

Normal Bireylerde P₃₀₀ Kognitif Potansiyeli

COGNITIVE EVOKED POTENTIAL (P₃₀₀) IN NORMAL SUBJECT

Dr. Piraye YARGIÇOĞLU, Dr. Yırttaş OĞUZ,

Dr. Korkut YALTKAYA, Dr. Adnan TAYMAZ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ve Biyofizik,
Nöroloji ve Nükleer Tıp ABD, ANTALYA

ÖZET

P₃₀₀ potansiyeli, sık (normal) ve nadir (hedef) uyarı ardı ardına verildiğinde nadir uyarının denek tarafından değerlendirilmesi ile ortaya çıkmaktadır. Nörolojik bulgusu olmayan 20 normal bireyin parietal ve frontal bölgelerinden P₃₀₀ potansiyeli elde etmek amacıyla yapılan bu çalışmada, sık uyarı olarak yeşil ışık, hedef uyarı olarak ise kırmızı ışık kullanılmıştır. Denekler yaklaşık %15 sıklıkta rastgele bir şekilde verilen hedef uyarı saymışlardır (test 1). Ayrıca 12 denekte hedef uyarının sayılmaması durumunda da (test 2) uyarılma potansiyelleri kaydedilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre saymama durumunda 4 denekte P₃₀₀ potansiyeli oluşmamıştır. Saymama durumunda ortaya çıkan P₃₀₀ potansiyellerinin ortalama genliklerinde sayma durumuna göre anlamlı bir düşme gözlenmiştir ($p < 0.02$). Buna göre P₃₀₀ potansiyelinin kognitif bir nöral işleme spesifik olduğu söylenebilir.

Parietal kayıtlardan elde edilen P₃₀₀ potansiyelinin genliğinin frontal kayıtlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Anahtar Kelimeler: P₃₀₀

TKİ in Araştırma 199,9:425-429

Yaklaşık 300 msn latanslı olaya ilişkin pozitif bir potansiyel olan P₃₀₀'ün fonksiyonel önemi henüz

Geliş Tarihi: 24.3.1990

Kabul Tarihi: 9.6.1990

Yazışma Adresi: Dr. Piraye YARGIÇOĞLU

Akdeniz Ün. Tıp. Fak. Fizyoloji ve Biyofizik
Nöroloji ve Nükleer Tıp ABD, ANTALYA

SUMMARY

Cognitive evoked potential (P₃₀₀) is recorded when the subject was instructed to count the number of rare (target) stimulus appeared interspersed in train of frequent (non-target) stimulus. The aim of this investigation is to record P₃₀₀ components from the parietal and frontal regions of twenty normal adults with no sign of neurologic diseases. Non-target stimulus and target stimulus were designated as green and red light respectively. The target stimulus have the probability of 15% on occurrence which correspond to P₃₀₀ components, were recorded in second group for the twelve of the subjects who have not counted for the target stimulus (test 2). In test 2, the P₃₀₀ components were not occur in four subjects of twelve. The amplitudes of P₃₀₀ potential were decreased significantly under the condition of test 2 in comparison with the test 1 ($p < 0.02$). This result indicates that P₃₀₀ component reflect decision making processes. The amplitude of P₃₀₀ recorded from frontal were decreased significantly with respect to the parietal recording ($p < 0.05$).

Key Words: P₃₀₀

T J Resc Med Sci, 1991,9:425-429

açıklığa kavuşmamakla birlikte, uyarı ile kognisyon arasında oluşan olayların anlaşılması yönünden dikkat çekici bulunmakta ve çok sayıda çalışmalara konu olmaktadır. Bir çok araştırmacı, P₃ veya P₃₀₀ adıyla tanınan bu bileşeni beynin psikolojik göstergesi olarak tanımlamışlardır (1,2,22,23). Bu potansiyel işitsel, görsel veya somatik tarzda beklenen bir

seri uyanda, bir uyarının verilmemesi veya beklenmedik nadir (hedef) bir uyarının denek tarafından değerlendirilmesi ile oluşmaktadır (1,2X9,10,18,22,24).

P₃₀₀ dalgasının uyarı olasılığı ve iş ilişkisinden elkilenmesine karşın, uyarının fiziksel özelliklerinden bağımsız, endojen tabiatlı olduğu belirtilmiştir (1,2,6,9,10,25). Dolayısıyla P₃₀₀ duyuşal işlemlerden ziyade, bilgi işlem, kısa süreli hafıza, dikkat ve karar verme gibi kognitif fonksiyonların non-spesifik elektriksel göstergesi olarak ortaya çıkar (2, 7, 8, 9, 11,12,17,19,24, 25).

P₃₀₀'ün latansı, uyarıyı değerlendirme, kodlama, hafıza mukayesesi ve hafızaya depolama gibi bilgi işlem basamakları ile yakın ilişki içerisindedir (2,4,5,8,16,24). Bu potansiyelin latansı, hedef uyarının bilgi-işlemi için gerekli olan zamanı belirlemektedir (2,4,16,18,24). Nitekim basit hedef uyarıların bilgi işleminin kompleks uyarılara göre daha kısa olması P₃₀₀'ün latansının önemli ölçüde kısalmasına neden olmaktadır.

P₃₀₀ potansiyelinin latansını etkileyen faktörlerden biri de yaş'tır. 35 yaşın altında önemli bir latans farkı gözlenmemesine rağmen (13), özellikle 60 yaşın üzerinde belirgin bir artışın olduğu ileri sürülmüştür (3, 13, 15, 18, 20, 22). Yaşla latans değişikliğinin tam orijini bilinmemektedir.

P₃₀₀ potansiyeli araştırma düzeyinde ilgi çekmekle birlikte, klinikte yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ancak bu konuda yapılan yayınların çokluğu, bu potansiyelden yakın bir gelecekte kognitif bozuklukların değerlendirilmesi için yararlanmanın mümkün olacağını göstermektedir (6,8,9,13,14,15,18,20,24). Çalışmamız bu bilgilerin ışığı altında klinikte rutin teşhis için önemli bir yer tutacağı beklenen P₃₀₀ kognitif potansiyelini elde etmek amacıyla planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda bulunan Medelec MS6 cihazı yardımıyla, yaşları 20-37 (ortalama 25.6) arasında değişen 8'i kadın 20 birey üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bireyler hiçbir nörolojik bulgusu olmayan sağlıklı tıp öğrencileri ile hastane personelinden seçilmiştir.

Deneklerin uyarılma potansiyelleri 10-20 klâsik elektrot yerleşim sistemine uygun olacak şekilde kafatasına yerleştirilen yüzey elektrodları ile çekilmiştir.

Çalışmamızın başlarında yöntem araştırması yapılırken aktif elektrot parietal'e, referans elektrot fronal'e konulmuştur. Ancak genlikte büyük değişimler izlendiği için referans elektrodun yeri değiştirilerek P₁-mastoid montajı yapılmıştır. Bu şekilde alınan kayıtların çok artifaktlı oluşu nedeniyle bu işlemde de vazgeçilerek aktif elektrotlar parietal ve frontale, referans elektrot glabellaya tutturularak her iki kafatası bölgesinden kayıt alınmıştır. Elektrotların yerleşim biçiminin bu şekilde seçimi ile elde edilen potansiyellerin gürültüsüz ve daha kararlı oldukları görüldüğü için araştırmamız bu yöntem ile gerçekleştirilmiştir.

P₃₀₀ kognitif potansiyelini elde edebilmek için uyarın olarak kırmızı ve yeşil ışık veren diyotlar (LED) kullanılmıştır. Normal uyarın olarak yeşil ışık, hedef uyarın olarak ise kırmızı ışık seçilmiştir. Denekler normal uyarın içerisinde %15 sıklıkla rastgele bir şekilde verilen kırmızı ışığı (hedef uyarın) saymışlardır. Deneklerin hepsinde hedef uyarının sayılması durumunda (test 1) ve deneklerin sadece 12'sinde hedef uyarının sayılmaması durumunda (test 2) oluşan uyarılma potansiyelleri kayıt edilmiştir. Her iki durum için de cihazın ortalama bilgisayar ile 64 uyarılma potansiyelinin ortalama alınmasıdır. Ayrıca sonuçların güvenilirliğini artırmak için her kayıt en az iki kez tekrarlanmıştır.

Çalışmada kullanılan Medelec MS6 cihazının AA6M amplifikatörünün frekans aralığı 0,16-32 Hz ve kazanç düğmesi ile 10-50 u.V/bölme olarak ayarlanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalar dikkate alınarak, analiz süresinin 1000 msn olması uygun görülmüştür (9,12,25).

Kayıtlama işlemi, ışığa duyarlı ve yine ışıkla geliştirilen özel fotoğraf kağıdına, cihazın asiloskobuyla aynı anlı (Simültane) çalışan ikinci katot ışınlu tüp aracılığı ile yapılmıştır. Zaman tabanı olarak 100 msn/cm alınmıştır. Bu hız katot ışınlu tüpteki ışık spotunun süpürüm hızıdır.

İzoelektrik çizginin üzerindeki potansiyel tepeleri negatif (N), altındakiler pozitif (P) kabul edilerek, tepe latansları stimulus artifaktından itibaren milisaniye (msn) birimiyle ölçülmüştür. Birbirini izleyen ters polaritedeki dalgaların genlikleri (amplitüdüleri) tepeden-tepeye mikrovolt birimiyle (u.V) hesaplanmıştır.

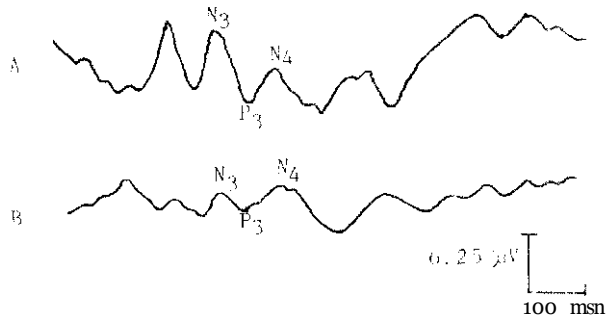
Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi için Student-t testi uygulanmıştır.

BULGULAR

Deneklere normal uyarın olarak yeşil ışık, hedef uyarın olarak ise %15 sıklıkta kırmızı ışık

rasgele verilerek, hedef uyarının sayılması (test 1) ve sayılmaması (test 2) durumlarında ortaya çıkan olaya ilişkin uyarılma potansiyelleri parietal-glabe-la montajı ile kaydedilmiştir.

P3 harfiyle gösterilen P300 potansiyeli test 1'de bütün deneklerde, test 2'de ise sadece 8 denekle gözlenmiştir. Diğer 4 denekte ise elde edilememiştir. Test 1 ve test 2'de ortaya çıkan potansiyeller Şekil 1'de verilmiştir. Şekilden görülebileceği gibi test 2'de elde edilen P300 potansiyellerinin genliklerinde (N3P3) belirgin bir düşme göze çarpmaktadır. Test 1 ve test 2 için elde edilen potansiyellerin tepe latansı ve tepeden tepeye genlik değerlerinin ortalamaları ve Standard sapmaları sırasıyla Tablo 1-A'da sunulmuştur. Tablo'dan izlendiği gibi test 2'de N3P3 tepeden-tepeye genlik



Şekil 1. Hedef uyarının sayılması (test 1) ve sayılmaması (test 2) durumlarında parietalden kayıtlanan olaya ilişkin uyarılma potansiyelleri (P3).

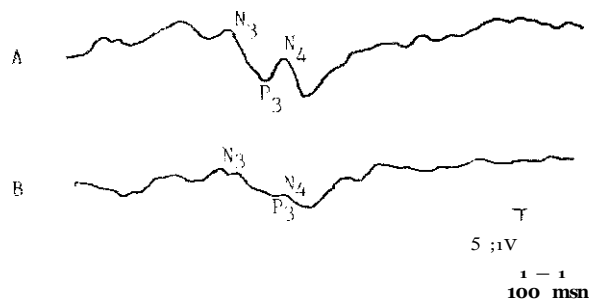
A: Test 1
B: Test 2

Tablo 1. A) Hedef uyarının sayılması ve sayılmaması durumlarında bulunan P300 potansiyellerinin latans ve tepeden-tepeye genlik değerleri.

latans (msn)	P3	
Test 1 (Sayma yok)	337.75 ± 25.52	
Test 2 (Sayma yok)	421.38 ± 35.20	
	Önemli Değil	
Genlik (U-V)	N3P3	P3N1
Test 1 (Sayma var)	9.61 ± 5.88	8.59 ± 5.88
Test 2 (Sayma yok)	4.21 ± 3.44	3.39 ± 2.73
	p < 0.02	Önemli Değil

değerinin anlamlı olarak azaldığı (p < 0.02) saptanmıştır.

Bütün deneklerde, hedef uyarının sayılması durumunda, hem parietal hem de frontalden olmak üzere eş zamanlı uyarılma potansiyellerinin elde edilmesi amaçlanmıştır. Deneklerin hepsinde parietal'den kayıt alınması mümkün olurken, sadece 6 denneğin frontalinden kayıt alınabilmiştir. Bu potansiyeller Şekil 2'de görülmektedir. Parietal ve frontal elektrotlardan kaydedilen potansiyellerin tepe latansı ve tepeden tepeye genlik değerlerinin ortalamaları ve Standard sapmaları sırasıyla Tablo 1-B'de sunulmuştur. Her iki kayıt bölgesi arasında, P3 latansı (p < 0.001) ve N3P3 tepeden-tepeye genliği (p < 0.05) yönünden önemli farklılıklar bulunmuştur.



Şekil 2: 'test 1 durumunda parietal ve frontal elektrotlardan kayıtlanan olaya ilişkin uyarılma potansiyelleri (Pj).

A: Parietal
B: Frontal

Tablo 1. B) Hedef uyarının sayılması durumunda parietal ve frontal elektrotlardan kayıtlanan P300 potansiyellerinin latans ve tepeden-tepeye genlik değerleri.

latans (msn)	Pj	
Parietal	337.75 ± 25.52	
Frontal	376.67 ± 22.50	
	p < 0.001	
Genlik (U-V)	N3P3	PiNt
Parietal	9.61 ± 5.88	5.89 ± 5.88
Frontal	4.11 ± 1.96	1.99 ± 1.65
	p < 0.05	Önemli Değil

Sayma durumunda deneklere, hedef uyarana daha sık olarak uygulandığında, P300 potansiyelinin genliğinde farkedilir bir küçülme olmuştur (Şekil 3).

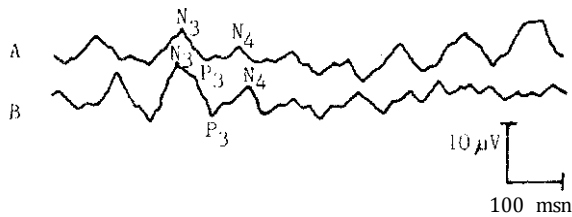
TARTIŞMA

P3 harfiyle gösterdiğimiz P300 potansiyeli, sayma durumunda 20 normal bireyin hepsinde gözlenirken, saymama durumunda 12 denekten sadece 8'inde görülebilmektedir. Buna ilâveten saymama durumunda ortaya çıkan potansiyellerin ortalama genliği, sayma durumuna göre anlamlı bir şekilde düşmüştür ($p < 0.02$). Böylece saymama durumunda yaklaşık %30 denekte P300 görülememesi ve ortaya çıkan potansiyellerin ortalama genliğinde önemli bir azalma olması, P300 potansiyelinin zihinsel bir işlem için spesifik olduğu şeklindeki düşünceye uygundur (1,2,7,8,9,11,12,17, 18,24,25,26).

Sayma durumunda elde edilen P300 potansiyelinin latansı ve genliği (N3P3) sırasıyla 337.75 ± 25.52 msn, 9.61 ± 5.88 u.V'dur. Bu sonuçlar daha önce yapılmış olan çalışmalarla (1,3,4,5,9,10,20,21,22,23,25,26) uyum içerisindedir. Latansın 250-450 msn (23), 300-800 msn (4) arasında değiştiğini bildiren yayınlar söz konusudur. Latansın bu şekilde geniş aralıkta değişmesine, araştırmacıların bu potansiyeli oluşturmak için uyguladıkları deneysel farklılıklar yol açmaktadır.

Latansı etkileyen en önemli faktör, hedef uyarının zihinsel performasyon değeri ile ilişkilidir. Fazla zihinsel performasyon gerektiren işler P300 latansının uzamasına neden olmaktadır (2,4,16,18,20,24). Bizim deneklere uyguladığımız kognitif uyarı fazla performasyon gerektiren bir iş olmadığı için, latans bulgumuz 300 msn dolaylarında bulunmuştur.

P300 potansiyeli ile ilgili güçlüklerden biri de, latans ölçümlerinin Standard sapmasının büyük



Şekil 3: Hedef uyarana daha sık (A) ve daha nadir (B) uygulandığında elde edilen P300 (P3) kognitif potansiyelleri.

oluşudur. Nitekim 25.52 msn'lik Standard sapma değeri oldukça büyük olmakla birlikte, diğer araştırmacıların bulguları ile paraleldir (3,14,20,22). Bazı çalışmalarda bu düzeydeki standard sapmanın belirsizlikler oluşturacağı ifade edilerek, latansın rutin teşhisler için kullanılmıyacağı ileri sürülmüştür (2,14,20). Bununla beraber P300 ile ilgili son yayınlar bu potansiyelin şizofreni, depresyon ve demans gibi hastalıklarda anormallikler gösterdiğini, bu nedenle kognitif bozuklukların değerlendirilmesinde güvenilir ve kararlı bir parametre olarak daha geniş klinik kullanımının mümkün olacağına işaret etmişlerdir (6,8,9,13,14,15,18,20,24).

Latans değerinin standard sapmasının büyük olması bu potansiyelin uzun latanslı serebral uyarılma potansiyelleri grubuna girmesinden kaynaklanır. Zira uzun latanslı bileşenler, deney koşullarından ve bireysel farklılıklardan etkilenen kararlı potansiyellerdir. Bu olumsuz etkileri minimuma indirmek amacıyla her kayıt en az iki kez tekrarlanmıştır. Elde edilen traselerin birbirine benzer oluşu, deney sistemimizin duyarlı ve güvenilir olduğunu ortaya koymuştur.

Sayma durumunda elde edilen P300 kognitif cevabın latansında, saymama durumuna göre bir kısalma olmakla birlikte, bunun anlamlı olmadığı saplanmıştır. Ancak test 2'de 4 denekte P300'ün oluşmadığı göz önüne alınırsa, sayma ve saymama durumunda ortaya çıkan potansiyellerin farkının latansda değil, amplitüde olduğu düşünmesi ağırlık kazanmıştır.

Topografik çalışmalarda P300 dalgasının sentral-parietal dağılım gösterdiği, genliğinin parietal'de maksimum iken frontalde minimum olduğu belirtilmiştir (13,17,21,23,26). Parietal kayıtlardan elde edilen P300 potansiyelinin genliğinin frontal kayıtlara göre anlamlı ölçüde yüksek olması ($p < 0.05$) bu bilgileri destekler niteliktedir.

Frontal kayıtlarda P300 dalga latansının önemli ölçüde uzaması ($p < 0.001$), tarafımızdan açıklanamamış ve bu konu ile ilgili bir literatür de bulunamamıştır.

Deneklere hedef uyarının daha sık uygulanması ile P300 dalgasının genliğinde bariz bir küçülme izlenmiştir. Birçok deneyde (4,10), kognitif potansiyelin genliğinin hedef uyarının uygulanma olasılığı (frekans) ile ters ilişki içerisinde olduğu vur-

gulandığından, bu sonucumuzun da bilinenleri doğruladığını söyleyebiliriz.

Beynin psikolojik indeksi olarak tanımlanan P300 potansiyeli, güvenilir ve kararlı bir potansiyeldir. Beynin kognisyon ve psikolojik durumları ile yakın ilişki içerisinde olduğu bilinen bu potansiyelin, fonksiyonel özelliklerini aydınlatmak için sürdürülen çalışmalar balen yoğun bir şekilde devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hasar ti. Başar-P. roğlu C, Rosen B, Schutt A: A new approach to endogenous event-related potentials in man: Relation and between FLO and P_{wi}-wave, *Int Neuroscience* 1984,24: 1-21.
2. Brandeis D, Ixhmann D: Event-related potentials of the brain and cognitive processes: Approaches and applications. *Neuropsychologia* 1986, 24 (1): 151-68.
3. Brown WS, Marsh JT, LaRue A: Exponential electrophysiological aging: P₃ latency, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983, 55: 227-85.
4. Courchesne E: Changes in P₃ waves with event repetition: Longterm effects of scalp distribution and amplitude, *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1978,45: 754-66.
5. Duncan-Johnson CC: P₃IKJ latency: A metric of information processing. *Psychophysiology* 1981,18: 207-15.
6. Finley WW, Faux SF, Hutcheson J, Amstutz L: Ixmg-latency event-related potentials in the evaluation of cognitive function in children, *Neurology* 1985,35: 323-7.
7. Fleck KM, Polich J: P₃IX and menstrual cycle. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1988, 71: 157-60.
8. Hammond FJ, Meador KJ, Aung-Din R, BWilder BJ: Cholinergic modulation of human Pi event-related potentials, *Neurology* 37: 346-350,1987.
9. Harrison J, Buchwald J, Kaga K: Cat P₃₀₀ present after primary auditory cortex ablation, *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986,63: 180-7.
10. Kramer AF: The interpretation of the component structure of event-related brain potentials: An analysis of expert judgments. *Psychophysiology* 1985, 22 (3): 334-44.
11. Maglicio A, Bashore TR, Coles MOH, Donchin E: On the dependence of P₃110 latency on stimulus evaluation processes, *Psychophysiology* 1984, 21: 171-86.
12. Michalewski HJ, Prasher DK, Starr A: latency variability and temporal interrelationships of the auditory event-related potentials (N₁,P₂,N₂ and P₃) in normal subjects, *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986 65: 59-71.
13. Mullis RJ, Holcomb PJ, Dinner BC, Dykman RA: The effects of aging on the P₃ component of the visual event-related potential. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1985, 62: 141-9.
14. Pfefferbaum A, Wenegrat BG, Ford JM, Roth WF, Kopell BS: Clinical application of the P₃ component of the visual event-related potential, *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1985,62:141-9.
15. Pfefferbaum A, Ford JW, Roth WJ, Kopell BS: Age related changes in auditory event-related potentials, *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1980 49: 266-71.
16. Pfefferbaum A, Christensen C, Ford JM, Kopell BS: Apparent response incompatibility effects on P₃ latency depend on the task. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986, 64: 424-37.
17. Picton TW, Hillyard SA: Human auditory evoked potentials. II. Effects of attention, *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1974 36: 191-9.
18. Polich J, Ehlers CL, Otis S, Mandell AJ, Bloom FE: P₃₀₀ latency reflects the degree of cognitive decline in dementing dementing, *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986, 63: 138-44.
19. Prichard WS: Psychophysiology of P₃₀₀. *Psychol Bull* 1981, 90:506-40.
20. Rosenberg C, Nudelman K, Starr A: Cognitive evoked potentials (P₃₀₀) in early Huntington's disease, *Arch Neurol* 1985,42: 984-7.
21. Roth W, Pfefferbaum A, Horvath TB, Berger PA, Kopell BS: P_j reduction in auditory evoked potentials of schizophrenics, *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1980, 49: 497-506.
22. Sklar D, Lynn GE: latency of the P₃ event-related potential: Normative aspects and within subject variability. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1984, 59:420-4.
23. Squires KC, Donchin E, Herning RI, McCarthy G: On the influence of task relevance and stimulus probability on event-related potential components. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1977,42: 1-14.
24. Taghavy A, Kugler CFA: The pattern flash elicited P₃₀₀-complex (PF-P₃₀₀). A new method for studying cognitive processes of the brain, *Intern J Neuroscience* 1988, 38: 179-88.
25. Ullsperger P, Neumann U, Gille HG, Pietschmann M: P₃₀₀ and anticipated task difficulty, *Int Journal of Psychophysiol* 1987,5: 145-9.
26. Yingling CD, Hosobuchi Y: A subcortical correlate of P₃₀₀ in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1984, 59 (1): 72-5.

ft