



Koklear İmplantli Bebek ve Çocuklarda Santral İşitsel Sistem Maturasyonunun İşitsel P1 İndeksi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of the Central Auditory System Maturation by Auditory P1 Index in Infant and Children Using Cochlear Implants

Gülin Gökçen KESİCİ^{1*}, Asuman ALNIAÇIK²

¹Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi

²Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü

Özet

Bu derleme çalışmasının amacı koklear implant kullanan bebek ve çocuklardaki işitsel yoksunluğun santral işitme sistemi üzerindeki etkilerini işitsel P1 indeksini kullanarak incelemektir. Santral işitsel yolların normal gelişimini inceleyen çalışmalar, insanlarda ve hayvan modellerinde işitsel yoksunluğun ardından santral işitme yollarının gelişimini inceleyen çalışmalar, işitsel yoksunluğu takiben plastisite çalışmaları ve yoksunluğa bağlı kortikal yeniden yapılanma ile ilişkili olarak kortikal ayrışma çalışmaları özetlenmiştir. Santral işitme sisteminin plastisitesi kritik dönem içinde maksimuma çıkmaktadır. İşitsel P1 indeksi bebek ve çocukların santral işitsel sistem maturasyonunu takip etmek açısından bir biyolojik- belirteç olarak kullanılabilir. Erken yaş döneminde implantlandırılan bebek ve çocukların santral işitme sistemi normal gelişim göstermektedir. Kritik dönem sonrası geç implante edilen bebek ve çocuklarda ise, işitsel deprivasyon kortikal yapılarda fonksiyonel ayrışma ve modaliteler arası yeniden yapılanmaya neden olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Plastisite; İşitsel Korteks; P1; N1; Kritik Dönem, Modaliteler Arası Yeniden Yapılanma

*Yazışma Adresi: Gülin Gökçen Kesici, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü, Ankara, Türkiye.

E-posta adresi: gulingokcenmd@gmail.com / Tel: +90 505 826 18 51

Gönderim Tarihi: 25 Nisan 2018. Kabul Tarihi: 18 Haziran 2018.

Abstract:

This review examines the effects of auditory deprivation on the central auditory system by the auditory P1 index in infants and children using cochlear implants. This study summarize the studies examining normal central auditory pathway development; analyses the studies related with the development of central auditory pathways following auditory deprivation in humans and animal models, and compile the cortical de-coupling studies related to plasticity and cortical re-organization following auditory deprivation. The neural plasticity of the central auditory system is maximized during the critical period. The auditory P1 index can be used as a biomarker to monitor the central auditory system maturation of infants and children. The central hearing system of infants and children who are implanted at an early age shows normal development. Auditory deprivation may cause the cortical de-coupling and the cross-modal re-organization in infants and children fitted with cochlear implant at a late age after sensitive period.

Key Words: Plasticity; Auditory Cortex; P1; N1; Sensitive Period, Cross-Modal Re-organization

© 2018 Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. Tüm Hakları Saklıdır.

1. Giriş

Kazanılan yeni deneyimlere bağlı olarak beyindeki nöronların kendini yeniden organize edebilme yeteneğine nöral plastisite adı verilir. Beyin plastisitesi biyolojik bir programlama ile oluşturulmakta, ancak öğrenme yolu ile de pekiştirilebilmektedir. Beyin gelişimi sırasında özellikle kritik dönem içinde plastisite maksimuma ulaşır. (Detaylı bilgi için: Bischof, 2007). Herhangi bir uyarının yoksunluğunda ise nöronun kendi içindeki gelişimi ve diğer nöronlarla bağlantısı yavaş veya hızlı bir şekilde kaybolur. İşitsel uyarıların yokluğunda da özellikle Korti organındaki hasara bağlı oluşan sensorinöral işitme kaybında temel problem spiral ganglion nöronlarında atrofi ve dejenerasyon oluşmasıdır. Bu dejenerasyon genellikle uyarım olmadığı sürece, sürekli devam eden bir süreçtir. Bu durum işitsel yolların ve korteksin işitsel uyarıyı işlemesini olumsuz yönde etkiler. Koklear implant sistemi, işitme sisteminin normal gelişim sürecini sağlaması için gereksinim duyulan “işitsel uyarımı” sağlar. Bu nedenle özellikle kritik dönem içinde sistemin optimum seviyede gelişmesine yardımcı olabilir.

Bu derleme çalışmasının temel amacı bebek ve çocukluk döneminde tek veya çift taraflı koklear implantasyonun santral işitme sistemi üzerindeki etkilerini, P1 işitsel indeksini kullanarak, santral işitsel

sistem maturasyonu, kritik dönem ve yeniden yapılanma süreci açısından değerlendirmektir. Bu amaç doğrultusunda (1) santral işitme sistem maturasyonu, bu maturasyon ile ilgili kritik dönemin kortikal mekanizmaları, normal işitmeye sahip bebek ve çocuklarda işitsel kortikal potansiyellerin gelişimi, (2) insanlarda ve hayvan modellerinde işitsel yoksunluğun ardından santral işitme yollarının gelişimi (3) işitsel yoksunluğu takiben işitsel plastisite veya yeniden yapılanma (4) işitsel yoksunluğa bağlı kortikal yeniden yapılanma ile ilişkili olarak kortikal ayrışma ve (5) koklear implant kullanımı ile işitsel sistem maturasyon gelişimi konularının literatür çalışmaları ile incelenmesi amaçlanmıştır.

Santral İşitme Sistem Maturasyonu: Yapısal, Elektrofizyolojik ve Davranışsal Bağlantılar

Santral yolağın duyuusal fonksiyonlar için hazır hale gelmesinde iki önemli mekanizma rol oynamaktadır: Biyolojik programlama ve işitsel uyarım. Santral yapıların içsel (intrinsic) gelişimi uyarıcı girdisinden bağımsız gelişen biyolojik programlama ile sağlanır. Örneğin, hayvan çalışmalarında santral sinir sisteminde akson gövdelerinin, daha önceden belirlenmiş beyin alanlarında sinaptik terminaller oluşturduğu belirlenmiştir (Sanes ve Yamagata, 1999; Bolz ve Castellani, 1997). Santral işitsel yolağın korteks seviyesinde, periferal işitme sisteminden ayrıştırılarak, sadece işitsel duyuma cevap vermesi ise, işitsel uyarılma (stimulation) ile oluşmaktadır (Kral ve ark, 2000; Klinke ve ark, 2001). Kilgard ve Merzenich (1998) yaptıkları çalışmada işitsel korteks haritaları oluşturmak için iki farklı yol kullanmışlardır: Bir grup sıçanda bazal çekirdeği işitsel uyarıcı ile uyarırken; diğer grup sıçanlarda bazal çekirdeği uyarılmadan işitsel kortekste oluşan uyarım şekillerini incelemişlerdir. Modülasyonlu ton, saf ses gibi farklı işitsel uyarıcılarla bazal çekirdeğin uyarıldığı durumlarda oluşan işitsel haritaların, bazal çekirdeğin bu uyarıcılarla uyarılmadığı durumda oluşan haritalardan farklı olduğunu belirten araştırmacılar, ayrıca işitsel olmayan uyarıcıların işitsel kortikal haritalarda herhangi bir değişiklik oluşturmadığını rapor etmişlerdir. Bu durum farklı işitsel uyarılma durumları ile işitsel kortekste farklı tonotopik organizasyonların oluştuğunu göstermektedir (Zhang, Bao ve Merzenich, 1998).

Kortikal işitsel yolaktaki değişim ve gelişmeler kısa ve uzun süreli zaman aralıkları içinde oluşmaktadır. İşitsel işleme gelişiminde bebek ve çocukluk dönemleri, en önemli göstergesi alıcı ve ifade edici dil becerilerinin kazanımı olan büyük değişikliklerin yaşandığı süreçlerdir. Moore ve Linthicum, 2009 yılında yaptıkları literatür derlemesinde insan işitme sinir sisteminin yapısal ve fonksiyonel gelişimini koklea, beyin sapı ve korteks seviyesinde, embriyolojik (1 – 13 arası fetal haftalar), ikinci trimester (14 – 26 arası fetal haftalar), perinatal (üçüncü trimester ve postnatal 6 ay arası), çocukluğa geçiş (postnatal 6 ay ve 2 yaş

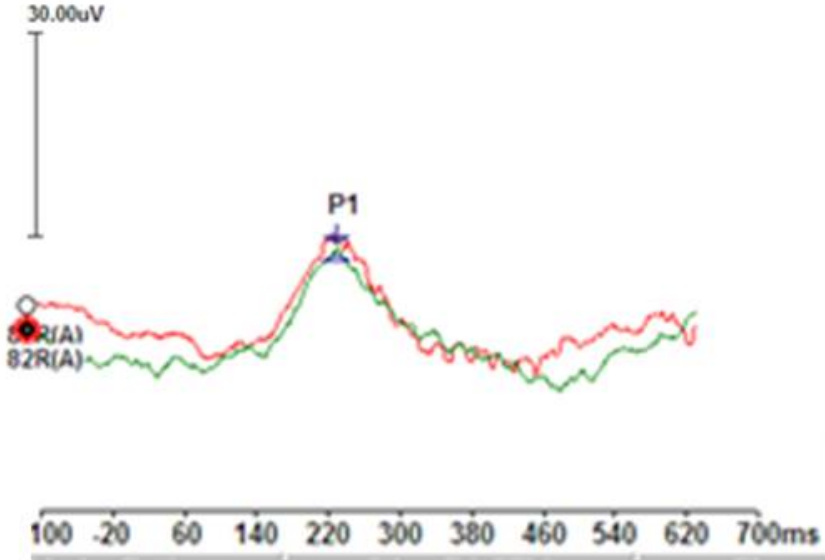
arası) erken (2 – 5 yaş arası) ve geç çocukluk (6 – 12 yaş arası) dönemleri içinde değerlendirmişlerdir. Bu dönemler içindeki gelişim ve değişimler çok keskin hatlar ile birbirinden ayrılmaya da, kokleanın yetişkin benzeri yapısal formasyonu ikinci trimester döneminde tamamlanır. Dış tüy hücrelerinin tamamen fonksiyonel olduğunu gösteren otoakustik emisyonların preterm bebeklerde kaydedilebilmesi bu durumun en önemli göstergelerinden biridir (Brown, Bowman ve Kimberley, 2000). Ancak “Distortion Product Otoacoustic Emission (DPOAE) ve kokleanın ilerleyen dalga gecikme ölçümleri ile ilgili çalışmalar tam koklear maturasyonun zamanında doğumdan birkaç hafta önce tamamlandığını ve 6000 Hz. üzerindeki frekanslarda sinaps maturasyonunun oluşması için ek zamana ihtiyaç olduğunu göstermiştir (Eggermont ve ark, 1991). Beyin sapı seviyesinde embriyolojik dönemde başlayan merkez ve yolakların formasyonu, ikinci trimester döneminde nöral gelişme, akson ve efferent sistem gelişimi ile sürmekte; dendrit ve miyelinizasyon maturasyonu ise, perinatal döneme kadar devam etmektedir (Moore ve Linthicum, 2009). Beyin sapı içinde tüm işitsel merkezler ve yollar 7 ila 8. fetal haftalarda tanımlanabilmektedir (Cooper, 1948). Ayrıca İşitsel Beyin Sapı Cevaplarının [İBC - Auditory Brain Stem Response (ABR)] elektrofizyolojik ölçüm yöntemleri ile bebek ve çocuklarda güvenilir bir şekilde kaydedilmesi, beyin sapı fizyolojisinin 2 yaşından önce tam anlamıyla olgunlaşmadığını, 1,5 yaş civarından itibaren yetişkin benzeri form almaya başladığını göstermektedir (Ponton ve ark, 1992).

Kortikal plakanın embriyolojik dönemde gelişmeye başlamasını, perinatal döneme geçişte temporal lobun formasyonu, çocukluk dönemine geçişte talamik akson bağlantılarının gelişimi, erken ve geç çocukluk döneminde ise talamik akson bağlantılarının maturasyonu takip etmektedir (Moore ve Linthicum, 2009). Elektrofizyolojik ölçümlerde postnatal gelişimin yaklaşık 4. ve 5. aylarından itibaren P2 ve N2 kortikal potansiyellerinin gelişmeye başladığının (Ponton ve ark, 2000; Ponton ve Eggermont, 2001) gösterildiği bu dönemde davranışsal olarak da bireysel konuşma seslerinin ayırt edilmeye başlandığı rapor edilmiştir (Trehub, 1976) . Bu durumu takiben 4,5 ay ve 5 yaş arasında orta latans ve Eşleşmeyen Negativite [EMN - Mismatch Negativity (MMN)] kortikal potansiyellerinin gelişmeye başladığı, karşılığında ise algısal konuşma gelişiminin başladığı belirtilmiştir (Werker ve Tees, 1984; Stevens ve Lindblom, 1987). Daha sonrasında 5 – 12 yaş arasında P1 kortikal potansiyeli olgun hale gelirken, N1 potansiyelinin oluşmaya başladığı (Ponton ve ark, 2000; Ponton ve Eggermont, 2001) ve davranışsal olarak da gürültülü ortamda konuşmayı ayırt etme becerilerinin ve bozulmuş konuşma işlemlerinin geliştiği (Elliott, 1979; Eisenberg ve ark, 2000) belirlenmiştir.

Bebek ve Çocuklarda İşitsel Kortikal Potansiyellerin Gelişimi

İnsan işitme sisteminde korteks seviyesinde uzun sürede oluşan gelişimsel değişimler kafa derisi (skalp) üzerinden kaydedilebilen İşitsel Uyarılmış Potansiyel [İUP Auditory Evoked Potentials (AEP)] kayıtlarında gözlenebilmekte ve takip edilebilmektedir (Albrecht ve ark, 2000).

İşitsel uyarılmış potansiyeller, işitsel uyarın varlığında oluşan nöral senkronizasyonu yansıtan elektroenseleografik (EEG) aktivitelerdir (Sharma ve ark, 2007). Bebek ve çocuklarda işitsel kortekste ilk aktivite, P1 olarak adlandırılan ve baskın bir şekilde oluşan büyük bir pozitif dalgadır. Uyarının başlamasını takiben 100 - 300 msn arasında oluşan ve dalga cevap amplitutunun tepe noktasının oluştuğu süre olarak tanımlanan latansı vardır (Şekil 1).



Şekil 1: İşitme kayıplı bir çocukta elde edilen P1 cevabı.

P1 latansı ortalaması= 186 msn olarak elde edilmiştir. N1 cevabı dalga formunda gözükmemektedir.

Kortikal İUP cevabı içerisinde P1 dalgasını, N1 olarak adlandırılan negatif bir dalga takip eder. Elektrofizyolojik ölçümlerde, işitsel korteksin alt III. ve IV. tabakalarından primidal nöronlara giden talamik girdiler genel olarak P1 gibi pozitif İUP oluşturur. Ancak işitsel korteksin I ve II. tabakalarından, aynı alan içindeki diğer kortikal hücrelerden veya farklı kortikal alanlardan, primidal hücre dendritlerine giden girdiler ise N1 gibi negatif İUP cevap meydana getirir (Eggermont ve Ponton, 2003). Hayvan modellerindeki ve insanlardaki intrakraniyal kayıtlar, P1 ve N1 cevaplarının işitsel talamik ve kortikal bölgelerdeki sinaptik

aktiviteden kaynaklandığını düşündürmektedir (McGee ve Kraus, 1996; Erwin ve Buchwald, 1987; Ponton ve ark, 2000).

P1 latansı yaş ile değişmektedir. Sharma ve ark, 1997 yılında yaptıkları çalışmada 0.1 ve 20 yaş arasında 190 normal işitmeye sahip bireyde yaş ve P1 latansı arasındaki korelasyonu incelemiştir. Çalışma sonucunda yaş ve P1 dalga latansı arasında ters yönde bir ilişki olduğunu, yaş arttıkça P1 dalga latansının azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca yeni doğanda ortalama 300 msn'de elde edilen P1 latansının 2-3 yaş aralığında hızla azaldığı, 3 yaşta yaklaşık 125 msn'ye indiği, ikinci dekata kadar kademeli azalmanın devam ettiği, erişkinlerde (22-25 yaş) ise, yaklaşık 60 msn civarında elde edildiği rapor edilmiştir. Araştırmacılar P1 latansının yaşla birlikte azalmasının zaman içinde işitsel yolakta daha etkili bir sinaptik iletişimin geliştiğinin göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Bu durum P1 latansının santral işitsel sistem maturasyonunun değerlendirilmesinde biyolojik bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Sharma ve ark, 1997, Albrecht ve ark, 2000; Pang ve Taylor, 2000; Gilley ve ark, 2005; Wunderlich ve ark, 2006). P1'den sonra gelen kortikal işitsel potansiyellerin (N1 ve P2) P1 dalgası gibi doğumla birlikte görülmemesi ve ilerleyen çocukluk yaşlarında ortaya çıkmaları P1 cevabı kadar kullanışlı olmamalarına neden olmaktadır (Sharma, Campbell ve Cardon, 2015).

Yaşla birlikte P1 dalgasının latansını gösteren P1 indeksi bebek ve çocuklarda kolaylıkla kaydedilebilen, noninvaziv ve davranışsal yanıt gerektirmeyen elektrofizyolojik bir ölçümdür.

Santral İşitsel sistemin Maturasyonu için Kritik Dönem

Bebek ve çocukluk döneminde koklear implantasyon için en çok tartışılan konulardan biri implant için en uygun yaş döneminin ne olduğudur. Geçerli olan kanı erken yaşlarda takılan implantın geç yaşlarda takılanlara göre daha iyi sonuçlar verdiğidir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda işitsel uyarım yokluğunun santral işitsel sistemde yaygın dejenerasyona neden olduğu tespit edilmiştir (Leake ve ark, 1992; Ryugo ve ark, 1997; Ryugo ve ark, 1998). Uyarın yokluğunda spiral ganglion, anteroventral ve ventral koklear nükleuslarda hücre sayısında azalma, kortiko-kortikal ve kortiko-talamik bağlantılarda azalma, korteks seviyesinde piramidal hücrelerin dendrit sayılarında azalmalar saptanmıştır (Kral ve ark, 2000; Nordeen, Killackey ve Kitzes, 1983). Uyarın yokluğundaki bu dejeneratif bulgular nedeniyle koklear implantın optimal etkinliği için zamanlama önem kazanmaktadır. Sensorinöral dejenerasyondan önce uygun zamanda takılan koklear implant santral işitsel sisteminin gelişmesini sağlayacaktır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda erken işitsel uyarım (işitsel yoksunluk süresinin 6 aydan az olduğu durumlarda) kortikal dokulardaki aktivasyonun

arttığı (Klinke ve ark, 2001), sinaptik bağlantıların normal işitmeye benzer hale geldiği (Kral ve ark, 2000), işitme kayıplı farelerde Held sonuçlarının sinaptik gelişiminin daha zayıf olduğu (Ryugo ve ark, 1997) belirlenmiştir. Özetle konjenital işitme kayıplı hayvan modellerinde işitsel yolağın gelişimi için kritik bir dönemin varlığı ile ilgili birçok kanıt vardır.

Hayvan çalışmalarından yola çıkarak insanlarda da işitsel yolların gelişimi için benzer bir kritik dönem olduğu düşünülmektedir. Farklı zamanlarda koklear implant takılan işitme kayıplı çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda santral işitsel yolağın gelişimi için kritik bir dönemin olduğu tespit edilmiştir. Santral işitsel sistemde nöral plastisitenin değerlendirilmesi, kritik ve hassas dönemlerin belirlenebilmesi için farklı yaşlarda koklear implant takılan çocuklarda P1 cevapları ölçülmüştür (Ponton ve ark, 1996; Sharma ve ark, 2002). Sharma ve arkadaşlarının (2002) koklear implant kullanan konjenital işitme kayıplı 245 çocuk ile yaptıkları çalışmada; erken implant edilen çocuklarda (<3.5 yaş) normal P1 latansları, geç implante edilen çocuklarda (>7 yaş) ise anormal kortikal cevap latansları elde etmişlerdir. 3.5 ve 7 yaş arasında koklear implant ameliyatı olan çocuklarda ise latanslar değişkenlik göstermiştir. Genellikle geç implante edilen çocukların cevap latanslarının yıllar içerisinde de normal P1-N1 latans değerlerine ulaşamadığı da çalışmalarda belirtilmiştir (Sharma, Dorman ve Kral, 2005; Sharma ve ark, 2007). P1 indeksi ile yapılan çalışmalar ışığında santral işitsel gelişim için kritik dönemin 3.5 yaşa kadar olduğu söylenebilir. 3.5 – 7 yaş aralığında işitsel yoksunluk süresi, ek bilişsel problemler, kalıntı işitme miktarı, amplifikasyona başlama yaşı, işitme cihazı kullanım süresi gibi faktörler de sistem maturasyonunu olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Detaylı bilgi için Sharma ve ark, 2002).

İşitsel sistemin gelişiminde dejenerasyonun olmadığı ve/veya maksimum plastisitenin gerçekleştiği yaklaşık 3.5 yaşa kadar devam eden bir dönem vardır. Sharma ve arkadaşlarına (2007) göre bu konuda birkaç olasılık vardır: İlk olasılık santral işitsel yollar işitsel uyarı yokluğunda bir noktaya kadar normal gelişir ve uyarı yokluğunda ortalama 3 – 4 yaştan sonra dejenerasyon kalıcı olur. Bu olasılığı Huttenlocher ve Dhabolkar (1997) yaptıkları çalışma ile desteklemişlerdir. Bu çalışmalarında işitsel korteksteki sinaptogenezis zamanını belirlemek için normal işiten bireylerin ölümünden sonra sinaptik yoğunluk ölçülmüştür. Yeni sinaps formasyonunun prenatal dönemde başladığı ve 4 yaşına kadar devam ettiği rapor edilmiştir, dört yaşından sonra ise, sinapsların yok olmaya başladığı belirlenmiştir. Sharma ve arkadaşlarının (2007) belirttikleri ikinci olasılık ise işitsel sistem yolağının gelişiminde görülen değişim ile ilgilidir. Erken dönem uyarı yokluğu yolağın gelişimini değiştirir, ancak yolağın 3 – 4 yaşa kadar plastiktir ve

uyaran yokluğu ile bir süre başa çıkılabilir. Bu hipotezi destekleyen çalışma ise katarakt nedeniyle görsel uyararı olmayan bebeklerde yapılmıştır. Katarakt nedeni ile 1 hafta-9 ay arasında ameliyat edilmiş bebeklerde görsel keskinlik hızla düzelmiş ve görsel keskinlik gelişme hızının normal yaşlılarına göre daha fazla olduğu bulunmuştur (Maurer ve ark, 1999). Ayrıca işitsel korteks için kritik dönemin varlığını pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları da doğrulamaktadır. Genellikle PET görüntülemelerinin kullanılması ile yapılan ve işitsel korteksin gelişiminin değerlendirildiği çalışmalarda elektrofizyolojik ölçümlerde olduğu gibi 3 – 4 yaşa kadar olan hayatın ilk yıllarını kapsayan kritik yaş dönemi mevcuttur. Geç implante olan çocuklarda kortiko-kortikal, talamo-kortikal ve sekonder işitsel yolaktaki işlemleri yansıtan N1 kortikal işitsel uyarılmış cevabının yokluğu sekonder işitsel kortekslerden gelen girdilerin yokluğunu desteklemektedir (Lee ve ark, 2001; Lee ve ark, 2005).

Sharma, Dorman ve Kral'ın 2005 yılında normal işiten, işitme cihazı kullanan ve koklear implantlı 1000 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada işitsel uyarılmış potansiyel dalga formu morfolojisinin santral işitsel maturasyonun takibinde önemli bulgular sağladığı belirlenmiştir. Normal işiten çocuklarda belirgin bir pozitif P1 komponenti gözlenirken, işitme kayıplı çocuklarda uyarın yoksunluğuna bağlı olarak gelişen ve "Yoksunluk Negatifliği" (Deprivation Negativity) olarak adlandırılan geniş bir negatif dalga görülmüştür. Erken ve geç implantasyon yapılan çocuklarda ise P1 dalga morfolojisinin implantasyon sonrasında bir yıl içinde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Erken implante edilen çocuklarda orta latansların başlangıcında geniş amplitutlu, latansı gecikmiş negatif komponenti olan dalga cevabının 1 hafta içinde latansının hızla azaldığı ve yaklaşık 100 ms civarında olduğu rapor edilmiştir. Geç implante edilen çocuklarda ise başlangıçtaki negatiflik latansı, erken implante edilen çocuklara göre daha kısa süreli ve P1 latansı da yine erken implante edilen çocuklara göre daha uzun süreli elde edilmiştir. Yine aynı çalışmada uzun süreli işitme kaybı olup geç implante edilen çocukların bazılarında P1 morfolojisinin, normal işiten bireylerde elde edilen morfolojiye benzemeyip, polifazik (birden fazla dalga cevabı olan) tarzda elde edildiği de belirtilmiştir. Polifazik dalgaların elde edilme sebebi olarak santral işitsel sisteminin işitsel yoksunluk nedeniyle yeniden; fakat yetersiz yapılanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (Detaylı bilgi için Sharma, Nash ve Dorman, 2009). Bu çalışma, P1 cevaplarının, ayırt edici morfolojiye sahip olması nedeniyle, santral işitsel sistemin gelişiminin değerlendirilmesinde bir "biyolojik belirteç" olarak kullanılabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Bilateral koklear implant uygulamalarının etkinliği günümüzde genel geçerliliğe sahip durumdadır (Roland, Tobey ve Devous, 2001; Bauer ve ark, 2001; Sharma, Dorman ve Kral, 2005). Ancak bu konu ile ilgili çalışmalarda, ikinci implantın eş zamanlı ya da ardışık zamanlarda takılmasının yararları, kortikal potansiyeller ve kullanıcıların işitsel becerileri ve konuşma performansları üzerindeki etkileri de günümüzün önemli araştırma konuları arasındadır.

Kritik Dönemin Kortikal Mekanizmaları

Kritik dönem sonrasında neden koklear implantasyon başarılı sonuçlar vermemektedir? Bu sorunun cevabı yine hayvan modelleri ile incelenmiştir (Kral ve ark, 2000; Kral ve ark, 2002). Koklear implantasyon ile elektriksel uyarım başladığında korteksin supragranüler ve infragranüler (tabaka V ve VI) tabakalarının aktivasyonunda bir gecikme vardır. Tabaka III ve IV 'de potansiyel akımın yokluğu inhibitör sinapsların gelişiminin tamamlanmamasına ve tabaka IV'den supragranüler tabakaya giden bilgi akışında değişimlere neden olur. Bu anormal aktivite biçimi nedeniyle uyarılmış potansiyellerin latans ve morfolojileri bozulmuş tespit edilir. Sekonder işitsel korteksten primer işitsel kortekse (genellikle infragranüler tabakaya) normalde olması gereken efferent yollar infragranüler tabaka aktivitesinin olmaması nedeniyle gelişemez ve bu durum sekonder ve primer işitsel korteksler arasında ayrışmaya neden olur. Bu duruma kortikal ayrışma (cortical de-coupling) adı verilir. Bu ayrışma diğer duyuşal kortekslerin sekonder işitsel korteks ile bağlantı kurmasına ve yeniden yapılanmasına neden olur böylece sekonder işitsel korteks dil gelişimi için kullanılamaz hale gelir.

Primer ve sekonder işitsel bölgeler arasındaki kısmi ya da komple ayrışma sekonder korteksi diğer modaliteler tarafından yeniden yapılanmaya açık hale getirir. Modaliteler arası yeniden yapılandırılma (cross-modal re-organization) adı verilen bu durum beyin görüntüleme çalışmaları ile de desteklenmiştir (Bavelier ve Neville, 2002). İşaret dili kullanan işitme kayıplı bireylerde görsel uyarım, işitsel kortikal bölgede aktivasyona neden olurken, işaret dilini kullanan ya da kullanmayan normal işiten bireylerde ise bu bölgelerde bir aktivasyon yaratmamaktadır (Lebib ve ark, 2003; Röder ve ark, 2002). Görsel uyarıların işitsel yoksunlukta işitsel korteksi etkilemesi Kral ve ark, (2000) tarafından öne sürülen kortikal ayrışma hipotezini desteklemektedir. Gilley, Sharma ve Dorman (2008) kritik dönemden önce ve sonra koklear implant takılan işitme kayıplı çocuklar üzerinde elektroenselelografik (EEG) ölçümleri kullanarak konuşma sesine cevap olarak işitsel uyarılmış potansiyellerin kaynağının beyindeki lokalizasyonu analiz ettikleri çalışmalarında, normal işiten çocukların beklenildiği gibi bilateral işitsel kortikal bölgelerinde aktivasyon

(superior temporal girus ve inferior temporal girus) olduğu, 3.5 yaşından önce koklear implant takılan çocukların implantın karşı korteksinde normal işiten çocuklara benzer aktivasyon gösterdiği ve ilave olarak anterior paryetotemporal kortekste minör bir aktivite bulunduğu, ancak 7 yaşından sonra implant takılan çocuklarda işitsel kortikal bölgelerin (görsel, insula ve paryetotemporal bölge) dışında aktivasyon olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar yine Kral ve arkadaşları (2000) tarafından öne sürülen ayrışma hipotezi ile uyumludur.

Ponton ve Eggermont (2001) geç implante edilen çocuklarda P1 latansındaki anormal gelişim için farklı bir mekanizma öne sürmüşlerdir. Bu görüşte uyarın yokluğunda işitsel korteksteki tabaka II aksonları normal olarak olgunlaşmadığı için tabaka II'den ortaya çıkan kortikal N1b cevabı normal olarak oluşmamaktadır. Çünkü N1b dalga varlığı P1 latansının kısalmasına katkıda bulunan faktörlerden biridir ve yokluğunda anormal P1 latansları izlenmektedir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalar, işitsel uyarın yokluğunda işitsel, görsel ve diğer kortikal alanlar arasında modaliteler-arası plastisite ve yeniden yapılanma varlığını göstermektedir. Ayrıca sekonder işitsel kortikal bölgelerden kaynaklanan N1 kortikal işitsel uyarılmış cevabı sekonder işitsel korteksin maturasyonunu göstermektedir ve yokluğu modaliteler arası telafi edici tarzda bir plastisitenin göstergesidir (Sharma, Campbell ve Cardon, 2015).

Özetle, bu kısa derlemede, merkezi işitsel yolların gelişimi için hassas ve kritik dönemlerin altında yatan mekanizmaların varlığı, işitsel yoksunluğun bu mekanizmaları nasıl ve ne zaman etkilediği, koklear implant kullanımı ile kortikal seviyede elektrofizyolojik ölçüm bulguları ile elde edilen işitsel sistem maturasyonu hakkında bilgi verilmek istenilmiştir. Koklear implant kullanan bebek ve çocuklarda kritik dönem olarak hayatın ilk 3 yılı, normal işitsel maturasyon gelişimi için önem kazanmaktadır. Ancak hassas dönem (yaklaşık 7 yaş civarı) sona erdikten sonra işitme sistemine işitsel uyarın gönderilse bile, primer işitsel kortikal alanların kortikal ayrışma nedeni ile diğer kortikal alanlardan ayrılması ve sekonder kortikal alanlarda modaliteler arası yeniden yapılanmanın oluşması, çocuklarda koklear implant kullanımına yönelik sonuçları olumsuz yönde etkilemektedir.

Kaynaklar

- Albrecht, R., Suchodoletz, W. V., & Uwer, R. (2000). The development of auditory evoked dipole source activity from childhood to adulthood. *Clinical Neurophysiology*, 111(12), 2268-2276.
- Bauer, P. W., Sharma, A., Martin, K., & Dorman, M. (2006). Central auditory development in children with bilateral cochlear implants. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 132(10), 1133-1136.
- Bavelier, D., & Neville, H. J. (2002). Cross-modal plasticity: where and how?. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(6), 443-452.
- Bischof, H. J. (2007). Behavioral and neuronal aspects of developmental sensitive periods. *Neuro Report*, 18(5), 461-465.
- Bolz, J., & Castellani, V. (1997). How do wiring molecules specify cortical connections?. *Cell and Tissue Research*, 290(2), 307-314.
- Brown, D. K., Bowman, D. M., & Kimberley, B. P. (2000). The effects of maturation and stimulus parameters on the optimal f_2/f_1 ratio of the $2f_1 - f_2$ distortion product otoacoustic emission in neonates. *Hearing Research*, 145(1), 17-24.
- Cooper, E. R. A. (1948). The development of the human auditory pathway from the cochlear ganglion to the medial geniculate body. *Cells Tissues Organs*, 5(1-2), 99-122.
- Eggermont, J. J., Ponton, C. W., Coupland, S. G., & Winkelaar, R. (1991). Maturation of the traveling-wave delay in the human cochlea. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 90(1), 288-298.
- Eggermont, J. J., & Ponton, C. W. (2003). Auditory-evoked potential studies of cortical maturation in normal hearing and implanted children: correlations with changes in structure and speech perception. *Acta Oto-Laryngologica*, 123(2), 249-252.
- Elliott, L. L. (1979). Performance of children aged 9 to 17 years on a test of speech intelligibility in noise using sentence material with controlled word predictability. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 66(3), 651-653.
- Elliott, G. B., & Elliott, K. A. (1964). Some pathological, radiological and clinical implications of the precocious development of the human ear. *The Laryngoscope*, 74(8), 1160-1171.
- Eisenberg, L. S., Shannon, R. V., Schaefer Martinez, A., Wygonski, J., & Boothroyd, A. (2000). Speech recognition with reduced spectral cues as a function of age. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 107(5), 2704-2710.

- Erwin, R. J., & Buchwald, J. S. (1986). Midlatency auditory evoked responses in the human and the cat model. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 40, 461-467.
- Gilley, P. M., Sharma, A., Dorman, M., & Martin, K. (2005). Developmental changes in refractoriness of the cortical auditory evoked potential. *Clinical Neurophysiology*, 116(3), 648-657.
- Gilley, P. M., Sharma, A., & Dorman, M. F. (2008). Cortical reorganization in children with cochlear implants. *Brain Research*, 1239, 56-65.
- Granier-Deferre, C., Lecanuet, J. P., Cohen, H., & Busnel, M. C. (1985). Feasibility of prenatal hearing test. *Acta Oto-Laryngologica*, 99(sup421), 93-101.
- Huttenlocher, P. R., & Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 387(2), 167-178.
- Kilgard, M. P., & Merzenich, M. M. (1998). Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science*, 279(5357), 1714-1718.
- Klinke, R., Hartmann, R., Heid, S., Tillein, J., & Kral, A. (2001). Plastic changes in the auditory cortex of congenitally deaf cats following cochlear implantation. *Audiology and Neurotology*, 6(4), 203-206.
- Kral, A., Hartmann, R., Tillein, J., Heid, S., & Klinke, R. (2000). Congenital auditory deprivation reduces synaptic activity within the auditory cortex in a layer-specific manner. *Cerebral Cortex*, 10(7), 714-726.
- Kral, A., Hartmann, R., Tillein, J., Heid, S., & Klinke, R. (2002). Hearing after congenital deafness: central auditory plasticity and sensory deprivation. *Cerebral Cortex*, 12(8), 797-807.
- Leake, P. A., Snyder, R. L., Hradek, G. T., & Rebscher, S. J. (1992). Chronic intracochlear electrical stimulation in neonatally deafened cats: effects of intensity and stimulating electrode location. *Hearing Research*, 64(1), 99-117.
- Lebib, R., Papo, D., de Bode, S., & Baudonnière, P. M. (2003). Evidence of a visual-to-auditory cross-modal sensory gating phenomenon as reflected by the human P50 event-related brain potential modulation. *Neuroscience Letters*, 341(3), 185-188.
- Lee, D. S., Lee, J. S., Oh, S. H., Kim, S. K., Kim, J. W., Chung, J. K., ... & Kim, C. S. (2001). Deafness: cross-modal plasticity and cochlear implants. *Nature*, 409(6817), 149-150.

- Lee, H. J., Kang, E., Oh, S. H., Kang, H., Lee, D. S., Lee, M. C., & Kim, C. S. (2005). Preoperative differences of cerebral metabolism relate to the outcome of cochlear implants in congenitally deaf children. *Hearing Research*, 203(1), 2-9.
- Röder, B., Stock, O., Bien, S., Neville, H., & Rösler, F. (2002). Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *European Journal of Neuroscience*, 16(5), 930-936.
- Maurer, D., Lewis, T. L., Brent, H. P., & Levin, A. V. (1999). Rapid improvement in the acuity of infants after visual input. *Science*, 286(5437), 108-110.
- McGee, T., & Kraus, N. (1996). Auditory development reflected by middle latency response. *Ear and Hearing*, 17(5), 419-429.
- Moore, J. K., & Linthicum Jr, F. H. (2007). The human auditory system: a timeline of development. *International Journal of Audiology*, 46(9), 460-478.
- Nordeen, K. W., Killackey, H. P., & Kitzes, L. M. (1983). Ascending projections to the inferior colliculus following unilateral cochlear ablation in the neonatal gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Journal of Comparative Neurology*, 214(2), 144-153.
- Pang, E. W., & Taylor, M. J. (2000). Tracking the development of the N1 from age 3 to adulthood: an examination of speech and non-speech stimuli. *Clinical Neurophysiology*, 111(3), 388-397.
- Ponton, C. W., Don, M., Eggermont, J. J., Waring, M. D., & Masuda, A. (1996). Maturation of human cortical auditory function: differences between normal-hearing children and children with cochlear implants. *Ear and Hearing*, 17(5), 430-437.
- Ponton, C. W., Eggermont, J. J., Coupland, S. G., & Winkelaar, R. (1992). Frequency-specific maturation of the eighth nerve and brain-stem auditory pathway: Evidence from derived auditory brain-stem responses (ABRs). *The Journal of the Acoustical Society of America*, 91(3), 1576-1586.
- Ponton, C. W., Eggermont, J. J., Kwong, B., & Don, M. (2000). Maturation of human central auditory system activity: evidence from multi-channel evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 111(2), 220-236.
- Ponton, C. W., & Eggermont, J. J. (2001). Of kittens and kids: altered cortical maturation following profound deafness and cochlear implant use. *Audiology and Neurotology*, 6(6), 363-380.
- Roland, P. S., Tobey, E. A., & Devous, M. D. (2001). Preoperative functional assessment of auditory cortex in adult cochlear implant users. *The Laryngoscope*, 111(1), 77-83.

- Ryugo, D. K., Pongstaporn, T., Huchton, D. M., & Niparko, J. K. (1997). Ultrastructural analysis of primary endings in deaf white cats: morphologic alterations in endbulbs of Held. *Journal of Comparative Neurology*, 385(2), 230-244.
- Ryugo, D. K., Rosenbaum, B. T., Kim, P. J., Niparko, J. K., & Saada, A. A. (1998). Single unit recordings in the auditory nerve of congenitally deaf white cats: morphological correlates in the cochlea and cochlear nucleus. *The Journal of Comparative Neurology*, 397(4), 532-548.
- Sanes, J. R., & Yamagata, M. (1999). Formation of lamina-specific synaptic connections. *Current opinion in neurobiology*, 9(1), 79-87.
- Sharma, A., Kraus, N., McGee, T. J., & Nicol, T. G. (1997). Developmental changes in P1 and N1 central auditory responses elicited by consonant-vowel syllables. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 104(6), 540-545.
- Sharma, A., Dorman, M. F., & Spahr, A. J. (2002). A sensitive period for the development of the central auditory system in children with cochlear implants: implications for age of implantation. *Ear and Hearing*, 23(6), 532-539.
- Sharma, A., Dorman, M. F., & Kral, A. (2005). The influence of a sensitive period on central auditory development in children with unilateral and bilateral cochlear implants. *Hearing Research*, 203(1), 134-143.
- Sharma, A., Gilley, P. M., Dorman, M. F., & Baldwin, R. (2007). Deprivation-induced cortical reorganization in children with cochlear implants. *International Journal of Audiology*, 46(9), 494-499.
- Sharma, A., Nash, A. A., & Dorman, M. (2009). Cortical development, plasticity and re-organization in children with cochlear implants. *Journal of communication disorders*, 42(4), 272-279.
- Sharma, A., Campbell, J., & Cardon, G. (2015). Developmental and cross-modal plasticity in deafness: Evidence from the P1 and N1 event related potentials in cochlear implanted children. *International Journal of Psychophysiology*, 95(2), 135-144.
- Trehub, S. E. (1976). The discrimination of foreign speech contrasts by infants and adults. *Child Development*, 466-472.
- Stevens, K. N., & Lindblom, B. (1987). Linguistic experience alters phonetic perception in infants by 6 months of age. *Cell*, 49, 281.

- Werker, J. F., & Tees, R. C. (1984). Cross-language speech perception: Evidence for perceptual reorganization during the first year of life. *Infant Behavior and Development*, 7(1), 49-63.
- Wunderlich, J. L., Cone-Wesson, B. K., & Shepherd, R. (2006). Maturation of the cortical auditory evoked potential in infants and young children. *Hearing Research*, 212(1), 185-202.
- Zhang, L. I., Bao, S., & Merzenich, M. M. (2001). Persistent and specific influences of early acoustic environments on primary auditory cortex. *Nature Neuroscience*, 4(11), 1123-1130.