	30 ms	40 ms	100 ms	150 ms	500 ms	p
N20 latans, ms	18,9±1,2	19±1,1	19,1±1,2	19,1±1	18,8±1,2	19±1,1	18,9±1,3	19±1	$p>0,05$
P25 latans, ms	22,9±2,4	23,1±2,6	23,1±2,4	22,9±2	22,8±2,4	22,9±2,3	23,1±2,3	24,3±2,7	$p>0,05$
T-N20 amp, μV	1,9±0,7	1±0,4*	1,8±1	1,4±0,6	1,6±0,6	1,7±0,5	1,7±0,5	1,8±1	$P<0,05^*$
N20-P25 amp, μV	4,9±2	3,3±2,4*	4,3±3,8	4,7±3,7	3,9±3,5*	4,4±4*	4,5±4	5,4±4	$p<0,05^*$

Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir.



Şekil 4.4.A ve B. Sağ el 5. parmaktan değişik uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar sonrası N20 (A) ve P25 (B) latans değerlerinin grafiksel gösterimi.

Veriler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.



Şekil 4.5. A ve B. Sağ el 5. parmağın farklı uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar ile ortaya çıkan N20 (A) ve N20-P25 (B) amplitüdlerinin grafiksel gösterimi.

iii. Sağ ayak bileği -posterior tibial sinirin hissetme eşikinde uyarım sonrası elde edilen median SEP yanıtları: (sağ pts-PPM-SEP)

Sağ ayak bileği -posterior tibial sinir prepulse uyarı şiddeti $4,8 \pm 1,2$ mA;
Median sinir test uyarı şiddeti, $5,8 \pm 1,5$ mA idi.

Sağ ayak bileği -posterior tibial sinire farklı uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar ile ortaya çıkan median SEP N20 ve P25 yanıt latansları, test uyarısı ile elde edilen yanıtlar ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 4.4, Şekil 4.6. A ve B, $p>0.05$).

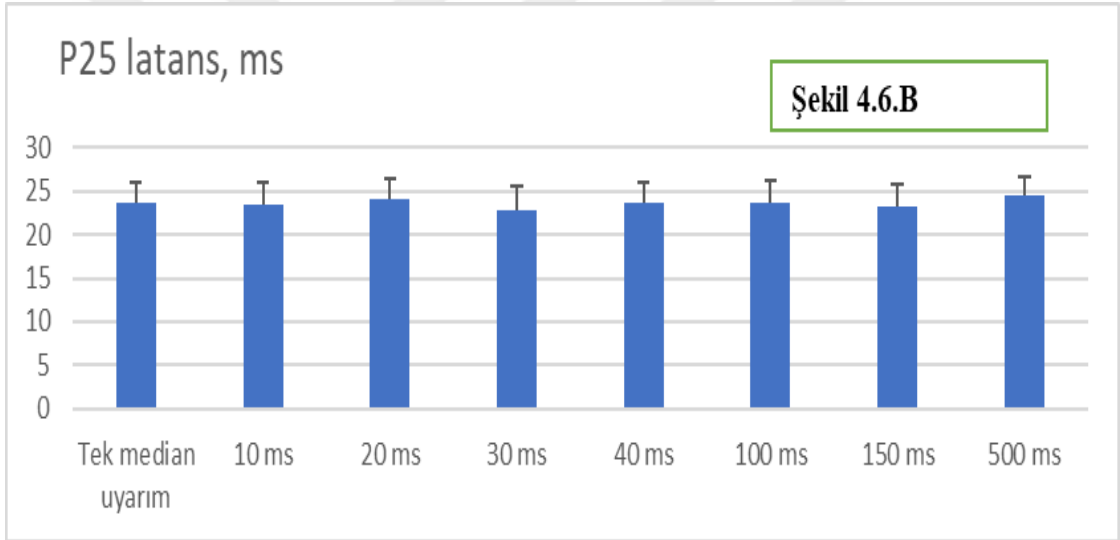
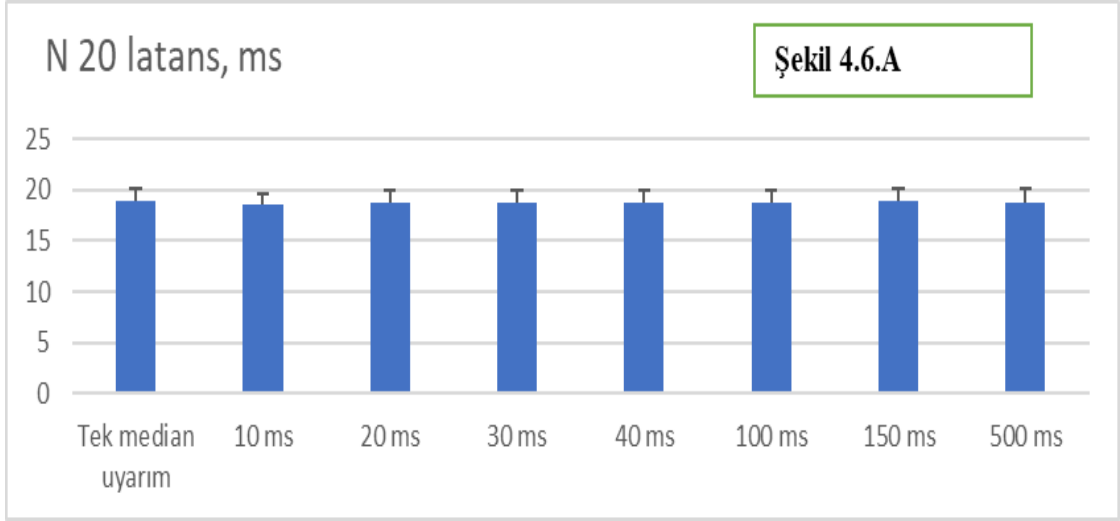
Sağ pts-PPM-SEP ile ortaya çıkan taban- N20 amplitüdleri, test uyarısı ile karşılaştırıldığında, post-hoc analizler sadece UA 10 ms’de sınırda anlamlı düşmekteydi ($p= 0.059$, Tablo 4.4, Şekil 4.7. A). Diğer uyarı aralıklarında anlamlı değişim gözlenmedi,

Sağ pts-PPM-SEP ile ortaya çıkan N20-P25 amplitüdleri, test uyarısı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Post-hoc analizlerde UA; 10, 20, 30, 40 ve 100 ms’de anlamlı düşmekteydi (sırası ile $p=0.002$, $p=0.002$, $p=0.003$, $p=0.025$, $p=0.039$, Tablo 4.4, Şekil 4.7. B). Diğer uyarı aralıklarında anlamlı değişim gözlenmedi.

Tablo 4.4. Sağ ayak bileği -posterior tibial sinire farklı uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar sonrası elde edilen median SEP parametreleri

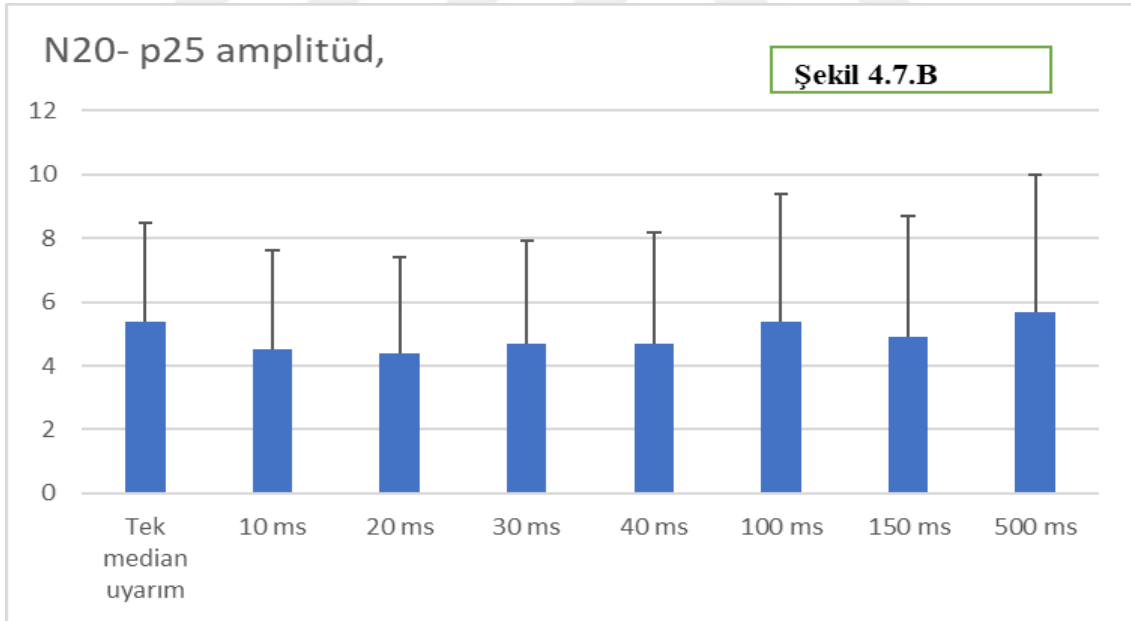
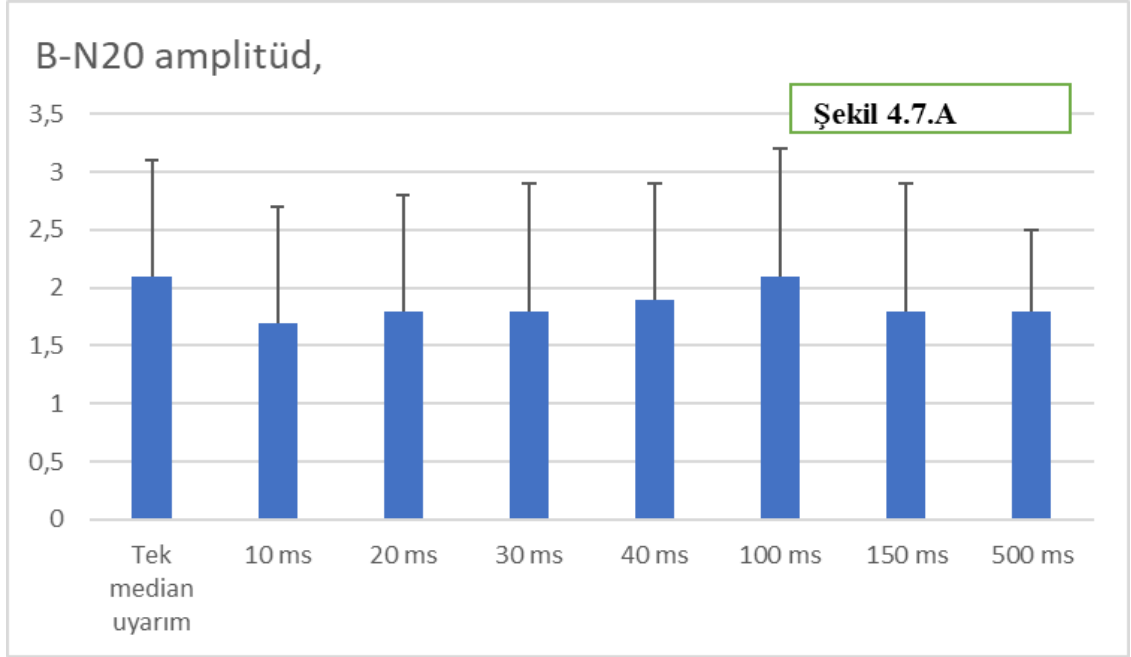
	Test uyarımı	10 ms	20 ms	30 ms	40 ms	100 ms	150 ms	500 ms	p
N20 latans, ms	19±1,2	18,6±1	18,8±1,1	18,7±1,2	18,8±1,1	18,8±1,2	19±1,1	18,8±1,4	$p>0,05$
P25 latans, ms	23,6±2,4	23,4±2,5	24±2,5	22,9±2,7	23,6±2,5	23,6±2,7	23,2±2,5	24,4±2,2	$p>0,05$
T-N20 amp, μV	2,1±1	1,7±1	1,8±1	1,8±1	1,9±1	2,1±1,1	1,8±1,1	1,8±0,7	$p>0,05$
N20-P25 amp, μV	5,4±3,1	4,5±3,1*	4,4±3*	4,7±3,2*	4,7±3,5*	4,5±2,5*	4,9±3,8	5,7±4,3	$P<0,05^*$

Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir.



Şekil 4.6. A ve B. Sağ ayak bileği posterior tibial sinire değişik aralıklarla verilen prepulse uyarılar sonrası N20 (A) ve P25 (B) latans değerlerinin grafiksel gösterimi.

Veriler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.



Şekil 4.7. A ve B. Sağ ayak bileği posterior tibial sinire değişik aralıklarla verilen prepulse uyarılar ile taban -N20 ve N20-P25 amplitüdlerinin grafiksel gösterimi

Veriler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.

iv. Sol el 2. parmak (medyan sinir dijital dalı) hissetme eşiğinde uyarım sonrası elde edilen karma medyan SEP yanıtları: (sol 2.p-PPM-SEP)

Sol el 2. parmak prepulse uyarı şiddeti, $3,1 \pm 1,2$ mA;
karma medyan sinir test uyarı şiddeti, $5,8 \pm 1,5$ mA idi.

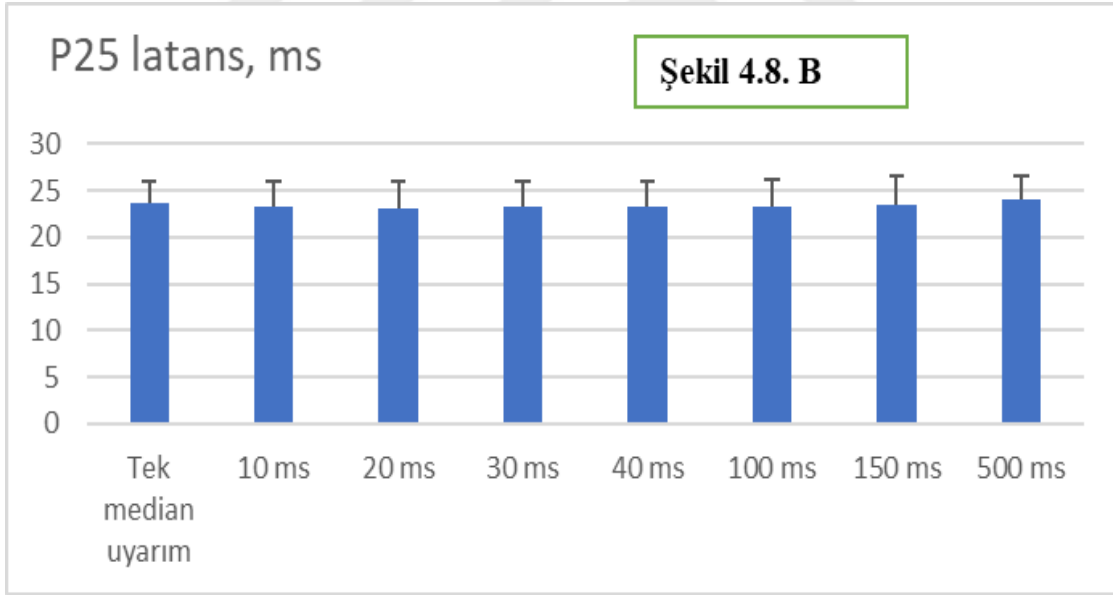
Sol el 2. parmaktan farklı uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar ile ortaya çıkan N20 ve P25 yanıtlarının latansları, test uyarısı ile karşılaştırıldığında, sadece N20 latansı 500 ms'de anlamlı kısalıyordu ($p=0.021$). (Tablo 4.5, Şekil 4.8.A ve B). Diğer uyarı aralıklarında anlamlı fark yoktu.

Sol el 2.p-PPM-SEP taban-N20 ve N20-P25 amplitüdları, test uyarısı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 4.5, Şekil 4.9. A ve B).

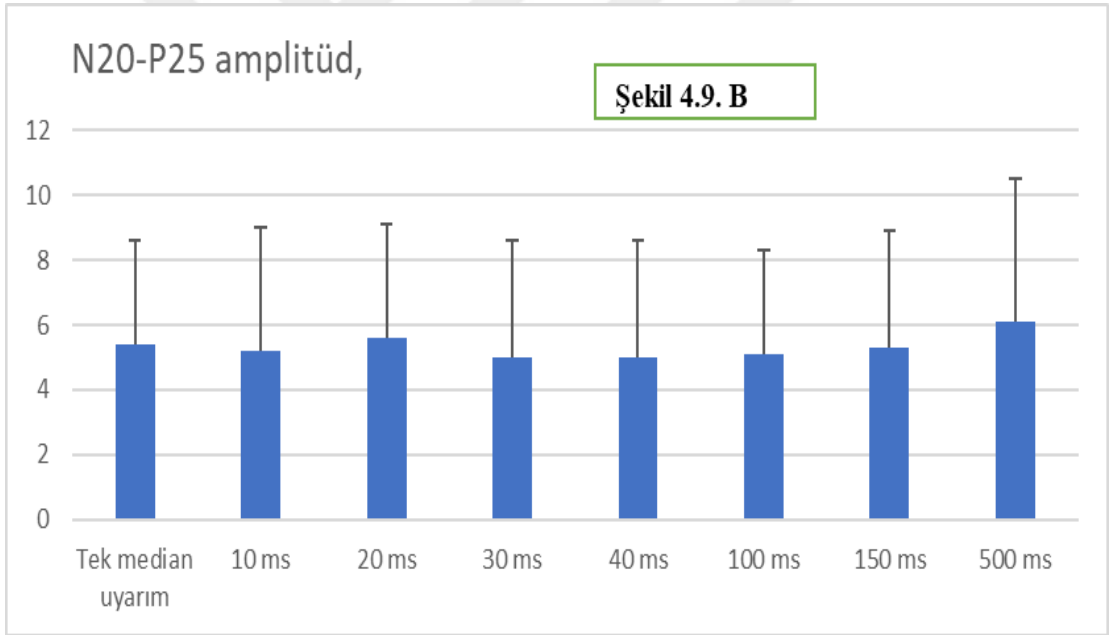
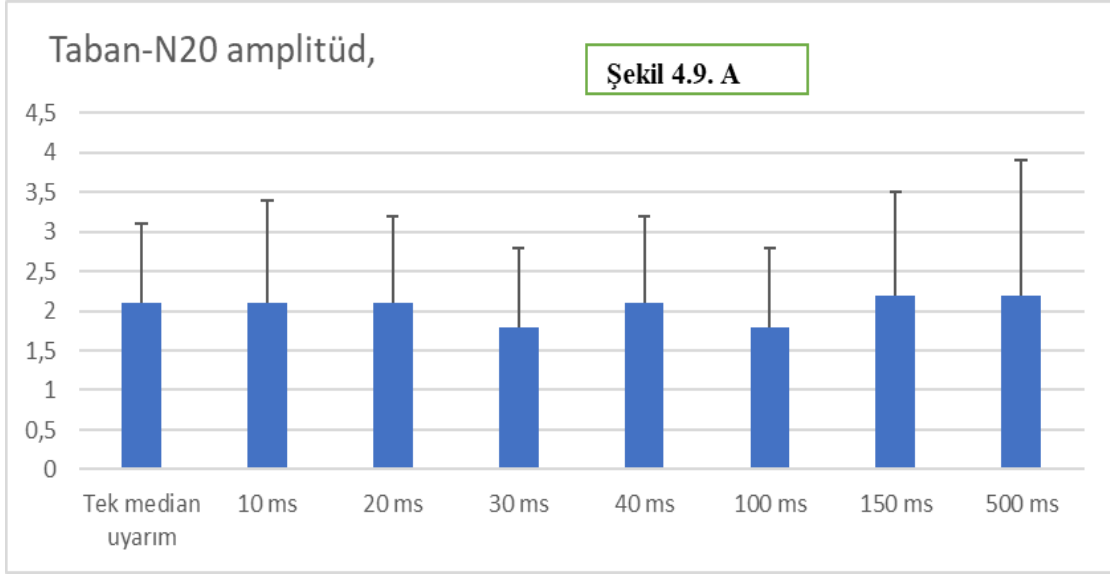
Tablo 4.5. Sol el 2. parmaktan farklı uyarı aralıklarıyla verilen prepulse uyarılar sonrası elde edilen median SEP parametreleri

	Test uyarımı	10 ms	20 ms	30 ms	40 ms	100 ms	150 ms	500 ms	p
N20 latans, ms	$19 \pm 1,2$	$18,9 \pm 1,2$	$18,7 \pm 1,1$	$18,8 \pm 1,1$	$18,7 \pm 1,2$	$18,6 \pm 1$	$18,8 \pm 1$	$18,5 \pm 1,0^*$	$p=0.021$ *
P25 latans, ms	$23,6 \pm 2,4$	$23,3 \pm 2,7$	$23,1 \pm 2,8$	$23,2 \pm 2,7$	$23,2 \pm 2,7$	$23,2 \pm 2,9$	$23,5 \pm 3,1$	$24 \pm 2,6$	$p>0,05$
T-N20 amp, μV	$2,1 \pm 1,0$	$2,1 \pm 1,3$	$2,1 \pm 1,1$	$1,8 \pm 1,0$	$2,1 \pm 1,1$	$1,8 \pm 1$	$2,2 \pm 1,3$	$2,2 \pm 1,7$	$p>0,05$
N20-P25 amp, μV	$5,4 \pm 3,2$	$5,2 \pm 3,8$	$5,6 \pm 3,5$	$5,0 \pm 3,6$	$5,0 \pm 3,6$	$5,1 \pm 3,2$	$5,3 \pm 3,6$	$6,1 \pm 4,4$	$p>0,05$

Veriler ortalama $\pm$ SD olarak verilmiştir.



Şekil 4.8. A ve B. Sol el 2. parmağtan verilen prepulse uyarılar sonrası N20 (A) ve P25 (B) latans değerlerinin grafiksel gösterimi



Şekil 4.9. A ve B. Sol el 2. parmağtan verilen prepulse uyarılar sonrası Taban-N20 (A) ve N20-P25 (B) latans değerlerinin grafiksel gösterimi

Elde ettiğimiz bulguları özetlersek;

- i. **Sağ 2.p-PPM-SEP'te;** N20 ve P25 latanslarında anlamlı değişiklik gözlenmezken, N20 amplitüdü 10 ve 30 ms uyarı aralıklarında anlamlı düşmekteydi. N20-P25 amplitüdü bütün uyarı aralıklarında anlamlı düşmekteydi.
- ii. **Sağ 5.p-PPM-SEP'te;** N20 ve P25 latanslarında anlamlı değişiklik gözlenmezken, N20 amplitüdü 10 ms uyarı aralığında anlamlı düşmekteydi. N20-P25 amplitüdü 10, 40 ve 100 ms uyarı aralıklarında anlamlı düşmekteydi.
- iii. **Sağ pts-PPM-SEP'te;** N20 ve P25 latanslarında, ve N20 amplitüdünde anlamlı değişiklik gözlenmedi. N20-P25 amplitüdü 10, 20, 30, 40 ve 100 ms uyarı aralıklarında anlamlı düşmekteydi.
- iv. **Sol 2.p-PPM-SEP'te;** N20 latansları sadece 500 ms'de anlamlı düşmekteydi. P25 latanslarında, ve N20 ve N20-P25 amplitüdlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi.

5. TARTIŞMA

Primer duysal kortekste median-SEP yanıtlarının duysal eşik şiddetinde uyarılar ile modülasyonunu araştırdığımız bu çalışmada ulaştığımız en önemli sonuçlar şunlardır:

- i. Median ve ulnar sinir dijital dallarına ve posteriyor tibial sinire uygulanan düşük şiddetteki ön uyarılar, median SEP yanıtı oluşturan uyarı ile aynı tarafa uygulandıklarında ve bu uyarıdan 10, 40 ve 100 ms önce verildiğinde N20-P25 yanıt amplitüdlerinde düşmeye neden oldu. Benzer şekilde median ve ulnar sinir dijital dallarının uyarımı 10 ms önce verildiğinde taban-N20 amplitüdü de düştü.
- ii. Karşı taraf median sinir dijital dalının düşük şiddette ön uyarımı, median sinir SEP yanıtı oluşturan uyarıdan 500 ms önce uygulandığında N20 yanıtının latansının kısılmasına neden oldu. Amplitüdlerde anlamlı bir fark gözlenmedi.

Çalışmaya başlarken hipotezimiz, somatosensoriyel yapılar üzerindeki ön uyarın aracılı modülasyonu (prepulse modülasyonu) incelemektir. Daha önce de bahsettiğimiz üzere nörofizyolojide prepulse modülasyon (PPM); eşik-altı bir ön uyarın (prepulse) verildiğinde, ortaya çıkacak test yanıtının anlamlı şekilde azalması (prepulse inhibisyon, PPI) ya da artması (prepulse fasiliteasyon, PPF) olarak bilinmektedir (2). “Prepulse uyarı” tanım olarak; düşük şiddette bir uyarı olup, bu uyarı kaydedilebilir bir yanıt oluşturmazken, kendisinden sonra gelen eşik-üstü uyarımın yanıtında anlamlı değişikliğe neden olabilecek bir uyarıdır (4). Düşük şiddette ön uyarılar genel uyanıklığı artırarak, arkasından gelen yeni bir uyarının zarar verici etkilerinden korumak için, inhibitör bir süreci tetikleyebilmektedir (37). Graham’da, ön uyarının oluşturduğu değişimlerin etkilenmemesi için sonraki uyarıların baskılandığını yazmıştır (35).

PPM, 1960'larda önce deneysel hayvan modellerinde araştırılmış ve bu çalışmalarda zayıf bir öncü uyarı ile irkilme refleksi yanıtlarının inhibisyonu ya da fasilitasyonu gösterilmiştir (55-58). Sonra Graham 1975' de sağlıklı insanlarda ilk defa işitsel ön uyarılar ile irkilme reaksiyonunun (orbikularis okuli kasından alınan yanıtların) değiştirilebildiğini göstermiştir (35). Sanes ve Ison ise 1979'da elektriksel-GKR'nin işitsel ön uyarılar sonrası modülasyonunu çalışmış ve GKR'nin R2 komponentinin prepulse inhibisyonunu göstermiştir (42). Günümüze kadar PPM, diğer beyin sapı refleks yanıtlarında da araştırılmış (1,2,38-41), en çok irkilme refleksi ve GKR'de çalışılmıştır.

PPM çalışmalarında, çoğunlukla ön uyarımın etkilerinin inhibitör olduğu, fakat fasilitasyon etkisinin daha kısa aralıklarda ve özellikle GKR R1 yanıtları üzerine görülebildiği bildirilmiştir (4). İrkilme refleksinin ön uyarı sonrası modülasyonu; deneysel hayvan modellerinde ve insanlarda davranışın fonksiyonel değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir, (1,33-35,37,45-48). İnsanlarda hastalık durumlarında PPI en çok şizofreni hastalarında araştırılmıştır (3). Buna ek olarak bazal gangliyanın etkilendiği hastalıklarda (Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve bazı distonilerde) PPI'nin kaybolduğu gözlenmiştir (4). Ancak PPI'nin oluşmaması herhangi bir hastalığa özgü değildir (3).

'Prepulse' modülasyonu oluşturan ve düzenleyen nöral devreler için öne sürülen hipotez hayvanlarda irkilme refleksi ve göz kırpmaya refleksleri modellerinden elde edilmiştir (59-62). Somatosensoriyel ya da işitsel ön uyarılar, beyin sapı retiküler formasyonuna ulaşır. Bu bölgeye gelen uyarılar, bazı beyin sapı devrelerine ve daha üst yapılara dağıtılmadan önce farklı tiplerdeki duysal girdilere yanıt verebilen internöronların içinde bulunduğu ortak nöral yapılardan geçerler (59-62). Bu polisensoriyel internöronlar çeşitli modalitelerdeki duysal girdiler için bir aktarım istasyonudur (59). Bu bölgenin çıktıları, direk olarak fasiyal motor nöronlara ve eş zamanlı olarak da nükleus retikularis pontis kaudalis (nRPC) projekte olurlar. Nükleus retikularis pontis kaudalisteki (nRPC) nöronlar modaliteye spesifik değildir ve hem işitsel hem de somatosensoriyel afarent girdilere yanıt verebilir (1). Burada beyin sapı retiküler formasyonu içinde polisaptik bir inhibisyon devresi olduğu düşünülmektedir. Nükleus retikularis pontis kaudalis (nRPC)'den giden uyarıların Pedinkülopontine

tegmental çekirdeği (PPTn) aktive edebileceği (51) ve PPTn'den çıkan uyarıların doğrudan ya da nRPC'ye geri gelerek inhibitör yanıtı başlatabileceğini bildirmişlerdir. Pedunkulopontin çekirdek, 'prepulse devresinin jeneratörü' olarak kabul edilmektedir. Jeneratör devre de sürekli kontrol altındadır. Prefrontal korteks, dopamin sistemleriyle ilişkili özellikle de nükleus akkumbens, mesial temporal lob bölgeleri, limbik korteks, striatum, ventral pallidum ve talamusun PPI'nin düzenlenmesinde rol almakta olduğu ileri sürülmüştür (3).

Nörofizyolojide uzun yıllardır kullanılan PPM sadece reflekslere ve beyin sapı ile ilişkili devrelere mi özgüdür? Acaba PPM döngüsünün korteksi baskılaması mümkün müdür? Bu soruyu cevaplamak için daha önce magnetoensefalografi yöntemi kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Magnetoensefalografi ile işitsel uyandırılmış-kortikal cevapların, irkilme reflekslerinin PPI'na benzer bir şekilde bir prepulse uyarı ile inhibe edildiği bildirilmiş ve PPI döngüsünün işitsel korteksin içinde olabileceği görüşü öne sürülmüştür (63-65). Bunları takiben bilekten median karma sinirin uyarımı ile duysal korteks üzerinden median SEF yanıtlarının (magnetoensefalografi kayıtları) yapılan PPM çalışmalarında; sekonder duysal korteks üzerinde PPI gösterilmiş ve buradaki 'prepulse' devresinin de korteksin içinde olduğu düşünülmüştür (17,18,66,). Wühle ve arkadaşları somatosensoriyel kortikal yanıtları MEG ile araştırdıkları çalışmalarında, zayıf hissetme eşiğine yakın ön taktil uyarıların, 300 ms uyarı aralığında, sekonder somatosensoriyel kortekste inhibisyon yaptığını göstermişlerdir (18,66). Fakat bu etki primer somatosensoriyel kortekste gözlenmemiştir. Bu çalışmalarda uyarı aralıkları 150 ms, 300 ms ve 450 ms olarak uzun tutulmuştur. Çalışmacılar, çok düşük uyarı ile indüklenen supresyonun, PPI'da olduğu gibi inhibitör bir süreci yansıtabileceğini bildirmişlerdir (18,66). Bu çalışmalar ile PPM'nun sadece beyin sapı reflekslerine özgü olmadığı, kortikal işlevler için de PPM'un söz konusu olabileceği görüşü ortaya çıkmıştır. Nakagawa ve ark. nın 2014'de MEG ile yaptıkları medyan sinir SEF çalışmasında ise, hissetme eşiğinin 1.1 katından fazla şiddetteki prepulse uyarıların sadece sekonder somatosensoriyel kortekste inhibisyon yaptığını bildirilmişlerdir (17). Bu nedenle araştırmacılar, öncü uyarı ile gözlemledikleri SII'deki P35m ve P60m baskılanmasını GABA'erjik nöronların aktivitelerindeki artışa bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (17). Onishi ve arkadaşlarının 2016'da MEG ile

yaptıkları çalışmada daha önceki bulguları desteklemiştir (8). Bunlara ek olarak, işitsel uyandırılmış-kortikal cevapların prepulse inhibisyonu ile ortaya çıkan yanıtların, IPSP'leri dolaylı olarak yansıtabileceğini öne sürülmüştür (63,64,67,68). Inui K. ve arkadaşları 2018'de MEG ile işitsel uyandırılmış-kortikal yanıtların, diazem verilen bireylerde plaseboya göre, özellikle 10 ms ve 20 ms uyarı aralığında anlamlı PPI'nu gözlemlemişler ve GABA-A aracılı inhibisyonun artışı olabileceğini düşünmüşlerdir (67). Buradan yola çıkarak çalışmamızda gözlenen N20-P25 yanıtlarının 10, 40 ve 100 ms uyarı aralıklarında, verilen ön uyarılar ile ortak inhibisyona yol açması, Inui K ve arkadaşlarının çalışmasındaki görüşlere benzer şekilde, IPSP'leri yansıtıyor olabilirdi.

Ancak teorik olarak PPM oluşumu; uyarının verildiği yerden bağımsızdır. Modülasyon oluşacak ise herhangi bir bölgeden verilen duysal uyarılar ile oluşması beklenmektedir. Her ne kadar çalışmamızda aynı taraf median veya ulnar sinir dijital ön uyarımları ve posterior tibial sinir ön uyarımları sonrası elde ettiğimiz yanıtlardaki baskılanma, magnetoensefalografi çalışmalarına benzer şekilde, SEP üzerindeki PPM etkisi ile uyumlu olsa da karşı taraftan uyarım ile benzer bir baskılanma oluşmaması, bu baskılanmanın PPM dışındaki mekanizmalar ile oluşabileceğini akla getirmektedir. İrkilme refleksi ve GKR'de nöroanatomik olarak beyin sapına gelen afarent bilgiler bilateral dağılır. Belki de bu nedenle bu reflekslerin PPM'da uyarılar verildiği yerden bağımsız olmaktadır. Çalışmamızda test uyarısının karşı tarafından median dijital sinire verilen ön uyarılar ile yanıtların değişmemesi, karşı taraf uyarıların geçtiği anatomik yollarla ilgili olabilir miydi? sorusunu aklımıza getirdi. Çünkü somatosensoriyel girdiler beyin sapında çaprazlayarak ilerlemektedir. Belki de duysal korteks içinde ön uyarıların oluşturabileceği daha farklı bir baskılanma mekanizması vardı.

SEP N20 dalgasının, primer somatosensoriyel kortekste alan 3b'deki piramidal nöronların üzerine sinaps yapan talomokortikal aksonların aktivasyonu ile oluşan, glutamaterjik erken eksitatuvar postsinaptik potansiyelleri (EPSP'leri) yansıttığı kabul edilmektedir (7,24, 69-72). P25 dalgasının ise alan 3b'de oluşmakta olduğu, GABAerjik nöronların oluşturduğu inhibitör postsinaptik potansiyellere benzediği (IPSPs) öne sürülmektedir (69,70,73).

Bulgularımız, SEP aracılığıyla incelenen bu talamokortikal aktivitenin PPM'ye maruz kalmadığını düşündürmektedir. Öyleyse aynı taraf ön uyarım sonrası belli uyarım aralıklarında oluşan baskılanma hangi mekanizmanın sonucudur?

SEP yanıtları, hiperventilasyon (HV), ekstremitte hareketleri, periferik sinir elektrik uyarımları gibi değişimlere duyarlıdır (9,12). N20-P25 dalgasının kortikal eksitabilite değişikliğine duyarlı olduğunu kanıtlayan durumlardan biri de dev SEP'lerdir. İlk defa Dawson tarafından myoklonilerin olduğu bir hastada tanımlanan dev SEP yanıtları, median SEP'in N20 yanıtından sonraki kortikal bileşenlerinin amplitüdlerinin normal kişilere göre 10 kattan fazla artmasıydı (5,10).

SEP, piramidal hücrelerin eksitasyonu ve internöronların inhibisyonu arasındaki dengeden etkilenir. İnternöronların sinyal işlemede önemli rolleri olmasına rağmen, insanlarda bu nöronların fonksiyonları büyük oranda bilinmemektedir, çünkü bunların aktivitelerini inceleyen çalışmalarda metodolojik olarak kısıtlamalar vardır (14). Hayvan beyin kesitlerinde inhibitör postsinaptik potansiyellerin (IPSP'ler) veya akımların (IPSC'ler) kaydedilmesi, internöronlardan GABA aracılığı ile oluşan sinaptik olayların doğrudan gözlemlenmesini sağlar (14). Ancak, insanlarda henüz IPSP'leri saf hallerinde kaydetmenin bir yöntemi yoktur. Bu in vivo kayıt hayvanlarda da zordur. Daha önce yapılan çalışmalarda, in vivo ve in vitro modellerde kortekse gelen uyarıların eş zamanlı olarak uyarıcı ve inhibe edici hücrelere dağıtıldığı (74-76), bunu takiben önce eksitasyonun ardından inhibisyonun gözlemlendiği, talamokortikal sinapsların, inhibitör internöronlar üzerine, uyarıcı hücrelere göre daha güçlü ve uzun süreli etkileri olabileceği bildirilmiştir (74-79).

Daha sıklıkla incelenen göz kırpma devresini dikkate alırsak peş peşe gelen uyarılar bu devre üzerinde tek nörondakine benzer plastik değişikliklere (Hebbian tipi plastisite) yol açabilir. Plastisite beynin yapısını ve işlevlerini deneyime göre uyarlayabilme yeteneğidir (80). Hebbian sinaptik plastisitesi başlangıçta hipokampüste keşfedilmiştir (Hebb 1949) ve şimdi birçok nöral devrede varlığı yaygın olarak kabul edilmektedir (81,82). Bu kurala göre, bir postsinaptik ateşleme sırasında zayıf bir presinaptik girdi uygulanması sinapsı güçlendirir (82,83). Yukarıda da bahsettiğimiz gibi SEP N20 ve P25 dalgaları oldukça kompleks talamokortikal devreler üzerinden

yürütülmektedir. Bu devrelerin, sürekli plastik değişikliklere maruz kaldığı çeşitli manyetik ve elektrik stimülasyon çalışmaları ile gösterilmiştir (69,70,80). Ancak sadece baskılanma olması, plastik değişikliklerde tarif edilenlere aykırıdır. Hebman tipi plastisitede bazı uyarı aralıklarında fasilasyon da gözlenmesi beklenir.

Benzer şiddette iki uyarı kullanıldığında nöronların kısa uyarı aralıklarında hemen yanıt veremedikleri, uyarılabilir olmadıkları; yanıt büyüklerinin uyarı aralıkları açıldıkça büyüdüğü gösterilmiştir. Bu mekanizma, başta göz kırpma ve H-R olmak üzere çeşitli refleks devrelerinde toparlanma eksitabilitesi olarak tanımlanmıştır (84). Sadece göz kırpma devresinde değil SEP yanıtlarında da toparlanma mekanizmasının işlediği bilinmektedir (85, 86). Peş peşe gelen iki eş şiddette uyarı kısa uyarım aralıklarında (5 ms) fasilasyon, 10 ms-100 ms uyarım aralıklarında ise inhibisyona neden olur (85). Çalışmamızda baskılanmanın ortaya çıktığı uyarım aralıkları tam da bu mekanizmada bildirilenlere uymaktadır. Fakat uyarım ile ilgili iki teknik özellik, toparlanma çalışmalarındakinden farklıdır. Birincisi toparlanma çalışmalarında uyarı aynı sinir üzerine uygulanmıştır, ancak beyin sapındaki farklı bölgelerden gelen farklı duysal uyarılara yanıt verme kapasitesindeki nöronların, devredeki internöronları oluşturduğunu düşünürsek farklı bölgelerden gelen uyarıların da toparlanma mekanizmasını tetikleyebileceğini iddia edebiliriz. Bu tasarıma benzeyebilecek bir çalışma Dawson ve arkadaşları (87, 88) tarafından hayvanlarda yapılmıştır. Ancak yazarlar test yanıtından önce, çok güçlü bir uyarı (ağrılı uyarı) verdiklerinde, sıçanlarda kortikal yanıtların ve talamusun duysal kısmından kaydedilen potansiyellerin amplitüdlerinin arttığını bildirmişlerdir (89). Bu çalışmacılar, uyarının şiddeti artsa bile küneat çekirdeğin yanıtlarının genliğinde bir değişiklik olmadığını, talamus ve kortikal yanıtların genliğinin arttığını bildirmişlerdir. Yanıt boyutlarındaki artma, bizim bulgularımızın aksi yönündedir. Metodolojideki daha önemli fark, iki uyaran arasındaki şiddet farkıdır. Toparlanma mekanizmasındaki en önemli özellik, benzer şiddette uyarımlar kullanılması ve birinci uyarının da bir yanıt oluşturma potansiyelidir. Çalışmamızda kullandığımız şiddette birinci uyarı ile herhangi bir yanıt oluşmadığını kayıtlarımızda gördük.

Bir diğerk olası açıklama, somatosensöriyel sistemin çok sayıda seviyesinde bulunan “çevresel inhibisyon” (Çİ, surround inhibisyon) mekanizmasıdır. Normal kişilerde, iki bireysel girdinin toplamı aynı andaki iki girdinin boyutundan daha büyüktür. Çİ, aktif sinir ağını çevreleyen alanın uyarılabilirliğinin bastırılmasıdır. Çevresel inhibisyon, duysal sistemdeki kontrastı artırarak algıyı arttırır ya da motor sistemdeki istenmeyen hareketleri önler (90-93). Bildiğimiz kadarıyla, bugüne kadar, Çİ'nin eşzamanlı stimölasyonlar sırasında faaliyet gösterdiğini bildirilmiştir, uyarım aralıkları olduğunda çevresel inhibisyonun nasıl değıştiğı bilinmemektedir.

Median-SEP kayıtlarında, periferik karma median sinirden verilen elektrik uyarımı mekanoreseptörler aracılığı ile kalın myelinli Aβ lifleri ile taşınarak, dorsal kök gangliasına ve oradan çıkan aksonlar ile spinal kordun dorsal kolumna ulaşarak yukarıya doğru devam ederek beyin sapında küneat çekirdekte ilk sinapslarını yaparlar (18). Buradan medial lemnisküs aracılığı ile talamusun VPL çekirdeğine ulaşp ikinci sinapslarını yaptıktan sonra talomokortikal aksonlar primer duysal kortekste nöronlar ile üçüncü sinapslarını yaparlar (70). Çalışmamızdaki bulguları açılacak mekanizmalardan biri de aynı taraftan verilen uyarıların karşılaşılarak ‘kollizyon’a neden olmasıdır. Fizikte kollizyon, iki cismin doğrudan temasıyla bir araya gelen ani ve güçlü kontağıdır. İki cisim çarpıştığında, çarpışmadan önceki “gövde”, momentlerinin toplamı çarpma sonrası momentlerin toplamına eşittir. Elektrofizyolojide, iki benzer veya farklı tipte uyarılar çarpışabilir ve sonuç nihai davranışı değıştirebilir (94). Teorik olarak, eş zamanlı stimölasyondan sonra çarpışma meydana gelebilir ve bu etki, iki uyarının örtüşmesi devam edene kadar devam edebilir. Çalışmamızda aynı taraf uyarımlar ile baskılanma olmasına karşın, karşı tarafın etkin olmaması kollizyon mekanizması ile açıklanabilir. Ancak çalışmamızda uyarım aralıkları 100 ms’ye ulaştığında dahi baskılanma olması etkinin sadece kollizyon mekanizması ile açıklanamayacağını düşündürmüştür.

Afferent duysal uyarılar somatosensöriyel kortekse ulaşırken aynı zamanda özellikle sinaps yaptıkları bölgede inhibitör internöronlar tarafındanda modüle edilmektedirler (6,20,70). Çalışmamızda duysal eşikte verilen ön uyarılar medial

lemnisküsün etrafında bulunan retiküler sistemin içindeki inhibitör internöronlar ya da talamustaki GABAerjik nöronlar tarafından baskılanmaya bağlı ortaya çıkmış olabilir.

Çalışmamızda sağlıklı gönüllülerde, aynı taraftan verilen öncü hafif bir duysal uyarının kortikal eksitabiliteyi azalttığı öne sürülebilir.

Çalışmamızın avantajlarından biri zayıf ön uyarının hassas bir şekilde kolaylıkla ve tekrar tekrar verilebilmesiydi (14). Ancak SEP yanıtlarının, refleks yanıtlarından farklı olarak, 200'den fazla tekrarlarla elde edilebilmesi çalışmamızın önemli limitasyonlarından biriydi. Özellikle habitüasyon olma potansiyelini getirmekteydi. Bu amaçla, SEP kayıtları arasında bekleme süreleri verildi ve bu bekleme dönemlerinde çalışmaya katılan bireyin dikkati sabit tutulmaya çalışıldı. Çalışmamızda özellikle P25 dalgası ön uyarılar sonrası daha fazla değişim gösterdi. Ancak kabul etmek gerekir ki P25 dalgasının amplitüdü daha büyüktü ve bu durum, değişimin istatistiksel olarak görülmesini kolaylaştırdı. Literatürde bildirilenler ile düşünüldüğünde P25 dalgasının değişimlere daha duyarlı olduğunu düşünebiliriz ancak bir limitasyon olarak N20 dalgasının amplitüd ölçümünün getirdiği limitasyon nedeniyle olabileceğini de akılda tutmak gerekir.

Bu çalışma primer duysal kortekste, farklı bölgelerden ve farklı uyarı aralıklarında, düşük şiddette ön uyarılar ile median SEP yanıtlarının modülasyonunu araştıran ilk çalışmadır. Düşük ve uzun uyarı aralıklarıyla inhibisyonun gözlenmesi, primer duysal kortekste zamansal ilişki gösteren olası inhibitör devrelerin, median SEP-kortikal potansiyellerinin üzerine etkisi olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu inhibitör süreçlerin prepulse modülasyondan başka bir mekanizma aracılığıyla oluştuğunu öne sürmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Valls-Solé J, Valdeoriola F, Molinuevo JL, Cossu G, Nobbe F. Prepulse modulation of the startle reaction and the blink reflex in normal human subjects. *Exp Brain Res* 1999; 129: 49-56.
2. Kızıltan ME, Gündüz A. The influence of the site of conditioning sensory stimuli on prepulse modulation of the blink reflex. *Neurophysiol Clin*. 2018 Jun; 48 (3): 187-189.
3. Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating of the startle reflex: what we said 25 years ago, what has happened since then, and what comes next. *J Psychopharmacol*. 2016 Nov; 30(11): 1072-1081.
4. Valls-Solé J. Assessment of excitability in brainstem circuits mediating the blink reflex and the startle reaction. *Clinical Neurophysiology*. 2012; Volume 123, Issue 1, January, Pages 13-20.
5. Walsh P, Kane N, Butler S. The Clinical Role of Evoked Potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76 (Suppl II): ii16–ii22.
6. Cruccu G, Aminoff M.J, Curio G. et al., “Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials,” *Clinical Neurophysiology*. 2008;119(8): 1705–1719.
7. Allison T, McCarthy G, Wood CC, Jones SJ. Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. A review of scalp and intracranial recordings. *Brain*. 1991 Dec; 114: 2465-503.

8. Onishi H, Sugawara K, Yamashiro K, Sato D, Kirimoto H, Tamaki H, Shirozu H, Kameyama S. Inhibitory effect of intensity and interstimulus interval of conditioning stimuli on somatosensory evoked magnetic fields. *Eur J Neurosci*. 2016 Aug; 44 (4): 2104-13.
9. Schabrun SM, Ridding MC, Galea MP, Hodges PW, Chipchase LS. Primary sensory and motor cortex excitability are co-modulated in response to peripheral electrical nerve stimulation. *PLoS One*. 2012;7(12): e51298. doi: 10.1371/journal.pone.0051298.
10. Dawson GD. Investigations on a patient subject to myoclonic seizures after sensory stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1947; 10:141–62.
11. Kofler M, Müller J, Reggiani L, Wenning GK. Somatosensory evoked potentials in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*. 2000 Oct 1;179 (S 1-2): 85-91.
12. Mochizuki H, Machii K, Terao Y et al. Recovery function of and effects of hyperventilation on somatosensory evoked high-frequency oscillation in Parkinson's disease and myoclonus epilepsy. *Neuroscience Research*. 46 (2003) 485-/492.
13. Sasaki R, Tsuiki S, Miyaguchi S, Kojima S, Saito K, Inukai Y et al. Repetitive Passive Finger Movement Modulates Primary Somatosensory Cortex Excitability. *Front Hum Neurosci*. 2018 Aug 20;12:332.
14. Inui K, Takeuchi N, Sugiyama S, Motomura E, Nishihara M. GABAergic mechanisms involved in the prepulse inhibition of auditory evoked cortical responses in humans. *PLoS ONE*. 2018; 13(1).
15. Rubenstein JL, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav*. 2003 Oct; 2(5):255-67.

16. Isaacson JS, Scanziani M. How inhibition shapes cortical activity. *Neuron* (2011) 72:231–43. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.027
17. Nakagawa K, Inui K, Yuge L, Kakigi R. Inhibition of somatosensory-evoked cortical responses by a weak leading stimulus. *Neuroimage*. 2014; 1; 101: 416-24.
18. Wühle A., Mertiens L., Rüter J., Ostwald D., Braun C. Cortical processing of nearthreshold tactile stimuli: an MEG study. *Psychophysiology*. 2010; 47, 523–534.
19. David Preston Barbara Shapiro. *Electromyography and Neuromuscular Disorders*. Clinical-Electrophysiologic Correlations. 3rd Edition. Saunders
20. Kandel R.E, Schwartz J, Jessell T. *Principles of Neural Science* 4th (fourth) Edition. Published by McGraw-Hill Medical (2000) Chapter 22.
21. Treede RD. Das somatosensorische System. In: Schmidt RF, Lang F, editors. *Physiologie des menschen*. 30th ed. Heidelberg: Springer; 2007.p. 297–323, [chapter 14].
22. MacDonald DB, Dong C, Quatrone R, Sala F, Skinner S, Soto F, Szelényi A. Recommendations of the International Society of Intraoperative Neurophysiology for intraoperative somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol*. 2019 Jan; 130(1): 161-179. doi: 10.1016/j.clinph.2018.10.008. Epub 2018 Nov 14.
23. Shibasaki H, Hallett M. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve*. 2005 Feb;31(2):157-74.
24. Kallio M. Activity in somatosensory cortices during stroke recovery. *Psychology*. Published 2018.

25. Öge A.E., Baykan B. Uyandırılmış Potansiyeller, Sinir Sistemi Semiyolojisi, Nöroloji (İkinci Baskı), 2011, sayfa 143-153. www.itfnoroloji.org/ekitap.htm
26. Spehlmann R. *Evoked Potential Primer*, Butterworth publishers 1985
27. Aminoff M.J, Eisen A. Somatosensory Evoked Potentials, *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology* (sixth edition), 2012. Chapter 26, pages 581-601.
28. Aminoff MJ, Eisen AA. Somatosensory evoked potentials. *Muscle Nerve*. 1998; 21: 277–90.
29. Dawson GD. Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1947 Aug; 10(3): 134–140.
30. Shibasaki H. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve*. 2000; 23:321–5.
31. Nuwer MR, Perlman SL, Packwood JW, Kark RAP. Evoked potential abnormalities in the various inherited ataxias. *Ann Neurol*. 1983;13: 20–7.
32. Fossi S, Amantini A, Grippo A, Innocenti P, Amadori A, Bucciardini L, et al. Continuous EEG-SEP monitoring of severely brain injured patients in NICU: methods and feasibility. *Neurophysiol Clin* 2006; 36:195–205.
33. Ison JR, Sanes JN, Foss JA, Pinckney LA (1990) Facilitation and inhibition of the human startle blink reflexes by stimulus anticipation. *Behav Neurosci* 104:418–429.

34. Boelhouwer AJW, Teurlings RJMA, Brunia CHM (1991) The effect of an acoustic warning stimulus upon the electrically elicited blink reflex in humans. *Psychophysiology* 28:133–139.
35. Graham, F.K. (1975). Presidential Address, 1974. The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 12, 238–248.
36. Blumenthal TD, Gescheider GA (1987) Modification of the acoustic startle reflex by a tactile prepulse: the effects of stimulus onset asynchrony and prepulse intensity. *Psychophysiology* 24:320–327
37. Reijmers LGJE, Peeters B. Effects of acoustic prepulses on the startle reflex in rats: a parametric analysis. *Brain Res* 1994; 661:174–180.
38. Gündüz A, Uzun N, Karaali-Savrun F, Kızıltan ME. Reorganization of sensorimotor gating after peripheral facial palsy starts at brainstem. *Neurol Res.* 2018 Jul; 40 (7): 541-548.
39. Kızıltan M. E, Bekdik Şirinocak P, Akıncı T, Cerrahoğlu Şirin T, Arkalı BN, Candan F, Gündüz A. Prepulse modulation and recovery of trigemino-cervical reflex in normal subjects. *Neurol Sci.* 2019 Feb;40(2):305-310. doi: 10.1007/s10072-018-3624-7.
40. Gómez-Wong E, Valls-Solé J. Effects of a prepulse stimulus on the masseteric inhibitory reflex in humans. *Neurosci Lett* Apr. 1996; 208:183–186.
41. Alvarez-Blanco S, Leon L, Valls-Solé J. The startle reaction to somatosensory inputs: different response pattern to stimuli of upper and lower limbs. *Exp Brain Res.* 2009; 195: 285–292.

42. Sanes JN, Ison JR. Conditioning auditory stimuli and the cutaneous eyeblink reflex in humans: differential effects according to oligosynaptic or polysynaptic central pathways. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1979; 47:546–555
43. Rossi A, Scarpini C. Gating of trigemino-facial reflex from low-threshold trigeminal and extratrigeminal cutaneous fibres in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 774-780
44. Valls-Solé J, Lou JS, Hallett M. Brainstem reflexes in patients with olivopontocerebellar atrophy. *Muscle Nerve* (1994a);17: 439-1448
45. Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL, Butters N, Geyer MA, Swenson MR Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1995); 58:192–200
46. Blumenthal TD, Goode CT. The startle eyeblink response to low intensity acoustic stimuli. *Psychophysiology* (1991); 28: 296–307
47. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev* 1990; 97:377–395.
48. Saitoh K, Tilson HA, Shaw S, Dyer RS. Possible role of the brainstem in the mediation of prepulse inhibition in the rat. *Neurosci Lett* 1987; 75:216–222
49. Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA. GABAergic projection from nucleus accumbens to ventral pallidum mediates dopamine- induced sensorimotor gating deficits of acoustic startle in rats. *Brain Res* 1990; 532:146–150
50. Koch M, Kungel M, Herbert H. Cholinergic neurons in the pedunculo pontine tegmental nucleus are involved in the mediation of prepulse inhibition of the acoustic startle response in the rat. *Exp Brain Res* 1993; 97:71–82

51. Swerdlow NR, Geyer MA. Prepulse inhibition of acoustic startle in rats after lesions of the pedunculo pontine tegmental nucleus. *Behav Neurosci* 1993; 107:104–117
52. Inglis WL, Winn P. The pedunculo pontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Progr Neurobiol* 1995; 47:1–29
53. Davis M, Gendelman PM. Plasticity of the acoustic startle response in the acutely decerebrate rat. *J Comp Physiol Psychol* 1977; 91:549–563
54. Swerdlow N.R, Shoemaker J.M, Stephany N, Wasserman L, Ro HJ, Geyer M.A. Prestimulus effects on startle magnitude: sensory or motor? *Behav. Neurosci.* 2002; 116, 672–681.
55. Hoffman HS, Searle JL. Acoustic and temporal factors in the evocation of startle. *J Acoust Soc Am.* 1968 Feb;43(2):269-82.
56. Hoffman HS, Wible BL. Temporal parameters in startle facilitation by steady background signals. *J Acoust Soc Am.* 1969 Jan;45(1):7-12.
57. Hoffman HS, Wible BL. Role of weak signals in acoustic startle. *J Acoust Soc Am.* 1970 Feb;47(2):489-97.
58. Ison JR, Leonard DW. Psychol Effects of auditory stimuli on the amplitude of the nictitating membrane reflex of the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *J Comp Physiol* 1971 Apr;75(1):157-64.
59. Leon-Sarmiento FE, Peckham E, Leon-Ariza DS, Bara-Jimenez W, Hallett M. Auditory and lower limb tactile prepulse inhibition in primary restless legs syndrome: clues to its pathophysiology. *J Clin Neurophysiol* 2015; 32: 369-74.
60. Rimpel, J, Geyer D, Hopf HC. Changes in the blink responses to combined trigeminal, acoustic, and visual repetitive stimulation, studied in the human subject, *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1982; 54:552–560.

61. Steidl S, Faerman P, Li L, Yeomans JS. Kynurenate in the pontine reticular formation inhibits acoustic and trigeminal nucleus-evoked startle, but not vestibular nucleus-evoked startle. *Neuroscience* 2004; 126:127–136.
62. Valls-Solé J, Cammarota A, Alvarez R, Hallett M. Orbicularis oculi responses to stimulation of nerve afferents from upper and lower limbs in normal humans. *Brain Res* 1994; 650:313–316.
63. Inui K, Tsuruhara A, Kodaira M, Motomura E, Tanii H, Nishihara M., Keceli S, Kakigi R. Prepulse inhibition of auditory change-related cortical responses. *BMC Neurosci.* 2012; 13, 135.
64. Inui K., Tsuruhara A., Nakagawa K., Nishihara M., Kodaira M., Motomura E., Kakigi R. Prepulse inhibition of change-related P50m no correlation with P50m gating. *Springer Plus* 2013; 2, 588.
65. Kodaira, M., Tsuruhara, A., Motomura, E., Tanii, H., Inui, K., Kakigi, R. Effects of acute nicotine on prepulse inhibition of auditory change-related cortical responses. *Behav. Brain Res.* 2013a; 256, 27–35.
66. Wühle, A., Preissl H., Braun C. Cortical processing of near-threshold tactile stimuli in a paired-stimulus paradigm - an MEG study. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 34, 641–651.
67. Inui K, Takeuchi N, Sugiyama S, Motomura E, Nishihara M. GABAergic mechanisms involved in the prepulse inhibition of auditory evoked cortical responses in humans. *PLoS One* 2018; 13(1)
68. Inui K, Nakagawa K, Nishihara M, Motomura E, Kakigi R. Inhibition in the human auditory cortex. *PLoS One* 2016; 11: e0155972. pmid:27219470.

69. Lim M, June Sic Kim, Chun Kee Chung. Modulation of somatosensory evoked magnetic fields by intensity of interfering stimuli in human somatosensory cortex: An MEG study. Psychology, Medicine, Computer Science, *NeuroImage* 2012; DOI:10.1016/j.neuroimage.2012.04.003.
70. Wikström H., Neuromagnetic Studies on Somatosensory Functions in Healthy Subjects and Stroke Patients. *Medicine*, Published 1999.
71. Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Le Pera D, Barba C, Tonali P, Mauguiere F. Dipolar sources of the early scalp somatosensory evoked potentials to upper limb stimulation. Effect of increasing stimulus rates. *Exp Brain Res*. 1998; Jun; 120 (3): 306-15.
72. Wikström H¹, Huttunen J, Korvenoja A, Virtanen J, Salonen O, Aronen H, Ilmoniemi RJ. Effects of interstimulus interval on somatosensory evoked magnetic fields (SEFs): a hypothesis concerning SEF generation at the primary sensorimotor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996 Nov;100(6):479-87.
73. Huttunen J., Pekkonen, E., Kivisaaria R., Autti T., Kähkönen, S. Modulation of somatosensory evoked fields from SI and SII by acute GABA A-agonism and paired pulse stimulation. *NeuroImage* 2008; 40, 427–434.
74. Hull C, Scanziani M. It's about time for thalamocortical circuits. *Nat Neurosci*. 2007 April; 10(4): 400–402. doi:10.1038/nn0407-400.
75. Murray PD, Keller A. Somatosensory response properties of excitatory and inhibitory neurons in rat motor cortex. *J Neurophysiol*. 2011 Sep; 106(3): 1355–1362.

76. Bruno RM¹, Simons DJ. Feedforward mechanisms of excitatory and inhibitory cortical receptive fields. *J Neurosci*. 2002 Dec 15;22(24):10966-75.
77. Gibson JR, Beierlein M, Connors BW. Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature*. 1999 Nov 4; 402(6757):75-9.
78. Porter JT, Johnson CK, Agmon A. Diverse types of interneurons generate thalamus-evoked feedforward inhibition in the mouse barrel cortex. *J Neurosci*. 2001 Apr 15; 21(8):2699-710.
79. Swadlow HA. Thalamocortical control of feed-forward inhibition in awake somatosensory 'barrel' cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2002 Dec 29; 357(1428):1717-27.
80. Fox K, Stryker M. Integrating Hebbian and homeostatic plasticity: introduction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017 Mar 5; 372(1715): 20160413. doi: 10.1098/rstb.2016.0413.
81. Hebb DO. *The organization of behaviour*. 1949 New York, NY: John Wiley and Sons.
82. Caporale N, Dan Y. Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule. *Annu Rev Neurosci*. 2008; 31:25-46. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125639.
83. Dauvergne C, Evinger C. Experiential Modification of the Trigeminal Reflex Blink Circuit. *Journal of Neuroscience* 26 September 2007, 27 (39) 10414-10422.; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1152-07.2007>.

84. Kimura J, Harada O. Recovery curves of the blink reflex during wakefulness and sleep. *Journal of Neurology* 1976. volume 213, pages189–198.

85. Hoshiyama M., Kakigi R. New concept for the recovery function of short-latency somatosensory evoked cortical potentials following median nerve stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 2002; 113, 535–541.

86. Hoshiyama M., Kakigi R. Two evoked responses with different recovery functions in the primary somatosensory cortex in humans. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112, 1334–1342.

87. Dawson G.D., Podachin V.P., Schatz S.W. Facilitation of cortical responses by competing stimuli. *J. Physiol.* 1959; 148, 24-25P.

88. Dawson G.D., Podachin V.P., Schatz S.W. Facilitation of cortical responses by competing stimuli. *J. Physiol.* 1963; 166, pp. 363-381.

89. Angel A, Dawson GD. The facilitation of thalamic and cortical responses in the dorsal column sensory path-way by strong peripheral stimulation. *J Physiol.* 1963 May;166:587-604.

90. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol.* 1996 Nov;50(4):381-425.

91. Beck S, Hallett M, Surround Inhibition in the Motor System. *Exp Brain Res.* 2011 Apr; 210(2): 165–172.

92. Blakemore C, Carpenter RH, Georgeson MA. Lateral inhibition between orientation detectors in the human visual system. *Nature*. 1970 Oct 3; 228(5266):37-9.
93. Tinazzi M, Priori A, Bertolasi L, Frasson E, Mauguière F, Fiaschi A. Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow. *Brain*. 2000 Jan; 123:42-50.
94. Frankland PW, Scott BW, Yeomans JS. Axons and synapses mediating electrically evoked startle: collision tests and latency analysis. *Brain Research*, 1995, 670 (1): 97-111



HAM VERİLER



FORMLAR

ETİK KURUL KARARI

İÜC Tarih ve Sayı: 08/02/2019-22510



* B E 6 L O P 2 R 8 *



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Uzm.Dr.Fatma CANDAN'ın
etik kurul kararı A-14

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :18.01.2019 tarih, 45103048-604.01.01-10426 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Prof.Dr.Meral KIZILTAN**'ın danışmanlığında **Uzm.Dr.Fatma CANDAN**'ın yürütücülüğünde **Doç.Dr.Ayşegül GÜNDÜZ**'ün yardımcılığında "**Somatosensoriyel Uyandırılmış Potansiyellerin Prepulse Modülasyonu**" başlıklı çalışma hakkında ilgi yazınız ve ekleri **05 Şubat 2019** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Ömer Fehmi TABAK
Bölüm Başkanı

NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için:<http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/en/Vision.sorgula/belegedogrulama.aspx?V=BE6L0P2R8>
Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbulc.edu.tr



PATENT HAKKI İZNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

SOMATOSENSÖRİYEL UYANDIRILMIŞ POTANSİYELLERİN PREPULSE MODULASYONU

ORJİNALLİK RAPORU

% 6	% 6	% 1	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.itfnoroloji.org İnternet Kaynağı	% 3
2	erolyildirim.weebly.com İnternet Kaynağı	% 1
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
4	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
5	digibug.ugr.es İnternet Kaynağı	<% 1
6	pantheon.ufrj.br İnternet Kaynağı	<% 1
7	S. Fossi, A. Amantini, A. Grippo, P. Innocenti et al. "Continuous EEG–SEP monitoring of severely brain injured patients in NICU: methods and feasibility", Neurophysiologie	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Fatma	Soyadı	Candan
Doğ.Yeri	Kırşehir	Doğ.Tar.	1973
Email	candanfatma@hotmail.com	Uyruğu	T.C

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Nöroloji Bölümü	2004
Lisans	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	1997
Lise	Kırşehir Lisesi	1989

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Uzman Doktor	Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	15-yıl
2.	Asistan Doktor	Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	5-yıl
3.	Acil Hekimi	Kırşehir Devlet Hastanesi	2-yıl

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İyi	İyi	İyi	İyi		YDS (2014): 76,25

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	64,66		

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word	iyi
Excell	iyi
Power point	iyi

