

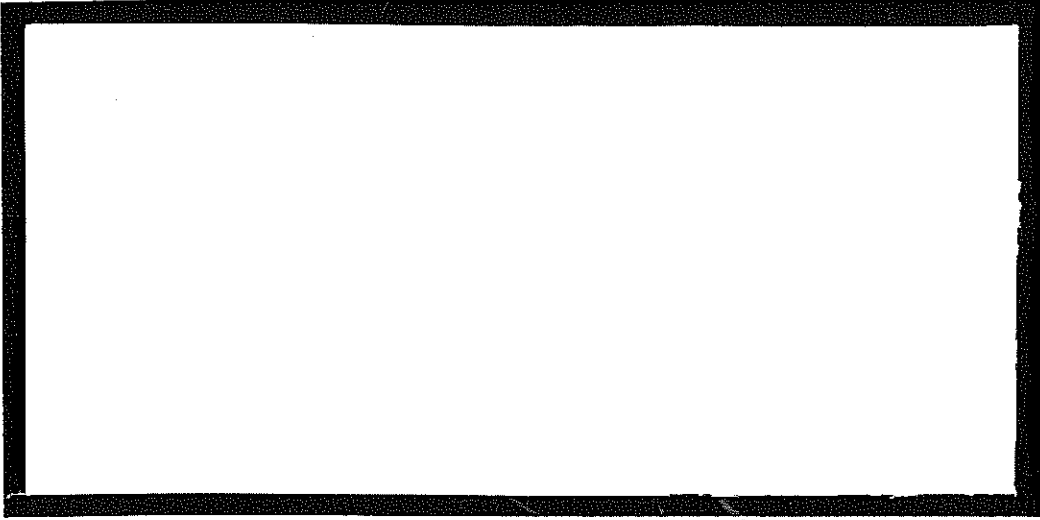


TÜRKİYE BİLİMSEL VE  
TEKNİK ARAŞTIRMA KURUMU

THE SCIENTIFIC AND TECHNICAL  
RESEARCH COUNCIL OF TURKEY

*Dup*

*2000-13*



Temel Bilimler Araştırma Grubu

Basic Sciences Research Grant Committee

**BİR SES İMAJININ LATERAL KAYMALARI İLE UYARILAN  
ELEKTROENSEFALOGRAFİK YANITLARIN  
KORTİKAL KAYNAKLARI**

**PROJE NO : TBAG - 1469(196T018)**

**PROF.DR.PEKCAN UNGAN  
DR. SÜHA YAĞCIOĞLU  
DR. BÜLENT ÖZMEN  
Y.DOÇ.DR. CÜNEYT GÖKSOY**

**HAZİRAN 1999  
ANKARA**

# İÇİNDEKİLER

	<u>sayfa</u>
ÖZET .....	<i>i</i>
ABSTRACT .....	<i>ii</i>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GELİŞME .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 HAZIRLIK ÇALIŞMALARI .....</b>	<b>4</b>
2.1.1 ÇOK KANALLI EEG-UP UYARI VE KAYIT SİSTEMİ .....	4
2.1.2 YÜZEYEL POTANSİYEL VE LAPLACIAN (SCD) HARİTALARI .....	5
2.1.3 DİPOL KAYNAK ANALİZİ .....	8
<b>2.2 DENEYLER .....</b>	<b>14</b>
2.2.1 MATERYAL VE YÖNTEMLER .....	14
2.2.2 BULGULAR .....	19
2.2.3 TARTIŞMA .....	30
<b>3. SONUÇ .....</b>	<b>35</b>
KAYNAKLAR .....	36
ŞEKİL ALT-YAZILARI .....	43
ŞEKİLLER .....	47

## ÖZET

Bir ses uyarısının çeşitli parametrelerindeki ani değişikliklerle ortaya çıkan uzun-latanslı elektroensefalografik yanıtların (uyarılmış potansiyel; UP) varlığı uzun süreden beri bilinmektedir. Son yıllarda magnetoensefalografik (MEG) kayıtlara dayanılarak yapılan kaynak lokalizasyonu çalışmaları konuya biraz ışık tutmuş olsa da, bu işitsel uyarıları değerlendiren kortikal yapıların yerlerine ilişkin bilgiler henüz pek azdır ve kesinlik kazanmamıştır. Kulaklararası zaman ve ses şiddeti farkları (sırasıyla, ITD ve IID) yaratılarak bir ses imajının lateral konumunda oluşturulan kaymalara (yönsel uyarılara) yanıt olarak ortaya çıkan kortikal potansiyellerin güvenilir biçimde kaydı ise ancak son birkaç yıldır yapılabilmektedir.

EEG kaynak analizi çalışmalarında karşılaşılan temel zorluk, problemin ancak 'ters' (inverse) yönde çözülebilesidir. Bu tür ters problemlerin çözümü için ortaya atılmış geleneksel yöntemlerin çoğunluğu, daha başlangıçta, sonuç hakkında iyi bir tahminde bulunulmasını gerektirmektedir. Oysa, bir ses uyarısıyla aktif duruma geçen kortikal yapıların yeri bir yana, sayısı hakkında bile yakın bir tahminde bulunmak hayli zordur. O nedenle, bu problemin çözümü için yaygın olarak kullanılan 'steepest descent' ve simpleks yöntemlerinin yanında, son yıllarda güncellik kazanmış olan genetik algoritmalarından biri de bu çalışmada denendi.

Saçlı deri (scalp) potansiyel ve akım yoğunluğu (Laplacian) haritalarının yeterli doğrulukta çizdirilebilmesi ve ters problemin, gözardı edilemeyecek düzeydeki spontan EEG kalıntısına karşın tekrarlanabilir biçimde çözülebilesi için gereken yüksek yersel rezolüsyonu sağlamak amacıyla, PC ye dayalı 128 kanallı bir EEG-UP kayıt düzeni tasarlanarak gerçekleştirildi. Bu uyarı/kayıt düzeni yardımıyla, kulaklararası ses şiddeti ve zaman farklarının (IID ve ITD) modülasyonuna dayanan yönsel uyarılar kullanılarak, saçlı deri üzerindeki 123 elektrottan uzun-latanslı uyarılmış potansiyeller kaydedildi; ayrıca, bir sesin başlaması, sonlanması, tizlik ya da şiddetinin değişmesi, kısa süreli ses gibi konvansiyonel stimuluslar ile uyarılan yanıtlar da benzer şekilde kaydedildi. Bu yanıtların kaynakları, 4-kabuklu küresel kafa modeli ve iki hemisferde simetrik yerleşimli bir dipol çifti modeli ile, genetik algoritmalar ve simpleks yardımıyla araştırıldı. Kullanılan yöntemin, ele aldığımız elektroensefalografik ters problemlerin çözümünde, tekrarlanabilir sonuçlar verdiği saptandı. Konvansiyonel akustik uyarılarla elde edilen yanıtlar için bu çalışmada bulunan dipol kaynak lokalizasyonları ve yönelimleri, literatürde bildirilenlerle uyum içindeydi. Ayrıca, bu çalışmanın bulguları, hakkında pek az çalışma bulunan yönsel yanıtların, gerek saçlı deri üzerindeki topografileri, gerekse dipol kaynakları bakımından birbirinden farklı olduğunu gösterdi. Bu bulgular, beyin sapının birbirinden ayrı yapılarında kodlandıkları bilinen IID ve ITD bilgilerinin, korteks-altı yapılarda tümüyle birleşip tek bir yön bilgisi haline gelmediğini; lateral ses kaymalarının, birbirinden ayrı kanallardan korteks düzeyine ulaşan bu bilgilerin farklı kortikal alanlarda işlenmesi sonucunda saptandığını gösteren kanıtlar olarak değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: ses lateralizasyonu; uzun-latanslı işitsel yanıtlar; UP-haritalama; dipol kaynağı; ters problem.

## ABSTRACT

Long-latency electroencephalographic responses (evoked potentials; EPs) elicited by sudden changes in various parameters of an acoustic stimulus have long been known. Although recent source localization studies based on magnetoencephalographic (MEG) recordings have shed some light on the subject, what is known about the locations of the cortical structures processing these acoustic stimuli is not yet so much and precise. Besides, reliable recording of cortical potentials arising as responses to shifts in the lateral position of a sound image (directional stimuli) caused by interaural time and intensity differences (ITDs and IIDs, respectively) has only been possible in the last few years.

Main obstacle faced during EEG source localization studies is that the problem can only be solved in the 'inverse' sense. Traditional methods proposed for the solution of such inverse problems require an initial plausible guess about the result. However, it is rather difficult to make an approximate guess about the number let alone the locations of the cortical structures activated by an acoustic stimulus. Therefore, besides the traditional methods such as 'steepest descent' and simplex, one of the recently proposed genetic algorithms was employed for solving the inverse problem.

We designed and built a PC-based 128-channel EEG-EP acquisition system, which was needed to obtain high-resolution scalp potential and current density (Laplacian) maps with adequate accuracy and to find repeatable solutions for the inverse problem despite residual spontaneous EEG with moderate amplitudes. By means of this stimulation/recording system, long-latency evoked responses from 123 electrodes on the scalp were recorded using directional stimuli based on IID and ITD modulation; similarly, potentials evoked by conventional acoustic stimuli (such as onset and offset of a sound, abrupt shifts in its pitch and level, short sound pips) were also recorded. Sources of these responses were investigated via genetic algorithms and simplex using a 4-shell spherical head model with two symmetrically located dipoles in both hemispheres. Evaluated method gave repeatable solutions for the studied electroencephalographic inverse problems. The dipole source locations and orientations obtained in this study for the responses to conventional acoustical stimuli were in accordance with those reported in the literature. Furthermore, findings of this study indicate that dipole sources as well as topographic scalp distributions of the two studied directional responses, about which little is known, differ significantly from each other. These findings can be taken as evidence indicating that IID and ITD cues, which are known to be coded in distinct structures of the brainstem, do not entirely collapse at a subcortical level into a single code for direction; and that lateral shifts of sound are detected by processing of these cues that reach the cortex individually, in different cortical areas.

Keywords: sound lateralization; long-latency auditory responses; EP-mapping; dipole source; inverse problem.

## 1. GİRİŞ

Yönsel işitme ya da ses lokalizasyonu konusundaki psikofizik çalışmaların yaklaşık 100 yıllık bir geçmişi vardır (Rayleigh ve Strutt 1907). Bu çalışmaların sonuçlarına dayanılarak ortaya atılmış teorilerden en geçerlisi olan '*dupleks teorisi*' ne göre, merkez sinir sistemi, bir ses kaynağının lateral konumunu saptamak için aşağıdaki iki ipucundan birisini veya her ikisini kullanır (Blauert 1983):

a) Kulaklar-arası zaman farkı (interaural time difference -ITD-): Sesin havadaki hızının sınırlı (340 m/s) olması nedeniyle, bir yandan gelen ses ters yandaki kulağa daha geç ulaşır ve bu gecikme, ses kaynağının azimutuna (medial düzlemle yaptığı açıya) bağlı olarak değişir (**Şekil 1A**).

b) Kulaklar-arası ses şiddeti farkı (interaural intensity difference -IID-): Kafanın yaptığı maskeleye etkisiyle, bir yandan gelen ses diğer yandaki kulağa bir miktar zayıflayarak ulaşır. Diğer bir deyişle, kontralateral taraftaki kulak kafanın akustik gölgesinde kalır (**Şekil 1B**). Özellikle yüksek frekanslı sesler için oldukça fazla olan bu zayıflama da, ses kaynağının azimutuna bağlı olarak değişir.

Bu ipuçlarını değerlendirebilecek nöronal devreler, beyin sapında (brainstem) yer alan "superior olivary complex" in iki alt merkezinde (medial ve lateral superior olive) bulunmaktadır (Rubel ve Dobie 1988; Yin ve Kuwada 1984). İki kulaktan da giriş almaları nedeniyle "binaural" olarak nitelendirilen nöronların birim aktivitelerine ait post-stimulus zaman histogramlarına dayalı çalışmalar yardımıyla, ses lateralizasyonu bilgisini alarak beyin daha üst merkezlerine gönderen bu hücrelerin kodlama fonksiyonları çok sayıda araştırmaya konu olmuş ve iyi bir şekilde incelenmiştir (Merzenich ve ark. 1984; Caird ve Clinke 1983). Gross elektrofizyolojik bir yaklaşım olan uyarılmış potansiyeller yardımı ile de, beyin sapı düzeyinde iki kulak arasında bir etkileşimin (binaural interaction) yer aldığı ve bu etkileşimin sağlı deriden kaydedilen işitsel beyin-sapı yanıtlarına da yansıdığı gösterilmiştir (Dobie ve Berlin 1979; Debruyne 1984; McPherson ve Starr 1993; Ungan ve ark. 1997).

Beyin sapında ayrı ayrı kodlanan ITD ve IID bilgileri, belirli bir beyin düzeyinde bir arada değerlendiriliyor olmalıdır; çünkü, çok eskiden beri bilinmektedir ki, bu bilgilerden birisinin değiştirilmesiyle yaratılan lateral ses kayması, diğerinin ters yönde değiştirilmesiyle kompanze edilebilmektedir. Bununla beraber, ITD ve IID kodlarının birlikte değerlendirilmesini ve tek bir lateralizasyon bilgisinin elde edilmesini sağlayan nöral mekanizmanın nerede olduğu ve nasıl çalıştığı konusunda şimdilik yalnızca bazı spekülasyonlar yapılabilmektedir (Hafter ve ark. 1990). İşitsel kortekste yer alması pek muhtemel olan bu *birlikte değerlendirme* mekanizması üzerinde son yıllara kadar yapılan çalışmalar psikofizik ya da davranışsal niteliktedir. Böyle bir mekanizmanın dinamik özellikleri (yani bu mekanizmanın sesin lateral konumunda yapılan ani değişikliklere ne kadar sürede ve ne şekilde bir yanıt verdiği) konusunda literatürdeki boşluk 90 ılı yılların başına kadar sürmüştür (Altman ve Vaitulevich 1990; Ungan ve ark. 1992).

Beyindeki bir nöral mekanizmanın uyarılmasıyla EEG de ortaya çıkan değişiklikler (uyarılmış potansiyeller), o mekanizmanın dinamik davranışı hakkında bilgi verir. Özellikle araştırmak istediğimiz mekanizma, iki kulağa gelen sesler arasındaki zaman ve şiddet farklarından yararlanarak sesin geliş yönündeki bir değişikliğin saptanmasını sağlayan kortikal ITD ve IID mekanizmalarıdır. O nedenle, bu mekanizmaları uyarmak amacıyla, iki kulağa verilen sesler arasındaki zaman ya da şiddet farkı ani olarak değiştirilmeli, ya da başlangıçta bulunmayan bu tür bir fark ani olarak yaratılmalıdır. Gerçek bir kaynağın lateral konumu çok hızlı bir biçimde değiştirilerek bu iş yapılabilirse de, bu sırada ITD ve IID mekanizmaları birlikte uyarılmış olacağından, bu iki mekanizmaya ait yanıtlar birbirine karışacaklardır. Bu sorunun ortadan kaldırılabilmesi için, yönsel işitmeye ilişkin psikoakustik çalışmaların çoğunda yapıldığı gibi, dikotik işitmeden yararlanılmaktadır (Blauert 1983). Dikotik işitme koşulları, uyaran olarak kullanılan sesin bir kulaklık seti üzerinden iki kulağa ayrı ayrı verilmesiyle sağlanır. Böylece, deneğin kafasının içinde hissettiği bir '*intracranial*' ses imajının oluşması ve, gerek ITD gerekse IID nin değiştirilmesi yoluyla bu imajın bir yandan diğerine ya da ortadan bir yana kaydırılması mümkün olur. Ayrıca, bu iki parametredeki değişimlerden yararlanarak sesin geliş yönündeki kaymaları belirleyen iki mekanizmanın ayrı ayrı uyarılabilmesi, ancak dikotik işitme koşullarında sağlanabilir.

ITD nin bu şekilde değiştirilmesi sırasında, uygun stimulus parametreleri seçilmiş olmak koşulu ile, monaural mekanizmalar uyarılmaksızın ses imajı kaymaları yaratılabilir (Halliday ve Callaway 1978; Ungan ve ark. 1989; McEvoy ve ark. 1990; Jones ve ark. 1991; Picton ve ark. 1991). Diğer bir deyişle, ani olarak yapılan ITD değişikliklerinin tek kulakla farkına varılmaması kolaylıkla

sağlanabilir. Buna karşılık, iki kulağa gelen sesler arasındaki şiddet farkı ani olarak değiştirilirse, bu değişikliğin farkına tek kulakla da varılabilir; yani böyle bir değişikliğin bir kortikal yanıt potansiyeli uyarması için iki kulakla işitme (binaural hearing) gerekmez. O halde, bu yolla kaydedilecek uyarılmış potansiyeller yalnızca yönsel işitmeye ilişkin bileşenlerden ibaret olamaz. Nitekim, gerek daha önce bizim kullandığımız yöntem ile (Ungan ve ark. 1992), gerekse McEvoy ve arkadaşlarının (1990) denediği yöntem ile uyarılıp kaydedilen potansiyeller, saf yönsel yanıtlar olamamışlardır. Daha sonraki bir çalışmamızda (Ungan ve Özmen 1996a) ise, IID verisini kullanan kortikal yönsel işitme mekanizmasını spesifik olarak uyarabilen bir stimulus paradigması gerçekleştirilmiş olup, monaural intensif mekanizmaların yanıtlarını içermeyen kortikal yanıt potansiyelleri saf olarak elde edilebilmiştir.

IID ve ITD ipuçlarını kullanmak suretiyle ses lateralizasyonu yapabilen nöral mekanizmaları spesifik olarak uyarabilen dinamik stimülasyonların kullanıldığı "uyarılmış potansiyel" (evoked potential) çalışmaları ancak son on yıldır literatürde görülmeye başlanmıştır. TÜBİTAK tarafından desteklenen (Ungan 1989, TAG-564) ve bu yaklaşımla yapılan kapsamlı yayınların ilki olan çalışmamızda (Ungan ve ark. 1989), yukarıda kısaca sözü edilen iki yönsel işitme mekanizmasından ITD ye duyarlı olanı ele alınmıştır. TÜBİTAK tarafından desteklenen bir diğer projemizde (Ungan ve Özmen 1993, TAG-0772) ise, kortekste monaural mekanizmaları uyarmaksızın, yalnızca kulaklar-arası şiddet farklarını (IID) kullanarak ses kaynağının lateral konumundaki kaymaları saptayan binaural mekanizmayı uyarabilen bir dinamik stimülasyon yöntemi geliştirilmiş ve bu stimulus ile kaydettiğimiz uyarılmış potansiyeller, bu tür işitsel yanıtların ilk örnekleri olarak yayınlanmıştır (Ungan ve Özmen 1996a, b).

Bu projede ise, yönsel işitmenin ITD ve IID ye dayalı kortikal mekanizmalarını ayrı ayrı uyarabilen bu iki tür stimülasyonla elde edilen uzun latanslı elektriksel yanıt bileşenlerinin kortikal orijinleri belirlenmeye çalışılmıştır. Önceki çalışmalarımızın bulguları, ani IID değişiklikleri ile oluşturulan ses imajı kaymalarının uyardığı uzun latanslı yanıt bileşenlerine ait kortikal dipollerin, işitsel 'onset' yanıtlarının benzer latanslı bileşenlerine ait dipollere göre farklı lokalizasyon ya da yönelimlere sahip olduğunu ima etmiştir (Ungan ve Özmen 1996b). Hari ve arkadaşlarının (1987) ses frekansı kaymaları ile uyarılan kortikal yanıtların dipol kaynakları için yaptıkları benzer gözlemler de dikkate alınırca, bir sesin başlaması, tizliği (pitch) ya da lateralizasyonu gibi özelliklerinde meydana gelen bir değişikliği algılamamızı sağlayan mekanizmaların işitsel korteksin farklı yerlerinde bulunması beklenmelidir. Bu beklenti, herhangi bir işitsel olayın vertekste uyardığı yaklaşık 100 ms latanslı negatif ve 200 ms latanslı pozitif dalgalardan oluşan N1-P2 yanıt kompleksini "nonspesifik verteks potansiyel" olarak niteleyen klasik görüşe ters düşmektedir.

Uzun latanslı işitsel yanıtların kaynağı üzerindeki çalışmaların hemen tümünde 'onset', 'click' ya da 'tone pip' ile uyarılan potansiyeller ele alınmıştır. Bu potansiyellerin kaynağı olarak talamus, (Morrison ve Dempsey 1942; Jasper, 1960; Ervin ve Mark 1964; Lindsey 1969; Fruhstorfer 1971; Velasco ve ark. 1980, 1985, 1986) prefrontal korteks (Walter, 1964), beyinsapı (Saletu ve ark. 1971) ve singulat girus (Gastaut 1953; Chatrian ve ark. 1975) gibi değişik beyin merkezleri önerilmiştir.

İşitsel verteks yanıtının primer işitsel korteksten kaynaklandığı ilk kez Vaughan ve Ritter (1970) tarafından ortaya atılmıştır. Bu yazarlar sagittal ve koronal düzlemlere yerleştirdikleri elektrodarda verteks yanıtının Sylvian fissür üzerinde polarite değiştirdiğini bildirerek bunun primer işitsel kortekste yer alan 41. alandan (Heschl girusu) kaynaklandığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada referans olarak burun elektrodunun kullanılması, yazarlar burun ile göğüs arasından kayıt yaparak burunun aktif bir nokta olmadığını gördüklerini söylemiş olsalar da, yoğun eleştiri almış ve potansiyellerin Sylvian fissür düzeyinde polarite değiştirmesinin asıl sebebi olarak değerlendirilmiştir. Kooi ve ark. (1971) kafa üzerinde yer almayan (sternovertebral) bir referans elektrodu kullanıldığında söz konusu polarite değişikliğinin gözlenmediğini rapor etmişlerdir. Picton ve ark. (1974) da göğüs referansı kullanarak aldıkları kayıtlarda polarite değişikliğinin olmadığını bildirerek bilateral temporal lezyonu olan bir hastada verteks potansiyellerinin kaybolduğunu gösteren bir çalışmaya dayanarak primer işitsel korteksin bütünlüğünün verteks potansiyellerinin oluşması için zorunlu olduğunu kabul etmekle birlikte, insan ve primat beyninden yapılan intrakranial kayıtları kanıt göstererek saçlı derinin frontosentral kısmında yaygın olarak kaydettikleri verteks potansiyellerinin frontal asosiyasyon korteksinden kaynaklandığı, primer korteksin asosiyasyon korteksi üzerinde kortiko-kortikal veya kortiko-talamo-kortikal bağlantılarla kontrol etkisinin olabileceği sonucuna varmışlardır. Sternovertebral referansın burundan daha iyi olduğunu bildiren başka yayınlara da rastlanmıştır (Picton ve ark., 1978c, Streletz ve ark. 1977, Wolpaw ve Wood 1982). Peronnet ve ark. (1974), koronal düzlemde yerleşik elektrotlardan yaptıkları

kayıtlarda, sol kulağın uyarılmasıyla sağ ve sol mastoid yanıtları arasındaki asimetriye dayanarak burun referansının Sylvian fissür üzerindeki polarite değişimine neden olamayacağını savunmuşlardır. Bunun yanında Vaughan (1974) ters polaritede bir verteks potansiyelinin zayıf olarak vertikal yönelimli bir temporal dipolün aşağısında kalan sternovertebral referans kullanılarak bile kaydedilebileceğini bildirmiştir. Başka bazı yazarlara göre de Sylvian fissür üzerinde bir dereceye kadar polarite değişimini sternovertebral bir referans kullanarak kaydetmek mümkündür. (Lehtonen ve Koivikko, 1971, Wolpaw ve Wood 1982)

Ses uyarıları ile ilk kez Reite ve ark. (1978) tarafından gerçekleştirilmiş olan uyarılmış magnetik alan çalışmaları, N1m (uyarılmış potansiyeldeki N1 dalgasının magnetik alan karşılığı) polaritesinin Sylvian fissür üzerinde değiştiğini kesin bir biçimde göstermiştir. Bilindiği gibi, magnetoensefalografik kayıtlarda herhangi bir yerin referans alınması söz konusu değildir; yani kayıtlar referanstan bağımsızdır. Saçlı deriye dik doğrultudaki manyetik alan, kaynak ile kayıt noktası arasındaki ortamın radyal rezistivite değişikliklerinden de etkilenmez (Grynszpan ve Geselowitz 1973). Beyinden kaydedilen manyetik alanlar, kafa yüzeyine teğet doğrultudaki dipoller tarafından oluşturulurlar, ve elektriksel iletkenliğin kafa içinde homojen olmayışı, böyle bir dipolün yerinin kestirilmesinde önemli bir hataya neden olmaz (Williamson ve Kauffman 1981). Hari ve ark. (1987) tarafından 'noise burst' uyarılarıyla kaydedilen nöromanyetik onset ve offset yanıtlarına ait kaynakların da Sylvian fissür yakınılarında çıktığı bildirilmektedir. N1 dalgasının süregiden bir işitsel uyarının tonal frekansında ya da şiddetindeki bir değişiklikte de ortaya çıkarılabileceği uzun süreden beri bilinmektedir (Clynes, 1969; Spoor ve ark., 1969). MEG çalışmalarının (Arlinger 1982; Mäkelä ve ark. 1987) sonuçları, bu yanıtların kaynağının supratemporal işitme korteksinde olduğunu göstermektedir.

İşitsel stimuluslarla saçlı deriden kaydedilen N1 dalgasına çok sayıda dipolün katkıda bulunabileceği düşüncesi ilk kez Wolpaw ve Penry (1975) tarafından ortaya atılmıştır. Bu yazarlar Cz, T3 ve T4 elektrotlarından kayıtladıkları işitsel UP lere dayanarak 105 ms latanslı pozitif bir zirve (Ta) ile 155 ms latanslı negatif bir başka zirve (Tb) den oluşan bir "T kompleksi" nin, bunlardan ayrı olarak ortaya çıkan verteks N1-P2 kompleksi ile örtüştüğü önerisini getirmişlerdir. Bu görüşe göre T kompleksi, temporal lobun lateral kısımlarındaki ikincil işitsel korteks alanları tarafından, N1-P2 kompleksi ise özellikle frontal olmak üzere yaygın korteks bölgelerince üretilmektedir.

Bu çoklu kaynak modeli, Scherg ve von Cramon (1985, 1986a,b) tarafından yapılan kantitatif radyal-teğetsel dipol yaklaşımının temelini oluşturmuştur. Bu yazarlar, Vaughan ve ark. (1980) ve Peronnet ve ark. nın (1974) orjinal kayıtlarını ele almış ve, uygun iki trifazik dalga şekline sahip, biri radyal, diğeri teğetsel iki dipol kaynağını iki temporal loba simetrik olarak yerleştirmek suretiyle, koronal elektrotlardaki potansiyel dağılımının temsil edilebildiğini göstermiştir.

Bu çalışmada, özellikle, ani IID ve ITD kaymaları ile uyarılan yaklaşık 100 ms latanslı verteks-negatif N1 dalgasının saçlı deri üzerindeki topografik dağılımının çok kanallı kayıtlama sayesinde belirlenmesi ve, bu dağılımdan yararlanarak, söz konusu dalgaya ait bilateral kortikal (muhtemelen supratemporal) dipollerin koordinatları ile moment vektör yönlerinin saptanması amaçlanmıştır. Konvansiyonel akustik uyarılar (bir sesin başlaması, kesilmesi, tizlik ya da şiddetinin ani olarak değişmesi, kısa süreli ses) ile de uyarılmış potansiyel kayıtları yapılmış ve aynı parametreler bu yanıtların N1 dalgaları için de hesaplanarak, konvansiyonel işitsel yanıtlara, ITD-yanıtlarına ve IID-yanıtlarına ait dipol parametreleri birbirleriyle karşılaştırılmak suretiyle, bir sesin değişik özelliklerini değerlendiren kortikal mekanizmaların lokalizasyonları arasında, UP-haritalama ya da dipol analizi ile gösterilebilecek derecede önemli farklılıklar bulunup bulunmadığı araştırılmıştır.



## 2. GELİŞME

### 2.1. HAZIRLIK ÇALIŞMALARI

#### 2.1.1. ÇOK KANALLI EEG-UP UYARI VE KAYIT SİSTEMİ

Bu proje kapsamında satın alınmış olan 128 elektrotlu özel bone (ElectroCap, NeuroScan 128) ile EEG kayıtlarının yapılabilmesi için gerekli özelliklere sahip EEG amplifikatörleri, Hacettepe Üniversitesi ile Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakülteleri Biyofizik Anabilim Dalı laboratuvarlarında tasarlanarak imal edildi. Herbirinde yüksek giriş empedanslı 8 diferansiyel amplifikatör bulunan 16 karttan oluşan bu amplifikatörlerin önemli teknik özellikleri aşağıda sunulmuştur:

Giriş empedansı	: >100 G $\Omega$
Gürültü	: <1 $\mu$ V rms
Filtre	: 0.3 - 70 Hz, 2. Derece Butterworth
Kazanç	: 55.000 (95 dB)
CMRR	: 120 dB
Besleme	: 2 adet 12V/75Ah lik akü

Bu değerler, özel olarak tasarlayıp imal ettiğimiz EEG amplifikatörlerinin, ticari olarak piyasada bulunabilen benzerlerinden daha üstün bir performans sağlayabildiğini göstermektedir. Özellikle giriş empedansının çok yüksek tutulması sayesinde, elektrot empedansları arasında kaçınılmaz olarak bulunabilen farklılıkların (bu farklılıklar 10:1 oranında bile olsa) herhangi bir CMRR (common mode rejection ratio) azalmasına ya da yapay amplifikasyon faktörü oynamalarına yol açmaması sağlanabilmiştir. Bu projenin konusu ile ilişkili olmayan DC kaymaların filtrelenerek atılması amacıyla, alt-kesim frekansı 0.3 Hz olarak belirlenmiştir. İncelenecek uzun-latanslı UP bileşenlerinin, dinamik özellikleri kaybolmaksızın kaydı için 0.3-70 Hz frekans bandı yeterli bulunmuştur.

Bu 128 amplifikatörün çıkışlarındaki yükseltilmiş EEG voltajlarının laboratuvarımızda mevcut 250 KHz'lik bir ADC kartının 16 analog girişine bağlanarak bir PC'ye aktarılabilmesi için, amplifikatör çıkışlarının, aynı kartın digital çıktıları yardımıyla belirli bir sırada yoklanmasını sağlayacak bir analog tarayıcı (multiplexer) düzeni tasarlanarak laboratuvarlarımızda imal edilmiştir. Bu tarayıcının her bir analog giriş kanalı için ayrı bir "sample/hold" birimi konmak suretiyle, EEG kanallarının sırayla yoklanmasına bağlı olarak oluşabilen kanallar-arası faz farkı artefaktları önlenmiştir. Bu husus, uyarılmış potansiyellerin gerçekten "simultane" olarak kaydedilmiş olması varsayımına dayanan UP-haritalama ve dipol kaynağı gibi analiz yöntemleri ile, "remontage" uygulamalarının düşük hata oranları ile çalışması bakımından çok önemlidir.

Böylece gerçekleştirilen 128 kanallı EEG kayıt ve uyarı sisteminin kontrolünü, belirli stimulus sinyallerinin zamanlaması ile, frekans, şiddet gibi parametrelerinin istendiği gibi ayarlanmasını, ve bu stimuluslar ile uyarılan elektroensefalografik yanıtların disk belleğe kaydedilmesini sağlayan yazılımlar, assembly ve C dillerinde hazırlanmıştır. Daha sonra, tarayıcı birimleri ile birlikte kanallar-arası kazanç farkı %0.1 den az olacak biçimde 128 kanalın kalibrasyonu PC kontrolü altında yapılmıştır. Böylece kullanıma hazır hale getirilen ve bir blok şeması **Şekil 2** de sunulmuş bulunan "**128 kanallı UP stimulus ve kayıt sistemi**", ülkemizin, bu kanal kapasitesine sahip tek sistemi olmakta ve ancak yurt dışından satın alınabilen benzerleri ile kıyaslanamayacak kadar düşük bir maliyet ile gerçekleştirilmiş bulunmaktadır.

Saçlı deri üzerindeki potansiyel dağılımını yüksek bir yersel rezolüsyon ile belirleyebilmek için kullanılan 128 elektrotlu bone üzerindeki elektrotlardan herbirisi, kendisine komşu elektrotlara hayli yakındır. O nedenle, bir yandan bunların herbirine ait elektrot-doku direncinin belirli bir değerden (20-30 k $\Omega$ ) daha küçük olması gerekirken; diğer yandan da, komşu elektrotlar arasına sızabilecek iletken jel nedeniyle bunlar arasında çok düşük dirençli (0.1 k $\Omega$  dan az) bir yol (yani, yaklaşık kısa-devre durumu) da oluşmamasıdır. Bu koşulların her ikisinin de yerine geldiğini test edebilmek için, bütün bu elektrot-doku ve elektrot-elektrot dirençlerinin çok hızlı bir biçimde taranmasını ve belirli bir renk kodu ile bilgisayar ekranına aktarılmasını sağlayabilecek bir "akım kaynağı-amplifikatör-

“multiplexer” düzeni de tasarlanarak gerçekleştirilmiştir. Elektrot-doku dirençlerinin ölçülmesi için “2-elektrot”, elektrot-elektrot dirençlerinin ölçülmesi içinse “4-elektrot” tekniği kullanılmıştır. Böylece, jel sızmaları nedeniyle saçlı deri doku direncinde meydana gelen değişikliklere dayalı olarak yüksek yersel rezolüsyonlu EEG kayıt sistemlerinde karşılaşılan sorunların (Pellouchoud 1997) söz konusu olup olmadığını gösterebilecek bir test geliştirilmiş olmaktadır. Bu proje için gerçekleştirdiğimiz 128 kanallı bilgisayarlı EEG-UP kayıt sistemi, bu yeni empedans test yöntemi ile birlikte, IX. Ulusal Biyofizik Kongresinde bir bildiri olarak sunulmuştur (Göksoy ve ark. 1997).

Çeşitli işitsel uyarı sinyallerinin, herhangi bir stimulus artifaktı yaratmaksızın deneklere verilebilmesini sağlayacak bir kulaklık düzeni gerçekleştirilmiştir. Bunun için, akustik karakteristikleri birbirine çok yakın iki dinamik kulaklık kapsülü (eşleştirilmiş TDH-39) cam yünü doldurularak akustik yalıtımı sağlanmış iki plastik kutuya yerleştirilmiş ve bu kapsüllerin ürettiği seslerin, yolcu uçaklarında müzik dinlemek amacıyla kullanılan setler yardımıyla kulaklara iletilmesi sağlanmıştır. Bu setlerin yaklaşık bir metre uzunluğunda iki plastikten hortuma sahip olmaları sayesinde, dinamik transdüserlerden yayılan elektriksel ve magnetik alanların elektrot kablolarına sızarak UP kayıtlarında uyarı artifaktı yaratmaları önlenmiştir. Bu kapalı stereofonik uyarı sisteminin sol ve sağ parçaları, kutuları ve hortumlarıyla birlikte, ürettikleri klik sesleri eş dalga şekillerine sahip olacak biçimde ayarlanmışlardır.

### 2.1.2. YÜZEYEL POTANSİYEL (SP) VE AKIM YOĞUNLUĞU (SCD) HARİTALARI

Bu denemede kayıtlar verteks elektrodu referans olarak alınmak üzere yapılmıştır. Daha sonra bütün kanalların ortalaması her bir kanaldan çıkarılmak suretiyle (remontaging), bir “ortalama referans” a göre her bir elektrottaki potansiyel hesaplanmıştır. Böylece 124 elektrot (verteks elektrodu dahil) için elde edilen 124 uyarılmış potansiyel (UP) trasesinin kafa üzerindeki dağılımı için bir örnek **Şekil 3** ün alt tarafında sunulmaktadır. Ortak referansa göre F5 elektrodu için hesaplanmış olan UP trasesi şeklin üst tarafında genişletilmiş zaman ve genlik skalasında verilmiş olup, bu projede önemle üzerinde durulmuş olan yaklaşık 100 ms latanslı N1 ve 200 ms latanslı P2 dalgaları bu örnek üzerinde işaretlenmiştir.

### Dalga latanslarının ölçülmesi

Çok kanallı kayıtların getirdiği zorluklardan bir tanesi dalga latanslarının ölçülmesinde ortaya çıkmaktadır. **Şekil 4** ün üst tarafında, bir denekten IIS uyarısı ile Cz referans olmak üzere 123 kanaldan kaydedilen yanıtlar üstüste çizdirilmiştir. Her bir eğri 1280 uyarıya alınan yanıtların ortalamasından oluşmaktadır. Dikkatle bakıldığında, uyarı sonrasında yanıtların en büyük değerlerine ulaştığı 100 ila 300 ms arasındaki zirvelerin latanslarının kanaldan kanala değişiklikler gösterdiği izlenmektedir. Bazı kanalların seçilerek ayrı renklerle çizdirildiğinde bu olay N1 ve P2 zirveleri için çok daha belirgin olarak gözlenebilmektedir (aynı şeklin orta kısmına bakınız).

Bu değerlendirmeler, herhangi bir dalganın latansının saptanmasında tüm kanallardaki zirvelerin latans ve genlik bilgilerini dikkate alacak bir yöntemin gerekli olduğunu göstermektedir. “*global field power*” (*gfp*) bu amaçla önerilmiş tanımlayıcılardan biridir (Lehmann 1987). Tanım olarak *gfp*, herhangi bir anda tüm elektrotlardan ölçülen potansiyellerin uzaysal varyansı olarak ele alınabilir:

$$gfp(t) = \sum_{i=1}^N \frac{(V_i(t) - V_m(t))^2}{N}$$

Burada  $t$  zamanı,  $V$  potansiyeli,  $i$  elektrot numarasını,  $N$  toplam elektrot sayısını göstermektedir.  $V_m(t)$  ise herhangi bir  $t$  anında tüm elektrotlardan kaydedilen potansiyellerin ortalamasıdır. *gfp*, herhangi bir  $t$  anında tüm elektrotlar içinde kaydedilen en büyük potansiyelle en küçüğü arasındaki farkın bir ölçütüdür. Matematiksel ifadesi “varyans” tanımına uyduğu için aşağıda bu terimle anılmıştır.

**Şekil 4** ün alt tarafında, aynı şeklin yukarısında üstüste çizdirilmiş yanıtlara ait yersel varyansın (yani *gfp* nin) zamana göre değişimi görülmektedir. Bu varyans eğrisinin maksimum gösterdiği zaman kesitleri, saçlı deri üzerindeki potansiyelleri oluşturan kaynak ya da kaynakların dalga

latansları olarak alınabilir. Bu şekilde, zirvelerin latanslarının kanaldan kanala değişmesinden kaynaklanan belirsizlik giderilmiş ve latanslar objektif olarak saptanmış olmaktadır.

### Elektrot koordinatlarının belirlenmesi

Gerek topografik haritaların hazırlanması, gerekse dipol analizi sırasında kullanılan elektrotlarının yerlerinin kantitatif olarak bilinmesi gerekmektedir. Hazır olarak alınan 128 elektrotlu bonenin üzerindeki elektrotların koordinatları, satın alınan firmayla yapılan ısrarlı temaslara rağmen temin edilememiştir. Bunun üzerine, 10-20 sisteminin standart elektrotlarının koordinatları kullanılarak aşağıda anlatıldığı biçimde diğer elektrotların koordinatları belirlenmiştir.

Hesaplamalarda kullanılan kartezyen koordinat sisteminin eksenlerinin doğrultuları, literatürdeki tercihlerin çoğuna uygun olarak, kulakları birleştiren doğru  $x$  eksenini, kafanın ön-arka doğrultusu  $y$  eksenini ve  $xy$  düzlemine dik olan eksen de  $z$  eksenini olarak isimlendirilmiştir (**Şekil 5b** ye bakınız). Buna göre  $x$  ekseninin pozitif kısmı sağ kulak (R) tarafındadır.  $y$  ekseninin pozitif kolu ise kafanın anterioruna (A) uzanmaktadır.  $x$  ve  $y$  eksenlerinin kesişme noktasıyla kafanın en üst noktasını  $z$  ekseninin pozitif kısmı birleştirmektedir. Kürenin yarıçapı  $I$  ise,  $e$  elektrodunun kartezyen koordinatları  $(x, y, z)$  ile küresel (spherical) koordinatları  $(I, \theta, \phi)$  arasında

$$\phi = \tan^{-1}\left(\frac{y}{x}\right) \quad \theta = \tan^{-1}\left(\frac{z}{\sqrt{x^2 + y^2}}\right)$$

ve

$$x = \sin \theta \cdot \cos \phi$$

$$y = \sin \theta \cdot \sin \phi$$

$$z = \cos \theta$$

bağıntıları vardır. Burada  $\theta$ , elektrodu orjine birleştiren doğrunun  $z$  ekseninin pozitif koluyla yaptığı açıdır.  $\phi$  ise aynı doğrunun  $xy$  düzlemindeki izdüşümünün  $x$  ekseninin pozitif koluyla yaptığı açıdır (**Şekil 5b, c**).

Kaydedilecek potansiyellerin haritalarının hazırlanması sırasında elektrotların bir düzleme olan izdüşümlerinin koordinatlarına gerek duyulmaktadır. Üstten, arkadan ve yandan görünüm için izdüşüm düzlemleri olarak, sırasıyla,  $xy$ ,  $xz$  ve  $yz$  düzlemleri kullanılmıştır. Bu görünümün hiçbir elektrotların tümünü kapsamadığından, distorsiyonlu da olsa bir genel planar görünüm sağlamak amacıyla izdüşüm yöntemi olarak 'azimuthal projection' tercih edilmiştir. Radyal projeksiyon (Perrin ve ark. 1989) olarak da anılan bu yöntemde  $\theta$  açısı izdüşüm düzleminde yarıçap olarak,  $\phi$  ise üç boyutlu uzayda tanımlandığı şekilde kullanılır. Bu planar gösterim için kullanılan  $xy$  izdüşüm düzleminde  $e$  elektrodunun koordinatları

$$x' = \theta \cdot \cos \phi$$

$$y' = \theta \cdot \sin \phi$$

ile hesaplanır (**Şekil 5c**).

10-20 sisteminin standart elektrotlarının 3 boyutlu uzaydaki küresel koordinatları ( $\theta$  ve  $\phi$ ) Lagerlund ve ark. (1993) dan alındı. Bunlara ek olarak yerleştirilmiş elektrotların koordinatları ise bunlarınkinden doğrusal interpolasyonla elde edildi. Bu yolla belirlenen elektrot konumlarının 3 boyutlu uzaydaki yerlerinin değişik açılardan görünümü ve bunların  $xy$  düzlemindeki azimuthal (radyal) izdüşümleri **Şekil 6** da gösterilmiştir. Şeklin yukarı tarafında, elektrotların üç boyutlu uzaydaki yerleri, kafanın soldan, arkadan, sağdan ve üstten görünüşü için verilmiştir. Alt tarafta ise,

azimutal (radyal) izdüşüm düzleminde elektrot pozisyonları görülmektedir. Üstten görünüş ile radyal izdüşüm için yarıçapların farklı olduğuna dikkat edilmelidir. Bunun nedeni, radyal izdüşüm düzleminde  $\theta$  açısının radyan cinsinden yarıçap olarak alınmasıdır.

## İnterpolasyon ve yumuşatma, renk kodu

SP (scalp potential) ve SCD (scalp current density) haritalarının çizimi için bir interpolasyon yöntemi üzerinde karar kılabilmek amacıyla hazırlık çalışmaları kapsamında 'küresel spline' ve değişik komşuluk sayıları ile 'nearest neighbor' yöntemleri gerek yapay gerekse gerçek veriler üzerinde ayrıntılı biçimde denendi. Literatürdeki değerlendirmelere (Soong ve ark. 1993) paralel olarak, küresel spline' in en iyi sonucu verdiği görüldü. Küresel spline yönteminde, küre üzerinde elektrot pozisyonları dışında kalan herhangi bir noktadaki potansiyeli kestirebilmek için öncelikle bu noktanın konum (displacement) vektörüyle elektrotların konum vektörleri arasındaki açılarının kosinüsleri hesaplanır (Perrin ve ark. 1989). Bu kosinüsler, temelini Legendre polinomlarının oluşturduğu sonsuz bir serinin bağımsız değişkenleri olarak kullanılır. Pratikte sonsuz sayıda terimi hesaplamak mümkün değildir. Perrin ve ark. (1989) nın ilk 4 terimin yeterli olduğunu bildirmelerine rağmen, yalnızca bir kez hesaplandıktan sonra her veri için, önemli bir bilgisayar zamanı harcamadan kullanılabilirleri nedeniyle bu çalışmada ilk 25 terim gözönüne alınmıştır. Böylece elde edilen,  $x$ ,  $y$  ve  $z$  ye bağlı 25. dereceden polinomun her veri için ayrı olan katsayıları, basit matris işlemleri ile belirlendiğinde, kürenin üzerindeki herhangi bir noktadaki potansiyeli (SP) veren kapalı (explicit) bir fonksiyon ortaya çıkmaktadır. Teorik olarak SCD haritası SP dağılımının uzaysal (spatial) 2. türevinden ibaret olduğundan, elde kapalı formülü bulunan SP dağılımından SCD nin hesaplanması SP ninkiyile aynı karmaşıklık (complexity) düzeyinde bir işleme dönüşmektedir. Çizimlerde kullanılacak izdüşüm düzlemleri, kafanın soldan, arkadan, sağdan ve üstten görünüşlerini yansıtacak şekilde seçilmiştir. Bunların hiçbirisi SP ve SCD haritalarını bütünüyle göstermediği için kafayı oluşturan kürenin üst yarısını bir düzleme taşımak üzere azimutal (radyal) izdüşüm yöntemi tercih edilmiştir. Bu izdüşüm yöntemine ilişkin hesaplamalar diğerlerine benzer şekilde yapılmaktadır. (Perrin ve ark. 1989)

SP dağılımı için küresel spline yönteminde yeralan kapalı formüllere bir elektrodun  $x$ ,  $y$  ve  $z$  konum parametreleri bağımsız değişken olarak girildiğinde bu formüller tam olarak o elektrotta ölçülen potansiyeli vermektedir. Diğer noktadaki potansiyeller ise, bu şartı sağlayan bir yerçekli (landscape) oluşturmaktadır. Dağılımın hesaplanmasında 124 elektrot kullanıldığında küresel spline, aralarındaki uzaklıklar 1 cm civarına inen elektrot pozisyonlarında ölçülen potansiyelleri tam olarak verebilmek amacıyla, elektrot aralarındaki bölgelerde bu yerçekline zorlama yükselti ve alçaltılar eklemektedir. Bu durumun haritalara yansımaları, olduğundan çok daha ince ayrıntıların ortaya çıkması şeklinde gerçekleşmektedir. Bir tür artefakt olarak kabul edilebilecek bu problemin aşılmasında iki farklı çözüm aklı gelmektedir. Bunlardan ilki, haritaların daha az sayıda elektrot kullanılarak hazırlanmasıdır. Böylece yöntem, elektrot aralarındaki bölgelerde sahip olacağı daha fazla serbestlik sayesinde elektrotlar arasında daha yumuşak geçişler sağlayabilecektir. Ancak az sayıda elektrodun kullanılması, toplanan verilerin bir kısmının boşa gitmesi anlamını taşır. İkinci çözüm, elektrot noktalarında ölçülen potansiyellerin tam olarak bulunması kısıtlamasını bir miktar hafifletmektir. Bu,  $\lambda$  adı verilen ve 0.0 ile 1.0 arasında değerler alan bir parametreyle sağlanır. (Perrin ve ark. 1989) Büyük  $\lambda$  değerleri, elektrot pozisyonlarında ölçülen potansiyellerin daha az yaklaşıklıkla hesaplanmasına izin vererek intrepolasyona daha fazla serbestlik kazandırır.

Uygun  $\lambda$  değerinin bulunabilmesi için gerçek verilerden 124 elektrot ve değişik  $\lambda$  değerleriyle hesaplananların yanı sıra, 21 elektrot ve  $\lambda=0$  durumu için hesaplanan haritalar çizdirilmiştir. Bunların bir örneği Şekil 7 de görülmektedir. Şeklin ilk dört sırasında 124 elektrotla ve değişik  $\lambda$  değerleriyle çizilen haritalar, son sırasında ise 21 elektrotla ( $\lambda=0$ : yumuşatma yok) çizilen harita verilmiştir. Görülmektedir ki, 124 elektrodun tümü yerine, onların 10-20 sistemine uyan 21 tanesinin alınması,  $\lambda=0$  için bile çok belirgin bir yumuşatma sağlamaktadır. Fakat, bu durumda haritada, akım yoğunluğu odaklarında "yayıma" biçiminde bir distorsiyon olabilmektedir (örneğin, sağ yarı-küredeki yoğunluk zirvesine bakınız). O nedenle, benzer bir yumuşatmayı böyle bir distorsiyon yapmaksızın sağlayan  $\lambda=0.02$  nin uygun olduğuna karar verildi.

Skalp potansiyel (SP) haritalarının renkli gösterimi için pozitif potansiyeller için kırmızı, negatifler için mavinin tonlarından oluşan 32 seviyeli bir renk skalası hazırlandı. Skalp akım yoğunluğu (SCD) haritalarında ise, korteksten yüzeye doğru yaklaşan radyal akımlar için kırmızı, yüzeyden kortekse doğru uzaklaşan radyal akımlar için de mavi renk kullanıldı. Kontrastı artırmak amacıyla, renk skalasının uçlara yakın seviyelerinde saf kırmızı ya da mavi yerine bunların siyaha doğru sature edilmiş tonları kullanıldı.

### 2.1.3. DİPOL KAYNAK ANALİZİ

Bir stimulusla ilişkili olarak aktif hale geçen beyin bölgesinin saptanmasında en sık kullanılan yöntemlerde, stimulus ya da başka bir olayla senkronizasyon gösteren herbir elektriksel beyin aktivitesi bir dipol akım kaynağı ile temsil edilir (Schneider 1972). Beyin içindeki yeri (üç boyutlu koordinatları) ve akım moment vektörüne ait parametreleri (üç eksen üzerindeki bileşenleri) verilen bir dipolün saçlı deri üzerindeki bir elektrotta yarattığı potansiyelin hesaplanması "düz" (forward) problemdir. Bu problemin çözümü için, beyin ve onu çevreleyen dokuların geometrik yapısını ve elektriksel özelliklerini bilmek gerekir. Kişiden kişiye değişebilen bu yapısal ve elektriksel özelliklerin tam olarak bilinmesi mümkün olmadığı gibi, akım dipolünün yüzeyel EEG elektrotlarında yaratacağı potansiyellerin hesabı da bu karmaşık koşullar altında mümkün olamaz. O nedenle, düz problemin çözümü için nisbeten basit kafa modelleri kullanılır. Bu amaçla en yaygın olarak kullanılan yaklaşımlar "single sphere", "3-sphere" veya "4-sphere" modelleridir. İlk kez Schneider (1974) tarafından EEG nin kaynak analizine uygulanmış olan "single sphere" modelinde tüm kafa, homojen iletkenlikte tek bir küre olarak; "3-sphere" modelinde beyin, kafatası ve saçlı deri, "4-sphere" modelinde ise beyin, beyin-omurilik sıvısı, kafatası ve saçlı deri farklı iletkenliklere sahip eş-merkezli, iç içe küreler olarak kabul edilir.

Bir akım dipolü içeren iletken bir cismin yüzeyindeki potansiyel dağılımını hesaplamak için kullanılan standart eşitlikler, elektromanyetik alan teorisi ile ilgili pek çok ders kitabında yer almaktadır (Smythe 1968). Bu eşitliklerin homojen iletkenlikte bir küre için geçerli olan özel durumlarının çözümleri ilk kez Wilson ve Bailey (1950) tarafından verilmiştir. Wilson ve Bailey' in orjinal formülasyonundaki tekilliklerden ( $x$ ,  $y$  veya  $z$  eksenlerinin tam üzerine düşen noktalarda formülün geçerli olmaması) arındırılmış olması nedeniyle Brody ve ark. (1973) tarafından önerilmiş olan eşitlikler genellikle tercih edilir.

Eksentrik bir dipolün homojen iletkenliğe sahip küresel bir model üzerinde yaratacağı potansiyellerden hareketle, 3 kabuklu bir modeldeki potansiyellerin kolayca hesaplanabilmesi için Ary ve ark. (1981) tarafından önerilen dönüşümün birden fazla dipol içeren durumlarda yanlış sonuç verebileceği yolundaki iddialar (Berg ve Scherg 1994) göz önüne alınarak, bu çalışmada, 4 konsantrik küre için Stok (1986) tarafından formüle edilen düz çözüm kullanıldı.

Belirli koşullar altında, düz problemin tek (unique) bir çözümü vardır. Saçlı deri üzerinden kaydedilen potansiyellerden yola çıkarak bunları doğurduğu varsayılan dipollere ait parametrelerin hesaplanması ise, daha karmaşık yöntemleri gerektiren ve genellikle tek çözümü olmayan bir "ters" (inverse) problemdir. Temel olarak bu problem, varsayılan modele göre hesaplanan potansiyeller ( $U_i$ ) ile, saçlı deriden ölçülen potansiyeller ( $V_i$ ) arasındaki farkların minimizasyonunu hedef alan bir optimizasyon problemdir. Diğer bir deyişle,  $n$  elektrottan eşzamanlı olarak ölçülen potansiyeller için

$$e = \frac{\sum_{i=1}^n (U_i - V_i)^2}{\sum_{i=1}^n V_i^2}$$

biçiminde ifade edilebilen hata fonksiyonunu en küçük değerine ulaştıran dipol parametreleri belirlenmeye çalışılır. Aşağıda, bu amaçla kullanılan yöntemler hakkında kısaca bilgi verilmiştir.

## Geleneksel Optimizasyon Yöntemleri

Gerçek problemlere uyarlandıklarında, geleneksel optimizasyon tekniklerinin değişik nedenlerle yetersiz kaldıkları ya da uygun olmadıkları görülmektedir. Bu yöntemler temel olarak iki grupta toplanabilirler: türeve dayalı yöntemler ve fonksiyonun değerinin hesaplanmasına dayalı yöntemler. "Steepest descent", "Levenberg-Marquardt" gibi türeve dayalı yöntemler bir fonksiyonun minimum ya da maksimum noktalarında birinci türevin sıfır olması özelliğine dayanırlar. Doğrudan ya da dolaylı yollardan, birinci türevin sıfır olduğu noktayı bulmaya çalışırlar. Doğrudan yöntemlerin etkili olabilmesi için birinci ve ikinci türevlerin hesaplanabilir olması (fonksiyonun kendisinde ve birinci türevinde süreksizliklerin olmaması) ve fonksiyonun ikinci dereceden bir polinomla iyi bir yaklaşıklıkla temsil edilebilmesi gerekmektedir. Birçok gerçek problemde söz konusu fonksiyon bu varsayımları yerine getiremez. Türeve dayalı dolaylı yöntemler ise parametre uzayının herhangi bir yerinden yola çıkarak birinci türevin azaldığı yönde ilerlemek yoluyla minimum noktasını bulmaya çalışırlar. Açık ki, çok sayıda lokal minimumlara sahip bir fonksiyon için bu şekilde bulunan sonuç, büyük ölçüde seçilen başlangıç noktasına bağlıdır ve bu noktanın civarındadır. Dolayısıyla türeve dayalı yöntemler minimum (ya da maksimum) noktasını diğer yöntemlere göre daha hassas olarak aramaktadırlar ancak doğru sonuç vermeleri yani global minimumu bulabilmeleri için fonksiyonun belirli koşulları yerine getirmesi ve aramanın global minimuma yakın bir yerden başlatılması gerekmektedir.

Fonksiyon değerinin hesaplanmasına dayalı yöntemler arasında sistematik arama yöntemleri, rastgele arama yöntemleri ve simpleks (politop) algoritması sayılabilir. Sistematik arama yönteminde parametre uzayında belirlenmiş sınırlı sayıda nokta belli bir düzene göre sırayla yoklanarak bunların içinden en uygunu bulunur. Gerçek problemlerde parametre (çözüm) uzayı o kadar geniştir ki, aranan parametrelerin kombinasyonlarının kabul edilebilecek en seyrek şekilde yoklanması bile genellikle kurulu bilgisayar gücünü aşan bir yük getirmektedir. Rastgele arama yöntemleri sistematik arama yöntemlerinden yalnızca yoklanacak olası çözüm noktalarının sistematik değil de rastgele seçilmesiyle ayrılır. Rastgele arama yönteminin etkinliği de sistematik aramadan daha iyi değildir. Simpleks yöntemi ise, lokal minimumlara takılma olasılığının nisbeten az olması nedeniyle, fonksiyon değerinin hesaplanmasına dayalı yöntemler arasında farklı bir yere sahiptir (Press ve ark. 1994). Projemiz kapsamında yaptığımız yöneme yönelik çalışmalarda ağırlıklı olarak kullanmış olmamız nedeniyle, bu yöntem aşağıda kısaca özetlenmiştir.

## Simpleks Yöntemi

Simpleks yönteminde  $n$  boyutlu parametre uzayındaki bir başlangıç noktasının civarında  $n+1$  tane nokta rastgele seçilerek simpleks ya da politop adı verilen bir yapı elde edilir. Bu noktaların herbirinde fonksiyonun değeri hesaplanarak içlerinde çözüm için en az uygun olanı belirlenir. Simpleksi bu noktadan uzaklaştırmak için belirlenmiş hareketler sırasıyla uygulanır ve simpleks yeni bir yapıya kavuşur. Yeni simpleksin köşelerinde fonksiyonun değeri yeniden belirlenir. Bu işlemler önceden belirlenmiş bir şart sağlanıncaya kadar tekrarlanır. Bu şart, fonksiyonun değerinin belli bir değerin altına inmesi veya simpleksi oluşturan noktalar arasındaki uzaklığın belli bir değerin altına inmesi olabilir. Örneğin üç parametrelili bir problemin çözümü için oluşturulmuş bir tetrahedronun en uygunuz noktadan uzaklaşmak için yapacağı hareketlerden ilki, en kötü noktanın, kendisi dışında kalan diğer noktaların oluşturduğu düzleme göre yaptığı olan yansıma (reflection) hareketidir. En kötü noktanın değeri bu hareketle gelineyen yeni noktada daha iyi hale geliyorsa yeni nokta eskisinin yerini alır ve yansımanın biraz daha ötelenme imkanı araştırılır. Fonksiyonun değerini daha da iyileştiriyorsa bu yayılma (expansion) hareketi yerine getirilir. En kötü nokta yansıma hareketiyle daha iyi hale getirilemiyorsa yansıma düzlemine mümkün olduğunca yaklaştırılır. Bu harekete büzülme (contraction) adı verilir. Büzülme, verteksin köşelerinden en uygun olanına doğru çok boyutlu olarak da yapılabilir. (multiple contraction) Amip benzeri bu hareketlerle simpleksin bir minimum noktasına yakınsaması beklenir. Ancak bu noktanın global minimum olması garanti edilemez. Yine de, simpleks yönteminin lokal minimumlara yakalanma olasılığı türeve dayalı yöntemlere göre daha azdır.

Yukarıda söz edilen yöntemlere göre daha yeni olması ve çok sayıda parametrenin kestirilmeye çalışıldığı durumlarda bile lokal minimumlara takılmadan global minimum civarına ulaşabildiği yönünde literatürde bilgiler bulunması (McNay ve ark. 1996) nedeniyle, aşağıda kısaca açıklanan "genetik algoritmalar" da, dipol lokalizasyonu kestirimindeki ters problemin çözümüne uygulanabilirliği bakımından sınıandı.

## Genetik Algoritmalar

Genetik algoritmalar, geleneksel optimizasyon yöntemlerine göre daha yeni bir yaklaşımdır. İlk kez John Holland ve arkadaşları tarafından, doğal sistemlerdeki adaptif süreçleri modellemek ve doğal sistemlerin önemli mekanizmalarına sahip yapay sistemler tasarlamak üzere ortaya atılmışlardır (Goldberg 1989). Daha sonra mühendislikten sosyal bilimlere kadar birçok alanda değişik problemlere uyarlanmış olmalarına karşın, EEG dipol analizindeki ters problem çözümü için bu yöntemi deneyen pek az çalışma yapılmıştır (McNay ve ark. 1996).

Bir genetik algoritmada optimizasyon sürecine bir değil, birçok çözüm önerisiyle başlanır. Bu çözüm önerileri toplumdaki bireyleri oluştururlar. Her bireyin, problemin çözümü için ne kadar uygun olduğunu gösteren bir uyum katsayısı (fitness coefficient) vardır. Bu, doğal bir ortamdaki bir bireyin o ortamda yaşamaya ne kadar elverişli olduğunun bir ölçütü gibi ele alınır. Populasyonu oluşturan bireyler arasından, daha yüksek uyum katsayısı olanlara daha fazla şans verecek şekilde rastgele seçilen bireyler arasındaki çiftleşmeler (breeding) yoluyla bir sonraki kuşağın bireyleri oluşturulur. Çiftleşmenin amacı, bireylerin özelliklerinin birbirlerine aktarılması yoluyla kısmen doğru olan çözüm önerilerinin giderek aynı bireyin üzerinde toplanmasını sağlamaktır. Her birey kendisinin genotipini oluşturan bir kromozoma sahiptir. Bu kromozom, bireyin fenotipini oluşturan parametrelerin kodlandığı bir veri alanıdır. Kromozomun deşifre edilmesiyle elde edilen parametreler fonksiyonda yerlerine konularak fonksiyonun o birey için alacağı değer (uyum katsayısı) hesaplanır. Bireyler düşük olasılıkla da olsa mutasyona maruz kalırlar. Mutasyon, kromozom üzerindeki bir noktanın çaprazlanma (crossover) sırasında değişikliğe uğraması şeklinde gerçekleşir ve bireyler arasındaki çeşitliliğin sürdürülmesini ve beklenmedik çözüm önerilerinin zaman zaman ortaya çıkmasını sağlar. Ancak yöntemin temel amacı tüm bireylerin giderek ortama en uygun fenotip etrafında birleşmesi olduğundan çok fazla mutasyona izin verilmesi halinde çeşitliliğin bir türlü azalmadığı ve populasyonun benzer özelliklere doğru yakınsamadığı görülür. Evrimin herhangi bir aşamasında, kazanılmış olan olumlu özelliklerin yitirilmemesi için toplumun en iyi birey ya da bireylerinin şansa yer bırakmaksızın bir sonraki populasyona geçmesi sağlanır (elitizm). Bu genetik operatörler sayesinde bireyler global minimuma doğru evrimleşir.

Genetik algoritmanın bir bilgisayar programı haline dönüştürülmesi diğer yöntemlere göre daha kolaydır. Herbir birey bir veri yapısına (data structure) karşılık gelir. Bu veri yapısının temelini ise kromozom oluşturur. Kromozom, 0 ve 1 lerden oluşan bir bit dizisidir ve *gen* adı verilen eşit uzunlukta parçalara bölünmüştür (**Şekil 8a**). Herbir gen parametrelerden bir tanesini kodlamaktadır. Bir genin uzunluğu genellikle 8, 12 ya da 16 bit olarak seçilmektedir. Kodlamanın nasıl yapıldığının önemi yoktur. İlk olarak tüm bireylerin kromozomları rastgele bir biçimde 0 ve 1 lerle doldurulur. Daha sonra her bireyin kromozomundaki genler deşifre edilerek o bireyin taşıdığı parametreler belirlenir. Bu parametreler kullanılarak o bireyin uyum katsayısı hesaplanır. Uyum katsayıları bir sonraki populasyonun bireylerini oluşturacak ebeveynlerin seçiminde kullanılacaktır. Bunun için tüm bireylerin uyum katsayılarının toplamından oluşan toplam uyum katsayısı hesaplanır. Toplam uyum katsayısı 360° ye karşılık gelecek şekilde her bireye kendi uyum katsayısının toplam uyum katsayısına oranı kadar bir açı ayrılarak bir şans tekerleği oluşturulur (**Şekil 8b**). Bu şans tekerleği rastgele bir şekilde çevrilir ve tekerlek durduğunda ibre hangi bireyi gösteriyorsa o birey bir sonraki kuşaktaki bir bireyin atalarından biri olmak üzere seçilmiş olur. Tekerleğin ikinci kez çevrilmesiyle diğer ebeveyn de seçilir. Böylece ortama daha uygun bireylere daha fazla üreme şansı tanınmasıyla bir doğal seleksiyona benzer bir mekanizmanın işlemesi sağlanır. Şans tekerleğinin rastgele çevrilmesinin algoritmik olarak karşılığı şudur: 0.0 dan toplam uyum katsayısına kadar olan aralıkta gerçel bir sayı rastgele olarak belirlenir. Birinci bireyden başlamak üzere bireylerin uyum katsayıları üstüste toplanır. Sıra hangi bireye geldiğinde bu toplam rastgele belirlenen sayıyı aşıyorsa o birey seçilmiş olur. Seçilen iki birey kendi aralarında gen alışverişine (crossover) giderler. **Şekil 8c** de şematize edilen bu çaprazlama işlemi için kromozomun uzunluğu boyunca bir nokta rastgele belirlenir. Her iki birey o noktaya kadar olan kromozomlarını korurlar. O noktadan sonraki kromozom parçalarını ise değiş tokuş ederler. Bazı uygulamalarda çok sayıda kırılma noktası belirlenmekte ve bireyler birden fazla sayıdaki kromozom segmentlerini değiş tokuş edebilmektedirler. Bireylerin mutlaka değiş tokuşa gitmeleri şart değildir. Çaprazlanma için önceden belirlenmiş bir olasılık vardır. Bu olasılık genellikle 0.8 den büyük seçilir. 0.0 ile 1.0 arasında rastgele bir sayı atılır. Atılan sayı çaprazlanma olasılığından küçükse çaprazlanma gerçekleştirilir. Bu olasılığın düşük tutulması, bireyleri, sahip oldukları özellikleri koruma eğilimine sokarak, mutasyon operatörüyle birlikte, populasyonun aynı genotip (dolayısıyla fenotip) civarına yakınsamasını geciktirir. Mutasyon, kromozomun herhangi bir bitinin 1 iken 0 ya da 0 iken 1 yapılması demektir. Bu da çaprazlanma gibi, önceden belirlenmiş bir olasılığa bağlı olarak

gerçekleştirilir. Mutasyon olasılığı çoğunlukla 0.000001 gibi oldukça düşük bir değerde tutulur. Çaprazlanma sonrasında her bireyin kromozomunun her biti tek tek elden geçirilir. Her bit için 0.0 ile 1.0 arasında rastgele bir gerçel sayı üretilir. Bu sayı belirlenen olasılık değerinden küçükse o bit 0 ise 1, 1 ise 0 yapılır. Çaprazlanma olasılığının düşük, mutasyon olasılığının da yüksek tutulması bu yöntemi bir rastgele arama yöntemi haline getirir. Bazı uygulamalarda bu durum özellikle tercih edilebilir. Genetik operatörlerin sonuncusu elitizmdir. Bir kuşaktaki en iyi bireyin diğer genetik işlemlerin hiçbirisine uğramadan bir sonraki kuşağa katılmasına elitizm adı verilir. Bazen en iyi ikinci ve üçüncü bireyler de bu şekilde bir sonraki kuşağa aktarılırlar. Populasyonun büyüklüğü ve bir genin uzunluğu ele alınan probleme göre değişmektedir. Genellikle kestirilmeye çalışılan parametre sayısı arttıkça, populasyonun büyüklüğü de artırılmalıdır. Her parametreye ait genin aynı uzunlukta olması gerekli değildir.

Genetik algoritmanın performansını etkileyen önemli faktörlerden biri de uyum katsayısının düzeltilmesidir (fitness scaling). Akla gelebilecek en basit düzeltme, en düşük uyum katsayısına sahip bireyin katsayısını tüm bireylerin katsayılarından çıkarmaktır. Bu işlem en azından en kötü bireyin bir sonraki kuşağa aktarılma şansını ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca, bu çıkartma işlemi bireyler arasındaki farkları daha belirgin hale getirerek uygun olanların şanslarını artırmaktadır. Basit bir çıkarma işlemi yerine doğrusal bir dönüşüm (linear transformation) uygulandığında uygun bireylerin şansları daha da artmaktadır. Doğrusal dönüşüm şu şekilde işlemektedir: İlk olarak tüm populasyonun en düşük, en yüksek ve ortalama uyum katsayıları hesaplanır. Doğrusal dönüşümün parametreleri, dönüşümden sonra ortalama uyum katsayısına sahip bireyin katsayısı aynı kalacak, en yüksek uyum katsayısına sahip bireyin katsayısı da ortalama uyum katsayısının belli bir katı olacak şekilde seçilir. Bu katsayı genellikle 1.2 - 2.0 arasında seçilir. Ancak en düşük uyum katsayısına sahip bireyin katsayısının bu dönüşümden sonra negatif çıkma olasılığı da vardır. Negatif bir uyum katsayısı, o bireye şans tekerleği üzerinde yer ayırırken anlamsız olacağı için bu durumda böyle bir doğrusal dönüşüm uygulanamaz. Bunun yerine en uygunsuz bireyin katsayısını sifıra götürecek, ortalama bireyin katsayısını ise değiştirmeyecek bir dönüşüm tercih edilir. Literatürde doğrusal olmayan dönüşümlere de rastlanmaktadır. Uyum katsayısı  $f$  ile gösterilirse  $f' = f^k$  şeklinde bir dönüşüm bireyler arasında iyilerin lehine, doğrusal olmayan bir farklılaşma yaratır. Burada  $k$ , 1.005 - 1.02 arasında bir değer alır. Uyumsuz bireylerin ortamdaki çok hızlı uzaklaştırılması, populasyondaki çeşitliliği hızla azaltacağı için erken yakınsama (premature convergence) adı verilen duruma yol açar. Bu, açıkça yanlış bir sonuca ulaşılması demektir.

Genetik algoritmanın çekirdeğini oluşturan populasyonun bir dipol problemini çözerken geçirdiği aşamalar **Şekil 9** da gösterilmiştir. Üstten (A) ve yandan (B) görünümüleri sunulan küresel bir kafa modeli içinde belirli bir lokalizasyona (kesikli çizgilerin kesişme noktası) yerleştirilen tek bir dipolün oluşturacağı potansiyelleri açıklamak üzere başlangıçta küre içinde rastgele dağılmış çözüm önerilerini temsil eden bireyler (küçük siyah noktalar) jenerasyon sayısı (ortadaki sayı) arttıkça aynı çözüm önerisi etrafında toplanmaktadır. Bu çözüm önerisinin doğru olduğu açıktır.

Daha gerçekçi bir dipol modeli kullanılarak ve değişik gürültü seviyelerinde genetik algoritma ile diğer yöntemlerin performanslarını karşılaştırmak üzere ayrı bir simülasyon gerçekleştirildi. Burada potansiyellere eklenen gürültü, EEG zemin aktivitesindeki dipolar olmayan değişikliklerin yanında, küre modelinin yaklaşıklığını ve teorik elektrot pozisyonlarının gerçek durumdan sapmalarını da ifade etmektedir. Sinyal gürültü oranı (SNR) olarak 2, 5, ve 10 denendi. Bu durumların herbiri gürültüsüz durumda elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı. Model olarak, iki hemisferin herbirinde birer çift olmak üzere simetrik yerleşimli dipoller kullanıldı. Sağ hemisferdeki dipollerin parametreleri  $x_1 = 0.7$ ,  $y_1 = 0.0$ ,  $z_1 = 0.0$ ,  $p_{x1} = 0.0$ ,  $p_{y1} = 0.0$ ,  $p_{z1} = 1.0$  ve  $x_2 = 0.7$ ,  $y_2 = 0.2$ ,  $z_2 = -0.2$ ,  $p_{x2} = 0.0$ ,  $p_{y2} = 1.0$ ,  $p_{z2} = 0.0$  olarak seçildi. Genetik algoritma, populasyon büyüklüğü 150 birey, çaprazlanma olasılığı 0.9 ve mutasyon olasılığı 0.001 olacak şekilde çalıştırıldı. İkinci yöntem olarak lokal minimumlara yakalanma olasılığı görece olarak daha az olan simpleks yöntemi denendi. Küresel bir ortamda herhangi bir yer ve yönelime sahip bir dipolün küre yüzeyinde yaratacağı potansiyelleri hesaplamakta kullanılan ileriye doğru formülasyonda dipollerin yön parametreleri olan  $p_x$ ,  $p_y$  ve  $p_z$ , doğrusal olarak yer aldığı için, bir potansiyel setini açıklamak üzere bir dipol yeri verildiğinde bu yere en uygun dipol yönelimi, bir matris "pseudeinverse" işlemiyle tek adımda bulunabildiği için pratikte bir dipolü temsil eden toplam 6 tane yer ( $x, y$  ve  $z$ ) ve yön ( $p_x$ ,  $p_y$ ,  $p_z$ ) parametreleri yerine yalnızca yer parametreleri yeterli olmaktadır. Dolayısıyla, bir dipol pratikte 3 parametre ( $x, y$  ve  $z$ ) ile temsil edilir. Pseudoinverse alma işlemi SVD (Singular Value Decomposition) algoritmasıyla gerçekleştirilmiştir. Simpleks yöntemi hem kendi başına hem de genetik algoritmanın (GA) bıraktığı



yerden başlayarak çalıştırıldı. Böylece, karşılaştırılacak 3 durum ortaya çıktı: **GA**, simpleks ve **GA+simpleks**. Bu durumların herbiri farklı başlangıç koşullarıyla 20 şer kez denendi.

Bu simülasyon deneyi ile, dipollerin yer ve yönelimleri bizim tarafımızdan belirlendiği için, sözü edilen üç yöntemin ters problem çözümünde ne derecede başarılı olduğunu, yani baştan bilinen dipol parametrelerini hangi doğrulukla ve ne sürede kestirebildiklerini, değişik başlangıç koşulları ile çalıştırdıklarında verdikleri sonuçların ne ölçüde kararlı olduğunu yukarıdaki modeller ve gürültü düzeyleri için test ettik. Bu testlerin sonuçlarına göre, gürültü olmaması halinde her üç yöntem de başarılı olmakla birlikte, dipol sayısı azaldıkça simpleks ile sonuçlar daha çabuk bulunabilmekteydi. Gürültü düzeyi arttıkça (SNR küçüldükçe), önce dört, sonra da iki dipol modeli için simpleks yöntemi gittikçe daha hatalı ve kararsız çalışmaktaydı; bununla birlikte, SNR=5 için, simpleks aynı doğruluk düzeyinde hesap süresi bakımından hala daha avantajlı idi.

Ters problemin çözümüne ilişkin olarak yukarıda açıklanan ve yine IX. Ulusal Biyofizik Kongresinde bir bildiri olarak sunulmuş olan (Yağcıoğlu ve Ungan 1997) bu teorik ön-çalışmaların sonuçları, çok düşük olmayan SNR durumlarında, bilateral simetrik yerleşimli bir çift dipolün kestirilmesi için tek başına simpleks yönteminin yeterli olduğunu ve sonuca ulaşmadaki hızı bakımından tercih edilebileceğini; daha fazla dipol içeren karmaşık modeller içinse, simpleks ile birlikte kullanılan genetik algoritmaların, gerek hesap süresi ve gerekse sonuçların tekrarlanabilirliği bakımından, tek başına simpleks ya da tek başına **GA** dan daha başarılı olduğunu göstermiştir.

### Skalp topografilerinin karşılaştırılması için istatistik analiz

Herhangi iki duyuşal uyarının işlendiği kortikal mekanizmaların arasındaki farkı ortaya çıkarmak için öncelikle bu iki uyarıyla kaydedilen yanıtlardan elde edilen topografik potansiyel dağılımlarının farklı olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. Bu amaca uygun veri, belli bir latansta, eldeki tüm elektrotlardan kaydedilmiş genlik değerleridir. Ancak bu çalışmada olduğu gibi, çok fazla sayıda elektrot kullanıldığında, birbirine yakın elektrotlardaki potansiyeller birbirlerinden kestirilebileceği, yani aralarında yüksek bir korelasyon olduğu için istatistiksel analize bütün elektrotları sokmak tip I (yanlış pozitif) hata olasılığını çok yükseltecektir. Birbirine bağımlı çok sayıda değişken arasındaki bağımlılığı ortadan kaldırmak ve değişken sayısını azaltmak üzere istatistikte faktör (principal components : temel bileşenler) analizi yöntemleri kullanılmaktadır (Kendall 1980; Tatsuoka 1971). Bu yöntemlerde eldeki değişkenlerden lineer kombinasyonla yeni değişkenler elde edilir. Lineer kombinasyonun katsayıları, yeni değişkenler (temel bileşenler) birbirlerinden bağımsız (birbirlerine ortogonal) olacak şekilde seçilir. Orjinal değişkenler arasındaki korelasyon ne kadar yüksekse, o kadar az sayıda temel bileşen varyansın yeterli bir kısmını açıklayabilmektedir. Pratikte, özdeğerleri (eigenvalue) 1.0 ın üzerinde olan temel bileşenler tutulur, diğerleri atılır. Özdeğerler, temel bileşenlerin varyansa katkılarının bir ölçütüdür. Uyarılmış potansiyel çalışmalarında temel bileşenler analizinin kullanımına rastlanmaktadır (John ve ark. 1973; van Hoek 1974; Schwartz ve ark. 1976; Vitrai ve ark. 1984). Bu çalışmada, iki farklı işitsel uyarıyla kaydedilen yanıtların topografik dağılımını karşılaştırmak için 10-20 sisteminin standart 20 elektrodu kullanılması yeterli görülmüştür; çünkü bu elektrot sayısı ile bile, temel bileşenler analizi ile elde edilen ortogonal değişken sayısı genellikle 4-5 civarında kalmıştır. Hiçbir durumda bu yeni değişkenlerin toplam varyansı açıklama oranının %70 den daha düşük olmadığı gözlenmiştir.

Aynı denekten iki değişik uyarı türü ile kaydedilen yanıtlar arasındaki (denek-içi) topografik farklılıklar, hesaplanan temel bileşenlerin faktör skorlarına çok değişkenli istatistik yöntemlerinden Hotelling T<sup>2</sup> testinin uygulanması yoluyla araştırılmıştır. Temel bileşenlerin bu çalışmanın ilgilendiği problem kapsamında fiziksel bir anlamı olmadığı için bunlar arasındaki tek değişkenli (univariate) farklar üzerinde durulmamıştır.

Değişik deneklerden oluşan bir grup üzerinden yapılan harita karşılaştırmaları içinse, iki haritanın birbirinden farklılığını kantitatif biçimde ifade etmek üzere, 0 ile 1 arasında değerler alabilen aşağıdaki gibi bir "global benzemezlik endeksi" (global dissimilarity; Lehmann 1987) tanımlandı:

$$gd = \sum_{i=1}^K (e_{1i} - e_{2i})^2$$

Burada,  $K$  elektrot sayısını,  $e_{1i}$  ve  $e_{2i}$  ise iki haritanın birbirine karşılık gelen  $i$  inci elektrotları için ortak referansa göre hesaplanmış potansiyellerin normalize değerlerini göstermektedir (normalizasyon, herbir harita için ortak referansa göre potansiyellerin kareler toplamının 1 olmasını sağlar). Aynı deneklerden farklı uyarılarla elde edilmiş UP lerin N1 dalgalarına ait dağılımlar arasındaki benzemezlik endeksleri hesaplandı. Bu endekslerin, yine aynı deneklerle ve aynı uyarılarla tekrarlanmış UP kayıtlarından elde edilen dağılımlar arasındaki benzemezlik endeksleri ile karşılaştırılması suretiyle, değişik uyarıların saçlı deri üzerinde değişik potansiyel dağılımlarına neden olup olmadıkları kantitatif olarak test edilmeye çalışıldı. Bu test için aşağıdaki yol izlendi:

Herbir denekten  $X$  ve  $Y$  gibi iki değişik uyarının herbiriyle elde edilen ikişer (iki tane  $X$ , 2 tane  $Y$ ) topografik dağılım değerlendirmeye alındı. Eş uyarıların tekrarı ile elde edilen dağılımlar arasındaki eş-benzemezlik endekslerinin ortalaması  $d_e = (d_{xx} + d_{yy})/2$  ile, farklı iki uyarana ait çapraz-benzerlik endekslerinin ortalaması  $d_c = (d_{xy} + d_{yx})/2$  yukarıdaki formüle göre hesaplandı. Sonra, çapraz- ve eş-benzemezlik endeksleri arasındaki fark ( $d_d = d_c - d_e$ ) bulundu. Deneklerin herbiri için bu işlemler tekrarlandı ve bütün denekler için hesaplanan endeks farklarına 'Wilcoxon signed rank' testi uygulanmak suretiyle,  $d_d = 0$  hipotezi test edildi.

### Kaynak dipollerin yer ve yönelimlerinin karşılaştırılması için istatistik analiz

Aynı denekten değişik uyarılarla kaydedilen iki yanıtın kaynak dipoleri arasındaki farklılığı incelerken, herbir dipol parametresinin (ki bunların sayısı, kullanılan simetrik yerleşimli ancak yönelimleri bağımsız iki dipolden oluşan model için 7 dir -üç yer ve 4 yönelim açısı olmak üzere-) ayrı ayrı değerlendirilmesi için Hotelling  $T^2$  testinin 'univariate' sonuçları kullanılmıştır. 7 parametrenin tümünü bir arada değerlendirebilmek için de, yukarıda anlatılan temel bileşenler analizi ile elde edilen faktör skorlarına Hotelling  $T^2$  testinin uygulanması uygun bulunmuştur. Temel bileşenler analizinin, 7 olan dipol parametresi sayısını genellikle 2-3 ortogonal değişkene indirdiği gözlenmiştir.

Bütün uyarı türlerinin bir arada değerlendirilmesi içinse, aşağıda kısaca anlatılan **diskriminant analizi** en uygun yöntem olarak seçildi.

### Diskriminant Analizi

Bir denekte  $n$  tane farklı fiziksel büyüklük ölçülmüşse, bu denek  $n$  boyutlu uzayda bir nokta ile gösterilebilir. Aynı özelliklere sahip deneklere ait noktalar bu uzayda bir dağılım (scatter) oluştururlar. Bu dağılımın merkezi (centroid) o grubu temsil eden nokta olarak alınır, farklı grupların merkezleri arasındaki farkları en iyi gösteren doğrultular değişik yöntemlerle araştırılabilir. Temel yaklaşım, grup ortalamaları arasında büyük farklar oluşturacak şekilde, orjinal değişkenlerden doğrusal birleşim (linear combination) yoluyla yeni değişkenler oluşturmaktır. Diskriminant analizi bu yaklaşımlardan bir tanesidir. (Tatsuoka 1971). Diskriminant analizinde ilk adım, grupların merkezleri arasındaki farklılığı gösterecek bir ölçüt tanımlamaktır. Bu amaçla, varyans analizinde de kullanılan ve

$$F = \frac{SS_b / (K - 1)}{SS_w / (N - K)} = \frac{SS_b}{SS_w} \frac{N - K}{K - 1}$$

şeklinde ifade edilen  $F$  oranı kullanılır. Burada  $SS_b$ , gruplar arası kareler toplamı,  $SS_w$  grup içi kareler toplamı,  $K$  grup sayısı,  $N$  toplam birey sayısıdır.  $N$  ve  $K$  verilen bir problem için sabit olduğundan,  $F$  oranı gruplar arası varyansın grup içi varyansa oranı olarak düşünülebilir.  $F$  oranı ne kadar büyükse grupların merkezleri arasındaki farklar o kadar büyüktür. Yeni değişkenlerin elde edilmesinde kullanılacak doğrusal birleşim öyle olmalıdır ki bunlar üzerinden hesaplanacak  $F$  oranı en büyük değeri alsın. Bu şartı sağlayan doğrusal birleşimler,

$$A = W^{-1}B$$

ile hesaplanan **A** matrisinin özvektörleridir (eigenvectors). Burada **W**, grup-içi SSCP (sum-of-squares-and-cross-products), **B** ise gruplararası SSCP matrisidir. (Tatsuoka,1971 p. 161) Bu özvektörler kullanılarak elde edilen yeni değişkenlere diskriminant fonksiyonları (DF) adı verilir. Analiz sonucunda orjinal değişkenlerin sayısı kadar DF bulunur. **A** matrisinin özdeğerleri (eigenvalues) ilişkili oldukları özvektörlerin tüm özvektörler içinde ne kadar ağırlığa sahip olduğunu gösterir. İlk DF, gruplar arasındaki farkların ortaya çıkarılmasına en fazla katkıda bulunur; diğerleri önem sırasına göre dizilirler. Diskriminant fonksiyonlarının kaç tanesinin grupların birbirinden ayrılmasına anlamlı olarak katkıda bulunduğu Wilks'  $\Lambda$  testiyle karar verilir. İlk iki DF kullanılarak denekler ve bunların ait oldukları gruplara ilişkin merkezler kartezyen bir düzlemde görsel hale getirilebilirler.

## 2.2. DENEYLER

### 2.2.1. MATERYAL VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, herhangi bir nörolojik ya da odyolojik rahatsızlığı olmayan ve bu tür rahatsızlıklar geçirmemiş bulunan, 16-55 yaşları arasındaki 13 gönüllü (9 erkek, 4 kadın) üzerinde yürütülmüştür.

#### Kullanılan İşitsel Uyarılar

Bir ses kaynağının lateral konumundaki değişikliklerin farkına varılmasını sağlayan nöral mekanizmalardan ITD ye dayalı olarak çalışmasını uyarmak için **Şekil 10** un alt tarafında, IID ye dayalı olarak çalışmasını uyarmak içinse aynı şeklin üst tarafında şematize edilen dikotik genlik modülasyonu paternleri kullanılmıştır. Ayrıca, bu özel stimulusların uyardığı yanıtları karşılaştırmak üzere, özellikleri aşağıda verilecek olan konvansiyonel işitsel stimuluslar da uygulanmıştır.

Uyarılar temel olarak, akustik karakteristikleri birbirine çok yakın iki dinamik kulaklığın (TDH-39) 1 milisaniye süreli elektriksel pulslarla uyarılmasıyla elde edilen klik trenlerinin çeşitli parametrelerinde ani değişiklikler yaratılarak elde edilmiştir. Kulaklıklar akustik olarak çevreden yalıtılmış olup, ürettikleri sesler, yolcu uçaklarında müzik dinlemek amacıyla kullanılan setler yardımıyla kulaklara verilmiştir. Sözü edilen elektriksel pulslar, aynı zamanda kayıtları da toplayan 80486 mikroişlemcili bir kişisel bilgisayara (PC) takılı bir giriş/çıkış kartının iki analog çıkış kanalından alınmışlardır. İsimlendirilmelerinde, kullanım yaygınlığı nedeniyle İngilizce karşılıkları ve bunların kısaltmaları tercih edilen bu uyarıların kısa tanımları aşağıda verilmiştir:

Uyarılmış potansiyeller yedi ayrı işitsel uyarı kullanılarak elde edildi. Aşağıda açıklanan nedenlerden dolayı bu uyarılardan beşi ardışık olarak tek bir kayıt seansında (Deney **A**), diğer ikisi de yine ardışık olarak ayrı bir kayıt seansında (Deney **B**) verildi.

**Deney A** (konvansiyonel işitsel uyarılar; **Şekil 11** e bakınız):

- a) Ses başlaması (**ON**; onset): 2 saniyelik bir sessizlik döneminin ardından akustik kliklerin ani olarak başlatılmasıyla elde edilir. Sesin şiddeti 60 dB (HL) dir. Klikler arasında 10 ms gibi çok kısa bir süre bulunduğundan, denekler bu sesi tek tek klikler şeklinde değil, belli bir tizliğe (pitch) sahip süregiden bir sesin aniden başlaması olarak algılamışlardır.
- b) Tizlik kayması (**PS**; pitch-shift): 2 saniye süreli **ON** uyarısının ardından, klik periyodunun 10 ms den 8 ms ye düşürülmesiyle sesin temel frekansının ani olarak artması sonucu elde edilen ve algısal olarak bir sesin tizliğinin değişmesine karşılık gelen uyarıdır.
- c) Seviye kayması (**LS**; level-shift): Tizlik değişikliğinden 2 saniye sonra verilen bu uyarıda sesin şiddeti ani olarak 10 dB artırılarak 60 dB den 70 dB e çıkarılmaktadır. İşitilen sesin diğer özellikleri aynı kalmaktadır.
- d) Sesin sonlanması (**OFF**; offset): Klik treninin, LS uyarısından 2 saniye sonra ani olarak kesilmesi şeklindeki uyarıdır.

- e) Kısa süren klik katarı (**PIP**): Offset uyarısını izleyen yaklaşık 2 saniyelik sessiz bir dönemden sonra sonra verilen ve 50 ms süren ardışık beş klik biçimindeki bu uyarı, dairesel olarak tekrarlanan konvansiyonel uyarı dizininin sonuncu elemanıdır.

**Deney B** (yönsel işitsel uyarılar; **Şekil 10 a** bakınız):

- f) **IID** ile yana kaydırma (**IIS**; interaural intensity-shift): Bu uyarı, dikotik olarak (iki kulağa verilen seslerin birbirine karışmasını önlemek üzere, bir kulaklık ile) iki kulağa verilmekte olan seslerin şiddet düzeyleri arasındaki dengenin 50 ms için sol ya da sağ kulak lehine bozulması suretiyle, kafa-içi ses imajının geçici olarak sol ya da sağ yana kaydırılması biçimindeydi. Bu uyarı, iki kulaktaki klik şiddetleri beraberce fakat 50 ya da 100 ms lik rastgele aralıklarla 60 ile 80 dB düzeyleri arasında değiştirilmekte iken, 2 saniyede bir, bir kulaktaki klik'lerin diğer kulaktakilere göre 50 ms daha erken 60 dB düzeyine düşürülmesi ile sağlandı. İki kulaktaki klik'ler arasında hiçbir zaman farkı yoktu (**ITD=0**). Tek kulak (monaural) mekanizmalarına ilişkin önemli bir uzun-latanslı kortikal yanıt uyarmaksızın, spesifik olarak iki kulağa dayalı (binaural) ses lateralizasyonu mekanizmalarına ait uzun-latanslı yanıtların kaydedilmesini sağlamak üzere tasarlanan (Ungan ve Özmen, 1996b) 50 ms süreli bu yönsel uyarı, sola doğru kaymalar (**IISL**) için **Şekil 10** un üst tarafında şematik olarak açıklanmaktadır.

- g) **ITD** ile yana kaydırma (**ITS**; interaural time-shift): Bu uyarıda da, iki kulağa dikotik olarak verilen ve şiddetleri beraberce fakat 50 ya da 100 ms lik rastgele aralıklarla 60 ile 80 dB düzeyleri arasında değiştirilen klik katarları kullanılmakla birlikte, iki kulaktaki seslerin şiddeti düzeyleri arasındaki denge hiçbir zaman bozulmamakta (daima **IID=0**); buna karşılık, 2 saniyede bir ve 50 ms süre ile, iki kulaktaki klik'ler arasında, bir kulaktaki klik'lerin diğerindekilere göre 1 ms erken verilmesi yoluyla bir **ITD** yaratılarak, kafa-içi ses imajının geçici olarak bir yana ya da diğerine kaydırılması sağlanmaktadır. Örneğin, sol kulak lehine 1 ms lik **ITD** yaratılmak suretiyle sol tarafa doğru bir kayma (**ITSL** uyarısı) elde etmek için, **Şekil 10** un alt tarafında şematik olarak açıklandığı gibi, 50 ms süreyle sol kulaktaki klik'ler 0.5 ms erkene kaydırılırken, sağ kulaktakiler 0.5 ms geç bırakılmaktadır.

Yukarıda sözü edilen önceki çalışmalarımızın bulgularına paralel olarak, **IID** ve **ITD** yoluyla lateral kaymaları elde etmek için kullanılan uyarıların (f ve g) kulaklardan yalnızca birisine verilmesi durumunda 2 saniyelik periyotlarla tekrarlayan herhangi bir özel işitsel olay algılanmadığı bütün deneklerce ifade edilmekteydi. Monaural koşullarda yapılan kontrol kayıtlarında da, bu psikofizik değerlendirmenin doğal sonucu olarak beklenebileceği gibi, kortikal sayılabilecek latanslarda önemli herhangi bir yanıt potansiyeli kaydedilmediği görüldü. Buna karşılık, binaural koşullarda dikotik olarak verilen aynı paternlerin yarattığı 50 ms süreli **IID** ve **ITD** ler, çok belirgin uzun latanslı yanıtlar uyardılar. Bu tür **IIS** ve **ITS** uyarılarına yanıt olarak oldukça büyük genlikli uzun-latanslı uyarılmış potansiyel ve magnetik alanların güvenilir biçimde kaydedilebildiğini gösteren çalışmalar literatürde de bulunmaktadır (Ungan ve ark. 1989; McEvoy ve ark. 1990; Sams ve ark. 1993; Ungan ve Özmen 1996a).

Bu çalışma, iki deneme serisi şeklinde yürütüldü. 9 denek üzerinde yürütülen ilk seride, yalnızca yönsel uyarılarla kaydedilen yanıtlar ele alındı ve bunların interhemisferik ya da bilateral asimetri yönünden incelenebilmesi için, sola ve sağa ses imajı kaymalarının alternant olarak verildiği bir uyarı paradigması kullanıldı.

10 denek üzerinde yürütülen ikinci deneme serisinde ise, değişik stimuluslarla uyarılan kortikal bölgelerin lokalizasyon farklılıklarını araştırmak istediğimiz için, zaten çok uzun olan deney sürelerini daha da uzatmamak bakımından, yönsel uyarılar yalnızca sol tarafa doğru kaymalar biçiminde, konvansiyonel uyarılar da yalnızca da sol kulağa (monaural olarak) verildi. Böylece, bu uyarılarla elde edilerek birbirleriyle karşılaştırılacak yanıtlara ait potansiyel haritalarının karmaşıklık düzeyi de gereksiz yere artırılmamış oldu.

Yukarıda açıklanan **ON**, **OFF** ve **PIP** uyarılarından önce ve/veya sonra sessizlik dönemlerine gerek olduğu için, beş türden oluşan konvansiyonel uyarılar ile, sesin kesintisiz uygulanmasını gerektiren diğer iki uyarı (**IIS** ve **ITS**) aynı oturumda verilemedi; Bununla birlikte, aynı deneğe ait konvansiyonel ve yönsel yanıtlar karşılaştırılırken ortaya çıkacak denek-içi varyansı azaltmak amacıyla, bu iki

oturum (Deney A ve B), bone çıkarılmaksızın birbiri ardından yapıldı; böylece, çok elektrotlu bonenin farklı zamanlarda farklı biçimde takılmasından kaynaklanabilecek yapay potansiyel dağılımı değişiklikleri engellenmiş oldu. Bütün uyarı türleri için uyarılar-arası süre (ISI) 2 saniye idi.

## Kayıt

Çok elektrotlu özel EEG bonesi (Electrocap, NeuroScan-128) deneğin kafasına yerleştirildi ve bonenin konnektörleri empedans test birimine bağlandı. Ucu künt bir enjektör ile her bir elektrodun içine iletken jel doldurulması sırasında, elektrot dirençlerinin durumu, geliştirdiğimiz yazılım kullanılmak suretiyle, bilgisayar monitorundan izlendi. Direnci 12 k $\Omega$  dan düşük, 12-14 k $\Omega$  arasında ve 14 k $\Omega$ dan büyük olan elektrotlar belirli bir renk kodlamasıyla ekrana yansıtıldı ve bütün elektrotların empedansları 12 k $\Omega$  un altına düşene kadar, jelleme işlemine devam edildi. Bundan sonra bonenin konnektörleri empedans test biriminden ayrıldı; denek akustik ve elektromagnetik bakımdan izole edilmiş ve 100 watt'lık bir akkor flamanlı ampulle aydınlatılmış 6x4x2.6 m boyutlarında bir kayıt odasındaki rahat bir koltuğa oturtulduktan sonra, bu konnektörler çok kanallı EEG amplifikatör setinin girişine bağlandı. Deneklerden, kayıt seansları boyunca fazla hareket etmemeleri, ani göz ve göz kapağı hareketlerini minimumda tutmaları istendi. Bununla birlikte, deneklere, hareketsiz kalan kas gruplarını rahatlatma, öksürme, yutkunma, kuvvetli göz kırpmaya gibi ihtiyaçlarını gidermek istedikleri anda, koltuğa monte edilmiş iki konumlu bir anahtar yardımıyla, stimulus kesilmeksizin kayda ara verebilecekleri ve tekrar devam edebilecekleri hatırlatıldı. Deneklerden, kendilerince seçilen bir kitabı okuyarak uyarı sinyallerine dikkat etmemeleri istendi. Bu istekten amaç, dikkat gibi psikolojik süreçlerle ilgili olan ve literatürde ERP olarak bilinen "olaya ilişkin potansiyeller" in kaydından kaçınmak suretiyle, bunların konumuzu oluşturan duyuşsal yanıt bileşenlerine karışmasını önlemektir. Deneylerin monoton ortamının yaratabileceği dalgalılığa bağlı EEG nin alfa bandındaki aktivite artışına engel olmak üzere, her bir deneye ait toplam kayıt süresinin yaklaşık yarısına ulaşıldığında ve deneyler arasında verilen beş ila on dakikalık molalarda deneylerin gidiş hakkında ya da güncel konularda denekle sohbet edilerek ve çay ya da kahve gibi içecekler sunarak ve sıcak havalarda laboratuvar ortamı klimayla serinletilerek deneklerin uyanıklık durumu korunmaya çalışıldı.

Yönel uyarılarla kaydedilen yanıtların interhemisferik asimetri ya da bilateral simetri yönünden ele alındığı ilk serideki denemelerde, her denekle en az iki kere olmak üzere, yalnızca deney B yapıldı ve uyarılar aşağıdaki sırayla verildi:

**IISL, IISR, ITSL, ITSR, IISL, IISR, ITSL, ITSR,...**

İncelediğimiz konvansiyonel ve yönel işitsel yanıtların, skalp topografileri ve kaynakları bakımından karşılaştırılması amacıyla yapılan ikinci seri denemelerde ise, her bir denek ile, birisi IID ve ITD uyarılarını (deney A), diğeri ise konvansiyonel uyarılarını (deney B) kapsamak üzere, önce iki kayıt seansı gerçekleştirildi; 5-10 dakikalık bir aradan sonra bu seanslar en az birer kez tekrarlandı. Deney A için beş (yalnızca sol kulağa olmak üzere, **ON, PS, LS, OFF, PIP**), Deney B için iki (**IISL, ITSL**) stimulus türü ile uyarılan potansiyeller, iki deneme serisinde aşağıdaki sıralar ile kaydedildi:

**Deney A:**

**ON(1), PS(1), LS(1), OFF(1), PIP(1), ON(2), PS(2), LS(2), OFF(2), PIP(2), ...**

**Deney B:**

**IISL(1), ITSL(1), IISL(2), ITSL(2), ...**

Bu ikinci deneme serisinde, her bir uyarılmış potansiyel türünün tek ve çift sıra numaralı olanları için ortalamalar ayrı ayrı yürütüldü ve bunların herbirisi için, bir seansta en az 64 tek UP kaydının ortalaması alındı. Böylece, uyarı türlerinin herbirisi için, bir kayıt seansı içinde birbiri ile eşzamanlı olarak gelişen iki potansiyel trasesi elde edilmiş oldu. Uzun latanslı (stimulus-sonrası 50 ms den daha geç) elektroensefalografik yanıtlar (UP), özel bone üzerindeki 123 elektrot ile Verteks (Cz) elektrodu arasından eşzamanlı olarak kaydedildi. Her bir trase için 4 ms lik örnekleme periyodlarıyla 256 nokta kaydedildi. Trasesinin uzunluğu, 200 ms si uyarı-öncesi ve 824 ms si ise uyarı-sonrasına ait olmak üzere toplam 1024 ms idi. Amplifikatörler, 0.3-70 Hz lik geçirme bandına sahipti. Kanallardan herhangi birindeki giriş voltajının 90  $\mu V_{pp}$  nin üstünde olduğu süpürümler (sweep), yazılımdaki "artifact rejection" özelliği sayesinde ortalamaya katılmadı. Yazılım içinde

yoklanan bir anahtar yardımıyla bu sınır, atılan/kaydedilen süpürüm oranıyla ilgili olarak, denemenin gidişine göre aşağı ya da yukarı çekilebiliyordu. Yine yazılım kontrollü anahtarlar yardımıyla, ya bütün kanallara ait yürüyen ortalamalar veya tek süpürümlerin 16 lık bloklar halinde taranması (Şekil 12 ye bakınız) ya da seçilmiş 8 kanal için aynı traselerin daha geniş bir genlik skalasında izlenmesi mümkündür. Herbir trase ile birlikte, o UP trasesini uyaran stimulusun adı ve o stimulus ile kaç tane tek UP kaydının ortalamaya katıldığı, ayrıca, o andaki ortalama ve tek UP traselerinin tepeden-tepeye maksimum genlikleri de ekranda izlenebiliyordu. Traselerin genlik skalasını değiştirme (zoom) olanağı da vardı. Herhangi bir anda sonlandırılabilen denemede değişik uyaran türlerinin herbiri için o ana kadar yapılmış ortalama UP kayıtları, mikrovolt'a çevrildikten sonra sistemin disk belleğine saklandı.

Standart deneylerde herbir denekten, ikisi konvansiyonel (deney A), ikisi ise yönsel işitsel (deney B) uyarılarla olmak üzere toplam dört deney yapıldı. Bunların sırası rastgele biçimde düzenlendi. Bu deneklerden üçü, gerek uzun süreli kayıtlara tahammül göstermeleri, gerekse sinyal/gürültü oranlarının yüksek olması nedeniyle seçildi. Bu deneklerden birisinden (PU), standart denemesinden ayrı iki günde olmak üzere, deney A yedi kez, deney B ise on kez tekrarlanarak uyarılmış potansiyel kayıtları alındı. Seçilen ikinci denekte (NO) ise, yine standart denemesinden ayrı bir günde Deney A ve B onar kez tekrarlandı. Üçüncü denek (RS) ile deney B aynı gün içinde on kez tekrarlandı.

## Kayıtların İşlenmesi

Uyarılmış potansiyel verileri, üst kesim frekansı 25 Hz ve durdurma bandındaki zayıflatma oranı 30dB olan dördüncü derece Chebychev tip II alçak geçiren sayısal filtreye filtrelendi. Her uyarılmış potansiyel trasesi, bu filtreden zamana göre önce ileriden geriye, daha sonra geriden ileriye geçirilerek tek yönlü filtrelemenin yolaçacağı faz kaymaları önlendi. Kayıtların işlenmesi ve çizdirilmesi aşamasında büyük ölçüde The MathWorks Inc. in MATLAB v5.2 paketi kullanıldı.

Bu değişik yanıt potansiyellerinin 100 ms ve 200 ms latanslı temel dalgalarından birincisine (N1) ait potansiyel değerinin saçlı deri üzerindeki topografik dağılımı öncelikle ele alındı. Ele alınan uyarılmış potansiyeldeki N1 zirve latansının belirlenmesi için, Hazırlık Çalışmaları bölümünde açıklanan 'global field power', pre- ve post-stimulus kayıtların her anı için (256 zaman noktası) hesaplandı ve zamana göre çizdirildi. Bu eğrinin 100 ms civarında zirveye ulaştığı post-stimulus zaman N1 latansı olarak not edildi.

Daha sonra, bu latans için 123 elektrottan verteks'e göre ölçülmüş olan potansiyellerin ortalaması herbir potansiyelden çıkarıldı ve böylece ortalama referansa dönüştürülen potansiyeller 124 değer (verteks dahil) olarak saklandı. 1 mm rezolüsyonla çizilecek haritanın tam elektrotlara rastlamayan yerlerindeki potansiyel değerleri, 'küresel spline' interpolasyonu ile hesaplandı ve, tasarlanmış olan renk kodu kullanılarak, soldan, arkadan, sağdan, üstten görünüm ya da planar projeksiyon olmak üzere istenen potansiyel haritası çizdirildi.

Saçlı derideki potansiyel dağılımından yararlanarak yapılan dipol analizi için, beyin, beyin-omurilik sıvısı, kafatası ve saçlı deri içiçe konsantrik dört küre olarak modellendi. Küre üzerinde belirli bir noktadaki potansiyelin hesabı (düz problemin çözümü) için Stok (1986) tarafından önerilen algoritma kullanıldı. Laplacian (SCD) haritaları ikiden fazla dipolün varlığını ima eden üç deneğin verileri göz önünde tutularak, başlangıçta, bilateral simetrik yerleşimli ancak bağımsız yönelimli 2 çift dipol modeli uygulandı. Bu model ile ters problemin çözümü için "Genetik Algoritmalar" olarak bilinen tekniklerden birisi ile global minimuma yaklaşıldıktan sonra, 'simplex' yöntemiyle minimumun daha doğru olarak bulunması şeklindeki yol uygulandı. GA'nın parametreleri olarak birey sayısı 150, çaprazlama olasılığı 0.9, mutasyon olasılığı 0.001, gen uzunluğu 12 bit olarak seçildi. Ardarda 20 jenerasyon boyunca popülasyonun en iyi ("fit") bireyinin "fitness" değerinde değişme olmazsa aramaya son verildi (diğer ayrıntılar için Hazırlık Çalışmaları bölümüne bakınız). Ancak, böylece hesaplanan yer ve yönelim parametreleriyle yapılan 4 dipollü simülasyon, SCD haritalardan bazılarının bir çiftten fazla dipollü ima eden görünümünü sağlamak bakımından başarılı olamadı (bakınız Şekil 13). Diğer deneklerin verileri üzerinde yapılan benzer incelemeler de, bir çift dipolden daha kompleks modellerin rezidüel hatayı bir miktar azaltabildiğini; fakat bunun, SCD haritaları için daha iyi bir simülasyon sağlayamadığını gösterdi. Perrin grubunun bir çalışmasında (Giard ve ark.

1994) önerilen "temporal-frontal" dipol arayış yöntemi de uygulandı; fakat SDC haritalarının iyileştirilmesi yönünde bir yararı olmadı. Ayrıca, söz konusu yöntem, ters problemin çözümü için global minimumun bulunmasından ziyade, lokal minimumlar arasından beklentiye uygun bir tanesinin sübjektif olarak seçilmesine dayanıyordu. O nedenle, bütün deneklerin verileri için bilateral simetrik yerleşimli ancak bağımsız yönelimli iki dipolden oluşan modelin yeterli olduğuna karar verildi.

Bu durumda, bir çift simetrik dipolden oluşan model için kısa zamanda ve çok tutarlı bir biçimde (yani başlangıç koşullarından bağımsız olarak) global minimumu bulduğu hazırlık çalışmaları sırasında belirlenmiş olan simpleks yöntemi tercih edildi. Veriye bağlı olarak bu tutarlılığın bozulabilmesi olasılığına karşı, herbir uyarılmış potansiyel topografik verisine, rastgele seçilen 100 başlangıç koşulu ile simpleks yöntemi uygulandı ve elde edilen çözümün global minimum olduğu test edildi.

Bu yöntemin uygulanmasıyla elde ettiğimiz sonuçlardan bir örnek **Şekil 14** de sunulmuştur. Görüldüğü gibi, gerçek skalp potansiyel haritası ile, ters problemin çözümüyle elde edilen dipol parametrelerinin öngördüğü potansiyel dağılımı arasında çok iyi bir benzerlik vardır (*rezidüel varyans* = 0.0234). Gerçek ve modellenmiş skalp akım yoğunluğu (SCD) haritaları (2. ve en alt sıralar) arasındaki benzerlik de oldukça iyi bir düzeydedir. Ters çözüm ile saptanan dipol kaynaklarının üç boyutlu koordinatları ve moment yönelimleri orta sırada görülmektedir.

## İstatistik

Yanıt bileşenlerinin latansları arasındaki farkların incelenmesinde, eşler için t-testi kullanıldı. İki değişik uyarının yanıtlarına ait haritaları bir denek grubunun verileri üzerinden karşılaştırmak için, önce bu iki uyarı ile aynı denekten elde edilen 4 haritanın (herbir uyarı için tek ve çift sıra numaralı olmak üzere 2 kayıt alındığını hatırlayınız) birbirlerinden farklılığını kantitatif biçimde ifade etmek üzere, ayrıntıları Hazırlık Çalışmalarında verilen "*global benzemezlik endeksi*" (*gd*) deneklerin herbiri için hesaplandı. Aynı deneklerden farklı ve eş uyaranlar için hesaplanmış benzemezlik endeksleri arasındaki farkın anlamlılığı, bütün uyaran çiftleri için 'Wilcoxon signed rank' testi ile ölçüldü.

Denekler PU ve RS den çok tekrarlı (7 ve/veya 10) olarak değişik uyarı türleri için elde edilen dipol parametreleri, önce Hotelling  $T^2$  testi ile tek değişkenli olarak karşılaştırıldı. Parametrelerden hiçbirisi için anlamlı fark bulunmaması durumunda aynı test çok değişkenli olarak tekrarlandı. Fakat, parametreler çok değişkenli analize sokulmadan önce faktör analizi ile boyut indirgeme yoluyla temel bileşenlerine ayrıldı. Hotelling  $T^2$  testi, bulunan az sayıdaki temel bileşen üzerinden yapıldı (Hazırlık Çalışmaları bölümüne bakınız).

Ayrıca, denek PU dan konvansiyonel uyarılarla (deney A) elde edilen yanıtlara ait saçlı deri potansiyel (SP) haritalarıyla bunlardan hesaplanan dipollerin tümü birarada diskriminant analiziyle incelendi. Bunun için söz konusu denekten deney A nın 7 kez tekrarlanmasıyla herbir konvansiyonel uyarı (ON, PS, LS, OFF ve PIP) için elde edilen 14 kaydın (denemenin her tekrarında her bir uyarı çeşidi için, tek sayılı uyarılar için ayrı, çift sayılı uyarılar için ayrı olmak üzere iki kayıt alındığını hatırlayınız) 10-20 elektrot sisteminin ilk yirmi elektrodundan N1 latansı için ölçülen potansiyeller kullanıldı. Böylece herbir grupta 14 "case" olmak üzere 5 gruptan toplam 70 case diskriminant analizine alınmış oldu. Herbir case 20 parametre (elektrot potansiyelleri) ile temsil edildiği için veri matrisi 70x20 boyutunda idi. Faktör analiziyle boyut indirgeme yoluyla parametre sayısı 20 den 4 e indirildi. Sonuç olarak her grupta, herbiri 4 parametre ile temsil edilen 14 case olmak üzere 5 grup arasındaki farklılıklar diskriminant analiziyle incelendi. Benzer şekilde, söz konusu haritalardan hesaplanan dipol parametreleri de diskriminant analizine sokuldu. Ancak, dipollerin aranmasında gerekli olan yüksek sinyal/gürültü oranını tutturabilmek amacıyla, iki kez tekrarlanan deney A dan herbir uyarı için elde edilen iki kaydın ortalaması alındı; o nedenle, dipol parametreleri değerlendirilirken her grupta 14 değil 7 case yer aldı. Ayrıca herhangi bir haritadan "*simetrik yerleşimli, serbest yönelimli bir çift dipol*" modeliyle hesaplanan dipol konfigürasyonu 9 parametreyle (üç tane yersel, 3 tane sağ hemisfer ve 3 tane de sol hemisfer için olmak üzere 6 yönsel parametre) temsil edildiği için bu kez veri matrisi 35x9 boyutunda idi. Faktör analizinin bu durumda 9 parametreyi 3 e indirdiği görüldü.

Veri analizinin değişik aşamalarında MATLAB v5.2, Borland C++ Builder v1.0 yazılım geliştirme araçları ve istatistik paketlerinden SPSS 5.0.1 ve BMDP nin 1988 sürümü kullanıldı.

## 2.2.2. BULGULAR

### Uyarılmış Potansiyeller (UP)

Yukarıda tanımlanan değişik işitsel uyarı türleriyle 123 elektrottan kaydedilen uzun latanslı yanıtların ortalama referansa göre hesaplanmış traselerinin saçlı deri üzerindeki topografisini gösteren şemalardan bir örnek set Şekil 3 te verilmiştir. IIS uyarısına yanıt olarak elde edilen bu traseler uyarının 128 kez tekrarlanmasıyla kaydedilen yanıtların ortalamasıdır. Yanıtların en belirgin dalgaları, uzun latanslı işitsel potansiyellerin bilinen genel hatlarına uygun olarak (Näätänen ve Picton 1987), uyarıdan yaklaşık 100 ms sonra ortaya çıkan bir verteks-negatif bileşen (N1) ile, 200 ms sonra ortaya çıkan bir verteks-pozitif bileşenden (P2) oluşmaktadır. Topografik dağılımdan, N1 ve P2 dalgalarının verteks civarında ve posterior bölgelerde birbirine ters işaretli olmak üzere en büyük genliklerle kaydedildiği ve potansiyellerin parietal ve temporal bölgeler civarında işaret değiştirdiği anlaşılmaktadır. Bu gözlem literatür ile paraleldir. Şeklin üst tarafında, Cz elektrodu için, yanıtların yaklaşık 100 ve 200 ms latans ile ortaya çıkan en önemli zirveleri N1 ve P2 ye ait

**Tablo 1.** Değişik işitsel uyarılar ile 10 denekten kaydedilmiş UP lerin N1 ve P2 zirve latansları ile genikleri için hesaplanan ortalama ve standart sapma değerleri.

Uyaran	Ortalama latans (s.s.) (ms)		Ortalama genlik (s.s.) ( $\mu$ V)	
	N1	P2	N1	P2
IIS	116 (11)	197 (20)	5.3 (1.9)	5.5 (1.7)
ITS	124 (10)	206 (11)	4.7(2.0)	5.7 (0.8)
ON	114 (13)	202 (26)	4.9 (1.5)	2.9 (1.6)
PS	146 (5)	224 (15)	4.5 (1.2)	3.5 (1.0)
LS	148 (8)	236 (18)	3.4 (1.6)	2.1 (1.3)
OFF	102 (7)	176 (13)	2.7 (1.9)	4.9 (1.0)
PIP	112 (14)	196 (30)	4.7 (2.2)	4.6 (1.8)

genlik değerlerinin nasıl ölçüldüğü görülmektedir. 4-25  $\mu$ V arasında tepeden-tepeye genliklere sahip olabilen bu UP lerin N1 ve P2 zirve latansları için 10 deneğin verilerinden hesaplanan ortalama ve standart sapma değerleri **Tablo 1** da sunulmuştur. Görüldüğü gibi, işitsel uyarıların bazıları için bu dalgalar arasında oldukça büyük latans farkları bulunmaktadır. Bu husus, N1 latansları üzerinde yapılan eşler için t-testi sonuçları ile de gösterilmiştir (**Tablo 2**).

**Tablo 2.** 10 denekten değişik işitsel uyarılar ile kaydedilen UP lerin N1 zirve latanslarını karşılaştırmak için yapılan eşlenmiş t-testi sonucunda elde edilen "p" değerleri. 0.05 ten küçük çıkan "p" değerleri (\*) ile işaretlenmiştir.

Uyaran	IIS	ITS	ON	PS	LS	OFF	PIP
IIS		0.006*	0.58	0.000*	0.000*	0.000*	0.427
ITS			0.062	0.000*	0.000*	0.000*	0.045*
ON				0.000*	0.000*	0.031*	0.545
PS					0.522	0.000*	0.000*
LS						0.000*	0.000*
OFF							0.078
PIP							



Tüm uyarı çeşitleri (IIS, ITS, ON, PS, LS, OFF ve PIP) için ortalama N1 latansı 102-148 ms arasında değişmektedir. Bu dalga için en düşük latans değeri OFF yanıtına, en büyük latans değeri ise LS yanıtına aittir. OFF yanıtından sonra en erken latanslara sahip olan ON ve PIP yanıtlarının latanslarının (sırasıyla, 116 ve 112 ms) birbirine çok yakın olduğu görülmektedir. En geç yanıtlar olan PS ve LS in latansları da (sırasıyla, 146 ve 148 ms) oldukça yakındır. IIS ve ITS latansları ise (sırasıyla, 116 ve 124 ms) bu iki grubun arasındadır. Dolayısıyla, N1 latansı açısından uyarılar küçükten büyüğe doğru kabaca 4 grupta toplanabilir: OFF; ON ve PIP; IIS ve ITS; PS ve LS. P2 dalgasının latansı ise değişik uyarılar için 176-236 ms arasındadır. N1 latansında olduğu gibi, en düşük değer OFF yanıtına, en büyük değer LS ye aittir. N1 den farklı olarak, ON ile ITS latanslarının birbirine çok yakın olduğu görülmektedir. Aynı tabloda sağ kulak elektrodundan ölçülmüş genlik değerlerine bakıldığında, tepeden-tepeye en büyük yanıtların IIS ve ITS için ortaya çıktığı dikkat çekmektedir. LS ve OFF genlikleri diğerlerine göre belirgin olarak küçüktür. ON, PS ve PIP yanıtları genlik açısından bu iki grubun arasında ayrı bir grup olarak yer almaktadır.

Hem bu uyarılmış potansiyellerin dalga şekillerini ve bileşenlerini daha ayrıntılı olarak görebilmek, hem de değişik uyaranlarla kaydedilen yanıt dalgalarının topografileri arasında bulunabilecek farklılıklar hakkında kabaca bir fikir edinmek üzere, Cz referansına göre sol ve sağ kulaklar (LE, RE) ile Fp1 ve O1 elektrotlarından alınmış traseler de ayrıca çizdirilmiştir. Bir örneği **Şekil 15** de verilen bu tür özet trase setlerinde bile, gerek N1, gerekse P2 dalga genlikleri bakımından, değişik stimuluslarla uyarılmış potansiyeller arasında lateralizasyon ya da dipol oryantasyonu farklarına işaret eden derivasyonlar-arası oransal farklılıklar gözlenebilmektedir. Bu tür farklar, 10 deneğin genel ortalaması olarak **Şekil 16** da sunulan yanıt traselerinde de ortaya çıkmaktadır. Örneğin N1 dalgası için Fp1/O1 genlik oranı, IIS, ITS, ON ve PIP yanıtlarında diğer yanıtlardakinden daha büyüktür. Ayrıca, LE den kaydedilen yanıtların, sol kulağa verilen uyarılar ya da ses imajının sola doğru kaymaları için genelde RE den kaydedilenlere göre daha küçük olduğu göze çarpmaktadır.

### Skalp Potansiyel Haritaları

Bu gibi farklılıkların, saçlı deri potansiyel dağılımı (surface potential, SP) haritalarına da yansımaları beklenmelidir. Bu haritalardan tipik bir set konvansiyonel uyarılar için **Şekil 17** de sunulmuştur. Görüldüğü gibi, yukarıda tanımlanan 7 tür uyaran ile aynı denekten kaydedilmiş N1 dalgaları için elde ettiğimiz bu haritalar arasında ilk bakışta bile belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Bu haritalar arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamda önemli olup olmadığının test edilmesi, bu projemizin en önemli amacını oluşturmaktadır. Çünkü, iki stimulusun uyardığı elektroensefalografik yanıtların saçlı deri üzerindeki potansiyel dağılımında önemli farklılıklar bulunması, o yanıtların kaynakları arasında anatomik lokalizasyon farklılıkları bulunduğunu ve, dolayısıyla da, o iki stimulusun en azından kısmen farklı kortikal mekanizmalar tarafından değerlendirildiğini gösteren kanıtlar olarak değerlendirilebilir. 10 deneğin konvansiyonel uyarılara yanıtlarının ortalamasından hesaplanan SP haritaları **Şekil 18** de verilmiştir.

**Şekil 19** da, denek PU dan konvansiyonel uyarılarla kaydedilen N1 yanıtlarından elde edilen saçlı deri akım yoğunluğu dağılımı (SCD) haritaları görülmektedir. Bunlara esas olan yüzey potansiyellerinden hesaplanan dipol moment vektörleri SCD haritalarının üzerinde sarıyla çizilmiştir. ON ve PIP uyarılarına ait olan harita ve dipoller arasındaki benzerlik dikkat çekicidir. Aralarındaki farklara rağmen, PS, LS ve OFF haritalarının oldukça benzer özellikler taşıdığı göze çarpmaktadır. Bu durum, kafanın arkadan görünüşünü veren ikinci sütunda daha belirgindir. OFF yanıtına ait haritanın ON unkinden oldukça farklı olması ve daha çok PS ve LS haritalarına benzemesi dikkat çekicidir. Paralel gözlemler, 10 deneğin ortalama SP haritalarından elde edilerek **Şekil 20** de verilen SCD haritaları için de yapılabilmektedir.

Denek PU dan IIS ve ITS uyarılarıyla kaydedilen N1 yanıtlarına ait SCD haritaları arasında da oldukça belirgin farklar bulunmaktadır (**Şekil 21**, üstten ilk iki sıra). Bu fark özellikle potansiyellerin pozitif olarak kaydedildiği kısımlarda göze çarpmaktadır. Sola doğru IIS lerin uyardığı dipollerden sağ taraftaki daha büyük genliğe sahip olukun, aynı yöne ITS yanıtları için sol hemisferdeki dipol daha güçlüdür. 10 deneğin ortalama verilerinden hesaplanarak aynı şeklin alt tarafında verilen SCD haritalarında da IIS yanıtına ait kontralateral dipol daha büyük momente sahipken, ITS yanıtında belirli bir hemisferik tercih gözlenmemektedir.

**Tablo 3.** Herbir denekten eş uyarıların tekrarı ile elde edilen N1 potansiyel dağılımlarının benzemezlik endeksleri ortalaması ( $d_d$ ) ile, farklı iki uyarana ait potansiyel dağılımlarının benzemezlik endeksleri ortalaması ( $d_d$ ) arasındaki farklara ( $d_d$ ) Wilcoxon testi uygulanmak suretiyle yapılan istatistik analizin  $p$ -değeri sonuçları.  $d_d = 0$  hipotezinin  $p < 0.05$  ve daha yüksek anlamlılık düzeylerinde reddedildiği karşılaştırmalar (\*) ile işaretlenmiştir.

Uyaran	ITS	ON	PS	LS	OFF	PIP
IIS	0.006*	0.002*	0.002*	0.002*	0.002*	0.002*
ITS		0.002*	0.002*	0.002*	0.002*	0.002*
ON			0.002*	0.002*	0.010*	0.004*
PS				0.375	0.020*	0.002*
LS					0.049*	0.002*
OFF						0.002*

**Şekil 22, Şekil 21** in P2 dalgası için çizilmiş versiyonudur. Haritaların polaritelerindeki ve dipol doğrultularındaki değişikliğe dikkat ediniz. Dipol yerleri, N1 dalgasıyla hesaplanırlara büyük ölçüde uymaktadır.

Potansiyel haritaları arasındaki farkların kantitatif olarak tesbiti için benzemezlik endeksleri üzerinden yapılan istatistik testin sonuçları **Tablo 3** de sunulmuştur. Bu sonuçlara göre, yönel UP lerdeki N1 dalgalarının topografik haritaları karşılaştırıldığında, IIS ve ITS ile uyarılanlar arasındaki fark  $p < 0.01$  düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Ayrıca, PS-LS karşılaştırması hariç, ikinci gruptaki bütün uyarın çiftleri için elde edilen N1 haritaları arasında da, çoğu  $p < 0.02$  düzeyinde anlamlı farklılıkların bulunduğu belirlenmiştir.

### **Dipol Analizi Sonuçları**

Dipol parametreleri üzerinden yapılan istatistik değerlendirmelerin sonuçları aşağıdaki tablolarda sunulmuştur. Verilen sonuçlar ya 7 deneğin verilerine ya da denekler PU veya RS den yapılan çok sayıda denemenin verilerine dayanmaktadır. Bu tablolarda yer alan tüm latans değerlerinin birimi ms, genliklerinki ise  $\mu V$  tur. Bulunan dipollere ait parametrelerin verildiği tablolarda, dipolün yerini gösterenlerin ( $x, y, z$ ) birimi cm, yönelimini gösterenlerin ( $\theta, \phi$ ) ise derecedir.

**Tablo 4.** N1 dalgalarının dipol parametreleri açısından tüm stimulus çiftleri arasında, Wilcoxon signed rank testiyle yapılan karşılaştırmalar (7 denek). Dipol yönelimini gösteren  $\theta$  ve  $\phi$  parametrelerine ait alt indisler ( $r$  ve  $l$ ),  $\theta$  parametrenin hangi hemisferdeki dipole ait olduğunu göstermektedir. Kullanılan dipol modelinde, sağ ve sol hemisferlerdeki dipollerin simetrik yerleşimli olduğu varsayıldığı için,  $x$ ,  $y$ , ve  $z$  parametreleri tabloda yalnızca sağ hemisferde yerleşik dipol için verilmiştir. Soldaki dipolün  $y$  ve  $z$  parametreleri sağdakinin aynı,  $x$  parametresi ise sağdakinin ters işaretlisidir. Verilen olasılıklar tek yönlü istatistiğe aittir. Anlamli fark saptanamayan testler için 'ns' (nonsignificant) kısaltması kullanılmıştır.

N1	$x$	$y$	$z$	$\theta_r$	$\phi_r$	$\theta_l$	$\phi_l$
IIS-ITS	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IIS-ON	ns	ns	ns	p<.05	ns	ns	ns
IIS-PS	ns	ns	ns	ns	p<.05	ns	p<.05
IIS-LS	ns	ns	ns	ns	ns	ns	p<.05
IIS-OFF	ns	ns	ns	ns	p<.05	ns	ns
IIS-PIP	ns	ns	ns	p<.05	ns	ns	ns
ITS-ON	ns	ns	ns	p<.05	ns	ns	ns
ITS-PS	ns	p<.05	ns	ns	p<.05	ns	p<.05
ITS-LS	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
ITS-OFF	ns	p<.05	p<.05	ns	p<.05	ns	ns
ITS-PIP	ns	ns	ns	ns	p<.05	ns	ns
ON-PS	ns	ns	p<.05	p<.025	ns	p<.025	p<.05
ON-LS	ns	ns	ns	p<.025	ns	ns	ns
ON-OFF	p<.025	p<.05	p<.01	ns	p<.05	p<.025	ns
ON-PIP	ns	ns	ns	ns	ns	ns	p<.05
PS-LS	ns	ns	p<.05	ns	p<.05	ns	p<.01
PS-OFF	p<.05	ns	ns	ns	p<.025	ns	p<.025
PS-PIP	ns	p<.05	p<.01	p<.05	ns	ns	p<.01
LS-OFF	ns	ns	p<.025	ns	p<.01	ns	ns
LS-PIP	ns	ns	p<.025	p<.025	ns	ns	ns
OFF-PIP	ns	ns	p<.025	ns	ns	ns	ns

N1 dalgalarının dipol parametreleri açısından tüm stimulus çiftleri arasında yapılan karşılaştırmalar ( $p$  değerleri) **Tablo 4** te sunulmuştur. IIS - ITS çifti hariç, tüm uyarı çiftleri arasında en az bir dipol parametresi bakımından anlamlı farklılık olduğu görülmektedir. En kuvvetli fark ON ve OFF yanıtlarıyla bulunan dipoller arasındadır. Bu dipollerin her üç yersel parametresi arasında da anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayrıca dört yönsel parametreden 2 si farklı bulunmuştur. En az farklılık ON-LS, ON-PIP ve OFF-PIP karşılaştırmalarında ortaya çıkmıştır. Bu çiftler için, yersel ve yönsel olarak toplam 6 parametreden yalnızca birisi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir.

Denek PU ile yapılan denemelerden elde edilen N1 ve P2 yanıtlarının topografik dağılımları ile, bunlardan hesaplanan dipol parametrelerinin, IIS-ITS ikilisi ve bunlar dışında kalan 5 uyarının tüm olası ikilileri arasındaki çok değişkenli istatistiksel analizlerin sonuçları **Tablo 5** te verilmiştir. Yönsel uyarılarla (IIS ve ITS) yapılan denemeler diğerlerinden farklı bir günde yapıldığı için, bonenin takılmasında farklılıklar olabileceği düşünülerek IIS ve ITS ile diğer uyarılar arasındaki karşılaştırmalar tabloya dahil edilmemiştir. Bu tablodaki harita karşılaştırmalarına ait sonuçlar, her uyarı için 10-20 sisteminin standart 20 elektrodundan kaydedilen genliklerden, faktör analizi ile boyut indirgeme yoluyla elde edilen temel bileşenlerin, çok değişkenli istatistiksel yöntemlerden Hotelling  $T^2$  yöntemiyle karşılaştırılmasıyla bulunmuştur. Dipol karşılaştırmalarının sonuçları da aynı şekilde 7 adet dipol parametresinden hesaplanan temel bileşenler üzerinden Hotelling  $T^2$  istatistiği ile bulunmuştur. Gerek harita, gerek dipol verilerine faktör analizi uygulandığında elde edilen temel bileşenlerin sayısı en az 2, en fazla 5 tir. Tabloda istatistiksel olarak anlamlı çıkmayan karşılaştırmalar 'ns' kısaltmasıyla gösterilmiştir. Tablodaki toplam 44 ayrı karşılaştırmadan yalnızca 4 tanesinde anlamlı farklılık bulunamamıştır. Anlamlı test sonuçlarından üç tanesi hariç diğerlerinin  $p$  değerleri 0.01 in altındadır. Bunların da çoğunluğu 0.001 den küçüktür. PS-LS karşılaştırmasında P2 için ne harita, ne de dipol verileri için anlamlı bir fark bulunmuştur. ON-PIP çifti için P2 dalgasına

ait dipol parametreleri arasındaki fark anlamsız çıkmıştır. Aynı ikili için N1 e ait dipol ve P2 ye ait harita karşılaştırmaları anlamlı fark göstermesine karşın  $p$  değerleri 0.05 düzeyine oldukça yakındır. Ayrıca PS-OFF ikilisi için dipol parametreleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

**Tablo 5.** Denek PU ile yapılan denemelerden elde edilen N1 ve P2 yanıtlarının topografik dağılımları ile, bunlardan hesaplanan dipol parametrelerinin, IIS-ITS ikilisi ve bunlar dışında kalan 5 uyarının tüm olası ikilileri arasındaki çok değişkenli istatistiksel analizlerin sonuçları ( $p$  değerleri). Topografik karşılaştırmalar, 10-20 sisteminin standart 20 elektrodundan kaydedilen genliklerden, faktör analizi ile boyut indirgeme yoluyla elde edilen temel bileşenlere çok değişkenli Hotelling  $T^2$  uygulanarak yapılmıştır. Dipol karşılaştırmalarının sonuçları da aynı şekilde 7 adet dipol parametresinden hesaplanan temel bileşenler üzerinden Hotelling  $T^2$  istatistiği ile bulunmuştur.

	N1		P2	
	harita	dipol	harita	dipol
IIS-ITS	0.000	0.000	0.000	0.000
ON-PS	0.000	0.001	0.000	0.000
ON-LS	0.000	0.000	0.000	0.000
ON-OFF	0.000	0.000	0.000	0.000
ON-PIP	0.000	0.039	0.029	ns
PS-LS	0.000	0.001	ns	ns
PS-OFF	0.003	ns	0.026	0.004
PS-PIP	0.000	0.000	0.000	0.000
LS-OFF	0.004	0.005	0.000	0.007
LS-PIP	0.000	0.000	0.000	0.000
OFF-PIP	0.000	0.000	0.000	0.000

Denek PU dan tüm uyarılar için kaydedilen N1 yanıtlarından hesaplanan dipol parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları **Tablo 6** da verilmiştir. Yersel parametrelerin ( $x$ ,  $y$  ve  $z$ ) birimi cm, yönsel parametrelerin ( $\theta_r$ ,  $\phi_r$ ,  $\theta_l$  ve  $\phi_l$ ) ise derecedir.  $\theta$ , metotla ilgili Hazırlık Çalışmaları bölümünde bahsedildiği gibi, dipolün moment vektörünün Cz den geçen düşey eksenin ( $z$ ) pozitif koluyla yaptığı açıdır (öne eğilim açısı).  $\phi$  ise, dipol moment vektörünün T3, T4, Fpz ve Oz den geçen  $xy$  düzlemindeki izdüşümünün,  $x$  ekseninin T4 yönündeki pozitif koluyla yaptığı açıdır (azimut açısı). Yer parametrelerinin standart sapmaları genellikle 0.5-1.0 cm arasında değişmektedir. Yön parametrelerinin standart sapmaları  $10^\circ$  civarında olsa da  $40^\circ$  ye kadar varan değerler de göze çarpmaktadır.  $x$  parametresi 3.40-5.47 cm arasında değerler almaktadır. En düşük  $x$ , PIP yanıtına, en büyüğü ITS e aittir.  $y$  ve  $z$  parametreleri nin çoğunluğu 0.5-1.5 cm aralığına düşmektedir.  $\theta$  ve  $\phi$  açılarının sağ ve sol hemisferlerde birbirine yakın değerler aldıkları gözlenmektedir.  $\theta$  açısı her iki hemisfer de dikkate alındığında  $108.1^\circ$  ile  $156.5^\circ$  arasında değişmektedir Aynı şekilde  $\phi$  açısı -  $112.6^\circ$  ile  $+2.4^\circ$  arasındadır.  $+2.4^\circ$  değeri PIP uyarısının soldaki dipolüne ait olup genel dağılımın oldukça dışına düşen aykırı bir değerdir.

**Tablo 6** da verilen dipol parametreleri üzerinden yapılan istatistiksel karşılaştırmalar **Tablo 7** ile **Tablo 8** de verilmiştir. **Tablo 7** de yersel, **Tablo 8** de yönsel parametreler karşılaştırılmıştır. Her iki tablodaki  $\Delta$  değerleri, o parametrenin, herhangi bir uyarı ikilisinin ilkinin değerinden ikincisinininki çıkartılarak bulunmuştur. Her  $\Delta$  kolununun yanında, ona ait istatistiksel değerlendirilmenin  $p$  değerlerini gösteren bir kolon yer almaktadır. **Tablo 7** deki d kolununun her satırı, o satırda yer alan  $\Delta x$ ,  $\Delta y$  ve  $\Delta z$  değerleri kullanılarak hesaplanan, iki uyarıya ait dipol yerleri arasındaki öklidyen uzaklıktır. Bu kolunun yanında yer alan  $p_d$  kolunu, d parametresinin anlamlılık düzeyini yansıtmaktadır ve  $\Delta x$ ,  $\Delta y$  ve  $\Delta z$  değerleri üzerinden, çok değişkenli istatistik yöntemlerinden Hotelling  $T^2$  ile hesaplanmıştır. Dolayısıyla bu istatistik, herhangi iki uyarı arasındaki  $x$ ,  $y$  ve  $z$

parametreleri açısından farklılıkları birlikte değerlendirerek, bunlar arasında anlamlı bir yer farkı olup olmadığını ortaya koymaktadır. Bu istatistiğe,  $x$ ,  $y$  veya  $z$  parametrelerinin hiçbirinin anlamlı farklılık vermediği durumlarda başvurulmuştur. Tablo 7 ya bu açıdan bakıldığında, N1 dalgasına ait dipolün yeri açısından yalnızca ON-PIP ve PS-LS karşılaştırmalarında anlamlı farklılık çıkmadığı görülmektedir. İki karşılaştırma dışında (IIS-ITS ve LS-PIP)  $y$  parametresi anlamlı farklılık göstermemektedir. Farklar daha çok  $x$  ve  $z$  doğrultularında ortaya çıkmaktadır. PS yanıtının N1 dalgasına ait dipol, ON unkinden daha inferiorda bulunmuştur ( $\Delta z=0.88$  cm;  $p=0.007$ ). İki uyarının N1 dipolleri arasında ön-arka doğrultuda ise anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Tablo 6. Denek PU nun N1 dipol parametreleri istatistiği.

N1	IIS		ITS		ON		PS		LS		OFF		PIP	
	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.
$x$	4,27	0,52	5,47	0,54	4,34	0,61	5,27	0,82	5,08	0,50	5,25	0,51	3,40	1,73
$y$	-0,96	0,50	-1,60	0,32	0,37	0,72	0,82	0,41	0,50	0,43	0,43	0,74	1,09	0,54
$z$	1,52	0,46	1,35	0,48	1,49	0,55	0,62	0,46	1,00	0,38	-0,19	0,68	1,46	0,46
$\theta_r$	125,8	7,7	120,1	10,1	127,2	6,1	118,5	5,2	108,1	7,2	114,9	5,3	131,9	13,1
$\phi_r$	-98,7	9,2	-112,6	16,2	-110,2	9,5	-87,0	4,4	-98,0	7,9	-77,0	8,1	-100,7	22,6
$\theta_l$	156,1	10,9	156,5	6,3	144,5	10,3	139,0	7,3	113,5	4,3	121,1	10,0	127,9	29,0
$\phi_l$	-77,4	40,8	-103,1	16,1	-52,9	32,8	-101,0	13,2	-98,7	13,4	-101,7	15,6	2,4	37,9

Tablo 7. Denek PU nun N1 dipollerinin yer parametreleri istatistiği. Dipoller,  $x$ ,  $y$ ,  $z$  koordinatları ve birbirlerinden uzaklıkları ( $d$ ) bakımından karşılaştırılmışlardır.

N1	$\Delta x$	$p_{\Delta x}$	$\Delta y$	$p_{\Delta y}$	$\Delta z$	$p_{\Delta z}$	$d$	$p_d$
IS-TS	-1.21	0.000	0.64	0.003	0.17	ns	1.38	
ON-PS	-0.93	0.032	-0.45	ns	0.88	0.007	1.35	
ON-LS	-0.75	0.027	-0.12	ns	0.49	ns	0.90	
ON-OFF	-0.91	0.011	-0.06	ns	1.69	0.000	1.92	
ON-PIP	0.93	ns	-0.72	ns	0.04	ns	1.18	ns
PS-LS	0.18	ns	0.32	ns	-0.38	ns	0.54	ns
PS-OFF	0.02	ns	0.39	ns	0.81	0.022	0.90	
PS-PIP	1.86	0.024	-0.27	ns	-0.84	0.005	2.06	
LS-OFF	-0.16	ns	0.07	ns	1.20	0.002	1.21	
LS-PIP	1.68	0.030	-0.60	0.041	-0.45	ns	1.84	
OFF-PIP	1.84	0.019	-0.66	ns	-1.65	0.000	2.56	

Tablo 8 de denek PU dan kaydedilen N1 dalgalarına ait dipolün sağ ve sol hemisferlerdeki yönelim açılarının stimuluslar arasındaki farkları ve bu farkların anlamlılık düzeyleri yer almaktadır. Tablo 7 ya benzer şekilde,  $\Delta$ , iki farklı uyarıyla elde edilen herhangi bir parametrenin uyarılar arasındaki farkını ve  $p_{\Delta}$  bu farkın anlamlılık düzeyini göstermektedir.  $a$ , iki uyarıya ait dipolün yönelimleri arasındaki açıdır ve  $\theta$  ve  $\phi$  açılarının bir fonksiyonu olduğu için yersel parametrelerden 'd' nin yönel karşılığı olarak düşünülebilir.  $a$  nın anlamlılık düzeyini veren  $p_a$  değeri, o hemisferdeki  $\theta$  ve  $\phi$  açıları kullanılarak Hotelling  $T^2$  ile hesaplanmıştır. Bu teste,  $\theta$  ve  $\phi$  açılarının ikisinin de anlamlı sonuç vermediği durumlarda, ortak etkilerinin belirsiz bir anlamlılığı ortaya çıkarabileceği düşüncesiyle başvurulmuştur.  $\theta$  açısının mutlak değeri gözönüne alındığında uyarılar arasında  $0.4^\circ$  den  $31.0^\circ$  ye varan farklar olduğu görülmektedir. En küçük fark IIS ie ITS arasında (solda), en büyük fark ise ON ile LS arasında (solda) dir.  $\phi$  açısı için bu aralık  $0.7^\circ$ - $104.1^\circ$  dir. En küçük fark PS ile OFF arasında (solda), en büyük fark OFF ile PIP arasında (solda) dir.  $100^\circ$  ye varan farklar,

PIP uyarısının bu beyin yarısındaki  $\phi$  açısının  $2.4^\circ$  gibi diğerlerinden oldukça küçük bir değer almasından kaynaklanmaktadır.  $\theta$  ve  $\phi$  açılarının sağda da, solda da, çoğu karşılaştırmada anlamlı sonuçlar verdiği görülmektedir. Sağ hemisferde yalnızca ON-PIP karşılaştırmasında, solda ise IIS-ITS ve LS-OFF karşılaştırmalarında ne  $\theta$  ne de  $\phi$  anlamlı sonuç vermiş, her üç durumda da  $p_{\Delta a}$  da anlamsız çıkmıştır.

**Tablo 8.** Denek PU nun N1 dipol yönelim parametrelerinin istatistiği. Dipol moment vektörlerine ait  $\theta$  ve  $\phi$  açıları ve bu vektörler arasındaki açılar ( $\Delta a$ ) karşılaştırılmıştır.

N1	sağ dipol						sol dipol					
	$\Delta\theta_r$	$p_{\Delta\theta r}$	$\Delta\phi_r$	$p_{\Delta\phi r}$	$\Delta a$	$p_{\Delta a}$	$\Delta\theta_l$	$p_{\Delta\theta l}$	$\Delta\phi_l$	$p_{\Delta\phi l}$	$\Delta a$	$p_{\Delta a}$
IIS-ITS	5.7	ns	13.9	0.031	12.9		-0.4	ns	25.6	ns	12.8	ns
ON-PS	8.8	0.011	-23.2	0.000	21.4		5.5	ns	48.1	0.004	28.7	
ON-LS	19.2	0.000	-12.2	0.020	22.1		31.0	0.000	45.8	0.005	46.3	
ON-OFF	12.4	0.001	-33.3	0.000	30.9		23.5	0.001	48.8	0.004	41.3	
ON-PIP	-4.7	ns	-9.6	ns	8.5	ns	16.6	ns	-55.3	0.013	41.4	
PS-LS	10.4	0.009	11.0	0.007	14.5		25.5	0.000	-2.4	ns	25.7	
PS-OFF	3.6	ns	-10.0	0.014	9.6		17.9	0.002	0.7	ns	17.8	
PS-PIP	-13.5	0.024	13.7	ns	20.5		11.0	ns	-103.5	0.000	69.5	
LS-OFF	-6.8	ns	-21.0	0.000	20.8		-7.5	ns	3.0	ns	8.3	ns
LS-PIP	-23.9	0.001	2.7	ns	26.5		-14.4	ns	-101.1	0.000	86.5	
OFF-PIP	-17.1	0.007	23.7	0.023	28.8		-6.9	ns	-104.1	0.000	82.5	

Konvansiyonel uyarıların gerek haritaları, gerekse dipolleri üzerinden yukarıdaki tablolarda sunulan ayrıntılı istatistiklerin bir tür özeti olması bakımından, deneklerden birinde (PU) çok kez tekrarlanan deney A'nın sonuçları üzerinden yapılan diskriminant analizinin sonuçları **Şekil 23** te çizdirilmiştir. (Diskriminant analizi hakkında bilgi için Hazırlık Çalışmaları bölümüne bakınız.) Bu şeklin üst kısmında topografik dağılımlar üzerinden yapılan diskriminant analizi sonuçları yer almaktadır. Her uyarı grubuna ait "case" ler farklı renklerde küçük yuvarlaklarla, grup merkezleri (centroid) daha büyük ve siyah çerçeveli olarak çizdirilmiştir. Yatay eksen birinci diskriminant fonksiyonunu (DF), dikey eksen ikinci DF'ni göstermektedir. Bu diskriminant fonksiyonlarının her ikisinin de grupların birbirlerinden ayrılmasına anlamlı düzeyde katkıda bulunduğu Wilks'  $\Lambda$  testiyle gösterilmiştir. ( $p < 0.05$ ) Gruplar arasındaki ayrılmanın yatay ekseninde (1. DF) daha fazla olduğuna dikkat ediniz. ON ve PIP gruplarının LS, PS ve OFF gruplarından belirgin olarak ayrıldığı dikkat çekmektedir. Şeklin alt kısmında dipol parametreleri üzerinden yapılan diskriminant analizinin sonuçları çizdirilmiştir. Potansiyel haritaları üzerinden çizdirilene benzer olarak ON ve PIP grupları diğerlerinden belirgin derecede ayrılmaktadır.

**Tablo 9, Tablo 6** ya benzer şekilde, denek PU dan kaydedilen, bu kez P2 dalgaları için, kullanılan uyarılara ait dipollerin yersel ve yönsel parametrelerinin ortalama ve standart sapmalarını sunmaktadır.  $x$ ,  $y$  ve  $z$  nin **Tablo 6** dakilere yakın değerler aldığına dikkat ediniz. Bu parametrelerin standart sapmaları da N1 için olduğu gibi yaklaşık olarak 0.5 cm civarındadır.  $\theta$  ve  $\phi$  açılarının değerleri, **Şekil 21** ve **22** deki dipol diagramlarının karşılaştırılmasından da anlaşılacağı gibi, P2 dalgalarına ait dipollerin moment vektörlerinin, N1 dalgalarınınkilere göre hemen hemen zıt yönü gösterdiğini ortaya koymaktadır. Zaten N1 ve P2 dalgalarının topografik dağılımları da bunu gerektirmektedir.

Tablo 9. Denek PU nun P2 dipol parametreleri istatistiği.

P2	IIS		ITS		ON		PS		LS		OFF		PIP	
	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.
x	5.47	0.53	4.36	0.42	4.53	0.33	5.77	0.57	5.88	0.71	6.25	0.37	4.50	0.43
y	-0.75	0.53	-0.60	0.38	0.17	0.28	0.86	0.32	0.49	0.82	0.19	0.42	-0.26	0.34
z	1.56	0.42	1.37	0.34	1.46	0.22	0.31	0.35	0.85	0.64	0.52	0.56	1.79	0.43
$\theta_r$	38.1	4.7	34.6	6.6	62.6	8.3	60.8	11.9	63.3	3.0	65.7	7.2	56.4	6.0
$\phi_r$	111.9	13.0	55.7	27.2	71.7	9.5	120.5	6.8	121.3	10.5	143.0	3.5	79.7	11.6
$\theta_l$	32.3	12.9	14.7	3.2	39.9	6.3	35.7	7.6	50.6	3.7	48.8	6.8	35.7	4.7
$\phi_l$	87.1	33.5	85.5	43.4	84.3	9.0	46.6	20.4	64.3	18.6	35.4	11.2	83.6	10.9

Tablo 10. Denek PU nun P2 dipollerinin yer parametreleri istatistiği. Dipoller, x, y, z koordinatları ve birbirlerinden uzaklıkları (d) bakımından karşılaştırılmışlardır.

P2	$\Delta x$	$p_{\Delta x}$	$\Delta y$	$p_{\Delta y}$	$\Delta z$	$p_{\Delta z}$	d	$p_d$
IIS-ITS	1.1	0.000	-0.2	ns	0.2	0.267	1.1	
ON-PS	-1.2	0.000	-0.7	0.001	1.1	0.000	1.8	
ON-LS	-1.3	0.001	-0.3	ns	0.6	0.037	1.5	
ON-OFF	-1.7	0.000	0.0		0.9	0.001	2.0	
ON-PIP	0.0	ns	0.4	0.022	-0.3	ns	0.6	ns
PS-LS	-0.1	ns	0.4	ns	-0.5	ns	0.7	ns
PS-OFF	-0.5	ns	0.7	0.006	-0.2	ns	0.8	
PS-PIP	1.3	0.001	1.1	0.000	-1.5	0.000	2.3	
LS-OFF	-0.4	ns	0.3	ns	0.3	ns	0.6	ns
LS-PIP	1.4	0.001	0.8	0.043	-0.9	0.007	1.8	
OF-PIP	1.7	0.000	0.5	0.046	-1.3	0.000	2.2	

Tablo 10, Tablo 7 deki değerlerin, N1 dalgası yerine P2 dalgası için hesaplanmış olanlarını içermektedir. Karşılaştırmalarının çoğunluğunun anlamlı sonuç verdiğine dikkat ediniz.  $p_d$  sütunundan, P2 için de, ON-PIP ve PS-LS uyarıları arasında anlamlı bir yer farkı olmadığı görülmektedir. Ayrıca d parametresi için LS-OFF karşılaştırması da anlamlı sonuç vermemiştir. ON ve PS uyarıları arasında, N1 için olduğu gibi, P2 dipolü için de z doğrultusunda anlamlı bir fark söz konusudur ( $\Delta z=1.1$  cm;  $p=0.000$ ). P2 için ayrıca, PS yanıtının dipolü daha anteriorda olmak üzere, y doğrultusunda da anlamlı bir fark bulunmuştur ( $\Delta y=-.7$  cm;  $p=0.001$ ).

**Tablo 11.** Denek PU nun N1 dipol yönelim parametrelerinin istatistiği. Dipol moment vektörlerine ait  $\theta$  ve  $\phi$  açıları ve bu vektörler arasındaki açılar ( $\Delta a$ ) karşılaştırılmıştır.

P2	sağ dipol						sol dipol					
	$\Delta\theta_r$	$p_{\Delta\theta_r}$	$\Delta\phi_r$	$p_{\Delta\phi_r}$	$\Delta a$	$p_{\Delta a}$	$\Delta\theta_l$	$p_{\Delta\theta_l}$	$\Delta\phi_l$	$p_{\Delta\phi_l}$	$\Delta a$	$p_{\Delta a}$
IIS-ITS	3.4	ns	56.2	0.000	29.6		17.6	0.001	1.6	ns	21.4	
ON-PS	1.8	ns	-48.8	0.000	42.7		4.2	ns	37.7	0.001	21.0	
ON-LS	-0.8	ns	-49.5	0.000	43.8		-10.7	0.002	20.0	0.025	16.9	
ON-OFF	-3.1	ns	-71.3	0.000	63.4		-8.9	0.026	48.9	0.000	33.9	
ON-PIP	6.2	ns	-7.9	ns	9.5	ns	4.2	ns	0.7	ns	4.3	ns
PS-LS	-2.6	ns	-0.7	ns	2.4	ns	-14.9	0.001	-17.7	ns	17.8	
PS-OFF	-4.9	ns	-22.5	0.000	20.7		-13.1	0.005	11.3	ns	16.7	
PS-PIP	4.4	ns	40.8	0.000	34.8		0.0	ns	-36.9	0.001	19.3	
LS-OFF	-2.4	ns	-21.8	0.000	19.8		1.8	ns	28.9	0.004	21.2	
LS-PIP	6.9	0.018	41.6	0.000	36.2		15.0	0.000	-19.3	0.036	19.2	
OFF-PIP	9.3	0.022	63.3	0.000	55.3		13.1	0.001	-48.2	0.000	33.8	

Tablo 11 de, Tablo 8 e benzer olarak, denek PU ile yapılan kayıtların sonuçlarından, bu kez P2 dalgası için, uyarılar arasındaki dipol yönelim farklılıklarına ilişkin istatistiksel testlerin sonuçları verilmiştir. Üçü dışında tüm karşılaştırmalar anlamlı sonuç vermiştir. ON-PIP karşılaştırmasına dikkat edildiğinde, N1 dalgasına benzer olarak, sağ hemisferde, iki uyarının dipollerinin yönelimleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. P2 için bu açıdan solda da fark bulunamamıştır. Ayrıca P2 için PS-LS karşılaştırması da sağ hemisferde anlamlı sonuç vermemiştir.

**Tablo 12.** Denek PU nun N1 ve P2 dipol parametreleri arasındaki farkların istatistiği.

N1-P2	IIS		ITS		ON		PS		LS		OFF		PIP	
	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.	ort.	ss.
$x$	-1.20	0.57	1.11	0.76	-0.19	0.69	-0.51	0.92	-0.79	0.81	-1.00	0.68	-1.10	1.98
$y$	-0.21	0.56	-1.00	0.30	0.20	0.72	-0.04	0.49	0.01	0.87	0.24	0.91	1.36	0.73
$z$	-0.04	0.61	-0.01	0.57	0.04	0.39	0.31	0.68	0.15	0.64	-0.71	0.79	-0.34	0.79
$\theta_r$	16.2	8.7	25.3	11.1	-9.8	9.7	0.8	11.4	8.6	6.1	-0.6	8.3	-8.4	13.8
$\phi_r$	-30.6	9.8	11.7	37.3	-2.0	10.5	-27.5	8.9	-39.3	15.6	-40.0	7.8	-0.4	31.1
$\theta_l$	-8.4	18.7	8.8	5.9	-4.4	10.1	5.3	11.3	15.9	6.8	10.1	7.3	16.4	29.6
$\phi_l$	15.5	48.2	-8.6	36.4	42.8	34.7	32.3	28.8	17.0	27.5	42.9	23.9	-106.9	158.1

Tablo 12 de, denek PU dan tüm uyarılar için kaydedilen N1 ve P2 yanıtlarından hesaplanan dipollerin parametreleri arasındaki farkların ortalama ve standart sapmaları yer almaktadır. Yersel parametrelere bakıldığında, 1.2 cm ye varan farklar göze çarpmaktadır. Bunların standart sapmaları çoğunlukla 1 cm nin altındadır. Yön parametreleri arasındaki farklar hesaplanmadan önce, N1 ve P2 nin polariteleri arasındaki tersliği hesaba katmak üzere, N1 dipol momentlerinin yönü, 180° döndürülmüştür. Bu durumda ortaya çıkan açı farklarının mutlak değeri 0.4° den 42.9° ye değişen değerler almaktadır. PIP uyarısının  $\phi$  parametresinde görülen -106.9° lik fark, yukarıda açıklandığı gibi, bu uyarıyla kaydedilen N1 dalgasına ait sola yerleşik dipolün azimut açısının 2.4° gibi aykırı bir değer almasından kaynaklanmaktadır.



Tablo 13. Denek PU nun N1 ve P2 dipolleri arasındaki yer farklarının istatistiği

N1-P2	$\Delta x$	$p_{\Delta x}$	$\Delta y$	$p_{\Delta y}$	$\Delta z$	$p_{\Delta z}$	$d$	$p_d$
IIS	-1.2	<b>0.000</b>	-0.2	ns	0.0	ns	1.2	
ITS	1.1	<b>0.001</b>	-1.0	<b>0.000</b>	0.0	ns	1.5	
ON	-0.2	ns	0.2	ns	0.0	ns	0.3	ns
PS	-0.5	ns	0.0	ns	0.3	ns	0.6	ns
LS	-0.8	<b>0.041</b>	0.0	ns	0.2	ns	0.8	ns
OFF	-1.0	<b>0.008</b>	0.2	ns	-0.7	ns	1.3	
PIP	-1.1	ns	1.4	<b>0.003</b>	-0.3	ns	1.8	

Tablo 13 te, Tablo 12 de verilen, N1 ve P2 dipollerinin yer parametreleri arasındaki farkların istatistik sonuçları yer almaktadır. ON, PS ve LS uyarıları için, N1 ve P2 dipollerinin yerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. IIS, ITS, OFF ve PIP uyarılarının N1 ve P2 dipolleri arasında 1.2 cm nin üzerinde anlamlı farklar mevcuttur.

Tablo 14. Denek PU nun N1-P2 dipolleri arasındaki yön farklarının istatistiği.

N1-P2	sağ dipol						sol dipol					
	$\Delta\theta_r$	$p_{\Delta\theta_r}$	$\Delta\phi_r$	$p_{\Delta\phi_r}$	$\Delta a$	$p_{\Delta a}$	$\Delta\theta_l$	$p_{\Delta\theta_l}$	$\Delta\phi_l$	$p_{\Delta\phi_l}$	$\Delta a$	$p_{\Delta a}$
IIS	16.2	<b>0.000</b>	-30.6	<b>0.000</b>	26.7		-8.4	ns.	15.5	ns.	10.7	
ITS	25.3	<b>0.000</b>	11.7	ns.	27.1		8.8	<b>0.001</b>	-8.6	ns.	13.4	
ON	-9.8	<b>0.037</b>	-2.0	ns.	10.0		-4.4	ns.	42.8	<b>0.017</b>	25.3	
PS	0.8	ns.	-27.5	<b>0.000</b>	24.0		5.3	ns.	32.3	<b>0.025</b>	18.3	
LS	8.6	<b>0.010</b>	-39.3	<b>0.001</b>	37.3		15.9	<b>0.001</b>	17.0	ns.	22.1	
OFF	-0.6	ns.	-40.0	<b>0.000</b>	36.2		10.1	<b>0.010</b>	42.9	<b>0.003</b>	35.1	
PIP	-8.4	ns.	-0.4	ns.	10.5	ns.	16.4	ns.	-106.9	ns.	63.6	ns.

Tablo 14 te, Tablo 12 deki, N1-P2 dipolleri arasındaki yönelim açısı farklılıklarının istatistik sonuçları görülmektedir. PIP uyarısı hariç diğer tüm uyarılar için N1 ve P2 dalgalarına ait açıların yönleri arasında hem sağ hemisferde, hem de sol hemisferde anlamlı farklılıklar mevcuttur.

Tablo 15. Denek RS in IIS ve ITS yanıtlarına ait N1 ve P2 dipol farklarının istatistiği.

	N1						P2						
	IIS		ITS		IIS-ITS		IIS		ITS		IIS-ITS		
	ort.	ss.	ort.	ss.	$\Delta$	$p_{\Delta}$	ort.	ss.	ort.	ss.	$\Delta$	$p_{\Delta}$	
x	4.77	0.24	4.85	0.33	-0.08	ns	x	5.38	0.62	4.59	0.33	0.79	<b>0.002</b>
y	-0.71	0.19	-0.76	0.38	0.05	ns	y	-0.88	0.38	-0.60	0.37	-0.29	ns
z	-0.22	0.24	-0.62	0.18	0.40	<b>0.001</b>	z	0.33	0.23	-0.19	0.24	0.52	<b>0.000</b>
$\theta_r$	142.61	4.90	148.10	4.35	-5.48	<b>0.018</b>	$\theta_r$	42.40	6.11	34.36	3.08	8.04	<b>0.002</b>
$\phi_r$	-86.90	7.09	-85.37	8.31	-1.52	ns	$\phi_r$	110.18	9.22	106.85	9.68	3.33	ns
$\theta_l$	139.11	3.00	139.74	5.30	-0.64	ns	$\theta_l$	43.74	11.24	31.95	8.39	11.80	<b>0.016</b>
$\phi_l$	-90.25	10.81	-86.15	8.35	-4.10	ns	$\phi_l$	87.08	12.97	77.78	13.00	9.30	ns

Denek RS ile, IIS ve ITS uyarıları kullanılarak yapılan 10 denemeden elde edilen yanıtların N1 dalgalarına ait topografik dağılımlar ve bunlardan hesaplanan dipol parametreleri, denek PU nunki gibi, çok değişkenli istatistiksel yöntemlerden Hotelling  $T^2$  testi ile karşılaştırılmış ve IIS ve ITS uyarıları arasında harita ve dipol açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. (anlamlılık düzeyleri harita için  $p=0.000$  ve dipol için  $p=0.021$ ) P2 dalgasına ait dipoller için aynı karşılaştırmaların anlamlılık düzeyleri sırasıyla  $p=0.003$  ve  $p=0.000$  dir. Bu farklılıkların dipol parametrelerine yansımaları Tablo

15 de görülmektedir. N1 dalgalarına ait dipollerin sağ hemisferdeki doğrultuları ( $\theta$  ve  $\phi$  açılarının birlikte değerlendirilmesi ) anlamlı derecede fark ortaya koymaktadır. Sol hemisferde ise anlamlı bir fark bulunamamıştır. P2 için ise hem sağda, hemde solda istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. (sırasıyla  $p=0.003$  ve  $p=0.016$ )

**Tablo 16.** Ses imajının sola ve sağa doğru kaydırılmasına iki hemisferde uyarılan yanıtlar arasında bulunabilecek interhemisferik ya da bilateral asimetri gibi ilişkileri saptamak ve bu ilişkilerin IIS ve ITS uyarıları için farklı olup olmadığını belirlemek için 9 deneğin sol ve sağ dipol moment büyüklükleri üzerinden yapılan 'Wilcoxon signed rank' testinin sonuçları.

9 denek	sağ hemisfer x sol hemisfer (interhemisferik asimetri)	ipsilateral x kontralateral (bilateral asimetri)
IIS	$p=0.414$	$p=0.000^*$
ITS	$p=0.054$	$p=0.111$

**Tablo 17.** Tablo 16 da görülen interhemisferik ve bilateral asimetri ilişkileri için tek denekten yapılan 10 kaydın bilateral dipol büyüklükleri üzerinden Wilcoxon testi sonuçları.

denek: NO	sağ hemisfer x sol hemisfer (interhemisferik asimetri)	ipsilateral x kontralateral (bilateral asimetri)
IIS	$p=0.161$	$p=0.000^*$
ITS	$p=0.021^*$	$p=0.135$

IIS ve ITS kaymalarının iki yana doğru alternant olarak verildiği 9 deneklik ilk serideki denemelerin sonuçları, kaydedilen yanıtların interhemisferik ya da bilateral asimetri göstermesi açısından değerlendirildi. Önce, IISL, IISR, ITSL ve ITSR yanıtlarının SCD haritaları ve bilateral dipol parametreleri hesaplandı ve, her bir uyarı durumu için, iki hemisferden hangisine ait dipol momenti daha büyükse o moment 1 olacak şekilde normalizasyon uygulandı. Interhemisferik asimetri aranırken, uyarının yönüne bakılmaksızın aynı hemisfere ait dipol momentleri bir araya konmak suretiyle, iki hemisfer için bulunan ortalamalar Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Bilateral asimetri aranırken ise dipoller, uyarı yönüne göre ipsilateral ve kontralateral hemisfere ait olmalarına bakılarak gruplandırıldı ve bu iki grup için bulunan ortalamalar aynı test ile karşılaştırıldı. **Tablo 16** da sunulan 9 deneklik grup sonuçları, IIS yanıtlarının bilateral asimetriye sahip olduğunu (kontralateral dipol lehine) kesin biçimde ortaya koymaktadır. ITS yanıtlarında ise, güçlü bir interhemisferik asimetri (sol hemisfer lehine) gözlenmekle birlikte, bu husus  $p<0.05$  anlamlılık düzeyinin hemen altında kalmıştır. Interhemisferik ve bilateral asimetri ilişkileri için Denekler-arası varyanstan kaynaklanabilecek hatanın elimine edilmesi amacıyla bu deneklerden birisi üzerinde yapılan 10 kaydın **Tablo 17** de görülen Wilcoxon testi sonuçları ise, ITS yanıtlarındaki hemisferik lateralizasyonu açıkça göstermektedir. Bu asimetriteler, aynı deneğin **Şekil 24** te sunulan SCD haritalarına da belirgin biçimde yansımaktadır.

Değişik işitsel uyarılarla elde edilen yanıtlara ait dipoller arasındaki farklılıklara yönelik bulguların XVI. Ulusal Klinik Nörofizyoloji Kongresinde sunulmuştur (Yağcıoğlu ve ark. 1999, Urgan ve ark. 1999)

### 2.2.3. TARTIŞMA

Bu çalışma, büyük ölçüde, kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve doğruluğuna bağlı olduğundan, yalnızca bulguların tartışılmasıyla yetinilmeyip, ondan önce bir metodoloji tartışması sunulmuştur.

#### Metoda İlişkin Tartışma

Virtanen ve ark. (1998) tarafından yapılan yeni bir çalışmaya göre, MEG kayıtlarıyla, uyarının verildiği kulağa göre kontrilateral hemisferde bulunan N1m dipolünün  $x$ ,  $y$  ve  $z$  koordinatlarının standart sapmaları 2 mm, ipsilateraldeki ve EEG kayıtlarıyla bulunan her iki hemisferdeki N1 dipollerininkiler ise bunun iki katı civarındadır. Buna dayanılarak, MEG ve EEG kayıtlarının, işitme kortesinin aktivitesinin araştırılmasında benzer amaçlarla kullanılabilmesi; MEG in bazı deney koşullarında daha üstün olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada da kullanılan tüm uyarılar gözönüne alındığında, gerek N1, gerek P2 ye ait dipollerin  $x$ ,  $y$  ve  $z$  parametrelerinin standart sapmaları 0.5 cm civarında bulunmuştur (bakınız **Tablo 6** ve **9**). Kullanılan modelde her iki hemisferde simetrik yerleşimli iki dipol varsayıldığı için iki taraftaki dipollerin  $x$ ,  $y$  ve  $z$  parametrelerinin standart sapmalarını karşılaştırma olanağı bulunmamaktadır.

Leahy ve ark. (1998) tarafından gerçekçi bir kafatası fantomu kullanılarak yapılan bir çalışmada MEG ve EEG kayıtları lokalizasyon doğruluğu açısından karşılaştırılmış ve denenen 32 yapay dipol üzerinden yapılan istatistiklerde MEG in hatasının 3 mm, EEG nin ise 7-8 mm olduğu saptanmıştır. Bu sayıların mutlak doğruluğunun bir ölçütü olduğu gözden kaçırılmamalıdır. Bu proje kapsamında, tüm uyarılar için aynı kafa ve dipol modeli kullanılmak suretiyle, yanıtlara ilişkin dipol kaynaklarının relatif pozisyonlarıyla ilgili bilgi edinilmek istenmiş; bulunan dipol yerleri bazı anatomik yapıların yerleriyle ilişkilendirilmeye çalışılmamıştır. Bütün uyarılar için elde edilen sonuçların olası hata kaynaklarından aynı şekilde etkilendiği ve dipoller arasındaki yer ve yön ilişkilerinin fazla değişmemiş olduğu varsayılmıştır. Leahy ve ark. (1998) in çalışmasında ayrıca, küresel ve gerçekçi kafa modelleri, doğrulukları açısından karşılaştırılmışlar ve gerçekçi kafa modelinin (BEM : Boundary Element Method) küresel modele göre ancak çok az bir üstünlüğü olduğu, gerektirdiği bilgisayar gücü ve zamanının fazlalığı dikkate alındığında küresel modele tercih edilmesine gerek olmadığı sonucuna varmışlardır. Başka çalışmalarda da (Cuffin 1985, 1990, 1993) gerçek ve model kafa şekilleri arasındaki uyumsuzlukların, kafatası ve saçlı deri kalınlığının geometrisinin ve fissürlerin yerinin yolaçtığı lokalizasyon hatalarının 1.0 cm den az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kullanılan küresel kafa modelinin, değişik işitsel uyarılara karşı ortaya çıkan yanıtların farklı dipollerden kaynaklandığının gösterilmesi açısından yeterli olduğu görülmektedir. Görüntüleme tekniklerinden elde edilecek gerçekçi kafa modelleriyle bu dipoller arasındaki farkların daha incelikli olarak araştırılması, çalışmanın bir uzantısı olarak ele alınabilir.

Bu çalışmada dipol yer ve yönelimleri, uyarılmış potansiyellerin belli (N1 ve P2 nin en büyük gfp değerine ulaştığı) latanslardaki genlik değerlerinin skalp dağılımı kullanılarak bulunmuştur. Bu yaklaşımın alternatifi, tek bir latanstaki değil, belli bir latans bölgesindeki genlik değerlerini kullanmaktır. Böyle bir yaklaşım, kullanılan datanın serbestlik derecesini artırarak, aynı elektrot sayısı için daha fazla dipolün veya aynı sayıda dipolün daha az elektrotla kestirilmesine olanak sağlar. STSM (Spatio-temporal Source Modelling) olarak adlandırılan bu yöntemin Scherg (1990) tarafından geliştirilen bir versiyonu, işitsel uyarılmış potansiyel çalışmalarında kaynak kestirimi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yöntem, dipol kaynağının zamansal aktivitesi, dipollerin sayısı ve tahmini yerleri gibi subjektif varsayımlarla yola çıktığı için verdiği sonuçlar üzerinde şüpheler mevcuttur. Miltner ve ark. (1994) tarafından yapılan bir çalışmada 10 uzmana, 10 adet yapay dipolün aktivitelerinin süperpozisyonundan elde edilen veriler sunularak, BESA (brain electric source analysis) yöntemiyle, mümkün olan en az dipol sayısı ile bu verileri açıklamaları istenmiştir. Sonuçta, BESA yönteminin tam sonuçlar vermeyebileceği; yöntemin doğruluğunun potansiyellere katkıda bulunan dipollerin sayısı, bunların birbirlerine göre konumları, yönelimleri ve bunların gerçek data üzerinde zamansal örtüşmelerine bağlı olduğu bildirilmiştir. Bunlar önceden bilinmeyeceği için BESA nın sonuçlarının dikkatle yorumlanması önerilmiştir. Aynı çalışmada, BESA nın lokalizasyon hatalarının 2-3 cm ye kadar çıkabileceği vurgulanmaktadır. Bu çalışmadaki dipoller, N1 ve P2 dalgalarının yalnızca zirve latanslarından hesaplanmış olmasına rağmen, bulguların literatürle uyum içinde olması, latansların belirlenmesinde kullanılan 'gfp' ölçütünün objektif bir kriter, ve yöntemin amaç açısından yeterli olduğunun bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

## Bulgulara İlişkin Tartışma

### "ONSET" ve "PIP" YANITLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

N1 dalgası, duysal reseptörlere gelen enerji seviyesinde göreceli olarak ani bir değişiklik sonucu uyarılmaktadır. Çok yavaş başlangıçlı uyarılar bu cevabı oluşturmazlar (Clynes,1969). Süregiden uyarılar N1 potansiyelini yalnızca başlangıçlarında ortaya çıkarırlar ve stimulus süresinin uzatılmasıyla N1 genliğinde bir artış gözlenmesine rağmen bu sürenin 50 ms nin üzerine çıkarılması ek bir genlik artışına yol açmaz (Onishi ve Davis, 1968; Kodera ve ark., 1979). Onset yanıtı için iki olası açıklama akla gelmektedir. Bunlardan birine göre, onset yanıtı özellikle 'onset' e yanıt veren serebral mekanizmalarla ortaya çıkarılmaktadır. Diğerine göre nöronal yanıtlar ancak uyarının başlangıcında, yeterli bir alan potansiyeli üretecek senkronizasyon seviyesine ulaşmakta, uyarının devamı sırasında ise desenkronize nöronların ortaya çıkardığı negatif ve pozitif potansiyeller birbirini götürmektedir (Näätänen ve Picton, 1987). Kortikal nöronların çoğu bir uyarının devam etmesine değil, başlangıcına yanıt vermektedir (Goldstein ve ark., 1968).

Şekil 17-20 den, ON ve PIP yanıtlarının N1 dalgalarının SP ve SCD haritalarının çok benzer ve dipol yer ve yönelimlerinin de birbirine çok yakın olduğu görülmektedir. **Tablo 5** ten, aynı uyarılara ait harita ve dipoller çok değişkenli olarak karşılaştırıldığında, P2 nin dipol parametrelerindeki farkın anlamsız olduğu görülmektedir. N1 in dipol parametreleri ve P2 nin harita açısından farkının anlamlılık düzeyi 0.05 in biraz altındadır. **Tablo 7** den, bu uyarıların N1 dipollerinin yersel parametrelerinin hiçbirinin anlamlılık göstermediği anlaşılmaktadır. İki uyarıyı N1 dalgası açısından birbirinden ayıran tek parametre, sol hemisferdeki  $\phi$  açısıdır. **Şekil 19** ve **20** de gözle de görülen bu farkın haritalar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farka yolaçtığı anlaşılmaktadır. P2 dalgası için ON ve PIP arasındaki fark daha da yüzeysel hale gelmektedir.

Literatürle uyumlu bu bulgular, N1 in, duysal girişlerdeki ani değişikliklere endeksli ve kalıcı durumu (stable state) dikkate almayan serebral mekanizmaların bir ürünü olduğu yolundaki görüşleri (Näätänen ve Picton 1987) desteklemektedir. Ayrıca ON ve PIP yanıtları arasında kullanılan yöntemle belirgin bir fark bulunamaması, yöntemin anlamlı bir fark saptadığı durumlarda sonuca duyulan güveni artırmaktadır.

### "ONSET" ve "OFFSET" YANITLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Verteks yanıtının bir uyarının başlangıcıyla olduğu gibi bitişiyile de ortaya çıkartılabileceği uyarılmış potansiyel çalışmalarının daha ilk dönemlerinde ortaya konulmuştur. (Davis 1939; Davis ve Zerlin 1966). Offset yanıtı, onset yanıtına göre daha küçük genlikli olarak kaydedilmektedir. Bunda, uyarının devamı süresince ortaya çıkan negatif "sustained potential" in uyarının kesilmesiyle birlikte 'baseline' a geri dönmesinin etkili olabileceği düşünülmektedir (Hillyard ve Picton, 1978; Keidel 1971; Picton ve ark., 1978a,b). İşitme sisteminde offset yanıtının latansı onset yanıtına göre 10-20 ms daha kısadır (Onishi ve Davis 1968). Picton et. al. (1978a) in orta hat elektrotlarında çok benzer dağılımlar gösterdiklerini ortaya koymasına rağmen onset ve offset yanıtlarının bileşenlerinin aynı olup olmadığı şimdye değin yeterince açığa kavuşmamıştır. Schweitzer (1977) tarafından yapılan bir çalışmada kısa süreli saf sese ait uyarılmış potansiyelin, uyarının başlangıcına ve bitişine verilen yanıtların toplamı olduğu ve ON ve OFF yanıtlarının bağımsız fizyolojik mekanizmalarla oluşturulduğu sonucu çıkarılmıştır. Hillyard ve Picton (1978) değişik uzunluklarda toneburst uyarılarıyla yaptıkları deneylerle, işitsel uyarılmış yanıtların on ve off bileşenlerinin birbirinden bağımsız fizyolojik mekanizmalar tarafından ortaya çıkarılmadığını göstermişlerdir. Bu deneylerde özellikle 5 sn den daha uzun toneburst yanıtlarında, toneburst ün başlangıcına verilen yanıtın, daha kısa süreli toneburst uyarılarının onset yanıtlarına kıyasla küçüldüğü, offset yanıtının ise büyüdüğü açıkça görülmektedir.

Hari ve ark. (1987) tarafından "noise burst" uyarılarıyla kaydedilen nöromanyetik onset ve offset yanıtlarının latanslarının yaklaşık olarak aynı olduğu; her ikisinin kaynaklarının da Sylvian fissür yakınlarında çıktığı; offset yanıtının kaynağının tutarlı olarak offset yanıtından daha anteriorda bulunmasına rağmen 7 deneğin 5 tanesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamadığı bildirilmiştir. Ayrıca, iki uyarıya ait N100m yanıtlarının ISI (inter-stimulus interval: uyarılar arası süre) e bağlılığının benzer olduğu söylenerek bütün bunlardan, onset ve offset yanıtlarının, birbirini kuvvetle etkileyen, yakından ilişkili sistemlerden kaynaklandıkları sonucuna varılmıştır. Diğer

tarafından, aynı yayında, onset ve offset yanıtlarının fonksiyonel olarak farklılıklar gösterdiğini bildiren yayınlar olduğu da yer almaktadır.

Bu çalışmada, ON yanıtına ait N1 dalgasının latansının ortalaması 114, OFF yanıtınıninki 102 ms olarak bulunmuştur (bakınız **Tablo 1**). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p<0.05$ ). **Şekil 19** ve **20** den, bu uyarıların N1 dalgalarının SCD haritalarının arasındaki fark bariz olarak görülmektedir. OFF yanıtının frontal negatifitesi belirgin olarak daha anteriordadır. Bu durum aynı şekillerdeki, dipol yer ve yönelimlerinin gösteriminden de ortaya çıkmaktadır. Kafanın yandan görünüşünde OFF yanıtına ait dipolün öne eğilim açısının daha fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca OFF yanıtına ait dipol, ON yanıtınıninkine göre daha lateralde ve inferiordadır. Bu iki uyarının N1 ve P2 dalgalarının topografik dağılımı ve dipol parametreleri üzerinden yapılan çok değişkenli istatistikler her iki açıdan da anlamlı fark olduğunu ortaya koymuştur (**Tablo 5**). N1 dalgasının dipol parametrelerine bakıldığında (**Tablo 7** ve **8**) iki uyarının dipol yerleri arasında 1.92 cm lik anlamlı bir uzaklık olduğu görülür. Bu, tablodaki en büyük uzaklık değerlerinden biridir. İki uyarının x doğrultusunda birbirlerinden, ON yanıtının kaynağı daha mediale olmak üzere, 0.91 cm ayrılıkları görülmektedir. Daha büyük bir farklılık, ON yanıtının kaynağı daha superior da olmak üzere, z doğrultusunda ortaya çıkmaktadır (1.69 cm). y doğrultusunda ise anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. N1 dipolünün yönelimi de hem sağda hem de solda anlamlı derece de farklıdır.

### TIZLIK ve SES ŞİDDETİ KAYMALARINA YANITLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş bölümünde belirtildiği gibi, N1 dalgasının süregiden bir işitsel uyarının tonal frekansında ya da şiddetindeki bir değişiklikte ortaya çıkarılabileceği uzun süreden beri bilinmektedir (Clynes, 1969; Spoor ve ark., 1969). MEG çalışmalarına göre (Arlinger 1982; Mäkelä ve ark. 1987) bu yanıtların kaynağı supratemporal işitme korteksidir. Ancak sürekli bir sesteki bir değişikliğin yalnızca (supratemporal) bir N1 bileşeninden mi oluştuğu yoksa buna ek olarak bir MMN (mismatch negativity; Näätänen ve ark. 1978) bileşeninin mi bulunduğu konusu yeterince açıklık kazanmamıştır. Tekrarlayan bir uyarıda nadir olarak meydana gelen değişikliklerle ortaya çıkan MMN, muhtemelen duyuşal girişlerle (sensory input) tekrarlayan bir işitsel uyarının fiziksel özelliklerinin hafızadaki izleri arasındaki otomatik bir karşılaştırma sonucu bulunan bir farkı temsil etmektedir (Näätänen, 1992). Birçok çalışmada elektriksel MMN nin MEG eşdeğerinin (MMNm) varlığı gösterilmiştir (Hari ve ark. 1984). Lavikainen ve ark. (1995) tarafından yapılan bir MEG çalışmasında sürekli bir saf sesin frekansındaki değişikliklerle uyarılan yanıtların, uyarıdan sonraki 80-150 ms aralığındaki iki ayrı zirvesinden hesaplanan iki ayrı dipolden birinin diğerinden daha önde ve aşağıda olduğu bulunmuş ve bu durum, MMN dipollerinin N1 dipollerine göre daha anteriorda ve daha inferiorda yereldiğini gösteren MEG çalışmaları (Csépe ve ark. 1992) dikkate alınarak, bu zirvelerden erken olanının supratemporal N1m e, geç olanının ise MMN yanıtına karşılık gelebileceği ortaya atılmıştır. Bu çalışmada da PS yanıtının N1 dalgasına ait dipol, ON unkinden daha inferiorda bulunmuştur ( $\Delta z = 0.88$  cm;  $p=0.007$ , bakınız **Tablo 7**, **Şekil 19,20**). İki uyarının N1 dipolleri arasında ön-arka doğrultuda ise, PS dipolü biraz daha anteriorda olsa da, anlamlı bir fark saptanamamıştır. P2 dipolü için de z doğrultusunda benzer bir fark söz konusudur ( $\Delta z = 1.1$  cm;  $p=0.000$ , bakınız **Tablo 10**). P2 için, PS yanıtının dipolü daha anteriorda olmak üzere, y doğrultusunda da anlamlı bir fark bulunmuştur ( $\Delta y = -0.7$  cm;  $p = 0.001$ , aynı tabloya bakınız).

### KULAKLAR-ARASI ŞİDDET VE ZAMAN KAYMASI (IIS ve ITS) YANITLARI ile 'ONSET' (ON) ve 'PIP' YANITLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

**Tablo 4** ten, gerek IIS, gerekse ITS in N1 dipolüyle PIP inki arasında anlamlı yer farkı olmadığı görülmektedir. Aynı şekilde IIS-ON ve ITS-ON karşılaştırmalarında da anlamlı yer farkı saptanamamıştır. Sams ve ark. (1993) tarafından yapılan bir çalışmada: 1.1 saniyede bir verilen 600 ms süreli binaural klik dizisinin ilk 300 ms lik kısmında sol kulağa uyarı sağa göre 0.7 ms daha erken geldiğinden ses imajı sol kulağa lateralize durumdadır. 300. ms de kulaklarası zaman farkı (ITS) değiştirilir ve sesin lateralizasyonu kulaklar arasındaki 5 değişik noktadan birine kayar. Ses başlangıcından yaklaşık 110 ms sonra bir N100m, ITS değişikliğinden yaklaşık 135 ms sonra, N130m<sup>c</sup> olarak adlandırdıkları bir yanıt ortaya çıkmaktadır. Bu yanıtların kaynaklarının yerleri supratemporal işitme korteksine uymaktadır. Bu sonuç, deneklerden birinde MEG sonuçları ile MR görüntülerinin birleştirilmesi yoluyla desteklenmiştir. Ne N100m ile N130m<sup>c</sup> nin, ne de çeşitli

lateralizasyon değişiklikleriyle kaydedilen N130m<sup>c</sup> nin kaynakları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir yer farkı saptanamamıştır. Bununla birlikte, ITS e ait N130m kaynağının onset'e ait N100m inkinden daha posterior'da olduğu yolundaki gözlemleri, bizim bulgularımızla uyumludur (bakınız **Şekil 25**). ITS arttıkça N130m<sup>c</sup> genliğinin büyümesine dayanarak, bu yazarlar, N130m<sup>c</sup> nin N100m nin analoğu olduğunu; fakat uyarının başlangıç kısmının neden olduğu 'postmasking' nedeniyle ona göre daha uzun bir latansla kaydedildiği yorumunu yapmaktadırlar. Loveless ve ark. (1994) ın çalışmasında 'intensity shift' yanıtı, onset yanıtından da, monaural offset yanıtından da büyük olmasına rağmen kaynaklarının arasında yer farkı bulunamamıştır. Ancak yazarların, kullandıkları "binaural shift" uyarılarının gerçek bir yönsel uyarı olduğu konusunda ciddi şüpheleri bulunmaktadır. Binaural shift yanıtındaki (monaural onset yanıtına göre) büyüme diğer kulaktaki sesin etkisine, latansındaki gecikme ise maskeleye etkisine bağlanmaktadır. Her iki çalışmada da, dipollerinin yönleri arasındaki farkların kantitatif değerlendirmeye alınmadığı anlaşılmaktadır; N100m ve N130m<sup>c</sup> dipol yönlerinin benzerliği sözel olarak ifade edilmiştir. Sunulan çalışmada ise, IIS-PIP, IIS-ON, ITS-PIP ve ITS-ON karşılaştırmalarında anlamlı yön farklılıkları gözlenmiştir (**Tablo 4**). Verkindt ve ark. (1995) a göre dipollerin yönleri, yerlerine göre kişiden kişiye daha az değişmektedir. Bu durum Heschl girusunun kıvrımlı yapısıyla açıklanmaktadır.

### KULAKLAR-ARASI ŞİDDET VE ZAMAN KAYMASI (IIS ve ITS) YANITLARININ BİRBİRLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI'

**Şekil 21** den, IIS ve ITS uyarılarla kaydedilen N1 yanıtlarının SCD haritalarının oldukça farklı olduğu görülmektedir. Bu fark özellikle potansiyellerin pozitif olarak kaydedildiği kısımlarda göze çarpmaktadır. ITS yanıtlarının pozitivitesinin ağırlık merkezi IIS e göre belirgin derecede sol tarafa lateralizedir. Bu haritalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (**Tablo 3** ve **5**). **Tablo 7** de bu iki uyarıyla kaydedilen N1 yanıtlarının dipolleri arasında x doğrultusunda 1.2 cm lik anlamlı bir fark olduğu görülmektedir. Ayrıca y doğrultusundaki fark ta anlamlıdır. Tüm dipol parametreleri birlikte değerlendirildiğinde de iki uyarının hem N1, hem de P2 dipollerinin farklı olduğu olduğu görülmektedir (**Tablo 5**). Benzer farklar denek RS ile yapılan denemelerde de ortaya çıkmaktadır (**Tablo 15**).

**Tablo 16** ve **17** de sunulan sonuçlar, ses imajının IID ile kaydırılması durumunda yanıtların kontralateral dominans biçiminde bilateral asimetri göstermesine (kontralateral taraftaki dipolün daha büyük momente sahip olmasına) karşın, kaydırma ITD ile yapıldığında bunun söz konusu olmadığını, bu durumda sol taraf lehine bir hemisferik dominans bulunduğunu (sol hemisferdeki dipolün daha büyük momente sahip olduğunu) ortaya koymuştur. Aynı husus, IID ve ITD yoluyla yapılan iki yana kaymalarla kaydedilmiş yanıtlar (IISL, IISR, ITSL, ITSR) için **Şekil 24** te verilen SCD haritalarında ve bunlar üzerine işlenen dipol vektörlerinde de açıkça görülmektedir. Sams ve arkadaşlarının (1993) MEG bulguları ile tam bir paralellik gösteren bu bulgu da, iki yolla oluşan ses imajı kaymalarının kortekste farklı biçimde değerlendirildiğini açık biçimde göstermektedir. Bu araştırmacılar, sağ işitsel korteksi tümüyle tahrip olmuş bir hastanın, ITD değişmeleri ile yaratılan iki yönlü ses kaymalarını birbirinden ayırabildiğini ve her iki yöndeki uyarıların da sol hemisfer üzerinde birbirine çok benzer potansiyeller oluşturduğunu yazmakta ve ITD ye dayalı ses lateralizasyonunun yalnızca tek korteksle mümkün olabileceğini ileri sürmektedirler.

Yönsel uyarılar kullanılarak yapılmış olan çok az sayıdaki çalışmada (Sams ve ark. 1993; Loveless ve ark. 1994) kulaklar arası zaman ve şiddet kaymalarıyla uyarılan yanıtlar ve bunların kaynaklarının birbiriyle karşılaştırılmasına ilişkin bir bulgu ya da tartışmaya rastlanmamıştır. Bu konuda literatürde rastlayabildiğimiz tek elektrofizyolojik çalışmada (Schröger 1996), aykırı IID ve ITD lerle kaydedilen mismatch yanıtlarının toplanabilirliğine dayanılarak, kulaklar-arası şiddet ve zaman farklarının kortekste paralel olarak, yani kısmen de olsa ayrı ayrı yerlerde işlendiği ve bu iki ipucuna dayalı azimut bilgilerinin korteks düzeyinde ayrı ayrı temsil edildiikleri sonucuna varılmaktadır. Bu görüş, sunulan çalışmanın sonuçları ile uyumludur.

Yamada ve ark. (1996) tarafından yayınlanan gözlemlere göre temporal lezyonu olan hastaların IID ve ITD ye dayalı ses lateralizasyonu değerlendirmeleri, lezyonun tek tarafı ya da iki tarafı olmasından farklı şekilde etkilenmektedir. Bu bulgular da, IID ve ITD nin farklı kortikal bölgelerde değerlendirildiğini gösteren çalışmamızın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Beyin sapında ayrı ayrı yerlerde kodlanan ITD ve IID bilgileri, belirli bir beyin düzeyinde bir arada değerlendiriliyor olmalıdır; çünkü, çok eskiden beri bilinmektedir ki, bu bilgilerden birisinin değiştirilmesiyle yaratılan lateral ses kayması, diğerinin ters yönde değiştirilmesiyle kompanze edilebilmektedir (IID-ITD trading; Blauert 1983). Bununla beraber, ITD ve IID kodlarının birlikte değerlendirilmesini ve tek bir lateralizasyon bilgisinin elde edilmesini sağlayan nöral mekanizmanın beyin sapı, talamus ya da korteks düzeylerinin hangisinde yer aldığı konusunda somut herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Bu proje kapsamında yapılan çalışmalar, hakkında pek az çalışma bulunan yönsel elektroensefalografik yanıtların incelenmesi yoluyla, bu konuya ışık tutacak yeni bilgiler sağlamıştır. IID ve ITD nin ani olarak değiştirilmesiyle uyarılan IIS ve ITS yanıtlarının, gerek saçlı deri üzerindeki topografik dağılımları, gerekse bu yanıtların dipol kaynakları bakımından birbirinden farklı olduğu bu çalışma ile gösterilmiş olmaktadır. Yukarda açıklanan bu bulgular, beyin sapının birbirinden ayrı yapılarında kodlandıkları bilinen IID ve ITD bilgilerinin, korteks-altı yapılarda etkileşime girseler bile, kortekse ulaşmadan önce tümüyle birleşerek tek bir yön bilgisi haline gelmediğini; ayrı ayrı korteks düzeyine kadar ulaşan bu bilgilerin farklı kortikal alanlarda işlenmesi sonucunda lateral ses kaymalarının saptandığını gösteren kanıtlar olarak değerlendirilebilir.

### 3. SONUÇ

#### Projenin sağladığı yeni yöntem ve bilgiler

a) PC ye dayalı 128 kanallı bir EEG-UP uyarı ve kayıt sistemi, donanım ve yazılımları ile birlikte, tümüyle yerel olanaklarla tasarlanarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıntılı topografik analizlerin yapılabilmesini mümkün kılan bu sistem, ülkemizin bu kanal sayısına sahip ilk ve tek bilgisayarlı EEG kayıt sistemini oluşturmaktadır.

b) İşitsel yanıtların kaynakları konusunda şimdiye kadar literatürde yer almış olan çalışmaların pek azında birden fazla uyarı türü ile aynı denekten kayıtlar alınarak karşılaştırılmıştır. En fazla uyarı türü için yanıt kaynağı aranan çalışmada da, yalnızca 'onset' ve ITS yanıtları ele alınmıştır (McEvoy ve ark. 1993). Bu projede ise, onset, ani tizlik ve şiddet değişmesi, offset, kısa süreli ses, IIS ve ITS olmak üzere 7 değişik işitsel stimulus ile uyarılan potansiyeller, aynı oturumda ve aynı deneklerden kaydedilmiştir. Bu husus, topografik verilerin karşılaştırılmasına dayanan sonuçların güvenilirliği ve istatistik testlerin hassasiyeti bakımından çok önemlidir. Bütün UP türlerinin aynı denekten kaydedilmesi sayesinde, lokalizasyon farklılıkları denek-içi karşılaştırmalar ile araştırılabilmiştir. Bu yolla, denekler-arası farklılıklardan kaynaklanabilen hataların azaltılması ve dipol parametrelerindeki nisbeten küçük farkların incelenmesi bakımından daha duyarlı istatistik yöntemlerin uygulanabilmesi mümkün olmuştur. Supratemporal korteksin transvers kıvrımlı yapısı ve bu yapının kişiden kişiye çok fazla değişebilmesi nedeniyle, dipol yer ve yönelim parametreleri için yapılacak istatistik önemlilik testlerinde farklı deneklerin verileri değil, aynı denek üzerindeki çok sayıda denemenin verileri kullanılmalıdır.

c) 124 noktalık bir yersel rezolüsyon ile yapılmış kayıtlara dayanan bu çalışmada, gerek saçlı deri potansiyel haritalarının karşılaştırılması gerekse dipol analizi yoluyla (konsantrik 4-küre modeli ile elde edilebilecek yaklaşıklık sınırları içinde), ele alınan 7 tür işitsel yanıt potansiyelinin kısmen de olsa farklı kortikal alanlardan kaynaklandığı gösterilebilmiştir. Son yıllarda yapılan bazı MEG çalışmaları da bu yönde sonuçlar vermektedir; fakat, bu kadar fazla sayıda uyarı türünü bir arada değerlendiren bir uyarılmış alan çalışması henüz literatürde bulunmamaktadır. MEG yöntemiyle kıyaslanamayacak kadar küçük bir bütçeyle yürütülen bu projenin sağladığı bilgiler, her türlü işitsel uyarı ile verteksten kaydedilen N1-P2 kompleksini "nonspesifik Verteks potansiyeli" olarak niteleyen klasik görüşü desteklememektedir.

#### *Sonuçların uygulanabileceği alanlar*

Bir infarkt veya kaza ya da operasyon sonucunda selektif olarak IID ya da ITD ile ses lateralizasyonu yeteneği azalmış hastalardan, bu çalışmada uygulanan IIS ve ITS uyarılarıyla yapılacak UP kayıtlarının, aynı hastaların MRI bulguları ile birlikte değerlendirilmesi çok incelikli ayırıcı tanı olanağı verebilir. Nitekim, böyle çalışmalar literatürde görülmeye başlamıştır (Griffiths ve ark. 1997; Yamada ve ark. 1996).

#### *Konu ile ilgili olarak ileride yapılabilecek araştırmalar*

Spatio-temporal yaklaşım ve wavelet analizi gibi yöntemler yardımı ile, N1 ve P2 dalgalarının herbirini oluşturduğu varsayılan alt-bileşenlerin birbirinden ayrılarak bunların kaynaklarının bağımsız olarak aranmasını mümkün kılacak yöntemler geliştirilebilir. Uyarılmış magnetik alanlar için bu yönde başarılı uygulamalar bulunmakla birlikte, uyarılmış potansiyeller için yapılmış olan uygulamalar henüz tatmin edici yersel rezolüsyon ve objektif, güvenilir sonuçlar sağlayamamaktadır. Dipol analizini daha incelikli hale getirmek amacıyla, her deneğin kendi MRI bulgularından hareketle şekillendirilip boyutlandırılan ve 'finite element' yöntemi ile gerçekleştirilen realistik kafa modellerine dayalı çalışmalar ümit vericidir (Yan ve ark. 1991).



KAYNAKLAR

- Altman,J.A., Vaitulevich,S.F.:** Auditory image movement in evoked potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 75: 323-333 (1990)
- Arlinger,S., Elberling,C., Bak,C., Kofoed,B., Lebeh,J., Saermark,K.:** Cortical magnetic fields evoked by frequency glides of a continuous tone. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiology.*, 54: 642-653 (1982)
- Ary, J.P., Klein, S.A., Fender, D.H.:** Location of sources of evoked scalp potentials: corrections for skull and scalp thickness. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-28:447-452 (1981).
- Berg,P., Scherg,M.:** A fast method for forward computation of multiple-shell spherical head models. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiology.*, 90: 58-64 (1994)
- Blauert,J.:** Spatial Hearing. The Pscophysics of Human Sound Localization. MIT Press, Cambridge, MA, (1983)
- Brody,D.A., Terry,F.H., Ideker,R.E.:** Eccentric dipole in a spherical medium: generalized expression for surface potentials. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-20: 141-143 (1973)
- Caird,D., Klinke,R.:** Processing of binaural stimuli by cat superior olivary complex neurons. *Exp. Brain Res.*, 52:385-399 (1983)
- Chatrian,G.E., Canfield,R.C., Knauss,T.A., Lettich,E.:** Cerebral responses to electrical tooth pulp stimulation in man. *Neurology.*, 25: 745-757 (1975)
- Clynes,M.:** Dynamics of the vertex potentials: The R-M brain function. In E. Donchin & D.B. Lindsley (eds) *Average evoked potentials: Methods, results and evaluations.* (NASA SP-191, pp 363-374). Wahington, US Government Printing Office, (1969)
- Csépe,V., Pantev,C., Hoke,M., Hampson,S. and Ross,B.:** Evoked magnetic responses of the human auditory cortex to minor pitch changes: localization of the mismatch field. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.*, 84: 538-548 (1992)
- Cuffin,B.N.:** Effects of fissures in the brain on electroencephalograms and magnetoencephalograms. *J. Appl. Phys.*, 57: 146-153 (1985)
- Cuffin,B.N.:** Effects of head shape on EEGs and MEGs. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-37: 44-52 (1990)
- Cuffin,B.N.:** Effects of local variations in skull and skulp thickness on EEGs and MEGs. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-40: 42-48 (1993)
- Davis,P.A.:** Effects of acoustic stimuli on the waking human brain. *J. Neurophysiol.*, 2: 494-499 (1939)
- Davis,H., Zerlin,S.:** Acoustic relations of the human vertex potential. *J. Acoust. Soc. Am.*, 39: 109-116 (1966)
- Debruyne,F.:** Binaural interaction in early, middle and late auditory evoked responses. *Scand. Audiol.*, 13:293-296 (1984)
- Dobie,R.A., Berlin,C.I.:** Binaural interaction in brainstem-evoked responses. *Arch. Otolaryngol.*, 105:391-398 (1979)
- Ervin,F.R., Mark,V.H.:** Studies of the human thalamus IV: Evoked response. *Annals of the New York Academy of Sciences.*, 112: 81-92 (1964)

**Fruhstorfer,H.:** Habituation and dishabituation of the human vertex response. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 30: 306-312 (1971)

**Gastaut,Y.:** Les pointes négatives évoquées sur le vertex. Leur signification psychophysiologique et pathologique. *Revue Neurologique.*, 89: 382:389 (1953)

**Giard,M.H., Perrin,F., Echallier,J.F., Thévenet,M., Froment,J.C., Pernier,J.:** Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 92, 238-252 (1994)

**Goldberg,D.E.:** Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning. Addison-Wesley, Reading, MA., pp: 412 (1989)

**Golstein,M.H., Hall,H., Butterfield,B.O.:** Single unit activity in the primary auditory cortex of unanesthetized cats. *J. Acoust. Soc. Am.*, 43: 444-456 (1968)

**Grynszpan,F., Geselowitz,D.B.:** Model studies of the magnetocardiogram. *Biophys. J.*, 13: 911-925 (1973)

**Göksoy,C., Ungan,P., Özmen,B, Yağcıoğlu,S.:** Elektroensefalografik ölçmeler için yüksek yersel rezolüsyon sağlamak üzere gerçekleştirilen 128 kanallı bir uyarı ve kayıt sistemi. IX. Ulusal Biyofizik Kongresi, 5-6 Eylül 1997, ODTÜ, Ankara.

**Griffiths,T.D., Bates,D., Rees,A., Witton,C., Gholkar,A., Green,G.G.R.:** Sound movement detection deficit due to a brainstem lesion. *J. Neurol. Neurosrg. Psychiatry*, 5: 522-526 (1997)

**Hafer,E.R., Dye,R.H., Wenzel,E.M., Knecht,K.:** The combination of interaural time and intensity in the lateralization of high-frequency complex signals. *J. Acoust. Soc.Am.*, 87:1702-1708 (1990)

**Halliday,R., Callaway,E.:** Time shift evoked potentials (TSEPs): Methods and basic results. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 45, 118-121 (1978)

**Hari,R., Hämäläinen,M., Ilmoniemi,R., Kaukoranta,E., Reinikainen,K., Salminen,J., Alho,K., Näätänen,R., Sams,M.:** Responses of the primary auditory cortex to pitch changes in a sequence of tone pips: neuromagnetic recordings in man. *Neurosci. Lett.*, 50: 127-132 (1984)

**Hari,R., Pelizzone,M., Makela,J.P., Hallström,J., Leinoen,L., Lounasmaa,O.V.:** Neuromagnetic responses of the human auditory cortex to on- and offsets of noise bursts. *Audiology*, 26, 31-43 (1987)

**Hillyard,S.A, Picton,T.W.:** ON and OFF components in the auditory evoked potential. *Perception and Psychophysics*, 24: 391-398 (1978)

**Jasper, H.H.:** Unspecific thalamocortical relations. In J. Field, H. W. Magoun ve V. E. Hall (eds) *Handbook of physiology*, Section I., *Neurophysiology* (Vol. II, pp. 1307-1321). *Am. Physiol. Soc.* (1960)

**John,E.R., Walker,P., Cawood,D., Rush,M., Gehrmann,J.:** Factor analysis of evoked potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 34: 33-43 (1973)

**Jones,S.J., Pitman,J.R., Halliday,A.M.:** Scalp potentials following sudden coherence and dis coherence of binaural noise and change in the inter-aural time difference: A specific binaural evoked potential or a "mismatch" response? *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*: 80, 146-154 (1991)

**Keidel,W.D.:** DC potentials in the auditory evoked response in man. *Acta Otolaryngology*, 71: 242-248 (1971)

**Kendall,M.:** *Multivariate Analysis.* Charles Griffin and Company Ltd., London and High Wycombe, 1980.

- Kodera,K., Hink,R.F., Yamada,O., Suzuki,J.:** Effects of rise time on simultaneously recorded auditory evoked-potentials from the early, middle and late ranges. *Audiology*, 18: 395-402 (1979)
- Kooi,K.A., Tipton,A.C., Marshall,R.E.:** Polarities and field configurations of the vertex components of the human auditory evoked response: A reinterpretation. *Electroencephalography and Clin. Neurophysiol.*, 31: 166-169 (1971)
- Lagerlund,T.D., Sharbrough,F.W., Jack,C.R.Jr., Erickson,B.J., Strelow,D.C., Cicora,K.M., Busacker,N.E.:** Determination of 10-20 system electrode locations using magnetic resonance image scanning with markers. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 86: 7-14 (1993)
- Lavikainen,J., Huotilainen,M., Ilmoniemi,R.J., Simola,J.T., Näätänen,R.:** Pitch change of a continuous tone activates two distinct processes in human auditory cortex: a study with whole-head magnetometer. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.*, 96: 93-96 (1995)
- Leahy,R.M., Mosher,M.E., Spencer,M.E., Huang,M.X., Lewine,,j.D.:** A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.*, 107:15 9-173 (1998)
- Lehmann,D.:** *Principles of spatial analysis.* In: Gevins,A.S., Rémond,A. (eds): *Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* Vol. 1, pp: 309-354 (1987)
- Lehtonen,J.B., Koivikko,M.J.:** The use of non-cephalic reference electrode in recording cerebral evoked potentials in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 31: 154-156 (1971)
- Lindsey,D.B.:** Average evoked potentials-achievements, failures and prospects. In: E. Donchin & D. B. Lindsey (Eds.) , *Average evoked potentials: Methods, results and evaluations (NASA SP-191,* pp. 1-43) Washington: US Government Printing Office (1969)
- Loveless,N., Vasama,J.P., Mäkelä J., Hari,R.:** Human auditory cortical mechanisms for sound lateralization: III. Monaural and binaural shift responses. *Hear. Res.*, 81: 91-99 (1994)
- Mäkelä,J.P., Hari,R., Linnankivi,A.:** Different analysis of frequency and amplitude modulations of a continuous tone in the human auditory cortex: a neuromagnetic study. *Hear. Res.*, 27: 257-264 (1987)
- McEvoy,L.K., Hari,R., Imada,T., Sams,M.:** Human auditory cortical mechanisms of sound lateralization: II. Interaural time differences at sound onset. *Hear. Res.*, 67: 98-109 (1993)
- McEvoy,L.K., Picton,T.W., Champagne,S.C., Kellet,A.J.C., Kelly,J.B.:** Human evoked potentials to shifts in the lateralization of a noise. *Audiology*: 29, 163-180 (1990)
- McNay,D., Michielssen,E., Rogers,R.L., Taylor,S.A., Akhtari,M., Sutherling,W.W.:** Multiple Source Localization Using Genetic Algorithms. *J. Neuroscience Methods*, 64: 163-172 (1996)
- McPherson,D.L., Starr,A.:** Binaural interaction in auditory evoked potentials: Brainstem, middle- and long-latency components. *Hear. Res.*, 66:91-98 (1993)
- Miltner,W., Braun,C., Johnson,R.Jr., Simpson,G.V., Ruchkin,D.S.:** A test of brain electrical source analysis (BESA): a simulation study. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.*, 91: 295-310 (1994)
- Morrison,R.S., Dempsey,E.W. :** A study of thalamo-cortical relations. *Am. J. Physiol.*, 135: 281-292 (1942)
- Merzenich,M.M., Jenkins,W.J., Middlebrooks,J.C.:** Observations and hypotheses on spatial organizational features of the central auditory nervous system. In: G.M.Edelman et al. (Eds.), *Dynamic Aspects of Neocortical Function.* Wiley, New York, pp: 397-424 (1984)

- Näätänen,R.:** Attention and brain function. Lawrence Erlbaum, Hillsdale, NJ (1992)
- Näätänen,R. Gaillard,A.W.K., Mäntysalo,S.:** Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol.*, 42: 312-329 (1978)
- Näätänen,R., Picton,T.W.:** The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 24: 375-425 (1987)
- Onishi,S., Davis,H.:** Effects of duration and rise time of tonebursts on evoked V-potentials. *J. Acoust. Soc. Am.*, 44: 582-591 (1968)
- Pellouchoud,E., Leong,H., Gevins,A.:** Implications of electrolyte dispersion for high resolution EEG methods. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 102: 261-263 (1997)
- Perrin,F., Pernier,J., Bertrand,O., Echallier,J.F.:** Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 72: 184-187 (1989)
- Peronnet,F., Michel,F., Echallier,J.F., Girod,J.:** Coronal topography of human auditory evoked responses. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.*, 37: 225-230 (1974)
- Picton,T.W., Hillyard,S.A., Krausz,H.I., Galambos,R.:** Human auditory evoked potentials: I. Evaluation of components. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.*, 36: 179-190 (1974)
- Picton T.W., McEvoy,L.K., Champagne,S.C.:** Human evoked potentials and the lateralization of a sound. *Acta Otolaryngol. (Stoch.)*, Suppl.491, 139-144 (1991)
- Picton,T.W., Woods,D.L., Proulx,G.B.:** Human auditory sustained potentials. I. The nature of the response. *Electroenceph. and Clinical Neurophysiol.*, 45: 186-197 (1978a)
- Picton,T.W., Woods,D.L., Proulx,G.B. :** Human auditory sustained potentials. II. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.*, 45, 198-210 (1978b)
- Picton,T., Woods,D.L., Stuss,D., Campbell,K.:** Methodology and meaning of human evoked-potential scalp distribution studies. D. A. Otto (ed.) *Multidisciplinary perspectives in event-related brain potential research.*, pp 515-22. Washington: U.S. Government Printing Office/EPA (1978c)
- Press,W.H., Teukolsky,S.A., Vetterling,W.T., Flannery, B.P.:** Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing. Cambridge Univ. Press, pp: 994 (1994)
- Rayleigh,L., Strutt,J.W.:** On our perception of sound direction. *Phil. Mag. (Ser. 6)*, 13, (1907)
- Reite,M., Edrich,J., Zimmerman,J.T., Zimmerman,J.E.:** Human magnetic auditory evoked fields. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.*, 45: 114-117 (1978)
- Rubel,E.W., Dobie,R.:** The auditory system: central auditory pathways. In: Patton et al. (Eds.), *Textbook of Physiology*, W.B.Sounders, Philadelphia, pp: 386-411 (1988)
- Saletu,B., Itil,T.M., Saletu,M.:** Evoked responses after hemisferectomy. *Confinia Neurologica.*, 33: 221-230 (1971)
- Sams,M., Hamalainen,M., Hari,R., McEvoy,L.:** Human auditory cortical mechanisms of sound lateralization. 1. Interaural time differences. *Hear. Res.* 67: 89-97 (1993)
- Scherg,M.:** Fundamentals of dipole source potential analysis. In: F. Grandiori, G.L. Romani, and M. Hoke (Eds.) *Auditory Evoked Electric and Magnetic Fields. Topographic Mapping and Functional Localization.* *Advances in Audiology*, Vol. 6. Karger, Basel, pp: 40-69 (1990)
- Scherg,M., von Cramon,D.:** Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 62: 32-44 (1985)

- Schneider, M.R.:** Effect of inhomogeneties on surface signals coming from a cerebral current-dipole source. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 21: 52-54 (1974).
- Schneider, M.R.:** A multistage process for computing virtual dipole surface information. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-19: 1-12 (1972)
- Schröger, E.:** Interaural time and level differences: integrated or separated processing? *Hear. Res.*, 96: 191-198 (1996)
- Schwartz, E.L., Ramos, A., John, E.R. :** Cluster analysis of evoked potentials from behaving cats. *Behav. Biol.*, 17:109-117 (1976)
- Schweitzer, P.K.:** Auditory evoked brain responses: Comparison of ON and OFF responses at short and long durations. *Perception & Psychophysics*, 22: 87-94 (1977)
- Smythe, W.R.:** Static and dynamic electricity. McGraw-Hill, New York (1968)
- Soong, A.C.K., Lind, J.C., Shaw, G.R., Koles, Z.J.:** Systematic comparisons of interpolation techniques in topographic brain mapping. *Electroenceph. and Clin. neurophysiology.*, 87: 185-195 (1993)
- Spoor, A., Timmer, F., Odenthal, T.W.:** The evoked auditory response (ear) to intensity modulated and frequency modulated tones and tone bursts. *International Audiology*, 8: 410-415 (1969)
- Stok, C.J.:** The inverse problem in EEG and MEG with application to visual evoked responses. CIP Gegevens Koninklijke Bibliotheek, The Hague (1986)
- Streletz, L.J., Katz, L., Hohenberger, M., Cracco, R.Q.:** Scalp recorded auditory evoked potentials and somomotor responses: An evaluation of components and recording techniques. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 43: 192-206 (1977)
- Tatsuoka, M.M.:** Multivariate Analysis : Techniques for educational and psychological research., John Wiley & Sons, New York (1971)
- Ungan, P.:** Merkezi Ses Lokalizasyonu Mekanizmasıyla İlgili Beyin Potansiyellerinin Dinamiği. TÜBİTAK Projesi Kesin Raporu, TAG-564 (1989)
- Ungan, P., Şahinoğlu, B., Utkuçal, R.:** Human laterality reversal auditory evoked potentials: stimulation by reversing the interaural delay of dichotically presented continuous click trains. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 73: 306-321 (1989)
- Ungan, P., Erar, H., Öztürk, N., Özmen, B.:** Human long-latency potentials evoked by monaural interruptions of a binaural click train: Connection to IID-based sound lateralization. *Audiology*, 31: 318-333 (1992)
- Ungan, P., Özmen, B.:** Ses Lateralizasyonu Mekanizmasına İlişkin Kortikal Uyarılma Potansiyelleri: Spesifik IID Stimülasyonu. TÜBİTAK Projesi Kesin Raporu, TAG-0772 (1993)
- Ungan, P., Özmen, B.:** Electroencephalographic responses to briefly introduced interaural intensity differences. *Audiology* 35: 307-321 (1996a)
- Ungan, P., Özmen, B.:** Human long-latency responses to brief interaural disparities of intensity. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 99: 476-490 (1996b)
- Ungan, P., Yağcıoğlu, S., Özmen, B.:** Interaural delay-dependent changes in the binaural difference potential in cat auditory brainstem response: implications about the origin of the binaural interaction component. *Hear. Res.*, 106:66-82 (1997)

- Ungan,P., Yağcıoğlu,S., Göksoy, C.:** Kulaklar arası zaman ve şiddet kaymaları ile insandan kaydedilen N1 dalgaları arasında, saçlı derideki akım yoğunluğu dağılımı ve dipol kaynağı bakımlarından bulunan farklılıklar. 16. Ulusal Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Kongresi. Kayseri: 3-5 Haziran 1999.
- Van Hoek,L.D.:** Multivariate vectorial analysis of the visual evoked response. *Kybernetik*, 15: 65-72 (1974)
- Vaughan,H.G., Ritter,W., Simson,R.:** Topographic analysis of auditory event-related potentials. In: H.H. Kornhuber and L. Deecke (Eds.). *Progress in Brain Research*, Vol.54, Motivation, Motor and Sensory Processes of the Brain: Electrical Potentials, Behavior and Clinical Use. pp: 279-285, Amsterdam: Elsevier (1980)
- Vaughan,H.G.Jr.:** The analysis of scalp recorded brain potentials. R.F. Thompson, M. M. Patterson (Eds.) *Bioelectrique recording techniques: Part B. Electroencephalography and human brain potentials*. pp: 157-207, New York: Academic press (1974)
- Vaughan,H.G.Jr., Ritter,W.:** The sources of the auditory evoked responses recorded from the human scalp. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 28: 360-367 (1970)
- Velasco,M., Velasco,F., Olvera,A.:** Effects of task relevance and selective attention on components of cortical and subcortical evoked potentials in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 48: 377-386 (1980)
- Velasco,M., Velasco,F., Olvera,A.:** Subcortical correlates of the somatic, auditory and visual vertex activities in man I. Bipolar EEG responses and electrical stimulation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 61: 519-529 (1985)
- Velasco,M., Velasco,F.:** Subcortical correlates of the somatic, auditory and visual vertex activities. II. Referential EEG responses. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 63: 62-67 (1986)
- Verkindt,C., Bertrand,O., Perrin,F., Echallier,J.F., Pernier,J.:** Tonotopic organization of the human auditory cortex: N100 topography and multiple dipole analysis. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 96: 143-156 (1995)
- Vitrai,J., Czobor,P., Simon,G., Varga,L., Marosfi,S.:** Beyond principal component analysis: canonical component analysis for data reduction in classification of EPs. *Int. J. Bio-Medical Computing*, 15:93-111 (1984)
- Virtanen,J., Ahveninen,J., Ilmoniemi,R.J., Näätänen,R., Perkkonen,E.:** Replicability of MEG and EEG measures of the auditory N1/N1m-response. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 108:291-298 (1998)
- Walter,W.G.:** The convergence and interaction of visual, auditory and tactile responses in human nonspecific cortex. *An. New York Acad. Sci.*, 112: 320-361 (1964)
- Williamson,S.J., Kauffman,L.:** Evoked cortical magnetic fields. In S.N. Erne, H.D. Hahlbohm, H. Lübbig. (Eds): *Biomagnetism*. pp: 353-402, Berlin, Walter de Gruyter (1981)
- Wilson,F.N., Bayley,R.H.:** The electric field of an eccentric dipole in a homogenous spherical conducting medium. *Circulation*, 1: 84-92 (1950)
- Wolpaw,J.R., Penry,J.K.:** A temporal component of the auditory evoked response. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 39: 609-620 (1975)
- Wolpaw,J.R., Wood,C.C.:** Scalp distribution of human auditory evoked potentials. I. Evaluation of reference electrode sites. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 54: 15-24 (1982)
- Yağcıoğlu,S., Ungan,P.:** Saçlı derideki potansiyel dağılımından hareketle EEG-dipol kaynaklarının saptanması: Genetik algoritmalar. IX. Ulusal Biyofizik Kongresi, 5-6 Eylül 1997, ODTÜ, Ankara.

**Yağcıoğlu,S., Göksoy, C., Urgan,P.:** Değişik türden işitsel uyarılar ile insandan kaydedilen N1 dalgaları arasında, saçlı derideki akım yoğunluğu dağılımı ve dipol kaynağı bakımlarından bulunan farklılıklar. 16. Ulusal Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Kongresi. Kayseri: 3-5 Haziran 1999.

**Yamada,K., Kaga,K., Uno,A., Shindo,M.:** Sound lateralization in patients with lesions including the auditory cortex: comparison of interaural time difference (ITD) discrimination and interaural intensity difference discrimination. *Hear. Res.*, 101:173-180 (1996)

**Yan,Y., Nunez,P.L., Hart,R.T.:** Finite-element model of the human head: scalp potentials due to dipole sources. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 29: 475-481 (1991)

**Yin,T.C.T., Kuwada,S.:** Neuronal mechanisms of binaural interaction. In: G.M.Edelman et al. (Eds.), *Dynamic Aspects of Neocortical Function*. Wiley, New York, pp: 263-313 (1984)

## ŞEKİL ALT-YAZILARI

**Şekil 1.** Kulaklar-arası zaman ve ses şiddeti farklarının (interaural time difference -ITD- ve interaural intensity difference -IID-) oluşumu. **A:** Sesin havadaki hızının sınırlı (340 m/s) olması nedeniyle, bir yandan gelen ses ters yandaki kulağa daha geç ulaşır ve belirli bir ITD oluşur. **B:** Kafanın yaptığı maskeleye etkisiyle, bir yandan gelen ses diğer yandaki kulağa bir miktar zayıflayarak ulaşır. Diğer bir deyişle, kontralateral taraftaki kulak kafanın akustik gölgesinde kalır ve özellikle yüksek frekanslı sesler için belirli bir IID oluşur.

**Şekil 2.** Bu proje kapsamı içinde tasarlayarak gerçekleştirdiğimiz "Bilgisayarlı 128 kanal UP stimulus ve kayıt sistemi" nin blok şeması.

**Şekil 3.** "0" anında uygulanan 'onset' (ON) uyarımı ile bir denekten elde edilen UP traseleri. Ortak referansa göre F5 elktrodu için hesaplanmış olan UP trasesi şeklin üst tarafında genişletilmiş zaman skalasında verilmiştir. Bu çalışmanın konusunu teşkil eden yaklaşık 100 ms latanslı N1 ve 200 ms latanslı P2 dalgaları trase üzerinde belirtilmiştir. Ortak referansa göre bütün elektrotlar (verteks elektrodu dahil) için hesaplanan 124 uyarılmış potansiyel trasesinin kafa üzerindeki dağılımı ise altta görülmektedir.

**Şekil 4.** En yukarıda, bir denekten IIS uyarısı ile Cz referans olmak üzere 123 kanaldan kaydedilen yanıtlar üstüste çizdirilmiştir. Her bir eğri 1280 özdeş uyarı ile, belirli bir elektrot ile verteks arasından kaydedilmiş yanıtların ortalamasıdır. Uyarı sonrasında yanıtların zirveye ulaştığı latansların elektrottan elektrotta değişiklikler gösterdiğine dikkat ediniz. Bazı kanallar seçilerek ayrı reklerle çizdirildiğinde bu olay çok daha belirgin olarak gözlenebilmektedir (orta kısımdaki traselere bakınız). Şeklin en altındaki eğri, yukarıda üstüste çizdirilmiş yanıtlara ait yersel varyansın (yani 'global field power' ın) zamana göre değişimidir. Bu varyans eğrisinin maksimum gösterdiği zaman kesitleri, saçlı deri üzerindeki potansiyelleri oluşturan kaynak ya da kaynakların dalga latansları olarak kabul edilmiştir.

**Şekil 5.** Hesaplamalarda kullanılan kartezyen koordinat sisteminin eksenlerinin doğrultuları (**a**), literatürdeki tercihlerin çoğuna uygun olarak, kulakları birleştiren doğru  $x$  eksen, kafanın ön-arka doğrultusu  $y$  eksen ve  $xy$  düzlemine dik olan eksen de  $z$  eksen olarak isimlendirilmiştir. Buna göre  $x$  ekseninin pozitif kısmı sağ kulak (R) tarafındadır.  $y$  ekseninin pozitif kolu ise kafanın anterioruna (A) uzanmaktadır.  $x$  ve  $y$  eksenlerinin kesişme noktasıyla kafanın en üst noktasını  $z$  ekseninin pozitif kısmı birleştirmektedir. Birim yarıçaplı küre üzerindeki **e** elektrodunun polar koordinat sistemindeki açısal koordinatları  $\theta$  ve  $\phi$  ile kartezyen koordinatları  $x$ ,  $y$ , ve  $z$  arasındaki ilişkiler **c** ve **b** de görülmektedir.

**Şekil 6.** Elektrot konumlarının küresel kafa modeli üzerindeki yerleri ve bunların  $xy$  düzlemindeki azimutal (radyal) izdüşümleri. Şeklin yukarı tarafında, elektrotların küre üzerindeki yerleri, kafanın soldan, arkadan, sağdan ve üstten görünüşü için verilmiştir. Alt tarafta ise, azimutal (radyal) izdüşüm düzleminde elektrot pozisyonları görülmektedir.

**Şekil 7.** Küresel spline yönteminde kullanılan elektrot sayısı ve  $\lambda$  katsayısının (tanımı için metne bakınız) haritalara etkisi. İlk dört sırada 124 elektrot kullanılarak ve yukardan aşağıya sırayla  $\lambda=0$ ,  $\lambda=0.005$ ,  $\lambda=0.01$  ve  $\lambda=0.02$  durumları için çizilen haritalar yer almaktadır. Son sırada ise 21 elektrot kullanılarak ve  $\lambda=0$  durumu için çizilen harita görülmektedir. 124 elektrot kullanılırsa, hiç törpüleme yapılmadığında ( $\lambda=0$  durumu) haritalarda çok fazla ayrıntı ortaya çıkmaktadır. En uygun seçimin 124 elektrot ve  $\lambda=0.02$  kombinasyonu olduğuna karar verilmiştir. Örnek olarak seçilen veri, onset uyarısı için tüm deneklerin ortalamasından oluşan SCD haritasıdır.



**Şekil 8.** Genetik algoritma içinde yer alan operatörler. Herbir birey, **kromozom** olarak adlandırılan bir veri yapısına (data structure) karşılık gelir. **0** ve **1** lerden oluşan bir bit dizisi biçimindeki bu kromozom, herbiri parametrelerden bir tanesini kodlayan ve **gen** adı verilen eşit uzunlukta parçalara bölünmüştür (a). Bu veri yapısına karşılık gelen parametreler kullanılarak herbir bireyin **uyum katsayısı** hesaplanır ve tüm bireylerin uyum katsayılarının toplamı  $360^\circ$  ye karşılık gelecek şekilde, her bireye kendi uyum katsayısının toplam uyum katsayısına oranı kadar bir açı ayrılarak bir şans tekerleği oluşturulur (b). Herbir bireyin, bir sonraki kuşaktaki bir bireyin ebeveyni olma şansı, bu şans tekerleği üzerindeki açı payı kadardır. Tekerlek rastgele bir şekilde iki kez çevrilerek seçilen iki ebeveyn, 1'e yakın bir olasılık ile kendi aralarında gen alışverişine (**çaprazlanma**) giderler (c). Çaprazlanma sonrasında her bireyin kromozomunun herbir biti, çok düşük bir olasılık ile **mutasyon**'a uğrayabilir; yani, **0** ise **1**, **1** ise **0** yapılır (d). Bir kuşaktaki en iyi bir ya da birkaç bireyin diğer genetik işlemlerin hiçbirisine uğramadan bir sonraki kuşağa katılmasına **elitizm** adı verilir.

**Şekil 9.** Dipol probleminin çözümünde bir popülasyonun evrimleşmesi. Kafayı temsil etmek üzere birim yarıçaplı bir küre içerisine yerleştirilen bir dipolün, '4-kabuk' modeline göre dış küre yüzeyindeki 124 elektrotta yaratacağı potansiyellerden yola çıkarak genetik algoritma ile saptanması sırasında popülasyonu oluşturan bireylerin yerlerinde kuşaklara (nesil) bağlı olarak meydana gelen değişiklikler. **A** ve **B** kolonları, kafanın üstten ve yandan görünüşleridir. Dipol, kesik çizgili yatay ve dikey kursorlerin kesiştiği noktaya yerleştirilmiştir. Küçük yuvarlaklar, popülasyonu oluşturan dipol bireylerini göstermektedir. Başlangıçta bireyler küre içinde rastgele dağılmış durumda iken 80. kuşakta (nesil) çözüm noktası etrafında bir kümelenme görülmektedir. 160. kuşakta kümelenme daha da artmakta ve algoritmanın sonlandırıldığı 320. kuşakta bireylerin hemen hemen tamamı doğru noktaya ulaşmaktadır. Popülasyon büyüklüğü = 80 birey, çaprazlanma olasılığı = 0.9 ve mutasyon olasılığı = 0.000001 olarak seçilmiştir.

**Şekil 10.** Deney B de kullanılan iki tür yönsel-işitsel uyarıcı. Dikey çizgiler klik seslerini oluşturan elektriksel pulsları temsil etmektedir. Şeklin alt tarafında, başlangıç ve bitiş oklarıyla gösterilen 50 ms süreli ITD kaymasını oluşturmak için sol ve sağ kulaktaki klik pulsları arasındaki gecikmelerin nasıl değiştirildiğini gösterebilmek amacıyla, daha geniş bir zaman skalası kullanılmıştır. İşitsel olaylar: Dikotik olarak verilen klik trenlerinde, 50 ms süreyle IID nin 0 dB den 20 dB e, ya da ITD nin 0 ms den 1 ms ye kaydırılması (sırasıyla, IIS ve ITS).

**Şekil 11.** Deney A da kullanılan konvansiyonel işitsel uyarıcılar. Dikey çizgiler klik seslerini oluşturan elektriksel pulsları temsil etmektedir. İşitsel olaylar: Klik treninin sol kulakta başlaması (ON); kesilmesi (OFF); tizliğinin ya da şiddetinin ani olarak değişmesi (sırasıyla, PS ve LS); 50 ms süreyle verilmesi (PIP).

**Şekil 12.** Tipik bir kayıt seansı sırasında, kayıt sisteminin monitoruna yansıyan trase ve bilgilerin ekrandaki görünümü. Traselerin hangi elektrotlara ait oldukları herbir trasenin hizasında yazılıdır. Orta sütunda yer alan bilgiler şunlardır: **MAS**: ortalamaya katılacak maksimum süpürüm sayısı. **Rej**: ortalamaya katılmayan süpürümlerin o ana kadarki toplam sayısı. **Av0**, **Av1**, **Av2**, **Av3**: dört uyarıcı türü için o ana kadar ortalamaya katılan süpürümlerin toplam sayıları. **Ev**: son traseyi uyarıcı olay (event) türü. **Bk**: ekrana yansıyan 16 trasenin, 128 kanal içindeki 16 lık kanal bloklardan kaçınıcı olduğu. **TRa**: 128 kanal içindeki maksimum tepeden-tepeye genlik. **LRa**: ekrana yansıyan kanallar içindeki maksimum tepeden-tepeye genlik. (hemen altındaki sayı: son tek süpürümde, 128 kanal içindeki maksimum tepeden-tepeye genlik). **ZM**: genlik skalası için zoom katsayısı (hemen altındaki sayı: tepeden-tepeye genlik alanı). **GRjL**: trasenin maksimum ve/veya minimumu için mutlak reddetme (rejection) eşiği. **LRjL**: araştırmacı tarafından belirlenen reddetme (rejection) eşiği. **ec**: bellekle ilgili bir sayaç. Herbir Denek ya da araştırmacı tarafından kayda ara veriliş verilmemesi, ya da son süpürümün kayda alınıp alınmadığı, ayrıca ekranın altına yazdırılan mesajlar ile izlenebilir. 100 ms aralıklarla tekrarlayan dikey çizgilerin soldan itibaren ilki, uyarıcının verildiği anı göstermektedir.

**Şekil 13.** Üst sıra: Bilateral yerleşimli bir çiftten fazla dipolün varlığını ima eden Laplacian (SCD) haritalarına bir örnek. Orta sıra: Bu yüzeysel potansiyel dağılımından hareketle, yalnızca simpleks yöntemi kullanılmak suretiyle parametreleri saptanan bilateral simetrik yerleşimli ancak bağımsız yönelimli bir çift dipol ile simule edilen SCD dağılımı. Alt sıra: Aynı yüzeysel potansiyel dağılımın, bu kez "genetik algoritma+simpleks" yöntemi kullanılmak suretiyle parametreleri saptanan bilateral simetrik yerleşimli ancak bağımsız yönelimli iki çift dipol, ve bu modelin küre üzerinde öngördüğü SCD dağılımı. İki denekten fazla dipolün varlığını ima eden deneysel SCD haritasını simule etmekteki başarıları bakımından, 4 dipollü model ile 2 dipollü model arasında pek fazla bir fark olmadığı görülmektedir.

**Şekil 14.** En üst sıra: Bir denekten, PS uyarısı ile, 123 kanaldan kaydedilmiş yanıtların N1 zirve latansındaki skalp potansiyel haritası ("real SP"; küresel spline interpolasyonu ile elde edilen haritanın soldan, arkadan, sağdan ve üstten görünümü). İkinci sıra: Bu gerçek haritadan Laplacian operatörle hesaplanan skalp akım yoğunluğu haritası ("real SCD"). Üçüncü sıra: Gerçek SP haritasını, 4-küre modeline göre en az hata ile yaratabilecek bilateral simetrik yerleşimli ancak yönelimleri bağımsız iki dipolün grafik gösterimi. Dördüncü sıra: Bu modele göre küre yüzeyi için hesaplanan potansiyellerin topografik haritası ("model SP"). En alt sıra: Dipol modeline göre küre yüzeyi için hesaplanan akım yoğunluğu haritası ("model SCD"). Ters çözüm sonucunda kalan normalize rezidüel varyans = %2.34.

**Şekil 15.** Değişik işitsel olaylara yanıt olarak bir deneğin sol kulak (LE), sağ kulak (RE), Fp1, O1 elektrotları ile Verteks (Cz) referansı arasından kaydedilmiş uyarılmış potansiyel traseleri. İşitsel olaylar: Klık treninin sol kulakta başlaması (ON); kesilmesi (OFF); tizliğinin ya da şiddetinin ani olarak değişmesi (sırasıyla, PS ve LS); 50 ms süreyle verilmesi (PIP); dikotik olarak verilen klık trenlerinde, 50 ms süreyle IID nin 0 dB den 20 dB e, ya da ITD nin 0 ms den 1 ms ye kaydırılması (sırasıyla, IIS ve ITS). Traselere, 1-30 Hz lik sayısal bant-geçiren filtre uygulanmıştır. IIS ve ITS uyarıları için verilenler tek deneğin 10 denemesinden elde edilen 1280, diğer uyarılar için verilenler aynı deneğin 7 denemesinden elde edilen 896 yanıtın ortalamasıdır. Yukarı sapmalar vertekse göre pozitiviteyi, zaman skalasındaki "0", stimulusun uygulandığı anı göstermektedir.

**Şekil 16.** Değişik işitsel olaylara yanıt olarak 10 deneğin sol kulak (LE), sağ kulak (RE), Fp1, O1 elektrotları ile Verteks (Cz) referansı arasından kaydedilmiş ortalama (n=128) uyarılmış potansiyellerin genel ortalaması. Traselere, 1-30 Hz lik sayısal bant-geçiren filtre uygulanmıştır. Yukarı sapmalar vertekse göre pozitiviteyi, zaman skalasındaki "0", stimulusun uygulandığı anı göstermektedir. İşitsel olayların kısaltmaları için **Şekil 15** nin alt-yazısına bakınız.

**Şekil 17.** Konvansiyonel uyarılarla kaydedilmiş N1 yanıtları için elde edilen saçlı deri potansiyel dağılımı (surface potential, SP) haritalarından bir örnek set. (denek PU). Ortalama referansa göre pozitif potansiyeller kırmızı, negatif potansiyeller ise mavi tonları ile derecelendirilerek gösterilmişlerdir. İnce beyaz eğriler, eş-potansiyel çizgileridir. İşitsel olaylar: Klık treninin sol kulakta başlaması (ON); kesilmesi (OFF); frekansının ya da şiddetinin ani olarak değişmesi (sırasıyla, PS ve LS); 50 ms süreyle verilmesi (PIP).

**Şekil 18.** 10 denekten konvansiyonel uyarılarla kaydedilmiş N1 yanıtlarının genel ortalamasından hesaplanan saçlı deri potansiyel dağılımı (surface potential, SP) haritaları. Açıklamalar için **Şekil 17** nin alt-yazısına bakınız.

**Şekil 19.** **Şekil 17** de örnek olarak verilen SP dağılımından hesaplanmış saçlı deri akım yoğunluğu (scalp current density, SCD) haritaları. Yüzeye doğru çıkan akımlar kırmızı, yüzeyden inen akımlar ise mavi tonları ile derecelendirilerek gösterilmişlerdir. İnce beyaz eğriler, eş-yoğunluk çizgileridir. SP dağılımından hesaplanan dipoller sarı ile çizdirilmiştir. Dipol momentleri, sağ ve sol taraftakinden büyük olanı bütün uyarılar için eşit olacak biçimde normalize edilmişlerdir. Uyarı kısaltmaları için **Şekil 17** nin alt-yazısına bakınız.

**Şekil 20.** **Şekil 18** de verilen genel ortalama SP dağılımından hesaplanmış saçlı deri akım yoğunluğu (scalp current density, SCD) haritaları.

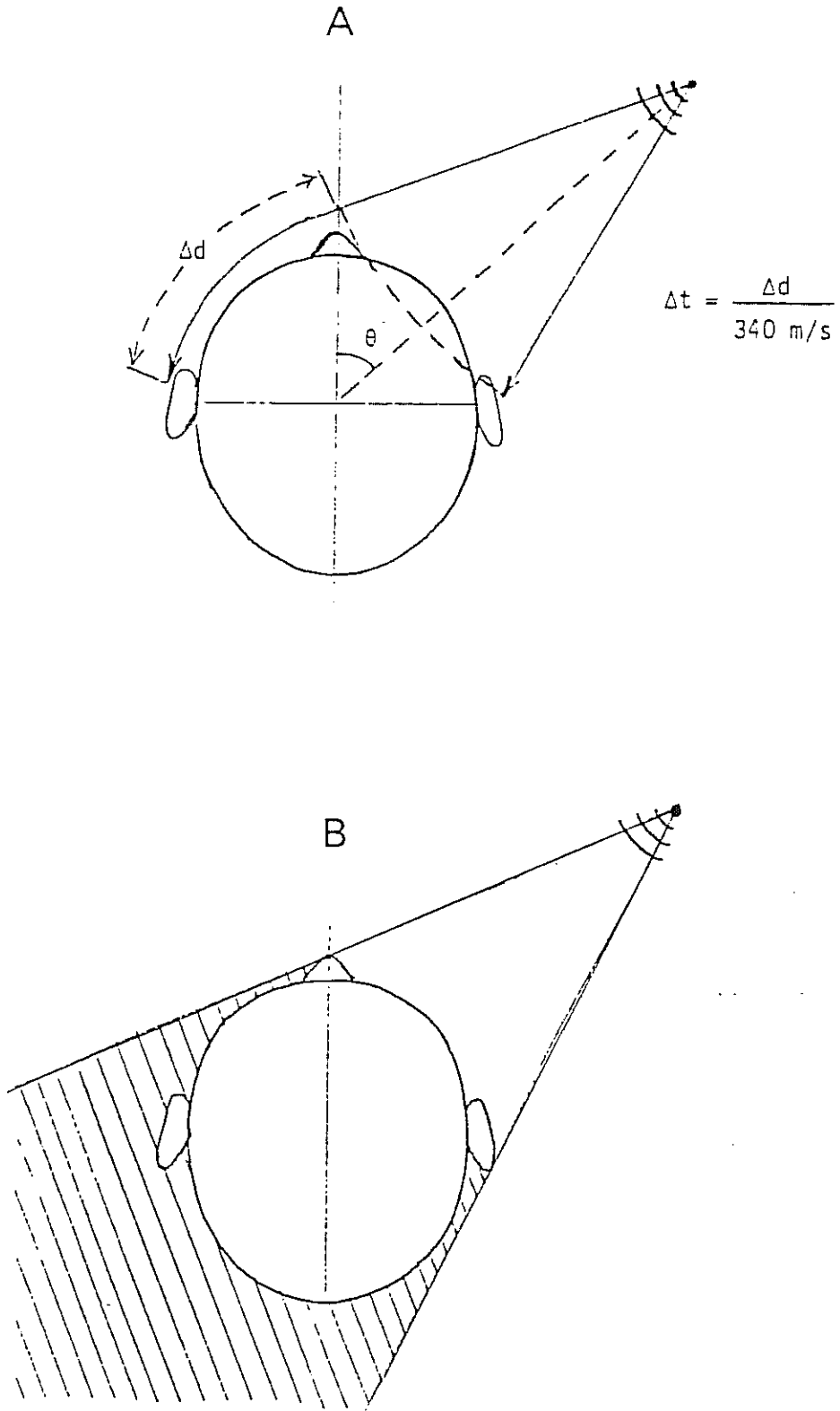
**Şekil 21.** Yönsel uyarılarla kaydedilmiş N1 yanıtları için hesaplanan SCD haritaları. Üst iki sıra, denek PU dan bir örnek set, alt iki sıra ise 10 denekten elde edilen sonuçların genel ortalamasıdır. İşitsel olaylar: Dikotik olarak verilen klik trenlerinde, 50 ms süreyle IID nin 0 dB den 20 dB e, ya da ITD nin 0 ms den 1 ms ye kaydırılması (sırasıyla, IIS ve ITS). Diğer açıklamalar için **Şekil 19** un alt-yazısına bakınız.

**Şekil 22.** Yönsel uyarılarla kaydedilmiş P2 yanıtları için hesaplanan SCD haritaları. Üst iki sıra, denek PU dan bir örnek set, alt iki sıra ise 10 denekten elde edilen sonuçların genel ortalamasıdır. Açıklamalar için **Şekil 19** un alt-yazısına bakınız.

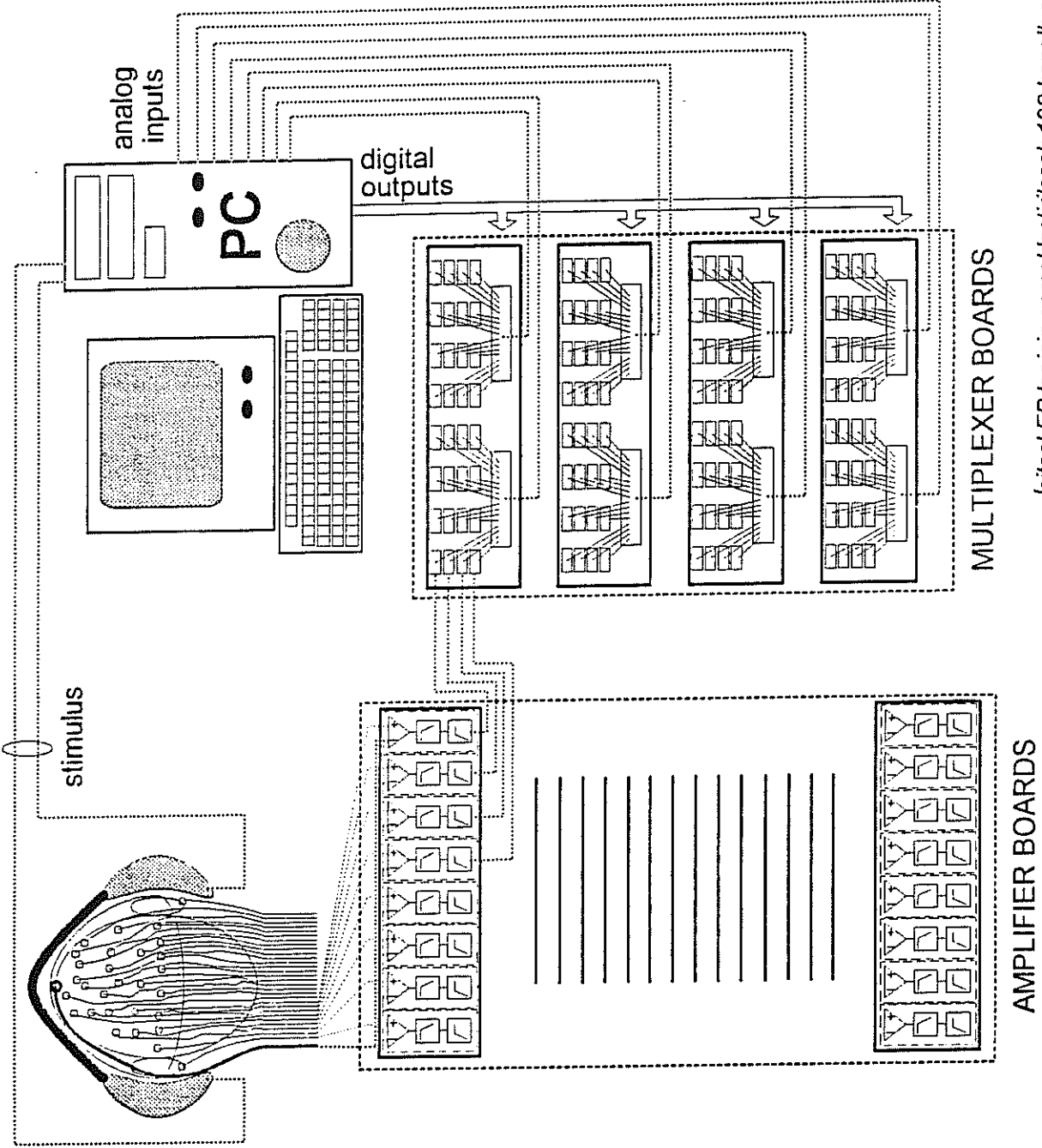
**Şekil 23.** Konvansiyonel uyarıların gerek haritaları, derekse dipolleri üzerinden, deneklerden birinde (PU) çok defa tekrarlanan deney A nın sonuçları üzerinden yapılan diskriminant analizinin sonuçları. (Diskriminant analizi hakkında bilgi için Hazırlık Çalışmaları bölümüne bakınız.) Şeklin üst kısmında topografik dağılımlar üzerinden yapılan diskriminant analizi sonuçları yer almaktadır. Her uyarı grubuna ait "case" ler farklı renklerde küçük yuvarlaklarla, grup merkezleri (centroid) daha büyük ve siyah çerçeveli olarak çizdirilmiştir. Yatay eksen birinci diskriminant fonksiyonunu (DF), düşey eksen ikinci DF nu göstermektedir. Bu diskriminant fonksiyonlarının her ikisinin de grupların birbirlerinden ayrılmasına anlamlı düzeyde katkıda bulunduğu Wilks'  $\Lambda$  testiyle gösterilmiştir ( $p < 0.05$ ). Şeklin alt kısmında dipol parametreleri üzerinden yapılan diskriminant analizinin sonuçları çizdirilmiştir.

**Şekil 24.** Ses imajının iki yana IID ya da ITD ile kaydırılması (IISL, IISR ya da ITSL, ITSR) durumlarında bir deneğin SCD haritalarında ve dipol moment büyüklüklerinde gözlenebilen interhemisferik ilişkiler. IID durumunda kontralateral taraftaki dipolün daha büyük momente sahip olmasına karşın, kaydırma ITD ile yapıldığında, kaymanın yönüne bağlı olmaksızın sol hemisferdeki dipolün momenti daha büyüktür. Bu gözlemin istatistik test sonuçları **Tablo 16 ve 17** de sunulmuştur.

**Şekil 25.** Bir deneğin değişik işitsel uyarılara verdiği N1 yanıtlarının skalp potansiyel dağılımından hareketle, 4-küre modeline göre ters çözümle saptanan bilateral simetrik yerleşimli dipollerin yer ve yönelimleri. En üst sıra: Birinci gün yönsel uyarılar (IIS, ITS) ve ON uyarısı ile yapılan kayıtların sonuçları. İkinci sıra: İkinci gün, beş konvansiyonel uyarı ile yapılan kayıtlardan ON yanıtına ait sonuçlar ile, birinci güne ait ON yanıtına ait sonuçların bir arada gösterimi. Üçüncü sıra: İkinci gün beş konvansiyonel uyarı (ON, PS, LS, OFF, PIP) ile yapılan kayıtlardan tümüne ait sonuçlar. Dördüncü sıra: İki ayrı günde yapılan yönsel ve konvansiyel uyarı deney sonuçlarının bir arada gösterimi. yanıtlarına Bu modele göre küre yüzeyi için hesaplanan potansiyellerin topografik haritası ("model SP"). En alt sıra: Dipol modeline göre küre yüzeyi için hesaplanan akım yoğunluğu haritası ("model SCD").

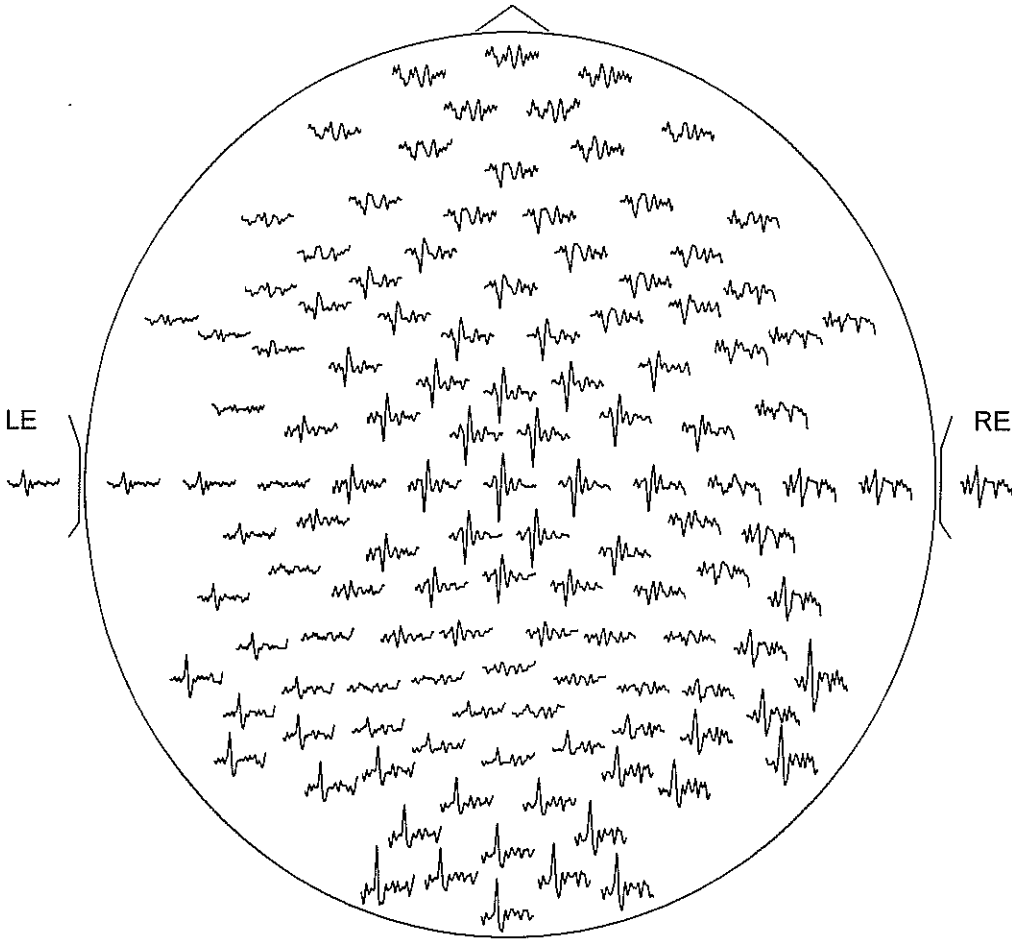
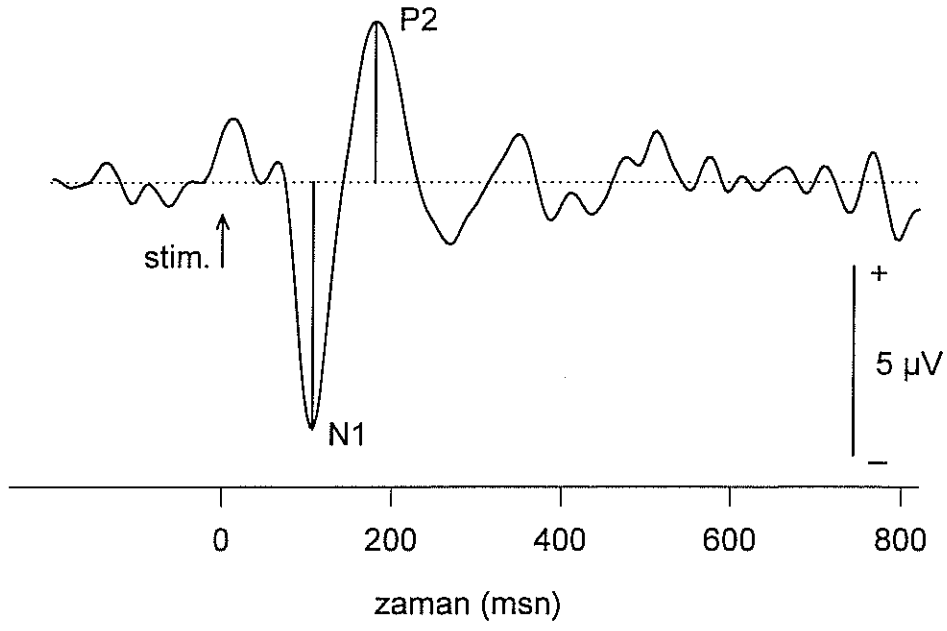


Şekil 1

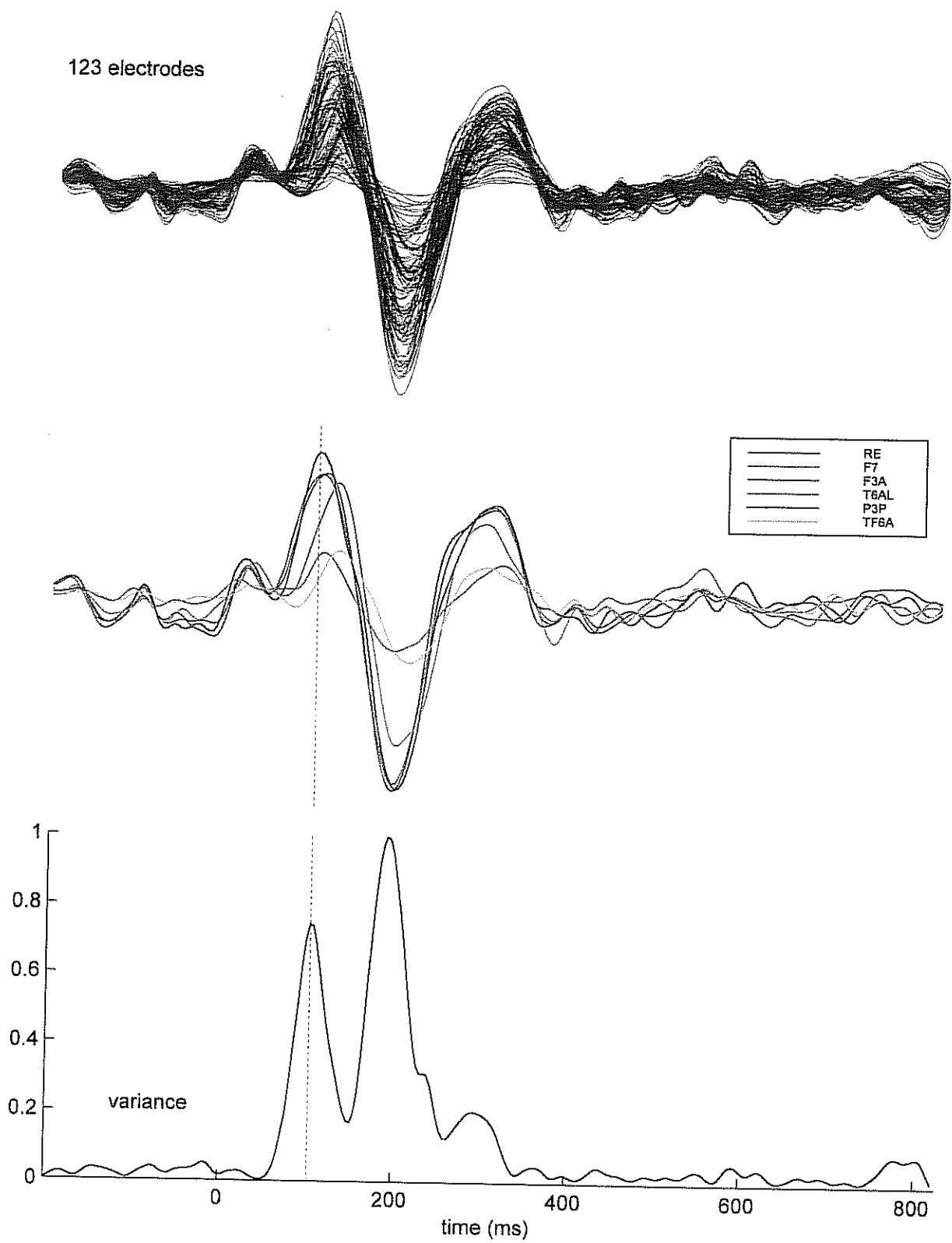


*İşitsel EP ler için gerçekleştirilecek 128 kanallı stimulus-kayıt sisteminin blok şeması*

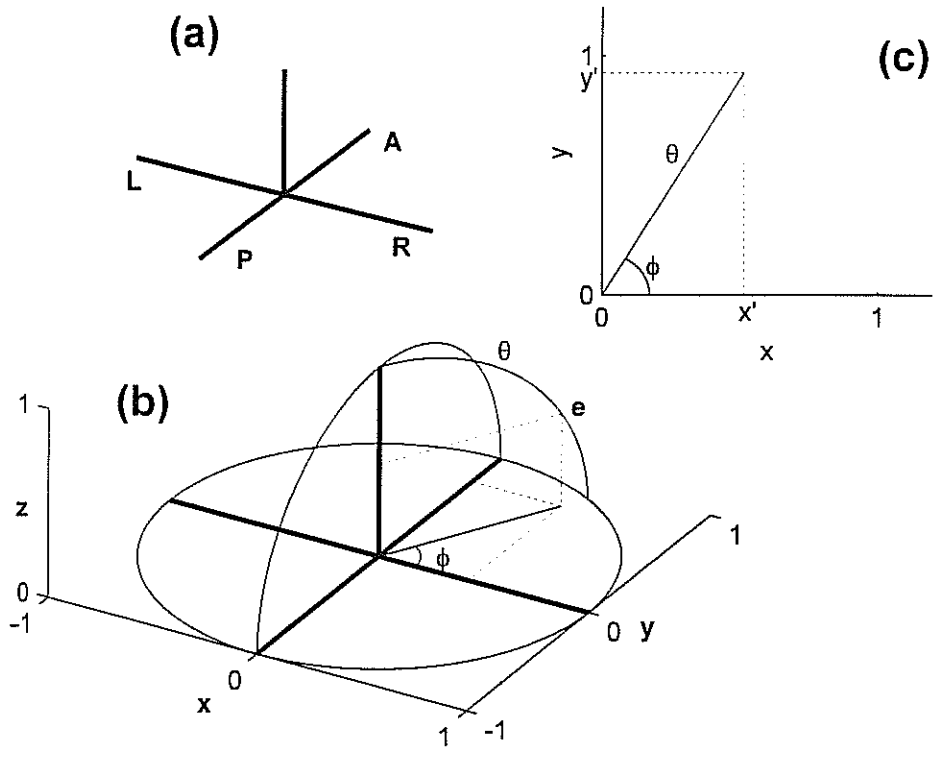
**Şekil 2**



Şekil 3

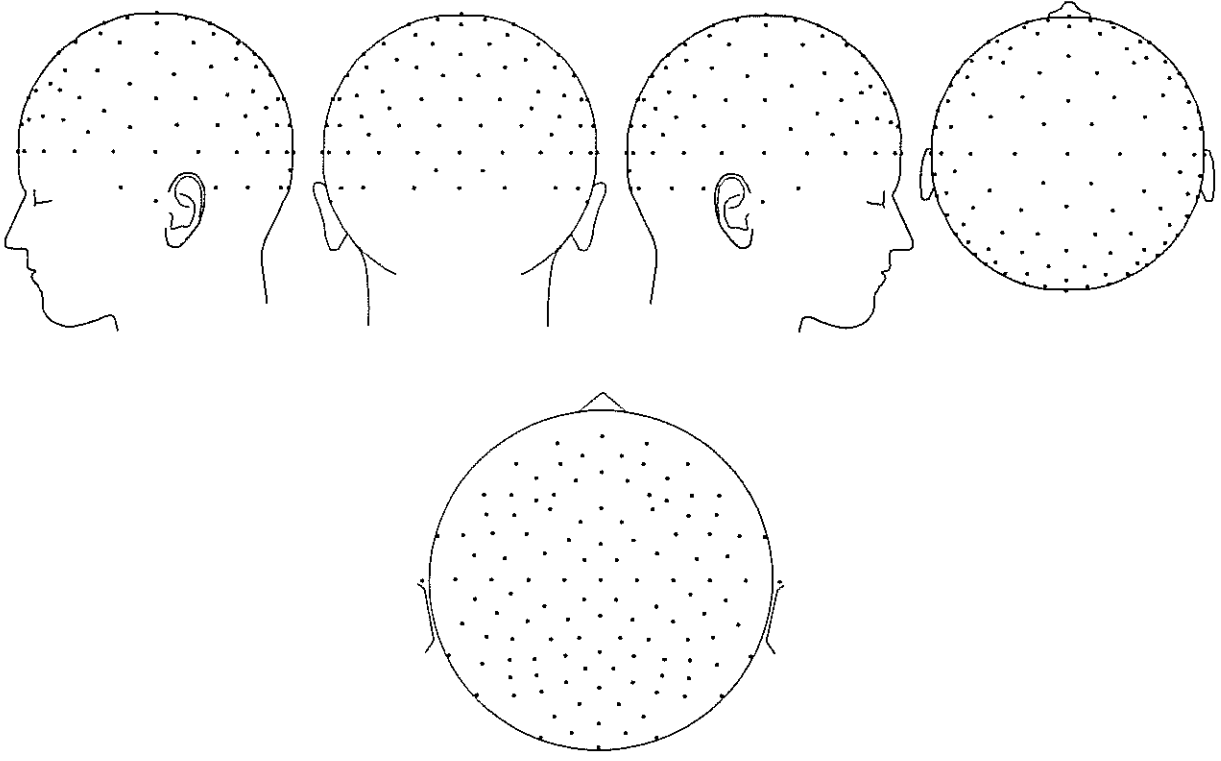


Şekil 4

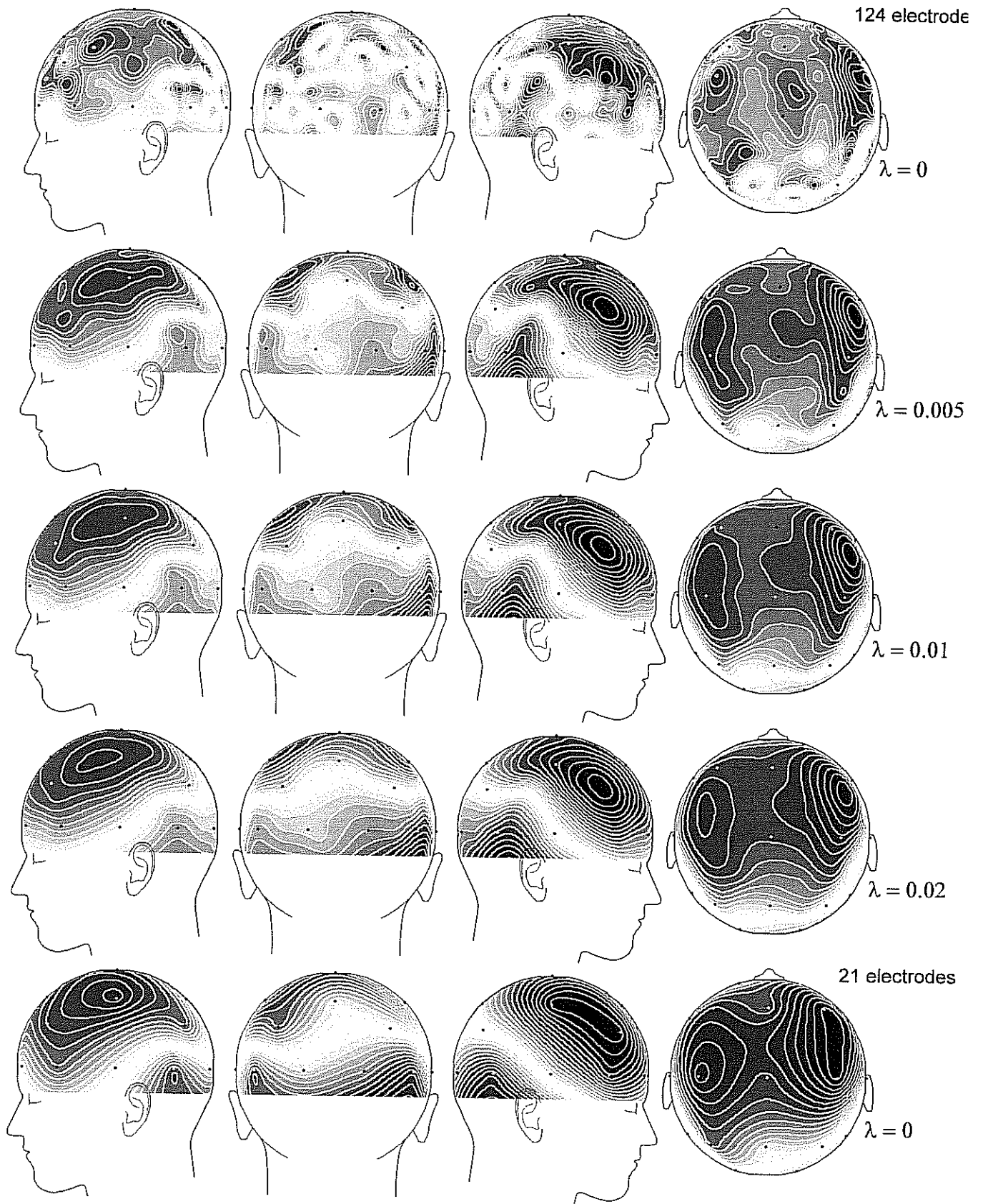


Şekil 5



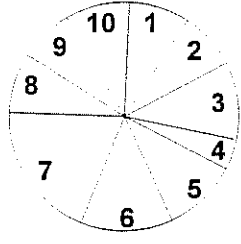


**Şekil 6**

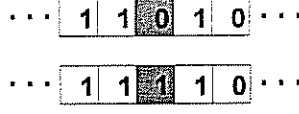
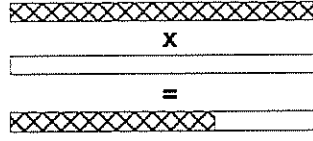
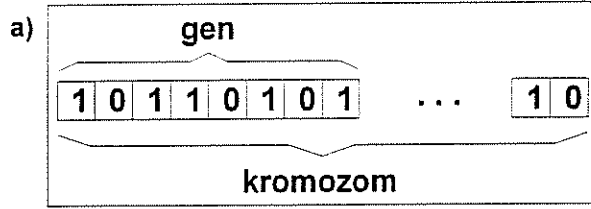


ON, Grand Mean, SCD

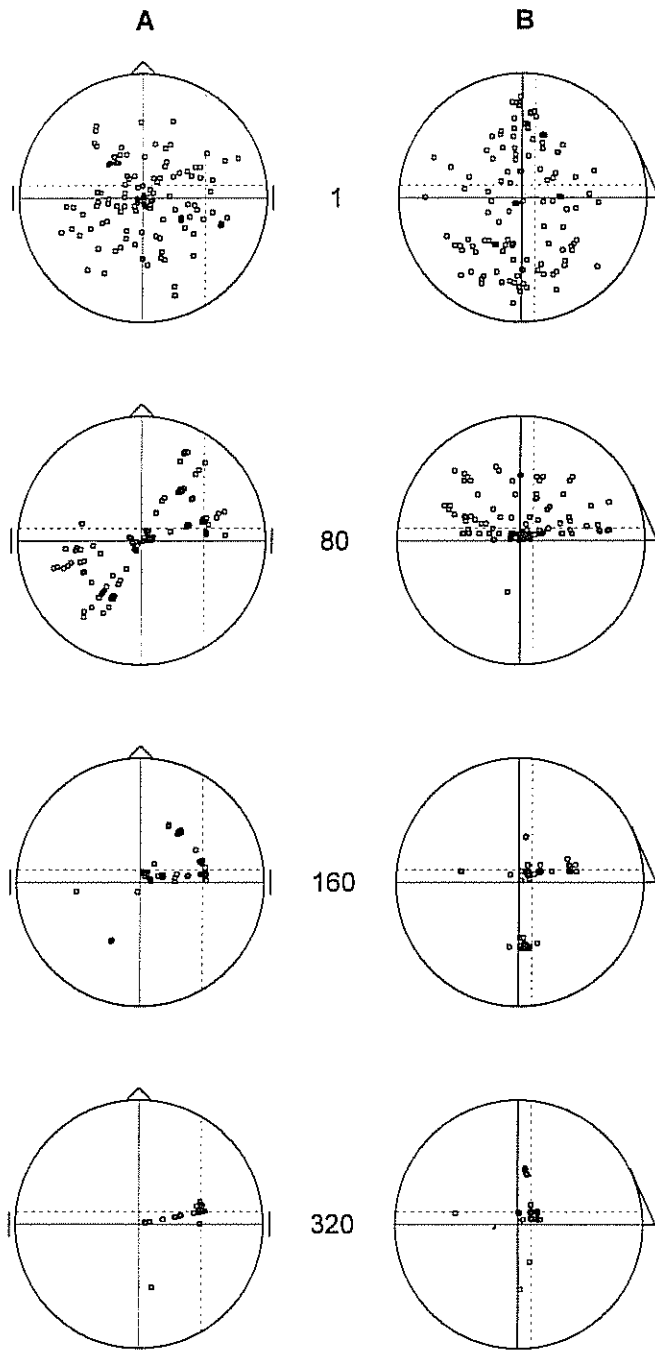
Şekil 7



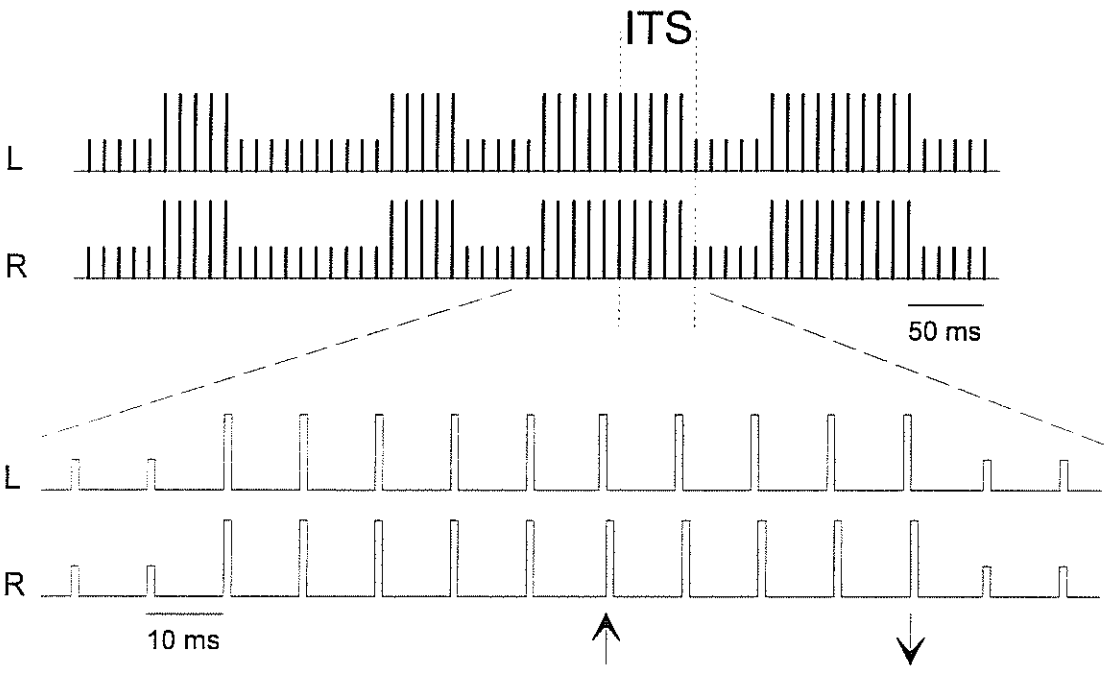
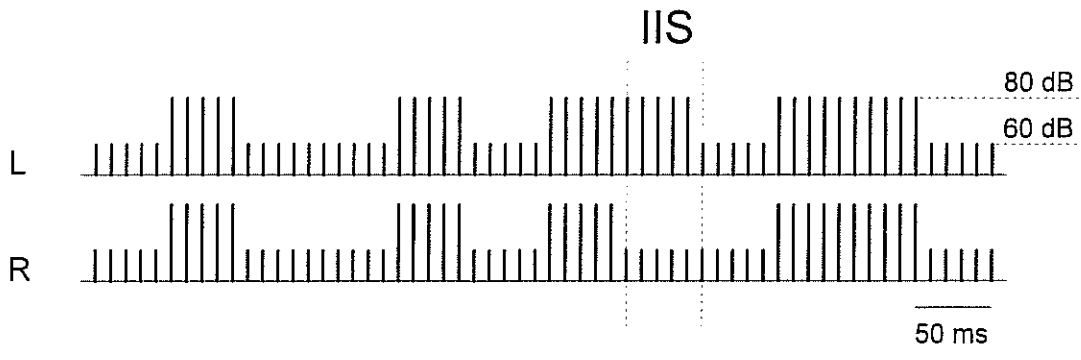
b) seleksiyon



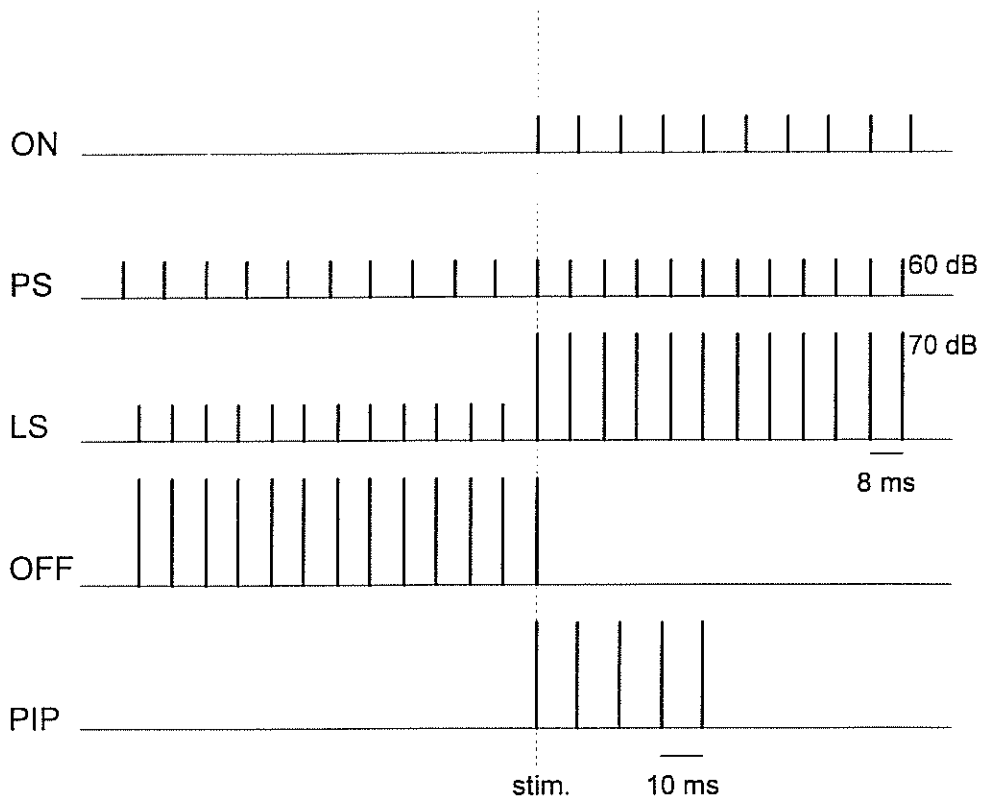
Şekil 8



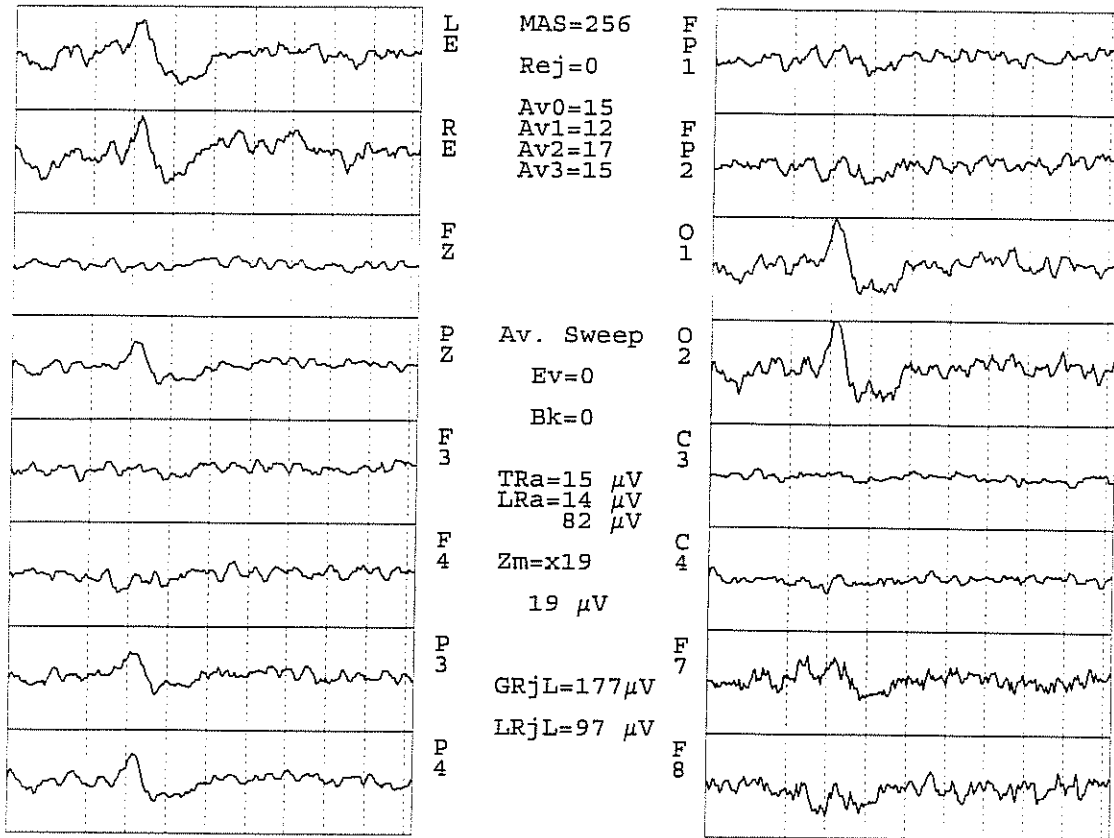
Şekil 9



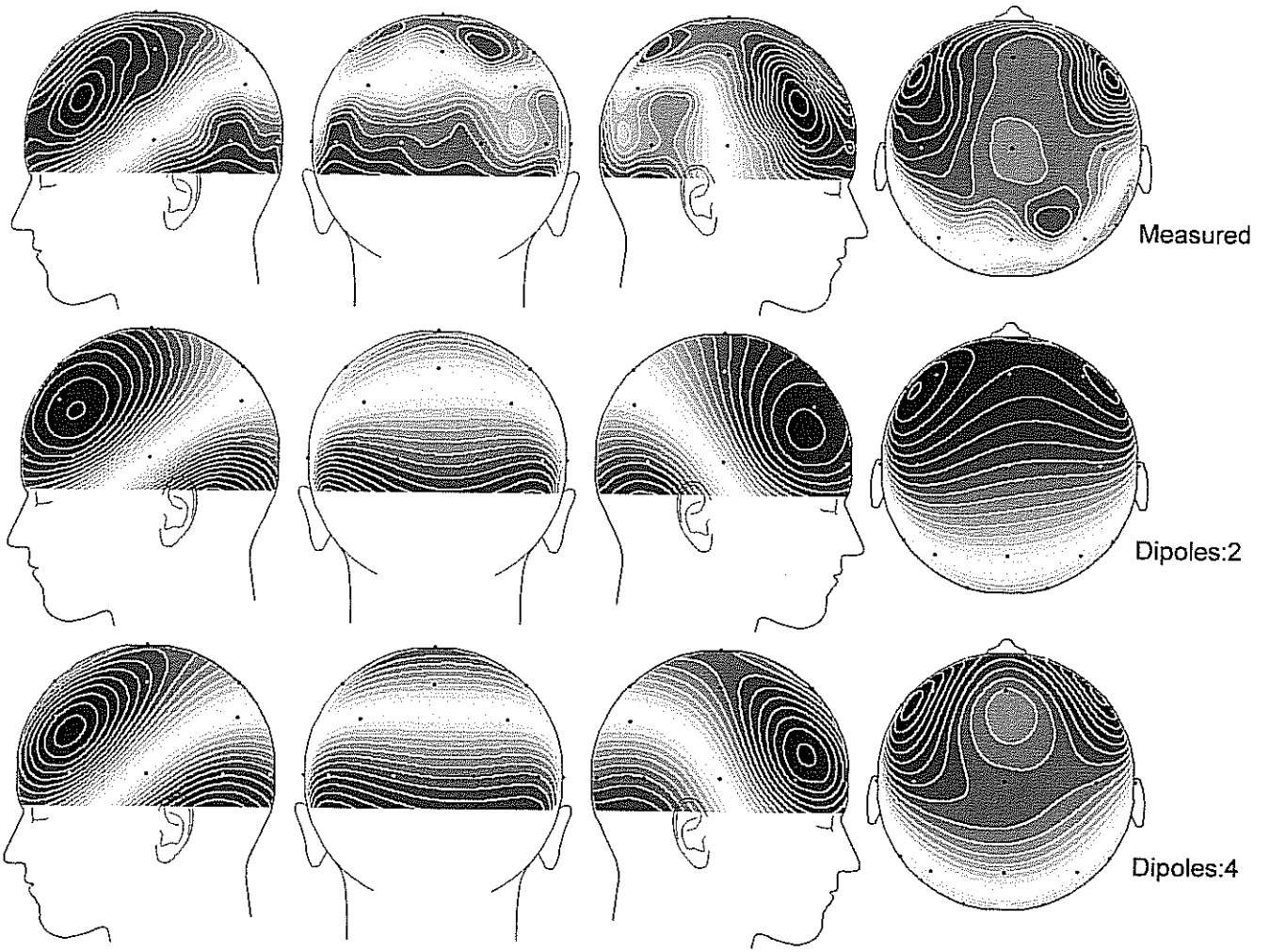
Şekil 10



**Şekil 11**



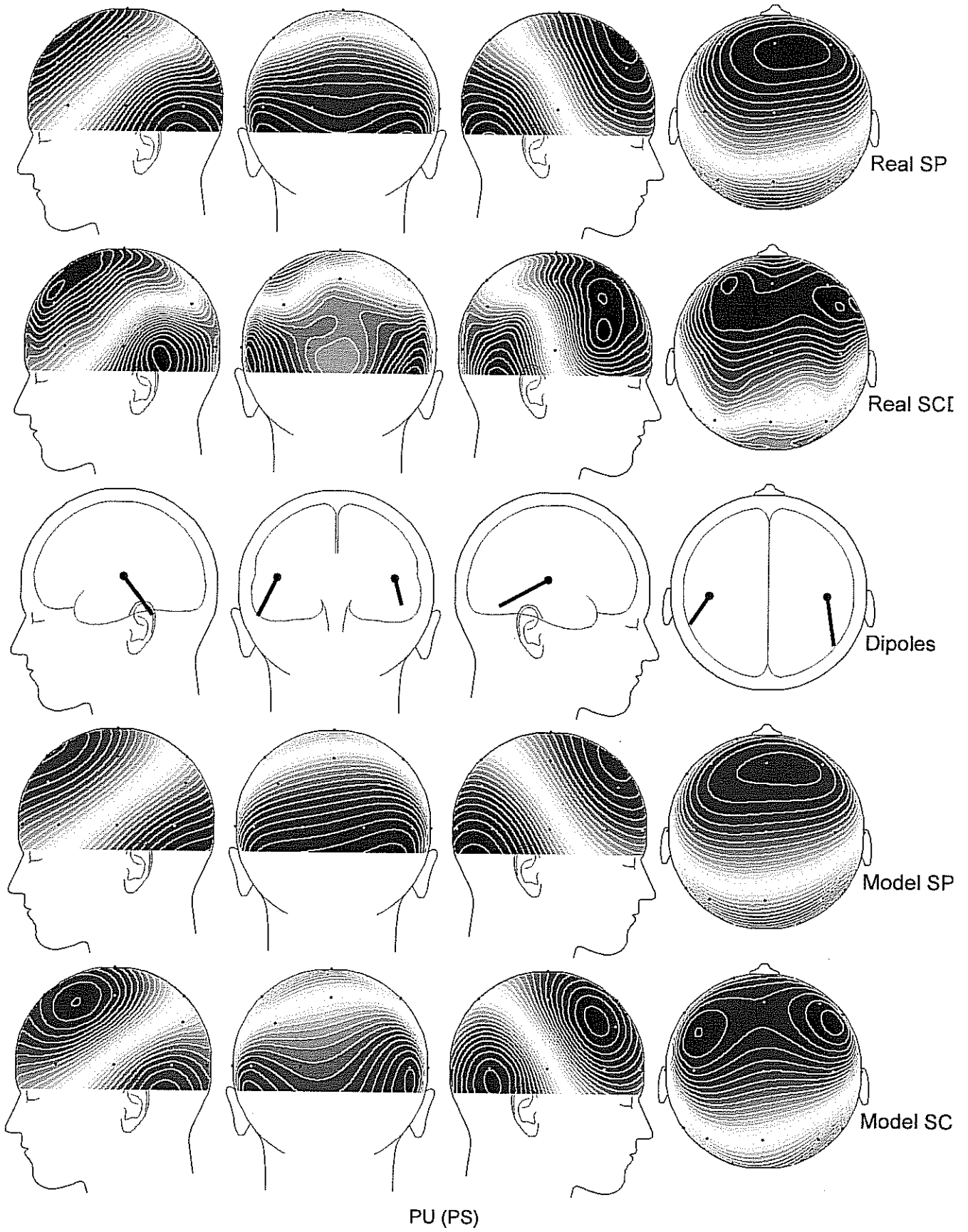
Şekil 12



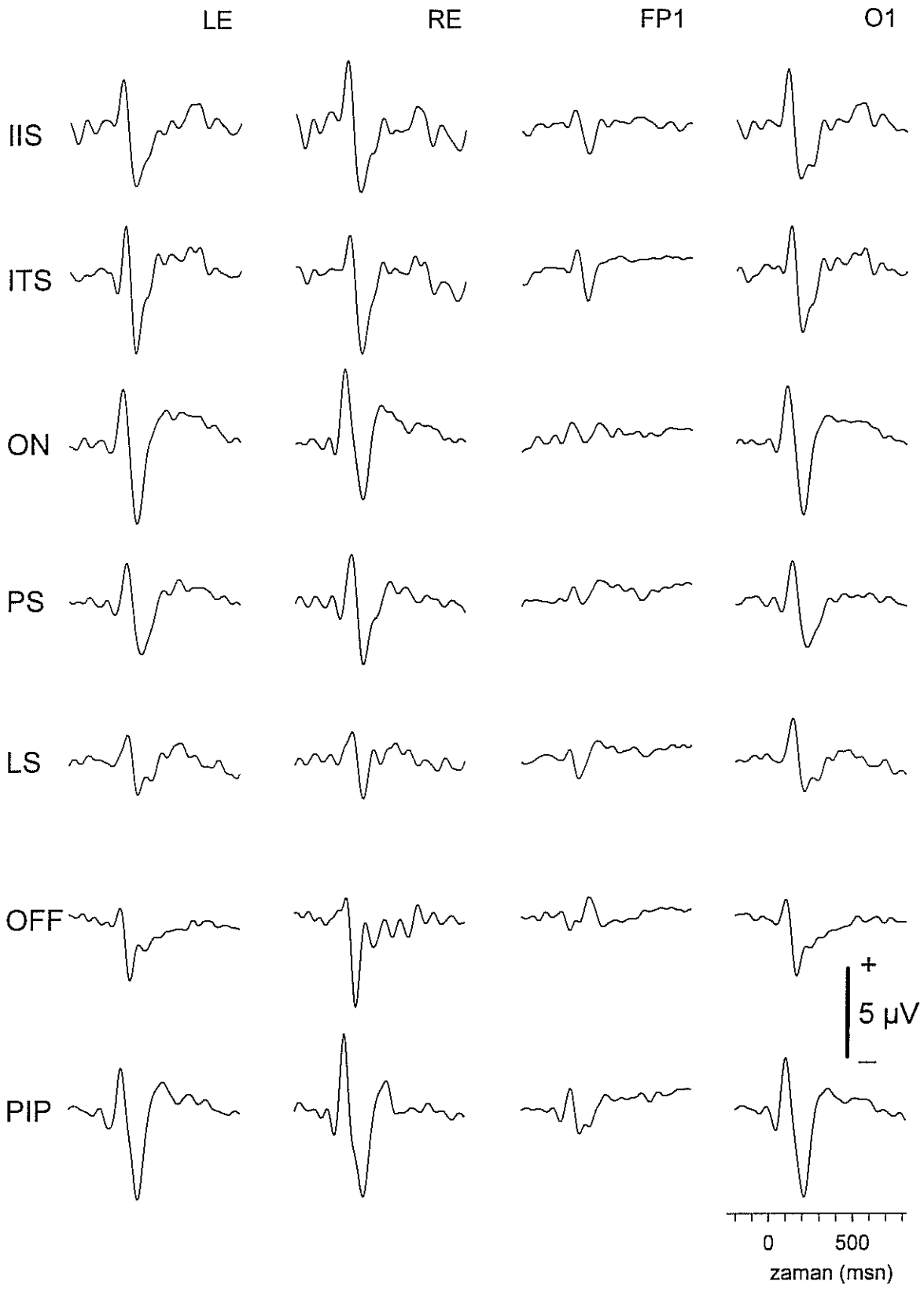
SCD, 124 electrodes

Şekil 13

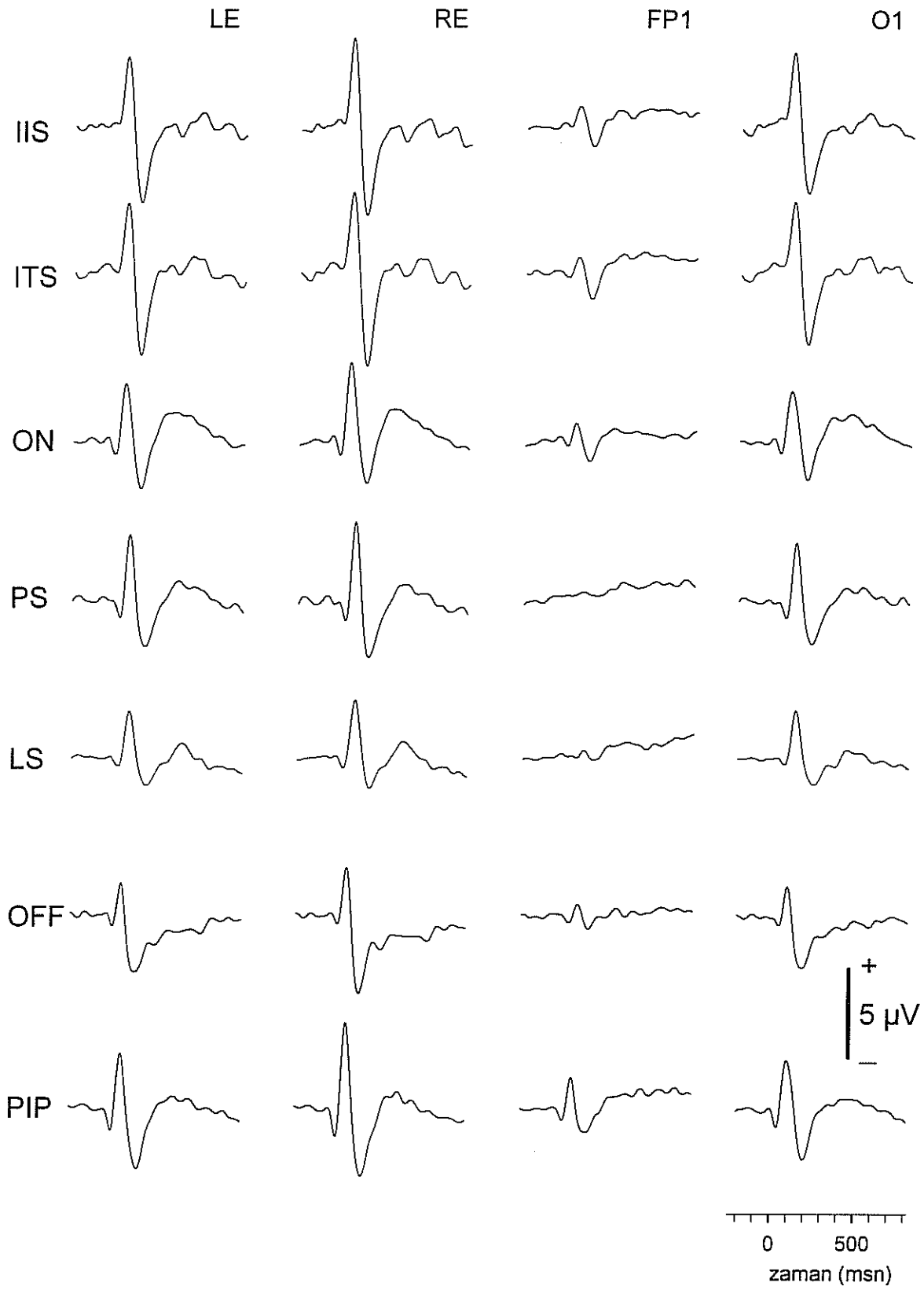




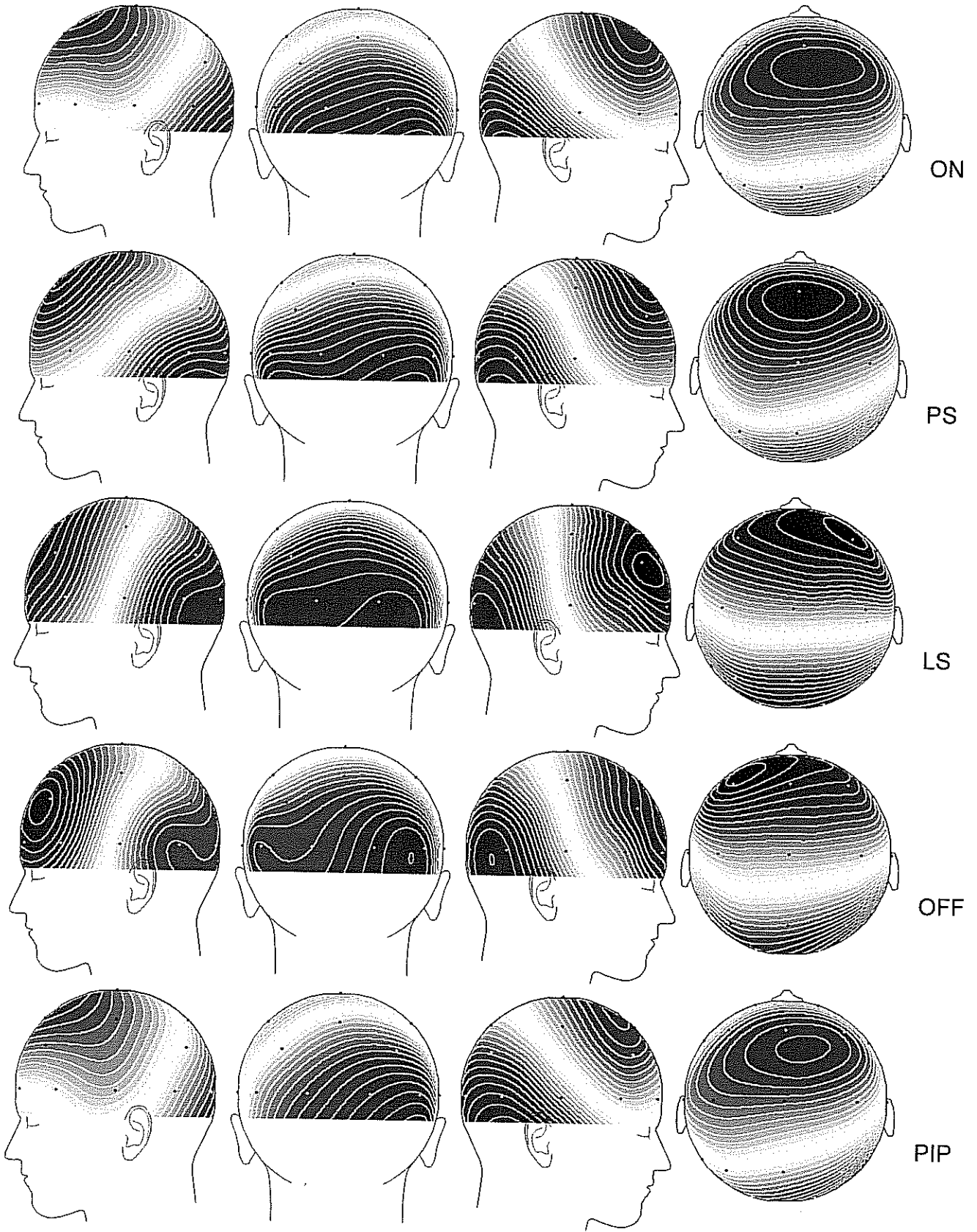
Şekil 14



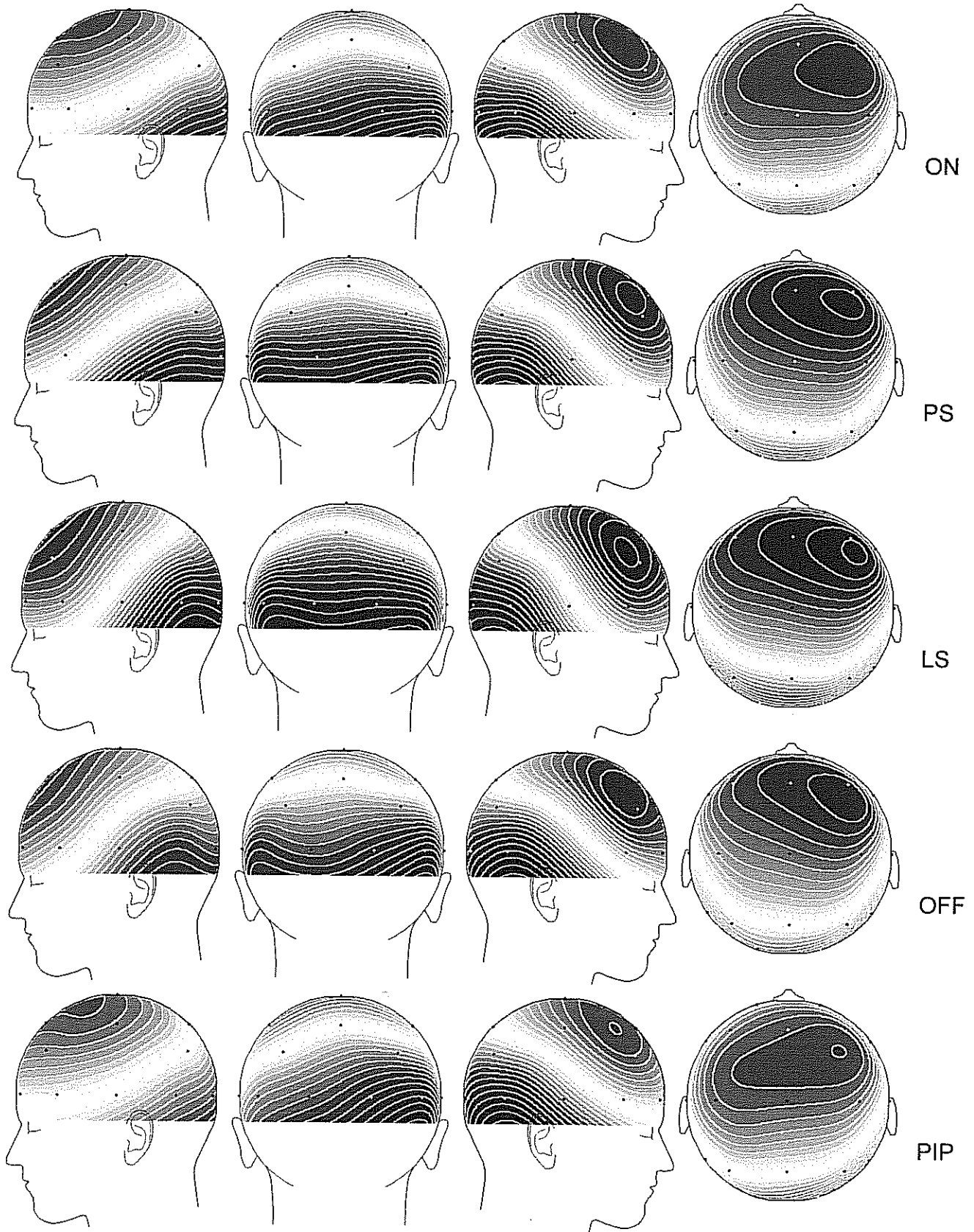
**Şekil 15**



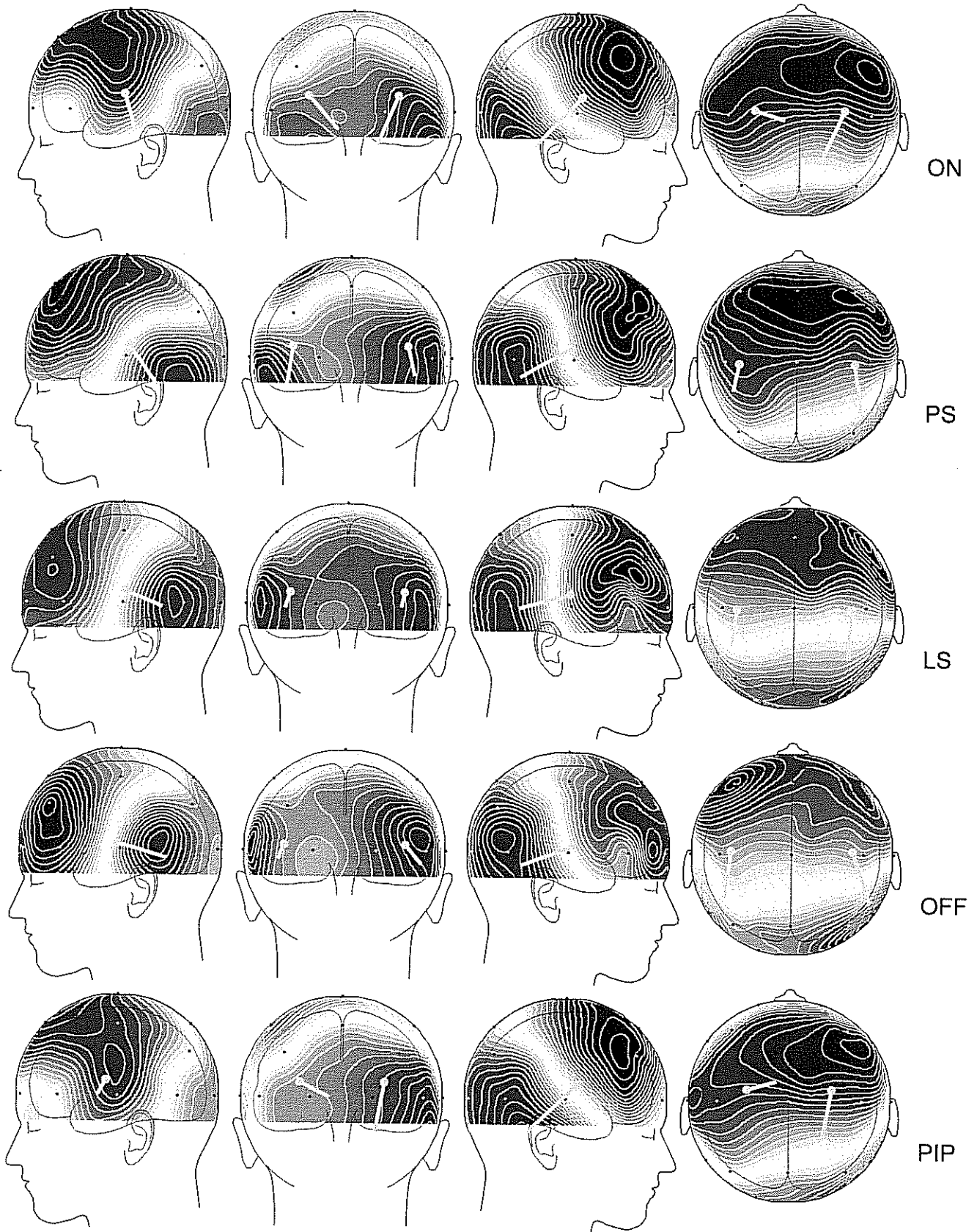
Şekil 16



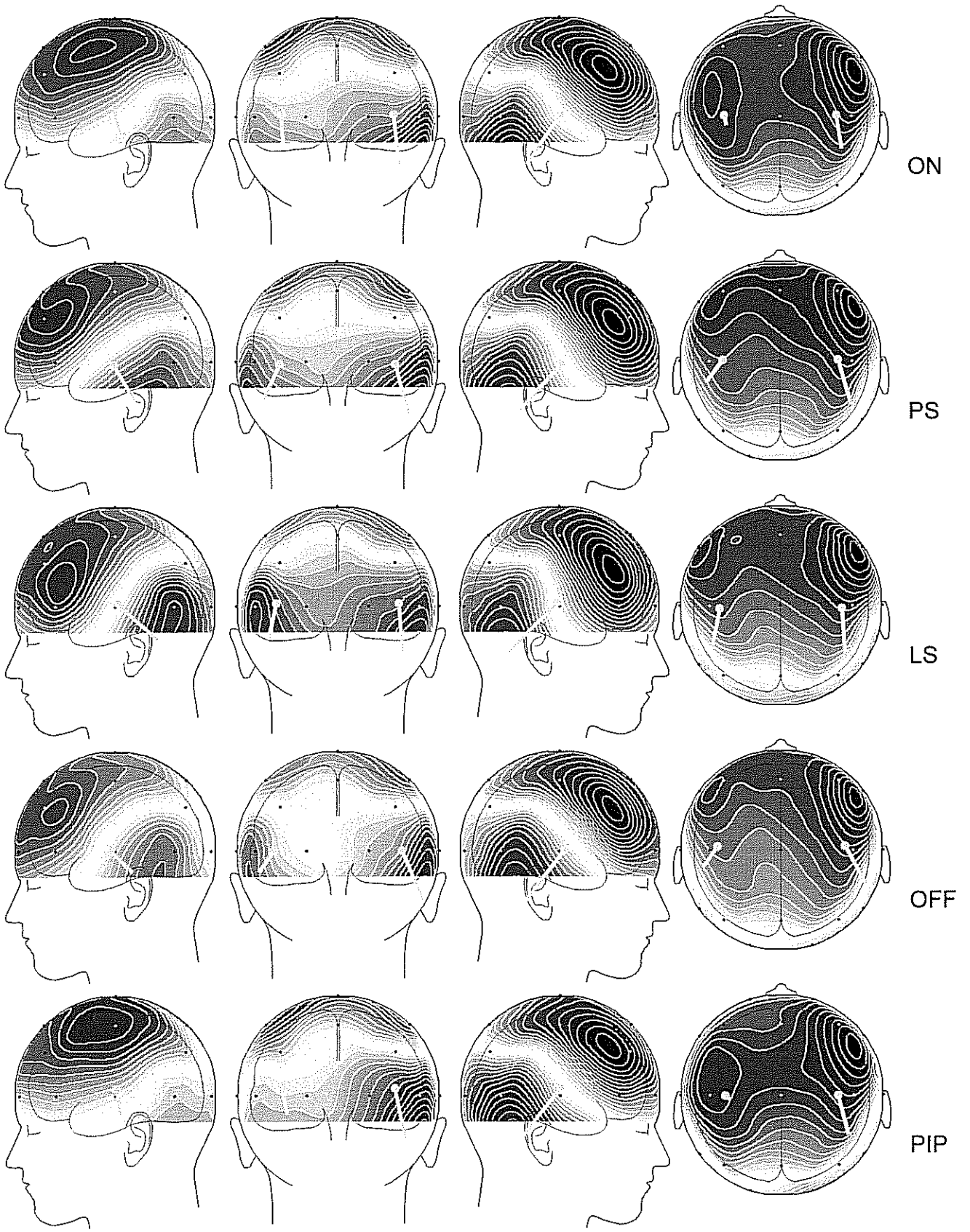
Şekil 17



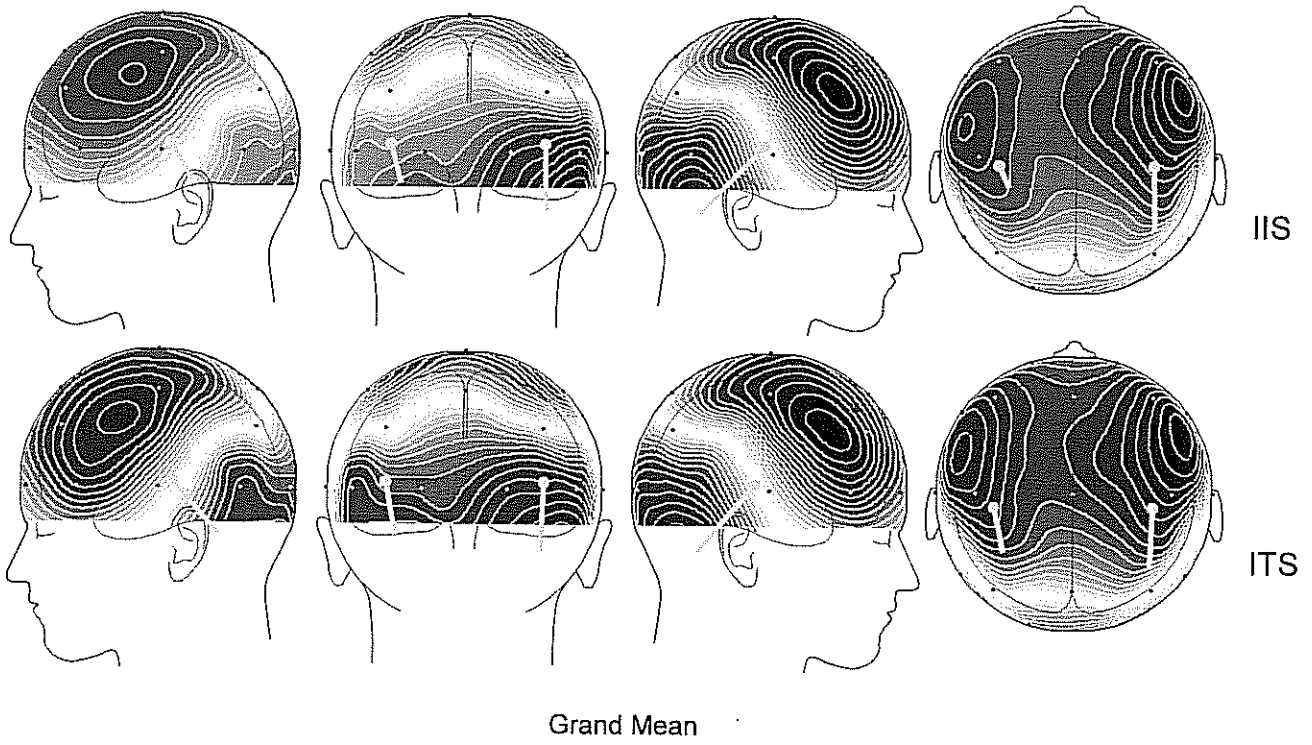
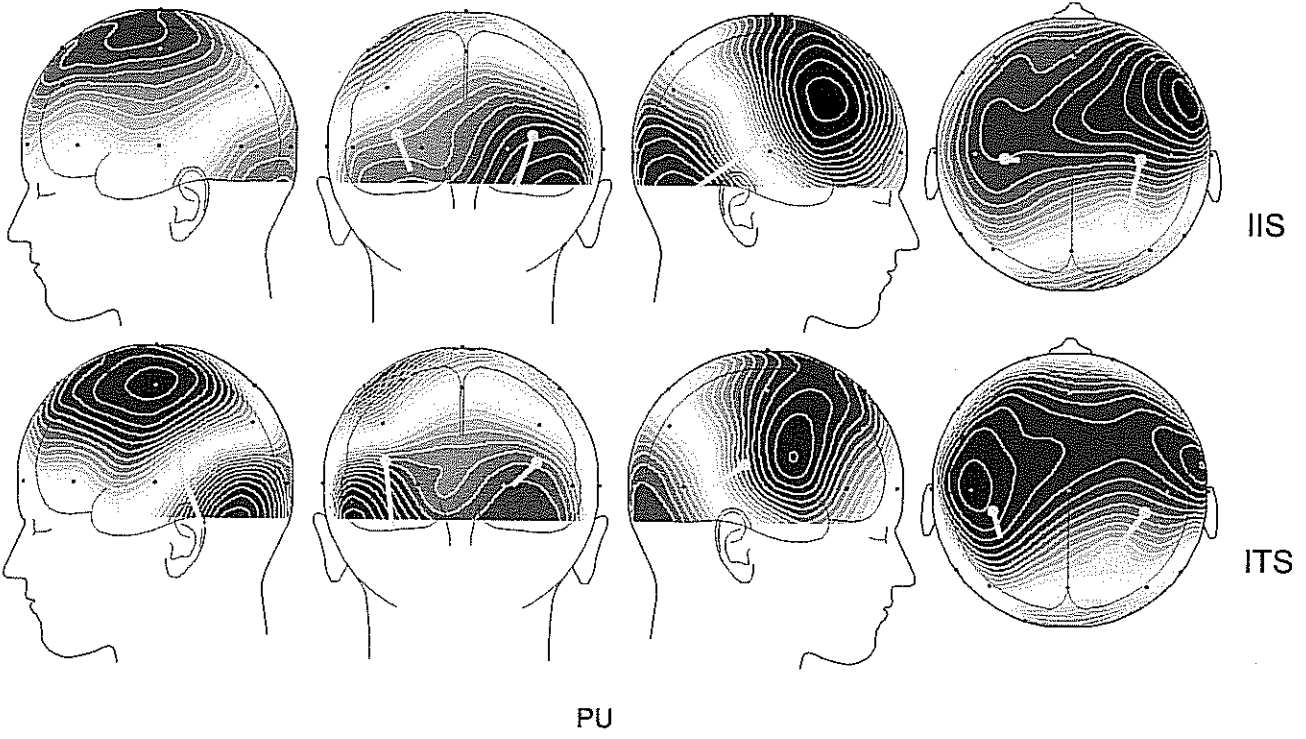
Şekil 18



Şekil 19

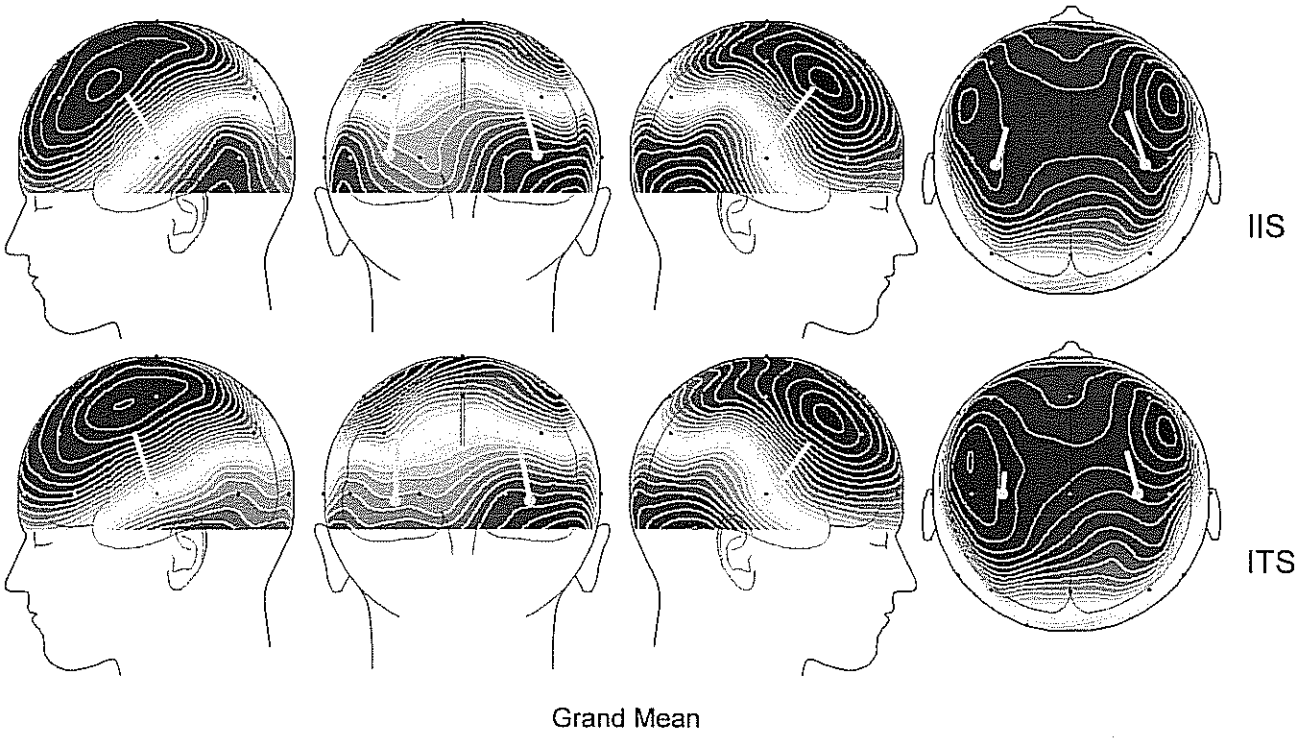
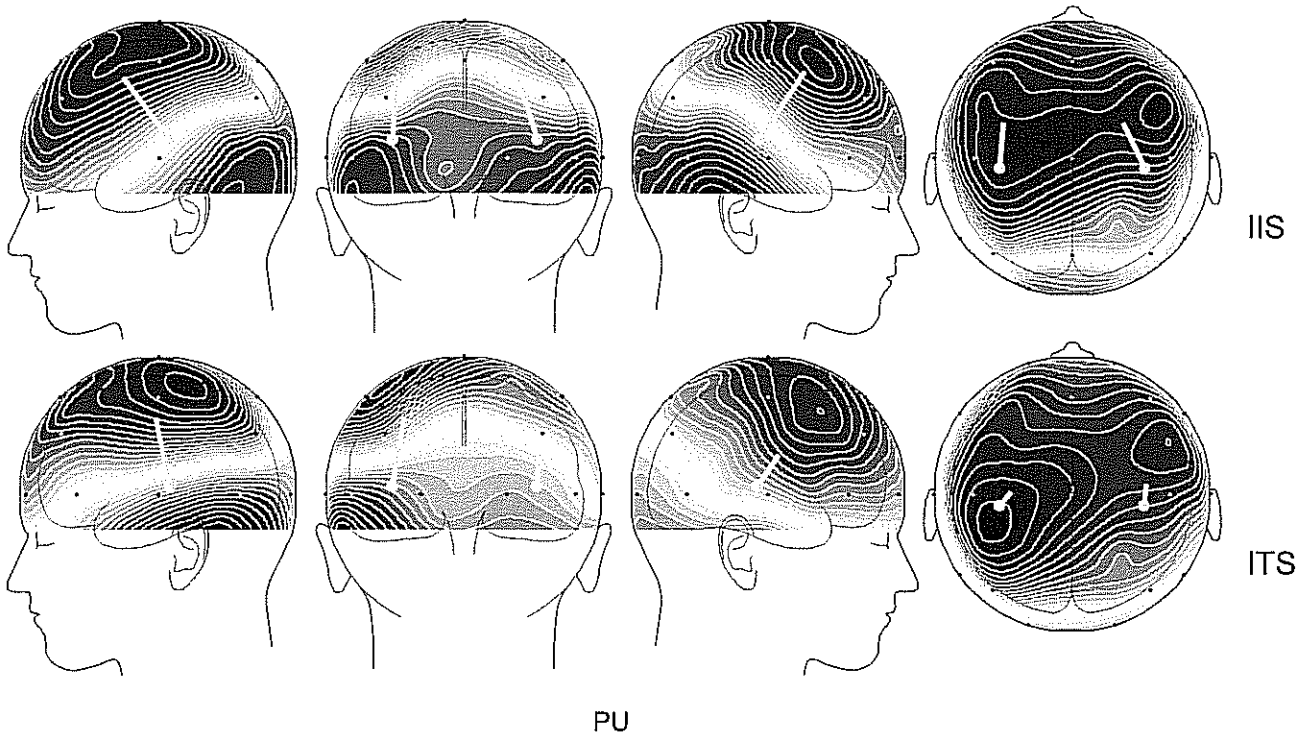


Şekil 20

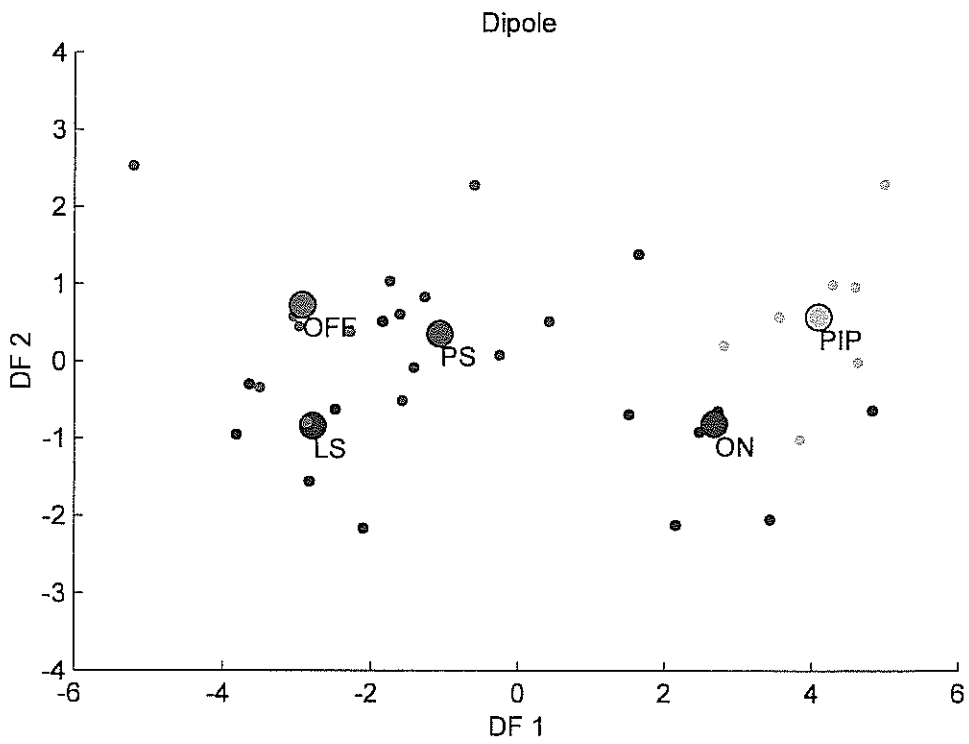
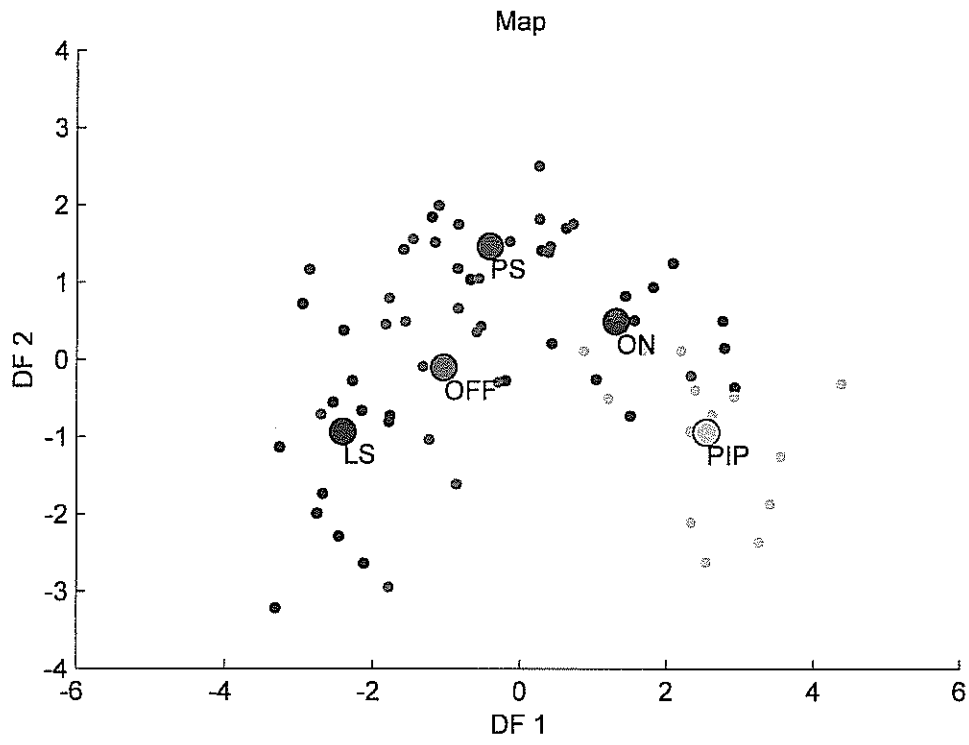


Şekil 21

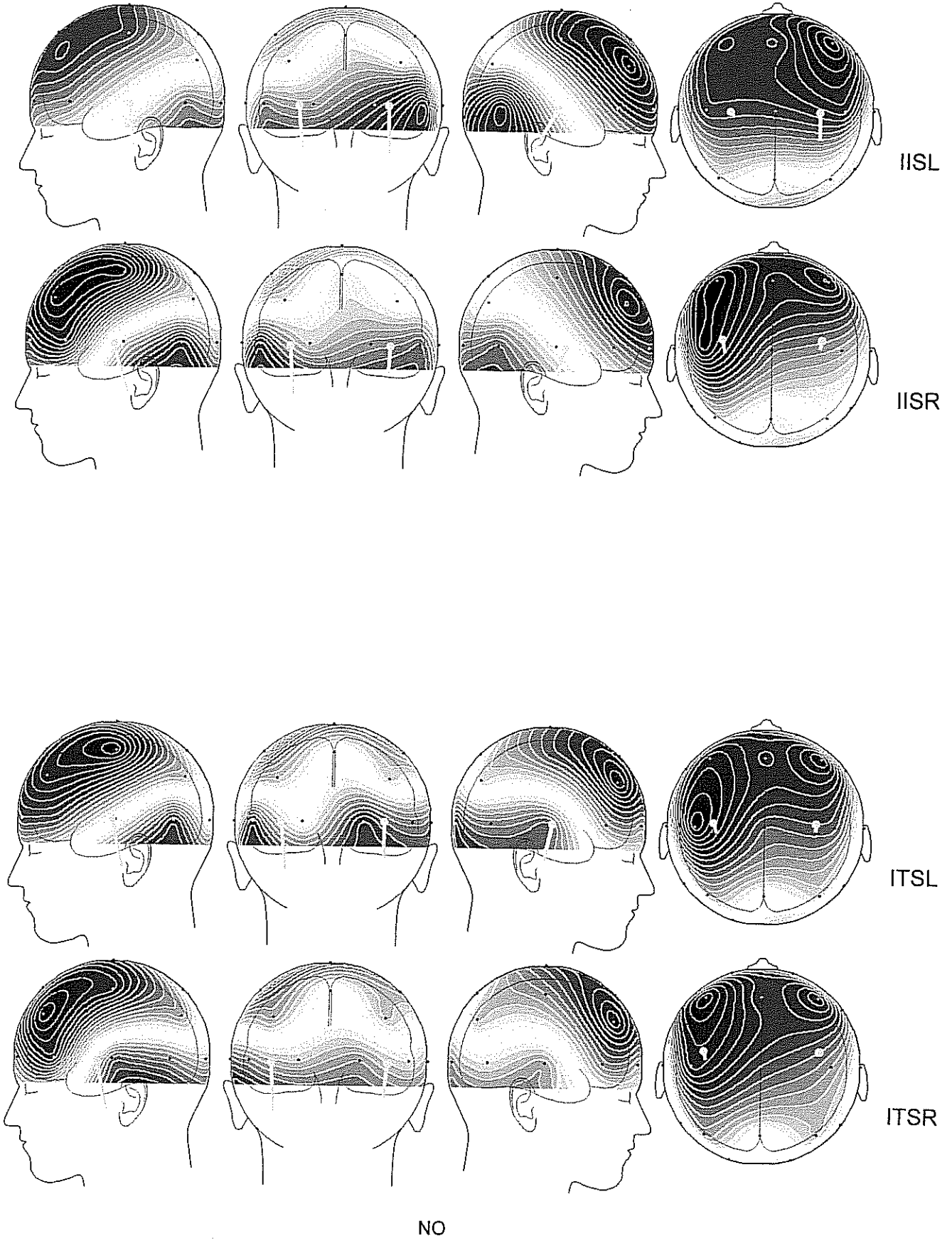




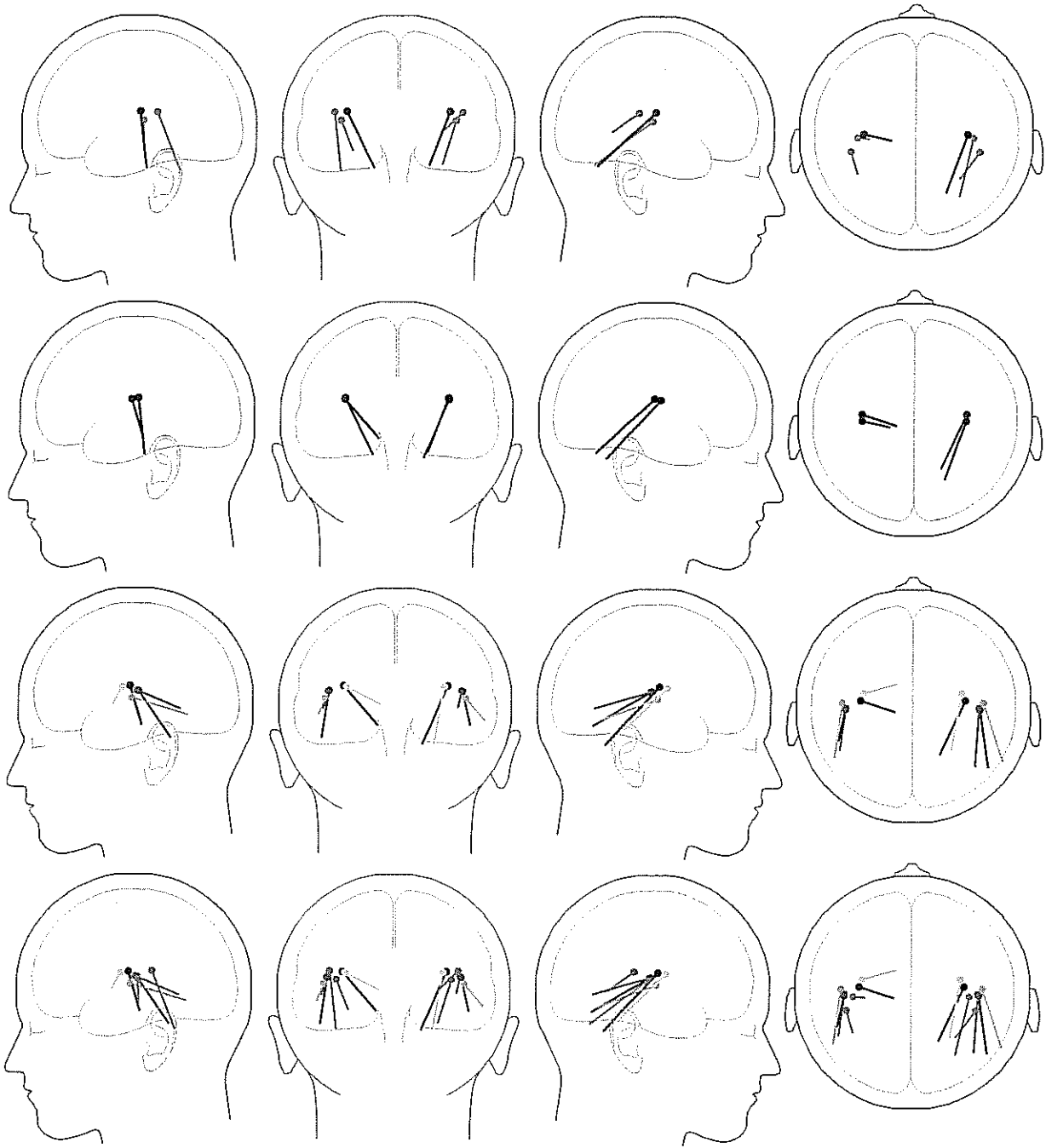
Şekil 22



Şekil 23



Şekil 24



●	IIS
●	ITS
●	ON
●	PS
●	LS
●	OFF
●	PIP

Şekil 25

1-	Proje No:	TBAG-1469
2-	İlgili Araştırma Grubu:	Temel Bilimler
3-	Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01.03.1996 - 28.02.1999
4-	Projenin Adı:	BİR SES İMAJININ LATERAL KAYMALARI İLE UYARILAN ELEKTROENSEFALOGRAFİK YANITLARIN KORTİKAL KAYNAKLARI
5-	Proje Yürütücüsü ve Yardımcı Araştırmacılar:	Prof.Dr. Pekcan Ungan, Dr. Süha Yağcıoğlu, Dr. Bülent Özmen, Yard.Doç.Dr. Cüneyt Göksoy
6-	Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	H.Ü. Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D., 06100 Ankara
7-	Destekleyen Kuruluş(lar)ın Adı ve Adresi:	TÜBİTAK; H.Ü. Tıp Fakültesi 06100 Ankara
8-	ÖZET	<p>Kulaklararası zaman ve şiddet farklılıklarını (ITD ve IID) işleyerek bir ses imajının lateral konumundaki değişiklikleri saptayan kortikal binaural mekanizmalara ait elektroensefalografik N1 ve P2 yanıtları, bu mekanizmaları spesifik olarak uyarmak üzere tasarlanmış iki uyarı kullanılarak kaydedildi. Herhangi bir işitme problemi olmayan 10 deneğin uyarılmış yanıtları, saçlı deri üzerindeki 124 elektrottan eşzamanlı olarak ölçüldü ve saçlı deri potansiyel (SP) ve akım yoğunluğu (SCD) haritaları elde edildi. Aynı işlemler, bir sesin başlaması, sonlanması, tizlik ya da şiddetinin değişmesi, kısa süreli ses gibi konvansiyonel işitsel uyarılar ile aynı deneklerden elde edilen N1-P2 dalgaları için de yapıldı. Kaynak analizi için, bir 4-kürel kafa modeli ile, bilateral simetrik yerleşimli iki dipol kullanıldı. Ters problemin çözümü için, bir genetik algoritma ve simpleks yöntemi uygulandı. SP ve SCD haritaları üzerinden yapılan istatistik analiz, ITD- ve IID kaymalarıyla uyarılan N1 dalgaları arasında, iki uyarının aynı kortikal mekanizma tarafından değerlendirilmediğini düşündüren anlamlı farklılıklar bulunduğunu gösterdi. İki mekanizma arasındaki ayırım, bunların SP topografilerinden hesaplanan dipoller arasındaki anlamlı yer ve yönelim farklılıkları ile de desteklendi. Konvansiyonel işitsel yanıtlar için hesaplanan SCD ve dipol parametreleri de anlamlı farklılıklar gösterdi. Sonuçlar, ITD ve IID nin nöral kodlarının, subkortikal çekirdeklerde önemli ölçüde etkileşmelerine karşın, kortekse ulaşmadan önce tek bir lateralizasyon bilgisi haline gelmediklerini; buraya ayrı ayrı ulaşabilen bu bilgilerin farklı kortikal alanlarda değerlendirildiklerini göstermektedir.</p>
9-	Anahtar kelimeler:	ses lateralizasyonu; uzun-latanslı işitsel yanıtlar; UP-haritalama; dipol kaynağı; ters problem.

10- Projede Yapılan Çalışmaların Sonuçları ile İlgili Yayınlar (makale, tebliğ):

1. Yağcıoğlu, S., Urgan, P.: Saçlı derideki potansiyel dağılımından hareketle EEG-dipol kaynaklarının saptanması: Genetik Algoritmalar. 9. Ulusal Biyofizik Kongresi. ODTÜ, Ankara, 5-6 Eylül 1997.
2. Göksoy, C., Urgan, P., Özmen, B., Yağcıoğlu, S.: Elektroensefalografik ölçmeler için yüksek yersel rezolüsyon sağlamak üzere gerçekleştirilen 128 kanallı bir uyarı ve kayıt sistemi. 9. Ulusal Biyofizik Kongresi. ODTÜ, Ankara, 5-6 Eylül 1997.
3. Urgan, P.: Are temporal and intensive cues to sound lateralisation processed in different cortical areas? 2<sup>nd</sup>. Satellite Symposium on New Developments in Clinical Neurophysiology. Çukurova Üniv., Adana, 11 Mayıs 1998.
4. Soylu, A.R., Yağcıoğlu, S., Urgan, P.: Değişik işitsel uyarıları işleyen kortikal alanlar arasındaki yersel farklılıkların aranması: Yönlendirilmiş stokastik teknikler yardımıyla dipol kaynağının lokalizasyonu: 15. Ulusal Klinik Nörofizyoloji ve EEG-EMG Kongresi. Çukurova Üniv., Adana, 12-13 Mayıs 1998.
5. Urgan, P., Yağcıoğlu, S., Göksoy, C.: Kulaklar arası zaman ve şiddet kaymaları ile insandan kaydedilen N1 dalgaları arasında, saçlı derideki akım yoğunluğu dağılımı ve dipol kaynakları bakımından bulunan farklılıklar. 16. Ulusal Klinik Nörofizyoloji ve EEG-EMG Kongresi. Erciyes Üniv., Kayseri, 3-5 Haziran 1999.
6. Yağcıoğlu, S., Göksoy, C., Urgan, P.: Değişik türden işitsel uyarılar ile insandan kaydedilen N1 dalgaları arasında, saçlı derideki akım yoğunluğu dağılımı ve dipol kaynakları bakımından bulunan farklılıklar. 16. Ulusal Klinik Nörofizyoloji ve EEG-EMG Kongresi. Erciyes Üniv., Kayseri, 3-5 Haziran 1999.
7. Yağcıoğlu, S., Göksoy, C., Urgan, P.: Differences in scalp current density distributions and dipole sources of the human auditory N1 waves evoked by onset, offset, pitch-shift, level-shift, and sound stimuli. 5<sup>th</sup> IBRO World Congress of Neuroscience. Jerusalem (Israel), July 11-15, 1999.
8. Urgan, P., Yağcıoğlu, S., Göksoy, C.: Different scalp current density distributions and dipole sources for the human auditory N1 waves evoked by interaural time and intensity shifts. 5<sup>th</sup> IBRO World Congress of Neuroscience. Jerusalem (Israel), July 11-15, 1999.

11- Proje Sonuçlarının Gizlilik Durumu:

Gizli

Gizli Değil