

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANESTEZİDE BİLİNÇ DÜZEYİ
DEĞİŞİKLİKLERİNİN BEYİN BİYOFİZİĞİ
YÖNTEMLERİ İLE İRDELENMESİ**

ALİ NECATİ GÖKMEN

**BİYOFİZİK DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

İZMİR-2012

DEU.HSI.PhD-2005970006

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANESTEZİDE BİLİNÇ DÜZEYİ
DEĞİŞİKLİKLERİNİN BEYİN BİYOFİZİĞİ
YÖNTEMLERİ İLE İRDELENMESİ**

BİYOFİZİK DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

ALİ NECATİ GÖKMEN

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. MURAT ÖZGÖREN

(Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi İdari Mali İşler Dairesi Başkanlığı Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından, 2007.KB.SAĞ.065 sayılı proje ile desteklenmiştir.)

DEU.HSI.PhD-2005970006

Ali Necati Gökmen'nin Biyofizik Doktora Tezi olarak hazırladığı ve 12 Ocak 2012 tarihinde jürimiz önünde savunmasını yaptığı “ANESTEZİDE BİLİNÇ DÜZEYİ DEĞİŞİKLİKLERİNİN BEYİN BİYOFİZİĞİ YÖNTEMLERİ İLE İRDELENMESİ” başlıklı bu çalışma jürimizce Dokuz Eylül Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul / red edilmiştir.

Prof. Dr. Murat ÖZGÖREN
(Dokuz Eylül Ü. Tıp F. Biyofizik AD.)
BAŞKAN

Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN
(Dokuz Eylül Ü. Tıp F. Ruh Sağlığı ve
Hastalıkları AD.)
ÜYE

Prof. Dr. Ali GÜNERLİ
(Dokuz Eylül Ü. Tıp F. Anesteziyoloji ve
Reanimasyon AD.)
ÜYE

Doç. Dr. Adile ÖNİZ
(Dokuz Eylül Ü. Tıp F. Biyofizik AD.)
ÜYE

Doç. Dr. Abdurrahim DERBENT
(Ege Ü. Tıp F. Anesteziyoloji ve
Reanimasyon AD.)
ÜYE

Prof. Dr. Cem BEDİZ
(Dokuz Eylül Ü. Tıp F. Fizyoloji AD.)
YEDEK ÜYE

Prof. Dr. Elvan Bilgin SAYIT
(Celal Bayar Ü. Tıp F. Nükleer Tıp AD.)
YEDEK ÜYE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	ix
TEŞEKKÜR	10
ÖZET	11
ABSTRACT	12
I. GİRİŞ VE AMAÇ	14
II. ARAŞTIRMANIN TEMELİNDEKİ SORULAR	14
III. TEZ HİPOTEZLERİ	14
IV. GENEL BİLGİLERİ	15
4.1. Beyin ve Elektrofizyolojik Sinyaller	15
4.2. Elektroensefalografi (EEG)	17
4.3. Bir Uyarın Olarak Ses	19
4.4. İnsanda Ses Algısı	20
4.5. Sağlıklı ve Uyanık Bireylerde Uyarılara Karşı EEG'den Elde Edilen Standart Uyarılma Potansiyeli Yanıtları ve Olay İlişkili Yanıtlar	20
4.5.1. Orta Latanslı Uyarılma Potansiyeli (P50, P60 ve P1)	22
4.5.2. Geç Latanslı Uyarılma Potansiyelleri	22
4.5.3. Geç Latanslı İşitsel Olay İlişkili Uyarılma Potansiyelleri	22
4.6. Bilinç-Bilinç Dışı Kavramı	24
4.7. Anestezi	26
4.8. Anestezi Uygulamasının EEG'ye Etkileri	27
4.9. Bazı anestezi ilaçlarının EEG'ye Etkileri	28
4.10. Anestezi Bir Ajan: Propofol	29
4.11. EEG'yi Temel Alan Bazı Monitörler	30
4.12. Hedef Kontrollü İnfüzyon Sistemi (<i>Target Controlled Infusion System= TCI</i>)	31

V. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
5.1. Araştırmanın Tipi	34
5.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	34
5.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi / Çalışma Grupları.....	34
5.4. Çalışma Materyali.....	34
5.5. Araştırmanın Değişkenleri.....	34
5.6. Veri Toplama Araçları.....	35
5.6.1. Operasyon Odasının Ses ve Elektromanyetik Gürültü Seviyesinin Belirlenmesi ..	35
5.6.2. Monitörizasyon	35
5.6.3. Uyarın Sistemi ve İşitsel Uyarınlar.....	38
5.6.4. Kademeli Anestezik İlaç Uygulama ve Elektrofizyolojik Veri Eldesi	38
5.6.5. EEG Değerlendirmesi	40
5.6.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi	41
5.7. Araştırma Planı ve Takvimi.....	42
VI. BULGULAR.....	43
6.1. Katılımcıların Sosyodemografik Verileri	43
6.2. Elektrofiziksel Parametreler	43
6.2.1. Ameliyathane Ortamının Akustik Gürültülerinin Değerlendirilmesi	43
6.2.2. Ameliyathane Ortamının Elektromanyetik Gürültülerinin Değerlendirilmesi	44
6.3. Elektrofizyolojik Bulgular	47
6.3.1. EEG değerlendirilmesi	47
6.3.2. İşitsel Olay İlişkili Potansiyel (N1P2)	49
6.3.3. Bispektral indeks skorları (BIS) değerlendirilmesi.....	49
6.3.4. İşitsel Olay İlişkili Potansiyeller	51
6.3.4. İşitsel Olay İlişkili Potansiyeller ve BIS ile İlişkisi	52
6.4. Kişilerin Bilincini Kaybettikleri [<i>Loss of Consciousness(LOC)</i>] ve Bilincin Geri Döndüğü [<i>Return of Consciousness (ROC)</i>] İlaç Doz ve Zamanı	54
6.5. Katılımcıların Hedef Uyarınları Ayırt Etme Oranı	54

6.6. Vital bulgular	55
6.6.1. Kalp Atım Hızı (atım/dk)	55
6.6.2. Ortalama Arteriyel Basınç (OAB) (mmHg)	55
6.6.3. Solunum Sayısı (soluk/dk)	56
6.6.4. End Tidal Karbondioksit (mmHg)	56
6.6.5. Periferik Oksijen Satürasyonu (%)	57
6.6.6. Vücut Sıcaklığı (°C)	57
VII.TARTIŞMA	58
7.1. Ameliyathane Ortamının Akustik Gürültüsünün Değerlendirilmesi	58
7.2. Ameliyathane Ortamının Elektromanyetik Gürültülerinin Değerlendirilmesi	59
7.3. Elektrofizyolojik Bulgular	60
7.3.1. EEG Değerlendirilmesi	60
7.3.2. Bispektral İndeks Skorları (BIS) Değerlendirilmesi	61
7.3.3. İşitsel Olay İlişkili Potansiyeller	61
7.4. Kişilerin Bilincini Kaybettikleri [Loss of Consciousness(LOC)] ve Bilincin Geri Döndüğü [Return of Consciousness (ROC)] İlaç Dozu ve Zamanı	63
7.5. Katılımcıların Hedef Uyarınları Ayırt Etme Oranı	63
7.6. Vital Bulgular	64
VIII. SINIRLILIKLAR	65
IX. SONUÇ	66
X. GELECEKTE PLANLANAN ÇALIŞMALAR İÇİN ÖNERİLER	67
XI.TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYIN VE BİLDİLER	68
XII. KAYNAKLAR	70
XIII. EKLER	80
Etik Kurul Belgesi	80
XIV.TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYIN VE BİLDİRİ EKLERİ	82
XV. ARAŞTIRICI ÖZGEÇMİŞİ	94

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Propofolün HKİ cihazında (*Base Primea*) kullanılan farmakokinetik özellikleri

Tablo 2. Araştırma plan ve takvimi özet halde görölmektedir.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Basitleştirilmiş aksiyon potansiyeli grafiği. Grafikte düşey eksen voltaj (mV), yatay eksen ise zamanı (ms) göstermektedir (Kaynak 2’den uyarlanmıştır).

Şekil 2. A. EEG elektrotlarının yerleşimi B. EEG sinyalinin kaynağı gösterilmektedir. Nöronal düzeydeki elektriksel aktivite, beyin zarlarını, beyin omurilik sıvısını (BOS), kafatasını ve saçlı deriyi geçerek bir iletken madde yardımıyla EEG elektroduna ulaşabilmektedir (Kaynak 2’den uyarlanmıştır).

Şekil 3. EEG bonesinin, dijital EEG anfisine ve anfinin de bilgisayara bağlantı düzeneği görülmektedir.

Şekil 4. A. İnsan işitsel korteksi, B. Tonotopik alanlar ve C. Kesit sonrası sol ve sağ hemisferde işitsel bölgeler görülmektedir (Kaynak 3’den uyarlanmıştır).

Şekil 5. Uyanık ve sağlıklı bireylerde orta ve geç latanslı işitsel uyarılma potansiyelleri ve olay ilişkili uyarılma potansiyel yanıtları. Düşey eksen voltaj (μ V, üst taraf pozitif), yatay eksen zaman (s) değerlerini göstermektedir. Yukarı yönlü ok işareti uyarının verilmiş anıdır (0ms) (Kaynak 10’dan uyarlanmıştır).

Şekil 6. Uyanık ve sağlıklı erken, orta ve geç işitsel uyarılma potansiyeli ve bazı olay ilişkili potansiyel yanıtları oluşum kaynaklarına göre gösterilmektedir. Düşey eksen voltaj (μ V), yatay eksen zaman (ms) değerlerini göstermektedir (Kaynak 16’dan uyarlanmıştır).

Şekil 7. Bir bakış açısına göre bilinç kavramı.

Şekil 8. Anestezi bileşenleri Kissin (1993) tanımına göre şematize edilmiştir (Kaynak 38’den uyarlanmıştır).

Şekil 9. Şekilde anestezi konsantrasyonu artmasının örtük bellek, algısal farkındalık, ağrıya yanıt ve otonom cevaplar üzerine etkisi görülmektedir (Kaynak 41’den uyarlanmıştır).

Şekil 10. Anestezi derinliği artıkça EEG’de gelişen değişiklikler (Kaynak 43’den uyarlanmıştır).

Şekil 11. EEG temelli cihazların çalışma prensibi.

Şekil 12. Bispektral indeks hesaplanmasının akış şeması (Kaynak 49’dan uyarlanmıştır).

Şekil 13. Hedef kontrollü infüzyon pompasının çalışma çizelgesi.

Şekil 14. Propofolün üç kompartman modeliyle dağılım ve eliminasyonu. Santral kompartman, kan ya da plazma temsil eder. k_{21} k_{12} k_{31} k_{13} ve k_{1e} kompartmanlar arası dağılım oranı sabitleri; ilacın birim zaman başına kompartmanlar arasında geçiş oranlarını gösterir. k_{10} santral kompartmanın sabit eliminasyon hızını k_{e0} etki yeri sabit eliminasyon hızını göstermektedir.

Şekil 15. Şekilde Brüel&Kjær 2232 cihazı (A), Spectran (NF-5020) cihazı (B) görülmektedir. Cihazların ekranlarında örnek ölçüm değerleri bulunmaktadır.

Şekil 16. Şekilde, A. BIS elektrodunun hastada yerleşimi ve B. BIS cihazı görülmektedir.

Şekil 17. Şekilde, hastaya propofol uygulama ve hastanın takibinde kullanılan anestezi monitörü (A), hedef kontrollü infüzyon cihazı (B), dijital EEG ve uyaran ünitesi (C) ve BIS cihazı ile bilgisayara veri transferi şematize halde gösterilmektedir. Bilgisayar ekranında farklı propofol dozlarında elde edilen sürekli EEG traseleri ve BIS ekranında bu dozlardaki ortalama BIS değerleri bulunmaktadır.

Şekil 18. Propofolün bolus infüzyonunun EEG ve BIS üzerine etkisi.

Şekil 19. Bilinç ve bilinçsizlik geçişleri sırasında elde edilecek elektrofizyolojik yanıtların değerlendirilmesi için uygulanan propofol konsantrasyonları.

Şekil 20. Elektrofizyolojik tez verilerinin elde edilmesi sırasında ameliyathane ortamında ölçülen akustik gürültü değerleri (box plot) görülmektedir. Grafikte Y eksenı ölçülen ses şiddetini dB olarak göstermektedir. Yatay eksen operasyon öncesi ve operasyonel aşamaları belirtmektedir. Kutu içlerinde yatay çizgi ortalama değere işaret ederken; artı eksi hata oranları kutularda dikey çizgi ile belirtilmektedir (TY 1).

Şekil 21. Operasyon sırasında ölçülen elektromanyetik alan ölçüm değerleri görülmektedir. Grafikte y eksenı mGauss olarak verilmektedir (logaritmik skala). x ekseninde operasyonda kullanılan cihazlar yer almaktadır.

Şekil 22. Elektrokoterin EEG kayıtlarında oluşturduğu gürültü etkisi görülmektedir. Şeklin sol kısmında gürültüsüz EEG kaydı izlenirken, sağ kısımda elektrokoterin hasta üzerinde kullanıldığı sürede EEG kaydında oluşan gürültü (artefakt) izlenmektedir (TY 2,3).

Şekil 23. Aspirasyon cihazının kullanımı ile EEG kayıtlarında oluşan yavaş salınımlı sapmalar görülmektedir (TY 2,3).

Şekil 24. Cerrahi ekibin hastaya fiziksel teması ile EEG kayıtlarında oluşan düşük genlikli sapmalar gözölmektedir (TY 2,3).

Şekil 25. Anestezi derinliğine bağılı olarak BIS değerleri azalmakta ve bu değerlerde elde edilen EEG traseleri görölmektedir.

Şekil 26. Anestezi altında bir bireyin ölçümü. Propofol infüzyonunu takiben yaygın olarak ortaya çıkan (yüksek alfa, düşük beta) ~14 Hz EEG osilasyonu görölmektedir. Bu örnek ölçümde, sağı altta zaman-frekans grafiğinde 14 Hz yoğunlaşması görölmektedir (TY 5,6).

Şekil 27. Farklı propofol beyin konsantrasyonlarında işlenmemiş BIS değerlerinin zamana karşı değişimi üstte yer alırken, alt grafikte bu ilaç konsantrasyonlarında elde edilen ortalama BIS değerleri yer almaktadır (TY 7,8).

Şekil 28. Şeklin üst kısımda, farklı propofol beyin konsantrasyonlarında elde edilen ortalama işitsel uyarılma potansiyeli (AEP) yanıtları; genlik (μV) düşey ekseninde, zamansal değişim (ms) yatay ekseninde olacak şekilde yer almaktadır. Şeklin alt kısmında yer alan grafikte farklı ilaç konsantrasyonlarında elde edilen ortalama AEP genlikleri görölmektedir (TY 7,8).

Şekil 29. Şekilde yatay ekseninde farklı propofol beyin konsantrasyonlarında elde edilen BIS değerleri (sol düşey eksen) ile ortalama işitsel uyarılma potansiyel (AEP) yanıt genlikleri (μV) (sağı düşey eksen) arasındaki paralel değişim gösterilmektedir (TY 7,8).

Şekil 30. Farklı propofol konsantrasyonlarına karşı elde edilen İUP ve BIS değerleri görölmektedir. Üst sırada EEG sırasında işitsel uyarın uygulama yöntemi ve HKİ ile propofol uygulaması şematize edilmiştir. Orta sırada sürekli BIS ve ortalama İUP grafikleri, alt sırada solda ortalama BIS ve sağıda ortalama İUP değerleri ve merkezde bu iki değerin beraber değişimi görölmektedir (TY 7,8).

Şekil 31. Katılımcıların propofol dozlarına göre hedef uyarını sayma yüzdeleri

Şekil 32. Hastaların propofol dozuna göre ortalama kalp atım hızları

Şekil 33. Hastaların propofol dozuna göre ortalama arteriyel basınç değerleri

Şekil 34. Hastaların propofol dozuna göre ortalama solunum sayısı değerleri

Şekil 35. Hastaların propofol dozuna göre end tidal karbondioksit ortalamaları

Şekil 36. Hastaların propofol dozuna göre end tidal karbondioksit ortalamaları

Şekil 37. Hastaların propofol dozuna göre ortalama vücut sıcaklığı

KISALTMALAR

µg/mL: Mikrogram/mililitre

µV: Mikrovolt

ABR (Auditory brain stem responses): İşitsel beyin sapı yanıtları

AEP (Auditory Evoked Potentials): İşitsel uyarılma potansiyeli

Ag/AgCl: Gümüş/Gümüş klorür

ANOVA: Varyans analizi

ASA I-II:

BAEP: BrainStem Auditory Evoked Potential

BIS: Bispektral İndeks

BSO: Burst supresyon oranı

CNV: Contingent negative variation

dB: Desibel

DEÜ: Dokuz Eylül Üniversitesi

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiografi

EKİ: El ile kontrollü infüzyon

EM: Elektromanyetik

EMF: Elektromanyetik alan

EMG: Elektromiyografi

EMISU (Embedded microcontroller stimulus unit): Gömülü sistem mikrokontrollü uyaran ünitesi

EP: Evoked potential

EPA (Envorimental Protection Agency): Çevre Koruma Birliği

ERP: Event related potential

FDA: Amerikan İlaç, Gıda Araştırma Dairesi

GABA: Gama amino butirik asit

HKİ: Hedef kontrollü infüzyon

Hz: Hertz

i.v.: İntravenöz

İUP: İşitsel uyarılma potansiyeli

KAH: Kalp atım hızı

kOhm: Kiloohm

L: Litre

LAEP: Late latency evoked potential

LN: Late negativity

LOC: Loss of consiousness

m: Metre

m²/kg: Metre kare/kilogram

MAEP: Middle latency auditory evoked potential

MEG: Magnetoensefalografi

mg/kg: Miligram/kilogram

mGauss: MiliGauss

mmHg: Milimetre Civa

Ms: Mili saniye

mV: Mili volt

N₂O: Nitroz oksit

NaCl: SodyumSodyum klorür

NMDA: N-Metil-D-Aspartat

O₂: Oksijen

OAB: Ortalama arter basıncı

°C: Santigrad derece

OİP: Olay ilişkili potansiyel

PSP: Post sinaptik potansiyeller

ROC: Return of consiousness

s: Saniye

SKA: Serebral kan akımı

SPL (Sound pressure level): Ses basınç düzeyi

SpO₂: Periferik oksijen satürasyonunu

SPSP: Sönümleyici postsinaptik potansiyeller

SPSS: Statistical package for social sciences

SQI: Sinyal kalite indeksi

SSEP: Somatosensorial Evoked Potential

SSS: Santral sinir sistemi

TCI: Target Controlled Infusion System

TY: Tezden çıkan yayın/bildiri

UP: Uyarılma potansiyeli

UPSP: Uyarıcı postsinaptik potansiyeller

VEP: Visual Evoked potential

VKİ: Vücut kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Doktora programına; Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalında öğretim üyeliğim sırasında doçentlik sınavına çalışırken karar vermiştim. Karar vermemdeki nedenler içinde; özellikle Türkiye’de bilimin gelişmesinde eksik olan parçalardan birisinin temel bilimlerle klinik bilimler arasında köprünün olmaması, varsa da kişisel çabalar ile devam ettiğini fark etmemdir. Diğer bir neden ise anestezi bilimine olan merakım ve EEG’nin kendi anabilim dalımda kullanılmasını sağlayabilmektir.

Şu an itibariyle bu karar verdiğim konuları başarabilmenin yanında uzmanlık tezimden sonra doktora tezimi de bitirmenin haklı gururunu yaşıyorum. Tüm bunları başarmamda bana desteklerini esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD öğretim üyelerinden Prof. Dr. Emel Sağıroğlu, Prof. Dr. Ali Günerli, Prof. Dr. Atalay Arkan, Prof. Dr. Erol Gökel hocalarıma saygılarımı sunarım. Anestezi bölümündeki tüm öğretim üyeleri ve tıpta uzmanlık öğrencilerine bana bu yorucu çalışma dönemindeki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Doktora çalışmasının oldukça zahmetli bir süreç olması nedeniyle ve bu süreçte karşımıza çıkan zorlukların aşılmasında bana destek olan Tez Danışmanım Prof. Dr. Murat Özgören, Doç. Dr. Adile Öniz hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezin tüm aşamalarında bana destek olan ve bu tezin her bir basamağında benim kadar katkısı olan Öğr. Gör. Dr. Onur Bayazıt’a sonsuz teşekkür ederim.

Uğraş Erdoğan, Serhat Taşlıca, Sibel Kocaaslan, Çağdaş Güdücü, Burcu Aydın, Canan Yegin, Sezayir Can, Mehmet Oral’a manevi desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ocak 2012

Necati GÖKMEN

ÖZET

BİLİNÇ DÜZEYİ DEĞİŞİKLİKLERİNİN BEYİN BİYOFİZİĞİ YÖNTEMLERİ İLE İRDELENMESİ

Necati Gökmen

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik Anabilim Dalı, 35340, Balçova / İzmir

necati.gokmen@deu.edu.tr

Amaç: Bu tez çalışmasının amacı genel anestezi uygulamasında oluşan bilinç değişikliği düzeylerinin beyin dalgası dinamikleri üzerine etkilerini, kognitif beyin biyofiziği yöntemleriyle tanımlamaktır.

Yöntem: Etik kurul izni ve aydınlatılmış onamları alınan 14 kişinin verisi değerlendirmeye alındı. Hastalara, rutin anestezi ve Bispektral İndeks (BIS) monitörizasyonu yapıldı. Elektroensefalografi (EEG) bonesi giydirildi ve işitsel uyarılma potansiyel (İUP) kayıtları için 40 kanallı dijital EEG cihazı ve uyarıcı ünitesi (EMISU) kullanıldı. İşitsel uyarıcılar (1500-1600Hz, 85dB SPL) gürültü azaltıcı özelliği olan kulaklıkla uygulandı. Operasyon odasında hastanın başlangıç durumunda ilaçsız olarak (0µg/mL), bazal EEG aktivitesi ve İUP kayıtları alındı. Propofol Marsh ve arkadaşları tarafından geliştirilen farmakokinetik model temel alınarak, hedef kontrollü infüzyon cihazı ile propofol beyin konsantrasyonu (0,4, 0,8, 1,2, 1,6 µg/mL) olacak şekilde infüze edildi. Bu infüzyon sırasında EEG aktivitesi ve İUP kayıtları alındı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde tek yönlü ANOVA kullanıldı.

Bulgular: İUP (N1P2) genliği ilaç uygulanmayan oturumda 13,9 µV olarak bulundu. 0,4 µg/mL doz seviyesinde 11,33 µV, 0,8 µg/mL doz seviyesinde 6,00 µV, 1,2 µg/mL dozunda 3,58 µV ve 1,6 µg/mL dozunda 2,77 µV olarak bulundu. İlaçsız durumdaki N1P2 genliği 0,8 µg/mL doz seviyesine göre ($p<0.01$) ve ayrıca 1,2-1,6 µg/mL dozlarına göre ($p<0,001$) anlamlı olarak yüksekti. Benzer yönelim BIS değerlerinde de mevcuttu. İlaçsız doz ortalama BIS değeri 94 iken, 0,4 µg/mL dozunda 92,68, 0,8 µg/mL dozunda 87,71, 1,2 µg/mL'de 79,32 ve 1,6 µg/mL doz seviyesinde 75,61 olarak bulundu. İlaçsız doz BIS değeri diğer doz seviyelerinden anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$). Çalışmada uygulanan 1,2 µg/mL propofol dozunda tüm katılımcıların bilincini kaybettikleri gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç: İUP kullanılan birçok çalışmada erken ve orta latanslı yanıtlar incelenmiştir. Çalışmamızda, BIS monitorizasyonuna paralel olarak propofolün geç latanslı İUP yanıtları üzerindeki suprese edici etkisi gösterilmiştir. Bu yöntem ile İUP yanıtları ve BIS skorlarında birbirleriyle korele olarak doğrusal azalma saptanmıştır. Çalışmamızda gösterilen BIS ve İUP korelasyonunun, bilinç ve bilinç dışı durumlarının fonksiyonel özellikleriyle beraber değerlendirilmesi için uygun bir analiz platformu sağlayacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: EEG, propofol, AEP, BIS

ABSTRACT

EVALUATING THE LEVEL OF CONSCIOUSNESS WITH BRAIN BIOPHYSICS METHODS

Necati Gökmen

Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, Department of Biophysics, 35340, Balçova / İzmir

necati.gokmen@deu.edu.tr

Objective: The purpose of the thesis is evaluating the level of consciousness with brain biophysics methods during general anesthesia.

Method: Total of 14 subjects with an age range of 25-46 (mean 36.54) years participated in this study. The participants were patients undergoing a surgery protocol for lumbar disc hernia. The propofol administration was provided with a target controlled infusion (TCI) device (Fresenius Vial Orchestra Base Primea, Le Grand Chemin, France). Marsh model for calculation of brain dosage (effect-site) was used. Propofol dosages of 0.4, 0.8, 1.2, 1.6 µg/mL were administered. For auditory evoked potentials (AEP) recording, a 40 channel data acquisition system (Scan 4.3, Neuroscan, Nuamps, USA) and embedded microcontroller stimulus unit (EMISU) were used. The auditory stimuli (1500-1600Hz, 85dB SPL) was applied with headphones which had noise cancellation feature (Creative HN-700, Republic of Singapore). Central (C₃, C_Z, C₄ electrodes) location was analyzed as region of interest. Additionally, the EEG epochs were set to -500ms prestimulus and +1000ms poststimulus period. BIS recording was performed using a bispectral index monitor (BIS Vista, Aspect Medical System Inc., MA, USA) with a sensor. In every five seconds BIS was recorded via USB interface. One-way ANOVA and posthoc Bonferroni correction were used for statistical analysis.

Results: The amplitude of N1P2 was found to be 13.9 µV at 0.0 dosage (no-drug) level, 11.33 µV at 0.4 µg/mL, 6.00 µV at 0.8 µg/mL, 3.58 µV at 1.2 , and 2.77 µV at 1.6 µg/mL dosage levels respectively. At no-drug dosage (0.0) level, AEP amplitude was significantly higher than of 0.8 µg/mL dosage level (p<0.01) and also 1.2-1.6 µg/mL dosage level (p<0.001). As a parallel findings were seen in the BIS values. The mean BIS value was found to be 94 at 0.0 dosage (no-drug) level, 92.68 at 0.4 µg/mL, 87.71 at 0.8 µg/mL, 79.32 at 1.2 µg/mL, and 75.61 at 1.6 µg/mL dosage levels respectively (Figure). At no-drug dosage (0.0) level, BIS values were significantly higher than the other dosage level (p<0.001). Beyond 1.2 all subjects reached loss of consciousness.

Conclusion: The vital sign monitoring is most commonly used method in anesthesia. Besides that EEG and AEP based methods were used. There are number of AEP studies during anesthesia which have more focus on early and middle latency responses. The anesthesia procedure administrated by means of the N1P2 amplitude has decreased during step by step increasing propofol dosage. In the

current study, we tested the suppression effect of propofol on AEP (late latency responses) while monitoring BIS. This way we have obtained a linear decrease of potentials as anesthetics suppression, accompanied by a direct correlation with BIS values. These late responses disappeared reaching a dosage level of 1.6 µg/mL propofol target controlled infusion. Accordingly, these late auditory responses should not be expected at regular anesthesia levels of typical surgery (>2 µg/mL propofol). However the present functional correlation between these two parameters may provide a suitable analysis platform to study the transition between consciousness states as well as their functional properties.

Key Words: EEG, propofol, AEP, BIS

I. GİRİŞ VE AMAC

Kişinin kendisine, yaşantılarına, çevresine, öteki kişilere, bir bütün olarak içinde yaşadığı dünyaya ilişkin farkındalığı, yaşanan deneyimlerden kendiliğinden doğan kendinin farkında olma görüngüsü olarak tanımlanan **bilinç** kavramı psikoloji, **beyin biyofiziği** ve kognitif sinir bilimlerinde sıklıkla ele alınmaktadır. Sağlıklı bir kişinin bilinci **uyku** sırasında, **uyanıklık** durumundan farklıdır. Ayrıca **koma** durumunda bilinç tamamen yitirilmektedir. Bazı ilaçlarla oluşturulan geçici bilinç yitimi durumu olan **genel anestezi** kişilerin bazı sağlık problemlerinde cerrahi müdahale yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Genel anestezi sırasında hastada hareketsizlik, amnezi, sedasyon, hipnozis durumları oluşmaktadır. Bilinç durumunu etkileyen, genel anestezi uygulamasının beyin dinamik yapısı üzerine etkileri ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Anestezi uygulamasıyla oluşturulan sedasyon ve hipnozisin beyin dalgası dinamikleri üzerine etkileri son yıllarda popülerlik kazanan araştırma konularından biridir. Literatürde, anestezi uygulamasında bilinç ve bilinçsizlik geçişini inceleyen bazı araştırmalar bulunmasına karşın, işitsel uyarılma potansiyellerinden geç latanslıların kullanıldığı araştırmalara az rastlanılmaktadır.

Bu doktora tez çalışmasının **amacı**, genel anestezi uygulamasında oluşan bilinç değişikliği düzeylerinin beyin dalgası dinamikleri üzerine etkilerini, kognitif beyin biyofiziği yöntemleriyle tanımlamaktır.

II. ARAŞTIRMANIN TEMELİNDEKİ SORULAR

1. Anestezi uygulamasının beyin dalgası dinamikleri üzerine etkileri var mıdır?
2. Anestezi altında, işitsel basit uyaranların uygulanması ve eş zamanlı elektroensefalografi kaydının yapılması sonucunda elde edilen elektrofizyolojik yanıtlar beyindeki dinamik mekanizmalar ve bilinç düzeyi değişikliklerinin aydınlatılmasına katkıda bulunabilir mi?

III. TEZ HİPOTEZLERİ

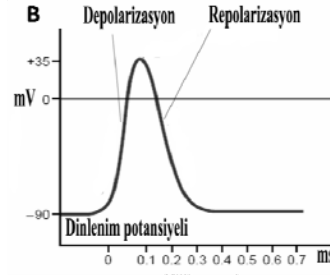
- H1.** Anestezi uygulamasında etken madde titrasyonu ile ortaya çıkan bilinç düzeyi değişiklikleri ile elektroensefalografide farklı elektrofizyolojik desenler oluşur.
- H2.** Anestezi derinliği ile elektroensefalografiden elde edilen elektrofizyolojik yanıtlar doğrusal orantılı değişim gösterir.

IV. GENEL BİLGİLERİ

Tezin ana kapsamını bilinçlilik kavramı ve bunun ölçülebilmesinde kullanılan yöntemler oluşturmaktadır. Aşağıda, beyin ve elektrofizyolojik sinyaller [elektroensefalografi (EEG)], işitsel uyaranlar ve ilişkili beyin yanıtları, bilinç, anestezi, anestezi maddeleri ve EEG'deki etkileri ile anestezi derinliği monitörleri, ayrıca hedef kontrollü anestezi infüzyonu konularında kavram ve alan tanımları özet olarak sunulmaktadır.

4.1. Beyin ve Elektrofizyolojik Sinyaller

Sinir hücreleri (nöron), beyin kabuğunda (korteks), dikey olarak yer almaktadır. Her nöron; hücre gövdesi (soma), kısa uzantı (dendrit) ve uzun uzantı (akson) bölümlerinden oluşmaktadır. Bu uzantıları kullanan sinir hücreleri aralarında sinaps adı verilen bağlantılar kurmaktadır. Bir nöronun on binden fazla sinaps yapabildiği bilinmektedir. Dendritlerin yüzeylerini kaplayan bu sinapslarda **lokal postsinaptik elektriksel potansiyeller** oluşur. Aslında elektriksel potansiyeller sinir hücre zarında cereyan eden bir dizi olaylar ile oluşmaktadır. Sinir hücresinin içi ve dışındaki iyon konsantrasyonu arasındaki fark elektriksel potansiyelin oluşumunda rol almaktadır. Hücre zarı birçok iyon için geçirgen değildir. Hücre içi ve dışındaki fark potansiyeli, Na^+ (sodyum) iyonlarını hücre dışına enerji harcayarak pompalayan Na^+/K^+ (sodyum/potasyum) pompasıyla dengede tutulmaya çalışılır. Membrandaki postsinaptik potansiyeller, buradaki moleküler kanalların açılmasını sağlar ve pozitif Na^+ iyonu nöron içine girer. Böylece **aksiyon potansiyeli** olarak bilinen olay başlar. Ancak aksiyon potansiyelinin başlaması için dinlenme halindeki polarize membranın, hücre içine pozitif iyon akışıyla belli bir eşik voltaj değerini (-50, -60 mV) aşması gerekir (1, 2). Hücre içine giren pozitif iyon miktarı ile membranın geçirgenliği doğru orantılıdır. 0,2 ile 0,5 ms içinde hücrenin potansiyeli +40 ile +50 mV değerine ulaşır (depolarizasyon). Depolarizasyon voltaj değeri +30 mV'a ulaşınca, Na^+ kanalı kapanır ve K^+ kanalı açılır. Bu anda K^+ iyonları aksondan uzaklaşır ve nöron içi daha pozitif potansiyel ve ters voltaj seviyeleri oluşur. K^+ akımı, Na^+ akımını karşılar ve repolarizasyon sürecini başlatır. Aksiyon potansiyeli sonunda Na^+/K^+ pompası dinlenme membran potansiyeline dönmek üzere iyon konsantrasyonunu yeniden kurar (1-4) (Şekil 1).



Şekil 1. Basitleştirilmiş aksiyon potansiyeli grafiği. Grafikte düşey eksen voltaj (mV), yatay eksen ise zamanı (ms) göstermektedir (Kaynak 2’den uyarlanmıştır).

Bir aksiyon potansiyelinin genliği (amplitüd) 100 mV, süresi ise 1 ms kadardır. Ancak bölgesel olarak en çok 10 ms kadar sürebilen bir akımdır (1-4).

Sinirde herhangi bir uyarı sinapta kimyasal nörotransmitterlerin salınmasına neden olur. Böylece uyarı presinaptik nörondan postsinaptik nörona yayılır. Uyarıcı nörotransmitterler postsinaptik nörondaki iyon kanallarını açarak **uyarıcı postsinaptik potansiyeller (UPSP)**, sönümleyici nörotransmitterler ise postsinaptik nöronda **sönümleyici postsinaptik potansiyeller (SPSP)** oluşturur. Bir postsinaptik potansiyelin süresi 10 ms ve amplitüdü 10 mV kadardır. Daha uzun süren (50-200 ms) postsinaptik potansiyellerde (PSP) oluşabilir (1-4).

Postsinaptik potansiyeller bölgesel olarak oluşur ve yayılırlar. Normal koşullar altında milyonlarca PSP korteksin her yerinden **eşgüdümleme** (senkronizasyon) olmadan ortaya çıkmaktadır. Oluşan tüm bu PSP’lerin toplamı birleşik sinyali oluşturur. Yüksek kortikal fonksiyonlar genellikle nöronlar arasında eşgüdümsüz aktiviteyle ilişkilendirilmektedir. Bu aktivite bilinçli insan davranışlarının oluşumundan sorumludur denilebilir. Anestezi veya başka mekanizmalar ile bilincin kaybolması kortikal eşgüdümleme ile birliktedir. Anatomik olarak bilinç seviyeleri ve eşgüdümleme beyin sapı ile talamus ve korteks arasındaki nöronal kapalı döngü ile sağlanmaktadır. Bu döngü **elektroensefalografik uyarı odağı (pacemaker)** olarak isimlendirilmektedir (5).

Kortikal hücrelerdeki potansiyel değişimleri iki kutuplu (dipolar) doğaya sahiptir. UPSP pozitif iyonların hücre içine girmesiyle başlar ve hücre dışında negatif potansiyel oluşturur. Hücre içi akım nöron gövdesine doğruyken, ekstrasellüler volümetrik akım dendritlere doğru ve hücre içi akıma zıt yönde gerçekleşir. Bu zayıf elektriksel akımlar kısa süreli ve çok hızlı olduğu için ancak **elektroensefalografi (EEG)** ve **magnetoensefalografi (MEG)** gibi hızlı kayıtlama yapabilen cihazlarla doğru ve gerçek zamanlı olarak tespit edilebilir (5-7).

4.2. Elektroensefalografi (EEG)

Elektroensefalogram serebral korteksin spontan elektrik aktivitesini doğrudan izleyen, zamansal çözünürlüğü çok yüksek (milisaniyeler düzeyinde), girişimsel olmayan (non-invazif) ve bazı özel düzenekler ile farklı ortamlarda kullanılabilen bir yöntemdir (7).

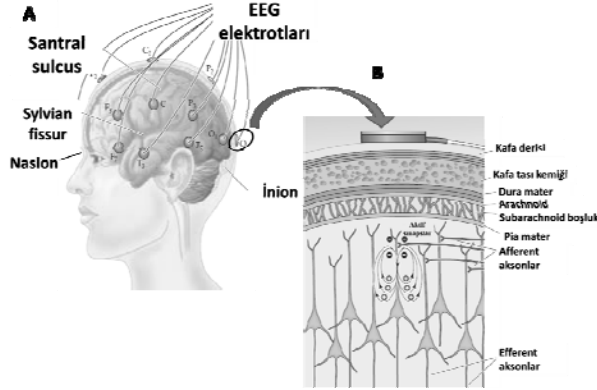
Beynin bilinen herhangi bir uyaran olmaksızın yani spontan olarak kaydedilebilen elektriksel aktivitesi ilk kez 1875 yılında Caton tarafından maymunların beyin korteks yüzeyinden kayıtlanmıştır. 1929 yılına kadar önemli araştırmalar yapılmış olsa da, bu tarihte Hans Berger *“Beyin tarafından üretilen zayıf elektrik akımlarını grafiksel olarak kağıt üzerinde kaydetmek kafatasını açmadan mümkün olmuştur”* diyerek ilk defa insanda EEG’yi kaydedebilen bilim insanı olarak tarihe geçmiştir (7).

Anestezik ilaçların EEG üzerine etkileri 1937 yılında Gibbs tarafından incelenirken, 1952 yılında Faulconer, eter ile anestezi uygulamasında, anestezi derinliğini EEG desenini (paterni) temel alarak açıklamış ve anestezi derinliği ile arteriyel eter konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. EEG tarihçesinin başlangıcından 80’li yıllara kadar elektroensefalografik faaliyetin, beyinin arka alan gürültüsü olduğu düşünülmüştür. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ile bu elektroensefalografik işlevin, gürültü olmadığı ve zihinsel işlevlerle yakından ilişkili olduğu gösterilebilmiştir. Elektroensefalografi, klinikteki önemli yerini o tarihlerden bu yana korumaktadır (7).

Klinikte EEG, en çok epilepsinin teşhis ve takibinde, çocuk yaş grubunda frekans analizleri yapılarak beyin gelişiminin izlenmesinde, komada ve beyin ölümünün tanısında kullanılır. Anestezi pratiğinde EEG monitorizasyonu; özellikle karotid arter cerrahisi sırasında gelişen iskemi ile hipoksinin tanımlanmasında, anestezik ilaçların istenen etkilerinin ortaya çıkması için gerekli olan ilaç konsantrasyonunun titre edilmesinde (örn; tiyopental burst supresyonu), anestezik ilaçlara farmakodinamik yanıtın ölçülebilmesinde ve santral sinir sisteminin fonksiyonel baskılanmasında (anestezi veya sedasyon derinliğinin ölçülmesinde) kullanılmaktadır (7).

EEG kaydı temelde küçük elektrotların belirli bir yerleştirme sistemine göre EEG pastasıyla saçlı deriye yerleştirilmesi ile yapılmaktadır. Günümüzde bu elektrotları içeren boneler üretilmiştir. Bu boneler EEG ölçümü alınacak kişinin başına takılıp, elektrotlar ile kafa derisi arasında kalan boşluğa EEG jeli doldurularak EEG kaydı yapılabilir (Şekil 2). Elektrot yerleştirilmesinde genellikle uluslararası 10-20 bağlama sistemi (Jasper sistemi) kullanılmaktadır (8, 9). Elektrotların yerleşim bölgeleri (lokasyonları) harf ve rakamlarla

belirtilir. Elektrotlar için F (frontal), C (central, santral), T (temporal), P (pariyetal), O (okspital) harfleri kullanılmaktadır. Bu harflerin sağ altında yer alan tek rakamlar sol bölgeleri, çift rakamlar sağ bölgeleri ve z ile isimlendirilen elektrotlar ise nasion noktasından inion noktasına uzanan merkezi hattaki elektrotları simgeler (Şekil 2). Bu elektrotlardan başka referans elektrotları (A1, A2; kulak memesi elektrotları), elektrookülogram (EOG), elektromiyogram (EMG) elektrotları da kullanılmaktadır (8-10).



Şekil 2. A. EEG elektrotlarının yerleşimi **B.** EEG sinyalinin kaynağı gösterilmektedir. Nöronal düzeydeki elektriksel aktivite, beyin zarlarını, beyin omurilik sıvısını (BOS), kafatasını ve saçlı deriyi geçerek bir iletken madde yardımıyla EEG elektroduna ulaşabilmektedir (Kaynak 2’den uyarlanmıştır).

EEG elektrotları ise bir EEG anfisine bağlıdır. Dijital (sayısal) EEG anfisi bir bilgisayara bağlanarak beyin dalgalarını kaydedebilir (Şekil 3). İki çeşit EEG kayıt yöntemi bulunmaktadır: **Bipolar** ve **referansa bağlı** kayıt sistemi. Bipolar kayıta birbirini izleyen elektrotlar bağlanırlar. Bu bağlantı anteriordan posteriora veya yatay şekilde yapılır. Bir elektrottaki voltaj buna eklenen diğer elektrottaki voltaj değeri ile karşılaştırılır. Etkinliğin konumu faz dönüşlerine bağlıdır. Referansa bağlı kayıta elektrotlar birbirine bağlı değildir. Fakat sıfır veya sıfıra yakın küçük bir voltaj değeriyle karşılaştırılır (referans elektrodu). Etkinliğin konumu amplitüde bağlıdır (8-12).



Şekil 3. EEG bonesinin, dijital EEG anfisine ve anfinin de bilgisayara bağlantı düzeneği görülmektedir.

Elektroensefalografik dalgalar klasik olarak frekanslarına göre delta (0,5-3,5 Hz), teta (4-7 Hz), alfa (8-14 Hz), beta (15-30 Hz), gama (28-48 Hz) olarak sınıflandırılmaktadır (12).

4.3. Bir Uyarın Olarak Ses

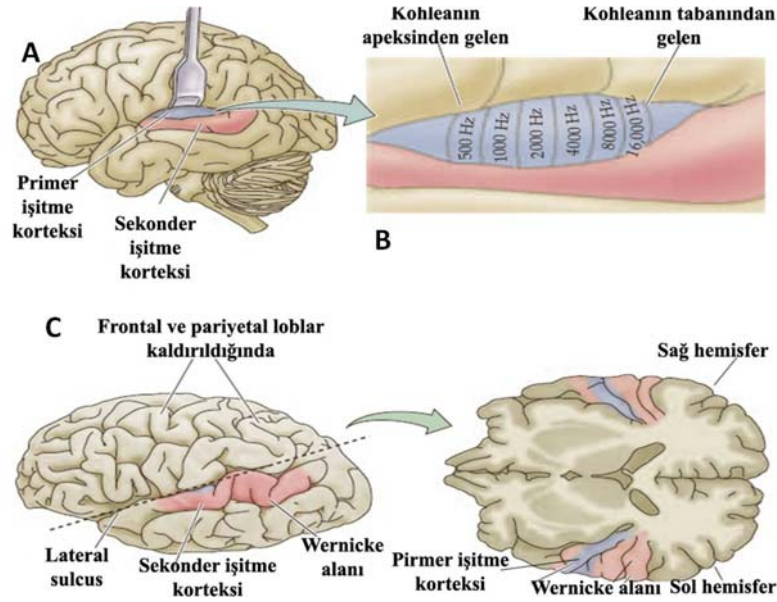
Ameliyat esnasında dokunsal uyarınlar yoğun olarak ortamda bulundukları için taktıl uyarınlar santral etkinlikleri göstermede doğru türde olmayacaklardır. Benzer şekilde gözler kapalı olduğu için görsel uyarınlar, solunum entübasyonla sağlandığı için olfaktör ve gustatör potansiyeller kullanılması pratik olmayan türler olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda dış ortam seslerinin filtrelendiği bir düznenekle sağlanan ses uyarınları **beyin yanıtılık** düzeyini çalışmak için **uygun uyarın** olarak seçilmiştir.

Esnek yapılı bir maddeyi oluşturan moleküllerin titreşimleri ile **ses** oluşmaktadır. Titreşimler içinde bulundukları ortamın (hava ya da su) moleküllerine titreşimlerini vererek belirli bir hızda dalgalar halinde yayılırlar. Bu titreşimlerin kaynağından içinde bulundukları ortam vasıtasıyla iletilen ses, insanlarda kulağa ulaştıktan sonra ses algısını yaratmaktadır (1-3). Dalgalar halinde yayılan sesin bazı fiziksel özellikleri vardır. Bir ses dalgasının başlangıç noktasından bitim noktasına kadar olan kısım olarak tanımlanan bir periyotta alınan yol miktarı sesin dalga boyu olarak adlandırılır (birimi:m). Birim zamanda oluşan titreşim sayısı bir sesin frekansdır (birimi: Hz). Ses dalgasının sıfır hattından en fazla uzaklaşma miktarı genlik olarak adlandırılmaktadır (birimi: dB) (13, 14).

4.4. İnsanda Ses Algısı

İnsanda işitsel sisteminin periferik ve santral bölümler olmak üzere ikiye ayrılır (15). Periferdeki (iç kulak) ses dalgalarının fiziksel etkisi ile kohlear reseptörde oluşturulan nöral sinyaller beyin sapında bulunan bir takım çekirdeklerden geçerek, santral bölümü oluşturan korteksin girus (gyrus) temporalis superiorunda bulunan işitme merkezine gelirler (1-4, 16).

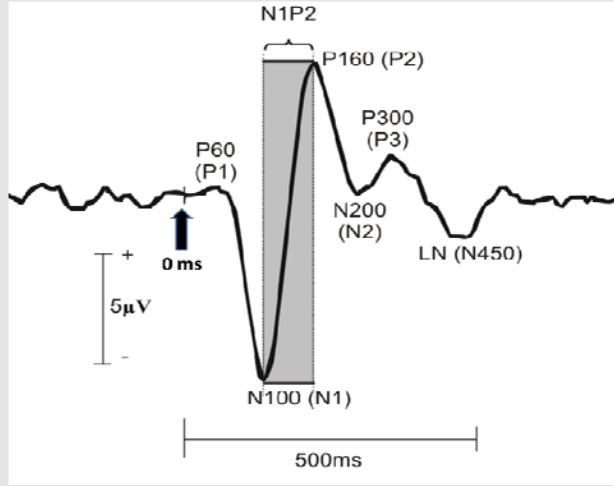
Beyinde superior temporal girusun supratemporal düzlemi işitsel korteks olarak isimlendirilmiştir (**Primer işitsel korteks**). Ancak işitsel korteks, temporal lobun lateral sınırına, insular korteksin büyük kısmına ve pariyetal operkulumun lateraline kadar yayılmaktadır (**Sekonder işitsel korteks**). Şekil 4A’de görüldüğü gibi primer işitsel korteksin esas bölgesi, Brodmann’ın 41. alanındaki (BA 41) **Heschl girusudur**. Bunun dışında, primer işitsel kortekste altı adet tonotopik bölge belirlenmiştir (1-3) (Şekil 4B).



Şekil 4. A. İnsan işitsel korteksi, **B.** Tonotopik alanlar ve **C.** Kesit sonrası sol ve sağ hemisferde işitsel bölgeler görülmektedir (Kaynak 3’den uyarlanmıştır).

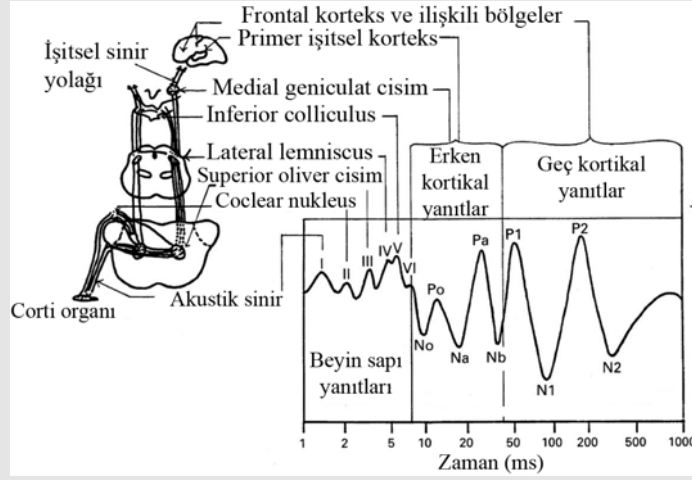
4.5. Sağlıklı ve Uyanık Bireylerde Uyarılara Karşı EEG’den Elde Edilen Standart Uyarılma Potansiyeli Yanıtları ve Olay İlişkili Yanıtlar

EEG kaydı sırasında EEG üzerine katılımcılara uygulanan uyarı (işitsel, görsel, dokunsal, vb.) anlarının eş zamanlı olarak işaretlenmesi, bu işaretleri içeren EEG dilimlerinin (epoklama) seçilmesi, seçilen epokların gözle veya otomatik olarak gürültülerinin ayıklanması (artifact rejection), geriye kalan epokların ortalamasının alınması (averajlama) işlemleri sonucunda uyarılma ve/veya olay ilişkili potansiyeller (UP/OİP) elde edilir (10, 12) (Şekil 5).



Şekil 5. Uyanık ve sağlıklı bireylerde orta ve geç latanslı işitsel uyarılma potansiyelleri ve olay ilişkili uyarılma potansiyel yanıtları. Düşey eksen voltaj (μV , üst taraf pozitif), yatay eksen zaman (s) değerlerini göstermektedir. Yukarı yönlü ok işareti uyarının verilmiş anıdır (0ms) (Kaynak 10'dan uyarlanmıştır).

Uyarılma potansiyelleri periferik ve santral sinir sisteminde oluşan bir seri elektriksel değişim sonucu oluşur. UP çoğunlukla duyuşal iletim yollarıyla ilişkilidir. Uyarılma potansiyeli ilişkili olduğu duyunun ismini almaktadır. Örneğin **işitsel uyarılma potansiyeli** (AEP: Auditory Evoked Potential), görsel uyarılma potansiyeli (VEP: Visual Evoked Potential), somatosensoriyel uyarılma potansiyeli (SSEP: Somatosensorial Evoked Potential) vb. Uyarılma potansiyeli çeşitlerinin her biri kendi içinde alt gruplara ayrılır. Örneğin; işitsel sistemde, beyin sapı işitsel uyarılma potansiyeli (BAEP: Brain Stem Auditory Evoked Potential), orta latanslı uyarılma potansiyeli (MAEP: Middle Latency Auditory Evoked Potential) ve geç latanslı işitsel uyarılma potansiyeli (LAEP: Long Latency Auditory Evoked Potential) (10, 17, 18). İşitsel bir uyarana karşı, erken (1,2 ile 15 ms arası BAEP) ve orta latanslı (10 ile 60 ms arası MAEP) uyarılma potansiyeli yanıtları oluşabilmektedir (Şekil 6). Geç latanslı (60-600 ms) olarak, N1 (N100), P2 (P160), N1P2 kompleksi, N2 (N200), P3 (P300) ve geç negatif yanıt (LN: Late Negativity/N450) oluşmaktadır (Şekil 5,6). Terminolojik olarak N ve P yanıtın negatif veya pozitif olmasını belirtirken, bu harflerin yanına yazılan rakamlar oluşan yanıtın yaklaşık zaman (latans) bilgisini genellemektedir. Örneğin N100 yanıtı bir epokta uyarandan yaklaşık 100 ms sonra oluşan negatif yönlü potansiyeldir. Bu rakamların yanına yazılan küçük harfler (P300a, P300b) ise ana yanıtın alt bileşenlerini (subkomponent) belirtir. UP/OİP'lerde mikrovolt (μV) cinsinden voltaj ve milisaniye (ms) olarak latans değerleri incelenmektedir. Bundan başka incelenen bu verilerin topografik açıdan olası farkları önem kazanabilmektedir (10, 17-19).



Şekil 6. Uyanık ve sağlıklı erken, orta ve geç işitsel uyarılma potansiyeli ve bazı olay ilişkili potansiyel yanıtları oluşum kaynaklarına göre gösterilmektedir. Düşey eksen voltaj (μV), yatay eksen zaman (ms) değerlerini göstermektedir (Kaynak 16'dan uyarlanmıştır).

4.5.1. Orta Latanslı Uyarılma Potansiyeli (P50, P60 ve P1)

Birincil işitsel korteksin anteriortünden kaynak alan P60, işitsel duyuşal girişte ve ilgisiz informasyonun baskılanması sırasında oluştuğu düşünülmektedir. Aynı zamanda P60'ın amplitüdü uyarının fiziksel özellikleriyle uyumaktadır (4, 19) (Şekil 5,6).

4.5.2. Geç Latanslı Uyarılma Potansiyelleri

Ses tonları, klik sesleri, gürültü, konuşma vb. uyarılar geç latanslı işitsel uyarılma potansiyellerini oluşturabilmektedir. Uyarılma potansiyelleri ardışık pozitif ve negatif pikler olup, bir veya daha fazla serebral olayın etkileşimiyle ortaya çıkan elektriksel potansiyellerdir. Uyarılma potansiyelleri uyarın durumu gibi dış (eksojen) faktörler veya psikolojik durum gibi iç (endojen) faktörler sonucu oluşmaktadır (4, 10, 11, 17, 19).

Aslında geç latanslı işitsel uyarılma potansiyelleri (Long Latency Evoked Potentials; LLEPs), işitsel bir olaya karşı algısal ve bilişsel işleme sonucu oluşmaktadır. Algı kişinin obje veya olay hakkında bilgi toplaması sırasındaki işleme sürecidir. Biliş ise, bu obje veya olayların içselleştirilmesidir. Yani algı çevreyi kurarken, biliş (kognisyon) çevreyle ilgili organizasyon bilgisinin kullanımındır (4, 10-12, 17).

Yavaş (geç) latanslı uyarılma potansiyelleri uyarıdan sonraki 60. ile 200. milisaniye arasında oluşmaktadır. Eksojen olduğu kabul edilen geç latanslı işitsel uyarılma potansiyelleri (N100, P160 ve N200) uyarın faktörüyle ilişkilendirilmektedir (4) (Şekil 5,6).

4.5.3. Geç Latanslı İşitsel Olay İlişkili Uyarılma Potansiyelleri

Bilişsel süreçlerin etkileşimiyle oluşan uyarılma potansiyellerine, **olay ilişkili potansiyeller** (OİP) adı verilmektedir. OİP yanıtları 200 ile 600 milisaniye arasında oluşmaktadır. Endojen olarak kabul edilirler. Her uyarılma potansiyeli (EP: Evoked potential), aslında olay ilişkili potansiyel (ERPs: Event Related Potentials) olmayıp; sadece P300 (kognitif uyarılma potansiyeli), CNV (contingent negative variation), P500 ile N450 (Late negativity=LN) yanıtı OİP olarak kabul edilir. N450 genellikle oddball görevi (şaşırtmalı uyarın dizisi) sırasında oluşan dikkat ilişkiliyken, P500 dil / linguistik özellikleriyle ilişkilidir. Seyrek ve uyarın özellikleri farklı olan

hedef uyarının, sık ve hedef uyarandan farklı özellikte hedef olmayan uyarının yalancı-rastgele (pseudo-random) şekilde sunulması ile oluşturulan uyarı serisine Oddball görevi adı verilmektedir. Oddball görevinde hedef uyarının geliş olasılığı genelde tüm uyarıların % 20'si şeklindedir. 100 ile 200 ms arasında oluşan yanıtların genliği kişinin uyarana dikkat etmesiyle artmaktadır. Erken beyin sapı işitsel uyarılma potansiyelleri ve orta latanslı işitsel uyarılmış potansiyeller de uyarana karşı dikkatte aynı şekilde artmaktadır (4, 10-12, 17). Kognisyon yada biliş P300 ile ilişkilendirilmekte olup, özellikle P300a, uyarandaki anlamlı akustik değişiklikleri göre yanıt vermektedir. P300b ise akustik sapmanın sınıflamasıyla ilişkilidir. Geç potansiyeller (N450 ve P500) daha çok anlambilimsel (semantik) işleme ile ilgilidir (19) (Şekil 5).

4.5.3.1. N100 (N1)

N100, uyarandan yaklaşık 100 ms sonra oluşan negatif yönlü bir dalgadır. N100 yanıtı, elektrot lokalizasyonuna göre üç farklı zamanda gözlenebilir: 75 ms civarında oluşan temporal lobların dorsalindeki işitsel korteksten oluşan frontosantral yanıt, 100ms civarında pik yapan vertex (Cz) yanıtı ve 150 ms civarında pik yapan, daha lateralize ve superior temporal giristan kaynaklanan N100 yanıtı (11). N100 bileşeninin erken oluşan bölümü, ayrıntılı duyu analize ilişkilendirilmektedir (10-12). Uyarının frekans ve zamansal özellikleri, N100 yanıt karakteristiğinde değişiklikler yapmaktadır (20). Ayrıca bazı kaynaklarda N100'ün erken dikkat sürecinde oluşan bir yanıt olduğu belirtilmektedir (4, 19, 21) (Şekil 5,6).

4.5.3.2. P200

Uyarı anından yaklaşık 200 ms sonra ortaya çıkan ve N100'ü takip eden ilk pozitif dalgadır. Uyarının tanımlanması, uyarı hakkında karar verilmesi ve farklı uyarıların karşılaştırılması durumlarında oluştuğu belirtilmektedir (12). Supratemporal işitsel korteks düzleminden kaynak almaktadır (4, 10) (Şekil 5,6).

4.5.3.3. N1P2 Kompleksi

N1 ve P2 yanıtları birlikte tek bir başlık altında N1P2 olarak değerlendirilebilmektedir. N1P2 kompleksi, yukarıda anlatılan bu iki yanıtı ait özellikleri kapsamaktadır (22, 23) (Şekil 5,6).

4.5.3.4. N200 (N2)

Ses uyarısı için fiziksel ayırtılma veya semantik ayırtılma görevi sonrası N200 oluşmaktadır. Fiziksel ayırtılma pasif dikkat ile oluşurken, semantik ayırtılma seçici dikkate gereksinim göstermektedir. Ayrıca örgü tanıma ve uyarı sınıflamayla da ilişkilendirilmektedir Bazı yayınlarda, frontosantral lokasyonlu N2 ve P3 kompleks yanıtının inhibitör mekanizmalarla ilgili olduğu belirtilmektedir (24, 25) (Şekil 5,6).

4.5.3.5. P300 (P3)

Yaklaşık 300 ms'de oluşan pozitif yanıt olup, a ve b şeklinde bimodal olabilir. Genelde 220 ile 380 ms arasında gözlenir. Genliği yaklaşık 12 μ V kadardır. Kişi akustik uyarandaki farkı bilinçli olarak algılayınca (bilişsel süreç) P300 yanıt oluşur. Akustik tonlar P300 oluşturmak için en çok kullanılan uyarılardır. P300 görev bağımlı bir yanıttır. Bellek, bellek hastalıkları, sıralı bilgi işleme ve karar verme ile ilgili çalışmalarda P300 değerlendirilebilir. P300a uyarı yenilenmesi ve hedef uyarının önceden tahminlenmesi az ise belirgindir. Aslında P300a, mental ve motor yanıtla ilişkili olmayıp, P300b hedef uyarının yakalanması ve verilen görevin

yapılması ile belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (4, 17). P300'ün genliği akustik uyarının başlıca iki alt özelliğiyle düzenlenir: 1. *Uyarının olasılığı*, 2. *Uyarının anlamı*.

N100 veya P160 (P200) latansları ile P300 latansı arasında ilişki olabileceği, ayrıca P300 ve N200'ün birlikte değiştiği ve N200'ün P300 latansında % 60'lık kaymaya sebep olduğu düşünülmektedir. Başka görüşlere göre N200 ve P300 ayrı endojen bileşenlerdir (4, 10-12, 19) (Şekil 5).

4.6. Bilinç-Bilinç Dışı Kavramı

Bilincin kabul edilmiş objektif bir tanımı bulunmamaktadır (26, 27). Birçok yazar tarafından tanımlanan bilincin bir tanımlaması da şu şekilde olabilir:

Bilinç; kişinin kendi varlığının, duyularının, düşüncelerinin ve çevresinin farkındalığıdır. Bilinç tanımı, birçok kez "farkında olma, farkındalık" ile eş anlamda kullanılmaktadır. Bu bağlamda bilinçli olma durumunda “dışa yönelik nesnel gözlem” ve “içe yönelik öznel gözlem” özellikleri olmalıdır (28).

Biyofizik alanı çerçevesinde yürütülen çalışmalarda bilinç tanımı ve psikolojik ifadesi değil, bilinçlilik seviyesinin belirgin olarak farklı olduğu farklı bilinç durumları model olarak ele alınmaktadır. Burada örneğin, uyanıklık, uyku ve derin anestezi birbirinden farklı bilinç durumları için çalışma sahalarını tanımlamaktadır. Böylece bilincin soyut tanımı yerine farklı bilinç seviyelerinin ele alınması hedeflenmektedir. Bu tezin kapsamını oluşturan bilinçlilik tanımı da ilaç (anestezik) titrasyon ile gözlenen bilinç değişimlerinin beynin etkinlik ölçüsü cinsinden ölçülebilmesine yönelik kurguyu taşımaktadır. Beynin etkinliğinin ölçülmesinde ise **beyin yanıtılığı** kavramı ölçüt olarak saptanmıştır ve incelemede işitsel uyarın bataryasına karşı elde edilen sürekli beyin yanıtları elektrofizyolojik birimler cinsinden etkinliği göstermektedirler.

Bilincin tanımı ve ölçülebilme konusu aynı zamanda Tononi tarafından da incelenmiştir (29). Tononi'ye göre bilinç bilgileri entegre eden bir sistemin kapasitesidir. Tononi'nin teorisine göre bilinç iki farklı fenomenden oluşur:

1. Çok sayıda **bilinçli deneyimin olması** (tecrübe sahibi olunması)-**Farklılaşma** (*Differentiation*);

Bu fenomeni örneklendirmek gerekirse; bilinçli kişi bilgiden zengin olup bunun sonucunda yüksek oranda **farklılaşmıştır**. Bunu şu örnekle açıklamak mümkün olabilir: İnsan bir ortamda bulunan tüm uyarın türlerini duyabilir. Tüm bu uyarınlar bütünü bir film olarak düşünürseniz, bu filmin bu güne kadar gördüğünüz, şimdi görmekte olduğunuz ve

göreceğiniz film karelerinden oluştuğunu söyleyebiliriz. O anda her bir kare/görüntü özel bir bilinçli algıdır ve bilgi arttıkça bizi farklılaştırır.

2. Her tür deneyimin **birlikteliği-Entegrasyon** (*Integration*).

Bilgi oldukça entegredir. Örneğin, bir arkadaşınızın yüzüne baktığınızda onun ağlayıp ağlamadığı konusunda hataya düşmezsiniz. Bununla birlikte bilgiler, belleğinize bir bütün olarak sunulur ve alt bölümlenmesi yoktur. Bilincin birlikteliğinin temelinde, beynin ilgili bölümleri arasında çok sayıda nedensel etkileşimlerin olması yatar. Derin uyku veya anestezi gibi durumlarda, beyin bölgeleri arasındaki bu birlikteliğin kopması veya parçalanması ve farklılaşması ile bilinçte azalma veya kesintiye uğrama durumu oluşmaktadır.

Tononi bilincin ölçülmesinde, matematiğin bir dili olan **bilgi teorisinin** (*information theory*) kullanabileceğini ve bu şekilde bilincin tam ve kesin olarak ölçülebileceğini iddia etmektedir (29-31). Kısaca Tononi; beynin, nöron, akson ve sinaplar bütünü olup, tüm bu yapıların prensip olarak entegre (bütün) olduğunu kabul ederek bir ölçüm yapılabileceğinden bahseder. Bu ölçüm sonucunda, bilgi teorisinden kaynaklanan tek bir sayı (Φ) elde edilir. Bu sayı, bit¹ cinsinden ölçüldüğünde, Φ nedensel olarak ilişkili bölümlerin ağıyla ilgili bilinç biriminin boyutunu gösterir. Φ sistemin sinerjisidir. Daha fazla entegre olmuş sistem daha fazla sinerji ve daha fazla bilinci ifade eder. Bu durumda sistemin Φ değeri yüksek olur. Ayrıca, Φ bilinç miktarını gösterirken, bilincin kalitesi hakkında bilgi vermez (29-31).

Anestezi literatüründe farkında olma (awareness) ile bilinç (consciousness) sıklıkla birbirinin yerine kullanılmaktadır. Young ve Pigott (32) bilinci, “bireyin kendisinin ve çevresinin farkındalığı” olarak tanımlamıştır (Şekil 7). Eger ve Sonner (33) anestezi durumunu sadece hareketsizlik ve amnezi, olarak tanımlarken; bilinçsizlik ve analjeziyi bu tanım için zorunlu tutmaz.



Şekil 7. Bir bakış açısına göre bilinç kavramı.

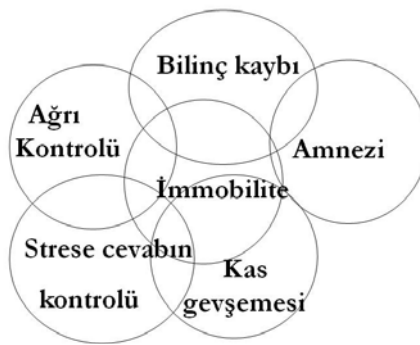
Bununla birlikte, uyanıklık (wakefulness) ve bilinç tanım olarak benzer değildir. Buna rağmen uyanıklıktan, uykulu olma (uyuşukluk), derin uyku veya anestezi durumlarının sürekliliği sezgiseldir. Bu görüş **tek boyutlu** modellenmiş ve aşırı basitleştirilmiş halde

¹ İkili düzendeki her bir rakama (1 yada 0) bit denir. Dolayısıyla ikili düzendeki her basamak bir bittir.

Bispektral Indeks'e (BIS) benzer anestezi derinliğini ölçen monitörlerde kullanılmaktadır. Bunun dışında “uyur-gezer”lik gerçek anlamıyla “uyanık-bilinçsizlik” olup, **iki boyutlu** modele örnektir. Uyanık-bilinçsizlikte, karmaşık sensorimotor fonksiyonlar bulunurken farkındalık yoktur. **Üç boyutlu** modelleme Hobson ve Pace-Schott (34) tarafından, uyku-uyanıklılık durumlarıyla tanımlanmıştır. Gelecekte bu model; farkındalık, açık bellek, örtük bellek, istemli hareket, vb. gibi çok boyutlu değişkenler ile anestezi durumunu daha net açıklayabilmek için kullanılabilecektir. Diğer yandan, bilinç çok kısa süreli hafızanın bazı yapılarıyla bağlantılıdır. James (35) hafıza olmadan bilinçli duyu olamayacağına işaret etmiştir. James ayrıca, duyu verilerinin kısa bir süreliğine dahi depolanmaması durumunda, kişinin bu duyuları analiz etme şansını kaybedeceğini belirtmiştir. Diğer bir deyişle, anestezi altında duyu verilerinin bilinçli olarak ayırt edemeyiz ve simgesel (iconic) hafızaya da bu verileri kaydedemeyiz. Böylece, ikonik hafızanın olmaması ile anestezi altındaki bilinçsizliği, “anı unutmak” olarak tanımlayabiliriz (35-37).

4.7. Anestezi

Yunanca –siz(-sız) anlamında bir ek olan **an-** ve hissetmek anlamındaki **aesthētos** kelimesini içeren **anestezi**; genel olarak cerrahi müdahalelerden önce uygulanan, tüm bedenin veya sadece bazı bölümünün ağrıya duyarsız hale getirilmesini sağlayan işlem olarak tanımlanabilir. Bu genel tanımdan başka, Kissin (1993) ve Eger (2002), anesteziyi bilinç kaybı, amnezi, immobilité, analjezi sağlanması, stres cevabın kontrolü ve kas gevşemesini içeren bir durumlar bütünü olarak tanımlamıştır (38, 39) (Şekil 8).

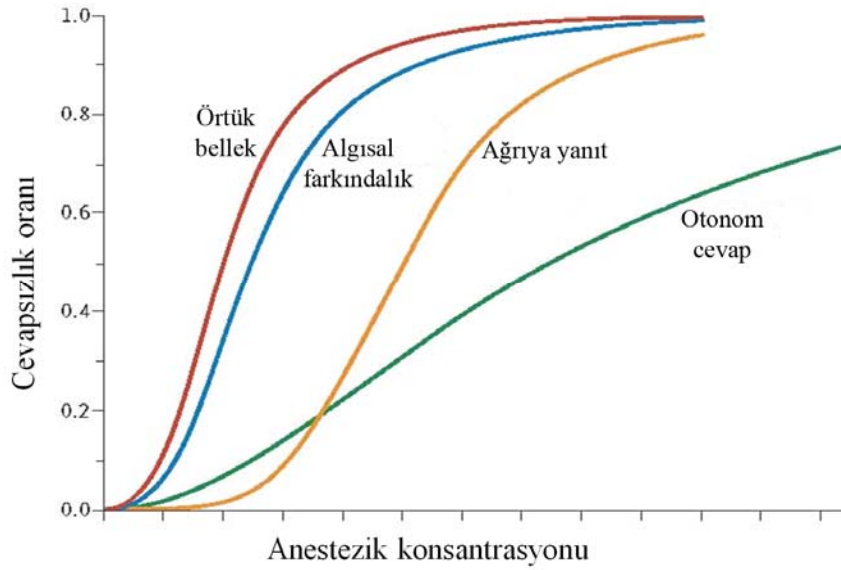


Şekil 8. Anestezi bileşenleri Kissin (1993) tanımına göre şematize edilmiştir (Kaynak 38’den uyarlanmıştır).

Sleigh (40), genel anestezinin ideal tanımının ve uykudan farkının belirlenmesi için bazı özelliklerinin olması gerektiğini bildirmiştir. Bu bağlamda ilaç ile oluşturulan çevreye

tepkisizlik durumu yani anestezi, bir tek özellik ile açıklanamamalıdır. Bu tekil özellik yerine, birbirinden farklı nörodavranışsal bileşenleri [hareketsizlik (immobilite), amnezi, sedasyon/hipnozis] içeren **anestezi sendromu** ile tanımlanmalıdır.

Değişik anesteziklerin, genel anestezi sağlama mekanizmaları, yukarıda bahsedilen durumlar üzerine farklı etkiler göstermektedir. Ancak anestezikler yaygın özellik olarak, düşük konsantrasyonda geri döndürülebilir bilinç kaybı (amnezi), yüksek konsantrasyonda hareketsizlik oluşturmaktadır (41) (Şekil 9).



Şekil 9. Anestezik konsantrasyonunun, cevapsızlık üzerine etkisi grafik halde sunulmuştur. Şekilde anestezik konsantrasyonu artmasının örtük bellek, algısal farkındalık, ağrıya yanıt ve otonom cevaplar üzerine etkisi görülmektedir (Kaynak 41'den uyarlanmıştır).

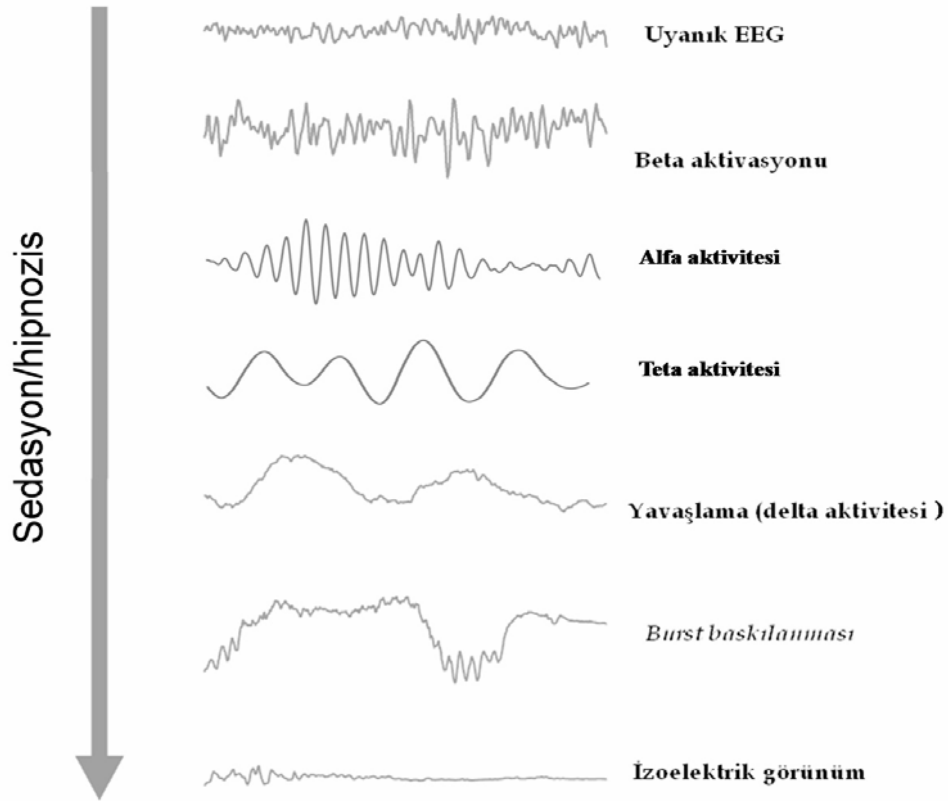
4.8. Anestezi Uygulamasının EEG'ye Etkileri

Anestezi uygulaması esnasında kullanılan **anestezik ajanlar** ve oluşan bazı **patofizyolojik faktörler**, EEG dalgalarının karakteristiklerini değiştirmektedir. Bu iki ana olayın birlikte etkileşimi sonucu EEG'de oluşan değişikliklerin asıl sebebinin ayırt etmek oldukça zordur. EEG dalga karakteristiğini etkileyen **patofizyolojik faktörler** arasında *hipoksemi*, *hipo/hiperkarbi*, *hipotansiyon*, *hipotermi* ve metabolik bozukluklar sayılabilir (42).

4.9. Bazı anestezik ilaçların EEG'ye Etkileri

Anestezik ilaçlar etki sınıfına ve dozuna bağlı olarak elektroensalografik dalgaların frekans ve genliklerini (amplitüd) etkileyebilirler (Şekil 10).

İntravenöz ve inhalasyon yoluyla uygulanan anestezikler, anestezi dozunun altında iken genellikle frontal yerleşimli beta aktivitesini artırmaktadır. Ayrıca, uyanık durumda ve gözleri kapalı olan gevşemiş hastalarda normalde oksipital bölgede görülen alfa aktivitesinin kaybolmasına sebep olmaktadır. Hastalara genel anestezi uygulanması ile beyin dalgalarının genliğinde artma ve frekansında azalma gözlenir. İnhalasyon veya intravenöz anestezik ajanların yüksek dozlarında EEG aktivitesinde yavaşlamasına görülür. Ayrıca bazı ajanların EEG aktivitesinde total supresyon oluşturduğu gösterilmiştir. Genel EEG görüntüsü anestezi derinliği arttıkça değişmektedir. Anestezi altında oluşan değişikliklerin hepsi tüm beyinde yaygın olarak görülmektedir. Başlangıçta anestezik ilaçlar beynin elektriksel çıktısını (*output*) artırır. Anesteziklerin beyin konsantrasyonu arttıkça ilk olarak erken *burst supresyonu* (*baskılanma*) görülür ve anestezik ilaç konsantrasyonu artmaya devam ederse EEG'de total sessizlik (*geç burst supresyonu*) ile karşılaşmaktadır (43) (Şekil 10).



Şekil 10. Anestezi derinliği arttıkça EEG'de gözlenen değişiklikler (Kaynak 43'den uyarlanmıştır).

4.10. Anestezik Bir Ajan: Propofol

Bu tez çalışmasında tercih edilen ve günümüzde sedasyon oluşturmak için en sık kullanılan intravenöz (i.v.) anestezik propofoldür. Propofol, sedasyon, anestezi indüksiyonu ve idamesinde ameliyathane ve ameliyathane dışında kullanılmaktadır (44, 45). Alkilfenol grubunun bir üyesi olan propofol, karaciğerde glukronid ve sülfata konjuge edilerek böbreklerle atılan suda çözünabilir bileşiklere dönüştürülür. Propofolün %1'den azı ise idrarla değişmeden ve %2'si feçesle atılır. Tek doz enjeksiyonundan sonra propofolün kan düzeyi, hem dağılım hem de eliminasyon sonucu hızla düşer. Propofolün başlangıç dağılım yarılanma ömrü 2–8 dakikadır. Propofol klirensi son derece hızlıdır (1,5–2,2 L/dk) (45, 46). Çeşitli faktörler (cinsiyet, ağırlık, yandaş hastalık, yaş, eş zamanlı medikal tedavi) propofolün farmakokinetiğini değiştirebilir (46).

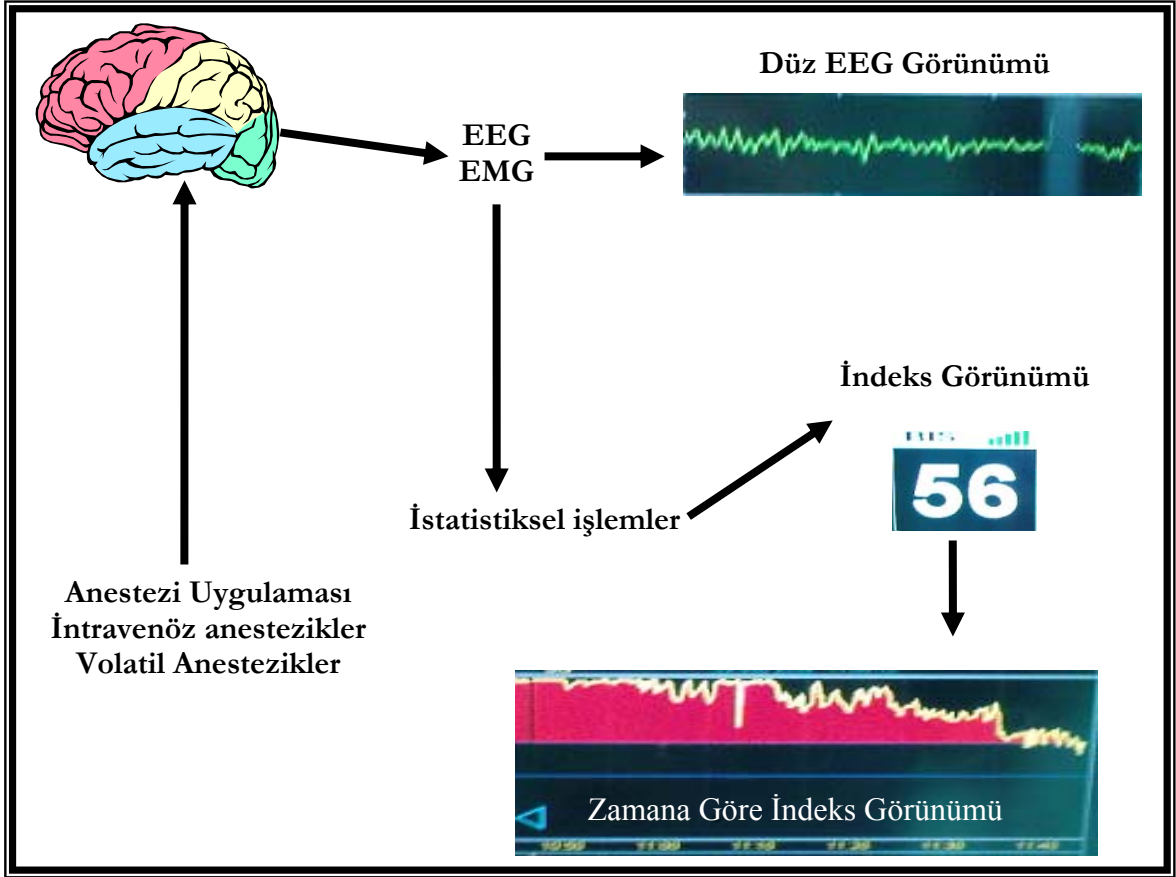
Propofol öncelikle hipnotik özellikte bir anesteziktir. Propofolün bu etkisinin, gama amino butirik asit (GABA) A reseptörünün β subünitesine bağlanarak, GABA aracılı klorid kanallarının potansiyalize olması ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Propofolün sedatif etkisi, hipokampüsteki GABA A reseptörlerine olan etkisiyle, hipokampus ve prefrontal korteksten asetilkolin salınımını inhibe etmesine bağlanmaktadır. Ayrıca α_2 adrenoreseptör sistemini de etkilenerek propofolün sedatif etkileri oluşmaktadır. Propofol sodyum kanallarında değişiklik oluşturarak glutamat reseptörlerinin N-Metil-D-Aspartat (NMDA) subunitelerinin inhibisyonuna neden olur. Bu olay ilacın santral sinir sistemi (SSS) üzerindeki etkilerini kolaylaştırır (47).

Tüm **intravenöz anestezikler** benzer elektroensefalografik dalga oluşumuna neden olurlar ve doza bağlı olarak dalgalarda baskılanma oluştururlar. Hastada bilinç kaybı olduğunda EEG'de karakteristik **frontal iğcikler** (spindle) görülür. Doz arttıkça şekli birbirine benzemeyen 1-3 Hz aktivite gösteren delta dalgası görülür. Dozun artırılması EEG sinyalinin baskılanmasına ve yavaşlamasına neden olur. Daha yüksek dozlarda elektroensefalografik sessizlik oluşur. İntravenöz anesteziklerin tümü epileptiform aktivite oluşturur. Hipnotik dozun altındaki (subhipnotik) dozlarda, metoheksital ve etomidatin daha çok epileptiform aktivite oluşturduğu bilinmektedir (48).

İntravenöz anestezik ajanlardan biri olan propofolün 2 mg/kg dozajlı indüksiyonunda EEG'de beta aktivitesinde artış gözlenmektedir. Propofol ile birlikte N₂O kullanılması alfa aktivitesinde artışa yol açar (48).

4.11. EEG'yi Temel Alan Bazı Monitörler

Çağımız teknolojisinde yaşanan ilerleme ile küçük, göreceli olarak daha ucuz, güvenilir sonuç kapasitesine sahip, operasyon odası (ameliyathane) ve yoğun bakım ünitelerinde kullanılabilen EEG monitörleri geliştirilmiştir. EEG'yi temel alarak oluşturulan bu tür monitörlerin çalışma prensibi genel olarak frontotemporal bölgeye yapıştırılan elektrotdan bir veya iki kanallı düz EEG ve elektromiyografi (EMG) kayıtlanması, artefaktlarından arındırılması ve elde kalan sinyal kalitesi yükseltilmiş EEG'nin istatistiksel olarak işlenmesi ve son olarak 0-100 arasında sayısal verilere dönüştürülmesi prensibine dayanmaktadır (Şekil 11). Bispektral İndeks (BİS) Monitörü bu cihazlardan biri olup beyinde anestezi ilaçlarının oluşturduğu etkinin izlenmesi amacıyla kullanılmaktadır ve bu tez çalışmasında kullanılması tercih edilmiştir (49).

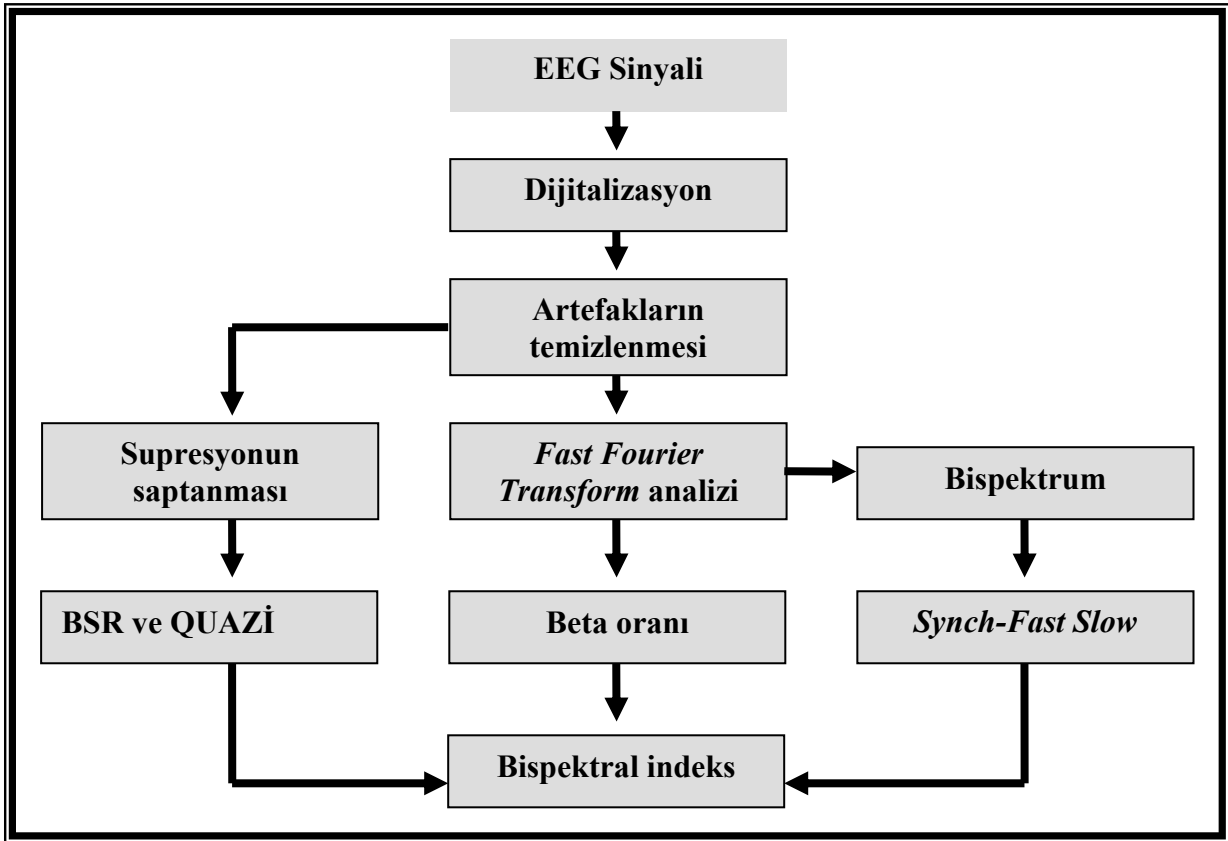


Şekil 11. EEG temelli cihazların çalışma prensibi.

İlk defa 1985 yılında geliştirilen BIS, 1996 yılında Amerikan İlaç, Gıda Araştırma Dairesi tarafından onaylanarak klinik kullanıma girmiştir. Geniş bir aralıkta anestezi uygulama altında bir araya getirilmiş 5000 saatlik EEG sinyali ve 1500 anestezi

uygulamasından elde edilen verileri kapsar. Bispektral indeks değerinin hesaplanması yüksek ve düşük frekanslı artefaktlardan arındırılmış EEG örneklerinin iki saniyelik EEG dilimlerine bölünmesi ile başlar. Daha sonra zaman eksen analizi olan *burst supresyon* oranı (BSO) ve "QUAZI" supresyon indeksi işlemler zinciri kullanılarak *burst supresyonu* hesaplanır (49) (Şekil 12).

BIS monitörizasyon endikasyonları arasında, hipnotik ilaç titrasyon takibi, intraoperatif uyanıklığın tanınması, uygulanan ilaç tüketiminin azaltılması, hasta derlenme süresinin hızlandırılması, morbidite ile mortalitenin azaltılması ve uyku çalışmaları sayılabilir (49).



Şekil 12. Bispektral indeks hesaplanmasının akış şeması (Kaynak 49'dan uyarlanmıştır).

4.12. Hedef Kontrollü İnfüzyon Sistemi (*Target Controlled Infusion System= TCI*)

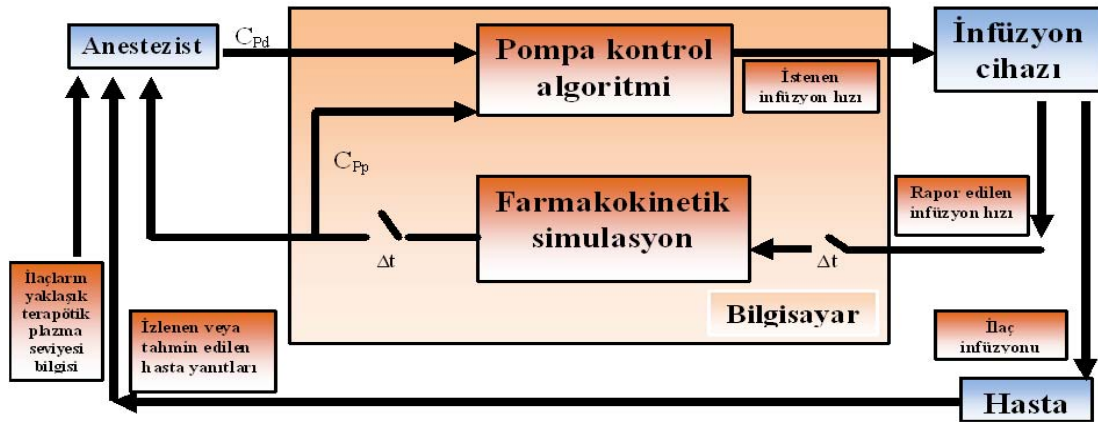
Hedef kontrollü infüzyon (HKİ) sistemleri, intravenöz anestezi uygulaması sırasında kolaylık ve kontrolü sağlamak için geliştirilmiştir. Hedef kontrollü infüzyon ilacın plazmada veya etki yerinde ulaşması ve koruması istenen **hedef konsantrasyonun** sağlanması amaçlanmıştır (50-52).

İlk olarak 1968 yılında Kruger-Thiemer tarafından intravenöz bir ilacın sabit plazma konsantrasyonuna ulaşması ve koruması amacıyla tanımlanmış klasik infüzyon protokolü tanımlanmıştır (51, 52). **BET şeması** adıyla bilinen bu protokol, santral kompartmanı dolduran bir bolusun ardından vücuttan atılan ilacı yerine koymak amaçlı sabit bir infüzyon ve periferik dokulara transfer olan ilacı yerine koymak için devamlı olarak azalan bir infüzyon hızını içerir. Böylece HKİ istenen konsantrasyonu sağlar ve klinik ihtiyaca göre ayarlar. Daha sonra Schüttler ve ark. (52) hedef konsantrasyonu elde etmek için bir mikroişlemci kullanarak ilk total intravenöz anesteziyi uygulamışlardır.

Herhangi bir HKİ ilaç dağıtım sisteminin 4 temel unsuru vardır. Bunlar;

1. Bilgisayar veya mikroişlemci ve yazılım programı,
2. İnfüze edilecek her ilaç için farmakokinetik parametreleri içeren yazılım,
3. Bir infüzyon cihazı,
4. Bir kullanıcı arayüzü.

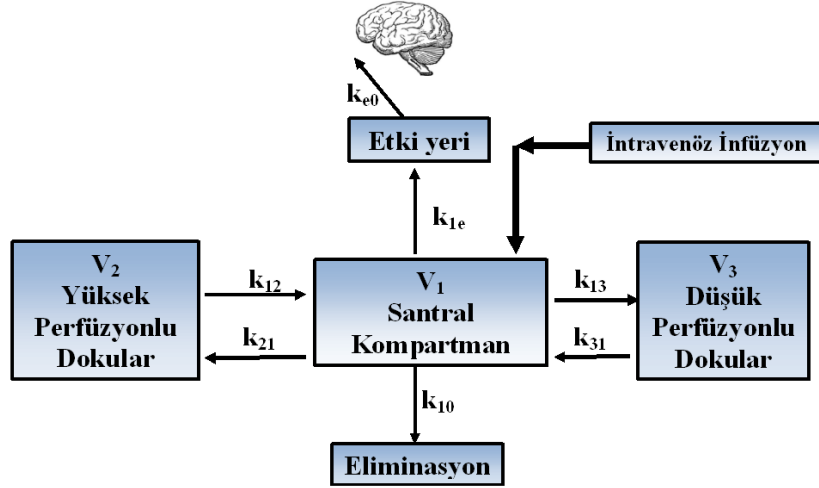
Hedef kontrollü infüzyon, önceden belirlenen hedef konsantrasyonu birim zamanda enjektör pompasıyla uygulanması gereken ilaç miktarına dönüştürür. Bu dönüşüm pompanın içinde bulunan ve yollanan ilacın farmakokinetik modelini içeren bir algoritmayla programlanmış yazılım tarafından otomatik olarak yapılır. Bu algorithmada istenen hedef konsantrasyona ulaşmak için gereken infüzyon hızı sürekli hesaplanarak enjektör pompasına iletilir (Şekil 13).



Şekil 13. Hedef kontrollü infüzyon pompasının çalışma çizelgesi.

Propofol bolus dozundan sonra, yüksek perfüzyonlu dokulara (beyin etki bölgesi) hızlı bir ilk dağılım oluşur. Daha sonra daha yavaş olan ikinci faz düşük perfüzyonlu dokulara (kas gibi) dağılımı oluşur. Önemli bir metabolizma süreci ikinci faz aşamasında oluşur.

Anesteziden derlenme ilacın beyinden redistribüsyonuna ve metabolik klirensine bağlıdır. Propofolün bolus doz sonrası kan konsantrasyonunun hızla azalmasını en iyi açıklayan model **üç kompartman modelidir** (Şekil 14).



Şekil 14. Propofolün üç kompartman modeliyle dağılım ve eliminasyonu. Santral kompartman, kan ya da plazma temsil eder. k_{21} k_{12} k_{31} k_{13} ve k_{1e} kompartmanlar arası dağılım oranı sabitleri; ilacın birim zaman başına kompartmanlar arasında geçiş oranlarını gösterir. k_{10} santral kompartmanın sabit eliminasyon hızını k_{e0} etki yeri sabit eliminasyon hızını göstermektedir.

Propofolün üç kompartman modeline göre bu tez çalışmasında da kullanılan “*Base Primea*” daki farmakokinetik özellikleri Tablo 1’de açıklanmıştır (53).

Tablo 1. Propofolün HKİ cihazında (*Base Primea*) kullanılan farmakokinetik özellikleri

<i>Santral kompartman volümü</i>	228 mL kg^{-1}	k_{12}	$0,114 \text{ dk}^{-1}$
<i>k_{10} santral kompartmanın sabit eliminasyon hızı</i>	$0,119 \text{ dk}^{-1}$	k_{21}	$0,055 \text{ dk}^{-1}$
<i>k_{e0} etki yeri sabit eliminasyon hızını</i>	$0,12 \text{ dk}^{-1}$	k_{13}	$0,0419 \text{ dk}^{-1}$
<i>Kompartmanlar arası sabit dağılım hızı</i>		k_{31}	$0,0033 \text{ dk}^{-1}$
		k_{1e}	

V. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma deneysel niteliktedir.

5.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

2007-2011 tarihleri arasında yapılan doktora tez çalışmanın elektrofizyolojik verileri, Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Ameliyat salonunda alınan EEG kayıtlarından oluşmaktadır. Bu EEG kayıtlarının çoklu veri analizleri DEÜ Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

5.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi / Çalışma Grupları

Tez kapsamında yapılan araştırmanın evreni toplamda 20 kişiden oluşmaktadır. Ancak bu katılımcılardan 6 kişi aşağıda sayılan dışlama kriterlerinden bazılarına sahip olduğu için çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada belirlenen dışlama kriterleri; katılımcıların bilinen santral sinir sistemi/major psikiyatrik hastalığı, beyin cerrahisi öyküsü, ciddi kardiyovasküler hastalık veya çalışmadaki anestezi ilaca bilinen duyarlılığı (allerjisi) olması, ayrıca katılımcıların koopere olmaması, alkol yada başka ilaç bağımlılığı olması ve elde edilen EEG verilerinin değerlendirmeye uygun olmaması olarak belirlendi.

Bu bireyler 25-46 yaş arasında (ortalama 36,54) bulunuyordu. Çalışma bulguları 14 bireyin (11 kadın, %79) elektrofizyolojik bulgularından oluşmaktadır.

5.4. Çalışma Materyali

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile yapılan doktora tez çalışmasına, DEÜ Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından spinal cerrahi operasyon kararı verilen ASA I-II grubu hastalar katılmıştır. Tüm katılımcıların aydınlatılmış onamları alınmıştır.

5.5. Araştırmanın Değişkenleri

Araştırma bağımsız değişkenleri cinsiyet, yaş, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ve uygulanan anestezi ilaç dozları (0 - 0,4 - 0,8 - 1,2 - 1,6 µg/L) iken bağımlı değişkenler EEG ve diğer elektrofizyolojik yanıtlar olarak belirlenmiştir.

5.6. Veri Toplama Araçları

5.6.1. Operasyon Odasının Ses ve Elektromanyetik Gürültü Seviyesinin Belirlenmesi

Tez elektrofizyolojik verilerinin daha sağlıklı alınabilmesi için çalışmanın başlangıç evrelerinde EEG kayıtlarını etkileyebilecek olan operasyon odasının (ameliyathane) ses şiddeti ölçümleri desibel metre (Brüel&Kjær 2232 cihazı, Naerum, Danimarka) kullanılarak yapıldı (Şekil 15A). Ayrıca bir operasyon odasında çok miktarda bulunan elektrikli cihazların EEG kayıtlarına olan etkilerini değerlendirmek için elektromanyetik alan (EMF) ve frekans değerleri DEÜ Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü tarafından ölçüldü. Yüksek frekans EMF ölçümü için taşınabilir el tipi gaussmetre (Spectran (NF-5020 ve HF-6080 + anten), Aaronia AG, Germany) ve taşınabilir spektrum analizörü [Anritsu MS 2711-D (Anritsu Corporation, Kanagawa, Japan)] kullanıldı (Şekil 15B).



Şekil 15. Şekilde Brüel&Kjær 2232 cihazı (A), Spectran (NF-5020) cihazı (B) görülmektedir. Cihazların ekranlarında örnek ölçüm değerleri bulunmaktadır.

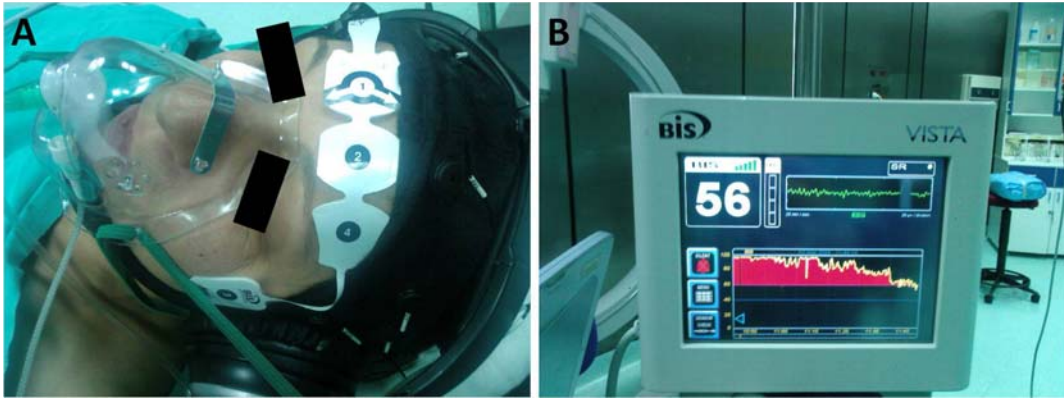
5.6.2. Monitörizasyon

5.6.2.1. Anestezi Monitörizasyonu ve Hasta Hazırlığı

Hastanın uzanacağı operasyon masasının üzerine yerleştirilen termal battaniyenin sıcaklığı 37 °C olarak ayarlandı. Her katılımcının noninvaziv arteriyel kan basıncı, elektrokardiografi (EKG), periferik oksijen satürasyonunu (SpO₂) ve koltuk altı sıcaklık takibi ile anestezi monitörizasyonu yapıldı. Katılımcıların supin pozisyonda ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH) değerleri kaydedildi. Hastaya takılan yüz maskesi ile dakikada 6 L olacak şekilde oksijen (O₂) verildi. Hastanın sol el sırtından 18 Gauge intravenöz kanül ile damar yolu açıldı. Tez verilerini etkilememek için hiçbir hastaya preoperatif medikasyon uygulanmadı. Yapılan bu hazırlıklar ile başlatılan anestezi monitörizasyonunu takiben, hastaların bispektral indeks ve EEG monitörizasyonları yapıldı (Şekil 16, 17).

5.6.2.2. Bispektral İndeks (BIS) Monitörizasyonu

BIS VISTA (Aspect Medical System Inc., MA, ABD) cihazı ile hastaların bispektral indeks değerlendirmeleri yapıldı. BIS cihazında 4 kanallı sensör (Quattro, Aspect Medical System Inc., MA, ABD) kullanıldı. Hastanın frontal bölgesi (alın) alkolle temizlenip, kurulandıktan sonra BIS sensörü yapıştırıldı. Sensör elektrotlar grubun önceki çalışmalarındaki yöntemine uygun olarak, 1. elektrot alnın tam ortasına ve burun kökünün yaklaşık 5 cm yukarısına, 2. elektrot bu elektrodun soluna, 4. elektrot sol kaşın bittiği noktaya ve 3. elektrotta saç çizgisi ile göz dış epikantusu arasında olacak şekilde yerleştirildi (Şekil 16) (54). Her elektrot üzerine birkaç saniye parmakla bastırılarak cilt ile sensör arası ilişki sağlandı. Bu şekilde BIS monitör tarafından otomatik olarak ölçülen empedans (cilt ile sensör arası direnç) değerlerinin düşük olması sağlandı (<5 kOhm). Ayrıca elektrotların sinyal kalite indeksleri (SQI) normal sınırlarda tutulmaya çalışıldı. Empedans testi tamamlandıktan sonra bazal BIS değeri cihaz hafızasına veya RS-232 kablosu aracılığıyla her beş saniyede bir bilgisayara kaydedildi. SQI değeri 50'nin altına düştüğünde kaydedilen BIS değerleri dışlanmıştır (Şekil 16, 17).

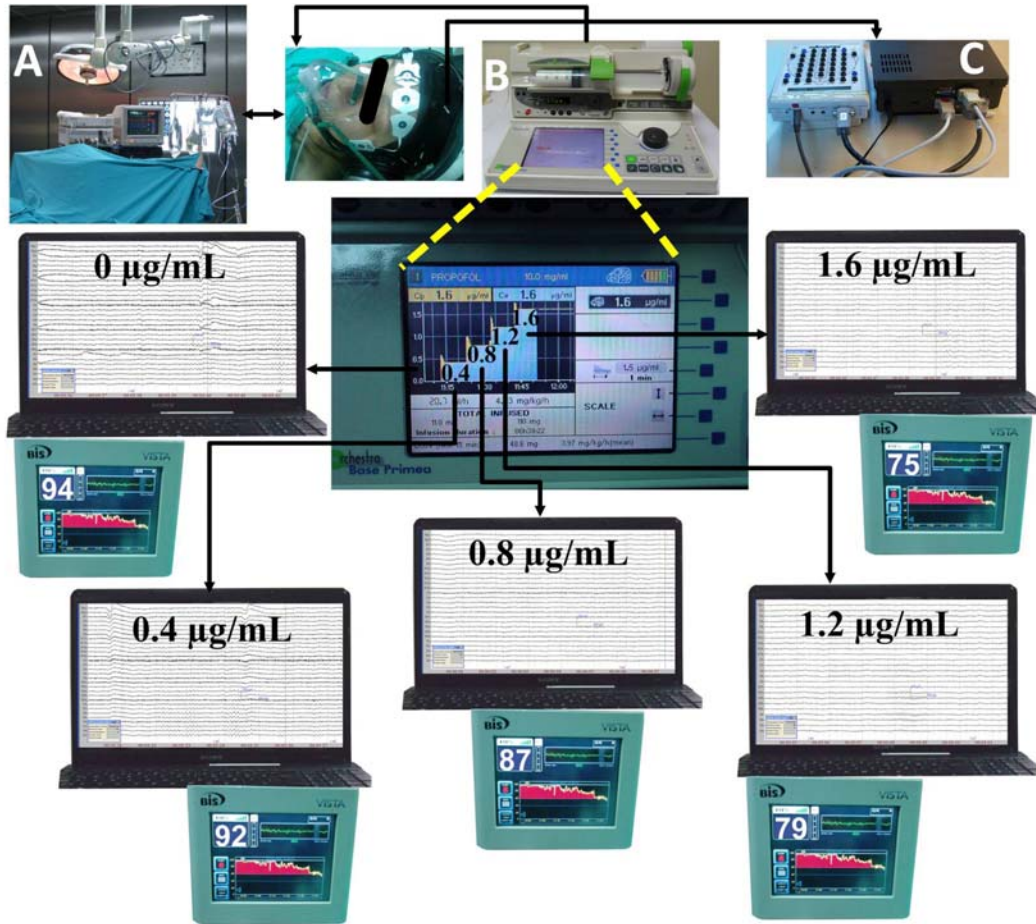


Şekil 16. Şekilde, A. BIS elektrodunun hastada yerleşimi ve B. BIS cihazı görülmektedir.

5.6.2.3. Elektroensefalografik (EEG) Monitörizasyon

Sesten ve elektromanyetik alanlardan izole edilmiş olan operasyon odasında (Faraday kafesi özelliği olan, Beyin Cerrahisi Ameliyathanesi) EEG monitörizasyonu (EEG kayıtlaması) yapıldı. EEG sinyalinin kalitesi açısından katılımcıların saçlarının temiz olmasına dikkat edildi. Nörokranium çevresi bir mezura ile ölçülerek katılımcıya uygun boyutta EEG bonesi belirlendi. Katılımcının nasion-inion noktaları arasındaki mesafe ölçüldü. Elde edilen ölçüm değerinin %10'luk değeri, nasiondan yukarıya doğru bu mesafe kadar olacak şekilde bir kalemle işaretlendi (Uluslararası 10-20 elektrot bağlama sistemi, Jasper

sistemi) (10). İşaretlenen bu yer üzerine EEG bonesi üzerindeki ilk elektrot sırası oturtulduktan sonra EEG bonesindeki elektrotlar tüm kafaya simetrik dağılacak şekilde yerleştirildi. EEG bonesindeki yerleşik elektrotlardan başka, referans elektrotlarının bağlandığı kulak memeleri önce abrazif jelli (Nuprep, Weaver and Company, ABD) pamuk, ardından alkolü pamukla silindi. Bu işlem ile kulak memesi yalıtkan kornifiye deri tabakası ve yağ katmanından temizlendi. Sonra kulak memelerine EEG pastası (Elefix, EEG Paste-z401CE, Japan) uygulanan Ag/AgCl referans elektrotları yapıştırıldı $[(A1+A2)/2]$. EEG bonesindeki Ag/AgCl elektrotlar ve kafa derisi arası iletkenliği sağlamak için bonedeki her bir elektrot içi EEG jeli (ECI, ElectroGel, ElectroCap International, Inc., ABD) ile dolduruldu. EEG kayıtları 40 kanallı Neuroscan Nuamps (Compumedics, ABD) sistemi ile saniyede 1000 örneklem hızı ile kaydedildi (Şekil 17). Her bir elektrodun empedansının 5 kOhm'un altında olması hedeflendi.



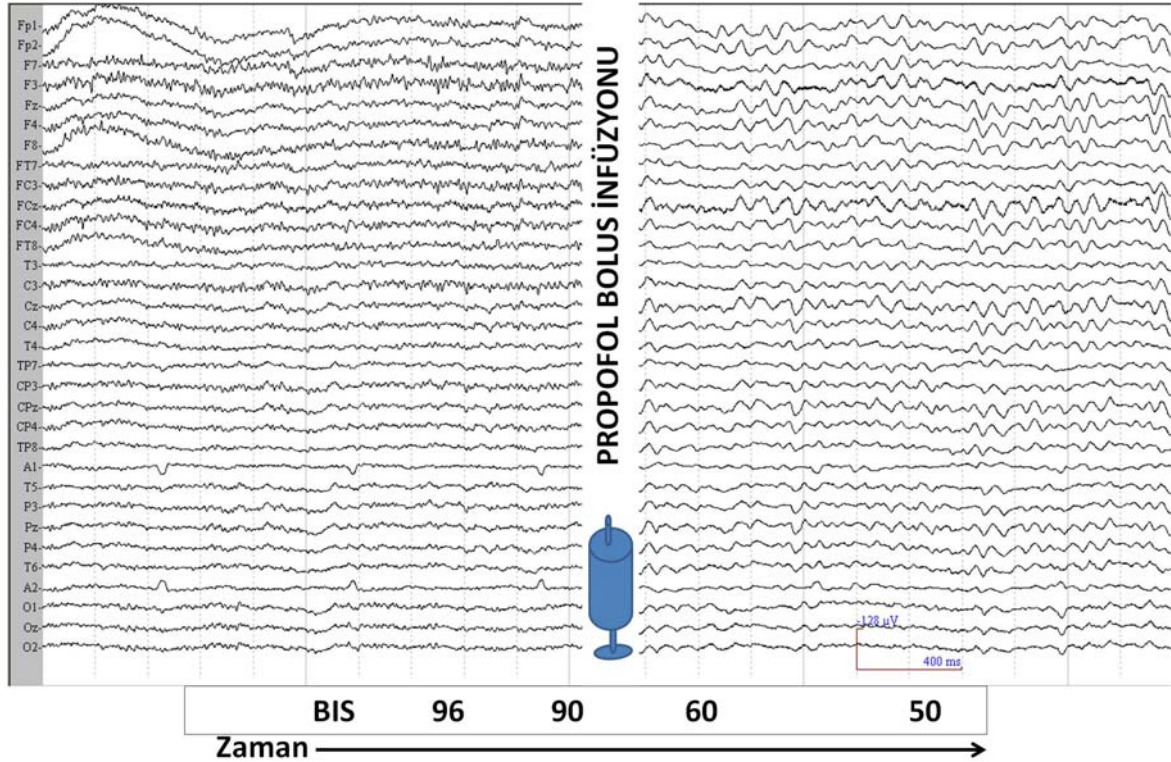
Şekil 17. Şekilde, hastaya propofol uygulama ve hastanın takibinde kullanılan anestezi monitörü (A), hedef kontrollü infüzyon cihazı (B), dijital EEG ve uyaran ünitesi (C) ve BIS cihazı ile bilgisayara veri transferi şematize halde gösterilmektedir. Bilgisayar ekranında farklı propofol dozlarında elde edilen sürekli EEG traseleri ve BIS ekranında bu dozlardaki ortalama BIS değerleri bulunmaktadır.

5.6.3. Uyarın Sistemi ve İşitsel Uyarınlar

Uyarınlar, katılımcılar operasyon odasında yatar pozisyonda ve gözleri açık iken uygulandı. Uyarınlar taşınabilir bir bilgisayardan (Intel Pentium D, 3.4Ghz), Matlab yazılımında hazırlanan bir arayüz ve geliştirilen özel donanım (EMISU=*Embedded Microcontroller Stimulus Unit*) ile dijital ses dosyası olarak uygulandı (55). Uyarın özelliğindeki sesler aktif gürültü engelleme (*active noise cancellation*) özellikli kulaklık (Creative HN 700, Creative Technology Ltd, Singapur) kullanarak uygulanmıştır. İşitsel özellikte uyarınlar % 20 oranında hedef uyarın (1600 Hz, 80 dB, 500ms) ve % 80 oranında hedef olmayan uyarın (1500 Hz, 80 dB, 500ms) olacak şekilde uygulandı.

5.6.4. Kademeli Anestezik İlaç Uygulama ve Elektrofizyolojik Veri Eldesi

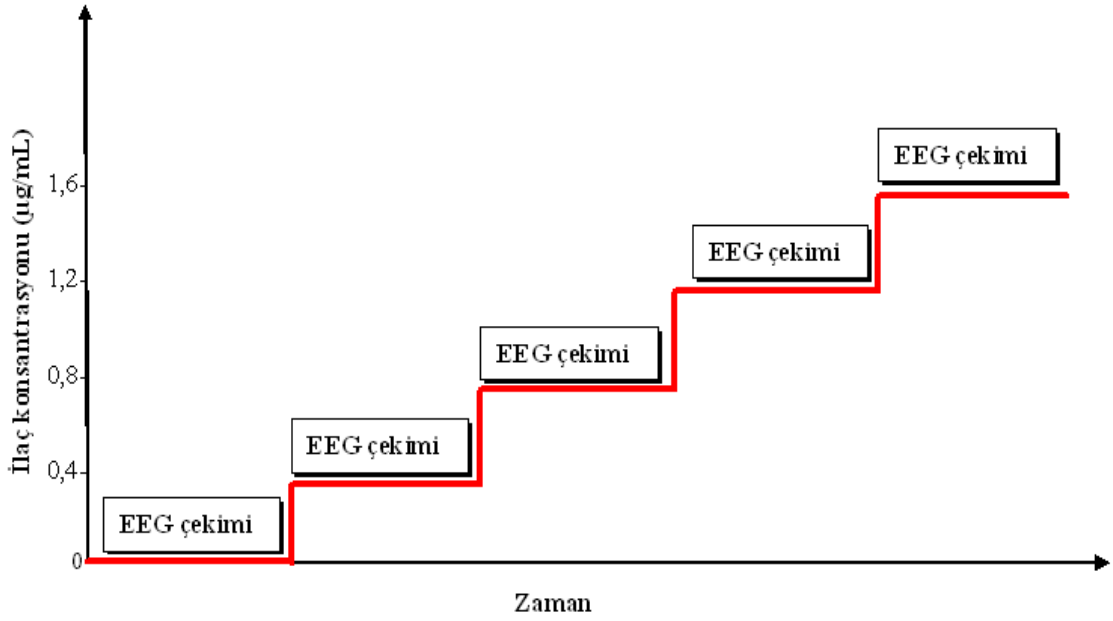
Tezin ön çalışmalarının yapılması sırasında bolus infüzyonu ile propofol uygulandı. Bu şekilde propofol uygulanmasına eş zamanlı elde edilen elektrofizyolojik verilerden EEG ve BIS değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda BIS değeri hızla azaldığı yani bilincin kaybolduğı gözlemlendi (Şekil 18). Ayrıca EEG frekansında azalma ve EEG'den elde edilen uyarılma potansiyeli ve olay ilişkili yanıtların genliklerinde azalma saptandı (Şekil 18). Bu nedenle tezin temelini oluşturan bilinç ve bilinçsizlik geçişlerini incelemeye kullanılması planlanan elektrofizyolojik yanıtların değerlendirilmesinde güçlükle karşılaşıldı. Bunun için hedef kontrollü infüzyon cihazı ile propofol etki yeri (beyin) konsantrasyonu [0 (ilaçsız), 0,4µg/mL, 0,8µg/mL, 1,2µg/mL, 1,6µg/mL] kullanılarak bilinç ve bilinçsizlik geçişleri elektrofizyolojik yanıtlarının değerlendirilmesi aşağıda anlatılan yöntem kullanılarak yapılmasına karar verildi.



Şekil 18. Propofolün bolus infüzyonunun EEG ve BIS üzerine etkisi.

EEG, BIS ve anestezi monitörizasyon kayıtları alındıktan sonra %0.9 NaCl solusyonu (serum fizyolojik) intravenöz kanülden 10 mL/kg/saat verilmeye başlandı. Ameliyat masasında gözler açık ve rahat bir şekilde yatan hastanın başlangıç durumunda ($0\mu\text{g/mL}$), bazal EEG aktivitesi ve işitsel uyarılma potansiyel kayıtları alındı. Propofol (Diprivan 10mg/mL amp, AstraZeneca İlaç Sanayi ve Tic.Ltd.Şti, İstanbul, Türkiye). Marsh ve arkadaşları tarafından geliştirilen farmakokinetik model temel alınarak, hedef kontrollü infüzyon cihazı (Fresenius Vial Orchestra Base Primea, Le Grand Chemin, Fransa) ile propofol infüzyonu yapıldı (56). Propofol uygulamasında hedef doku beyin olacak şekilde ayarlandı ve aşağıda bahsedilen doz artırımları basamak basamak gerçekleştirildi.

Hedef doku ilaç konsantrasyonunun stabil hale gelmesi için ilaç dozu uygulanacak her oturum (basamak) başlangıcında 1 dakika beklendi. Oturumlarda yaklaşık 8 dakika süresince işitsel uyarılar uygulandı. Bu aşamadan sonra hedef doku konsantrasyonu basamak basamak artırılarak; $0,4\ \mu\text{g/mL}$, $0,8\ \mu\text{g/mL}$, $1,2\ \mu\text{g/mL}$ ve $1,6\ \mu\text{g/mL}$ konsantrasyonunda olacak şekilde işitsel uyarılma potansiyel kayıtları alındı (Şekil 19).



Şekil 19. Tez hipotezine göre belirlenmiş, bilinç ve bilinçsizlik geçişleri sırasında elde edilecek elektrofizyolojik yanıtların değerlendirilmesi için uygulanan propofol konsantrasyonları.

5.6.5. EEG Değerlendirmesi

Nuamps EEG 40 kanallı dijital anfisi (Neuroscan, Compumedics, NC, ABD) ile yukaarıda bahsedilen etki yeri propofol konsantrasyonlarında elde edilen sürekli EEG verileri (*.cnt) anfinin bağlı olduğu bilgisayar sabit diskinde kayıtları ve harici sabit disklerle yedeklendi. Bu veriler daha sonra SCAN 4.4 yazılımıyla (Compumedics, ABD) analiz edildi.

İşitsel uyarılma potansiyel yanıtının en belirgin olarak gözlemlendiği santral elektrotlardan (C₃, C_z, C₄) alınan veriler değerlendirmede kullanıldı. Kişilerin işitsel uyarı duyma anı EMISU sistemi ile EEG üzerine işaretlenerek, EEG verileri hedef ve hedef olmayan uyarılara göre süpürümlere (epok) ayrıldı (*.eeg). Elde edilen EEG verisini bozan göz, kas, ter vb. bulaşlar kayıt sonrası dönemde (off-line) göz ile belirlenip silindi. Bu işlemten sonra elde kalan süpürümlere taban hattı düzeltmesi (baseline correction) uygulandı Daha sonra, herbir propofol konsantrasyonu sonucu elde edilen süpürümlerin sayıları birbirleriyle eşitlenerek, elde kalan tüm süpürümlerin dijital ortalamaları alındı (*.avg). Sonuçta ortalama süpürümler uyarı öncesi 500 ms, uyarı sonrası 1000 ms olacak şekilde incelendi. Oluşan işitsel uyarılma ile işitsel olay ilişkili potansiyel yanıtlarının voltaj değerleri (genlik, amplitüd) (µV) ve latans değerleri (ms) ölçüldü.

5.6.5. Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Ölçüm sonucu elde edilen İUP / İOİP yanıtları, BIS ve diğer ölçülebilen elektrofiziksel ile elektromanyetik değerler tek yönlü ANOVA ile Bonferroni posthoc kullanılarak istatistiksel analize tabi tutuldu.

5.7. Araştırma Planı ve Takvimi

2006 yılında başlayan araştırmamızın ön denemelerinden sonra karşılaşılan güçlükler aşıl原因 olarak geliştirilen teknik ve yaklaşımlarla 2011 sonlarında tamamlanmıştır. Aşağıdaki tabloda bu süreç özetlenmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Araştırma plan ve takvimi özet halde görülmektedir.

Yıllar	2006 ...										... 2011										2012	
Aylar	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Ocak
Yapılanlar																						
Araştırma ile ilgili literatür taraması ve güncel yayınların takibi	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
Anestezi altında EEG ve BIS sisteminin ön kayıtlarının alınması	●	●	●																			
Ön kayıtların değerlendirilmesi	●	●	●	●	●																	
EEG kaydını etkileyen elektrofiziksel etmenlerin ölçümlerinin yapılması	●																					
EEG ve BIS kayıt kalitesinin artırılması ve yeni kayıtların alınması						●	●	●				●	●	●	●							
Kayıtların analizleri							●	●	●	●				●	●	●	●	●	●			
Ulusal ve Uluslararası yayın (bildiri, makale)			●					●			●				●		●			●		
Tez yazımı											●				●		●				●	
Tez savunması																						●

VI. BULGULAR

6.1. Katılımcıların Sosyodemografik Verileri

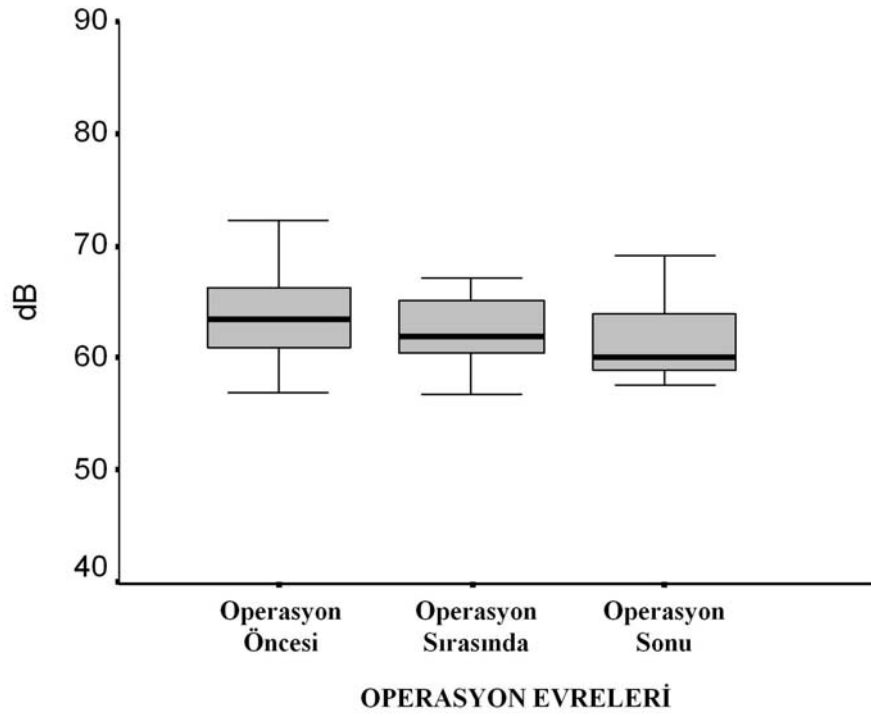
Yapılan tez çalışmasına Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı hastası ve servikal/lumbar spinal cerrahi uygulanacak olan 14 kişi katıldı. Katılımcıların; %79'u kadın (n: 11), %21'i erkeklerden (n: 3) oluşmaktadır. Tüm katılımcıların yaş ortalaması 36,54 (25-46 yaş) ve ortalama vücut kitle indeksi 26 ± 6 m²/kg (18-36) olarak saptandı. Eğitim durumları ise ilköğretim mezunu ile üniversite mezunu olarak dağılım göstermektedir.

6.2. Elektrofiziksel Parametreler

Tez araştırmasının ameliyathanede yürütülmesi sırasında ilk olarak EEG kaydını etkileyen ve EEG kaydı üzerinde gürültüye (artefak) neden olan bazı güçlüklerle karşılaşmıştır. Bu güçlüklerden en önemli olanları operasyon odasındaki akustik gürültü ve elektromanyetik gürültüdür. Bu gürültülerin EEG'deki etkilerini ve elektrofizyolojik kayıtların alınması sırasında ortaya çıkan koşul ve güçlüklerin incelenmesi ve EEG kayıtlarında oluşturdıkları artefaktların tanımlaması için bir çalışma yapılmıştır (TY 1).

6.2.1. Ameliyathane Ortamının Akustik Gürültülerinin Değerlendirilmesi

Ameliyathane ortamında rutin cerrahi hazırlıkları ve uygulaması sırasında gerek çalışanlar kaynaklı, gerekse kullanılan cihazlardan kaynaklanan akustik gürültü bulunmaktadır. Genel olarak ameliyathane ortamında akustik gürültü kaynakları; ventilasyon/monitör cihazları/infüzyon pompası uyarı sesleri, kesi ve koagülasyon sırasında elektrokoterin yaydığı ses, ameliyat ekibinin sözel iletişimleri sayılabilir. Bu akustik gürültülerin tez verilerine (EEG kayıtları) etkisinin incelenmesi için bazı ses şiddeti ölçümleri yapılmıştır. Tüm operasyon sırasında ölçülen işitsel gürültü seviyesi 49,85-79,94 dB (ortalama $63,10\pm5,37$) arasında bulundu. Operasyon aşamalara ayrılarak incelendiğinde, ameliyat salonu gürültü ortalaması sunulan tez verisini de kapsayan 1. aşamada (kesi yapılana kadar) $64,50\pm5,85$ dB, ikinci aşamada (cerrahi) $63,00\pm3,91$ dB ve üçüncü aşamada (cerrahinin sonlandırılması) $61,80\pm6,08$ dB olarak bulundu. Tüm bu aşamaların akustik ortalama değerleri aralarında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Şekil 20; TY 1).

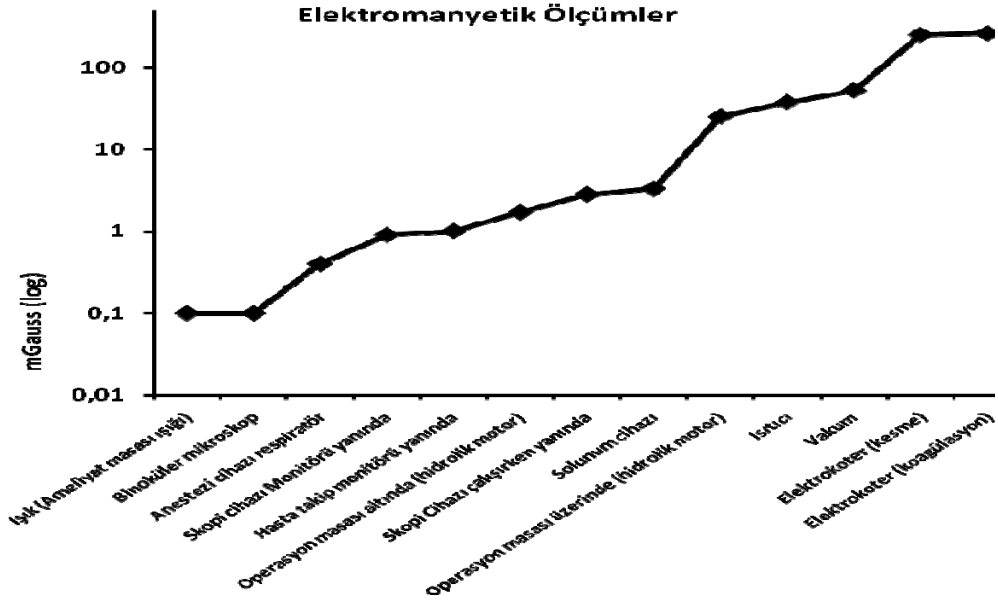


Şekil 20. Elektrofizyolojik tez verilerinin elde edilmesi sırasında ameliyathane ortamında ölçülen akustik gürültü değerleri (box plot) görülmektedir. Grafikte Y eksenini ölçülen ses şiddetini dB olarak göstermektedir. Yatay eksen operasyon öncesi ve operasyonel aşamaları belirtmektedir. Kutu içlerinde yatay çizgi ortalama değere işaret ederken; artı eksi hata oranları kutularda dikey çizgi ile belirtilmektedir (TY 1).

6.2.2. Ameliyathane Ortamının Elektromanyetik Gürültülerinin Değerlendirilmesi

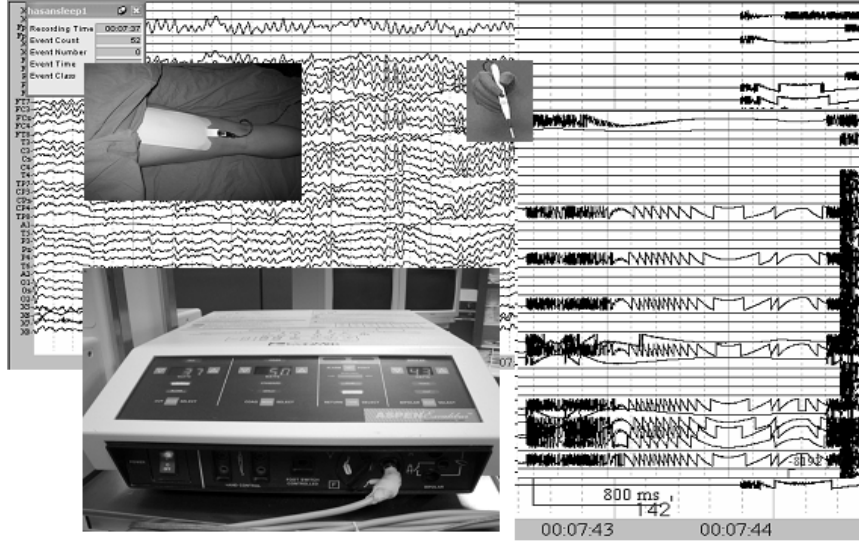
Mevcut tez verilerinin elde edildiği ameliyathane ortamında bulunan ve bir ameliyatın sağlıklı olarak devam edebilmesi için kullanılan cihazlar çevrelerine elektromanyetik (EM) dalgalar yaymaktadır. Bu dalgaların elektroensefalografî verilerine olan etkilerinin incelenmesi amacıyla, cihazların etrafa yaydıkları EM değerleri ölçülmüştür. Buna göre salonun genel aydınlatma ve operasyon masasının aydınlatma üniteleri 0,1 mGauss EM alan oluşturmaktadır. Hastanın yattığı operasyon masasına ait ısıtıcı 37,3 mGauss, bu masanın hidrolik sistemi ise sabit halde 1,7 mGauss ve çalışırken 25mGauss EM alan oluşturmaktadır. Operasyonda hastanın vital parametrelerinin takip edildiği monitör 1 mGauss, anestezi vaporizörü 0,4mGauss ve solunum cihazı 3,3mGauss değerinde EM alana sahip olarak bulundu. Cerrahi operasyon sırasında kullanılan elektrokoter cihazı kesme sırasında 248mGauss, koagülasyon sırasında ise 258,3 mGauss EM alan oluşturmaktadır. Cerrahi sırasında oluşan fazla kan ve vücut sıvılarını çekme işleminde kullanılan vakum cihazı 52

mGauss EM alana sahipti. Bunların yanında operasyon sırasında zaman zaman kullanılan skopi cihazı çalışırken 2,8mGauss, binoküler mikroskop ise 0,1 mGauss EM alan oluşturmaktadır. Yapılan ölçümlerde ortamda 81MHz (-52 dBm) değerinde sabit bir frekans yayını tespit edilmiştir (Şekil 21; TY 1).



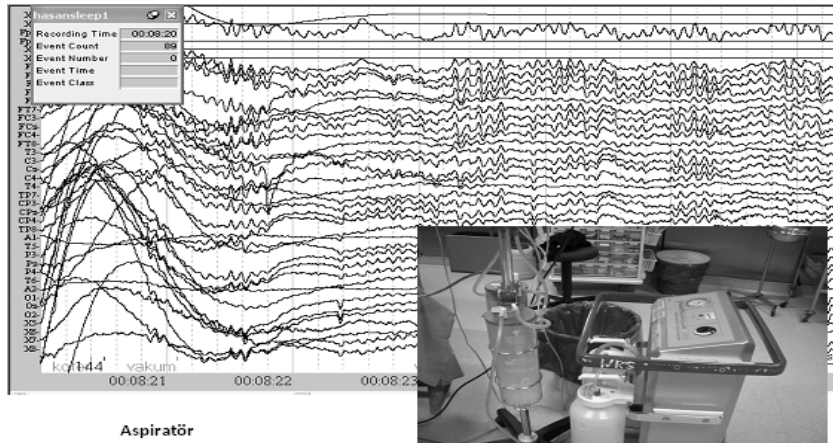
Şekil 21. Operasyon sırasında ölçülen elektromanyetik alan ölçüm değerleri görülmektedir. Grafikte y eksenini mGauss olarak verilmektedir (logaritmik skala). x ekseninde operasyonda kullanılan cihazlar yer almaktadır (TY 1).

Ayrıca sürekli EEG kaydı yapılırken bu cihazların kullanıldığı durumlarda EEG’de bazı etkiler gözlenmiştir. Bu cihazlardan elektrokoter cihazının çalışma anında EEG’de ortalama 20 μ V olan aktivitenin 8000 μ V’a kadar yükseldiği tespit edildi (Şekil 22; TY 2,3).



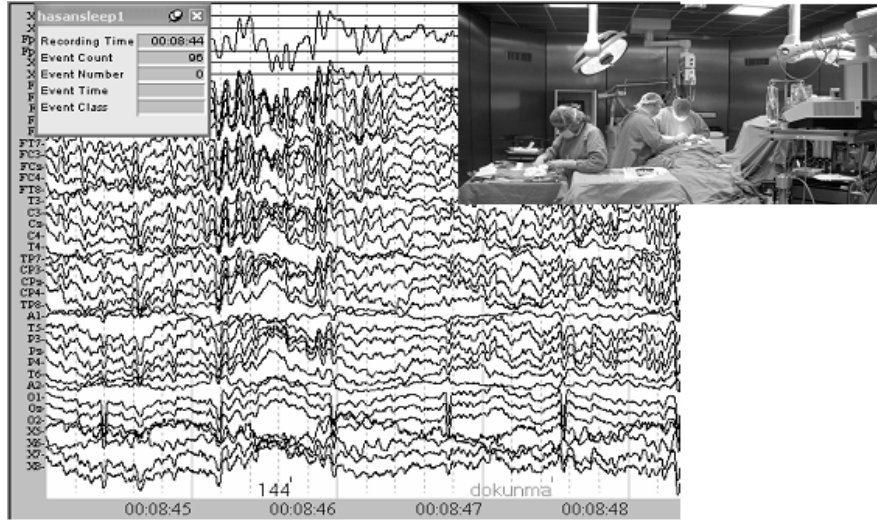
Şekil 22. Elektrokoterin EEG kayıtlarında oluşturduğu gürültü etkisi görülmektedir. Şeklin sol kısmında gürültüsüz EEG kaydı izlenirken, sağ kısımda elektrokoterin hasta üzerinde kullanıldığı sürede EEG kaydında oluşan gürültü (artefakt) izlenmektedir (TY 2,3).

Operasyon odasında bulunan diğer cihazlardan aspirasyon cihazı kullanıldığı anlarda EEG kanallarında yavaş salınımlı (1 Hz) sapmalar izlendi (Şekil 23; TY 2,3).



Şekil 23. Aspirasyon cihazının kullanımı ile EEG kayıtlarında oluşan yavaş salınımlı sapmalar görülmektedir (TY 2,3).

Operasyon sırasında cerrahi ekibin fiziksel temasları ile EEG’de yüksek olmayan sapmalar izlendi (Şekil 24; TY 2,3).



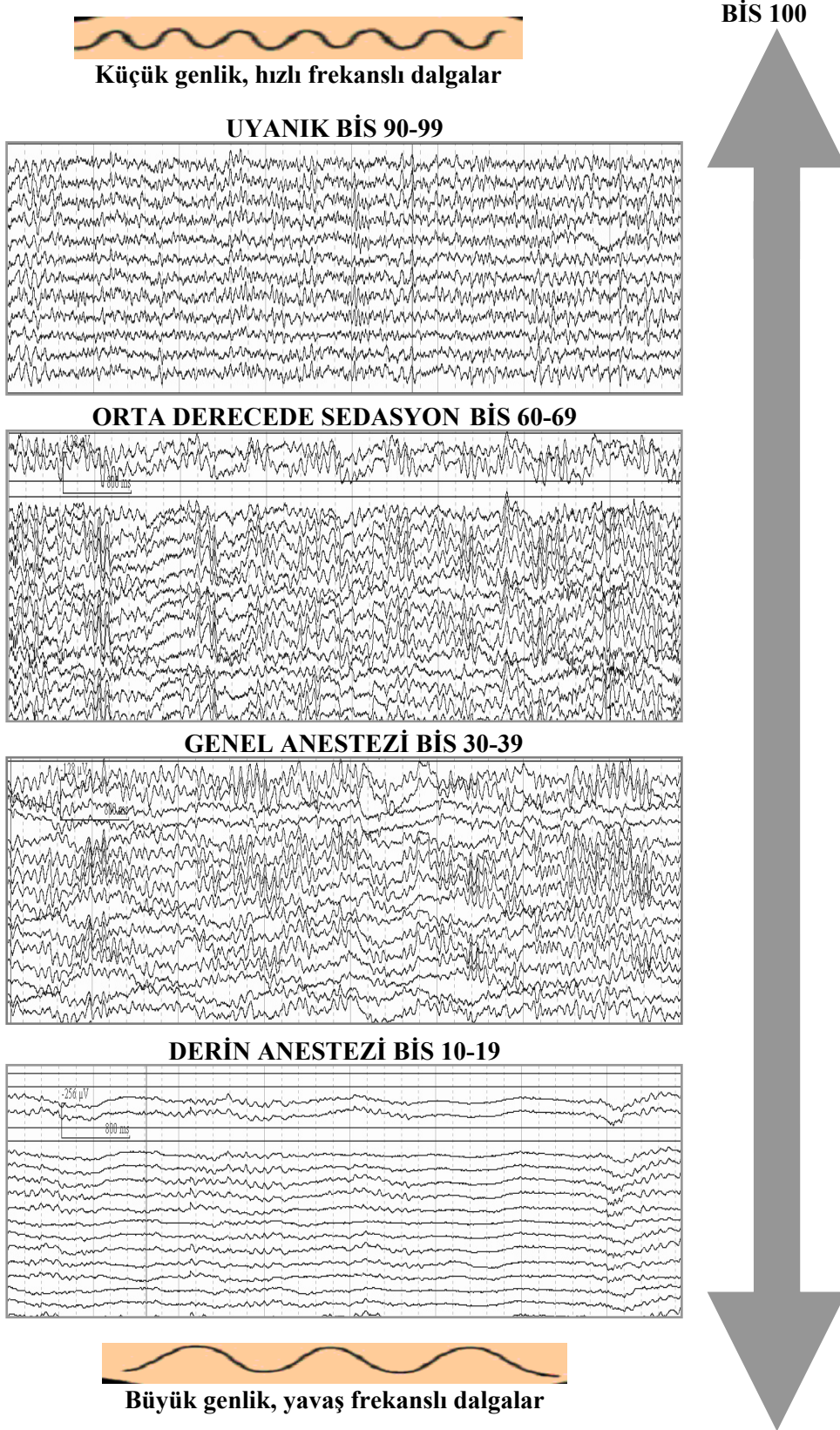
Dokunma-1

Şekil 24. Cerrahi ekibin hastaya fiziksel teması ile EEG kayıtlarında oluşan düşük genlikli sapmalar gözölmektedir (TY 2,3).

6.3. Elektrofizyolojik Bulgular

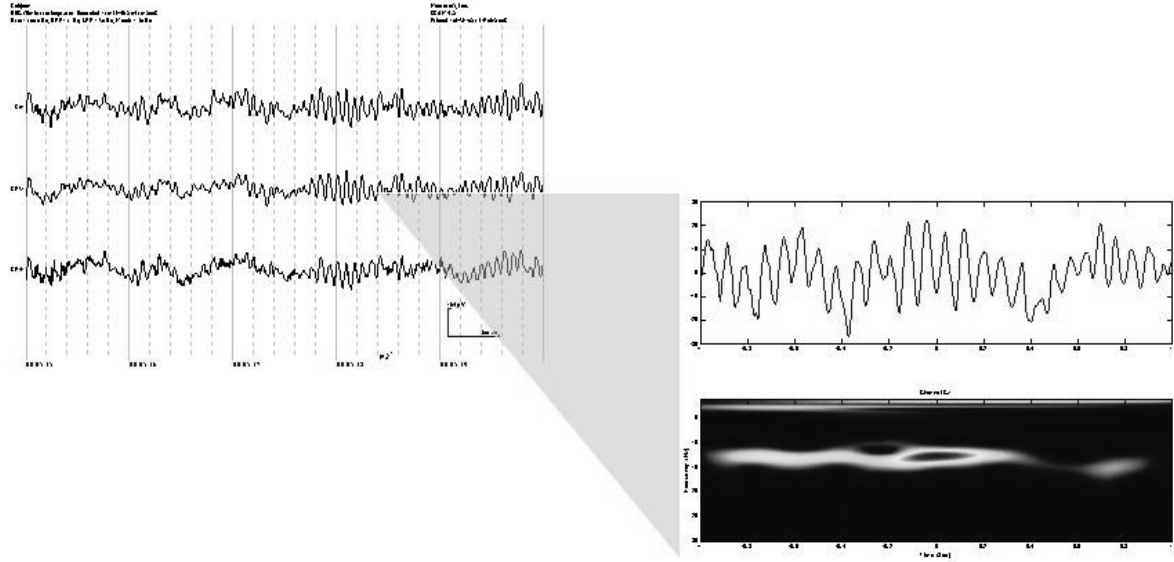
6.3.1. EEG değeriendirilmesi

Propofol uygulaması öncesi ve uygulaması sırasında elde edilen EEG kayıtları ilk aşamada genel olarak değeriendirilmiştir. İlaç uygulamadan önce normal paterne sahip EEG elde edilmektedir. Propofol dozunun arttırılması ile oluşan anestezi derinliğinin artması ile EEG’de yavaş frekanslı yüksek genlikli dalgalar oluşmaktadır (Şekil 25; TY 4-6).



Şekil 25. Anestezi derinliğine bağlı olarak BIS değerleri azalmakta ve bu değerlerde elde edilen EEG traseleri görülmektedir.

Ayrıca 0.8 µg/mL propofol dozundan sonra EEG’de ritmik iğcik aktivitesinde artma gösterilmiştir. Bu ritmik aktivite frekans analizi ile incelendiğinde frekansının yaklaşık olarak 14 Hz olduğu belirlenmiştir. (Şekil 26; TY 5,6)).



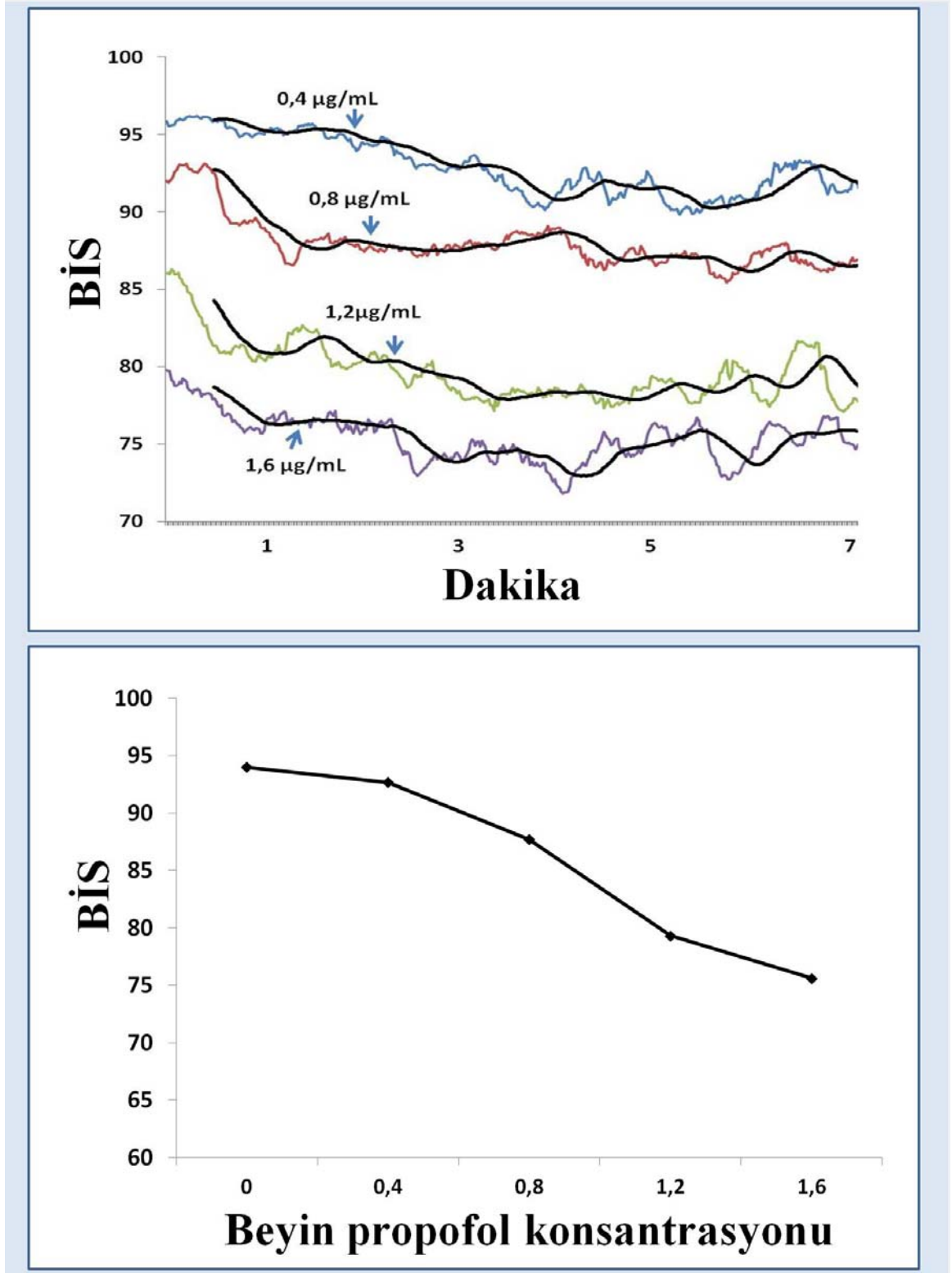
Şekil 26. Anestezi altında bir bireyin ölçümü. Propofol infüzyonunu takiben yaygın olarak ortaya çıkan (yüksek alfa, düşük beta) ~14 Hz EEG osilasyonu görülmektedir. Bu örnek ölçümde, sağ altta zaman-frekans grafiğinde 14 Hz yoğunlaşması görülmektedir (TY 5,6).

6.3.2. İşitsel Olay İlişkili Potansiyel (N1P2)

İlaçsız dönemde AEP (N1P2) genliği 13.9 µV olarak ölçüldü. Propofol dozunun 0.4 µg/mL olduğu dönemde ölçülen N1P2 genliği 11.33 µV iken, 0.8 dozunda 6.00 µV, 1.2 µg/mL dozunda 3.58 µV ve 1.6 µg/mL doz seviyesinde 2.77 µV olarak bulundu (Şekil 26; TY 7,8). İlaçsız dönem N1P2 genliği 0.8 µg/mL doz seviyesinden ($p<0.01$) ve 1.2-1.6 µg/mL doz seviyesinden ($p<0.001$) yüksek olarak bulundu (Şekil 27; TY 7,8).

6.3.3. Bispektral indeks skorları (BIS) değerlendirilmesi

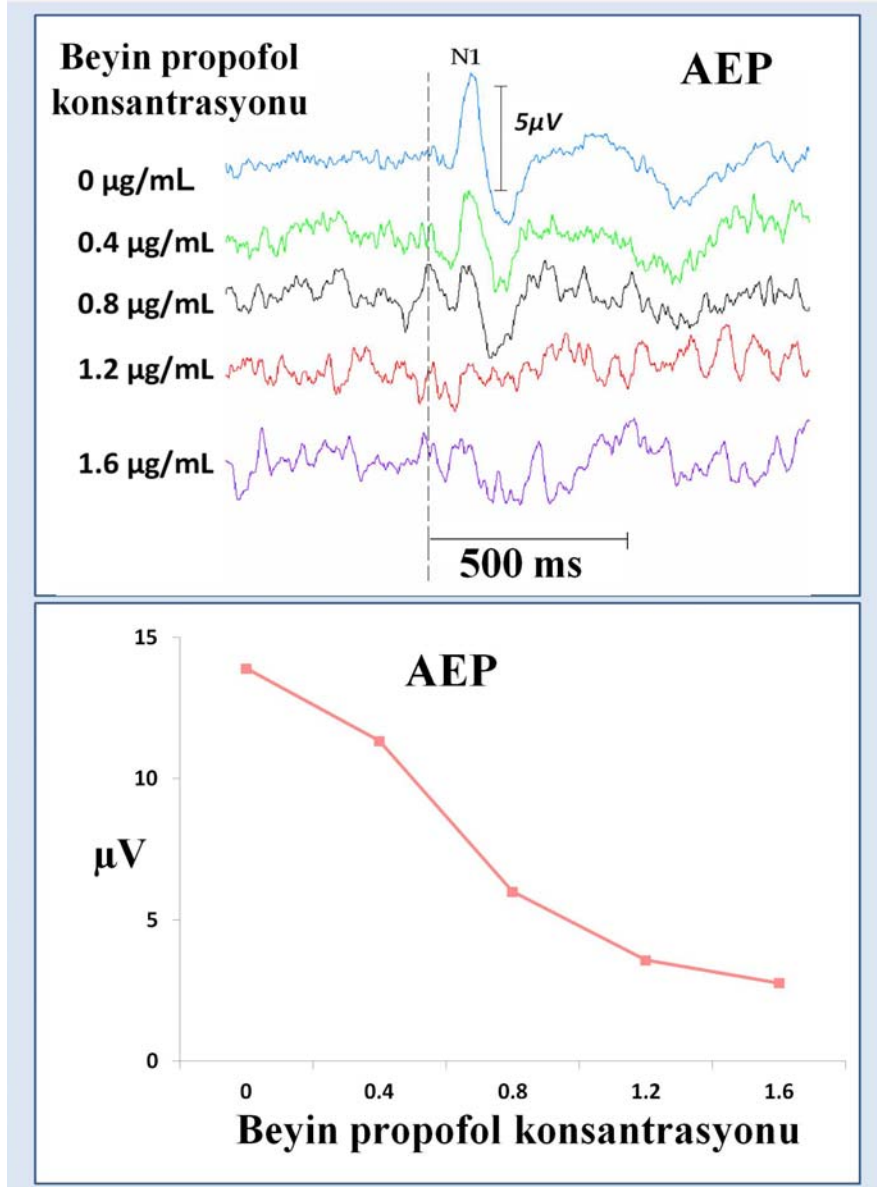
Katılımların bispektral indeks skorları (BIS) deneme süresince değerlendirilmiştir. İlaç uygulamadan önceki oturumda BIS değeri ortalama 94’tür. Propofol dozu 0.4 µg/mL iken BIS 92.68, 0.8 µg/mL iken 87.71, 1.2 µg/mL’de 79.32 ve 1.6 µg/mL’de 75.61 olarak bulundu (Şekil 27). İlaçsız dönem BIS değeri, diğer dozlardaki BIS değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede büyüktür ($p<0.001$; TY 7,8).



Şekil 27. Farklı propofol beyin konsantrasyonlarında işlenmemiş BIS değerlerinin zamana karşı değişimi üstte yer alırken, alt grafikte bu ilaç konsantrasyonlarında elde edilen ortalama BIS değerleri yer almaktadır (TY 7,8).

6.3.4. İşitsel Olay İlişkili Potansiyeller

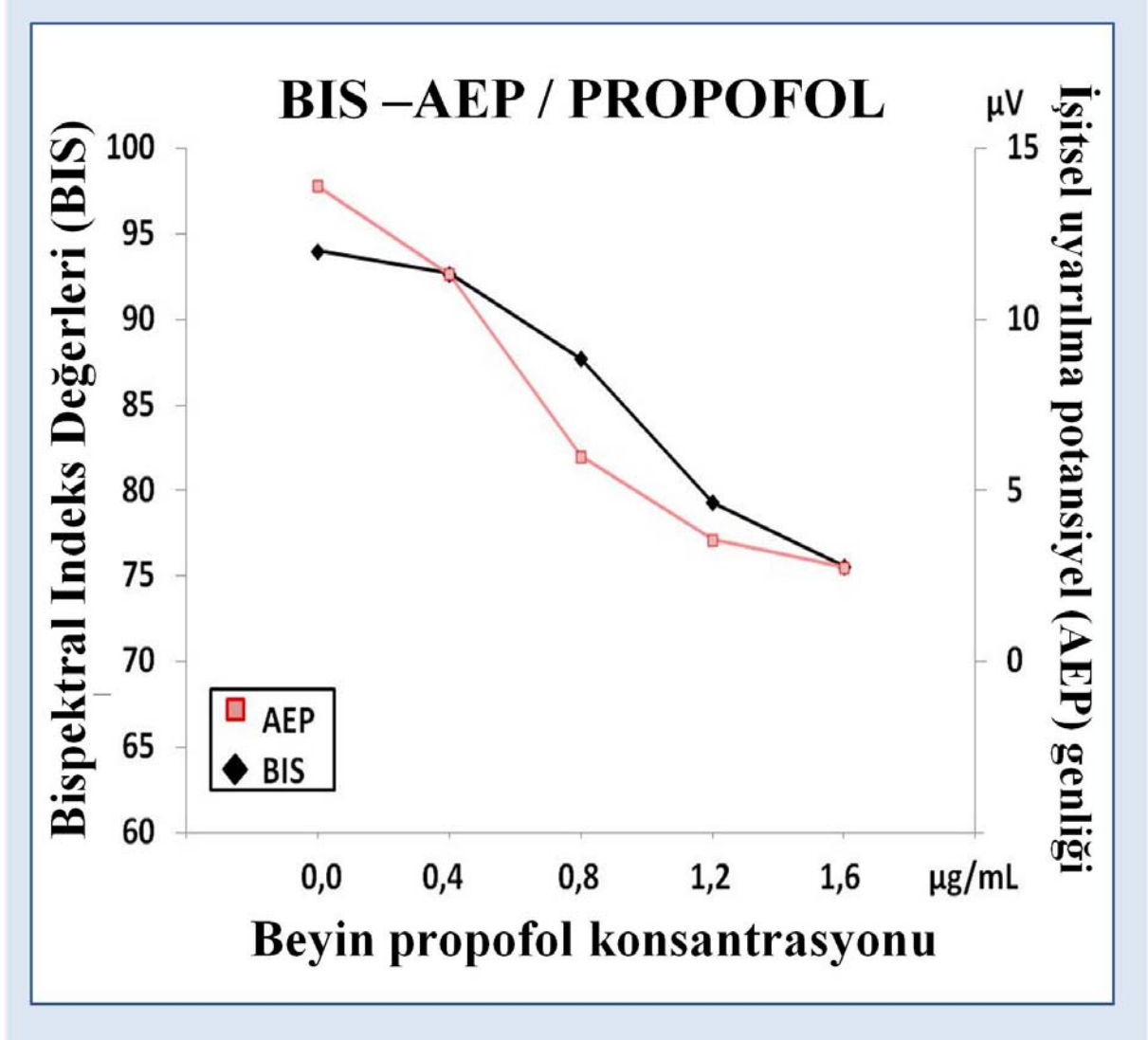
Yukarıda bulguları sunulan hedef kontrollü infüzyon ile propofol dozunun artışı işitsel olay ilişkili potansiyel yanıtları ve BIS değerlerinde doğrusal şekilde azalma oluşturduğu gözlemlendi. Bu iki ölçüm değerlerinin birbirleriyle olan doğrusal ilişkisi aşağıdaki şekil 28 de gösterilmektedir (TY 7,8).



Şekil 28. Şeklin üst kısımda, farklı propofol beyin konsantrasyonlarında elde edilen ortalama işitsel uyarılma potansiyeli (AEP) yanıtları; genlik (µV) düşey ekseninde, zamansal değişim (ms) yatay ekseninde olacak şekilde yer almaktadır. Şeklin alt kısmında yer alan grafikte farklı ilaç konsantrasyonlarında elde edilen ortalama AEP genlikleri görülmektedir (TY 7,8).

6.3.4. İşitsel Olay İlişkili Potansiyeller ve BIS ile İlişkisi

Değişik bir bakış açısıyla işitsel olay ilişkili potansiyellerin BIS ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu iki değerin beraber gösterildiği grafikte işitsel olay ilişkili potansiyeller ve BIS değerlerinin azalmasının paralellik gösterdiği saptanmıştır (Şekil 29).



Şekil 29. Şekilde yatay eksenle farklı propofol beyin konsantrasyonlarında elde edilen BIS değerleri (sol düşey eksen) ile ortalama işitsel uyarılma potansiyel (AEP) yanıt genlikleri (µV) (sağ düşey eksen) arasındaki paralel değişim gösterilmektedir (TY 7,8).

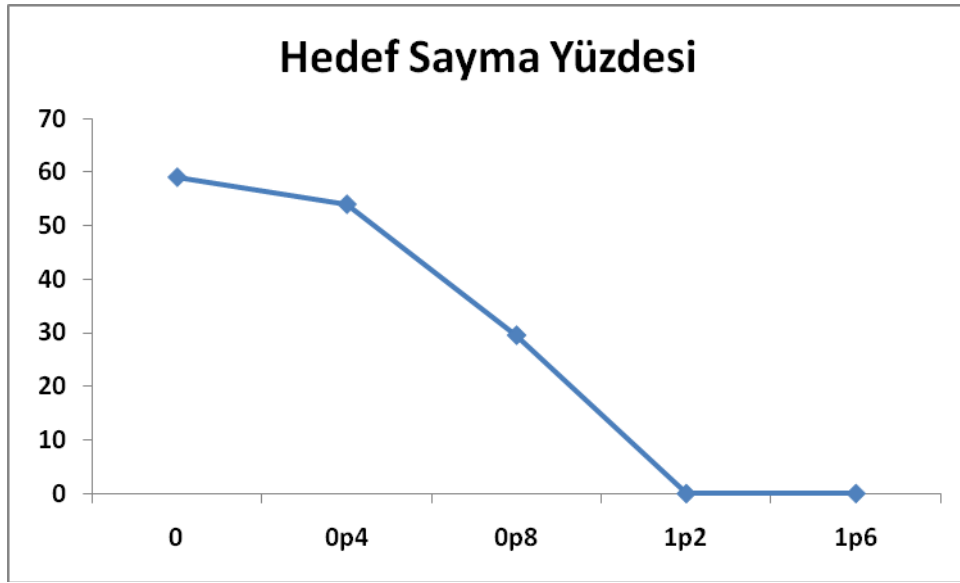
BIS ve AEP değerleri ile propofol uygulaması şematik halde şekil 30’da gösterilmiştir.

6.4. Kişilerin Bilincini Kaybettikleri [*Loss of Consciousness(LOC)*] ve Bilincin Geri Döndüğü [*Return of Consciousness (ROC)*] İlaç Doz ve Zamanı

Araştırmaya katılan kişilerin büyük bir kısmı hedef kontrollü propofol dozu 0,8 µg/mL ve bu doz üzerine çıkılınca bilinçlerini kaybetti. Bu doza ulaşma süresi yaklaşık olarak 10 dakika üzerindedir. Katılımcılara hedef kontrollü propofol uygulaması (1,6 µg/mL) durdurulduktan yaklaşık 5 dakika sonra hastaların bilinci geri dönmektedir (TY 7,8).

6.5. Katılımcıların Hedef Uyarıyı Ayırt Etme Oranı

Araştırmaya katılan kişilerden denemede uygulanan işitsel uyarılardan seyrek olan uyarıyı sayabilenlerin ilaç dozlarına göre doğru sayabilme yüzdeleri incelendi. Buna göre denemeye koopere olabilen 5 kişinin ortalama sayabilme yüzdesi ilaçsız dozda % 59, 0.4 dozunda %54, 0.8 dozunda % 29.5 olarak hesaplandı. Bilincin kaybolduğu dozlarda (1.2 ve 1.6) katılımcılar hedef uyarıyı sayamamışlardır (Şekil 31).

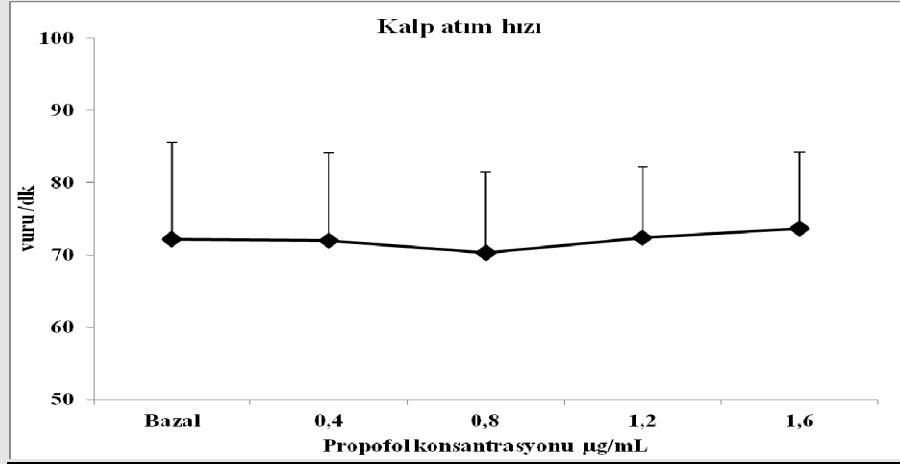


Şekil 31. Katılımcıların propofol dozlarına göre hedef uyarıyı sayma yüzdeleri

6.6. Vital bulgular

6.6.1. Kalp Atım Hızı (atım/dk)

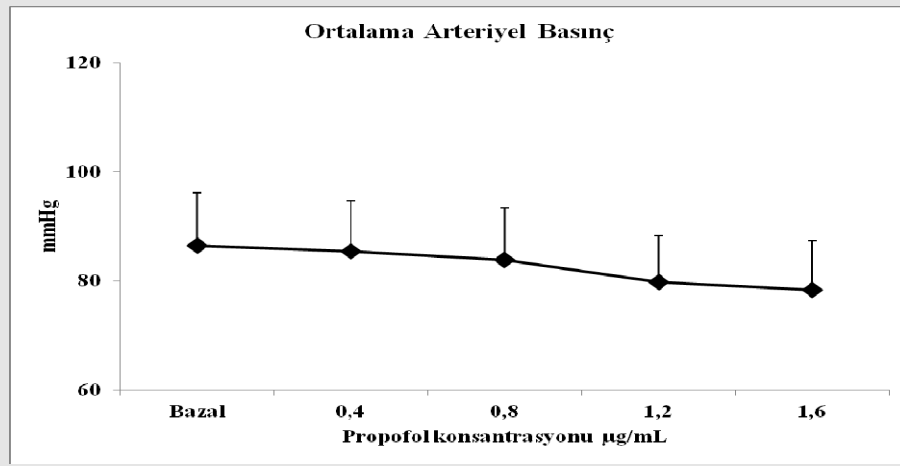
Hastaların propofol dozuna göre ortalama kalp atım hızları (KAH), bazal 72 ± 13 atım/dk; 0,4 $\mu\text{g/mL}$ 72 ± 12 atım/dk; 0,8 $\mu\text{g/mL}$ 70 ± 11 atım/dk; 1,2 $\mu\text{g/mL}$ 72 ± 10 atım/dk; 1,6 $\mu\text{g/mL}$ 74 ± 11 atım/dk olarak bulundu. Propofol dozlarına göre kalp atım hızları ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı (Şekil 32; TY 9-12)



Şekil 32. Hastaların propofol dozuna göre ortalama kalp atım hızları

6.6.2. Ortalama Arteriyel Basınç (OAB) (mmHg)

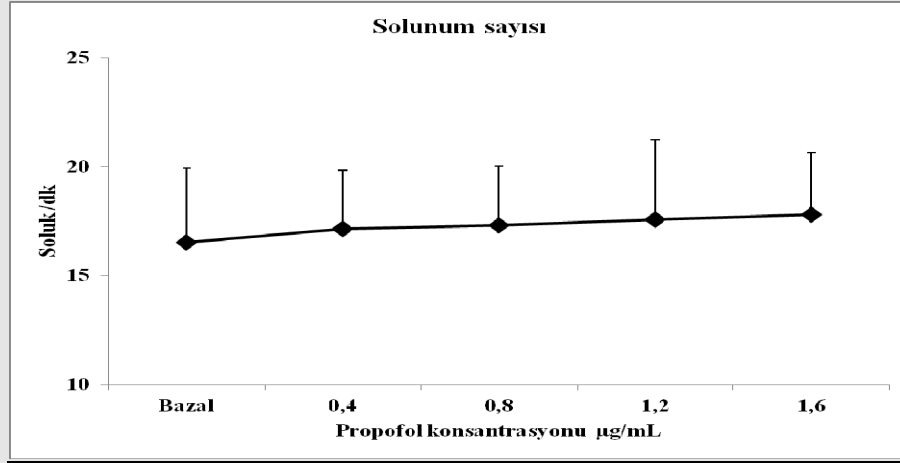
Hastaların propofol dozuna göre ortalama arteriyel basınç değerleri, bazal 86 ± 10 mmHg; 0,4 $\mu\text{g/mL}$ 85 ± 9 mmHg; 0,8 $\mu\text{g/mL}$ 84 ± 9 mmHg; 1,2 $\mu\text{g/mL}$ 80 ± 8 mmHg; 1,6 $\mu\text{g/mL}$ 78 ± 9 mmHg olarak bulundu. Propofol dozlarına göre ortalama arteriyel basınç değerleri arasında anlamlı fark yoktu (Şekil 33; TY 9-12).



Şekil 33. Hastaların propofol dozuna göre ortalama arteriyel basınç değerleri

6.6.3. Solunum Sayısı (soluk/dk)

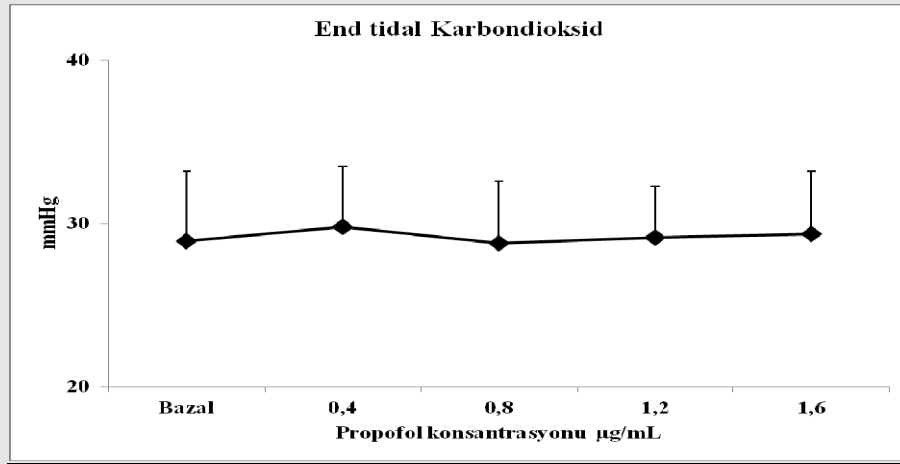
Hastaların propofol dozuna göre ortalama solunum sayısı değerleri, bazal 16 ± 3 soluk/dk; 0,4 $\mu\text{g/mL}$ 17 ± 3 soluk/dk; 0,8 $\mu\text{g/mL}$ 17 ± 3 soluk/dk; 1,2 $\mu\text{g/mL}$ 18 ± 4 soluk/dk; 1,6 $\mu\text{g/mL}$ 18 ± 3 soluk/dk olarak bulundu. Propofol dozlarına göre solum sayısı ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 34; TY 9-12).



Şekil 34. Hastaların propofol dozuna göre ortalama solunum sayısı değerleri

6.6.4. End Tidal Karbondioksit (mmHg)

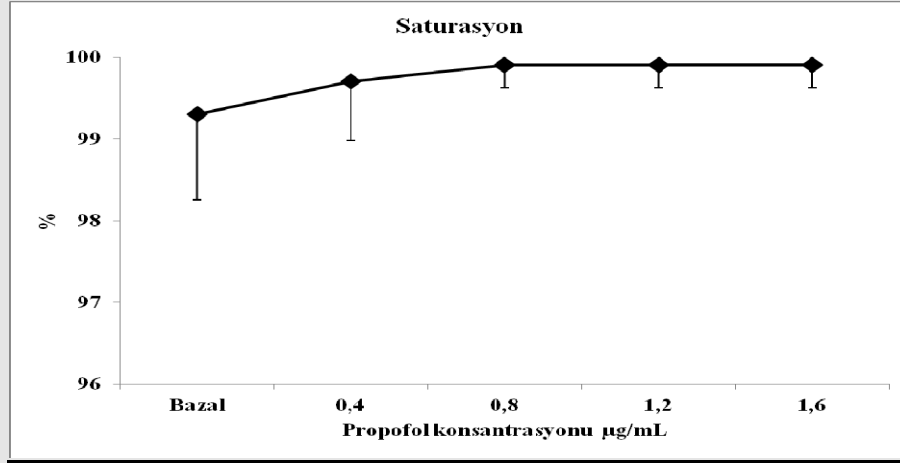
Hastaların propofol dozuna göre end tidal karbondioksit ortalamaları, bazal 29 ± 4 mmHg; 0,4 $\mu\text{g/mL}$ 30 ± 4 mmHg; 0,8 $\mu\text{g/mL}$ 29 ± 4 mmHg; 1,2 $\mu\text{g/mL}$ 29 ± 3 mmHg; 1,6 $\mu\text{g/mL}$ 29 ± 4 mmHg olarak bulundu. Propofol dozlarına göre end tidal karbondioksit ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı (Şekil 35; TY 9-12).



Şekil 35. Hastaların propofol dozuna göre end tidal karbondioksit ortalamaları

6.6.5. Periferik Oksijen Satürasyonu (%)

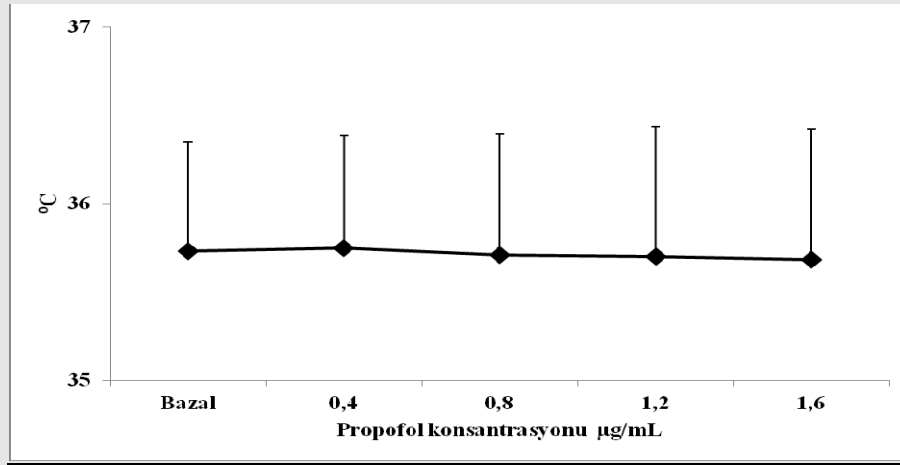
Hastaların propofol dozuna göre ortalama periferik oksijen satürasyonu değerleri, bazal 99 ± 1 ; 0,4 $\mu\text{g/mL}$ $100 \pm 0,7$; 0,8 $\mu\text{g/mL}$ $100 \pm 0,2$; 1,2 $\mu\text{g/mL}$ $100 \pm 0,2$; 1,6 $\mu\text{g/mL}$ $100 \pm 0,2$ olarak bulundu . Propofol dozlarına göre periferik oksijen satürasyonu ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 36; TY 9-12).



Şekil 36. Hastaların propofol dozuna göre end tidal karbondioksit ortalamaları

6.6.6. Vücut Sıcaklığı ($^{\circ}\text{C}$)

Hastaların propofol dozuna göre ortalama vücut sıcaklığı, bazal $36 \pm 0,6$ $^{\circ}\text{C}$; 0,4 $\mu\text{g/mL}$ $36 \pm 0,6$ $^{\circ}\text{C}$; 0,8 $\mu\text{g/mL}$ $36 \pm 0,7$ $^{\circ}\text{C}$; 1,2 $\mu\text{g/mL}$ $36 \pm 0,7$ $^{\circ}\text{C}$; 1,6 $\mu\text{g/mL}$ $36 \pm 0,7$ $^{\circ}\text{C}$ olarak bulundu. Propofol dozlarına göre vücut sıcaklığı ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı (Şekil 37; TY 9-12).



Şekil 37. Hastaların propofol dozuna göre ortalama vücut sıcaklığı

VII.TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, bilinç düzeyi değişikliklerinin beyin biyofiziği yöntemleri ile gösterilmesini hedeflemiştir. Hedef kontrollü propofol infüzyonu ile propofolün etki yeri konsantrasyonu belli doz aralıklarına ayrılarak bu doz aralıklarında anestezi derinliği BIS değerleriyle işitsel uyarılma potansiyel yanıtları incelenmiştir. Elde edilen bulguların tartışması bulgular bölümünde sunulan sıra ile yapılmıştır.

7.1. Ameliyathane Ortamının Akustik Gürültüsünün Değerlendirilmesi

Rutin cerrahi hazırlıkları ve uygulaması sırasında ameliyathane ortamında bulunan çalışanlar ve kullanılan cihazlardan kaynaklanan akustik gürültü bulunmaktadır. Genel olarak ameliyathane ortamında akustik gürültü kaynakları; ventilasyon/monitör cihazları/infüzyon pompası uyarı sesleri, kesi ve koagülasyon sırasında elektrokoterin yaydığı ses, ameliyat ekibinin sözel iletişimleri sayılabilir (58). Bu tez çalışması kapsamında ölçülmüş olan işitsel gürültü miktarları tüm operasyon sırasında ortalama 63,10 dB SPL olarak bulundu. Operasyon aşamalarına ayrılarak incelendiğinde, ameliyat salonu gürültü ortalaması sunulan tez verisini de kapsayan 1. aşamada (kesi yapılana kadar) $64,50 \pm 5,85$ dB, ikinci aşamada (cerrahi) $63,00 \pm 3,91$ dB ve üçüncü aşamada (cerrahinin sonlandırılması) $61,80 \pm 6,08$ dB olarak bulundu (TY1). Benzer olarak Liu ve Tan (59), anestezi indüksiyonunun sağlandığı birinci evrede gürültüyü en yüksek olarak bulmuşlardır. Kracht ve ark (60). beyin cerrahisi yapılan ameliyathanelerde gürültü seviyesini ortalama 64.5 dB, Murthy ve ark. (61) ise ortalama 80.63 dB olarak saptamışlardır. Bunun dışında literatürde çeşitli ülkelerin ameliyathanelerini kapsayan gürültü ölçümlerine rastlanılmaktadır (62, 63). Çevre Koruma Birliği (Envorimental Protection Agency–EPA) hastanelerde olması gereken en yüksek ses miktarının gün içinde 45 dB, gece 35 dB olmasını önermektedir. Benzer şekilde Amerikan Ulusal Meslek Sağlığı ve Korunma Enstitüsü (*American National Institute for Occupational Safety and Health*) hastanelerin en yüksek gürültü seviyesini gündüz 40 dB, gece 35 dB olarak önermektedir (64). Ülkemizin Gürültü Kontrol Yönetmeliği hastanelerin olması gereken en yüksek ses düzeyini 40 dB olarak belirlemiştir (65). Ortam gürültüsü ameliyathane çalışanları için bazı sorunlara sebep olabilir. Örneğin, anlık ve yüksek sesin çalışanların otonom sinir sisteminde aktivasyon oluşturması muhtemeldir (60). Yüksek ses düzeyi ameliyathane çalışanları arasında iletişimin kurulmasında olumsuz etki yaratmaktadır (66). Ayrıca, ameliyathane ortamı gürültüsünün personele etkileri dışında, anestezi uygulanan

hastaya etkileri olduğunu bildiren araştırmalara literatürde rastlanılmaktadır (59, 61, 67). Tez çalışması sırasında yapılan akustik gürültü değerlendirmesi, beyin cerrahisi ameliyathanesinin nispeten gürültülü bir alan olduğunu göstermektedir. Genel olarak anlaşılabilir iletişim için sinyal gürültü oranı en az 15 dB olmalıdır (60). Normal konuşma seviyesinin 55-65 dB arasında olması beklenirken, ölçümlerimizde ameliyat salonunda cerrahi sırasında konuşma seviyesinin 60-65 dB olduğu tespit edildi. Bunun sebebi olarak ameliyat salonu çalışanlarının sağlıklı bir operasyonun yürütülebilmesi için iletişimin sesinin yüksek seviyede tutulması gösterebilir. Ayrıca ameliyat salonunda cerrahi öncesi dönemde anestezi cihazı ve monitörleri kontrollerinin yapılması (alarm kotrolleri), kullanılacak cerrahi setlerin steril metal masalara yerleştirilmesi sırasında oluşan gürültünün, ölçülen gürültü seviyesini yükselten faktörlerden olduğu söylenebilir (62).

7.2. Ameliyathane Ortamının Elektromanyetik Gürültülerinin Değerlendirilmesi

Mevcut tez verilerinin elde edildiği ameliyathane ortamında bir ameliyatın sağlıklı olarak devam edebilmesi için kullanılması gereken elektrikli cihazlar aynı zamanda çevrelerine belirli oranlarda elektromanyetik (EM) dalgalar yaymaktadır. EM alan doğru akımın oluşturduğu 0 Hz'den mor ötesi (ultraviolet) ışınının 1015Hz'lik frekansına kadar oluşan elektromanyetik enerjinin bir formudur. Ameliyathane ortamında bulunan elektrikli cihazlar iyonize olmayan ve düşük enerjili EM güç frekansına sahiptir (68-70). Elektromanyetik dalgaların etkisi maruz kalınan doza ve süreye göre değişmektedir (69). Bu cihazların etrafa yaydıkları EM değerleri ölçülmüş olup, örneğin salonun genel aydınlatma ve operasyon masasının aydınlatma ünitelerinin 0,1mGauss EM alan oluşturduğu bulunmuştur. Operasyon masasına ait ısıtıcı 37,3mGauss, bu masanın hidrolik sistemi ise sabit halde 1,7mGauss ve çalışırken 25mGauss EM alan oluşturmaktadır (TY 1). Operasyonda hastanın vital parametrelerinin takip edildiği monitör 1 mGauss, anestezi vaporizörü 0,4mGauss ve solunum cihazı 3,3mGauss değerinde EM alan oluşturmaktadır (TY 1). Ölçülen bu değerler literatürdeki bulgulara benzerdir (70). Cerrahi operasyon sırasında kullanılan elektrokoter cihazı kesme sırasında 248mGauss, koagülasyon sırasında ise 258,3 mGauss EM alan oluşturmaktadır. Fazla kan ve vücut sıvılarını çekme işleminde kullanılan vakum cihazı 52 mGauss EM alana sahiptir. Bunların yanında operasyon sırasında zaman zaman kullanılan cihazlardan skopi çalışırken 2,8mGauss, binoküler mikroskop ise 0,1 mGauss EM alan oluşturmaktadır. Tüm bu ölçümler yapılırken ortamda 81MHz (-52 dBm) değerinde sabit frekans yayını tespit edilmiştir (TY 1). Yapılan bazı çalışmalarda 3mGauss üzerinde

elektromanyetik alanların canlılarda zararlı etkileri olduğu belirtilmektedir (70). Literatürde, sürekli 50 Hz elektrik hattı EM alanı maruziyetinde olan çocuklarda, tümörlerde artış olduğunu gösteren bazı araştırmalar bulunmaktadır (71-74). Bunun dışında elektromanyetik alanlara maruz bırakılanlarda baş dönmesi, bulantı ve geçici tat bozukluğu olduğu bildirilmektedir (75, 76). Bizim yaptığımız ölçümler ameliyathane çalışanlarının kullanılması gerekli cihazlardan yayılan EM alanlara maruz kaldıkları bazı EM değerlerinin literatürde zararlı olduğu belirtilen seviyede olduğunu göstermektedir.

7.3. Elektrofizyolojik Bulgular

Literatürde işitsel uyaranlara bağlı oluşan erken ve orta latanslı yanıtlardan elde edilen AEP indeksinin incelendiği çalışmalara rastlamak mümkündür (77-83). Gajraj ve ark. (84), klik sesleri uygulayarak elde ettikleri AEP indeksi ve BIS ile propofol anestezisini incelemişlerdir. Chen ve ark. (85) ile Liu ve ark. (86) ise propofol anestezisi ile BIS arası ilişkiyi incelemişlerdir. Ayrıca orta latanslı AEP ile propofol etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (87). İntravenöz anestezi olan propofol dışında, inhalasyon anesteziğin BIS ve AEP’de oluşturdukları değişimlerin incelendiği araştırmalar da bulunmaktadır (88-90).

Mevcut tez çalışması kapsamında anestezi uygulamasında hedef kontrollü infüzyon sistemi (HKİ) ile propofol uygulaması yapılmıştır. Literatürde HKİ ile el ile kontrollü infüzyon (EKİ) ile sağlanan anestezinin, konforu açısından farklı olmadığını bildiren çalışmalara rastlanmaktadır (91-93). Ancak bizim çalışmamızda EKİ ile propofol uygulandığında BIS değerinin hızla azaldığı yani bilincin kaybolduğu gözlemlendi. Bu nedenle EEG’den elde edilen uyarlama potansiyeli ve olay ilişkili yanıtların genliklerinde düşme frekanslarında azalma oluştu (TY 10,11). Bu tür bir azalma tezin ortaya çıkış kaynağı olan, bilinç ve bilinçsizlik durumlarının EEG ile incelenmesinde sorun yaratacağı için propofol infüzyonunda HKİ cihazı kullanıldı.

7.3.1. EEG Değerlendirilmesi

Propofol uygulanmadan önceki ve uygulama sırasında elde edilen EEG kayıtları genel olarak değerlendirildiğinde, ilaçsız evrede normal paterne sahip EEG elde edilmektedir. Propofol dozundaki artışa paralel olarak, EEG’de yavaş frekanslı yüksek genlikli dalgalar gözlenmektedir (TY 2-7). Literatürde rastlanan bazı araştırmalarda bu yavaş frekanslı yüksek genlikli dalgalar iğcik aktivitesi olarak adlandırılmaktadır (94-97). Çalışmamızda iğcik

aktivitesinin, özellikle 0.8 µg/mL üzerindeki propofol dozlarında belirginleştiği gözlenmiştir (TY 4-6).

7.3.2. Bispektral İndeks Skorları (BIS) Değerlendirilmesi

Anesteziye BIS kullanımının diğer anestezi derinliği takip monitörlerine göre daha iyi olduğu bahsedilmektedir (98,99). Diğer monitorizasyon yöntemlerine göre avantajı olmakla birlikte BIS değerlerinin değişik cihazlar arası karşılaştırmada hesaplama kriterleri tam olarak net değildir (100). Ayrıca BIS'te uyarılara karşı yanıt gözlenememekte ve bilincin tam olarak geri döndüğü an belirlenememektedir (101). Ancak genelde BIS sedasyon seviyesinin takibinde güvenilir bir metod olarak kabul görmektedir (7, 82, 99, 102, 103). Literatürde, propofol uygulaması sırasında elde edilen *physiologic state index* (PSI) ile BIS değerleri arasında önemli bir fark olmadığı bildirilmektedir (104). Tez çalışmasında katılımcıların bispektral indeks skorları deneme süresince değerlendirilmiştir. İlaç uygulamadan önceki oturumda BIS değeri ortalama 94'tür (TY 7,8). Barr ve ark. (105) araştırmasında propofol öncesi dönem BIS değerleri 94-98 arasındadır. Ayrıca aynı çalışma BIS>70 değerini uyanıklık olarak adlandırmaktadır (105). Soehle ve ark. (104) ise anestezi öncesi BIS değeri ortalamasını 92 olarak bulmuşlardır. Kullanılan BIS cihazı kullanım rehberi 100-80 arası BIS değerlerini uyanık ve normal sese tepki verilebilir bir BIS aralığı olarak tanımlamaktadır (49). Bunun dışında 80-60 arası BIS değerleri yüksek sesli komutlara veya orta şiddette sarsmaya tepki verilebilen hafif/orta sedasyon olarak tanımlanmaktadır (49). Çalışmamızda, propofol dozu 0,4 µg/mL iken BIS 92,68, 0,8 µg/mL iken 87,71, 1,2 µg/mL'de 79,32 ve 16 µg/mL'de 75,61 olarak bulunmuştur (TY 7,8). Literatürde bulgularımıza benzer olarak, propofol uygulanması sırasında sedasyon seviyesi arttıkça BIS değerlerinin düştüğünü gösteren ve BIS ile anestezi derinliğinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır (86, 102, 105, 106).

7.3.3. İşitsel Olay İlişkili Potansiyeller

Yapılmış olan bu tezde, ilaçsız dönemde işitsel uyarılma potansiyellerinden N1P2 kompleksinin genliği 13,9 µV olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda, artan propofol dozuna bağlı olarak, N1P2 genliklerinde azalma gözlenmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada propofol dozunun 0,4 µg/mL olduğu dönemde N1P2 genliği 11,33 µV olarak ölçülmüş olup, 0,8 dozunda 6,00 µV, 1,2 µg/mL dozunda 3,58 µV ve 1,6 µg/mL doz seviyesinde 2,77 µV olarak bulunmuştur (TY 7, 8). Bu bulgu literatürde rastlanan uyarılma potansiyeli yanıtlarının

propofol ve diğer anestezi dozlarına bağımlı olarak azalması bulgusuna benzerdir (107-109). Bunun yanında Simpson ve ark. (109) çalışmamızda incelenen N1P2 kompleksinin N1 yanıtının, bulgumuza benzer olarak anestezi doz artışına bağımlı olarak azaldığını göstermişlerdir.

Anestezi derinliğinin takibi için işitsel uyarılma potansiyellerinden (AEP) erken ve orta latanslı olanlarından hesaplanan AEP indeksler kullanılmaktadır (78-83, 110). Literatür taramasında, izofluran ve propofol anestezisinde AEP indeksinin BIS'ten daha iyi olduğunu belirten çalışmaya rastlanmaktadır (88). Benzer olarak, bazı diğer çalışmalarda da bilinç dışı durumdan bilinçli duruma geçişin belirlenmesinde AEP indeksinin BIS'ten daha iyi olduğu belirtilmektedir (82,84). Anestezi sırasında erken ve orta latanslı AEP dışında, geç latanslı uyarılma potansiyelleri Thorton ve Sharpe (16) tarafından değerlendirilmiştir. Yapılan bu araştırmalarda uygulanan basit işitsel uyaranlar dışında, kompleks seslerin kullanıldığı bazı araştırmalar da bulunmaktadır (111, 112). Bir araştırmada propofol anestezisi sırasında alınan fMRI görüntüleri incelenmiş olup, primer işitsel ve asosiyasyon kortekslerinin kompleks işitsel uyarana yanıt verebildiği, ancak yüksek kortikal seviye analizinin olmadığı belirtilmiştir (111). Benzer başka bir çalışmada Kerssens ve ark. (112) fonksiyonel MR ile anestezi sırasında kompleks işitsel uyaranların etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmalarında sevofluranın artan dozlarında kan oksijenizasyon seviyesine bağımlı sinyalde (BOLD) zayıflama olduğunu göstermişlerdir.

İşitsel uyarılma potansiyeller yanında, Loughnan ve ark. (108) görsel, somatosensöriyel ve beyin sapı işitsel yanıtlarının, fentanil ve diazepam uygulaması sırasında farklı olmadığını belirtmektedir. Benzer başka bir çalışmada, izofluran anestezisi sırasında elde edilen uyarılmış yanıtlarda (görsel, somatosensöriyel, beyinsapı işitsel uyarılma yanıtları) merkezi iletim zamanının uzadığı gösterilmiştir (107). Aynı çalışmada, ayrıca somatosensöriyel ve görsel uyarılma potansiyeli genliklerinin halotan ve sevoflurana benzer olarak, artan izofluran dozunda küçüldüğü gösterilmiştir. Klasik olarak uygulanan basit ve kompleks (kelime) işitsel uyaranlardan farklı olarak Winograd ve ark. (113) anestezi altında dinletilen müziğin hafızada kalmadığını belirtmektedir.

7.4. Kişilerin Bilincini Kaybettikleri [Loss of Consciousness(LOC)] ve Bilincin Geri Döndüğü [Return of Consciousness (ROC)] İlaç Dozu ve Zamanı

Araştırmaya katılan kişilerin büyük bir kısmı hedef kontrollü propofol dozu 0,8 µg/mL ve bu doz üzerine çıkılınca bilinçlerini kaybetti (TY 7,8). Avusturya ve Çin halkına hedef kontrollü propofol uygulanması sırasında Çinlilerin daha düşük plazma konsantrasyonlarında ve erken olarak LOC değerine ulaştığı bildirilmektedir (114). Bu doza ulaşma süresi yaklaşık olarak 20 dakika yada biraz üzerindedir. Ge ve ark. (79) yaptığı araştırmada 1.5mg/kg propofol infüzyonunda 4,82sn sonra LOC'a ulaşıldığını bildirmişlerdir. %1'lik propofol infüzyonu ile kol tonus kaybına ulaşılma ve LOC süresi olarak 105sn olduğu bildirilmiştir (115). Tez çalışmasına katılan 18-45 yaş aralığındaki hastaların 0,8 µg/mL propofol konsantrasyonu üzerindeki ortalama BIS değerleri 80,88 olarak hesaplanmıştır (TY 7,8). Kırk yaş altı ve üstü hastaların LOC durumlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada genç hastaların 55,1, yaşlı hastaların 70,7 BIS değerlerine sahip olduğunda LOC gerçekleştiği bildirilmektedir (116). Araştırmamızda, katılımcılara propofol uygulaması durdurulduktan yaklaşık 5 ile 8 dakika sonra hastaların bilinci geri dönmektedir (ROC).

7.5. Katılımcıların Hedef Uyaranları Ayırt Etme Oranı

Araştırmaya katılan kişilerden denemede uygulanan işitsel uyaranlardan seyreken olan uyaranı sayabilenlerin ilaç dozlarına göre doğru sayabilme yüzdeleri incelendi. Buna göre denemeye koordine olabilen 5 kişinin ortalama sayabilme yüzdesi ilaçsız dozda % 59, 0,4 dozunda %54, 0,8 dozunda % 29,5 olarak hesaplandı. Bilincin kaybolduğu dozlarda (1,2 ve 1,6) katılımcılar hedef uyaranı hiç sayamamışlardır. Veselis ve ark. (117, 118) çeşitli anesteziiklerle değerlendirdiği işitsel olay ilişkili potansiyel yanıtları araştırmasında; 1.4µg/mL propofol dozunda %20 oranındaki hedef uyaranın (1000Hz-2500Hz(hedef)) yakalanma oranı %86.8 olarak belirtilmiştir. Mevcut çalışmamızın bulgularının, Veselis ve ark. (117,118) yapmış oldukları çalışma bulguları arasında fark olması, bizim uyguladığımız hedef olmayan 1500Hz ve hedef olan 1600Hz frekansındaki işitsel uyaranlar arasındaki farkın az olması (100Hz) ve bu durumda hedef uyaranın ayırt edilmesinin nispeten daha zor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

7.6. Vital Bulgular

Çalışmamıza katılan hastaların propofol dozuna göre ortalama kalp atım hızları (KAH), literatürde 63 ile 89 arasında olduğu rapor edilen KAH değerleri ile benzerdir (119). Benzer şekilde aynı çalışmadaki ortalama arteriyel basınç (OAB) 59 ile 100 aralığında saptanmış olup bizim çalışmamızdaki OAB değerleriyle benzerdir (119). Hastaların propofol dozlarına göre solunum sistemi ile ilgili parametreleri (solunum sayısı, end tidal karbondioksit, periferik oksijen satürasyonu) ve vücut ısısı değerleri arasında herhangi bir fark bulunmaması bize global olarak beyin metabolizmasında herhangi bir değişiklik olmadığını göstermektedir (120).

VIII. SINIRLILIKLAR

Anestezi sırasında bilinç düzeyinin belirlenmesinde kullanılan EEG ve EEG temelli BIS cihazlarında sinyal/gürültü oranını yüksek tutmak oldukça güç bir durumdur. Özellikle de ameliyathane ortamında sakınılmaya çalışılsa bile bu tür ölçüm cihazlarından elde edilen verilerde artefak oluşma ihtimali çok yüksektir. Ayrıca anestezi sırasında bilincin kapanması ve sonrasında açılması mekanizmasında beynin alt yapılarının rolü olduğu düşünülürse, EEG ve BIS gibi kortikal aktivite kayıtlamasında bilinç-bilinç dışı döngüsü ancak kısmen açıklanabilir. Bilinç ve bilinç dışı geçişlerinin beyindeki mekanizmalarının açıklanmasında uyarılma potansiyelleriyle EEG ve BIS yöntemine ilave olarak, görüntüleme yöntemlerinin, erken latanslı uyarılma potansiyel yanıtlarının incelenmesi uygun olabilir. Ayrıca bu tez sırasında hastaların bilincinin kapanma anlarını belirlemek için anestezi başlangıç düzeyinde kullanılabilen bir düzenek geliştirilmiştir. Bu düzenekte, bilinç yitimi anında hastanın elinde sıkıldığı elektronik el mandalının gevşemesi ile cevap oluşmakta ve bu cevap EEG üzerinde bu an işaretlenmektedir. Bu işarete göre EEG analizi ile anestezi sırasındaki bazı mekanizmalar aydınlatılabilir.

IX. SONUÇ

1. Bu tez çalışması ile ameliyathane ortamında ses ve elektromanyetik gürültünün ölçülerek EEG kayıtlarındaki etkisi gösterilmiş ve bu etkinin en azda tutulması için gerekli önlemlerin (gürültü engelleyici kulaklık kullanımı, vb) alındığı ülkemizde yapılan ilk çalışmadır.
2. Tezin başlangıç döneminde, bolus propofol infüzyonunun bilinç-bilinçsizlik geçişlerini araştırmada kullanışlı bir yöntem olmadığı tespit edildi. Bunun yerine hedef kontrollü propofol infüzyon ile etki yeri (beyin) konsantrasyonu 0,4µg/mL olacak şekilde kademeli arttırıldığı ilk çalışmadır.
3. Tezde hedef kontrollü propofol infüzyonu ile sinüzoidal işitsel uyarılara (1500-1600Hz) karşı EEG'den oluşan yanıtların değerlendirilmesine ilave olarak, BIS'in beraber kullanıldığı ülkemizde yapılmış ilk çalışma özelliğindedir.
4. Anestezi derinliği ile İUP genlik değişimlerinin doğrusal ilişkili olduğu gösterilmiştir.
5. Anestezi derinliğinin artması ile BIS değerlerinin doğrusal azaldığı saptanmıştır.
6. Bu bulgular ışığında anestezi uygulamasının beyin dalgası dinamikleri üzerine doğrusal etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır.
7. Beyin biyofiziği yöntemleriyle beyin yanıtılığının değerlendirildiği ve sistematik uyarılar ile bilinç düzeyi ilişkisine yönelik kapsamlı ilk çalışmadır.
8. Bu tezde özgün beyin biyofiziği yöntemleri ile beyin yanıtılığının değerlendirildiği ilk çalışmadır.
9. Ayrıca anestezi altında, işitsel basit uyarıların uygulanması ve eş zamanlı elektroensefalografi ile BIS kaydının yapılması sonucunda elde edilen elektrofizyolojik yanıtlar; Tononi ve ark. belirtmiş olduğu **bilincin ölçülebilme konusunda** somut bulgulara ulaşma yolunda gelecek vaat ettiği kanısına varılmıştır.

X. GELECEKTE PLANLANAN ÇALIŞMALAR İÇİN ÖNERİLER

1. Anestezi altında uyarılma potansiyelleri daha uzun zaman süreçlerinde tekrarlanarak incelenmelidir.
2. Bu çalışmada uygulanan beyin biyofiziği işitsel bataryası içindeki diğer paradigmlar çalışılmalıdır.
3. UP yanıtlarının topografik dağılımı ve lateralizasyonu incelenmelidir.
4. Elde edilen veriye gelişmiş diğer analitik yöntemler uygulanmalıdır.
5. Bilincin diğer durumları (uyku, koma, hipnoz, vb.) arasında işitsel uyarılma potansiyel yanıtları karşılaştırılmalı olarak çalışılmalıdır.
6. Anestezi derinliğinin izlenmesi için, BIS'ten daha gelişmiş anestezi derinliği monitörü geliştirilmesi için mühendislik gibi diğer branşlarla ortak çalışmalar yapılmalıdır.
7. Başka tür anestezik ajanlar ve izleme yöntemleri ile çalışmalar ilerletilmelidir.

XI.TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYIN VE BİLDİLER

Tez Yayını (TY) 1

Gökmen N, Öniz A, Bayazıt O, Erdoğan U, Akkan T, Özkurt A, Özgören M. The assesment of acoustical and electromagnetic noise on EEG monitorization during spinal surgery operations. Journal of Neurological Sciences, 2009;26(4),472-483.

Tez Yayını (TY) 2

Gökmen N, Öniz A, Bayazıt O, Özgören M. Bilinç düzeyi değişikliklerinin beyin biyofiziği yöntemleri ile irdelenmesi? Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği 1. Çalıştay Darboğazlar ve Çözüm Arayışları, İZMİR, Mayıs 2007.

Tez Yayını (TY) 3

Gökmen N, Özgören M, Aniz A. Yoğun bakımda elektroensefalogram ve elektroensefalogram temelli cihazların kullanımı. İçinde: Şahinoğlu H, Dilek A, Kaya A. editors. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2011. p. 197-219.

Tez Yayını (TY) 4

Yıldırım A, Bayazıt O, Kocaaslan S, **Gökmen N**, Öniz A, Özgören M. Anestezi sırasında işitsel uyaran EEG yanıtları. 13. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Kongresi, ANKARA, Mayıs 2008.

Tez Yayını (TY) 5

Özgören M, Bayazıt O, **Gökmen N**, Öniz A. Spectral pattern analysis of propofol induced spindle oscillations in the presence of auditory stimulations. The Open Neuroimaging Journal, 2010;9:121-129.

Tez Yayını (TY) 6

Özgören M, Bayazıt O, Kocaaslan S, **Gökmen N**, Öniz A. Brain function assessment in different conscious states. Nonlinear Biomedical Physics, 2010;4(1):S1-S6.

Tez Yayını (TY) 7

Özgören M, Bayazıt O, **Gökmen N**, Kocaaslan S, Öniz A. Determining consiousness in terms of brain responsiveness. 8th International Symposium on Memory and Awareness in Anesthesia, ABD, Haziran 2011.

Tez Yayını (TY) 8

Gökmen N, Bayazıt O, Öniz A, Özgören M. Target controlled propofol infusion linearly supresses auditory evoked potentials and bispectral index. 8th International Symposium on Memory and Awareness in Anesthesia, ABD, Haziran 2011.

Tez Yayını (TY) 9

Özgören M, Bayazıt O, Kocaaslan S, **Gökmen N**, Öniz A. Probing into cognitive control: Auditory processes in different conscious states. 15th World Congress of Psychophysiology, MACARİSTAN, Eylül 2010.

Tez Yayını (TY) 10

Gökmen N, Bayazıt O, Kocaaslan S, Yıldırım A, Akkan T, Özkurt A, Öniz A, Özgören M. Electrophysiology during general anesthesia, 14th World Congress of Psychophysiology, RUSYA, Eylül 2008.

Tez Yayını (TY) 11

Özgören M, Kocaaslan S, Bayazıt T, **Gökmen N**, Yıldırım A, Öniz A. Conscious states via dichotic listening paradigm. Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği II. Çalıştayı, BALÇOVA, Şubat 2008.

Tez Yayını (TY) 12

Öniz A, Bayazıt O, Kocaaslan S, **Gökmen N**, Özgören M. Beyin Biyofiziği Uygulamalar. The Applied BrainBiophysics, 978-975-441-259-8, DEÜ Rektörlük Matbaası, 2009; Syf.69-96.

XII. KAYNAKLAR

- 1 – Ganong WF. Hearing & Equilibrium. In: Ganong WF, editor. Review of medical physiology. 21st ed. USA: The McGraw-Hill Companies Inc.; 2003. p. 137–149.
- 2 – Guyton AC, Hall JE. The sense of hearing. In: Guyton AC, Hall JE, editors. Textbook of medical physiology. 11th ed. Pennsylvania: Elsevier Inc.; 2001. p. 651-662.
- 3 – Purves D. The auditory system. In: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia AS, Mcnamara JO, Williams SM, editors. Neuroscience. 3rd ed. USA: Sinauer Associates Inc.; 2003. p. 283-314.
- 4 - McPherson DL. Long latency auditory evoked potentials. In: Stein L, editor. Late potentials of the auditory system. Evoked potentials series. San Diego-London: Singular Publishing Group; 1996. p. 7-23.
- 5 - Keifer JC, Borel CO. Intraoperative neurologic monitoring. Longnecker DE, Brown David L, Newman Mark F, Zapol Warren M, editors. Anesthesiology 1st ed. NewYork: The McGraw-Hill Companies Inc.; 2008; 598-618.
- 6 - Sleight JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: A measure of depth of sleep? Anesth. Analg. 1999; 88: 659–61.
- 7 - Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. Anesthesiology 1998; 89: 980–1002.
- 8 - Guidelines for standard electrode position nomenclature. American Clinical Neurophysiology Society; 2006.
- 9 - Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1958; 10: 371-375.
- 10 - Bayazıt O. Uyaran parametrelerinin EEG’de dinamik etkileri. Dokuz Eylül Üniversitesi Biyofizik Doktora Tezi; 2009.
- 11 - Luck SJ. An introduction to the event related potential technique. 1st ed.. USA; MIT Press: 2005;
- 12 - Öniz A. Beyinde delta, teta ve alfa osilasyon yanıtlarının ışığında öğrenme süreçleri. Dokuz Eylül Üniversitesi Biyofizik Doktora Tezi; 2006.
- 13 – Mather G. The physics and biology of audition. In: Mather G. editor. Foundations of perception. 1st ed. New York: Psychology Press Ltd.; 2006. p. 81-116.

- 14 - Çelebi G. Ses ve işitme. İçinde: Çelebi G, editör. Biyomedikal fizik. 4. Baskı. İzmir: Barış Yanınları Fakülteler Kitabevi; 2008. sf. 137-179.
- 15 - Probst R. Anatomy and physiology of the ear. In: Probst R, Grevers G, Iro H. editors. Basic otorhinolaryngology: A step by step learning guide. 2nd ed. Germany: Georg Thieme Verlag; 2006. p. 137-149.
- 16 - Thornton C, Sharpe RM. Evoked responses in anaesthesia. Br J Anaesth. 1998; 81: 771-81.
- 17 - Fabiani M, Gratton G, Federmeier KD. Event-related brain potentials: Methods, theory, and applications. In: Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG, editors. Handbook of psychophysiology. New York: Cambridge University Press; 2007. p. 85-120.
- 18 - Özgören M. İşitsel beyin sapı ve orta gecikmeli yanıtlarda sinyal/gürültü oranının değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi Biyofizik Doktora Tezi; 1999.
- 19 - Hillyard SA, Kutas M. Electrophysiology of cognitive processing. Annu Rev Psychol 1983; 34: 33-61.
- 20 - Eichele T, Nordby H, Rimol LM, Hugdahl K. Asymmetry of evoked potential latency to speech sounds predicts the ear advantage in dichotic listening. Brain Res Cogn Brain Res 2005a; 24: 405-412.
- 21 - Chait M, Simon JZ, Poeppel D. Auditory M50 and M100 responses to broadband noise: Functional implications. Neuroreport 2004;15: 2455-2458.
- 22 - Barry RJ, Kirkaikul S, Hodder D. EEG alpha activity and the ERP to target stimuli in an auditory oddball paradigm. Int J Psychophysiol 2000; 39: 39-50.
- 23 - Carrillo-de-la-Peña, MT. One-year test-retest reliability of auditory evoked potentials (AEPs) to tones of increasing intensity. Psychophysiology 2001; 38: 417-424.
- 24 - Falkenstein M, Hoormann J, Hohnsbein J. Inhibition-related ERP components: Variation with modality, age, and time-on-task. Int J Psychophysiol 2002; 16: 167-175.
- 25 - Nicholls ME, Gora J, Stough CK. Hemispheric asymmetries for visual and auditory temporal processing: An evoked potential study. Int J Psychophysiol 2002; 44: 37-55.
- 26 - Zeman, A. Consciousness. Brain 2001; 124: 1263-89.
- 27 - Chalmers, DJ. The conscious mind: in search of a fundamental theory, philosophy of mind series. New York: Oxford University Press; 1996

- 28 - Hudetz A. Cortical Disintegration Mechanism of Anesthetic-Induced Unconsciousness. In: Suppressing the Mind.. Hudetz A. Pearce R Eds. New York: Humana Press; 2010: p. 99-126.
- 29 - Tononi G. An information integration theory of consciousness. BMC Neuroscience 2004; 5:42.
- 30 - Tononi G, Koch C. The neural correlates of consciousness: An update. Ann. N.Y. Acad. Sci 2008; 1124: 239–261.
- 31 - Tononi G. Information integration: its relevance to brain function and consciousness. Archives Italiennes de Biologie 2010; 148: 299-322.
- 32 - Young, GB, Pigott SE. Neurobiological basis of consciousness. Arch Neurol 1999; 56: 153–157.
- 33 - Eger EI II, Sonner JM. Anaesthesia defined (gentlemen, this is no humbug). Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006;20: 23–29.
- 34 - Hobson JA, Pace-Schott EF. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. Nat Rev Neurosci 2002;3: 679–693.
- 35 - James W. The principles of psychology, and experimental psychology. Am J Psychol, 1890;103; p. 433-447.
- 36 - Hudetz AG. Suppressing Consciousness: mechanisms of general anesthesia. Semin Anesthesia Perioperative Med Pain 2006; 25:196–204.
- 37 - Hudetz, AG. Are we unconscious during general anesthesia? Int Anesthesiol Clin 2008;46: 25–42.
- 38 -Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? Anesth Analg 1993;76:215–8.
- 39 - Eger EI. A brief history of the origin of minimum alveolar concentration (MAC). Anesthesiology 2002; 96:238–9.
- 40 - Sleigh J. IARS Review course lectures 2007;85-9.
- 41 - Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. Nature 1994;367:607–14.
- 42 - Freye E, Levy JW. Cerebral monitoring in the operating room and the intensive care unit: An introductory for the clinician and a guide for the novice wanting to open a window to the brain. J Clin Monit Comput 2005; 19: 1–76.

- 43 - Tonner PH, Bein B. Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20:147-59.
- 44 - Gan TJ: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medications used for moderate sedation. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45:855-869.
- 45 - Simons P, Cockshott I, Douglas E: Blood concentrations, metabolism and elimination after a subanesthetic intravenous dose of (14) C-propofol (Diprivan) to male volunteers. *Postgrad Med J* 1985; 61:64.
- 46 - Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 348-356.
- 47 - Krasowski MD, Nishikawa K, Nikolaeva N, et al: Methionine 286 in transmembrane domain 3 of the GABAA receptor beta subunit controls a binding cavity for propofol and other alkylphenol general anesthetics. *Neuropharmacology* 2001; 41:952-964.
- 48 - Veselis RA, Reinsel RA, Wronski M, et al: EEG and memory effects of low-dose infusions of propofol. *Br J Anaesth* 1992; 69:246-254.
- 49 - Kelley SD. Monitoring level of consciousness during anesthesia and sedation. Aspect Medical Systems 2003.
- 50 - Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008; 358:1097-1108.
- 51 - Kruger-Theimer E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. *Eur J Pharmacol* 1968;4:317-24.
- 52 - Schüttler J, Kloos S, Schwilden H, Stoeckel H. Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. *Anaesthesia* 1988; 43(Suppl.): 2-7.
- 53 - Sear J. Total Intravenous Anesthesia. Longnecker DE, Brown David L, Newman Mark F, Zapol Warren M, editors. *Anesthesiology* 1st ed. New York: The McGraw-Hill Companies Inc.; 2008; p. 897-917.
- 54 – Kocaaslan Atılı S. Uyku dinamiğinin çoklu ses uyaranları ile incelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Biyofizik Doktora Tezi; 2010.
- 55 - Ozgoren M, Erdogan U, Bayazit O, Taslica S et al. Brain asymmetry measurement using EMISU (embedded interactive stimulation unit) in applied brain biophysics. *Comput Biol Med* 2009;39: 879-88.

- 56 - Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991 ;67:41-8.
- 57 - SPSS for windows, 11.0.1., Lead Tools 1991-2000, Lead Technologies Inc.
- 58 - Hodge B, Thompson JF: Noise pollution in the operating theatre. *Lancet* 1990; 335: 891-4.
- 59 - Liu EH, Tan S. Patients' perception of sound levels in the surgical suite. *J Clin Anesth* 2000;12:298-302.
- 60 - Kracht JM, Busch-Vishniac IJ, West JE. Noise in the operating rooms of Johns Hopkins Hospital. *J Acoust Soc Am* 2007;121:2673-80.
- 61 - Murthy VS, Malhotra SK, Bala I, Raghunathan M. Detrimental effects of noise on anaesthetists. *Can J Anaesth* 1995;42:608-11.
- 62 -Tsiou C, Efthymiatos G, Katostaras T. Noise in the operating rooms of Greek hospitals. *J Acoust Soc Am* 2008;123:757-65.
- 63 - Shankar N, Malhotra KL, Ahuja S, Tandon OP. Noise pollution: a study of noise levels in the operation theatres of a general hospital during various surgical procedures. *J Indian Med Assoc* 2001;99: 244, 246-7.
- 64 - National Institute for Occupational Safety and Health. Occupational noise exposure. Revised criteria. Cincinnati OH: National Institute for Occupational Safety and Health; 1998
- 65 - Gürültü Kontrol Yönetmeliği. Resmi Gazete. Tarihi: 11/12/1986, R.G. Sayısı: 19308
- 66- Kinsler EL, Frey RA, Coppens BA, Sanders VJ, Fundamentals of Acoustics, 3rd ed, Chichester; Wiley-Blackwell, 1982.
- 67- Kang JG, Lee JJ, Kim da M, Kim JA et al. Blocking noise but not music lowers bispectral index scores during sedation in noisy operating rooms. *J Clin Anesth* 2008;20:12-6.
- 68 - Cleary SF. A review of in vitro studies: low-frequency electromagnetic fields. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993; 54: 178-85.
- 69- Glaser R. Physical factors of the environment. In: Glaser R, editor. Biophysics/Roland Glaser. 5th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2001: p. 235-286.
- 70- Lee JH, Lee HC, Kim HD, Kim JY ve ark. How much are anesthesiologist exposed to electromagnetic fields in operating rooms? *Yonsei Medical Journal* 2003; 44:133-37

71-Bowman JD, Thomas DC, London SJ, Peters JM. Hypothesis: the risk of childhood leukemia is related to combinations of power-frequency and static magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1995;16:48-59.

72- Tomenius L. 50-Hz electromagnetic environment and the incidence of childhood tumors in Stockholm County. *Bioelectromagnetics* 1986;7:191-207.

73- Preston-Martin S, Gurney JG, Pogoda JM, Holly EA et al. Brain tumor risk in children in relation to use of electric blankets and water bed heaters. Results from the United States West Coast Childhood Brain Tumor Study. *Am J Epidemiol* 1996;143:1116-22.

74- Olsen JH, Nielsen A, Schulgen G. Residence near high voltage facilities and risk of cancer in children. *BMJ* 1993;307:891-5.

75- Ahlbom A, Feychting M. Electromagnetic radiation. *Br Med Bull* 2003;68: 157-65.

76- Feychting M, Ahlbom A, Kheifets L. EMF and health. *Annu Rev Public Health* 2005;26: 165-89.

77- Mantzaridis H, Kenny GN. Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52: 1030-6.

78- Cai J, Guo QL, Tang ZH, Zhou WY. Auditory evoked potentials index for monitoring the depth of desflurane anesthesia in the elderly. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006;31:100-3.

79- Ge SJ, Zhuang XL, Wang YT, Wang ZD et al. Performance of the rapidly extracted auditory evoked potentials index to detect the recovery and loss of wakefulness in anesthetized and paralyzed patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:466-71.

80- Recart A, White PF, Wang A, Gasanova I et al. Effect of auditory evoked potential index monitoring on anesthetic drug requirements and recovery profile after laparoscopic surgery: a clinical utility study. *Anesthesiology* 2003;99:813-8.

81- Recart A, Gasanova I, White PF, Thomas T et al. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice. *Anesth Analg* 2003; 97:1667-74.

82- Schraag S, Bothner U, Gajraj R, Kenny GN et al. The performance of electroencephalogram bispectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion. *Anesth Analg* 1999; 89:1311-5.

- 83- Litvan H, Jensen EW, Maestre ML, Galán J et al. Comparison of an auditory evoked potentials index and a bispectral index versus clinical signs for determining the depth of anesthesia produced by propofol or sevoflurane. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2000;47:447-57.
- 84- Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN. Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 672-78.
- 85- Chen X, Tang J, White PF, Wender RH et al. A comparison of patient state index and bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg* 2002;95:1669-74.
- 86- Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 1997;84:185-9.
- 87- Chen G, Buell O, Gruenewald M, Fudickar A et al. A comparison between target-controlled and manually controlled propofol infusions in patients undergoing routine surgical procedures. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:928-35.
- 88- Yang HB, Guo QL. Effects of BIS and AEPindex monitoring on the depth of anesthesia in intravenous-inhalational anesthesia. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007;32: 127-31.
- 89- Cai J, Guo QL, Tang ZH, Zhou WY. Auditory evoked potentials index for monitoring the depth of desflurane anesthesia in the elderly. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006;31:100-3.
- 90- Zhong T, Guo QL, Pang YD, Peng LF et al. Comparative evaluation of the cerebral state index and the bispectral index during target-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 2005;95:798-802.
- 91- Gale T, Leslie K, Kluger M. Propofol anaesthesia via target controlled infusion or manually controlled infusion: effects on the bispectral index as a measure of anaesthetic depth. *Anaesth Intensive Care* 2001;29:579-84.
- 92- Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Anesth Analg* 2008; 107:2089.
- 93- Hunt-Smith J, Donaghy A, Leslie K, Kluger M et al. Safety and efficacy of target controlled infusion (Diprifusor) vs manually controlled infusion of propofol for anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:260-4.

- 94- Murphy M, Bruno MA, Riedner BA, Boveroux P et al. Propofol anesthesia and sleep: a high-density EEG study. *Sleep* 2011;34:283-91A.
- 95- Leslie K, Sleigh J, Paech MJ, Voss L et al. Dreaming and electroencephalographic changes during anesthesia maintained with propofol or desflurane. *Anesthesiology* 2009; 111: 547-55.
- 96 - Hayashi K, Tsuda N, Sawa T, Hagihira S. Ketamine increases the frequency of electroencephalographic bicoherence peak on the alpha spindle area induced with propofol. *Br J Anaesth* 2007;99:389-95.
- 97- Huotari AM, Koskinen M, Suominen K, Alahuhta S et al. Evoked EEG patterns during burst suppression with propofol. *Br J Anaesth* 2004 ;92:18-24.
- 98- Struys M, Versichelen L, Mortier E, Ryckaert D et al. Comparison of spontaneous frontal EMG, EEG power spectrum and bispectral index to monitor propofol drug effect and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:628-36.
- 99- Lobo FA, Schraag S. Limitations of anaesthesia depth monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:657-64.
- 100- Kalkman, C.J. Monitors of depth of anesthesia, Quo Vadis? *Anesthesiology* 2002; 96:784-7.
- 101- Adam N, Sebel PS. BIS monitoring: awareness and catastrophic events. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;8: 9-12.
- 102- Kears LA, Rosow C, Zaslavsky A, Connors P et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 1998;88:25-34.
- 103- Monk TG, Weldon BC. Does depth of anesthesia monitoring improve postoperative outcomes? *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:665-9.
- 104- Soehle M, Kuech M, Grube M, Wirz S et al. Patient state index vs bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol. *Br J Anaesth* 2010;105:172-8.
- 105- Barr G, Anderson RE, Owall A, Jakobsson JG. Being awake intermittently during propofol-induced hypnosis: a study of BIS, explicit and implicit memory. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:834-8.
- 106- Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47.

- 107- Sebel PS, Heneghan CP, Ingram DA. Evoked responses--a neurophysiological indicator of depth of anaesthesia? *Br J Anaesth* 1985;57:841-2.
- 108- Loughnan BL, Sebel PS, Thomas D, Rutherford CF et al. Evoked potentials following diazepam or fentanyl. *Anaesthesia* 1987;42:195-8.
- 109- Simpson TP, Manara AR, Kane NM, Barton RL et al. Effect of propofol anaesthesia on the event-related potential mismatch negativity and the auditory-evoked potential N1. *Br J Anaesth* 2002;89:382-8.
- 110- Mantzaridis H, Kenny GN. Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52:1030-6.
- 111- Plourde G, Belin P, Chartrand D, Fiset P et al. Cortical processing of complex auditory stimuli during alterations of consciousness with the general anesthetic propofol. *Anesthesiology* 2006;104:448-57.
- 112- Kerssens C, Hamann S, Peltier S, Hu XP et al. Attenuated brain response to auditory word stimulation with sevoflurane: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Anesthesiology* 2005;103:11-9.
- 113- Winograd E, Sebel PS, Goldman WP, Clifton C et al. Indirect assessment of memory for music during anesthesia. *J Clin Anesth* 1991;3:276-9.
- 114- Dahaba AA, Zhong T, Lu HS, Bornemann H et al. Geographic differences in the target-controlled infusion estimated concentration of propofol: bispectral index response curves. *Can J Anaesth* 2011;58:364-70.
- 115- Thompson S, Drummond GB. Loss of volition and pain response during induction of anaesthesia with propofol or sevoflurane. *Br J Anaesth* 2001;87:283-6.
- 116- Lysakowski C, Elia N, Czarnetzki C, Dumont L et al. Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *Br J Anaesth* 2009;103:387-93.
- 117- Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA, Wroński M. The comparative amnestic effects of midazolam, propofol, thiopental, and fentanyl at equisedative concentrations. *Anesthesiology* 1997;87:749-64.
- 118- Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA. Drug-induced amnesia is a separate phenomenon from sedation: electrophysiologic evidence. *Anesthesiology* 2001;95:896-907.

119- Watson KR, Shah MV. Clinical comparison of 'single agent' anaesthesia with sevoflurane versus target controlled infusion of propofol. Br J Anaesth 2000; 85:541-6.

120- Nortje J. Cerebral blood flow and its control, In: Gupta AK, Gelb AW editors, Essentials of neuroanesthesia and neurointensive care 1st ed. Çin: Saunders-Elsevier Inc.2008;p 21-5

XIII. EKLER

Etik Kurul Belgesi

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI**

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	17-KAEK			
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐		AKADEMİK AMAÇLI ☒	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Genel Anestezi Uygulamasının EEG Dinamiği Üzerine Etkisinin Araştırılması			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-			
	EUDRACT NUMARASI	-			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Necati GÖKMEN Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D			
	KOORDİNATÖR / UZMANLIK ALANI	-			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ ve AÇIK ADRESİ	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
BE/BY		☐			
DİĞER		☒	Diğer ise belirtiniz:		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İLAÇ ARAŞTIRMA	DİŞİ ☒	Belirtiniz:		
	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	Araştırmacı bilgilendirmesi	01.03.2011	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/04-11	Tarih: 03.03.2011
	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'nda 270/2006 protokol numaralı 25 Ocak 2007 tarih ve 30/02/2007 sayılı ile onay alan Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Necati GÖKMEN'in sorumlu araştırmacısı olduğu "Genel Anestezi Uygulamasının EEG Dinamiği Üzerine Etkisinin Araştırılması" isimli klinik araştırma dosyası incelenmiş, Çalışmaya 12 hasta ve bir merkez ekleneceği ile ilgili belgeler incelenerek uygun görülmüştür. Çalışma takvimi ve BOF'un bu doğrultuda güncellenerek kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI:	Prof.Dr. Ayşegül YILDIZ
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof. Dr. Ayşegül YILDIZ (Başkan)	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Ecz.Ph.D. İskender İNCE (Başkan yardımcısı)	Ph.D.Biyofarmasötik ve Farmakokinetik	Ege Üniversitesi İlaç ve Farmakokinetik Arş-Uyg.Merkezi	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hale AKPINAR	İç Hastalıkları (Gastroenteroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Caner ÇAVDAR	İç Hastalıkları (Nefroloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Derya ERÇAL	Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hülya GÜVEN	Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Dayimi KAYA	Kardiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Kardiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Murat ÖZGÖREN	Biyofizik	DEU Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Yeşim ÖZTÜRK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sezer UYSAL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Prevaltif Onkoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Yard.Doç.Dr.Eren AKÇİÇEK	Tıbbi Etik ve Deontoloji, Gastroenteroloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Av. Tayfun OZANKAYA	Hukuk	Serbest	Erkek	E ☐	H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yılı Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	

XIV.TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYIN VE BİLDİRİ EKLERİ

Tez Yayını (TY) 1

Gökmen N, Öniz A, Bayazıt O, Erdoğan U, Akkan T, Özkurt A, Özgören M. The assesment of acoustical and electromagnetic noise on EEG monitorization during spinal surgery operations. Journal of Neurological Sciences, 2009;26(4),472-483.



Araştırma Yazısı

Spinal Cerrahi Operasyonlarında EEG Monitörlemesini Etkileyen İşitsel ve Elektromanyetik Gürültünün İrdelenmesi

Necati GÖKMEN¹, Adile ÖNİZ², Onur BAYAZIT², Uğraş ERDOĞAN⁴, Taner AKKAN³, Ahmet ÖZKURT⁴, Murat ÖZGÖREN²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik, İzmir, Türkiye ³Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir Meslek Yüksek Okulu, Mekatronik Bölümü, İzmir, Türkiye ⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Elektrik ve Elektronik Mühendisliği, İzmir, Türkiye

Özet

Bu yayında, anestezi altında beyin işlevlerinin irdelenmesinde elektrofizyolojik kayıtlar esnasında bahsi geçen gürültülerin etkisinin saptanması hedeflenmiştir. Çalışmanın bir diğer hedefi, ameliyathane ortamında hasta, anestezi ve cerrahi ekiplerinin karşı karşıya kaldığı işitsel ve elektromanyetik gürültülerin incelenmesidir. Bulgular ışığında, ortalama (16 ameliyat gözlemi sonucunda) 49.85-79.94 dB arasında (ortalama 63.10±5.37) gürültünün ameliyat boyunca ortama egemen olduğu saptanmıştır. EEG kaydına yansıyan elektromanyetik gürültü kaynakları arasında en yüksek gürültü, elektrokoter cihazına aittir (248.0 mGauss). Bu cihazın çalışması esnasında ölçüm aralığından 400 kat kadar yüksek bir skalada elektromanyetik gürültü etkeni kayıtlara bulaşmıştır. Bu traseler incelendiğinde, özellikle kesici özellikli testere dişli dalga formatı göze çarpmaktadır. Vakum pompaları (52.0 mGauss), cerrahi aydınlatma (0.1 mGauss), monitörler (1.0 mGauss) değişik derecelerde elektromanyetik gürültü yaratmışlardır. Vakum pompası ve harekete bağlı artefaktlar, daha yavaş salınımlı büyük defleksiyonlar ortaya çıkarmıştır. Belirtilen gürültü etmenleri gerek elektrofizyolojik kayıt kalitesi açısından gerekse ortam sağlığı açısından irdelenmiştir. Çok hassas özellikte kayıt yapan EEG benzeri (BIS vb.) cihazların sağlıklı kayıt yapabilmeleri ile elde edilecek sinir sistemi işlevleri açısından yüksek zamansal çözünürlüklü veri eldesi mümkündür. Bu sonuçların normal beyin işlevleri ve klinik çalışmalarda araştırma modeli olarak hizmet vermesi beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, ameliyat salonu, elektromanyetik gürültü, akustik gürültü, EEG

The Assesment of Acoustical and Electromagnetic Noise On EEG Monitoring During Spinal Surgery Operations

Abstract

In this paper, the effect of acoustical and electromagnetic (EM) noise sources on the electrophysiological recordings related to brain functions have been investigated. As a seperate issue, the effect of EM noise during operation which influence the patient, anesthesia and surgery teams was also targeted. The results indicate (16 operation sessions) the presence of between 49.85-79.94 dB, (mean 63.10±5.37) ongoing acoustical noise throughout the surgery. Among the different EM noises sources, electrocautery was found to be the highest one that effected the electrophysiological recording (248.0 mGauss). During the operation of this device, the EM effect resulted in some 400 times larger amplitude scale magnitude than

the normal range, contaminating the recordings. Vacuum pumps (52.0 mGauss), surgical lamps (0.1 mGauss), monitors (1.0 mGauss) each displayed a different degree of EM noise. The vacuum pump and the movement related artefacts caused large scale slow oscillations. The abovementioned noise sources have been investigated in relation to electrophysiological quality as well as operation room health conditions. By means of assuring a certain quality for the performance of these very sensitive EEG like devices (BIS etc.), it would be possible to assess the functioning of the nervous system through high resolution data recordings. The overall results can serve to highlight the brain functioning and to establish a platform as research model to clinical studies.

Keywords: Anesthesia, operation room, electromagnetic noise, acoustical noise, EEG

GİRİŞ

Günümüz cerrahisi, neredeyse vazgeçilmez olarak ameliyathane ortamında kontrollü koşullarda gerçekleştirilen bir tedavi yöntemidir. Ameliyathane ortamında bu koşulların sağlanabilmesi için çok sayıda personel, cihaz ve düzenek sürekli veya aralıklarla çalışmak durumundadır. Bunların başlıcaları arasında, klimalar, ameliyat ışıkları, elektrokoterler, vakum pompaları, solunum destek üniteleri ve monitörler sayılabilir. Bütün bu ünitelerin ve benzerlerinin çalışmasıyla, hem elektromanyetik hem de işitsel gürültü kaçınılmaz olarak ortaya çıkmaktadır. Böylesi bir ortamda ve anestezi altında beynin faaliyetleri tam olarak bilinmeyen bir konudur ve araştırılması güncelliğini korumaktadır. Bu bağlamda, elektrofizyolojik yöntemler beynin dinamik özelliklerini saptamak amacıyla önemli bir yere sahiptir.

Elektroansefalogram (EEG) serebral korteksin spontan elektrik aktivitesini doğrudan izleyen, zamansal çözünürlüğü yüksek, girişimsel olmayan (non-invazif) ve bazı düzenekler ile farklı ortamlarda kullanılabilmeye uygun bir yöntemdir. Tüm bu nedenler ile EEG beyin aktivitesinin araştırılmasında ilgi çekici bir yöntem olarak yerini korumaktadır.

Deneyssel olarak beynin ilk elektrik sinyalinin kaydedilmesi 1875 yılında Richard Caton tarafından bildirilmiştir. Hans Berger 1929 yılında ilk sistematik insan EEG verilerini tanımlamış ve seri halinde sunmuştur. 1937 yılında Gibbs anestezi ilaçlarının EEG üzerine etkisini

bildirmiştir⁽²¹⁾. Daha sonraki yıllarda elektronik teknolojisi ve uygulamalarındaki gelişmeler, EEG sinyalinin yükseltgenme (amplifikasyon), filtrelenme ve görüntülenmesinin daha iyi olmasını sağlamıştır. Bilgisayarların gelişimi EEG sinyalinin dijitalizasyonunu ve değişik yöntemlerle ölçülebilirliğini kolaylaştırmıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen EEG'nin gelişmesi gereken yönleri; sinyal gürültü oranının zayıf olması, büyük oranda kişiye özel olması, ölçümler içinde ve/veya arasında değişkenliklere sahip olması ve bilişsel süreç, patolojik durum vb. analizlerinde karmaşık veri analizini gerektirmesidir⁽¹⁷⁾

Anestezi pratiğinde EEG monitorizasyonu; santral sinir sisteminin etkilendiği durumlarda özellikle karotid arter cerrahisi sırasında gelişen iskemi ile hipoksinin tanımlanmasında^(16,20), anestezi ilaçların istenen etkilerinin ortaya çıkması için gerekli olan ilaç konsantrasyonunun titre edilmesinde (örn; tiopental burst supresyonu)^(19,22), anestezi ilaçlara farmakodinamik cevabın ölçülebilmesinde ve santral sinir sisteminin fonksiyonel baskılanmasında (anestezi veya sedasyon derinliğinin ölçülmesinde)^(4,18) kullanılmaktadır.

Günümüzde beyin işleyişine yönelik monitörleme teknikleri arasında EEG zamansal çözümleme gücü milisaniyeler düzeyinde olan en etkili monitörleme yöntemlerinden birisidir⁽¹³⁾. Son yıllarda anestezi sırasında beyin aktivitesinin araştırılmasına olan ilgi artmıştır ve EEG'nin kullanılması anestezinin santral

sinir sistemine etkilerinin açıklanmasında belirleyici olabilecektir.

Anestezi altında kalp ritminin ve sayısının, respiratörün solunum frekansının, end tidal karbondioksidin, periferik saturasyonun, non-invazif arteriyel basıncının ve vücut ısısının monitörlemesi yapılmaktadır. Ayrıca intravenöz verilen serum veya ilaçların (hipnotik, opioid, kas gevşetici vb) verilmeleri anestezi ve anestezi idamesi için gereklidir. Bunun yanı sıra operasyon anında bireye pek çok girişim (kesi, dokunma vb.) yapılmaktadır. Tüm bu işlemler dikkatle izlenmeli ve kayıt altına alınmalıdır. Bu işlemlerin her biri EEG kayıtlarında oluşturduğu gürültü aktivitesi sinyallerde bozulmalar (artefakt) olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu farklı gürültü kaynakları nedeniyle EEG kaydı alma ve alınan kaydı değerlendirme işlemleri sırasında güçlüklerle karşılaşilmektedir.

EEG'de görülen artefaktlar çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşabilir. Temel olarak; biyolojik artefaktlar (kas ve göz hareketleri, elektrokardiografi, terleme, pulsasyon), harekete bağlı artefaktlar, elektrotlara bağlı artefaktlar, şebekeye bağlı artefaktlar (radyo dalgaları, elektrostatik artefakt, şehir cereyanı gürültüsü), kayıt cihazında bozukluğa bağlı artefaktlar olarak gruplanabilir⁽¹⁵⁾. Ameliyathane ortamında yukarıda sayılan artefakt nedenlerinden bazılarının etkisinin olmamasının yanında (örn:kas ve göz hareketleri, terleme, harekete bağlı) çok daha fazla artefakt oluşturacak nedenlerin olabileceği (elektrokoter, ameliyat masası, aspiratör, devamlı dokunma, ortamda insan gürültüsü, elektromanyetik etki vb.) göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca anestezi için kullanılan ilaçların dozları ve bu dozların yanıtlarının kişiden kişiye göre farklılık göstermesi de verilerin gruplandırılmasını zorlaştırmaktadır.

Bu çalışmada, bahsi geçen gürültü kaynaklarının tespit edilmesi, aynı zamanda ameliyathane ortamında

elektrofizyolojik kayıtların alınması sırasında ortaya çıkan koşul ve güçlüklerin incelenmesi ve EEG kayıtlarında oluşturdukları artefaktların tanımlaması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekipman ve Teknik

Çalışmamız için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar etik kurulunun onayı ve aydınlatılmış onamları alındıktan sonra Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi tarafından spinal cerrahi geçirecek ASA I-II grubu hastalar çalışmaya alındı. Bu incelemede kullanılan EEG kayıtları Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Ameliyat salonunda gerçekleştirildi. Ameliyat salonuna alınan hastaların standart anestezi işlemleri ve monitörleme (Kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik arteriyel basınç, SpO2) yapıldı. Ameliyat salonunda zaman kaybını önlemek için tüm EEG kayıt sistemleri hasta operasyon masasına alınmadan önce kurulmuş ve çalıştıkları kontrol edilmiştir (Şekil 1).

EEG kayıtları

EEG kaydı, ölçüm alınan ameliyat salonunda operasyonu gerçekleştiren bireylere uygun büyüklükteki 40 kanallı bone (Quik CAP, Neuromedical Supplies, El Paso, Texas, USA) aracılığıyla (Jasper 10-10 sistemine göre) yapılmıştır. Bone ile saçlı deri arasındaki iletkenliği iyi şekilde sağlamak amacıyla elektrojel (ECI Electro-Gel, Electrocap International Inc., Eaton, Ohio,USA), elektrotların bağlanacağı yeri temizlemek üzere alkollü pamuk ve abraziv krem (NuPrep, Weaver and Company, Aurora, CO, USA) uygulanmıştır. Kayıt sırasında elektrotların empedansları yaklaşık olarak 5 kOhm değerinde tutulmuştur. EEG kanalları kulak memesine takılan iki elektrot ile referanslanmıştır (A1+A2). Sürekli EEG kaydı 1 kHz'lik örnekleme hızı ile alınmıştır.



Şekil 1: Operasyon esnasında EEG çekiminde kullanılan cihaz ve ekipmanlar. A. Nuamps (Neuroscan) 40 kanallı EEG amfisi B) Gürültü kesme özellikli kulaklık (Creative HN 700) C) Embedded Interactive Stimulation Unit (EMISU, DEU-BYF) D) 40 Kanal EEG-CAP (Quick cap) E) EEG kayıt bilgisayarı

Kayıtlar, NuAmps (Compumedics Neuroscan Inc., El Paso, Texas, USA) 40 kanallı kayıt sistemi, Embedded Microcontroller Stimulation Unit (EMISU), ses uyarı modülü, Bispektral İndeks (BİS) sistemi ve ek teknik ekipman (EEG-Cap, analiz bilgisayarları vb.) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

MATLAB yazılım ortamında hazırlanan işitsel uyaranlar, EMISU uyarı ünitesi aracılığıyla ve aktif gürültü engelleme (active noise cancellation) özellikli kulaklık (Creative HN 700, Creative Technology Ltd, Singapore) kullanılarak uygulanmıştır. Kişilerin uyaransız ve işitsel uyaranlar altında sürekli EEG kayıtları çekilmiştir. Ancak, EEG kayıtlarından elde edilen sonuçlar ve hasta verilerinin incelenmesi bu makalenin hedefleri arasında değildir; bir örnek EEG uygulaması sunulurken makale boyunca ortam gürültüleri (akustik ve elektromanyetik) ve etkileri irdelenmektedir.

Anestezi Uygulaması

Anestezi uygulaması propofol (Diprivan amp %1, Fresenius Kabi İlaç San ve Tic. Ltd.Şti. İstanbul, Türkiye) induksiyonunda 2 mg/kg, bunu takiben remifentanil (Ultiva flk GlaxoSmithKline İstanbul, Türkiye) induksiyonunda 0.5 mikrogram/kg 2 dk süresince daha sonra rokuronyum (Esmeron Flk Organon İlaçları AŞ. İstanbul Türkiye) 0.06 mg/kg verilerek entübasyon uygulandı. Entübasyon sonrası propofol infüzyonu 4-6 mg/kg/saat İV (BIS değerlerine göre) ve remifentanil infüzyon 0.1-2 mgr/kg/dk İV verildi.

Ameliyat Salonu Gürültü Ölçümleri

EEG kayıtları sırasında ortamın gürültü ölçümleri, gürültü ölçüm cihazı (Brüel&Kjær GmbH, model 4176/411, Bremen, Almanya) ile yapıldı. Elektromanyetik alan gücü ölçümü için taşınabilir el tipi gaussmetre (Spectran (NF-5020) Aaronia AG, Germany) ve taşınabilir spektrum analizörü Anritsu MS

2711 D (Anritsu Corporation, Kanagawa, Japan) kullanıldı. Yüksek frekans ölçümü için, Spectron (NF-5020 ve HF-6080+anten, Aaronia AG, Germany) kullanıldı ve ölçümler elektrik ve elektronik mühendisleri tarafından yapıldı.

Ortam gürültü ölçümleri toplam 16 operasyonda gerçekleştirildi. Beşer dakikalık aralar ile iki ardışık ölçüm yapıldı (ortalama değerler rapor edildi). Ayrıca, operasyon gürültüsü üç aşamada karşılaştırıldı: 1. kesiye kadar olan süre ölçümleri, 2. kesiden kapatmaya başlamaya kadar geçen sürede ölçümler, 3. operasyon yerinin kapatmaya başlanmasından ameliyat salonu boşalana kadar geçen sürede ölçümlerdir. Bu aşamalarındaki ses gürültü ölçümlerinin ortalamaları alınarak incelendi. Ameliyat salonunda manyetik alan ölçümleri ise, ortamda gürültü oluşturan her alet için iki

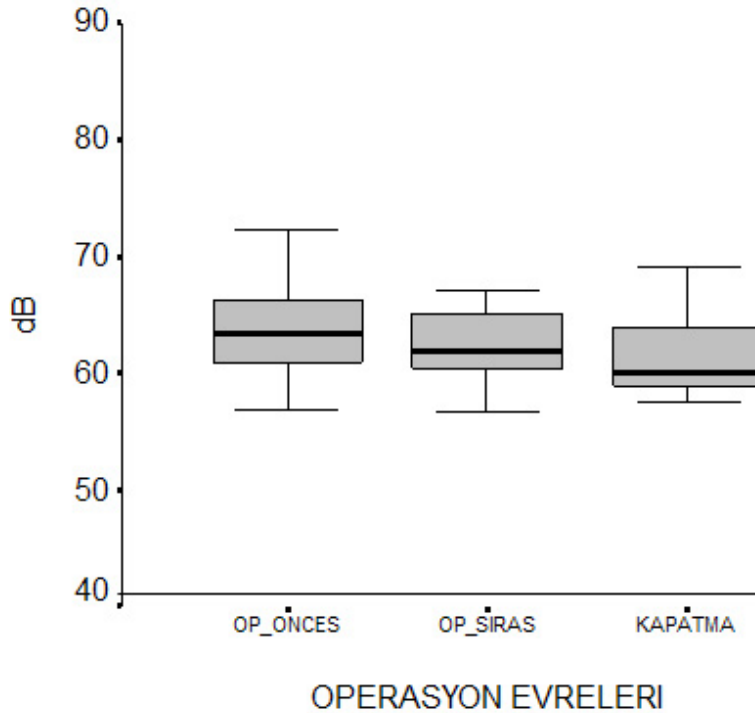
farklı operasyon sırasında yapıldı ve ortalama değerleri alındı.

İstatistiksel analiz:

SPSS 11 paket programı kullanıldı. Gürültü düzeylerinin, operasyonun üç aşamasının kıyaslanması için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı.

BULGULAR

EEG kayıtları sırasında ameliyat salonunda ölçülen gürültü seviyesi 49.85-79.94 dB arasında (ortalama 63.10 ± 5.37) arasında bulundu. Operasyon aşamalarını incelediğimizde ameliyat salonu gürültü ortalaması 1. aşamada (kesi yapılana kadar) 64.50 ± 5.85 dB, ikinci aşamada 63.00 ± 3.91 dB ve üçüncü aşamada 61.80 ± 6.08 dB olarak bulundu. Operasyonun her aşamasında ameliyat salonu 60-65 dB arasında bir gürültüye sahipti ve istatistiksel olarak aşamaların akustik ortalama değerleri aralarında fark bulunmadı (Şekil 2).



Şekil 2: Operasyon aşamalarındaki akustik gürültü değerleri (box plot). Y eksenini dB, yatay ekseninde operasyondaki sırasıyla üç aşamadaki değerler verilmektedir. Kutu içlerinde yatay çizgi ortalama değere işaret ederken; artı eksi hata oranları kutularda çizgi ile belirtilmektedir.

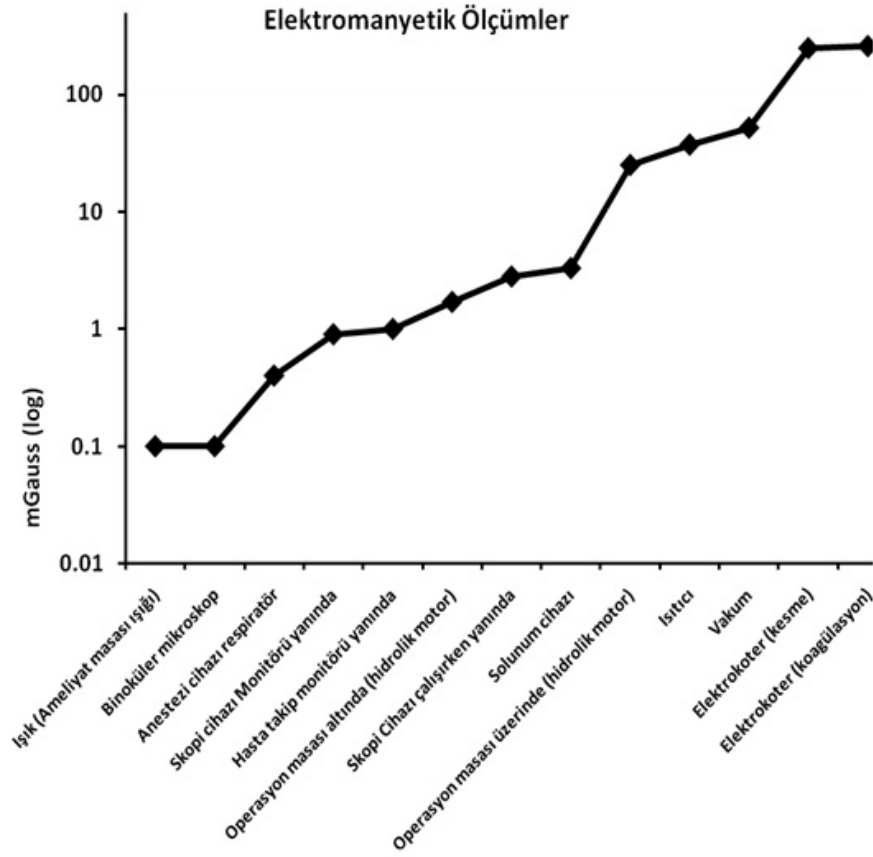
Kayıtlar sırasında ortamda akustik ve elektromanyetik gürültüye neden olan kaynaklar sırasıyla; elektrokoter işlemleri (0.53-52.8 mGauss arası manyetik alan ve 63kHz -2.580MHz arası frekans spektrum), kesi, operasyon anında bireye sıkça dokunulması, ventilasyon, EKG cihazı, infüzyon pompası alarmları, hasta monitörü, ameliyat ekibinin sözel iletişimlerini olarak saptandı.

Ameliyat salonu manyetik alan ölçüm sonuçları; soğuk ışık kaynağı grubunda olan ameliyat salonu ışığı ortalama değeri 0.1 mGauss, operasyon masası ışığı 0.1 mGauss olarak ölçülmüştür. Isıtıcının yanında yapılan ölçümde 37.3 mGauss, elektrokoterin kesme işlemi sırasında 248.0 mGauss, koagülasyon işlemi sırasında 258.3 mGauss olarak belirlenmiştir. Hasta takip monitörü ekranı yanında 1.0 mGauss

iken bilgisayara modülleri yanında 0.4 mGauss olarak ölçülmüştür. Binoküler mikroskop ışığı çalışırken elektromanyetik alan değeri 0.1 mGauss'dur. Operasyon masasına ait hidrolik motor çalışırken masa üzerinden yapılan ölçümde elektromanyetik alan değeri 25 mGauss, motor yanında 1.7 mGauss olarak belirlenmiştir. Skopi cihazı monitörü 0.9 mGauss, ışın tabancası operasyon masasına yönlendirilmişken yapılan ölçümde 1.0 mGauss değerleri bulunmuştur. Diğer cihazlar çalışırken yaklaşık 20 santimetrelik bir mesafeden yapılan ölçümde; solunum cihazında 3.3 mGauss, Röntgen görüntüleme lambasında 2.8 mGauss, vakumda 52.0 mGauss, anestezi gaz pompasında 0.4 mGauss değerleri ölçülmüştür (Tablo 1, Şekil 3).

Tablo1. Elektromanyetik ölçüm değerleri

Gürültü Kaynağı	Ölçüm Koşulu	Ölçüm Değeri (mGauss)
Işık (Oda aydınlatması)	Soğuk ışık kaynağı	0.1
Işık (Ameliyat masası ışığı)	Soğuk ışık kaynağı	0.1
Isıtıcı	Çalışırken yanında	37.3
Elektrokoter	Kesme işlemi	248.0
	Koagülasyon işlemi	258.3
Hasta takip Monitörü	Monitör (Ekran) yanında	1.0
	Ölçüm kartları yanında	0.4
Binoküler mikroskop	Işık kaynağı yanında	0.1
Hidrolik motor (Operasyon Masası)	Masa üzerinde	25.0
	Motor yanında	1.7
Skopi Cihazı	Monitörü yanında	0.9
	C-Kolu operasyon masası üzerindeyken	1.0
	Çalışırken yanında	2.8
Solunum cihazı	Çalışırken yanında	3.3
Vakum	Çalışırken yanında	52.0
Anestezi vaporizatörü	Çalışırken yanında	0.4

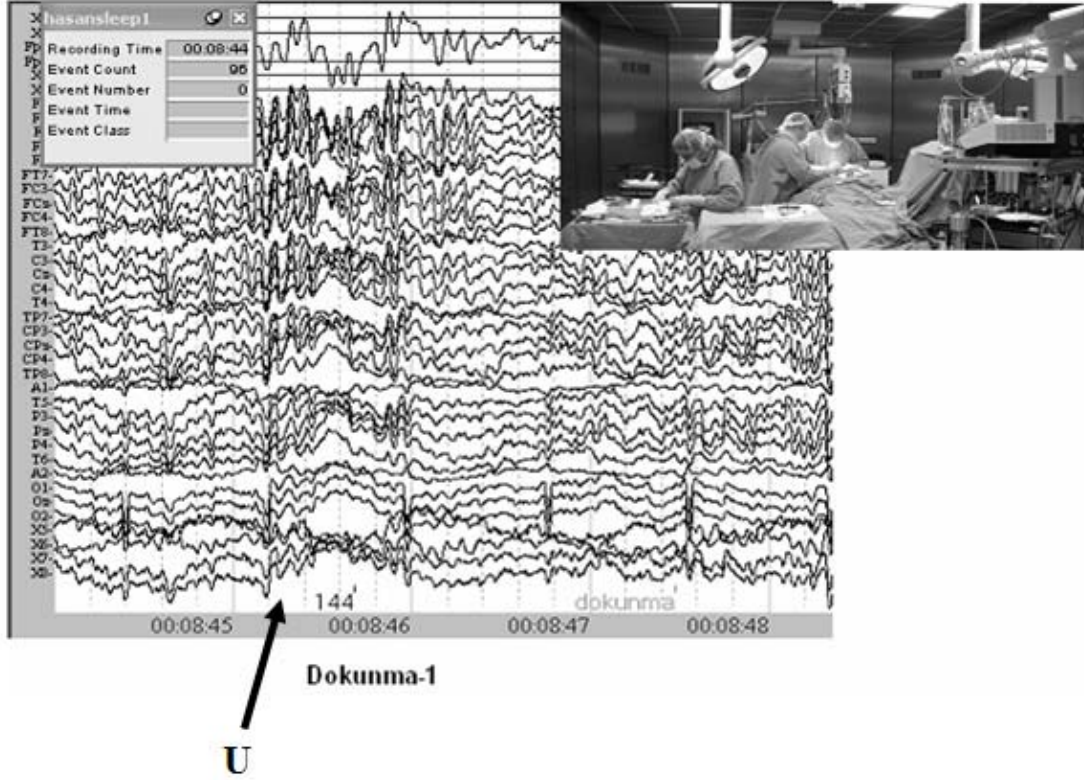


Şekil 3: Elektromanyetik ölçüm değerleri y-ekseni logaritmik değerde mGauss olarak verilmektedir. Yatay ekseninde çeşitli gürültü kaynakları sunulmaktadır

Ayrıca ortamda 81MHz (-52 dBm) değerinde sabit bir frekans yayını tespit edilmiştir. Ortamda elektrokoter cihazı çalışması sırasında, 120Mhz-1000MHz aralığında frekans spektrumu aşağıdaki gibi olmaktadır.

Bazı gürültü kaynaklarının EEG üzerinde oluşturduğu artefaktlar incelendiğinde o gürültüye özel formlar gösterdiği görülmüştür. Örneğin; elektrokoter işlemleri (yakma veya kesme), EEG

kayıtlarında testere dişi görünümünü takip eden kare şeklinde bir şekil oluşturduktan sonra testere dişi formu ve bunu izleyen normal EEG dalgaları görülmektedir (Şekil 4). Aspirasyon işlemi sırasında EEG kayıtlarında, EEG dalgalarında dalgalanma izlenmektedir (Şekil 5). Dokunma ise EEG dalgalarında her bir kanalın iç içe geçmesini ve dalgaların karmaşıklaşmasına neden olmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6: Operasyon sırasında hastaya dokunmanın (U: uyarı anı) EEG kayıtlarında oluşturduğu gürültüye ait görünüm (Özgören 2008'den uyarlanmıştır).

TARTIŞMA

Operasyon odasında, anestezi sırasında EEG çekimi yapmak zorluklar içermektedir. EEG kayıtlarında en sık artefakt oluşturan nedenler sırasıyla elektokoter cihazı ile yapılan yakma veya kesme işlemi, aspirasyon işlemi, hastaya dokunulması ve ortam gürültüsü (ventilasyon, cihaz alarmları, sözel iletişim vb) olarak sıralanmaktadır^(5,14).

Anestezi altında biyolojik artefakt aktivitelerinden sadece elektrokardiyografik artefaktlar görülebilirken diğer biyolojik artefakt nedenlerinin (göz hareketleri, kas hareketleri, terleme vb) kullanılan anestezi ilaçlarına bağlı (hipnotik ve kas gevşetici gibi) görülme sıklığı çok nadirdir. Çalışmamızda da gösterildiği gibi beyin cerrahisi operasyonlarında en sık görülen artefakt aktivitesi elektokoter cihazı ile yapılan yakma veya kesme işlemidir.

Çevre Koruma Birliği'nin (Environmental Protection Agency-EPA) önerdiği hastanelerdeki maksimum ses düzeyleri gün içinde 45 dB, gece 35 dB'dir. Aynı şekilde Amerikan Ulusal Meslek Sağlığı ve Korunma Enstitüsü (American National Institute for Occupational Safety and Health) hastaneler için maksimum gürültü seviyesini gündüz 40 dB, gece 35 dB olarak önermiştir⁽¹¹⁾. Ülkemizde Gürültü Kontrol Yönetmeliği hastanelerdeki maksimum ses düzeyini 40 dB olarak belirlemiştir⁽⁶⁾.

Gürültü ameliyat salonunda çalışanlar için birçok ciddi sorun yaratabilir^(2,8). Anlık ani ve yüksek ses oluşması çalışanlarda otonom sinir sistemi aktivasyonuna neden olabilir. Bu tip gürültünün insan davranışı üzerinde ve ameliyat salonu çalışanları arasında iletişimin kurulmasında olumsuz etki yaratmaktadır⁽⁷⁾.

Çalışmamızda beyin cerrahisi operasyon salonunun gürültülü bir çalışma sahası olduğu gösterildi. Benzer şekilde Kracht ve ark.⁽⁸⁾ beyin cerrahisi salonlarındaki gürültü seviyesini 60-67.5 dB arasında ortalama 64.5 dB bulmuşlardır. Murthy ve ark.⁽¹⁰⁾ operasyon odalarındaki gürültü seviyesini ölçtükleri çalışmalarında beyin cerrahisi salonunda ortalama 80.63 (68-99.2) dB olarak saptamışlardır.

Gürültü seviyesinin yüksekliği potansiyel olarak işitme kaybı veya anlaşılabilir iletişimin kurulmasına engel olabilir. Çalışmamızda, ameliyat salonunda gürültü seviyesinin hiçbir ölçüm zamanında işitme kaybı oluşturabilecek düzeyde olmadığı saptandı.

Gürültü seviyesi ameliyat salonunda her üç ölçüm zamanında da dar bir frekans bandında, göreceli olarak birbirine benzer ve sınırları konuşma frekans bandını içermekteydi. Genel olarak anlaşılabilir iletişim için sinyal gürültü oranı en az 15 dB olmalıdır⁽⁸⁾. Normal konuşma seviyesi 55-65 dB olmasına rağmen çalışmamızda ameliyat salonunda cerrahi sırasında konuşma seviyesi 60-65 dB olarak saptandı. Bu da bize cerrahi sırasında ameliyat salonu çalışanları arasında iletişimin doğru ve anlaşılabilir olması için veya operasyon risklerine bağlı anlaşılabilir iletişimin gerekliliğine bağlı olarak yüksek sesle konuşmayı tercih ettiklerini gösterebilir. Ayrıca ameliyat salonunda kullanılan cihazların alarmları, tüm kullanılan aletlerin cerrahi masaların metal olmasına bağlı olarak gürültü seviyesi özellikle cerrahi öncesi dönemde yüksek olabilir⁽²⁴⁾. Çalışmamızda cerrahi öncesi ölçüm zamanı ile diğer ölçüm zamanları arasında bir fark bulamadık. Bunun nedeni olarak cerrah ve hemşirelerin hazırlık aşamasında gürültü oluşturmamaya dikkat etmeleri olarak düşünmekteyiz.

Tüm bu nedenlere bağlı olarak çalışmamızda ortam gürültüsünden EEG kayıtlarının etkilenmemesi için aktif gürültü önleyici bir kulaklık ile

uyaranlarımızın verilmesini sağladık. Kulaklığımızın gürültü kontrol aralığı 15 dB ve hassaslığı 121 dB olmasının sonucunda uyarlarımızın ortam gürültüsünden etkilenmemesini sağladık ve böylece EEG kayıtlarımızın artefaksız olmasını başardık.

Elektromanyetik gürültü açısından bakıldığında elde edilen değerler literatürde gösterilenler ile uyumlu sonuçlardır⁽⁹⁾. Daha çok dalga özelliğinde olan elektromanyetik radyasyonlar boşlukta ışık hızıyla yayılabilmektedir⁽¹⁾. Dalga boyu küçük ancak enerjisi büyük olan iyonizan etkiye sahip elektromanyetik radyasyonlardan başka, iyonize olmayan nispeten daha az enerjili radyasyonlar da vardır. Elektromanyetik dalgaların etkisi maruz kalınan doza ve süreye göre değişmektedir. Ancak genel olarak tüm bu radyasyonlar atom ve moleküller arasındaki dengeyi bozabilirler. Böylece, sürekli maruz kalınan elektromanyetik alanlar hissedilmemesine rağmen canlılarda bazı biyolojik değişiklikler oluşturabilmektedir⁽¹⁾. Sürekli 50 Hz elektrik hattı maruziyetinde çocukluk çağı tümörlerinin artırdığı gösterilmiştir⁽²³⁾. Bunun dışında elektromanyetik radyasyonların bulantı, baş dönmesi ve metalik tat gibi etkiler yarattığı da söylenmektedir⁽³⁾. Elektromanyetik etkileşme, gürültü açısından halk sağlığı sorunu iken günümüzde nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda kullanılan tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır⁽²⁵⁾. Elektromanyetik etkiler, uzun mesafelerde enerji nakil hatlarından⁽¹³⁾ küçük el cihazlarına kadar bir çok alanda günümüzde etki göstermeye devam edeceklerdir.

Bu çalışmada, ameliyathane ortamında EEG kaydında belirgin şehir ceryanı frekans artefaktı görülmemiştir. Bunun nedenini kullandığımız cihazdaki 50Hz merkez frekansına sahip notch filtresi olması yanında kullandığımız elektrotların empedansının 5 Kohm altında olmasına ve

prizlerin topraklanması için iyi yapılmasına bağlanabilir⁽¹⁵⁾.

SONUÇ

Ameliyathane kendine has özellikleri olan bir alandır. Bu alanda EEG kayıtlarının kaliteli kaydedilmesi, düzgün yorumlanmasına ve beyin işlevlerinin doğru irdelenmesine neden olacaktır. EEG kayıtları üzerinde oluşan ve kullanılan cihazlara bağlı gürültüye ait sinyal imzalarının tanımlanması sonucunda istenmeyen uyarıların saptanması ve uygun filtreleme yöntemleri ile EEG kaydının temizlenmesi yoluyla işlenmesi olanaklıdır. Bu çalışmanın sonuçları, ideal ameliyathane ortamının (hasta, anestezi ve cerrahi ekiplerinin sağlığı, çalışma ergonomisi ve ortamın verimliliği açısından vb.) sağlanması için gerekli koşulların saptanması, ameliyathane ortamında beyin işlevlerinin izlenmesine özgü yöntemlerin geliştirilmesinde kullanılabilir özellikler taşımaktadır.

TEŞEKKÜR

Yazarlar katkılarından dolayı Sibel Kocaaslan'a, beyin cerrahisi ve anestezi ekibine teşekkür ederler.

İletişim:

Necati Gökmen

E-mail: necati.gokmen@deu.edu.tr

Gönderilme Tarihi: 19 Haziran 2009

Revizyon Tarihi: 28 Eylül 2009

Kabul Tarihi: 28 Eylül 2009

The Online Journal of Neurological Sciences (Turkish) 1984-2009

This e-journal is run by Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Neurological Surgery, Bornova, İzmir-35100TR as part of the Ege Neurological Surgery World Wide Web service.

Comments and feedback:

E-mail: editor@jns.dergisi.org

URL: <http://www.jns.dergisi.org>

Journal of Neurological Sciences (Turkish)

Abbr: J. Neurol. Sci.[Turk]

ISSNe 1302-1664

KAYNAKLAR

1. Brown BH, Smallwood RH, Barber DC, Lawford PV, Hose DR. *Medical Physics and Biomedical Engineering*. IOP Publishing Ltd., 1999, USA.
2. Busch-Vishniac IJ, West J, Barnhill C, Hunter R, Orellana D, Chivukula R. Noise levels in Johns Hopkins Hospital. *J. Acoust. Soc. Am.* 2005;118: 3629-3645
3. Feychting M, Ahlbom A, Kheifets L. EMF and health. *Annu Rev Public Health.* 2005; 26:165-89.
4. Glass PSA, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86:836-47
5. Gokmen N, Bayazit O, Kocaaslan S, Yildirim A, Akkan T, Ozkurt A, Oniz A, Ozgoren M. Electrophysiology during general anesthesia. *Int. J. Psychophysiol* 2008;69:295
6. Gürültü Kontrol Yönetmeliği. Resmi Gazete. Tarihi: 11/12/1986, R.G. Sayısı: 19308
7. Kinsler EL, Frey RA, Coppens BA, Sanders VJ. *Fundamentals of Acoustics*, 3rd ed, Wiley, Chichester, 1982
8. Kracht JM, Busch-Vishniac IJ, West JE. Noise in the operating rooms of Johns Hopkins Hospital. *Acoust Soc Am.* 2007;121:2673-80
9. Lee JH, Lee HC, Kim HD, Kim JY, Kim DW, Nam YT, Kim KJ. How much are anesthesiologists exposed to electromagnetic fields in operating rooms? *Yonsei Medical Journal* 2003; 44:133-37
10. Murthy VS, Malhotra SK, Bala I, Raghunathan M. Detrimental effects of noise on anaesthetists. *Can J Anaesth.* 1995;42:608-11.
11. National Institute for Occupational Safety and Health. *Occupational noise exposure. Revised criteria.* Cincinnati OH: National Institute for Occupational Safety and Health; 1998
12. Öñiz A, Bayazit O, Kocaaslan S, Gökmen N, Özgören M. M. Özgören, A.Öñiz editörler., *Beyin Biyofiziği Uygulamalar, Uygulamalı Beyin Biyofiziği ve Multidisipliner Yaklaşım, 1. Baskı.* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. İzmir 2009; 69-95
13. Özen S. Evaluation and Measurement of Magnetic Field Exposure at a Typical High Voltage Substation and Its Power Lines. *Radiation Protection Dosimetry* 2008; 128: 198-205

14. Özgoren M. Recording neuroelectrical activity under hostile surgical environment. *Int. J. Psychophysiol* 2008; 69: 160
15. Öztürk L, "EEG, EOG ve EMG artefaktları ve çözümleri" Özlü T, Kaya A (editörler) *Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavisinde Pratik Sorunlar ve Çözümleri Kurs Kitabı*, Türk Toraks Derneği Yayınları, Ankara, 2007; 69-72
16. Rampil IJ, Holzer JA, Quest DO, Rosenbaum SH, Correll JW: Prognostic value of computerized EEG analysis during carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 1983; 62:186-92,
17. Schlögl A, Slater M, Pfurtscheller G. *Proceedings of the 5th International Workshop on Presence*, 2002;1-7
18. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling MW, Smith NT, Glass PSA, Manberg P: A multicenter study of the bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84:891-9.
19. Stanski DR, Hudson RJ, Homer TD, Saidman LJ, Meathe E. Pharmacodynamic modeling of thiopental anesthesia. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984; 12: 223-40
20. Sundt TM, Sharbrough FW, Piepgras DG, Kearns TP, Messick JM, O'Fallon WM. Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:533-43
21. Teplan M. *Fundamentals Of EEG Measurement. Measurement Science Review* 2002;2;1-11
22. Todd MM, Warner DS. A comfortable hypothesis reevaluated. Cerebral metabolic depression and brain protection during ischemia *Anesthesiology* 1992; 76: 161-4.
23. Tomenius L. 50 Hz electromagnetic environment and incidence of childhood tumors in Stockholm Country. *Bioelectromagnetics* 1986; 7: 191-207.
24. Tsiou C, Efthymiatos G, Katostaras T. Noise in the operating rooms of Greek hospitals. *J Acoust Soc Am*. 2008;123:757-65
25. Yöney, H. Psikiyatride tanı yaklaşımları ve nörobiyoloji, *Psikiyatri Dünyası*, 2001, 5:55-58.

Tez Yayını (TY) 2

Gökmen N, Öniz A, Bayazıt O, Özgören M. Bilinç düzeyi değişikliklerinin beyin biyofiziği yöntemleri ile irdelenmesi? Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği 1. Çalıştayı Darboğazlar ve Çözüm Arayışları, İZMİR, Mayıs 2007.

BİLİNÇ DÜZEYİ DEĞİŞİKLİKLERİNİN BEYİN BİYOFİZİĞİ YÖNTEMLERİ İLE İRDELENMESİ?

Necati GÖKMEN^{1*}, Adile ÖNİZ², Onur BAYAZIT², Murat ÖZGÖREN²

¹D.E.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,

²D.E.Ü. Tıp Fakültesi Biyofizik AD

Bu posterin hazırlanma amacı; yeni başlamış olan araştırma dizisinde multidisipliner ortak keşişme noktalarını belirleyerek çalışan grubun disiplinler çeşitliliğini sağlamak ve bilimsel çıktıları alırken güvenilirliği artırıcı önerileri tartışabilmektir.

Çalışmamızdaki amaç genel anestezi uygulamasının, beyin dalgaları dinamikleri üzerine etkilerini tanımlamaktır. Gönüllü ve çalışma grubu hastaları 18-45 yaş arasında, erkek/kadın cinsiyeti eşit olacak şekilde 40 olgu çalışmaya alınacaktır. Operasyondan 30 dakika önce, anestezi hazırlık ünitesine alınan hastalara preoperatif anlık streslerini ve genel durum streslerini ölçmek için Stait Trait Anxiety (STA I) ve HAD ölçeği testi uygulanacaktır. Anestezi uygulaması sırasında Bispectral index monitorizasyonu yapılacaktır. Anestezi idamesi; izofloran minimal alveoler konsantrasyon (% 1.15) 1 olacak şekilde, remifentanil infüzyonu 0.1-2 mgr/kg/dk IV verilecek ve %50 hava/O2 karışımı kullanılarak sağlanacak. Kompleks uyaran olarak bireylere hece ve kelime grupları ameliyat suresince teypten okunacak. İntraoperatif dönemde 64 kanallı EEG cihazı ile EEG verileri elde edilecek. Ayrıca verilerin elde edilmesi; multimodal kayıtlar aracılığı ile ERP (Olay ilişkili potansiyeller)/EP (Uyarılma Potansiyelleri)/ERO (Olay ilişkili osilasyonlar)/analiz süreci gibi bölümleri içerecektir. Operasyondan 120 dakika sonra hastalara hatırladıkları kelime veya kelime grupları sorularak işaretlemeleri istenecektir. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilecektir.

Gökmen N, Özgören M, Aniz A. Yoğun bakımda elektroensefalogram ve elektroensefalogram temelli cihazların kullanımı. İçinde: Şahinoğlu H, Dilek A, Kaya A. editors. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2011. p. 197-219.

Yoğun Bakımda Elektroensefalogram ve Elektroensefalogram Temelli Cihazların Kullanımı

Necati GÖKMEN, Murat ÖZGÖREN, Adile ÖNİZ

Nörolojik izlem santral sinir sistemi hasarlarına bağlı gelişebilecek nörolojik fonksiyon değişikliklerinin belirlenmesi amacıyla yapılmaktadır. Nörolojik fonksiyonlarda hızla oluşan değişikliklerin fark edilmesinde hastanın uyanık olması en önemli parametrelerden birisidir. Bu nedenle tekrarlayan nörolojik muayeneler ile hastaların nörolojik fonksiyonlarındaki değişiklikler hızlı ve güvenilir şekilde izlenebilmektedir. Elektrofizyolojik monitörizasyon, özellikle klinikte sinir sistemi hasarlarında veya cerrahi girişimler sırasında anesteziye bağlı hastanın nörolojik muayeneye katılamadığı durumlarda değerli bir yardımcıdır.

Bu bölümde; beyin işleyişine yönelik monitörizasyon teknikleri arasında en etkili yöntemlerden birisi olan elektroensefalografi (EEG) ve EEG temelli monitörler anlatılacaktır.

ELEKTROENSEFALOGRAFI

Elektroensefalogram serebral korteksin spontan elektrik aktivitesini doğrudan izleyen, zamansal çözünürlüğü çok yüksek (milisaniyeler düzeyinde), girişimsel olmayan (non-invazif) ve bazı düzenekler ile farklı ortamlarda kullanılabilmeye uygun bir yöntemdir.

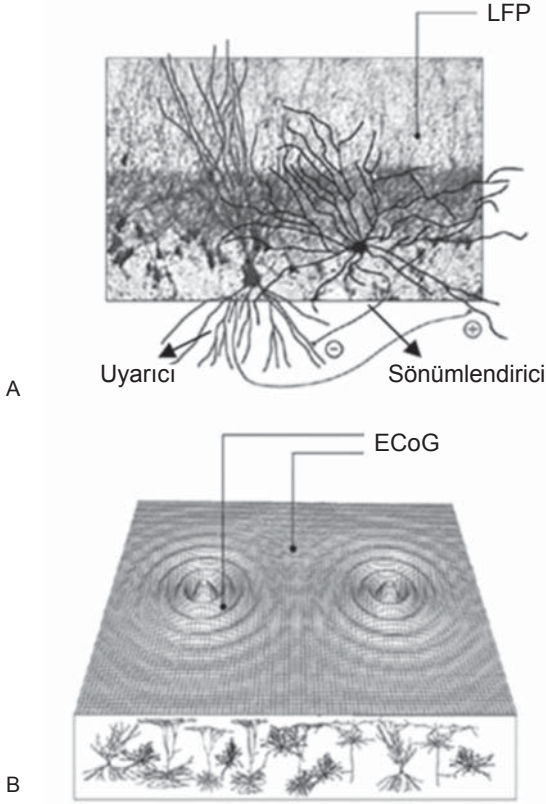
Beynin bilinen herhangi bir uyaran olmaksızın yani spontan olarak kaydedilebilen elektriksel aktivitesi ilk kez 1875 yılında Caton tarafından hayvanların beyin korteksi yüzeyinden kaydedilmiştir. Daha sonraki yıllarda önemli araştırmalar yapılmışsa da Hans Berger 1929 yılında "Beyin tarafından üretilen zayıf elektrik akımlarını grafiksel olarak kâğıt üzerinde kaydetmek kafatasını açmadan mümkün olmuştur." diyerek ilk defa insanda EEG'yi ölçen bilim adamı olarak tarihe geçmiştir. Gibbs, 1937 yılında anestezi ilaç-

ların EEG üzerine etkisini bildirmiştir. Faulconer 1952 yılında, eter ile anestezi uygulamasında, anestezi derinliğini EEG örüntüsünü (*patterni*) temel alarak açıklamış ve anestezi derinliği ile arteriyel eter konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Başlangıçta ve ayrıca 1970-1980 yılları arasındaki dönemde, elektroensefalografik faaliyetin, beyinin arka alan gürültüsü olduğu düşünülmüştür. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ile bu elektroensefalografik işlevin, gürültü olmadığı ve zihinsel işlevlerle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Elektroensefalografi, o zamanlarda başlayan klinikteki önemli yerini bugün de korumaktadır.

Elektroensefalografi; en çok epilepsinin teşhis ve tedavisinde, çocuk yaş grubunda frekans analizleri yapılarak beyin gelişiminin izlenmesinde, komada ve beyin ölümünün tanısında kullanılır. Anestezi pratiğinde EEG monitörizasyonu; özellikle karotid arter cerrahisi sırasında gelişen iskemi ile hipoksinin tanımlanmasında, anestezi ilaçların istenen etkilerinin ortaya çıkması için gerekli olan ilaç konsantrasyonunun titre edilmesinde (örn; tiyopental *burst supresyonu*), anestezi ilaçlara farmakodinamik yanıtın ölçülebilmesinde ve santral sinir sisteminin fonksiyonel baskılanmasında (anestezi veya sedasyon derinliğinin ölçülmesinde) kullanılmaktadır. Son yıllarda anestezi sırasında beyin aktivitesinin araştırılmasına olan ilgi artması, EEG'nin kullanılması, anestezinin santral sinir sistemine etkilerinin açıklanmasında belirleyici olacaktır.

EEG dalgalarının oluşumu

Tüm biyoelektrik potansiyeller, vücut volümleri arasında iyon temelli elektrik akımları tarafından oluşturulur ve deriden kaydedilebilir. Örnek olarak elektrokardiogramı ele



ŞEKİL 21-1. (A) Uyarıcı ve sönümleyici özellikte iki nöron bağlantısı. (B) Bu iki özellikteki nöron grubunun ortak davranışı ile derin elektrotlarda kaydedilebilen dalga girişimleri oluşmaktadır. [LFP=Local field potential (lokal alan potansiyeli), ECoG= Electrocoortigraphy (elektrokortikografi)]; Wright, 2001'den uyarlanmıştır.

alırsak; oluşan akım, elektrik üreten hücrelerin oluşturduğu küçük akımların birleşmesi sonucu gerçekleşmektedir.

Nöronların elektrik aktivitesi iki sınıfa ayrılır. Birincisi aksiyon potansiyeli (AP), diğeri postsinaptik potansiyeldir (PSP). Aksiyon potansiyeli voltaja duyarlı sodyum ve potasyum kanallarından olan iyon akımları ile oluşur. Önce sodyum kanalları açılır ve hücre içine sodyum iyonu şeklinde pozitif yük dolar (depolarizasyon), ardından sodyum kanalları kapanır ve potasyum kanalları açılarak, hücre dışına potasyum iyonu şeklinde pozitif yük çıkar (repolarizasyon) oluşur. Daha sonra, elektrojenik sodyum-potasyum pompası ile hücre içi ve hücre dışı arasındaki sodyum, potasyum dağılımı başlangıç durumuna getirilir. Aksiyon potansiyeli, iki milisaniye içinde yaklaşık 100 mV bir genlik oluşturur.

Postsinaptik potansiyel; presinaptik nöronun salgıladığı nörotransmitterlerin post sinaptik membrandaki iyon kanallarına bağlanarak membrandan iyon geçişini artırması ile transmembran iyon konsantrasyonu farkı gelişmekte ve bunun sonucunda oluşan transmembran voltajı PSP'yi oluşturmaktadır. İzole PSP'nin büyüklüğü agonist postsinaptik reseptörlerin sayısı ile orantılıdır. Nörotransmitter salınımı bölgesel bir olaydır ve oluşan akım oluştuğu noktadan uzaklaştıkça, oluşan potansiyel farkı azalır (mesafe

sabiti). Postsinaptik potansiyel için, mesafeye bağlı oluşan potansiyel farkında %37 oranında azalma görülebilir. Ayrıca akımın maksimum olduğu an ile maksimum potansiyel farkına ulaştığı an arasında zamansal bir gecikme vardır. Bu fark membranın kapasitif özelliğinden kaynaklanmakta, oluşmuş olan potansiyel farkının eski düzeyine gelmesi (zaman sabiti) için bir süre geçmekte ve zaman sabitinin PSP için 10 milisaniye ile saniye arasında olduğu bilinmektedir.

Özetle membranda oluşan bu lokal akımlar, istirahat membran potansiyelini aksiyon potansiyeli oluşturacak seviyeye yükseltecek şekilde uyarıcı olabilirler veya istirahat membran potansiyelini olduğundan daha negatif kılarak (hiperpolarizasyon) aksiyon potansiyeli oluşmasını engelleyebilirler. Uyarıcı davranış gösteren bir bağlantının hedefindeki diğer nöronun aktif hale gelmesi kolaylaşırken sönümlendirici bağlantı ile tersi olacaktır. Nöronlara uyarıcı ve sönümleyici bağlantılar aynı sayıda değildir, uyarıcı bağlantı sayısı 30.000 iken sönümleyici bağlantı sayısının 1700'lerde kaldığı belirtilmiştir. Bu özellikleri ile lokal oluşan akımlar, santral sinir sistemindeki nöronlar arasında elektriksel iletimin vazgeçilmez bir ögesi olarak karşımıza çıkarlar (akso-somatik, akso-dendritik uyarıcı veya sönümlendirici sinapslar gibi) (Şekil 21-1).

Ritim kontrolü

Postsinaptik potansiyeller lokal olarak oluşurlar ve dağılırlar. Normal koşullar altında milyonlarca PSP korteksin her yerinden eşgüdümleme (senkronizasyon) olmadan ortaya çıkar ve oluşan PSP'lerin tümünün toplamı birleşik sinyali oluşturur. Yüksek kortikal fonksiyonlar genellikle nöronlar arasında eşgüdümleme olmaması ile ilişkilendirilmiştir ve bu aktivite bilinçli insan davranışlarının oluşumundan sorumludur. Anestezi veya başka mekanizmalar ile bilincin kaybolması kortikal eşgüdümleme ile birliktedir. Anatomik olarak bilinç seviyeleri ve eşgüdümleme beyin sapı ve talamus ile korteks arasındaki nöronal kapalı döngü ile sağlanmaktadır. Bu döngü EEG *pacemaker* olarak isimlendirilmektedir.

Hüresel yapı

Serebrumun 2-5 mm kalınlığındaki kortikal bölgesi yaklaşık 1600-4000 cm²'lik bir alan olup, bu alandaki bir nöron 10⁴ ile 10⁵ arasında sinaps oluşturabilir. Neokorteksin her bir santimetrekaresinde ise yaklaşık 10⁷ bağlantı yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca, 10¹⁰ kortikokortikal bağlantı (buradaki aksonlar 1-15 cm arasındadır) ile hemisferler arası 10⁸ (corpus callosumdan geçen) bağlantı oluşturduğu da bilinmektedir. Neokorteksteki bir minikolonda 100 piramidal hücre ve bir milyon sinaps bulunurken, bir makrokolonda 1000 minikolon veya 100 000 piramidal hücre olduğu düşünülürse yaklaşık 6 cm² gri maddenin (600 bin minikolon, 60 milyon nöron) eşgüdüm aktivasyonu saçlı deriden kayıtlanabilir hale gelmektedir.

Kortikal nöronlar; piramidal ve piramidal olmayan nöronlar olmak üzere iki ana sınıfa ayrılırlar. Piramidal nö-

TABLO 21-1 EEG'nin oluşumuna katkıda bulunan kortikal nöronlar

Nöron	Sitolojik özellikleri	Sinaps yaptığı	Nörotransmitter	Hedef nöronda uyarıcı veya sönümlendirici
Piramidal hücre İnternöron	Dikensi dendritler vardır Yıldıza benzer dikensi dendrit yoktur	Korteksin çıkış nöronları Piramidal hücre dendritleri	Glutamat Glutamat	Uyarıcı Uyarıcı
Sepet (Basket) hücreleri	Postsinaptik hücrelerin gövdelerini sarar	Piramidal hücre gövdeleri	GABA	Sönümlendirici

ronlar, ayırt ettirici şekilleri ve serebral korteksten periferik uzanan aksonları ile dikkate değer nöronlardır. Piramidal nöronların apikal dendritleri korteks yüzeyine dikey olarak korteks laminası içine yerleşmiştir ve tüm piramidal olmayan hücreler ile bağlantısı bulunmaktadır (Tablo 21-1).

EEG MONİTÖRİZASYONUNUN ALT YAPISI

Elektrot tipleri

EEG kayıtlaması sırasında üç tip elektrot kullanılmaktadır, 16 ve üzeri kanaldan kayıt alınmak istediğinde kepler (bone) tercih edilmektedir.

1. Disk elektrotlar: Özel olarak hazırlanmış gümüş veya altın disk elektrotları kullanılabilir. Saçlı deriye EEG pastası veya flaster ile tesbit edilmekte, disk elektrotlarının içi jel ile doldurularak saçlı deri direnci azaltılmaya çalışılmaktadır.
2. İğne elektrotlar: Çelik veya platinden yapılmış olup subdermal yerleştirilmektedirler. Avantajı hastaya hızlı bir şekilde yerleştirilmesi, dezavantajı ise dirençlerinin yüksek olması ve ortamda bulunan elektronik veya elektrikli cihazların oluşturduğu elektrostatik alanlardan etkilenmesidir.
3. EKG elektrotları: Tek kullanımlık gümüş/gümüş klorür jelli, 30 x 22 mm çaplıdır. Kullanımı sırasında saçların kesilerek elektrotların daha iyi yapışması sağlanır.
4. Saçlı deri üstünden daha fazla elektrottan kayıt almak istendiğinde elektrot bağlama süresini kısaltmak ve elektrotların kayması ihtimalinin önüne geçmek için tek ve başlık üzerine yerleştirilmiş 16, 32, 64, 128 ve 256 elektrotlu boneler kullanılabilir (Şekil 21-2).

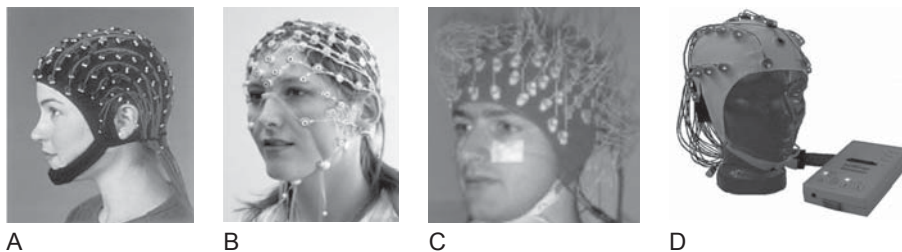
EEG elektrotlarının yerleştirilmesi:

EEG kayıtlarında elektrotlar standart koordinatlara yerleştirilir. Bu standardize edilmiş koordinat sistemlerinden en yaygın olarak kullanılan uluslararası 10/20 sistemidir (Şekil 21-2). Daha çok sayıda elektrot yerleşimi için ise genişletilmiş 10/20 sistemi veya eş uzaklık sistemleri kullanılır. 10/20 sistemine göre elektrot yerleşimlerinin isimlendirilmesinde; elektrot isimleri harfe eşlik eden bir rakamdan oluşur. Harfler elektrodun üzerinde bulunduğu beyin loblarını ifade eder. Buna göre: Fp: frontal kutup (pole); F: frontal; C: santral (central); T: temporal; P: pariyetal; O: oksipital

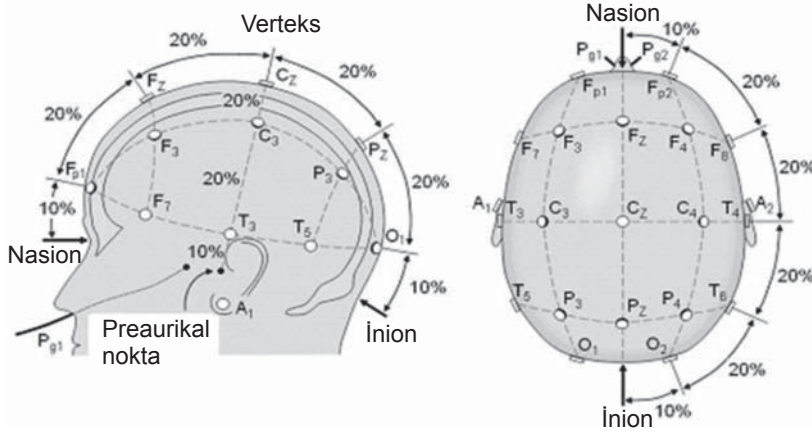
İki harfin kombinasyonu ise ara elektrot yerleşimlerini gösterir, örneğin: FC: frontal ve santral elektrot yerleşimlerinin arasında yer alır. PO: pariyetal ve oksipital elektrot yerleşimlerinin arasında yer alır. Kafanın sol tarafındaki elektrotlar tek sayılar ile sağ tarafındaki elektrotlar çift sayılar ile orta hat elektrotlar ise küçük "z" harfi ile gösterilir.

Elektrot isimleri: Sıklıkla kullanılan elektrot yerleşimlerinin isimleri: Oz, O₁, O₂, Pz, P₃, P₄, P₇ (T₅), P₈ (T₆), CP₃, CPz, CP₄, TP₇, TP₈, Cz, C₃, C₄, T₇ (T₃/C₇), T₈ (T₄/C₈), FC₃, FCz, FC₄, FT₇, FT₈, Fz, F₃, F₄, FP₁, FP₂ (Şekil 21-3).

10/20 sisteminde elektrot yerleşimi için öncelikle burun kökü (nasion) ile protuberensiya oksipitalis (inion) arasındaki uzaklık ölçülür. Bu uzaklığın orta noktası Cz (verteks) olarak belirlenir. Cz'den burun kökü-protuberensiya oksipitalis arası uzaklığın %20'si kadar öne gidilerek Fz (orta hat frontal) bulunur. Cz'den %20 arkaya gidilerek Pz belirlenir. Pz den bir %20 daha arkaya doğru gidilince Oz bulunur. Cz den geçen iki dış kulak yolu (targus) arasındaki uzaklık ölçülür. Cz elektrotundan bu uzaklığın %20'si kadar sola ve sağa gidilerek sırasıyla C₃ ve C₄ belirlenir. C₃



ŞEKİL 21-2. EEG bonelerinden örnekler: (A) Neuroscan ve (B) EGI pasif elektrotlu, (C) Biosemi ve (D) Brainvision aktif elektrotlu başlıklar (Neuroscan, 2008; EGI, 2008; Biosemi, 2008; Brainvision, 2008 den alınmıştır).



ŞEKİL 21-3. 10/20 sistemine göre elektrot yerleşimi.

ve C_4 'den %20 daha gidilerek T_3 ve T_4 bulunur. Fronto-polar elektrotların burun köküne uzaklığı, nasion-inion arası uzaklığın %10'u kadar olmalıdır. Frontopolar elektrotlardan Oz'e kadar giden hattaki elektrotlar Şekil 21-3'de gösterilen oranlara göre yerleştirilebilir.

Unipolar EEG kaydında referans elektrotları her iki kulak memesine yerleştirilen elektrotların birleştirilmesiyle elde edilebilir. Topraklama elektrotları için her iki kulak memesi kullanılabilir.

Horizontal ve vertikal göz hareketlerini tespiti için göz elektrotlarından biri burun kökünün üstünde, ikincisi ise sağ gözün lateralinde ve aşağısında zigomatik çıkıntının üzerinde olacak şekilde yerleştirilir.

Elektrotlar yerleştirdikten sonra elektrotların simetrisi, sola, sağa, öne ya da arkaya doğru kayma olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir.

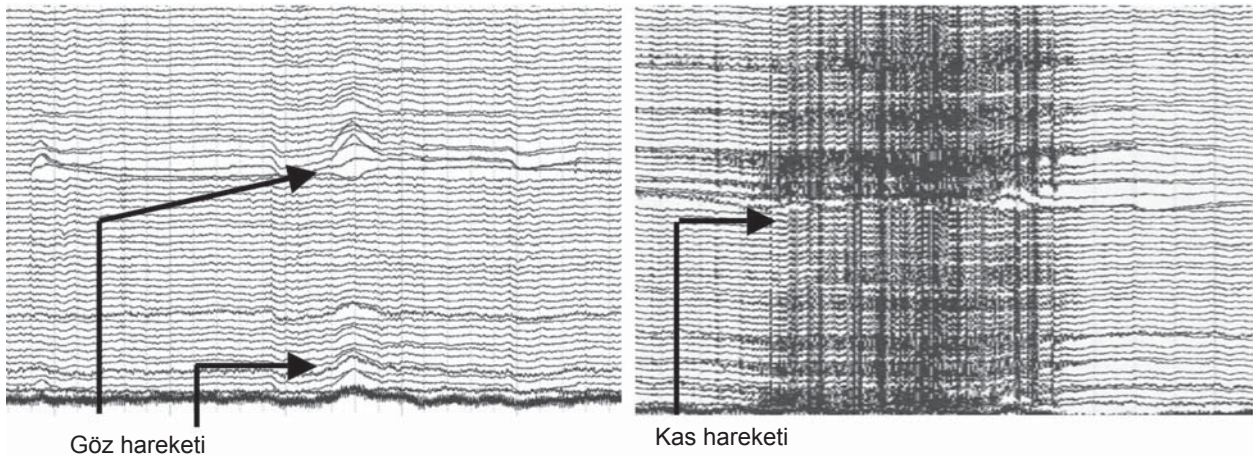
Deri direncini düşürmek için elektrotların yerleştirileceği saçlı deri üzerindeki alanlar, kulak memeleri ve EOG elektrotlarının yerleştirileceği alanlar alkollü pamukla temizlenir. Disk elektrotlar EEG pastası kullanılarak yerleştirilir. EEG pastasının çok az veya çok fazla olmaması gerekir. EEG başlıkları ile kayıt alınırken deri direncini azaltmak için elektrot bölgelerine jel sıkılır. EEG sinyalle-

rinin ölçüm doğruluğu elektrotların ve EEG başlığındaki elektrotların kontak empedanslarıyla yakından ilişkilidir. Kontak empedansının 5 K Ω 'dan küçük olması EEG sinyalinin düzgün alınabilmesi için yeterli olabilmektedir.

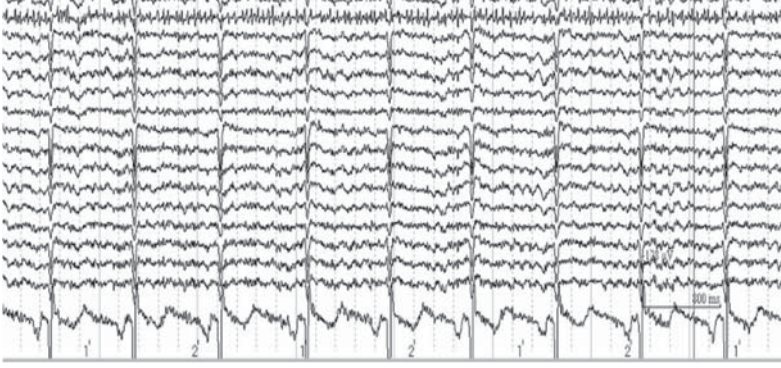
Tüm elektrotlar yerleştirildikten sonra öncelikle elektrotların EEG cihazına bağlı olup olmadığı kontrol edilmelidir. Empedansı yüksek olan elektrot yerleşim bölgeleri, alkollü pamukla tekrar silinmeli ve elektrotlar kontrol edilmelidir.

EEG bonesi kullanımının bazı dezavantajları; EEG bonesi kullanıldığında elektrot bölgeleri kapalı olduğu için sorunlu elektrotlara müdahale edilmesi güçtür. EEG bonesi bazı bireylerin kafasına tam olarak oturmayabilir ve bu bölgelerde elektrotların kafa derisi ile teması zorlaşır ve empedansları düşürmek güçleşir. Yine bu sistemde çok fazla jel kullanılması kepin altında jelin komşu elektrotlar arasında yayılmasına ve elektrotlar arası köprülemeye (*bridging*) neden olarak, komşu elektrotların aynı sinyali kaydetmelerine yol açabilir.

EEG kayıtları sırasında deneye özgü uyaranlar dışındaki uyaranlar, mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Bunun için kayıt odasında loş bir ışık ve duvarlara ses izolasyonu yapılmalı, odanın boyutları deneye sıkıntıya sokacak kadar



ŞEKİL 21-4. Örnek bir EEG trasesinde göz ve kas hareket artefaktları okla işaret edilmektedir.



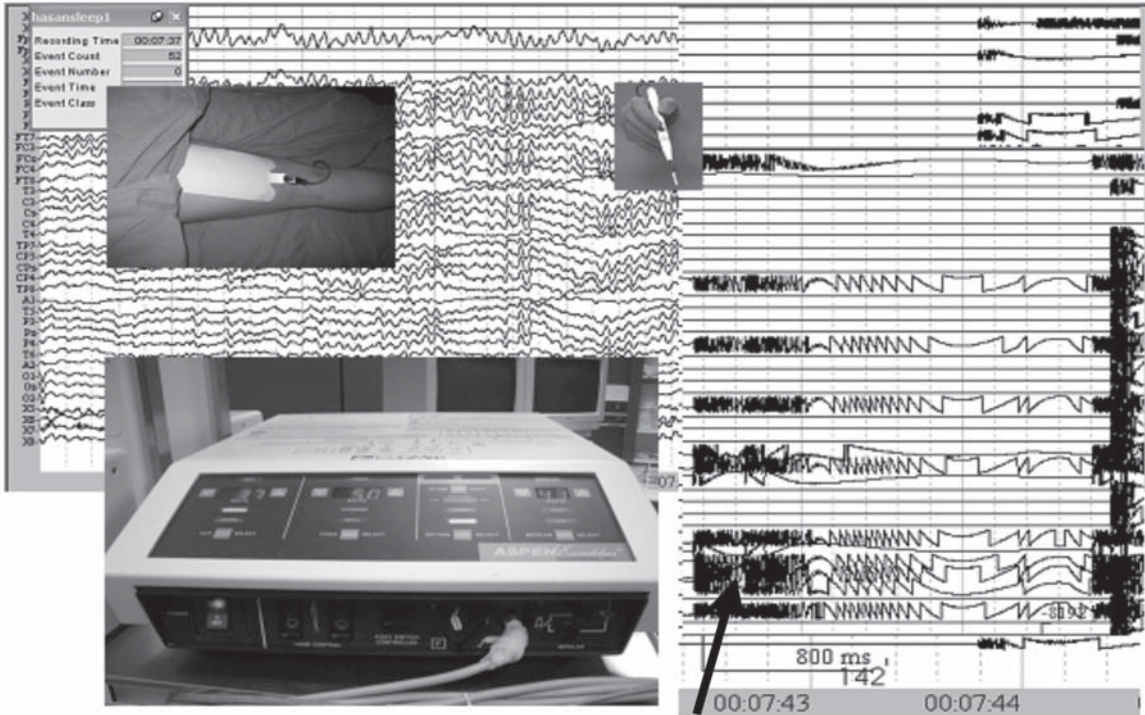
ŞEKİL 21-5. Örnek bir EEG kaydında EKG'ye bağlı artefaktlar özellikle en alt elektrotta izlenmektedir.

küçük olmamalı, çevrede çalışan elektrikli aletlerin yayabileceği elektromanyetik dalgalar duvarları geçebileceği için oda içinde Faraday kafesi kurulmuş olmalı, ameliyathane-de kayıt alınacak odada da Faraday kafesi kurulması önerilmektedir.

ÇEKİM SORUNLARI VE ARTEFAKTLAR

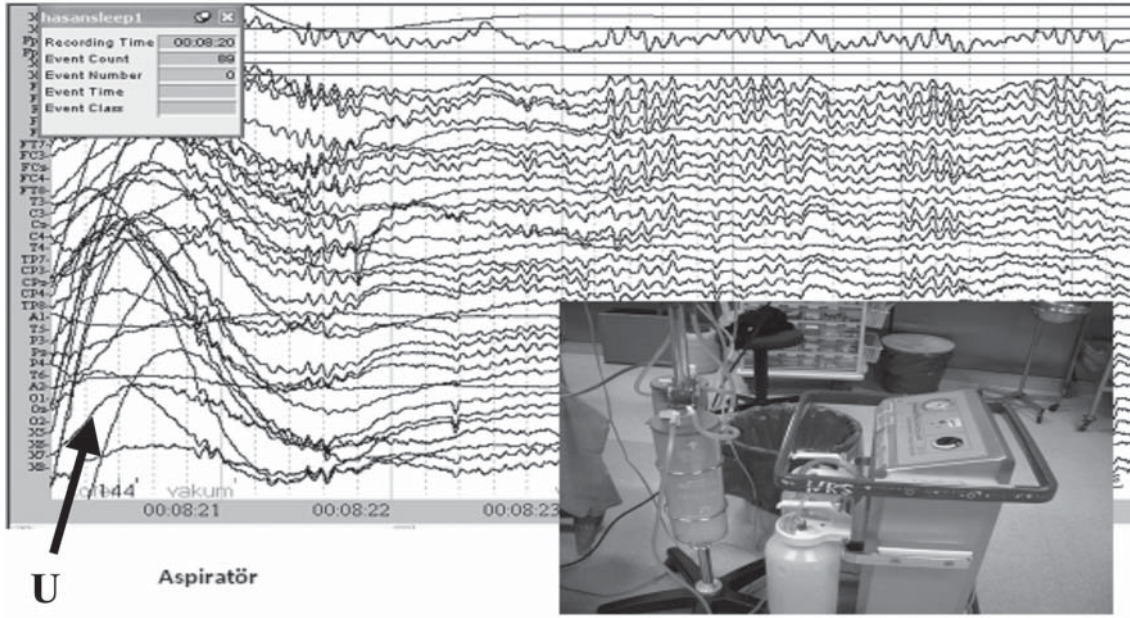
EEG'de görülen artefaktlar çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşabilir. Temel olarak; biyolojik artefaktlar (kas ve göz hareketleri, elektrokardiografi, terleme, pulsasyon), harekete bağlı artefaktlar, elektrotlara bağlı artefaktlar, şebekeye bağlı artefaktlar (radyo dalgaları, elektrostatik artefakt, şehir ceryanı gürültüsü), kayıt cihazında bozukluğa bağlı artefaktlar olarak gruplanabilir (Şekil 21-4 ve Şekil 21-5).

Ameliyathane ortamında yukarıda sayılan artefakt nedenlerinden bazılarının etkisinin olmamasının yanında -örn: kas ve göz hareketleri, terleme- çok daha fazla artefakt oluşturacak nedenlerin olabileceği (elektrokoter, ameliyat masası, aspiratör, devamlı dokunma, ortamda insan gürültüsü, elektromanyetik etki vb.) göz önünde bulundurulmalıdır. Yapılan bir çalışmada bazı gürültü kaynaklarının EEG üzerinde oluşturduğu artefaktlar incelenmiş ve o gürültüye ait özel formlar gösterilmiştir. Örneğin; elektrokoter işlemleri (yakma veya kesme), EEG kayıtlarında testere dişi görünümünü takip eden kare şeklinde bir şekil, ardından tekrar testere dişi formu ve bunu izleyen normal EEG dalgaları şeklinde görülmektedir (Şekil 21-6). Aspirasyon işlemi sırasında EEG kayıtlarında, EEG dalgalarında dalgalanma izlenmektedir (Şekil 21-7). Dokunma ise EEG

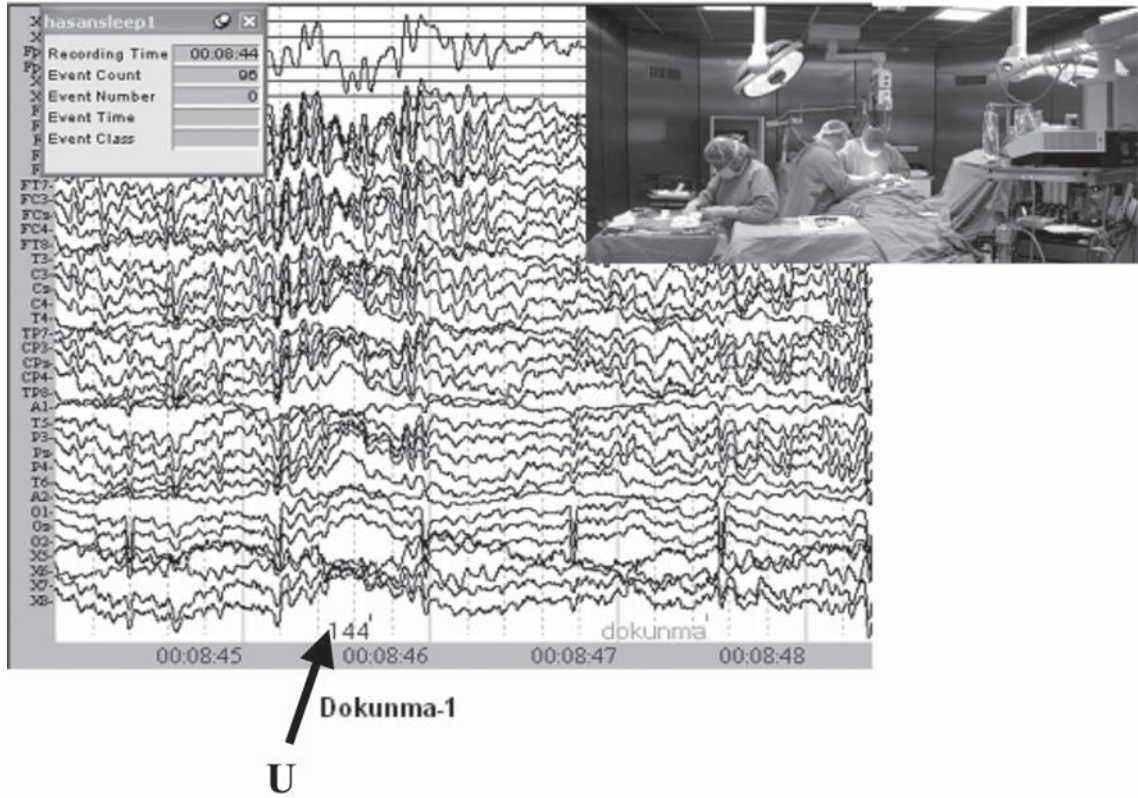


U

ŞEKİL 21-6. Elektrokoter işlemlerinin (U: uyarıcı anı) EEG kayıtlarında oluşturduğu testere dişi görünümünde gürültü etkisi (Özgören 2008'den uyarlanmıştır). Resmin sağ tarafında görülen EEG traselerinde gürültü etkisi voltaj skalası 20 μ V'dan 8000 μ V'a çıkarıldığından görülür hale gelmiştir.



ŞEKİL 21-7. Aspirasyon işleminin (U: uyarı anı) EEG kayıtlarında oluşturduğu dalgalanma. Resmin sol tarafında tüm elektrot kanallarında görülen yavaş salınımlı defleksiyon aspirasyon işleminin bitişiyle normale dönmektedir (Özgören 2008'den uyarlanmıştır).



ŞEKİL 21-8. Operasyon sırasında hastaya dokunmanın (U: uyarı anı) EEG kayıtlarında oluşturduğu gürültüye ait görünüm (Özgören 2008'den uyarlanmıştır).

dalgalarında her bir kanalın iç içe geçmesine ve dalgaların karmaşılaşmasına neden olmaktadır (Şekil 21-8).

Artefaktların Temizlenmesi

Ham EEG verisi üzerindeki artefaktlar temizlenmezse, EEG verisinin değerlendirilmesinde hatalara neden olabilirler. İşlenmiş veri üzerinde artefaktların ayırt edilmesi güç olup, EEG verileri toplandıktan sonra, herhangi bir işlem aşamasına geçmeden önce mutlaka artefaktlar temizlenmelidir. EEG'ye en çok yansıyan göz hareketine bağlı artefaktları kolay saptayabilmek için mutlaka elektrookülografi (EOG) kaydı da yapılmalıdır.

Günümüzde analiz programları otomatik artefakt ayıklama işlem zincirlerini içermektedir. Bunlar genellikle kritik bir genlik değerinin veya genlik standart sapmasının üzerine çıkan veya genliğin zaman içindeki değişimi (türevi) EEG'de beklenenden yüksek olan veya belirli bir süre boyunca genliği değişmeyen dilimlerin saptanmasına dayanan işlem zinciridir.

Ayrıca, tüm otomatik artefakt ayıklama işlem zincirlerine (algoritmalar), artefaktların tanınmasında yardımcı olan programlar olarak bakılmalı ve bu programların artefaktları temizlediği EEG dilimlerini uzman bir kişinin daha küçük genlikli veya tipik olmayan artefaktlar açısından gözden geçirmesinin gerekli olduğu bilinmelidir. Yeni kuşak artefakt ayıklama yöntemleri; ideal olarak bulaşlı bölgeyi tümüyle atmak yerine yeniden yapılandırma yaklaşımını kullanmaktadır.

EEG'NİN FREKANS BANDLARI

EEG sinyali; frekans (0.5-70 Hz), genlik (20-250 μ V) ve zaman (devamlı düz EEG, işlenmiş EEG verileri) olmak üzere üç basit parametre ile tanımlanabilir. Ayrıca bu parametrelere EEG dalgalarının simetrisi ilave edilebilir.

Frekans: Bir olayın (dalga, titreşim vb) birim zaman (tipik olarak bir saniye) içinde hangi sıklıkla, kaç defa tekrarlandığının ölçümüdür. EEG aktivitesinin büyük bir çoğunluğu 1-30 siklus/saniye yani 1-30 Hertz'dir [Hz: saniye başına düşen devir sayısı].

EEG klasik olarak filtrelendiği aralığa göre 0.5–3.5 Hz **Delta ritmi**, 4–7 Hz **Teta ritmi**, 8–13 Hz **Alfa ritmi**, 15-30 Hz **Beta ritmi** ve 28-48 Hz **Gama ritmi** olmak üzere beş frekans bandına ayrılır.

Delta ritmi (0.5–3.5 Hz) ve **Teta ritmi** (4–7 Hz) erişkin ve yeni doğanda, uyanıklık durumunda çok nadir gözlenen yavaş frekanslardır. Spontan EEG'de her iki ritim de daha çok derin uykuda ortaya çıkmaktadır. Anestezi sırasında teta ritminin, GABAerjik sistemin aktive olması ile retiküler nükleusun talamus pacemaker hücreleri inhibe etmesi sonucunda ortaya çıktığı, delta ritminin ise talamusun aşırı derecede deprese edildiği durumda görüldüğü düşünülmektedir. Ancak, literatürde bilişsel işlevlerin ölçüldüğü uyaranlarla (işitsel, görsel, dokunsal vb.) yapılan deneysel çalışmalarda pek çok bilişsel işlevle ilişkilendirilmişlerdir.

Alfa ritmi (8–13 Hz): Sağlıklı insanlarda, sessiz bir oda-

da, gözler kapalı ve dinlenme durumunda baskın olan ritimdir. En yüksek genlik parietal ve oksipital bölgede gözlenir. Deneysel çalışmalarda, uyaranların cinsine bağlı olarak primer duysal bölgelerde belirgin alfa yanıtları ölçülür. Bazı durumlarda alfa frekansının bloke olduğu görülmektedir. Örneğin; gözlerin açılması ile şiddetli duysal uyaran ile dikkatin artırılması durumunda, mental aktivite, mental veya aritmetik problem çözümünde alfa blokajı olabilir. Çocuklarda üç yaşına kadar alfa ritmi pek gözlemlenmez. İleri yaşlarda ise oksipital bölgeden frontal bölgeye doğru yoğunluğu yer değiştirir. Meditasyon ve anestezi, retiküler nükleusun talamus üzerindeki inhibisyon etkisini azaltarak talamik *pacemaker* hücrelerin ritmik etkisinin artmasına neden olur ve bunun sonucunda alfa aktivitesini artırdığı düşünülmektedir. Talamik *pacemaker* nöron hücreleri 8–12 Hz salınım oluşturlar ve talamokortikal yolaktaki uyarılabilen hücrelerin eşgüdümünü ve düzenini sağlarlar. Alfa aktivitesi anestezi derinliği arttıkça beyinin posterior bölgesinden anterior bölgesine kayar ve *anterior shift* veya *frontal dominance* olarak isimlendirilir.

Beta ritmi (15-30 Hz): Genellikle prefrontal bölgede görülen ve uyanık halde gözlenen beyin dalgasıdır. Beta dalgalarının, retiküler nükleusun beyin sapındaki retiküler aktivasyon sistemini inhibisyonu etkisiyle ve talamokortikal yolaktaki yüksek frekanslı dalgaların talamik *pacemaker* hücrelerinin eşgüdümünü yok ederek oluştuğu düşünülmektedir. Beta ritmi anestezi altında, sedasyonun ilk aşamalarında veya amnezi ve anksiyolizis oluşturan ilaçlar (benzodiyazepinler, barbitüratlar) kullanıldığında oluşmaktadır. Anestezinin başlangıcında beta aktivitesi frontal bölgede artmış iken anestezik ilaçların konsantrasyonları arttıkça beta aktivitesi beyinin posterior bölgesine kaymaktadır.

Gama ritmi (28-48 Hz) algılama ve duysal verilerin işlenmesinde rol oynadığı düşünülmekte ve anestezikler bu ritmi belirgin bir şekilde baskılamaktadırlar.

Amplitüd (genlik): Genlik EEG dalgaların yüksekliğini gösterir ve birimi mikrovolt (μ V) dur. Genel olarak üç sınıfa ayrılır. Yirmi μ V'un altı düşük amplitüd, 20–50 μ V arası orta amplitüd ve 50 μ V'un üzeri yüksek amplitüd olarak kabul edilir.

Simetri: EEG dalgaları her iki hemisferin korteksinden kaynaklanmakta, anestezi her iki hemisferide etkileyerek EEG dalgalarında değişiklik oluşmasını sağlar. Tek taraflı karotis darlığında, kan akımının azalmasına bağlı olarak EEG dalgalarında asimetri oluşabilir.

ZAMAN EKSENLİ ANALİZLER

EEG birçok dalgacığın (basit sinüs dalgaları gibi) birbirleri üzerine binmesi sonucunda oluşan bir dalgadır. EEG analizinde zaman içinde oluşan voltaj değişiklikleri incelenebilir. Bu yaklaşım zaman eksenli analiz olarak bilinmekte ve analizde basit istatistiksel yöntemler [örnek dalganın ortalaması ve varyansı veya ortalama güç (power) frekansı veya dalganın morfolojisini temel alan bazı ölçümler] kullanılabilir.

Klinikte, ilk intraoperatif EEG uygulamasının analizi için zaman eksenli yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemde EEG'nin elektriksel gücünün (voltaj), kullanılan anestezi ajanları ile zaman içindeki değişimi kaydedilmiştir. Analog teknoloji kullanımı ile güç (*power*) EEG voltajının karesinin ortalaması alınarak hesaplanmaya başlanmış ve hastaların anestezi derinliğinin kontrolü başarı ile yapılmıştır. Birçok araştırmacı dijital toplam gücü (tüm EEG örneklerinin voltajlarının karelerinin toplamı) çalışmalarında kullanmışlardır. Ancak bu yöntemin elektrot lokalizasyonuna duyarlı olması ve frekans dağılımındaki önemli değişikliklere duyarsız olması gibi birçok problemi olduğu bilinmektedir.

Zaman eksenli yaklaşım ile EEG'nin frekans analizi; ortalama frekans (her bir saniyede EEG voltajının sıfır voltaj aksisini kaç kez geçtiğinin sayılması) ile yapılmış ve sıfır geçiş frekansı "*zero crossing frequency*" olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bu yöntem geliştirilerek, sıfır geçiş kavramı "*zero crossing concept*" ve aperiodyk analiz ismi verilmiştir. Aperiodyk analizde basitçe EEG dalgaları filtrelenerek yüksek ve düşük iki frekans bandına (0.5-7.9 ve 8-29.9 Hz) ayrılır. Aperiodyk analiz yapılması ile frekans spektrumuna benzer bir veri elde edilir.

Burst supresyonu derin anestezi sırasında EEG'de oluşan kendine özgü yapısı olan zaman eksenli sinyal aktivitesidir. *Burst supresyonu* değişik zaman dilimleri içinde normal dalga formunun yüksek voltajlı dalga formuna, daha sonra düşük voltajlı dalga formuna değişmesi ve voltajın izoelektrik hatta düz çizmesi (EEG inaktif bir görünüm verir) olarak tanımlanabilir. Kafa travması ve serebral iskemide görülmesi prognoz konusunda bilgi vermektedir. Yüksek doz genel anesteziklerin, serebral metabolik hızı azaltarak *burst supresyonu* oluşumunu artırdığı ve bunun da serebral iskemide koruyucu özelliği olabileceği düşünülmektedir.

Burst supresyon oranı (BSO) zaman eksenli bir EEG parametresidir. Bu parametrede supresyon dönemi 0.50 s'den uzun ve voltaj ± 5 mV fazla olmaması olarak tanımlanmaktadır. *Burst supresyon* oranı 15 dilimde bir yani 60 s ortalaması alınarak hesaplanmaktadır.

FREKANS EKSENLİ ANALİZLER

Frekans eksenli analiz yöntemi sinyalin frekans fonksiyonunu incelemektedir. Frekans eksenli analiz yöntemi basit sinüs dalgaları çalışmalarından kaynaklanmaktadır. Sinüs dalgalarının genlik, frekans ve faz açısı olmak üzere üç parametresi vardır. Genlik her bir tepe-taban geriliminin yarısıdır, frekans bir saniyedeki dalga sayısıdır, faz açısı ise dalga işaretinin başlangıcının birim zamana göre konumunu tanımlamaktadır. Fourier analizi EEG sinyalinin frekans spektrumunu oluşturur ve EEG dalgasını oluşturan frekans, genlik ve fazları birleştirilerek histogramda tek bir dalga şeklinde gösterilir.

Güç (*power*) spektral analiz sonucunda elde edilen parametreler ile spektrumun özellikleri tanımlanmıştır. Bu özelliklerden ilki tepe (*peak*) güç frekansı; frekans spektrumunda en yüksek gücü içeren frekansıdır. İkincisi ortanca (*median*) güç frekansı frekans spektrumunda en yüksek gücü içeren frekansın yarısıdır. *Spectral edge* frekans; EEG'de görülen en yüksek frekansıdır.

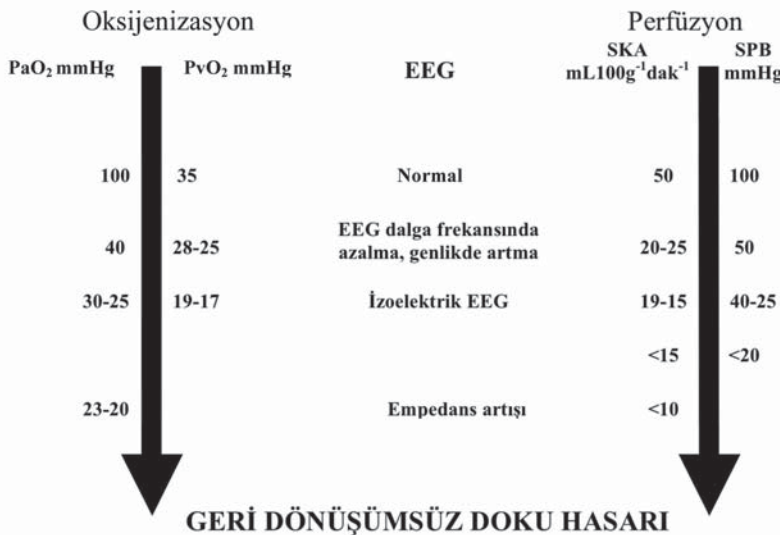
ANESTEZİ UYGULAMASININ EEG'YE ETKİLERİ

Anestezi uygulaması sırasında patofizyolojik faktörler ve kullanılan anestezi ajanları EEG dalgalarını etkilemektedir. Bu nedenle, EEG'de oluşan değişikliklerin hangisi tarafından oluştuğunun ayırt edilmesi oldukça zordur. Patofizyolojik faktörler içinde; hipoksemi, hipokarbi veya hiperkarbi, hipotansiyon, hipotermi ve metabolik bozukluklar sayılabilir.

Patofizyolojik Faktörler

Hipoksemi

Hipoksinin başlangıcında beyin, kompanseman mekaniz-



ŞEKİL 21-9. EEG patofizyolojik faktörlerin etkisi (PaO₂=arteriyel oksijen basıncı, PvO₂=venöz oksijen basıncı, SKA=serebral kan akımı, SPB=serebral perfüzyon basıncı) (Freye E 2005'den değiştirilmiştir)

ması ile kan akımını artırarak EEG'de değişiklik oluşmasını önler. Hipoksi arttıkça EEG'de genel olarak düşük frekanslı dalgalar baskın olur ve EEG'de yavaşlama belirginleşir (Şekil 21-9).

Hipotansiyon

Hipotansiyon ani ve hızla olursa EEG'de değişiklikler hipoksi ile benzerdir (Şekil 21-9). Eğer hipotansiyon yavaş yavaş oluşur ise EEG'deki değişikliklerin oluşum nedeninin ayırt edilmesi çok zordur.

Hiperkarbi ve Hipokarbi

Hiperkarbi EEG'de yavaşlamaya neden olur. Ayrıca anestezi derinliğini artırdığı için içcik tipi epizodlarının oluşumunu önler. Hipokarbi özellikle enfluran ve sevofluran kullanıldığında epilepsiye benzer ataklar oluşturur.

Hipotermi

Hipotermi arttıkça EEG dalgaları yavaşlamaya başlar ve 15 ile 18 °C arasında EEG düzleşir.

Metabolik bozukluklar

Hipoglisemi

Hipoglisemi derinleştikçe ve süresi uzadıkça EEG frekansında yaygın yavaşlama görülür. Kan şekeri değerleri ile EEG dalgalarının değişimi arasında birebir ilişki bulunma-

maktadır. Ancak kan şekeri değeri 50-80 mg/dL arasında ise alfa ritmi yavaşlar ve teta ritmi ortaya çıkmaya başlar. Kan şekeri değeri 40 mg/dL altına indiğinde teta, delta ve aralıklı ritmik delta dalgaları görülür. İnsülin komasına bağlı gelişen hipoglisemide yaygın epileptik salınım ve fokal nöbet atakları saptanır.

Hiperglisemi

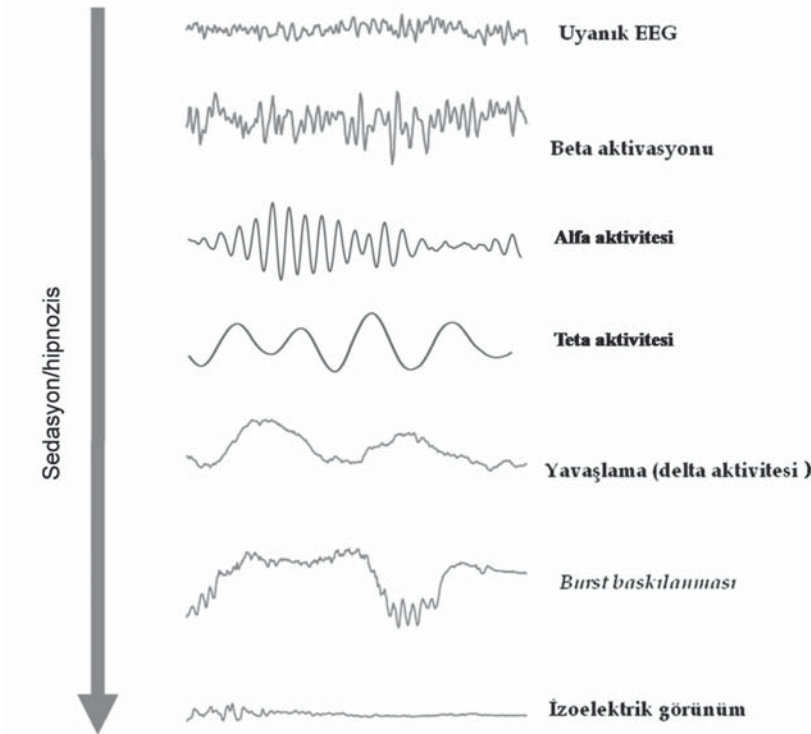
Hiperglisemi orta derecede ise, EEG dalgalarında değişiklik oluşmayabilir. Hiperglisemi arttıkça, yaygın delta aktivitesi ve tek tük nöbet aktivitesi saptanır.

Hiponatremi

Su zehirlenmesine bağlı sodyum seviyesinin 116 mg/dL'ye düştüğünde klinik olarak papil ödem oluşum hızı ile ilişkili ve başlangıçta beyin arka bölümlerinde EEG aktivitesinde yavaşlama daha sonra yaygın delta aktivitesi saptanır. Alfa dalgalarının yok olmasıyla yüksek voltajlı delta aktivitesi görülür.

Hipokalsemi

Kan kalsiyum düzeyi ile EEG değişiklikleri arasında birebir bir ilişki bulunmamaktadır. Erken dönemde oluşan değişiklik alfa aktivitesinin yerine teta ve delta aktivitesinin geçmesidir. Hipokalsemi derinleştikçe yaygın diken dalgalar ve keskin dalgalar ve keskin komponentli delta dalgalarının baskılanması görülmektedir. Erişkinlerde yaygın tekrarlayan boşalım saptanır.



ŞEKİL 21-10. Anestezi derinliği arttıkça EEG'de gelişen değişiklikler (Tonner PH 2006'dan uyarlanmıştır).

Hiperkalsemi

Kalsiyum kan seviyesi 13 mg/dL üzerinde olduğunda teta aktivitesinde artış, aktivitenin hızlanması, dalga-diken ve keskin dalgalar görülür.

ANESTEZİK İLAÇLAR VE EEG

Anestezik ilaçlar elektroensefalografik dalgaların frekans ve amplitüdlerini etkileyebilirler. Buna rağmen her bir ilaç sınıfı ve her bir ilacın doza bağlı elektroensefalografik etkileri vardır (Şekil 21-10). İntravenöz ve inhalasyon anestezikleri, anestezi oluşturan dozun altındaki dozlarda genellikle frontal beta aktivitesini artırdığı gibi uyanıkken ve gözleri kapalı gevşemiş hastalarda normalde oksipital bölgede görülen alfa aktivitesinin kaybolmasını sağlarlar. Genel anestezi uygulanması beyin dalgalarının genliğinin artmasına ve frekansın azalmasına neden olur. Frontal bölgede küçük beta aktivitesinin uyanık hastalarda arttığı, alfa dalgasının yavaşladığı ve büyüklüğünün arttığı görülür. Oksipital alfa aktivitesinin kaybolması ile frontal bölgedeki değişikliklerin kombinasyonu bize alfa aktivitesinin beyinin posterior bölgesinden anterior bölgesine kaydığını gösterir. İnhalasyon veya intravenöz anestezik ajanların doz artımlarının EEG aktivitesinin yavaşlamasına neden olduğu ve bazı ajanların EEG aktivitesinde total supresyon oluşturduğu gösterilmiştir (Tablo 21-2). Diğer ajanlar (örn., opioidler, benzodiyazepinler) asla *burst supresyonu* veya doz artırılmasına bağlı izoelektrik EEG oluşumu sağlamazlar. Çünkü bu ajanların doz artımı kardiyovasküler toksisiteye neden olabilir.

Genel EEG görüntüsü anestezi derinliği arttıkça değişmektedir. Anestezi altında oluşan değişikliklerin hepsi tüm beyinde yaygın olarak görülmektedir. Başlangıçta anestezik ilaçlar beyinin elektriksel çıkışını (*output*) artırır. Anesteziklerin beyin konsantrasyonu arttıkça ilk olarak erken *burst supresyonu* görülür ve anestezik ilaç konsantrasyonu artmaya devam ederse EEG'de total sessizlik (geç *burst supresyonu*) ile karşılaşılacaktır.

Ancak volatil anesteziklerden bazıları (özellikle eter kaynaklı olanlar) farklı tiplerde baskılama oluştururken, konsantrasyonu arttıkça yaygın nöbet aktivitesi yapmaktadırlar. Dengeli anestezi tekniği (farklı anestezik ilaç kullanımı) ile oluşturulan anestezi derinliği EEG verilerinin yorumlanmasında zorluk oluşturmaktadır. Bunun temel nedeni ilaç kombinasyonlarının beyinin farklı bölgelerini etkilemesidir.

İNTRAVENÖZ ANESTEZİKLER

Tüm intravenöz anestezikler benzer elektroensefalografik dalga oluşumuna neden olurlar ve doza bağlı olarak dalgalarda depresyon oluşturmurlar. Hastanın bilinç kaybı oluştuğunda karakteristik frontal içcikler görülür. Doz arttıkça şekli birbirine benzemeyen 1-3 Hz aktivite gösteren delta dalgası görülür. Dozun artırılması EEG sinyalinin baskı-

lanmasına ve süresinin uzamasına neden olur (örn., *burst supresyonu*). Daha yüksek dozlarda elektroensefalografik sessizlik oluşur. İntravenöz anesteziklerin tümü epileptiform aktivite oluşturur. Hipnotik dozun altındaki (subhipnotik) dozlarda metoheksital ve etomidatın daha çok epileptiform aktivite oluşturduğu bilinmektedir.

Barbitüratlar

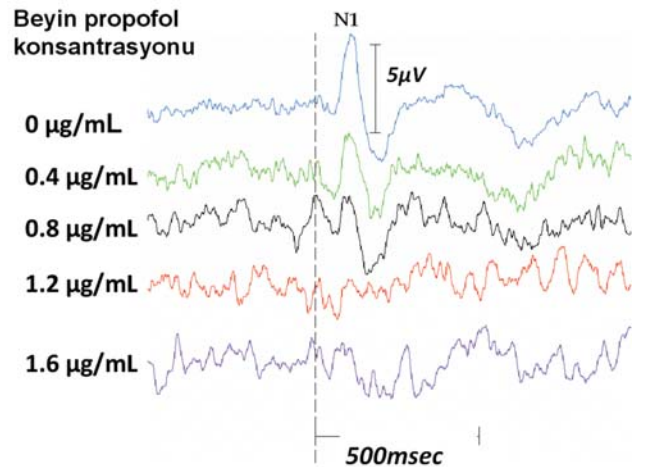
Kısa etki süreli barbitüratlar başlangıçta hızlı 15-30 Hz beta dalgalarının oluşumuna neden olur. Daha sonra 5-12 Hz alfa dalgaları görülür ve bu dalgalar üzerinde içcik şeklinde *burst supresyonu* saptanır. Anestezi derinliği arttıkça yüksek amplitüdü 1-3 Hz delta dalgaları görülmektedir. Eğer barbitüratlar hızla verilir ise erken dönemde delta dalgaları saptanır. Doz artırıldıkça *burst supresyonu* ve elektriksel sessizlik görülür. Metoheksital düşük doz kullanıldığında epileptiform aktivitesinde artış oluşturur.

Etomidat

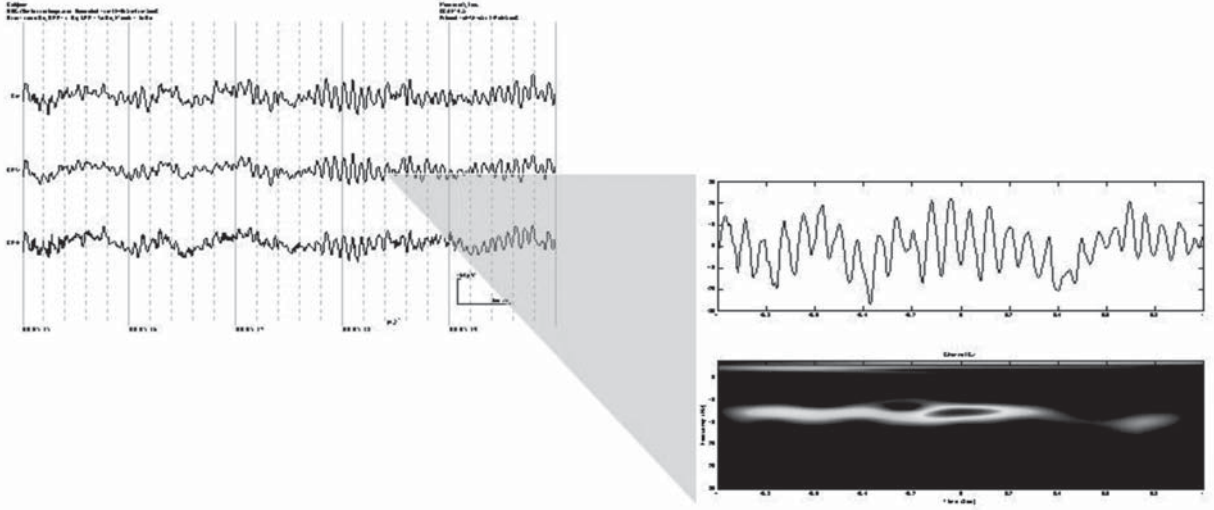
İndüksiyon dozu (0.3 mg/kg) kullanıldığında; ilk olarak alfa dalgalarının genlikleri artarken bunu izleyen karmaşık teta aktivitesi saptanır. İkinci olarak karmaşık teta ile delta aktivitesi görülürken bunu izleyen dönemde delta dalgaları EEG'ye hâkim olur. Dördüncü dönemde *burst supresyonu* görülür. Bazı hastalarda myoklonik ve tonik hareketler saptanır. Ancak bunlara EEG'de nöbet aktivitesi eşlik etmemektedir. Etomidat düşük doz (hipnotik dozun altında) kullanıldığında epileptiform aktivitede artış görülmektedir.

Propofol

Klasik olarak indüksiyonda (2 mg/kg) kullanıldığında beta aktivitesi artmaktadır. Propofol ile birlikte N₂O kullanılması alfa aktivitesinde artışa yol açar. Propofol santral etkisini hızla gösteren bir farmakolojik ajandır. Burada infüzyon



ŞEKİL 21-11. Beyin propofol konsantrasyonunun artması ile birlikte N1 dalgasının kaybolması görülmektedir.



ŞEKİL 21-12. Anestezi altında bir bireyin ölçümü. Propofol infüzyonunu takiben yaygın olarak ortaya çıkan (yüksek alfa, düşük beta) ~14 Hz EEG osilasyonu görülmektedir. Bu örnek ölçümde, sağ altta zaman-frekans grafiğinde 14 Hz yoğunlaşması görülmektedir.

düzeyi beyin konsantrasyonuna bağlı ölçüldüğünde, infüzyon kademeli artırılırken, beyin propofol konsantrasyonu 1.2 µg/mL düzeyine vardığında genellikle hastaların bilinç kaybına ulaştıkları görülür. Özgören ve ark, bu düzeylere varıldığında, elektrofizyolojik uyarılara (örneğin işitsel uyarılar) verilen yanıtlarda özellikle erken dalga formlarında kaybolma (N1 gibi) göstermişlerdir (Şekil 21-11).

Gökmen ve ark. Şekil 21-12’de propofol etkisi ile ortaya çıkan ve EEG temel ritminde yer alan (yüksek alfa, düşük beta) ~14 Hz frekansındaki EEG osilasyonlarını göstermişler, buradaki ilaç düzeyi ve EEG değişiklikleri dereceli olarak fakat hızlı ortaya çıkan etkilerdir. Bu bölümde verilen anestezi altında alınan kayıt örnekleri (örn., Şekil 21-11, 21-12, 21-14) propofol kullanımında EEG’de görülen değişiklikleri yansıtmaktadır.

Benzodiyazepin

Sedasyon dozunda kullanıldığında alfa aktivitesinde artma oluşturur. Yüksek dozda kullanıldığında beta aktivitesinde artış görülmektedir. Benzodiyazepin ile birlikte hipnotik ilaç kullanılırsa delta aktivitesinde artış görülür. Benzodiyazepinlerin *burst supresyonu* ve elektriksel sessizlik oluşturmadıkları klasik görüştür.

Ketamin

Sedasyon amacıyla kullanıldığında teta aktivitesinde artış saptanır. 1-2mg/kg kullanıldığında 5-6 Hz frekansında yüksek genlikli dalga ile 30-40 Hz frekansında düşük genlikli dalgalar görülmektedir. Yüksek dozda (2-4 mg/kg) kullanıldığında EEG’de yaygın nöbet aktivitesi saptanır.

Dexmedetomidin

Sedasyon için kullanıldığında EEG’de normal uyku EEG’sindeki gibi yavaş dalga aktivitesinde ve uyku içcik-

lerinde artma görülmektedir. Dexmedetomidin dozunun artırılması *burst supresyonu* veya elektriksel sessizlik oluşturmamaktadır. Dexmedetomidinin sedasyon seviyesi, işlenmiş EEG verisinin kullanılması (BİS veya Entropi) ile izlenebilmektedir.

Opioidler

Opioidler premedikasyon dozunda kullanıldığında EEG’ye etkisi minimaldir. Yüksek doz kullanılması frekansın azalmasına, genliğin artmasına neden olur. Yüksek doz opioid kullanımı delta aktivitesinde artış oluşturur. Opioidler *burst supresyonu* ve elektriksel sessizlik oluşturmazlar. Epileptiform aktivitesi klinikte yüksek doz opioid (fentanil ve alfentanilin) bolus dozlarının kullanılması ile (özellikle frontotemporal bölgede) ortaya çıkmaktadır Opioidlerin spesifik antagonisti naloksan EEG’de beta aktivitesinde artış oluşturur.

Tramadol

Zayıf narkotik analjezik olmasına rağmen EEG’de diğer narkotik analjeziklerden farklı bulgu vermektedir. Özellikle yaşlılarda 50-100 mg dozunda kullanıldığında, doza bağlı EEG’de delta aktivitesinde azalma, beta ve alfa aktivitesinde artma saptanır.

İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

Nitroz oksid (N₂O)

Hava içinde nitroz oksit konsantrasyonu %30’un üzerine çıktığında EEG’de çok az değişiklik olmasına rağmen psikolojik değişiklikler daha fazla görülür. Konsantrasyonu %50’nin üzerine çıktığında alfa aktivitesinin kaybolduğu, kısa bir dönem hızlı beta aktivitesi görülür. Bunu izleyen teta aktivitesi

TABLO 21-2 Anestezik ilaçların EEG dalgalarının frekansı ve genliği üzerine etkisi

İlaç	Frekans	Genlik	Burst Supresyonu
İzofluran			Evet, >1.5 MAK
0.4-0.6 MAK	α kaybı, $\uparrow$ frontal β	$\uparrow$	
1 MAK	Frontal 4-13 Hz aktivitesi	$\uparrow$	
2-3 MAK	Yaygın θ ve $\delta \rightarrow$ burst supresyonu $\rightarrow$ sessizlik	$\uparrow \rightarrow 0$	
Desfluran	=İzofluran MAK dozunda benzer	=İzofluran MAK dozunda benzer	Evet, >1.5 MAK
Sevofluran	=İzofluran MAK dozunda benzer	=İzofluran MAK dozunda benzer	Evet, >1.5 MAK
N ₂ O (tek kullanımı)			Hayır
%50	α kaybı, $\uparrow$ frontal β	$\uparrow$	
%80	frontal β kaybı, θ aktivitesi $\uparrow$	$\uparrow$	
Enfluran			Evet >1.5 MAK
0.4-0.6 MAK	α kaybı, $\uparrow$ frontal β	$\uparrow$	
1 MAK	Frontal 7-12 Hz aktivitesi $\uparrow$	$\uparrow$	
2-3 MAK	iğcikler/iğcik ve yavaş dalgalar $\rightarrow$ burst süpresyonu; hipokapni $\rightarrow$ nöbet	$\uparrow \uparrow \rightarrow 0$	
Halotan			
0.4-0.6 MAK	Frontal 12-18 Hz aktivitesi $\uparrow$	$\uparrow$	
1 MAK	Frontal 11-16 Hz aktivitesi $\uparrow$	$\uparrow$	
2 MAK	Yaygın θ , dozun artışı ile yavaşlama	$\uparrow$	
4 MAK	Tüm aktivite 0.5 Hz	$\uparrow$	
Barbitüratlar			Evet yüksek doz ile
Düşük doz	Hızlı frontal β aktivitesi	Hafifçe $\uparrow$	
Orta doz	Frontal α -frekans iğcikleri	$\uparrow$	
Yüksek doz	Yaygın $\delta \rightarrow$ burst supresyonu $\rightarrow$ sessizlik	$\uparrow \uparrow \rightarrow 0$	
Etomidat			Evet yüksek doz ile
Düşük doz	Hızlı frontal β aktivitesi	$\uparrow$	
Orta doz	Frontal α -frekans iğcikleri	$\uparrow$	
Yüksek doz	Yaygın $\delta \rightarrow$ burst supresyonu $\rightarrow$ sessizlik	$\uparrow \uparrow \rightarrow 0$	
Propofol			Evet yüksek doz ile
Düşük doz	α frekansının kaybı, frontal β $\uparrow$	$\uparrow$	
Orta doz	Frontal δ	$\uparrow$	
Yüksek doz	Yaygın $\delta \rightarrow$ burst supresyonu $\rightarrow$ sessizlik	$\uparrow \uparrow \rightarrow 0$	
Ketamin			Hayır
0.5 mg/kg	α frekansının kaybı	$\leftrightarrow$	
Orta doz	Frontal ritmik δ	$\uparrow$	
2-3 mg kg⁻¹ + 2 mg kg⁻¹ s⁻¹	Polimorfik δ	%30 $\uparrow$	
Benzodiyazepinler			Hayır
Düşük doz	α kaybı, frontal β $\uparrow$	$\uparrow$	
Yüksek doz	Frontalde δ ve θ	$\uparrow$	
Dexmedetomidin	Yavaş dalgalar, Uyku iğcikleri $\uparrow \uparrow$	$\uparrow \uparrow$	Hayır
Opiyatlar			Hayır
Düşük doz	β frekansı kaybı, α yavaşlar	$\leftrightarrow \uparrow$	
Orta doz	Yaygın θ , bazen δ	$\uparrow$	
Yüksek doz	δ , sıklıkla senkronize	$\uparrow \uparrow$	
Tramadol Doz $\uparrow$	δ $\downarrow$, α ve β $\uparrow$	$\leftrightarrow$	Hayır

(δ=Delta, θ=teta, α=alfa, β=Beta, $\uparrow$ = artması, $\leftrightarrow$ = etki yok, $\downarrow$ = azalması)

saptanır. Nitroz oksit konsantrasyonu %80 üzerinde uygulanırsa yalnızca teta aktivitesi görülmeye başlanır.

Halotan

Anestezi oluşturan dozun altında kullanılan halotan ile bilinç kaybı oluştuğunda EEG'de hızlı 12-18 Hz frekansında aktivite artışı görülür. Minimal alveol konsantrasyonunda (MAK) halotan (≈ 0.84) baskın aktivite 11-16 Hz arasındadır. Anestezi derinliğinin artması, yaklaşık olarak her 0.5 MAK halotan konsantrasyonu artışı EEG ritmini 1-1.5 Hz azaltır. İki MAK üzerinde halotan kullanıldığında EEG'de delta aktivitesi görülür. Dört MAK üzerinde halotan kullanıldığında ise EEG'deki tüm aktivite 0.5 Hz olarak saptanır. Halotanın bilinç kaybı oluşturduğu dozda EEG'de 12-15 Hz ($\approx$ alfa) arasında bir aktivite görüldüğü cerrahi uyanıya yanıt alınmadığı dozlarda ise 6-8 Hz ($\approx$ teta) aktivite görüldüğü bilinmektedir.

Enfluran

Diğer inhalasyon anestezikleri gibi konsantrasyonu artırıldıkça frekansta azalma genlikte artma saptanır. Bir MAK konsantrasyonda (≈ 1.7) EEG'de baskın olan 4-8 Hz aktivitesi yavaşlar ve yüksek genlikli dalga görülür. Enfluran konsantrasyonu 1.5 MAK üzerine çıktığında erken dönem *burst supresyonu* saptanmaktadır. İki-üç MAK konsantrasyonda özellikle maske ile indüksiyonda epilepsiye benzer tek veya toplu *burst supresyonlarına* rastlanmaktadır.

İzofluran

İzofluran 2-3 MAK konsantrasyonda ($\approx 2.4\%-3.6\%$) *burst supresyonu* oluşturmaz. EEG'de baskın dalga delta aktivitesidir ve konsantrasyon artırılırsa bunu izleyen birkaç saniye sonra beyinin elektrik aktivitesinde sessizlik saptanır.

Desfluran ve Sevofluran

Her iki inhalasyon ajanı da EEG'de izoflurana benzer aktivite gösterirler. Konsantrasyon artırıldıkça yavaş delta dalgaları ve buna eşlik eden hızlı beta dalgaları görülür.

ANESTEZİ VE CERRAHİ SIRASINDA EEG MONİTÖRİZASYONU

Epilepsi cerrahisi öncesi nöbet odağı yerinin tam olarak belirlenebilmesi için EEG ile beyinin detaylı bir haritası çıkarılır. Eğer gerekli ise preoperatif dönemde elektrokortigrafi, subdural veya derin elektrotlar yerleştirilerek nöbet odağı anatomik olarak saptanmaktadır. Operasyonda ise anestezi derinliği azaltılarak nöbet aktivitesi ortaya çıkarılmaya çalışılır. Eğer nöbet oluşmaz ise hiperventilasyon ile nöbet aktive edilebilir.

Beyin iskemisinin saptanmasında EEG, beyine oksijen sunumu ile beyindeki oksijen tüketimi arasındaki denge- nin izlemi için kullanılmaktadır. Serebral kan akımı (SKA) beyaz ve gri cevher için ortalama 50 mL/100 g/dakikadır.

Anestezi altında SKA 16-20 mL/100 g/dak'ya azalır ise EEG'de birbirine benzemeyen şekillerde yavaş dalga (teta veya delta) saptanır. Beyin hücrelerinin geri dönüşümsüz kayıpları 6 mL/100 g/dak'dan az olduğunda görülmektedir. Karotid arter cerrahisi sırasında EEG'de beyin hemisferleri arasında farklılık saptanması iskeminin erken belirtisi olarak düşünülmelidir. EEG'de iskeminin karakteristik belirtisi ise birbirlerine benzemeyen şekillerdeki yavaş dalgalarda (delta ve teta) artış görülmесidir.

Kardiyopulmoner *bypass cerrahisi* sonrası gelişen nörolojik komplikasyonların azaltılması amacı ile EEG monitörizasyonu önerilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda kardiyopulmoner bypass operasyonu sırasında EEG'de oluşan değişikliklerin birçok faktöre (hipotermi, arteriyel karbondioksit basıncındaki değişiklikler, hipotansiyon vb.) bağlı olduğu bildirilmekte, EEG'de oluşan bu değişikliklerin beyin iskemisinde EEG'de oluşan değişikliklerle benzer olduğu için bu değişikliklerin nedenini belirlemek oldukça zordur. Bu nedenler, kardiyopulmoner bypass cerrahisi sırasında EEG monitörizasyonun kullanımını sınırlamaktadır.

YOĞUN BAKIMDA EEG MONİTÖRİZASYONU

Yoğun bakımda EEG monitörizasyonu kullanımı; girişimsel olmaması, beyinde oluşan patolojilerin saptanmasında

TABLO 21-3 Yoğun Bakımda EEG Monitörizasyonu Endikasyonları

- Non-konvulzif epileptik nöbetlerin ve değişken mental durumu olan hastaların nöbet özelliklerinin belirlenmesi
 - Epilepsi öyküsü olması
 - Bilinçde dalgalanmalar
 - Akut beyin hasarı
 - Subaraknoid kanama
 - Intraserebral kanama
 - İskemik inme
 - Travmatik beyin hasarı
 - Postoperatif hastalar (transplantasyon ve beyin cerrahisi operasyonları)
 - İskemik-hipoksik hasar
 - Toksik-metabolik ensefalopati
 - Yeni konvulzif epileptik nöbet geçirilmesi
 - Stereotip (Tekrarlayan kalıplaşmış) hareketler (paroksizmal hareketler, nistagmus, tik, titreme)
- Devam eden tedavilerin izlenmesi
 - Artmış intrakraniyal basınca veya inatçı epileptik nöbetlere bağlı oluşan koma
 - Sedasyon seviyesinin izlenmesi
- İskeminin belirlenmesi
 - Subaraknoid kanamaya bağlı gelişen vasospazm
 - İnme riski yüksek hastalarda serebral iskemik
- Prognoz
 - Kardiyak arestin izlenmesinde
 - Akut beyin hasarının izlenmesinde

erken bulgu vermesi ve tedavinin hızla yapılmasını sağlaması, yapılan tedavinin monitörizasyonuna olanak vermesi ve izlenmesinin kolaylıkla yapılabilmesi nedeniyle gün geçtikçe artmaktadır.

Yoğun bakımda EEG monitörizasyonu; sedatif ilaçların EEG'deki etkisinin izlenmesinde, epileptik nöbetlerin saptanmasında, iskemik, septik ve metabolik ensefalopatilerin izlenmesinde, beyinde yer kaplayan oluşumların (tümör, hematom) belirlenmesi için yapılmaktadır (Tablo 21-3).

Sedatif ilaçların EEG'ye etkileri intravenöz anestezipler bölümünde detaylı olarak anlatılmıştır.

Konvulziv veya non-konvulziv epileptik nöbet sırasında EEG'de patolojik dalgaların görülmesi ile kolaylıkla tanı konulmaktadır. Non-konvulziv epileptik nöbetlerin saptanması ancak sürekli EEG monitörizasyonu ile olmaktadır. Non-konvulziv epileptik nöbetlerin tedavisinin erken dönemde yapılamaması beyin metabolizmasında bozulmayı, hastanın prognozunun kötüleşmesini ve mortaliteyi artırmaktadır.

Kardiyak arrest sonrası EEG bulguları hastaların tedaviye yanıtları ve prognozları hakkında kesin bilgi verilememekte, Resüsitasyondan 24 saat sonra EEG'de yaygın supresyon var ise vejetatif durum veya ölüm görülme olasılığı çok yüksektir. Ayrıca kardiyak arrest sonrası EEG'de yaygın *burst supresyonu*, epileptik nöbet ve periyodik desen (EEG'de belirgin dalga şekillerinin düzenli aralıklarla tekrarlanması) görülmesi prognozun kötü olduğuna işaret etmektedir.

Metabolik ensefalopatilerde EEG'de yavaş dalgalarda ve trifazik dalga görülme sıklığında artma saptanmıştır. Ensefalitlerde ise delta dalgaları, multifokal epileptiform aktivite artışı ve lateralize epileptik nöbet görülmektedir.

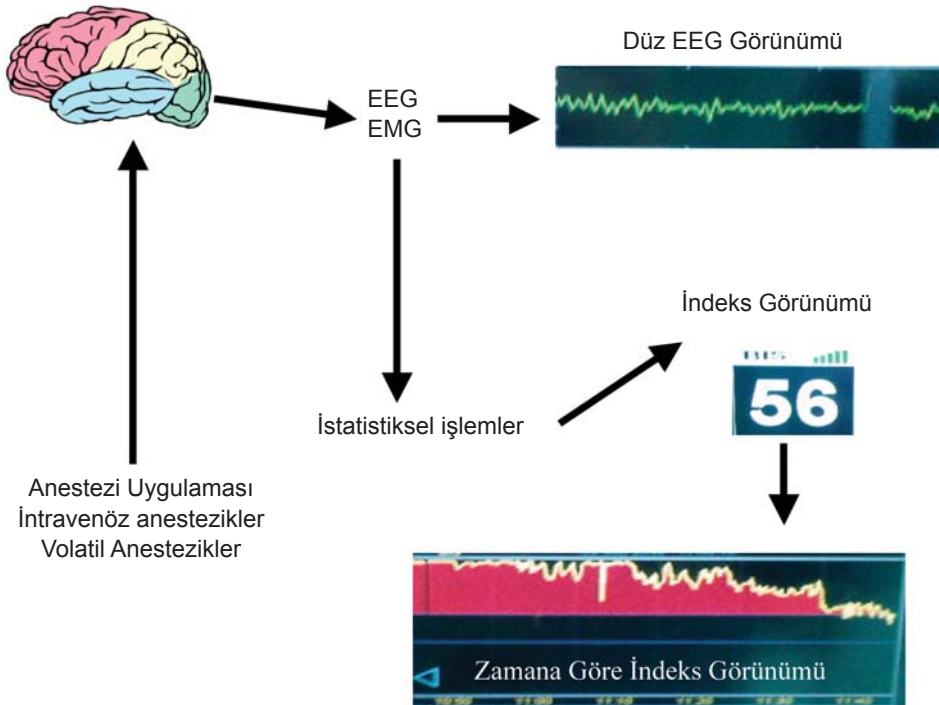
Glasgow sonuç ölçeği (*Glasgow outcome scale*) ve özürlülük değerlendirim ölçeği (*Disability Rating Scale*) kafa travmalı hastalarda prognozu belirlemek için sıklıkla kullanılmaktadır. Şiddetli kafa travmasında prognozu belirlemede kullanılan bir diğer ölçek EEG'de sessizlik oranıdır. EEG'de sessizlik oranının %20-25'in üzerinde saptanması kafa travmalı hastanın prognozunun kötü olacağını göstermektedir.

EEG TEMELLİ MONİTÖRLER

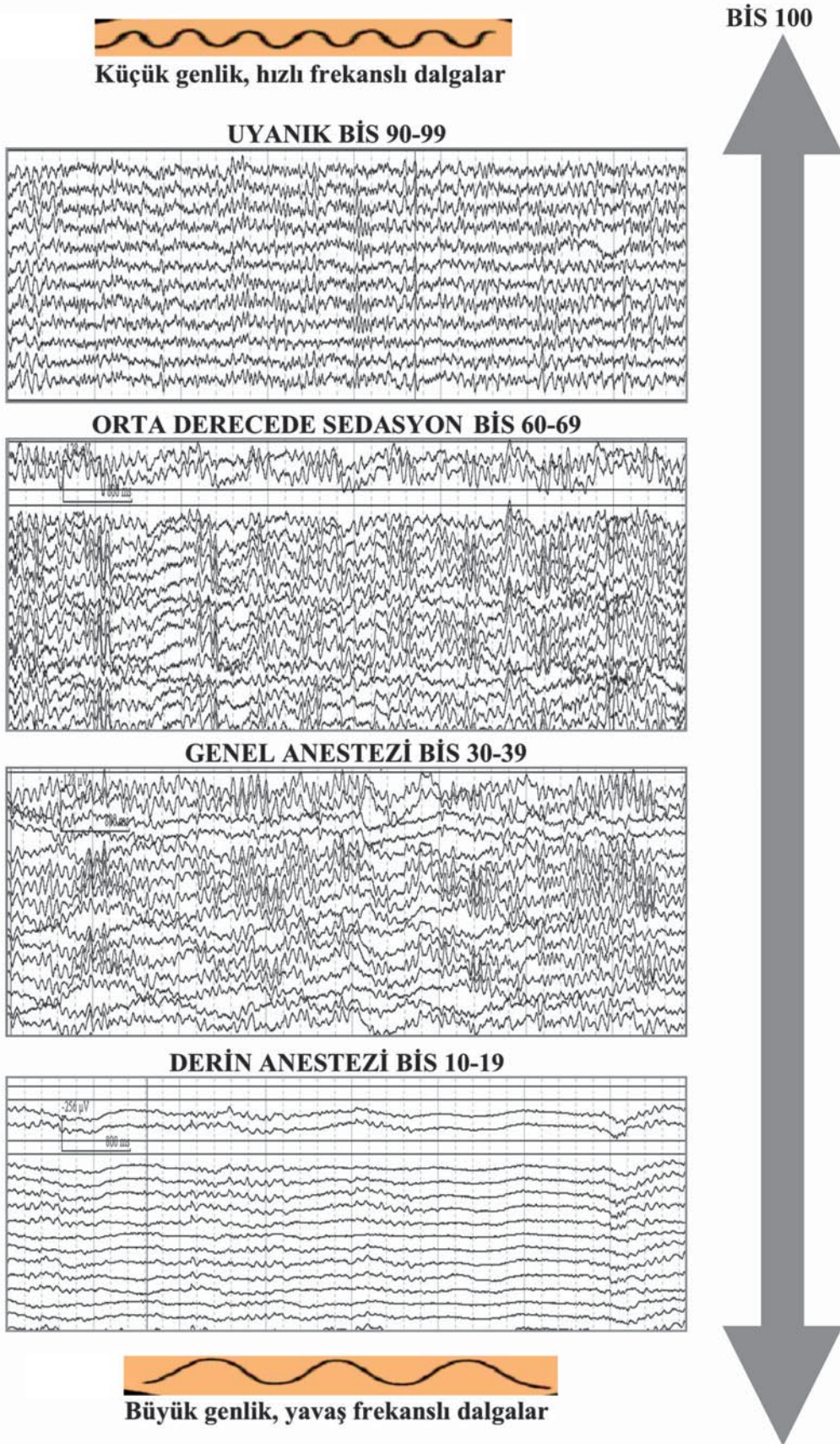
Dijital teknoloji ve elektrik donanımındaki gelişmeler; küçük ama göreceli olarak daha ucuz, güvenilir sonuç kapasitesine sahip, operasyon odası ve yoğun bakım ünitelerinde kullanılabilecek EEG monitörlerinin gelişmesini sağlamıştır.

EEG'yi temel olarak oluşturulan monitörlerin çalışma prensibi genel olarak frontotemporal bölgeye yapıştırılan elektrottan bir veya iki kanallı düz EEG ve elektromiyografi (EMG) çekilmesi, artefaktlarının temizlenmesi ve artefaktlardan temizlenen EEG'nin istatistiksel işlemlerinden sonra 0-100 arasında sayısal veri elde edilmesine dayanır (Şekil 21-13).

Günümüzde FDA onayı almış BIS (Aspect Medical Systems, Natick, MA) ve Narcotrend (Monitor-Technik, Bad Branstedt, Germany) olmak üzere iki cihaz bulunmaktadır. Bunların dışında Cerebral State Monitor/Cerebral State Index (Danmeter A/S, Odense, Denmark), Entropy (GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI), SEDLine (Patient State Analyzer PSA/4000) (Hospira Worldwide, Inc., Lake Forest, IL) ve SNAP (Everest Biomedical, Chesterfield, MO) halen kullanılan monitörler olmasına rağmen bu monitörlerin FDA onayı bulunmamaktadır.



ŞEKİL 21-13. EEG temelli cihazların çalışma prensibi

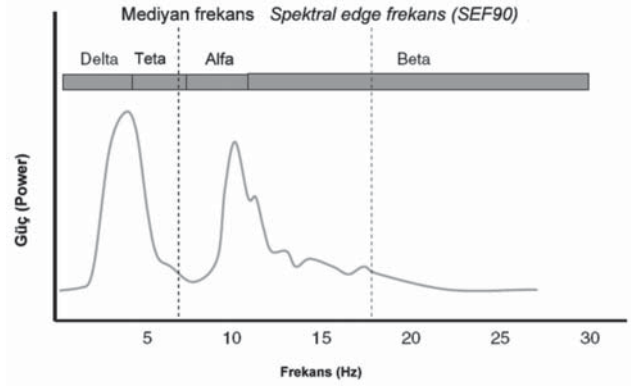


ŞEKİL 21-14. Anestezi derinliğine göre BİS değeri ve EEG dalga değişiklikleri (Anestezi uygulaması propofol ve remifental ile yapılan hastalardaki BİS değeri ve EEG dalga değişiklikleri).

Tüm bu cihazların kullanımını sınırlayan bazı faktörler;

1. Sinyalin özellikleri ve kalitesi
 - a. Kalitesi düşük veya fizyolojik olmayan sinyalin analiz edilmesi ile anlamsız veya hatalı sonuç elde edilmesi
 - b. Kullanıcıların sinyal kalitesinin elektrot empedansı-na veya düz EEG'nin gösterilmesine bağlı olduğunu bilmemesi
 - c. Sinyalin EEG'nin anestezi ilaçlar dışındaki faktörlerden etkilenmesi (hipotermi, iske mi gibi)
 - d. Eksternal bir sinyalin işlenerek anlamlı sayısal bir veri elde edilmesi
2. Kullanılan teknik
 - a. Anesteziklerin etkisinin tüm beyine olmasına rağmen EEG sinyallerinin sadece frontal bölgeden elde edilmesi
 - b. Sadece sedatif/hipnotik ilaçların etkisini göstermesi
3. Kalibrasyon yapılamaması
 - a. EEG veri bankasındaki verileri temel alarak analiz yapması
 - b. İlaçlara bireysel yanıtları göz önünde tutmaması
 - c. Klinik gözlemlere dayanarak monitörlerde kullanılan programların devamlı geliştirilmesi ve bir önceki program ile karşılaştırılmasının yapılamamasıdır.

Tüm bu cihazların klinikte kullanımı ile oluşan bilgi birikimi ve deneyimler sonucunda cihazlarda kullanılan programların geliştirilmesi ile EEG temelli monitörlerin güvenilirlikleri artmaktadır. İzleyen bölümde Bispektral İndeks, Entropi ve Narcotrend monitörü anlatılacaktır.

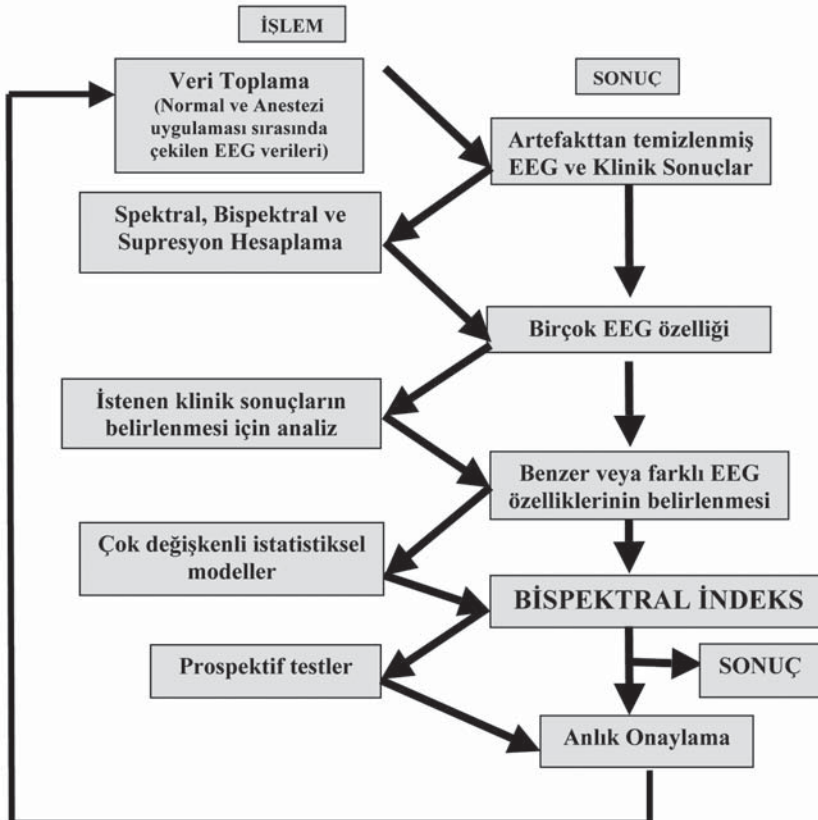


ŞEKİL 21-15. Güç spektrumunun şematik görünümü (Tonner PH 2006'dan uyarlanmıştır).

Bispektral İndeks (BİS) Monitörü

BİS, 1985'ten bu yana geliştirilen bir EEG parametresidir. Bu parametrenin ticari versiyonu olan bispektral indeks monitörü, beyinde anestezi ilaçların oluşturduğu etkinin izlenmesi amacıyla geliştirilmiş ve 1996 yılında İlaç Gıda Araştırma Dairesi (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır.

EEG sinyalinin; değişken frekanslı (0.5-70 Hz) ve genliğinin küçük (20-250 μ V) olması anestezi derinliğinin ölçümünde kullanılan özellikleridir. Sedatif/hipnotik ve anestezi ilaçların EEG'de oluşturdukları değişiklikler ve



ŞEKİL 21-16. BİS işlem yolu (Kelley SD 2003'den uyarlanmıştır).

TABLO 21-4 Bispektral indeksin hesaplanmasında kullanılan parametreler

Zaman Eksen	Frekans Eksen	Bispektral Eksen
Burst-Suppression oranı QUAZI oranı	Göreceli Beta Oranı $\log [P_{30-47 \text{ Hz}} / P_{11-20 \text{ Hz}}]$	Synch-FastSlow $\log [B_{0.5-47 \text{ Hz}} / B_{40-47 \text{ Hz}}]$

bu oluşan değişikliklerin birbirleriyle benzerlik gösterdiği bilinmektedir. Genel anestezi altında EEG’de ortalama genlikte yükselme, ortalama frekansta azalma ve uyanık kişilerde ortalama genlikte düşme, ortalama frekansta artma tipik bir özellik olarak tanımlanmıştır (Şekil 21-14). Genel anestezide oluşan bu değişiklik, EEG dalgasının frekans bandının beta bandından delta bandına kayması nedeniyledir.

Karmaşık EEG dalgası teker teker güç bileşenlerine ayrılabilir. Bu bileşenlerin analizini yapmak için kullanılan tekniğe *power spectral analiz* denir. Her bir frekansın gücü (*power*) bileşen olarak gösterilir ve *power spectrum* olarak isimlendirilir.

İşlenmiş EEG Parametreleri

Anesteziklerin EEG üzerine etkilerini incelemek için işlenmiş EEG parametrelerinden %95 *spectral edge frekansı*, ortalanca frekans ve göreceli delta gücü kullanılmaktadır (Şekil 21-15). Ortanca frekans; EEG’deki gücün %50’sini içeren frekans, %95 *spectral edge frekansı*; EEG’deki gücün %95’ini içeren frekanstır. Göreceli delta gücü; delta bant gücünün tüm EEG frekans spektrum gücüne oranıdır.

BİS teknolojisi temelinde birbirlerini tamamlayan üç ana unsur vardır. Bunlar bispektral analiz, BİS işlem yolu ve BİS indeksidir.

Bispektral analiz

EEG sinyallerinin ilk olarak ortalama genliği ve varyansı

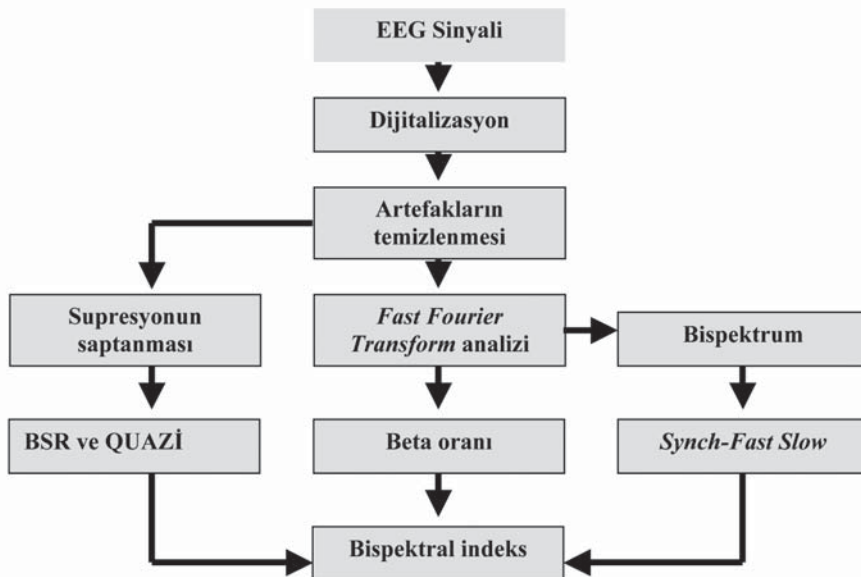
hesaplanır. Daha sonra *power spectrum* ve zaman eksenli otokorelasyon işlemi yapılır. Elde edilen verilerde istatistiksel işlemler uygulanır. Fourier analizi spektral analiz faz verisini dikkate almaz ve frekansların ilişkili olmadığını (doğrusal olduğunu) varsayar. BİS analizi ise frekansların uyumlu olabileceğini varsayar ve faz verisini frekans bantlarındaki biyokoherans adı verilen eşleşme için kaynak olarak kullanır. EEG fazlarının birbirleriyle ilişkileri tam olarak bilinmemesine rağmen uyanık beyinde birbirinden bağımsız pek çok sinyal üretiminin olduğu ve bunların birbiriyle eşgüdümünün az olduğu bilinmektedir. Beyinde sedasyon düzeyi arttıkça sinyal üretiminde azalma oluşacak ve oluşan EEG’deki sinyal kaynakları daha fazla eşleşme gösterecektir.

BİS işlem yolu

Geniş bir aralıkta anestezik uygulama altında bir araya getirilmiş 5000 saatlik EEG sinyali ve 1500 anestezik uygulamasından elde edilen verileri kapsar (Şekil 21-16).

Bispektral indeks değerinin hesaplanması yüksek ve düşük frekanslı artefaktlardan arındırılmış EEG örneklerin iki saniyelik EEG dilimlerine bölünmesi ile başlar (Şekil 21-16). Daha sonra zaman eksen analizi olan *burst supresyon* oranı (BSO) ve “QUAZI” supresyon indeksi işlemler zinciri kullanılarak *burst supresyonu* hesaplanır.

Burst-supresyon oranı; İzoelektrik sessizliğin yaşandığı zaman göstergesidir. *Burst supresyonu*; değişik zaman dilimleri içinde normal dalga formunun ilk olarak yüksek voltajlı dalga formuna ve daha sonra düşük voltajlı dalga



ŞEKİL 21-17. Bispektral indeks hesaplanmasının akış şeması (Kelley SD’den uyarlanmıştır).

TABLO 21-5 Sedatif ve hipnotik ilaçların BİS değerinde oluşturduğu değişiklikler

BİS	Klinik Durum	EEG
100	Uyanıklık	Senkronize yüksek frekans aktivitesi
60	Hafif hipnotik düzey	Normal düşük frekans aktivitesi
40	Derin hipnotik düzey	EEG' de bir miktar supresyon
0	İzoelektrik EEG	Total supresyon

formuna değişmesi veya voltajın izoelektrik hatta düz çizmesi olarak tanımlanabilir.

“QUAZI”supresyon indeksi; bazal voltaj düzeyinde oluşan *burst supresyonunu* belirlemek için kullanılmaktadır. Özellikle yavaş dalgalar (< 1.0 Hz) ile birleşen *burst* aktivitesini saptamaktadır.

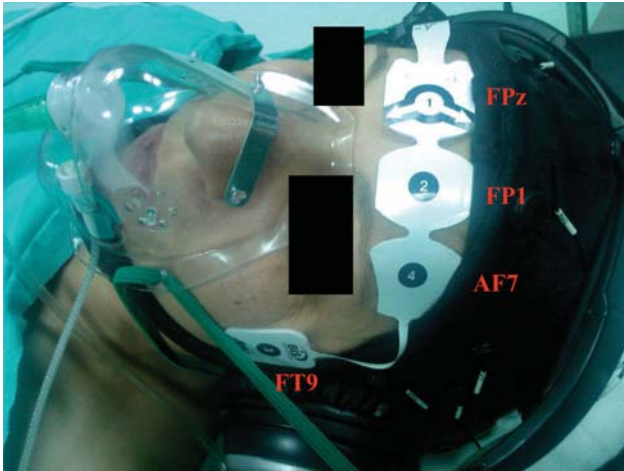
Fast Fourier Transform analizi ile frekans eksenli analiz göreceli beta oranı ve bispektral analiz hesaplanır.

Göreceli Beta Oranı (*Relative Beta Ratio*): Belli bir zaman dilimi arasında EEG içinde tüm dalgaların görülme sıklığına dayanarak yapılan grafikte, 30 ila 47 Hz arasında gözlenen dalgaların gücünün 11-20 Hz arasında gözlenen dalgaların gücüne oranının logaritmasıdır: $\log (P_{30-47} / P_{11-20})$. Bu faktör özellikle yüzeysel hipnotik durumlarda faydalıdır (Tablo 21-4).

Synch-FastSlow: Bu bispektral güç dalga logunda 0.5-47 Hz arası dalgaların 40-47 Hz arası dalgalara oranının logaritmasıdır. $\log [B_{0.5-47} / B_{40-47}]$, delta, teta ve beta dalgalarının sırayla 1.5-3.5 Hz, 3.5-7.5 Hz ve 12.5-30 Hz arasındadır.

Bispektral indeks değeri

BİS'in 0-100 arası değerini belirleyen ve hesaplamaya katılan üç tanımlayıcı faktörün katkılarıyla BİS monitöründe bispektral indeks değeri tek bir sayısal değer olarak görülmektedir. Bu değer her 10, 15 ve 30 saniyede bir kaydedilen



ŞEKİL 21-18. BİS elektrodu, kendinden yapışkanlı, dört adet gümüş/gümüş klorid içeren ve alın bölgesine yapıştırılan bir elektrottur. Uluslararası 10/20 sistemine göre; Fz (Fpz veya Afz: 1. elektrod), F7 (F9 veya FT9: 3. elektrod) ve F3 (AF3: 2. elektrod) karşılık gelmektedir. Dördüncü elektrod topraklama ve frontal kasın elektromyografik aktivitesinin ölçülmesi için kullanılmaktadır.

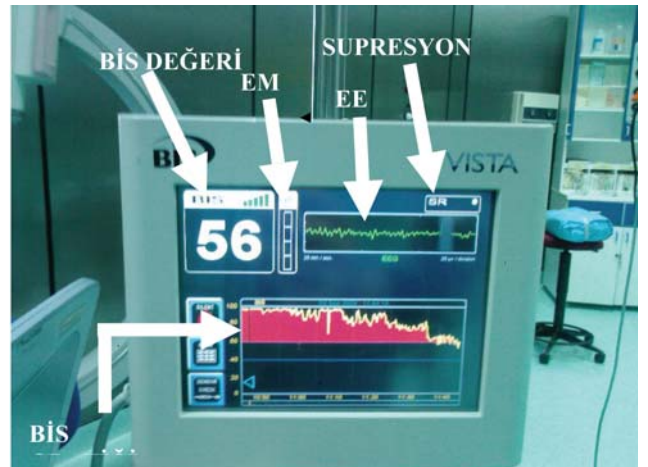
EEG kayıtlarından elde edilen verilerle oluşturulmaktadır. Verilerin bu şekilde toparlanması BİS'teki dalgalanmaları önlemekte ve devamlılığı sağlamaktadır (Tablo 21-5). Hipnotik durumda ani oluşan değişiklikler BİS'te yaklaşık 5-10 saniye sonra ortaya çıkmaktadır (Şekil 21-18).

Alın ve temporal bölge, elektrot yerleştirilmeden önce alkol ile silinir. Elektrot yapıştırılmasından sonra 2-5 sn süreyle üzerine baskı uygulanır. Elektrodun alın ve temporal bölgeye iyi yapıştırılması EEG sinyallerinin düzgün algılanmasını sağlar (Şekil 21-18).

BİS monitörünün ekranı BİS sayısal değeri, zaman içinde BİS sayısal değişimlerini gösteren grafik baskılanma oranı (*suppression ratio*, SR), *burst* sayısı, sinyal kalite indeksi (*signal-quality-index*, SQI) elektromyografi aktivitesi (EMG) ve ham EEG dalga şekli hakkında bilgi verir (Şekil 21-19). Sinyal kalite indeksi EEG sinyalinin yeterliliği hakkında bilgi verir ve %80 ve üzerindeki değerler daha iyi EEG sinyalinin kayıtlanmakta olduğunu gösterir. Baskılanma oranı, EEG'nin baskılandığı veya aktivitesinin olmadığı zamanın yüzdesidir ve hesaplanan bir değerdir. İzoelektrik EEG sinyali baskılanma oranı 100, hiç izoelektrik periyodu olmadığında baskılanma oranı 0 olarak görüntülenmektedir. Elektromyografi aktivitesi yüksek frekans spektrumunun (70-110 Hz) gücünü (*power*) gösterir. Gerçek EMG değildir. BİS değeri yükselişlerine olan EMG etkisini gösterir.

BİS Monitörizasyonun Endikasyonları

Klinik çalışmalar BİS'in anestezi yönetiminde, daha az ilaç kullanımı, daha düşük maliyet, daha hızlı uyanma, derlen-



ŞEKİL 21-19. BİS Vista monitörü ve ekranda görülen grafiklerin açıklamaları.

me ünitesinden daha çabuk çıkış, operasyon sırasında açık hafıza riskinde azalma sağladığını göstermişlerdir.

Hipnotik ilaç titrasyonu

Sedasyon ve hipnoz için kullanılan ilaçlara hastaların verdiği yanıtların belirlenmesinde ilaçların birbirlerinin etkilerini artırması ve bireysel farmakokinetik ve farmakodinamik değişkenlerin var olması gibi birçok karmaşık faktör rol oynamaktadır. Sürekli, gerçek zamanlı hipnoz ölçümleri için kullanılan BIS monitörizasyonu, hipnotik ilacın yetersiz veya yüksek dozda verilmesini önlemektedir. İntravenöz ve inhalasyon ajanların kullanımı sırasında anestezi derinliğinin izlenmesinin, kullanılan hipnotik ilacın dozunun azalmasına, ekstübasyon süresinin ve hastanın postoperatif derlenme ünitesinden taburcu edilme süresinin kısalmasını, postoperatif dönemde gelişen solunum komplikasyonlarının azalmasını sağlamaktadır.

İntraoperatif uyanıklık

İntraoperatif uyanıklık riski yüksek olan 2.500 hastada yapılan bir çalışmada, BIS kullanımı ile anımsama oranının %0,91'den %0,17'e düştüğü, bir başka klinik çalışmada genel anestezi uygulanan 4.945 hastada BIS monitörizasyonu uygulandığı ve yalnızca 2 hastada (%0,4) uyanıklık saptandığı, BIS monitörizasyonu uygulanmayan 7.826 hastada ise bu oranın %0,18 olduğu bildirilmektedir. Buna karşın, Sebel ve ark.'ı 19.575 hastayı kapsayan ancak randomizasyon yapmadıkları çalışmalarında BIS monitörizasyonu yapılan hastalar ile yapılmayan hastalar arasında intraoperatif uyanıklığı değerlendirmişler ve gruplar arasında herhangi bir fark saptamadıklarını (sırasıyla %0,18 ve %0,10) bildirmişlerdir. Avidan ve ark.'ı, BIS monitörizasyonunun intraoperatif uyanıklık sıklığını, end-tidal anestezi gaz konsantrasyonunu izledikleri olgular ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, 967 olgunun yalnızca ikisinde intraoperatif

uyanıklık saptandığını, bu olgulardan birinde BIS değerinin 60'ın altında, diğerinde ise 60'ın üstünde olduğunu ve rutin BIS monitörizasyonunun standart olarak kullanılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

İlaç tüketimi, maliyet ve derlenme

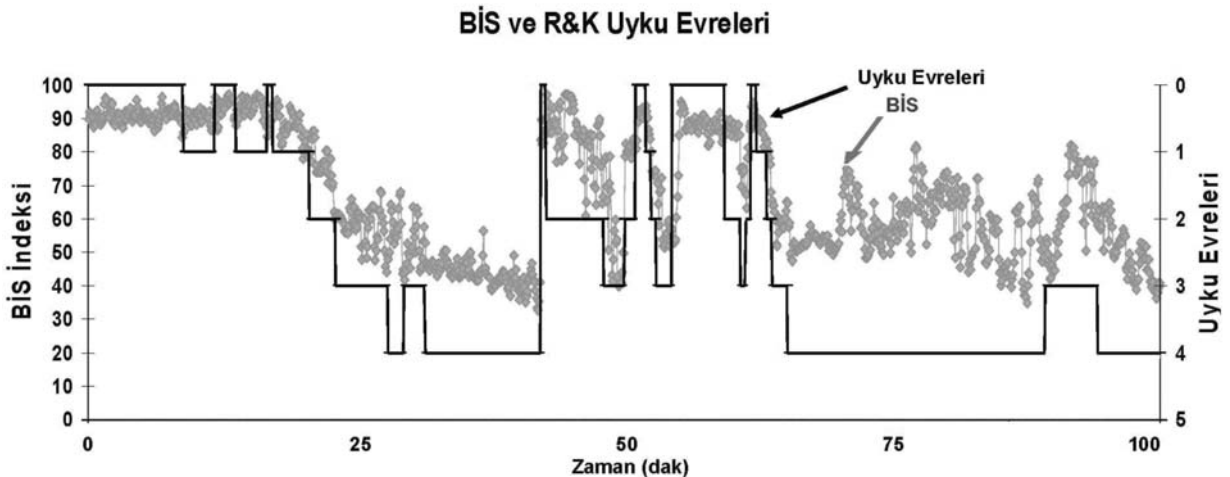
BIS monitörizasyonun, inhalasyon ve intravenöz anesteziklerin tüketimini azalttığını, derlemeyi hızlandırdığını bildiren birçok çalışma bulunmaktadır. Onbir çalışmayı içeren bir meta analizde (1380 hasta) BIS monitörizasyonunun ilaç tüketimini %19, bulantı ve kusmayı %6 azalttığı ve post operatif derlenme odasına geliş zamanını 4 dk kısalttığı bildirilmiştir. Bir diğer meta analizde ise, 20 çalışma ve 4056 hasta değerlendirilmiş ve BIS monitörizasyonunun ilaç tüketimini azalttığı ve derlenme süresini 2-8 dk arasında kısalttığı gösterilmiştir.

Morbidite ve Mortalite

Anestezi yöntemi ile morbidite ve mortalite arasındaki ilişki daha çok perioperatif dönem için değerlendirilmektedir. BIS monitörizasyonu ile uzun dönem postoperatif mortalitenin değerlendirildiği klinik çalışmalar çok azdır. BIS monitörizasyonu yapılmış büyük elektif operasyon geçiren 1064 hastanın bir yıllık mortalite insidansının izlendiği çalışmada, BIS değeri 45'in altında olan hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu saptanmış, diğer bir çalışmada ise BIS monitörizasyonu yapılmış 4087 hastanın iki yıllık mortalitesi incelenmiş ve BIS değeri 45'in altında olan hastaların bir ve iki yıllık mortalitelerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Uyku

Bispektral indeks sistemi uyku araştırmalarında kullanılmaya başlanmış ve uykunun derinleşmesiyle BIS değerleri-



ŞEKİL 21-20. Bir katılımcıya ait BIS ve R&K evrelerinin karşılaştırması. Sol-y ekseninde yukarıdan aşağıya doğru azalan BIS değerleri gösterilmektedir. Sağ-y ekseninde evreleri yukarıdan aşağıya doğru derinleşen R&K uyku evreleri gösterilmektedir. Yatay eksen 100 dakikalık zaman kesiti gösterilmektedir.

nin düştüğü gösterilmiştir. Benini ve ark., uyku evreleri ile BİS değerleri arasında ($r=0.71$) korelasyon elde etmişlerdir. Özgören ve ark., NREM evrelerini içeren uyku kesitinde BİS değerleri ile evreler arasında [$r=0.78$ (Spearman analysis, $r^2=0.61$)] korelasyon değeri bulmuşlardır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Uyku Dinamiği Laboratuvarında uyarılmış potansiyel bileşenlerinin irdelendiği bir çalışmada uyku, hem geleneksel uyku evrelerinin belirlenmesinde kullanılan Rechtschaffen ve Kales Skorlama Sistemi (R&K) evreleri ile hem de BİS değerlerine göre değerlendirilmiş ve sonuç olarak BİS sistemi ile uykunun mikro süreçleri daha fazla kademede incelenilebilir.

Şekil 21-20'de sol-y ekseninde 0-100 arasında değişen BİS değerleri gösterilirken, sağ-y ekseninde geleneksel R&K sistemine göre skorlanmış uyku evreleri gösterilmiştir. Burada bulgularla yaklaşık 100 dakikalık bir uyku kesiti sunulmuştur. Siyah düz çizgi ile evrelerin değişimi gösterilmiştir ve kaydedilen EEG, EOG ve EMG parametrelerinin R&K sistemine göre kayıt sonrası yapılan post-analiz sonucunda elde edilmiştir. Açık gri renkli noktalar ile BİS değerlerinin bu uyku kesitindeki değişimi gösterilmektedir. BİS değerleri, EEG kaydı ile eş zamanlı olarak kaydedilmiş gerçek zaman verileridir, yani bu veriler üzerinde sonradan bir (post) analiz yapılmamıştır. Sadece NREM evrelerini içeren bu uyku kesitinde BİS değerleri ile evreler arasında $r=0.82$ (Spearman analysis, $r^2=0.67$) gibi yüksek bir korelasyon elde edilmiştir. Ayrıca, BİS değerlerinin evrelere göre dağılımları ele alındığında, BİS değeri düştüğünde uyku evrelerinin derinleştiği ve BİS 60 değerinin evre 1, 2 ve evre 3, 4 arasında sınır oluşturduğu görülmüştür. Evre 1 ve 2 yüzeysel uyku, evre 3 ve 4 ise derin uyku olarak adlandırıldığından, bu çalışma verileri için BİS değeri 60'ın altında olduğunda hafif uyku, BİS değeri 60'ın üstünde olduğunda derin uyku olarak değerlendirilebilir.

BİS Monitörizasyonun Sınırlamaları: Anestezi derinliğinin izlenmesinde BİS monitörizasyonu her zaman güvenilir bir cihaz değildir. Özellikle bazı ilaçların kullanımı (ketamin, opioidler, azot protoksid gibi) ile oluşan anestezi derinliğinin izlenmesinde tartışmalıdır. Benzer şekilde EEG dalgalarında değişiklik oluşturan metabolik veya patofizyolojik durumlarda BİS değerlerinin güvenilir olmadığı saptanmıştır.

İLAÇLAR

Ketamin: Ketamin 0,25-0,5 mg/kg kullanıldığında bilinç kaybı oluşturmaya rağmen BİS değerinde değişiklik görülmemektedir. Propofol ile birlikte kullanılması durumunda hipnotik etkinin artmasına rağmen BİS değerinde azalma gösterilememiştir.

Opioidler: İnhalasyon anestezikleri veya propofol kullanımı sırasında düşük doz opioid kullanımının BİS değerini değiştirmedikleri gösterilmiştir. Özellikle alfentanil, remifentanil ve sulfentanil'in düşük doz kullanımının BİS değerine

etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Doz artırılması BİS değerini düşürmektedir.

Kas gevşeticiler: Kas gevşeticilerin anestezi derinliğini artırdığı gösterilmiştir. Kas gevşeticilerin tek başına kullanıldığı (hipnotik ajan hiç kullanılmamış) bir çalışmada BİS değerinin 40'ın altına düşürüldüğü bildirilmiştir.

Nitröz oksit: Nitröz oksidin yüksek doz kullanımının (%70 ve üzeri) BİS değerine etkisi çok azdır. Nitröz oksidin %50 ve üzerinde kullanılması ile bilinç kaybı ve BİS değerinde değişiklik oluşturmaz. Buna zıt olarak %70 ve üzerinde Nitröz oksit kullanıldığında santral sinir sistemi depresyonu yaptığı ancak BİS değerinde değişiklik oluşturmaz bilinmektedir. Nitröz oksidin, hipnotik ajan ile birlikte kullanıldığında, BİS değerinde azalma, artma veya değişiklik oluşturmazı gösterilmiştir.

Ksenon: Anestezik ve analjezik özellikleri olan bu gazın EEG'de propofole benzer değişiklikler oluşturmaya rağmen klinikte özellikle indüksiyon ve anesteziden uyanma döneminde sedasyon skorları ile BİS değerleri arasında uyum saptanmamıştır.

Otonom sinir sistemini etkileyen ilaçlar

Esmolol BİS değerini azaltarak anestezi derinliğini artırmaktadır. Adrenalin ise BİS değerini artırmaktadır. Deksedetomidin ve diğer α_2 agonistlerinin oluşturduğu sedasyonun BİS değerine etkisi tam bilinmemektedir.

Klinik durumlar

BİS işlem yolu eski sürümlerinin fonksiyonlarının yetersizliğine bağlı olarak, klinikte bilinç kaybı durumlarında BİS monitörizasyonunun güvenilirliği sorgulanmıştır. Yeni BİS işlem yolu sürümü (sürüm 4.1) ile şiddetli beyin hasarına bağlı gelişen bilinç kaybının iyileşmesinin belirlenmesinde, BİS monitörizasyonu sonucu elde edilen BİS değerlerinin daha kullanışlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nörolojik hasarı bulunan hastaların sedasyon derinliğinin izlenmesinde BİS değerlerinin klinik sedasyon izleminde kullanılan diğer skorlama sistemleri ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Demansın belirlenmesinde yeni BİS işlem yolu sürümünün eski sürümlere nazaran daha iyi olduğu bildirilmektedir.

Genetik olarak düşük voltajlı EEG'si olan hastalarda BİS değerleri anormal olarak düşüktür. Hastanın uyanık olduğu zaman diliminde BİS 40 olarak saptanmıştır. EEG dalgalarını etkileyen patofizyolojik durumların tümü (hipoksemi, hipokarbi veya hiperkarbi, hipotansiyon, hipotermi ve metabolik faktörler) BİS değerlerini de etkilemektedir.

BİS Monitörizasyonun Yoğun Bakım Sedasyonunda Kullanımı

Yoğun bakım hastalarında sedasyon çok sık uygulanmaktadır. Sedasyonun yetersiz ve derin olmasının neden ola-

bileceği istenmeyen olaylar gelişebilir. Yoğun bakımda sıklıkla sedasyonun değerlendirilmesinde özel olarak geliştirilmiş, hastaların uyarılara yanıtına göre değerlendirilen birçok sayısal sedasyon ölçeği kullanılmaktadır. Sedasyon ölçekleri; büyük oranda yapan kişinin deneyimine bağlı olduğu için öznel değerlendirme olarak kabul edilmektedir. Ayrıca özellikle kas gevşetici kullanılan hastalarda yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle yoğun bakım hekimleri sedasyonun daha iyi değerlendirilmesi için nesnel bir yöntem aramaktadırlar. Bu tür durumlarda işlenmiş EEG parametreleri veya BIS monitörizasyon uygulamaları sedasyonun değerlendirilmesinde daha nesnel bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

BIS monitörizasyonu her ne kadar nesnel bir yöntem olarak kabul edilirse de uygulamada özellikle ilk BIS işlem yolu sürümlerinin, kullanılan yoğun bakım sedasyon ölçekleri ile karşılaştırılmalarında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Daha sonra BIS işlem yolu ve elektrodunda yapılan iyileştirmeler ile filtrelemedeki düzenlemeler, yoğun bakım sedasyonunda BIS monitörizasyonunu daha güvenilir hale getirmiştir.

Klinikte kullanılan sedasyon ölçekleri daha çok yüzeysel sedasyonu belirlemekte etkili iken BIS monitörizasyonu derin sedasyonun belirlenmesinde etkilidir.

Yoğun bakım hastalarında BIS kullanılmasının, sedatif ilaç gereksinimini, sağlık çalışanı memnuniyetini, istemsiz ekstübasyonları, yoğun bakımda yatış süresinin kısalmasını, yoğun bakım maliyetlerinin düşürülmesini, hasta konforunu nasıl etkileyeceği konusu halen tartışmalıdır.

Entropi

Entropi, en basit tanımıyla, bir sistemin düzensizliğinin ölçüsüdür. Claude Shannon 1948 yılında bu kavramı bilişim kuramına uygulamıştır ve entropiyi sinyalin karmaşıklık, düzensizlik ve kararsızlığını tanımlamak için kullanmıştır. Sinus dalgasının entropisi sıfırdır. Bunun nedeni sinus dalgasının düzenli ve kararlı olmasıdır. Eğer dalga, çok fazla değişken frakanslı dalgayı içeriyorsa (gürültü gibi) entropi çok yüksek olacaktır. Entropi, bireyler arasında büyük değişkenlik gösterdiği için total gücün düzeltilmesinde kullanılamaz. Entropinin bu özelliğinin klinikte kullanılması aynı gösterge değerinin hastalar arasında benzer anestezi derinliğini dolaylı olarak belirtmesi sonucunu doğurur. Entropi hesaplanması için birçok işlem yolu (işlemsel süreci) olmasına rağmen sadece spektral entropi kullanılmaktadır. Klinikte kullanılan Entropi modülü (GE Health Care S/5 Entropy Module, M-ENTROPY) daha önceki yıllarda Datex-Ohmeda, M-ENTROPY olarak bilinmekteydi.

Bu cihazın entropi işlemsel sürecinde, zaman eksen analizi (örn: *burst supresyonu*), Fourier analizi ile frekans eksen analizi ve daha sonra bu frekans verisine Shannon fonksiyonu uygulaması kullanılmaktadır. Bu yaklaşım zaman-frekans balanslı spektral entropi olarak isimlendirilmiştir.

Bu cihaz farklı zaman aralıklarında entropiyi hesaplar ve iki ayrı entropi değerini belirler. Bunlar Durum entropisi (State Entropi) (SE) ve Yanıt Entropisi (Response Entropi)

(RE)'dir. Durum entropisi, EEG'de 0.8-32 Hz frekans aralığındaki dalgalardan hesaplanır ve hastanın sedasyon ve hipnoz düzeyini gösterir. Durum entropisi 0-91 (uyanık) arasında sayısal bir değerdir. Yanıt Entropisi, 0.8-47 Hz frekansındaki dalgalardan hesaplanır ve yüz elektromiyografisinden elde edilen frakanslar baskındır. Yanıt Entropisi 0-100 (uyanık) arasında sayısal bir değerdir. Elektromiyografi aktivitesi düşük ise SE ve RE sayısal değerleri benzerdir. Elektromiyografi aktivitesi artar ise RE artar. Entropi elektrodu, tek taraflı, frontotemporal alana yapıştırılır ve tek kanal düz EEG çeker. Anestezi derinliği 40-60 arasında tutulmaya çalışılır. Üreticisi; SE 60'ın üzerinde ise hipnotik ilacın artırılmasını, eğer SE 40-60 aralığında iken RE SE'den 10 birim yüksek ise analjezik ihtiyacının arttığını ve analjezik verilmesini önermektedir.

Narcotrend

Narcotrend monitörü EEG analizini, uyku EEG analizinden geliştirilen sınıflama sistemini kullanarak yapar. Bu sınıflama sistemini daha önce Loomis ve ark. 1937 yılında uyku EEG'sinin karakteristik özelliklerini A ile E arasında sınıflamak için kullanmışlardır. Narcotrend monitörü bu sınıflamayı A'dan F'ye kadar yapmaktadır. A evresi uyanık, F evresi *burst supresyonu* veya elektriksek sessizlik olarak isimlendirilir.

Elektrodu sağ veya sol frontal bölgeye yerleştirilir. Bir veya iki kanallı düz EEG çeker. Narcotrend çok değişkenli istatistiksel işlem yolu kullanılarak EEG analizini yaptığında, Narcotrend indeksi (0-100 uyanık) ve Narcotrend evresini (A uyanık-F) harfleri ile gösterir.

Narcotrend monitörü, güç spektrumu, ortanca ve %95 spektral edge frekansını göstermektedir. Ayrıca güç ve toplam güç içindeki frekans bandlarını (alfa, delta gibi) izleyebildiğimiz gibi hemisferler arası karşılaştırmada yapılabilir. Narcotrend monitörüne EEG analizi yapılırken 15 veya 30 Hz filtre eklenebilir. BIS ile korelasyonu yüksektir.

İleriye Yönelik Çalışmalar

Beyin aktivitesindeki olağanüstü işlem boyutu nedeniyle önceleri zayıf kalan yöntem ve donanımların hızla geliştiği ve bu gelişmeler sonucunda EEG ve EEG temelli cihazların anestezi, yoğun bakım ve diğer birçok ortamda işlevlerinin arttığı görülmektedir. Ancak günümüzde EEG'nin kortikal ve subkortikal aktiviteyle nasıl bir ilişkisi olduğu, anestezi dozlarının artırılmasının EEG sinyalindeki değişiklikleri nasıl oluşturduğu ve bu değişikliklerin sayısal olarak nasıl en iyi şekilde gösterileceği tam olarak bilinmemektedir. Bir diğer konu EEG ve işlenmiş EEG parametrelerinin monitörizasyonu yanında diğer sistem monitörizasyonlarının da yapılması gerektiği ve birçok parametre (EKG, EMG, EOG, termal, aktivite, kanlanma vb.) ile vücudun gözlemlenmesi (poligrafi) ve bu parametrelerin EEG ile ilişkilendirilmesinin gelecek 10 yılın yoğun çalışma konuları arasında bulunduğu. Burada özellikle beyinde kaynak ayırıştırma (*Blind Source Separation vb.*) yöntemlerine, gerek istatistik gerekse ileri sinyal işleme yöntemlerine gerek-

sinim bulunmaktadır. Bu alanda multidisipliner çalışmalara gereksinim vardır ve ilgili biyomedikal mühendislik uygulamaları ile bir ivme kazanacağı beklenmektedir. Buna örnek olarak biyoinformatik, biyomedikal sinyal işleme, görüntü işleme, biyosensörler, yakın infrared kayıtlama, magnetoensefalografi ve EEG, manyetik rezonans görüntüleme ve EEG bileşmeleri, PET (Pozitron Emisyon Tomografi)/SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ve EEG gibi multimodal görüntü ortaklıkları yeni bilgiler sunmaya adaydır.

Metin içinde kullanılan bazı sözcüklerin açıklaması:

Algoritma (Algoritim): İşlem zinciri

Amplitüd: Genlik

Artefakt: Elektrofizyolojide kaynağı bilinmeyen gürültü sinyali

Blind Source Separation (Kör Kaynak Ayırıştırma): Bir algılayıcı tarafından algılanan ve birbirinden bağımsız şekilde karıştırılan sinyallerden oluşan 'N' adet gözlem vektörü yardımıyla, algılayıcının kullandığı karıştırma matrisinin tersinin belirlenmesi ve dolayısıyla 'N' adet kaynak sinyalinin ayrıştırılmasında kullanılan yöntemlere verilen genel isimdir.

Bridging: Köprüleme

Empedans: Kondansatör ve endüktans gibi zamanla değişen elemanlar bulunan alternatif akım devrelerinde direncin eşdeğeri olarak empedans (özdirenç) kavramı kullanılır.

Fourier analizi: Bir işaretin sinusoidallerin toplamı şeklinde ifade edilmesini ve böylece frekans spektrumunun gözlemlenmesini sağlayan analiz yöntemidir. Fiziksel sistemlerin matematiksel olarak modellenmesi ve analizinden, gürültü temizleme ve sıkıştırma gibi çeşitli sayısal işaret uygulamalarına kadar kullanılan yöntem zamanla değişmeyen işaretler için vazgeçilmez bir analiz tekniğidir.

N100 (N1): Uyarandan yaklaşık 100 ms sonra ortaya çıkan negatif yöndeki bir dalga. Uyarandaki enerji değişikliği ile spesifik olmayan şekilde tetiklenen, fiziksel analizin yapıldığı, dikkat öncesi otomatik bir tepkidir. Daha çok duyuşsal kayıt ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Uyarandaki enerji değişikliğinin şiddetine bağlı olarak, N100 aynı zamanda da yaygın bir genel uyarılmışlık hali yaratır. Uyarana karşı algısal ve motor tepkilerin yapılmasını kolaylaştıran genel uyarılmışlık, dikkatin ilgili uyarana odaklanmasını kolaylaştırır. N100 bileşeninin erken kısmı, ayrıntılı duyuşsal analizle ilgilidir. Daha önceki uyarın ile yeni gelen uyarın arasındaki farkı algılamakla ilgilidir.

Non-invazif: Girişimsel olmayan

Output: Çıkış

Pacemaker: Ritim düzenleyen

Pattern: Örüntü, desen veya tip

Power: Güç

Senkronize: Eşgüdümleme

Spectral edge frekans: EEG'de görülen en yüksek frekans

Spindle: İçcik

Subanestezi: Anestezi oluşturan dozun altında kullanılan dozlar

Subhipnotik: Hipnoz oluşturan dozun altında kullanılan dozlar

Zero crossing frequency: Sıfır geçiş frekansı

Zero crossing concept: Sıfır geçiş kavramı

KAYNAKLAR

1. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. N Engl J Med 2008; 358: 1097-108.
2. Baslo BM. Transmembran potansiyelleri. Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği yayını 2002. www.turkeegemg.org/.../Transmembran_Potansiyelleri_BARIS_BASLO.pdf
3. Bayazıt O, Kocaaslan S, Aydın B, Erdoğan U, Güdücü Ç, Taşlıca S. Kavram haritaları ve beyin biyofiziği alanı tanımları. M. (Editörler: M. Özgören, A.Öniz), Beyin Biyofiziği Uygulamalar, Uygulamalı Beyin Biyofiziği ve Multidisipliner Yaklaşım, 1. Baskı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. İzmir 2009; 342-65.
4. Benini F, Trapanotto M, Sartori S, et al. Analysis of the bispectral index during natural sleep in children. Anesth Analg 2005; 101: 641-4.
5. Deogaonkar A, Gupta R, DeGeorgia M, et al. Bispectral index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients. Critical Care Medicine 2004; 32: 2403-6.
6. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48: 20-6.
7. Fábregas N, Gambús PL, Valero R, et al. Can bispectral index monitoring predict recovery of consciousness in patients with severe brain injury? Anesthesiology 2004; 101: 43-51.
8. Freye E, Levy JW. Cerebral monitoring in the operating room and the intensive care unit: An introductory for the clinician and a guide for the novice wanting to open a window to the brain. J Clin Monit Comput 2005; 19: 1-76.
9. Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. Anesth Analg 2009; 109: 506-23.
10. Gökmen N, Bayazıt O, Kocaaslan S, Yıldırım A, Akkan T, Özkurt A, Öniz A, Özgören M. Electrophysiology during general anesthesia. Int J Psychophysiol 2008; 69: 295.
11. Haug E, Miner J, Dannehy M, Seigel T, Biros M. Bispectral electroencephalographic analysis of head-injured patients in the emergency department. Acad Emerg Med 2004; 11: 349-52.
12. Jameson LC, Sloan TB. Using EEG to monitor anesthesia drug effects during surgery. J Clin Monit Comput 2006; 20: 445-72.

13. Johansen JW. Update on Bispectral Index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 81–99.
14. Kaplan PW. The EEG in Metabolic Encephalopathy and Coma. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 307–18.
15. Keifer JC, Borel CO. Intraoperative neurologic monitoring. (Eds. Longnecker, DE, Brown, David L., Newman, Mark F., Zapol, Warren M.), *Anesthesiology* 1st Edition. The McGraw-Hill Companies, Inc. New York 2008; 598–618.
16. Kelley SD. Monitoring Level of Consciousness during Anesthesia and Sedation. *Aspect Medical Systems* 2003.
17. Kocaaslan S, Öñiz A., Yıldırım A, Özgören M. The BIS and EEG relationship during non-REM sleep. *Int J Psychophysiol* 2008; 69: 294–5.
18. Kocaaslan, S, Öñiz A, Özgören M.. Bispektral indeks ışığında uyku elektrofizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009; 29: 1421–9.
19. Lindholm ML, Träff S, Granath F, et al. Mortality within two years after surgery in relation to low intraoperative BIS values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg* 2009; 108: 508–12.
20. Liu SS. Effects of bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology* 2004; 101: 311–5.
21. Mahla ME, Black S, Cucchiara RF. Neurologic Monitoring. (Ed. Miller RD), *Anesthesia* 6th edition. Elsevier B.V. New York 2005; 1511–50.
22. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4–10.
23. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anesthesia: The B-Aware randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757–63.
24. Nieuwenhuijs DJF, Coleman EL, Douglas NJ, Drummond GB, Dahan A. Index values and spectral edge frequency at different stages of physiologic sleep. *Anesth Analg* 2002; 94: 125–9.
25. Öñiz A, Bayazit O, Kocaaslan S, Gökmen N, Özgören M. (Editörler: M. Özgören, A.Öñiz), *Beyin Biyofiziği Uygulamalar, Uygulamalı Beyin Biyofiziği ve Multidisipliner Yaklaşım*, 1. Baskı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. İzmir 2009; 69–95.
26. Özgören M, Kocaaslan S, Öñiz A. Analysis of non-REM sleep staging with electroencephalography bispectral index. *Sleep Biol Rhythms* 2008; 6: 249–55.
27. Özgören M. (Editörler: M. Özgören, A.Öñiz), *Beyin Biyofiziği Uygulamalar, Uygulamalı Beyin Biyofiziği ve Multidisipliner Yaklaşım*, 1. Baskı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. İzmir 2009; 49–68.
28. Özgören M. Recording neuroelectrical activity under hostile surgical environment. *Int J Psychophysiol* 2008; 69: 160.
29. Öztürk L. “EEG, EOG ve EMG artefaktları ve çözümleri” (Editörler: Özlü T, Kaya A) *Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavisinde Pratik Sorunlar ve Çözümleri Kurs Kitabı*, Türk Toraks Derneği Yayınları, Ankara 2007; 69–72.
30. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD003843.
31. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980–1002.
32. Renna M, Handy J, Shah A. Low baseline Bispectral index of the electroencephalogram in patients with dementia. *Anesth Analg* 2003; 96: 1380–5.
33. Schnider TW, Luginbuhl M, Petersen-Felix S, Mathis J. Unreasonably low bispectral index values in a volunteer with genetically determined low-voltage electroencephalographic signal. *Anesthesiology* 1998; 89: 1607–8.
34. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB. The incidence of awareness during anesthesia: A multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004; 99: 833–9.
35. Sleight JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: A measure of depth of sleep? *Anesth Analg* 1999; 88: 659–61.
36. Tonner PH, Bein B. Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 147–59.
37. Uşaklı BA, Genç N. Elektroensefalografi sistemleri: Çok kanallı bir elektroensefalografik veri toplama sisteminin tasarımı ve performans ölçümleri, (Editörler: M. Özgören, A.Öñiz), *Beyin Biyofiziği Uygulamalar, Uygulamalı Beyin Biyofiziği ve Multidisipliner Yaklaşım*, 1. Baskı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. İzmir 2009; 151–93.
38. Wright JJ, Robinson PA, Rennie CJ, et al. Toward an integrated continuum model of cerebral dynamics: The cerebral rhythms, synchronous oscillation and cortical stability. *BioSystems* 2001; 63: 71–88.

Tez Yayını (TY) 4

Yıldırım A, Bayazıt O, Kocaaslan S, **Gökmen N**, Öniz A, Özgören M. Anestezi sırasında işitsel uyaran EEG yanıtları. 13. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Kongresi, ANKARA, Mayıs 2008.

ANESTEZİ SIRASINDA İŞİTSEL UYARAN EEG YANITLARI

AUDITORY EVOKED POTENTIAL RESPONSES DURING ANESTHESIA

Alper Yıldırım, Onur Bayazıt, Sibel Kocaaslan, Necati Gökmen, Adile Öñiz, Murat Özgören
murat.ozgoren@deu.edu.tr

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D., İzmir, Türkiye

Özetçe: Anestezi sırasında beyin faaliyetlerinin EEG yöntemi ile incelenmesi hem anestezi araştırmalarına hem de anestezi etkisinde olunmadığı durumlardaki beyin bilişsel süreçlerinin araştırılmasına katkıda bulunabilir. Ancak farklı gürültü kaynakları nedeniyle anestezi ortamında EEG kaydı alma ve alınan kaydı değerlendirme işlemlerinde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Ayrıca verilen anestezi maddenin miktarının kişiden kişiye göre farklılık göstermesi de verilerin gruplandırılmasını zorlaştırmaktadır. Bu çalışmanın amacı anestezi altındaki bireylerin EEG yanıtlarının yapısının incelenmesidir.

Bu incelemede kullanılan EEG kayıtları Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Ameliyathanesinde gerçekleştirilmiştir. Bireylere İUP (işitsel uyarlama potansiyelleri) uyaranlar aktif gürültü engelleme sistemine sahip kulaklık kullanılarak verildi.

Beş bireyden alınan EEG kaydı üzerinde yapılan analiz işlemleri sonucunda işitsel uyarlama potansiyellerinde 360 ms civarında negatif bir yanıt görülürken 690 ms civarında pozitif bir yanıt görüldü. Ayrıca kayıtlarda 14 Hz frekanslı bir dalganın sıklıkla ortaya çıktığı görüldü.

Anahtar Sözcükler: EEG, anestezi, uyarlama potansiyelleri, gürültü.

Abstract: The investigation of brain activities during anaesthesia using EEG may contribute both to research on anaesthesia and the brain activities without it. However, there are some difficulties with recording EEG data during anaesthesia and analysis on the data due to the different artifact sources. Moreover, since the amount of the substances used in anaesthesia may differ for each subjects it is difficult to classify the data. The aim of the study is to investigate the structure of EEG data during anaesthesia.

The EEG recordings used in this research were taken in Dokuz Eylül University, Medicine Faculty, Brain Surgery Theatre. Auditory stimuli were given to the subjects using a headphone which prevented active noise.

As a result of the analysis, there was a negative response around 360 ms and a positive response around 690 ms. In addition to those responses, frequency analysis showed a 14 Hz tendency.

Keywords: EEG, anaesthesia, evoked potentials, noise.

I. GİRİŞ

Elektroensefalografi (EEG) yöntemiyle saçlı deri üzerinden elektrotlar aracılığı ile yüksek zaman çözünürlüğü (1000 Hz) ile beyin elektriksel aktivitesi ölçülebilmektedir. Katılımcıya herhangi bir zararı olmayan bu yöntemle korteksin farklı bölgelerindeki elektriksel aktivitenin farklı koşullardaki değişimi görülebilmektedir. Anestezi sırasında beyin faaliyetlerinin EEG yöntemi ile incelenmesi hem anestezi araştırmalarına hem de anestezi

etkisinde olunmadığı durumlardaki beyin faaliyetleri süreçlerinin araştırılmasına katkıda bulunabilir. Günümüze kadar yapılmış olan araştırmalarda geç işitsel olay ilişkili potansiyellerin propofol ile oluşturulan bilinçli sedasyon sırasında görülen amnezi hakkında bilgi verebileceği gösterilmiştir [1]. Yine propofol kullanılan anestezi işlemlerinde bilinçli durumdan bilinçsiz duruma geçiş için N1 yanıtının kaybolmasının gösterge olabileceği gösterilmiştir [2]. Ayrıca elektroensefalografi verisini kullanarak anestezi derinliğini veren bir cihaz olan Bispectral Index (BIS) ile uyku ve anestezi sırasındaki EEG verilerinin benzerliği gösterilmiştir [3]. Ancak farklı gürültü kaynakları nedeniyle anestezi ortamında EEG kaydı alma ve alınan kaydı değerlendirme işlemleri sırasında güçlüklerle karşılaşmaktadır. Ayrıca anestezi için kullanılan maddelerin miktarının kişiden kişiye göre farklılık göstermesi de verilerin gruplandırılmasını zorlaştırmaktadır. Bu çalışmanın amacı anestezi altındaki bireylerin EEG yanıtlarının yapısının incelenmesidir.

II. MATERYALLER ve YÖNTEMLER

Bu incelemede kullanılan EEG kayıtları Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Ameliyathanesinde gerçekleştirilmiştir. Kayıtlar (Quik CAP, El Paso, Texas) 40 kanallı bonelerle, 40 kanallı EEG amfisi (Nuamps Neuroscan, Virginia, USA) kullanılarak alındı. Ameliyathane ortamında işitsel uyaran verebilmek için aktif gürültü engelleme sistemine sahip kulaklık (Creative HN 700) kullanılmıştır. Kayıtlar sırasında akustik ve elektromanyetik gürültüye neden olan kaynaklar;

- 1) Elektrokoter işlemleri,
- 2) İnsizyon, manuel uygulamalar,
- 3) Ventilasyon, EKG cihazları, ve infüzyon pompası alarmları,
- 4) Ameliyat ekibinin sözel iletişimleri şeklindedir.

EEG kayıtlarının alındığı ameliyathane ortamında yapılmış olan manyetik alan ölçümleri Tablo.1'de gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen gürültü kaynakları EEG verisi üzerinde işaretlenmekte ve analiz sırasında gürültüler göz önünde bulundurulmaktadır.

Tablo 1. Elektromanyetik Ölçüm Değerleri*

Gürültü kaynağı	Koşul	Ölçüm değeri (mGauss)
Işık	Oda aydınlatması	1.7
	Ameliyat masası aydınlatması	0.1
Isıtıcı	Baş bölgesinde	2.3
Elektrokoter	Kesme işleminde	22
Hasta monitörleri	Monitör yakınında	0.2
Binoküler mikroskop	Hasta masası yakınında	3.2 (63 KHz)
Hidrolik motor		4.4-5.3 (0.413 MHz-0.847 MHz)
Röntgen		0.3

*Kullanılan ölçüm aletleri

- Taşınabilir el tipi gaussmetre
- Anritsu (MS 2711 D) Taşınabilir spektrum analizörü



Resim 1a. Elektrokoter



Resim 1b. Hasta Monitörü

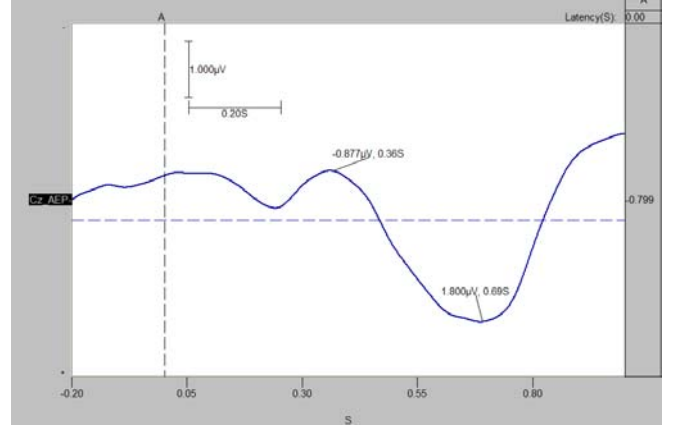


Resim 1c. Ameliyathane ortamı

Şekil 1. Ameliyathane ortamında kullanılan elektrokoter ve hasta monitörü gibi elektronik aletler ve ameliyat ekibinin sözel iletişimini de içeren kayıt sırasında gürültüye neden olan etmenler.

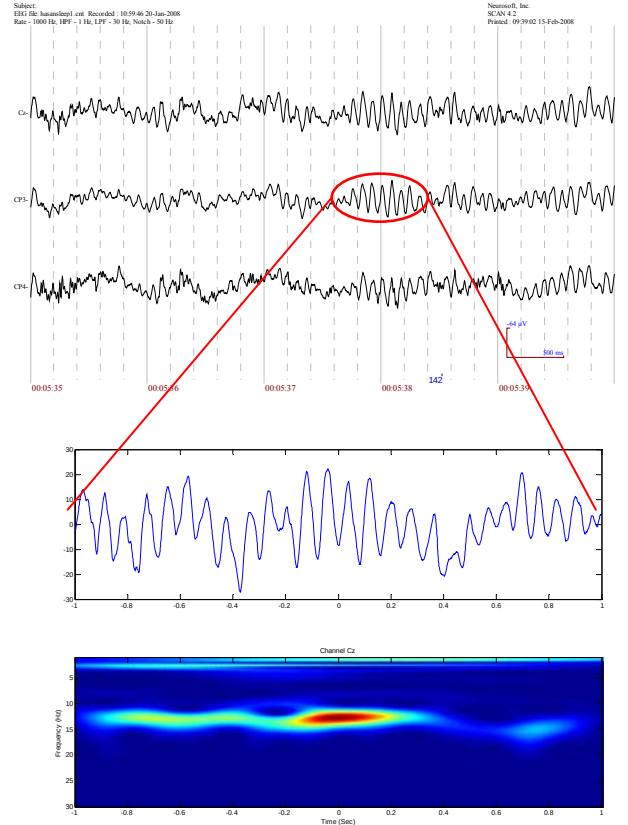
III. GÖZLEM ve TARTIŞMA

Beş bireyden alınan EEG kaydı üzerinde yapılan analiz işlemleri sonucunda işitsel uyarılma potansiyelleri yanıtlarının Şekil.2'deki gibi olduğu görülmüştür. Uyarı sonrası 360 ms civarında negatif bir yanıt görülürken 690 ms civarında pozitif bir yanıt görüldü. Her ölçüm bölgesinden yanıt alınırken öncelikli analizlere, en belirgin yanıtı veren sentral (Cz) elektrodundan başlandı. EEG üzerinde en belirgin olarak elektrokoter cihazının neden olduğu elektromanyetik gürültü etken olduğu saptandı. Bunu takiben diğer istenmeyen dokunma uyarınları da etkiliydi.



Şekil 2. Anestezi altındaki 5 bireyden alınmış EEG kaydında AEP cevaplarının bireyler arası ortalaması.

Ayrıca alınan kayıtlar üzerinde Matlab programı kullanılarak yapılan frekans analizi sonrasında elde edilen sonuçlarda 14 Hz frekanslı bir dalganın sıklıkla ortaya çıktığı görüldü (Şekil 3). Bu dalga formu anestezi madde verilmesi süreciyle paralellik gösterdi. Uyanışa geçme evresiyle birlikte EEG multifrekans zeminine tekrar döndü.



Şekil 3. Anestezi infüzyonunu takiben genel yayımlımlı, ortalama 14 Hz EEG osilasyonu kaydedilmektedir. Alt kısımda zaman frekans grafiğinde 14 Hz'teki yoğunlaşma görülmektedir.

IV. SONUÇ

Ön sonuçlar ışığında, anestezi altında da beyin bilişsel faaliyetlerinin devam ettiği görülmektedir. Basit ve karmaşık uyaranların işleme süreçleri ayrıca değerlendirilmelidir. Anestezi altında yapılan kayıtlar ortamdaki akustik ve elektromanyetik gürültü etmenlerinin yanı sıra, vücut içi parametrelere (ilaç dozu, vital değerler) ve ağrı uyaranlarıyla da çok yakından ilgili gözükmektedir. Bu nedenle ileri süreçte basamaklı ilaç dozu ve parametre çapraz kontrollü deney deseni ve tasarımı yapılabilir.

TEŞEKKÜR ve BİLGİ

Bu çalışma kısmen DEU.2006.KB.SAG.17-38 ve DEU.2007.KB.SAG. 065 projeleri ile desteklenmiştir. Bu posterin verileri kısmen 2008 Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği II. Çalıştayı, İzmir’de sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- [1] Reinsel R. A., Veselis R. A., Wronski M., Marino P., “The P300 event-related potential during propofol sedation: A possible marker for amnesia?”, British Journal of Anaesthesia. 1995, 74: 674-680.
- [2] Simpson T. P., Manara A. R., Kane N. M., Barton R. L., Rowlands C. A., Butler S. R., “Effect of propofol anaesthesia on the event-related potential mismatch negativity and the auditory-evoked potential N1”, British Journal of Anaesthesia. 2002, 89(3): 382-8.
- [3] Szmuk P., Farrow-Gillespie A. C., Ghelber O., Sheeran P. W., Ezri T., “Cerebra state index as a measure of awakens”, ASA Annual Meeting 2007, A817.

Özgören M, Bayazıt O, **Gökmen N**, Öñiz A. Spectral pattern analysis of propofol induced spindle oscillations in the presence of auditory stimulations. The Open Neuroimaging Journal, 2010;9:121-129.

Spectral Pattern Analysis of Propofol Induced Spindle Oscillations in the Presence of Auditory Stimulations

Murat Ozgoren^{1,2,*}, Onur Bayazit¹, Necati Gokmen^{1,3} and Adile Oniz^{1,2}

¹Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir Turkey

²Brain Dynamics Research Center, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

³Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir Turkey

Abstract: This study's primary objective is to analyze human EEG spindle oscillations during propofol-induced anesthesia and to address possible activation sources. Such an analysis also has a secondary role of investigating the short-term spectral patterns and their functional role.

Artifact-free epochs of spindle activations were selected from the electroencephalograms of patients undergoing propofol anesthesia. Power spectral analysis and source localization using standardized low-resolution-brain-electromagnetic-tomography (sLORETA) were performed. Additionally, spectrograms were obtained by means of using the Complex Morlet-based algorithm. In order to highlight the functional properties, auditory stimulations were conducted during the propofol administration. The loss of consciousness was reached at a level of 0.8-1.2 µg/mL, which also provided distinct spindle oscillations in the continuous EEG. The un-evoked (spontaneous) and evoked (auditory) conditions were examined across non-medicated and medicated conditions (propofol). The propofol administration resulted in appearance of 12-14 Hz spindle activity mostly localized in BA6, BA9, BA10, BA21, BA24 and BA37 areas. The presence of auditory stimulations slightly shifted these maximum activities to different locations. Between the medicated and non-medicated conditions, there was a significant reduction of spindle activity, which was pinpointed to BA7 (precuneus area). The findings indicate that spindle oscillations may have a dual nature. That is, spindle oscillations may be activity dependent and disruptive for large-scale information processing networks in the brain. Hence, the study of spindle oscillation may provide a basis for understanding the short-term spectral patterns of human EEG.

Keywords: Spindle oscillations, BA7, precuneus, consciousness, sLORETA, propofol, anesthesia.

INTRODUCTION

Since the emergence and systematic utilization of electroencephalography (EEG) measurements, its wide range of frequency properties has been noted. Berger's early recordings contribute to an important milestone [1], as he differentiated the natural frequencies and attributed the definition "idling rhythm" to alpha activity. Perhaps due to this early definition, the functional properties of oscillatory activity have been long regarded as a limited phenomenon, or even epiphenomenon [2, 3].

The spectral patterns that constitute EEG have recently been addressed from the cellular and molecular levels to the broader perspectives within the brain addressing the information processing as well as functional connectivity of the brain *via* the oscillatory processes [4-10].

Due to its immense complexity, however, brain research has proven to be problematic, especially in the interpretation of the clinical or experimental findings. A plausible way to study the functionality in the brain is to block the larger part of the activity and allow only a narrow scope of it. Though this does not seem feasible in an active human brain, examining EEG in people under certain anesthetics (e.g. propofol) may be a desired model because its administration blocks a

significant amount of brain activity from occurring. An additional benefit of such an approach is that these anesthetics alter the brain state, enforcing a shift from consciousness to unconsciousness. Therefore, the functional connectivity, information flow, and network properties of can further be studied.

Propofol is an anesthetic agent that is commonly used for its fast acting role. Studies have shown that propofol induces ~14Hz spindle-like oscillations [11-13]. This provides a narrow band for studying the spectral features in the EEG [11].

Similar activation levels of spindle oscillations have been reported in the extant empirical literature investigating sleep [14]. In these studies, the source localizations were studied by means of magnetoencephalography (MEG) or electrocorticography (ECoG) [15, 16]. Similar mechanisms -sharing similar brain nuclei and neuromodulators (e.g. Medial Preoptic Nucleus and GABA)- have been shown in participants during sleep and under anesthesia [17], indicating a wide-range short-term spectral patterns in both conditions.

One important question to address lies in the functional prospects of these spindle activities. They have been regarded as inhibitory processes [2, 18]. The localizations of these activities have also been examined in studies of regional blood flow and energy metabolism (positron emission tomography (PET)) [19]. To our knowledge, there is no record of any functional study with an auditory stimulation during anesthesia aiming to obtain evoked spindle oscillations.

*Address correspondence to this author at the Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir Turkey; T Tel: +90 (232) 4124485; Fax: +90 (232) 2794044; E-mail: murat.ozgoren@deu.edu.tr

Accordingly, in this study we aim to highlight the functional properties of human EEG spindle oscillations during propofol-induced anesthesia, and their possible locations *via* electrophysiological parameters. Therefore the experimental results from the non-medicated and medicated EEG segments as well as evoked non-medicated and evoked spindle oscillations, their spectral features and sLORETA (standardized Low Resolution Electro-magnetic Tomography) images will be demonstrated. We hypothesize that the evoking will enforce formation of short-term spectral microstates with different temporo-spatial features than the resting condition.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

13 participants (7 females) with an age range of 25-46 (mean 36.54) years participated in this study. The participants were patients undergoing a similar surgery protocol for lumbar disc hernia. The ethical approval has been received from the local Ethics Committee. All participants signed a consent form prior to all research procedures.

Anesthesia Procedure

The propofol administration was controlled with a target-controlled infusion mechanism (Fresenius Vial Orchestra Base Primea, Le Grand Chemin, France) where precalculated brain dosage (effect-site) would be obtained. Accordingly, the concentration levels of 0 $\mu\text{g/mL}$ to 1.6 $\mu\text{g/mL}$ of Propofol were obtained. Besides the various monitoring devices, the Bispectral Index Monitor (BIS; vista, Aspect Medical) was used. The BIS provides a dimensionless number from 0 to 100, which denotes the anesthesia depth. It utilizes electrophysiological (EEG) parameters including Bispectral index. The awake values range at approximately >95 , and sudden drops in the index values occur with the propofol administration. At around 1.0 $\mu\text{g/mL}$ of Propofol administration, the activity would be in the range approximately at 80. Commonly levels would be kept around 50-60 range to perform adequate surgery.

EEG Recording

The Neuroscan data acquisition system (Scan 4.3, Neuroscan, Nuamps, USA) was used for EEG recording. The Quik EEG Cap (Compumedics-Neuroscan, USA) which consists of 40 Ag/AgCl electrodes (channels) was placed on the participants' heads according to a modification of the International 10-10 system.

Most of electrode impedances were kept at less than 5 kOhm. EEG channels were referenced to linked ear lobe electrodes (A1+A2), and as a ground electrode AFZ was assigned. Continuous EEG activity was taken with a sam-

pling rate of 1 kHz, filtered between 0.5-70Hz, and stored to the hard disc for offline analysis.

A special stimulus unit developed in our lab, Embedded Microcontroller Interactive Stimulus Unit-EMISU [20] was used for the generation of stimulus and the recording of electrophysiological data. The EEG recording was achieved in the operation room by means of 40 channel EEG (Nuamps), headphones with noise cancellation feature (Creative HN-700, Republic of Singapore). MATLAB, EEGLAB, and EMISU software were used. The auditory stimuli were administered through noise cancelling head phones at a level of 85 dB SPL. The stimuli were consisted of tones 1500 Hz, 500 ms duration 30 ms rise/fall time, randomly varying intervals ranging from 2.5 to 5 sec. The auditory stimuli were administrated from the beginning of the EEG recording Fig. (1).

EEG Segment Selection and Data Preparation

The continuous EEG data files (.cnt) were epoched for the evoked condition or segmented for the spontaneous condition to equal data lengths. Each segment contained 601 data points (sampling rate 1000 Hz) which equaled to -200 to 400 ms for the epoched sections.

Spontaneous segment would be selected from an artifact free section with no stimulation. In a section with stimulations, then the segment would be temporally separated by 2-3 seconds pre- and post- stimuli.

The artifacts were removed by means of visual observation. These artifact-free EEG sections were baseline corrected. The obtained sweeps were then averaged. Due to hostile conditions in the surgery room, not all the channels were artifact free. For this reason 18 channels [as in ref. 21, 22] with equal distribution across anterior/posterior and hemispheric locations were fixed across all subjects (F₃, F_z, F₄, FC₃, FC_z, FC₄, C₃, C_z, C₄, CP₃, CP_z, CP₄, T₅, P₃, P_z, P₄, T₆, O_z).

sLORETA Procedures

These data segments were then transferred into sLORETA (standardized Low Resolution Electro-magnetic Tomography) protocol. sLORETA software is based on a probabilistic MNI brain volume which are converted to "corrected" Talairach coordinates, then given to the Talairach Daemon [23] (MNI152 template). The cortical regions are created by allocating the raw sLORETA values of individual voxels to their corresponding Brodmann areas (BA) or cerebral gyri on the basis of the coordinates of the digitized Talairach Atlas [23,24]. In sLORETA the coordinates of the 18 electrode positions were applied to a digitized MRI version of the Talairach Atlas (McConnell Brain Imaging Cen-

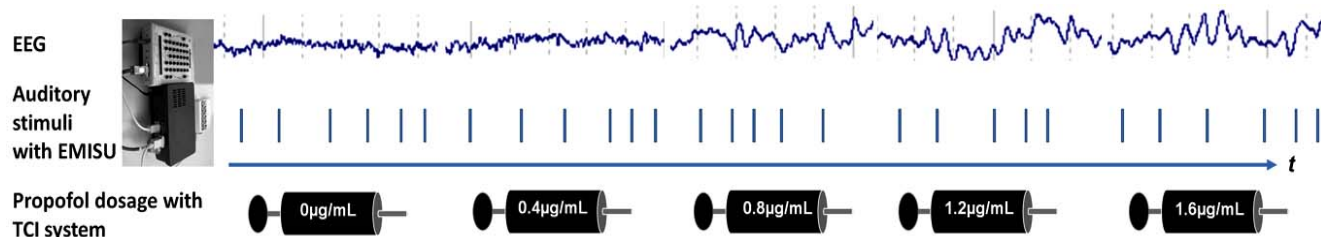


Fig. (1). The EEG recording, stimulation and target controlled drug infusion (TCI) scheme during the auditory stimulus paradigm. The auditory stimuli are presented with the EMISU system and the stimulus point is marked by vertical line in the figure.

tre, Montréal Neurological Institute, McGill University). These Talairach coordinates were then used to compute the sLORETA transformation matrix. This resulted in the corresponding 3D cortical distribution of the electrical neuronal generators for each subject. The transformation matrix file in the sLORETA application was created from the X, Y, Z coordinates files. The EEG segments were transformed to "Global Field Power" (GFP) to estimate the target peaks. The advantage of GFP is that it is reference free and allows data reduction in multichannel recording. Therefore, the current density values (CDV) of maximal GFP peaks are presented at a given LORETA image. An equivalent current dipole is positioned, for which a current density ($\mu\text{A}/\text{mm}^2$) is computed on each of these voxels [23, 24].

Statistical Analysis

The Shapiro-Wilk test was used for determining distribution of the groups and deciding statistical methods. The groups were in normal distribution and paired t-test was used to compare the above mentioned two conditions.

Spectral Representations

The spectrograms for the presentations of EEG data segments were obtained by means of a MATLAB routine [25]. The outline of the method is given below:

Wavelet transform of a signal $s(t)$ gives the time-scale information found by the following formula

$$W_s(b, a) = \int_{-\infty}^{\infty} s(t) \varphi^* \left(\frac{t-b}{a} \right) dt$$

where the mother wavelet function $\varphi(\cdot)$ was chosen as Complex Morlet.

* denotes the complex conjugate, b is the shift parameter, the corresponding scale is given by dilation parameter a . Since most of the signal processing applications focus on the time-frequency analysis, it is essential to convert the scale information into frequency. The formula given below provides corresponding frequency F_a for a specified scale value a

$$F_a = \frac{F_c}{a * \Delta}$$

with the parameters F_c denoting center frequency of the wavelet in Hz, Δ denoting the sampling period.

For obtaining the spectrogram the Central (Cz) electrode data was used as a common location in literature for similar studies (especially, in the auditory domain).

RESULTS

The participants (patients) of the study had been monitored by means of various body parameters and Bispectral Index Monitor (BIS). The depth of anesthesia was assessed by means of the BIS value and lack of responsiveness. As the EEG recordings were taken before the initiation of intubation, no other artifacts that would be expected during the surgery were observed (e.g. incision, body movements, electrocautery etc.) within that specific period. With a step-wise strategy, the infusion of propofol was maintained to

increase from 0 to 1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (brain concentration level) where 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ was the common value when the patients lost consciousness. The auditory-evoked potentials or the accompanying BIS values is beyond the scope of the current study. Notably, however, reaching the level of loss of consciousness was also accompanied with the gradual disappearance of evoked potentials.

The level of anesthesia, evoked responses, spindle oscillations, locations, and temporal differentiations are among the numerous factors that can be addressed. In accordance with the aim of the present study, the current paper will provide results on the evoked segments with limited number of locations and time windows. The general properties of the changes in the EEG will also be presented with the illustrations.

Global Spectral Changes in the EEG During Propofol Administration

The initiation of propofol resulted in the decrease of spectral variability in the continuous EEG. Fig. (2) displays raw EEG sections with two levels of anesthesia from the non-medicated and medicated conditions. The variability

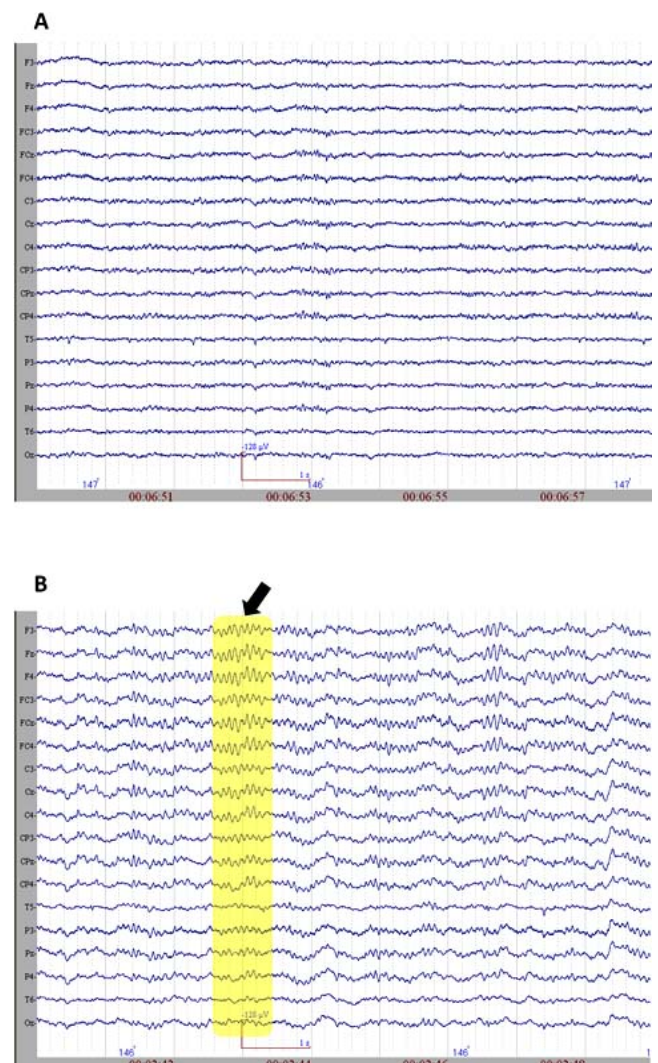


Fig. (2). A. The raw EEG section (sample) from non-medicated group. B. The raw EEG section (sample) from medicated group. The arrow and the rectangular selection point to spindle oscillations.

further decreased when reaching to 0.8 $\mu\text{g/mL}$ level, where finally almost all the activity was composed of mono-frequency spectrum 13.20 (± 2.56) Hz. These spindle oscillations dominated the EEG recording during the majority of the propofol 1.6 $\mu\text{g/mL}$ levels. These oscillations lasted about 1001.04 (± 221.02) milliseconds and had a range of 57.93 (± 17.69) μV of amplitude. The spectral plot of a selected EEG segment with a spindle is provided in Fig. (3). As can be observed from the spectrogram, the EEG activity is locked into a narrowband of oscillatory activity of 13 Hz.

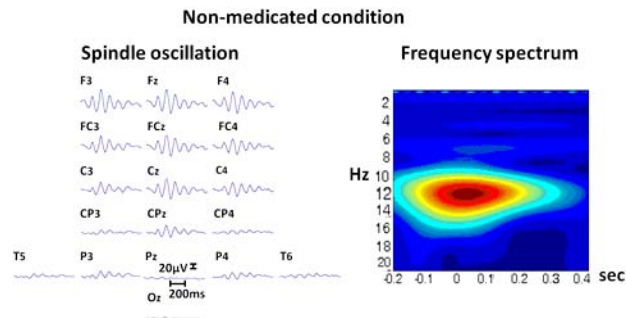


Fig. (3). Left: The raw EEG segment from 18 electrodes (upper section represents frontal areas) with a spindle oscillation. Right: The spectrogram of the same activity from Cz electrode, vertical axis denotes frequency (Hz); horizontal axis denotes time (sec).

Evoked Spindle Oscillation Activity

The evoked activity source localization resulted in somewhat different locations than the unevoked SO activity. The Table 1 provides the values for the MNI coordinates and the current density values. The accompanying centers of focused activity include BA7, BA11 and BA42. These areas were appointed as Regions of Interest (ROI). They were then compared to non-medicated EEG segments.

Table 1. The Comparison of Maximal Current Density Values Obtained from Medicated and Non-Medicated Groups at Around 100 ms Poststimulus (GFP Peak) and MNI Coordinates are Presented for Four Locations

Medicated (med) and non-medicated (non-med) groups' mean current density value (CDV) maximum [$\mu\text{A}/\text{mm}^2 \times 10^{-3}$] 1 st peak activations in response to 1500 Hz sine wave (n=13).					
Brain region	Condition	CDV	x	y	z
BA 11	Med	4.20	15	45	-25
	Non-med	3.53			
BA 6	Med	2.98	-5	-25	70
	Non-med	3.25			
BA 7	Med	3.05	-10	-60	70
	Non-med	5.33			
BA 42	Med	3.81	60	-32	15
	Non-med	4.66			

Possible Sources of the Spindle Oscillations:

Spontaneous (Unevoked) Spindle Oscillation Activity

The source localization revealed BA6 as the major current density maxima in 6 out of 9 patients. The level of the propofol anesthesia is over the range of 1.2 $\mu\text{g/mL}$ for these

data sets (which coincided with the loss of consciousness). The spontaneous activity from every participant of the current study is included in the Appendix. The left column denotes the spectrograms. The sLORETA images and the maxima 3D coordinates as well as the Brodman areas are also provided. The locations from the maximal activity areas include, BA6 (5 subjects), BA9, BA10 (2 subjects), BA21 (2 subjects), BA24 (2 subjects), BA37. A sample is provided in Fig. (4), which presents activity at BA6 for the spindle oscillations during an unevoked condition.

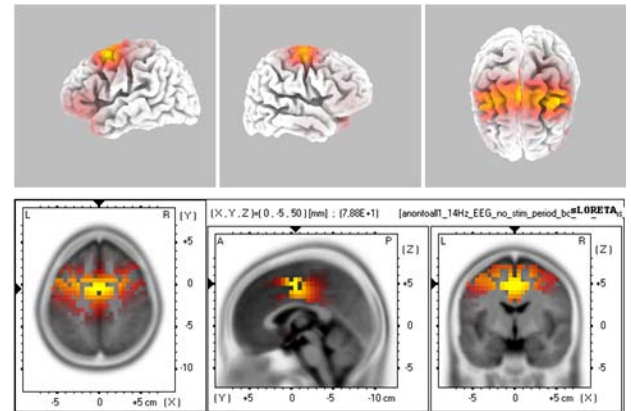


Fig. (4). The sLORETA image of maximal evoked activity at BA6. Upper panels indicate 3D representations and lower panel presents the sLORETA images with XYZ coordinates.

Evoked Spindle Oscillation Activity

The evoked spindle oscillations displayed major activity localized at sources such as BA7 BA6, and BA10/11. These three locations (BA 6, 7, 11) and a location related to auditory cortex (BA42) were selected as regions of interest (ROI) in our study. The 3D representations were treated as set values and the GFP values were studied. Fig. (5) displays a sample source localization sLORETA image.

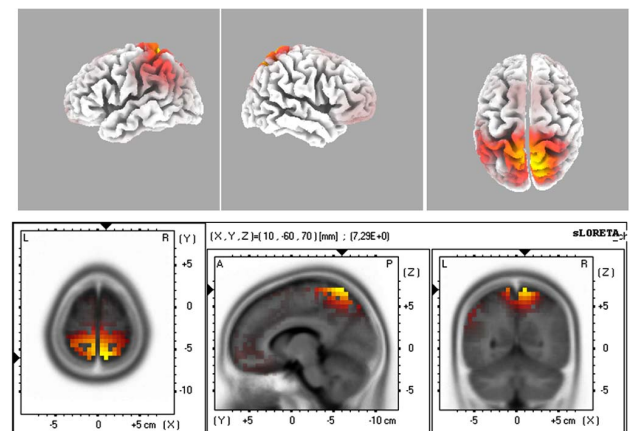


Fig. (5). The sLORETA image of maximal evoked activity at BA7 (precuneus). Upper panels indicate 3D representations and lower panel presents the sLORETA images with XYZ coordinates.

Medicated/Non-Medicated vs. Evoked/un-evoked Activity

The medication and evoking changes in the sLORETA and spectrogram are provided in Fig. (6). The medicated and non-medicated sections are displayed in columns and un-evoked vs. evoked activity are provided in rows. Accord-

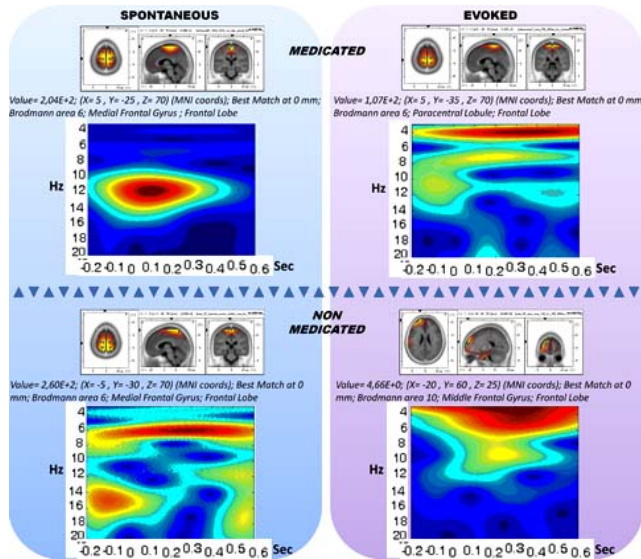


Fig. (6). The 2X2 representation of spectrograms and sLORETAs for medicated (horizontal upper), non-medicated (horizontal lower) vs. un-evoked spontaneous (vertical left) and evoked (vertical right) conditions.

ingly, the drug-free panel has a spectrogram with a wide range of activity of (0.5-25 Hz), whereas the medication enforces spindle oscillations (11-14 Hz). When the stimulations are presented, the non-medicated wide range activity narrows down towards delta and theta activity. The spindle oscillations, however, were enforced towards slower oscillations partially breaking down the mono-frequency entrainment. Table 1 displays the CDV of the two groups.

The comparison between the evoked responses in medicated and non-medicated conditions have been compared for the abovementioned four ROI. A paired t-test has shown a significant difference for BA7 location ($p=0.011$) Fig. (7). Accordingly, major reduction has been localized at an area with highest non-medicated activity.

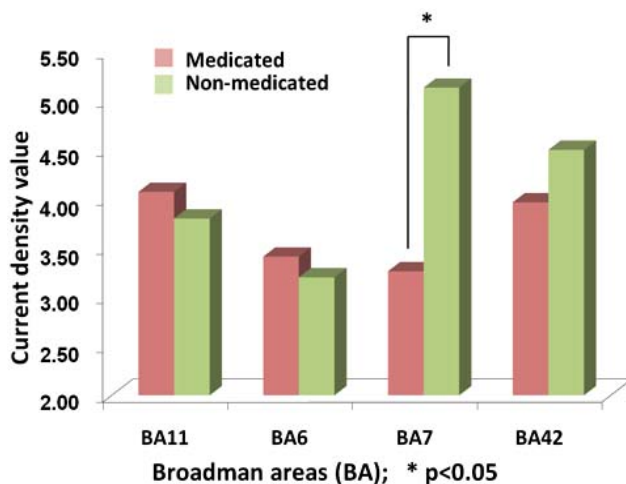


Fig. (7). The comparison of activity obtained from Current Density Values (CDV) of sLORETA procedures in BA11, BA6, BA7 and BA42. The vertical bars denote the average CDV where left side of the pairs shows the medicated groups. The asterisk highlights the statistically significant difference ($p < 0.05$).

DISCUSSION

The current study demonstrated the gradual changes in the spectrogram of EEG during the administration of propofol. Firstly, the wide range spectral activity has shifted into a tuned activity with a predominant 12-14 Hz spindle oscillation. In addition, the auditory stimulations presented a change in the spectral pattern. Finally, the source localizations (sLORETA) of these activities were mostly addressed to BA6, BA7 and BA10 during the stimulations. The most pronounced reduction of activity, however, was obtained at BA7 the precuneus area between the non-medicated and medicated conditions.

The Spectral Properties of Spindle Oscillations

The spectrograms of the present study have revealed oscillatory activity within the upper alpha and lower beta range during the presence of Spindle Oscillations under Propofol anesthesia (around 1.2 $\mu\text{g/mL}$). It was indicated that the generators of alpha are not fully known [2]. Furthermore, it is unclear whether alpha is induced by inhibitory activity and/or other factors such as network properties or intrinsic properties of certain neuronal populations. Taking into consideration that about 15% of cortical cells are GABAergic and that only 10% of synchronously active neurons were suggested to be capable of generating such amplitude, EEG alpha may rise from rhythmic fluctuations of inhibitory neurons. In contrast, the alpha oscillation has also been linked to evoked activity, and thus a sensory cognitive function has been determined [2, 3, 26, 27]. In a recent study, the role of alpha in attention and consciousness was discussed highlighting the same contradictory condition [18].

Are these Oscillatory Activities Locally Isolated Stand-Alone Phenomena?

Addressing this question, a study examining long-range temporal correlations in alpha and beta oscillations [28] indicated the short-term spectral relationships and their test-retest reliability. The question can also be further extended into different domains from sleep to pathologies, presenting spindle oscillations [29, 30]. In another study, beta rhythms in the range of 15-20 Hz were reported to be generated by nonreciprocal communication in hippocampus [31]. The current study revealed oscillations partially reaching to the range of beta frequency (>14 Hz). The long-range temporal correlations between alpha and beta oscillations have been reported [32], with strong test-retest reliability. This alpha-beta similarity has been addressed in another study [8], where both frequency bands displayed similarities in their profiles of local and remote functional connectivity in relationship to opioids.

In a study on sleep spindles, a center frequency of 13.5 Hz was found to be localized around occipito-parietal sulcus utilizing 151 channel MEG [15]. The existence of similar spectral activities between sleep and anesthesia has been supported with a series of studies providing both experimental data and theoretical framework [14, 16, 17, 21, 22, 29, 30]. As the current study similarly displayed the upper alpha and lower beta frequency profile, the alpha-beta relationship deserves further exploration. The evidence coming from the reports [8, 28] point to functional interplay between these oscillations. Therefore the present findings need to be ad-

dressed later in a study with components to differentiate the dynamics of double frequency range.

The Location of the Activity

The spindle oscillations activity has also been localized in the study by Wolter and colleagues [33]. The source localization in their study revealed BA6, BA10, and BA7 as major sources. Likewise, the major sources in the current study (medicated evoked) were pinpointed to similar areas. Although similar locations have been found, we have to note few details in this comparison. First, the Wolter *et al.* study [33] did not use auditory stimulations, and we have slightly different localization for the spontaneous activity: BA6, BA9, BA10, BA21, BA24, BA37. Additionally, they have performed the recordings after the intubation with administration of bolus of propofol. In the current study, a target-controlled infusion was performed with a gradual increase from 0 to 1.6 $\mu\text{g/mL}$ providing a time frame of around twenty minutes for the auditory stimulations just before the intubation. Therefore, we can assume that their anesthesia levels are deeper than those in our study. Interestingly, the evoked activity still lies within the proposed locations of the deep anesthesia spindle sources of Wolter *et al.* study [33]. On the other hand, we have observed some slight variations between the un-evoked and evoked locations. This seems to create a minor dilemma, challenging the specificity of the locations for these spindle-oscillations. The lack of specificity may be the secondary proof of the cessation of information processing with and from the outer world (auditory stimulations). A further controlled study may be planned to address this issue with a step-wise pattern. However, this seems to be hidden in the paradoxical nature of these oscillations. We have seen in the literature that some groups have come up with evoked oscillations, whereas mostly the others have stated active inhibitory processes [2, 18]. This condition points to the presence of two separate networks or a dynamically changing reciprocal network property.

The Precuneus and Relationship to Present Findings

Being located above the posterior cingulate, the precuneus is placed between the two hemispheres (BA7). The sensorimotor anterior region, cognitive/associative central region, and visual posterior region are the three subdivisions. Recently, the behavioral correlates of precuneus have been reviewed [34] from highly integrated tasks to consciousness. In that review, the neural networks of consciousness have been indicated as retrosplenial, posterior cingulate and precuneal cortices. These areas also contribute to highest level of blood glucose metabolism. Historically, the precuneus area has been reported in a study on Orangutan brain as early as 1880 [35]. Until recently, this area has been almost entirely forgotten, without a clear functional attribution. Recently, the functional connectivity (not only the anatomical) has been reported, pointing to a consciousness network being formed of above-mentioned posterior cingulate, precuneal, and retrosplenial cortices [7]. The present study provided data of maximal activity at locations of precuneus (BA7) and cingulate cortex (BA23). The commonality between the present findings and the study of Vogt *et al.* [7] suggest that BA7 may be a plausible activity zone related to anesthesia and consciousness. Kjaer *et al.* [36] have provided data on the precuneus (BA7)-prefrontal (BA9) activity during con-

sciousness. In our study, the medicated activities have been focused around these two locations even though the evoked activity [37] had been “embedded” in unconscious state.

Large Scale Network Properties

The brain information processing is a function of neural populations through functional connectivity. The results of this current study might be indirectly an interruption of this functional interrelation among different neural populations.

In the review by Bressler and colleagues, the large-scale network functions were indicated [38]. Here, spatial, temporal and coordinative selectivities were expressed. The current results also indicate coordinative functional selectivity around prefrontal and precuneus areas. The impairment of local cortical area network function may explain the loss of consciousness as well as the change in the brain responsiveness. The redirected or self-coupled short-term modulation might explain the breaking of the functional connectivity especially with the prefrontal areas. A recent study reported bidirectional feedback between thalamus and cuneus utilizing the alpha oscillation network [39]. The thalamocortical networks [4, 5, 40], the precuneal-prefrontal [36] networks and other long and short range networks fall into the scope of this current report and the present findings. A further study should assess these spatial network properties targeting structures specific to anesthesia [41, 42]. Furthermore, spatio-temporal dynamics [43, 44] may be addressed in detail.

CONCLUSIONS

The present study demonstrated spectral changes in the EEG during the administration of an anesthetic substance, propofol. The BA7 appeared to be a critical location with a role on short term spectral oscillations. The same area (precuneus) has been suggested to be related to awareness and consciousness. The propofol comes out as a strong substance that effectively changes activities in the brain from local to global temporo-spectral dimensions. The findings may indicate a dual nature of spindle oscillations, being activity dependent and also being disruptive for large-scale information processing networks in the brain. The current approach can serve as a useful model for studying the short-term spectral phenomena in the brain.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank Emre Cek for his support on wavelet transformations, Serhat Taslica for his extensive support on data preparation and Anna Vannucci for her editing. The study was supported by DEU. 2007KB.SAG.61/65 projects.

LIST OF ABBREVIATIONS

Alpha	=	EEG α oscillatory activity commonly denoting 8-13 Hz
BA	=	Broadman area
Beta	=	EEG β oscillatory activity commonly denoting 15-35 Hz
BIS	=	Bispectral index
CDV	=	Current density value
ECoG	=	Electrocortigraphy

EEG = Electroencephalography

EMISU = Embedded microcontroller interactive stimulus unit

GFP = Global field power

MEG = Magneto encephalography

MNI = Montreal Neurological Institute

PET = Positron emission tomography

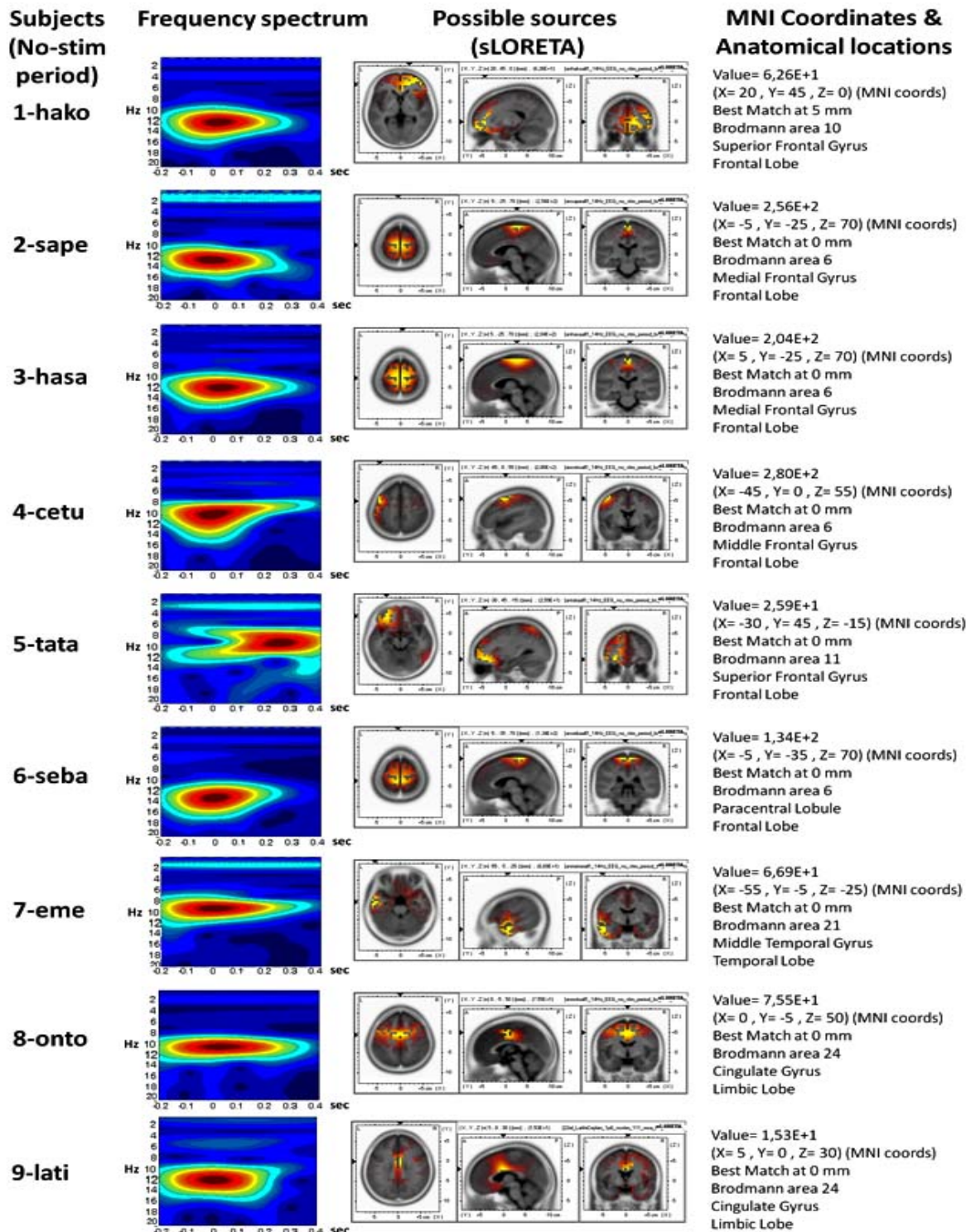
ROI = Region of interest

LORETA = Standardized low resolution electro-magnetic tomography

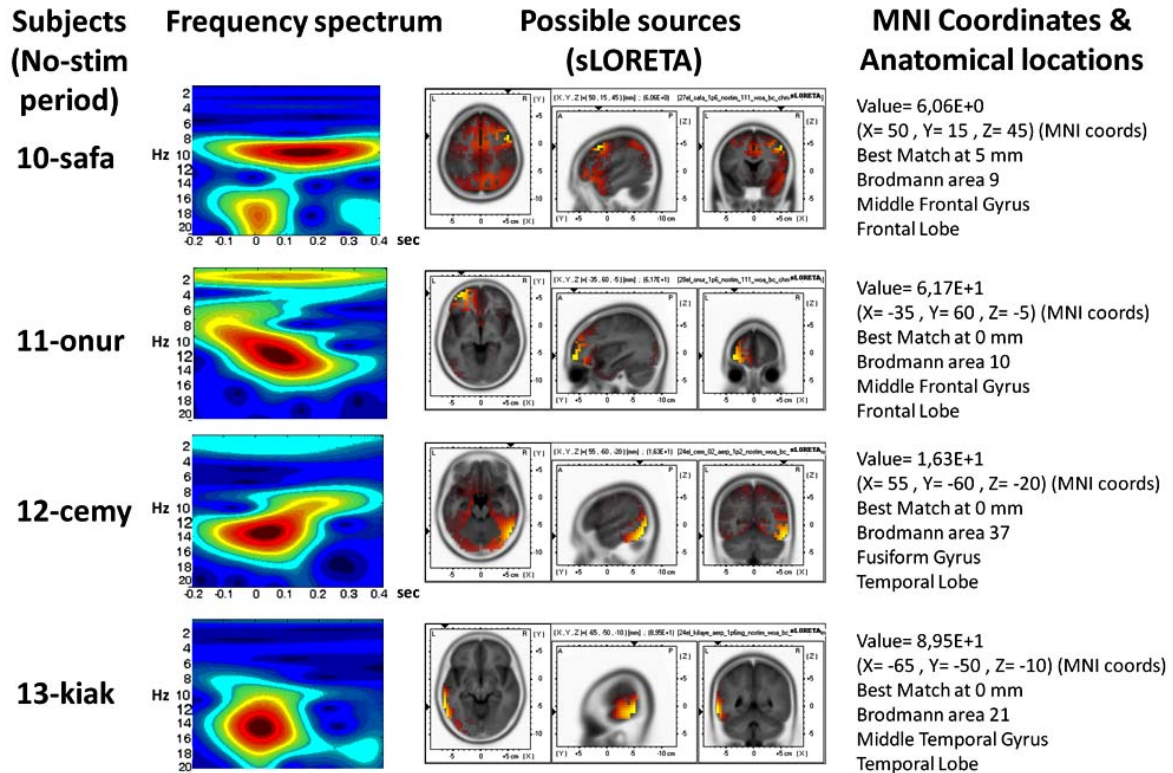
SO = (Spindle oscillations)

APPENDIX

The sLORETA and Corticograms from single subjects



Appendix Contd....



REFERENCES

- Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. I. Bericht, Archiv Fuer Psychiatrie Nervenkrankheiten, 1929; 87: 527-70.
- Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. Brain Res Rev 2007; 53: 63-88.
- Schürmann M, Basar-Eroglu C, Basar E. A possible role of evoked alpha in primary sensory processing: common properties of cat intracranial recordings and human EEG and MEG. Int J Psychophysiol 1997; 26: 149-70.
- Steriade M. Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. Trends Neurosci 1999; 22: 337-45.
- Steriade M, Timofeev I. Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. Neuron 2003; 37: 563-76.
- Kohsaka S, Sakai T, Kohsaka M, Fukuda N, Kobayashi K. Dual control of the brainstem on the spindle oscillation in humans. Brain Res 2000; 882: 103-11.
- Vogt BA, Laureys S. Posterior cingulate, precuneal & retrosplenial cortices: cytology & components of the neural network correlates of consciousness. Prog Brain Res 2005; 150: 205-17.
- Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Kivisaari R, et al. Increased local and decreased remote functional connectivity at EEG alpha and beta frequency bands in opioid-dependent patients. Psychopharmacology 2006; 188: 42-52.
- John ER. A field theory of consciousness. Cons Cogn 2001; 10: 184-213.
- Ozgoren M, Oniz A. Beta in simple and complex cognitive processes. Int J Psychophysiol 2008; 69(3): 192.
- Huotari AM, Koskinen M, Suominen K, et al. Evoked EEG patterns during burst suppression with propofol. Br J Anaesth 2004; 92: 18-24.
- Jameson LC, Sloan TB. Using EEG to monitor anesthesia drug effects during surgery. J Clin Monit Comput 2006; 20: 445-72.
- John R, Pritchep LS. The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. Anesthesiology 2005; 102: 447-71.
- Ferenets R, Lipping T, Suominen P, et al. Comparison of the properties of EEG spindles in sleep and propofol anesthesia. Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference: New York City, USA 2006.
- Manshandani I, De Munck JC, Simon NR, Lopes da Silva FH. Source localization of MEG sleep spindles and the relation to sources of alpha band rhythms. Clin Neurophysiol 2002; 113: 1937-47.
- Nakamura M, Uchida S, Maehara T, et al. Sleep spindles in human prefrontal cortex: an electrocorticographic study. Neurosci Res 2003; 45: 419-27.
- Tung A, Mendelson WB. Anesthesia and sleep. Sleep Med Rev 2004; 8: 213-25.
- Palva S, Palva JM. New vistas for α -frequency band oscillations. Trends Neurosci 2007; 30: 150-58.
- Laureys S, Goldman S, Phillips C, et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: Preliminary investigation using PET. Neuroimage 1999; 9: 377-82.
- Ozgoren M, Erdogan U, Bayazit O, Taslica S, Oniz A. Brain asymmetry measurement using EMISU (embedded interactive stimulation unit) in applied brain biophysics. Comput Biol Med 2009; 39(10): 879-88.
- Anderer P, Klösch G, Gruber G, et al. Low-resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex. Neuroscience 2001; 103: 581-92.
- Anderer P, Gruber G, Saletu B, Klösch G, Zeitlhofer J, Pascual-Marqui CRD. Non-invasive electrophysiological neuroimaging of sleep. Int Congr Ser 2002; 1232: 795-800.
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: A new method for localizing electrical activity in the brain. Int J Psychophysiol 1994; 18: 49-65.
- Pascual-Marqui RD. Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. Methods Find Exp Pharmacol 2002; 24D: 5-12.
- Cek E, Ozgoren M, Savaci A. Continuous time wavelet entropy of auditory evoked potentials. Comput Biol Med 2009; doi: 10.1016/j.combiomed.2009.11.005.
- Van Dijk H, Schoffelen JM, Oostenveld R, Jensen O. Prestimulus oscillatory activity in the alpha band predicts visual discrimination ability. J Neurosci 2008; 28: 1816-23.

- [27] Sauseng P, Klimesch W, Gerloff C, Hummel FC. Spontaneous locally restricted EEG alpha activity determines cortical excitability in the motor cortex. *Neuropsychologia* 2008; 47: 284-88.
- [28] Nikulin VV, Brismar T. Long-range temporal correlations in alpha and beta oscillations: effect of arousal level and test-retest reliability. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1896-908.
- [29] Mackenzie L, Pope KJ, Willoughby JO. Physiological and pathological spindling phenomena have similar regional EEG power distributions. *Brain Res* 2004; 1008: 92-106.
- [30] Schabus M, Hoedlmoser K, Pecherstorfer T, *et al.* Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain Res* 2008; 1191: 127-35.
- [31] Bibbig A, Middleton S, Racca C, *et al.* Beta rhythms (15-20 Hz) generated by nonreciprocal communication in hippocampus. *J Neurophysiol* 2007; 97: 2812-23.
- [32] Nikulin VV, Brismar T. Long-range temporal correlations in electroencephalographic oscillations: relation to topography, frequency band, age and gender. *Neuroscience* 2005; 130: 549-58.
- [33] Wolter S, Friedel C, Böhler K, Hartmann U, Kox WJ, Hensel M. Presence of 14 Hz spindle oscillations in the human EEG during deep anesthesia. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 157-68.
- [34] Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 2006; 129: 564-83.
- [35] Chapman HC. The brain of the orang. *Science* 1880; 1: 326-28.
- [36] Kjaer TW, Nowak M, Kjaer KW, Lou AR, Lou HC. Precuneus-prefrontal activity during awareness of visual verbal stimuli. *Consc Cogn* 2001; 10: 356-65.
- [37] Laufer I, Pratt H. Evoked potentials to auditory movement sensation in duplex perception. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1316-31.
- [38] Bressler SL, Tognoli E. Operational principles of neurocognitive networks. *Int J Psychophysiol* 2006; 60: 139-48.
- [39] Gomez-Herrero G, Atienza M, Egiazarian K, Cantero JL. Measuring directional coupling between EEG sources. *Neuroimage* 2008; 43: 497-508.
- [40] Sherman SM. Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *Trends Neurosci* 2001; 24: 122-26.
- [41] Lee U, Mashour GA, Kim S, Noh G-J, Choi BM. Propofol induction reduces the capacity for neural information integration: Implications for the mechanism of consciousness and general anesthesia. *Consc Cogn* 2009; 18: 56-64.
- [42] Michels L, Moazami-Goudarzi M, Jeanmonod D, Sarntinoranont J. EEG alpha distinguishes between cuneal and precuneal activation in working memory. *Neuroimage* 2008; 40: 1296-310.
- [43] Meyer M, Baumann S, Jancke L. Electrical brain imaging reveals spatio-temporal dynamics of timbre perception in humans. *NeuroImage* 2006; 32: 1510-23.
- [44] Basar E, Ozgoren M, Karakas S, Basar-Eroglu C. Super-synergy in the brain: the grandmother percept is manifested by multiple oscillations. *Int J Bifurc Chaos* 2004; 14 (2): 453-91.

Received: December 27, 2009

Revised: January 18, 2010

Accepted: February 10, 2010

© Ozgoren *et al.*; Licensee Bentham Open.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Tez Yayını (TY) 6

Özgören M, Bayazıt O, Kocaaslan S, **Gökmen N**, Öniz A. Brain function assessment in different conscious states. Nonlinear Biomedical Physics, 2010;4(1):S1-S6.

PROCEEDINGS

Open Access

Brain function assessment in different conscious states

Murat Ozgoren^{1*}, Onur Bayazit¹, Sibel Kocaaslan¹, Necati Gokmen², Adile Oniz¹

From Consciousness and its Measures: Joint Workshop for COST Actions NeuroMath and Consciousness
Limassol, Cyprus. 29 November – 1 December 2009

Abstract

Background: The study of brain functioning is a major challenge in neuroscience fields as human brain has a dynamic and ever changing information processing. Case is worsened with conditions where brain undergoes major changes in so-called different conscious states. Even though the exact definition of consciousness is a hard one, there are certain conditions where the descriptions have reached a consensus. The sleep and the anesthesia are different conditions which are separable from each other and also from wakefulness. The aim of our group has been to tackle the issue of brain functioning with setting up similar research conditions for these three conscious states.

Methods: In order to achieve this goal we have designed an auditory stimulation battery with changing conditions to be recorded during a 40 channel EEG polygraph (Nuamps) session. The stimuli (modified mismatch, auditory evoked etc.) have been administered both in the operation room and the sleep lab via Embedded Interactive Stimulus Unit which was developed in our lab. The overall study has provided some results for three domains of consciousness. In order to be able to monitor the changes we have incorporated Bispectral Index Monitoring to both sleep and anesthesia conditions.

Results: The first stage results have provided a basic understanding in these altered states such that auditory stimuli have been successfully processed in both light and deep sleep stages. The anesthesia provides a sudden change in brain responsiveness; therefore a dosage dependent anesthetic administration has proved to be useful. The auditory processing was exemplified targeting N1 wave, with a thorough analysis from spectrogram to sLORETA. The frequency components were observed to be shifting throughout the stages. The propofol administration and the deeper sleep stages both resulted in the decreasing of N1 component. The sLORETA revealed similar activity at BA7 in sleep (BIS 70) and target propofol concentration of 1.2 µg/mL.

Conclusions: The current study utilized similar stimulation and recording system and incorporated BIS dependent values to validate a common approach to sleep and anesthesia. Accordingly the brain has a complex behavior pattern, dynamically changing its responsiveness in accordance with stimulations and states.

Background

The human brain represents one of the most complex biological systems in the world. When it comes to its computational power, the estimates are overwhelming and are not comparable to man-made systems [1]. This complex organ also has a very dynamic nature, during which it shifts from one state to another, almost entirely

changing its functional properties. These major states can be exemplified in the case of conscious states. Hence the consciousness can also be defined with this concept of altered state of brain cognitive functioning. A perfect definition of consciousness is still not available; however the existence of differentiations between some conscious states is out of debate. The sleep, anesthesia and wakefulness are three of such separable states with distinct features (Figure 1).

* Correspondence: murat.ozgoren@deu.edu.tr

¹Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, 35340, Turkey

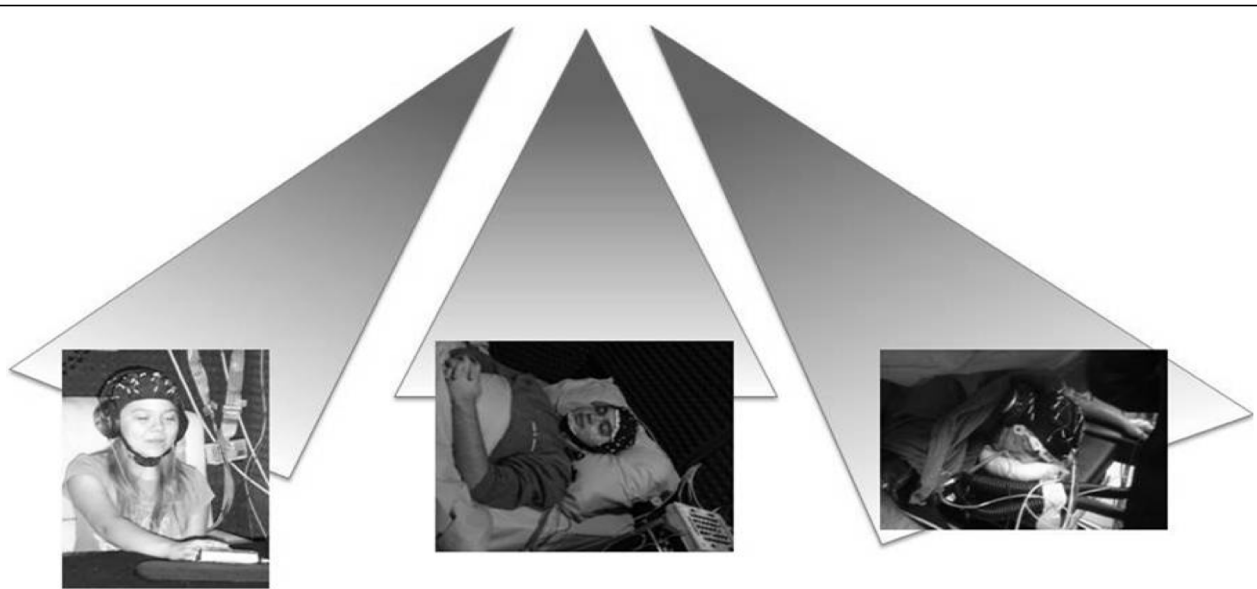


Figure 1 The electrophysiological recordings of a wake subject (left); recording during sleep (middle) and anaesthesia (right) with a similar EEG cap and stimulation system (EMISU).

The changes in the dynamic features of the brain can be obtained through its responsiveness. The conscious states are usually determined with the degree of lack of responses to outer world. Therefore a gradually changing response monitoring system can be useful in this type of approach. The auditory domain could be a proper stimulation modality, as it has been a common choice in neuroscience [2,3]. The auditory evoked potentials have been described with the acoustic features and stimulation patterns. Out of these sub features, the frequency, intensity and location are among the most well known properties [2,4]. Typically, tones (sinusoidal) or clicks are applied as the stimuli and the sensory/cognitive responses are recorded via electrodes attached to the scalp. The basic sensory features (bottom-up) are inherently accompanied with other features such as attention, memory (top-down) etc. Thus, the top-down and bottom-up properties all paint a complex landscape with very short latencies such as Auditory Brain-stem Responses (ABR), Middle Latency Responses (MLRs) to long latency wave forms [5]. A recently revisited auditory stimulation pattern has been the dichotic one, with a certain scope on brain asymmetry (syllables, tones etc.) [6-8]. From tones and clicks to syllables, these simple and semi-complex stimulations form a plausible domain for assessment of brain responsiveness. The need to obtain different features has forced the experimental design to include acoustical properties, attention-free assessment with mismatch, attention-bound oddball, dichotic and diotic features. Therefore these different properties have become a bundle of blocks constituting Brain biophysics battery (BBB).

On the other hand, the conditions of performing ideal experiments may not be an easy task as the operation room and the sleep environment are far from perfect neuropsychological setups. One of the major problems in surgery room comes from being electromagnetically hostile environment [9,10], therefore effecting the outcome of electrophysiological recording. During sleep, the ever changing body position as well as depth of sleep becomes problematic in conducting sensory/cognitive auditory tests (i.e. presenting perfect symmetrical and ideal auditory stimulations). Thirdly the stimulations especially in sleep may cause some alterations in the state of responsiveness of the brain [11].

Recently, the state of consciousness and brain functioning during sleep and anesthesia have become a topic of interest [5,12-16]. Furthermore Tung and Medelson [17] reviewed the studies and issues related to both sleep and anesthesia addressing components from neuromodulators to nuclei. Having noted above mentioned points, the present paper will address issues related to brain responsiveness in anesthesiology and sleep. The presentation of auditory stimulations with different physical and design related properties would enable the acquisition of some of the dynamic and complex response patterns of the brain.

Methods

Sleep procedure

The sleep experiments were performed in the Sleep Dynamics Research Laboratory of the Biophysics Department. The participants slept for one night in the laboratory and therefore, the current study is based on

their first night sleep recordings. Overnight sleep data were collected from 12 healthy volunteer individuals (mean age: 24.5, range: 18-32, 10 males). Except one, all participants were right handed. The exclusion criteria included a past and/or present history of any neurological, psychiatric or chronic disorders and use of any drugs that effect cognitive functions. The participants were advised not to take any caffeine on the night of the recording day.

Participants arrived at the laboratory approximately two hours before their normal sleeping time and recordings were realized approximately between 23.00-08.00 o'clock. Over the entire course of the recording session, researchers stayed in the laboratory in which the recording systems were present. The participants spent a whole night lying on the bed in the isolated room which limited electromagnetic interference. Furthermore, the walls of the laboratory have been enveloped with an acoustic material to isolate room from the external auditory noise. The sleeping room was dimly lighted and the subject was monitored.

Bispectral index (BIS) recording was performed using a bispectral index monitor (Aspect-A2000) with a sensor (BIS Quatro). Sensors were checked for signal quality (SQI), assuring impedance below 5 kOhms. In every five seconds BIS was recorded via the RS232 cable using a HyperTerminal protocol. The BIS SQI values had been planned to be rejected below 50. However obtained SQI values were over 50; thus no rejection was required. Sleep scoring was performed according to the Rechtschaffen and Kales (R&K) [18] criteria in 30-s time windows. For every R&K score there were six BIS values (a BIS value obtained in every five seconds). Sleep data were analyzed in five BIS clusters, which have BIS values 90, 80, 70, 60, 50 respectively. For each stimulus, sweeps with 500 ms prestim and 1500 ms poststim data segments were formed in these five BIS clusters. The sweeps which had amplitudes higher than $\pm 100 \mu V$ in Electrooculography (EOG) channel were automatically rejected. The recordings were corrected based on horizontal axis (baseline corrected) and digitally filtered with the 0.5-48 Hz band pass filter (12 dB/oct and zero phase shift, Neuroscan 4.3). Henceforth, every single subject's data were averaged and all of the subjects' grand average was prepared.

Anesthesia procedure

The anesthesia related experiments were conducted in the surgery room. 12 subjects (9 females) participated with an age range of 25-46 (mean 37.75) years. These were patients with a similar surgery protocol undergoing for lumbar disc hernia. The ethical approval has been received from the local Ethics Committee. All patients have signed a consent form prior to procedures.

The propofol administration was controlled with a target-controlled infusion mechanism (Fresenius Vial Orchestra Base Primea, Le Grand Chemin, France) where precalculated brain dosage (effect-site) would be obtained. Accordingly, the concentration levels of 0 $\mu g/mL$ to 1.6 $\mu g/mL$ of Propofol were obtained. Besides the various monitoring devices, the bispectral index monitor was used. The BIS provides a dimensionless number from 0 to 100, which denotes to anesthesia depth. It utilizes electrophysiological (EEG) parameters including bispectral index. The wakefulness values range around >95 and with the propofol administration sudden drops in the index values occur. At around 1.0 $\mu g/mL$ of Propofol administration, the activity would be in the range around 80. Commonly levels would be kept around 50-60 range to perform adequate surgery.

Brain biophysics battery

The brain biophysics battery is an amalgamation of auditory blocks with different features:

Auditory evoked potential (AEP): 1500 Hz, 80 dB SPL, 500 ms, 2-3s inter stimulus interval (ISI). Unless mentioned otherwise throughout this manuscript AEP was used as the main example of stimulus condition.

Auditory event related potential (AERP): Auditory oddball paradigm applied via headphones (binaural). Auditory stimuli were 500 ms, 80 dB SPL, sinusoidal (target: 1600 Hz, nontarget: 1500 Hz) sounds. Targets occurred in 20-25% of the cases.

Dichotic linguistic (DL): 36 different combinations of /ba/, /da/, /ga/, /ka/, /pa/, /ta/ syllables were represented by headphones, one from each ear. ISI was varied randomly between 2.5 and 3 seconds.

Dichotic tone (DT): Two different tones applied via headphones binaurally. Tones were 291 Hz and 392 Hz.

Mismatch negativity (MMN): A modified version of optimized MMN paradigm developed by Pakarinen et al. [19] was used. Standard tone was 75 ms in duration, at an intensity of 70 dB, composed of three sinusoidal partials (523 Hz as fundamental frequency) and presented simultaneously via headphones (resulting in perception of the sound source as localized in the centre). There were four type of deviants (duration, intensity, frequency, location), each with three levels. Location deviance was achieved by delaying the tone monaurally, right or left with equal probability.

These abovementioned stimuli were given in varying blocks from the onset to the end of the experimental sessions.

EEG recording

A special stimulus unit developed in our lab Embedded Microcontroller Interactive Stimulus Unit (EMISU) [20] was used for the generation of stimuli and the recording

of electrophysiological data both in sleep and anesthesia experiments. The EEG recording was achieved in the operation room by means of 40 channel EEG (Nuamps), headphones with noise cancellation feature (Creative HN-700, Republic of Singapore). MATLAB, EEGLAB, and EMISU software were used. The auditory stimuli were administered through noise cancelling head phones at a level of 85 dB SPL. The stimuli were consisted of tones 1500 Hz, 500 ms duration 30 ms rise/fall time, with randomly varying intervals ranging from 2.5 to 5 sec.

EEG segment selection and data preparation

The continuous EEG data files (*.cnt) were epoched for the evoked condition or segmented for the spontaneous condition to equal data lengths. Each segment contained 601 data points (sampling rate 1000 Hz) which equaled to -200 to 400 ms for the epoched sections. Spontaneous segment would be selected from an artifact free section with no stimulation. In a section with stimulations, then the segment would be temporally separated by 2-3 seconds pre and post stimuli.

By means of manual observation the artifacts were removed. These artifact free sections were baseline corrected. The obtained sweeps were then averaged. Due to hostile conditions in the surgery room not all the channels were artifact free. For this reason 18 channels [21,22] with equal distribution across anterior/posterior and hemispheric locations were fixed across all subjects. These data segments were then transferred into standardized low resolution electromagnetic tomography (sLORETA) protocol. The data were transformed with proper electrode locations to obtain X, Y, Z coordinates, which were then used to create transformation matrix file in sLORETA application. "Global field power" (GFP) was used to estimate the target peaks. Therefore at a given sLORETA image the current density value (CDV) of maximal GFP peaks are presented.

sLORETA procedures

sLORETA was applied to estimate the neural sources of event related scalp potentials [23,24] in the LORETA 2D potential distribution to 3D brain volume. Montreal Neurological Institute (MNI) was referred for standard solution space which was subdivided into a 3D grid consisting of 2394 volume elements with a regular cube size of 7x7x7 mm. An equivalent current dipole is positioned, for which a current density ($\mu\text{A}/\text{mm}^2$) is computed on each of these voxels [23,24].

Spectral representations

The spectrograms for the presentations of EEG data segments were obtained by means of a MATLAB routine [25]. The outline of the method is given below:

Wavelet transform of a signal gives the time-scale information found by the Wavelet transform of a signals (t) gives the time-scale information found by the following formula

$$W_s(b, a) = \int_{-\infty}^{\infty} s(t) \phi^* \left(\frac{t-b}{a} \right) dt$$

where the mother wavelet function $\phi(\cdot)$ was chosen as Complex Morlet.

* denotes the complex conjugate, b is the shift parameter, the corresponding scale is given by dilation parameter a. Since most of the signal processing applications focus on the time-frequency analysis, it is essential to convert the scale information into frequency. The formula given below provides corresponding frequency F_a for a specified scale value a

$$F_a = \frac{F_c}{a * \Delta}$$

with the parameters F_c denoting center frequency of the wavelet in Hz, Δ denoting the sampling period. For obtaining the spectrogram the Central (Cz) electrode data were used.

Statistics

The Shapiro-Wilk test was used for determining distribution of the groups and deciding statistical methods. When the groups were in normal distribution paired t-test was used to compare the above mentioned two conditions. The correlation of BIS and propofol dosage was determined with nominal logistic regression.

Results

The electrophysiological recordings, the auditory stimulations, and the BIS monitoring have been successfully performed in all subjects of the two experimental groups. Additionally in anesthesia group, drug infusion system was used. The conditions for the stimulations were kept similar.

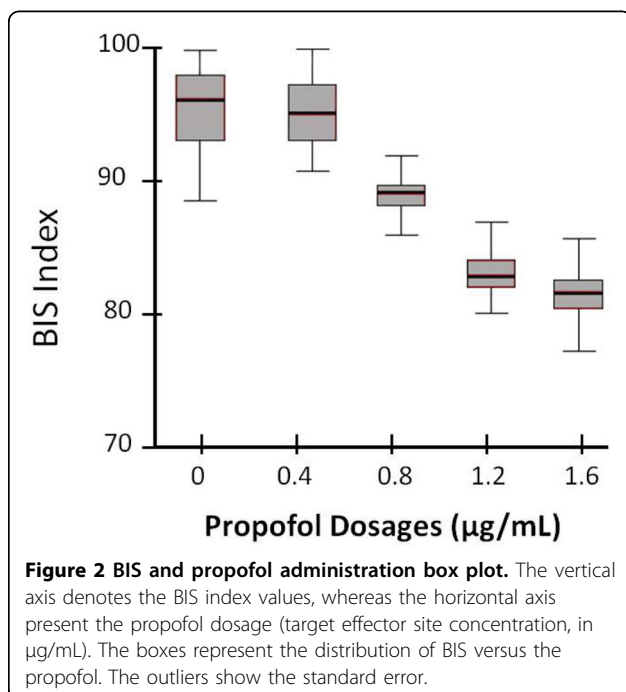
The anesthesia experiment

All subjects have undergone the step-wise propofol administration. One subject's data were not available for both BIS and perfusion control system, therefore it was dismissed. The subjects had been instructed to stay awake. Around 0.8-1.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (propofol) they have lost consciousness (LOC) at which point they ceased to respond to comments. The electrophysiological recordings were continued regardless of LOC till reaching level of 1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Therefore all subjects received a similar dosage regime of propofol as well as auditory stimulations.

The figure 2 represents the distribution of BIS values across the propofol dosage.

Nominal logistic regression: propofol concentrations versus BIS Scores

In table 1 nominal logistic regression analysis has been applied to model the relationship between propofol concentrations and BIS values. Positive coefficient value for logit 1 indicates that as BIS score increases propofol



concentration tends to be in propofol concentration 1.2 µg/mL compared to propofol concentration 1.6 µg/mL. Since all coefficients are positive, the conclusions are all same. p-value = 0.000 for all coefficients show that BIS score affects being in propofol concentrations 1.2, 0.8, 0.4 and 0 µg/mL compared to concentration 1.6 µg/mL. The results reveal that the odds increase when we compare lower concentrations with concentration 1.6 µg/mL. Nominal logistic regression has been chosen over ordinal logistic regression since effect of BIS are not same for each concentration of propofol which is obvious from the larger regression coefficients and odds ratios for logit 2, 3 and 4.

Accordingly, the increments of propofol resulted in decreasing of the BIS index ($p < 0.0001$) (Table 2). The auditory stimulations were presented throughout the session. The evoked waveforms are presented in figure 3. Here, the upper waveforms represent the averaged response with a distinct N1 component (yellow vertical box points out). The lower lines represent the increasing level of propofol. Accordingly, the highest level of propofol displays no clear N1 waveform. In order to highlight the differences between the conditions, the lower dosages (0.4 and 0.8 µg/mL) and the higher dosage levels (1.2 and 1.6 µg/mL) were grouped. The comparison of higher dosage group with the lower one revealed a significant difference ($p = 0.003$).

A sample sLORETA of group average is provided in figure 4. On the left hand side, the spectrogram of the evoked response for N1 is given. The 0 denotes the stimulus onset time. The major part of the activity lies

Table 1 Logistic regression table with coefficients and confidence intervals for each propofol concentrations*

Predictor	Coef	SE Coef	Z	P	Odds Ratio	95% CI	
						Lower	Upper
Logit 1: (1.2µg/mL / 1.6 µg/mL)							
Constant	-1.892	0.167	-11.30	0.000			
BIS scores	0.021	0.002	9.86	0.000	1.02	1.02	1.03
Logit 2: (0.8 µg/mL / 1.6 µg/mL)							
Constant	-7.875	0.191	-41.24	0.000	1.10		
BIS scores	0.098	0.002	41.98	0.000		1.10	1.11
Logit 2: (0.4 µg/mL / 1.6 µg/mL)							
Constant	-18.485	0.289	-64.04	0.000			
BIS scores	0.215	0.003	65.06	0.000	1.24	1.23	1.25
Logit 2: (0 µg/mL / 1.6 µg/mL)							
Constant	-20.329	0.397	-51.15	0.000			
BIS scores	0.226	0.004	51.04	0.000	1.25	1.24	1.26

*Propofol dosage 1.6 µg/mL has been chosen as the reference level. The Coef. (coefficient) column shows the change in the logit of the given dosage compared to dosage 1.6 µg/mL when BIS values increase by 1 unit. BIS, bispectral index; CI, confidence interval; SE, standard error.

Table 2 The N1 amplitudes corresponding to different propofol target concentrations (SE are given within the brackets)

Propofol	N1 (μ V)
0.0 μ g/mL	-2.24 (0.67)
0.4 μ g/mL	-1.98 (0.61)
0.8 μ g/mL	-1.40 (0.37)
1.2 μ g/mL	-1.04 (0.66)
1.6 μ g/mL	-0.39 (0.38)

from delta to alpha ranges (3.5-11 Hz). The sLORETA reveals highest power to be located at Broadman Area (BA) 6. Additionally, with the administration of propofol, especially reaching around 0.8 μ g/mL, the distinctive spindle oscillations at around 11-14 Hz were observed. These waveforms lasted approximately for 1 second and were predominantly present in the central line electrodes (Figure 5).

Lower propofol dosage (0.4 and 0.8 μ g/mL) level revealed sLORETA locations of maximal activity areas to include, BA6 (5 subjects), BA7 (7 subjects), BA20 (3 subjects), BA3 (1 subject), BA11 (1 subjects), BA18 (3 subject), BA19 (1 subject), BA38 (1 subject), BA47 (2 subjects).

For the higher propofol dosage (1.2 and 1.6 μ g/mL) the locations from the maximal activity areas included, BA6 (6 subjects), BA7 (7 subjects), BA3 (1 subject), BA8 (2 subjects), BA11 (2 subjects), BA19 (2 subjects), BA20 (1 subject), BA21 (1 subject), BA22 (1 subject), BA37 (1 subject).

The sleep experiment

The Bispectral Index (BIS) measurements have been utilized both for anesthesia and sleep conditions. The BIS values follow the depth of sleep closely. The figure 6 presents the BIS (blue) and classical R&K stages (red) in vertical axes.

According to Spearman analysis, the correlation rate between BIS values and sleep stages in this sleep period was $r = 0.82$.

The microstates of sleep and possible effect of stimulations

During the administration of auditory stimulations, upon changing of the type of stimulation of BBB, we have observed changes in depth of sleep of subjects. These changes have been noted e.g. figure 7 especially with the presentation of syllables (DL) after simple tones (DT). The second application of syllables resulted in a similar increase in BIS values (arrow in Fig. 7). As every subject would have a unique sleep pattern-and it is not predictable- the causal relationship of external stimulation changes on the sleep patterns remains a further study topic.

Auditory stimulations during sleep

The auditory evoked potentials have been successfully obtained during different stages of sleep. The figure 8 and Table 3 represent the N1 potential across different BIS values. "The lower the BIS value deeper the sleep" was already obtained above (figure 6) [26]. Therefore

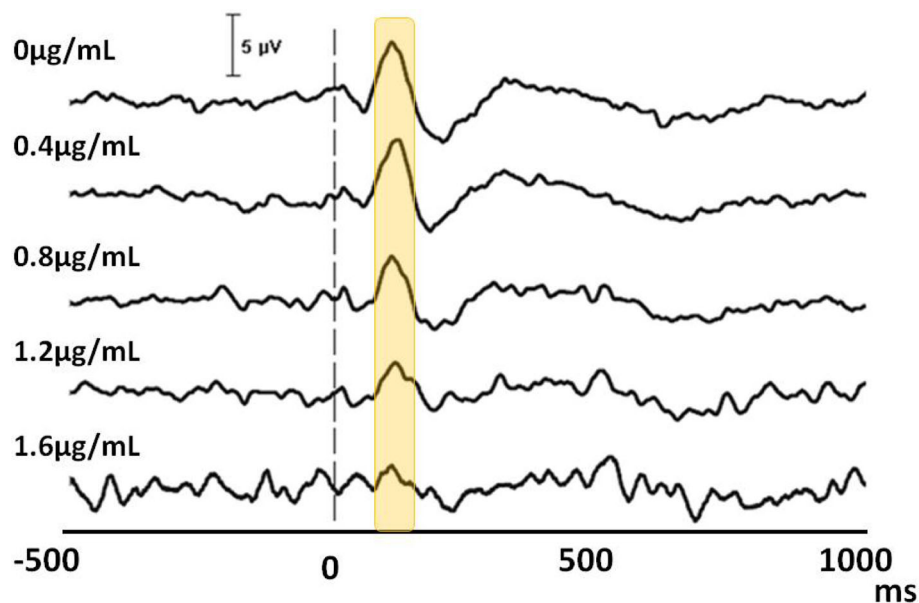
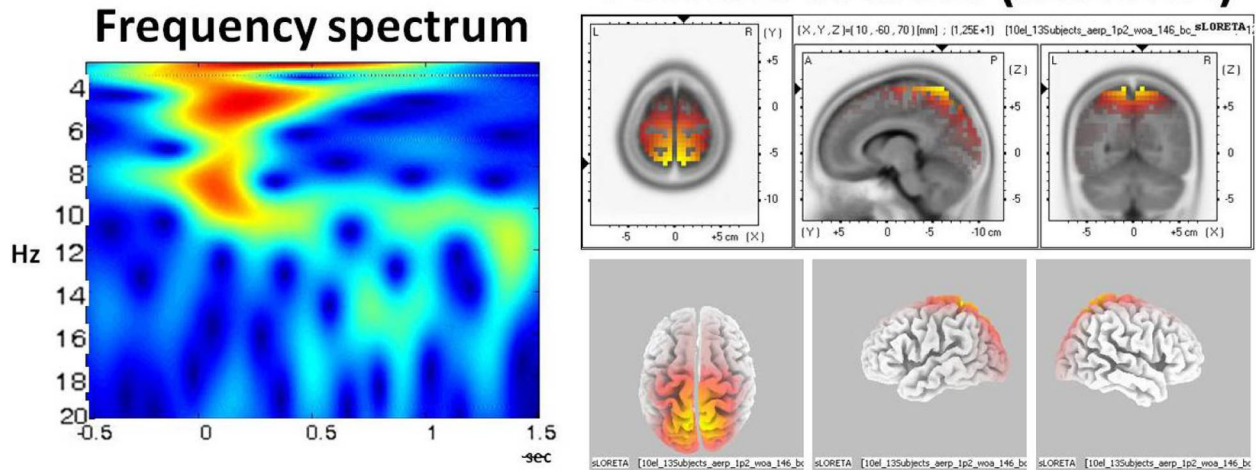


Figure 3 The auditory N1 component in sleep. The waveforms represent grand average ($N=12$) of electrophysiological recordings during anesthesia. The horizontal axis denotes the temporal domain from prestimulus 500 ms to poststimulus 1000 ms. The 0 marks the point of auditory stimulation.

Propofol dosage 1.2 μ g/mL

Possible sources (sLORETA)



MNI Coordinates & Anatomical locations

Value= 1,25E+1; 125msec; (X= 10 , Y= -60 , Z= 70) (MNI coords)

Best Match at 0 mm, Brodmann area 7, Postcentral Gyrus, Parietal Lobe

Figure 4 The wavelet spectrogram and the sLORETA sources of anesthesia. The spectrogram (left) has seconds in horizontal axis, whereas the 0 value represent the point of auditory stimulation. The vertical axis denotes the frequency increasing towards bottom (Hz). The possible sources are presented at right side with a sLORETA power maxima matching the 100 ms (N1).

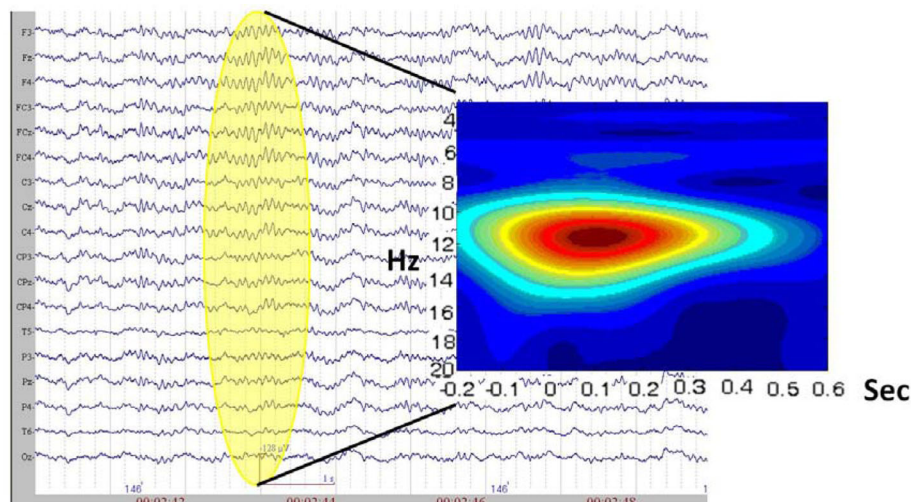


Figure 5 The EEG recording and the spectrogram of the spindle oscillations. The EEG was obtained during a propofol level around 0.8 μ g/mL. The spectrogram shows a spindle oscillation at around 11-14 Hz which lasts slightly under 1 sec.

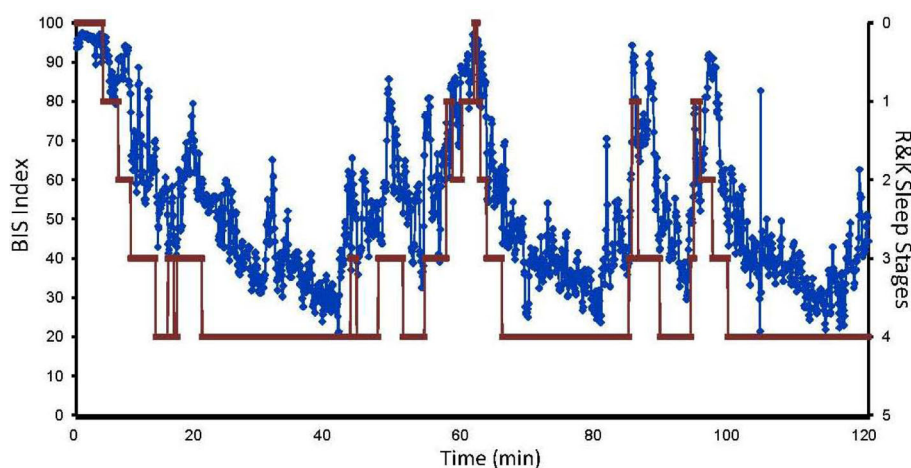


Figure 6 The comparison of BIS and R&K sleep stages. The right vertical axis represents the BIS values (0 to 100). The horizontal axis represent the temporal values (minutes). The secondary vertical axis represents the sleep stages. The thick lines (red) denote the R&K stage and the blue dots represent the BIS values.

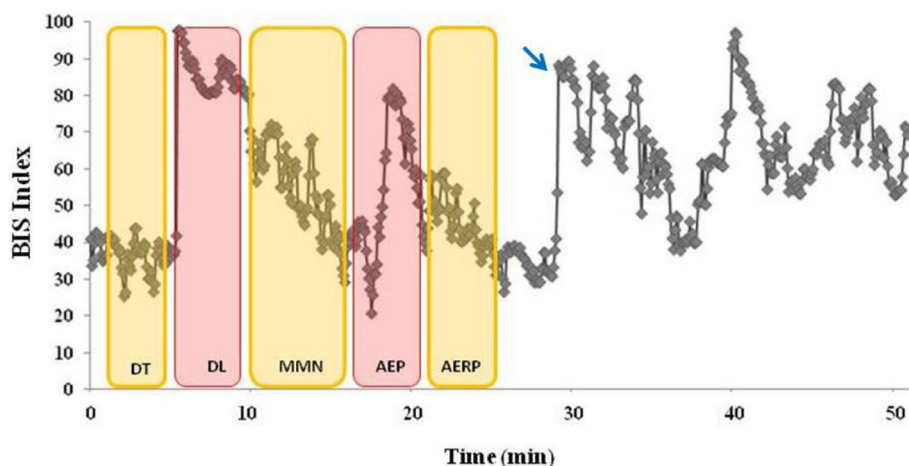


Figure 7 The brain biophysics battery application during sleep monitored via BIS. The raw BIS index during sleep (gray dots) is shown in line. The vertical bars represent the time points where the auditory blocks were presented (DT: dichotic tone; DL: dichotic listening; MMN: mismatch negativity; AEP: auditory evoked potentials; AERP: auditory event related potential). The arrow points to a sudden increase of BIS values upon application of dichotic syllables.

the lower BIS values in figure 8 represent deeper sleep stages through which the N1 wave starts to disappear.

Similar to the anesthesia, the higher BIS group (80 and 70) and the lower BIS group (60 and 50) were grouped. The comparison of higher BIS group with the lower one revealed a significant difference ($p=0.005$).

A sample sLORETA of group average is provided in figure 9. On the left hand side, the spectrogram of the evoked response for N1 during sleep is given. The major part of the activity lies around delta with some activity towards theta ranges (3.5-7 Hz). The sLORETA reveals highest power to be located at Broadman Area 7.

Discussion

The current manuscript presents data from different experimental setups and from different conscious states. Therefore a confined approach was applied. Accordingly, the effect of simple auditory stimulations in the range of 100-150 ms was focused. The anesthesia procedure by means of step-wise administration of propofol, has displayed a gradual loss of N1. Likewise with deepening of sleep -which could be monitored also with BIS- the N1 component diminished.

It has been reported that approximately after the 100-150 ms of the auditory stimulation a waveform

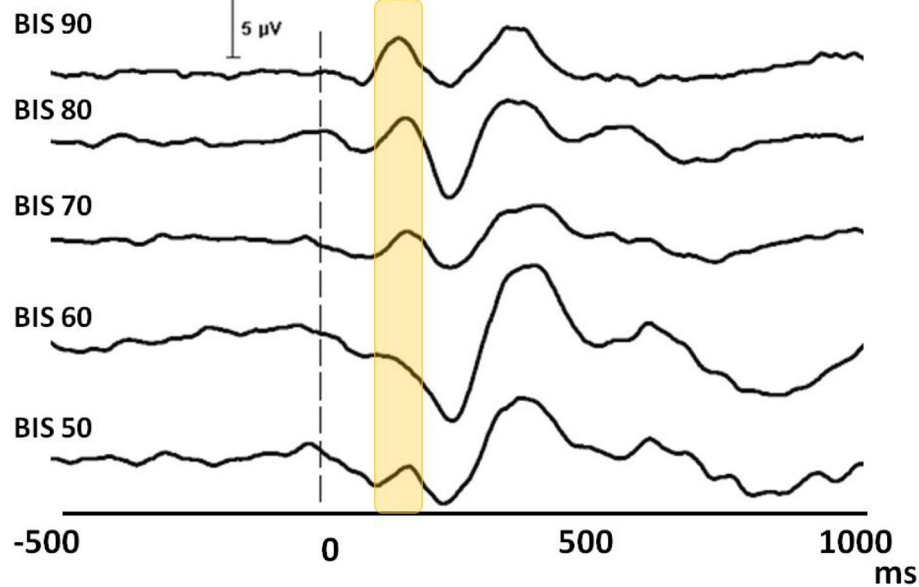


Figure 8 The auditory N1 component in sleep. The waveforms represent grand average (N=12) of electrophysiological recordings. The horizontal axis denotes the temporal domain from prestimulus 500 ms to poststimulus 1000 ms. The 0 marks the point of auditory stimulation. The yellow bar represents the N1 waveform.

Table 3 The N1 amplitudes corresponding to different sleep depth (via BIS index) (SE are given within the brackets)

BIS	N1 (μV)
90	-0.9 (1.04)
80	-0.6 (0.42)
70	0.6 (0.70)
60	1.1 (0.62)
50	1.4 (0.71)

which has a negative peak was observed in awake subjects [6,27]. This waveform is called (N100) “N1”. The neuronal generators for this waveform are suggested to be *planum temporale* in the secondary cortical area [28].

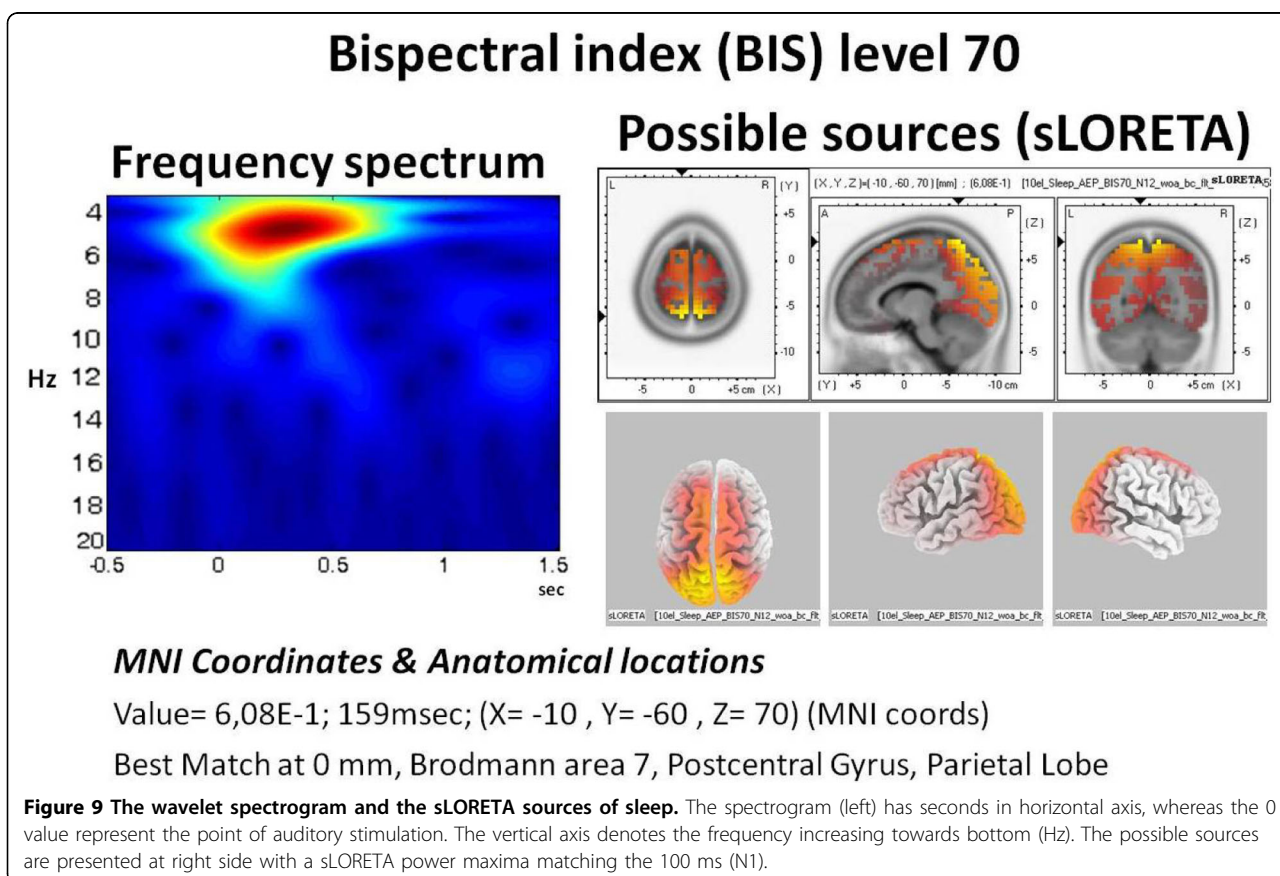
The current results revealed activities located at around BA3, BA6, BA7, BA8, BA11, BA19, BA20, BA21, BA22, BA37, BA38 and BA47 regions during the auditory stimulations under propofol anesthesia. These locations were found across the subjects using the GFP maxima matching the N1 peak (113 ms). The presence of BA6 and BA7 were more frequent than the other locations. The BA7 area had been located in other studies highlighting the functional prospects of precuneus [29-31]. Additionally, the vegetative state has been linked to impaired activity at this area using PET imaging [32].

Furthermore the current sleep experiment findings revealed locations around BA4, BA7, and BA9. Likewise,

in the study of Anderer [22], the sleep spindles which are more frequent in Stage 2 (and thus around BIS level 70) were found to be related to BA9 and BA10. In [22], BA7, BA9, and BA10 were among the common activation areas. The activation of these areas has been linked to sleep spindles. Accordingly the areas from the current study are plausible target areas of sleep and anaesthesia domains. Interestingly, the sleep and anaesthesia share similar areas to a degree for the functional changes. The short term spectral changes like in the case of spindles, need to be further addressed in parallel experimental designs.

With the administration of propofol, especially reaching around 0.8 μg/mL the distinctive spindle oscillations at around 11-14 Hz were observed. At this level also the subjects started losing their consciousness and secondly the N1 waveform began to disappear. While the formation of LOC, the disappearance of N1 and the appearance of spindle oscillations can be coincidental, there have been various reports supporting the case [33-35]. The presence of this type oscillatory activity has been attributed to inductive versus disruptive properties [35-38]. Therefore the dual nature of these activities needs to be unveiled via controlled studies.

The sleep related EEG segments and the spectrograms also revealed spindle activity at around BIS levels of 80-70. The causal mechanisms and relationship of these spindles to anesthesia are beyond the scope of current manuscript, however there have been various studies



indicating functional aspects of the spindles [22,33,35,39,40].

The spatiotemporal properties of brain functioning undergo some degree of changes during alterations in the conscious states. Some of these mechanisms may be linked to minor to large scale networks in the brain [41-43]. These changes may be necessary for brain to shift from one state to another (i.e. sleep), or they can be direct effects of medications (i.e. propofol anesthesia).

Does auditory cognitive processing cessate in deep anesthesia?

The disappearance of basic electrophysiological patterns does not necessarily point to cessation of auditory cognitive processing. This could be analyzed with implicit memory paradigms as well as other special designs. Henceforth, caution is necessary while commenting on electrophysiological data in relationship to cognition.

Sleep dynamics

The first stage results have provided a basic understanding in these altered states such that various auditory stimuli are successfully processed in both light and deep sleep stages. In addition to information processing during sleep, a large group of researchers is concerned with

sleep disorders [44-46]. However; all these studies are still far away from elucidating the sleep field. In order to shed light on sleep processes, the brain functioning in wakefulness shouldn't be completely neglected. It has been indicated that sleep has a marked effect on N1 waveform [28]. Researchers have stated that at the beginning of sleep there is a prolongation in latency and decrease in amplitude of N100 component [29,47]. It has been also reported that N100 waveform is highly sensitive to physical properties of the stimulus and with the repetition of the same stimuli N100 amplitude decreases [48]. It was stated that during NREM sleep amplitude of N100 decreases and the latency lengthens [49]. In a research it has been found that the amplitude of N100 reduces in slow wave sleep and slightly increases in REM sleep [50]. Näätänen has pronounced that in alert wakefulness the N100 component is correlated with task performance [51]. As can be seen from the above mentioned studies, many researchers have pointed that N100 waveform is susceptible to the state of the brain. A common feature of stage 2, the sleep spindles, is thought to be related with suppression of information processing [52]. It has been associated that decrease in N100 amplitude in N2 sleep to the aforementioned function of the sleep spindles [53]. Atienza

et al. have interpreted the decrease of N100 amplitude as reduced afferent sensorial processing at the subcortical level [47]. In the light of these results one could explain the decrease in N100 amplitude in deeper sleep stages in our study to be due to the suppression of auditory stimulation in order to maintain sleeping.

From a higher scope, the stages of sleep are artificial separations, whereas during natural sleep the brain may shift abruptly from one state to another. The external and internal conditions may all play a role in this sleep equilibrium. These shorter term stages may be defined as microstates. The external stimulations do have effect on immediate neurocognitive properties. Additionally, these stimulations may also play a causative role for the brain change its response state. Therefore, the observations that we have stated in our study will remain as a study area for our group. The brain biophysics battery is made up of different auditory stimulation blocks. Hence the different properties of brain responsiveness can be addressed while the block changes might serve to highlight the microstates level.

Future research agenda

The field of studying brain functioning as in the present approach, would benefit from further experiments or research methods. These can be enriched by incorporating "Directed information transfer", "Entropy and coherence", "Causal relationships", and "Brain asymmetry (i.e. dichotomy) under different conditions". Additionally, an extended inclusion of various parameters such as body temperature and other physiological data might be beneficial to explain further mechanisms of the brain that interact with the body.

Conclusions

Both sleep and anesthesia are dynamic conditions which require a uniform approach. Auditory stimulations with distinct features may provide a thorough insight into the brain responsiveness in different conscious states. Additionally spectro-temporal properties of the dynamic states and the analysis of microstates can constitute to better understanding of underlying mechanisms. The other line of plausible applications includes the neuropsychiatric pathologies, coma, and other major states of the brain.

List of abbreviations

ABR: Auditory Brain-stem Responses; AEP: Auditory Evoked Potentials; AERP: Auditory Event Related Potential; BA: Broadman Area; BBB: Brain Biophysics Battery; BIS: Bispectral Index; CDV: Current Density Value; DL: Dichotic Listening; DT: Dichotic Tone; ECoG: Electrocorticogram; EEG: Electroencephalography; EMISU: Embedded Microcontroller Interactive Stimulus Unit; EOG: Electrooculography; fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging; GFP: Global Field Power; ISI: Inter Stimulus Interval; LOC: Loss Of Consciousness; MEG: Magneto Encephalography; MLRs: Middle Latency

Responses; MNI: Montreal Neurological Institute; MMN: Mismatch Negativity; PET: Positron Emission Tomography; R&K: Rechtschaffen and Kales; ROI: Region Of Interest; sLORETA: standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography; SPL: Sound Pressure Level; SQL: Signal Quality Index)

Acknowledgements

The authors are grateful to Emre Cek for his support on wavelet based spectral analysis tool and to Cagdas Guducu for his support on the graphics and data sets; and to Ugras Erdogan for participation in the design of the EMISU system and to Dr. Ozgul Vupa for her support on statistical analysis. We thank to the neurosurgery and anesthesia teams. The study was supported by means of projects DEU.2006.KB.SAG.017, DEU.2007.KB.SAG.061/65 and TUBITAK 108S113, COST BM601 (Neuromath). The study was partially presented at the conference of "Consciousness and its Measures", November 29 - December 1, 2009 Limassol, Cyprus (<http://www.humanbraindynamics.com/neuroconsci2009>).

This article has been published as part of *Nonlinear Biomedical Physics* Volume 4 Supplement 1, 2010: Consciousness and its Measures: Joint Workshop for COST Actions Neuromath and Consciousness. The full contents of the supplement are available online at <http://www.nonlinearbiomedphys.com/supplements/4/S1>.

Author details

¹Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, 35340, Turkey. ²Department. of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, 35340, Turkey.

Authors' contributions

MO conceived of the study, and constructed its design and coordination. OB participated in the anesthesia experiments and supported the sLORETA assessments, SK participated in the sleep experiments and supported with the analysis of the data, NG participated in the anesthesia experiments and AO participated in the design of the study and manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The Embedded Interactive Stimulus Unit (EMISU) system has a "patent pending" status.

Published: 3 June 2010

References

- Wang Y, Liu D: Discovering the capacity of human memory. *Brain and Mind* 2003, **4**(2):189-198.
- Plourde G: Auditory evoked potentials. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006, **20**(1):129-139.
- Jones JG, Konieczko K: Hearing and memory in anaesthetised patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986, **292**:1291-1293.
- Näätänen R: The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience. *Ear Hear* 1995, **16**(1):6-18.
- Fudickar A, Kluzik A, Weiler N, Scholz J, Tonner PH, Bein B: A comparison of auditory evoked potentials derived from a monitor integrated module versus standard technique. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009, **21**(2):120-126.
- Bayazit O, Oniz A, Hahn C, Güntürkün O, Ozgoren M: Dichotic listening revisited: Trial-by-trial ERP analyses reveal intra- and interhemispheric differences. *Neuropsychologia* 2009, **47**:536-545.
- Hugdahl K: Symmetry and asymmetry in the human brain. *Eur Rev* 2005, **3**(2):119-133.
- Hugdahl K: Dichotic listening in the study of auditory laterality. *The Asymmetrical Brain* MIT Press/Hugdahl K & Davidson RJ 2005, 441-476.
- Ozgoren M: Recording neuroelectrical activity under hostile surgical environment. *Int J Psychophysiol* 2008, **69**(3):160.
- Gokmen N, Oniz A, Bayazit O, Erdogan U, Akkan T, Ozkurt A, Ozgoren M: The assessment of acoustical and electromagnetic noise on EEG monitoring during spinal surgery operations. *J Neurol Sci Turk* 2009, **26**(4):472-83 [<http://jns.dergisi.org/text.php3?id=322>].
- Nasibov E, Ozgoren M, Ulutagay G, Oniz A, Kocaaslan S: On the analysis of BIS stage epochs via fuzzy clustering. *Biomed Tech (Berl)* in press.
- Schneider G, Hollweck R, Nimgler M, Stokmanns G, Kochs EF: Detection of consciousness by electroencephalogram and auditory evoked potentials. *Anesthesiology* 2005, **103**:934-943.

13. McNeer RR, Bohórquez J, Ozdamar O: **Influence of auditory stimulation rates on evoked potentials during general anesthesia.** *Anesthesiology* 2009, **110**:1026-1035.
14. Nakamura M, Uchida S, Maehara T, Kawai K, Hirai N, Nakabayashi T, Arakaki H, Okubo Y, Nishikawa T, Shimizu H: **Sleep spindles in human prefrontal cortex: an electrocorticographic study.** *Neurosci Res* 2003, **45**:419-427.
15. Manshanden I, De Munck JC, Simon NR, Lopes da Silva Fernando H: **Source localization of MEG sleep spindles and the relation to sources of alpha band rhythms.** *Clin Neurophysiol* 2002, **113**:1937-1947.
16. Simpson TP, Manara AR, Kane NM, Barton RL, Rowlands CA, Butler SR: **Effect of propofol anaesthesia on the event-related potential mismatch negativity and the auditory-evoked potential N1.** *Br J Anaesth* 2002, **89**(3):382-388.
17. Tung A, Mendelson WB: **Anesthesia and sleep.** *Sleep Med Rev* 2004, **8**:213-225.
18. Rechtschaffen A, Kales A: **A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects.** *Brain information service/Brain Research Institute University of California* 1968.
19. Pakarinen S, Takegata R, Rinne T, Huotilainen M, Näätänen R: **Measurement of extensive auditory discrimination profiles using the mismatch negativity (MMN) of the auditory event-related potential (ERP).** *Clin Neurophysiol* 2007, **118**(1):177-185.
20. Ozgoren M, Erdogan U, Bayazit O, Taslica S, Oniz A: **Brain asymmetry measurement using EMISU (embedded interactive stimulation unit) in applied brain biophysics.** *Comput Biol Med* 2009, **39**(10):879-88.
21. Anderer P, Gruber G, Sauter B, Klösch G, Zeitlhofer J, Pascual-Marqui RD: **Non-invasive electrophysiological neuroimaging of sleep.** *Int Congr Ser* 2002, **1232**:795-800.
22. Anderer P, Klösch G, Gruber G, Trenker E, Pascual-Marqui RD, Zeitlhofer J, Barbanjo MJ, Rappelsberger P, Sauter B: **Low-resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex.** *Neuroscience* 2001, **103**:581-592.
23. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D: **Low resolution electromagnetic tomography: A new, method for localizing electrical activity in the brain.** *Int J Psychophysiol* 1994, **18**:49-65.
24. Pascual-Marqui RD: **Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): Technical details.** *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002, **24**(Suppl D):5-12.
25. Cek E, Ozgoren M, Savaci A: **Continuous time wavelet entropy of auditory evoked potentials.** *Comput Biol Med* , doi:10.1016/j.combiomed.2009.11.005.
26. Ozgoren M, Kocaaslan S, Oniz A: **Analysis of non-REM sleep staging with electroencephalography bispectral index.** *Sleep Biol Rhythms* 2008, **6**:249-255.
27. Oniz A, Güdücü C, Aydin B, Ozgoren M: **Event-related delta and theta responses by tactile stimuli.** *J Neurol Sci Turk* 2008, **25**(2):117-127[http://jns.dergisi.org/text.php3?id=221].
28. Bastuji H, Garcia-Larrea L: **Evoked potentials as a tool for the investigation of human sleep.** *Sleep Med Rev* 1999, **3**:23-45.
29. Ozgoren M, Bayazit O, Gokmen N, Oniz A: **Spectral pattern analysis of propofol induced spindle oscillations in the presence of auditory stimulations.** *Open Neuroimaging J* , submitted.
30. Vogt BA, Laureys S: **Posterior cingulate, precuneal & retrosplenial cortices: cytology & components of the neural network correlates of consciousness.** *Prog Brain Res* 2005, **150**:205-217.
31. Cavanna AE, Trimble MR: **The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates.** *Brain* 2006, **129**:564-583.
32. Laureys S, Goldman S, Phillips C, van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, Franck G, Maquet P: **Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using pet.** *NeuroImage* 1999, **9**:377-382.
33. Ferenets R, Lipping T, Suominen P, Turunen J, Puumala P, Jäntti V, Himanen SL, Huotari AM: **Comparison of the properties of EEG spindles in sleep and propofol anesthesia.** *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference* 2006.
34. Lee U, Mashour GA, Kim S, Noh G-J, Choi BM: **Propofol induction reduces the capacity for neural information integration: Implications for the mechanism of consciousness and general anesthesia.** *Conscious Cogn* 2009, **18**:56-64.
35. Mackenzie L, Pope KJ, Willoughby JO: **Physiological and pathological spindling phenomena have similar regional EEG power distributions.** *Brain Res* 2004, **1008**:92-106.
36. Palva S, Palva JM: **New vistas for α -frequency band oscillations.** *Trends Neurosci* 2007, **30**:150-158.
37. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S: **EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis.** *Brain Res Rev* 2007, **53**:63-88.
38. Sherman SM: **Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay.** *Trends Neurosci* 2001, **24**:122-126.
39. Huotari AM, Koskinen M, Suominen K, Alahuhta S, Remes R, Hartikainen KM, Jäntti V: **Evoked EEG patterns during burst suppression with propofol.** *Br J Anaesth* 2004, **92**:18-24.
40. Schabus M, Hoedlmoser K, Pecherstorfer T, Anderer P, Gruber G, Parapatics S, Sauter C, Kloesch G, Klimesch W, Sauter B, Zeitlhofer J: **Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements.** *Brain Res* 2008, **1191**:127-135.
41. Bressler SL, Tognoli E: **Operational principles of neurocognitive networks.** *Int J Psychophysiol* 2006, **60**:139-148.
42. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Kivisaari R, Autti T, Borisov S, Puuskari V, Jokela O, Kähkönen S: **Increased local and decreased remote functional connectivity at EEG alpha and beta frequency bands in opioid-dependent patients.** *Psychopharmacology* 2006, **188**:42-52.
43. Fingelkurts AA, Kähkönen S, Fingelkurts AA, Kivisaari R, Autti T, Borisov S, Puuskari V, Jokela O, Autti T: **Reorganization of the brain oscillations and their temporal characteristics during opioid withdrawal.** *J Psychopharmacol* 2008, **22**(3):270-284.
44. Baklan B: **Narcolepsy-cataplexy.** *J Int Med Sci* 2007, **3**(26):19-26.
45. Degirmenci E, Bir LS, Oncel C: **Unilateral thalamodiencephalic syndrome presenting with severe hypersomnia.** *J Neurol Sci Turk* 2008, **25**(3):196-199 [http://jns.dergisi.org/text.php3?id=230].
46. Alemdar M, Iseri P, Kamacı S, Efendi H, Budak F, Komsuoglu SS: **Risk factors and seasonal-diurnal variations in lacunar infarctions.** *J Neuro. Sci Turk* 2006, **23**(2):124-128 [http://jns.dergisi.org/text.php3?id=95].
47. Atienza M, Cantero JL, Escera C: **Auditory information processing during human sleep as revealed by event related brain potentials.** *Clin Neurophysiol* 2001, **112**:2031-2045.
48. Loveless NE, Brunia CMH: **Effects of rise-time on late components of the auditory evoked potential.** *J Psychophysiol* 1990, **4**:369-380.
49. Paavilainen P, Cammann R, Alho K, Reinikainen K, Sams M, Näätänen R: **Event related potentials to pitch change in an auditory stimulus sequence during sleep.** *Current trends in event-related potential research* Johnson R, Rohrbaugh JW, Parasuraman R. 1987, 246-255.
50. Bastuji H, Garcia-Larrea L, Franc C, Mauguire F: **Brain processing of stimulus deviance during slow-wave and paradoxical sleep: A study of human auditory evoked responses using the oddball paradigm.** *J Clin Neurophysiol* 1995, **12**:155-167.
51. Näätänen R: **The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function.** *Behav Brain Sci* 1990, **13**:201-208.
52. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ: **Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain.** *Science* 1993, **262**:679-685.
53. Elton M, Winter O, Heslenfeld D, Loewy D, Campbell K, Kok A: **Event related potentials to tones in the absence and presence of sleep spindles.** *J Sleep Res* 1997, **6**:78-83.

doi:10.1186/1753-4631-4-S1-S6

Cite this article as: Ozgoren et al.: Brain function assessment in different conscious states. *Nonlinear Biomedical Physics* 2010 **4**(Suppl 1):S6.

Özgören M, Bayazıt O, **Gökmen N**, Kocaaslan S, Öñiz A. Determining consiousness in terms of brain responsiveness. 8th International Symposium on Memory and Awareness in Anesthesia, ABD, Haziran 2011.

Determining Consciousness in Terms of Brain Responsiveness

M. Ozgoren¹, O. Bayazit¹, N. Gokmen², S. Kocaaslan¹, A. Oniz¹

Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Dept. of Biophysics, Izmir, Turkey

Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Dept. of Anesthesiology, Izmir, Turkey

Introduction: The assessment of the state of (or the level) of consciousness is still an arbitrary concept in the field of neuroscience. The current advances in the electrophysiological signal processing enables some further insight into this domain.

Methods: 12 subjects who went under lumbar-disc operation were studied. Target controlled propofol was administered while EEG and BIS were recorded. As a separate healthy group (12 subjects), the sleep was monitored by polysomnography as well as BIS. The ongoing variable auditory stimulations were analyzed off-line. The sLORETA procedure was applied to the epochs obtained under different conditions.

Results: The loss of consciousness (LOC) was gradually preceded by suppression of evoked responsiveness. The precuneus area showed significant decrease of activity before and after LOC. The gradual (decremental) BIS vs. AEP change were present both in sleep and anesthesia. Furthermore similar frequency and temporo-spatial patterns in these two states were noted.

Discussion: The continuous and dynamic responsiveness analysis of the brain provides insight into milliseconds to longer time domains. The information processing in the brain becomes critical with this approach, as the ongoing activity and dynamic changes during a certain state in response to the inputs from outside world – that can be processed by the brain- are elucidated. The comparative analysis of similar and different features of brain responsiveness during sleep and anesthesia may also become a useful tool in different states and pathological conditions (i.e. stupor, coma etc.).

Keywords: *precuneus; consciousness; propofol; sleep; AEP; BIS; sLORETA*

Acknowledgement: Funds DEU(2007.KB.SAG.061-065, 2010.KB.SAG.026/2011.002), TUBITAK 108S113

Presentation Type: Oral Presentation

Gökmen N, Bayazıt O, Öniz A, Özgören M. Target controlled propofol infusion linearly suppresses auditory evoked potentials and bispectral index. 8th International Symposium on Memory and Awareness in Anesthesia, ABD, Haziran 2011.

Target controlled propofol infusion linearly suppresses auditory evoked potentials and bispectral index

N Gokmen^{1,2*}, O Bayazit², A Oniz², M Ozgoren²

Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, ¹Anesthesiology Dept.; ²Biophysics Dept., Izmir, Turkey.

*necati.gokmen@deu.edu.tr

Introduction: The purpose of the study is to evaluate auditory evoked potentials (AEP) (N1P2) and bispectral index scores (BIS) during target controlled propofol infusion (TCI).

Methods: Total of 14 subjects participated in this study. The propofol administration (0.4, 0.8, 1.2, 1.6 µg/mL) was provided with a TCI device. For AEP recording, a 40 channel EEG and a stimulus unit (EMISU) were used.² The auditory stimuli (1500-1600Hz, 85dB SPL) were applied with headphones. Central location was analyzed. BIS recording was performed. One-way ANOVA was used for statistical analysis.

Results: The amplitude of N1P2 was found to be 13.9 µV at 0.0 (no-drug) dosage level, 11.33 µV at 0.4 µg/mL, 6.00 µV at 0.8 µg/mL, 3.58 µV at 1.2 µg/mL, and 2.77 µV at 1.6 µg/mL dosage levels respectively (Figure 1). At (0.0) level, N1P2 amplitude was significantly higher than of 0.8 µg/mL dosage level ($p<0.01$) and also 1.2-1.6 µg/mL dosage level ($p<0.001$). A similar trend was observed in regard to the BIS values. The mean BIS value was found to be 94 at 0.0 dosage (no-drug) level, 92.68 at 0.4 µg/mL, 87.71 at 0.8 µg/mL, 79.32 at 1.2 µg/mL, and 75.61 at 1.6 µg/mL dosage levels respectively (Fig 1). At (0.0) level, BIS values was significantly higher than the other dosage level ($p<0.001$). Beyond 1.2 µg/mL all subjects reached loss of consciousness.

Discussion: The vital sign monitoring is most commonly used method in anesthesia.¹ Besides that EEG and AEP based methods were used.² There are number of AEP studies during anesthesia which have more focus on early/ middle latency responses.^{3,4} In the current study, we tested the suppression effect of propofol on late latency AEP responses while monitoring BIS. This way we have obtained a linear decrease of potentials as anesthetics suppression, accompanied by a direct correlation with BIS values. These AEP responses disappeared reaching a level of 1.6 µg/mL propofol. Accordingly, these late auditory responses should not be expected at regular anesthesia levels of typical surgery (>2 µg/mL propofol). Henceforth, the correlation between the BIS and AEP may provide a suitable analysis platform to study the transition between conscious states as well as their functional properties.

Keywords: suppression of consciousness; propofol; target controlled infusion; AEP; N1P2; BIS

Acknowledgement of funding sources: Dokuz Eylul University research funds (2007.KB.SAG.061-065, 2010.KB.SAG.026, 2011.KB.SAG.002)

References: ¹Voss L, Sleight J. Monitoring consciousness: the current status of EEG-based depth of anaesthesia monitors. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21(3): 313-25. ²Ozgoren M, Bayazit O, Gokmen N, Oniz A. Spectral pattern analysis of propofol induced spindle oscillations in the presence of auditory stimulations. *The Open Neuroimaging Journal* 2010; 4: 121-29. ³Banks MI. Anesthetic modulation of auditory perception: linking cellular, circuit, and behavioral effects. In: Hudetz A, Pearce R, eds. *Suppressing the mind, contemporary clinical neuroscience*. New York: Humana Press, 2010; 81-97. ⁴Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN. Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82(5): 672-78.

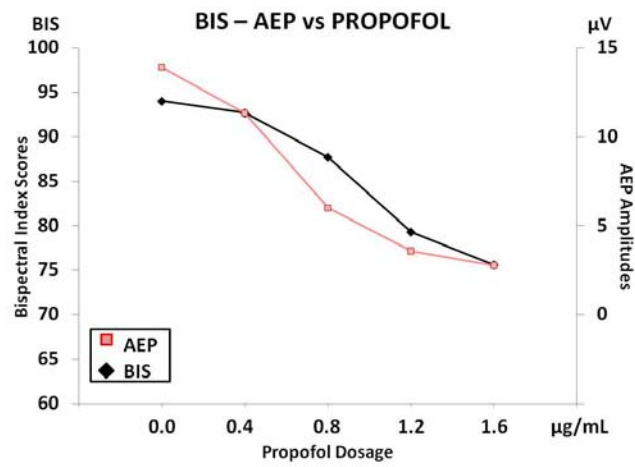


Figure 1. The BIS values (*rhombus*) at different propofol dosage levels are plotted (left primary axis) against AEP (N1P2, *square*) at secondary axis at right. The horizontal axis denotes the propofol target doses ($\mu\text{g/mL}$).

Özgören M, Bayazıt O, Kocaaslan S, **Gökmen N**, Öniz A. Probing into cognitive control: Auditory processes in different conscious states. 15th World Congress of Psychophysiology, MACARİSTAN, Eylül 2010.

Here we compare training of different components of DL performance for gaining an effective change in overall performance and particularly in the executive component of this task.

The Bergen DL paradigm (simultaneous presentation of two syllable pairs of PA, TA, KA, BA, DA, GA) consists of three conditions: The non-forced (NF) condition (“what do you hear first?”) reflects a lateralized perceptual process (bottom-up) usually resulting in right-ear advantage (REA). In the forced-right (FR) condition (“concentrate on the right ear syllables only”), bottom-up and top-down processes work together to strengthen the right-ear response, i.e., REA. The forced-left (FL) condition is a conflict between the two processes, calling for inhibitory control, i.e. ability to resist REA.

The training paradigms applied to 40 young adult right-handed participants (+ 10 controls) were bottom-up, top-down, and combined trainings that comprised manipulating stimulus intensity and/or task of the participant. The participants performed executive tasks (auditory-spatial Stroop, visual Stroop, auditory letter *n*-back, auditory go/no-go spatial attention task) and a DL task before training and after the 4-week training period. The DL was also applied in between.

The results indicate that only top-down training proved effective. It induced balancing of REA in the NF-condition and improvement of overall performance in the FL-condition, possibly via the strengthening of the top-down, executive processes. Also, the top-down training resulted in a slight improvement to the transfer effect in the auditory go/no-go spatial attention task.

This study was supported by the Nordic Center of Excellence in Cognitive Control.

doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.06.319

The low route to episodic memory: The neural systems that trigger incidental retrieval

K. Kompus^{a,b}, T. Eichele^b, K. Hugdahl^b, L. Nyberg^a

^a Umeå University, Department of Radiation Sciences, Umeå, Sweden

^b University of Bergen, Department of Biological and Medical Psychology, Bergen, Norway

Retrieving information from our episodic memory can be a control-extensive process. At other times, however, memories of personally experienced events can come to mind without any effort or, indeed, intention to retrieve them. The neural system that supports successful retrieval from memory, including the hippocampus and the medial parietal cortex, does not appear to be influenced by the intentionality of retrieval. Prefrontal cognitive control processes that support intentional retrieval are not prominent during incidental retrieval, prompting the question of how incidental retrieval of episodic memories is initiated in the brain. Exploring the phenomenon of incidental retrieval with functional magnetic resonance imaging and event-related potentials suggests that the dorsolateral prefrontal cortex provides cognitive control resources that support episodic retrieval in a top-down manner. By contrast, during incidental episodic retrieval, the dorsolateral prefrontal cortex is not recruited. Instead, such instances are triggered by early oldness detection signals originating in the posterior, material-specific cortex. These findings, which suggest that the neural systems responsible for successful retrieval can be recruited via different top-down and bottom-up pathways, are important for understanding function and dysfunction of the episodic memory system.

doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.06.320

Probing into cognitive control: Auditory processes in different conscious states

Murat Ozgoren^a, Onur Bayazit^a, Sibel Kocaaslan^a, Necati Gokmen^b, Adile Oniz^a

^a Dept. of Biophysics, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, 35340, Turkey

^b Dept. of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, 35340, Turkey

The search for cognitive control and the transition between top-down and bottom-up processes is not defined by absolute terms. The step-wise decrease in cognitive-control may be studied by means of a unified multi-level experimental approach to different stages of consciousness. Thus, this report investigates brain function during different conscious states (sleep, anesthesia and waking) under similar stimulation conditions.

The electrophysiological recordings have been performed via 40 or 64 channel EEG polygraphs (Synamps and Nuamps). The auditory stimulation battery (modified mismatch, auditory evoked etc.) was administered in waking, as well as during anesthesia and sleep by means of an Embedded Interactive Stimulus Unit, which was developed in our lab. Bispectral Index Monitorization was used both during sleep and anesthesia conditions to provide a common assessment means. Anesthesia subjects underwent step-wise propofol administration. sLORETA (standardized Low Resolution Electro-magnetic Tomography) was applied to estimate the neural sources of some scalp potentials in the LORETA 2D potential distribution to 3D brain volume. During anesthesia, the increment in propofol resulted in lower BIS index values. Some certain EP components have been shown to appear during sleep and gradually change through deeper stages, whereas anesthesia provided a sudden change in brain responsiveness. In anesthesia and sleep, the amplitude of the N1 component decreased in deeper stages. The sLORETA revealed similar activity at BA7 in sleep (BIS 70) and target propofol concentration of 1.2 µg/mL. The more complex stimulations by dichotic syllables provided early (N100) to late (P900) components that may highlight some of the mechanisms where the cognitive control over bottom-up processes gradually goes through transition.

doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.06.321

Irrelevant texts of alternative modalities and oscillatory EEG

S.G. Danko, J.A. Boytsova

N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain,

Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg, Russia

Cognitive control is thought to be heavily involved in handling situations in which routine activation of behavior would not be sufficient for optimal performance, particularly when one needs to inhibit inappropriate actions. So, competing stimuli are widely used in cognitive control investigations. But to our knowledge, there is a lack of studies with competing complicated cognitive processes, such as text processing when perceptions of the original material presented in different sensory modalities are included. The purpose of the present research was to get an idea of rearrangements of the cortical functional systems which provide text comprehension if a similar, but irrelevant text is introduced in an alternate sensory channel. Oscillatory EEG was used here as a tool, as it is potentially the most sensitive to reorganization of cortical networks.

Methods: EEGs were recorded in 19 standard derivations in 26 healthy subjects, while they were in the following states: rest with eyes open (state EO); reading sequential phrases of a narrative text on a screen with a task to paraphrase the content afterwards (state

Tez Yayını (TY) 10

Gökmen N, Bayazıt O, Kocaaslan S, Yıldırım A, Akkan T, Özkurt A, Öniz A, Özgören M.
Electrophysiology during general anesthesia, 14th World Congress of Psychophysiology,
RUSYA, Eylül 2008.

varying contents and lengths. Although it was conducted on a limited number of subjects, our study shows that the BIS values corresponded well to sleep depth, decreasing in accordance with sleep stages. Furthermore awakenings followed an immediate increase in BIS values. BIS performed sensitively in reflecting the transitions from one set of stimuli to another. Overall BIS correlation with sleep scores in the non-REM period of (approximately 1.5 h) was found to be $r=0.717$ (Spearman analysis, $r^2=0.514$). In the light of the preliminary results from this present study, accompanying the traditional scoring, BIS (or BISlike) tools seem to be reliable for multi-methodological and complex study designs, which can further be applied to psychophysiology of normal human brain under different conscious states.

doi:10.1016/j.ijpsycho.2008.05.280

Electrophysiology during general anesthesia

N. Gokmen^a, O. Bayazit^b, S. Kocaaslan^b, A. Yildirim^b, T. Akkan^c, A. Ozkurt^d, A. Oniz^b, M. Ozgoren^b

^a Dokuz Eylul University School of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Izmir, Turkey

^b Dokuz Eylul University School of Medicine Department of Biophysics, Izmir, Turkey

^c Dokuz Eylul University, Izmir Technical and Vocational School, Department of Mechatronics Programs, Izmir, Turkey

^d Dokuz Eylul University Faculty of Engineering, Department of Electrical and Electronics Engineering, Izmir, Turkey

The human brain is a dynamic organ that has multiple states. The separation of its function in these states has not been fully understood. The investigation of brain activities during anesthesia using EEG may contribute both to research on anesthesia. However, there are some difficulties with recording EEG data during anesthesia and analysis on the data due to the different artifact and noise sources. Moreover, since the amount of the substances used in anesthesia may differ for each subject it is difficult to classify the data. The aim of the study is to investigate the structure of EEG data during anesthesia.

The EEG recordings used in this research were taken in Dokuz Eylul University, School of Medicine, Brain Surgery Operating Room. EEG recordings were taken using 40 channel EEG caps and BIS recordings were taken by Aspect A2000. Auditory stimuli were given to the subjects using a headphone which prevented active noise (Creative, HN 700). The BIS values decreases from approximately 98 to 30 after propofol infusion (2 min.) very quickly. EEG recordings have been taken during the 40–60 BIS values. In this range, our preliminary frequency analysis showed the tendency of the data towards 14 Hz.

The most important noise sources (electromagnetic, acoustic) during operation were: 1) electrocautery procedure (between 0.53 m Gauss–52.8 m Gauss magnetic area and between 63 kHz and 2.580 MHz frequency spectra) 2) incision and surgical manipulation 3) respirator, EKG monitor, and alarms of infusion 4) the loud verbal communication of the staff.

doi:10.1016/j.ijpsycho.2008.05.281

Memory function assessment under propofol anaesthesia

B. Aydin^a, N. Gokmen^b, A. Oniz^a, M. Ozgoren^a

^a Dokuz Eylul University, Fac. of Medicine, Department of Biophysics, Turkey

^b Dokuz Eylul University, Department of Anaesthesia and Reanimation, Izmir, Turkey

In recent years, there are a number of researches on learning during anaesthesia, some demonstrating significant implicit memory occurrence (Andrade, 2005; Deeprose et al., 2004; Veselis, 2007). Auditory or verbal stimuli are commonly used in the search of implicit or explicit memory functions. To assess the implicit learning system Word Stem Completion Test is frequently used. We investigated whether any type of memory function persists during anesthesia. This study focuses on the more recent studies in the literature that measured implicit memory for intraoperative stimuli when the patients were unconscious at the time of memory formation.

This study was performed at Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine in twelve subjects. We used a modified test which can be described in three blocks to define the memory processes. The first block is Modified Auditory Verbal Learning test which was held prior to second block. The second block is the period during which stimuli can be applied to different conscious states (i.e. anaesthesia, coma, sleep). As the third block, Modified Word Recognition Test (MWRT) and Modified Word Stem Completion Test (MWSC) were held. The preliminary results indicate that the recall rates of the words and nonwords given during anesthesia is 32.94%, the words and nonwords given prior to anesthesia is 77.77%; the words given both prior to anesthesia and during anesthesia is 82.63%. The unrecalled result of the words given to the MWRT is 84.02% which indirectly indicates test reliability.

In conclusion, the results indicate possible implicit memory during general anesthesia (BIS 40–60). When the BIS values were around 20, no implicit memory functions were obtained. Our study suggested that the recall rates of the words and nonwords given both prior to anesthesia and during anesthesia indicate higher scores. The findings of our group point to applicability of this paradigm under anesthesia, sleep and pathological processes.

References

- Andrade, J., 2005. Does memory priming during anesthesia matter? *Anesthesiology* 103 (5), 919–920.
- Deeprose, C., Andrade, J., Varma, S., Edwards, N., 2004. Unconscious learning during surgery with propofol anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 92 (2), 171–177.
- Veselis, R.A., 2007. Memory: a guide for anaesthetists. *Best Practice & Research in Clinical Anaesthesiology* 21 (3), 297–312.

doi:10.1016/j.ijpsycho.2008.05.282

Peculiarities of endocrine status and functioning of the CNS in men condemned for murder

E.V. Buhantseva^a, O.A. Achverdova^b, L.I. Gubareva^a

^a State University, Department of Psychophysiology, Stavropol, Russia

^b State University, Department of Clinical Psychology, Stavropol, Russia

The question on a role of social and biological features in the behavior of a man and, in particular, in criminal behavior has basic meaning. In this connection the purpose of the present study is to research the level of Cortisol (C) and peculiarities of the central nervous system (CNS) functioning of the men condemned to deprivation of freedom according to Article 105 criminal Law of Russian Federation (murder). 135 men have been studied. In conditions of natural experiment imprisoned men of 25–35 years old were investigated (experimental group). The control group includes the students at the age from 19 to 22 years old. CNS state was studied with the help of simple “Reaction to driven object” (RDO) and of complex “Color Irritants” of sight-motor reaction (SMR); a level of C in saliva was determined with the method of immunoferrmental analyses.

C-level at the men condemned for murder varied from 1.9 up to 38.6 nmol/l while in control group C-level varied from 4.3 up to 31.4 nmol/l making on the average 18.3 ± 0.6 nmol/l. In communication

Özgören M, Kocaaslan S, Bayazıt T, **Gökmen N**, Yıldırım A, Öniz A. Conscious states via dichotic listening paradigm. Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği II. Çalıştayı, BALÇOVA, Şubat 2008.

CONSCIOUS STATES VIA DICHOTIC LISTENING PARADIGM

Murat ÖZGÖREN¹, Sibel KOCAASLAN¹, Onur BAYAZIT¹, Necati GÖKMEN², Alper YILDIRIM¹,
Adile ÖNİZ¹

¹DEU, Tıp Fak., Biyofizik AD

²DEU, Tıp Fak., Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

The human brain is a dynamic organ that has multiple states. The separation of its functioning in these states is not fully understood.

The plausible approach is to administer a certain paradigm that would work under different conditions. In order to fulfill this task we applied a modified dichotic listening paradigm incorporating syllables. This task is a semi complex one as the dichotomy and diotomy are within its content as well as the auditory stimuli.

The study has been planned to take place in the shielded room with awake subjects, in the sleeping condition and finally in the surgery room. The preliminary analysis incorporate 20 awake, 5 sleep and 4 anesthesia sessions.

The DL stimuli have been applied in these conditions, resulting in evoked responses recorded from all the subjects.

Accordingly, the DL electrophysiology reveals N1 (-8.02 μ V; 130ms), P2 (5.7 μ V; 220ms), N2(-0.04 μ V; 300ms), P3(1.71 μ V; 350ms) and N450 (-1,61 μ V; 450ms) peak during awake, N2 (-2.28 μ V; 210ms), P3 (2.62 μ V; 290ms), N350 (-3.07 μ V; 400ms), P900(2.13 μ V; 840ms) peak during sleep and N350 (-2.03 μ V; 390ms), P700 (1.93 μ V; 730ms) during anesthesia.

Consequently, the brain processes continue during multiple conscious states and DL paradigm can be a plausible tool for the assessment across multi-domains.

Tez Yayını (TY) 12

Öniz A, Bayazıt O, Kocaaslan S, **Gökmen N**, Özgören M. Beyin Biyofiziği Uygulamalar. The Applied BrainBiophysics, 978-975-441-259-8, DEÜ Rektörlük Matbaası, 2009; Syf.69-96.

BEYİN BİYOFİZİĞİ UYGULAMALAR

Adile Öniz^{1,2}, Onur Bayazıt¹, Sibel Kocaaslan¹, Necati Gökmen^{1,3}, Murat Özgören^{1,2}

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Beyin Dinamiği Araştırma Merkezi

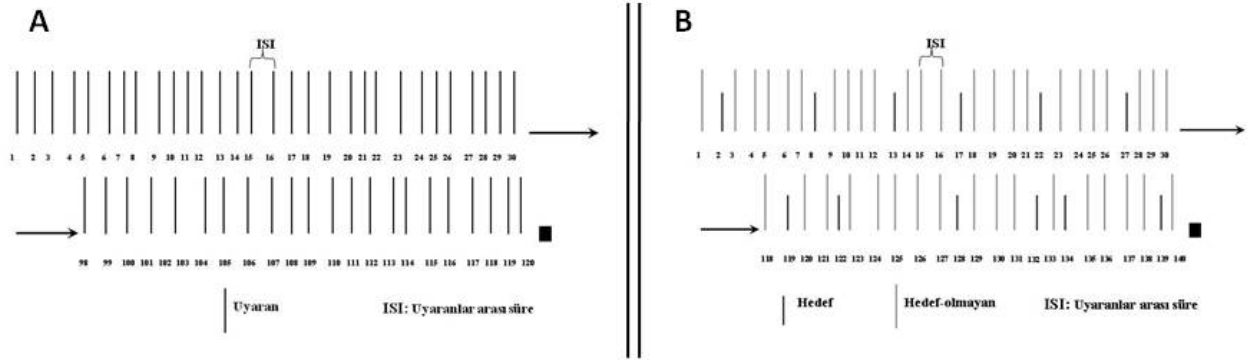
³Dokuz Eylül Üniversitesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Her türlü bilinçlilik halinde canlı beyni elektriksel olarak aktif durumdadır. Herhangi bilinen uyarıcı olmaksızın da bu elektriksel aktivite sürer. Ancak bilişsel süreçler açısından daha önemli olan aktivite yanıt potansiyelleridir. Bu potansiyellerden en temel olanları, duyu organlarının uyarılarla (görsel, işitsel, dokunsal, koku) uyarılması sonucu, ilgili beyin alanında ortaya çıkan uyarılma potansiyelleri ve olay ilişkili potansiyellerdir.

Bu bölümde, beyin ve ölçülebilirlik ana başlığı altında, farklı modalitelerde, farklı bilişsel süreçlere yaklaşıma değinilecek ve varolan bazı ölçüm yöntemlerinin bölümümüzdeki uyarlanmış halleri ile elde edilen sonuçlardan örnekler sunulacaktır.

Uyarılma Potansiyelleri ve Olay İlişkili Potansiyeller

Beynin spontan aktivitesinde, uygulanan dış uyarılara karşı ortaya çıkan yanıtlara Uyarılma Potansiyeli (UP) denir. Yapılan çalışmaların amacına uygun olarak; elektriksel, kimyasal, fizikokimyasal, işitsel, görsel ve dokunsal uyarılar gibi çeşitli uyarıcı türleri kullanılmaktadır. Bu uyarılar; basit ve karmaşık sinyaller olarak kullanılabilir. Uygulanan uyarılardan sonra beynin spontan aktivitesinde yaklaşık bin milisaniye süre ile değişiklikler oluşmaktadır. Alınan beyin dalgaları eksojen potansiyelleri içerir (Şekil 1 A).



Şekil 1 A) Uyarılma potansiyeli deney dizisi **B)** Seyrek uyarın paradigması deney dizisi siyah çizgiler hedef uyarı, gri uzun çizgiler hedef olmayan uyarı göstermektedir.

Bunlardan; tanıma, ayırt etme, karar verme, bellek, algılama, planlama, sayma, öğrenme gibi bilişsel fonksiyonlar ile bağlantılı olanlarına olay ilişkili potansiyeller (OİP) denmektedir ve alınan beyin tepkileri endojen potansiyelleri de içerir. OİPler, 1970’li yıllarda tekniğin ilerlemesi sonucunda Sutton ve arkadaşları tarafından kaydedilmiştir (Sutton ve diğ., 1965).

EEG aktivitesinde bir değişme olarak görülen UP’ler ve OİP’lerin, bu temel aktivite içerisinde görülmesi kolay olmamaktadır. Bilgisayarlar ve yazılan bazı programlar aracılığıyla her bir uyarıdan sonra ortaya çıkan yanıtların ortalamasının alınması sonucu gözlenebilmektedir (Başar ve diğ., 1975).

Olay ilişkili potansiyellerde en çok uygulanan paradigma literatürde “oddball paradigm” olarak geçen, **Seyrek Uyarın Paradigması**dır. Bu modelde, aynı modalitede özelliği farklı hedef-olmayan (standart, non-target) ve hedef (target) uyarılar, belli bir sıra içinde verilir. Hedef uyarının verilme sırası değişmektedir. Deneye alınan bireyin dikkati hedef uyarıya yönlendirilir ve hedef uyarı akıldan sayması istenir (Şekil 1 B).

OİP’de sık kullanılan diğer paradigmalar; atlanılan (Omitted) uyarı paradigması, uyumsuzluk negativitesi paradigması (Mismatch Negativity/MMN) ve beklentisel negatif değişim paradigmasıdır. Uygulamada, atlanılan uyarın paradigmasında, hedef uyarın, verilmesi gereken sırada verilmez ve atlanır. Uyumsuzluk negativitesi paradigmasında, model seyrek uyarın paradigmasına benzer, ancak, kişinin dikkati farklı “sapmış” uyarıdan başka bir yöne yönlendirilir. Beklentisel negatif değişim modelinde, ilki koşullandırıcı ikincisi buyruksal iki uyarın verilir ve genellikle bu uyarınların modaliteleri farklıdır. Buyruksal uyarınla birlikte bireyin mental ya da motor bir görevi yerine getirmesi istenir (Başar, 1999; Karakaş, 1997; Özesmi ve diğ., 2000).

Uygulamaya değinecek olursak; laboratuvarlarımızda elde edilen basit uyaranlar kullanılarak yapılan olay ilişkili potansiyel sonuçları; modalitelere bağlı olarak birbirinden farklı ancak bazı durumlarda ise benzer özellikler içeren yanıtlara işaret etmektedir. Bilişsel işlevlerin (uyaranı tanıma, ayırt etme, sayma, çalışan bellek, kısa ve uzun süreli bellek süreçlerinin işin içine girmesi) ön planda olduğu seyrek uyaran paradigması altında; işitsel (basit ton), görsel (basit ışık) ve basit dokunsal (ağrısız, 4D Pneumatic stimulator ile) uyaranlar kullanılarak bir dizi ölçüm yapılmıştır.

Görsel uyaranlar ile yapılan OİP sonuçlarında; delta (0.5-3.5 Hz) bandı incelendiğinde yaygın olarak hedef uyaran yanıtları hedef olmayan uyaranlardan büyük olarak bulunmuştur. Teta (4-7 Hz) frekans bandında da geç zaman penceresinde (250-500 ms) hedef uyaran lehine genliklerin daha fazla arttığı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca, hem delta hem de teta hedef uyaran frontal bölge yanıtları oksipital bölge yanıtlarından büyük olduğu gösterilmiştir (Öniz ve Başar, 2006).

İşitsel uyaranlar ile yapılan OİP ölçümlerinin sonuçlarında ise; deltanın yine kafada yaygın olarak hedef ve hedef olmayan uyaranı ayırt edici olarak hedef uyaranda daha büyük yanıtlar verdiği ve tetada erken zaman penceresinde iki uyaran arasında fark yokken, bilişsel işlevlerin daha çok özdeşleştirildiği geç zaman penceresinde farkların olduğu gösterilmiştir (Öniz ve Başar, 2006). Ayrıca, alfa frekans bandında genlikler arasında fark bulunmazken sentral bölgede (C3, Cz, C4) hedef uyarının yanıt süresinin hedef olmayandan daha uzun olduğu gösterilmiştir (Öniz ve Başar, basımda).

Basit dokunsal uyaranlar ile yapılan ölçüm sonuçlarında, delta frekans bandında hem genlik olarak hedef uyarının daha büyük yanıtlar oluşturduğu hem de yanıt süresinin daha uzun olduğu bulunmuştur. Teta frekans bandında ise yapılan çoklu istatistik analizlerde fark gözlenmezken tek ölçüm bölgesinde yapılan iki uyaranın karşılaştırılmasında parietal bölgede hedef uyarınların büyük olduğu gösterilmiştir. Yanıt süreleri açısından; yaygın olarak pek çok ölçüm bölgesinde hedef uyaran süreleri hedef olmayan uyaran yanıtlarından uzun olarak bulunmuştur (Öniz ve diğ., 2008a; Öniz ve diğ., 2008b).

Uyarlanmış Mismatch Negativity

MMN, birbirinin aynısı seslerden oluşan bir dizinin içinde farklı ve seyrek bir sesin dinletilmesiyle oluşan, dikkatten bağımsız bir “endojen” olay ilişkili potansiyel bileşenidir.

Bölümümüzde, Näätänen ve arkadaşlarının (2004) geliştirmiş oldukları optimum-1 MMN paradigmasının yeni bir şekli uyarlanarak (modifiye) kullanılmaya başlanmıştır. Sesler, her bir standart tondan sonra değiştirilmiş ton gelecek şekilde dinletilmektedir. Tonlarda süre, şiddet, frekans ve yön olmak üzere 4 farklı değişme tipi ve her değişme tipinin üç farklı büyüklük derecesi vardır. Oturum art

arda 4 standart tonun ardından bir standart bir değiştirilmiş ton arka arkaya gelecek şekilde toplam 964 (484 standart, 480 değiştirilmiş) ton içermektedir. Her bir değiştirilmiş ton tipinin her seviyesi 40 kez dinletilmiştir. Dört standart ve dört değiştirilmiş tonun bulunduğu sekizli dizilerde her bir değişme tipi bir kez bulunmaktadır. Bir standart tondan önceki ve sonraki iki tonun değişim tipleri birbirinden farklıdır.

Standart ton üç sinüsoidal bileşenden (523, 1046 ve 1569 Hz) oluşan, 80 dB'lik, 75 msn süreli sestir. Ses kulaklıkla, sağ ve sol kulaklıktan aynı anda, aynı şiddette dinletilmektedir. Bu yüzden kişi sesi tam karşısından geliyormuş gibi algılamaktadır. Süresi değiştirilmiş seslerin süreleri 59, 43 ve 27 msn'dir. Şiddeti değişmiş seslerin şiddetleri 75, 70 ve 65 dB'dir. Sesin frekansındaki sapma azalma ya da artma şeklinde olabilmektedir. Frekansı değiştirilmiş seslerin temel frekansları artan frekans için 535, 562 ve 609 Hz, azalan frekans için 512, 487 ve 450 Hz'dir. Sesin algılanan yönü, kulaklar arası uyaran başlangıç zaman farkı oluşturulmasıyla elde edilmektedir. Oluşturulan kulaklıklar arası uyaran başlangıç zamanı farkları 100, 400 ve 700 μ sn, bu gecikmelere denk gelen açısız sapmalar sırasıyla 10, 40 ve 90'dır.

Uyarlanmış bu deney dizini ile yapılan çalışmada Öniz ve arkadaşları (2008c), şizofreni hastaları ile sağlıklı bireyler arasında süre (duration) ve frekans sapmalarına karşı alınan yanıtlardaki farklılıkları göstermişlerdir.

Dikotik Dinleme Testi

Dikotik dinleme testi (DL) işitsel sistemdeki fonetik işlemlenin asimetrisi araştırmalarında girişimsel olmayan (noninvazif), uygulaması kolay bir yöntemdir. Bu yönlerine ilave olarak asimetri çalışmalarında kullanılan beyin görüntüleme yöntemlerine göre (fMRG, PET) oldukça düşük maliyetli olup, nöropsikoloji ve kognitif sinirbilim alanlarında sıkça kullanılmaktadır (Bayazıt ve diğ., 2008a,b; Hugdahl, 2005, Jäncke ve diğ., 2001).

Klasik dikotik dinleme testi davranışsal sonuçlarına göre nörolojik ve işitsel olarak sağlıklı katılımcılar, ağırlıklı olarak sağ kulaktan söylenen heceleri duyarlar. Daha az oranda da sol kulak tercih edilir. Sağ kulağın daha çok tercih edilmesini açıklayan birkaç görüş öne çıkmaktadır. Bunlardan ilki; sol hemisferin dil için özelleşmesi, ikincisi; kuvvetli sağ kulak girdisinin sol hemisfere kolayca ulaşırken sol kulak girdisinin beyin sapı seviyesinde baskıya (supresyon) uğraması ve üçüncüsü ise; sol kulak girdisinin önce sağ hemisfere ulaştıktan sonra korpus kallozum yoluyla sol hemisfere taşınması sırasında zayıflamasıdır (Kimura, 1961). İşitsel sistemin aşağıdan yukarıya çıkan bu kuvvetli nöroanatomiye bağlantılarına karşın, yukarıdan aşağıya kontrolü gerektiren dikkat stratejilerinde

kulak tercihi gibi performans asimetrisinde rol aldığı bilinmektedir (O'Leary, 2005). Dikotik sessiz-sesli harften oluşan hece (CV) testinde dikkat bir kulağa yöneltildiğinde diğer kulaktan gelen girdi baskılanmaktadır (Jäncke ve diğ., 2001; O'Leary, 2005).

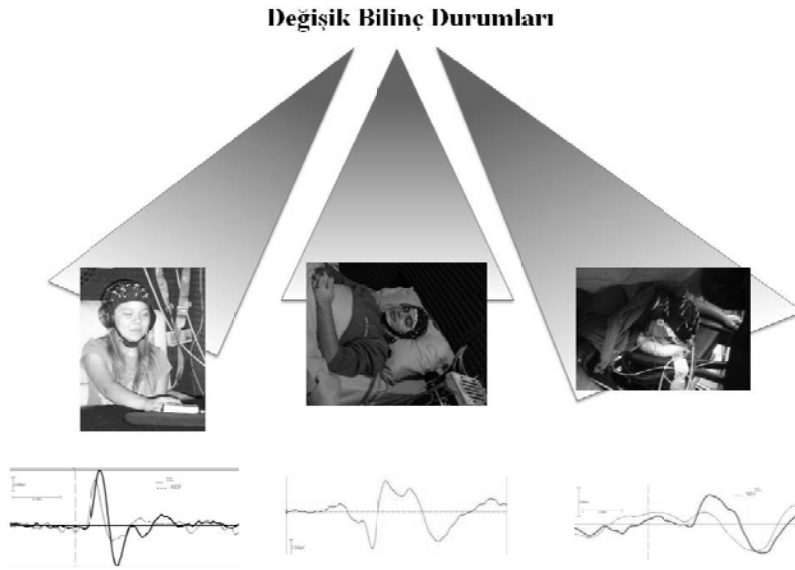
Bölümümüzde uygulanan DL testinde, literatürde yapılan klasik uygulamadan farklı olarak sağ kulak tercihi (REA) ve sol kulak tercihi (LEA) yapılan yanıtlar gruplanarak, aynı bireylerin seçenekleri üzerinde çalışılmıştır. Literatürdeki çalışmalarda ise, verilen yanıtların yüzdelerindeki yükseklik göz önüne alınarak kişiler REA veya LEA kişisi olarak belirlenmektedir.

Uygulama örnekleri aşağıda verilmektedir (Bkz. Örnek uygulamalar 1: uyanık süreçte dikotik dinleme, ve 2: uyku süreçlerinde ölçüm).

Beyin Biyofiziği Bataryası (BBB) ve Kullanılan Modaliteler

Laboratuvarımızda basit uyarandan (ışık, ses, dokunsal, koku) karmaşık uyarılara (dikotik hece, fotoğraf vb) *elektrofizyolojik yöntemler* ile çalışılmaktadır. Bunun yanı sıra aynı anda *elektrofizyoloji+psikometri+görüntüleme* yöntemlerinin beraber kullanıldığı çalışmalar da bulunmaktadır. Uygulamaya yeni giren koku uyarı sisteminin ilk verileri davranışsal olarak elde edilmeye başlanmıştır. Aşağıda DEÜ Biyofizik AD çatısı altında farklı bilişsel süreçlerde, benzer işitsel uyaranlı deney desenleri kullanılarak yapılan bazı çalışmalardan örnekler sunulacaktır.

Oluşturulan İşitsel Beyin Biyofiziği Ölçüm Bataryasında; İşitsel uyarılma potansiyeli, İşitsel olay-ilişkili potansiyeller (bunun için seyrek uyarı paradigması kullanılmaktadır), MMN, DL aynı deney dizini içinde kullanılmaktadır. Ayrıca, bu işitsel deney dizinlerine bazı bellek süreçlerini ölçen testler (MMBD: Uyarlanmış Çoklu Blok Deseni) eklenmiştir (Bkz. Sözlük). Batarya; (1) aynı bireyde farklı bilişsel işlevlerin (dikkat, beyinde baskın yarı küre saptanması, bellek, basit-karmaşık ayrımı vb.) ölçülmesine ve (2) benzer oluşturulmuş deney desenlerinin etkilerinin farklı bilişsel süreçlerde (uyanıklık, uyku, anestezi vb) karşılaştırılmasına olanak sağlamaktadır (Şekil 2).



Şekil 2 Değişik bilinç durumları: Sırasıyla uyanıklık, uyku ve anestezi süreçlerinde ölçüm gösterilmektedir.

BBB: Uygulama Örnekleri

Her koşulda ölçüme alınacak bireye proje ve ölçüm hakkında gerekli bilgilendirmeler yapılarak projeye özgü “onamları” alınmaktadır. Kayıt işlemine başlamadan önce bireylere el tercihlerini belirlemek amacıyla “Edinburg El Kullanım Anketi”; işitme sorunu olmadığını göstermek amacı ile “İşitme Eşiği Ölçümü/Odyometrik değerlendirme”; ruh sağlığı açısından çalışmaya katılmasına engel olacak sağlık sorunu olmadığını gösterebilmek amacıyla STAI Form TX-1 “Anlık Anksiyete Ölçeği” ve SCL-90-R “Belirti Tarama” testleri uygulanmaktadır.

Ölçümlere, kayıt yapılan zamana kadar herhangi bir nörolojik, psikiyatrik, kronik hastalık tanısı almamış ve sürekli kullandığı ilaç olmayan kişiler alınmaktadır. İşitsel uyaranlarla çalışılan projelerde, bireylerin hiçbirinin tanı konulmuş herhangi bir işitme sorunu yoktur ve bu odyometrik ölçümlerle doğrulanmaktadır.

Ölçümlerde; uyku ve anestezi kayıtlarında NuAmps 40 kanallı taşınabilir kayıt sistemi, uyanık süreçlerde ise 64 kanallı NeuroScan sistemi kullanılmaktadır. Tüm projelerde uyarı modülü olarak, laboratuvarımızda geliştirilmiş bir sistem olan, gömülü mikrokontrolör uyarı ünitesi “Embedded Microcontroller Stimulation Unit” (EMISU) (Bkz. Sözlük), ses uyarı modülü, video kayıt sistemi ve ek teknik ekipman (EEG-Cap, analiz bilgisayarları vb.) kullanılmaktadır. Uyku ve anestezi derinliği ölçümleri için ayrıca BİS sistemi ile eş zamanlı kayıt alınmaktadır.

EEG kaydı, deneye katılan bireye uygun büyüklükteki bone aracılığıyla (Jasper 10–10 sistemine göre) yapılmaktadır. Bone ile saçlı deri arasındaki iletkenliği sağlamak amacıyla elektrojel (ECI Electro-Gel), elektrotların bağlanacağı yeri temizlemek üzere alkollü pamuk ve abrazyon krem (NuPrep) uygulanmaktadır. EOG sağ göz dış kantusa ve sol göz supraorbital alana yerleştirilen elektrotlar ile kaydedilmektedir. EMG aktivitesi ise çene alt ve üst bölgelerine yerleştirilen elektrotlar aracılığı ile incelenmektedir. Kayıt sırasında elektrotların empedansları yaklaşık olarak 5 kOhm değerinde tutulmaktadır. EEG kanalları kulak memesine takılan iki elektrot ile referanslanmaktadır (A1+A2). Sürekli EEG kaydı 1 kHz'lik örnekleme hızı ile alınmaktadır.

Uyanıklıktaki ve uykudaki ölçümler ses ve manyetik alandan yalıtılmış, Faraday kafesi ile çevrili, loş bir odada yapılmaktadır. Anestezi altındaki çekimler ise, asgari koşullar sağlanarak operasyon ortamında yapılmaktadır.

Uyku ve anestezi derinliği ölçümlerinde BIS kayıtları, üzerinde dört elektrodu bulunan bir sensör (BIS Quatro) sol alın bölgesine yerleştirilerek Bispectral Index Monitor (Aspect-A2000) ile alınmaktadır. Elektrotların empedansı 5 kOhm altında tutulmuş ve sinyal kalite indeksleri (SQI) kontrol edilmektedir. Her beş saniyede Bispectral indeksi RS232 kablo aracılığı ile HyperTerminal protokolü kullanılarak kaydedilmektedir. Sinyal kalite indeks değeri 50'nin altına düştüğünde kaydedilen BIS değerleri dışlanmaktadır.

Uyarılar; MATLAB yazılım ortamında hazırlanan işitsel uyarılar, EMISU uyarı ünitesi aracılığıyla bireylere uygulanmaktadır. Ses uyarıları, uyku ve anestezi ölçümlerinde dış kulak yoluna yerleştirilen EAR Auditory Systems, Earlink 3A marka etimotik sünger kulaklıklar ile, uyanıklıkta Sony CDR 50 tip kulaklık ile uygulanmaktadır.

Uyanıklık, uyku ve anestezi süreçlerinde kullanılan deneysel kurulumlar batarya şeklinde benzer dizayn edilmiştir. Kayıtlar sırasında basit ve karmaşık iki farklı işitsel paradigma seçkisiz sıra ile uygulanmıştır. Basit İşitsel Uyarı paradigması; 1500 Hz, 80 dB, 500 msn süreli ve uyarılar arası süre (ISI) 2.5 sn- 3.5 sn arası randomize değişken uyarı dizisinden oluşmaktadır. Daha karmaşık uyarılar içeren Dikotik Heceler Paradigması; 80 dB, /ba/, /da/, /ga/, /ka/, /ta/, /pa/ hecelerinden oluşmaktadır.

1. ÖRNEK UYGULAMA

UYANIKLIK SÜRECİNDE ÖLÇÜM: DİKOTİK DİNLEME DİZİSİ

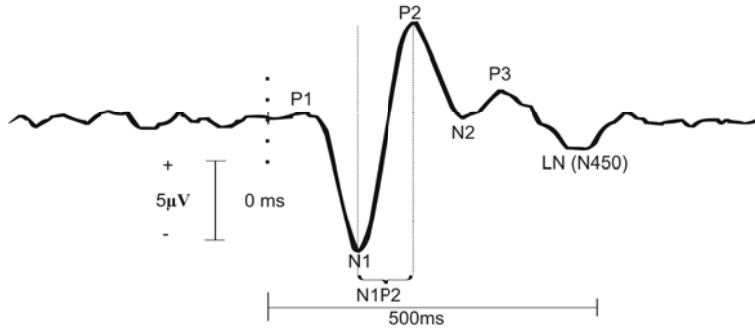
Dikotik dinleme testi beyinde asimetriyi ölçme konusunda oldukça yaygın kullanılan ve girişimsel olmayan bir yöntemdir. Dikotik dinleme testinin bir türünde, katılımcılara çok kısa, semantik olarak

anlam ifade etmeyen, sessiz-sesli harflerden oluşan heceler aynı anda ve iki farklı kulaktan dinletilir. Bu heceler /ba/, /da/, /ga/, /pa/, /ta/, /ka/ olarak belirlenmiş olup farklı hece kombinasyonları heteronim ve aynı hece kombinasyonları homonim olarak adlandırılır (Bayazıt ve diğ., 2008a,b; Hugdahl, 2005; Jäncke ve diğ., 2001; Kimura, 1961).

Klasik dikotik dinleme testi davranışsal sonuçlarına göre nörolojik ve işitsel olarak sağlıklı katılımcılar, %65-90 oranında sağ kulaktan söylenen heceleri duyarlar (sağ kulak tercihi). Daha az oranda da sol kulak tercih edilir (Kimura, 1961) (Şekil 3) (Ayrıca bkz. Bölüm 1 ve Sözlük).

Şekil 3. Dikotik test uygulama şeması. Katılımcının seçtiği heceler çerçeve içine alınmıştır.

Beyin Biyofiziği Laboratuvarlarında EEG sırasında uygulanan dikotik dinleme testinde gözlediğimiz başlıca olay ilişkili potansiyel bileşenleri: P1 (P60), N1 (N100), P2 (P160), N1P2 kompleksi, N2 (N200), P3 (P300) ve geç negatif yanıt (LN/N450) olmaktadır (Şekil 4). Sunulan çalışmada, işitsel olay ilişkili potansiyeller incelenirken mikrovolt (μV) cinsinden voltaj değerleri ve milisaniye (msn) cinsinden latans verileri değerlendirilmektedir. Ayrıca bu veriler için elektrotlar arası olası farklar topografik açıdan önem kazanabilmektedir.



Şekil 4. İşitsel olay ilişkili potansiyel yanıtları (Bayazıt ve diğ., 2008a'dan uyarlanmıştır).

Beyin Biyofiziği Uygulama

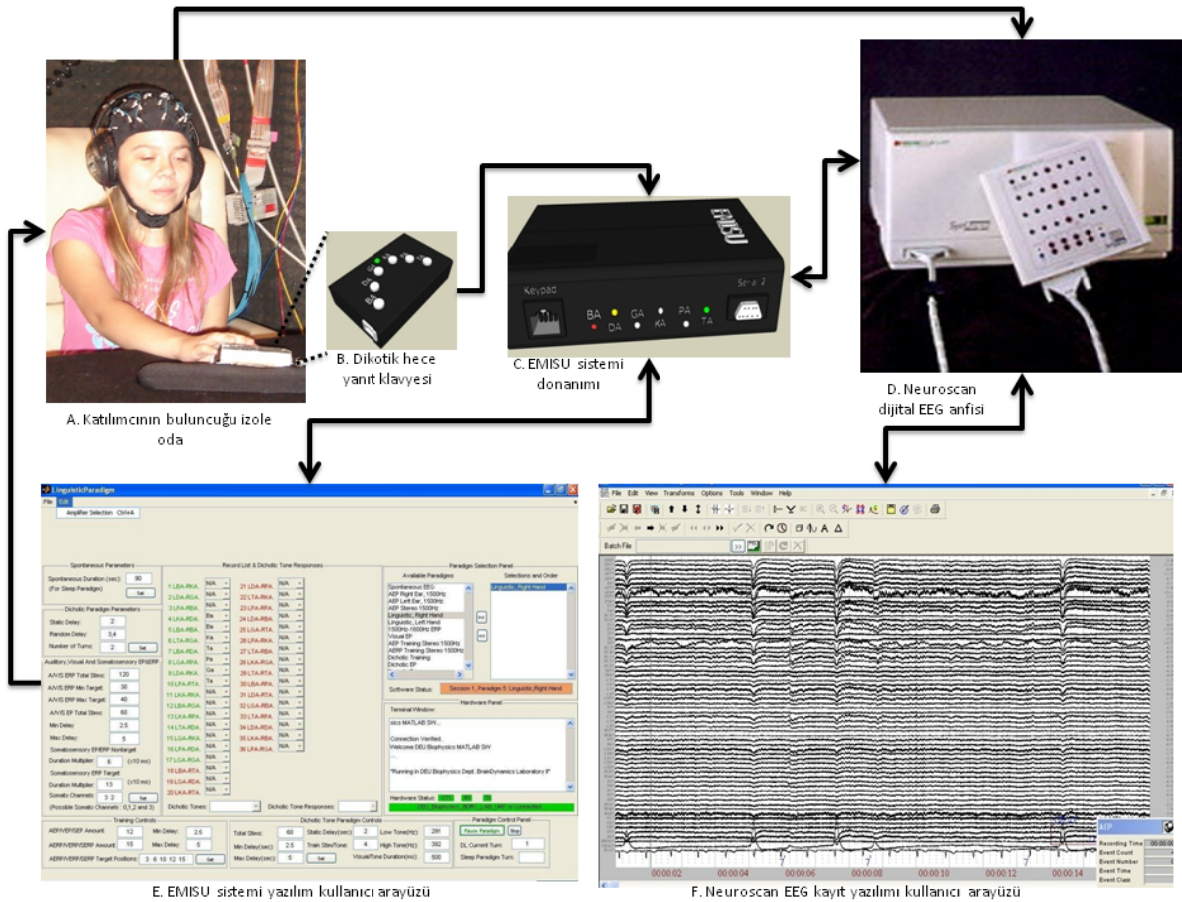
Bu bölümde öncelikli olarak incelenmiş olan N1P2 ve LN yanıtları üzerinde durulacaktır.

Bayazıt ve arkadaşları 2008a, b’de yer alan yöntem ve bulgular özetlenecek olursa;

Çalışmaya gönüllü olarak 60 kişi katılmıştır (ortalama yaş 23.38, 30 kadın). Tüm katılımcılar için davranışsal veri analizi yapılırken, bu katılımcılardan 20 kişinin verileri elektrofizyolojik olarak değerlendirilmiştir (ortalama yaş 21.15, 10 kadın).

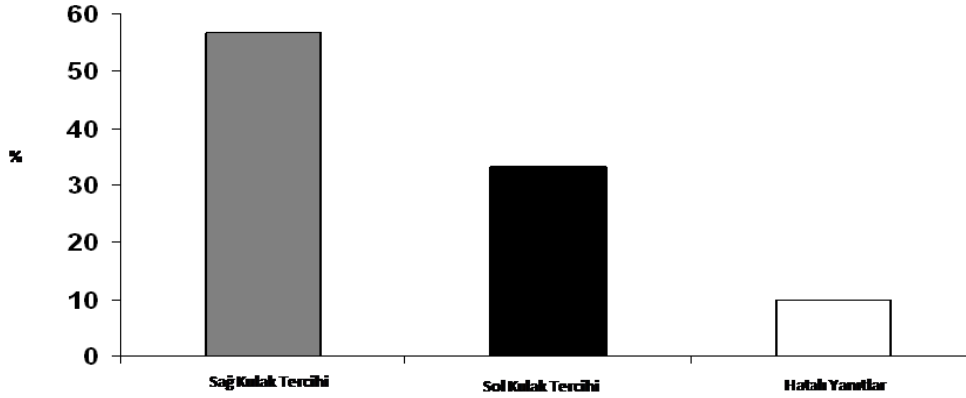
Katılımcıya uygun EEG bonesi takılarak, dikotik heceler Sony CDR50 tipi kulaklıkla dinletilmektedir (Şekil 5A). Dikotik hecelerin uygulanmasında EMISU sistemi donanım ve kullanıcı arayüzü kullanılmıştır (Şekil 5C ve E). EEG kaydı için EMISU sistemiyle senkron çalışabilen Neuroscan Anfisi ve kullanıcı arayüzü kullanılmıştır (Şekil 5D ve F). Katılımcıya dinletilen dikotik hecelerden seçilen yanıtlar yanıt klavyesi vasıtasıyla EMISU sistemine gönderilmiş ve sürekli EEG kaydı üzerine işaretlenmiştir (Şekil 5B, C, D, E ve F).

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 11 programıyla tekrarlı ölçüm metodu kullanılmıştır.



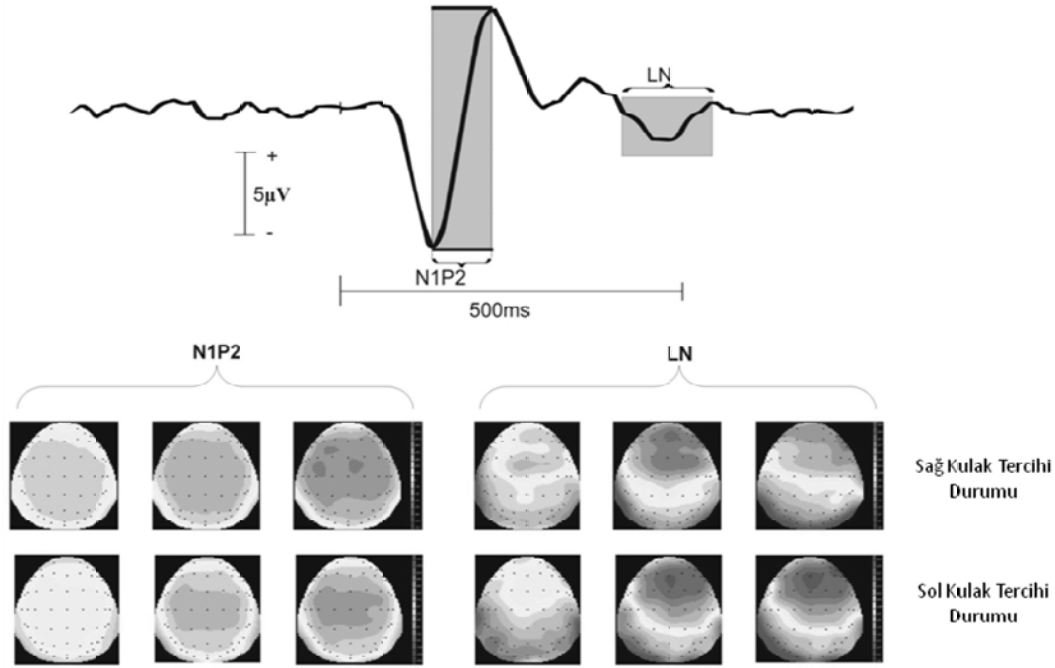
Şekil 5 Dikotik dinleme sırasında alınan EEG kaydı ve kullanılan düzeneklerin görüntüsü.

Analizler sonucunda, davranışsal olarak 60 kişi için ortalama kulak tercihi yüzdeleri incelendiğinde, sağ kulak tercihi yüzdesi (%56.82), sol kulak tercihi yüzdesinden (%33.32) yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.001$, Şekil 6).



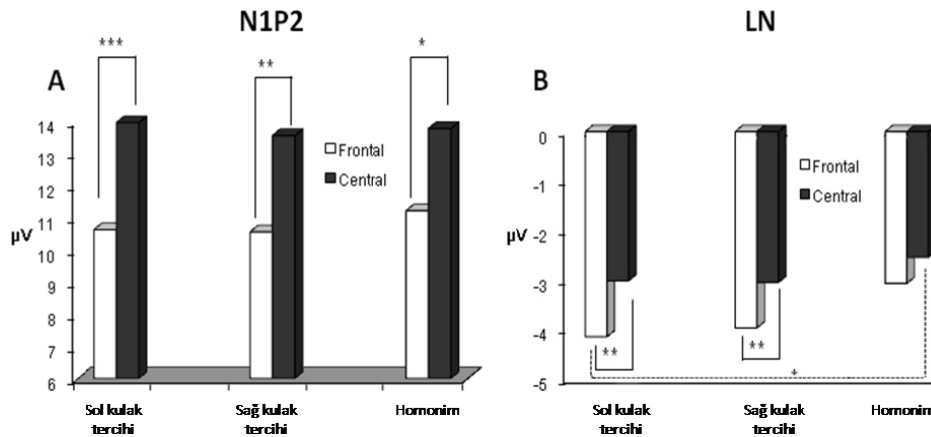
Şekil 6 Altmış kişiye ait kulak tercihi yüzdeleri (Sağ kulak tercihi: %56.82, Sol kulak tercihi: %33.32, Hatalı yanıtlar: %9.86) (Bayazıt ve diğ., 2008b'den uyarlanmıştır).

Neuroscan analiz yazılımı ile yapılan iki boyutlu aktivasyon haritasına göre, sağ kulak avantajı durumu için, N1P2 elektrofizyolojik yanıt bölgesinde beyinde santral bölgelerin, geç negatif elektrofizyolojik yanıt bölgesi (LN) için ise daha çok frontal bölgelerin aktive olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir (Şekil 7).



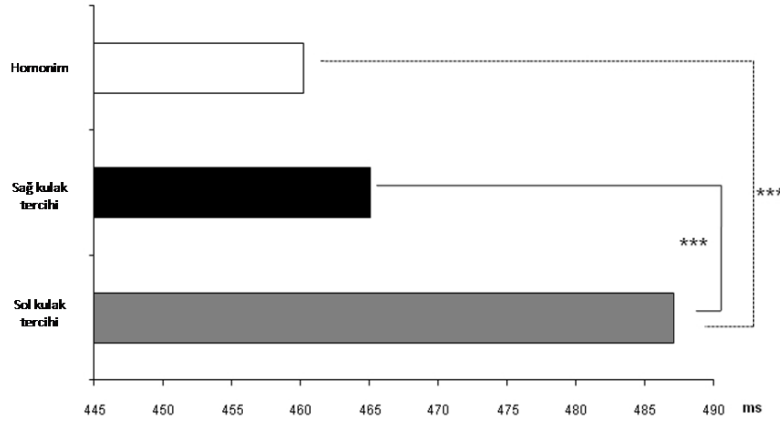
Şekil 7 Dikotik dinleme sonucu oluşan işitsel olay ilişkili potansiyel örneğinde N1P2 zaman dilimi ve LN zaman dilimi süresince beyinde oluşan aktivasyon alanları, sağ kulak tercihi ve sol kulak tercihi durumları için görülmektedir.

Sağ kulak tercihi, sol kulak tercihi ve homonim duruma karşı elde edilen ortalama elektrofizyolojik yanıtlar frontal ve santral bölgeler için karşılaştırılmıştır. Buna göre; N1P2 zaman diliminde her üç durum için santral bölge aktivasyonu, geç negatif yanıt bölgesinde ise her üç durum için frontal bölge aktivasyonu olduğu gösterilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8 Sağ kulak avantajı, sol kulak avantajı ve homonim durum için: **A.** N1P2 yanıtı için aktivasyonların karşılaştırılması. **B.** Geç negatif yanıt için aktivasyonların karşılaştırılması (*, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$). Koyu gri çubuklar santral bölgeleri, beyaz çubuklar frontal bölgeleri temsil etmektedir (Bayazıt ve diğ., 2008b'den uyarlanmıştır).

Latanslar arası farklar değerlendirildiğinde N1P2 yanıt bölgesi için fark bulunmamışken, geç negatif yanıt bölgesi için homonim durumda en hızlı, takiben sağ kulak tercihi durumu ve en yavaş olarak da sol kulak tercihi durumunda yanıt oluştuğu gösterilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9 Sağ kulak avantajı, sol kulak avantajı ve homonim durum için geç negatif yanıt bölgesinin latansları (***) ($p < 0.001$) (Bayazıt ve diğ., 2008b'den uyarlanmıştır).

Ara Sonuçlar

Çalışma sonucunda Beyin Biyofiziği Laboratuvarı'nda uygulanabilen dikotik test geliştirilmiştir. Bu araştırmada uygulanan dikotik dinleme testi bilindiği kadarıyla Türkiye'de yapılan ilk çalışmadır. Uygulanan dikotik testin güvenilirliği, test/tekrar test yöntemiyle denenmiş olup, uygulanan ilk ve ikinci dikotik test sonuçları arasında yüksek korelasyon bulunmuştur. Dikotik dinleme testi sonuçları diğer dillerde yapılan test sonuçlarıyla tutarlı olup, uygulanan dikotik testin uluslararası geçerliğini göstermektedir.

İşitsel olay ilişkili potansiyeller açısından sol kulak tercihi, sağ kulak tercihi ve homonim yanıtlarının aynı bireyde ayrı ayrı incelendiği ilk dikotik araştırmadır. Elektrofizyolojik yanıtlar incelendiğinde, erken dönem N1P2 yanıtlarında beyinde daha çok santral bölgeler aktifken geç negatif yanıt döneminde (LN) daha çok frontal bölgede aktivasyon oluşmaktadır. N1P2 duyusal işleme, LN ise çelişen uyarıların işlenmesi sırasında daha çok rol alıyor olabilir (McPherson,1996).

N1P2 yanıtlarında sol kulak tercihi, sağ kulak tercihi ve homonim durumları arasında fark bulunmazken, geç negatif yanıt döneminde en erken daha kolay algılanabilen homonim, takiben sağ kulak tercihi ve en geç olarak da zor olarak algılanabilen sol kulak tercihi durumunda yanıt oluşmaktadır (Bayazıt ve diğ., 2008a,b).

2. ÖRNEK UYGULAMA

UYKU SÜRECİNDE ÖLÇÜM

Uyku dış uyaranların beyinde işlenmesi süreçlerinin zayıfladığı, geri döndürülebilir farklı bir bilinç durumu olarak tanımlanmaktadır (Aydın, 2007). Uyku; REM -Hızlı Göz Hareketleri- (Rapid Eye Movement) ve Non-REM (NREM) olmak üzere iki ana dönemden oluşmaktadır (Detaylı bilgi için bkz. sözlük).

Uyku çalışmalarında polisomnografi sistemleri ile kayıt alınmaktadır. Polisomnografi uyku sırasında çeşitli fizyolojik parametrelerin kaydedilmesi işlemidir (Bkz. Sözlük).

Uyku çalışmalarında evrelerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Uyku evrelerinin belirlenmesinde Rechtschaffen ve Kales Skorlama Sistemi (R&K) kullanılmaktadır (Rechtschaffen ve Kales, 1968) (Bkz. Sözlük).

R&K sistemi, zaman içinde uyku evrelerinin analizinde kullanılan altın standart haline gelmiş olsa da günümüzde ise sınırlılıklarından (Himanen ve Hasan, 2000) söz edilmeye başlanmıştır. Son zamanlarda Bispektral indeks (BİS) sistemi uyku araştırmalarında kullanılmaya başlamıştır (Benini ve diğ., 2005; Nieuwenhuijs, 2006; Nieuwenhuijs ve diğ., 2002; Tung ve diğ., 2002; Sleight ve diğ., 1999). BİS, EEG verilerinin işlenmesi ile elde edilen, anestezi derinliğinin monitorizasyonunda kullanılan bir sistemdir (Kelley, 2008) (Bkz. Sözlük).

Uyku ve Bilişsel İşlevler

Uykuda bilişsel süreçler çeşitli deneysel modeller ile ele alınmaktadır. Total uyku yoksunluğu ya da belli bazı uyku evrelerinin yoksunluğu sonucu bilişsel süreçlerdeki değişim incelenmiş ve uyku evrelerinin bilişsel süreçleri tanımlanmaya çalışılmıştır. Bundan başka, davranışsal yanıt ve farkındalık gerektirmediği için Uyarılma Potansiyeli (UP), Olay-İlişkili Potansiyel (OİP) analizleri uyku esnasında bilişsel süreçlerin araştırılmasında kullanılmıştır (Bastuji ve Garcia-Larrea, 1999). Uykuya özgü birçok UP bileşeni tanımlanmıştır ve bu bileşenlerin altında yatan süreçler çeşitli deneysel desenlerle aydınlatılmaya çalışılmaktadır (Bastuji ve Garcia-Larrea, 1999; Özgören ve diğ., 2008; Karakaş ve diğ., 2006; Loveless ve Brunia, 1990). Uykuda yapılan UP çalışmaları, klasik R&K uyku evreleri ile değerlendirilmiştir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Uyku Dinamiği Laboratuvarlarında gerçekleştirilen çalışmada uyku UP bileşenleri geleneksel R&K evreleri ile BİS değerlerine göre değerlendirilmişlerdir. Böylece, BİS sistemi ile uykunun mikro süreçleri daha fazla kademedeki incelenmiştir (Özgören ve diğ., 2008; Kocaaslan ve diğ., incelemede).

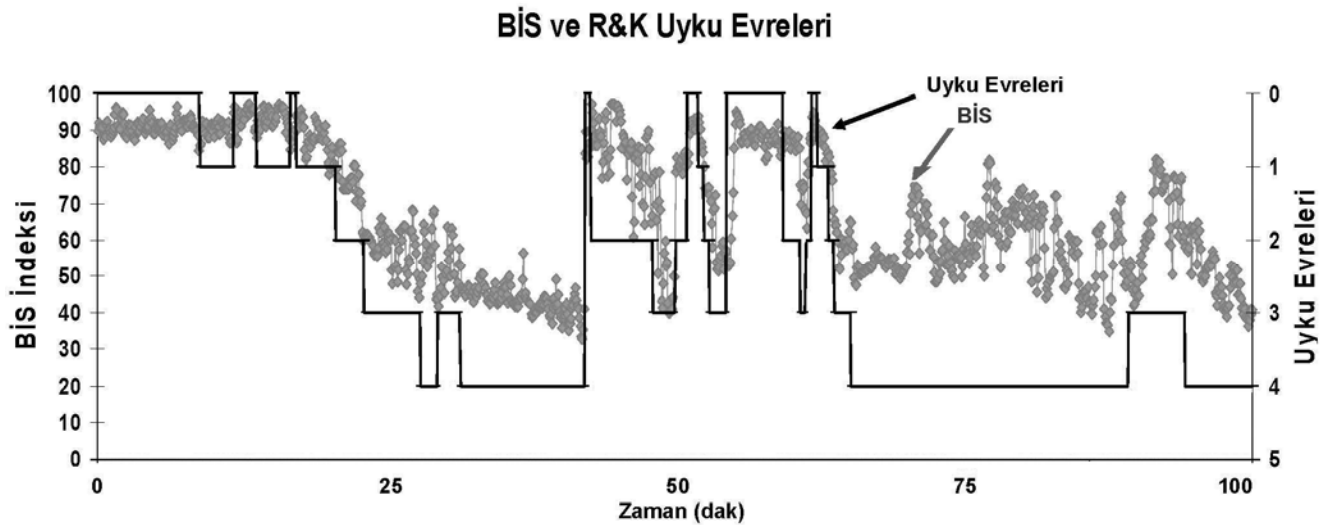
Kayıtlara 17 gönüllü birey katılmıştır. Analizi yapılan sağlıklı 12 bireyin (10 erkek) yaşları 18-32 arasındadır (ort: 24.5 ± 4.1). Bireylerden biri hariç hepsi sağ el baskındır. Kayıt süresince, araştırmacı kayıt sistemlerinin bulunduğu bir laboratuvar vardır. Ölçüme katılan bireyler ise izole bir odada bulunan yatakta rahat bir pozisyonda yatmaktadırlar.

Analizler; uyku kaydının skorlaması, R&K skorlama sistemi esas alınarak ve 30 saniyelik zaman dilimleri gözle incelenerek yapılmıştır. Herbir R&K skoruna karşı, beş saniye ara ile alınmış altı BIS değeri saptanmıştır. Her beş saniyede değerler veren BIS sisteminden veriler HyperTerminal protokolü ile online olarak kaydedilmiştir. Gerçek zamanlı kaydedilen bu veriler herhangi bir analiz yapılmadan kullanılmıştır.

Eş zamanlı olarak kaydedilen EEG ve BIS değerleri birlikte değerlendirilmiştir. EEG verileri, BIS değerleri 90, 80, 70, 60, 50, 40 ve 30 olan alt gruplarda analiz edilmiştir. Her gruptaki EEG verileri için uyaran öncesi 500 ms ve uyaran sonrası 1500 ms'lik kısmı içine alan süpürümler oluşturulmuştur. Bu süpürümlerde EOG kanalında genliği $\pm 100 \mu V$ 'dan yüksek olarak gözlenen sinyaller ile gürültü içerenler ayıklanmıştır. Her birey için elde edilen kayıtlar yatay eksen temel alınarak düzeltilmiş (baseline corrected) ve dijital olarak 0.5-30 Hz bant geçiren filtre ile filtrelenmiştir (12 dB/oct ve sıfır faz kayması, Neuroscan 4.3). Bu işlemin ardından her birey için ortalama (average) ve tüm bireylerin grup ortalaması (grandaverage, GA) oluşturulmuştur.

Kayıtlar kafa üzerinde 40 kanaldan alınmıştır. Ancak, burada işitsel uyarılma potansiyellerin tamamı Cz elektroduna ilişkin sunulmuştur. Analizlerde, en büyük yanıtların olduğu zamansal değer (latans, ms) ve yanıtların genliği (μV) kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan gönüllü bireylerin en kısa toplam kayıt süresi yedi, en uzun on saattir. Özgören ve arkadaşları (2008) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada BIS ve R&K evreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Şekil 10'da bir katılımcıya ait tipik uyku evreleri ve kesintisiz BIS monitor sonuçlarının aynı kesitte sunulduğu bir grafik görülmektedir.

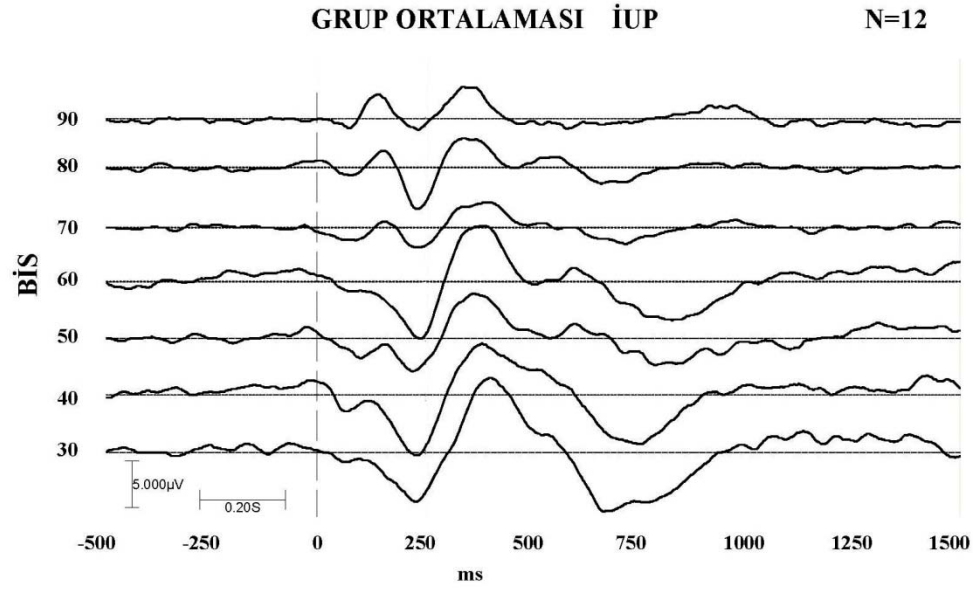


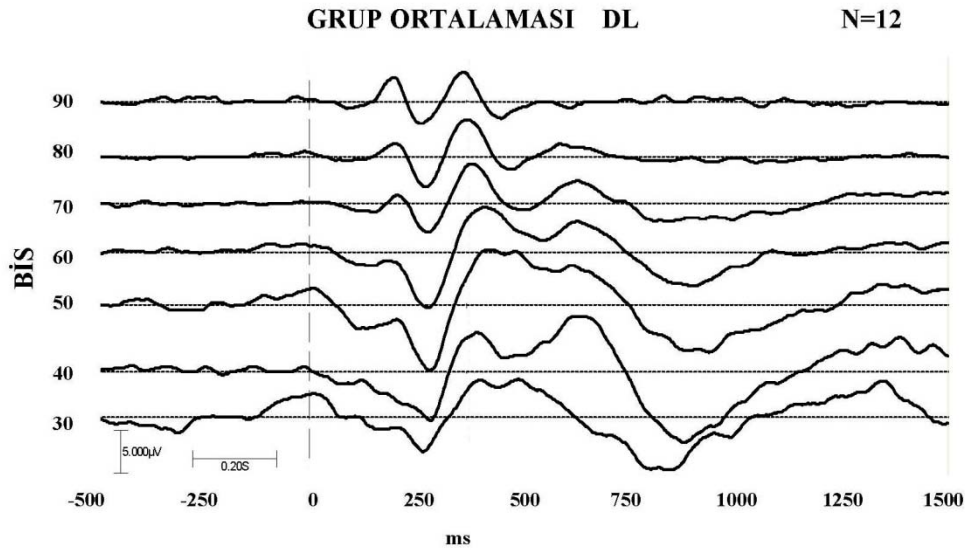
Şekil 10. Bir katılımcıya ait BIS ve R&K evrelerinin karşılaştırması. Sol-y ekseninde yukarıdan aşağıya doğru azalan BIS değerleri gösterilmektedir. Sağ-y ekseninde evreleri yukarıdan aşağıya doğru derinleşen R&K uyku evreleri gösterilmektedir. Yatay eksen 100 dakikalık zaman kesiti gösterilmektedir.

Şekil 10'da sol-y ekseninde 0–100 arasında değişen BIS değerleri gösterilirken, sağ-y ekseninde geleneksel R&K sistemine göre skorlanmış uyku evreleri gösterilmiştir. Burada yaklaşık 100 dakikalık bir uyku kesiti sunulmuştur. Siyah düz çizgi ile evrelerin değişimi gösterilmiştir ve kaydedilen EEG, EOG ve EMG parametrelerinin R&K sistemine göre kayıt sonrası yapılan (post-analiz) analiz sonucunda elde edilmiştir. Açık gri renkli noktalar ile BIS değerlerinin bu uyku kesitindeki değişimi gösterilmektedir. BIS değerleri, EEG kaydı ile eş zamanlı olarak kaydedilmiş gerçek zaman verileridir yani bu veriler üzerinde bir (post) analiz yapılmamıştır. Sadece NREM evrelerini içeren bu uyku kesitinde BIS değerleri ile evreler arasında $r=0.82$ (Spearman analysis, $r^2=0.67$) gibi yüksek bir korelasyon elde edilmiştir. Ayrıca, BIS değerlerinin evrelere göre dağılımları ele alındığında, BIS değeri düştüğünde uyku evrelerinin derinleştiği ve BIS 60 değerinin evre 1, 2 ve evre 3, 4 arasında sınır oluşturduğu görülmüştür (Özgören ve diğ., 2008). Evre 1 ve 2 yüzeysel uyku, evre 3 ve 4 ise derin uyku olarak adlandırıldığından, bu çalışma verileri için BIS değeri 60'ın altında olduğunda hafif uyku, BIS değeri 60'ın üstünde olduğunda derin uyku olarak değerlendirilebilir (Kocaaslan ve diğ., incelemede). Bu metin içerisinde kolaylık sağlaması açısından BIS 60'ın üstündeki değerler için "Yüksek BIS", BIS 60'ın altındaki değerler için "Düşük BIS" terimleri kullanılacaktır.

Basit ve karmaşık işitsel uyarılara karşı elde edilen yanıtlar, BIS değerlerine göre incelenmiştir. Şekil 11a ve b'de BIS değerlerine göre gruplandırılmış sırasıyla basit ve karmaşık işitsel uyarılma potansiyelleri görülmektedir. Bu iki şekilde BIS değerleri yukarıdan aşağıya doğru azalmaktadır ve sırasıyla BIS 90, 80, 70, 60, 50, 40 ve 30 değerindeki işitsel uyarılma potansiyellerinin grup ortalamaları görülmektedir. Her iki şekilde de özellikle N1 yanıt bileşeninin, BIS 90 düzeyinde en yüksek genlik değerini aldığı ve BIS değeri azaldıkça genliğinin küçüldüğü gözlenmektedir. Yine her iki uyarı tipi için N300 genliğinin BIS değeri azaldıkça anlamlı ölçüde büyüdüğü görülmektedir. Bununla beraber yüksek BIS değerlerinde P900 aktivitesi gözlenmezken, düşük BIS değerlerinde pozitif geç bir yanıt ortaya çıktığı gözlenmektedir. P900 latansının BIS değeri düştükçe kısaldığı gözlenmektedir.

İşitsel uyarılma potansiyelleri yüksek BIS ve düşük BIS olarak gruplandırıldığında elektrofizyolojik yanıtlarda belirgin farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Şekil 12'de basit ve karmaşık uyarılara karşı elde edilen uyarılmış potansiyel yanıtlarının üst üste çakıştırıldığı grafik görülmektedir. Karmaşık ses uyarısına verilen yanıtların, basit ses uyarısına verilen yanıtlardan anlamlı ölçüde daha geç latanslı olduğu görülmektedir. Her iki ses uyarısı için BIS değerinin düşmesi ile yanıtlardaki N100 genliğinin küçüldüğü, N300 ve P900 genliklerinin ise büyüdüğü görülmektedir. Buna ek olarak, karmaşık ses uyarısına verilen yanıtlarda, N550 genliğinin BIS değerinin azalması ile arttığı gözlenmektedir. Şekil 12'de görüldüğü üzere N1, P2, N300, P450, N550 ve P900 olmak üzere altı bileşen ortaya çıkmaktadır. Bu dalga bileşenleri aşağıda incelenmektedir.





a) Basit İşitsel Uyarılmış Potansiyeller

b) Karmaşık (Dikotik Heceler) İşitsel Uyarılmış Potansiyeller

Şekil 11. Tüm bireylerin (N=12) (a) Basit (b) Karmaşık işitsel uyarılmış potansiyel grup ortalamalarının (Grandaverage) BİS derinliğine göre sıralanması. Yukarıdan aşağıya doğru BİS değerleri sırasıyla 90, 80, 70, 60, 50, 40 ve 30 değerlerinde gösterilmektedir. Yatay eksen 500 msn uyarı öncesi, 1500 msn uyarı sonrası İUP yanıtları sunulmaktadır. Düşey çizgi ile uyarı anı işaretlenmektedir. Üst kısımlar negatif, alt kısımlar pozitif voltaj değerlerindedir.

N1 bileşeni, işitsel uyardan sonra 75-150 msn aralığında ortaya çıkan negatif bir dalgadır ve işitsel N1 yanıtı ses algısı yolağında ilk adım olarak tanımlanmıştır (Karakaş ve diğ., 2006). Loveless ve Brunia (1990) N1 yanıtının uyarının fiziksel özelliklerine duyarlı olduğunu ve aynı uyarının defalarca uygulanması ile genliğinin küçüldüğünü belirtmişlerdir. Uyku içciklerinin dışlanmadığı ikinci evre uykusunda N1 genliğinin küçüldüğü gösterilmiştir (Elton ve diğ., 1997). Steriade ve arkadaşları (1993) uyku içciklerinin, dış uyarana ait bilgi işleme süreçlerinin baskılanması ile ilgili olabileceğini bildirmişlerdir. Uyanıklıktan yavaş dalga uykusuna doğru N1 genliğinin azaldığı ve REM evrede yükseldiği gösterilmiştir (Bastuji ve diğ., 1995; Colrain ve diğ., 2000a,b).

Kocaaslan ve arkadaşları (incelemede) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, UP bileşenleri için grup ortalama yanıtları göz önüne alınarak zaman aralığı belirlenmiştir. Buna göre 100-200 msn aralığında görülen negatif dalga defleksiyonu N1 yanıtıdır.

Her iki işitsel uyaran için; yüksek BİS N1 yanıtının, düşük BİS N1 yanıtına göre daha yüksek genlikli olduğu ($p<0.05$), fakat latansları arasında fark olmadığı bulunmuştur (Şekil 12). Basit ve karmaşık işitsel uyaranların, yüksek ve düşük BİS değerli N1 yanıtlarının genlikleri arasında farklılık bulunmamıştır. Ancak, karmaşık işitsel uyaranların yüksek ve düşük BİS değerli N1 yanıtları, basit işitsel uyaranınkilere göre anlamlı ölçüde uzadığı bulunmuştur ($p<0.005$) (Şekil 12).

BİS değerlerine göre sınıflandırılmış yanıtlarda, azalan BİS değerleri ile orantılı olarak N1 genliğinde görülen küçülme literatürle uyumludur. Bu azalma uykunun ilerleyen evrelerinde; uyaranların tekrarlanması sebebiyle ya da uykunun sürdürülebilmesi için işitsel uyarının baskılanması hipotezleriyle açıklanabileceği belirtilmiştir (Kocaaslan ve diğ., incelemede).

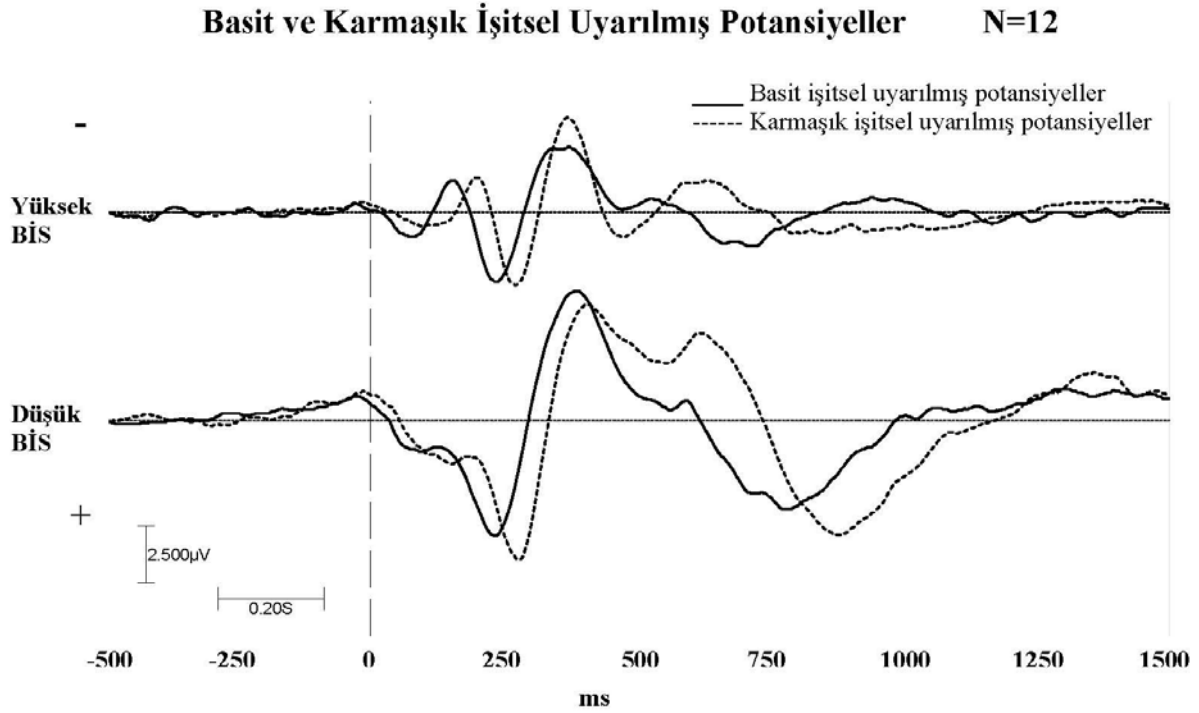
Yang ve Wu (2007), **P2 bileşeninin**, gecenin ilk yarısında ikinci yarısına göre daha yüksek genlikli olduğunu belirtmişlerdir. P2'nin derin uyku sırasında diğer evrelere göre daha büyük olduğu bulunmuştur (Bastuji ve diğ., 1995; Yang ve Wu, 2007). Yang ve Wu (2007), P2 bileşeninin uykunun derinleşmesi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada P2 yanıtı 180-260 msn zaman aralığında pozitif yönde ölçülmüştür. Basit işitsel uyaran için; P2 yanıtının düşük BİS'te yüksek BİS'e göre genlikçe büyüdüğü gözlenmiş olsa da bu büyüme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yüksek ve düşük BİS değerlerinde P2 yanıtlarının latansları arasında farklılık bulunmamıştır (Şekil 12). Karmaşık işitsel uyaran için; yüksek ve düşük BİS değerlerinde P2 yanıtlarının latansları arasında farklılık bulunmamıştır (Şekil 12). Basit ve Karmaşık işitsel uyaranların yüksek ve düşük BİS değerli P2 yanıtlarının genlikleri arasında farklılık bulunmamıştır. Ancak, karmaşık işitsel uyaranların yüksek ve düşük BİS değerli P2 yanıtları, basit işitsel uyaranınkilere göre anlamlı ölçüde uzadığı bulunmuştur ($p<0.005$) (Şekil 12). P2 yanıtının düşük

BİS değerlerinde daha yüksek genlikli olduğu bulunmuştur. Böylece, P2 bileşeninin uykunun derinleşmesi süreçleri ile ilişkili olduğu söylenebilir.

N300 ve N550 bileşenleri, yüzeysel uyku evrelerinde gözlenen negatif uyarılmış potansiyel bileşenleridir. Uyarın sıklığının, şiddetinin, farklılığının ve özellikle de anlam içeriğinin -bireyin kendi ismi gibi- bu bileşenleri etkilediği belirtilmiştir (Atienza ve diğ., 2001; Cote ve Campbell 1999b). Yang ve Wu (2007), N300 yanıtının gecenin ilk yarısında, ikinci yarısına göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Uyku sırasında uygulanan hedef (target) uyarana karşı gösterilen yanıtlarla, hedef olmayan (non-target) uyarana karşı verilen yanıtlar kıyaslandığında hedef olmayan uyarana karşı oluşan yanıtın daha büyük genlikli olduğu gösterilmiştir ve genlikteki bu artışın uyarılmışlıkla ilgili olabileceği bildirilmiştir (Bastuji ve Garcia-Larrea 1999, Atienza ve diğ., 2001). Peszka ve Harsh (2002) uyku yoksunluğunu takip eden uyku sırasında N300, N550 ve P900 genliklerinin arttığını göstermişlerdir. Yang ve Wu (2007)'ya göre uyku yoksunluğu ile uyku ihtiyacının arttığı ve uyanma eşiğinin yükseldiği göz önüne alınırsa bileşenlerdeki bu genlik artışı uyanma reaksiyonu ile ilgili olamaz fakat bilgi işleme süreçlerinin baskılanmasını yansıtır olabilir.

Çalışmamızda, N300 yanıtı, negatif yönde 330-500 msn zaman aralığında ölçülmüştür. Basit işitsel uyarın için; Şekil 11 ve 12'de görüldüğü gibi N300 yanıtının genliği BİS değeri azaldıkça yani uyku derinliği arttıkça artmaktadır ($p < 0.05$). Yüksek ve düşük BİS değerlerinde N300 yanıtlarının latansları arasında farklılık bulunmamıştır. Karmaşık işitsel uyarın için; düşük BİS değerlerinde N300 latansının düşük BİS değerine göre uzadığı ve genliğinin arttığı gösterilmiştir ($p < 0.05$). Basit ve karmaşık işitsel uyarınların, yüksek ve düşük BİS değerli N300 genlikleri ve latansları arasında farklılık bulunmamıştır.

N550 yanıtı; 500-650 msn zaman aralığında değerlendirmeye alınmıştır. Basit işitsel uyarın için; N550 genliği ve latansı BİS değişiminden etkilenmediği gösterilmiştir. Karmaşık işitsel uyarın için; N550 latansının BİS değişiminden etkilenmediği gösterilirken, genliğinin düşük BİS değerinde yükseldiği bulunmuştur ($p < 0.05$). Karmaşık işitsel uyarınların N550 yanıt genliklerinin ve latanslarının her iki BİS değerinde de basit işitsel uyarınlar göre arttığı gösterilmiştir ($p < 0.05$). Bu çalışmada basit ve karmaşık uyarınlar için N300 yanıtının, düşük BİS değerlerinde daha yüksek genlikli olduğu bulunmuştur. N300 latans değerinin ise BİS değeri düştükçe arttığı gözlenmektedir (Şekil 11a ve b). Bu sonuç, uyku sırasında bilgi işleme süresinin uzadığını ortaya koymaktadır. N300 ve N550 yanıtlarının verteks dalgaları ve K-kompleksleri bulunduğunda daha keskin olduğu bilgisi verilmiştir (Colrain ve diğ., 2000; Bastien ve diğ., 2002). Bu dalga formlarının dışlandığı veya kullanıldığı farklı analiz desenleri, uyarılma potansiyellerinin altında yatan süreçlerin aydınlatılmasında yararlı olabilir.



Şekil 12. Tüm bireylerin (N=12) basit ve karmaşık işitsel uyarılma potansiyellerinin yüksek ve düşük BİS değerlerine göre gruplanması. Üstte yüksek BİS ve altta düşük BİS değerlerinde İUP Cz elektrotunda gösterilmektedir. Yatay eksen -500 msn uyarı öncesi, 1500 msn uyarı sonrası ve düşey kesikli çizgi ile uyarı anı işaretlenmiştir. Basit işitsel uyarılma potansiyelleri düz çizgi ile, karmaşık işitsel uyarılma potansiyelleri ise kesikli çizgilerle gösterilmiştir.

P450 bileşeni pozitif yönde 400-550 msn zaman aralığında ölçülmüştür. Basit işitsel uyarı için; P450 genliği ve latansı BİS değerinin değişiminden etkilenmemiştir. Karmaşık işitsel uyarı için; P450 genliği BİS değerinin değişiminden etkilenmemiştir ancak latansının düşük BİS değerlerinde uzadığı ($p<0.05$) gösterilmiştir. Basit ve karmaşık işitsel uyarıların yüksek ve düşük BİS değerli P450 genlikleri arasında farklılık bulunmazken, latansının düşük BİS değerlerinde uzadığı görülmüştür ($p<0.05$).

Yang ve Wu (2007), **P900 bileşeninin** uyku derinliğinden etkilendiğini göstermişlerdir. Uykunun derinleşmesiyle P900 genliğinde artış, latansında ise kısalma gözlenmiş ve bu bileşenin uykunun derinleşmesi ve sürdürülmesi süreçleri ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (Yang ve Wu, 2007; Cote ve Campbell, 1999). Çalışmamızda P900 yanıtı; 650-900 msn zaman aralığında incelenmiştir. Şekil 11a ve b'de görüldüğü üzere P900 yanıtının genliği BİS değerinin azalmasıyla belirgin artış göstermiştir. Basit işitsel uyarı için; P900 genlik ve latans değerinin düşük BİS değerlerinde, yüksek BİS değerlerine kıyasla

Çok kanallı EEG tasarımı

anlamli ölçüde yüksek ve uzun olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$). Karmaşık işitsel uyaran için; P900 genliğinin BİS değeriinin düşmesi ile anlamli ölçüde arttığı gösterilmiştir ($p<0.05$). Bununla beraber, P900 latansının BİS değeriinden etkilenmediği tespit edilmiştir. Basit ve karmaşık işitsel uyaranların yüksek ve düşük BİS değeri P900 genlikleri arasında farklılık bulunmazken, P900 latansının bütün BİS değeriinde karmaşık uyaran için daha uzun olduğu görülmüştür ($p<0.005$). Kocaaslan ve arkadaşları (2008), P900 yanıtının, BİS değeriinin düşmesi ile -özellikle 60 ve altındaki BİS değeriinde- belirgin bir form aldığı ve latansının kısalmaya başladığını açıkça göstermişlerdir (Şekil 12).

Ara Sonuçlar ve Yorum

R&K sisteminin uyku dinamiğini yansıtmakta yetersiz kaldığı düşünölmektedir (Longford-Woidtke, 2002). Uyku çalışmaları için birçok yeni sistem, algoritma ve yapay sinir ağı modelleri tanımlanmaktadır (Asyalı ve diğ., 2007; Hashizume ve diğ., 2001). BİS indekslerine dayalı uyku elektrofizyoloji analizi de, klasik R&K referans sistemi ile birlikte kullanılabilecek yardımcı bir kayıt ve analiz yöntemi olarak önerilmektedir.

Uyku dinamiği çalışmalarında UP yanıtlarındaki değışimlerin msn düzeyindeki zaman aralıklarında irdelenmesi gereklidir. BİS sistemi, uykunun mikro değışimlerini incelemek konusunda R&K sistemine yardımcı bir metot olarak kullanılabilir.

Uykunun derinleşmesiyle BİS değeriilerinin düştüğü gösterilmiştir (Benini ve diğ., 2005; Nieuwenhuijs ve diğ., 2002; Sleight ve diğ., 1999; Özgören ve diğ., 2008). Benini ve arkadaşları (2005), uyku evreleri ile BİS değeriileri arasında $r=0.71$ korelasyon elde etmişlerdir. Özgören ve arkadaşları (2008), NREM evrelerini içeren uyku kesitinde BİS değeriileri ile evreler arasında $r=0.78$ (Spearman analysis, $r^2=0.61$) korelasyon değeri bulmuşlardır.

Çalışmamızda, kayıtlar sırasında oda içine hoparlörle ses vermek yerine kulak içi (etimotik) ses sistemi kullanılmıştır. Böylece, kayıtlara katılan bireylerin hareket etmesi ve yastık nedeniyle sesin maskelenmesi gibi unsurlar dışlanmıştır.

BİS monitorizasyonu kullanılarak analizleri yapılmış, işitsel UP dalga formlarının, R&K evrelerine göre yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür (Kocaaslan ve diğ., incelemede). BİS değeriilerinin düşüşü ile N1 bileşeniinin küçüldüğü, N300 ve P900 bileşeniinin ise büyüdüğü gözlenmiştir. Ayrıca, basit ve karmaşık işitsel uyaranlara karşı verilen yanıtların genlik ve özellikle latans değışimleri uyku esnasında bilgi işleme sürecinin sürdüğünü; derin uykuda da basit-karmaşık ayrımının yapılabildiği gösterilmiştir. Uyku dinamiği çalışmalarında BİS ile yapılacak yeni araştırma modelleri faydalı olacaktır.

3. ÖRNEK UYGULAMA

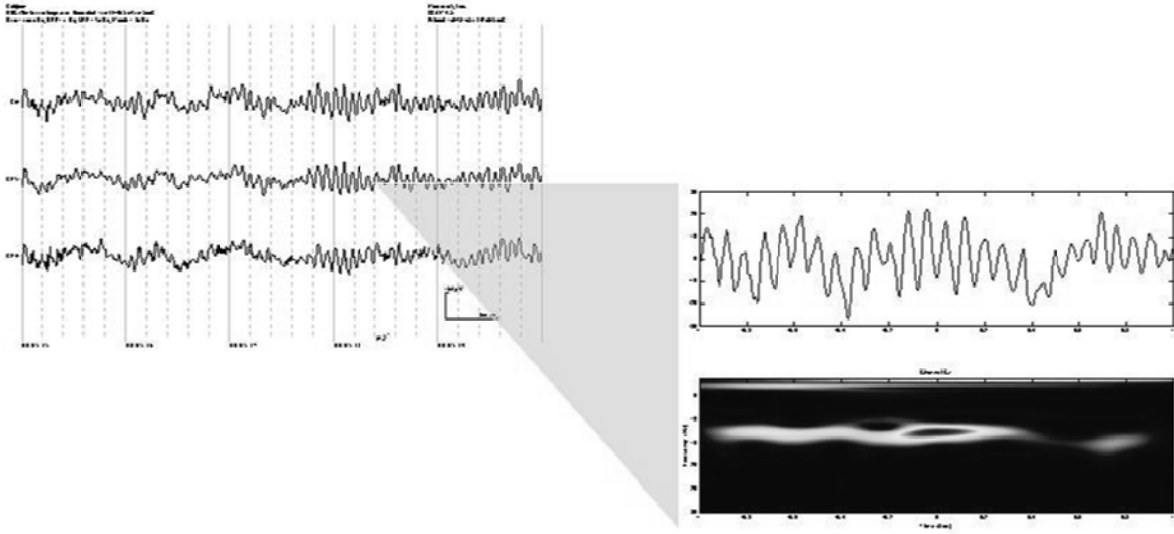
ANESTEZİ ALTINDA ÖLÇÜM

Ameliyat ortamında insan beyninden kayıt yapmak birçok açıdan önemli bir süreçtir. Bilinç yitimi esnasında son kaybolan duylardan birisinin işitsel modalite olduğu klasik olarak bilinmektedir. Ameliyathane ortamında işitsel uyaran verebilmek için aktif gürültü engelleme sistemine sahip kulaklık (Creative, HN 700) kullanılmıştır. Ancak ameliyathane ortamında çok ciddi gürültü kaynakları ve sıkıntı mevcuttur. Örneğin, kişiden kişiye ilaçların perfüzyon süreçlerinde farklı vücut yanıtları nedeniyle anestezi derinliği farklı seyredebilmektedir. Bu derinliğin objektif yöntemlerle belirlenmesi gereklidir. Bu ortamdaki en önemli gürültü (elektromanyetik ve akustik) kaynaklarının sırasıyla, 1) elektrokoter işlemleri (0.53mGauss-52.8mGauss arası manyetik alan ve 63kHz -2.580MHz arası frekans spektrum), 2) insizyon, manuel uygulamalar, 3) ventilasyon, EKG cihazları, ve infüzyon pompası alarmları 4) ameliyat ekibinin sözel iletişimleri olduğu saptanmıştır. Bu uyaranlar ve EEG üzerindeki etkileri sinyal imzaları olarak kayıtlanmıştır. Bu sayede, kendini tekrarlayan istenmeyen uyaranların post analiz süreçlerde saptanması ve işlenmesi mümkün olabilmektedir (Bkz. Bölüm 4).

Tüm bu bulgular ışığında, ortamda yapılan iyileştirmeler sonucunda ölçüm gerçekleştirilebilmiştir. Dokuz Eylül Üniversitesi ameliyathanesinde, Propofol anestezisi altında gerçekleştirilen bel fıtığı (lomber disc) amaliyatları ölçüme alınmıştır. Beyin biyofiziği bataryası uygulanmıştır. Ayrıca, açık ve örtük belleği ölçmeye yönelik hazırlanan Çoklu Blok Desenli Bellek Bataryası kullanılmıştır (MMBD) (Bkz. Sözlük).

BİS değerleri hastalarda, propofol infüzyonunu takiben çok hızlı olarak (2 dk) ortalama 98'den 30'a kadar düşmektedir (BİS için Bkz. Sözlük). Bu değer 40-60 aralığında tutulduğu bir operasyon sürecinde işlemler sürdürülmektedir. Yapılan ön incelemelerde, anestezi infüzyonunu takiben genel yayımlı, tüm kafadan kaydedilen ortalama 14 Hz EEG osilasyonu gösterilmiştir (Gökmen ve diğ., 2008)(Şekil 13).

Çok kanallı EEG tasarımı



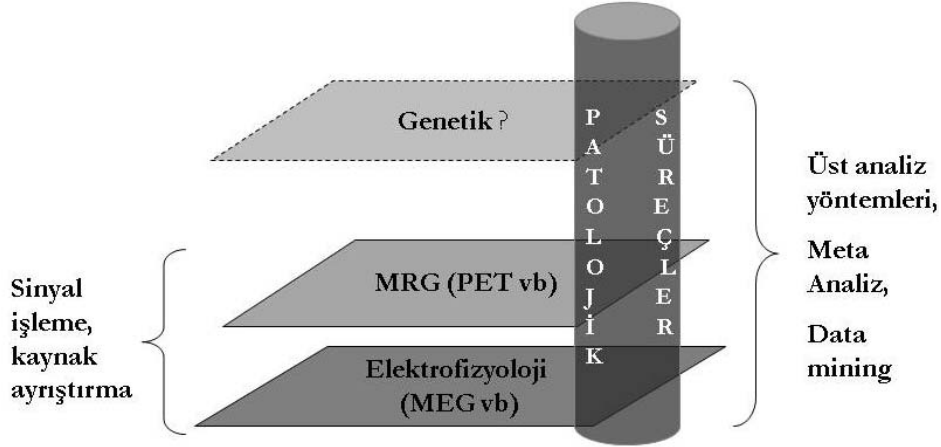
Şekil 13 Anestezi altında tipik bir bireyin ölçümü, anestezi infüzyonunu takiben yaygın olarak ortaya çıkan ~14 Hz EEG osilasyonu görülmektedir. Sağ altta zaman-frekans grafiğinde 14 Hz yoğunlaşması görülmektedir.

Oluşturulan bellek bataryası ile anlamlı ve anlamsız kelimeler kullanılarak yapılan ölçümlerde, anestezi öncesi ve sonrası dönemler açık ve örtük bellek yönünden karşılaştırılmıştır. Örtük bellek açısından, anlamlı ve anlamsız uyaran hatırlama oranları operasyon sırasında hafif anestezi grubunda (BİS 40 üzeri) derin anesteziye göre (BİS 40 altı) daha yüksek bulunmuştur. Açık bellek ise, BİS düzeylerinden bağımsız olarak korunduğu gösterilmiştir (Öniz ve diğ., 2008d).

GENEL SONUÇ: SONSÖZ

Beynin anlaşılması; anatomisinin, fizyolojisinin, işlevsel ve patolojik süreçlerinin aydınlatılması ile olanaklı olacaktır. Bu çoklu bakış açısını ve farklı disiplinlerin birarada olmasını gerektirir (Şekil 14).

Beyin Biyofiziğinde Çoklu Bakış



Şekil 14 Beyin biyofiziğinde farklı disiplinlerin, kademeli yöntemler ile ölçülmesi sonucu beynin aydınlatılabileceğini gösteren şema.

Elektrofizyolojik olarak, basit uyarandan karmaşık uyarana, basit deney düzeneklerinden karmaşık sistemlere pekçok ölçüm yöntemi ile çalışılabilir. Önemli olan aydınlatılmaya çalışılan bilişsel işlevin ne olduğu ve/veya hangi süreçlerde hangi deneysel kurulumlar ile ölçümlerin yapıldığıdır.

Yukarıda verilen iki örnekte beynin iki bilişsel durumu “İşitsel BBB” kullanılarak incelenmiştir. Benzer şekilde anestezi altında (veya komada) çalışılabilir. Bu üç farklı bilişsel sürecin (uyanıklık, uyku, anestezi) birlikte ve karşılaştırmalı aynı batarya ile ölçülerek aydınlatılmasına çalışılmaktadır.

KAYNAKLAR

Asyali, M.H., Berry, R.B., Khoo, M.C.K., Altinok, A., 2007. Determining a continuous marker for sleep depth. *Comput. Biol. Med.* 37, 1600–1609.

Atienza, M., Cantero, J.L., Escera, C., 2001. Auditory information processing during human sleep as revealed by event related brain potentials. *Clin. Neurophysiol.* 112, 2031–2045.

Aydın, H., 2007. *Uyku ve Bozuklukları*. HYB Basım Yayın: Ankara.

Bastien, C.H., Crowley, K.E., Colrain, I.M., 2002. Evoked potential components unique to non-REM sleep: Relationship to evoked K-complexes and vertex sharp waves. *Int. J. Psychophysiol.* 46, 257–274.

Bastuji, H., Garcia-Larrea, L., Franc, C., Mauguiere, F., 1995. Brain processing of stimulus deviance during slow-wave and paradoxical sleep: A study of human auditory evoked responses using the oddball paradigm. *J. Clin. Neurophysiol.* 12, 155–167.

Bastuji, H., Garcia-Larrea, L., 1999. Evoked potentials as a tool for the investigation of human sleep. *Sleep. Med. Rev.* 3, 23-45.

Başar, E., 1999. Brain Function and Oscillations. II. Integrative Brain Function. *Neurophysiology and Cognitive Processes*. Berlin Heidelberg, Springer.

Başar, E., Gönder, A., Özesmi, C., Ugan, P., 1975. Dynamics of brain rhythmic and evoked potentials. I. Some computational methods for the analysis of electrical signals from the brain. *Biol Cybern* 5, 20(3-4),137-143.

Bayazıt, O., Öñiz, A., Güntürkün, O., Özgören, M., 2008a. Dikotik dinleme paradigması ile beyin asimetrisinin elektrofizyolojik değlerlendirmesi. *New Symposium Journal* 46(3), 130-136.

Bayazıt, O., Öñiz, A., Hahn, C., Güntürkün, O., Özgören, M., 2008b. Dichotic listening revisited: Trial-by-trial ERP analyses reveal intra- and interhemispheric differences. *Neuropsychologia* doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.10.002.

Benini, F., Trapanotto, M., Sartori, S., Sartori, S., Capretta, A., Gobber, D., et al. 2005. Analysis of the bispectral index during natural sleep in children. *Anesth. Analg.* 101, 641-644.

Colrain, I.M., Di Parsia, P., Gora, J., 2000. The impact of prestimulus EEG frequency on auditory evoked potentials during sleep onset. *Can. J. Exp. Psychol.* 54, 243-254.

Colrain, I.M., Webster, K.E., Hirst, G., Campbell, K.B., 2000. The roles of vertex sharp waves and K-complexes in the generation of N300 in auditory and respiratory-related evoked potentials during early stage 2 NREM sleep. *Sleep* 23, 97-106.

Cote, K.A., Campbell, K.B., 1999. P300 to high intensity stimuli during REM sleep. *Clin. Neurophysiol.* 110, 1345-1350.

Elton, M., Winter, O., Heslenfeld, D., Loewy, D., Campbell, K., Kok, A., 1997. Event related potentials to tones in the absence and presence of sleep spindles. *J. Sleep Res.* 6, 78-83.

Gökmen, N., Bayazıt, O., Kocaaslan, S., Yıldırım, A., Akkan, T., Kurt, S., Öñiz, A., Özgören, M., 2008. Electrophysiology during general anesthesia. *Int. J. Psychophysiol.* 69(3), 295.

Hashizume, Y., Kuwahara, H., Uchimura, N., Mukai, M., Shirakawa, S., Satomura, T., et al. 2001. Examination of accuracy of sleep stages by means of an automatic sleep analysis system 'Sleep Ukiha'. *Psychiatry. Clin. Neurosci.* 55, 199-200.

Himanen, S.L., Hasan, J., 2000. Limitations of Rechtschaffen and Kales. *Sleep. Med. Rev.* 4, 149-167.

Hugdahl, K., 2005. Symmetry and asymmetry in the human brain. *European Review* 13(2), 119-133.

Jäncke, L., Buchanan, T. W., Lutz, K., Shah, N. J., 2001. Focused and nonfocused attention in verbal and emotional dichotic listening: An fMRI study. *Brain Lang.* 78(3), 349-363.

Karakaş, S., 1997. A descriptive framework for information processing: An integrative approach. *Int. J. Psychophysiol.* 26(1-3), 353-368.

Karakaş, S., Arıkan, O., Çakmak, E.D., Bekçi, B., Doğutepe, E., Tüfekçi, İ., 2006. Early gamma response of sleep is sensory/perceptual in origin. *Int. J. Psychophysiol.* 62, 152–167.

Kelley, S.D., 2008. *Monitoring Consciousness During Anesthesia & Sedation. A Clinician's Guide to the Bispectral Index.* Aspect Medical Systems.

Kimura, D., 1961. Cerebral dominance and the perception of verbal stimuli. *Canadian Journal of Psychology*, 15, 156-165.

Kocaaslan, S., Öñiz, A., Özgören, M., incelemede. Bispektral indeks ışığında uyku elektrofizyolojisi. Türkiye Klinikleri.

Longford-Woidtke, R.N., 2002. Sleep State Scoring: An exercise in collaboration. *Rev. J. Sleep Specialists* 01-04.

Loveless, N.E., Brunia, C.M.H., 1990. Effects of rise-time on late components of the auditory evoked potential. *J. Psychophysiol.* 4, 369-380.

McPherson, D.L., 1996. Long latency auditory evoked potentials. In: L. Stein, Editor, *Late potentials of the auditory system. Evoked Potentials Series*, Singular Publishing Group, San Diego, London.

Näätänen, R., Pakarinen, S., Rinne, T., Takegata, R., 2004. The mismatch negativity (MMN): Towards the optimal paradigm. *Clin. Neurophysiol.* 115(1), 140-144.

Nieuwenhuijs, D.J.F., 2006. Processed EEG in natural sleep. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 20, 49–56.

Nieuwenhuijs, D.J.F., Coleman, E.L., Douglas, N.J., Drummond, G.B., Dahan, A., 2002. Index values and spectral edge frequency at different stages of physiologic sleep. *Anesth. Analg.* 94, 125–129.

O'Leary, D. S., 2005. Effects of attention on hemispheric asymmetry. In: K. Hugdahl, R. J. Davidson (Eds.), *The asymmetrical brain.* Cambridge, MA, USA: MIT Pres, pp. 477-509.

Öñiz, A., Başar, E., 2006. Oscillatory responses in visual and auditory oddball paradigms. *IOP, 13th World Congress of Psychophysiology*, pp 353.

Öñiz, A., Başar, E., 2008. Prolongation of alpha oscillations in auditory oddball paradigm. *Int. J. Psychophysiol.* doi:10.1016/j.ijpsycho.2008.10.003. in press.

Öñiz, A., Güdücü, Ç., Aydın, B., Özgören, M., 2008a. Dokunsal uyarılara karşı olay ilişkili delta ve teta yanıtları. *J. Neurol. Sci. Turk.* 25(15), 117-127.

Öñiz, A., Güdücü, C., Aydın, B., Özgören, M., 2008b. Slow oscillatory responses to tactile stimuli. *Int. J. Psychophysiol.* 69(3), 293.

Öñiz, A., Özgören, M., Taslıca, S., Güdücü, C., Aktaner, A., Akdede, B., Alptekin, K., 2008c. Optimal mismatch negativity applied in schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 102(2), 113.

Çok kanallı EEG tasarımı

Öniz, A., Aydın, B., Gökmen, N., Özgören, M., 2008d. Modified multiple block design: Memory measurements and anesthesia. *Journal of Neurological Sciences* (basımda).

Özesmi, Ç., Süer, C., Gölge, A., Aşçıoğlu, M., Dolu, N., Yılmaz, A., 2000. Sinir sisteminin elektrofizyolojisi ve kayıt yöntemleri. In: Karakaş, S., Aydın, H., Erdemir, C., Özesmi, Ç., (Eds.), *Multidisipliner Yaklaşımla Beyin ve Kognisyon*, Çizgi Tıp, Ankara.

Özgören, M., Kocaaslan, S., Öniz, A., 2008. Analysis of non-REM sleep staging with electroencephalography bispectral index. *Sleep. Biol. Rhythms* 6(4), 249–255.

Peszka, J., Harsh, J., 2002. Effect of sleep deprivation on NREM sleep ERPs and related activity at sleep onset. *Int. J. Psychophysiol.* 46, 275–286.

Rechtschaffen, A., Kales, A., 1968. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Brain information service/Brain Research Institute University of California: Los Angeles.

Sleigh, J.W., Andrzejowski, J., Steyn-Ross, A., Steyn-Ross, M., 1999. The bispectral index: A measure of depth of sleep? *Anesth. Analg.* 88, 659–661.

Steriade, M., McCormick, D.A., Sejnowski, T.J., 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262, 679–685.

Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., John, E.R., 1965. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150, 1187–1188.

Tung, A., Lynch, J.P., Roizen, M.F., 2002. Use of the BIS monitor to detect onset of naturally occurring sleep. *J. Clin. Monit.* 17, 37–42.

Yang, C.M., Wu, C.S., 2007. The effects of sleep stages and time of night on NREM sleep ERPs. *Int. J. Psychophysiol.* 63, 87–97.

Yukarıda sunulan örnek çalışmalar 2006.KB.SAG.17, 61 projeleri ile desteklenmiştir.

XV. ARASTIRICI ÖZGEÇMİŞİ

ÖZGEÇMİŞ Prof. Dr. ALİ NECATİ GÖKMEN

TC Kimlik No / Pasaport No:	29260135772
Doğum Yılı:	1963
Yazışma Adresi :	DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD İnciraltı İzmir 35340 İzmir/Türkiye
Telefon :	232-4122810
Faks :	232-4122810
e-posta :	necati.gokmen@deu.edu.tr

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	TIP FAKÜLTESİ	ANESTEZİYOLOJİ	Tıpta Uzmanlık	1995

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Dokuz Eylül Üniversitesi	Türkiye	İzmir	CERRAHİ TIP BİLİMLERİ	Prof. Dr.	2000-
Dokuz Eylül Üniversitesi	Türkiye	İzmir	CERRAHİ TIP BİLİMLERİ	Doç. Dr.	2000-2010
Dokuz Eylül Üniversitesi	Türkiye	İzmir	CERRAHİ TIP BİLİMLERİ	Doç. Dr.	2004-2009
Dokuz Eylül Üniversitesi	Türkiye	İzmir	CERRAHİ TIP BİLİMLERİ	Yrd. Doç. Dr.	2000-2004

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları
Anesteziyoloji (genel; bölgesel; lokal)
spinal travma ve spinal iskemi deneysel modelleri

PROJE DENEYİMİ

Proje Adı	Kurum	Bütçe	Tarih	Görev	Proje Türü
Kronik Intratekal Deksmetomidin Uygulamasının Analjezik ve Nörotoksik Etkisi			01.06.2005- 01.09.2006	Araştırmacı/Uzman	Ulusal

Ekstremitte Operasyonlarda Kullanılmak Üzere Minimum İnflasyon Basıncılı Pnömatik Turnike Geliştirilmesi		10545	01.11.2006-01.11.2007	Araştırmacı/Uzman	Ulusal
--	--	-------	-----------------------	-------------------	--------

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı			
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı			
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		Tamamlanan	Devam Eden
	Yüksek Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)			

ÖDÜLLER

Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
TÜBİTAK-BAD Beyin Araştırmaları Novartis Araştırma Teşvik Ödülü	TÜBİTAK Başkanlık	2002

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Gökmen N, Küçükgüçlü S, Erkin Y, Arkan A, "Propofol anestezisi altında magnezyum sülfatın tavşan serebral iskemide modeline etkisi", Türk Anest Rean Cem Mecmuası, 25:202-206,, 1997, Araştırma Makale,Ulusal Hakemli, Tıpta Uzmanlık sonrası
Şentürk Z, Kuvaki Balkan B, Gökmen A, Arkan A, Usta A, Atay A, "Çocuklarda Oral Premedikasyonda Diazepam, Midazolam ve Midazolam-Ketamin Kombinasyonunun Karşılaştırılması", Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası, 25,438-446, 1997, Araştırma Makale,Ulusal Hakemli, Tıpta Uzmanlık sonrası
İYİLİKÇİ L, ONAT Ü, GÖKMEN A, ARKAN A, "LARYGEAL MASK AIRWAY INSERTİON İN A CASE OF DİFFUCULT INTUBATİON", DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ, 11129-132, 1997, VAKA TAKDİMİ,ULUSAL HAKEMLİ, TIPTA UZMANLIK SONRASI
Özsel H, Küçükgüçlü S, Gökmen N, Arkan A, Gülay Z, Karakılıç Z, "Tavşanlarda oluşturulan Hemorajik şok modelinde enteral ve parenteral beslenmenin bakteri translokasyonu üzerine etkileri", Türk Anest Rean Cem Mecmuası, 26:22-225,, 1998, Araştırma Makale,Ulusal Hakemli, Tıpta Uzmanlık sonrası
Abadoğlu Ö, Özenci MV, Yüce A, Uçan E, Gökmen N, Özcan MA, Kılınç O, "Ventilatöre bağlı pnömonilerin gelişmesinde mekanik ventilatör sistemlerinin rolü", Tüberküloz ve Toraks dergisi, 46/2/132-137, 1998, Araştırma Makale,Ulusal Hakemli, Tıpta Uzmanlık sonrası
Erkin Y, Gökmen N, Erbil G, Arkan A, Korman E, "internal juguler venlerdeki valvler", Göğüs kalp ve damar cerrahisi dergisi, 6(5): 435-437,, 1998, Araştırma Makale,Ulusal Hakemli, Tıpta Uzmanlık sonrası
Gökmen N, Küçükgüçlü S, Arkan A, Karakılıç Z, Taplu A, "Omurga cerrahisi sonrasında kaudal opiyoid uygulaması ile ağrı tedavisi", Türk Anest Rean Cem Mecmuası, 27:302-305,, 1999, Araştırma Makale,Ulusal Hakemli, Tıpta Uzmanlık sonrası
Gökmen N, Küçükgüçlü S, İyilikçi L, Arkan A, Taplu A, Erdem Ö, Köroğlu N, "Diz artroskopisi sonrası intraartiküler uygulanan klonidin ile morfin/bupivakain kombinasyonunun analjezik etkinliğinin karşılaştırılması ", Türk Anest Rean Cem Mecmuası, 27:233-237,, 1999, Araştırma Makale,Ulusal Hakemli, Tıpta Uzmanlık sonrası
Erkan N, Gökmen N, Göktay AY, Erbayraktar S, Taplu A, Tokgöz Z, Astarcioglu İ, "The effects of CO2-pneumoperitoneum on basilar artery: an experimental study in rabbits", Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques, 15, 806-811, 2001, Araştırma Makale,SCI, Tıpta Uzmanlık sonrası
Erkan N, Göktay Y, Gökmen n, Hacıyanlı M, Tokgöz Z, Astarcioglu İ, "Laparoskopik Cerrahide Kullanılan CO2 Pnömooperitonyum İntestinal İskemi Reperfüzyon Hasarına Neden Olur mu ?", Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi, 9, 79-83, 1999, Araştırma Makale,Ulusal Hakemli, Tıpta Uzmanlık
Çelikkaleli C, Gökmen N, Kuvaki Balkan B, Karadibak K, Günerli A, "İntramuskülüler Piroksikam Uygulamasının Postoperatif Dönemde İntravenöz Hasta Kontrollü Analjezi İçin Verilen Meperidine Etkileri", Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası, 27:406-410, 1999, Araştırma Makale,Ulusal Hakemli, Tıpta Uzmanlık sonrası
ÇATAL D, GÖKMEN N, KOROGLU N, TAPLU A, KOÇDOR H, GÖKEL E, "TAVŞANLARDA PROPOFOL, İSOFLURAN VE SEVOFLURANIN RENİN-ANJİOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI", TÜRK ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON CEMİYETİ MECMUASI, 29:6:245-250, 2001, ARAŞTIRMA MAKALE,ULUSAL HAKEMLİ, TIPTA UZMANLIK SONRASI

Akdoğan M, Gökmen N, Karadibak K, Dutipek M, Arkan A, Günbay U, "Yoğun Bakım Hastalarında Uzun Süreli Oral Entübasyona Bağlı Gelişen Komplikasyonlar ve Buna Etki Eden Faktörler", Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası, 29:257-1, 2001, Araştırma Makale,Ulusal Hakemli, Tıpta Uzmanlık sonrası
Fadıloğlu M, Gökmen N, Koçdor H, Erkin Y, Küçükgülü S, Arkan A, Koçdor MA, "Serum Neuron Specific Enolase levels in Experimental Global Cerebral İschemia", Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 14:4, 299-304, 2002, Araştırma Makale,Ulusal Hakemli, Tıpta Uzmanlık sonrası
Aydin A, Genc K, Akhisaroglu M, Yorukoglu K, Gokmen N, Gonullu E, "Erythropoietin exerts neuroprotective effect in neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain injury.", Brain & Development, 27:494-498, 2003, Araştırma Makale,SCI, Tıpta Uzmanlık sonrası
Yıldız A, Gökmen N, Turgut K, Yücel G, Tunca Z, "Bir üniversite hastanesi yataklı psikiyatri servisinde uygulanan somatik tedaviler arasında elektrokonvülf tedavinin yeri", Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 13:2, 65-71, 2003, Araştırma Makale,SCI-Expanded, Tıpta Uzmanlık sonrası
ÖZSEZGİN S, GÖKMEN A, KUVAKİ BALKAN B, ERBAY G, DİCLE O, SAĞIROĞLU E, "SIÇANLARDA MİDAZOLAM VE PROPOFOLÜN SİSTEMİK HEMODİNAMİK VE PORTAL KAN AKIMINA ETKİLERİNİN RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE EŞZAMANLI ÖLÇÜLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI", TÜRK ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON CEMİYETİ MECMUASI, 30, 446-3, 2003, ARAŞTIRMA MAKALE,ULUSAL HAKEMLİ, TIPTA UZMANLIK SONRASI
Erbayraktar S, Yılmaz O, Gökmen N, Brines M, "Erythropoietin is a multifunctional tissue-protective cytokine", Current Hematology Reports, 2(6):465-70, 2003, Review Makale,IM, Tıpta Uzmanlık sonrası
KUMRAL K, BASKİN H, GOKMEN N, YILMAZ O, GENC K, GENC S, TATLI M, DUMAN N, OZER E, OZKAN H, "SELECTİVE İNHİBİTİON OF NİTRİC OXİDE İN HYPOXİC-İSCHEMİC BRAİN MODEL İN NEWBORN RATS", BİOL. NEONATE, 8551-54, 2004, ARAŞTIRMA MAKALE,SCI, TIPTA UZMANLIK SONRASI
Bayar S, Küçükgülü S, Gökmen N, Dursun Z, Tuna B, Erkan N, "Effects of CO2 pneumoperitoneum on inorganic fluoride:an experimental study in rabbits", Interdisziplinar Chirurgische Gastroenterologie, 22:6:79-84, 2006, Araştırma Makale,SCI-Expanded, Doçentlik sonrası
Kumral A, Yesilirmak DC, Sonmez U, Baskın H, Tugyan K, Yılmaz O, Genc S, Gokmen N, Genc K, Duman N, Ozkan H, "Neuroprotective effect of the peptides ADNF-9 and NAP on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats.", Brain Res, 1115(1):169-78, 2006, Araştırma Makale,SCI, Doçentlik sonrası
YILMAZ O, LAMBRECHT FY, GÖKMEN N, ERBAYRAKTAR S, DURKAN K, "DİSTRİBÜTİON OF 131I-LABELED RECOMBİNANT HUMAN ERYTHROPOİETİN İN MATERNAL AND FETAL ORGANS FOLLOWİNG İNTRAVENOUS ADİMİNSTRATİON İN PREGNANT RATS", JOURNAL OF RADİOANALYTİCAL AND NUCLEAR CHEMİSTRY, 2732: 311-313, 2007, ARAŞTIRMA MAKALE,SCI, DOÇENTLİK SONRASI
BALKAYA H, KÜÇÜKGÜÇLÜ S, GÖKMEN N, YILMAZ O, BAĞRIYANIK HA, ÖZAY R, SAĞIROĞLU E, "TERMAL AĞRI MODELİNDE İNTRATEKAL ROPİVAKAİNİN ANALJEZİK ETKİLERİNE İNTRATEKAL MİDAZOLAMIN ETKİSİ", ANESTEZİ DERGİSİ, 154:228-234, 2007, ARAŞTIRMA MAKALE,ULUSAL HAKEMLİ, DOÇENTLİK SONRASI
Didem B, Hüseyin B, Osman Y, Yasemin B, Necati G, Tanik C, "Early effects of laparotomy and laparoscopy on bacterial behavior and proinflammatory cytokines on bacterial peritonitis in rats I: Escherichia coli.", J Pediatr Surg, 43:1494-501., 2008, Araştırma Makale,SCI-Expanded,

Doçentlik sonrası
KÜÇÜKGÜÇLÜ S, GÜNEÇ F, KUVAKI BALKAN B, GÖKMEN N, YILMAZ F, GÜÇLÜ S, UNLÜGENÇ H, GUNASTI S, ISIK G,"THE İNFLUENCE OF EPİDURAL VOLUME EXTENSION ON SPİNAL BLOCK WITH HYPERBARİC OR PLAIN BUPİVACAİNE FOR CAESAREAN DELİVERY.", EUR J ANAESTHESİOL, 257:610-611, 2008, EDİTÖRE MEKTUP,SCIEXPANDED, DOÇENTLİK SONRASI
KUCUKGUCLU S, UNLUGENC H, GUNENC F, KUVAKI B, GOKMEN N, GUNASTI S, GUCLU S, YILMAZ F, ISIK G,"THE İNFLUENCE OF EPİDURAL VOLUME EXTENSION ON SPİNAL BLOCK WITH HYPERBARİC OR PLAIN BUPİVACAİNE FOR CESAREAN DELİVERY", EUR J ANAESTHESİOL. 2008 APR25(4):307-13. EPUB 2007 SEP 21., 25/4/307-313/, 2008, ARAŞTIRMA MAKALE,SCI-EXPANDED, DOÇENTLİK SONRASI
ÖNİZ A, AYDIN B, GÖKMEN N, ÖZGÖREN M,"MODİFİED MULTİPLE BLOCK DESİGN: MEMORY MEASUREMENTS İN ANESTHESİA", JOURNAL OF NEUROLOGİCAL SCIENCES, 25:(4) 17 290-300,2008, 2008, ARAŞTIRMA MAKALE,SCI-EXPANDED, DOÇENTLİK SONRASI
Yıldız A, Mantar A, Şimsek S, Onur E, Gökmen N, Fidaner H,"Combination of pharmacotherapy with electroconvulsive therapy in prevention of depressive relapse: A pilot controlled trial", The Journal of ECT, in press, 2009, Araştırma Makale,SCI-Expanded, Doçentlik sonrası
Turkkal DC, Gökmen N, Yıldız A, İyilikçi L, Gökel E, Sağduyu K, Günerli A,"A cross-over, postelectroconvulsive therapy comparison of clinical recovery from rocuronium versus succinylcholine", Journal of Clinical Anesthesia, 20, 589-593, 2009, Araştırma Makale,SCI-Expanded, Doçentlik sonrası
Gökmen N, Öniz A, Bayazıt T, Erdoğan U, Akkan T, Özkurt A, Özgören M,"The assesment of acoustical and electromagnetic noise on eeg monitorization during spinal surgery operations", Journal of Neurological Sciences, Baskıda, 2009, Araştırma Makale,SCI-Expanded, Doçentlik sonrası
Özkan M, Gökmen A, Yılmaz O, Erbayraktar R, Bağrıyanık H,"Effect of Erythropoietin on Peripheral Nerve Regeneration", Journal of Neurological Sciences (Turkish), , 2010, Araştırma Makale,SCIExpanded, Doçentlik sonrası
Özgören M, Bayazıt O, Kocaaslan S, Gökmen N, Öniz A,"Brain function assessment in different conscious states", Nonlinear Biomedical Physics, 4(Suppl 1)/S6/2010, 2010, Araştırma Makale,SCI, Doçentlik sonrası
BAGRIYANIK HA, OZOGUL C, ALAYGUT E, GOKMEN N, KUCUKGUCLU S, GUNERLI A, YILMAZ O. NEUROPROTECTİVE EFFECTS OF KETOROLAC TROMETHAMİNE AFTER SPİNAL CORD İNJURY İN RATS: AN ULTRASTRUCTURAL STUDY.ADV THER. 200825:152-8
KUCUKGUCLU S, UNLUGENC H, GUNENC F, KUVAKI B, GOKMEN N, GUNASTI S, GUCLU S, YILMAZ F, ISIK G.THE İNFLUENCE OF EPİDURAL VOLUME EXTENSION ON SPİNAL BLOCK WITH HYPERBARİC OR PLAIN BUPİVACAİNE FOR CAESAREAN DELİVERY.EUR J ANAESTHESİOL. 200825:307-13.
GUNELİ E, CAVDAR Z, ISLEKEL H, SARIOGLU S, ERBAYRAKTAR S, KIRAY M, SOKMEN S, YILMAZ O, GOKMEN N. ERYTHROPOİETİN PROTECTS THE İNTESTİNE AGAİNST İSCHEMİA/ REPERFUSİON İNJURY İN RATS. MOL MED. 200713:509-17
ERSOY G, KAYNAK MF, YILMAZ O, RODOPLU U, MALTEPE F, GOKMEN N. HEMOSTATİC EFFECTS OF MİCROPOROUS POLYSACCHARİDE HEMOSPHERE İN A RAT MODEL WİTH SEVERE FEMORAL ARTERY BLEEDİNG.ADV THER. 200724:485-92
SÖNMEZ A, KABAKÇI B, VARDAR E, GÜREL D, SÖNMEZ U, ORHAN YT, AÇİKEL U,

GÖKMEN N. ERYTHROPOIETIN ATTENUATES NEURONAL INJURY AND POTENTIATES THE EXPRESSION OF PCREB IN ANTERIOR HORN AFTER TRANSIENT SPINAL CORD ISCHEMIA IN RATS. <i>SURG NEUROL.</i> 2007;68:297-303 DISCUSSION 303.
GRASSO G, SFACTERIA A, ERBAYRAKTAR S, PASSALACQUA M, MELI F, GOKMEN N, YILMAZ O, LA TORRE D, BUEMI M, IACOPINO DG, COLEMAN T, CERAMI A, BRINES M, TOMASELLO F. AMELIORATION OF SPINAL CORD COMPRESSIVE INJURY BY PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING WITH ERYTHROPOIETIN AND A NONERYTHROPOIETIC ERYTHROPOIETIN DERIVATIVE. <i>J NEUROSURG SPINE.</i> 2006;4:310-8.
Kucukguclu S, Gokmen N, Yilmaz F. Right lung atelectasis during general anesthesia with laryngeal mask airway. <i>Paediatr Anaesth.</i> 2006 Jan;16(1):93-5.
Kumral A, Genc S, Ozer E, Yilmaz O, Gokmen N, Koroglu TF, Duman N, Genc K, Ozkan H. Erythropoietin Downregulates Bax and DP5 ProApoptotic Gene Expression in Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. <i>Biol Neonate.</i> 2005 Nov 24;89(3):205-210
Koroglu TF, Yilmaz O, Ozer E, Baskin H, Gokmen N, Kumral A, Duman M, Ozkan H. Erythropoietin attenuates lipopolysaccharide-induced splenic and thymic apoptosis in rats. <i>Physiol Res.</i> 2005 Aug 5;
Kumral A, Gonenc S, Acikgoz O, Sonmez A, Genc K, Yilmaz O, Gokmen N, Duman N, Ozkan H. Erythropoietin increases glutathione peroxidase enzyme activity and decreases lipid peroxidation levels in hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. <i>Biol Neonate.</i> 2005;87(1):15-8. Epub 2004 Aug 27.
Leist M, Ghezzi P, Grasso G, Bianchi R, Villa P, Fratelli M, Savino C, Bianchi M, Nielsen J, Gervien J, Kallunki P, Larsen AK, Helboe L, Christensen S, Pedersen LO, Nielsen M, Torup L, Sager T, Sfacteria A, Erbayraktar S, Erbayraktar Z, Gokmen N, Yilmaz O, Cerami-Hand C, Xie QW, Coleman T, Cerami A, Brines M. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. <i>Science.</i> 2004 Jul 9;305(5681):239-42.
Kumral A, Uysal N, Tugyan K, Sonmez A, Yilmaz O, Gokmen N, Kiray M, Genc S, Duman N, Koroglu TF, Ozkan H, Genc K. Erythropoietin improves long-term spatial memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in rats. <i>Behav Brain Res.</i> 2004 Aug 12;153(1):77-86.
Aydin A, Genc K, Akhisaroglu M, Yorukoglu K, Gokmen N, Gonullu E. Erythropoietin exerts neuroprotective effect in neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain injury. <i>Brain Dev.</i> 2003 Oct;25(7):494-8.
Iyilikei L, Erbayraktar S, Gokmen N, Ellidokuz H, Kara HC, Gunerli A. Practices of anaesthesiologists with regard to withholding and withdrawal of life support from the critically ill in Turkey. <i>Acta Anaesthesiol Scand.</i> 2004 Apr;48(4):457-62
Korkmaz HA, Maltepe F, Erbayraktar S, Yilmaz O, Guray M, Canda MS, Gunerli A, Gokmen N. Antinociceptive and neurotoxicologic screening of chronic intrathecal administration of ketorolac tromethamine in the rat. <i>Anesth Analg.</i> 2004 Jan;98(1):148-52
Kumral A, Baskin H, Gokmen N, Yilmaz O, Genc K, Genc S, Tatli MM, Duman N, Ozer E, Ozkan H. Selective inhibition of nitric oxide in hypoxic-ischemic brain model in newborn rats: is it an explanation for the protective role of erythropoietin? <i>Biol Neonate.</i>
Kumral, A., Baskin, H., Duman, N., Yilmaz, O., Tatli, M., Özer, E., N. Gökmen, Genc, S. ve Özkan, H. "Erythropoietin Protects Against Necrotizing Enterocolitis of Newborn Rats By The Inhibition Of Nitric Oxide Formation" <i>Biol Neonate</i> 84:325-9
Erbayraktar, S., Grasso, G., Sfacteria, A., Xie, X., Coleman, T., Kreilgard, M., Torup, L., Sager, T., Erbayraktar, Z., N. Gökmen, Yılmaz, O., Ghezzi, P., Villa, P., Fratelli, M., Casagrande, S., Leist,

M., Helboe, L., Christensen, S., Geist, M., Pederse
Kuvaki, B., N. Gökmen, Güneş, F., Ceyhan Kara, H., Üzümlü, H., Söylev, M., Özden, G. ve Gökel, E., "EMLA® does not permit pain-free retrobulbar injection", Acta Anaesthesiologica Scandinavica Acta Anaesthesiol Scand, 47:739-41 (2003) .
Kumral, A., Ozer, E., Yilmaz, O., Akhisaroglu, M., N. Gokmen, Duman, N., Ulukus, C., Genc, S. ve Ozkan, H., "Neuroprotective effect of erythropoietin on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats" Biol Neonate, 83, 224-8 (2003).
Taplu, A., N. Gökmen, Erbayraktar S., Sade, B., Erkan, N. Karadibak, K. ve Arkan, A., "Effects of pressure-controlled and volume-controlled inverse ratio ventilation on haemodynamic parameters, intracranial pressure and cerebral perfusion pressure i
Gorio, A., N. Gökmen, Erbayraktar S., Yılmaz, O., Madaschi, L., Cichetti, C., Di Giulio A.M., Cerami, A. ve Brines, M., "Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spin
Karadibak, K., N.Gökmen, Erbayraktar, S., Göktay, Y., Taplu, A., Arkan, A. ve Erkan, N., "Effects of normovolaemic haemodilution on middle cerebral artery blood flow velocity and oxygen delivery," European Journal of Anaesthesiology, 19, 330-3
Çelik, M., N.Gökmen, Erbayraktar S., Akhisaroğlu, M., Konakçı, S., Ulukuş, Ç., Genç, Ş., Genç, K., Sağiroğlu, E., Cerami, A. ve Brines, M., "Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemi
Erbayraktar, S., N. Gökmen, ve Acar Ü., "Intracranial penetrating injury associated with an intraoperative epidural haematoma caused by a spring-laden pin of a multipoise headrest," British Journal of Neurosurgery, 15, 425-428 (2001).
Erkan, N., N. Gökmen, Göktay, A.Y., Erbayraktar S., Taplu, A., Tokgöz, Z. ve Astarçioğlu, İ., "Effects of CO2-pneumoperitoneum on basilar artery: an experimental study in rabbits," Surg. Endosc., 15: 806-811 (2001).

Diğer dergilerde yayımlanan makaleler

Erbayraktar S, Yilmaz O, Gokmen N, Brines M. Erythropoietin is a multifunctional tissue-protective cytokine Curr Hematol Rep. 2003 Nov;2(6):465-70

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

Kesken S, Tiner B, Gökmen N, "Fantom Ağrısı", Şişli Hastanesi Tıp Bülteni, 4:474-479, 1993, Araştırma Makale, Ulusal Hakemli

Diğer yayınlar

Düzenleme Tarihi :20/12/2011