

BÜLENT TANDOĞAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ



İSTANBUL-2019



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

DOKTORA TEZİ

**İŞİTSEL UYARILMIŞ P300 POTANSİYELLERİ
ARACILIĞIYLA GEBELERDE EKLAMPTİK
KONVÜLZYONLARIN ÖNGÖRÜLMESİ**

BÜLENT TANDOĞAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. SACİT KARAMÜRSEL**

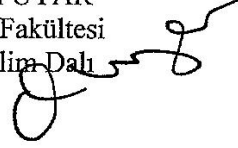
**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
FİZYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Doktora Programında Doktora öğrencisi Bülent TANDOĞAN tarafından Prof.Dr.Sacit KARAMÜRSEL'in danışmanlığında hazırlanan "İşitsel Uyarılmış P300 Potansiyelleri Aracılığıyla Gebelerde Eklampatik Konvülsiyonların Öngörülmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 19/11/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

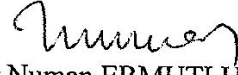
Jüri Başkanı
Prof.Dr.F.Aytül UYAR
İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı



Jüri-Danışman
Prof.Dr.Sacit KARAMÜRSEL
Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı



Jüri
Prof.Dr.Numan ERMUTLU
İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı



Jüri
Prof.Dr.Müge DEVRİM-ÜÇÖK
İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı



Jüri
Doç.Dr.Zübeyir BAYRAKTAROĞLU
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji 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.

Dr. Bülent Tandoğan



İTHAF



Preeklampsi nedeniyle hayatını kaybeden tüm gebelere ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Preeklampsi veya eklampsi geçirme riski olabilecek gebelerde klinik bulgular ve elektrofizyolojik değişikliklerle konvülsiyonun öngörülmesi düşüncemi destekleyen, P300 oddball paradigması ile çalışmamı öneren, yöntem, araştırma süresi ve yazım sırasında önerileri, eleştirileri ve kafamda oluşan sorulara verdiği cevaplarla ufkumu açan değerli danışman hocam Prof. Dr. Sacit Karamürsel'e,

Bu süreçte kullanabileceğim portatif EEG cihazının araştırmaya uygun hale getirilme sürecine büyük katkıda bulunan doktora öğrencisi arkadaşım Adnan Kurt'a ,EEG kaydı ile ilgili sorularımı sabırla cevaplayan Doç.Dr.Atilla Uslu'ya,

Araştırmamda kullanacağım İşitsel Oddball paradigmasının programının yazılmasını ve düzenlenmesini sağlayan Doçent Dr.Zübeyr Bayraktaroğlu'na,

Araştırma sürecinde gebelerin ikna edilmesi ve araştırmaya dahil edilmesindeki büyük desteklerinden dolayı Zeynep Kamil Perinatoloji-Maternal Tıp ekibindeki çalışma arkadaşlarım Dr. Erbil Çakar, Dr. Nazan Tarhan, Dr. Habibe Ayvacı ile Zeynep Kamil Gebe okulunun değerli eğitmenleri Ebe Özlem Karabulut, Ebe Döne Ertuğrul Abbasoğlu'na,

Doktora eğitimi sürecinde derslerini zevkle dinlediğim başta Prof. Dr. Müge Devrim Üçok, Prof. Dr. Tamer Demiralp, Prof. Dr. Mehmet Kaya, Prof. Dr. Emre Öge, Prof. Dr. Levent Ertuğrul olmak üzere tüm öğretim üyelerine ve tez verme sürecinde desteklerini sürekli hissettiğim tez izleme komitesi üyeleri Prof. Dr. Ümmühan İşoğlu Alkaç, Prof. Dr. Numan Ermutlu hocalara,

Tez yazım sürecinde desteklerini eksik etmeyen Dr. Gökçer Eskikurt'a, Arş. Gör. Serkan Aksu'ya, Dr. Habibe Ayvacı'ya ve desteklerini esirgemeyen, derslerine zevkle katıldığım İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Fatma Aytül Uyar'a,

Fizyoloji Anabilim Dalı Sekreteri Belgin Çobanoğlu'na,

Doktora sürecinde hep yanımda olan Sevgili kızım Yasemin Tandoğan ve özverili eşim Dr. Nilgün Tandoğan'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	2
BEYAN.....	3
İTHAF.....	4
TEŞEKKÜR.....	5
İÇİNDEKİLER	6
TABLolar LİSTESİ.....	8
ŞEKİLLER LİSTESİ	9
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	10
ÖZET	12
ABSTRACT.....	13
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	15
2. GENEL BİLGİLER	17
2.1. Eklampsi	17
2.1.1. Eklampsidede Prodromal Belirtiler	18
2.1.2. Görme problemleri.....	19
2.1.3. Eklampsinin başlama zamanı.....	20
2.1.4. Eklampsidede Konvülsiyon Oluşum Mekanizmaları	21
2.1.4.1. Proinflamatuvar sitokinler.....	22
2.1.4.2. Doku Plasminojen aktivatörü	23
2.1.4.3. Konvülsiyon Oluşma Mekanizmaları	25
2.1.4.4. İktogenezin hücreSEL özellikleri: Nöronlar ve nörotransmisyon	33
2.1.4.5. Glutamaterjik nörotransmisyon.....	34
2.1.4.6. İnternöronlar.....	35
2.1.4.7. GABAerjik Nörotransmisyon	35
2.1.4.8. Nöronların ortamı: iyonlar, astrositler ve ekstrasellüler alan	36
2.1.5. Eklampsidede oluşan konvülsiyon	37
2.1.6. Gebelik ve preeklampsidedeki EEG değişiklikleri.....	37
2.1.6.1. Baroreseptörler ve Nörolojik bağlantı.....	39
2.1.6.2. Normal gebelikte ve Preeklampsidede Maternal beyindeki değişiklikler	39
2.1.6.3. Kortikal eksitabilite	40

2.1.6.4. Gebelikte Nöral eksitabilite.....	41
2.1.6.5. Serebral hemodinami	41
2.2. Elektroensefalografi	43
2.2.1. Olayla ilişkili potansiyeller	43
2.2.2. P300	44
2.2.3. Patolojik durumlarda P300.....	44
2.2.4. P300'ün kısa bir tarihi.....	46
2.2.5. P300'ün nöral kökeni	49
2.2.6. İşitsel P300 üzerinde cinsiyetin etkileri	50
2.2.6.1. P300 oluşumunda Nöroanatomik farklılıklar :.....	53
2.2.6.2. Seks steroidleri :	53
2.2.7. P300 ve gebelik.....	54
2.2.8. P300'ün nörofarmakolojisi	55
2.2.9. P300 inhibisyon hipotezi:.....	56
2.2.10. Beklenmeyen negatif değişiklik (BND): (CNV) Contingent Negative Variation:	57
2.2.11. EEG ile epilepsinin öngörülmesi	58
2.2.11.1. Nöbet öngörüsünün tarihi.....	64
2.2.11.2. Epilepside P300.....	65
2.2.11.3. Eklampsinin EEG ile Öngörülmesi	65
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	69
4. BULGULAR.....	73
5. TARTIŞMA	79
KAYNAKLAR	85
FORMLAR	100
ETİK KURUL KARARI	105
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	107
ÖZGEÇMİŞ	108

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Tablo 4.2. Alfa Metil Dopa kullanmayan gebelerin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 4.3. Alfa Metil Dopa kullanan gebelerin kontrol grubuyla karşılaştırılması



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Preeklampsinin nörolojik sonuçları

Şekil 2.2. Nöbet odağındaki nöronda AMPA ve NMDA reseptörlerine bağlı interiktal paroksizmal depolarizan değişiklik.

Şekil 2.3. Nöbet odağı ve çevre inhibisyonu.

Şekil 2.4. Kortikal piramidal mörone giren inputlar.

Şekil 2.5. Nöbet yayılımı.

Şekil 2.6. Preeklampsi ve normal gebelikte eklamptik nöbete katkıda bulunan mekanizmalar.

Şekil 2.7. Tek uyarı (üstte), oddball (ortada), and üçlü uyarı (altta) paradigmaları.

Şekil 3.1. Kranial elektrotların yerleşimi.

Şekil 3.2. MicroCOR EEG Cihazı

Şekil 3.3. Oddball Paradigması Kaydı

Şekil 4.1. Çalışma Grubu Kayıt Örneği

Şekil 4.2. Çalışma Grubu Olaya İlişkin Potansiyel Grafiği

Şekil 4.3. Kontrol Grubu Kayıt Örneği

Şekil 4.4. Kontrol Grubu Olaya İlişkin Potansiyel Grafiği

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- AP: Akuaporin
AFP: Alfa Pik Frekansı
KVLM: Kaudal ventrolateral medulla
NA: Nükleus Ambigus
RVLM: Rostral ventrolateral medulla
BR: Baroreseptör
LS: Lokus Seruleus
BND: Beklentisel negatif değişim (CNV: Contingent Negative Variation)
OİP: Olayla ilgili potansiyeller
TMA: Tamamlayıcı motor alan
EAA: Eğri Altındaki alan
VSU: Vagus Sinir Uyarısı
EEG: Elektroensefalografi
ŞBNV: Şarta bağlı negatif varyasyon
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NKB: Nörokinin B
SFlt-1: Soluble fms-like tyrosine kinase-1
NMDA: N-metil-D- aspartat
AMDA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
IL: İnterlökin
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
DPA: Doku Plazminojen Aktivatörü
PTSD: Post Travmatik Stres Bozukluğu
IUGR: İntrauterin Gelişme yetersizliği
 μ V: Mikrovolt
msn: Milisaniye
GABA: Gamma-aminobutyric acid
gCa: Kalsiyum kondüktansı
gK: Potasyum kondüktansı

PTK 2: Potasyum-Klor ko-transporter
SPK 1: Sodyum-Potasyum ko-transporter
Kir 4.1: K (Potasyum) inward-rectification(içe doğru düzeltme) kanalı.
PIGF: Plasental Growth Faktör
VEGF: Vasküler Endotelyal Growth faktör
KBB: Kan Beyin Bariyeri
SKA: Serebral Kan akımı
SPB: Serebral Perfüzyon Basıncı
BML: Beyaz Madde Lezyonları
PRES: Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu
GPK: Geç Pozitif Komponent
UP: Uyarılmış Potansiyel
LAD: Logical Analysis of Data
ECog: Elektrokortikografi
Fz: Frontal zero (sıfır)
C3: Santral 3
Cz: Santral zero (sıfır)
C4: Santral 4
P3: Pariyetal3
Pz: Pariyetal zero (sıfır)
P4: Pariyetal 4
Oz: Oksipital zero (sıfır)
Ag/AgCl: Gümüş / Gümüş Klorür
NG2: Nöron-Glial antijen 2(Kondroitin sülfat proetoglikan 4)
sn: Saniye

ÖZET

Tandoğan, B. (2019). İşitsel Uyarılmış P300 Potansiyelleri Aracılığıyla Gebelerde Eklamptik Konvülziyonların Öngörülmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada preeklamptik kadınlarda oddball paradigması kullanılarak kaydedilen işitsel uyarılmış potansiyellerde özellikle P300'deki değişikliklerin ortaya çıkarılması ve bu değişikliklerin eklamptik konvülziyon öngörüsünde kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma 2017-2019 yılları arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 25 preeklamptik veya önceki gebeliklerinde preeklampsi öyküsü olan gebe ile, preeklampsi tanısı veya preeklampsi öyküsü olmayan 25 gebede işitsel oddball paradigması kullanılarak elde edilen uyarılmış potansiyeller EEG ile kaydedilerek yapıldı. Hem gebe hem kontrol grubu standart ve hedef uyaranlara yanıt ortalamaları elde edildi. P300 yanıtlarının bazı gebelerde elde edilememesi nedeniyle çalışma grubunda 23 gebe , kontrol grubunda 16 gebede P300 latansı ve genliği yerine 200-800 msn zaman penceresindeki eğri altı alan istatistiksel analiz için kullanıldı. Çalışma grubu ve kontrol grubu, çalışma grubu içinde antihipertansif olarak Alfa Metil Dopa kullanan ve kullanmayan gebeler hem kontrol grubu, hem de çalışma grubunun tamamı ile IBM SPSS 21 kullanılarak ANOVA ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Frontal bölgedeki kayıtlardan elde edilen eğri altı alan çalışma grubundaki gebelerde - 1.295 ± 0.543 μ Vsn ,kontrol grubunda 1.703 ± 0.648 μ Vsn olarak tespit edildi aralarında anlamlı fark bulundu p= 0.026 , çalışma grubunda eğri altı alanda negativitede artış olduğu tespit edildi. Kayıt yapılan diğer bölgelerde eğrialtı alanlarda fark tespit edilemedi. Çalışma grubunda antihipertansif olarak alfa Metil Dopa kullanmayan gebeler (-1.809±0.721sn) kontrol grubu (0.671±0.651 μ VSn) ile karşılaştırıldığında eğrialtı alanlar arasındaki fark anlamlı bulundu. p=0.045. Alfa Metil Dopa kullanan gebelerle kontrol grubu arasında fark bulunamadı. Çalışma süresinde hiçbir gebede eklamptik konvülziyon ortaya çıkmadığı için konvülziyonları öngörebilecek eğri altı alan için eşik değeri belirlenemedi. Alfa Metil Dopa kullanan gebelerle kontrol grubu arasında fark olmaması Alfa Metil Dopa 'nın antihipertansif etkisi dışında kortikal uyarılabilirliği azalttığı düşünülebilir. Preeklamptik gebelerde kortikal aktivasyondaki değişikliklerin işitsel oddball paradigması ile tespit edilmesi ve frontal bölgede negativite artışı olan gebelerin eklampsi riski açısından daha yakından izlenmeleri, bu gebelerde anti konvülzif tedavinin gecikmeden başlanması maternal mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Alfa Metil Dopa, EEG, Eğri altı alan, Eklampsi, işitsel uyarılmış potansiyeller, konvülziyon, kortikal uyarılma, Oddball paradigması, Olayla ilişkili potansiyeller, öngörü, P300, Preeklampsi

ABSTRACT

Tandogan, B. (2019). Prediction of eclamptic convulsions in pregnant women via auditory evoked P300 potentials. İstanbul University Institute Of Health Science, Department Of Physiology. PhD Dissertation.

In this study, we evaluated the alterations of auditory evoked potentials recorded by using the standard oddball paradigm in preeclamptic women. We aimed to evaluate the role of these alterations; especially at P300, in predicting eclamptic seizures. The study was conducted in Zeynep Kamil Women and Children's Diseases Education and Research Hospital, between 2017- 2019 years. Twenty five women just diagnosed as preeclampsia or with a preeclampsia diagnosis in their previous pregnancy in study group and 25 pregnant women ever diagnosed as preeclampsia in control group were included in the study. Evoked potentials obtained by oddball paradigm were recorded by EEG for each women. In some cases, P300 responses could not be obtained and the study was completed with 23 women in the study group and 16 women in the control group. Mean response to standard and target stimuli were obtained in both study and control groups. Because P300 responses could not be obtained in some pregnant women, we analysed the area under the curve of 200-800 msn time window instead of P300 latency for comparison of alterations. Auditory evoked potentials of women using Alpha Methyl Dopa medication were compared with the the control group potentials and also compared with the whole study group potentials. Normality of continuous variables was assessed with Kolmogorov-Smirnov's test. Differences for numerical data between study and control groups were compared with student's unpaired T- test. ANOVA was used for multiple group analysis. Statistical significance was defined as a $p < 0,05$. Data obtained from the area under curve of frontal region records were statistically different between study and control groups (study group: $-1.295 \pm 0.543 \mu\text{Vsn}$, control group $1.703 \pm 0.648 \mu\text{Vsn}$) ($p = 0,026$). In the study group, we found augmentation of negativity of the area under curve. Other regions showed no difference for area under curve of recorded potentials. Area under curve of auditory evoked potentials of women in study group who were not using Alpha Methyl Dopa were statistically different from control groups area under curve potentials (non Alpha Methyl Dopa using study group: $-1.809 \pm 0.721 \mu\text{VSn}$, control group: $0.671 \pm 0.651 \mu\text{VSn}$)

($p=0,045$). Area under curve of evoked potentials were similar for women using Alpha Methyl Dopa in the study group and control group. Since no eclamptic convulsions occurred in any pregnant woman during the study period, the threshold value could not be determined for the area under the curve that could predict convulsions. There was no difference between the pregnant women using Alpha Methyl Dopa and the control group. Alpha Methyl Dopa may be thought to reduce cortical excitability other than its antihypertensive effect. It may be suggested that changes in cortical activation in preeclamptic pregnant women should be detected by auditory oddball paradigm and that pregnant women with increased negativity in frontal region should be monitored more closely for risk of eclampsia and prophylactic treatment can be started. This may help improving maternal morbidity and mortality.

Key Words: Alpha Methyl Dopa , Area under curve, Auditory evoked potentials, convulsion, cortical excitation, Eclampsia, EEG, Event related potentials, Oddball paradigm, Preeclampsia, P300.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin hipertansif hastalıkları gebelikte en sık görülen medikal komplikasyonlardan biridir. Preeklampsi, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize ve maternal ölümlerle sonuçlanabilecek bir hastalıktır. Eklampsi, preeklampşik kadınlarda gebelikte konvülsiyon geçirilmesi olarak tanımlanmaktadır.¹

Batı literatüründe eklampsi insidansı 1/2000-1/3448 gebelikte bir olarak bildirilmektedir. Tersiyer merkezlerde ve gelişmemiş ülkelerde bu insidans 10 kat artmaktadır.² Eklampsi hayatı tehdit eden nörolojik olaylarla beraberdir. Konvülsiyon beyinde inme, hemoraji, ödem ve akut beyin herniasyonuna neden olabilir. Eklampsi geçiren hastanın yaşamının ilerleyen yıllarında epilepsi ve kognitif bozukluklara eğilimi artmaktadır.³ Eklampsinin ülkemizdeki insidansı yapılan çalışmalarda % 0.4-1.7 arasında bulunmuştur.⁴⁻⁷ Maternal mortalite gittikçe azalmaktadır. Ancak perinatal mortalite, morbidite ve maternal morbidite azalmasına rağmen devam etmektedir. Tüm dünyada mortalite oldukça azalmıştır. Bu azalmada preeklampşik ve hafif hipertansiyonlu gebelerin erken tanısı ve iyi takip edilmesi, zamanında hastaneye yatırılarak antihipertansif tedavisinin başlanması ve MgSO₄ tedavisinin yaygın kullanımı önemli rol oynamıştır.^{1,8} Eklampsi çoğunlukla ağır preeklampşik hastalarda görülmesine rağmen ağır preeklampsi bulgusu vermeyen gebelerde aniden ortaya çıkabilmektedir. Eklampside ortaya çıkan konvülsiyonun nedeni hala tam olarak ortaya konamamıştır. Hayatı tehdit eden bu hastalıkta konvülsiyon gelişimini öngörecektir belirtiler ve testler şimdiye kadar bulunamamıştır. Bunun nedeni altta yatan nedenlerin hala anlaşılabilmesidir.

Gebelik süresince ve preeklampside maternal beyinde çok sayıda fizyolojik ve patofizyolojik değişiklik olmakta, bunlar beyin eksitabilitesini artırmaktadır. Beyin eksitabilitesindeki patolojik değişikliklerin önceden tespiti eklampşik konvülsiyonun geçirilmeden önlenmesine yardımcı olacaktır. Daha önce preeklampşik gebelerde Elektroensefalografi (EEG) çalışmaları yapılmış ancak bunlar var olan değişiklikler ile preeklampsi ve eklampsi sonrası beyinde oluşan patolojik değişikliklerin tespitinin ötesine geçememiştir. Yalnızca tek bir çalışmada, ortaya çıkan EEG dalgalarının konvülsiyonu öngörebileceğinden bahsedilmiştir.⁹ Bu çalışmada preeklampşik

kadınlarda işitsel Oddball paradigması kullanılarak kaydedilen uyarılmış potansiyellerdeki değişikliklerin ortaya çıkarılması ve bu değişikliklerin eklampatik konvülziyon öngörüsünde kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Eklampsi

Eklampsi çoğunlukla preeklampitik gebelerde ortaya çıkan ve konvülziyonlarla veya komayla karakterize, preeklampsinin belirti ve bulgularıyla ilgili diğer serebral durumlarla ilişkisi olmayan bir gebelik hastalığıdır. Daha önceden preeklampsi bulgusu olmadan da ortaya çıkabilir. Mısır ve Çin'deki erken yazıtlarda gebelikte konvülziyonların tehlikeleri için uyarılar bulunmaktadır. Hipokrat, gebelikte başağrısı, konvülziyonlar ve uyuşukluk gibi uğursuz belirtilerden bahsetmektedir. "Eklampsia" Yunanca ışık patlaması demektir. Eklampsi terimi ilk olarak 169'da Varandus tarafından yazılan bir jinekoloji tezinde kullanılmıştır. Gebelikte beraber klonik spazmların beraberliği 194'de Pew tarafından tarif edilmiştir. 1772'de DeLa Motte konvülziyonlu gebe kadının doğum ile hemen iyileştiğini tanımlamıştır. Batı literatüründe Eklampsi insidansı 2000 ila 3448 gebelikte bir olarak bildirilmektedir.¹⁰ Eklampsinin ülkemizdeki insidansı yapılan çeşitli çalışmalarda % 0.4 -1.7 olarak bulunmuştur. Maternal mortalite gitikçe azalmakta, bir seride hiç maternal mortaliteye rastlanmadığı bildirilirken, HELLP Sendromu gelişen olgularda %2.6, total olarak %1.8 mortalite, diğer bir seride %2.7 olarak bildirilmiştir.⁴⁻⁷ Ancak Perinatal mortalite, morbidite ve maternal morbidite azalmasına rağmen devam etmektedir. Tüm dünyada mortalite oldukça azalmıştır. Bu azalmada preeklampitik ve hafif hipertansiyonlu gebelerin erken tanısı ve iyi takip edilmesi, zamanında hastaneye yatırılarak antihipertansif tedavisinin başlanması ve MgSO₄ tedavisinin yaygın kullanımı önemli rol oynamıştır.^{1,8} Ancak geri kalmış veya gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizin antenatal hizmete ulaşmada sorun yaşanan bölgelerinde eklampsi hala sorun olarak devam etmektedir.

Eklampitik konvülziyonların patofizyolojisi çok sayıda araştırma ve spekülasyonun konusu olmaya devam etmektedir. Birçok teori ve patolojik mekanizma olası etyolojik faktörler olarak tanımlanmış, ancak bunların hiçbiri kesin olarak kanıtlanmamıştır. Eklampsinin patolojik özelliklerinin bir neden mi yoksa bir sonuç mu olduğu açık değildir.

Eklampsi tanısı, jeneralize ödem, hipertansiyon, proteinüri ve konvülsiyonların varlığında konur. Bununla birlikte eklampsi geçiren kadınlarda ağır hipertansiyon, ağır proteinüri, jeneralize ödemden, proteinüri ve ödem yokluğu ve hafif hipertansiyona kadar değişen bir yelpaze görülebilir. Hipertansiyon, eklampsi tanısı için bir özellik olarak kabul edilir. Hipertansiyon, ağır (vakaların % 20-54'ünde ≥ 160 mmHg sistolik veya ≥ 110 mmHg diastolik) veya hafif (vakaların %30-60'ında sistolik KB 140-160 mmHg veya diastolik KB 90-110 mmHg) olabilir. Bununla birlikte vakaların % 16'sında hipertansiyon olmayabilir. Buna ek olarak, antepartum eklampsi geçiren kadınlarda hipertansiyon daha sıktır (% 58); 32 hafta ve sonra eklampsi geçirenlerde %71'dir. 32. Haftadan önce konvülsiyon geçiren kadınların sadece %10'unda hipertansiyon tespit edilmemiştir.

Eklampsi tanısı genellikle proteinüriyle birlikte (idrar stik bulgusu en az 1+). Büyük örneklemler bir eklampsi serisinde (n=399) belirgin proteinüri (idrar stik $\geq 3+$) yalnızca olguların % 48'inde tespit edilirken vakaların %14'ünde proteinüri tespit edilmemiştir. Haftada 1 kilodan daha fazla kilo alımı eklampside önceki ilk bulgu olabilir. Bununla birlikte 399 eklampside kadının % 26'sında ödem tespit edilmemiştir.¹⁰

2.1.1. Eklampside Prodromal Belirtiler

Preeklampside gebelerde eklampsi riskini belirlemede bir çok prodromal belirti yardımcı olmaktadır. Bunlar persistan oksipital veya frontal baş ağrısı, bulanık görme, fotofobi, epigastrik veya üst kadran ağrısı ve mental durum değişiklikleridir. Vakaların %75-59'unda bu semptomların en az biri vardır. Baş ağrısı %50-75'inde, görme değişiklikleri %19-32'sinde vardır. Bu semptomlar konvülsiyonlar başlamadan önce veya sonra olabilir.

Preeklampside bir gebenin konvülsiyon geçirerek eklampside hale gelmesi öncesinde çeşitli semptomlar ortaya çıkabilir. Bunların olması şart değildir ancak bunların gözlemlenmesi hekimi alarma geçirir ve antikonvülsif tedavi başlamasına neden olur. Eklampsinin prodromal belirtileri hakkında yapılan çalışmalar az sayıdadır. Ortaya çıkan bu semptomlar arasında en önde gelenler baş ağrısı (%41-91), görme bozuklukları, epigastrik karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Bu bulgular aurasız migren tipi baş ağrısı olan kişilerle benzerdir. Migren yetişkin kadınlar arasında en sık görülen nörolojik sorunlardan biridir. Migren ve preeklampsi ortak patofizyolojik özelliklere

sahiptir. Migrenli gebelerde preklampsinin daha sık görüldüğü, daha düşük doğum ağırlığı olan bebekler doğurdukları belirtilmektedir.¹¹⁻¹³

Migren atağı esnasında paroksizmal vasküler ve elektrik değişiklikleri olmaktadır. Migren patogenezinde ve ağrı oluşumunda trigeminovasküler sistem önemli rol oynamaktadır. Bu ağrı kortikal eksitatuvar durumla beraberdir. Migrene eğilimi belirlemek için BND (Beklentisel negatif değişim) (CNV: Contingent Negative Variation) iki stimuluslu paradigma kullanılarak kaydedilebilir. İnteriktal dönemde önemli bir BND genliği artışı vardır. Bu migren hastalarında daha yüksek kortikal uyarılma ve azalmış habituasyon (tekrarlayan uyarılara cevapta azalma) sonucu olur. Ancak atak esnasında bu değişiklik gösterilememiştir. Ataktan önceki günde yüksek BND amplitüdü, negativitede artış gösterilmiştir. Ataktan sonra BND amplitüdündeki artış birkaç gün içinde normale dönmektedir. Ataktan önceki gün BND amplitüdüleri ataktan sonrakinden ve ortalamaya göre daha negatiftir.¹⁴ Migren ataklarının periyodikliği menstruel migren olarak bilinmektedir. Menstrasyondan önce dopaminerjik beta hydroxilase 'ın aktivitesi azalmaktadır, bu menstruasyon sırasında artmış dopaminerjik aktivite ile ilişkilidir. Estradiol seviyeleri düştüğünde Migren hastalarında BND daha negatif hale gelmektedir.¹⁵

Preeklampsi'deki baş ağrısı frontal bölgede ve şiddetlidir, gebeler hayatlarındaki en şiddetli baş ağrısı olarak tanımlamaktadırlar.^{16,17} Frontal ağrıyla konvülziyonun ilişkili olduğu gösterilse de temporal, oksipital, diffuz veya yalnızca frontal ağrı ile ilişkisi başka araştırmacılarca gösterilememiştir.

2.1.2. Görme problemleri

Eklamptik gebelerin 2/5'inde görülebilmektedir. Bunlar kör noktalar, fotofobi ve total körlüktür. Normotansif kadınlarda bu semptomlar nadir olarak görülmektedir.¹⁸ Sağ üst kadranda ağrısı normotansif kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Muhtemelen ağır preeklampsi'de Karaciğerdeki patofizyolojik değişikliklere bağlı ortaya çıkmaktadır. 93 eklamptik kadının incelendiği bir seride bu kadınların %90.3'ünde nöbet geçirildiği, %9.7'sinde nöbet geçirmeden (veya geçirdiğine şahit olan kimse olmadan) hastaların komaya girdiği belirtilmektedir. Bu hastaların %79'unda prodromal semptom bildirilmiştir. En sık görülen semptom baş ağrısıdır. Doğumdan önceki konvülziyonlarda bu oran postpartum görülenlere göre daha fazladır. Bu semptomlar ortalama 5.5 gün önce ortaya çıkmaktadır. Tamamında 1 gün önce bu semptomlar

görülmüştür. Bu hastaların %74'üne herhangi bir antenatal bakım ve takip yapılmamıştır.¹⁹ Birçok gebe jeneralize tonik klonik aktiviteden önce fokal nöbet geçirmektedir. MRG çalışmaları oksipital lobun beyaz maddesinde anormallikler göstermektedir. Nörolojik bulguların geçiçi ödem, hipoksi ve iskemi nedeniyle oluştuğu düşünülmekte, hastaların çoğu iyileşmekte ve evine iyi durumda gönderilebilmektedir.^{20,21}

Alfa Metil Dopa, gebelikte en sık kullanılan antihipertansif ilaçlardan biridir. Dopa'nın α -metilli halidir. Alfa Metil Dopa, dopamin beta hidroksilazla alfa metilnorepinefrine dönüşür ve bu metabolit alfa iki agonisti olarak etki eder, adrenerjik nöral uyarıları azaltır.^{22,23} Dopa'dan dopamin ve norepinefrine giden yolaktaki iki enzim biri olan dopa dekarboksilazla kompetitif inhibisyona girerek bloke ettiği, alfa Metil dopa hayvan deneylerinde adrenal bez ve kalpteki dopamin beta hidroksilaz aktivitesini azalttığı belirtilmektedir.²⁴ Alfa Metil Dopa'nın dopamin ve norepinefrin düzeylerini azalttığı düşünülmektedir. Hem dopamin betahidroksilaz hem dopa dekarboksilazla etkileşime girmektedir. Ayrıca merkezi sinir sistemindeki alfa-2 adrenoreseptörlerini yalancı transmitter (α -metilepinefrin) gibi uyararak etkisini gösterdiği düşünülmektedir. Aynı zamanda sFlt-1 düzeylerini de belirgin olarak düşürdüğü belirtilmektedir.^{25,26} Aynı zamanda sFlt-1 düzeylerini de belirgin olarak düşürdüğü belirtilmektedir.²⁷ Gebeliğe bağlı hipertansiyonlu düşük sosyoekonomik düzeydeki kadınlarda dopamin beta hidroksilaz aktivitesinin, aynı sosyal gruptan normotansif kadınlara göre daha yüksek, daha iyi sosyoekonomik düzeydeki kadınlara göre daha düşük olduğu iddia edilmektedir.²⁸ Auralı migren atakları olan hastalarda dopamin beta hidroksilaz aktivitesinde azalma dopaminde artış, NE'de azalma olduğu belirtilmektedir.²⁹ premenstrüel dönemde migrenli kadınlarda da dopamin beta hidroksilaz aktivitesinde azalma olmaktadır.¹⁵ Alfa Metil Dopa sedasyona da neden olmaktadır.³⁰

2.1.3. Eklampsinin başlama zamanı

Eklamptik konvülziyonların başlaması antepartum, intrapartum veya postpartum dönemde olabilir. Antepartum konvülziyonların frekansı son yayınlarda %38-53 arasında bildirilmiştir. Postpartum frekans ise %11-44 arasındadır. Postpartum eklampsi vakalarının çoğu ilk 48 saat içinde olsa da bazıları 23 güne kadar ortaya çıkabilir. Geç vakalarda diğer serebral patolojilerin varlığının detaylı nörolojik değerlendirilmeyle ekarte edilmesi gerekmektedir.

Eklampsi vakalarının hemen hemen çoğu (%91) 3.trimesterde gelişmektedir (≥ 28 hft). Geri kalan vakalar 21-27.haftalar arasında (%7.5) veya 20. haftada veya önce (%1.5) ortaya çıkar.¹⁰

2.1.4. Eklampside Konvülziyon Oluşum Mekanizmaları

Preeklampitik gebelerde konvülziyon öncesi prodromal belirtiler olsa da çoğunlukla ilk konvülziyonun ne zaman ortaya çıkacağını önceden kestirmek mümkün değildir. Olguların % 25'inde konvülziyonlar doğumdan sonra 48 saat içinde olur ve postpartum 6.haftaya kadar ortaya çıkabilir. Ağır preeklampsi bulgularının ve prodromal belirtilerin ortaya çıkması ile MgSO₄ tedavisinin başlanması konvülziyonların önlenmesinde günümüzde en çok kullanılan tedavi şekli olmasına karşın ağır olmayan preeklampsi tanısı alan gebelerde veya postpartum ortaya çıkan eklampside bu tedavinin başlamasına fırsat bulamadan konvülziyonla sıkça karşılaşmaktadır. Konvülziyon hem maternal beyne zarar vermekte hem de fetal hipoksi nedeniyle fetusa zarar verdiği gibi her ikisinin de ölümüne neden olabilecek çok tehlikeli bir süreci başlatmaktadır.

Konvülziyona giden süreç üzerinde çalışmalar yapılmasına karşın hangi gebenin ne zaman konvülziyon geçireceğini tespit edecek bir yöntem ve tanı yaklaşımı henüz bulunamamıştır. Konvülziyonun ortaya çıkmasında hastalığın şiddeti, her gebenin gebelik haftası ve kendi kişisel özelliklerinden kaynaklanan hemodinamik yapısı, preeklampside bozulan böbrek ve karaciğer fonksiyonları, artan kapiller geçirgenlik nedeniyle oluşan osmotik basınç ve osmotik homeostasis değişiklikleri, beyin fizyolojisi ve kanlanmasındaki değişiklikler, sitokinlerin nöral eksitabilite üzerindeki etkisi ve kişiden kişiye değişen nöbet eşiği etkili olabilir. Ancak tüm bunlar olmadan da konvülziyon gelişebilmektedir.

Eklampsideki konvülziyonların kesin patogenezi hala belirsizdir. Eklampitik hastalarda serebral perfüzyon, serebral damarlarda fibrinoid dejenerasyon, kortikal ve subkortikal infarktlar, EEG anormallikleri gibi patolojik ve görüntüleme bulguları vardır. MRG çalışmaları bazı eklampitik hastalarda parietookspital bölgenin kortikal ve subkortikal alanlarında serebral vazojenik ödem göstermiştir. Serebrovasküler otoregülasyonun kaybı sonucu ortaya çıkan serebral ödem eklampsi'de konvülziyonların hala başlıca sebebi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte birçok

önemli klinik bulgu eklampsi'deki konvülsiyonların yegane sebebinin serebral vazospazm, serebral ödem veya hipertansif ensefalopati olmadığını göstermektedir. Örneğin ortalama arteriyel kan basıncı eklamptik konvülsiyon geçiren birçok hastada normal sınırlardadır. İlginç olarak hipertansif ensefalopati ve serebral ödemin en önemli klinik bulgusu olan papilla ödemi eklamptik hastalarda nadiren görülmektedir. Bu sendromda serebral ödem ilk konvülsiyonun esas sebebi değil ancak tekrarlayan tonik klonik kasılmaların çoğunun nedenidir. Buna zıt olarak çok az hastada eklampsinin letarji, konfüzyon ve koma olarak ortaya çıkan geç komplikasyonu olarak serebral ödem gelişir.¹⁰Eklamptik kadınların yalnızca %6'sında serebral ödem bildirmiştir.³¹ Bir çalışmada MRG ile eklamptik 27 hastanın 25'inde serebral ödem ve bunların sadece 15'inde difüzyon MRG ile hiperintens lezyonlar tespit etmişlerdir. Bunların 12'sinde vazojenik ödem gösterilmiştir. Geri kalan 12 hastada ise MR'da anormallik bulunmamıştır.³² Serebral ödem ve serebral vazospazm'la ilgili çalışmaların yetersizliği nedeniyle konvülsiyonlara neden olabilecek diğer nöral eksitabilite kofaktörleri araştırılmaya başlanmıştır. Nörokinin-B preeklampsi'de plasentadan fazla miktarda salgılanmaktadır. NKB epileptiform deşarjları artırmaktadır. Bu etki eksitatuvar glutamaterjik reseptörlerin blokajı ile inhibe olmaktadır. Deneysel hayvan modellerinde NKB prokonvülzandır ve bu etki NKB antagonisti ile bloke edilmektedir. NKB nin doğrudan nöronal eksitabiliteyi artırarak dolaylı olarak da endotelial aktivasyon ve endotelin salınımını artırarak etki ettiği ileri sürülmüştür.³³ Ancak bazı çalışmalarda preeklampside nörokinin düzeylerinde artış olmadığı da ileri sürülmüştür.³⁴

2.1.4.1. Proinflamatuvar sitokinler

NKB ve endotelinlere ek olarak proinflamatuvar sitokinlerin ortaya çıkması preeklampsi patogeneğinde immunolojik temeli göstermektedir. Sitokinler normal olarak plasentadan salgılanırlar. Hem nöronal hem glial hücrelerden çok düşük düzeyde salgınlr. Plasentada hipoksi meydana gelirse up-regulation olur. Sitokinler kan beyin bariyerinin geçirgenliğini değiştirirerek beyin ödemine neden olurlar. Ayrıca eksitatuvar nörotransmitter glutamatın etkisini artırırlar. Bu proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-6, IL-10'un eklampside arttığı gösterilmiştir. TNF- α eksitatuvar N-metil-D- aspartat (NMDA) glutamaterjik reseptörleri potansiyelize eder, insan beyin kültüründe eksitotoksik nöral hasara neden olur. TNF- α ayrıca vasküler endotelde inflamasyona, tromboz ve hemorajiye neden olur. İnterlökinlerin de hayvan modellerinde nöronal

eksitabiliteyi arttırdıkları gösterilmiştir. İmmun sistemin aktivasyonu kompleman kaskadını aktive eder. Farelerde yapılan deneylerde kompleman kaskad proteinlerinin intrahipokampal infüzyonu konvülziyonlara ve nöral kayıplara neden olmaktadır. Bu çalışmalar eklampsi patogenezisinde eşğin düşmesi veya nöral eksitabilitenin artması gibi mekanizmalara proinflamatuvar sitokinlerin katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir.

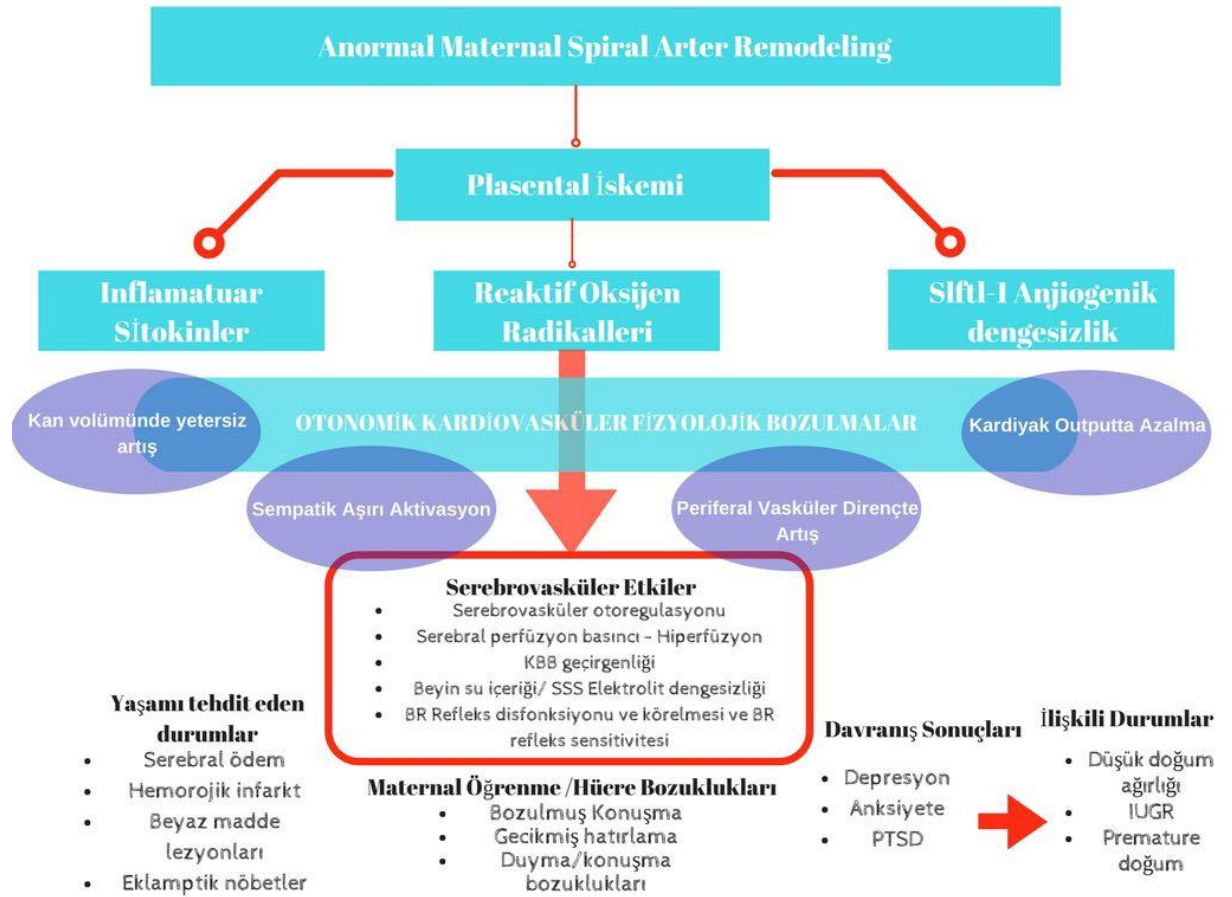
2.1.4.2. Doku Plasminojen aktivatörü

Eklampside plasminojen aktivatör sistemindeki vazoaktif moleküller artmaktadır. Doku tipi plasminojen aktivatörü trombolitik yolakta plazminojeni plazmine aktive eden bir serin proteinazdır ve serebrovasküler geçirgenliği regüle eder. Normal olarak MSS 'de bulunur ve nöronal depolarizasyona cevaben salınır. DPA NMDA-aracılı kalsiyum sinyalini ve sonrasında eksitoksik nöronal hasarı artırır. Bu etkileri plazminojenden bağımsızdır. Eklampside iskemiye cevap olarak TPA'ın up-regülasyonu doğrudan NMDA reseptörlerini uyarıp kan beyin bariyerini artırarak ödeme ve diğer nöronal modulatorlerin geçişine neden olur.³⁵

Son çalışmalara sFlt-1 ve endoglin'in preeklampside yükseldiği gösterilmiştir. Ancak bu moleküllerin nöral eksitabilite üzerine etkisi hala araştırılmaktadır.³⁶

Eklampsi'deki konvülziyonlara benzer şekilde epileptik nöbetlerdeki moleküler mekanizmalar da tam olarak aydınlatılamamıştır. MSS'nin normal fonksiyonu eksitasyon ile inhibisyon arasındaki denge ile sağlanır. Bir epileptik nöbet nöronal eksitasyonda artış, inhibisyonda azalma veya her ikisinin birden olması ile ortaya çıkar. Epileptogenez ve nöbetlerin ortaya çıkmasında bu aktivasyonlara neden olan durumlar önemlidir. Nöbetler akut metabolik durumlar (hipo-hiperglisemi), akut enfeksiyonlar (menenjit, ensefalit), inme, kafa travması, ilaç kullanımı ve ateş gibi faktörlerle uyarılabilir. Epilepsi, spontan tekrarlayan uyarısız nöbetlerdir. Nöronların ve glial hücrelerin yapısını ve fonksiyonunu değiştiren herhangi bir süreç nöbete neden olabilir. Bu faktörlerin bazıları genetik hastalıklar, konjenital ve vasküler malformasyonlar, menenjit, ensefalit ve beyin apsisi, Alzheimer gibi dejeneratif hastalıklar, travma ve tümörlerdir. İnflamasyonun nöbet patofizyolojisinde önemli bir faktör olduğuna inanılmaktadır. Travma, malignansiler ve enfeksiyonlar farklı seviyelerde inflamasyon sonucu nöbete neden olabilirler. Epileptik nöbetlerde beyinde yerleşik immün hücrelerin yani mikroglia hücrelerinin proinflamatuvar sitokinler ve ilgili molekülleri üretmesi beyin içinde inflamatuvar bir tepkiye neden olur. Bununla birlikte periferal

inflatuar olayların nöbet oluşumuna etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Sitokinler, endojen opioidler, nitrik oksit sinyal yolağı, prostaglandinler gibi sistemik inflamatuvar moleküllerin ve durumların nöbet eşliğini düşürebildiği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların hiçbiri periferal inflamasyonla nöbet oluşumu arasında kesin ilişkiyi göstermese de, epidemiyolojik kanıtlar vardır.³⁵ Periferal inflamasyonun MSS’de ayna inflamatuvar cevaba neden olduğu kanıtı vardır. Sitokinler mikroglialar, invaze inflamatuvar hücreler, mikrodamarlardaki endotel hücreleri, perisitler, koroid pleksus, astrositler, hatta nöronlar tarafından üretilirler.³⁷ Sitokinlerin reseptörleri MSS’de vasküler endotelial, perivasküler hücreler, mikroglia, astrositler ve nöronlarda bulunur.³⁷



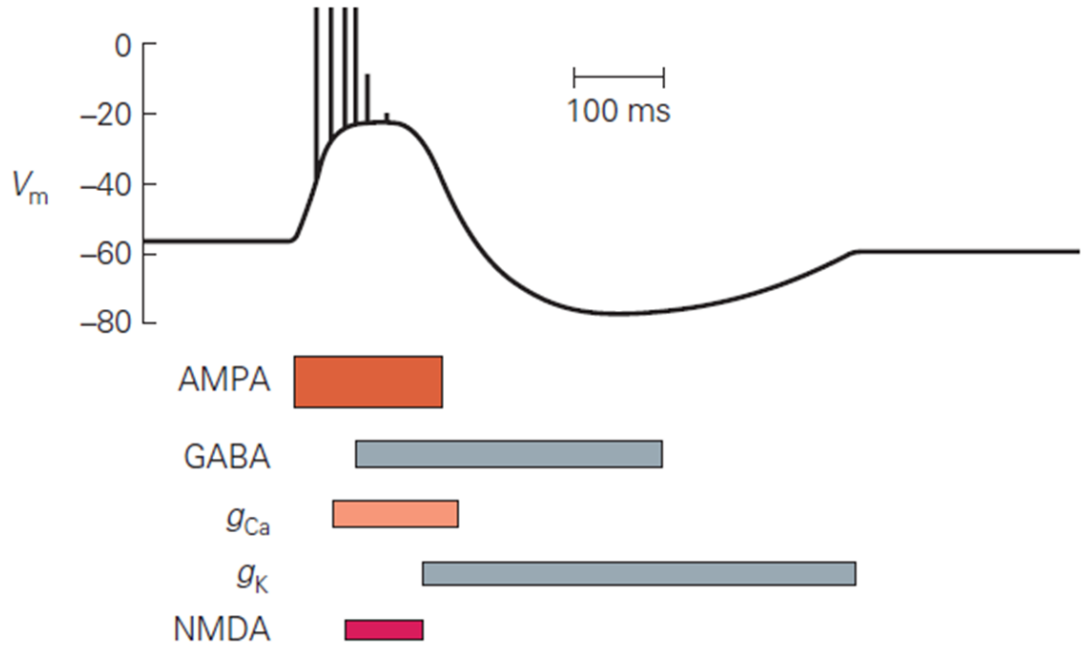
Şekil 2.1. Preeklampsinin nörolojik sonuçları⁴²

2.1.4.3. Konvülziyon Oluşma Mekanizmaları

Eklampside konvülziyonların oluşmasına yol açan mekanizmalarla ilgili değişik açıklamalar bulunsa da konvülziyonun oluşumunun nöron düzeyinde elektrofizyolojik açıklaması ile ilgili fazla araştırma yoktur. Bu nedenle eklampside ortaya çıkan tonik klonik kasılmalarla kendini gösteren konvülziyon epileptik jeneralize nöbete (grand mal) benzerliği nedeniyle üzerinde pek çok çalışma yapılan epileptik nöbette meydana gelen nöronal elektrofizyolojik olayların mekanizmalarının tartışılarak ortaya konması, eklampsideki konvülziyon mekanizmalarını da anlamaya yardımcı olacaktır. Nöbet merkezindeki nöronların karakteristik bir aktivitesi vardır. Tek bir nöron veya nöron grubu bir nöbete nasıl neden olmaktadır? Nöbet odağındaki her bir nöron ani, büyük (20-40 mV) ve uzun süren (50-200msn) pik seviyesinde aksiyon potansiyelleri serisini tetikleyen intraselüler paroksizmal depolarizan değişiklik denen stereotipik ve senkronize elektriksel tepkiye sahiptir. Bu paroksizmal depolarizasyonu sonraki hiperpolarizasyon takip eder.

Paroksizmal depolarizan değişiklik ve sonrasındaki hiperpolarizasyon, eksituar ve inhibitör nöronlar (esas olarak glutaminerjik ve GABAerjik) ve nöronların intrinsik membran özellikleri (voltaj kapılı Na^+ , K^+ ve Ca^{++} kanalları) tarafından şekillendirilir. Depolarizan faz esas olarak voltaj kapılı Na^+ ve Ca^+ kanalları kadar AMPA ve NMDA tipi glutamat reseptör kanallarının aktivasyonu ile olur. NMDA tipi reseptör kanalları eksitabilitiyi artırmaya özellikle uygundur, çünkü depolarizasyon kanalın Mg^{++} blokajını kaldırır. Engellenmeyen eksituar akım kanala doğru artar böylece depolarizasyona ve nörona fazladan Ca^{++} girmesine izin verir. Voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarından Ca^{++} girişi ve NMDA tipi reseptör kanallarının kalsiyumla aktive olan özellikle K^+ kanallarının açılmasını tetikler. Sonraki hiperpolarizasyon paroksizmal depolarizan değişikliğin süresiyle sınırlıdır.³⁸

A. Nöbet odağında interiktal paroksizmal depolarizan değişiklik

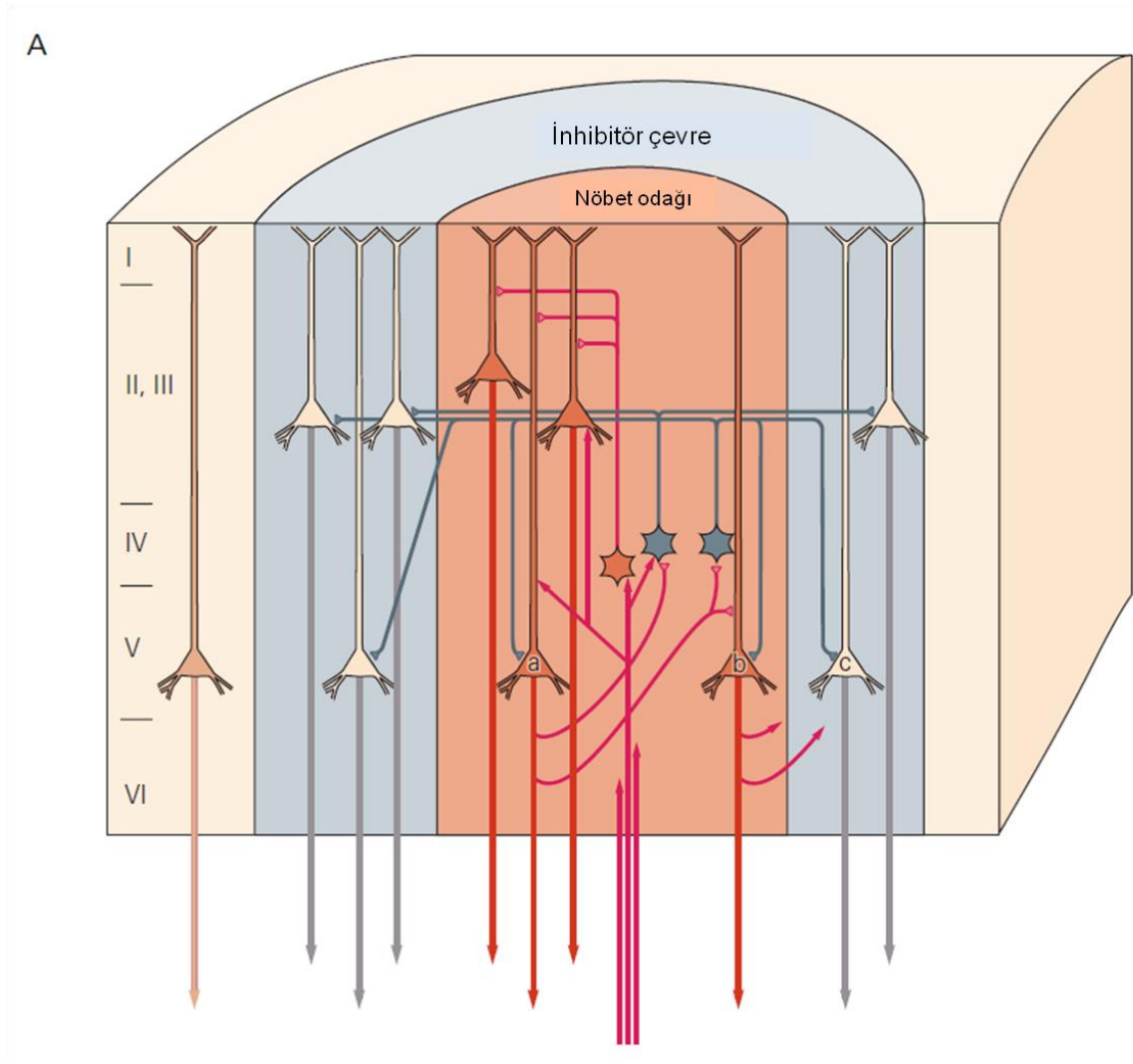


Şekil 2.2. Nöbet odağındaki nöronda AMPA ve NMDA reseptörlerine bağlı interiktal paroksizmal depolarizan değişiklik³⁸.

Kortikal piramidal bir nöronun eksitatuvar input'a yanıtı eksitatuvar post sinaptik potansiyeli takiben inhibitör post sinaptik potansiyelle olur. Böylece paroksizmal depolarizan kayma, normal depolarizan ve hiperpolarize sinaptik bileşenlerin dev bir artışı olarak görülebilir. Sonraki hiperpolarizasyon birçok K^+ kanalı tipinin yanı sıra GABA reseptörü aracılı Cl^- iletkenliği (iyonotropik GABA- A reseptörleri) ve K^+ iletkenliği (metatropik GABA -B reseptörleri) tarafından üretilir.

Böylece birçok konvülzanın eksitasyonun artması inhibisyonun blokajı ile hareket etmesi sürpriz değildir. Ters olarak antikonvülzanlar eksitasyonu bloke eder, inhibisyonu artırır. Örneğin benzodiazepinler, diazepam ve lorazepam GABA-A aracılığıyla inhibisyonu artırır. Sık kullanılan fenitoin ve karbamazepin aksiyon

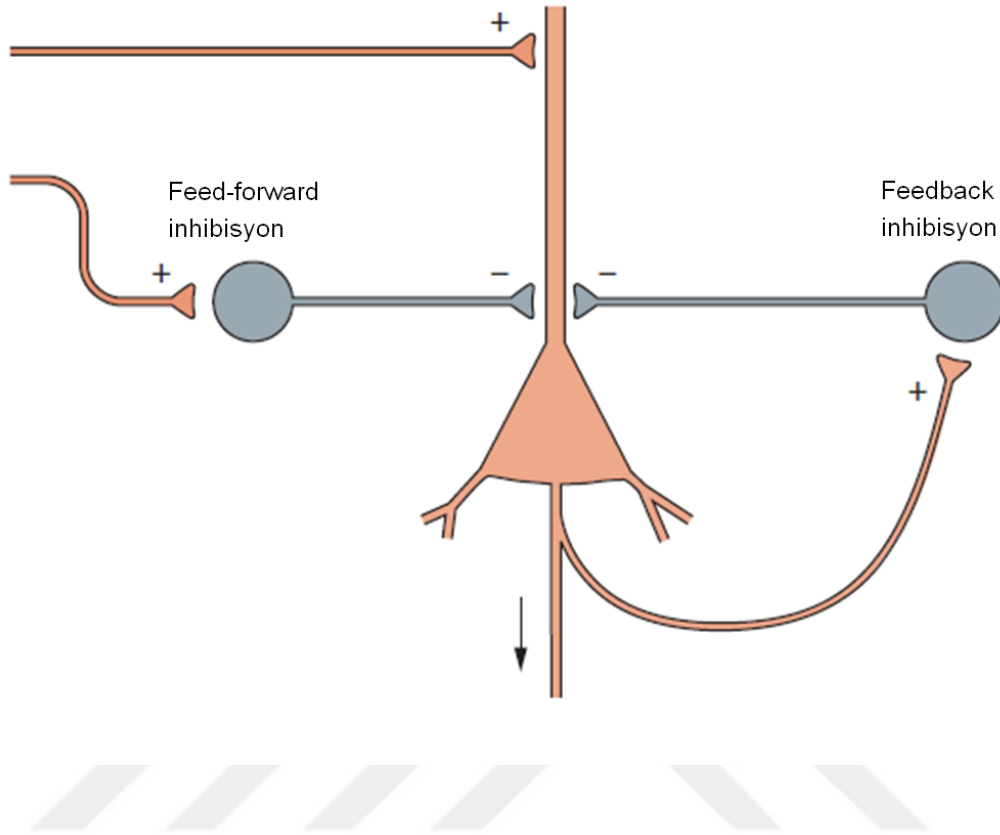
potansiyelini oluşturan voltaj kapılı Na^+ kanallarının açılmasını azaltır.³⁸



Şekil 2.3. Nöbet odağı ve çevre inhibisyonu³⁸

Küçük bir nöron grubu arasında sınırlı bir anormal elektrik aktivitesinin klinik bir yansıması olmaz. Nöronların senkronizasyonu her bir nöronun intrinsik özelliklerine değil aynı zamanda nöronlar arasındaki bağlantılara da bağlıdır. İnteriktal period esnasında uyarılmış bölgenin çevresine inhibitör etkisi nedeniyle sınırlı kalır. Bu inhibitör çevre GABA erjik inhibitör internöronların ileri ve geri besleme (feedforward-feedback) inhibisyonuna özellikle bağlıdır.³⁸

B. Temel kortikal devre



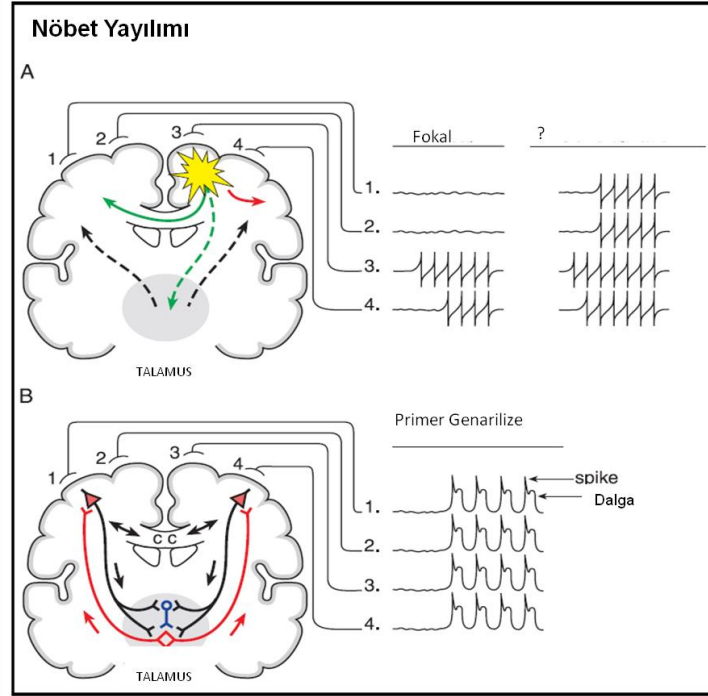
Şekil 2.4. Kortikal piramidal nörona giren inputlar³⁸.

Bir nöbet odağındaki aktivite belli bir yoğunluğa erişince elektrik aktivitesi beynin diğer bölgelerine yayılmaya başlar. Bir odaktan nöbet aktivitesi yayılırken normal kortikal aktivitedeki yolların aynısını kullanır. Bir fokal nöbet bir nöbet odağından aynı hemisfere veya korpus kallosum ile karşı hemisfere yayılabilir. Her iki hemisfer olaya dahil olduğunda nöbet jeneralize hale gelir. Bu noktada hasta bilincini kaybeder. Eğer nöbet neokorteksten başlarsa limbik sistemden başladığından (hipokampus ve amigdala) daha hızlı jeneralize olur.

İlginç ve cevaplanmamış bir soru nöbeti neyin bitirdiğidir. Bu noktada tek açıklayıcı yorum bitişin metabolik tükenme ile olmadığıdır. Başlangıçtaki 30 saniye esnasında veya tipik sekonder jeneralize tonik –klonik nöbette, nöbete dahil olan alanlardaki nöronlar uzamış depolarizasyon ve sürekli ateşleme ile aksiyon potansiyellerini üretirler. Nöbet ortaya çıkarken nöronlar repolarize olmaya başlar ve artçı hiperpolarizasyon tekrar ortaya çıkar. Nöbeti sıklıkla, azalmış elektrik aktivitesi periyodu takip eder. Postiktal period konfüzyon, uyuklama hatta hemiparezi gibi fokal

nörolojik defisitlerle beraberdir. (Todd Paralizi). Postiktal dönemde nörolojik muayene nöbet odağının lokalizasyonu anlamaya yardımcı olabilir.

Primer jeneralize nöbetler talamokortikal yollar tarafından yayılırlar. Fokal nöbetin aksine primer jeneralize nöbet her iki beyin hemisferinde aynı anda normal beyin aktivitesini bozar.



Şekil 2.5. Nöbet Yayılımı

Bu tür nöbetler teoride kortekste bir çeşit yaygın hipereksitabilite formunu göstermektedir. Kortikal nöronlardan yapılan kayıtlar depolarizasyon patlaması sonrası her bir patlamadan 200 msn sonra hücreyi hiperpolarize eden güçlü bir GABA erjik inhibisyon feedbacki üretmektedir. Bu depolarizasyonu takiben inhibisyon GABA erjik inhibisyonun korunduğu paroksizmal depolarizasyon değişikliğinden temel olarak farklıdır.

Bu jeneralize ve senkron aktivitenin hızlanmasını hücrelerin ve sinir ağlarının ne gibi özellikleri sağlamaktadır. İlk ipucu talamik bağlantı nöronlarının intrinsek patlama çalışmalarından gelmektedir. Henrik Jansen ve Rodolfo Llinas bu nöronların dinlenme membran potansiyelinde T tip voltaj kapılı Ca^{2+} kanallarının eksprese,

hiperpolarizasyonda aktive olduğunu göstermiştir. Sonraki depolarizasyon Ca^{2+} kanallarını geçici (transient)olarak açar (Bundan dolayı bu kanalların adları T-tip'dir) ve Ca^{2+} içeri akar ve düşük eşikli Ca^{2+} dikenlerini üretir. T-tip kanallarının absans nöbetlere katkıda bulunduğu hipotezi belli antikonvülzanların absans nöbetlerin bloke edilmesinde kullanılan antiepileptiklerin etki mekanizması ile açıklanabilir. Etosüksimid ve valproik asit T tipi kanalları bloke eder. T tipi kanallar üç gen (Cav 3.1 –Cav 3.3) ile kodlanır. Cav 3.1 daha çok talamusta predominant tiptir. Talamustaki devre primer jeneralize nöbetlerin üretilmesi için ideal görülmektedir. Uyku esnasındaki talamik nöron aktivitesi uyku esnasında talamik retiküler nükleus ve perigenikülat nükleusta GABA erjik nöronlarla talamik röle nöronları arasında karşılıklı etkileşim olduğu ileri sürülmüştür. David McCormick ve ark tarafından talamik beyin kesitlerinde yapılan çalışmalar da internöronların bağlantı nöronlarını hiperpolarize ettiği böylece T tipi Ca^{2+} kanallarındaki inaktivasyonu kaldırdığını gösterdiler. Bu hareket osilatuar cevaba neden olmaktadır. T-Tipi Ca^{2+} kanalları bağlantı nöronlarında rebound ateşlemeye neden olur, bu GABA erjik internöronları stimüle eder, rebound ateşleme yeni bir tura neden olur. Bağlantı nöronları kortikal nöronları stimüle eder; bu EEG'de spindle (iğ) dalga ile ortaya çıkar.³⁸

Voltaaj kapılı kanallarında mutasyon olan birçok fare jeneralize epilepsi modelleri üretilmiştir, bunlara Totterer fare de dahildir. Beyin dokusu fokal nöbet veya tek jeneralize nöbet esnasındaki geçici oksijen azalmasını kompanse edebilir. Jeneralize nöbet hipotalamusta sempatik sinir sisteminin stres cevabının masif aktivasyona neden olur. Artmış sistemik basınçta serum glikozu başlangıçta artmış metabolik ihtiyacı karşılayabilir. Ancak bu homeostatik mekanizmalar uzamış nöbetler özellikle konvulsif nöbetler esnasında yetersiz hale gelir. Bu sistemik metabolik bozulmalar hipoksi, hipotansiyon, hipoglisemi ve asidemi beyinde ATP ve fosfokreatin gibi yüksek enerji fosfatlarında azalmaya neden olur.³⁸

Epilepsi bozukluklarında beynin generalize nöbetlere karşı kalıcı bir eğilimi vardır. Nöbetler belirli belirti ve semptomlar üreten anormal derecede aşırı veya senkron nöronal aktivitenin geçici ve ani ortaya çıkışından kaynaklanır.

Nöbetlerin nasıl başladığı hala belirsizdir. Epilepsi uzun interiktal dönemlerle ayrılan paroksizmal bir durumdur. Nöbetler 10 saniye ile birkaç dakikaya kadar süren karmaşık, değişken ve uzun süreli elektriksel olaylardır. Nöbetler arasında bir epileptik beyin, belirgin bir davranışsal korelasyon için çok kısa olabilen 10-100 msn süresince senkron deşarjlar üretebilir. Bu interiktal deşarjlar genellikle monofaziktir veya diken (spike) dalgası veya çoklu diken (polispik) paternleri gibi az sayıda stereotipik EEG paternini birleştirir. Preiktal boşalmalar veya tek bir yavaş sapma ile başlatılabilir, değişken süreli düzensiz düşük voltajlı hızlı aktivite periyodu ile devam edebilir ve daha sonra salınımlı aktivite patlamalarıyla sonuçlanabilir. Diğer nöbetler tekrarlayan salınım patlamaları ile başlar. Epilepsi cerrahisi esnasındaki değerlendirme epileptik sürece dahil olan farklı bölge tiplerini tanımlamaya izin vermiştir. Epileptik bölge olası epileptik lezyonunla tamamen veya kısmen örtüşebilecek nöbet oluşumundan sorumlu alandır. Nöbet başlangıç bölgesi nöbetin başladığı alandır ve iktal semptomlar üretecek diğer bölgelere yayılır (Sempomatojenik bölge). Son olarak epileptojenik bölgeden genellikle daha geniş olan interiktal deşarjların alanına irritatif bölge denir. Bu nedenle interiktal ve iktal aktiviteler muhtemelen farklı nöronal popülasyonlara ve muhtemel farklı sinyal sistemlerine bağlı olan farklı beyin bölgeleri tarafından oluşturulabilirler.

İnteriktal olayların iktal deşarjları engelleme eğiliminde olduğuna dair kanıtlar ileri sürülmüştür. Bir beyin epileptogenez sürecinde meydana gelen moleküler, yapısal ve fonksiyonel değişikliklerden dolayı epileptik hale gelir. Günümüzdeki teoriler nöbet meydana gelmeden önce epileptogenezin latent fazında beynin genetik bir defekt veya hasar sonucu çok sayıda yolla yeniden yapılandırıldığını ileri sürmektedir.

Bu beyin yeniden yapılandırılması nöronal kayıp, voltaj kapılı kanalların ve reseptörlerin ekspresyonunda değişiklikler, metabolik değişiklikler, immünolojik süreçler ve gliozisi kapsamaktadır.

Epileptojenik süreçler nöbetler başladıktan sonra şiddetlenebilir. Kainik asit ve hipoksik-iskemik hasarla oluşturulan deneysel epilepsi çalışmalarında nöbet frekansının ilk nöbetten sonra basamaklı değil sigmoid artış gösterdiği gösterilmiştir. Epilepsi ilerlemesi hem nöbet sıklığında bir artış hem de yapısal anormalliklerde şiddetlenme içerir. Nöbetler ayrıca birçok endojen ve ekzojen faktörden etkilenir.

İktogenez bir epileptojenik beyin tarafından nöbet oluşum sürecini tarif eder. Bu süreçler hızlıdır, saniyelerden dakikalara kadar süreler içinde gerçekleşir. Klinik belirtilerden veya elektriksel aktiviteden tespit edilmesi çok kolay değildir. İnsan nöbet aktivitesinin uzun vadeli dinamiklerini tam olarak anlamak için birkaç aydan uzun süren EEG kayıtları gerekir. Bu hedefe teknik olarak ulaşıldığında bazı hastalarda nöbetler önceden tespit edilebilir.

İktojenik süreçler nöbet başlangıcını baskılamak için ana hedef olmalıdır. Yine de birçok antiepileptik ilaç nöronal uyarılabilirliği ve elektriksel boşalmayı azaltmada veya nörotransmitter salınımını azaltmada spesifik olarak etki etmezler. Böylece, nöbetler dışındaki geniş bir beyin aktivitesini anlamak için iktogenez üzerine dikkatli çalışmalar yapılması gerekir. İn vivo olarak iktal deşarjlar interiktallerden daha az görülür. İn vitro interiktal aktivite epileptik doku kesitleri tarafından kendiliğinden ortaya çıkarken iktal olayları oluşturmak için prokonvülsan uyarıcılara ihtiyaç duyulur. Bu tür uyarıcılar ister elektrik olsun ister farmakolojik olsun iktogenez mekanizmalarını anlamada etki altında kalmaya neden olmaktadır. Alternatif olarak uyarıcı stimulus uygulanan sağlıklı bir beyin veya dokuda epileptik ağ veya odak tarafından kendiliğinden bir nöbet oluşturulduğunda bu etkilenmeden uzaklaşılabilir.

Nöbetler dinamik olarak farklı bir beyin durumudur, birçok fiziksel sistemde farklı dinamik durumlar arasındaki geçişler benzer kuralları izler. Epilepside interiktal durumdan nöbete geçiş farklı yollar izleyebilir. Elde edilen veriler nöbet başlangıcındaki dinamik duruma geçişin sistem stabilitesinde aşamalı bir azalmaya karşılık gelen ayrı sistem dinamik değişikliklerinden önce olduğunu göstermektedir. Kritik geçişin bu erken uyarı sinyalleri, artan oteoregülasyon ve değişimi yavaşlayan osilasyon frekansı, artmış eğilme ve uzamsal genişleme ile görülebilir (increased skewness, spatial expansion). Nöbetler bu tür erken uyarı sinyallerine benzeyen önceki nörobiyolojik değişikliklerle, alternatif bir beyin dinamik durumuna aşırı geçişin sonucudur. Epilepside bu dinamikler nöbete geçişte ve nöbetin sona ermesinde önemli roller oynayabilir. Buna ek olarak erken sinyal değişiklikleri farklı durumlara geçiş yapan sistemlerde küçük rastgele bozulmalardaki esneklikte azalma meydana gelir. Bu durum internal ve eksternal bozulmalarda yavaş düzelme olarak ortaya çıkar.

Nöronal ve beyin dinamiklerinde var olan preiktal değişiklikler nöronal topluluk sisteminin nöbetin başlamasının kaçınılmaz olduğu boşalma noktasına doğru ilerlemesine katkıda bulunmaktadır. Böyle bir noktada veya eşikte küçük bozulmaların sistemi ele geçirmeye zorlama olasılığı büyük ölçüde artmıştır.

Nöbet geçişi nöbet başlaması ile birlikte proiktal ve preiktal mekanizmaları içerir. Burada nöbet geçişi hücresele, sinaptik, ağ ve homeostatik bileşenleri içeren bir süreç olarak değerlendirilmektedir. Epileptik odaklardaki nöronal ağlar, patolojik olarak birbirine bağlı epileptik nöronların kümeleri halinde görünmektedir. Bu nöronal alanların anormal aktivitesi, yüksek frekanslı alan salınımları ve nöbetlere ilişkin interiktal olayları meydana getirmektedir. Nöbete geçişte bu kümeler iktal aktiviteler üreten daha büyük nöronal agreganlarla birleşir. Hem yerel hem de daha büyük ölçekli mekanizmalar bu geçişe katkıda bulunabilir. Nöbete geçişin kesin mekanizmaları değişkenlik gösterebilir ve bu nedenle bu değişkenlik nöbet başlangıcındaki elektrografik paterni değiştirebilir.³⁹

2.1.4.4. İktogenezin hücresele özellikleri: Nöronlar ve nörotransmisyon

Epileptik nöbetler aşırı ve eş zamanlı ateşleyen nöronlar tarafından oluşturulur. İktogenez esnasında nöronal davranış: Geleneksel olarak insan EEG'si yüzele ve intrakranial elektrotlar yerleştirilerek kaydedilmiştir. Geniş elektrot kontakları ve klasik EEG kayıtlarında sınırlı frekans örnekleme geniş nöron topluluklarının ürettiği sinyallerle ilgili sınırlı verilere ulaşmamızı sağlamaktadır. Geniş kortikal alanlardaki eş zamanlı senkron sinaptik olaylar orijinal bölgedeki lokal alan potansiyeli ile üretilirler ve kortikal nöronların oryantasyonu ile modüle edilirler. Sinyal rezolüsyonu geleneksel makroelektrotlara mikroelektrotlar eklenerek iyileştirilmiştir. Bu elektrotlar daha küçük bölgelerden ve sinaptik alanlardan kayıt yapmaya izin vermektedir. Böylelikle nöbet başlamadan önce mikro nöbetler tespit edilebilir. Mikro nöbet aktivitesi hacim iletimi yerine nöronal propagasyonla iletiliyor görünmektedir.

Piramidal hücreler epileptik nöbetler esnasında güçlü şekilde ateşlenirler. Nöbete geçişte nasıl bir katkıda buldukları açık değildir. Spontan interiktal deşarjlar hipokampusun bir alt alanı olan subikulum tarafından üretilir. Spontan interiktal deşarjlar subikular piramidal hücrelerin %20'sini depolarize eden ancak diğerlerini

hiperpolarize eden internöronlar tarafından başlatılırlar. GABA'nın depolarize etkisi bozuk klor regülasyonu ile ilişkilidir. Kloru dışarı çıkaran kotransporter PKT 2 down-regüle olurken klor yükleyen kotransporter up-regüle olur. İnteriktal olaylar sırasında klor homeotasisi bozulmuş piramidal hücreler ateşlenirler ancak nöbeti başlatmazlar. İktal olaylar insan hipokampal dilimlerinde hücresele uyarılabirliğin artmasıyla uyarılırlar. Birkaç on saniyelik bir geçiş süresinden sonra ortaya çıkarlar. Bu geçiş döneminde belirli preiktal deşarjlar kademeli olarak ortaya çıkar. Matür preiktal deşarjlar nöbeti tetikler. Bunlar interiktal olayları oluşturan farklı ağlar içerir. Glutamaterjik sinyaller piramidal hücre ateşlemesiyle üretilir ve çoğu subiküler piramidal hücre, preiktal patlamalar sırasında ateşlenir. Nöbet başlamadan önceki saniyeler içinde tekrarlayan preiktal olaylar, yoğun piramidal hücre ateşlemesini içerir. Preiktal deşarjlar muhtemelen piramidal hücreler arasında tekrarlayan uyarıların aracılık ettiği etkileşimler yoluyla nöbet geçirmeye geçişte daha karmaşık hale gelmektedir. Hipokampal ve kortikal kesitlerde yapılan çalışmalarda kimyasal ve elektriksel olarak uyarı ile iktal olay oluşturulduğunda nöbet başlangıcında internöronlar yüksek frekanslarda ateş alırken piramidal hücre ateşlemesi tipik olarak gecikmiş olarak nöbet başlamasından önce gerçekleşir. Böylece iktal olayların başlamasına katkıda bulunur.³⁹

2.1.4.5. Glutamaterjik nörotransmisyon

Glutamaterjik sinyaller iktogenez için çok önemlidir çünkü AMPA blokajı tipik olarak iktal olayları baskılar. İnsan epileptik subikulumunda NMDA reseptör antagonistleri preiktal deşarjlarla nöbetlerin başlamasını bastırır ancak preiktal deşarjları bloke etmez. AMPA reseptör antagonistleri preiktal deşarjları süprese ederek nöbetin başlamasını bloke eder. Preiktal deşarjların ilerleyici bir şekilde ortaya çıkması neokortikal dokuda NMDA reseptör antagonistleri tarafından baskılanmaktadır. Preiktalden nöbete geçişte eksitatuvar sinapsların plastisitesinin de katkısı olduğu düşünülmektedir. Kainat reseptörleri ve glutamat için metabotropik reseptörler de iktal olaylarda rol almaktadır. Temporal epilepside fokal glutamat salınımında artış gösterilmiştir. Nöbet odağındaki ekstraselüler glutamat seviyeleri nöbetten 1.5 dakika önce artmakta ve 16.5 dakika yüksek kalmaktadır.

Bozulmuş glutamat uptake'i iktogenezde katkıda bulunabilir. Glutamin-glutamat siklusunun temporal epilepsili hastalarda bozulmuş olduğu gösterilmiştir. Glutamine

sentetaz immunoreaktivitesi nöronların kaybolduğu alanlarda ve astroglial proliferasyon bölgelerinde azalmakta ve enzim aktivitesi %40 civarında düşmektedir.

Glutamin sentetazdaki defekt astrositlerde glutamat seviyelerini artırır, bu glutamat havuzunun extraselüler ortama salınımı nöbetleri tetikleyebilir. Bu enzimin azalmış aktivitesi lokal GABA salınımını da azaltabilir.³⁹

2.1.4.6. İnternöronlar

Lokal nöron toplulukları inhibisyonu farklı GABAerjik sinapslar yoluyla sağlarlar. Bu nedenle antiepileptik etki göstermelidirler. Bu düşüncüyü güçlendirmek için yapılan çalışmalar göstermiştir ki GABA a reseptörlerinin antagonistler ile bloke edilmesi iktal değil interiktal deşarjlar üretmektedir. Dolayısıyla inhibe edici sinyallerin azaltılması tüm epileptiform aktivasyonların oluşumunu desteklememektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar inhibe edici devrelerin daha ilginç bir rolü olduğunu öne sürmektedir. Bazı internöronlar epileptogenez sırasında ölmektedirler. Bu gözlem inhibitör devrelerin azalmış etkinliğinin bir kanıtı olarak kullanılmıştır. Daha yeni veriler kalan internöronların aksonal kontaklarının yeni hedefleri inerve ettiğini göstermiştir. Tipik olarak iktal olayların başlangıç seviyelerinde piramidal hücrelerin ateşlemesi azalır, internöronların artar.³⁹

2.1.4.7. GABAerjik Nörotransmisyon

İktogenezde GABA a sinyalinin rolü paradoksaldır. Antagonistleri in vivo nöbeti uyarırken in vitro nöbetleri baskılamaktadır. GABA reseptörlerinin in vivo bloke edilmesi açık bir şekilde epileptojeniktir, epilepsili hastalarda düşük doz antagonistlerle nöbet tetiklenebilir.

GABA'nın depolarize veya hiperpolarize etkisi GABA reseptörlerine doğru olan klor akımına bağlıdır. Düşük intrasellüler klor konsantrasyonlarında GABA içeri doğru klor akışını indükler ve bir hiperpolarizasyon üretir. Hücre içi klor konsantrasyonu arttıkça klor ters potansiyeli nöronal dinlenme potansiyelinden daha pozitif seviyelere depolarize olur. Klorun hücre dışına akışı depolarizasyonu indükler ve eğer aksondaki post sinaptik potansiyel spike eşiğine ulaşırsa hücreyi ateşleyebilir. Hücre içindeki klor seviyeleri $Na^+-K^+-ATPaz$ tarafından kurulan kimyasal gradienti kullanan katyon klor kotransporterleri tarafından sağlanır. $Na^+-K^+-2 Cl$ kotransporter SPK 1 ve K^+-Cl^+ kotransporter PKT 2 nöronal klor homeostazisinde önemlidir. NKCC1 hücrelere klor

yükler, bu depoarizasyona neden olur. PKT 2 kloru dışarı çıkarır bu hiperpolarizasyona neden olur. Klor homeostazisi PKT 2'nin down regülasyonu ve/veya SPK 1'in upregülasyonu nedeniyle epileptik dokularda bozulmaktadır. GABA , G-Protein – bağlı GABA B reseptörlerine etki ederek iktogeneze katkıda bulunur.³⁹

2.1.4.8. Nöronların ortamı: iyonlar, astrositler ve ekstrasellüler alan

Potasyum

Ekstrasellüler K^+ artışları interiktal, preiktal, iktal epileptik olaylarda ilişkilidir. Bu artış birkaç şekilde ortaya çıkar. İlk olarak nöronal ateşleme ile K^+ salınır. Nöbetin başlangıcında piramidal hücreler ve internöronlar yüksek frekansta deşarj olurlar. Nöbet esnasında voltaj kapılı Na^+ kanallarının fokal blokajı eksternal K^+ 'un minor kaynağı olabilir. İkincisi yüksek frekanslı internöron ateşlemesi ve GABAerjik sinapsların tekrarlayan aktivasyonu eksternal K^+ 'u artırabilir. Üçüncüsü eksternal K^+ astrositlerdeki multiple süreçlerle artabilir. Artmış K^+ seviyeleri astrositlerde şişmeye neden olur, intraselüler klor artar, eksituar aminoasitler salınır. Artmış eksternal K^+ birçok yolla nöbeti başlatır. Fare hipokampal doku kesitlerinde 8.5 mM üzerindeki seviyelerde eksternal K^+ interiktal patlamaları ve nöbet benzeri olayları indüklemektedir ancak insan dokusu buna dirençlidir. Artmış K^+ nöronlara klor girişine neden olmaktadır bu da GABA'nın depolarize etkisini artırmaktadır. Artmış K^+ nöronları depolarize eder, ateşlemeyi artırır ve destekler ve ektopik aksonal aksiyon üretir. Bunların hepsi nöbetin başlamasına katkıda bulunmaktadır.³⁹

Kalsiyum

Ekstrasellüler Ca^{2+} seviyeleri artan ekstrasellüler K^+ ile birlikte azalır. Nöronal eksitabilite azalmış eksternal Ca^{2+} seviyeleriyle artar.³⁹

Hücre dışı alan

Hücre dışı (ekstrasellüler) alanın boyutu ve özellikleri nöbetin başlamasına katkıda bulunur. Hücre dışı alana in vivo ortamda hipo veya hiperosmolar sıvılarla müdahale edilmesi nöbetin başlamasını ve insidansını değiştirir. Epileptiform aktiviteler esnasında hücreler şişer ve hücre dışı alan daralır. Daralan hücre dışı alan nöronal eksitabiliteyi artırmaktadır. Hücre dışı alanın boyutu ve içeriğindeki değişiklikler genellikle kısa sürelidir. Buna karşın devam eden yapısal yeniden yapılanmaya karşılık gelen kronik değişiklikler, hücre dışı matrix proteinlerindeki ve glial hücrelerdeki değişikliklerden özellikle astrositlerdeki değişikliklerden kaynaklanabilir.³⁹

Astroditler

Astroditler hem epileptogenez hem iktogenezde rol oynamaktadırlar. Astroditler nöronal aksiyon potansiyeli ve sinaptik transmisyon yokluğunda interiktal epileptik aktiviteyi devam ettirerek gösterir. İktal olayların sürdürülmesinde değil üretilmesinde nöronal-gliyal etkileşim önemlidir. Astroditler bu hücrelere doğru Ca^{2+} dalgalarıyla katkıda bulunurlar. AP (akuaporin) 4 varlığında NMDA tarafından iktal benzeri olayların tetiklenmesi bu Ca^{2+} dalgalarıyla beraberken interiktal olaylar astrodit aktivitesinden bağımsızdır. İktal olaylar astroditlerde Ca^{2+} sinyallerinin baskılanmasıyla ortadan kalkar. Astroditler AP 4 su kanalı aracılığıyla ekstraselüler alanı kontrol eder ve iktogenezde katkıda bulurlar. AP 4'ün down regülasyonu ekstraselüler alanı azaltarak nöbete gidişini artırır. Epileptik fokustaki astroditlerde AP 4 le birlikte potasyum kanalları Kir 4.1 de down regüle olmaktadır. Ayrıca azalan glutamin sentetaz nedeniyle glutamat artmaktadır. Astroditlerin mikroglia ile birlikte inflamatuvar sinyallerde ve kan beyin bariyerinde yapısal rolleri ile iktogenezde başka katkıları da olmaktadır.³⁹

2.1.5. Eklampside oluşan konvülziyon

Grand mal epilepsideki nöbete benzeyen tonik klonik kasılmalarla karakterizedir. Eklamptik konvülziyonlar morbidite ve mortaliteyi azaltmak için uygun bakımın gerekli olduğu hayatı tehdit eden acil bir durumdur. Eklamptik bir konvülziyonu gözlemlemek oldukça korkutucudur. Başlangıçta hastanın yüzü gözlerinin kayması ile yana doğru döner. Bunu sıkılmış bir yüz ifadesi izler. Ardından ağzından köpük gelir nöbet boyunca solunum yoktur. Konvülziyon iki faza bölünerek sürer; ilk faz 15-20 sn sürer yüz titremesi ve jeneralize kasılmayla vücut rijitleşir. İkinci faz 60 sn sürer ve art arda hızla kasılma ve gevşemelerle devam eder. Bu evre çene kaslarının kasılmasıyla başlar, diğer yüz kasları ve sonra tüm kasları kasılmaya başlar. Konvülziyonu koma izler ve kadın genellikle son olaylardan hiç birşey hatırlamaz.¹⁰

2.1.6. Gebelik ve preeklampsideki EEG değişiklikleri

Eklampsideki maternal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biri gebeliğin hipertansif hastalığı nedeniyle oluşan nörolojik komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlardan korunmak için beyin fonksiyonlarındaki bozuklukları monitorize edecek bir araca sahip değiliz. EEG beyin disfonksiyonunu tespit için duyarlı olduğu bilinen bir yöntemdir. İrreversibl beyin fonksiyonu değişikliğine neden olabilecek

iskemik olay öncesi ve sonrasında klinik semptomlardan önce EEG değişiklikleri bulunabilir. Preeklampitik kadınların büyük çoğunluğunda oksipital loba lokalize yavaş dalgalar ve dikensi deşarjlar tespit edilmiştir. Preeklampsi ve eklampside EEG anormalliklerinin çoğu reversibldir. Preeklampsinin hipertansiyon ve proteinüri gibi somatik semptomları doğumdan sonra hızla kaybolur; bununla beraber daha önce preeklampsi geçiren kadınlar sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında daha fazla şikayet ve değişen beyin fonksiyonlarına sahiptir ve bunlar kalıcı olabilir ve hayatlarını etkileyebilir. Bir çalışmada ağır preeklampitik kadınlarda düşük alfa pik frekansı (AFP) daha fazla bilateral delta ve teta aktivitesi ve yüksek EEG puanları tespit edilmiştir.⁴⁰ Bu bulgular postpartum düzelmektedir. Bu kadınlarda postpartum dönemde daha fazla mental bozukluk, azalmış sosyal fonksiyonlar gözlenmiştir. Normotansif ve ağır preeklampitik kadınlar karşılaştırıldığında her iki grupta da AFP (Alfa pik frekansı) sabit bulunmuştur. Ağır preeklampside AFP belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. Postpartum dönemde de bu hastalarda AFP düşük bulunmuştur. Normotansifken ağır preeklampsi gelişen bir gebede AFP'nin değiştiği, sadece 3 gebede AFPnin 8.5 Hz altında ölçüldüğü bildirilmiştir. AFP'nin düşük bulunduğu gebe olmayan hastalarda depresyon benzeri hastalıklar, kronik yorgunluk sendromu ve tükenmişlik sendromu daha sık görülmektedir. 2008'de yayınlanan bir çalışmada daha önce ağır preeklampsi geçirmiş gebelerde hafızada bozulma tespit edilmiştir.⁴¹ EEG anormallikleri normotansif gebelerde hafif bulunmuştur. İntermitant yavaş, çoğunlukla teta aktivitesi ve özellikle keskin dalgalar, ağırlıklı olarak frontal ve temporal alanlarda görülmektedir. Fokal epileptiform aktivite normotansif grupta görülmemektedir. Anormallikler olan grupta hem gebelikte hem gebelikten sonra bu anormallikler tespit edilirken ağır preeklampside multifokal, bilateral intermitent ve sürekli yavaş aktivite daha sık tespit edilmektedir. Bu hastalardan hipertansif ensefalopati düşünülenlerde postpartum dönemde sürekli yavaş aktivite azalırken, bazılarında keskin dalgalarda artış ve epileptiform aktivite görülmektedir. Bu anormalliklerin gebelikten öncede olabileceği, gebelikte indüklendiği, gebelikten sonrada kalıcı olabileceği ileri sürülmüştür. Daha önce preeklampsi ve eklampsi geçiren nörolojik semptomlu kadınlarda kadınlarda MRI çalışmalarında kalıcı serebral anomaliler tarif edilmiştir. Bu kalıcı beyin iskemisini gösterebilir. Bu çalışmada EEG anormalliklerinin postpartum 6-8 haftada azaldığı veya kaybolduğu bildirilmiştir. EEG'nin MRG'a göre fonksiyonel beyin hasarını göstermede daha sensitif ve öngörebilir olduğu ileri sürülmektedir.⁴⁰

2.1.6.1. Baroreseptörler ve Nörolojik bağlantı

Preeklampside artan kan basıncı ile baroreseptörler üzerinden soliter nükleer yoldaki nöronların uyarılması kaudal ventrolateral medulla (KVLM), nükleus ambiguus'daki (NA) nöronları uyararak vagus aracılığıyla kalp hızını ve stroke volümünü azaltır, KVLM'den gelen inhibitör (GABAerjik) projeksiyonlar vazomotor merkezin bulunduğu rostral ventrolateral medulladaki (RVLM) nöronları inhibe ederek kan damarlarındaki sempatik aktivasyonu azaltır. Normal gebelikte estradiol ve progesteron baroreseptör ve RVLM'den sempatik çıkışı değiştirir. Progesteronun metaboliti olan nörosteroid 3- α -hidroksidihidroprogesteron, GABA reseptörlerine bağlanarak RVLM'nin GABAerjik inhibe edici tonusunu artırır. Nöral eksitabilitenin bu hormonal modülasyonu normal gebelikte BRS'de azalmaya neden olur. Preeklampside BR refleksi bozulmaktadır.⁴²

2.1.6.2. Normal gebelikte ve Preeklampside Maternal beyindeki değişiklikler

Gebelik serebral dolaşım, serebral endotel, kan beyin bariyeri, serebrovasküler yapı ve fonksiyon, hemodinami, serebrospinal sıvı otoregülasyonundaki birçok duruma etki eder. Serebral sirkülasyonun eklampsi patogeneğinde esas role sahip olduğu düşünülmektedir.

Gebelik esnasında serebral sirkülasyonun en önemli adaptasyonlarından biri dolaşımdaki vazoaktif faktörlere karşıdır. Gebelik esnasında plasenta, overler, beyinden maternal dolaşıma pro ve anti-inflamatuvar sitokinler, kemokinler, steroidler ve büyüme faktörleri salınmaktadır.^{43,44} Bu faktörler başarılı gebelik için diğer organ sistemlerinin adaptasyonu ve fetusun gelişimi ve yaşaması için kritik öneme sahiptirler. Gebeliğin ileri dönemlerinde serebral arterler dolaşımdaki vasokonstriktörlere karşı kendine has adaptasyon geliştirmişlerdir. Gebe kadınların plazmaları gebe olmayan farelere verildiğinde posterior serebral arterlerde vasokonstrüksiyona neden olurken gebe farelerde bu etki görülmemektedir.⁴⁵ Benzer etki mezenter arterde olmamaktadır. Bu durumu ortaya çıkaran mekanizma hala bilinmemektedir. Muhtemelen reseptör down regülasyonu veya damar endotelinin etkilenmesindeki değişiklikler olduğu düşünülmektedir.^{46,47} Gebelikte KBB geçirgenliğini artıran birçok faktör mevcuttur. Örneğin VEGF plasentadan salınan orjinal adı vasküler permeabilite faktörü olan bir sitokindir. Maternal dolaşımda ve uteroplazental ünite de gebelik boyunca yükselir.⁴⁵

VEGF Vasküler endotelde bulunan VEGFR 1 ve VEGFR 2 reseptörlerine bağlanır. Plasental Growth faktör (PIGF) VEGF ailesindedir. Gebelik esnasında artar ve uterus ve plasenta'da anjiogenezise katkıda bulunur. VEGF ve PIGF potent vasodilatörlerdir. Serum proteinlerine ve makromoleküllere periferik mikrovasküler geçirgenliği artırır. Bunun anjiogenesis için ilk basamak olduğu ve KBB geçirgenliğini artırdığı düşünülmektedir.⁴⁸⁻⁵¹ İlginç olarak gebelik esnasında dolaşımda VEGF ve PIGF artmasına rağmen serebral damarların gebe plasma ve serumu ile muamelesi KBB geçirgenliğinde artışa neden olmamaktadır.^{52,53} KBB'nin dolaşımdaki geçirgenlik artırıcı faktörlere karşı özelliklerinin korunması ve akış transporterlarının adaptasyonu gebelikte konvülziyonlara karşı koruyucudur. Farelerde Geç gebelikte elde edilen serum gebe olmayan farelerde hipokampal nöral network'de hipereksitabiliteye neden olmaktadır.⁵²

2.1.6.3. Kortikal eksitabilite

Preeklampside kortikal eksitabilitenin artışı ile ilgili bir çok nörolojik bulgu ortaya çıkar. Preeklampside ortaya çıkan ve eklampitik konvülziyonlara giden süreci belirleyen bu kortikal eksitabilite artışıdır. Ancak bu artışın seviyesini ölçecek herhangi bir elektrofizyolojik çalışma yapılmamıştır. Maeda ve arkadaşlarının 1954 'de Japonca yayınladığı bir çalışmanın İngilizce tekrar basımında konvülziyondan hemen önce yapılan EEG 'de küçük ,sürekli, hızlı dalgalar görüldüğü belirtilmektedir. Konvülziyon sırasında Frontal-okspital senkronize konvülzif EEG dalgaları ortaya çıkmaktadır. Kortikal nöron aktivitesi hipotalamus olduğu düşünülen alt merkezlerin senkronizasyonu ile kontrol edilmektedir. Talamusun ilaç, elektrikle uyarılması ile kortikal aktivite değişebilir. Hipotalamik sempatik merkezin uyarılması oligüri, proteinuri, hipertansiyon ve ekzoftalmus gibi belirtiler vermektedir. Hipotalamustaki otonom sinir sistemi merkezi vasküler kontraksiyon ile eklampsiye neden olabilir.. Kortikal EEG hipotalamik aktivite tarafından kontrol edilmektedir ve hipotalamik sempatik merkezin uyarılması Eklampsinin sebebi ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada Fronto oksipital bölgelerde senkronize 5-8 Hz sürekli dikensi dalgalar eklampitik konvülziyondan önce karakteristiktir. Geniş sefalik alandaki Senkronize geniş dikensi EEG dalgaları aşırı baş ağrısı, ışık çakması, mide ağrısı gibi eklampitik nöbetin öngörülmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir.⁹

Gebelikte Oksitosinin özellikle işitsel korteks'te inhibisyonu azalttığı bu inhibisyon azalışının farelerde yavruların çağrılarını daha çok cevap verilmesini sağladığı belirtilmektedir.⁵⁴

Preeklampside Vasopressin ve oksitosin düzeylerindeki artışın kortikal inhibisyonu azalttığı dolayısıyla eksitabiliteyi arttırdığı düşünülebilir.^{9,55} Kortikal eksitabilitenin arttığı en önemli hastalıklardan biri epilepside bu artışın ölçülmesi antikonvulsif ilaç seçimi ve bu ilaçların etkisi hakkında bilgi sağlamaktadır. Bu amaçla Transkraniyal Manyetik stimülasyon'da kullanılmaktadır. Bu amaçla Manyetik stimulatörler kullanılarak bir hemisfere kortikal uyarı verilirken kontrateral Abduktor polius brevis kasından Motor uyarılmış potasyellerin Elektromyografi ile kaydı yapılmaktadır.⁵⁶ Yine diğer bir yöntem olarak görme bozukları , ışığa hassasiyet ilgili çeşitli sorular sorularak hastaların görsel deneyimlerine dayanılarak Kortikal Hipereksitabilite indeksi oluşturulmaya çalışılmıştır.⁵⁷

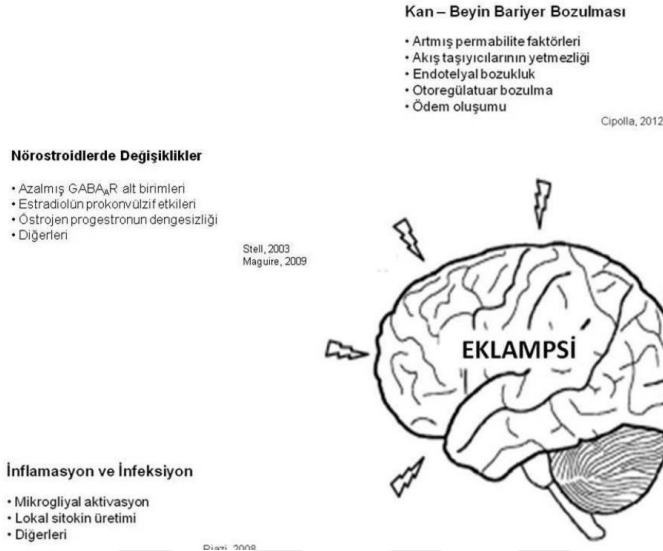
2.1.6.4. Gebelikte Nöral eksitabilite

İnsanlarda gebeliğin başlamasıyla beraber gebe kadının beyin yapısında değişiklikler başlamaktadır. Sağlıklı kadınların beyinlerinde gebeliğin başlamasıyla beraber beyaz ve gri maddede azalma lateral ventriküllerin hacminde artma olmaktadır beyinde ve ventriküllerdeki bu değişiklikler plasental implantasyon esnasında başlamaktadır. İnsan çalışmaları beyin hacminde azalma olurken kalp,böbrek,tiroid bezi ve ekstrasellüler sıvıda artma olduğunu göstermiştir ve bu değişiklikler postpartum 6.ayda geriye dönmektedir.PE kadınlarda beyin hacminde belirgin küçülme olmaktadır.Bu değişiklikler nörolojik disfonksiyon belirteci olmasa bile Preeklampsi geçirilen gebelikten yıllar sonra beyin boyutu ve hacim değişiklikleri , preeklampitik hastalarda davranış,bilinç, elektrofizyoloji ve serebral hemodinamideki değişikliklerle beraberdir.

2.1.6.5. Serebral hemodinami

Normotansif kişilerde Serebral kan akımı (SKA) her 100 gr beyin dokusu için dakikada yaklaşık 50 ml 'dir. Serebral Perfüzyon Basıncı (SPB) ve intrakraniyal basınç 60-150 mmHG 'dir. SPP 150 mmHG üzerine çıktığı zaman otoregülasyon uzun süre devam etmez ve bir kırılma yaşanır , serebrovasküler direnç azalır ve bu durum

Hipertansif ensefalopati ve eklampsiye neden olabilecek Hiperperfüzyon, Kan Beyin Bariyerinde (KBB) bozulma ve vazojenik ödem ile sonuçlanır. ⁴² Preeklampitik hastalarda orta, ön ve arka serebral arterlerde serebral arter resistans indekslerindeki değişikliklerle beraber artmış SPB gösterilmiştir. Preeklampside azalmış serebrovasküler direnç ve hiperperfüzyon hidrostatik basınçta istenmeyen değişikliklerle vazojenik ödeme neden olabilir .



Şekil 2.6. Preeklampsi ve normal gebelikte eklampitik nöbete katkıda bulunan mekanizmalar.^{35,52,58,59}

Preeklampside değişen hemodinami nedeniyle beyaz madde lezyonları (BML) sık görülmektedir. İndeks gebelikten yıllar sonra BML 'ler hala görülebilmektedir. PRES'ten farklı olarak Preeklampside beyaz madde lezyonlarının dağılımı farklıdır. PRES'te oksipital , pariyetal ve frontal loblar ,hemisferik ve bilateral simetriktir.Preeklampside ise BML 'ları frontal loba dağılmış ve erken başlayan preeklampside daha fazla görülmektedir.BML ile sempatik inervasyonun derecesi arasında ilişki vardır.PRES'te yükselen kan basıncı vasküler endotelial disfonksiyon ile myojenik homeostatik mekanizmaları serebral otoregulasyonu nörojenik komponentten daha fazla bozmaktadır. Sonuç olarak beyin bölgeleri güçlü sempatik inervasyonla oluşan vasokonstriksiyonla serum ekstrasvazyonuna karşı kendini korumaktadır. Oksipital lobda ise sempatik inervasyon yetersizdir. Oksipital lob BML gelişimine bu nedenle daha hassastır.⁴²

2.2. Elektroensefalografi

2.2.1. Olayla ilişkili potansiyeller

EEG 140 yıl önce 1875’de İngiliz doktor Richard Caton tarafından maymun ve tavşanların beyinlerinden yapılan kayıtlarla keşfedildi. 50 yıl sonra Hans Berger insan kafa derisinden ilk EEG kaydını yaptı. ⁶⁰Ortalama bir insan beynindeki 86 milyar nöron ve bunlar arasındaki haberleşme beynin asıl aktivitesini oluşturur.⁶¹ Uyarılan hücrelerdeki elektrik aktiviteleri elektrik alanları gibi manyetik değişikliklere yol açar ve bu değişiklikler kayıt elektrotları kullanılarak kaydedilir. EEG piramidal hücreler denen nöron popülasyonlarının toplam elektriksel aktivitesinin kayıdır. BU aktivite diğer nöronlardan gelen eksite ve inhibe edici inputlar ile indüklenen hücre membranındaki değişiklikler gibi faktörlerin etkisiyle pozitiften negatife dalgalanan bir akımdır. Esas olarak iki tip nöronal aktivite vardır, aksiyon potansiyeli ve post sinaptik potansiyeller aksiyon potansiyelleri çok hızlı ve kısa olduğu için EEG yalnızca postsinaptik potansiyelleri kaydeder.

Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP) spesifik olay veya stimulusa cevap olarak beyin yapıları tarafından üretilen çok küçük voltajlardır. OİP’ler EEG’nin küçük bir kısmıdır. Kognitif sinir bilim deneylerinde EEG kaydı çok bilgi vermez. OİP ‘de zamana bağlı bir uyarıya (Ses, Işık, resim, kelime) beynin cevabı analiz edilmektedir. ^{62,63} OİP ‘ler insanda iki kategoriye ayrılırlar. Erken dalgalar veya komponentler uyarıdan sonra ilk 100 milisaniyede olan piklerdir (duyusal veya eksojen olarak tanımlanır. Buna zıt olarak daha sonra olanlar kognitif (Bilişsel) veya endojen olarak tanımlanmaktadır.⁶³ Bazı araştırmacılar ilk 250 milisaniyeye kadar olan P100, N100 ve P200 ‘ü erken olarak tanımlamakta ve otomatik olarak çıktığını ancak bu tür genellemelerin değerinin olmadığını her bir pik ‘in fonksiyonel önemi sıklıkla göreve bağlıdır ve deneysel paradigma her zaman düşünülmalıdır.

Uyarı sonrası ortaya çıkan dalgada pozitif ve negatif pikler vardır, p pozitif, n negatif anlamındadır.Onların ortalama latansı milisaniyelerdir. P100 stimulusun başlamasından 100 msn görülen pozitif piktir. Negatifler aktivasyonla, pozitifler inhibisyonla ilişkilidir.Nörologlar EEG ‘yi negatif yukarı (Up) pozitif aşağı (Down) şeklinde okurlar. OİP komponentleri olarak P 50,N100, P100, P200, N200 (Ayrıca üç

komponenti vardır, N2a /Mismatch negativiteyi),N2b,N2c), N300, P300, N400, P600, Hareketle ilgili kortikal potansiyeller, BNV (Beklentisel negatif değişim) tanımlanmıştır.

2.2.2. P300

Klasik P300 sapması stimulusu takiben yaklaşık 300-400 msn 'de EEG kaydında ortaya çıkan pozitifliktir. Bu komponentin zamanı 250 msn-900 msn gibi oldukça geniş bir aralıktadır. Görsel ve işitsel uyarılar için 40 μ V üzerinde de tespit edilse de genellikle amplitüdü 5 μ V 'dan 20 μ V 'a değişmektedir. İlk olarak Sutton tarafından tarif edilmiştir .⁶⁴ Göreceli olarak büyük genliği ve kolay ortaya çıkması nedeniyle üzerinde en çok çalışılan OİP komponentidir.

Deneysel çalışmalarda gönüllülerde Negatif halusinyasyonlar (var olanı görmeme) esnasında P300 amplitüdüleri artmakta, pozitif halusinyasyonlar (var olmayanı görme) esnasında daha düşük amplitüdüler görülmektedir. Ek olarak çevresel tetikleyiciler P300 aktivasyonunu geniş tabanlı değişimine neden olmaktadır. P300 aktivitesi sirkadyen ve ultradien ritmden, yorgunluk ve fiziksel aktivite seviyelerinden etkilenmektedir.P300 gün ışığından etkilenmektedir.Kadınlarda erkeklerden daha geniş kaymalara neden olmaktadır.Genlikteki bu değişiklik mevsimsel değişimlere bağlı olarak bilişsel stratejilerin veya yolakların doğrudan (Örneğin psikobiyojik) veya dolaylı (Örneğin toplumsal) bir değişimin göstergesidir. Kortikal perfüzyon ve metabolik aktivitenin P300 üzerine etkisi hala zayıf olarak anlaşılmıştır.P300 amplitüdü aerobik egzersizde artmaktadır. Mamafih yemek yemenin P300'ün diğer OİP'lerle ilişkisi üzerinde spesifik etkisi olmadığını göstermektedir.⁶⁵

2.2.3. Patolojik durumlarda P300

Çok çeşitli klinik araştırma ortamında kullanılmıştır.Bu çalışmaların çoğunda kontrollere karşı bulgularının ölçülmesi ve izlenmesi tedavi edici pratik faydası mevcut araştırmaların tanımlayıcı ve güç ve genellenebilirlik açısından yetersiz olması nedeniyle net değildir. OİP rehberli tedavilerin geniş, Kör ve Kontrollü çalışmaların sayısı hala azdır signal toplama ve işleminin azalan maliyetleri bu araştırmaların yapımını kolaylaştırabilir.⁶⁵ Şizofreni klinik olarak tanı konan multiple semptom kompleksleri , değişik seyir ve ortaya çıkışı olan bilişsel bozukluk

hastalığıdır.1970'lerden başlayarak hastalığın değişik yönlerini nesnelleştirmeye yönelik girişimlerde bulunmuş patogenezi P300'ün analizi ile özellikle işitsel uyaran modalitelerinde geniş olarak incelenmiştir.Gözlemlenen OİP anormallikleri mnemonic (bellek) bağlantı bozukluğu ve gerçekliğin kaybı semptomlarının bir kısmını gösterebileceği gözlenmiştir.⁶⁵

Endokrin Metabolik sistemler

Beyindeki lokal perfüzyon ve substrat durumu P300'ün özelliklerini değiştirir. Örneğin aerobik kas egzersizinden sonraki post egzersiz peryod artmış P3 amplitüdü ile beraberdir. Serum glikoz seviyeleri 3 mmol/L altına düştüğünde P3 latansı artar. Anemik hastalarda Eksojen eritropoetin ile kan plasma oksijen içeriği artırıldığında P3 amplitüdü artar,latansı azalır.⁶⁵

Bağımlılık

P3b amplitüdüleri düşük riskli grupla karşılaştırıldığında ailevi geçmişe bağlı olarak alkolizm için yüksek riskli olduğu düşünülen bireylerde zayıflamış olarak gösterilmiştir. Benzer şekilde risk altındaki deneklerde düşük P3a amplitüdüleri bildirilmiştir. Alkolden uzak durulduğunda P3b hala deprese kalır. Yüksek riskli grupta durumun patofizyolojinde altta yatanın SSS disinhibisyonunu olabileceğini göstermektedir. Alkolizm öyküsü olan ailelerde genetik bağlantı çalışmaları Kromozom 2-6'nın olasılıkla kromozom 13 , bu kromozom ionotropik glutamat reseptörlerini ve asetilkolin reseptörünü kodlarlar ve son zamanlarda kromozom 5 ve kromozom 4 lokuslarıyla bağlantılı olduğunu desteklemektedir.⁶⁵

Santral Sinir Sistemi (SSS) parankim hastalığı

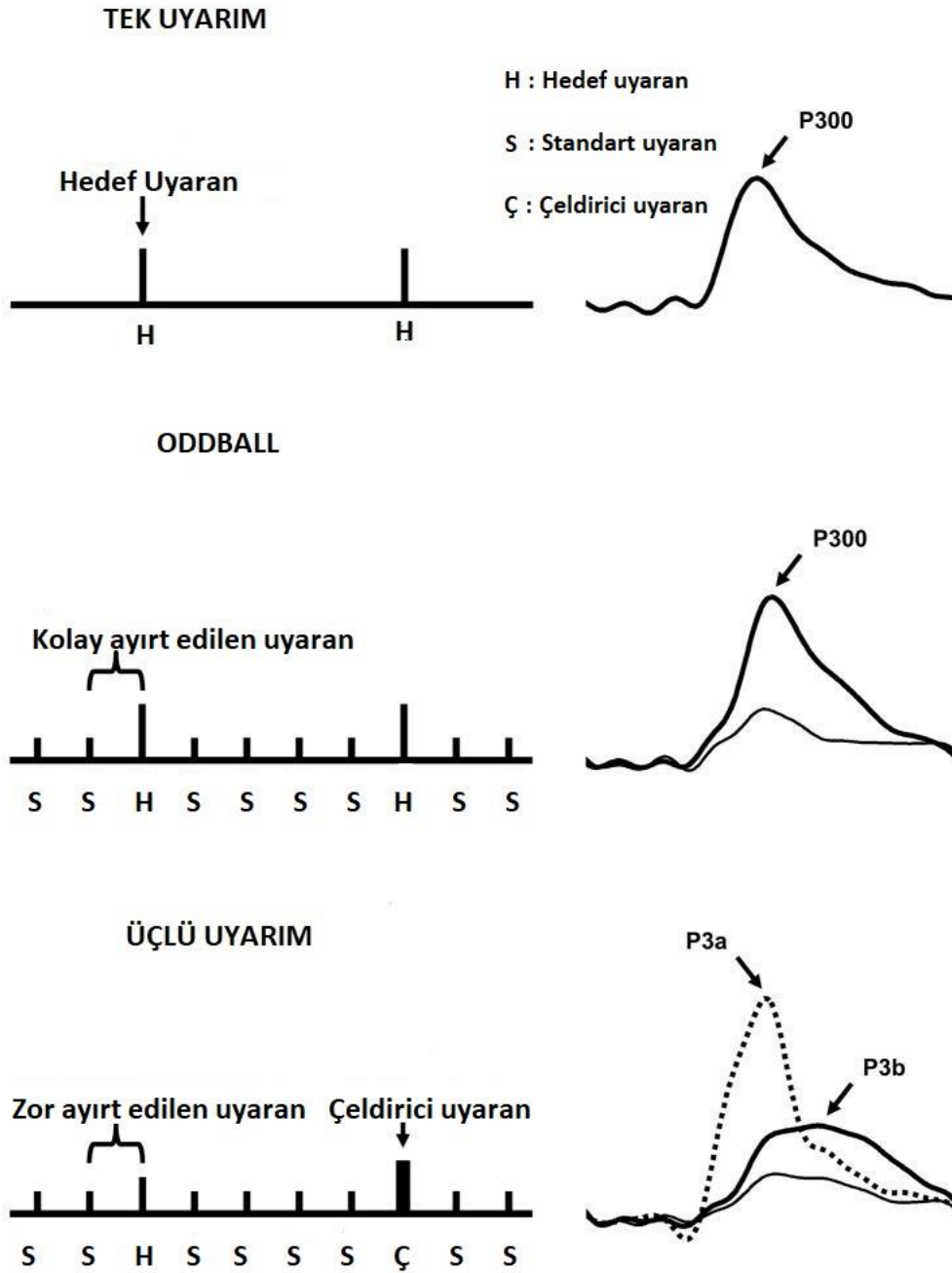
P300 karakterizasyonu bazal ganglionlarda dahil olmak üzere derin beyin yapılarına bağlı hastalıkların özellikle yayılması ve ilerlemesine ışık tutmuştur. Örneğin Parkinson hastalarında P3b anomalileriyle beraber anterior P3a amplitüdü zayıflar. NoGo p3 dalgalarındaki farklılıklar disfonksiyonel frontal lobar inhibitor süreçlerini göstermektedir.Bu parkinsonyan ilerleme ve fonksiyonel kısıtlamada objektif ölçüm olarak kullanılabilir. Koreiform hareket bozukluğu Huntington hastalığında görsel uyarılarda p3'ün azalması veya yokluğu görülmektedir.Bu hastalıkta klasik olarak kaudat nükleer atrofi olduğu gibi kortikal semptomlarda ortaya çıkabilir.Yaşlılarda

görülen kronik bilinç bozukluğu hastalığı olan Alzheimer'da temporal ve assosiatif korteks bölgeleri etkilenir. Bu hastalarda P300 latansı uzar ve amplitüd zayıflar. P300 aktivitesi dikkatin bir belirteci olarak ve anti Alzheimer ilaçların araştırılmasında takip amaçlı kullanılabilir.⁶⁵ P300 latansı kortikal kötülemeden sonra prognostik belirteç ve tanı aracı olarak kullanılabilir. İskemik atak geçiren hastalarla ilgili küçük bir çalışmada P300 latansı sağ pariyetal lob'daki subklinik hasar ile ilişkili bulunmuştur. P300 deki değişiklikler aylar sonra olan fonksiyonel iyileşme ile ilişkili bulunmuştur.⁶⁶ Olayla ilişkili duyu potansiyellerinin P3 komponenti dikkat, karar verme, hafıza yenileme ile yakından ilişkilidir ve insan beyninde bu proseslerin araştırılması için değerli bir araçtır.⁶⁷ P300'ün keşfi bilincin nöral temellerinin değerlendirilmesinde OİP kullanımı sonrasında olmuştur. Bu arayış bugün P300 gözlendiğinde aktifleşen nörotransmitter sistemlerinin tanımlanması ve temel devrelere odaklanan yöntemlerin biraya gelmesi ile devam etmektedir. P300 temel olarak fonksiyonel analiz sonrası anlaşılmasına rağmen bu özgün fenomenin dikkat ve hafıza mekanizmaları devreye girdiğinde ortaya çıkan bir bilgi işleme kaskadını yansıtan birçok parçanın bir araya gelmesi ile oluştuğu düşünülmektedir.

P300 terimi kanonik ERP komponenti için kullanılmaktadır, bu P3 veya daha belirsiz bir tanımlama olan geç pozitif komponent (GPK) olarak adlandırılmaktadır. P3a ve P3 b iki alt bileşen arasındaki farkı ifade eder. P300'e yönelik temel amprik ve teorik yaklaşımlar daha önceki derlemelerde gözden geçirilmiştir.

2.2.4. P300'ün kısa bir tarihi

P300 ilk olarak 40 yıldan uzun bir süre önce bildirilmiştir.⁶⁴ Bu keşif insanda yapılan nöroelektrik ölçümlerindeki gelişmelere ve psikolojik araştırmalarda bilgi teorisinin etkisi ile yapılmıştır. Orijinal çalışmalar beynin uyarılmasının değişik durumlarda beyin elektrik paternlerini nasıl değiştirdiğini anlamak için yapılmıştır. Daha sonraki sonuçlar uyarı olasılığı ile görev arasındaki ilgiyi açıklamıştır. Bu oddball paradigması ile elde edilen bilginin fonksiyonel analizin temelini sağlamıştır.



Şekil 2.7. Tek uyarım (üstte), oddball (ortada), and üçlü uyarım (altta) paradigmaları.⁶⁸

Tek uyarımlı uygulamada başka stimulus olmadan nadir hedef uyarım uygulanır. Geleneksel iki stimuluslu oddball 'de gerideki sık standart uyarıyla birlikte nadir hedef uyarım uygulanır. Üç uyarımlı oddball sık standart uyarı, sık olmayan dikkat dağıtıcı uyarıyla nadir hedef uyarım uygulanır. Her bir durumda kişi mental ve fiziksel olarak hedef uyarıya cevap verir diğerlerine vermez. P300 komponentinin amplitudü ve uzunluğu ölçülür. Amplitüd (μV) ortalama uyarı öncesi baseline voltaj ile ERP dalgası

'nın en geniş pozitif piki arasındaki zaman penceresi olarak tarif edilmektedir. Bu aralık uyarı modalitesi, görev durumu, kişinin yaşı ile değişiklik göstermektedir. Latans (Gecikme) uyarının başlamasıyla maksimum pozitif amplitüd arasındaki zaman olarak tanımlanmaktadır. P300 skalp dağılımı orta hat elektrotlarının üzerindeki amplitüd değişiklikleri olarak tanımlanmaktadır. Tipik olarak büyüklüğü frontalden paryatele doğru artmaktadır.

İçerik yenileme teorisi

Oddball paradigmasında ERP 'nin gözlenmesinin güvenilirliği ve görev durumunun basitliğine rağmen beyinin P300 'ü nasıl ve neden ürettiği hala anlaşılammıştır. Tekrarlayan uyarı (Kelime,obje) daha önceki uyarılara göre daha geniş P300 komponentleri oluşturmaktadır.Görev talepleri bu sonuçları kolayca sonuçları değiştirmesine rağmen içerik güncel operasyonlarla yenilenebilir.

P300 amplitüdü

P300'un ilk hesaplamalarında uyarı bilgisi ve olasılığı vurgulanmıştır. Daha sonraki bulgular dikkat dağılımının rolünü tanımlamıştır. Görev sırasında bilişsel talepler P300'ü etkilemektedir. Hedeften hedefe bulgular hızlı uyarıda komponentin daha küçük yavaş uyarıda daha büyük olduğunu göstermektedir. Bunun hafıza işleme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

P300 latansı

P300 latansı uyarıcının değerlendirme süresi ile ilişkilidir, görev işleme taleplerine duyarlıdır ve bilişsel kapasitedeki bireysel farklılıklarla değişir.Yaşlanma ve bilişsel bozulmaların değerlendirilmesinde P300 latansı kullanılmıştır ancak topografik zamanlama değişikliği,tek uyarı değişkenliği, multipl intra komponent pikleri ve klinik rehberlerin olmaması nedeniyle burada karışık bir ilişki vardır.

Nöroelektrik sinyaller genetik olarak geçmektedir. Tek yumurta ikizlerinde EEG spektral karakteristikleri çok benzerdir, biyolojik aile üyelerinde güçlü spektral güç benzerlikleri vardır. P300 monozigotik ikizlerde görsel olarak aynıdır. Dizigotiklerde bu benzerlik daha azdır, akraba olmayan kontrollerde farklıdır. İnsan genomunda OİP karakteristiklerini tanımlayabilen spesifik lokus bulunmuştur.Bu tespitler P300 'ün hastalık fenotipinde bir belirteç olabileceğini göstermektedir.OİP ölçümleriyle kişilik arasında ilişki karanlık olsa da kişilikle ilgili uyarılma seviyesi ile P300 arasında bir

ilişki vardır.Düşük uyarıları olan kişilerde daha küçük ,yüksek uyarılmış kişilerde daha geniş P300 vardır.Bu ilişki Biyolojik faktörler,paradigmalar arasındaki farklılıklar ve psikopatoloji tarafından module edilmektedir.Bu etkiler nörotransmitter fonksiyonundaki farklılıkla oluşabilen dikkat yeteneğindeki farklılıklarla ilişkili olabilir.⁶⁹

2.2.5. P300'ün nöral kökeni

P300 jeneratörlerinin lokalizasyonu son 25 yıldır üzerinde gelişmeler olmasına rağmen kesin olarak tespit edilememiştir. Frontal lob lezyonları olan hastalarda P3a amplitüd'ünde azalmaya neden olmaktadır. Aynı hastalarda P3b pariyetalda maksimum olarak tespit edilmiştir.P3a jenerasyonu için frontal lobun bütünlüğü gereklidir. Fokal hipokampal lezyonlu hastalarda dikkat dağıtıcı uyarılarla P3a amplitüdü azalırken, hedef uyarılarda normal P3b komponentleri vardır. Hippokampal oluşumda derin elektrotların kullanılmasıyla yapılan başlangıç çalışmalarında P300 'ün (P3b) en azından bazı kısmının median temporal lobdan üretildiğini ileri sürmüştür. Ancak temporal lobektomili kişilerdeki skalp kayıtları, deneysel eksizyon yapılan maymunlarda ve ağır median temporal lob hasarı olan daha sonraki araştırmalar hipokampal oluşumun P300 jenerasyonuna katkıda bulunmadığını göstermiştir. Aslında bilateral hipokampal lezyonu olan hastaların cerrahi olmadan değerlendirilmesi ,kontrollere göre P300 açısından güvenilir bir farklılık gösterilmemiştir. P300 amplitüdü temporal-pariyetal birleşkenin bütünlüğünden etkilenmektedir. Bu P3a ve P3b'nin frontal ve temporal/pariyetal beyin alanları arasında bir bağlantı yolu olduğunu göstermektedir.⁶⁹ P3 a beklenmedik olaylarda frontal lobda alarm prosesini yansıttığı ileri sürülmektedir.⁷⁰ P3b 'nin ise daha çok gönüllü dikkati gösterdiği ileri sürülmektedir. Amplitüd dikkat kaynaklarının dağılımını yansıtırken Pik latansının uyarı değerlendirme zamanı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu komponentlerin multiple nöral jeneratörlerin aktivitesinden kaynaklandığı genel kabul görmüştür. Ancak bu jeneratörlerin gerçek lokalizasyonu hala tam tarif edilememiştir. Nöro görüntüleme ve OİP çalışmaları nadir ve alarm şeklindeki uyarıların frontal korteksin aktivitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan P3a komponentinin jenerasyonunda beyin posterior alanlarında biraz rol oynadığının kanıtları da vardır. Hastalardaki intraserebral kayıtlarda işitsel ve görsel görevlerde temporal lob,orta temporal

,parahipokampal ve fusiform girus'un skalp P3a'ya yansıyan spesifik olmayan oryantasyon cevabıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Temporal-pariyetal birleşkede lezyonu olanlarda P3 cevabının azaldığı bildirilmiştir.⁷¹ Buna zıt olarak P3b nöral jeneratörleri P3a'dan daha posteriora lokalizedir. Yeni yapılan magnetoensefalografik kayıt ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları bilateral temporal pariyetal korteks, talamus ve anterior singulat 'in dahil olduğu birçok beyin bölgesinin aktive olduğunu göstermiştir. Ancak dorsolateral prefrontal lezyonların P3b azalmasıyla sonuçlandığının kanıtı da vardır. Frontal korteks bu komponentin üretilmesine katılmaktadır. OİP 'nin frontal P3a ve pariyetal P3b komponentlerinin insan beyinde iki farklı işlemi yansıttığı düşünülmektedir. P3a 'nın nöral kaynakları frontal lob ve anterior singulat korteks'tir. P3b 'nin major kaynakları pariyetal lob ve posterior singulat kortektir.⁶⁷

2.2.6. İşitsel P300 üzerinde cinsiyetin etkileri

EEG mükemmel zamansal çözümlemesiyle beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak sağlayan noninvazif görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemle duyuşal stimulyasyonla beyinin reaksiyonu elektrik aktivitesinde değişen seviyelere bakılarak çalışılabilir. Örneğin işitsel uyarıya beyinin OİP ve UP potansiyellerine yansıyan cevabının değerlendirilmesi uyarıyı duymaktan öte daha karmaşık ve temel bilinç süreçlerinin ölçülmesinde kullanılabilir.⁷²

OİP 'lerde en çok çalışılanlardan biri P300'dür. Nadir gelen hedef uyarısından 300 msn sonra gözlenir ve kognitif elementleri yansıttığı düşünülmektedir. P300 farklı stimulyasyon durumları ve değişik görevler kullanılarak ortaya çıkarılabilir.(Klasik Oddball, Go/NoGo, Sürekli performans görevi, Eriksen flanker task ve diğerleri) .⁷³Görevin niteliğine bağlı olarak P300 birçok bilişsel, ⁷⁴ algısal kararlar^{75,76} bellek güncelleme, dikkat işleme, cevap inhibisyonu gibi süreçlerin bir sonucunu yansıtır . P300'ün altında yatan bilişsel süreçlerin kesin doğası üzerine yapılan araştırma birkaç teoriye yol açmıştır. İçerik güncelleme (Context-updating) hipotezine göre P300 stratejik bilgi işleme ile ortaya çıkar ve uyarıcı bağlamla ilgili beklentilerin güncellenmesini temsil eder. İçerik kapatma hipotezine göre (Contex-Closure) P300 dönemin kapanmasıyla sonuçlanan deaktivasyon süreçleriyle ilgilidir. Bu şekilde P300 genliği uyarın ortamında değişiklik meydana geldiğinde çalışma hafızasını güncellemek için gerekli beyin aktivitesini yansıtabilir. Genlikteki değişiklikler bilgi işleme

performansında içeren SSS aktivitesinin derecesini gösterir. Üst hafıza performansı, aşırı inhibisyon geniş P300 amplitüdü ile beraberdir. Ters olarak P300 amplitüdünde azalma şizofreni, Alzheimer ve alkolizm riski olan insanlarda rapor edilmiştir. Bunlarda bozulmuş stimulus değerlendirilmesi, hafıza çağırılması ve sürekli dikkat eksikliği gösterilmiştir. Bununla beraber son bir teori P300'ün paylaşılan işlevsel yorumunu ve oryantasyon cevabının dikkate alınmasını önermektedir. P300 'ün bellekten çok dikkatle ilişkili olduğu ve lokus serelus'un nöroepinefrin sisteminin fazik aktivasyonunu yansıttığı öner sürülmüştür. Ayrıca P300'ün P3a ve P3b'den oluştuğu düşünülmektedir. P3a kısa latansı (Normalde 250-280 msn aralığında) sık rastlanmayan bir olaya otomatik yanıtta frontal maksimal pozitif komponenti yansıtır. Buna zıt olarak P3b hedef olay sırasında pariyetal bölgede ortaya çıkar ve temporoparietal alanlarda dikkat kaynak aktivasyonu ile birlikte olan hafıza operasyonlarını ,hem de yanıt verme kararını yansıtır.⁷²

P300 uygulama yönteminin basitliği ve OİP bileşenlerinin özgülüğü nedeniyle psikiyatride potansiyel elektrofizyolojik endotip olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür.⁷⁷ P300 sensitivitesini yöntemsel farklılıklar, katılımcıların yaşı, yetenek, kişilik özellikleri , bilişsel yetenekler, mevsimsel faktörler etkiler. Beyindeki yapısal , fonksiyonel bulgular cinsiyetler arasında farklılık gösterir. Cinsiyetin P300 'ü etkileyen önemli bir faktör olabileceği ileri sürülmektedir. Bu iddia erkek ve kadınlar arasındaki psikiyatrik bozuklukların semptomlarının ciddiyeti , başlangıç yaşı ve prevalansındaki farklılıklar üzerinde iyi belgelenmiştir. Nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde sex steroidlerinin rolü iyi bilinmektedir. Örneğin erkekler rahatsız edici durumlarda ses kaynağını lokalize etme konusunda kadınlardan daha iyi performans gösterir. Bu erkek beyninde filtrelemeye olanak sağlayan mekanizmaların varlığını göstermektedir. Gereksiz işitsel bilgilere direnmek potansiyel olarak daha etkin dikkat ve engelleme süreçlerine yol açmaktadır. Aksine kadınlar muhtemel tehlikeli ortamın daha çok farkındadırlar, bir vahşi hayvana daha hızlı tepki vermede ve hayatta kalma şansını artırmada evrim boyunca avantaj kazanmışlardır.⁷²

Bununla birlikte cinsiyetin P300 üzerindeki etkisi hala büyük ölçüde belirsizdir. Bu bilgi normal ve klinik popülasyonlarda P300 potansiyelinin pratik değerlendirilmesi için önemlidir. Patofizyolojideki cinsiyete bağlı özellikler erkek ve kadınlarda prevalans veya farklı riski anlama konusunda fikir verebilir. Cinsiyetin P300 amplitüdüne etkisi

üzerine 38 çalışmanın 13'ü kadınlarda P300 daha geniş bulunmuş. İşitsel uyarı ile Pz üzerinde primer olarak yüksek aktivasyon bildirilmiş , ancak birçok çalışmada bu etkinin frontosantral bölgelere (Cz,Fz) ve lateral lokasyonlara yayıldığı gösterilmiştir.Buna zıt olarak 2 çalışmada erkeklerde Pz ve Cz lokasyonları üzerinde yüksek amplitüd gösterilmiştir.16 çalışmada ise farklılık gösterilememiştir.Yüksek P300 amplitüdü anatomik farklılıklardan dolayı olabilir.Yalnızca 2 çalışmada menstrüel siklus fazı değerlendirilmiş ve sex hormonlarının etkisi olduğu ileri sürülmüştür.Cinsiyetin P300 latansı üzerine etkisi 38 çalışmanın 24'ünde bakılmıştır. Bir çalışma dışında cinsiyete bağlı etki bulunamamıştır. Çalışmalardaki uyarı setlerinin ve paradigmalardan farklılığına rağmen P300 latansının benzerliği tutarlı bir bulgudur.⁷²

Kanıtlar cinsiyetler arasında P300 latansının karşılaştırılabilir olduğunu desteklemektedir.P300 amplitüdü üzerinde cinsiyetin etkileri tutarsızdır. Cinsiyetin P300 genliği özellikle P3b üzerinde etkisi sentro pariyetal lob üzerinde daha çok görülmektedir.

Bu farklılıklar değişik nedenlere bağlı olabilir. P300 sensitivitesini yöntemsel farklılıklar, katılımcıların yaşı, yetenek, kişilik özellikleri, bilişsel yetenekler, mevsimsel faktörler etkiler.Beyindeki yapısal, fonksiyonel bulgular cinsiyetler arasında farklılık gösterir. Cinsiyetin P300 'ü etkileyen önemli bir faktör olabileceği ileri sürülmektedir. Bu iddia erkek ve kadınlar arasındaki psikiyatrik bozuklukların semptomlarının ciddiyeti, başlangıç yaşı ve prevalansındaki farklılıklar üzerinde iyi belgelenmiştir. Nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde sex steroidlerinin rolü iyi bilinmektedir. Örneğin erkekler rahatsız edici durumlarda ses kaynağını lokalize etme konusunda kadınlardan daha iyi performans gösterir. Bu erkek beyninde filtrelemeye olanak sağlayan mekanizmaların varlığını göstermektedir.Gereksiz işitsel bilgilere direnmek potansiyel olarak daha etkin dikkat ve engelleme süreçlerine yol açmaktadır.Aksine kadınlar muhtemel tehlikeli ortamın daha çok farkındadırlar. Bir vahşi hayvana daha hızlı tepki vermede ve hayatta kalma şansını artırmada evrim boyunca avantaj kazanmışlardır.

2.2.6.1. P300 oluşumunda Nöroanatomik farklılıklar :

İnsan korteksinin kadın ve erkeklerde kalınlığı , beyin bağlantıları ve hemisferler arasındaki konnektomlar farklı patternededir.Bu nedenler beyindeki uyarıların işleminin elektrofizyolojik değerlendirilmesi kadınlarda daha yüksek P300 genliklerinin gözlemesi dahil daha geniş yapısal ve fizyolojik durumlardan etkilenebilir.Örneğin pariyetal lobdaki gri madde hacminin kadınlarda daha kalın olduğu gösterilmiştir.Gri maddenin hacmi ile P300 genlikleri uyumludur.Benzer şekilde kadınlarda korpus kallosum boyutları daha büyüktür bu durum P300 amplitüdüleri ve daha kısa pik eğrileri ile ilişkili bulunmuştur.Ayrıca anatomideki farklılıklar P300'ün farklı topografik özelliklerinde yansiyabilir.Kadınlarda erkekler arasındaki topografik farklılıklar P300 ölçümlerinin suboptimal lokasyonla saptanması nedeniyle maskelenebilir.

Kadınlarda doğumdan yaşlanmaya kadar işitsel sistem daha sensitiftir,fakat erkeklerde dikkat için kaynak ayrılması kadınlardan daha fazladır.Erken OİP komponentlerine (N1,P2,N2) cinsiyetin etkisi üzerine çalışmalar az ve sonuçsuzdur..

2.2.6.2. Seks steroidleri :

P300 için beyindeki nörokimyasal balansın önemi iyi belgelenmiştir. Erkekler ve kadınlar arasındaki nörokimyasal farklılıklara yol açan en derin fizyolojik ayrışma farklı üreme hormonlarının farklı konsantrasyonlarında yatmaktadır. Seks steroidlerinin P300 üzerinde etkisi ile ilgili literatür yetersizdir. Bilinen sadece iki çalışma hormonların P300 üzerinde cinsiyet farklılıklarının değerlendirilmesindeki potansiyel etkisini kabul etmiştir. 1.çalışmada erken foliküler evredeki kadınlarda düşük hormon düzeyleri beklemektedir bunlarda P300 amplitüdüleri karşılaştırıldığında erkeklerden farklı bulunmamıştır. 2.çalışmada daha geniş amplitüd bulunmuştur.Bununla birlikte adet döngüsü evrelerinin P300 parametrelerini etkilediği gösterilememiştir. Ancak Aydın ve ark estradiol yükselince P300 amplitüdünün düştüğünü ileri sürmüşlerdir.⁷⁸ Ayrıca seks hormonlarının kişisel seviyeleri P300 'ün amplitüd ve latansını etkilemektedir. 30-49 yaş arasındaki erkeklerde düşük testesteron seviyeleri uzun P300 latansı ile birlikte dir. Estradiol ve Progestin kombine tedavisi alan kadınlarda P300 amplitüdü artar , latansı kısalır. Doğal siklusu olan kadınlarda P300 latansı Go durumunda estradiol seviyesi ile NoGo durumunda progesteron seviyesi ile ilişkili bulunmuştur.Kişisel seks steroid seviyelerinin farklılıkları cinsiyetler arasındaki

potansiyel farklılıkları maskeleyebilir. Alternatif olarak mevsimde P300 'ü etkileyebilir. Mevsimsel mood değişiklikleri ,seks hormonlarındaki mevsimsel değişiklikler (Testesteron gibi) bildirilmiştir. ⁷²

2.2.7. P300 ve gebelik

Bilişsel fonksiyonlar bir insan sosyal sorumluluklar, aile ve çalışma hayatının devamı için esastır.Bu fonksiyonlarda herhangi bir azalma etki günlük hayatı negatif yönde etkiler.Gebe kadınların bilişsel fonksiyonlarındaki değişiklikler bu nedenle birçok araştırmaya konu olmuştur. Bu çalışmalarda kullanılan yöntemlerden biri OİP ve P300 komponentidir. Bu çalışmalar sonucunda gebelikte P300 değişiklikleri konusunda bilgilerimiz artmıştır. Bu çalışmalar daha çok gebelikteki hormonal değişiklikler ve depresyon üzerinde yapılmıştır.

İnsanlarda gebelik süreci üç trimesterden oluşur. Her bir trimester fetal gelişimi destekleyen ve etkileyen hormonal ve fizyolojik değişikliklerle beraberdir. Bir çalışmada üçüncü trimesterdeki gebelerde görsel bilişsel kontrolde zayıflama ve P300 amplitüdünde azalma saptanmıştır.⁷⁹ Diğer bir çalışmada ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında P300 'de artmış amplitüd ve latans gösterilmiştir. Son çalışmalarda ikinci trimester gebelerde OİP ve Nörofizyolojik ölçümlerde hafif işitsel bilişsel zayıflama olduğu belirtilmektedir. Üst özel fonksiyonlar ve işitsel hafızada bozulma gösterilememiştir.⁸⁰ 2. ve 3.trimester gebelerde OİP ve nörobilişsel testlerin kullanıldığı bir çalışmada gebe olmayanlara göre 2. Ve 3. Trimester gebe kadınlarda yüksek amplitüdü P300 tespit edilmiştir. En yüksek P300 FP 1 lokasyonunda 2.trimesterde tespit edilmiştir. İkinci büyük alan Fz ve bu ikinci trimesterde işitsel bilişsel fonksiyon ve dikkat fonksiyonunda artışı göstermektedir. 3. trimesterde ise dikkatin azalmasına rağmen hala kontrol grubuna göre amplitüd daha fazla olmaktadır. ⁸¹ Daha önce dikkat ile P300 'ün amplitüdünün arttığı gösterilmiştir. Gebe kadınlar üzerinde yapılan değişik çalışmalarda P300 amplitüdünün arttığı ve azaldığı gösterilmiştir.^{79,80,82,83} Ancak her çalışmada deneysel paradigmlar farklıdır. P300 komponentinin gebelikte latansının ve amplitudunun ölçülmesi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır, ancak P300 'ün sadece amplitüdü değil dalganın altındaki alanın hesaplanmasında önerilmiştir. Bu EAA ölçümü sadece P300 amplitüdünü değil aynı zamanda temel süreçlerin zamanlaması hakkında bilgi vermektedir.

OİP'lerdeki sorunlardan biri artefakt, değişkenlik ve düşük sinyal-gürültü nedeniyle iyi kayıt yapılmasıdır. P300 kayıtlarının performansını artırmak için her bir stimulusla P300 bölgesindeki maksimum relatif voltaj alanlarının hesaplanması önerilmiştir. Bu şekilde hedef ve hedef olamayan uyarı maksimize edilmektedir. Bu metod bir doğrusal sınıflayıcıyla (LAD) test edilmiş. Bunun düşük hesaplama maliyeti ve iyi performansının olduğu bildirilmiştir. P300 bölgesindeki voltaj geleneksel yöntemlerden daha fazla bilgi verdiği online veya offline kullanılabileceği belirtilmektedir. Bu araştırmanın esas amacı P300'ün görüldüğü zonda maksimum relatif EAA 'i veren elektrotları bulmaktır. Buradaki relatif terimi bir denemedeki göreceliği daha küçük maksimum P300 EAA ile başka denemedeki maksimum EAA ile karşılaştırılmasıdır. EAA ölçüm yöntemi her bir stimulusla P300 bulunduğu yerdeki voltaj sinyalinin EAA'ı hesaplandı bunlara P300 penceresi dendi. P300 penceresi uyarının başlamasından sonra 250-500 msn arasında santral ve frontal loba tek bir elektrot yerleştirilerek maksimum relatif EAA (Eğri altı alan) AUC (Area Under Curve) elde edilebilir pariyetal ve oksipital loba konacak 6 elektrotla ise bu maksimize edilebilmektedir.⁸⁴

2.2.8. P300'ün nörofarmakolojisi

Nörotransmitter sistemlerindeki çeşitli mekanizmaların P300 jenerasyonuna neden olduğu gösterilse de esas mekanizma hala açıklığa kavuşturulmamıştır. Elde edilen bilgiler P3a'nın dopaminerjik aktivitenin aracılık ettiği frontal fokal dikkat ve çalışma hafızasıyla, P3b'nin yoğun norepinefrin girdilerinin bulunduğu geçici pariyetal aktiviteyle ilişkili olduğunu göstermektedir. P3a ve P3b'nin bir kısmı dopaminerjik aktiviteden etkilenmektedir. Çeşitli kanıtlar Frontal P300 jenerasyonunda katekolaminerjik aracılığı düşündürmektedir.

- 1) Azalmış dopamin seviyeleri olan Parkinson hastalarında P300 ölçümlerinde yetersizlik gösterilmiştir.
- 2) Dopamin antagonisti Sülpirid düşük amplitüdü kişilerde P300'ü artırır, yüksek amplitüdü kişilerde azaltır.
- 3) Farmakolojik çalışmalar P300 amplitüd ve gecikmesinin dopaminerjik olduğunu bulmuştur.

4) Alkolizm riski olan çocuklarda dopamin ile ilişkili genetik farklılıklar ve P300 amplitüd defisitleri gösterilmiştir. Bu alkolizmin endofenotipi ile ilişkili olabilir.

Geniş kapsamlı P300 nörofarmakoloji literatürünün kapsamlı değerlendirilmesinde hedef tespit görevi için pariyetal P300 (P3b) oluşumunda altta yatan sistemin Lokus seruleus (LS) norepinefrin sistemi olduğunu göstermektedir.

Frontal/dikkat P3a ve temporal-pariyetal /hafıza P3b orijinleri dopaminerjik ve LS-NE aktivitesi ile ilişkilidir. Akut ve kronik ilaç kullanımındaki kişisel OİP farklılıkları spesifik transmitter yanıt değişikliklerinde değişiklikle ilişkili olabilir.

P300 dikkat ve hafıza operasyonları ile ilişkili beyin süreçlerinin dağılık iletişim ağı tarafından üretilir. Bununla birlikte bu nöro elektrik fenomen için tek bir açıklayıcı tanımlamanın zor olduğu kanıtlanmıştır. Çünkü P300 uyarı ayırt edilmesi gereken herhangi bir görevde de ortaya çıkmaktadır ve bilincin birçok yönünü belirleyen temel psikolojik bir olayı yansıtır. P3a ve P3b alt bileşenleri arasındaki farklılaşma başlangıçtaki ve sonraki P300 süreçleri arasındaki etkileşimi aydınlatmaya başlamıştır. Ancak ortaya çıkan komponentin ontolojisi hala bilinmemektedir.⁶⁹

2.2.9. P300 inhibisyon hipotezi:

P300'ün doğası göz önüne alındığında dikkat ve hafıza ile ilgili işlemlerle bağlantılı nöroelektrik bir olayın oluşması ilgisiz beyin aktivasyonunu inhibe eden beyin mekanizmalarından kaynaklanabilir. Bu hipotez P300 ve altta yatan alt işlemlerin frontal bölgeden P3a temporal - pariyetal P3b uyarı /görev bilgisinin geçişini devam eden aktivitenin hızla inhibisyonu ile hızlandırdığını ileri sürmektedir. Bu fenomen nörofizyolojik sonuçlar, deneysel bulgular ve kişisel OİP değişimi ile desteklenmektedir. Bu bulgular çeşitlilik gösterse de bu bulguların bir arada değerlendirilmesi tek bir mekanizma olduğunu desteklemektedir.

Bir inhibisyon hipotezi yukarıda ana hatları verilen P300'ün fonksiyonel tanımlarıyla uyumludur.

1) Düşük olasılıklı uyarılar biyolojik olarak önemli olabilir. Alakasız aktivitenin inhibisyonu geniş P300 amplitüdünü elde etmek için dikkat kaynaklarını sınırlar.

2) Yüksek bilişsel talebin ortaya çıkmasına neden olan zor ve ikili işlem görevleri inhibisyona karşı koymak ve daha küçük P300 bileşenleri üretmek için dikkat kaynaklarını kısıtlar

- 3) Uyarılma nöral inhibisyon seviyesini değiştirir. Endojen uyarılma seviyesi kişisel karakteristiklerdeki büyük farklılıkları açıklayabilir..
- 4) P300 pik bekleme seviyesiyle bilişsel kapasite arasındaki alakasız işlemlerin engellendiği, ilişkili zekayla beraber artmış bir avantajlı durumu gösterir.
- 5) P300 amplitüdündeki düşüş ve beklemenin uzaması inhibitor sinyallerin altında yatan kortikal süreçlerdeki bozulmalardan kaynaklanır.
- 6) P3a ve P3b için önerilen nörotransmitter sistemleri P300 'e etkileyen inhibitor sinyalleri etkilediğinden bu inhibisyon hipotezi ile uyumludur. ⁶⁹ Vagus sinirinin uyarılması ile epileptik nöbetlerin azaltılmasında P300 bir biyobelirteç olarak kullanılmış P300 amplitüdündeki artış ile VSU tedavisine cevap arasında ilişki bulunmuştur. VSU ile Lokus Sereleus'ta Norepinefrin düzeylerinde değişikliği olduğu düşünülmektedir. ⁸⁵

2.2.10. Beklenmeyen negatif değişiklik (BND): (CNV) Contingent Negative Variation:

Beklenmeyen negatif değişiklik (BND) olayla ilişkili yavaş potansiyeldir. Olayı takiben saniyeler sonra bir uyarı ile zorunlu stimulus arasındaki sürede ortaya çıkan yavaş negatif kortikal potansiyeldir ve EEG kullanılarak gözlemlenebilir. Bu negatif kortikal yavaş potansiyeller Walter ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. ⁸⁶ Erken komponenti noradrenerjik sistem tarafından geç komponenti motor hazırlık ve dopaminerjik kontrol altındadır. ⁸⁷ Nörofizyolojik çalışmalar talamik afferentler tarafından kortikal piramidal hücrelerin dentritlerinin depolarizasyonu ile ortaya çıktığı ve geniş kortikal alan üzerindeki eksitasyonu yansıttığını göstermektedir. ⁸⁷ BND'nin altındaki kortikal potansiyeldeki negatif kayma artmış talamokortikal duyuşsal bilgi akışını yansıtır. Gabaerjik nöronal aktivite uyanıklık ve dikkat , alarmda olma durumlarında modulator etki göstermektedir. ⁸⁸ Fakat bu ilişki insanlarda gösterilememiştir. BND oluşumu araştırmalarında primer korteks, anterior singulate ve supplementary motor alanlar Manyetik alan ensefalografisinde çalışılmıştır. Fakat subkortikal alanların dağılımı ve BND ile ilişkili aktivitesi hala teoriktir. Aynı anda EEG ve galvanik deri cevabı kaydı ile birlikte yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları BND ile ilişkili aktivitenin anterior ve midsingulat, Tamamlayıcı Motor Alan (TMA), insular kortekste artarken, periferel sempatik

uyarılmada azalmayı göstermektedir. İki stimuluslu paradigma İki unsuru içerir Beklenmedik durum (Contingency) (Bir olay olduğunda diğerinin olması) ve bitişiklik (Contiguity)(iki olay arasında geçici birliktelik) İkinci olay bir uyarıcı veya cevap olabilir. 500 msn'den saniyelere kadar zaman aralıkları beklenmedik durumu indüklemek için kullanılabilir. Beklenmeyen uyarı denegin ikinci olayı tahmin etmesine ve hazırlanmasına ve ikinci olaya cevabın inhibisyonuna veya uygulanmasına izin verir.⁸⁷

2.2.11. EEG ile epilepsinin öngörülmesi

Costa ve arkadaşları 4 sınıf olarak , preiktal , iktal , interiktal ve post iktal dönemde sınıfladıkları EEG bulgularını çeşitli nöral ağlar kullanarak test ettiler.⁸⁹ EEG sinyallerini 14 özelliğe göre sınıfladılar. Bu çalışma %98.5 duyarlılık ve %99.5 özgüllük, %98.5 doğruluk gibi daha önceki çalışmalara kıyasla bireyselleştirilmiş nöbet sınıflamasında mühendislik ve makina öğrenme algoritmelerinin daha değerli sonuçlar verdiğini gösterdi. Yalnız bu çalışmanın iki hastada yapılmış ve çalışmanın tekrarı için detaylar verilmemiştir.⁹⁰ İsemidis, Chaovalitwongse ve Costa'nın çalışmaları nöbetin önceden tespiti ile öngörülmesinin birbirinden ayırt edilmesine yardımcı olmuştur.^{84,89,91} Nöbetin önceden tespiti nöbetin başlamasından önce ve nöbet esnasında nöbetin otomatik olarak tanımlanmasını tanımlar. Sıklıkla birkaç saniye süren kısa bir öngörü penceresi vardır. Nöbetin öngörüsü ise nöbetin başlamasından dakikalar öncesini içeren bir öngörü penceresi ile nöbetlerin otomatik olarak tanımlanmasıdır. Bu iki tanımlama arasındaki fark hedef senaryolar, potansiyel tedavi stratejileri açısından önemlidir. Nöbetin tespiti çalışmalarının sonuçları nöbetin öngörü çalışmalarından daha tipik ve anlaşılabilir. Ani başlayan bir nöbetin tespiti onu dakikalar öncesinden öngörmekten daha kolaydır.

Nöbetin tespiti ve öngörülmesi ile ilgili çalışmalar analize yönelik ve öngörüye yönelik olmak üzere iki çeşittir. Analize yönelik çalışmalar nöbetlerin istatistik özelliklerini analiz etmeye odaklanmıştır. Beynin İktal ve noniktal dönemde bilinen durumlarını retrospektif olarak EEG karakteristikleriyle değerlendirir. Bu çalışmalar asıl olarak EEG'nin çeşitli istatistik ve metrik ölçümleriyle nöbet durumunu açıklayıcı analizini hedeflemiştir. Öngörü odaklı çalışmalar ise müdahaleye dayalı tedaviler için

öngörü algoritmeleri geliştirmeye odaklanmıştır. Bu çalışmalarda EEG bilgisinin hızlı olarak değerlendirilmesine ve öngörü algoritmelerinin geliştirilmesine daha fazla dikkat edilmektedir. Nöbet durumunun iyi şekilde ayırt edilmesi için yapılan analiz odaklı çalışmalardan elde edilen bilgilere göre yapılan ve yöntem ve değerlendirme için standartları protokolleri öngörü odaklı çalışmalardan alan bir çalışmada öngörü odaklı çalışmalarında ötesinde 20-25 dakikalık bir öngörü penceresi elde edilmiştir. ASPPR'de (advanced seizure prediction via preictal relabeling) bir hasta için en az 24 saat EEG kaydı ile elde edilen bilgiye ihtiyaç vardır ASPPR 1-2 saat bu bilgileri öğrenir. Elde edilen öngörü modeli giyilen sensörlü bir giysi sayesinde mikrosaniyeler içinde hastaya hemen müdahale için kullanılabilir.⁹⁰ Bu çalışmada öngörü modelinde kullanılan verilerin zamana karşı periyodik olduğu görülmüştür. Bu periyodikliğin uykuda görülen çok yavaş osilasyonlarla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Vanhatola ve arkadaşları insan korteksinde 50 saniyeye kadar dalga boylarında geniş skalalı çok yavaş osilasyonlar tespit etmiştir bunlar geniş kortikal bölgelerde gözlenmektedir ve interiktal epileptik durum gibi hızlı aktivitelerle güçlü şekilde senkronizedir.⁹² Klinik olarak nöbet başlamadan 22 dakika önce epilepsili üç hastada 40-120 saniye süren dalga genişliğinde prektal dönemdeki dinamik bir süreci yansıtan osilasyonlar tespit edilmiştir. Bu çok düşük frekanslı osilasyonların epileptogeneze yeni bir bakış ve nöbet öngörüsüne ek bilgi sağlayabileceklerini ileri sürülmüştür.⁹³ Bu arada Parri ve Crunelli talamus astrositleri tarafından üretilen 6 dakikaya ulaşan bir dalga boyuna karşılık gelen 0.003 Hz kadar yavaş kalsiyum osilasyonları bildirmişlerdir.⁹⁴ Kaiser astrosit ağının talamustaki enerjisi ve eksitabiliteyi yönettiğini bu talamik işlemin talamokortikal ağı etkileyebileceği EEG 'deki çok yavaş dalgaların tespitini sağlayabileceğini öne sürmektedir.⁹⁵ Epilepsi nöbetleri olan çoğu kişi için çok az uyarıyla veya hiç uyarı olmadan ortaya çıkar. Morbidite ve sosyal etkinin çoğuna neden olan bu öngörümezliktir. Ancak bazı hastaların nöbetten birkaç dakika hatta saat önce uyarı semptomları yaşadıkları uzun zamandır bilinmektedir. Bu hastaların nöbetinin oluşmasına engellemek ve ek medikal tedavi veya müdahale yapılmasına engel olmak gibi çok önemli yararları vardır. Jeneralize nöbetlerin önceden tespiti epilepsiye bağlı beklenmeyen ani ölümleri azaltacaktır. Hastaların nöbetleri nasıl daha önce anlayacağı üzerine yapılan çalışmalar altta yatan nörobiyolojiyi'de anlamaya yarayacaktır. Ancak bu konu zor bir konudur. Çalışmaların çoğu anketler ve hastalarla yapılan görüşmeler üzerine kuruludur. Bunlar son derece öznel ve geriye dönük ve büyük ölçüde

anektodal kanıtlar üretmektedir. Hasta popülasyonunda 30'dan fazla epileptik sendrom vardır ve dissosiyatif nöbetler gibi taklit eden durumlarla komplikedir. Çeşitli çalışmalarda başağrısı, epigastrik hassasiyet, mani benzeri duygular, yorgunluk, konfüzyon gibi prodrom belirtilerin olabileceği belirtilmektedir.⁹⁶ Ancak eklamptik hastanın bu durumu kendi kendine değerlendirerek hekime bunu bildirmesi çoğunlukla mümkün olmamaktadır. Epilepside Nöbet öngörüsü mümkündür ancak yeni paradigmalara ihtiyaç vardır. Uzun süreli kayıtlar yeni öngörü stratejilerinin geliştirilmesi için nöbet dinamikleri hakkında değerli bilgiler vermiştir. Yeni nesil implante edilebilir cihazlar ve giyilebilir teknoloji nöbet öngörüsü için gelişmiş algoritmaları destekleyerek tıbbi olarak dirençli hastalara büyük umutlar sağlamaktadır. Nöbet öngörüsü ile ilgili literatür incelendiğinde bu çalışmaları sinyal işleme süreçlerinde geçmişi olan elektronik mühendisleri ve bilgisayar mühendislerinin yaptığı anlaşılmaktadır.^{97,98} Algoritmalar tipik olarak ani başlayan nöbetin belirtecini EEG 'de bir özellik olarak olduğu varsayımına dayanır. Prospektif olarak uygulandığında algoritmalar belirli bir hasta grubu için çalışacaktır. Yayınlanan çalışmaların bazıları prospektif olarak kullanılan tahmin tekniklerine sahiptir ve çok azında istatistiki olarak uygun kontroller kullanılmış , ayrıca az nöbet sayısına sahip nispeten küçük gruplar analiz edilmiştir.⁹⁷

Yayınlanan bir derlemede nöbet öngörüsü çalışmalarından çıkarılan dersler şöyle tanımlanmaktadır.⁹⁹ Hastalardan bilgi toplamak etkili bir strateji olmayabilir. Toplanan bilgi değerlendirildiğinde Epilepsinin mekanizmaların değil semptomların bir takımyıldızı olduğu görülmektedir. Bu nedenle nöbet üreten mekanizmaların hastalar arasında farklılık göstereceği varsayılmaktadır. Farklı nöbet konfigürasyonlarından tek bir nöbet aktivitesi ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte çoğu çalışma farklı hastaların 'herkese uyan tek beden' algoritmaları ile ortak bir başlangıç mekanizmasına sahip olduğu varsayılmaktadır. Bu tek tip nöbet tahmin yaklaşımı sınırlı veri mevcudiyetinin kaçınılmaz sonucudur. Intrakranial EEG kayıtları , enfeksiyon riski, hastane masrafları ve hasta uyumu nedeniyle 7-10 gün ile sınırlı kalmaktadır. Bu sürede bir hastanın nispeten daha az nöbet sergilemesi sık görülmektedir.⁹⁹

Epilepsi monitorizasyonu yapılan ünitelerdeki kayıtlar normal nöbetleri temsil etmemektedir. Buralarda uyku kısıtlanarak ve ilaçlar kesilerek nöbetler provake edilmektedir. Bu durumda oluşan nöbetler alışılmış nöbetleri temsil etmeyebilir.

İntrakranial elektrotların hastalarda nöbet dinamiklerini değiştirdiği hatta bazı hastalarda nöbetleri remisyonu bile görülebilmektedir. Ancak bu sinyaller nöbet öngörüsü algoritmalarında kullanılmaktadır.

Yanlış pozitiflik (Deterministik anlamda) her zaman yanış pozitifliği (probabilistik anlamda) göstermeyebilir. Pek çok nöbet tahmin algoritması bir EEG sinyali belli bir eşiği gezerse o zaman tahmini bir zaman içinde kesin olarak bir nöbetin olacağı fikrine dayanmaktadır. Klinik bir nöbet olmazsa tespit yanış olarak kabul edilir. Bir algoritmanın performansı spesifite ve sensitiviteye göre değerlendirilmektedir. Sensitivite ve spesifite performans değerlendirmesi güçlü bir değerlendirme metodudur ancak epilepsi ile ilgili aktivitenin yakalama olasılığını ortadan kaldırır. İnternal regulatuar (Düzenleyici) mekanizmaları olmayan sistem için tüm hatalı pozitifleri ortadan kaldırma varsayımı uygundur. Ancak beyin birden fazla düzenleyici mekanizmalara sahiptir. Homeostatik mekanizmalar anormal aktiviteyi düzeltebileceği için olaylar olmadan yüksek duyarlılığa sahiptir. Herhangi bir klinik nöbet meydana gelmezse algoritmaların yüksek nöbet duyarlılığı durumlarını doğru şekilde tanımlayıp tanımlamadığını değerlendirmenin mümkün olmadığı nöbet algoritmaları için bir sorundur.⁹⁷ Daha uygun bir değerlendirme yöntemi deterministik çerçeveden uzaklaşılarak daha probabilistik bir noktadan bakmaktır. Bu yaklaşımda prediktörleri değerlendirmek için Brier skoru kullanmak gerekmektedir.¹⁰⁰ Probabilistik yaklaşımın ek faydası tahminlerin daha önceki bilgiler üzerinden oluşturulmasıdır. Örneğin bazı kişilerde nöbetlerin sirkadian ritmi vardır. Probabilistik çerçevede hastaya özgü dinamikleri temel alan öngörülerini ayarlamak için kullanılabilir yöntemler oluşturulabilir. Beynin Bi/Multistability durumları nöbet tahminini imkansız hale getirmemektedir. Stabil nöbet durumunun uyku ve uyanıklık durumlarıyla bir arada bulunduğuna dair kanıtlar vardır. Multiple stabil durumların bir arada olmasına bi/multistabilite denmektedir. Sağlıklı durumdan patolojik duruma doğru giden beyin dinamiklerinde öngörülemeyen dalgalanmalar olduğu için nöbetlerin oluştuğu varsayılmaktadır. Bu süreci yürüten durum rastgele olduğu için doğası gereği öngörülemez. Alternatif senaryo altta yatan parametrelerdeki değerikliklerle nöbetleri tanımlama yoludur. Ancak uygulamada her iki senaryoda aynı anda eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir ve bu nedenle rastgele olmak diğer mekanizmaların varlığını dışlamamaktadır. Nöbet için gerekli durumların beynin geri planındaki aktivitede

dinamik küçük değişiklikler ve gürültülü dalgalanmaların ikisinin de olduğu düşünölmektedir.⁹⁹

Bir nöbetin meydana gelebileceği tam zamanı tahmin etmek mümkün olmayabilir. Ancak nöbete yatkınlığın tahmin edilmesi başarılı olma olasılığını artırır. Burada aynı doğal sistemlerde katastrofik olaylar veya afetlerde olduğu gibi kritik bir yavaşlama söz konusudur. İn vitro dokularda ve in vivo hayvan deneylerinde nöbet öncesinde kritik bir yavaşlama olmaktadır bu ya EEG'nin otheregulasyonunda artış (Yavaşlama) ya da elektriksel uyarılmış potansiyellerde uzama (Artmış zaman sabiti) şeklinde olmaktadır. Son zamanlarda bu geçişin beynin uyarılabilirlik seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bazı hastalarda kritik yavaşlama nöbetlerin başlamasında belirgindir.⁹⁹

Epileptik biyobelirteçler ve nöbetler arasındaki ilişki hastaya özgüdür. İnteriktal dikensi dalgalar (Spikes), interiktal sivri dalga deşarjları, epileptiform patlamalar yüksek frekanslı osilasyonları içeren epilepsi biobelirteçleri tanıda, cerrahi planlamada, tedavide kullanılmaktadır ve klinik önem arz etmektedirler. Bu biolojik belirteçlerin epileptogenez ve iktogenezle nasıl ilişkili olduğunu araştıran çok sayıda araştırma vardır. Bu çalışmaların bir kısmı deneysel olduğundan değişik sonuçlar vermiştir.⁹⁹ Bu nedenle bu yetersiz sonuçlar biyobelirteçlerin araştırılmaya devam edilmesi ve hastaya özelleştirilmesi boşa bir çaba olabilir.

Dikensi dalgalar (Spike) ve diken–dalga deşarjları en çok çalışılan özelliklerdir. Bir dikensi dalganın nasıl oluştuğu konusunda araştırmacılar arasında yeterince anlaşma olmasa da son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada dikensi uçların nöbetlerde yüksek duyarlılıkla ve güvenilir bir şekilde tespit edilebileceği gösterilmiştir. Dikensi dalgaların nöbetleri önlediği, provoke ettiği veya epilepsinin epifenomeni olduğu ileri sürölmüştür. Bu hipotezlerin aşırı derecede basit olduğuna dair kanıtlarda olduğu iddia edilmektedir. Populasyon incelendiğinde sirkadyen varyasyon kalıplarının da olduğu gösterilmiştir. Ancak kişisel değişkenlikte eşit olarak güçlü bir şekilde vardır. Epileptik biyobelirteçler nöbetleri anlamak için net sonuçlar doğursa da hastaya özgü dinamikler gösterebilirler. Bireysel değişkenlik ve istatistiksel önem nedeniyle sonuçlar ne yazık ki yetersizdir.

Prospektif uzun süren araştırmalarla ve herkese aynı beden yaklaşımından uzaklaşılarak bu durumun üstesinden gelinebilir. ⁹⁹

Nöbetlerin belli zamanlarda kümelendiği iyi bir şekilde tespit edilmiştir. Nöbetler saatlerden aylara güçlü döngüsel patternlerde sergiler. Bu döngünün kesin nedenleri büyük oranda bilinmemektedir ancak çeşitli endojen faktörler nöral dinamikleri etkileyebilir ve sonuç olarak nöbet olasılığını artırır.

Hastalar farklı başlangıç mekanizmalı birden fazla nöbet tipine sahip olabilirler. Bu nedenle birden fazla öngörücü tipine ihtiyaç duyabilirler. Nöbet öngörüsü için ideal bir bilgi seti uzun süreli sürekli bir monitorizasyon ile klinik olarak kullanılabilir. Bu bilgiyi yakalamak gerekiyor. Güvenilir ve gerçek bir kayıt için intrakranial EEG kullanılabilir. Uyku-uyanıklık, gün, hafta, ay içindeki sirkadyen ritmden ve çevreden nöbetler etkilenmektedir. Eksojen ve endojen faktörlerinde monitorizasyonu (kalp hızı, kan oksijen düzeyi, hareket ölçümü (Akselerometre)davranışlarla ilgili bilgi (Ses-görüntü) kullanılabilir ek girdiler sağlayabilir. Bunlar akıllı telefon cihazları ve giyilebilir teknoloji ile kaydedilebilir. Daha az invazif sistemlerde skalp monitorizasyonu gibi düşük maliyetli, noninvazif ve risksizdir, Diken -dalga deşarjları gibi biyomarkerlar önceden elde edilen tanımlatıcı bilgi ile kombine edilerek basit algoritmeleri olan basit cihazlar klinikte yaygın kullanılabilir.

Nöbetlerle ilgili faktörlerin uzun süreli sürekli monitorizasyonu iki önemli paradigma kaymasını anlamamıza izin verir. Birincisi interiktale karşı preiktal elde edilen bilgede standart binary sınıflamasından ziyade olasılıkları içeren bir regresyon problemi gibi nöbet tahmini, ikincisi sinir sinyallerinin kodunu çözmek için standart mühendislikten makine öğrenme sistemlerine hareket eden bir ideal bilgi seti kurmak. ECoG data setinden nöbetlerle ilgili elektrik aktivitesini çözmek bilgisayarın nesne tanıma görevine benzer. Son zamanlarda derin öğrenme olarak bilinen makine öğrenme teknikleri bilgi işlem alanında devrim yarattı ve yapay zekada büyük etkisi oldu. Bu teknikler nöbet öngörüsünde devrimsel potansiyele sahiptir. Son zamanlarda yapay zeka EEG verilerinin çözülmesinde kullanılmaya başlandı.Beyinden esinlenen bilgisayar yapısı çok hızlı ve etkilidir.Bunlar süper bilgisayar gücünde, az enerji tüketen küçük implante edilebilir aygıtların üretilmesine olanak sağlayacaktır. Nöbet olmadan önce klinik bulgular serebral kan akımında artış, oksijen kullanımı, kandaki oksijene bağlı sinyal ve

kalp hızı değişiklikleri olduğuna dair kanıtlar vardır. Nöronal ağlar seviyesinde fokal nöbetler anormal deşarj olan komşu nöronları kritik kitleye toplayan nöronlar (patlayıcılar) tarafından başlatıldığı varsayılmaktadır. Senkronizasyon ve eksitasyonun azalan eşiği ile inhibisyon azalarak ve senkronizasyon artarak nöbetler ortaya çıkar. Burada kritik kitle tanımı anormal ateşleme düzenine sürüklenen artan sayıda nöron anlamına geldiği için yanıltıcı olabilir.⁹⁹

2.2.11.1. Nöbet öngörüsünün tarihi

Erken çalışmalar 1970'lere kadar gitmektedir. Absans nöbetlerin yüzeyel EEG kayıtlarında nöbet habercilerini elde etmeye çalışıldı.¹⁰¹ Otoresif modelleme ile nöbet başlamadan 6 saat önce preiktal değişiklikler rapor edilmiştir. Nöbetlerden önce fokal dikenleşme hızında azalışla beraber bilateral dikenlerde artış rapor edilmiştir. Ancak başka çalışmalarda dikenlerin hızlarında sistematik bir değişiklik bulunamamıştır.

Preiktal fenomen

1990'larda epilepsi hastalarının intrakraniyal EEG'sinden hareketli bir pencere analizi ile kaotik davranışın bir göstergesi olarak tahmin edilmiş ve epileptik bir nöbetten önceki dakikalarda kaotiklikte bir azalma olduğu bildirilmiştir.¹⁰² Bir araştırma grubu spatiotemporal kompleksinde preiktal azalma olduğunu bildirdiler.¹⁰³ Aynı grup dinamik benzerlik indeksi geliştirmişler. İntrakranial kayıtlarda nöbet öncesinde dinamik benzerlikte azalma olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaların hepsi preiktal periyodla sınırlıdır interiktal kontrol kayıtlarının değerlendirilmesi bu çalışmalara dahil edilememiştir.

Gelecek perspektifleri

Nöbet tahminindeki bir sonraki dönüm noktası nöbet öngörüsü algoritmalarının ileriye dönük çalışacak şekilde tasarlanmasıdır.

Nöbet tahmini üzerine yapılan pek çok çalışma algoritmik tahmin üzerine yoğunlaşırken nöbet oluşumunun altında yatan mekanizmalara daha az ilgi gösterilmiştir.

Öngörü-beklenti ayrımı

Öngörü bir olayın olacağı zamanı önceden kesin olarak belirlemedir. Beklentide ise bir olayın tam olarak ne zaman gerçekleşeceği konusundaki belirsizliğin daha fazla olduğu anlamına gelir. Beklenti tam olarak başlama zamanını bilmeden bir alarm verildikten sonra belirli bir zaman periyodunda meydana gelen bir nöbet olduğunu varsayan nöbet öngörü algoritmalarının tasarımına daha iyi uyar.

Bir nöbetin başlangıç zamanı ilk klinik belirtilerden veya ilk görünür EEG değişikliklerinden belirlenebilir.

Nöbetin erken tespiti ile öngörüsü karşılaştırıldığında tek başına erken nöbet tespiti bir nöbetin yakın olduğu konusunda hastayı uyarmaktan başka hastaya çok az klinik yarar sağlar.⁹⁷

2.2.11.2. Epilepside P300

Epilepsinin P300 üzerine etkisi tartışmalıdır. Nöbet frekansı ve tipinin P300'e etkisinden nadiren bahsedilmiştir. Epileptik hastaların %20'sinde anormal P300 latansı bulunmuştur.¹⁰⁴ Birçok araştırmacı P300 ile yaş arasında bir ilişki bulmuşlardır. Regrasyon modeli kullanıldığında yaşın artmasıyla P300 'de uzamış latans arasında ilişki vardır. Ancak bu epileptik hastalarda gösterilememiştir. Artmış nöbet frekansı olanlarda P300 latansında belirgin uzama bulunmaktadır, P300 latansı olanlarda nöbet frekansı sıklığı 7.5 kat daha fazladır.¹⁰⁴

2.2.11.3. Eklampsinin EEG ile Öngörülmesi

Epilepsi'de konvülsiyonların önceden tespiti ve önlemlerin buna göre alınması üzerine birçok çalışma bulunmasına karşın preeklamptik gebede eklamptik konvülsiyonların önceden tespiti üzerine çalışma yapılmamıştır. Hangi preeklamptik gebelerin konvülsiyon geçirebileceğinin veya eğilimi olduğunun önceden tespiti bu gebelerin daha yakın izlenmesi ve tedavinin daha erken başlanmasıyla maternal-fetal morbidite ve mortalitenin azaltılmasını sağlayabilir.

Epileptik nöbetler serebral korteksteki nöronların aşırı ve hipersenkronize aktivitesinin klinik belirtisidir. Epileptik nöbetler bilinç kaybı veya kötüleşmesi ile

beraberdır. Dünya’da 50 milyon insanın epileptik olduğu tahmin edilmektedir. Bunların üçte ikisi antiepileptik ilaçlarla tedavi olurken %7-8’i epilepsi cerrahisinden yarar görmektedirler. Fakat epileptik insanların %25’inde tedavi ile epileptik nöbetler engellenememektedir.

Epileptik konvülziyonların önceden tespiti için birçok araştırma yapıp, yöntem geliştirilmeye çalışılmıştır. Öncelikle preeklampsideki sorun gebenin konvülziyon geçirip geçirmeyeceğinin veya ne zaman konvülziyon gelişeceğinin bilinmemesidir. Her preeklampitik hatta ağır preeklampitik gebe konvülziyon geçirmemektedir. Bu da her gebenin konvülziyon geçirmesi için kendine özel şartların olduğunu göstermektedir. Öncelikle her insanın konvülziyon geçirmesi için gereken eşiğı farklıdır. Bu eşiğe ulaşabilmesi için her gebenin hemodinamik ve sıvı elektrolit dengesi ve osmotik ve onkotik basınç düzeyleri birbirinden farklıdır. Bu gebelerin beyinleri gebelik öncesi normaldir. Oysa epileptik hasta ise önceden konvülziyon geçirdiğı bilinen ve EEG bulguları ile bu teyit edilmiş bir hastadır ve sorun öncelikle epileptik hastanın beynindedir.

Bu nedenle bir gebede öncelikle beyinde ne gibi değişiklikler oluyor bunun ortaya konması gerekmektedir. Maternal beyinde gebelik süresince ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler ve preeklampsi ortaya çıktıktan sonra değişen fizyolojiye eklenen patolojik değişikliklerin ortaya konması etyolojiyi aydınlayabilecektir.

Preeklampside bu değişikliklerin ne zaman ortaya çıktığının tespiti ve tespit edilen değişikliklerin hangilerinin eklampitik konvülziyonların önceden öngörülmesinde kullanılabileceğı üzerine şimdiye kadar detaylı bir çalışma yapılmamıştır. Yalnızca eski bir araştırmasını yakın zamanda tekrar değerlendirerek yayınlayan Kazuo Maeda EEG kayıtlarında frontal-okspital bölgelerdeki 5-8 Hz ‘de senkronize, sürekli dikensi dalgaların eklampitik konvülziyondan hemen önce görüldüğünü bu bulgu ile beraber olan başağrısı, ışık çakması veya mide ağrısının eklampitik nöbetin öngörülmesini sağlayabileceğini belirtmektedir.⁹ Varolan laboratuvar testleri ürik asit ve proteinüri zayıf bir performans göstermektedir.¹⁰⁵ Başağrısı, bulantı, görme bozuklukları ve epigastrik ağrı gebelikte altta yatan preeklampsinin işaretçileridir. Preeklampsi’de maternal komplikasyonların erken belirtileri 10 maternal ölümün ikisinde önceden tanımlanamamaktadır.

Baş ağrısı serebral arterlerdeki vasospasm ve serebral ödem nedeniyle ortaya çıkmaktadır.¹⁸ Görme bozuklukları retinal arterlerdeki spasm nedeniyle oluşmaktadır.¹⁰⁶ Epigastrik ağrı fibrin benzeri depozitlerin sebep olduğu vasokontrüksiyon sonrasında hepatik sinusoidlerde özellikle periportal alanlarda kan akımının durması nedeniyle olmaktadır.^{107,108}

Eklampsi öncesi gebelerin %75'inde baş ağrısı %47'sinde görme bozukluğu, %18'inde epigastrik ağrı bildirilmiştir. Bu semptomların frekansı eklampsi zamanı ve hipertansiyonun derecesinden etkilenmemektedir. Eklampsi tanısından önce prodromal semptomların ortaya çıkmasındaki ortalama zaman 5.5 gün olduğu belirtilmektedir (1-15 gün). Olguların %65'inde en 7 gün önce semptomların olduğu belirtilmektedir.¹⁹ Olguların %17-21'inde prodromal semptom tespit edilememektedir.^{19,109}

Preeklampsi'nin kötü maternal sonuçlarının öngörülmesi ile ilgili yapılan FullPIERS modelinde ise epigastrik ağrının preeklampsi'nin kötü sonuçlarını gösterdiği ancak eklampsi'ye spesifik olmadığı gösterilmiştir.¹¹⁰

Bu bilgiler ışığında eklamptik konvülziyonların öngörüsünde prodromal semptomlar yetersiz kalabilmekte, bu semptomların olduğu olgularda konvülziyonun çok geniş bir zaman aralığı içinde olması nedeniyle konvülziyon zamanının net olarak tespit edilememesi, semptomların olduğu olguların bazılarında konvülziyon olmazken bazılarında semptom olmadan konvülziyonların görülmesi eklampsinin öngörüsünde prodromal semptomların kullanımının önündeki engellerdir. Buna karşın prodromal semptomların olguların triajı için kullanılabileceği belirtilmektedir.¹⁹

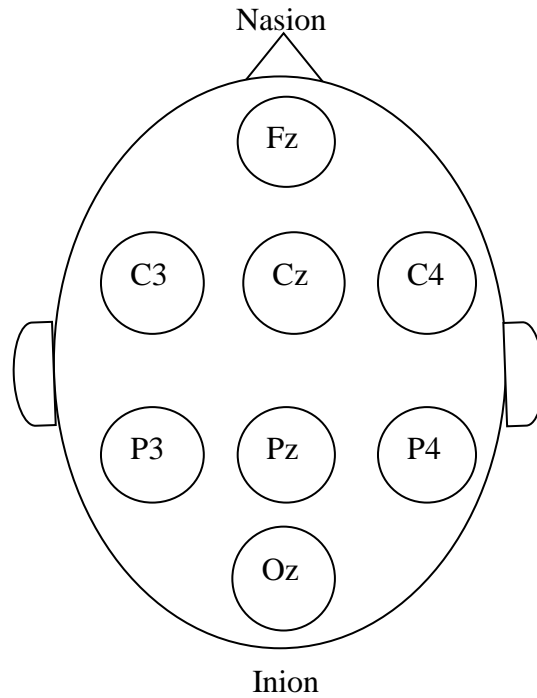
2018'de yayınlanan bir derlemede preeklampside kötü maternal sonuçları öngörmede tek bir test yerine semptom, belirtiler, laboratuvar testleri ve biomarker'ların kullanıldığı çok değişkenli modellerin araştırılması gerektiği belirtilmektedir.¹¹¹ Bu bağlamda ortaya konacak bu modellerle konvülziyonun öngörülmesinde kortikal eksitasyon ve inhibisyonun seviyesinin gösterilmesi büyük katkı sağlayacaktır. Özellikle ağır olmayan preeklampside hızla eklampsiye geçen bu nedenle MgSO₄ tedavisinde gecikme nedeniyle morbidite ve mortalitede artışa neden olan durumlarda maternal beyinde konvülziyona gidişi gösterebilecek patofizyolojik değişikliklerin tespiti önemlidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

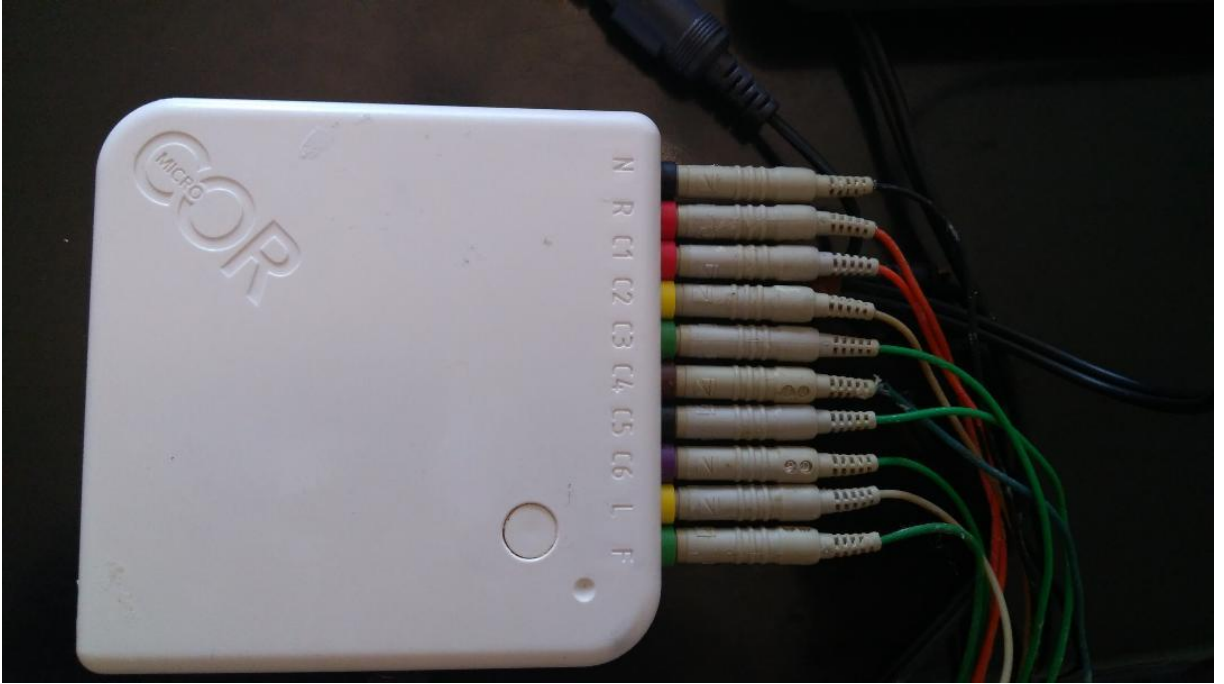
Bu çalışma 2017-2019 yılları arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 25 preeklampitik veya preeklampsi öyküsü olan gebe ile , preeklampsi tanısı veya preeklampsi öyküsü olmayan 25 gebenin İşitsel Oddball paradigması ile uyarı verilerek elde edilen uyarılmış potansiyelleri kaydedilerek yapıldı.

Kayıt için, her iki kulağa ve saçlı deriye Frontal (Fz), Santral (C3, Cz, C4), Pariyetal (P3, Pz, P4) ve oksipital (Oz) bölgesine saçlı deri alkole temizlendikten sonra iletkenlik artırıcı pasta uygulanarak Ag/AgCl elektrotlar yerleştirildi.

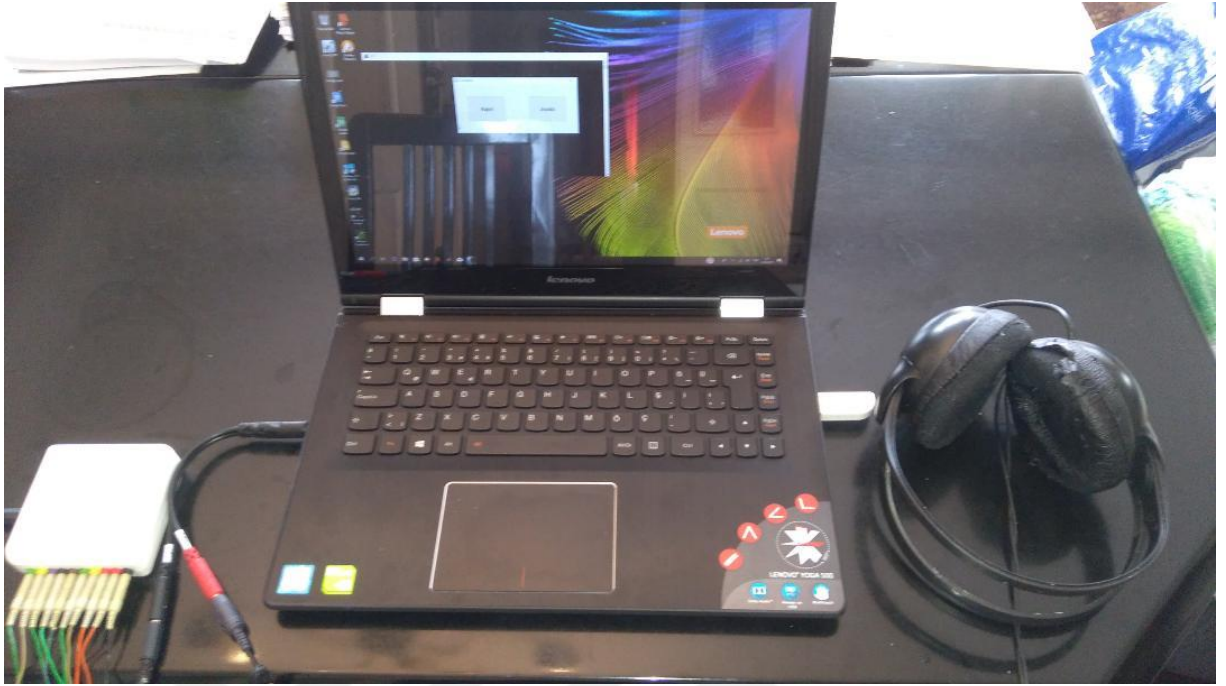


Şekil 3.1. Kraniyal elektrotların yerleşimi.

Kayıt için tek bilgisayara bağılı MicroCor marka 8 kanallı kayıt yapabilen portatif EEG cihazı kullanıldı



Şekil 3.2. MicroCor EEG Cihazı



Şekil 3.3. Oddball Paradigması Kaydı

Matlab’da hazırlanmış programla her iki kulağa kulaklık aracılığıyla 80 desibel şiddetinde 1sn süreli uyarılar verildi. Rastlantısal olarak 1000 Hz lik 320 standart ve 2000 Hz lik 80 hedef olmak üzere toplam 400 sesli uyarı 2.5 sn aralıklarla verildi. Bu süre içinde gebelerin oturarak sabit bir noktaya bakmaları ve hedef uyarıları içlerinden saymaları söylendi. Kayıt süresinde kayıt yapılan odada mümkün olduğunca sessiz bir ortam sağlanmaya çalışıldı. Kayıt süresi yaklaşık 16.66 dakika sürdü. Kayıt sonrasında elde edilen yaklaşık 45 MB tutan kayıt dosyalarındaki verilerin SciLab programında ortalamaları alındıktan sonra Excel programına aktarılarak tüm gebelerin ölçümleri gerçekleştirildi, artefakt ve kayıt yetersizliği olanlar çalışmadan çıkarılarak çalışma grubundan 23 gebenin ve kontrol grubundan 16 gebenin istatistiksel değerlendirme için kullanılacak hesaplamaları yapıldı.

Hem gebe hem kontrol grubu standart ve hedef uyarılara yanıt ortalamaları elde edildi. Uyarılma potansiyeli ve yanıtlarının bazı gebelerde elde edilememesi nedeniyle P300 latansı ve genliği yerine 200-800 msn zaman penceresindeki eğri altı alan analiz için kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin Excel programı ile oluşturulan ve P300 ve olayla ilişkili potansiyellerin dahil olduğu eğride 200-800 msn arasındaki bütün değerler toplanarak eğri altı alan hesaplandı. Çalışma grubu ve Kontrol grubu, Çalışma grubu içinde Alfa Metil Dopa kullanan gebeler hem kontrol grubu, hem de çalışma grubunun tamamı ile IBM SPSS 21 kullanılarak ANOVA ile karşılaştırılarak değerlendirildi.



4. BULGULAR

Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilks testleri ile hem kontrol hem de çalışma gruplarında yaş ve gebelik haftasının normal dağılıma uyduğu saptandı. Excel dosyasındaki veriler çalışma grubu ve kontrol grubundaki her bir gebe için standart ve hedef uyarılarla 8 ayrı elektrottan alınan kayıtların IBM SPSS 20’de ANOVA ile yapılan çift karşılaştırılmasında (Pairwise Comparison) Frontal (Fz) alandaki eğri altı alanlarda çalışma grubundaki preeklampitik gebelerde fark tespit edildi.

Çalışma grubunda 25 ,kontrol grubunda 25 gebeden kayıt alındı ancak artefakt ve kayıt yetersizliği olanlar çalışmadan çıkarıldı, Çalışma grubunda 23 gebe ,Kontrol grubunda 16 gebe çalışmaya dahil edildi . P300 yanıtlarının bazı gebelerde elde edilememesi nedeniyle çalışma grubunda 23 gebe , kontrol grubunda 16 gebede P300 latansı ve genliği yerine 200-800 msn zaman penceresindeki eğri altı alan istatistiksel analiz için kullanıldı. Çalışma grubu ve kontrol grubu, çalışma grubu içinde antihipertansif olarak Alfa Metil DOPA kullanan ve kullanmayan gebeler hem kontrol grubu, hem de çalışma grubunun tamamı ile IBM SPSS 21 kullanılarak ANOVA ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Frontal bölgedeki kayıtlardan elde edilen eğri altı alan çalışma grubundaki gebelerde - 1.295 ± 0.543 µVsn , kontrol grubunda 1.703 ± 0.648 µVsn olarak tespit edildi aralarında anlamlı fark bulundu p= 0.026 , çalışma grubunda eğri altı alanda negativitede artış olduğu tespit edildi. Kayıt yapılan diğer bölgelerde eğri altı alanlarda fark tespit edilemedi. Preeklampitik grupta hipertansiyon nedeniyle Alfa Metil Dopa kullanan gebeler, kullanmayan gebeler ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

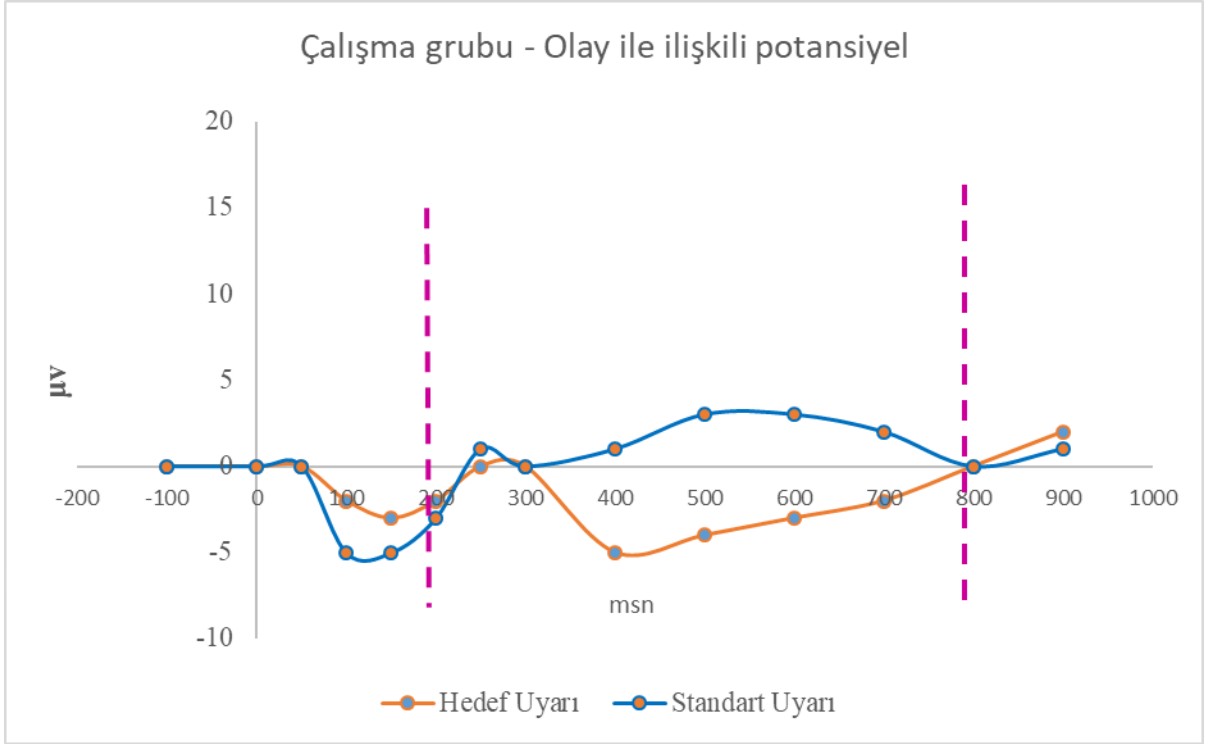
Çalışma grubunda antihipertansif olarak Alfa Metil Dopa kullanmayan gebeler (n:12)(-1.809±0.721µVsn) kontrol grubu(n:16) (0.671±0.651 µVsn) ile karşılaştırıldığında Frontal bölgedeki kayıtlarda eğri altı alanlar arasındaki fark anlamlı bulundu. p=0.045. Alfa Metil Dopa kullanan gebelerle (n:11) (-0.626 µVsn (0.822)), kontrol grubu(n:16) (0.671 µVsn (0.651)) p=0.859 arasında fark bulunamadı.

Çalışma grubundaki gebelerin takiplerinde Eklampitik konvülsiyon ortaya çıkmadı. Bu gebelerin tamamına yakını Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde doğum yaptılar. Ağır preeklampsi bulguları olan gebelere doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası MgSO4 uygulandı.

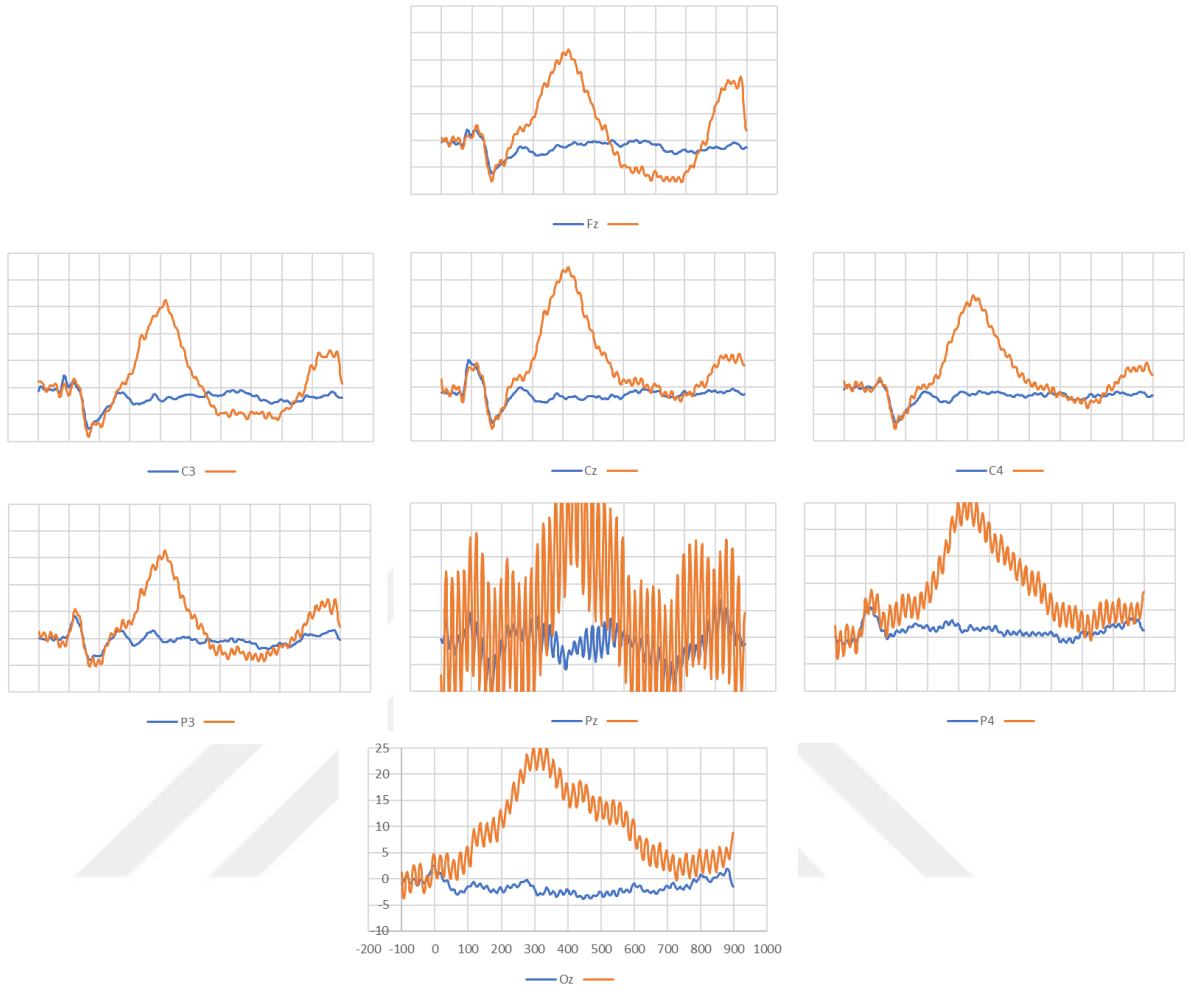
Çalışma süresinde hiçbir gebede eklampatik konvülsiyon ortaya çıkmadığı için konvülsiyonları öngörebilecek eğri altı alan için eşik değeri belirlenemedi.



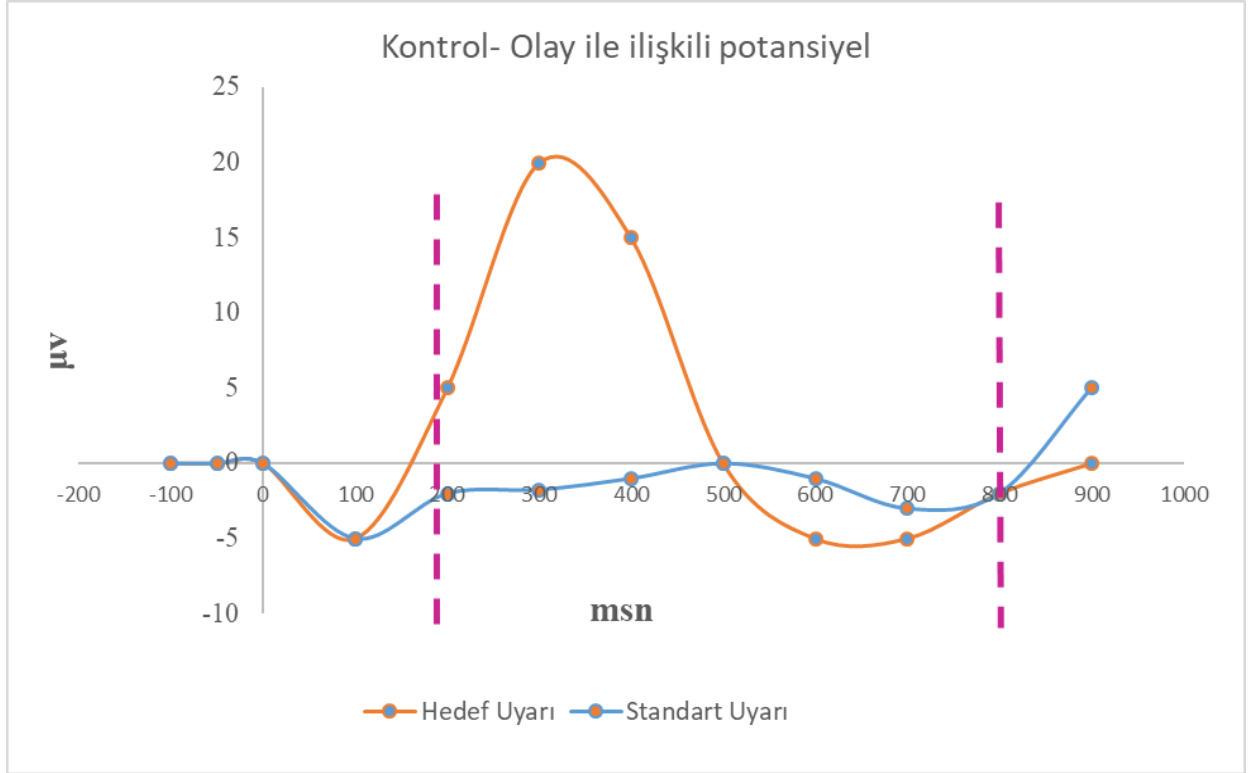
Şekil 4.1. Çalışma Grubu Kayıt Örneği



Şekil 4.2. Çalışma Grubu Olayla İlişkili Potansiyel Grafiği



Şekil 4.3. Kontrol Grubu Kayıt Örneği



Şekil 4.4. Kontrol Grubu Olay ile ilgili Potansiyel Grafiği

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Değişken	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
Kişi sayısı	23	16	na
Yaş ortalaması (Standart sapma)	30.434 ±6.193	31.125±5.149	0.716
Gebelik haftası (Standart sapma)	32.91 ±3.074	33.25±3.183	0.567
Fz Eğri Altında Kalan Alan, $\mu Vsn(\text{standart hata})$	-1.295 ±0.543	0.671±0.651	0.026

Tablo 4.2. Alfa Metil Dopa kullanmayan gebelerin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Değişken	Alfa Metil Dopa Kullanmayan	Kontrol Grubu	p
Kişi sayısı	12	16	na
Fz Eğri Altında Kalan Alan, $\mu Vsn(\text{standart hata})$	-1.809 (0.722)	0.671 (0.651)	0.045

Tablo 4.3. Alfa Metil Dopa Kullanan Gebelerin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Değişken	Alfa Metil Dopa Kullanan	Kontrol Grubu	p
Kişi sayısı	11	16	na
Fz Eğri Altında Kalan Alan, $\mu Vsn(\text{standart hata})$	-0.626 (0.822)	0.671 (0.651)	0.859

5. TARTIŞMA

Eklampsi, sonuçlarıyla oldukça tehlikeli bir durum olmasına rağmen preeklampsiye neden olan süreçler tam olarak ortaya çıkarılamadığı için preeklampitik gebenin neden konvülziyon geçirdiği de açıklığa kavuşturulmamıştır. MgSO₄'ün yaygın kullanımı eklampsiye bağlı konvülziyonları çok azaltmış olmasına rağmen bu tedavi preeklampsi'de konvülziyona neden olabilecek süreç başlayıp belli bir aşamaya geldikten sonra prodromal belirtiler ortaya çıkınca hastaneye yatırılarak yapılmaktadır. MgSO₄ tedavisi Mg kan seviyesinin, hastanın refleks ve solunum sayısının takibi gerektiren bir yoğun bakım sürecini gerektirmektedir. Preeklampitik olan veya preeklampsi bulgusu olmadan eklampitik konvülziyon geçirmeye eğilimli gebeliğin tespiti bu gebelerin erken tanı ve tedavisine olanak sağlayacaktır.

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde Çalışma grubundaki gebelerin (Fz) bölgesinden alınan kayıtlarında tespit edilen negativite artışı kortikal inhibisyonun azaldığını göstermektedir. Kortikal inhibisyonda azalma kortikal eksitabilitenin artmasını beraberinde getirmektedir. Ayrıca Kortikal eksitabilitedeki artış iskemi ve KBB 'de oluşan bozulma nedeniyle beyin dolaşımına geçen ve eksitabiliteyi arttıran sitokinler ve albümin nedeniyle de olabilir.^{112,113}

Çalışma grubundaki gebelerin takiplerinde Eklampsi ortaya çıkmadı. Bu gebelerin tamamına yakını Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi gibi tersiyer bir merkezde doğum yaptılar. Ağır preeklampsi bulguları olan gebelere doğum öncesi, doğum esnasında ve doğum sonrası MgSO₄ uygulandı. Bu nedenle Olayla ilişkili potansiyel eğrisi altındaki alanların hesaplanmasından çıkan ve oluşabilecek bir konvülziyonu öngören bir eşik değer saptayamadık.

Preeklampitik hastaların %50'sinde görülen anormal EEG bulgularının çoğunlukla tam olarak düzelmektedir. İnteriktal dönemdeki EEG bulgularının nonspesifik olduğu belirtilmektedir.¹¹⁴

Daha önce preeklampsi ve P300 gibi Olayla ilişkili potansiyellerin tespiti için yapılan çalışmalarda preeklampitik ve eklampitik gebelerde kognitif değişiklikler ortaya konmaya çalışılmıştır. Preeklampitik gebelerde uyarılmış potansiyellerle ilgili çalışma oldukça azdır. Olayla ilişkili Uyarılmış potansiyelin P300 komponenti kognitif durumu

ortaya koyan önemli bir araçtır .Preeklampitik kadınlarda Kognitif fonksiyonu araştırmak için yapılan bir çalışmada bozukluk tespit edilememiştir.¹¹⁵ Oddball işitsel paradigması kullanılarak 20 preeklampitik gebe üzerinde yapılan bir çalışmada P300 dalgasının latansı frontal, santral, pariyetal bölgeden yapılan kayıtlarda normal gebelere göre belirgin olarak gecikme olduğu gösterilmiştir. P300'ün hem latans hem amplitüd hipertansiyonla ilişkisi bulunmamıştır Bu bulguların gelecekteki hafıza kaybını gösterebileceği ileri sürülmüştür.¹¹⁶Preeklampitik gebeliklerdeki değişikliklerin P300'ün frontal ,temporal ve pariyetal lobdaki jeneratörleri etkilediği gösterilmiştir.¹¹⁷

Bu çalışmada bazı gebelerde P300 elde edilemedi. Preeklampsi'de epilepside olduğu gibi glial hücrelerde ortaya çıkan değişiklikler yavaş EEG dalgaları üreten glial jeneratörde supresyona neden olduğu için P300 oluşumuna engel olabilir. Bu nedenle P300 latans ve amplitüdü yerine Olayla ilişkili Potansiyellerin oluştuğu 200-800 msnn arasındaki eğri altı alandaki potansiyel tespit edilerek değerlendirilmiştir. Benzer eğri altı alan ve buradaki zaman penceresinden yola çıkarak hataların düzeltilebileceği belirtilmektedir.⁸⁴

İlgili literatür araştırıldığında Olayla ilişkili potansiyellerin epilepsideki nöbet öngörüsünde kullanılması ile ilgili bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak Migren öngörüsünde BND amplitüdüne artış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Migren atağı esnasında paroksizmal vasküler ve elektrik değişiklikleri olmaktadır. Migren patogenezinde ve ağrı oluşumunda trigeminovasküler sistem önemli rol oynamaktadır. Bu ağrı kortikal eksitatuvar durumla beraberdir. Migrene eğilimi belirlemek için BND Yavaş Kortikal potansiyel iki stimuluslu paradigma kullanılarak kaydedilebilir. İnteriktal dönemde önemli bir BND genliği artışı vardır. Bu migren hastalarında daha yüksek kortikal uyarılma ve azalmış habituasyon (tekrarlayan uyarılara cevapta azalma) sonucu olur. Ancak atak esnasında bu değişiklik gösterilememiştir. Ataktan önceki günde yüksek BND amplitüdü (Negativitede artış) gösterilmiştir. Ataktan sonra BND amplitüdündeki artış birkaç gün içinde normale dönmektedir. Ataktan önceki gün BND amplitüdüleri ataktan sonrakinden ve ortalamaya göre daha negatiftir.¹⁴ Migren ataklarının periodikliği menstruel migren olarak bilinmektedir. Menstruasyondan önce dopaminerjik beta hydroxilase 'ın aktivitesi azalmaktadır, bu menstruasyon sırasında artmış dopaminerjik aktivite ile ilişkilidir.

Estradiol seviyeleri düştüğünde Migren hastalarında BND daha negatif hale gelmektedir.¹⁵

Özellikle preeklampitik hastalarda gebelik esnasında baş ağrısı, bulantı ve kusma ve görme bozuklukları gibi nörolojik ve serebrovasküler semptomlar sık görülür. Bu semptomlar hipertansif ensefalopati'de görülen semptomlara benzerdir. Preeklampsi'de santral sinir sistemi patofizyolojisine odaklanmış çok az nörofizyolojik çalışma yapılmıştır. Frontal subkortikal bölgeyi incelemeye yönelik Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları yapılmış ancak bu semptomları ortaya çıkaran altta yatan mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır.¹¹⁸

Postpartum dönemde yapılacak kontrastlı MRG ile sulkal hiperdensite ve leptomeningeal genişlemenin hipertansiyon, proteinuri, beyin ödemi veya konvülsiyondan önce gösterilebileceği ,bu bulguların beyin hemodinamiğinde bölgesel değişiklikleri yansıttığı , kan basıncından bağımsız olarak kan beyin bariyerindeki geçirgenlik artışının eklampsi patogenezinde önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür.¹¹⁹

Preeklampsi'de ortaya çıkan kognitif bozukluklarla ilgili çalışmalar yapılmış olmasına karşın buna neyin neden olduğu net olarak ortaya konmamıştır. Gebelik olup olmadığına bakılmaksızın hipertansiyon kognitif bozulmaya neden olmaktadır.¹²⁰

Klinik olarak hipertansif ensefalopatide özellikle Posterior reversible ensefalopati sendromunda öncelikle oksipital lobun etkilendiği düşünülmektedir. Özellikle oksipital ve pariyetal loblar da MRG ile ödem olduğu gösterilmişti. Ancak Preeklampitik hastalarda özellikle diastolojik kan basıncının beyindeki fonksiyonel konnektiviteye etkisi ile ilgili yeni yapılan bir çalışmada paryeto-posterior beyin bölgelerinde diastolik kan basıncı ile oluşan bölgesel global konnektivite değişikliği bulunmamış esas olarak fonksiyonel konnektivitedeki azalmanın ventral-frontal bölgede olduğu bildirilmiştir. Bu bölgedeki singulat girus, ventral frontal ve prefrontal bölgeler orta ve ön serebral arterler tarafından beslenirler.^{121,122}. İşitsel oddball ayırt etme esnasındaki başlangıç nöral aktivasyon sağ frontal korteksten köken alabilir.¹²³ Gelen uyarı frontal bölgede işlendikten sonra corpus kallosum'dan serebral hemisferler arasında geçerek yayılır.¹²⁴⁻¹²⁶

Bu çalışmada preeklampitik gebelerde frontal bölgede eğri altı alanda fark çıkması hipertansiyon nedeniyle bu bölgelerin daha çok etkilenmesi nedeniyle olabilir. Çalışmaya katılan bazı olgularda oddball paradigmasıyla P300 elde edilememiştir. P300'ün sadece yavaş dalgaları oluşturan glial jeneratörün baskılanmadığı durumlarda ortaya çıktığı belirtilmektedir.¹²⁷

Epilepside preiktal dönemde glial hücrelerin aktive ve senkronize olduğu, bu aktivitenin ortamdan eksitatuvar glutamati uzaklaştırmak için ortaya çıktığı nöron dışı hücrelerdeki değişikliklerin epileptik nöbetin başlamasına neden olabileceği ileri sürülmüştür. Bu bulgular ışığında epilepsinin önceden tespitinde nöron aktivitesi kadar glial hücreler gibi nöron dışı hücre aktivitesinin de kullanılabilmesi ileri sürülebilir.¹²⁸ Preeklampsi'de de yapılan bir çalışmada hem kan hem serebrospinal sıvıda glutamat'ın artığının gösterilmiştir.¹²⁹ Bu bulgular eklampside de artmış glutamat glial aktivitede artmaya neden olabilir ve glial aktivitedeki bu artışın önceden tespit edilmesi ile eklampitik konvülziyonun öngörüsü yapılabilir.

Yapılan çalışmalarda glial hücrelerin çoğunun elektrik aktivitesinin bulunmadığı, NG2 tip hücrelerin aksiyon potansiyeli üretilebileceği gösterilmiştir. Astrositlerin elektrik aktivitesi olmamasına karşın uyarıya Ca^{2+} dalgalarıyla cevap vermektedir.¹³⁰ Yapılan hayvan deneylerinde glial hücrelerin yavaş dalgaların oluşumuna ve uyarılmış potansiyelleri katkıda bulunduğu gösterilmiştir.^{131,132} P300 amplitüdü negatif slow kortikal potansiyel esnasında belirgin olarak artmaktadır.¹³³ Uyarıya rağmen P300 kaydedilemeyen gebelerde eğri altındaki alanın hesaplanması ile bu esnadaki glial aktivite değişiklikleri de saptanabilir.

Bu bölgede P300'ün de oluşumuna katkıda bulunan yavaş potansiyellerin negativitesindeki artışın yani glial aktivitedeki azalmanın P300 oluşumunu etkilediği ve işitsel uyarı ile elde edilen oddball paradigma eğri altı alanını değiştirdiği söylenebilir.

Alfa Metil Dopa kullanan gebelerle kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarında bir fark bulunmadı. Oysa kontrol grubu ile Alfa Metil Dopa kullanmayan çalışma grubundaki gebeler arasında anlamlı fark vardı. Dopamin ile P300 arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Dopamin seviyeleri düşük Parkinson hastalarında yetersiz P300 üretimi vardır.^{134,135} Dopamin antagonisti sulpiride düşük

amplitüdü kişilerde P300'ü artırır, yüksek amplitüdü kişilerde ise azaltır.¹³⁶ Farmakolojik çalışmalarda P300 'ün amplitüd ve latansında dopaminerjik arabuluculuk gösterilmiştir.¹³⁷ Alkolizm riski artmış çocuklarda dopamin ile ilişkili genetik farklılıklar P300 amplitüd eksikliği ile beraberdir.¹³⁸

Alfa Metil Dopa, gebelikte en sık kullanılan antihipertansif ilaçlardan biridir. Dopaminin α -metilli halidir. Alfa Metil Dopa dopamin beta hidroksilaz'la alfa metilnorepinefrine dönüşür ve bu metabolit alfa iki agonisti olarak etki eder adrenerjik nöral uyarıları azaltır.^{23,30} Dopa'dan dopamin ve norepinefrine giden yolaktaki iki enzim olan Dopa dekarboksilazla kompetatif inhibisyona girerek bloke ettiği, alfa Metil dopa hayvan deneylerinde adrenal ve kalpteki dopamin Beta hidroksilaz aktivitesini azalttığı belirtilmektedir.²⁴ Alfa Metil Dopa'nın dopamin ve norepinefrin düzeylerini azalttığı düşünülmektedir. Hem dopamin betahidroksilaz hem dopa dekarboksilazla etkileşime girmektedir. Ayrıca santral sistemindeki alfa-2 adreno reseptörlerini yalancı transmitter α -metilnorepinefrin gibi uyararak etkisini gösterdiği düşünülmektedir.²⁵ Aynı zamanda sFlt-1 düzeylerini de belirgin olarak düşürdüğü belirtilmektedir.²⁷

Gebeliğe bağlı hipertansiyonlu düşük sosyoekonomik düzeydeki kadınlarda dopamin beta hidroksilaz aktivitesinin , aynı sosyal gruptan normotansif kadınlara göre daha yüksek , daha iyi sosyoekonomik düzeydeki kadınlara göre daha düşük olduğu iddia edilmektedir.²⁸ Auralı migren atakları olan hastalarda dopamin Beta hidroksilaz aktivitesinde azalma dopaminde artış , NE 'de azalma olduğu belirtilmektedir.^{15,29}

Alfa Metil Dopa sedasyona da neden olmaktadır.³⁰ Literatürde alfa Metil dopaminin kortikal eksitabilite üzerine etkisi gösteren bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak alfa Metil dopa gibi bir α -2 reseptör agonisti olan Klonidine'in migren profilaksinde ve preeklampside kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Migren beyindeki hipereksitabilite durumudur, glutamate/GABA seviyelerinde bir imbalans sonrası olduğu düşünülmektedir. Migren profilaksisinde kullanımı için çok sayıda araştırma yapılmıştır.^{139,140} Migren ile preeklampsideki baş ağrısı ve prodromal belirtilerin benzer olması nedeniyle migren profilaksisinde kullanılan bir α -2 reseptör blokörü olan klonidinle aynı etki mekanizmasına sahip Alfa Metil Dopa'nında beyin Norepinefrin düzeylerini azaltarak beyin eksitabilitesini azalttığı düşünülebilir. Klonidin'in preeklampside alternatif olarak kullanılabilmesi ancak Alfa Metil Dopadan daha hızlı

etkisinin başlaması ve intrauterin gelişme geriliği açısından fetusun yakından izlenmesi önerilmektedir.¹⁴¹

Alfa Metil Dopa kullanan gebeler de negativitenin azalmasının kortikal inhibisyonda düzelmeyi gösterdiği düşünülebilir. Ancak hem alfa Metil dopa hem de klonidin'in hem antihipertansif hem de kortikal eksitabiliteyi azaltıcı optimum dozunun tespiti için başka araştırmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan bu çalışmada eğri altı alan farkı ortaya konulsa da takip ve tedavide kullanılacak bir eşik değerin tespiti gerekmektedir. Çalışma grubundaki gebelerin eklampitik konvülsiyon ortaya çıkmaması ve Alfa Metil dopa gibi kortikal eksitabiliteyi azaltabilecek bir antihipertansif kullanmaları tanı ve takipte kullanılabilir bir eşik değer elde edilmesine engel olmuştur. Daha fazla preeklampitik gebede çalışmanın tekrarlanması sonrasında preeklampitik gebelerde olayla ilişkili potansiyellerin tespiti amacıyla rutin EEG uygulaması hem preeklampitik gebenin beyindeki değişikliklerin anlaşılmasını hem de preeklampsiden en çok etkilenen organların başında gelen maternal beyindeki değişikliklerin önceden saptanması ile preeklampsinin takibi ve oluşabilecek maternal ve fetal tehlikelerin öngörülmesine yardımcı olacaktır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler ışığında geliştirilecek olaya ilişkin potansiyellerdeki değişiklikleri saptayabilecek portatif cihazlarla ağır preeklampsiye bağlı gebe beyinde gelişen patofizyolojik değişikliklerin tanınmasını ve eklampitik konvülsiyonlar öngörülerek konvülsiyon öncesinde hemen profilaktik tedavisi sağlanabilecektir. Preeklampitik hastanın beyinde oluşan değişikliklerin nörofizyolojik olarak değerlendirilmesi konvülsiyona giden patofizyolojik sürecin anlaşılmasını sağlayarak preeklampsi etyopatogenezinin ortaya çıkmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):402-410. doi:10.1097/01.AOG.0000152351.13671.99
2. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(2):307-312. doi:10.1016/s0002-9378(00)70216-x
3. Cipolla MJ, Kraig RP. Seizures in women with preeclampsia: Mechanisms and management. *Fetal Matern Med Rev.* 2011;22(2):91-108. doi:10.1017/S0965539511000040
4. Uludag SZ, Gokmen Karasu AF, Kutuk MS, Takmaz T. Incidence and outcomes of eclampsia: a single-center 30-year study. *Hypertens pregnancy.* 2019;38(2):119-123. doi:10.1080/10641955.2019.1590719
5. Tokmak A, Dağlar K, İrfan Güzel A, et al. Eklampsi ile komplike olan gebeliklerin değerlendirilmesi: Kliniğimizdeki 37 olgunun retrospektif analizi. *Perinatoloji dergisi* 2015 ;23(1):20-25 doi:10.2399/prn.15.0231005
6. Yıldırım G, Aslan H, Gül A, et al. *Maternal and Perinatal Outcomes of Cases With Eclampsia: Review of 113 Cases.* Vol 15.; 2007. www.medcalc.be. Accessed August 27, 2019.
7. Asıcıoğlu O, Güngördük K, Yıldırım G, Aslan H, Günay T. Maternal and perinatal outcomes of eclampsia with and without HELLP syndrome in a teaching hospital in western Turkey. *J Obstet Gynaecol.* 2014;34(4):326-331. doi:10.3109/01443615.2014.881791
8. Liu S, Joseph KS, Liston RM, et al. Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2011;118(5):987-994. doi:10.1097/AOG.0b013e31823311c1
9. Maeda K. Electroencephalographic studies of eclampsia and pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(1):11-20. doi:10.1111/jog.12856
10. Pregnancies P, Care P, Diagnosis PG, Hemorrhage P, Term L, Considerations H. *Obstetrics : Normal and Problem Pregnancies , 7th Edition Gabbe , Niebyl ,*

- Simpson , Landon , Galan , Jauniaux , Driscoll , Berghella & Grobman. 2019:24-26.
11. Facchinetti F, Sacco A. Preeclampsia and migraine: a prediction perspective. *Neurol Sci.* 2018;39:79-80. doi:10.1007/s10072-018-3352-z
 12. Facchinetti F, Allais G, D'Amico R, Benedetto C, Volpe A. The relationship between headache and preeclampsia: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;121(2):143-148. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.12.020
 13. Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, et al. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia.* 2009;29(3):286-292. doi:10.1111/j.1468-2982.2008.01704.x
 14. Kropp P, Gerber WD. Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neurosci Lett.* 1998;257(2):73-76. doi:10.1016/S0304-3940(98)00811-8
 15. Magos AL, Brincat M, Zilkha KJ, Studd JWW. Serum dopamine β -hydroxylase activity in menstrual migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48(4):328-331. doi:10.1136/jnnp.48.4.328
 16. Katz VL, Farmer R, Kuller JA. Preeclampsia into eclampsia: toward a new paradigm. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(6):1389-1396. doi:10.1067/mob.2000.106178
 17. Dixit A, Bhardwaj M, Sharma B. Headache in Pregnancy: A Nuisance or a New Sense? *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:1-11. doi:10.1155/2012/697697
 18. Matsuda H, Sakaguchi K, Shibasaki T, et al. Cerebral edema on MRI in severe preeclamptic women developing eclampsia. *J Perinat Med.* 2005;33(3):199-205. doi:10.1515/JPM.2005.037
 19. Gudu W. Prodromal symptoms, health care seeking in response to symptoms and associated factors in eclamptic patients. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1). doi:10.1186/s12884-017-1272-1
 20. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclampsia: A neurological perspective. *J Neurol Sci.* 2008;271(1-2):158-167. doi:10.1016/j.jns.2008.04.010
 21. France J, Muganyizi PS. Characteristics of symptoms of imminent eclampsia: A case referent study from a tertiary hospital in Tanzania. *Open J Obstet Gynecol.*

- 2012;02(03):311-317. doi:10.4236/ojog.2012.23065
22. Zwieten Pa, Thoolen Mjmc, Timmermans Pbmwm. The Pharmacology Of Centrally Acting Antihypertensive Drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;15(Supplement s4):455S-462S. doi:10.1111/j.1365-2125.1983.tb00311.x
 23. Frohlich ED. Methyldopa. Mechanisms and treatment 25 years later. *Arch Intern Med.* 1980;140(7):954-959. doi:10.1001/archinte.140.7.954
 24. Culvenor AJ, Jarrott B. Reduction in the level of immunotitratable dopamine beta-hydroxylase after chronic administration of L-dopa or alpha-methyldopa. *Neuroscience.* 1979;4(9):1381-1389. doi:10.1016/0306-4522(79)90165-9
 25. Odigboegwu O, Pan LJ, Chatterjee P. Use of Antihypertensive Drugs During Preeclampsia. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5. doi:10.3389/fcvm.2018.00050
 26. Day MD, Roach AG, Whiting RL. The mechanism of the antihypertensive action of α -methyldopa in hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 1973;21(3):271-280. doi:10.1016/0014-2999(73)90126-X
 27. Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with alpha methyldopa on levels of angiogenic factors in pregnancies with hypertensive disorders. *PLoS One.* 2008;3(7). doi:10.1371/journal.pone.0002766
 28. Ramana Murthy PS, Prema K. Plasma dopamine beta-hydroxylase activity in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obs Gynaecol.* 1983;90(9):837-840. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6615741>. Accessed August 27, 2019.
 29. Fernandez F, Lea RA, Colson NJ, Bellis C, Quinlan S, Griffiths LR. Association between a 19 bp deletion polymorphism at the dopamine beta-hydroxylase (DBH) locus and migraine with aura. *J Neurol Sci.* 2006;251(1-2):118-123. doi:10.1016/j.jns.2006.09.013
 30. van Zwieten PA, Thoolen MJ, Timmermans PB. The hypotensive activity and side effects of methyldopa, clonidine, and guanfacine. *Hypertension.* 1984;6(5_pt_2). doi:10.1161/01.HYP.6.5_Pt_2.II28
 31. Cunningham FG, Twickler D. Cerebral edema complicating eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):94-100. doi:10.1016/s0002-9378(00)70496-0
 32. Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, Gary Cunningham F. Cerebral

- infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):714-720. doi:10.1016/j.ajog.2003.09.015
33. Wasseff S. Mechanisms of convulsions in eclampsia. *Med Hypotheses.* 2009;72(1):49-51. doi:10.1016/j.mehy.2008.08.017
34. Salman H, Shah M, Ali A, Aziz A, Vitale SG. Assessment of Relationship of Serum Neurokinin-B Level in the Pathophysiology of Pre-eclampsia: A Case-Control Study. *Adv Ther.* 2018;35(7):1114-1121. doi:10.1007/s12325-018-0723-z
35. Riazi K, Galic MA, Pittman QJ. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: Cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res.* 2010;89(1):34-42. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.09.004
36. Brownfoot F, Kaitu'u-Lino T, Beard S, Tong S, Hannan N. sFlt-1 and soluble endoglin concentrations in serum vs plasma in preterm preeclampsia: Are they interchangeable for biomarker studies? *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:18-21. doi:10.1016/j.preghy.2017.07.138
37. Galic MA, Riazi K, Pittman QJ. Cytokines and brain excitability. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33(1):116-125. doi:10.1016/j.yfrne.2011.12.002
38. Kandel ER. Principles of Neural Science, Fifth Edition | AccessNeurology | McGraw-Hill Medical. <https://neurology.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1049>. Accessed August 27, 2019.
39. Blauwblomme T, Jiruska P, Huberfeld G. Mechanisms of ictogenesis. *Int Rev Neurobiol.* 2014;114:155-185. doi:10.1016/B978-0-12-418693-4.00007-8
40. Brussé IA, Duvekot JJ, Meester I, et al. Electroencephalography in normotensive and hypertensive pregnancies and subsequent quality of life. *PLoS One.* 2016;11(5). doi:10.1371/journal.pone.0155299
41. Brussé I, Duvekot J, Jongerling J, Steegers E, De Koning I. Impaired maternal cognitive functioning after pregnancies complicated by severe pre-eclampsia: a pilot case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(4):408-412. doi:10.1080/00016340801915127
42. Logue OC, George EM, Bidwell GL. Preeclampsia and the brain: Neural control of cardiovascular changes during pregnancy and neurological outcomes of

- preeclampsia. *Clin Sci*. 2016;130(16):1417-1434. doi:10.1042/CS20160108
43. Aagaard-Tillery KM, Silver R, Dalton J. Immunology of normal pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(5):279-295. doi:10.1016/j.siny.2006.04.003
 44. Szarka A, Rigó J, Lázár L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol*. 2010;11:59. doi:10.1186/1471-2172-11-59
 45. Amburgey OA, Reeves SA, Bernstein IM, Cipolla MJ. Resistance artery adaptation to pregnancy counteracts the vasoconstricting influence of plasma from normal pregnant women. *Reprod Sci*. 2010;17(1):29-39. doi:10.1177/1933719109345288
 46. Duckles SP, Krause DN. Cerebrovascular effects of oestrogen: multiplicity of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(8):801-808. doi:10.1111/j.1440-1681.2007.04683.x
 47. Chan S-L, Chapman AC, Sweet JG, Gokina NI, Cipolla MJ. Effect of PPAR γ inhibition during pregnancy on posterior cerebral artery function and structure. *Front Physiol*. 2010;1:130. doi:10.3389/fphys.2010.00130
 48. Feng D, Nagy JA, Hipp J, Dvorak HF, Dvorak AM. Vesiculo-vacuolar organelles and the regulation of venule permeability to. *J Exp Med*. 1996;183(5):1981-1986.
 49. Dobrogowska DH, Lossinsky AS, Tarnawski M, Vorbrodt AW. Increased blood-brain barrier permeability and endothelial abnormalities induced by vascular endothelial growth factor. *J Neurocytol*. 1998;27(3):163-173. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10640176>. Accessed August 28, 2019.
 50. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol*. 2002;20(21):4368-4380. doi:10.1200/JCO.2002.10.088
 51. Oura H, Bertoncini J, Velasco P, Brown LF, Carmeliet P, Detmar M. A critical role of placental growth factor in the induction of inflammation and edema formation. *Blood*. 2003;101(2):560-567. doi:10.1182/blood-2002-05-1516
 52. Cipolla MJ, Pusic AD, Grinberg YY, Chapman AC, Poynter ME, Kraig RP. Pregnant

- serum induces neuroinflammation and seizure activity via TNF α . *Exp Neurol*. 2012;234(2):398-404. doi:10.1016/j.expneurol.2012.01.005
53. Schreurs MPH, Houston EM, May V, Cipolla MJ. The adaptation of the blood-brain barrier to vascular endothelial growth factor and placental growth factor during pregnancy. *FASEB J*. 2012;26(1):355-362. doi:10.1096/fj.11-191916
54. Marlin BJ, Mitre M, D'amour JA, Chao M V, Froemke RC. Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition. *Nature*. 2015;520(7548):499-504. doi:10.1038/nature14402
55. Risberg A, Olsson K, Lyrenäs S, Sjöquist M. Plasma vasopressin, oxytocin, estradiol, and progesterone related to water and sodium excretion in normal pregnancy and gestational hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(6):639-646. doi:10.1080/00016340902919002
56. Badawy RAB, Harvey AS, Macdonell RAL. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy - part 1. *J Clin Neurosci*. 2009;16(3):355-365. doi:10.1016/j.jocn.2008.08.026
57. Braithwaite JJ, Marchant R, Takahashi C, Dewe H, Watson DG. The Cortical Hyperexcitability Index (CHI): a new measure for quantifying correlates of visually driven cortical hyperexcitability. *Cogn Neuropsychiatry*. 2015;20(4):330-348. doi:10.1080/13546805.2015.1040152
58. Stell BM, Brickley SG, Tang CY, Farrant M, Mody I. Neuroactive steroids reduce neuronal excitability by selectively enhancing tonic inhibition mediated by delta subunit-containing GABAA receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(24):14439-14444. doi:10.1073/pnas.2435457100
59. Maguire J, Ferando I, Simonsen C, Mody I. Excitability changes related to GABAA receptor plasticity during pregnancy. *J Neurosci*. 2009;29(30):9592-9601. doi:10.1523/JNEUROSCI.2162-09.2009
60. Karakas,a S, Karakas,a K, Barry RJ. A brief historical perspective on the advent of brain oscillations in the biological and psychological disciplines. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;75:335-347. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.12.009
61. Herculano-Houzel S. The human brain in numbers: A linearly scaled-up primate brain. *Front Hum Neurosci*. 2009;3(NOV). doi:10.3389/neuro.09.031.2009

62. Beres AM. Time is of the Essence: A Review of Electroencephalography (EEG) and Event-Related Brain Potentials (ERPs) in Language Research. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2017;42(4):247-255. doi:10.1007/s10484-017-9371-3
63. Sur S, Sinha VK. Event-related potential: An overview.[1] S. Sur and V. K. Sinha, "Event-related potential: An overview.," *Ind. Psychiatry J.*, vol. 18, no. 1, pp. 70–3, Jan. 2009. *Ind Psychiatry J*. 2009;18(1):70-73. doi:10.4103/0972-6748.57865
64. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*. 1965;150(3700):1187-1188. doi:10.1126/science.150.3700.1187
65. Patel SH, Azzam PN. Characterization of N200 and P300: selected studies of the Event-Related Potential. *Int J Med Sci*. 2005;2(4):147-154. doi:10.7150/ijms.2.147
66. Alonso-Prieto E, Lvarez-González MA, Reyes-Verazaín A, Fernández-Concepción O, Barros-García E, Pando-Cabrera A. [Use of event related potentials for the diagnosis and follow up of sub clinical disorders of sustained attention in ischemic cerebrovascular disease]. *Rev Neurol*. 34(11):1017-1020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12134297>. Accessed August 29, 2019.
67. Wronka E, Kaiser J, Coenen AML. Neural generators of the auditory evoked potential components P3a and P3b. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2012;72(1):51-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508084>. Accessed August 29, 2019.
68. Polich J, Criado JR. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol*. 2006;60(2):172-185. doi:10.1016/j.ijpsycho.2005.12.012
69. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(10):2128-2148. doi:10.1016/j.clinph.2007.04.019
70. Yamaguchi S, Knight RT. P300 generation by novel somatosensory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991;78(1):50-55. doi:10.1016/0013-4694(91)90018-y
71. Halgren E, Baudena P, Clarke JM, et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and

- parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995;94(3):191-220. doi:10.1016/0013-4694(94)00259-n
72. Melynyte S, Wang GY, Griskova-Bulanova I. Gender effects on auditory P300: A systematic review. *Int J Psychophysiol.* 2018;133:55-65. doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.08.009
73. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, et al. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(11):1883-1908. doi:10.1016/j.clinph.2009.07.045
74. Dinteren R, Arns M, Jongsma MLA, Kessels RPC. P300 development across the lifespan: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(2). doi:10.1371/journal.pone.0087347
75. O'Connell RG, Balsters JH, Kilcullen SM, et al. A simultaneous ERP/fMRI investigation of the P300 aging effect. *Neurobiol Aging.* 2012;33(10):2448-2461. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.021
76. Verleger R, Jaśkowski P, Wascher E. Evidence for an integrative role of P3b in linking reaction to perception. *J Psychophysiol.* 2005;19(3):165-181. doi:10.1027/0269-8803.19.3.165
77. Luck SJ. *An Introduction to the Event-Related Potential Technique, Second Edition.*; 2014. doi:10.1007/s10409-008-0217-3
78. Aydin H, Onal MZ, Ozkaynak S, Ozgur K. Effects of estradiol on cognition evaluated with P300 in in vitro fertilization patients. *Int J Neurosci.* 2004;114(12):1591-1599. doi:10.1080/00207450490509357
79. Tandon OP, Misra R, Tandon I. Brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) in pregnant women. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1990;34(1):42-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2361723>. Accessed August 31, 2019.
80. Begum T, Azlen WN, Mohamad W. *Mild Auditory Cognitive Impairment.*; 2016.
81. Ali A, Begum T, Reza F, Wan Rosli WR, Wan Mohamad WNA. Neuro Cognitive Improvement During Pregnancy: An Auditory Event Related Potential (ERP) and Neuropsychological Study. *J Neurol Neurosci.* 2018;09(02). doi:10.21767/2171-6625.1000254

82. Landa L, Krpoun Z, Kolarova M, Kasperek T. Event-related potentials and their applications. *Act Nerv Super (Praha)*. 2014;56(1-2):17-23. doi:10.1007/BF03379603
83. Raz S. Behavioral and neural correlates of cognitive-affective function during late pregnancy: an Event-Related Potentials study. *Behav Brain Res*. 2014;267:17-25. doi:10.1016/j.bbr.2014.03.021
84. Changoluisa V, Varona P, Rodriguez FB. How to reduce classification error in ERP-based BCI: Maximum relative areas as a feature for P300 detection. In: *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. Vol 10306 LNCS. Springer Verlag; 2017:486-497. doi:10.1007/978-3-319-59147-6_42
85. De Taeye L, Vonck K, van Bochove M, et al. The P3 event-related potential is a biomarker for the efficacy of vagus nerve stimulation in patients with epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2014;11(3):612-622. doi:10.1007/s13311-014-0272-3
86. Walter Wg, Cooper R, Aldridge Vj, Mccallum Wc, Winter Al. Contingent Negative Variation: An Electric Sign Of Sensorimotor Association And Expectancy In The Human Brain. *Nature*. 1964;203:380-384. doi:10.1038/203380a0
87. Birbaumer N, Elbert T, Canavan AG, Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol Rev*. 1990;70(1):1-41. doi:10.1152/physrev.1990.70.1.1
88. Nagai Y, Critchley HD, Featherstone E, Fenwick PBC, Trimble MR, Dolan RJ. Brain activity relating to the contingent negative variation: an fMRI investigation. *Neuroimage*. 2004;21(4):1232-1241. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.10.036
89. Costa RP, Oliveira P, Rodrigues G, Leitão B, Dourado A. Epileptic Seizure Classification Using Neural Networks with 14 Features. In: *Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; :281-288. doi:10.1007/978-3-540-85565-1_35
90. Moghim N, Corne DW. Predicting epileptic seizures in advance. *PLoS One*. 2014;9(6). doi:10.1371/journal.pone.0099334
91. Iasemidis LD. Seizure prediction and its applications. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(4):489-506, vi. doi:10.1016/j.nec.2011.07.004

92. Vanhatalo S, Palva JM, Holmes MD, Miller JW, Voipio J, Kaila K. Infraslow oscillations modulate excitability and interictal epileptic activity in the human cortex during sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(14):5053-5057. doi:10.1073/pnas.0305375101
93. Ren L, Terada K, Baba K, et al. Ictal very low frequency oscillation in human epilepsy patients. *Ann Neurol*. 2011;69(1):201-206. doi:10.1002/ana.22158
94. Parri HR, Gould TM, Crunelli V. Spontaneous astrocytic Ca²⁺ oscillations in situ drive NMDAR-mediated neuronal excitation. *Nat Neurosci*. 2001;4(8):803-812. doi:10.1038/90507
95. Kaiser D. *Infra-Low Frequencies and Ultradian Rhythms-Infra-Low Frequencies and Ultradian Rhythms.*; 2013.
96. Mackay M, Mahlaba H, Gavillet E, Whittaker RG. Seizure self-prediction: Myth or missed opportunity? *Seizure*. 2017;51:180-185. doi:10.1016/j.seizure.2017.08.011
97. Mormann F, Andrzejak RG, Elger CE, Lehnertz K. Seizure prediction: the long and winding road. *Brain*. 2007;130:314-333. doi:10.1093/brain/awl241
98. Gadhoumi K, Lina J-M, Mormann F, Gotman J. Seizure prediction for therapeutic devices: A review. *J Neurosci Methods*. 2016;260:270-282. doi:10.1016/j.jneumeth.2015.06.010
99. Freestone DR, Karoly PJ, Cook MJ. A forward-looking review of seizure prediction. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(2):167-173. doi:10.1097/WCO.0000000000000429
100. Roulston MS. Performance targets and the Brier score. *Meteorol Appl*. 2007;14(2):185-194. doi:10.1002/met.21
101. Viglione SS, Walsh GO. Proceedings: Epileptic seizure prediction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1975;39(4):435-436. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/51767>. Accessed August 31, 2019.
102. Iasemidis LD, Sackellares JC, Zaveri HP, Williams WJ. Phase space topography and the Lyapunov exponent of electrocorticograms in partial seizures. *Brain Topogr*. 1990;2(3):187-201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2116818>. Accessed August 31, 2019.

103. Martinerie J, Adam C, Le Van Quyen M, et al. Epileptic seizures can be anticipated by non-linear analysis. *Nat Med*. 1998;4(10):1173-1176. doi:10.1038/2667
104. Chen RC, Tsai SY, Chang YC, Liou HH. Seizure frequency affects event-related potentials (P300) in epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2001;8(5):442-446. doi:10.1054/jocn.2000.0908
105. Thangaratnam S, Gallos ID, Meah N, et al. How accurate are maternal symptoms in predicting impending complications in women with preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(6):564-573. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01111.x
106. Do D V, Rismondo V, Nguyen QD. Reversible cortical blindness in preeclampsia. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(6):916-918. doi:10.1016/s0002-9394(02)01753-1
107. Arias F, Mancilla-Jimenez R. Hepatic Fibrinogen Deposits in Pre-Eclampsia: Immunofluorescent Evidence. *N Engl J Med*. 1976;295(11):578-582. doi:10.1056/NEJM197609092951102
108. Schneider H. [Liver pathology within the scope of HELLP syndrome]. *Arch Gynecol Obstet*. 1994;255 Suppl:S245-54.
109. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2011;118(5):995-999. doi:10.1097/AOG.0b013e3182324570
110. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: Development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011;377(9761):219-227. doi:10.1016/S0140-6736(10)61351-7
111. Ukah UV, De Silva DA, Payne B, et al. Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review. *Pregnancy Hypertens*. 2018;11:115-123. doi:10.1016/j.preghy.2017.11.006
112. Weissberg I, Wood L, Kamintsky L, et al. Albumin induces excitatory synaptogenesis through astrocytic TGF- β /ALK5 signaling in a model of acquired epilepsy following blood-brain barrier dysfunction. *Neurobiol Dis*. 2015;78:115-125. doi:10.1016/j.nbd.2015.02.029

113. Ivens S, Gabriel S, Greenberg G, Friedman A, Shelef I. Blood-brain barrier breakdown as a novel mechanism underlying cerebral hyperperfusion syndrome. *J Neurol*. 2010;257(4):615-620. doi:10.1007/s00415-009-5384-z
114. Osmanağaoğlu MA, Dinç G, Osmanağaoğlu S, Dinç H, Bozkaya H. Comparison of cerebral magnetic resonance and electroencephalogram findings in pre-eclamptic and eclamptic women. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2005;45(5):384-390. doi:10.1111/j.1479-828X.2005.00453.x
115. Marsh MS, Smith S. The visual evoked potential in the assessment of central nervous system effects of pre-eclampsia: a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101(4):343-346. doi:10.1111/j.1471-0528.1994.tb13624.x
116. Yadav A, Kanojia S, Babbar R, Mala Y. Event related evoked potentials in pregnancies complicated with preeclampsia. *Int J Clin Exp Physiol*. 2014;1(2):142-142.
117. Johnson R. On the neural generators of the P300 component of the event-related potential. *Psychophysiology*. 1993;30(1):90-97. doi:10.1111/j.1469-8986.1993.tb03208.x
118. Wiegman MJ, Zeeman GG, Aukes AM, et al. Regional distribution of cerebral white matter lesions years after preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014;123(4):790-795. doi:10.1097/AOG.000000000000162
119. Nakagawa K, Sorond FA, Ropper AH. Ultra-early magnetic resonance imaging findings of eclampsia. *Arch Neurol*. 2008;65(7):974-976. doi:10.1001/archneur.65.7.974
120. Hannesdottir K, Nitkunan A, Charlton RA, Barrick TR, MacGregor GA, Markus HS. Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: A pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(4):261-268. doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01098.x
121. Mentis MJ, Salerno J, Horwitz B, et al. Reduction of functional neuronal connectivity in long-term treated hypertension. *Stroke*. 1994;25(3):601-607. doi:10.1161/01.str.25.3.601
122. Kurosaki H, Nakahata K, Donishi T, et al. Effects of perinatal blood pressure on maternal brain functional connectivity. *PLoS One*. 2018;13(8):e0203067.

- doi:10.1371/journal.pone.0203067
123. Polich J, Alexander JE, Bauer LO, et al. P300 topography of amplitude/latency correlations. *Brain Topogr.* 1997;9(4):275-282. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9217986>. Accessed September 14, 2019.
 124. Baudena P, Halgren E, Heit G, Clarke JM. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995;94(4):251-264. doi:10.1016/0013-4694(95)98476-o
 125. Satomi K, Horai T, Kinoshita Y, Wakazono A. Hemispheric asymmetry of event-related potentials in a patient with callosal disconnection syndrome: a comparison of auditory, visual and somatosensory modalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995;94(6):440-449. doi:10.1016/0013-4694(94)00314-B
 126. Barceló F, Suwazono S, Knight RT. Prefrontal modulation of visual processing in humans. *Nat Neurosci.* 2000;3(4):399-403. doi:10.1038/73975
 127. Bauer H, Korunka C, Leodolter M. Possible Glial Contribution in the Electrogenesis of SPs. In: *Slow Potential Changes in the Human Brain*. Boston, MA: Springer US; 1993:23-34. doi:10.1007/978-1-4899-1597-9_2
 128. Diaz Verdugo C, Myren-Svelstad S, Aydin E, et al. Glia-neuron interactions underlie state transitions to generalized seizures. *Nat Commun.* 2019;10(1):3830. doi:10.1038/s41467-019-11739-z
 129. Terán Y, Ponce O, Betancourt L, Hernández L, Rada P. Amino acid profile of plasma and cerebrospinal fluid in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2012;2(4):416-422. doi:10.1016/j.preghy.2012.05.001
 130. Kato D, Eto K, Nabekura J, Wake H. Activity-dependent functions of non-electrical glial cells. *J Biochem.* 2018;163(6):457-464. doi:10.1093/jb/mvy023
 131. Galambos R, Juhász G, Kékesi AK, Nyitrai G, Szilágyi N. Natural sleep modifies the rat electroretinogram. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(11):5153-5157. doi:10.1073/pnas.91.11.5153
 132. Galambos R, Juhasz G. The contribution of glial cells to spontaneous and evoked potentials. *Int J Psychophysiol.* 1997;26(1-3):229-236. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9203005>. Accessed September 15, 2019.

133. Ergenoglu T, Demiralp T, Beydagi H, Karamürsel S, Devrim M, Ermutlu N. Slow cortical potential shifts modulate P300 amplitude and topography in humans. *Neurosci Lett*. 1998;251(1):61-64. doi:10.1016/s0304-3940(98)00498-4
134. Hansch EC, Syndulko K, Cohen SN, Goldberg ZI, Potvin AR, Tourtellotte WW. Cognition in Parkinson disease: an event-related potential perspective. *Ann Neurol*. 1982;11(6):599-607. doi:10.1002/ana.410110608
135. Stanzione P, Fattapposta F, Giunti P, et al. P300 variations in parkinsonian patients before and during dopaminergic monotherapy: a suggested dopamine component in P300. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials*. 1991;80(5):446-453. doi:10.1016/0168-5597(91)90093-D
136. Takeshita S, Ogura C. Effect of the dopamine D2 antagonist sulpiride on event-related potentials and its relation to the law of initial value. *Int J Psychophysiol*. 1994;16(1):99-106. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8206809>. Accessed September 14, 2019.
137. Hansenne M, Pitchot W, Gonzalez Moreno A, Papart P, Timsit-Berthier M, Ansseau M. Catecholaminergic function and P300 amplitude in major depressive disorder (P300 and catecholamines). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995;96(2):194-196. doi:10.1016/0168-5597(94)00317-8
138. Hill SY, Locke J, Zezza N, et al. Genetic association between reduced P300 amplitude and the DRD2 dopamine receptor A1 allele in children at high risk for alcoholism. *Biol Psychiatry*. 1998;43(1):40-51. doi:10.1016/s0006-3223(97)00203-5
139. Rapoport AM, Bigal ME. Preventive migraine therapy: What is new. In: *Neurological Sciences*. Vol 25. ; 2004. doi:10.1007/s10072-004-0281-9
140. Brogden RN, Pinder RM, Sawyer PR, Speight TM, Avery GS. Low-Dose Clonidine: A Review of its Therapeutic Efficacy in Migraine Prophylaxis. *Drugs*. 1975;10(5):357-365. doi:10.2165/00003495-197510050-00006
141. Rothberger S, Carr D, Brateng D, Hebert M, Easterling TR. Pharmacodynamics of clonidine therapy in pregnancy: a heterogeneous maternal response impacts fetal growth. *Am J Hypertens*. 2010;23(11):1234-1240. doi:10.1038/ajh.2010.159



FORMLAR

Ek1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Bu araştırmaya katılmadan önce bu bilgilendirme sayfasını dikkatle okuyunuz.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi bünyesinde yürütölmekte olan araştırmada Daha önceden Eklampsi geçiren (Gebelik zehirlenmesine bağlı Sara nöbeti geçirme) veya Eklampsi geçirme riski olan Preeklampsi(Gebelikte Tansiyon Yüksekliği ve İdrarda Albümin artışı ile seyreden Gebelik zehirlenmesi tanısı konmuş gebe kadınlar üzerinde yapılmaktadır

Bu araştırmada, size işitsel olarak olarak uyarılar dinletilecek ve başınıza takılan elektrotlar aracılığıyla beyin dalgalarınız EEG denen cihazla kaydedilecektir.

Araştırmaya toplam 50 gönüllünün katılması planlanmıştır. Ortalama 40 dakika süren bu tetkik EEG'nin bilgisayar kayıtları şeklindedir. EEG kaydı başlamadan önce kafa yüzeyine, elektrotların takılacakları bölgeler deri direncinin düşürölebilmesi için alkollü pamukla temizlenecektir. Referans noktası ve topraklama olarak kullanılmak üzere kulak memelerine de birer elektrot yerleştirilecektir. Elektrot iletkenliklerinin artırılması için iletken jel kullanılacaktır.

Yapılacak bu incelemeler, ruhsal ya da bedensel sağlığını ve bebeğiniz üzerine olumsuz etki yapma riski taşımamaktadır. Araştırmaya katılmanız Gebelik'te Anne ve bebek için tehlikeli bir durum olan Eklamptik Kriz (Sara Nöbeti) geçirip geçirmeyeceğinizi anlamaya yönelik olup ilerde diğer Riskli kadınların tanı ve tedavisinde de kullanılabilir.

Araştırmaya katılmayı kabul etmeyebilirsiniz. Araştırmaya katılmayı kabul etmeniz bile, daha sonra haber vererek istediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz ya da araştırmacı tarafından gerek göröldüğünde araştırma dışı bırakılabilirsiniz. Bu çalışma için sizden ya da sosyal güvenlik kurumunuzdan hiç bir ücret talep edilmeyecek, ayrıca size de bir ödeme yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili bilgiler kesinlikle gizli tutulacaktır. Bu araştırmadan elde edilecek olan veriler ve sonuçlar bilimsel amaçlar dışında kullanılmayacaktır.

Daha fazla bilgi ve yardıma ihtiyacınız olursa;

Prof. Dr. Sacit KARAMÜRSEL ve ile 0212 4142000-32507 no'lu telefondan, Perinatoloji uzmanı Dr.Bülent Tandoğan'ı 02163910680 no'lu telefondan arayabilirsiniz.

Dr.Bülent Tandoğan tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı bünyesinde tıp alanına hizmet eden bilimsel bir araştırma yapılacağı belirtildi ve bu araştırmayla ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte Dr. Bülent Tandoğan'ı Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Çocuk Hastanesi 02163910680 no'lu tlf 'dan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAM BELGESİ

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih
Gönüllünün Adı-soyadı
Adresi
Telefonu
İmzası
Kısıtlılar için vasisinin
Adı-soyadı
İmzası
Açıklamaları yapan araştırmacının
Adı-soyadı
İmzası
Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin
Adı-soyadı
Görevi
İmzası



EK 2. KATILIMCI BİLGİ FORMU

Proje No:

Tarih:

Katılımcı No:

Ad ve Soyad:

Doğum Tarihi:

Cinsiyet:

Telefon:

İkametgah:

El Tercihi:

Eğitim:

Uyku durumunuz:

Açlık durumunuz:

Sigara kullanımı:

MgSO4 tedavisi aldı mı?:

Daha Önce Epilepsi tanısı konuldu mu?

İşitme kusurunuz var mı?

Cevabınız ‘‘Evet’’ ise cinsi ve derecesi nedir?

Prosedürle İlgili Notlar:

EEG testleri uyarım sıralaması

Uyarım-1:

Uyarım-2:

Uyarım-3:

Uyarım-4:

Uyarım-5:

Uyarım-6:

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 196

Tarih : 15.02.2016


Konu : Prof. Dr. Sacit KARAMÜRSEL

Sayın Prof. Dr. Sacit KARAMÜRSEL
Fizyoloji Anabilim Dalı

İlgi :Fizyoloji Anabilim Dalının 27/01/2016 gün ve 33635 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Doktora Öğrencisi Bülent TANDOĞAN' ın yürüteceği 2016/163 dosya numaralı "İşitsel uyarılmış P300 potansiyelleri aracılığıyla gebelerde eklampatik konvülsiyonların öngörülmesi" başlıklı çalışma kurumumuzun 12/02/2016 tarih ve 03 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI "İşitsel uyarılmış P300 potansiyelleri aracılığıyla gebelerde eklampatik konvülsiyonların öngörülmesi"

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	29/01/2016	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:03	Tarih: 12/02/2016		
	İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalında Prof. Dr. Sacit KARAMÜRSEL'in sorumluluğunda ve Doktora Öğrencisi Bülent TANDOĞAN'ın yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *	Katılım **	İmza	
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.U. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

İ.U. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığında izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İŞİTSEL UYARILMIŞ P300 POTANSİYELLERİ ARACILIĞIYLA GEBELERDE EKLAMPTİK KONVÜLZİYONLARIN ÖNGÖRÜLMESİ TEZİN BAŞLIĞI

ORJİNALLİK RAPORU

% 1	% 1	% 0	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<% 1
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
3	kutuphane.pamukkale.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	"Abstracts", Movement Disorders, 2018 Yayın	<% 1
5	www.nature.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	scholar.ndsl.kr İnternet Kaynağı	<% 1
7	intl-circres.ahajournals.org İnternet Kaynağı	<% 1
8	ambiental.uaslp.mx İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Bülent	Soyadı	Tandoğan
Doğ.Yeri	Sakarya	Doğ.Tar.	1963
Email	butando@yahoo.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	SSK Göztepe Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü	1991
Lisans/Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	1986

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Perinatoloji Uzmanı	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2011-2019
2.	Başasistan	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	1994-2011
3.	Uzman Dr.	Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	1992-1994
4.	Uzman Dr.	İstanbul Lutfiye Nuri Burat Doğumevi	1992-1992
5.	Uzman Dr.	Sarıkamış Asker Hastanesi	1991-1992
6.	Uzman Dr.	Yozgat Çekerek Devlet Hastanesi	1991-1991
7.	Asistan Dr.	SSK Göztepe Eğitim ve Araştırma	1987-1991

	Hastanesi Kadın Doğum Kliniği	
8. Doktor	SB Konya Başarakavak Sağlık ocağı	1987-1987

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

1. Reliability and validity of Turkish version of pregnancy physical activity questionnaire (PPAQ) in patients with gestational diabetes mellitus. Adanaş Aydın G, Taşan HA, Tarhan N, Çakar E, Şenol Güler N, Ankaralı H, Tandoğan B. J Obstet Gynaecol. 2019 Aug 30:1-6.
2. Demirci, O., Selçuk, S., Kumru, P., Asoğlu, M. R., Mahmutoğlu, D., Boza, B., ... & Tandoğan, B. (2015). Maternal and fetal risk factors affecting perinatal mortality in early and late fetal growth restriction. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 54(6), 700-704.
3. Oral, E., Aydoğan Mathyk, B., Aydoğan, B. I., Acıkgoz, A. S., Erenel, H., Celik Acioğlu, H., ... & Cakar, E. (2016). Iodine status of pregnant women in a metropolitan city which proved to be an iodine-sufficient area. Is mandatory salt iodisation enough for pregnant women?. Gynecological Endocrinology, 32(3), 188-192.
4. Demirci O, Kumru P, Arinkan A, Ardic C, Arisoy R, Tozkir E, Tandogan B, Ayvaci H, Tugrul AS. Spot protein/creatinin ratio in preeclampsia as an alternative for 24-hour urine protein. Balkan Med J. 2015 32(1):51-55.
5. Silfeler, D. B., Tandogan, B., Ayvaci, H., Silfeler, I., Yenidede, I., & Dayicioglu, V. (2011). A comparison of misoprostol, controlled-release

dinoprostone vaginal insert and oxytocin for cervical ripening. Archives of gynecology and obstetrics, 284(6), 1331-1337.

