

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

UYKU DİNAMİĞİNİN ÇOKLU SES UYARANLARI İLE İNCELENMESİ

SİBEL KOCAASLAN ATLI

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

İZMİR-2010

DEU.HSI.PhD-2004970011

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

UYKU DİNAMİĞİNİN ÇOKLU SES UYARANLARI İLE İNCELENMESİ

BİYOFİZİK ANABİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

SİBEL KOCAASLAN ATLI

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. MURAT ÖZGÖREN

(Bu araştırma DEÜ İdari Mali İşler Dairesi Başkanlığı Bilimsel Araştırma Projeleri Şube
Müdürlüğü tarafından 2007.KB.SAĞ.061 sayılı proje ile desteklenmiştir.)

DEU.HSI.PhD-2004970011

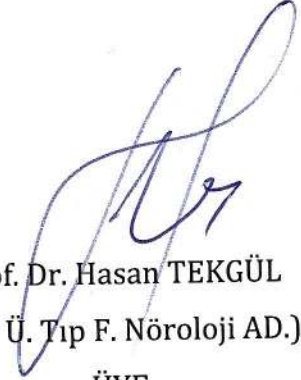
Sibel Kocaaslan Atlı'nın Biyofizik Doktora Tezi olarak hazırladığı ve 22 Aralık 2010 tarihinde jürimiz önünde savunmasını yaptığı "UYKU DİNAMIĞININ ÇOKLU SES UYARANLARI İLE İNCELENMESİ" başlıklı bu çalışma jürimizce Dokuz Eylül Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul / ~~red~~ edilmiştir.



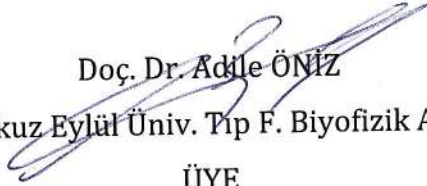
Prof. Dr. Murat ÖZGÖREN
(DEÜ Tıp F. Biyofizik AD.)
BAŞKAN



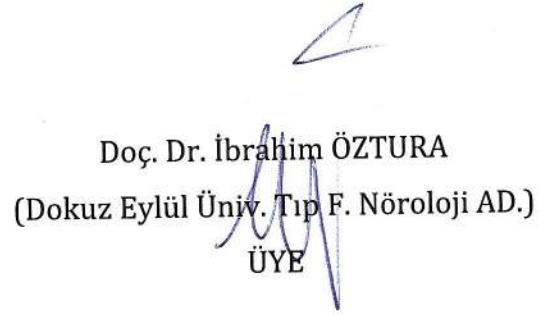
Prof. Dr. Köksal ALPTEKİN
(DEÜ Tıp F. Ruh Sağ. Hast. AD.)
ÜYE



Prof. Dr. Hasan TEKGÜL
(Ege Ü. Tıp F. Nöroloji AD.)
ÜYE



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



Doç. Dr. İbrahim ÖZTURA
(Dokuz Eylül Üniv. Tıp F. Nöroloji AD.)
ÜYE

Prof. Dr. Barış BAKLAN
(Dokuz Eylül Üniv. Tıp F. Nöroloji AD.)
YEDEK ÜYE

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

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. Uyku ve Evreleri.....	8
2.2. Bispektral İndeks.....	9
2.3. Uyku–Uyanıklık Döngüsü.....	10
2.4. Uykuda Bilişsel İşlevler	13
2.4.1. Uyarılma Potansiyelleri	13
2.4.2. Uykuda İşitsel Uyarılma Potansiyelleri.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Katılımcılar	17
3.2. Katılımcılara Uygulanan Form ve Ölçekler	18
3.2. Kayıt Odası Özellikleri	19
3.3. Kayıt Sistemi	19
3.4. Uyarılar	21
3.5. Elektrofizyolojik Analizler	22
3.5.1. AASM evrelerinde İUP analizleri	22
3.5.2. BİS indeksine göre gruplanmış dönemlerde İUP analizleri.....	24
3.5.3. İstatistik Analizler	25
4. BULGULAR	26
4.1. Klasik Uyku Skoru ile BİS Sistemlerinin Karşılaştırılması	26
4.2. Klasik Uyku Evrelerinde Uyarılma Potansiyelleri.....	28
4.3. Uykunun BİS Dönemlerinde Uyarılma Potansiyelleri.....	32
4.4. Klasik Uyku Evreleri ve BİS Dönemleri Uyarılma Potansiyellerinin Karşılaştırılması	35
4.5. Uykunun İlk ve İkinci Yarısında İUP	37
5. TARTIŞMA.....	43

5.1. Uyku Dönemlerinin Belirlenmesinde Klasik Uyku Skorlama Sistemleri ve BİS.....	43
5.2. Uykunun Farklı Dönemlerinde Elektrofizyolojik Yanıtlar.....	46
5.3. Uyku Elektrofizyolojisinin, Klasik Uyku Evreleri ve BİS Dönemlerinde İncelenmesi.....	50
5.4. Uykunun İlk ve İkinci Yarısında İUP	51
5.5. Uyku Elektrofizyolojisi ve BİS ile İlişkili Bulguların Yeri	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR	59
TEZ PROJESİ İLE İLİŞKİLİ YAYIN VE BİLDİRİLER.....	64
TEZ PROJESİ İLE İLİŞKİLİ ÖDÜLLER	65
EKLER.....	66
EK.1. Etik Kurul Onay Belgesi	66
EK. 2. Tez Çalışmasında Kullanılan Form ve Ölçekler.....	67
Ek.2.1. Aydınlatılmış Onam Formu	67
Ek.2.2. Kişisel Bilgi Formu ve PUKİ.....	69
Ek.2.3. El Kullanımı Testi	72
Ek.2.4. STAI-TX1	73
Ek.2.5. SCL-90-R	74
Ek.3. Tez Projesi ile İlişkili Yayın ve Bildiri Ekleri.....	77
Ek. 4. Özgeçmiş.....	112

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Uyku evreleri ve özellikleri.....	9
Tablo 2. Her bir uyku evresi için 18 bireye ait BİS ortalama, standart sapma ve çeyrek değerler genişliği değerleri görülmektedir.	26
Tablo 3. Yüzeysel ve Derin Uyku evrelerinde İUP genlik ve latansları.	30
Tablo 4. Yüksek ve Düşük BİS dönemlerinde İUP genlik ve latans değerleri.	33
Tablo 5. İlk ve ikinci uyku yarısında yüzeysel ve derin uyku evrelerinde İUP genlik ve latans değerleri (ortalama±std. hata).....	39
Tablo 6. İlk ve ikinci uyku yarısında yüksek ve düşük BİS dönemlerinde İUP genlik ve latans değerleri (ortalama±std. hata).....	41
Tablo 7. Literatürde görülen uyku evrelerinin ortalama BİS değerleri (ort. ± std. sapma).	44
Tablo 8. Uykuda işitsel uyarılma potansiyel bileşenlerinin yayınlarda yer almasına göre incelenmesi.....	46
Tablo 9. Tez çalışmasında test edilen hipotezler ve kısaca sonuçları.....	57

SEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Uyanıklık, uyku ve anestezi durumlarında kullanılan, ortak bir sistem ile elektrofizyoloji kayıtları.....	6
Şekil 2. Sunulan doktora çalışmasının amaç kurgusunu gösteren şema.....	6
Şekil 3. A. Bispektral İndeks Monitörü (Aspect-A2000). B. BİS sensörü (BIS Quatro, Aspect Medical Systems).....	10
Şekil 4. Hipotalamik ve beyinsapı uyku/uyanıklık regülasyon merkezleri.....	11
Şekil 5. İşitsel uyarılma potansiyeli ve bazı uyarılmış potansiyel yanıtları..	15
Şekil 6. Uyku kaydı için hazırlanmış bir katılımcı.....	17
Şekil 7. Tam izole uyku kayıt laboratuvarı.....	19
Şekil 8. Uyku kayıt sistemine ait bileşenler.....	20
Şekil 9. Ses Şiddeti Ölçümü.....	23
Şekil 10. İşitsel uyaranların uygulanma anlarının sürekli EEG üzerine işaretlenmesi.....	24
Şekil 11. Bir katılımcıya ait yaklaşık 80 dakikalık uyku kayıt kesiti.....	27
Şekil 12. Uyku evrelerine göre BİS indeks dağılım grafiği.....	28
Şekil 13. Uyku evrelerinde İUP.....	31
Şekil 14. BİS dönemlerinde İUP.....	34
Şekil 15. Bir katılımcıya ait NREM uyku evreleri ve BİS dönemlerinde İUP karşılaştırması.....	36
Şekil 16. Uyku NREM evreleri ve BİS dönemlerinde İUP karşılaştırması.....	36
Şekil 17. Üstte yüzeysel ve altta derin uyku evresinde ilk ve ikinci uyku yarısına ait İUP yanıtları sunulmaktadır.....	37
Şekil 18. Üstte yüksek ve altta düşük BİS dönemlerinde ilk ve ikinci uyku yarısına ait İUP yanıtları sunulmaktadır.....	40
Şekil 19. Tez çalışmasında sunulan bulguların özetlendiği şema.....	42
Şekil 20. A.Anestezi derinliği ile EEG aktivitesinde görülen değişim. B. NREM uyku evrelerinde EEG aktivitesinde görülen frekans ve genlik değişimi.....	54

KISALTMALAR

AASM: American Academy of Sleep Medicine (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi)

ABR: Auditory Brain-Stem Responses (İşitsel Beyin Sapı Yanıtları)

ACTH: Corticotropin(Kortikotropin)

ALR: Auditory Late Responses (İşitsel Geç Yanıtlar)

AMLR: Auditory Middle Latency Responses (İşitsel Orta Latanslı Yanıtlar)

BİS: Bispektral İndeks Sistemi

CRH: Corticotropin Releasing Hormone(Kortikotropin Salgılatıcı Hormon)

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

dB: Desibel

EEG: Elektroensefalografi

EMG: Elektromiyografi

EMISU: Embedded Microcontroller Stimulation Unit (Gömülü Mikrokontrollü Uyarı Ünitesi)

EOG: Elektrokülografi

GHRH: Growth Hormone Releasing Hormone(Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon)

Hz : Hertz

ISI : Inter stimulus interval (Uyaranlar arası süre)

İUP: İşitsel uyarılma potansiyeli (AEP- Auditory Evoked Potentials)

LC: Locus Ceruleus

NREM: Non REM (REM olmayan uyku)

OİP: Olay ilişkili potansiyeller

PSG: Polisomnografi

R&K: Rechtschaffen ve Kales Skarlama Sistemi

REM: Rapid Eye Movements (hızlı göz hareketleri)

RF: Retiküler Formasyon

UP: Uyarılma potansiyeli

µV: Mikrovolt

ms: Milisaniye

VLPO: Ventrolateral preoptik çekirdek

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve bu araştırmanın her aşamasında yaptıkları değerli katkılar için danışman hocam Prof. Dr. Murat ÖZGÖREN'e ve Doç. Dr. Adile ÖNİZ'e teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca bana verdikleri destek ve yardımlar için Dr. Onur BAYAZIT, Uğraş ERDOĞAN, Serhat TAŞLICA, Çağdaş GÜDÜCÜ, Alper YILDIRIM, Burcu AYDIN, İpek ERDOĞAN, Prof. Dr. Necati GÖKMEN, Dr. Nuri KARABAY, Mustafa ŞAKAR, Gonca İNANÇ, Tuğçe BEZİRCİOĞLU ve Merve TETİK'e teşekkür ederim.

Uyku ve evreleri ile ilgili eğitimim sırasında verdiği destek için, Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. İbrahim ÖZTURA'ya ve Uyku Bozuklukları Merkezi'nden İlkay ALANCI'ya teşekkür ederim.

Biyofizik Anabilim Dalı çalışanları Canan YEĞİN, Mehmet ORAL ve Sezayir CAN'a destekleri için teşekkür ederim.

Tüm doktora eğitimim süresince gösterdikleri güleryüz ve yardımcı tavırları için başta öğrenci işleri olmak üzere tüm SBE yönetici ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Sevgileri, güvenleri ve emekleri için anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Güzele dair ne varsa hayatıma katan eşim Özgür'e teşekkür ederim.

Sibel KOCAASLAN ATLI
İzmir, Aralık 2010

ÖZET

Uyku Dinamiğinin Çoklu Ses Uyaranları ile İncelenmesi

Sibel Kocaaslan Atlı

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik Anabilim Dalı, 35340,

Balçova/İzmir

sibel.kocaaslan@deu.edu.tr

Amaç: Uykuda beyin yanıtılığının, klasik uyku evreleme ve BİS sistemine göre farklı dönemlerde, işitsel uyaranlar aracılığıyla ve “Uyarılma Potansiyelleri” yöntemi ile incelenmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 18 gönüllü bireyin uyku kayıtları incelendi (18-32 yaş, ort: 24.4 $\pm$ 3.6; 5 kadın). Uyku kayıtları sırasında basit işitsel uyaranlar (1500 Hz, 80 dB, 500 ms) kulak içine (etimotik) uygulandı. Klasik uyku skorlama ve BİS sistemine göre uyku dönemleri belirlendi ve her bir uyku döneminde işitsel uyarılma potansiyelleri (İUP) incelendi. N100, P200, N300, P450, N550 ve P900 yanıtlarının uyku dönemleri arasındaki değişimi araştırıldı.

Bulgular: BİS sistemi ve klasik NREM uyku evreleri arasında, yüksek korelasyon olduğu saptandı. BİS sistemi ile uyku, klasik skorlama sistemlerine göre daha fazla sayıda dönemlerine ayrıldı ve İUP bileşenlerindeki değişim, daha fazla kademedeki incelendi. Özellikle, N100 bileşen genliğinde uyku derinleştikçe küçülme, N300 ve P900 bileşen genliklerinde ise büyüme görüldü. BİS ve NREM uyku evrelerinde elde edilen İUP arasında, yüksek korelasyon bulundu. Uykunun ilk ve ikinci yarısı arasında, İUP açısından farklılıklar olduğu gösterildi. İkinci yarı uykuda, yüzeysel uyku döneminde N100 genliğinin, derin uyku dönemlerinde ise P200 ve P900 genliklerinin küçüldüğü görüldü.

Sonuç: Bu çalışma, BİS sistemi ile uykuda İUP’nin birlikte incelendiği ilk çalışma olma özelliğini göstermektedir. Bulgular, BİS sisteminin uyku dinamiğinin çalışılmasında, yararlı olabileceğini göstermiştir. Ayrıca uyku, BİS sistemi ile daha fazla alt dönemde incelenebildiği için İUP altında yatan süreçler, daha detaylı çalışılabilmiştir. Bu çalışmada BİS sistemi, klasik uyku evreleme sistemleri yerine değil, beraberinde kullanılmak üzere önerilmektedir.

Uyku İUP bileşenlerinin altında yatan süreçleri anlayabilmek için daha çok kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır. Dinamik İUP yöntemi ile BİS sisteminin birlikte kullanıldığı yeni çalışmalar, farklı uyku bozukluklarının altındaki patolojik süreçlerin aydınlatılmasında da fayda sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Uyku, Elektrofizyoloji, İşitsel Uyarılma Potansiyelleri, N100, P200, N300, P450, N550, P900

ABSTRACT

Investigation of Sleep Dynamics Through Multi-Auditory Stimuli

Sibel Kocaaslan Atlı

Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, Department of Biophysics, 35340,
Balcova/Izmir

sibel.kocaaslan@deu.edu.tr

Objective: The aim of the present study is to investigate the brain responsiveness during different stages of sleep, which are scored according to classical sleep scoring and BIS systems, via auditory stimulations and “Evoked Potentials”.

Materials and Methods: In the study sleep recordings of 18 volunteer subjects were analyzed (18-32 year old, mean age: 24.4 ± 3.6 ; 5 females). During sleep recordings, auditory stimuli were applied into the ear channel (etymotic). Sleep stages were scored according to conventional sleep scoring systems and BIS system and in each of these stages Auditory Evoked Potentials (AEP) were analyzed. The alterations of N100, P200, N300, P450, N550 and P900 waveforms were investigated in different sleep stages.

Results: A very high correlation factor was obtained between BIS system and classical NREM sleep stages. Sleep recordings were scored into more levels according to BIS system than conventional scoring systems. Deepening of sleep were followed by the decrease of N100 component amplitude, whereas N300 and P900 components' were found to be increased. Also, it has been found that, there was a very high correlation between AEPs which were scored according to classical methods and BIS system. Furthermore, it has been shown that, there was prominent differences in the first and second halves of sleep AEPs. In the second half of the sleep, N100 amplitude was higher in the light sleep and the amplitudes of P200 and P900 were higher in deep sleep stages.

Conclusion: The present research is the first in studying BIS and AEPs together in sleep. The results showed that, BIS system may serve as a fruitful method in studying sleep dynamics. Furthermore, with the usage of BIS system, sleep could be analyzed in more stages which will in turn be useful studying the underlying processes of AEPs. In the present study, it was not the

intention to claim that BIS system can replace classical staging methods, rather it is recommended as an accompanying method to sleep staging.

Understanding the processes underlying the sleep AEPs needs further comprehensive researches. Future studies with dynamic AEPs and BIS system might also be beneficial in clarifying the pathological processes underlying sleep disorders.

Key words: Sleep, Electrophysiology, Auditory Evoked Potentials, N100, P200, N300, P450, N550, P900

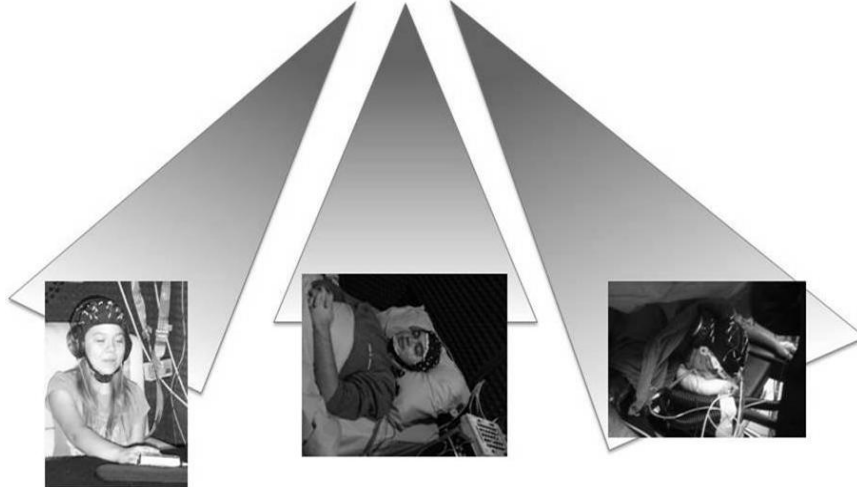
1. GİRİŞ ve AMAC

Uyku, dış uyaranların beyinde işlenmesi süreçlerinin zayıfladığı, geri döndürülebilir farklı bir bilinç durumu olarak tanımlanmaktadır (1).

Yirminci yüzyıla kadar uyanıklığın ortadan kalkmasıyla oluşan, pasif bir dönem olarak tanımlanan uyku, beynin en karmaşık ve ölçülmesi en sınırlı durumlarından biridir. Uyuyan beynin çevresiyle bağlantısının tamamıyla kesilmediği bilinmektedir. Uyku esnasında birçok dış uyaranın, fiziksel olduğu kadar anlamsal (içerik) özellikleri ile de bizi uyandırabilmesi, uykuda bilişsel işlevlerin devam ettiğini kanıtlamaktadır (2). Bununla beraber, uykuda bilgi işlemenin niteliği, henüz çözülmemiş bir sorundur. Bu konudaki en büyük metodolojik engel ise uyku sırasında, deney katılımcılarına bilişsel görevlerin verilememesi, bilişsel ve davranışsal yanıtların alınamamasıdır. Bu soruna çözüm yolu olabilecek **“Uyarılma Potansiyelleri”** (UP), uyuyan bireyin zihinsel aktivitesine ışık tutan bir yöntem olarak, literatürde sıklıkla kullanılmaktadır (3-10).

Beyin biyofiziği bakış açısına göre beyin, bütün farklı bilinç durumları (uyanıklık, uyku, anestezi, koma vb.) ve bunlara uygun farklı yöntemlerle birlikte değerlendirilmesi gereken bir araştırma konusudur (11). Özgören (12) beyin işlevlerini anlamak yolunda daha büyük adımlar atabilmek için farklı bilinç durumlarına uygulanabilir çalışma modellerinin seçilmesi gerektiğini vurgulamıştır (Şekil 1). Bu bakımdan değerlendirildiğinde, sadece uyku evrelerinin belirlenmesinde kullanılan klasik skorlama kuralları (13, 14) uyku araştırmalarını izole ederek, uykuyla diğer bilinç durumlarının karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Farklı bilinç durumlarını, ortak bir araç ile inceleyebilecek yeni yaklaşımlar, beyin araştırmalarına katkı sağlayacaktır (15).

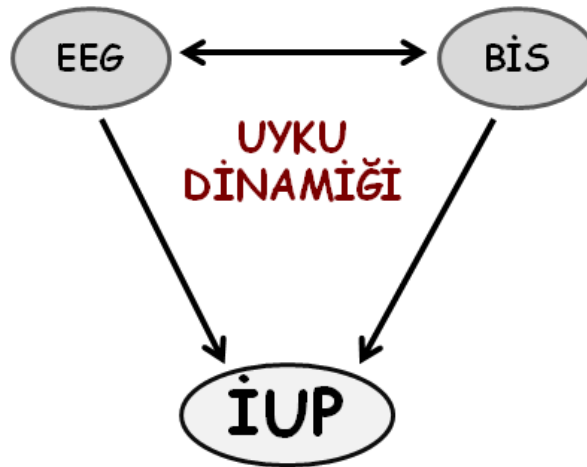
FARKLI BİLİNÇ DURUMLARI



Şekil 1. Uyanıklık (sol), uyku (orta) ve anestezi (sağ) durumlarında kullanılan, ortak bir sistem ile elektrofizyoloji kayıtları (Kaynak 12'den alınmıştır).

Klasik uyku skorum sistemlerinin, günümüz kompleks analiz yöntemleri yanında yetersiz kalması ve kişiden kişiye ya da aynı kişinin farklı değerlendirmeleri arasında tutarlılığın sağlanamaması gibi nedenlerle, uyku analizleri için daha objektif ve sayısal tabanlı tekniklerin kullanılması önerilmiştir (16-22).

Bu çalışmada, klasik bir skorum yöntemi olan AASM kuralları (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi) yanında, farklı bilinç durumları için objektif bir sistem olan Bispektral İndeks Sistemi (BİS) kullanılarak uykunun farklı evrelerinde “İşitsel Uyarılma Potansiyellerinin” (İUP) incelenmesi amaçlanmıştır.



Şekil 2. Sunulan doktora çalışmasının amaç kurgusunu gösteren şema.

Yanıtlanması Beklenen Sorular:

S1: Klasik skarlama yöntemleri ile BİS arasında, uyku evrelemesi açısından uyum var mıdır?

S2: Farklı uyku dönemlerinin, işitsel uyarılma potansiyelleri üzerinde etkisi var mıdır?

S3: Klasik skarlama yöntemleri ile BİS arasında, uykudaki elektrofizyolojik yanıtlar açısından uyum var mıdır?

S4: Uykunun ilk ve ikinci yarısında, İUP farklılıklar gösterir mi?

Test Edilecek Hipotezler:

H1: Klasik uyku skarlama sistemleri ile BİS arasında, uyku evrelemesi bakımından korelasyon vardır.

H2: Farklı uyku dönemlerinde, uyarılma potansiyellerinin latans (ortaya çıkma zamanı) ve genlikleri değişir.

H3: Klasik uyku skarlama sistemleri ile BİS'e göre, benzer uyku dönemlerinde, benzer elektrofizyolojik yanıtlar elde edilir.

H4: Uykunun ilk ve ikinci yarısında İUP bileşenleri arasında farklılıklar vardır.

2. GENEL BİLGİLER

Bu tez çalışmasında, işitsel uyarılma potansiyeli yöntemiyle, uykunun farklı evrelerinde oluşan yanıtlar incelenmiştir. Bu bağlamda, uyku ve uyarılma potansiyellerine ilişkin literatür bilgileri gözden geçirilmiş ve aşağıda sunulmuştur.

2.1. Uyku ve Evreleri

Yirminci yüzyıla kadar merkezi sinir sisteminin aktif uyarılmışlığı ile uyanıklık durumunun sağlandığı, uykunun ise uyanıklığın ortadan kalkmasıyla oluşan pasif bir süreç olduğu kabul edilmekteydi (1). Daha sonra hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen lezyon çalışmaları ve bazı beyin bölgelerinin uyarılması ile uyku durumunun ortaya çıkması, uykunun beyin tarafından -aktif olarak- oluşturulan bir süreç olduğunu ortaya koymuştur (23).

Uykunun anlaşılmasındaki güçlüklerden biri de kararlı bir durum olmayıp, dönüşümlü olarak birbirini izleyen iki temel dönemden oluşmasıdır. Bu dönemlerden biri, hızlı göz hareketleri (Rapid Eye Movements – REM) ile karakterize olan REM Evre'dir. Diğeri ise hızlı göz hareketlerinin bulunmadığı (non-REM), NREM Evre'dir. NREM uykusu, giderek derinleşen üç farklı alt evreden oluşmaktadır; N1, N2, N3. Bu evrelerden ilk ikisi olan N1 ve N2 “yüzeyel uyku” dur. N3 ise “derin uyku”, “yavaş dalga uykusu” ya da “delta uykusu” olarak adlandırılmaktadır (24, 25). Uyku başlangıcında, NREM uyku evreleri yüzeyel uykudan derin uykuya doğru ilerler ve daha sonra REM Evre görülür. Yetişkin bir insan uykusunda, bir NREM-REM uyku periyodu, yaklaşık olarak 90-100 dakikadır. Uykunun başlangıcında NREM daha uzun süreli iken, uykunun sonuna yaklaşıldıkça REM Uyku süresi artar.

Polisomnografi (PSG), uyku sırasında birçok farklı fizyolojik verinin eş zamanlı olarak kaydedilmesi ve analizi işlemidir. Elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG) ve elektromiyografi (EMG) uyku evrelerinin belirlenmesi için gerekli temel PSG kayıt birimleridir. Bunun dışında, uyku fizyolojisinin ve bozukluklarının tanımlanmasında kullanılan diğer parametreler ise; solunumsal ve kardiyak parametreler, ekstremitelerde kas aktivitesi, sürekli kan basıncı, horlama, vücut pozisyonu vb. izlemi olarak sıralanabilir (26). PSG sistemleri ile kayıtlanan uyku, standart “uyku skrolama” yöntemleri ile evrelerine ayrılır. Uyku dönemlerinin belirlenmesinde yakın zamana kadar Rechtschaffen ve Kales (R&K) kuralları benimsenmekte iken, günümüzde yerini 2007 yılında güncellenen AASM kurallarına bırakmıştır (14). Uyku skrolama analizi yaygın olarak 30 saniyelik zaman pencerelerinde (epok) yapılmaktadır. Her bir

epok için tek bir evre skoru belirlenmektedir. Eğer bir epok birden fazla evreye ait özellik taşıyorsa, o epok en büyük zaman diliminde görülen evre ile skorlanmaktadır. Uyku evrelerinin kısa tanımları tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Uyku evreleri ve özellikleri.

UYKU EVRESİ	ÖZELLİKLERİ
N1	Uyanıklıktan uykuya geçişte görülen evredir. N1 EEG’si düşük genlikli, karışık frekans aktivitesiyle (teta bandı, 4-7 Hz öne çıkar) tanımlanır. EOG’de yavaş göz hareketleri, EMG’de tonik kas aktivitesi izlenir. Bu evre oldukça kısa sürelidir ve santral bölgede (verteks) en büyük olmak üzere keskin dalgalar göze çarpar.
N2	Karışık frekanslı arka plan aktivitesi üstüne binmiş 12-16 Hz frekanslı uyku içcikleri ve K-kompleksleri ile karakterizedir. K-kompleksleri bir negatif ve takip eden bir pozitif bileşenden oluşan keskin dalgalardır.
N3	Yüksek genlikli ($>75 \mu V$), 0.5-2 Hz frekanslı delta aktivitesinin görüldüğü evredir. Bir epokun evre 3 olarak skorlanabilmesi için o epokun en az % 20’sine delta dalgalarının hakim olması gereklidir. Bu dönemde kas tonusu iyice azalır.
REM	N1’e benzer şekilde karışık frekanslı ve düşük genlikli EEG aktivitesi gözlenir. Ayrıca EEG aktivitesinde testere dişli diye tanımlanan (2-6 Hz) dalgalar gözlemlenir. EOG’de belirgin hızlı göz hareketleri ve EMG’de kas tonusunun zayıfladığı görülür.

2.2. Bispektral İndeks

Son yıllarda, klasik skarlama sisteminde zaman çözünürlüğünün düşük olması ve evreleme yapan araştırmacılar arasında ortaya çıkan tutarsız sonuçlar gibi bazı sınırlılıklar nedeniyle, yeni sistemler önerilmektedir (16, 18, 20, 22). Bunlardan birisi olan Bispektral indeks sistemi (BİS) uyku araştırmalarında kullanılmaya başlanmıştır (17, 18, 21). Aslında, BİS değerleri anestezi derinliğinin monitorizasyonunda kullanılır ve EEG verilerinin işlenmesi ile elde edilir. Bispektral analiz, güç spektrum analizi ve zaman-uzay analizi gibi ileri sinyal işleme teknikleri ile faz korelasyonunun bir ölçüsü olarak elde edilen BİS indeksi, 0 ila 100 arasında değişen sürekli sayılardır. BİS değerinin “0” olması, beyin aktivitesinin olmadığı durumu ifade ederken, “100” olması tam uyanıklık durumunu göstermektedir (27).

A.



B.



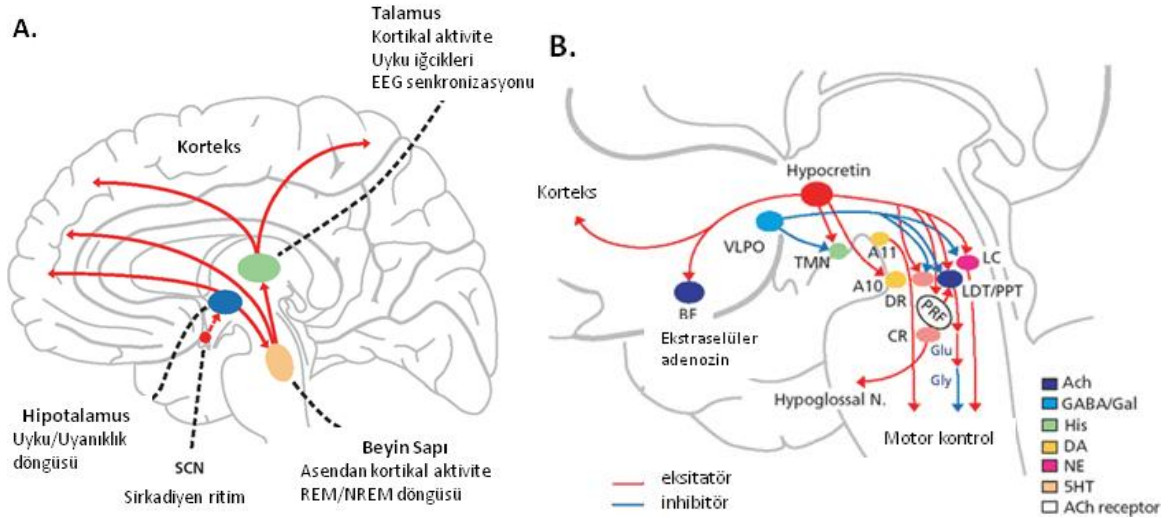
Şekil 3. A. Bispektral İndeks Monitörü (Aspect-A2000). **B.** BİS sensörü (BIS Quatro, Aspect Medical Systems).

2.3. Uyku-Uyanıklık Döngüsü

Uyku-uyanıklık döngüsünün, etkileşen iki süreç ile düzenlendiği bilinmektedir (28). Buna göre uyku-uyanıklık döngüsü, uyku süresi ve yoğunluğunu belirleyen homeostatik etkenler ve gün içi uyku zamanını belirleyen sirkadiyen etkenlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Sirkadiyen etkenler, dış dünyadan alınan aydınlık-karanlık bilgisi ile ilişkilidir ve retinanın algıladığı ışık ışınlarının retinohipotalamik yol ile hipotalamusun iki tarafında bulunan suprakiasmatik çekirdeklere ulaşması ile başlayan melatonergic aktivite ile kontrol edilir (29, 30). Homeostatik düzenleme ise, uyanık kalınan süre ile uyku gereksiniminin artmasıyla etkinliğini gösterir (28). Uyanık olarak geçirilen süre arttıkça, metabolik aktivitenin yan ürünü olan adenozin konsantrasyonunun yükselmesi, uyku gereksinimini artırır (31). Ön hipotalamustan gelen döngüsel girdiler ve endojen kimyasal uyarılar aracılığıyla gelen homeostatik bilgi doğrultusunda hipotalamusta ventrolateral preoptik çekirdeğin (VLPO) uykuyu başlattığı kabul edilir. Ayrıca, beyin sapında bulunan Retiküler Formasyon'un (RF) uyanıklık için gerekli olduğu bildirilmiştir (32). Ancak RAS'ın tahrip edildiği deneysel çalışmalarda uyanıklık kaybının geri dönüşlü olabildiği gözlenmektedir. Böylece uyanıklığı sağlayan başka ek sistemler olabileceği anlaşılmaktadır. Kolinergic bazal ön beyin çekirdekleri ve RAS'ın rostralinde yer alan histaminergic nöronlar uyanıklığın oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Uyanıklık durumunda, Retiküler Formasyon'un adrenergik nöronlarında bulunan tonik aktivitenin, talamik nöronlar yoluyla kortikal uyarılmışlığı sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca, beyin sapına gelen belirli şiddetteki uyarıların, Locus Ceruleus'un (LC) noradrenergik nöronlarını uyarmasıyla başlayan aktivitenin, orta beyin ve talamus aracılığıyla korteksi de

uyararak uyanıklığın oluşumuna katkıda bulunduğu bilinmektedir. Norepinefrin, asetilkolin, histamin, dopamin gibi çeşitli nörotransmitterlerin katkısı ile uyarılmışlık sağlanmaktadır (33). Uykunun başlangıç dönemlerinde ortaya çıkan içcikler, talamik ve kortikal nöronların aktivitesi ile ortaya çıkarlar ve hiperpolarizasyona yol açarlar (1). Uyku sırasında talamik ve kortikal nöronların hiperpolarizasyonu nedeniyle kortekse duyuşsal uyarıların ulaşması engellenerek uykunun sürdürölmesi sağlanır (25).

REM uykuyu oluşturan beyin yapısı özellikle pons ve mezopontin olmak üzere beyin sapıdır. Bu beyin bölgeleri ve hipotalamusta REM uykusu sırasında aktif olan ve olmayan hücreler vardır. Bunlar sırasıyla REM-on ve REM-off hücreler adını alırlar. REM-on hücreleri gamma-aminobütirik asit (GABA), asetilkolin, glutamat, REM-off hücreleri ise norepinefrin, epinefrin, serotonin ve histamini kullanırlar. REM-on ve REM-off hücrelerinin etkileşimi ile REM uykusu oluşmaktadır (34). Uyanıklığın sağlanması ile ilişkili olduğu bilinen norepinefrinin REM döneminin oluşumuna da katkısı bulunmaktadır. Yine uyanıklıkta rol alan asetilkolinin, en yüksek aktivite gösterdiği dönem REM sırasında oluşmaktadır (1).



Şekil 4. A. Hipotalamik ve beyinsapı uyku/uyanıklık regölasyon merkezleri **B.** Uyku/uyanıklık regölasyonunda etkili nörotransmitterler (Kaynak 33'den uyarlanmıştır).

Uyanıklık ve REM uykusunun, talamik nöronların depolarizasyonu, delta uykusu ise talamik nöronların hiperpolarizasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (1).

Uyku dönemleri ve nöron yanıtındaki değişiklikler asetilkolin, norepinefrin, serotonin ve histaminin farklı düzeylerdeki etkinlikleri ile düzenlenmektedir. Uyanıklık esnasında tüm bu nörotransmitterler yüksek seviyede salınırken, REM esnasında serotonin ve norepinefrin salınması en aza iner ve tek başına asetilkolin salınımı baskındır. NREM uykuda ise tüm bu nöromodülatörler nispeten daha düşük seviyededirler (29, 35).

Uykunun Nörokimyasal Düzenlemesi

Uykunun düzenlenmesinde bazı hormonların özel etkileri bulunmaktadır. Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (Growth Hormone Releasing Hormone, GHRH) ile kortikotropin salgılatıcı hormon (Corticotropin Releasing Hormone, CRH) arasındaki karşılıklı etkileşim, uyku düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. GHRH ve CRH yanında çeşitli başka peptidler ve steroidler de uyku düzenlemesine katkıda bulunurlar. Gece uykusunun ilk yarısında GH salınımında yükselme görülürken kortikotropin (ACTH) ve kortisol seviyesi en düşük değerlerindedir. İkinci yarısında ise ACTH ve kortisol salınımı yüksek değerlerde iken GH salınımı düşüktür (36, 37).

Uyku endokrin aktivitesinin cinsiyet farklılıkları gösterdiği bildirilmiştir (36). Genç sağlıklı kadınlarda erkeklere göre kortizol sekresyonunun daha yüksektir. Erkeklerde uyku başlangıcına yakın zaman diliminde GH sekresyonu bir kez yükselirken, kadınlarda uyku öncesinde GH sekresyonunda daha fazla sayıda yükselme gösterir. Yaşlanma ile uyku EEG'si ve gece hormon sekresyonu değişiklik gösterir. Kadınlarda menopoza döneminde uyku kalitesi daha iyileşirken, erkeklerde uyku kalitesi azalmaya devam eder (36).

Özellikle uykunun erken döneminde pitüiter adrenal sistemin düşük seviyedeki aktivitesi bu stres sisteminin aktif baskılanmasını yansıtmaktadır. Bu baskılamaya aracılık eden faktörlerden birisi de hipotalamus tarafından ACTH salınımının baskılanmasıdır. Plasma glukokortikoid seviyesindeki artışın etkisini araştıran çalışmalar tarafından, uykunun ilk döneminde baskılanan pitüiter aktivitenin, uykunun bellek fonksiyonu için çok önemli olduğu gösterilmiştir (37,38).

Farklı bilinç durumları için kendine özgü farklı yapılanmalar olduğu görülmektedir. Bu farklı yapılanma modelleri içinde bilgi işleme süreçlerinin de farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Uyku sırasında dış uyaranlara verilen yanıtlarda bir zayıflama olduğu, böylece kortikal girdinin azaldığı, bu azalmanın da uyku için gerekli olduğu söylenebilir. Biyolojik ve moleküler altyapıda çok sayıda çalışma sahasının açık olduğu düşünülebilir. Bunlar arasında, nöroendokrin mekanizmalar, biyoritim analizleri (39), saat-gen adı verilen (clock-genes)

birimler ve gen ekspresyonları (40), biyomoleküler yapı ve elektrofizyolojik etkileşimler sayılabilir (41).

2.4. Uykuda Bilişsel İşlevler

Uyku yapı ve işlevini inceleyen çalışmalar kadar, uykuda bilgi işleme konusu da son yıllarda ilgi odağı olan araştırmalar arasındadır. Uyku sırasında beynin dış dünya ile iletişiminin tamamen kesilmediği ve uyaranların daha zayıf ve farklı olarak işlendiği bilinmektedir (25, 42).

Uykuda bilişsel süreçler;

1. Uykunun öğrenme ve bellek üzerine etkilerini inceleyenler ve
2. Uyku sırasında uyaranlara verilen yanıtları temel alanlar

olmak üzere çeşitli deneysel modeller ile incelenmektedir. Birinci grup araştırma modelinde tüm uyku ya da belli bazı uyku evrelerinin yoksunluğunun, bilişsel işlevlere etkileri incelenmektedir. Bu konuda gerçekleştirilen çalışmalar, uyku yoksunluğunun prefrontal aktiviteyi zayıflattığı ve bellek üzerine olumsuz etkileri olduğunu bildirmişlerdir (43, 44). Bu tez çalışmasının da dahil olduğu “Uyku sırasında uyaranlara verilen yanıtları temel alan” ikinci grup deneysel modellerde ise “uyarılma potansiyelleri” yöntemleri kullanılmaktadır.

2.4.1. Uyarılma Potansiyelleri

İnsan beyin elektrik aktivitesi, kafa üzerine yerleştirilmiş elektrotlarla ilk defa 1929’da Hans Berger tarafından kaydedilmiştir. Bu elektriksel aktivite “elektroensefalografi” (EEG) olarak adlandırılır (45). EEG’nin bilimsel araştırmalara ve klinik uygulamalara pek çok katkısı olmuştur. Ancak, bilişsel süreçler gibi yüksek beyin işlevlerine odaklanmış sinirbilimler için EEG, kaba bir beyin aktivitesi ölçümüdür. Bu aktivite içinde çok sayıda farklı nöron gruplarının aktivitesi mevcuttur. Bu EEG aktivitesi içindeki farklı duyuşsal, bilişsel olaylara ilişkin nöral yanıtları, basit ortalama (averaging) tekniği ile ayırabilmek mümkündür. İşitsel, görsel, dokunsal, koku ve tat modalitelerinde elde edilebilen bu yanıtlara “uyarılma potansiyelleri” (UP, Evoked Potentials - EP) denir. İşitsel modalitede elde edilenlere işitsel uyarılma potansiyelleri (İUP) denir.

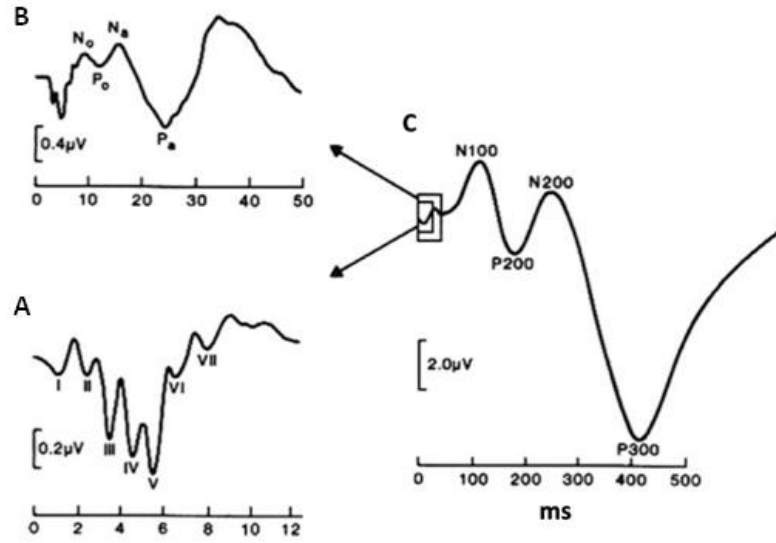
Ortalama Tekniği (Averaging)

Uyarılma potansiyellerinin elde edilebilmesi için katılımcılara uygulanan uyarıların eş zamanlı olarak EEG kaydı üzerinde işaretlenmesi gereklidir. Bu işaretleri içeren EEG bölgeleri (epok), sürekli EEG verisi içinden seçilip alınır. Her bir epoktaki EEG verisi, uyarı ile ilişkili UP ve uyarıdan bağımsız olan nöral aktivite (gürültü) içermektedir. UP, her bir epokta uyarı anına zaman kilitli olarak ortaya çıkarken, gürültü rastgele bir aktivitedir. Çok sayıda epokun ortalaması alınarak gürültü sıfır mikrovolt (μV) düzeylerine kadar düşerek düze yakın bir çizgi oluşturur. Böylece her bir epokta hep aynı anda ortaya çıkan UP ise belirgin bir şekilde ortaya çıkar. Bu nedenle ne kadar çok epokun ortalaması alınırsa gürültü o derece azalır (45).

Ortalama tekniği ile elde edilmiş UP, bir seri pozitif ve negatif voltaj (μV) değişimlerinden oluşur ve bunlar için “tepe” (peak), “dalga”, “bileşen” gibi isimler kullanılır. Uyarı anından sonra ortaya çıktıkları zaman (latans) (milisaniye-ms) ve polaritelerine göre isimler alırlar. Örneğin; uyarıdan yaklaşık 100 ms sonra ortaya çıkan negatif yöndeki dalga formu N100 olarak isimlendirilir.

İşitsel Uyarılma Potansiyelleri

İşitsel uyarılma potansiyelleri, latansları ve üretildikleri beyin bölgeleri açısından; “işitsel beyin sapı yanıtları” (Auditory brainstem response - ABR), “işitsel orta latanslı yanıtlar” (Auditory middle-latency response – AMLR) ve “işitsel geç yanıtlar” (Auditory late response – ALR) olmak üzere üç grup altında incelenirler (46). Erken latanslı potansiyeller (1.5 - 15 ms) ve orta latanslı (12 - 50 ms) yanıtlar, duyuşal potansiyellerdir (46). Erken latanslı işitme potansiyelleri, işitme sinirinin ve beyinsapındaki işitme yollarının fonksiyonunu yansıtır (46). Orta latanslı işitme potansiyelleri ise birincil işitme merkezlerinin yanıtlarıdır. Bu nedenle duyuşal uyarıdan kısa bir süre sonra ortaya çıkarlar ve uyarının fiziksel özelliklerinden (şiddet, frekans, konum vb.) çok etkilenirler. Ayrıca, odyolojik muayene yöntemlerinin uygulanması mümkün olmayan durumlarda, işitme fonksiyonlarının ve ilişkili nörolojik bozuklukların değerlendirilmesinde objektif bir yöntem olarak kullanılırlar (47). Bilişsel işlevleri, geç latanslı yanıtlar yansıtır (Şekil 5). Bu yanıtlar, uyarının kendisinden ziyade uyarının işlenmesi süreçleri ile ilişkili kortikal yanıtlardır. (47, 48). Dikkat, bellek ve yanıt verme hazırlığı gibi bilişsel süreçleri yansıtır (47).



Şekil 5. İşitsel uyarılma potansiyeli ve bazı uyarılmış potansiyel yanıtları. **A.** Erken latanslı (ABR), **B.** Orta latanslı (MLR), **C.** Geç latanslı işitsel uyarılma potansiyelleri. Düşey eksen voltaj (μV), yatay eksen zaman (ms) değerlerini göstermektedir (Kaynak 49'dan uyarlanmıştır).

İUP, uyanıklık durumunda olduğu kadar uyku sırasında da bilişsel süreçlere erişimi sağlayan, girişimsel olmayan, düşük maliyetli ve yüksek zaman çözünürlüğü sunan güçlü bir araçtır.

2.4.2. Uykuda İşitsel Uyarılma Potansiyelleri

Geç Latanslı İşitsel Uyarılma Potansiyelleri

Geç latanslı işitsel uyarılma potansiyelleri, endojen ya da daha fazla intrinsek (içsel) olarak kabul edilirler. Endojen uyarılma potansiyelleri, uyarının işlenmesi ile ilgili bilişsel işlevlerle ilişkili yanıtlardır. İşitsel uyarıdan sonra yaklaşık 75-150 ms aralığında ortaya çıkan negatif defleksiyonlu *N100* yanıtı, işitsel uyarının fiziksel özelliklerinden etkilendiği öne sürülmüştür (9). Bilateral olarak supratemporal işitsel korteksten kaynaklandıkları ve frontal bölgelerden katkılar aldığı da bildirilmiştir (48). Yüzeysel uyku evrelerinde görülürken, derin uyku evrelerinde zayıfladıkları gösterilmiştir (48). *N100* yanıtındaki zayıflama ile birlikte uyarıdan sonra 200 ms'lik pencerede ortaya çıkan pozitif dalga formunun (örn. *P210-P220*) büyümesinin, uyku başlangıcının güvenilir bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (47). Uyanıklık durumunda seyrek uyaran paradigması ile elde edilen *P300* yanıtının uykuda yerini bir seri negatif *N300*, *N550* ve pozitif *P450*, *P900* dalga formlarına bıraktığı bildirilmiştir. Uyanıklıkta

görülmeven, uykuya özgü olan bu potansiyellerin, keskin verteks dalgalar ve K-kompleksleri ile ilişkili olabilecekleri bildirilmiştir (5, 9).

Uykuda bilgi işleme konusunda ilk araştırmaların özellikle ilgilendiğı iki dalga formu özellikle evre 2'de ortaya çıkan K-kompleksleri ve uyku içcikleridir. K-komplekslerin, dışarıdan ya da beynin subkortikal alanlarında oluşan ve eşik değeri aşan uyarılara karşı kortikal yanıt olarak ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (50). Fakat, uyarılardan bağımsız olarak ortaya çıktığı da belirtilmiştir (51). İki fazlı olan K-komplekslerinin pozitif olan ilk fazının kortikal nöronların eş zamanlı eksitasyonu ile ilişkili olduğu, negatif olan ikinci fazının ise nöronal hiperpolarizasyon sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir (52). Uyku içciklerinin de uyarılalarla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu dalgaların subkortikal alandan gelen uyarıların işlenmesi ve kortekse ulaştırılması sırasında görülen aktiviteler olduğu öne sürülmüştür. GABAerjik retiküler hücrelerin fazik aktiviteleri ile oluştukları ve intratalamik çekirdeklerde hiperpolarizasyona sebep olarak postsinaptik potansiyellerde inhibisyon yaptıkları gösterilmiştir. Sonuçta, talamokortikal geçişi zayıflatarak uykunun devamlılığını sağladığı öne sürülmüştür (25).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Uyku Dinamiği Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. "Uyku Dinamiğinin Çoklu Uyaranlarla İncelenmesi" projesinin (2007.KB.SAĞ.061) bir alt bölümü, bu tezin konusunu oluşturmuştur. Proje, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 19 Aralık 2007 tarihinde onaylanmıştır (Bkz. Ek. 1).

3.1. Katılımcılar

Çalışmaya 24 gönüllü birey katılmıştır. Bu bireylerden altısı yeterli süre uyuyamamaları nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Analizleri yapılan 18 katılımcının (5 kadın) yaşları 18-32 arasındadır (ortalama yaş 24.4 ± 3.6) ve kayıt yapılan zamana kadar herhangi bir nörolojik, psikiyatrik ya da başka kronik tıbbi hastalık tanısı almamışlardır. Bireylerin uykusuzluk durumu ya da kaydı etkileyebilecek süre içinde kahve, kola vb. uyarıcıları alıp almadığı sorgulanmış, etkileyen durumun varlığında ölçümler ertelenmiştir.

Gönüllü bireyler laboratuvarımızda birer gece uyumuşlardır. Bu nedenle bu tez çalışması ilk gece uykusu verilerinden oluşmaktadır. Katılımcılar, kayıt gecesi normal uyku saatlerinden iki saat önce laboratuvara gelmişler ve kayıtlar yaklaşık olarak 00:00 – 08:00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir.



Şekil 6. Uyku kaydı için hazırlanmış bir katılımcı.

3.2. Katılımcılara Uygulanan Form ve Ölçekler

Kayıtlara başlamadan önce bireylerin aydınlatılmış onamları alındıktan sonra, kayıtları etkileyebilecek durumları izlemek amacıyla, bazı form ve ölçekler uygulanmıştır. Bunlar: Aydınlatılmış onam formu (Ek-2.1), kişisel bilgi formu ve Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) (EK-2.2), Edinburgh el tercihi anketi (Ek-2.3), durumluk anksiyete değerlendirme ölçeği (STAI-TX1; Ek-2.4), psikolojik belirti tarama testi (SCL-90R; Ek-2.5) 'dir.

Aydınlatılmış Onam Formu: Bireylere, çalışma ve çalışmada kullanılacak yöntem ve uygulamalar konusunda ayrıntılı bilginin sunulduğu bir formdur. Bireyler, çalışma ile ilgili bu bilgileri öğrendikten sonra çalışmaya katılmayı kabul etmeleri durumunda doldurulan ve gönüllü olduklarına dair imzalarının alındığı bölümlerden oluşmaktadır.

STAI-TX1: Durumluk kaygı ölçeğidir. 20 sorudan oluşan bu ölçek, kişinin bulunduğu durumda (bu tez çalışmasında; kayıtlardan önce) yaşadığı kaygıyı ölçmeyi hedefler (53).

SCL-90R: Görünüşte "normal" olan kişilerdeki belirti düzeyini bulma, belirti düzeylerindeki değişimleri değerlendirme, klinik yorumlamalara yardımcı olma ve psikiyatrik hastaları psikopatolojik tanı gruplarına yerleştirmede kolaylık sağlama amacıyla kullanılan bir ölçektir (53).

Edinburgh El Tercihi Anketi: Bireylerin el tercihlerinin belirlenmesinde kullanılan bir testtir. Bu tez çalışmasında lateralite üzerinde çalışılmadığı için, bu test sonuçlarının kullanıldığı herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır.

Kişisel Bilgi Formu: Gönüllü bireylerin bazı kişisel bilgilerinin ve kaydı etkileyebilecek ilaç ve madde kullanımı, alkol, kahve gibi alışkanlıklarının ve kayıt günü kullanımının sorgulandığı bir bilgi formudur.

PUKİ: Uyku kalitesinin değerlendirilebilmesi için geliştirilmiş bir ölçektir. Bu ölçeğin ülkemiz için geçerlik ve güvenirlik çalışmaları yapılmış ve yeterli iç tutarlılığı ve güvenirliğe sahip olduğu belirtilmiştir (54). PUKİ son bir ay içerisindeki uyku kalitesini değerlendirir. PUKİ'nin içerdiği toplam 24 sorunun 19 tanesi özbildirim sorusudur. 5 soru ise eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanır. Sözü edilen son 5 soru, yalnızca klinik bilgi için kullanılır ve puanlamaya katılmaz. Puanlamaya katılan sorular, 7 bileşenden oluşmaktadır. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilir ve hepsinin toplamı, PUKİ puanını verir. Toplam puan 0-21 arasında değişir. Yüksek toplam puan, uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterir. PUKİ toplam

skorunun 5'den büyük oluşu, kötü uyku kalitesini gösterir. Bu tez çalışmasında, sadece PUKİ öz bildirim soruları kullanılmıştır.

3.2. Kayıt Odası Özellikleri

Deneye katılan bireyler izole bir odada uyumuşlardır. İzole oda elektromanyetik parazitlerin ve elektriksel gürültünün dışarıdan içeriye geçmesini engelleyen Faraday kafesi ile örülüdür. Ayrıca dış ortamdaki seslerden arındırmak amacı ile duvarlar yalıtılmıştır. Kayıtlar esnasında oda loş ışık ile aydınlatılmıştır. Deneye katılan kişilerle haberleşme, iki oda arasında bulunan ses sistemi ile sağlanmış ve deney süresince bireyler kamera ile izlenmiştir.



Şekil 7. Tam izole uyku kayıt laboratuvarı.

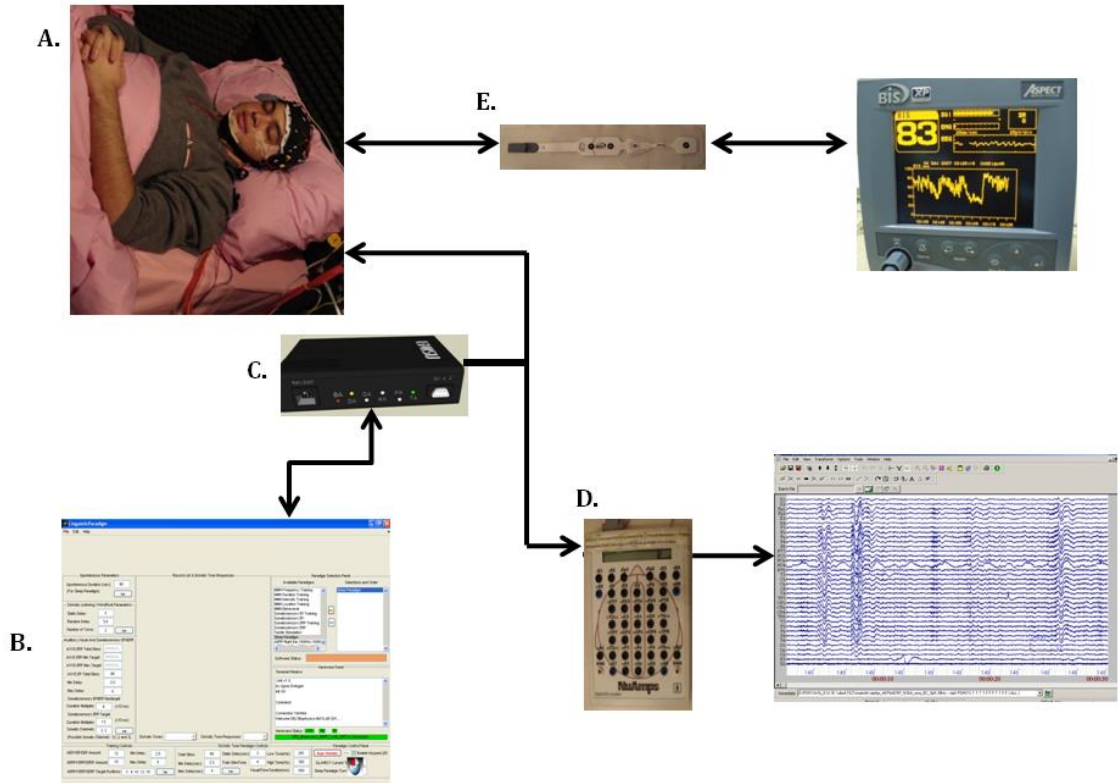
3.3. Kayıt Sistemi

Kayıtlar, NuAmps 40 kanallı kayıt sistemi, BİS, Embedded Microcontroller Stimulation Unit (EMISU)(55), ses uyarı ünitesi, video kayıt sistemi ve ek teknik donanım (EEG-Cap, analiz bilgisayarları vb.) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 8).

Katılımcıların kafa çevresi ölçülerek uygun büyüklükteki (Quick Cap, Neuromedical Supplies) EEG bonesi seçilmiştir. Nasion-inion mesafesi ölçülerek elde edilen değerin %10'u kadar mesafe nasion noktasından yukarı doğru işaretlenmiştir (Jasper 10-10 sistemine göre) (56). Bone üzerindeki ilk elektrotlar bu işaret üzerinde olacak şekilde, bireylerin kafasına

yerleştirilmiştir. Bone üzerindeki Ag/AgCl elektrotlar ile saçlı deri arasındaki iletkenliği sağlamak amacıyla elektrojel (ECI Electro-Gel, ElectroCap International, Inc., ABD) kullanılmıştır. Kulak memeleri abraziv krem (NuPrep) ve alkolle temizlenerek referans elektrotlar $[(A1+A2)/2]$ EEG pastası (EEG Paste-z401CE, Japan) ile yapıştırılmıştır. Kayıt sırasında elektrotların empedansları yaklaşık olarak 5 kOhm değerinde tutulmuştur. EOG aktivitesi sağ göz dış kantusunun 1cm alt ve sol göz dış kantusunun 1cm üst bölgesine yerleştirilen elektrotlar ile kaydedilmiştir. EMG aktivitesi ise çene alt ve üst bölgelerine yerleştirilen elektrotlar aracılığı ile incelenmiştir. NuAmps (Neuro-scan Labs, USA) kayıt sistemi ile sürekli EEG kaydı 1 kHz'lik örnekleme hızı ile alınmıştır.

BİS kayıtları, üzerinde dört elektrodu bulunan bir sensör (BIS Quatro) sol alın bölgesine yerleştirilerek Bispektral İndeks Monitör (Aspect-A2000) ile alınmıştır. Elektrotların empedansı 5 kOhm altında tutulmuş ve sinyal kalite indeksleri (SQI) kontrol edilmiştir. Her beş saniyede bir BİS indeks değeri RS232 kablo aracılığı ile HyperTerminal protokolü kullanılarak kaydedilmiştir. Sinyal kalite indeks değeri 50'nin altına düştüğünde kaydedilen BİS değerleri dışlanmıştır.



Şekil 8. Uyku kayıt sistemine ait bileşenler. **A.** Kayıt sırasında uyuyan birey. **B.** Katılımcılara MATLAB programı ile hazırlanmış uyaranların uygulanması. **C.** EMİSU devresi ile uyaranların eş zamanlı olarak katılımcıya ve NuAmps kayıt sistemine iletilmesi. **D.** NuAmps 40 kanallı kayıt sistemi. **E.** BİS sensörü ile BİS veri kaydı.

3.4. Uyarılar

MATLAB yazılım ortamında hazırlanan işitsel uyarılar, EMISU uyarı ünitesi (55) aracılığıyla izole odaya gönderilmiştir. Bu ünite, işitsel uyarıları, kayıt sistemi (NuAmps) ve katılımcıya eş zamanlı olarak ulaşmasını sağlayan bir devredir.

Ses uyarıları, dış kulak yoluna yerleştirilen etimotik sünger kulaklıklar aracılığı ile uygulanmıştır. Kayıtlar sırasında işitsel “Beyin Biyofiziği Bataryası” (BBB) uygulanmıştır. Bu batarya içinde bulunan paradigmlar, rastgele sırayla tüm uyku süresince uygulanmıştır. Bataryada bulunan paradigmlar ve uyarıların özellikleri aşağıda sunulmuştur:

- Spontan EEG
- Dikotik Ton : Dikotik ve diotik olarak, yani iki kulaktan eş zamanlı olarak, aynı ve farklı basit ses uyarılarının uygulandığı paradigmadır (391 Hz, 292 Hz, 70dB).
- Dikotik Hece : Dikotik ve diotik olarak, yani iki kulaktan eş zamanlı olarak, aynı ve farklı hecelerin uygulandığı paradigmadır (/ba/, /da/, /ga/, /ka/, /ta/, /pa/ heceleri, 70dB).
- Uyumsuzluk Negativitesi [Mismatch Negativity (MMN)]: Standart basit bir ses uyarısının (75ms, 60dB), şiddet, frekans, süre ve algılanan kaynağı parametrelerinde yapılan üç farklı seviyede değişikliklerle elde edilen 12 sapmış (deviant) uyarıdan oluşan paradigmadır.
- İşitsel Uyarılma Potansiyelleri (İUP): 1500 Hz, 70 dB, 500 ms süreli ses uyarılarından oluşan paradigmadır. Uyarılar arası süre (Inter Stimulus Interval - ISI) 2.5 sn – 3.5 sn arası rastgele değişkendir.
- İşitsel Olay İlişkili Potansiyeller (İÖİP): Bu paradigma, hedef olmayan uyarıların arasına serpiştirilmiş hedef uyarıdan oluşan bir paradigmadır. Hedef uyarılar (2000 Hz, 70 dB, 500 ms süreli) toplam uyarıların %20’sini, hedef-olmayan uyarılar (1500 Hz, 70 dB, 500ms süreli) % 80’ini oluşturmaktadır.

“Uyku Dinamiğinin Çoklu Uyarılarla İncelenmesi Projesi” devam etmekte olan bir projedir ve adı geçen projenin bir parçası olan bu tez kapsamında sadece **İUP** incelenmiştir.

3.5. Elektrofizyolojik Analizler

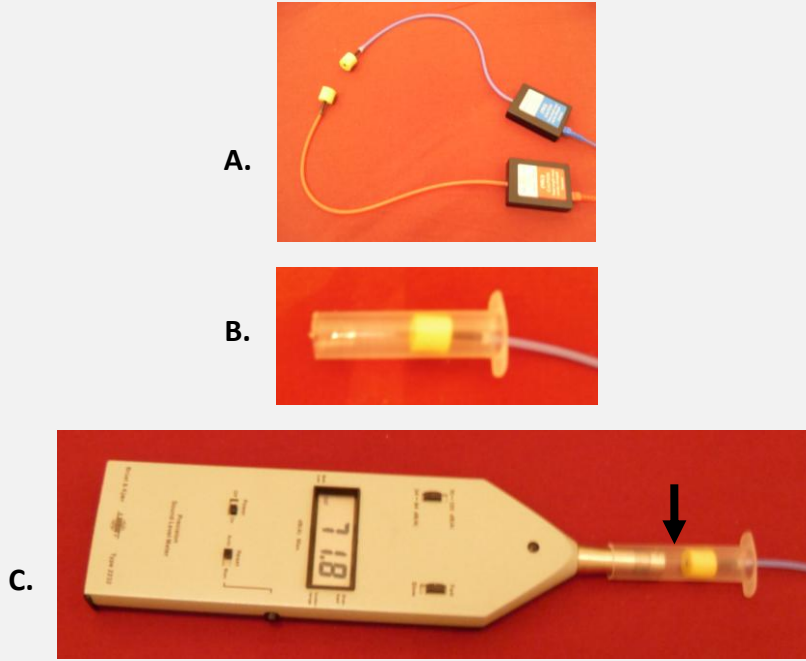
Eş zamanlı olarak kaydedilen EEG ve BİS verileri, birlikte değerlendirilmiştir. Uyku kaydının skorlaması, AASM skorelama sistemi esas alınarak ve 30 saniyelik zaman dilimleri gözle incelenerek yapılmış ve NREM (N1, N2, N3) ve REM uyku evreleri skorlanmıştır. Her beş saniyede bir değer veren BİS sisteminin verileri, HyperTerminal protokolü ile online olarak kaydedilmiştir. Her bir AASM skoruna karşı (30 s), altı BİS değeri (6x5) saptanmıştır. AASM ve BİS verileri arasındaki korelasyon hesaplanmıştır.

3.5.1. AASM evrelerinde İUP analizleri

Kayıtların evrelemesi yapıldıktan sonra, toplam kayıt içerisinde İUP paradigmasına ait kayıtlar ayrılmıştır. Bu kayıtlar daha sonra AASM uyku evrelerine göre gruplandırılmıştır. Yani İUP paradigması N1, N2, N3 ve REM evrelerine ayrılmıştır. Bu farklı evreler içerisindeki işitsel uyaranları inceleyebilmek için, her bir uyaran için uyaran öncesi 500 ms ve uyaran sonrası 1500 ms'lik kısmı içine alan süpürümler oluşturulmuştur. Bu süpürümlerden, EOG kanalında genliği $\pm 100 \mu V$ 'dan yüksek olanlar ve gürültü içerenler ayıklanmıştır. Elde edilen kayıtlar yatay eksen temel alınarak düzeltilmiştir (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 ortalama (averaj) dosyaları oluşturulmuştur. Bu işlemler, her bir uyku evresindeki uyaranlar için tekrarlanmıştır. Böylelikle, her bireyin N1, N2, N3 ve REM evresi için ayrı İUP'leri elde edilmiştir. Çalışmaya katılan 18 bireyin İUP grup ortalamaları (grandaveraj, GA) her bir uyku evresi için ayrıca oluşturulmuştur.

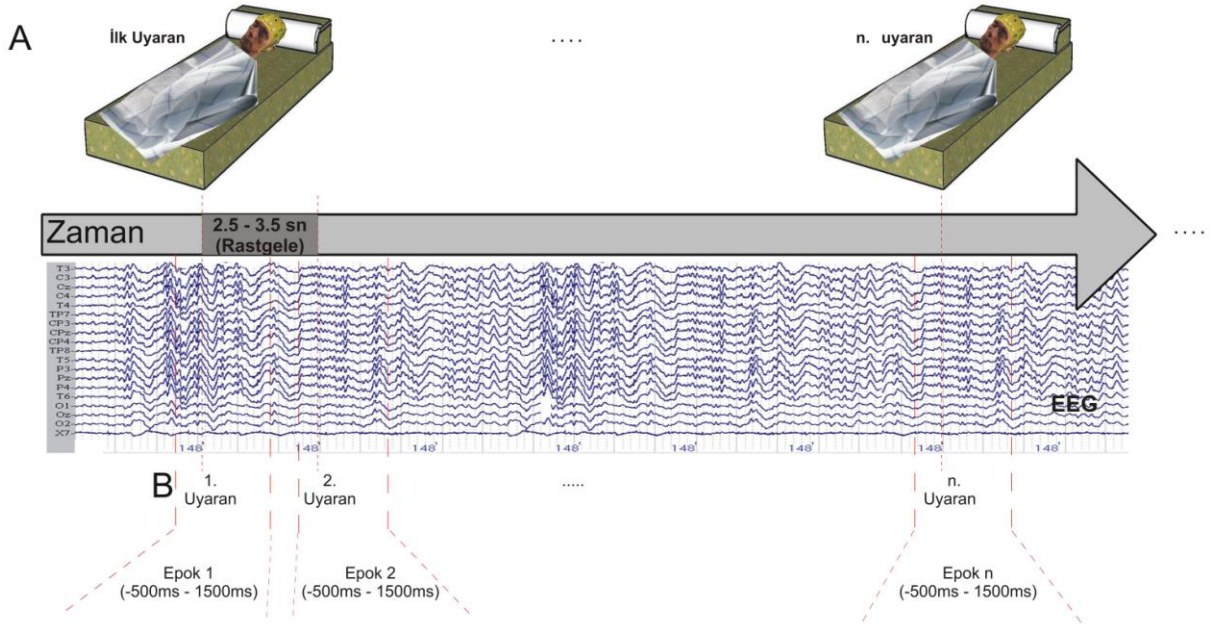
Bu tez çalışmasında, klasik polisomnografi kayıtlarından daha fazla sayıda EEG kanalı ile kayıt alınmıştır. Ayrıca her bir uyaran öncesi -500 ve uyaran sonrası 1500 ms yani 2000 ms süpürümler ile taranarak oldukça büyük zaman çözünürlüğü ile incelenmiştir.

Teknik Metod Geliştirme



Şekil 9. Ses Şiddeti Ölçümü. **A.** Hava yollu ses iletimi sağlayan sünger kulaklık (ER3-14A Eartis, EtymoticResearch Inc.). **B.** Enjektörden yapılan bir tüp içerisine yerleştirilmiş sünger kulaklık. **C.**Brüel&Kjær 2232 cihazı. Örnek bir ses şiddeti (dB) ölçüm değeri görülmektedir. Siyah ok, kulak kanalında olduğu gibi kapalı ve küçük bir hacmi göstermektedir.

Bu tez çalışmasında, kulak içi yumuşak ve hava yollu ses sistemi tercih edilmiştir. Böylelikle, gerek kişinin uyku esnasında değişik vücut pozisyonları ve kafa hareketleri gerekse iki kulağa ayrı ayrı ve farklı olan ses uyaranlarının verilebilmesi mümkün olmuştur. Farklı uyaranları içeren BBB alt bloklarında, frekansa bağlı ses şiddet farklılıklarının dengeli tutulabilmesi için uyaranların ses şiddetleri, her kayıt öncesinde desibel metre (Brüel&Kjær 2232) ile test edilmiştir. Test işlemleri, kulak kanalında olduğu gibi küçük ve kapalı bir hacimde gerçekleştirilmiştir. Bu küçük hacim için bir enjektörden yapılmış tüpün uygun olacağı düşünülmüştür. Şekil 9'da görüldüğü gibi desibel metre sensörü ve kulaklıklar, hazırlanan bu ince kanal içerisine yerleştirildikten sonra ses şiddetleri ölçülmüştür. Böylelikle oda içerisine değil kulağa uygulanan ses şiddeti daha gerçekçi olarak ölçülebilmiştir.



Şekil 10. İşitsel uyarıların uygulanma anlarının sürekli EEG üzerine işaretlenmesi. **A.** Uyuyan katılımcıya 2.5-3.5 s rasgele aralıklarla işitsel uyarıların uygulanması. **B.** Uyarıların veriliş anı EEG üzerine işaretlenmesi (148'). Uyarı öncesi 500ms ve uyarı sonrası 1500 ms süpürümler oluşturulması.

3.5.2. BİS indeksine göre gruplanmış dönemlerde İUP analizleri

Uyku kayıtları içerisinde İUP paradigmasına ait kayıtlar, BİS değeri ortalamaları 90, 80, 70, 60, 50, 40 ve 30 olan, alt gruplara bölünmüştür. Her gruptaki EEG verileri için uyarı öncesi 500 ms ve uyarı sonrası 1500 ms'lik kısmı içine alan süpürümler oluşturulmuştur (Şekil 10). Bu süpürümlerden EOG kanalında genliği $\pm 100 \mu V$ 'dan yüksek olanlar ile gürültü içerenler ayıklanmıştır. 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 ortalama (averaj) dosyası oluşturulmuştur. Bu işlemler her BİS grubundaki uyarılar için tekrarlanmıştır. Böylelikle her bireyin, ayrı BİS gruplarında İUP elde edilmiştir. Çalışmaya katılan 18 bireyin farklı BİS grupları için İUP grup ortalamaları (grandaveraj, GA) oluşturulmuştur.

Kayıtlar kafa üzerinde 40 kanaldan alınmıştır. Ancak, bu tez çalışmasında, işitsel uyarılma potansiyellerin tamamı Cz elektrodunda incelenmiştir. İUP analizlerinde, en büyük yanıtların olduğu zaman değeri (latans) ve yanıtların genliği kullanılmıştır.

3.5.3. İstatistik Analizler

İstatistiksel analizlerde SPSS 11.0 (Statistical Package for Social Sciences Inc., USA) (57) programı ile tanımlayıcı analizlerde, grup ortalamaları ve merkezi limitten sapmalar değerlendirilmiştir. Tüm verinin her grup için dağılımı Shapiro-Wilk testi ile incelenerek, ikili karşılaştırmalarda; normal dağılımı olan gruplarda Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan veri grubunda ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Ayrıca, veri grupları arasındaki bağıntıyı incelemek üzere Spearman ve Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Bu bölümde uyku kayıtları, klasik evreleme metotları ve BİS sistemine göre farklı dönemlere bölünmüş ve bu dönemler için işitsel uyarılma potansiyelleri incelenerek giriş bölümünde verilen hipotezler sınanmaya çalışılmıştır.

Bu çalışmada tüm gece uyku kaydı analiz edildi. Çalışmaya katılan gönüllü bireylerin en kısa toplam kayıt süresi yedi, en uzun 10 saattir. Çalışmaya katılan bireylerin PUKİ indeksleri iki kişide yedi, iki kişide 6 ve geri kalan 14 kişide beş ve beşten küçük olarak hesaplandı (ortalama 4.47 ± 1.55). Çalışmaya katılmasına engel oluşturacak seviyede anksiyete veya psikiyatrik hastalık belirtilerinin olmadığı, sırasıyla STAI-TX1 ve SCL-90R ile belirlenmiştir.

4.1. Klasik Uyku Skorlama ile BİS Sistemlerinin Karşılaştırılması

Tüm bireylerin AASM evrelerine karşılık gelen BİS indeksleri gruplandırıldıktan sonra her uyku evresi için ortalama BİS değerleri hesaplanmış ve tablo 2’de sunulan veriler elde edilmiştir.

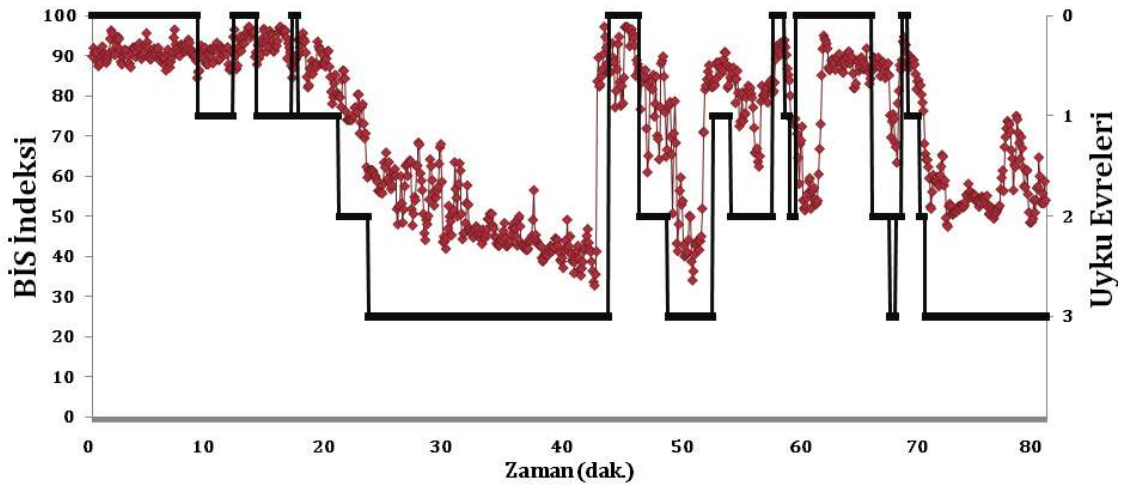
Tablo 2. Her bir uyku evresi için 18 bireye ait BİS ortalama, standart sapma ve çeyrek değerler genişliği değerleri görülmektedir.

Uyku Evreleri	N	Ortalama	Std. Sapma	Median	Çeyrek Değerler Genişliği
Uyanıklık	10059	94.02	4.34	94.80	5.00
N1	7028	88.44	7.00	90.40	9.50
N2	26117	74.94	10.28	74.90	14.60
N3	50935	51.70	12.06	51.00	18.50
REM	29653	76.94	9.98	76.30	12.80

Tablo 2’de görüldüğü gibi her bir NREM evre için farklı ve uyku derinliği arttıkça düşen BİS indeksi ortalama değerleri elde edilmiştir. Buna karşılık REM evrenin BİS indeksi ortalamasının, N2 evreninki ile çok yakın olduğu görülmüştür. Bu nedenle BİS indeksi ile değerlendirmelerde sadece NREM evreler incelenmiştir. Spearman analizi ile NREM evreleri ve BİS indeksleri arasındaki ilişki incelendiğinde, yüksek bir korelasyon değeri saptanmıştır ($n=18$,

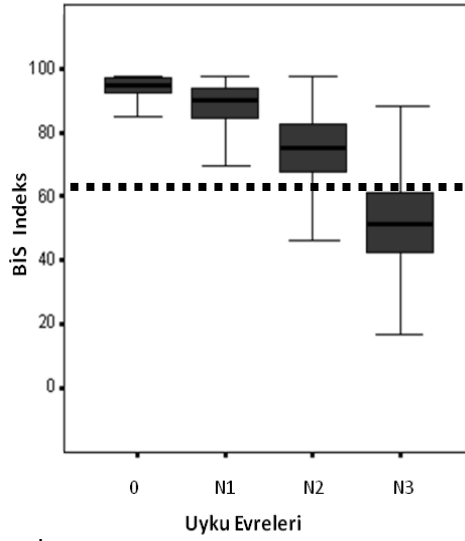
$r=-0.83$). Burada korelasyon değerinin negatif çıkmasının sebebi; uyku derinliği arttıkça BİS indeksi değerlerinin azalmasıdır.

Şekil 11’de bir katılımcıya ait NREM uyku evreleri ve kesintisiz BİS monitor sonuçlarının aynı kesitte sunulduğu örnek bir grafik görülmektedir. 80 dakikalık uyku örneğinin sunulduğu bu kesit için Spearman korelasyon katsayısı $r=-0.80$ bulunmuştur. Uyku derinleştikçe BİS değerlerinin düştüğü görülmektedir.



Şekil 11. Bir katılımcıya (No:8) ait yaklaşık 80 dakikalık uyku kayıt kesiti. Sol y eksenini BİS indeks değerlerini, sağ y eksenini ise uyku evrelerini (0:uyanıklık, 1:N1, 2:N2, 3:N3), x eksenini ise zamanı göstermektedir. Gri renkli noktalar uyku süresince değişen BİS değerlerini, siyah renkli çizgiler uyku evrelerini temsil etmektedir.

Şekil 12, BİS değerlerinin her bir uyku evresinde dağılımını gösteren bir grafikdir. Bu grafikte görülen kutular, BİS değerlerinin o evre için toplandığı değerler grubunu göstermektedir. Bu kutularda toplanmış BİS değerleri (çeyrek değerler genişliği) göz önüne alındığında; BİS 60 değerinin, yüzeysel uyku evreleri (N1, N2) ile derin uyku evresi (N3) arasında sınır oluşturduğu görülmüştür. Bu nedenle, çalışmada yüzeysel uyku evrelerine karşılık gelen BİS dönemi için BİS 60'ın üstü, derin uyku evresine karşılık gelen BİS dönemi için ise BİS 60 ve altında kalan indeks grupları alınmıştır. Diğer bir deyişle, yüzeysel uyku evrelerinin (N1 ve N2) BİS indeksindeki karşılığı BİS 60 üstü (yüksek BİS) iken, derin uyku evresinin (N3) karşılığı BİS 60 ve altı (düşük BİS) olarak bulunmuştur.



Şekil 12. Uyku evrelerine göre BİS indeks dağılım grafiği. X ekseni evreleri, y ekseni BİS değerlerini göstermektedir. Kesikli çizgiler, yüzeysel uyku ve derin uyku evreleri arasında BİS 60 değerinin sınır oluşturduğunu göstermektedir.

4.2. Klasik Uyku Evrelerinde Uyarılma Potansiyelleri

Bu çalışmada, İUP klasik uyku evrelerinde ve BİS indeksine göre oluşturulmuş uyku gruplarında incelenmiştir. Klasik uyku evrelerinde İUP yanıtları (Cz elektrodunda) şekil 13’de görülmektedir. Şekil 13A’da yukarıdan aşağıya doğru derinleşen NREM (N1, N2, N3) evreleri ve en altta REM evrede ortaya çıkan İUP bileşenleri görülmektedir. “0” noktası (kesikli dikey çizgi) uyarının uygulandığı anı göstermektedir. Yatay eksen, uyarandan önce 500 ms ve uyarandan sonra 1500 ms zaman aralığı işaretlenmiştir. Şeklin üst tarafı negatif yönü, alt tarafı ise pozitif yönü göstermektedir (İUP ilişkin sunulan bütün şekillerde eksenlere ait özellikler korunmuştur). Uykunun farklı evrelerinde altı İUP bileşeni; N100, P200, N300, P450, N550, P900 ortaya çıkmıştır. Bu bileşenler şekil 13A’da işaretlenmiştir. Çalışmamızda N1 yanıtı için tüm bireylere ait ortalama (GA) yanıt göz önüne alınarak, zaman aralığı belirlenmiştir. Buna göre 70-160 ms aralığında negatif yönde görülen dalga defleksiyonu, N100 yanıtı olarak değerlendirilmiştir. P200 yanıtı 180-260 ms zaman aralığında, pozitif yönde ölçülmüştür. N300 yanıtı, negatif yönde 330-500 ms zaman aralığında ölçülmüştür. P450 yanıtı pozitif yönde 400-550 ms zaman aralığında ölçülmüştür. N550 yanıtı; 500-650 ms zaman aralığında ölçülmüştür. P900 yanıtı ise 650-900 ms zaman aralığında ölçülmüştür.

Özellikle, N1 evrede belirgin olan N100 bileşeninin uyku derinleştikçe küçüldüğü ve REM evrede hafifçe tekrar yükseldiği gözlenmiştir. N550 dalga formu sadece N2 evrede, P900 ise derin uykuda görülmüştür.

İncelenen veri gruplarının azaltılması ve farkların belirgin hale gelmesi açısından NREM uyku evreleri yüzeysel ve derin uyku olarak gruplandırılabilir. Bu durumda, N1 ve N2 uyku evreleri aynı havuzda “yüzeysel uyku” olarak değerlendirilebilir. Bu şekilde incelendiğinde, şekil 13B’de görüldüğü gibi İUP’ler daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. N100 bileşeni yüzeysel uykuda en yüksek genlik değerini alırken, derin uykuda azaldığı ve REM uykuda ise hafifçe yükseldiği görülmüştür. N300 bileşen genliğinin yüzeysel uykudan derin uykuya doğru yükseldiği, N550 yanıtının ise yüzeysel uykudan, derin uykuya doğru küçüldüğü gözlenmiştir. P900 genliği bu sınıflamaya göre de yüzeysel uykuda çok zayıf iken derin uykuda oldukça belirgin bir form almıştır.

İstatistiksel incelemede, NREM yüzeysel ve derin uyku evrelerinde İUP bileşenlerinin genlik ve latansları değerlendirilmiştir. İUP genliklerinin Shapiro-Wilk testine göre normal dağılım özelliği gösterdiği bulunmuş ve Student t testi ile karşılaştırılmıştır. İUP latanslarının ise Shapiro-Wilk testine göre normal dağılım göstermediği bulunmuş ve nonparametrik Wilcoxon testi ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelerin sonuçları aşağıdadır.

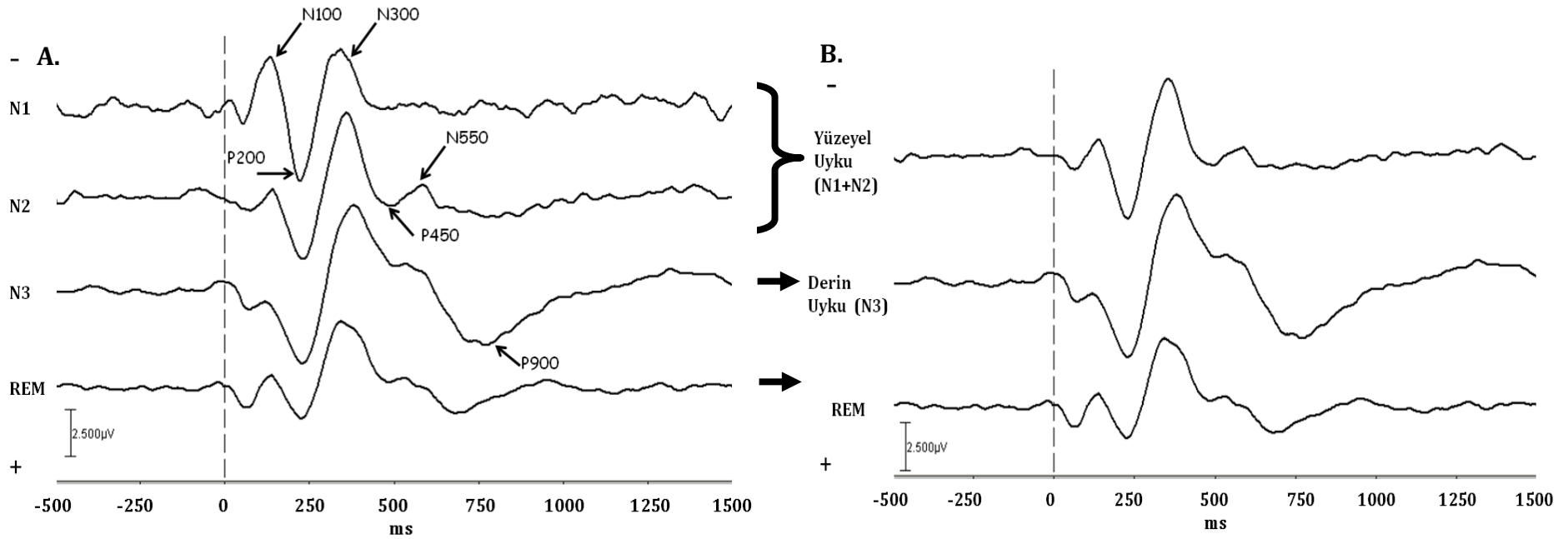
Yüzeysel uykudan derin uykuya geçişle birlikte;

- N100 yanıtının latansındaki uzama ($p<0.05$) ve genliğindeki küçülme ($p<0.005$) anlamlı bulunmuştur. N100 yanıtının, yüzeysel uykuda; genliği -2.21 ± 0.43 μV ve latansı 138.69 ± 7.88 ms iken derin uykuda; genliği -0.37 ± 0.36 μV ’a düşmüş ve latansı 141.18 ± 8.04 ms’ye uzamıştır.
- N300 yanıtının latansında anlamlı uzama ($p<0.05$) görülmüştür. N300 yanıtının yüzeysel uykuda 357.69 ± 10.76 ms olan latansı, derin uykuda 384.35 ± 10.05 ms’ye uzamıştır.
- P450 yanıtının genliğinde anlamlı küçülme ($p<0.005$) bulunmuştur. Yüzeysel uykuda 1.30 ± 0.44 μV olan genliği, derin uykuda -0.24 ± 0.35 μV bulunmuştur.
- P900 yanıtının hem genliğinde ($p<0.05$) hem de latansında ($p<0.005$) büyüme vardır. Yüzeysel uykuda; genliği 2.31 ± 0.34 μV ve latansı 734.13 ± 25.38 ms iken derin uykuda; genliği 4.20 ± 0.52 μV ve latansı 787.94 ± 23.31 ms’dir.

Yüzeysel ve derin uyku evrelerinde İUP bileşenlerinin genlik, latans ve p değerleri tablo 3’de sunulmuştur.

Tablo 3. Yüzeyel ve Derin Uyku evrelerinde İUP genlik ve latansları.

	Yüzeyel Uyku	Derin Uyku	P*
N100			
latans (ms)	138.69±7.88	141.18±8.04	0.027
genlik (µV)	-2.21±0.43	-0.37±0.36	0.001
P200			
latans (ms)	229.88±7.83	222.18±7.90	0.532
genlik (µV)	3.73±0.63	3.02±0.49	0.437
N300			
latans (ms)	357.69±10.76	384.35±10.05	0.048
genlik (µV)	-4.39±0.75	-4.76±0.52	0.880
P450			
latans (ms)	483.19±11.86	505.63±14.60	0.140
genlik (µV)	1.30±0.44	-0.24±0.35	0.004
N550			
latans (ms)	568.31±12.69	584.38±12.44	0.201
genlik (µV)	-1.14±0.32	-1.65±0.37	0.212
P900			
latans (ms)	734.13±25.38	787.94±23.31	0.001
genlik (µV)	2.31±0.34	4.20±0.52	0.007



Şekil 13. Uyku evrelerinde İUP (N=18). Uyarıcı anı "0" noktasındaki kesikli çizgi ile gösterilmektedir. Yatay eksen uyaran öncesi 500 ms, uyaran sonrası 1500 ms olmak üzere zaman eksenidir. Düşey eksen genlik (µV) değerlerini göstermek üzere üst taraf negatif, alt taraf pozitif polaritededir. Cz elektrodundaki potansiyeller sunulmuştur. **A.** Yukarıdan aşağıya doğru derinleşen NREM uyku evreleri ve en altta REM evre gösterilmiştir. İUP bileşenleri N100, P200, N300, P450, N550 ve P900 oklarla gösterilmektedir. **B.** En üstte yüzeysel uyku, A'daki N1 ve N2 uyku evrelerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur. Derin uyku, N3 evredir.

4.3. Uykunun BİS Dönemlerinde Uyarılma Potansiyelleri

İUP, BİS indeks gruplarında incelendiğinde yine aynı dalga formları elde edilmiştir. BİS indeksleri ile yapılan incelemede uyku evrelerine göre daha fazla sayıda dönemler oluşturulmuştur. BİS ortalaması yukarıdan aşağıya doğru sırasıyla 90, 80, 70, 60, 50, 40 ve 30 olan bu dönemlerde İUP, şekil 14A'da görülmektedir. Burada; BİS 90 döneminden aşağıya (BİS 30 dönemine) doğru N100 yanıtının küçüldüğü, N300 yanıtının büyüdüğü kademeli olarak görülmektedir. Bununla birlikte, yüksek BİS dönemlerinde (yüzeyel uyku) görülmeyen P450 ve N550 bileşenlerinin, özellikle BİS 40 ve 30 dönemlerinde ortaya çıktığı dikkat çekmektedir. Ayrıca, yine yüksek BİS dönemlerinde bulunmayan P900 yanıtı, uyku derinleştikçe genlikçe büyümekte ve latansı kısalmaktadır.

Daha önce belirtildiği gibi BİS 60 değeri yüzeyel uyku ve derin uyku evreleri arasında sınır oluşturmaktadır (Şekil 12). Uyku evrelerinde yapılan İUP incelemesinde olduğu gibi, veri gruplarının birleştirilerek incelenmesi amacıyla; BİS 60 değeri üstünde olan dönemler (BİS 70, 80 ve 90) birlikte "**Yüksek BİS**" dönemi ve BİS 60 ve altında kalan dönemler (BİS 60, 50, 40 ve 30) birlikte "**Düşük BİS**" dönemi olarak gruplandırılmıştır. Bu iki grupta incelenen İUP, şekil 14B'de gösterilmektedir. Düşük BİS döneminde, N100 yanıtında genlikçe küçülme, N300 ve P900 bileşenlerinde ise büyüme görülmektedir.

Yüksek ve düşük BİS dönemlerinde İUP bileşenlerinin genlik ve latans dağılımları değerlendirilmiştir (Shapiro-Wilk). Normal dağılım özelliği gösteren genliklerde, Student t testi ve normal dağılıma sahip olmayan latanslarda, nonparametrik Wilcoxon testi ile yapılan istatistiksel incelemede bulunan sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

Yüksek BİS döneminden düşük BİS dönemine doğru;

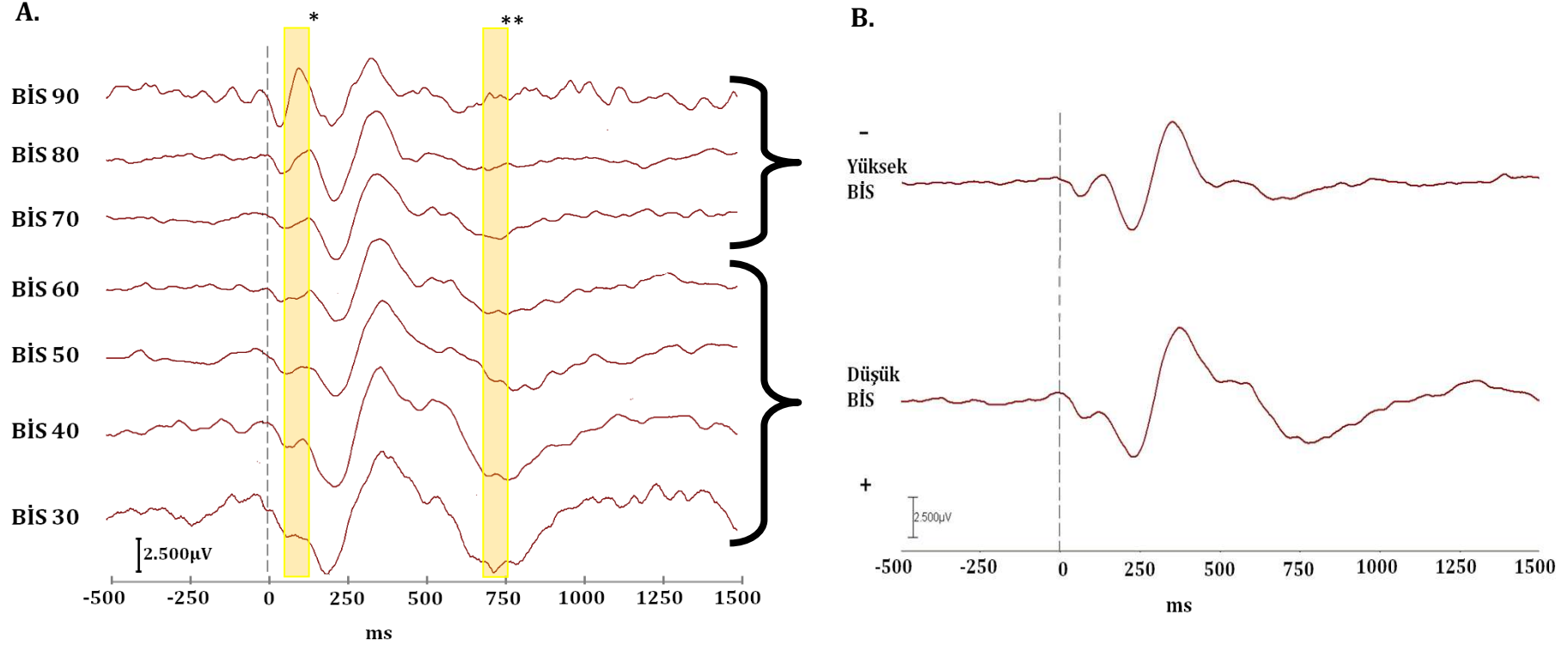
- N100 bileşeninin genliğinde anlamlı küçülme ($p<0.001$) bulunmuştur. Yüksek BİS döneminde $-2.00\pm0.42 \mu V$ olan genliği düşük BİS döneminde $-0.40\pm0.34 \mu V$ 'a küçülmüştür.
- N300 bileşen latansında anlamlı bir uzama ($p<0.05$) olduğu bulunmuştur. Yüksek BİS döneminde 359.72 ± 6.20 ms olan latansın, düşük BİS döneminde 383.61 ± 9.72 ms'ye uzadığı bulunmuştur.
- P450 ($p<0.005$) genliğinde küçülme olduğu görülmüştür. P450 bileşeninin yüksek BİS döneminde genliği $0.88\pm0.38 \mu V$ iken düşük BİS döneminde $-0.37\pm0.40 \mu V$ 'dur.

- N550 genliğinde ($p<0.05$) küçülme olduğu görülmüştür. N550 bileşen genliği yüksek BİS döneminde -0.69 ± 0.19 μV iken düşük BİS döneminde -1.44 ± 0.31 μV bulunmuştur.
- P900 bileşen genliğinde büyüme ($p<0.005$) ve latansında ($p<0.05$) uzama bulunmuştur. Yüksek BİS döneminde; genliği 1.87 ± 0.32 μV ve latansı 738.00 ± 23.30 ms iken düşük BİS döneminde; genliği 790.17 ± 22.00 μV 'a yükselmiş ve latansı 3.92 ± 0.51 ms'ye uzamıştır.

Klasik uyku evrelerinde ve BİS dönemlerinde elde edilen istatistik sonuçlar oldukça yakın olmakla beraber, BİS dönemlerinde İUP genlik ve latans değerlerindeki değişimler daha fazla basamakta bilgi sunabilmektedir (Şekil 14A).

Tablo 4. Yüksek ve Düşük BİS dönemlerinde İUP genlik ve latans değerleri.

	Yüksek BİS	Düşük BİS	P*
N100			
latans (ms)	135.83 ± 6.78	141.94 ± 8.50	0.107
genlik (μV)	-2.00 ± 0.42	-0.40 ± 0.34	0.000
P200			
latans (ms)	220.56 ± 5.54	223.00 ± 7.11	0.513
genlik (μV)	2.84 ± 0.50	2.73 ± 0.50	0.823
N300			
latans (ms)	359.72 ± 6.20	383.61 ± 9.72	0.031
genlik (μV)	-3.60 ± 0.61	-4.53 ± 0.55	0.253
P450			
latans (ms)	481.83 ± 11.27	506.28 ± 12.86	0.163
genlik (μV)	0.88 ± 0.38	-0.37 ± 0.40	0.002
N550			
latans (ms)	571.22 ± 15.41	578.82 ± 9.74	0.758
genlik (μV)	-0.69 ± 0.19	-1.44 ± 0.31	0.020
P900			
latans (ms)	738.00 ± 23.30	790.17 ± 22.00	0.038
genlik (μV)	1.87 ± 0.32	3.92 ± 0.51	0.001

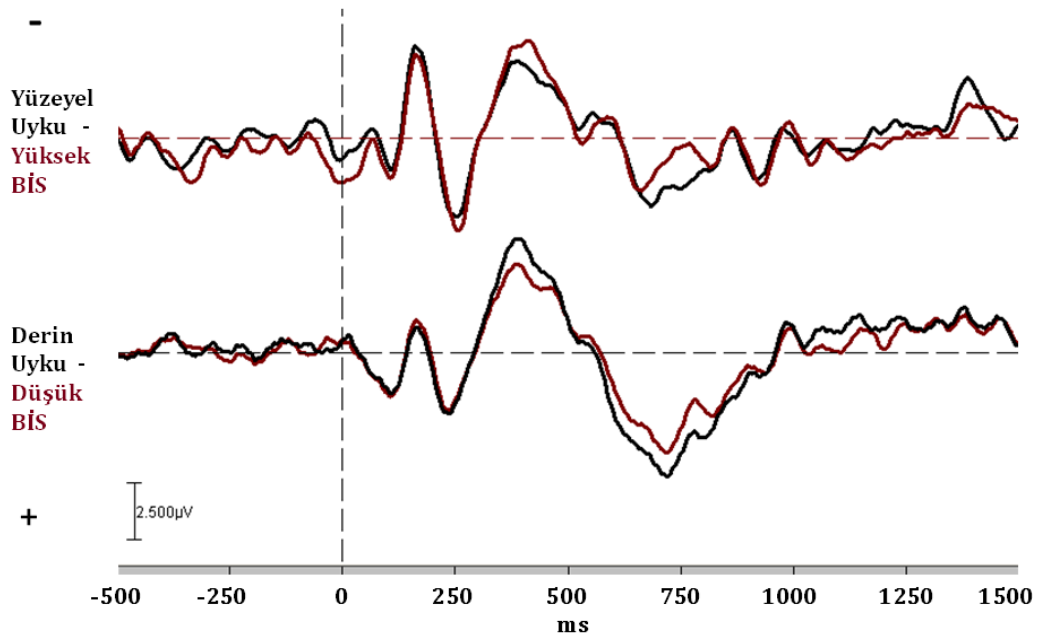


Şekil 14. BIS dönemlerinde İUP (N=18). Uyarıcı anı "0" noktasındaki kesikli çizgi ile gösterilmektedir. Yatay eksen uyarıcı öncesi 500 ms, uyarıcı sonrası 1500 ms olmak üzere zaman eksenidir. Üst taraf negatif genlik, alt taraf pozitif genlik polaritesini göstermektedir. Cz elektroduna ilişkin potansiyeller sunulmuştur. **A.** Yukarıdan aşağıya doğru azalan BIS dönemlerinde İUP gösterilmiştir. BIS dönemlerindeki yanıt bileşenlerinin değişimi için iki örnek; *: N100 ve **: P900 olmak üzere sunulmuştur. **B.** Yukarıda yüksek BIS (yüzeyel uyku) döneminde İUP gösterilmiştir ve A'daki BIS 90, 80 ve 70 dönemlerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur. Altta düşük BIS (derin uyku) döneminde İUP gösterilmiştir ve A'daki BIS 60, 50, 40 ve 30 dönemlerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur.

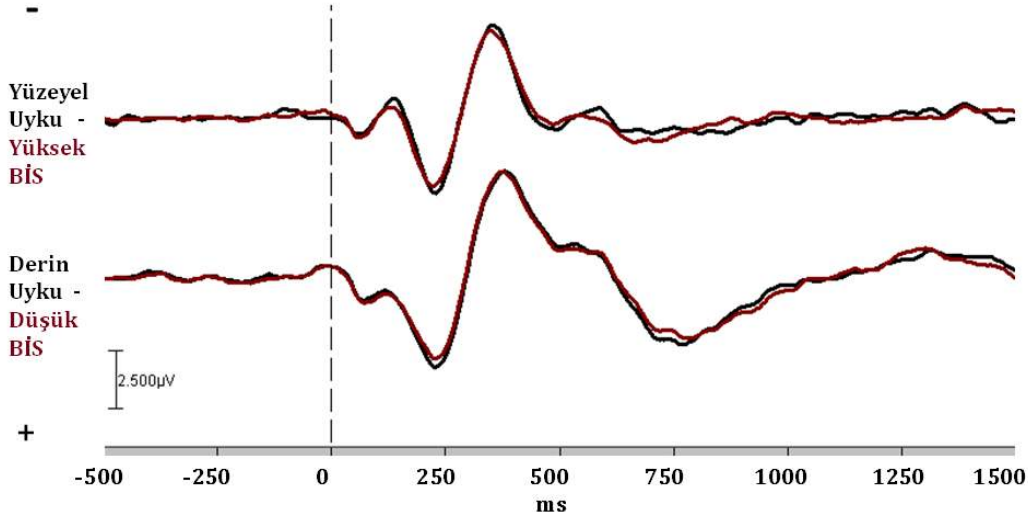
4.4. Klasik Uyku Evreleri ve BİS Dönemleri Uyarılma Potansiyellerinin Karşılaştırılması

Klasik uyku evrelerinden “yüzeyel uyku” ve “derin uyku” ile BİS indekslerine göre oluşturulmuş “yüksek BİS” ve “düşük BİS” dönemlerinde ortaya çıkan İUP karşılaştırılmıştır. Sadece bir katılımcının İUP yanıtları incelendiğinde, BİS dönemleri ve klasik uyku evrelerindeki yanıtların uyumlu olduğu görülmüştür (Şekil 15). Şekil 15’de üst-üste yerleştirilmiş İUP yanıtları görülmektedir. Üstte yüzeyel uyku ve yüksek BİS İUP, altta derin uyku ve düşük BİS İUP sunulmuştur. Klasik uyku evrelerine ait yanıtlar siyah renkle, BİS dönemlerinde ortaya çıkan yanıtlar kırmızı renkle gösterilmiştir. İki farklı sisteme göre gruplandırılmış uyku İUP potansiyellerinin birbirleri ile uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmaya katılan toplam 18 bireyin grup ortalaması İUP yanıtları incelendiğinde, yine klasik uyku evreleri ve BİS dönemlerindeki yanıtların uyumlu olduğu görülmüştür (Şekil 16). Şekil 16’de, şekil 13B ve şekil 14B’de sunulan İUP üst üste oturtulmuş şekliyle sunulmuştur.

Klasik uyku evreleri ve BİS dönemleri içinde elde edilen İUP arasındaki bağıntıyı incelemek için Pearson korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Bunun için, uyarandan önce 500 ms ve uyarandan sonra 1500 ms olmak üzere toplam 2000 ms’lik zaman aralığındaki 2000 genlik değerleri (μV) kullanılmıştır. Yani, yüzeyel uyku İUP eğrisinin her bir noktasının (2000) genlik değeri ile yüksek BİS İUP eğrisinin her bir noktasının (2000) genlik değeri arasındaki bağıntı incelenmiştir. Şekil 15’de sunulan katılımcıya ait yüzeyel uyku İUP ile yüksek BİS dönemleri İUP arasında $r=0.90$ ve derin uyku ile düşük BİS dönemleri arasında $r=0.98$ olmak üzere yüksek korelasyon elde edilmiştir. Aynı hesaplama, grup ortalaması İUP için de yapılmıştır (Şekil 16). Yüzeyel uyku ile yüksek BİS dönemleri arasında $r=0.96$ ve derin uyku ile düşük BİS dönemleri arasında $r=0.99$ olmak üzere, iki sistem arasında yüksek korelasyon elde edilmiştir.



Şekil 15. Bir katılımcıya ait NREM uyku evreleri ve BIS dönemlerinde İUP karşılaştırması (No=1). Üstte yüzeyel uyku ve yüksek BIS dönemlerinde İUP, altta derin uyku ve düşük BIS dönemlerinde İUP yanıtları sunulmuştur. Yüzeyel ve derin uyku İUP siyah renkle, yüksek ve düşük BIS İUP kırmızı ile gösterilmiştir. Uyarın anı “0” noktasındaki kesikli çizgi ile gösterilmektedir. Yatay eksen uyarın öncesi 500 ms, uyarın sonrası 1500 ms olmak üzere zaman eksenidir. Üst taraf negatif genlik, alt taraf pozitif genlik polaritesini göstermektedir. Cz elektroduna ilişkin potansiyeller sunulmuştur.

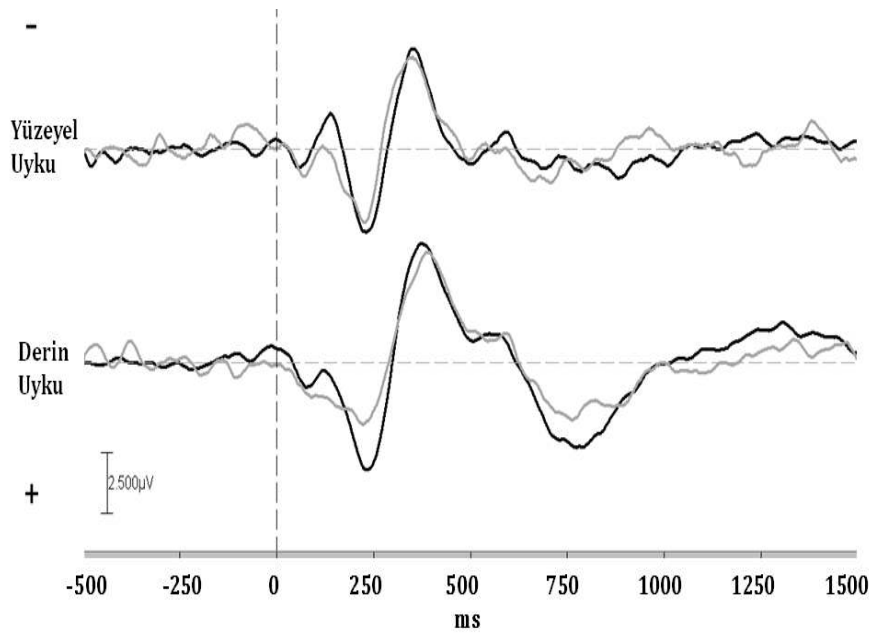


Şekil 16. Uyku NREM evreleri ve BIS dönemlerinde İUP karşılaştırması (N=18). Üstte yüzeyel uyku ve yüksek BIS dönemlerinde İUP, altta derin uyku ve düşük BIS dönemlerinde İUP yanıtları sunulmuştur. Yüzeyel ve derin uyku İUP siyah renkle, yüksek ve düşük BIS İUP kırmızı ile gösterilmiştir. Uyarın anı “0” noktasındaki kesikli çizgi ile gösterilmektedir. Yatay eksen uyarın öncesi 500 ms, uyarın sonrası 1500 ms olmak üzere zaman eksenidir. Üst taraf negatif genlik, alt taraf pozitif genlik polaritesini göstermektedir. Cz elektroduna ilişkin potansiyeller sunulmuştur.

4.5. Uykunun İlk ve İkinci Yarısında İUP

Uykunun farklı zamanlarında ortaya çıkan İUP arasında farklılaşma olup olmadığını araştırmak için uyku ilk yarı ve ikinci yarı olmak üzere iki eşit parçaya ayrılmıştır. Bu ayrım, her bireyin toplam uyku süresi tam orta noktadan bölünerek oluşturulmuştur. Böylece, uykunun ilk ve ikinci yarısı için yüzeysel, derin İUP ve BİS indekslerine göre yüksek ve düşük BİS dönem İUP elde edilmiştir. Her iki sistem (klasik uyku evreleri ve BİS dönemleri) kendi içinde ilk ve ikinci yarı İUP yanıtları bakımından değerlendirilmiştir.

Şekil 17’de ilk ve ikinci yarı uykunun, klasik uyku evrelerinde İUP yanıtları sunulmuştur. Yukarıdan aşağıya doğru yüzeysel, derin ve REM uyku’da İUP yanıtları görülmektedir. Uykunun ilk yarısına ait İUP siyah renkle, ikinci uyku yarısında İUP gri renkle sunulmuştur.



Şekil 17. Üstte yüzeysel ve altta derin uyku evresinde ilk ve ikinci uyku yarısına ait İUP yanıtları sunulmaktadır. Siyah renkle ilk yarıya ait İUP, gri renkle ise ikinci yarıya ait İUP gösterilmektedir. Uyaran anı “0” noktasındaki kesikli çizgi ile gösterilmektedir. Yatay eksen uyaran öncesi 500 ms, uyaran sonrası 1500 ms olmak üzere zaman eksenidir. Üst taraf negatif genlik, alt taraf pozitif genlik polaritesini göstermektedir. Cz elektroduna ilişkin potansiyeller sunulmuştur.

İlk ve ikinci uyku yarısında, NREM yüzeysel ve derin uyku evrelerinde ortaya çıkan İUP genlik ve latansları normal dağılım (Shapiro-Wilk) göstermedikleri için Wilcoxon testi ile

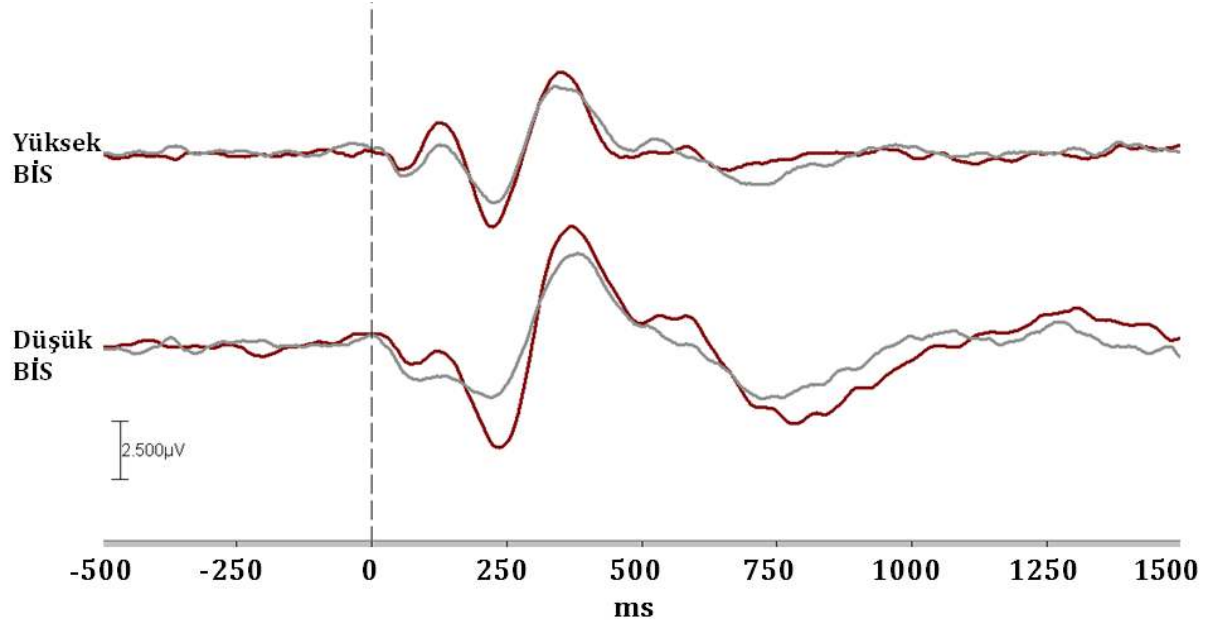
değerlendirilmiştir. Bu İUP bileşenlerine ait genlik ve latans bilgileri tablo 5’de verilmiştir. Wilcoxon ikili karşılaştırmalarında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- **Yüzeyel uyku evresinde;** İlk ve ikinci uyku yarılarında, İUP latansları açısından anlamlı bir farklılık bulunmazken, N100 bileşen genliğinin ikinci yarıda ($p<0.05$) anlamlı ölçüde küçüldüğü bulunmuştur. N100 bileşeninin ilk yarı yüzeyel uykuda -3.38 ± 0.53 μV olan genliği, ikinci yarı yüzeyel uykuda -1.27 ± 0.62 μV ’a küçüldüğü bulunmuştur.
- **Derin uyku evresinde;** İlk ve ikinci uyku yarılarında yine İUP latansları bakımından farklılık bulunmamakla beraber P200 ve P900 yanıt genliklerinde ikinci yarıda ($p<0.05$) küçülme olduğu görülmüştür. P200 yanıtının ilk yarı derin uykuda 4.96 ± 0.95 μV olan genliğinin ikinci yarı derin uykuda 3.13 ± 0.82 μV ’a düştüğü bulunmuştur. P900 yanıtının ilk yarı derin uykuda 4.80 ± 0.89 μV olan genliğinin ikinci yarı derin uykuda 3.33 ± 0.72 μV ’a düştüğü bulunmuştur.

Tablo 5. İlk ve ikinci uyku yarısında yüzeyel ve derin uyku evrelerinde İUP genlik ve latans değerleri (ortalama±std. hata).

İLK YARI UYKU			İKİNCİ YARI UYKU	
	Yüzeyel Uyku	Derin Uyku	Yüzeyel Uyku	Derin Uyku
N100				
latans (ms)	133.11±8.35	134.44±8.08	134.67±11.80	129.67±11.53
genlik (µV)	-3.38±0.53	-0.89±0.51	-1.27±0.62	-0.60±0.70
P200				
latans (ms)	228.11±7.67	227.44±6.23	229.33±8.38	215.11±17.63
genlik (µV)	5.40±0.99	4.96±0.95	3.84±1.07	3.13±0.82
N300				
latans (ms)	364.44±11.54	363.78±8.21	355.11±13.50	361.00±9.65
genlik (µV)	-7.10±1.72	-5.52±0.65	-5.44±1.37	-4.59±0.83
P450				
latans (ms)	486.00±14.20	488.33±10.29	492.22±18.87	482.00±14.15
genlik (µV)	2.23±1.02	0.17±0.66	1.45±0.74	0.68±0.52
N550				
latans (ms)	581.33±11.38	583.44±9.07	554.44±18.26	567.00±13.31
genlik (µV)	-2.47±0.59	-2.86±0.58	-1.39±0.29	-1.47±0.85
P900				
latans (ms)	777.56±39.87	776.89±26.36	693.89±22.14	755.00±23.79
genlik (µV)	3.46±1.03	4.80±0.89	3.29±0.48	3.33±0.72

Şekil 18’da ilk ve ikinci yarı uykunun, BİS dönemlerinde İUP yanıtları sunulmuştur. Yukarıda yüksek BİS dönemi ve altta düşük BİS dönemi İUP yanıtları görülmektedir. Uykunun ilk yarısına ait İUP kırmızı renkle, ikinci uyku yarısında İUP gri renkle sunulmuştur.



Şekil 18. Üstte yüksek ve altta düşük BIS dönemlerinde ilk ve ikinci uyku yarısına ait İUP yanıtları sunulmaktadır. Siyah renkle ilk yarıya ait İUP, gri renkle ise ikinci yarıya ait İUP gösterilmektedir. Uyaran anı “0” noktasındaki kesikli çizgi ile gösterilmektedir. Yatay eksen uyaran öncesi 500 ms, uyaran sonrası 1500 ms olmak üzere zaman eksenidir. Üst taraf negatif genlik, alt taraf pozitif genlik polaritesini göstermektedir. Cz elektroduna ilişkin potansiyeller sunulmuştur.

Uygunun ilk ve ikinci yarısında, yüksek ve düşük BIS dönemlerinde ortaya çıkan İUP yanıtları incelendiğinde, NREM uyku evrelerindeki benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu BIS dönemlerinde ortaya çıkan İUP bileşenlerine ait genlik ve latans bilgileri tablo 6’da verilmiştir. Wilcoxon ikili karşılaştırmalarında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

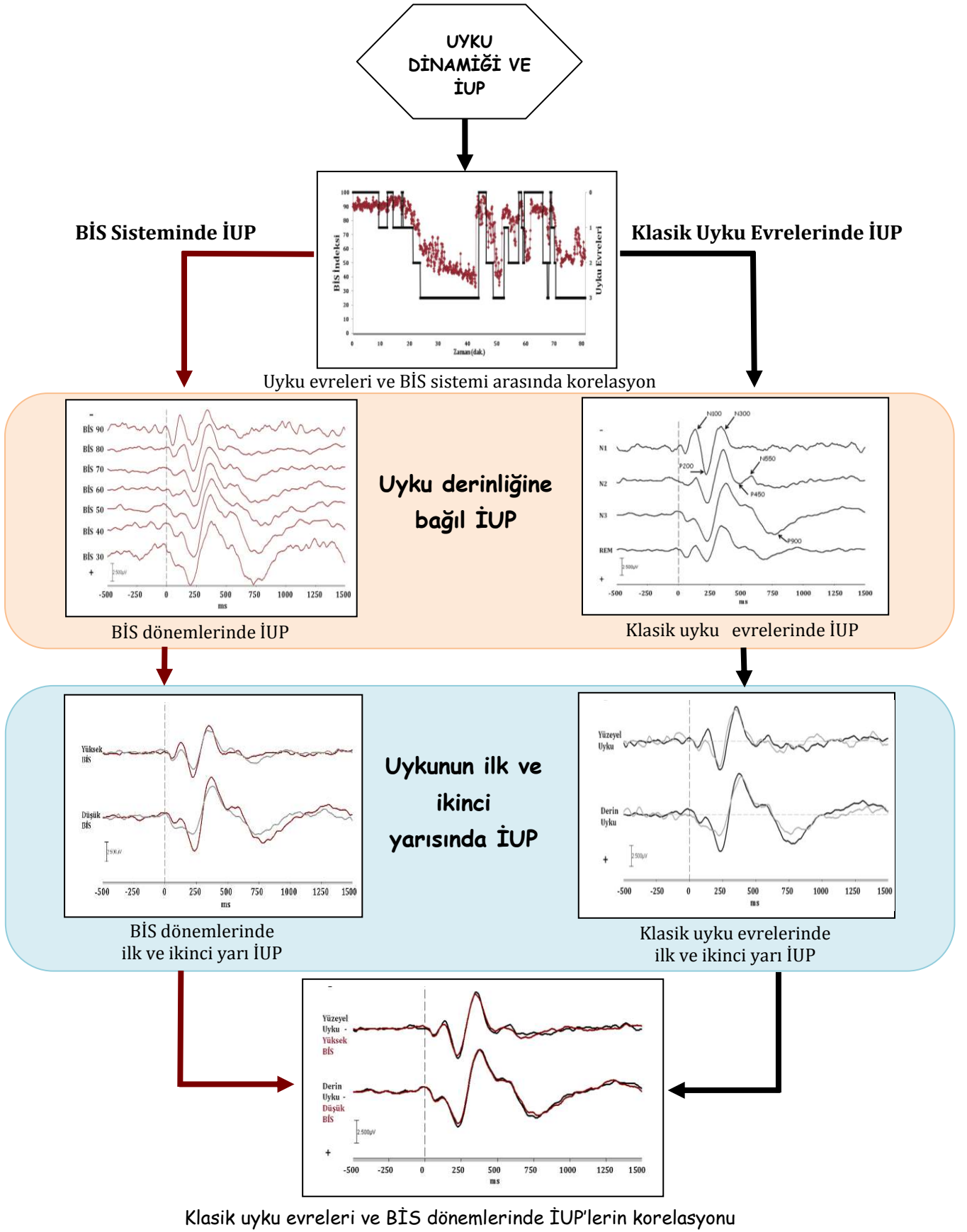
- **Yüksek BIS döneminde;** İlk ve ikinci uyku yarılarında, İUP latansları açısından anlamlı bir farklılık bulunmazken, N100, P200 bileşen genliklerinin ikinci yarıda ($p < 0.05$) anlamlı ölçüde küçüldüğü bulunmuştur. N100 bileşeninin ilk yarı uyku yüksek BIS döneminde $-2.30 \pm 0.46 \mu V$ olan genliği, ikinci yarı uyku yüksek BIS döneminde $-1.64 \pm 0.43 \mu V$ ’a düştüğü görülmüştür. P200 bileşeninin ilk yarı uyku yüksek BIS döneminde $3.20 \pm 0.48 \mu V$ olan genliği, ikinci yarı uyku yüksek BIS döneminde $1.53 \pm 0.41 \mu V$ ’a düştüğü görülmüştür.
- **Düşük BIS döneminde;** İlk ve ikinci uyku yarılarında yine İUP latansları bakımından farklılık bulunmamakla beraber P200, N300 ve P900 yanıt genliklerinde ikinci yarıda ($p < 0.05$) küçülme olduğu görülmüştür. P200 bileşeninin ilk yarı uyku düşük BIS döneminde $3.38 \pm 0.58 \mu V$ olan genliği, ikinci yarı uyku düşük BIS döneminde $2.28 \pm 0.61 \mu V$ ’a düştüğü görülmüştür. N300

bileşeninin ilk yarı uyku düşük BİS döneminde $-5.42 \pm 0.80 \mu V$ olan genliği, ikinci yarı uyku düşük BİS döneminde $-3.65 \pm 0.57 \mu V$ 'a düştüğü bulunmuştur. P900 bileşeninin ilk yarı uyku düşük BİS döneminde $4.13 \pm 0.72 \mu V$ olan genliği, ikinci yarı uyku düşük BİS döneminde $3.51 \pm 0.47 \mu V$ 'a düştüğü bulunmuştur.

Tablo 6. İlk ve ikinci uyku yarısında yüksek ve düşük BİS dönemlerinde İUP genlik ve latans değerleri (ortalama $\pm$ std. hata).

	İLK YARI UYKU		İKİNCİ YARI UYKU	
	Yüksek BİS	Düşük BİS	Yüksek BİS	Düşük BİS
N100				
latans (ms)	142.00 $\pm$ 7.21	136.92 $\pm$ 7.15	139.17 $\pm$ 7.60	158.50 $\pm$ 9.97
genlik (μV)	-2.30 $\pm$ 0.46	-0.72 $\pm$ 0.40	-1.64 $\pm$ 0.43	-0.44 $\pm$ 0.33
P200				
latans (ms)	228.58 $\pm$ 6.06	234.50 $\pm$ 6.17	243.83 $\pm$ 10.10	226.50 $\pm$ 11.31
genlik (μV)	3.20 $\pm$ 0.48	3.38 $\pm$ 0.58	1.53 $\pm$ 0.41	2.28 $\pm$ 0.61
N300				
latans (ms)	357.25 $\pm$ 6.88	371.17 $\pm$ 6.61	349.67 $\pm$ 11.31	378.92 $\pm$ 12.29
genlik (μV)	-4.37 $\pm$ 0.67	-5.42 $\pm$ 0.80	-2.69 $\pm$ 0.40	-3.65 $\pm$ 0.57
P450				
latans (ms)	474.42 $\pm$ 13.00	503.58 $\pm$ 9.11	488.50 $\pm$ 8.17	517.83 $\pm$ 19.16
genlik (μV)	1.09 $\pm$ 0.48	0.08 $\pm$ 0.60	0.33 $\pm$ 0.24	0.07 $\pm$ 0.46
N550				
latans (ms)	581.58 $\pm$ 12.63	591.42 $\pm$ 7.58	543.50 $\pm$ 10.27	594.75 $\pm$ 17.56
genlik (μV)	-1.05 $\pm$ 0.47	-1.97 $\pm$ 0.54	-1.05 $\pm$ 0.39	-0.64 $\pm$ 0.37
P900				
latans (ms)	761.67 $\pm$ 29.25	777.42 $\pm$ 13.95	668.58 $\pm$ 15.70	771.58 $\pm$ 19.81
genlik (μV)	2.106 $\pm$ 0.38	4.13 $\pm$ 0.72	2.38 $\pm$ 0.28	3.51 $\pm$ 0.47

BULGULAR KAVRAM HARİTASI



Şekil 19. Tez çalışmasında sunulan bulguların özetlendiği şema.

5. TARTIŞMA

Sunulan tez çalışmasında, uyku, klasik uyku skorlama ve BİS sistemine göre dönemlere ayrılmış ve İUP yanıtlarından N100, P200, N300, P450, N550, P900 bileşenleri bu uyku dönemleri içinde incelenmiştir. Elde edilen bulguların tartışması, bölüm 1’de (Giriş ve Amaç) verilen hipotezlerle aynı sıralamada olmak üzere aşağıda sunulmuştur.

5.1. Uyku Dönemlerinin Belirlenmesinde Klasik Uyku Skorlama Sistemleri ve BİS

H1. Klasik uyku skorlama sistemleri ile BİS arasında, uyku evrelemesi bakımından korelasyon vardır.

Klasik Skorlama Sisteminin Sınırlılıkları

Uyku laboratuvarları arasında ortak kurallar oluşturmak üzere 1968 yılında R&K skorlama sistemi kurulmuştur. Uyku evrelerinin analizi için altın standart haline gelen bu sistem yakın zamanda AASM (14) tarafından güncellenmiştir. Ancak bu sistemlerin bazı teknik sınırlılıkları nedeniyle, günümüz kayıt sistemleri için yetersiz kaldığı düşünülmektedir (16, 21). Bu sınırlılıkları şöyle özetleyebiliriz:

- Evrelerin skorlaması için 30 ya da 20 saniyelik zaman pencereleri kullanılmaktadır. Epoklar, en büyük zaman aralığında gözlenen evre ile etiketlenmektedir. Bu durum da kısa evre geçişlerinin dikkate alınmamasına ve uykunun mikro süreçlerinin, dinamik yapısının ihmal edilmesine sebep olmaktadır. Bilişsel süreçlerin milisaniyeler düzeyinde çalışıldığı düşünülürse bu oldukça düşük bir zaman çözünürlüğüdür.
- Ayrıca skorlama sonuçlarında, kişisel yorum farklılıkları ortaya çıkabilmektedir.

Bu nedenle, uyku araştırmalarında, skorlama için yeni sistem, algoritma ve yapay sinir ağı modelleri önerilmiştir (19, 20). Bu tez çalışmasında, son yıllarda uyku araştırmaları için önerilen ve objektif bir yöntem olan BİS sistemi, polisomnografik kayıtlarla birlikte kullanılmıştır. Özellikle NREM evreleri ile BİS arasında Spearman korelasyon katsayısının oldukça yüksek bulunduğu bu çalışma, literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları ile uyumlu görünmektedir. Tablo 7’de literatürdeki benzer çalışmalarda elde edilmiş uyku evrelerinin BİS

ortalama değerleri verilmiştir. Tablonun en sağ sştununda ise bu tez çalışmasında elde edilen BİS verisi sunulmuştur. Bu tabloda sunulan bştşn çalışmalarda, beklendiği şzere uykunun derinleşmesi ile BİS değerlerinin dřřtřęř gşrşlmekte fakat çalışmalar arasında evrelere karşılık gelen BİS değerleri açısından farklılıklar olduğu gşrşlmektedir.

Tablo 7. Literatşrde gşrşlen uyku evrelerinin ortalama BİS değerleri (ort. $\pm$ std. sapma).

Uyku Evreleri	BİS Değerleri				
	Nieuwenhuijs ve ark.	Sleigh ve ark.	Tung ve ark.	Benini ve ark.	Bu tez alışması
Uyanıklık	97 $\pm$ 12	92 $\pm$ 3	96.4 $\pm$ 2.1	94.12 $\pm$ 4.23	94.02 $\pm$ 4.34
Yşzeyel Uyku	50 $\pm$ 17	81 $\pm$ 9	86.5 $\pm$ 0.8	<u>(N1)</u> 88.93 $\pm$ 6.41 <u>(N2)</u> 63.16 $\pm$ 18.77	<u>(N1)</u> 88.44 $\pm$ 7.00 <u>(N2)</u> 74.94 $\pm$ 10.28
Derin Uyku	<u>(N3+N4: R&K)</u> 42 $\pm$ 11	<u>(N3+N4: R&K)</u> 59 $\pm$ 10		<u>(N3:R&K)</u> 33.19 $\pm$ 13.36 <u>(N4:R&K)</u> 16.07 $\pm$ 5.30	<u>(N3: AASM)</u> 51.70 $\pm$ 12.06
REM	48 $\pm$ 7	83 $\pm$ 6			76.94 $\pm$ 9.98

Nieuwenhuijs ve ark. (58) hafif uyku apnesi olan 10 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada, derin uyku evrelerinde daha dşşşk BİS değerleri bulmuş olmalarına rağmen, BİS verisinin geniş dağılımını ve farklı evrelere ait verinin keşişmesini gşvenilir bulmadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada bulunan yşksek standart sapmalar hafif uyku apnesi olan bu bireylerin uyku evrelerinin daha az stabil ve evreler arasındaki geçişlerin daha sık olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Sleigh ve ark. (59) beş gşnşllş sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmayı uykunun sadece ilk NREM ve REM dşenemini içeren periyodunda gerçekleştirmişlerdir. Uyku evreleri derinleştikçe BİS değerlerinin dřřtřęřnř gşsterdikleri çalışmaları sonucunda BİS sisteminin, uyku evrelerinin belirlenmesinde yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. Ancak, REM evre ile yşzeyel uyku BİS değerlerinin yakın olması nedeniyle daha detaylı inceleme gerektiğini bildirmişlerdir.

Tung ve ark. (60) ise, 17 birey ile sadece uyku başlangıç (sleep onset) dşenemine odaklanmış ve derin uyku evrelerini incelemeye almamışlardır. Tung'un çalışmasında, kayıtlar sırasında, katılımcıların uyudukları odaya ses uyaranları verilmiş ve uykuya geçinceye dek ellerinde bulunan butona basmaları istenmiştir. Butona basılma anına denk gelen BİS değerleri, 82 ile 100 arasında değişmekte iken BİS 80 değeri altında uyanık birey kalmadığını

bildirmişlerdir. BİS sisteminin, uyku başlangıcının belirlenmesinde ve uykuya dalma sorunu yaşayan bireylerde kullanılabilecek yararlı bir sistem olduğunu belirtmişlerdir.

Benini ve ark. (17) 15 çocuk (ort. yaş 8.2) ile yaptıkları çalışmada, yine BİS indekslerinin uyku evrelerinin belirlenmesinde başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Uyku yapısının yaşla birlikte önemli ölçüde değiştiği dikkate alınır, Benini Grubu'nun çalışmasının diğer çalışmalarla kıyaslanmasının sağlıklı olmayacağı söylenebilir. Ancak çalışma kendi içinde değerlendirildiğinde; uyku evreleri ile BİS arasında $r=-0.713$ olan anlamlı bir korelasyon katsayısı elde edilmiştir.

Bu tez çalışmasında, farklı uyku evreleri için bulunan BİS ortalama değerleri, Sleight grubunun (59) sonuçlarına daha yakın görünmekle birlikte, Sleight'ın çalışması ve diğer çalışmalardan farklı olarak, daha fazla sayıda sağlıklı erişkin bireyin ($N=18$), tüm gece uykusunun ve tüm uyku evrelerinin değerlendirilmiş olmasıdır. Ayrıca, NREM yüzeyel uyku evreleri N1 ve N2 ayrı ayrı incelenmiştir. BİS değerleri ile NREM uyku evreleri arasında yüksek korelasyon olduğu bulunmuştur. Büyük standart sapmalar olmasına rağmen, BİS değerlerinin farklı uyku evreleri için farklı gruplarda toplandığı görülmektedir (Şekil 12). Bununla beraber, REM evre BİS değerlerinin, N2 evrenin değerlerine çok yakın olduğu bulunmuştur. Nieuwenhuijs (58) ve Sleight (59) grupları da yüzeyel uyku ve REM evre BİS değerlerinin örtüştüğünü göstermişlerdir. NREM ve REM uyku mekanizmaları arasında farklılıklar olduğu bilinmektedir. Ayrıca, sadece alın bölgesinden dört elektrot ile ölçüm yapan BİS sisteminin sinyal kalitesi, göz hareketleri (REM evrede belirgin olan) ve artefaktlardan etkilenmektedir. Bütün bu etkiler göz önüne alınarak, REM evrenin daha farklı sinyal işleme yöntemleri ile irdelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

BİS sisteminin uyku çalışmalarında rutin olarak kullanılan bir yöntem olabilmesi için daha fazla çalışmalar yapılmalıdır. Fakat, eldeki bulgular ışığında BİS sisteminin, klasik skorlama sistemine yardımcı bir sistem olarak kullanılabileceği söylenebilir.

5.2. Uykunun Farklı Dönemlerinde Elektrofizyolojik Yanıtlar

H2. Farklı uyku dönemlerinde, uyarılma potansiyellerinin latans ve genlikleri değişir.

Bu çalışmada, klasik uyku evrelerinde ve BİS dönemlerinde, elektrofizyolojik yanıtlar incelenmiştir. Elektrofizyolojik olarak N100, P200, N300, P450, N550 ve P900 dalga formları kaydedilmiştir. Bu dalga bileşenlerinin uykunun farklı dönemlerinde, latans ve genlik açısından değişiklikler gösterdiği görülmüştür.

Literatürde, uyku uyarılma potansiyellerinin altında yatan süreçleri inceleyen çalışmalar mevcuttur. Uyanıklık durumunda, seyrek uyarı¹ paradigmasının kullanıldığı çalışmalarda ortaya çıkan P300 yanıtının, uykunun başlamasıyla birlikte yerini, bir seri uykuya özgü yanıtlara bıraktığı bilinmektedir. Bu uykuya özgü dalga formlarının, hedef uyarana karşı daha büyük olduğu bildirilmiştir. Bu dalga bileşenlerinin sadece duysal uyarana verilen basit bir tepki olmadığı, en azından primitif bir ayırt etme sürecini yansıttıkları belirtilmiştir (61).

Literatürde karşılaştığımız uyku İUP araştırmaları, uykunun bazı evrelerine ve sınırlı sayıda dalga formlarına odaklanmışlardır. Sunulan çalışmada ise tüm NREM evreler ve karşılık gelen BİS dönemlerinde N100, P200, N300, P450, N550 ve P900 dalga formlarının tamamı incelenmiştir (Tablo 8) ve literatürde sunulan bilgilerle birlikte değerlendirilmiştir.

Tablo 8. Uykuda işitsel uyarılma potansiyel bileşenlerinin yayınlarda yer almasına göre incelenmesi. Yayınlarda yer almasına göre N1, P2, N300, P450, N550 ve P900 olup olmadığı - ve ✓ işaretleri ile gösterilmektedir (TY2).

Araştırma	Yıl	Tanımlanan Uyarılma Potansiyel Bileşenleri					
		N100	P200	N300	P450	N550	P900
Colrain, IM. ve ark., <i>Can J Exp Psychol</i>	2000	✓	✓	✓	✓	✓	-
Yang CM. ve Wu CS., <i>Int J Psychophysiol</i>	2007	-	✓	✓	-	-	✓
Karakaş, S. ve ark., <i>Sleep Biol Rhythm</i>	2007	✓	✓	✓	✓	✓	-
Bu çalışma		✓	✓	✓	✓	✓	✓

¹ **Seyrek uyarı paradigması:** Aynı modalitede ancak farklı özellikte iki uyarıdan oluşur. Bu uyarılardan seyrek olarak verilen uyarılar (hedef, target), standart uyarılar (hedef-olmayan, non-target) arasına seçkisiz (randomize) yerleştirilmiştir. Bireylerden bu seyrek uyarıları saymaları istenir.

N100 dalga bileşeni

N100 yanıtı, işitsel uyarandan sonra 75-150 ms zaman aralığında ortaya çıkan negatif bir uyarılma potansiyel bileşeni olarak tanımlanmaktadır (62). Mevcut çalışmada, N100 yanıtları 70-160 ms aralığında kaydedilmiş olup, literatürdeki tanımı ile uyumludur. Hem klasik uyku evrelerinde hem de BİS dönemlerinde, uyku İUP incelendiğinde, ilk geç latanslı dalga bileşeni olan N100'ün uyku derinliğinden etkilendiği bulunmuştur. Uykunun derin dönemlerinde, bu bileşenin genliğinde küçülme ve latansında uzama olduğu görülmüştür (Şekil 13). REM uykuda ise genliğinin tekrar yükseldiği gözlenmiştir. Bu bulgudan yola çıkarak, uykunun derinleşmesi ile uyarana ait kortikal girdilerin azalması nedeniyle bu yanıt bileşeninin zayıfladığı söylenebilir.

Literatürde, N100 bileşeninin bilinç durumuna (brain-state) bağlı olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (47, 48, 63). Bu çalışmalarda uyanıklıktan yavaş dalga uykusuna doğru N100 genliğinin dereceli olarak azaldığı ve REM evrede hafifçe yükseldiği gösterilmiştir. Elton ve ark., (64) uyku içciklerinin bulunduğu ikinci evre uykuda N100 genliğinin küçüldüğünü belirtmiştir. Uyku içciklerinin uyku sırasında dış ortamdan gelen bilgiyi (external information) işleme süreçlerinin baskılanması ile ilişkili olduğu bilinmektedir (9).

N100 genliğinin, NREM döneminde uykunun derinleşmesi ile zayıflaması ve REM döneminde tekrar yükselmesinin nedeni olarak, NREM-REM uykusu arasında talamo-kortikal nöron gruplarının aktivitesindeki 'adrenerjik ve kolinerjik etkiye bağlı' değişiklikler olabileceği öne sürülmüştür (9). Talamik hücrelerden, kortikal nöronlara ulaşan bilginin NREM evreleri içinde ve REM evrede farklılıklar göstermesinin, N100 bileşeninin genliğinde görülen değişimin sebebi olduğu belirtilmiştir (9).

P200 dalga bileşeni

Çalışmalarda P210 ya da P220 olarak da isimlendirilen P200 yanıtının, yavaş dalga uykusu sırasında diğer evrelere göre daha büyük olduğu gösterilmiş ve altında yatan mekanizmanın uykunun derinleşmesi ile arttığı yorumu yapılmıştır (42, 63). Bu tez araştırmasında P200 yanıtı, klasik uyku evreleri ve BİS dönemleri içinde, anlamlı bir değişim göstermemiştir. Literatürde, bu yanıtın standart olarak uygulanan işitsel uyarana karşı daha zayıf olarak ortaya çıktığı, standart uyarandan farklı (hedef olmayan) ve daha seyrek olarak uygulanan (hedef) uyaranlara karşı ise daha büyük genlikli elde edildiği bildirilmiştir. Standart uyarana karşı daha zayıf P200 elde edilmesinin sebebi olarak, aynı uyaranın kısa aralıklarla ve sıkça tekrarlanması olabileceği bildirilmiştir (65). Bu mekanizma, bu tez çalışmasında uygulanan

İUP paradigması içindeki tek tip ses uyararı ile kaydedilen P200 yanıtının, farklı uyku evrelerinde değişmemesini açıklayabilir. Ancak, Beyin Biyofiziği Bataryası içinde, farklı işitsel paradigmaları rastgele sırayla ve aralıklarla uyguladığımız için çalışmamızda habituasyon beklenmemektedir.

N300 ve N550 dalga bileşenleri

N300 ve N550 yanıtları, N1 ve N2 evrelerinde gözlenen iki negatif uyarılmış potansiyel bileşenidir (9). N300 yanıtının uyarının anlamsal içeriği ile ilişkili olabileceği, N550 yanıtının ise uyarının fiziksel özelliklerinden etkilendiği öne sürülmüştür (47). Bu bileşenlerin genliklerinde görülen artışın uyanma (arousal) süreçleri ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (9, 47). Peszka ve Harsh ise bu fikre karşı çıkmışlardır (66). Uyku yoksunluğu sonrasında N300, N550 bileşen genliklerinin arttığını göstermişlerdir. Uyku yoksunluğu ile uyanma eşiğinin de yükseldiği gösterilmiştir. Bu nedenle bu dalga formlarındaki genlik artışının, uyanma süreçlerini değil, baskılayıcı süreçleri yansıtır olabileceği yorumu yapılmıştır (66). Başka bir çalışmada ise delta uykusu oranının, N300 genliğindeki artış ile orantılı biçimde yükseldiği ve bu nedenle de N300 bileşeninin yavaş dalga uyku basıncı (ihtiyacı) ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (42).

Mevcut çalışmada, N300 bileşeninin latans ve genliği, klasik uyku evrelerine ve BİS dönemlerine göre incelendiğinde (Tablo 3 ve Tablo 4) derin uyku dönemlerinde daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak, sadece latanslarda görülen büyüme istatistiksel olarak anlamlıdır. Karakaş ve ark., N300 latansının uyku sırasında uzamış olduğunu ve uyku evreleri arasında en belirgin latans uzamasının N2 evrede olduğunu göstermişlerdir (8). Bu sonuca benzer olarak, mevcut çalışmada N300 latans değerinin, BİS değeri düştükçe arttığı görülmektedir (Şekil 14, Tablo 4). Bu çalışmada, yüzeysel uyku evrelerinde ve yüksek BİS dönemlerinde, N300 yanıtının daha kısa sürede ortaya çıkması, bu bileşenin uyku başlangıcı ile ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir. N300'ün uykunun derinliğinden etkilenmediği söylenebilir.

N550 yanıtının, K-komplekslerinin negatif komponenti ile ilişkili olduğu ve K-komplekslerinin de özellikle yavaş dalga uykusu öncesinde sıklaştığı bildirilmiştir (67). K-kompleksi içeren süpürümlerin ortalamadan çıkarılması sonucu bu yanıtın ortaya çıkmadığı veya büyük ölçüde zayıflamış olduğu belirtilmiştir (68). Uyarılar arası süre kısa olduğunda K-komplekslerinin ortaya çıkmadığı belirtilmiştir (69). Uyarılar arası süre kısa olduğunda N550 genliğinin zayıfladığı ve 1.5 saniyelik ISI ile N550 yanıtının ortaya çıkmadığı belirtilmiştir (42).

Bu tez çalışmasında, N550 yanıtının ilk olarak N2'de ortaya çıktığı görülmektedir. BİS dönemlerine göre yapılan incelemede, düşük BİS dönemlerinde yani derin uyku evrelerinde

genliklerinin anlamlı ölçüde büyüdüğü bulunmuştur (Tablo 4). Bu nedenle, N550 yanıtının literatürde de (48) belirtildiği gibi delta dalgalarının öncüsü ve uykunun derinleşmesi ile ilişkili olduğu söylenebilir. K-komplekslerin, dışarıdan ya da beynin subkortikal alanlarında oluşan ve eşik değeri aşan uyaranlara karşı kortikal yanıt olarak ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (52). İki fazlı olan K-komplekslerinin pozitif olan ilk fazının kortikal nöronların eş zamanlı eksitasyonu ile ilişkili olduğu, negatif olan ikinci fazının ise nöronal hiperpolarizasyon sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir. K-kompleksinin negatif komponenti ile ilgili olduğu belirtilen N550 yanıtının bir hiperpolarizasyonu ve dolayısı ile uykunun derinleşmesi için gerekli olan baskılayıcı süreçleri yansıttığı söylenebilir.

N300 ve N550 yanıtlarının, verteks dalgaları ve K-kompleksleri bulunduğunda daha belirgin oldukları belirtilmiştir (70, 71). Bu nedenle, bu dalga formlarının K-komplekslerini içeren ve/veya dışlayan çalışma modelleri ile incelenmesi aydınlatıcı olabilir.

P450 bileşeni

Mevcut çalışmada, P450 bileşeninin uykunun derinleşmesi ile genlikçe büyüdüğü bulunmuştur. Bu bileşenin, N550 yanıtı varlığında görüldüğü bildirilmiştir [9]. Yang ve ark., [42] P450 yanıtının kararlı bir komponent olmadığını N350 ve N550 arasında basitçe bulunduğunu, N550 yanıtı net bir şekilde ortaya çıkmadığında P450 yanıtının da görülmeyişi belirttişlerdir. Bu tez çalışmasında da P450 yanıtında görülen değışiklikler, N550 yanıtındakilerle paralellik göstermektedir. Bu dalga formu sıklıkla N550 tarafından gölgelenmektedir. P450 bileşeni literatürde bağımsız çalışılmış bir dalga olarak karşımıza çıkmamaktadır.

P900 bileşeni

Literatürde, P750 olarak da isimlendirilen P900 yanıtının BİS değerinin düşmesi ve uykunun derinleşmesi ile ortaya çıktığı ve latansının kısalmaya başladığı görülmüştür. Latansdaki kısalma ve genlikteki artış, hem klasik uyku evrelerinde hem de BİS dönemlerinde yapılan istatistik incelemelerde anlamlı bulunmuştur. P900 yanıtının uyku derinliğinden oldukça etkilendiğini bildiren Yang ve Wu, bu tez çalışması ile benzer sonuçları olan çalışmalarında, P900 yanıtının uykunun sürdürülmesi ve derinleşmesi süreçleri ile ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir (42).

BİS Sisteminin Uyku Dinamiği Araştırmasına Katkısı

Çalışmada, İUP, uykunun klasik uyku evreleri yanında BİS sistemine göre ayrılmış uyku dönemlerinde de incelenmiştir. Bu dönemler içinde yanıt bileşenlerinde görülen farklılıklar yukarıda tartışılmıştır. Burada dikkat çekmek istenen bir başka bulgu ise; BİS sistemi ile uykunun geleneksel evreleme sistemlerinden daha fazla sayıda dönemlere ayrılabiliyor olmasıdır. Bu çalışmada, BİS grup ortalaması 90, 80, 70, 60, 50, 40 ve 30 olan 7 farklı dönem belirlenmiştir (Şekil 14A). Bu BİS dönemleri ile uyku İUP bileşenlerinde ortaya çıkan değişiklikler daha fazla kademede incelenebilmektedir. Yanıtların hangi BİS döneminde ilk olarak ortaya çıktığı, hangi dönemde zayıfladığı ya da yok olduğu daha detaylı olarak incelenebilmektedir. Örneğin; bu çalışmada ilk olarak BİS 70 döneminde ortaya çıkan P900 yanıtının, BİS 50 dönemine doğru genlikçe büyüdüğü ve latansının uzadığı görülmektedir. BİS 50 döneminden BİS 30 dönemine doğru ise genliğinin büyümeye devam ettiği fakat latansının kısalmaya başladığı görülmektedir. Bu değişimin ayrıntıları, klasik uyku evreleri ile yapılan incelemede fark edilememektedir (Şekil 14A).

Uykuyu anlayabilmek için onun kararsız, dinamik yapısı göz ardı edilmemelidir. Bu tez çalışmasında kullanılan BİS sistemi, bu dinamik yapıyı takip etmek konusunda bir çözüm önerisi olarak sunulmuştur. BİS dönemleri içerisinde uyku EEG'sine özgü bazı yapıların (K-kompleksleri, uyku içcikleri, keskin verteks dalgalar vb.) daha detaylı olarak incelenmesi, İUP bileşenleri altında yatan süreçleri aydınlatmak bakımından da yararlı olabilir.

5.3. Uyku Elektrofizyolojisinin, Klasik Uyku Evreleri ve BİS Dönemlerinde İncelenmesi

H3. Klasik uyku skorlama sistemleri ile BİS'e göre, benzer uyku dönemlerinde, benzer elektrofizyolojik yanıtlar elde edilir.

BİS indeks değerleri ile geleneksel uyku evreleri arasında bulunan yüksek korelasyondan yola çıkarak bu iki sistemle incelenen İUP yanıtları arasında da bir uyum olması beklenebilir. Bu hipotezi test etmek için iki sistem ile elde edilmiş İUP bileşenleri karşılaştırılmıştır. Bunun için; yüzeyel uyku ve derin uyku evreleri arasında sınır oluşturan BİS 60 değerinden yararlanılmıştır. Yani, BİS 60 döneminin üstünde kalan dönemler (BİS 70, 80 ve 90) birlikte "yüksek BİS" dönemi olarak isimlendirilmiş ve NREM "yüzeyel uyku" ile karşılaştırılmıştır (Şekil 16, üst taraf). BİS 60

ve altında kalan dönemler ise “düşük BİS” dönemi olarak isimlendirilmiş ve NREM “derin uyku” ile karşılaştırılmıştır (Şekil 16, alt taraf). Şekil 16’de de görüldüğü gibi bu iki sistemdeki İUP arasında çok iyi derecede bir uyum görülmektedir. Aynı karşılaştırmayı sadece bir tek katılımcıya ait yanıtlarda yaptığımızda yine benzer seviyede bir uyum saptanmıştır (Şekil 15). Bu bulgular, BİS sisteminin, İUP’nin çalışılmasında da yararlı bir yöntem olabileceğini göstermektedir.

5.4. Uykunun İlk ve İkinci Yarısında İUP

H4. Uykunun ilk ve ikinci yarısında İUP bileşenleri arasında farklılıklar vardır.

Uyku yapısının tüm gece boyunca değişiklikler gösterdiği, yetişkin bir birey uykusunun başlangıcında derin uykunun ve ikinci yarıda ise REM uykunun daha yoğun olduğu bilinmektedir. Bu dinamik yapının uyarılma potansiyelleri üzerine de etkisi olabileceği düşünülerek, İUP bu iki uyku yarısında incelenmiştir. Yine klasik uyku evrelerinde ve BİS dönemlerinde bu değişim incelenmiştir. Sırasıyla şekil 17 ve şekil 18’de bu İUP değişimleri sunulmuştur. Her iki şekilde de gri renkle ikinci uyku yarısına ait potansiyeller gösterilmiştir. Yüzeyel uykuda N100 genliğinin ikinci yarıda küçüldüğü, yüksek BİS döneminde ise N100 ve P200 genliklerinin küçüldüğü bulunmuştur. Uykunun ikinci yarısında da, derin uykuda P200, P900 genliklerinin, düşük BİS döneminde ise P200, N300 ve P900 genliklerinin küçüldüğü bulunmuştur.

N300 yanıtının uyku başlangıcında ve yüzeyel uykuda, derin uykuya nazaran daha büyük olduğu bildirilmiştir (48). Uyku yoksunluğu sonrasında N300 genliğini yüksek bulan bir çalışma, bu dalga bileşeninin derin uyku basıncını yansıttığını bildirmişlerdir (66). Yang ve ark., uykunun ilk yarısında N300 yanıtının, ikinci yarıya göre daha yüksek genlikli olduğunu göstermiş ve N300 yanıtının uykunun homeostatik süreçleri ile ilişkili olduğu öne sürmüşlerdir (42). Ayrıca, derin uykuda N300 yanıtının genlikçe büyümediğini ve yüzeyel uykuda, latansının daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Bu tez çalışması, Yang grubunun sonuçları ile uyumludur. N300’ün derin uyku ile değil, uykunun başlamasıyla ilgili bir bileşen olabileceği öne sürülmüştür. Böylece, N300’ün duyuşal uyarılar nedeniyle uyanmayı (arousal) engelleyen baskılayıcı bir mekanizmanın parçası olabileceği belirtilmiştir. Yang (42), bu sürecin uyku basıncının en yüksek olduğu uyku

başlangıcında en belirgin olarak ortaya çıktığını ve uyku başladıktan sonra kararlı durumda kaldığını bildirmiştir.

P900 yanıtı, uyku derinliğinden çok etkilenmektedir. N1 uykuda ve BİS dönemleri içinde BİS 70 düzeyine kadar P900 yanıtı görünmemektedir. Fakat uykunun derinleşmesiyle (düşük BİS dönemlerinde) genliği büyümekte ve latansı kısalmaktadır. Ayrıca, ikinci yarı uykuda daha düşük genlikli olduğu görülmektedir. Literatürde P900 yanıtının da N300 gibi uyku basıncı ve baskılayıcı süreçlerle ilişkili olduğu, fakat uykunun başlangıcı değil derinleşmesi süreçleri ile ilgili olduğu belirtilmiştir (42).

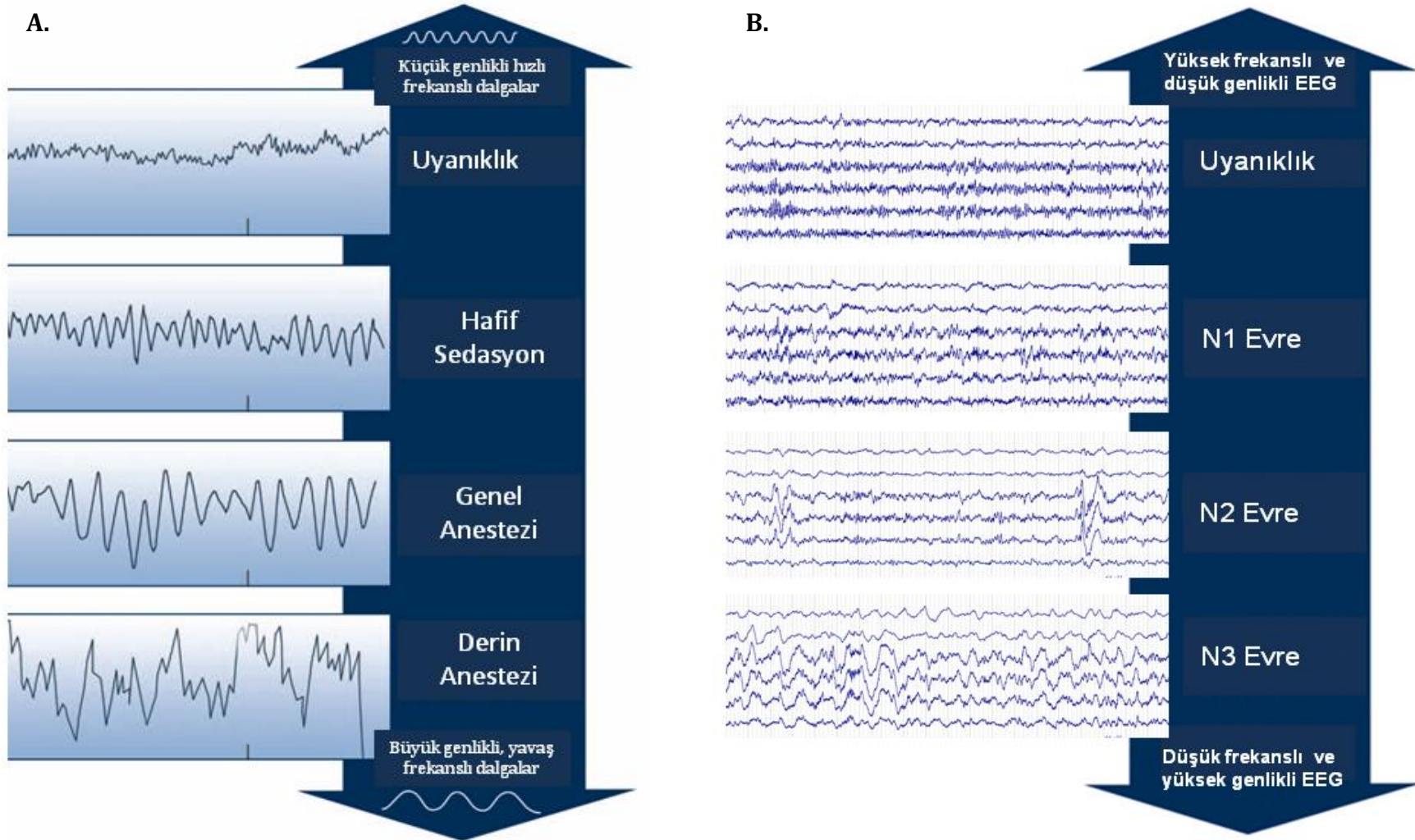
Gece uykusunun ilk ve ikinci yarısı nöroendokrin perspektifinden incelendiğinde çok belirgin farklılıklar olduğu bilinmektedir. Gece uyanıklığı ile kıyaslandığında gece uykusunun erken NREM evrelerinde pituiter adrenal sekresyonunun baskılandığı, fakat uykunun ikinci yarı NREM evrelerinde sekresyonun yüksek olduğu bildirilmiştir (37). Plihal ve ark., (38) N100 ve N550 İUP komponentlerinin genliklerinin uykunun ilk yarısında daha yüksek olduğunu ve P200 ve N550 habituasyonunun ilk yarıda daha yavaş olduğunu göstermişlerdir. Kan kortisol seviyesini izledikleri bu çalışma sonuçlarının, gece uykusunun erken dönemlerinde kortikal işlemlerin daha az baskılandığını gösterdiğini öne sürmüşler ve bu azalmış baskılama ve pituiter adrenal sekresyon inhibisyonu gibi değişikliklerin hipokampal mekanizmalar tarafından yönetilen bir uyku regülasyonunu yansıttığını belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmada sadece gecenin erken ve geç dönemlerindeki evre 2'de İUP yanıtları değerlendirilmiştir.

Literatürde uyku evrelerinin İUP yanıtları üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar daha sıklıkla görülürken, gece uykusunun ilk ve ikinci yarısının İUP üzerindeki etkileri ihmal edilmektedir. Uykunun ilk ve ikinci yarısında İUP incelenmesi ile sadece uyku evreleri arasındaki döngü ve sürenin gece boyunca değişmediğini, aynı uyku evresi içindeki süreçlerin de gece boyunca farklılık gösterdiği görülmektedir. Sirkadiyen faktörlerin (vücut sıcaklığı), nöroendokrin aktivitelerin etkileri göz önüne alınması İUP yanıtlarının altında yatan süreçlerin aydınlatılmasında yararlı olacaktır.

5.5. Uyku Elektrofizyolojisi ve BİS ile İlişkili Bulguların Yeri

Uyanıklık EEG'sine baskın olarak yüksek frekanslı ve düşük genlikli aktivitenin hakim olduğu ve bunun altında desenkronize olan birçok nöron grubunun aktivitesinin yattığı bilinmektedir. İnsanda uykunun gelmesiyle birlikte beyin aktivitesinin frekansında bir miktar azalma oluşmakta ve baskın olarak alfa (8-16Hz) olarak adlandırılan uyanıklıktakinden daha

yüksek genlikli salınımlar gözlenmektedir. Uykunun zamana bağlı olarak derinleşmesi ile birlikte, EEG'de frekansı kademeli olarak azalan ve genliği artan beyin aktivitesinin yer aldığı bilinmektedir. EEG'deki bu aktivite değişikliğinin ağırlıklı olarak teta (4-7Hz) ve delta (0.5-3Hz) frekans bandında olduğu gözlenmektedir. Uyku sırasında, çeşitli beyin yapılarının nöral aktivitelerindeki değişikliklerin EEG frekans bantlarına yansımından yararlanılarak klasik uyku evreleri tanımlanmaktadır. Esasen, anestezi derinliğinin monitorizasyonunda kullanılan BIS de anestezi maddelerinin EEG'de oluşturduğu frekans değişikliklerini temel alarak hesaplanan indeks değerlerini vermektedir. Genel anestezi altında da EEG genliğinde yükselme, frekansta azalma olduğu bildirilmiştir. Genel anestezide görülen bu değişikliğin, EEG frekansının beta bandından delta bandına kayması ile olduğu belirtilmiştir (27).



Şekil 20. A. Anestezi derinliği ile EEG aktivitesinde görülen değişim. Anestezik etki arttıkça, EEG frekansının yavaşladığı ve frekans bantları arasında beta > alfa > teta > delta şeklinde bir geçiş olduğu görülmektedir (Kaynaktan 27'den uyarlanmıştır). **B.** NREM uyku evrelerinde EEG aktivitesinde görülen frekans ve genlik değişimi. Uyku derinleştikçe (yukarıdan aşağıya doğru) yüksek frekanslı aktivitenin yerini düşük frekanslı aktivitenin aldığı görülmektedir.

Uyanıklık ve REM uykusu dönemlerinde spontan EEG verisi spektral analizi ile yapılan bir çalışmada (72), uyanıklık durumunda tüm spektrum üzerinden sol prefrontal lateralizasyonu ve sağ oksipital delta lateralizasyonu görüldüğü bildirilmiştir. REM uykusunda ise sağ frontal bölgede teta ve beta aktivitesi açısından, sağ oksipitalde ise delta aktivitesi açısından lateralizasyon bulunduğu belirtilmiştir. Uyanıklık ve REM uykuda ortak talamo-kortikal nöral ağ yapılarının aktif olduğunu (her iki durumda da sağ oksipital delta baskınlığı nedeniyle) ve ek olarak uyku durumunun sol prefrontal baskınlığı ve REM uykuda sağ frontal baskınlığı gibi muhtemel nörokognitif etkenlerle modüle edildiğini öne sürmüşlerdir. Bolduc ve ark.'nın (72) çalışması bilinç durumları arasında farklı salınımsal yanıtların baskınlık kazanıyor olabileceği fikrini desteklemektedir. Frekans geçişlerinin genel sonuçlarına dayandığı görülen klasik skorlama ve BİS, bu tez çalışmasında paralel ve eş kayıtlı alınmıştır. Bu süreçler, sürekli EEG verisinde oluşan değişikliklerin doğrudan gözlemine yönelik değil, bunların eşliğinde yanıtlarda görülen farklılıkların irdelenmesi üzerine kurgulanmıştır.

Bu tez çalışmasında, "Bulgular Kavram Haritasında" da sunulduğu gibi, uyku sırasında beyin yanıtılığının iki farklı yöntemle (Klasik skorlama sistemi ve BİS) incelenmesi ile bu yöntemlerin altında yatan ortak mantığın, İUP yanıtlarının analizlerine de yansıdığı görülmüştür. Bulgular kavram haritası şeklinin en altında iki sistemde elde edilen İUP birlikte sunulmuştur. Bu çalışmada özellikle NREM uyku evrelerine karşılık gelen BİS dönemleri incelenerek, NREM uykuda BİS ile daha fazla kademe ile İUP yanıtlarının incelenebileceği gösterilmiştir. Bu iki sistemin çok uyumlu sonuçlar vermesi BİS'in uyku UP çalışmalarında kullanılabilir bir sistem olduğunu desteklemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma BİS monitorizasyonunu, klasik uyku skorlama sistemi ile birlikte kullanmak üzere uyku derinliğinin daha fazla ara kademedede incelenebileceği, yardımcı bir sistem olarak önermektedir. Bu çalışma ve mevcut birkaç araştırmanın sonuçları ışığında, BİS sistemi farklı bilinç seviyelerinin değerlendirilmesinde yararlı bir yöntem olabilir (TY1).

Bu çalışma, BİS sisteminin, uyarılma potansiyelleri yöntemi ile birlikte kullanılarak, uyku süreçlerinin incelendiği ilk çalışmadır. Ayrıca, bu tez çalışması BİS eşliğinde altı İUP dalga formunun, yedi basamakta incelendiği ilk deneysel çalışmadır. Uykuda elde edilen İUP yanıtlarının, klasik uyku evrelerinde ve BİS dönemlerinde uyumlu oldukları görülmüştür. Klasik skorlama sistemlerine kıyasla daha fazla alt basamağın oluşturulabilmesi nedeniyle BİS kullanımı, uyku dinamiği araştırmalarında yararlı olabilir (TY2).

Mevcut çalışmada, oda içine hoparlörle ses uyararı uygulamak yerine, kulak içi (etimotik) ses sistemi kullanılmıştır. Böylece katılımcıların her iki kulağına da ses uyarılarının uygulanması, uyku sırasında vücut pozisyonu, baş hareketleri vb. etkenlerden daha az etkilenmesini sağlamıştır. Bu açıdan elektrofizyolojik kayıt sisteminin, dalga formlarını ortaya çıkarmakta başarılı olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada, uykuda basit ses uyararı ile elde edilen İUP, daha sonra yapılabilecek farklı uyku çalışmalarına ve klinik uygulamalara temel oluşturabilir. Farklı modalite ve desenlerde hazırlanmış çalışmalara, karşılaştırma olanağı sunabilir.

Bu tez çalışmasında test edilen hipotezler, sonuçları ve ilgili yayınları tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Tez çalışmasında test edilen hipotezler ve kısaca sonuçları.

Yanıtlanması Beklenen Sorular	Test Edilen Hipotezler	Yayınlar	Sonuç/Yorum
S1. Klasik skorlama yöntemleri ile BİS arasında uykunun sınıflandırılması açısından uyum var mıdır?	H1: Klasik uyku skorlama sistemleri ile BİS arasında uyku sınıflandırması bakımından korelasyon vardır.	<i>Özgören M, Kocaaslan S, Öniz A. Analysis of non-REM sleep staging with electroencephalography bispectral index. Sleep Biol Rhythms 2008;6:249-55.</i>	BİS sistemi ve klasik uyku skorlama sistemi arasında NREM uyku evrelerinde yüksek korelasyon bulundu.
S2. Farklı uyku dönemlerinin işitsel uyarılma potansiyelleri üzerinde etkisi var mıdır?	H2: Farklı uyku dönemlerinde uyarılma potansiyellerinin latans (ortaya çıkma zamanı) ve genlikleri değişir.	<i>Kocaaslan S, Öniz A, Özgören M. Bispektral indeks ışığında uyku elektrofizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(6):1421-9.</i>	Uyku evreleri her bir İUP bileşenlerine farklı etkiler göstermektedir. Bu bileşenlerin altında yatan süreçlerin daha ayrıntılı çalışılması faydalı olacaktır.
S3. Uyku İUP'nin BİS ile değerlendirilmesi daha yüksek zaman çözünürlüğü ile uyku dinamiğinin incelenmesine fayda sağlayabilir mi?	H3: BİS ile uyku klasik evreleme sistemlerinden daha fazla sayıda dönemlere ayrılabilir.	<i>Kocaaslan S, Öniz A, Özgören M. Uykuda İşitsel Uyarılma Potansiyelleri. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Basımda.</i>	Klasik uyku skorlama sistemlerine kıyasla daha fazla alt basamakta dönemlerin oluşturulabilmesi nedeniyle BİS ile İUP daha detaylı incelenebilir.
S4. Klasik skorlama yöntemleri ile BİS arasında uykunun elektrofizyolojik yanıtları açısından uyum var mıdır?	H4: Klasik uyku skorlama sistemleri ile BİS için benzer uyku sınıflarında benzer elektrofizyolojik yanıtlar elde edilir.		BİS ve Klasik uyku skorlama sistemleri ile incelenen İUP arasında da yüksek korelasyon saptanmıştır. BİS sisteminin, İUP çalışılmasında da yararlı bir yöntem olabileceği gösterilmiştir.
S5. Uykunun ilk ve ikinci yarısında İUP farklılıkları gösterir mi?	H5: Uykunun ilk ve ikinci yarısında İUP bileşenleri arasında farklılıklar vardır.	<i>Kocaaslan S, Oniz A, Ozgoren M. Uykunun İlk ve İkinci Yarısında İşitsel Uyarılma Potansiyelleri" 10. Ulusal Uyku Tıbbı Kongresi, 8 - 12 Aralık 2009. (Sözlü Bildiri)</i>	Uykunun ilk ve ikinci yarısında İUP ile, sadece uyku evreleri arasındaki döngü ve sürenin gece boyunca değişmediğini, aynı uyku evresi içindeki süreçlerin de gece boyunca değiştiği görülmüştür.

İleride yapılacak çalışmalar için öneriler:

- 1) Uykuda uyarılma potansiyelleri uzun zaman süreçlerinde ve tekrarlı incelenmelidir.
- 2) Uyku evrelerinin skorlamasında, puanlayıcılar arası güvenilirlik test edilmelidir. Bu amaçla “Uyku Dinamiğinin Çoklu Uyaranlarla İncelenmesi” projesi araştırmacıları tarafından uyku kayıtlarının skorlaması yapılmaya başlanmıştır.
- 3) BİS sistemi ile REM uykusunun da incelenebilmesi için farklı parametrelerle birlikte daha kapsamlı bir çalışma modeli oluşturulmalıdır.
- 4) Bu çalışmada uygulanan Beyin Biyofiziği İşitsel Batarya içindeki diğer paradigmalar çalışılmalıdır.
- 5) Farklı modalitelerde UP’nin çalışılması yararlı olabilir.
- 6) Yanıtların topografik dağılımı ve lateralizasyon incelenmelidir.
- 7) Uyku dönemlerinde örtük bellek deseni çalışılabilir.
- 8) Elde edilen veriye, gelişmiş diğer analitik analiz yöntemleri uygulanmalıdır.
- 9) Uyku esnasında vijilansın çalışılmasında vücut termal gözlemleri çalışılması ek bilgi sağlayabilir.
- 10) Enerji ve biyoritim döngüsü ile beyin yanıtılığı (responsiveness) arasındaki ilişkiler entegre edilmelidir.
- 11) Bilinç durumları arasında İUP yanıtları karşılaştırmalı olarak çalışılmalıdır.
- 12) Uyku düzenlemesinde etkin olan nöroendokrin fonksiyonların kadın ve erkek bireyler için farklı olduğu bilinmektedir. Bu ve başka farklılıkların İUP yanıtlarına etkilerini değerlendirmek için kadın ve erkek katılımcı sayısının eşitlenerek cinsiyetler arasında İUP yanıtları karşılaştırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Aydın H. Uyku ve Bozuklukları. HYB Basım Yayın: Ankara; 2007.
2. Pratt H, Berlad I, Lavie P. Oddball event-related potentials and information processing during REM and non-REM sleep. Clin Neurophysiol, 1999; 110: 53-61.
3. Cote KA, Campbell KB. P300 to high intensity stimuli during REM sleep. Clin Neurophysiol, 1999; 110: 1345-50.
4. Campbell KB. Introduction to the special section: Information processing during sleep onset and sleep. Can J Exp Psychol, 2000; 54(4): 209-18.
5. Campbell KB. Event-related potential measures of information processing during sleep. Int J Psychophysiol, 2002; 46: 159-62
6. Campbell KB, Colrain IM. Event-related potential measures of the inhibition of information processing: II. The sleep onset period. Int J Psychophysiol, 2002; 46: 197-214.
7. Karakaş S, Arıkan O, Çakmak ED, Bekçi B, et al. Early gamma response of sleep is sensory/perceptual in origin. Int J Psychophysiol, 2006; 62: 152-67.
8. Karakaş S, Bekçi B, Çakmak ED, Erzengin ÖU, et al. Information processing in sleep based on event-related activities of the brain. Sleep Biol Rhythms, 2007; 5: 28-39.
9. Atienza M, Cantero JL, Escera C. Auditory information processing during human sleep as revealed by event related brain potentials. Clin Neurophysiol, 2001; 112: 2031-45.
10. Kocaaslan S, Öniz A, Özgören M. Bispektral indeks ışığında uyku elektrofizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 2009; 29(6): 1421-9.
11. Özgören M. Beyin biyofiziği açısından beyinde bilgi işleme. İçinde: Özgören M, Öniz A, editörler. Uygulamalı Beyin Biyofiziği ve Multidisipliner Yaklaşım, 1. Baskı, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası; 2009. sf. 49-68.
12. Özgören M, Bayazıt O, Kocaaslan S, Gokmen N, et al. Brain function assessment in different conscious states. Nonlinear Biomed Phys, 2010; 4(1): 1753-4631-4-S1-S6.
13. 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: Los Angeles; 1968.
14. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AJ, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine, Westchester: Illionis; 2007.
15. Özgören M. Timelessness in sleep: Multidimensional scope. Sleep Biol Rhythms, 2010; 8: 83.
16. Himanen SL, Hasan J. Limitations of Rechtschaffen and Kales. Sleep Med, 2000; 4: 149-67.

17. Benini F, Trapanotto M, Sartori S, Capretta A, et al. Analysis of the bispectral index during natural sleep in children. *Anesth Analg*, 2005; 101: 641-4.
18. Nieuwenhuijs DJF. Processed EEG in natural sleep. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006; 20: 49-56.
19. Asyali MH, Berry RB, Khoo MCK, Altinok A. Determining a continuous marker for sleep depth. *Comput Biol Med*, 2007; 37: 1600-9.
20. Shirakawa S, Uchimura N, Tanaka J, Sakamoto T, et al. Development and application of the sleep Ukiha automated sleep analysis system. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2000; 54: 274-5.
21. Özgören M, Kocaaslan S, Öñiz A. Analysis of non-REM sleep staging with electroencephalography bispectral index. *Sleep Biol Rhythms*, 2008; 6: 249-55.
22. Nasibov E, Özgören M, Ulutagay G, Öñiz A, et al. On the analysis of BIS stage epochs via fuzzy clustering. *Biomed Tech*, 2010; 55(3): 147-53.
23. Velluti R. The physiological bases of sleep. In: Velluti R, editor. *Auditory sleep*. 1st ed. USA: Elsevier; 2008. p. 39-77.
24. Chokroverty S. An Overview of Sleep. In: Chokroverty S, editor. *Sleep Disorders Medicine. Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*. 2nd ed. USA: Butterworth-Heinemann; 1999. p. 7-20.
25. Aydın H. Uyku yapısı ve işlevi. İçinde: Karakaş S, İrkeç C, İşeri E, Karakaş HM, Yüksel N, Arıkan O, Uzbay İT, Özgören M, editors. *Kognitif nörobilimler*. MN Medikal & Nobel, Ankara, 2008: 281-302.
26. Öztura İ. Polisomnografi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Uyku Bozuklukları Özel Sayı*, 2005; 7-12.
27. Kelley SD. *Monitoring Consciousness During Anesthesia & Sedation. A Clinician's Guide to the Bispectral Index*. Aspect Medical Systems.
28. Borbély AA. Sleep regulatory processes. In: Borbély AA, Hayaishi O, Sejnowski TJ, Altman JS, editors. *Workshop VIII the regulation of sleep*. Strasbourg, Human Frontier Science Program, 2000. p.17-25.
29. Ertuğrul A, Rezaki M. Uykunun nörobiyolojisi ve bellek üzerine etkileri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2004;15(4):300-8.
30. Kaynak H. Uykunun nörofizyolojisi ve nörokimyası. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Uyku Bozuklukları Özel sayı* 2005; 1-6.
31. Steriade M. Neurophysiologic mechanism of non-rapid eye movement sleep. In: Chokroverty S, editor. *Sleep Disorders Medicine. Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*. Woburn, Butterworth-Heinemann, 1999. p.51-62.
32. Ben Greenstein, Adam Greenstein. *Nörobilim Renkli Atlası Nöroanatomi ve Nörofizyoloji*. Nobel tıp Kitabevi, 2004. p. 214.

33. Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nature Neuroscience*, 2002; 5: 1071-5.
34. Siegel J. The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, 2001; 294: 1058-63.
35. Rosenthal MS. Physiology and neurochemistry of sleep. *Am J Pharm Educ*, 1998; 62: 204-8.
36. Steiger A. Neurochemical regulation of sleep. *J Psychiatric Res*, 2007; 41: 537-52.
37. Born J, Fehm H. The neuroendocrine recovery function of sleep. *Noise and Health*, 2000; 2(7): 25-32.
38. Plihal W, Weaver S, Mölle M, Fehm HL, Born J. Sensory processing during early and late nocturnal sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996; 99: 247-56.
39. Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency? *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 2000; 278: R741-8.
40. Butler MP, Honma S, Fukumoto T, Kawamoto T, et al. Dec1 and Dec2 expression is disrupted in the suprachiasmatic nuclei of clock mutant mice. *J of Biol Rhythms*, 2004; 19(2): 126-34.
41. <http://www.euclock.org/>
42. Yang CM, Wu CS. The effects of sleep stages and time of night on NREM sleep ERPs. *Int J Psychophysiol*, 2007; 63: 87-97.
43. Gosselin A, Koninck JD, Campbell KB. Total sleep deprivation and novelty processing: Implications for frontal lobe functioning. *Clin Neurophysiol*, 2005; 116: 211-22.
44. Stickgold R, Fosse R, Matthew P. Walker linking brain and behavior in sleep-dependent learning and memory consolidation. *PNAS*, 2002; 99(26): 16519-21.
45. Luck SJ. *An Introduction to The Event -Related Potential Technique*. Massachusetts, The MIT Press, 2005.
46. Hall JM. *Handbook of Auditory Evoked Responses*. Massachusetts, Allyn&Bacon. A division of Simon&Schuster, Inc., 1992.
47. Bastuji H, Garcia-Larrea L. Evoked potentials as a tool for the investigation of human sleep. *Sleep Med Rev*, 1999; 3: 23-45.
48. Colrain IM, Campbell KB. The use of evoked potentials in sleep research. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 277-93.
49. Fabiani M, Gratton G, Federmeier KD. Event-related brain potentials: Methods, theory, and applications. In: Cacioppo JT, Tassinari LG, Berntson GG, editors. *Handbook of psychophysiology*. New York: Cambridge University Pres; 2007. p. 85-120.
50. Amzica F. Comment on "The human K-complex represents an isolated cortical down-state". *Science*, 2010; 33: 35.

51. De Gennaro L, Ferrara M, Bertini M. The spontaneous K-complex during stage 2 sleep: Is it the 'forerunner' of delta waves? *Neurosci Lett*, 2000; 291: 41-3.
52. Amzica F, Steriade M. Cellular substrates and laminar profile of sleep K-complex. *Neuroscience*, 1998; **82**: 671-86.
53. Bayazıt O, Kocaaslan S, Aydın B, Erdoğan U, ve ark. Kavram Haritaları ve Beyin Biyofiziği Alanı Tanımları. İçinde: Özgören M, Öñiz A., editörler. *The Applied Brain Biophysics, Uygulamalı Beyin Biyofiziği ve Multidisipliner Yaklaşım*. 1. Baskı. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası; 2009. sf. 343-359.
54. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1996; 2: 107-15.
55. Özgoren 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(10): 879-88.
56. Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1958; 10: 371-75.
57. SPSS for windows, 11.0.1., Lead Tools 1991-2000, Lead Technologies Inc.
58. Nieuwenhuijs DJF, Coleman EL, Douglas NJ, Drummond GB, et al. Index values and spectral edge frequency at different stages of physiologic sleep. *Anesth Analg*, 2002; 94: 125-9.
59. Sleight JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: A measure of depth of sleep? *Anesth Analg*, 1999; 88(3): 659-61.
60. Tung A, Lynch JP, Roizen MF. Use of the BIS monitor to detect onset of naturally occurring sleep. *J Clin Monit*, 2002; 17: 37-42.
61. Hull J, Harsh J. P300 and sleep-related positive waveforms (P220, P450, and P900) have different determinants. *J Sleep Res*, 2001; 10: 9-17.
62. Ibáñez AM, San Martín R, Hurtado E, López V. ERPs studies of cognitive processing during sleep. *Int J Psychophysiol*, 2009; 44(4): 290-304.
63. Colrain IM, Di Parsia P, Gora J. The impact of prestimulus EEG frequency on auditory evoked potentials during sleep onset. *Can J Exp Psychol*, 2000; 54: 243-54.
64. Elton M, Winter O, Heslenfeld D, Loewy D, et al. Event related potentials to tones in the absence and presence of sleep spindles. *J Sleep Res*, 1997; 6: 78-83.
65. Nittono H, Momose D, Hori T. The vanishing point of the mismatch negativity at sleep onset. *Clin Neurophysiol*, 2001; 112: 732-39.
66. Peszka J, Harsh J. Effect of sleep deprivation on NREM sleep ERPs and related activity at sleep onset. *Int J Psychophysiol*, 2002; 46: 275-86.
67. Nicholas CL, Trinder J, Crowley KE, Colrain IM. The impact of slow wave sleep proximity on evoked K-complex generation. *Neurosci Lett*, 2006; 404: 127-31.

68. Colrain LM, Webster KE, Hirst G. The N550 component of the evoked K-complex: A modality non-specific response? *J Sleep Res*, 1999; 8: 273-80.
69. Colrain IM. The K-complex: A 7 decade history. *Sleep*, 2005; 28: 255-73.
70. Colrain IM, Webster KE, Hirst G, Campbell KB. 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* 2000; 23: 97-106.
71. Bastien CH, Crowley KE, Colrain IM. Evoked potential components unique to non-REM sleep: Relationship to evoked K-complexes and vertex sharp waves. *Int J Psychophysiol* 2002; 46: 257-74.
72. Bolduc C, Daoust AM, Limoges E, Braun CMJ et al. Hemispheric lateralization of the EEG during wakefulness and REM sleep in young healthy adults. *Brain Cogn*, 2003; 53: 193-6.

TEZ PROJESİ İLE İLİŞKİLİ YAYIN VE BİLDİRİLER

- TY1.** Özgören M, Kocaaslan S, Öñiz A. Analysis of non-REM sleep staging with electroencephalography bispectral index. Sleep Biol Rhythms 2008;6:249-55.
- TY2.** Kocaaslan S, Öñiz A, Özgören M. Bispektral indeks ışığında uyku elektrofizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(6):1421-9.
- TY3.** Nasibov E, Özgören M, Ulutagay G, Öñiz A, Kocaaslan S. On the analysis of BIS stage epochs via fuzzy clustering. Biomed Tech 2010. DOI: 10.1515/BMT.2010.009
- TY4.** Ozgoren M, Bayazıt O, Kocaaslan S, Gökmen N, Öñiz A. Brain function assessment in different conscious states. Nonlinear biomedical physics 2010; 4(1): 1753-4631-4-S1-S6.
- TY5.** Kocaaslan S, Öñiz A, Özgören M. Uykuda İşitsel Uyarılma Potansiyelleri. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Basımda.
- TY6.** Kocaaslan S, Öñiz A, Yıldırım A, Özgören M, "The BIS and EEG relationship during non-REM sleep", International Journal of Psychophysiology, 2008;69(3):294-5.
- TY7.** Özgören M., Kocaaslan S., Öñiz A. Brain Responsiveness during Different Stages and Microstates of Sleep. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society 24-27 Ekim 2009.
- TY8.** Kocaaslan S, Oniz A, Ozgoren M. Differentiation of Simple and Complex Auditory Stimuli During Sleep. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society 24-27 Ekim 2009.
- TY9.** Kocaaslan S, Oniz A, Ozgoren M. Uykunun İlk ve İkinci Yarısında İşitsel Uyarılma Potansiyelleri" 10. Ulusal Uyku Tıbbı Kongresi, 8 - 12 Aralık 2009.
- TY10.** Özgören M., Kocaaslan S., Öñiz A. Beyin Yanıtlılığında Uyaran ve Vücut Parametrelerinin Etkisi: Uykuda Multimetrik Ön Çalışma" 10. Ulusal Uyku Tıbbı Kongresi, 8 - 12 Aralık 2009.
- TY11.** Kocaaslan S, Oniz A, Ozgoren M. REM Uykuda Elektrofizyoloji ve Bispektral İndeks Uygulamaları.Biomedical Engineering Meeting, 2009. BIYOMUT 2009. Publication Year: 2009 , Page(s): 1 - 3 explore14th National Digital Object Identifier: 10.1109/BIYOMUT.2009.5130383
- TY12.** Özgören M, Kocaaslan S, Öñiz A. Information processing during sleep: Electrophysiological and bispectral index applications. 9. Turkish Sleep Medicine Congress, Kuşadası, 2008.
- TY13.** Kocaaslan S. Sleep and Measurability. 20. Turkish Biophysics Congress, Mersin,2008.
- TY14.** Özgören M, Kocaaslan S, Öñiz A, Yıldırım A. Multi-methodological approach to sleep electrophysiology through BIS monitoring. Brain Biophysics Workshop II with Young Scientists. Izmir, 2008.
- TY15.** Özgören M, Kocaaslan S, Bayazıt T, Gökmen A, Yıldırım A, Öñiz A. Conscious states via dichotic listening paradigm. Brain Biophysics Workshop II with Young Scientists. Izmir, 2008.

TY16. Özgören M, Öniz A, Aydın B, Kocaaslan S, Gökmen A. Memory Processes During Anesthesia and Sleep: Preliminary Study. Brain Biophysics Workshop II with Young Scientists. Izmir, 2008.

TY17. Kocaaslan S. Multi-Auditory stimuli during natural sleep. Brain Biophysics Workshop II with Young Scientists. Izmir, 2008.

TY18. Nasibov E, Özgören M, Ulutagay G, Öniz A, Kocaaslan S. BIS Monitoring Analysis of Sleep Data via Clustering. Brain Biophysics Workshop II with Young Scientists. Izmir, 2008.

TEZ PROJESİ İLE İLİŞKİLİ ÖDÜLLER

“Uykuda bilgi işleme: Elektrofizyoloji ve bispektral indeks uygulamaları .”

9. Ulusal Uyku Tıbbı Kongresi, Kuşadası, 2008.

“Araştırma konulu sözlü bildirilerde birincilik ödülü”

“Uykunun İlk ve İkinci Yarısında İşitsel Uyarılma Potansiyelleri”

10. Ulusal Uyku Tıbbı Kongresi, Antalya, 2009.

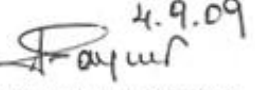
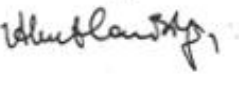
“Araştırma konulu ilk on sözlü bildiri”

The 6th Congress of Asian Sleep Research Society, Osaka, Japan, 2009.

Student Award

EKLER

EK.1. Etik Kurul Onay Belgesi

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
Tarih ve Sayı: 24.12.2007/402	
<u>Etik Kurul Üyeleri</u> Prof.Dr.Taner ÇAMSARI Prof.Dr.Tunç ALKIN Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR Doç.Dr.Ayça Arzu SAYINER Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK Doç.Dr.Mustafa SEÇİL Doç.Dr.Murat DUMAN Doç.Dr.Gülven ASLAN Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN Yunus KARSLI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA, Etik Kurulumuzun 19 Aralık 2007 tarih ve 01/27/2007 no.lu toplantısında, 350/2007 Protokol numaralı Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr.Murat ÖZGÖREN'in proje yöneticisi ve sorumlusu olduğu, "Uyku dinamiğinin çok uyaranlarla incelenmesi" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur. Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.  Prof. Dr.Taner ÇAMSARI Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Başkanı  Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR Üye  Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK Üye  Doç.Dr.Murat DUMAN Üye  Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN Üye Yunus KARSLI Üye(katılmadı)
<u>Etik Kurul Başkanı</u> Prof.Dr.Taner ÇAMSARI	 Prof.Dr.Tunç ALKIN Başkan Yardımcısı  Doç.Dr.Ayça Arzu SAYINER Üye  Doç.Dr.Mustafa SEÇİL Üye  Doç.Dr.Gülven ASLAN Üye  Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN Üye
<u>Etik Kurul Sekreteri</u> Hatice İGÇİ	

Tel: 0232 412 22 54

EK. 2. Tez Çalışmasında Kullanılan Form ve Ölçekler

Ek.2.1. Aydınlatılmış Onam Formu

“UYKU DİNAMİĞİNİN ÇOKLU UYARANLARLA İNCELENMESİ” KAYIT BİLGİLENDİRME BASAMAKLARI

- Sizin uyku sırasında beyin elektriksel aktivitenizi ölçen bir kayıt yapacağız.
- Randevu tarihinizde en geç saat 21:00’de laboratuvarımızda bulunmanız gerekmektedir.
- Bir gece uyku laboratuvarımızda yatacağınız için; pijama, terlik, v.s. gibi kişisel ihtiyaçlarınızı yanınızda getirmeniz gerekmektedir.
- Öncelikle sizi gürültüden arındırılmış özel bir odaya alacağız.
- Bu odada sizi rahat bir yatağa yatıracağız. Çekim süresince yalnız olacaksınız. Odada bir mikrofon ve kamera ile iletişimi sağlayacağız.
- Kayıt için başınıza ucunda kabloları bulunan özel bir kayıt bonesi takılacak. Bu boneden iyi kayıt alabilmek için deliklerine bir miktar jel sıkılacak. Ancak bu jel cildinize zarar vermeyecek ve suyla kolayca yıkanabilecektir.
- Ayrıca bir gözünüzün kenarına göz kırpmalarınızı fark edebilmemiz için iki özel kablo cilde zarar vermeyecek şekilde geçici olarak özel bir macunla tutturulacaktır.
- Kayıt süresince size iki farklı ses ve/veya ışık uyararı ve/veya dokunsal uyararı verilecektir. Sesin tımsı, ışığın dozu ve verilen havanın basıncı sizi rahatsız etmeyecek düzeyde olacaktır.
- Kayıt dört-altı bölümden oluşacaktır. Siz uyuduğunuz sürece bu bölümler ard-arda uygulanacaktır. Toplam kayıt süresi yaklaşık sekiz saattir.
- Ayrıca herhangi bir zaman arzu ettiğinizde bize seslendiğinizde mikrofon sayesinde içeriden sizi duyacağız.
- Çekim uyku saatinizde dikkate alınarak saat 22:00-24:00 arasında başlayacak ve ertesi gün 07:00-08:00’de sonlanacaktır.
- Kayıt sonrasında biz sizin bonenizi çıkarıp, kolayca temizlenmenizi sağlayacağız.

“UYKU DİNAMİĞİNİN ÇOKLU UYARANLARLA İNCELENMESİ” GÖNÜLLÜ UYGULAMA BİLGİLENDİRME FORMU

Uykuda bilgi işleme süreçleri esnasında, beyinde oluşan değişikliklerin neler olduğu halen bilim dünyası tarafından tam açıklanamamaktadır. Bu çalışmada, beynin bilişsel fonksiyonlar sırasında çalışmasının nasıl geliştiğini Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP) yöntemiyle araştırmayı amaçladık. Tüm deneye katılan kişilerde beyin elektrik aktivitesi, hiçbir ağırlı girişim yapılmadan, bazı ışık/resimler gösterilerek, değişik tonda ses/hece/kelimeler dinletilerek ve el işaret ve orta parmaklarınıza hafif bir hava basıncı verilerek kaydedilecek ve bilgisayar işlemlerinden geçirildikten sonra değerlendirilecektir. Herhangi bir yan etkisi ya da bireye zararı bulunmayan bu işlem için gerekli masraflar size veya güvencesi altında olduğunuz resmi veya özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışma bilimsel bir çalışma olup, size doğrudan bir fayda sağlamamaktadır. Gönüllü bu çalışmayı ret etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu araştırmada yer aldığımız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarımız ve kişisel bilgileriniz kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarımız kurumun yerel etik komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılmayacaktır.

GÖNÜLLÜNÜN BEYANI

Dr. tarafından “UYKU DİNAMİĞİNİN ÇOKLU UYARANLARLA İNCELENMESİ” isimli bir araştırmanın yapılacağı bana belirtildi. Araştırmanın amacı ve uygulanma biçimi ile riskleri ve tıbbi bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma sırasında temas kuracağım telefon numaraları verildi. İstediğim zaman kendisi ile temasa geçebilirim. İstediğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. **“Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum”.**

Gönüllünün

Adı:
Soyadı:
Adresi:

Telefonu:
Tarih:
İmza:

Tanıgın

Adı:
Soyadı:
Adresi:

Telefonu:
Tarih:
İmza:

Cekimi yapan

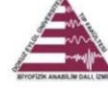
Adı:
Soyadı:
Adresi:
Telefonu:
Tarih:
İmza:

Görüşme tarihi ve saati;

Ek.2.2. Kişisel Bilgi Formu ve PUKİ



Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı
Balçova, 35340, İzmir.
Telefon: 0- 232 412 4481 Faks: 0- 232 412 4489



KİŞİSEL BİLGİ FORMU

Tarih:/...../.....

Adı-Soyadı:

1. Doğum Tarihiniz:/...../.....

2. Cinsiyetiniz ☐ Bayan ☐ Bay

3. Medeni haliniz ☐ Evli ☐ Bekar ☐ Boşanmış

4. Adres:

İlçe / İl Tel (Ev/İş): Tel (Cep):

E-mail:

6. Eğitim durumunuz:

☐ Okur-yazar değil ☐ İlköğretim ☐ Lise ☐ Üniversite ☐ Lisansüstü

7. En son mezun olduğunuz veya okumakta olduğunuz bölümünüz? (Lise veya fakülte branşınızı yazınız.)

8. Mesleğiniz:

☐ Memur ☐ İşçi ☐ Serbest meslek ☐ Öğrenci ☐ Diğer.....

9. Boyunuz:

10. Vücut ağırlığınız:

Hastalık öyküsü

11. Geçirmiş olduğunuz önemli hastalık, kaza ve ameliyatlar (Özellikle ruhsal, nörolojik veya kronik; Hangi tarihte):

1.
2.
3.

12. Tedavisini görmekte olduğunuz hastalıklar:

Hastalık Adı:	İlaç Adı:	Doz Miktarı:
.....		
.....		
.....		

13. Soygeçmiş (Aile üyelerinin geçirmiş olduğu ruhsal, nörolojik ve kronik hastalıklar):

.....
.....

Alışkanlıklar (sigara/alkol/ madde kullanımı/keyif verici ilaç):

14. Sigara içiyor musunuz?

☐ Evet ☐ Bıraktım ☐ Hayır (18. soruya geçiniz)

15. Düzenli olarak sigara içmeye kaç yaşında başladınız/başlamıştınız?

16. Kaç adet sigara içiyorsunuz/içiyordunuz? Günde...../Haftada...../Ayda.....

17. Sigara içmeyi ne kadar zaman önce bıraktınız?



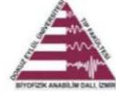
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı
Balçova, 35340, İzmir.
Telefon: 0- 232 412 4481 Faks: 0- 232 412 4489



18. Düzenli olarak alkol kullanıyor musunuz (Haftada 3 gün ve üstü =Düzenli kullanım)?
☐ Evet ☐ Bıraktım ☐ Hayır (22. soruya geçiniz)
19. Düzenli olarak alkol içmeye kaç yaşında başladınız?/başlamıştınız?
20. Alkol kullanım miktarınız nedir? Günde...../Haftada...../Ayda.....
21. Alkol kullanmayı ne zaman bıraktınız?
22. Keyif verici madde kullanıyor musunuz?
☐ Evet ☐ Bıraktım ☐ Hayır (26. soruya geçiniz)
23. Düzenli olarak bu maddeyi içmeye kaç yaşında başladınız?/başlamıştınız?
24. Madde kullanım miktarınız nedir? Günde...../Haftada...../Ayda.....
25. Bu maddeyi içmeyi ne zaman bıraktınız?
26. Görme sorunuz var mıdır? ☐ Evet(versa açıklayınız):..... ☐ Hayır
27. İşitme sorunuz var mıdır? ☐ Evet(versa açıklayınız):..... ☐ Hayır
28. El tercihi anket sonucunu yazınız: ☐ Sağ ☐ Sol :
- Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içindeki gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir.
29. Son bir ay içinde geceleri genellikle ne zaman yattınız?
30. Son bir ay içinde geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman aldı?
.....
31. Son bir ay içinde sabahları genellikle ne zaman kalktınız?
32. Son bir ay içinde geceleri kaç saat uyudunuz? (Yatakta geçirdiğiniz süreyi değil tam uyku süresini yazınız).....
33. Son bir ay içerisinde kaç kez uykuya dalmanız 30 dakikadan uzun sürdü?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
34. Son bir ay içerisinde kaç kez gece yarısı ya da sabah erkenden uyandınız?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
35. Son bir ay içerisinde kaç kez banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
36. Son bir ay içerisinde kaç kez rahat nefes alıp veremediğiniz için uyandınız?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
37. Son bir ay içerisinde kaç kez öksürdüğünüz ya da yüksek sesle horladığınız için rahatsız uyudunuz?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla



Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı
Balçova, 35340, İzmir.
Telefon: 0- 232 412 4481 Faks: 0- 232 412 4489



38. Son bir ay içerisinde kaç kez çok üşüdüğünüz için rahatsız uyudunuz?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
39. Son bir ay içerisinde kaç kez çok sıcakladığınız için rahatsız uyudunuz?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
40. Son bir ay içerisinde kaç kez kötü rüyalar gördüğünüz için rahatsız uyudunuz?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
41. Son bir ay içerisinde kaç kez ağrınız olduğu için rahatsız uyudunuz?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
42. Son bir ay içerisinde kaç kez nedeniyle rahatsız uyudunuz?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
43. Son bir ay için uyku kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz?
☐ Çok iyi ☐ Oldukça iyi ☐ Oldukça kötü ☐ Çok kötü
44. Son bir ay içerisinde uyumak için ne sıklıkta uyku ilacı aldınız?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
45. Son bir ay içerisinde günlük aktiviteleriniz sırasında (araç kullanırken, yemek yerken, sosyal aktivitelerde vs.) uyanık kalmak için zorlandığınız oldu mu? Kaç kez?
☐ Hiç ☐ Haftada bir defadan az ☐ Haftada bir ya da iki defa ☐ Haftada üç ya da daha fazla
46. Son bir ay içerisinde işlerinizi yaparken isteksizlik hissettiğiniz için zorlandığınız oldu mu?
☐ Hiç ☐ Çok az ☐ Oldukça ☐ Çok büyük

Anketimize katıldığınız için teşekkür ederiz.

KAYITLARA GELİRKEN:

- Denemeye katılacağınız günün akşamında alkol veya herhangi bir ilaç kullanmamanız ve uykunuzu yeterli miktarda almanız gerekmektedir.
- Saçınızın temiz olması ve yanınızda tıraşınızın veya fırçasının bulunması önemlidir.
- Denemeye geleceğiniz gün karnınızın aç veya aşırı tok olmaması ve en az 2 saat öncesinden çay-kahve-sigara içiminin durdurulması gerekmektedir.
- Herhangi bir endişeniz veya sorunuz olursa bölüm çalışanlarından bilgi edininiz.

Ek.2.3. El Kullanımı Testi



Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı

Balçova, 35340, İzmir.
Telefon: 0- 232 412 4481 Faks: 0- 232 412 4489



El Kullanımı Testi

Adı Soyadı:

Yaş :

Cinsiyet : Kadın () Erkek ()

Sağ veya sol elinizi hangi işlemlerde kullandığınızı bilmek istiyoruz. Lütfen her işlemde kullandığınız ele göre ‘sol’ veya ‘sağ’ hanesini işaretleyin. Mesela yazı yazarken, genellikle sağ ama ara sıra sol elinizi kullanıyorsanız, ‘sağ’ hanesine bir X yapın. Daima sağ elinizi kullanıyorsanız, XX yazın. Diğer soruları aynı şekilde cevaplandırın.

		Sol	Sağ
1	Yazmak		
2	Çizmek		
3	Taş Atmak		
4	Makas kullanmak		
5	Diş fırçası kullanmak		
6	Bıçak kullanmak		
7	Kaşık kullanmak		
8	Süpürge kullanmak (üst el)		
9	Kibrit çakmak		
10	Kutunun kapağını açmak		

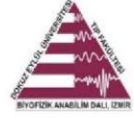
$$LQ = \frac{\sum R - \sum L}{\sum R + \sum L} \times 100$$

LQ =

Ek.2.4. STAI-TX1



Biyofizik Anabilim Dalı
Tıp Fakültesi
Dokuz Eylül Üniversitesi
Balçova, 35340, İzmir
Tel: 232- 412 4481 Tel ve faks: 232- 4485



Adı Soyadı:

.../.../200...

Saat:

STAI FORM TX-1

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hiç	Biraz	Çok	Tamamıyla
1. Şu anda sakinim	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Kendimi emniyette hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Şu anda sinirlerim gergin	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Pişmanlık duygusu içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
5. Şu anda huzur içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
6. Şu anda hiç keyfim yok.	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Başıma geleceklerden endişe ediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
9. Şu anda kaygılıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
11. Kendimi rahat hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
12. Kendime güvenim var.	(1)	(2)	(3)	(4)
13. Çok sinirliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
14. Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
16. Şu anda halimden memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
17. Şu anda endişeliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
19. Şu anda sevinçliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
20. Şu anda keyfim yerinde	(1)	(2)	(3)	(4)

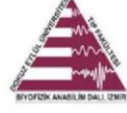
Durumluk kaygı puanı:.....

Ek.2.5. SCL-90-R



Ad ve Soyad:

Biyofizik Anabilim Dalı
Tıp Fakültesi
Dokuz Eylül Üniversitesi
Balçova, 35340, İzmir
Tel: 232- 412 4481 Tel ve faks: 232- 4124489



Tarih:...../...../200...

Saat:.....

SCL-90-R

Aşağıda zaman zaman herkeste olabilecek yakınma ve sorunların bir listesi vardır. Lütfen her birini dikkatlice okuyunuz. Sonra her bir durumun, bugün de dahil olmak üzere son on beş gün içinde sizi ne ölçüde huzursuz ve tedirgin ettiğini göz önüne alarak, cevap kağıdında belirtilen tanımlamalardan (Hiç / Çok az / Orta derecede / Oldukça fazla / İleri derecede) uygun olanının (yalnızca bir seçeneğin) altındaki parantez arasına bir (x) işareti koyunuz. Düşüncenizi değiştirirseniz ilk yaptığınızı tamamen silmeyi unutmayınız. Lütfen anlamadığınız bir cümleyle karşılaştığınızda uygulamacıya danışınız.

	Hiç	Çok az	Orta derecede	Oldukça Fazla	İleri derecede
1. Baş ağrısı	()	()	()	()	()
2. Sinirlilik ya da içinin titremesi	()	()	()	()	()
3. Zihinden atamadığınız, yineleyici, hoşa gitmeyen düşünceler	()	()	()	()	()
4. Baygınlık veya baş dönmesi	()	()	()	()	()
5. Cinsel arzu ve ilginin kaybı	()	()	()	()	()
6. Başkaları tarafından eleştirilme duygusu	()	()	()	()	()
7. Herhangi bir kimsenin düşüncelerimizi kontrol edebileceği fikri	()	()	()	()	()
8. Sorunlarınızdan pek çoğu için başkalarının suçlanması gerektiği duygusu	()	()	()	()	()
9. Olayları anımsamada güçlük	()	()	()	()	()
10. Dikkatsizlik veya sakarlıkla ilgili endişeler	()	()	()	()	()
11. Kolayca gücenme, rahatsız olma hissi	()	()	()	()	()
12. Göğüs veya kalp bölgesinde ağrılar	()	()	()	()	()
13. Caddelerde veya açık alanlarda korku hissi	()	()	()	()	()
14. Enerjinizde azalma veya yavaşlama hali	()	()	()	()	()
15. Yaşamınızın sonlanması düşünceleri	()	()	()	()	()
16. Başka kişilerin duymadıkları sesleri duyma	()	()	()	()	()
17. Titreme	()	()	()	()	()
18. Çoğu kişiye güvenilmemesi gerektiği hissi	()	()	()	()	()
19. İştah azalması	()	()	()	()	()
20. Kolayca ağlama	()	()	()	()	()
21. Karşı cinsten kişilerle utangaçlık ve rahatsızlık hissi	()	()	()	()	()
22. Tuzaga düşürülmüş veya yakalanmış olma hissi	()	()	()	()	()
23. Bir neden olmaksızın aniden korkuya kapılma	()	()	()	()	()
24. Kontrol edilemeyen öfke patlamaları	()	()	()	()	()
25. Evden dışarı yalnız çıkma korkusu	()	()	()	()	()
26. Olanlar için kendisini suçlama	()	()	()	()	()

	Hiç	Çok az	Orta derecede	Oldukça Fazla	İleri derecede
27. Belin alt kısmında ağrılar	()	()	()	()	()
28. İşlerin yapılmasında erteleme duygusu	()	()	()	()	()
29. Yalnızlık hissi	()	()	()	()	()
30. Karamsarlık hissi	()	()	()	()	()
31. Her şey için çok fazla endişe duyma	()	()	()	()	()
32. Her şeye karşı ilgisizlik hali	()	()	()	()	()
33. Korku hissi	()	()	()	()	()
34. Duygularınızın kolayca incitilebilmesi hali	()	()	()	()	()
35. Diğer insanların sizin özel düşüncelerinizi bilmesi	()	()	()	()	()
36. Başkalarının sizi anlamadığı veya hissedemeyeceği duygusu	()	()	()	()	()
37. Başkalarının sizi sevmediği ya da dostça olmayan davranışlar gösterdiği hissi	()	()	()	()	()
38. İşlerin doğru yapıldığından emin olabilmek için çok yavaş yapma	()	()	()	()	()
39. Kalbin çok hızlı çarpması	()	()	()	()	()
40. Bulantı veya midede rahatsızlık hissi	()	()	()	()	()
41. Kendini başkalarından aşağı görme	()	()	()	()	()
42. Adale (kas) ağrıları	()	()	()	()	()
43. Başkalarının sizi gözlediği veya hakkınızda konuştuğu hissi	()	()	()	()	()
44. Uykuya dalmada güçlük	()	()	()	()	()
45. Yaptığınız işleri bir ya da birkaç kez kontrol etme	()	()	()	()	()
46. Karar vermede güçlük	()	()	()	()	()
47. Otobüs, tren, metro gibi araçlarla yolculuk etme korkusu	()	()	()	()	()
48. Nefes almada güçlük	()	()	()	()	()
49. Soğuk veya sıcak basması	()	()	()	()	()
50. Sizi korkutan belirli uğraş, yer ve nesnelerden kaçınma durumu	()	()	()	()	()
51. Hiçbir şey düşünmeme hali	()	()	()	()	()
52. Bedeninizin bazı kısımlarında uyuşma, karıncalanma olması	()	()	()	()	()
53. Boğazınıza bir yumru tıkanmış olma hissi	()	()	()	()	()
54. Gelecek konusunda ümitsizlik	()	()	()	()	()
55. Düşüncelerinizi bir konuya yoğunlaştırmada güçlük	()	()	()	()	()
56. Bedeninizin çeşitli kısımlarında zayıflık hissi	()	()	()	()	()
57. Gerginlik veya çişku hissi	()	()	()	()	()
58. Kol ve bacaklarda ağırlık hissi	()	()	()	()	()
59. Ölüm ya da ölüme düşünceleri	()	()	()	()	()
60. Aşırı yemek yeme	()	()	()	()	()

	Hiç	Çok az	Orta derecede	Oldukça Fazla	İleri derecede
61. İnsanlar size baktığı veya hakkınızda konuştuğu zaman rahatsızlık duyma	()	()	()	()	()
62. Size ait olmayan düşüncelere sahip olma	()	()	()	()	()
63. Bir başkasına vurmak, zarar vermek, yaralamak dürtülerinin olması	()	()	()	()	()
64. Sabahın erken saatlerinde uyanma	()	()	()	()	()
65. Yıkama, sayma, dokunma gibi bazı hareketleri yinleme hali	()	()	()	()	()
66. Uykuda huzursuzluk rahat uyuyamama	()	()	()	()	()
67. Bazı şeyleri kırıp dökme isteği	()	()	()	()	()
68. Başkalarının paylaşıp Kabul etmediği inanç ve düşüncelerin olması	()	()	()	()	()
69. Başkalarının yanında kendini çok sıkılgan hissetme	()	()	()	()	()
70. Çarşı, sinema gibi kalabalık yerlerde rahatsızlık hissi	()	()	()	()	()
71. Her şeyin bir yük gibi görünmesi	()	()	()	()	()
72. Dehşet ve panik nöbetleri	()	()	()	()	()
73. Toplum içinde yiyip-içerken huzursuzluk hissi	()	()	()	()	()
74. Sık sık tartışmaya girme	()	()	()	()	()
75. Yalnız bırakıldığında sinirlilik hali	()	()	()	()	()
76. Başkalarının sizi başanlarınız için yeterince takdir etmediği duygusu	()	()	()	()	()
77. Başkalarıyla birlikte olunan durumlarda bile yalnızlık hissetme	()	()	()	()	()
78. Yerinizde duramayacak ölçüde huzursuzluk duyma	()	()	()	()	()
79. Değersizlik duygusu	()	()	()	()	()
80. Size kötü bir şey olacaktı duygusu	()	()	()	()	()
81. Bağırma ya da eşyaları fırlatma	()	()	()	()	()
82. Topluluk içinde bayılacağınız korkusu	()	()	()	()	()
83. Eğer izin verirsiniz insanların sizi sömüreceği duygusu	()	()	()	()	()
84. Cinsiyet konusunda sizi çok rahatsız eden düşüncelerin olması	()	()	()	()	()
85. Günahlarınızdan dolayı cezalandırılmanız gerektiği düşüncesi	()	()	()	()	()
86. Korkutucu türden düşünce ve hayaller	()	()	()	()	()
87. Bedeninizin ciddi bir rahatsızlık olduğu düşüncesi	()	()	()	()	()
88. Başka bir kişiye asla yakınlık duyamama	()	()	()	()	()
89. Suçluluk duygusu	()	()	()	()	()
90. Aklınızda bir bozukluğun olduğu düşüncesi	()	()	()	()	()

Not:

Ek.3. Tez Projesi ile İlişkili Yayın ve Bildiri Ekleri

TY1. Özgören M, Kocaaslan S, Öniz A. Analysis of non-REM sleep staging with electroencephalography bispectral index. *Sleep Biol Rhythms* 2008;6:249–55.

Sleep and Biological Rhythms 2008; 6: 249–255

doi:10.1111/j.1479-8425.2008.00372.x

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of non-REM sleep staging with electroencephalography bispectral index

Murat ÖZGÖREN, Sibel KOCAASLAN and Adile ÖNİZ

Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

Abstract

The present study provides results in an early sleep period for non-REM stage correlation with bispectral index (BIS) values. The purpose of the study was to assess the applicability of an objective procedure to monitor sleep. Nine healthy subjects (mean age: 25.0 ± 4.4 ; 1 female) were recruited for the study without history of any neurological, psychiatric, or sleep-related disorders. Electroencephalography (EEG) signals from 30 electrodes referenced to linked earlobe electrodes, and electrooculography (EOG) and electromyography (EMG) activities were recorded. BIS recording was performed simultaneously with EEG recording. Because that the current study is related to non-REM sleep, corresponding to the first sleep cycle, approximately 90 min of data was processed both for BIS and EEG data pools. The sleep staging was done using traditional Rechtschaffen and Kales scoring (R&K) and BIS scores were acquired online. The BIS values corresponded well to sleep depth, decreasing in accordance with sleep stages. Overall BIS correlation with sleep scores in the non-REM was found to be $r = 0.86$ (Spearman analysis, $n = 9$, $r^2 = 0.75$). Accompanying the traditional scoring, BIS and BIS-like tools can be useful for information processing and for psychophysiological applications in neurology, psychiatry, and further studies on consciousness.

Key words: Anesthesia, BIS, Microstates, Rechtschaffen and Kales Scoring System, Sleep Dynamics.

INTRODUCTION

The brain has multiple micro and macro states during its functioning. Sleep can be regarded as one of these special states where some of the information processing is altered. What type of brain functioning similar to the “awake state” is present in sleep or what is dynamically changing is still not fully clear.

The sleep studies rely mostly on polysomnographs, which provide data from electromyography (EMG), electrooculography (EOG), as well as electroencephalography (EEG) activity. Electrophysiology can thus be

acknowledged as the major study tool of the dynamics of sleep. Sleep stages are conventionally scored according to Rechtschaffen and Kales (R&K) scoring system.¹ This manual was intended to increase the comparability of results between researchers. Although the manual has served as a gold standard for the development of sleep research for years, a more comprehensive system is needed and also is plausible due to the advance of computer systems. This has been the reason why in 1991 the Japanese Society of Sleep Research (JSSR)² and in 2007 American Academy of Sleep Medicine (AASM)³ organized new sets of rules.

In a recent review article, Himanen and Hasan⁴ discussed the limitations of the R&K system, highlighting its shortcomings as being low time resolution, stage number insufficiency, and low correspondence between stages and electrophysiological activity. Therefore, R&K may neglect short span stage changes and the dynamicity of

Correspondence: Associate Professor Dr Murat Özgören, Brain Dynamics Research Center, Department of Biophysics, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Balçova, Izmir, 35340 Turkey. Email: murat.ozgoren@deu.edu.tr

Accepted for publication: 7 October 2008.

sleep. One further limitation of traditional methods is that, during a designed task, aiming to present a set of stimuli, the precision for assessing at what point to apply a certain paradigm is not clear. Furthermore, the evaluation of the conventional scores is very laborious and prone to interrater variability.

Recently, Nelson *et al.*⁵ discussed the common mechanisms behind non-REM sleep and anesthesia. Similarly, Tung and Mendelson⁶ have also addressed the importance of studying mechanisms behind the anesthesia and sleep. They indicated a physiological interaction between sleep and anesthesia, explaining that endogenous neuromodulators known to regulate sleep also alter anesthetic action. They also pointed out that anesthetic substances cause sleep when administered into certain brain nuclei known to regulate sleep.

Based on this, the bispectral index (BIS), which was originally developed for monitoring the depth of anesthesia, has started to penetrate into areas of sleep research. The BIS monitor is a device that was developed for processing the level of anesthesia using EEG to compute a dimensionless number, called the BIS Index.⁷ By means of advanced signal processing techniques such as bispectral analysis, power spectral analysis, and time domain analysis, BIS index is obtained as a measure of phase correlation that constitutes to a continuous single number, ranging from 0 (total lack of brain activity) to 100 (awake).⁸ Sleigh *et al.*⁹ indicated similarity between transition from consciousness to sleeping state and unconsciousness induced by anesthesia. They also pointed to the sensitivity of BIS which reflects changes in sleep depth. Benini *et al.*¹⁰ presented their findings pointing to significant correlations to sleep staging.

Recently, electrophysiological oscillatory results in the sleep environment have been presented.^{11–14} The findings include the role of gamma oscillatory activity in sensory/perceptual processing and with respect to long-duration theta activity, differentiation between the deviant- and standard-elicited stimuli in sleep information processing. Abe *et al.*¹³ showed that gamma band EEG activity is enhanced during REM sleep. In regard to complex behavior behind sleep, Kobayashi *et al.*¹⁵ presented results of correlation dimension changes. Rey *et al.*¹⁶ acquiring data from intracranial electrodes studied a derived method of correlation (dimension of activation). Their results point to dissociated levels of activation between the thalamus and neocortex (during light sleep), extending the corticothalamic views.¹⁷

The above-mentioned studies point to the fact that the sleep can provide a rich environment for using different electrophysiological or semantic tools to elucidate

functional aspects of human brain.^{18,19} The complexity of information processing as well as the dynamicity of sleep, however, sets the task beyond the capability of traditional sleep scoring systems. This present paper will address this issue, using BIS as an accompanying tool to investigate multilevel sleep and human brain functioning. As the reports indicate the similarity of mechanisms between sleep and anesthesia^{5,6} in non-REM, we confined our report to this part of sleep. In order to have a session which is widely accepted to have almost no REM period, the first sleep cycle (90 min) was chosen.

METHODS

The research was performed in the Sleep Dynamics Laboratory of the Biophysics Department of the Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University.

Participants

Eleven subjects participated in the study, and provided written consent. Data from two subjects were not evaluated due to a software failure and difficulty in sleeping. Thus, data from nine subjects (age: 18–32; mean: 25.0 ± 4.4 ; 1 female) were used. Except for one participant, all participants were right-handed. The participants were asked not to consume alcohol and caffeine on the day of sleep recording. None of the participants were taking any sleep-inducing or psychotropic medication, and they had no history of neurological or psychiatric disorders.

Procedures

The participants arrived at the laboratory approximately 2 h prior to their regular sleep time. They spent the sleep period lying on a bed which was located in a dimly illuminated, acoustically, and electromagnetically shielded chamber. Data for the present study comprises first night recordings. Because the current study is related to non-REM sleep, corresponding to the first sleep cycle, approximately 90 min of data was processed both for BIS and EEG data pools.

EEG and BIS recordings

Sleep EEG, EOG, and EMG activity recording was done by using a 40 channel Nuamps system. EEG activity was recorded using an electrocap (Neuromedical Supplies) for whole scalp with 30 EEG electrodes, which were referenced to linked earlobe electrodes, based on the

Table 1 The single subject bispectral index (BIS) values for every sleep stage (awake 0, stage 1, stage 2, stage 3, stage 4)

Subject	Awake	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
1	90.8 (4.5)	83.7 (3.3)	72.3 (10.8)	47.2 (11.4)	30.9 (4.1)
2	87.4 (3.9)	85.4 (6.3)	76.0 (9.6)	52.9 (12.6)	36.5 (3.5)
3	89.5 (6.2)	88.6 (6.6)	61.4 (15.4)	53.7 (9.6)	N/A
4	89.5 (6.4)	79.8 (8.1)	75.0 (8.8)	40.5 (9.4)	35.9 (7.7)
5	91.7 (10.2)	82.2 (13.7)	68.7 (13.9)	53.7 (13.4)	37.3 (6.2)
6	88.2 (3.5)	83.1 (4.4)	72.7 (9.4)	53.0 (7.2)	29.4 (3.8)
7	83.2 (4.6)	79.5 (5.3)	67.6 (10.0)	54.7 (7.9)	41.6 (9.6)
8	96.5 (1.7)	92.9 (4.1)	81.0 (10.4)	62.0 (12.1)	43.1 (6.0)
9	93.0 (4.9)	82.2 (11.8)	72.1 (11.4)	46.7 (11.6)	38.7 (10.0)

Mean and standard values for all subjects ($n = 9$) are provided.

international 10–10 system. EEG, EOG from two electrodes above and below the right eye, and EMG from two electrodes on the chin, were amplified and sampled at 1000 Hz (NuAmps; band pass of 0.5–200 Hz). The EEG cap had Fz assigned as ground electrode. EEG, EOG, and EMG were recorded and digitally stored for off-line analysis. The recently developed system from our laboratory, embedded microcontroller stimulation unit (EMISU), was used for synchronization. BIS recording was performed using a bispectral index monitor (Aspect-A2000) with a sensor (BIS Quatro). BIS sensors were applied to the left forehead as specified by the manufacturer,⁶ above and parallel to eyebrow and next to left eye (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 were planned to be rejected below 50. However the obtained SQI values were over 50; thus no rejection was required.

Analysis

Scan 4.3 was used for EEG analysis (Neuroscan). Sleep scoring was performed by visual inspection (with second verification by the Sleep Disorders Center in Department of Neurology at Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine) according to the criteria of R&K in 30-s time windows (awake 0, stage 1, stage 2, stage 3, stage 4). For every single R&K score there were six BIS values obtained (6×5 s). BIS provided a measure of cerebral electrical activity that output a continuous single number, ranging from 0 (total lack of brain activity) to 100 (awake).²⁰ BIS values were obtained through the HyperTerminal protocol and recorded in 5-s intervals as this was the minimum possible configuration for long recordings. We did not average 15 or 30 s data, but used these online values.

RESULTS

The subjects were monitored via a video system and their BIS and EEG recordings were synchronized. As indicated by the study conducted by Tung *et al.*,²¹ the subjects of the present study recovered their presleep BIS values after awakening. In this early segment of sleep, stages 1 to 4 (Table 1) were observed across subjects (subject 3 did not have stage 4 in this period), but no REM sleep was observed.

This report intends to present a global correlative demonstration of sleep scores and BIS values, confined to general sleep data with no assessment of electrophysiological data.

A typical sleep stage and BIS monitor result chart is displayed in Figure 1 (subject 2). Here a period of approximately 90 min is observed. The y-axis (right) provides the values of the BIS monitor, showing a strong correlation ($r = 0.84$). As well as the BIS and R&K stages, EMG is also provided in Figure 1. The EMG curve remains quite stable throughout this session; however, the BIS and stages changed concurrently.

The overall data from nine subjects provided BIS values (Table 2) ranging from 20.5 (stage 4) to 97.7 (awake). The table provides further information about the distribution of BIS scores. Means and medians are provided and the columns give quartile values where 25% to 75% of BIS values would fall into these stages correspondingly. The Spearman analysis showed that BIS values decreased with increasing sleep stages ($r = 0.86$, $n = 9$, $r^2 = 0.75$). Individual subject analysis revealed a similar distribution of results (Table 1).

In Figure 2, BIS value relationships and distribution across the classical R&K stages are displayed. The box plots visually show the accumulation of data groups in respect to stages. The decline of boxes across the axis

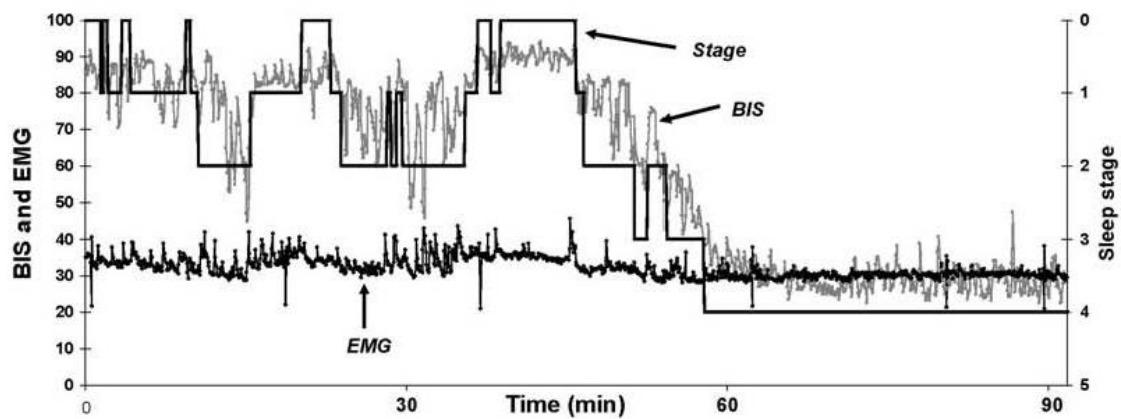


Figure 1 The depth of sleep monitored by means of the bispectral index (BIS) (light gray), electromyography (EMG) (dark gray), and Rechtschaffen and Kales scoring (R&K) (black line) for sleep stage scores from 90 min of sleep data from subject 2. The BIS and EMG values were provided online, whereas sleep staging denotes the traditional post-processing method (R&K). Along the x-axis, time values in minutes are given. The y-axis (left) provides a scale of 0 to 100 according to the BIS scale. The y-axis (right) is in line with the R&K sleep scoring system (awake 0, stage 1, stage 2, stage 3, stage 4).

Table 2 The grand average bispectral index (BIS) values for every sleep stage

Sleep stages	n	Mean	SD	Median	First quartile	Third quartile	Inter-quartile range
Awake	1484	90.6	8.3	92.0	88.2	96.4	8.2
Stage 1	1006	84.2	8.7	85.5	81.3	89.5	8.2
Stage 2	3486	71.9	13.1	74.0	62.6	82.4	19.8
Stage 3	2720	50.4	12.0	49.7	40.9	58.8	17.9
Stage 4	2320	36.5	8.0	35.5	30.4	40.7	10.3

Mean and standard values, as well as the quartile values (also displayed in Fig. 2), are provided.

show the trend of the “lower the BIS, deeper the sleep”. By means of the Levene test the variance homogeneity of the data was tested. Since our data did not meet the assumptions required for parametric ANOVA, the Kruskal–Wallis test was applied for the sleep stages and BIS values.

The Kruskal–Wallis test confirmed that BIS values corresponding to the stages of sleep were significantly different between the groups ($H [df = 4, n = 11\,016] = 8225.38, P < 0.001$).

Nominal logistic regression: stages versus BIS scores

In Table 3 nominal logistic regression analysis has been applied to model the relationship between stages of sleep and BIS values. The positive coefficient value for

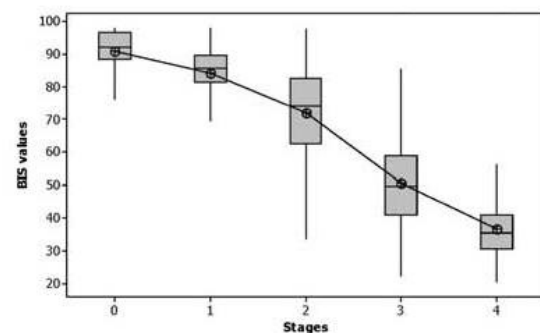


Figure 2 The grand average ($n = 9$) bispectral index (BIS) values. The y-axis shows the BIS scale (0 to 100) and the x-axis is divided into the four (1–4) traditional sleep stages (according to Rechtschaffen and Kales) and waking (0). The heavy lines indicate the median, the boxes are the quartiles, and error bars are the SD.

Table 3 Logistic regression table with coefficients and confidence intervals for each sleep stage

Predictor	Coef.	SE Coef.	Z	P	Odds ratio	95% CI	
						Lower	Upper
Logit 1: (3/4)							
Constant	−6.50	0.23	−28.74	0.000			
BIS scores	0.16	0.01	29.15	0.000	1.18	1.16	1.19
Logit 2: (2/4)							
Constant	−13.23	0.30	−43.73	0.000			
BIS scores	0.28	0.01	42.84	0.000	1.33	1.31	1.34
Logit 3: (1/4)							
Constant	−24.18	0.52	−46.42	0.000			
BIS scores	0.41	0.01	48.73	0.000	1.51	1.48	1.53
Logit 4: (0/4)							
Constant	−36.24	0.76	−47.75	0.000			
BIS scores	0.55	0.01	52.69	0.000	1.74	1.70	1.77

Stage 4 has been chosen as the reference level. The Coef. (coefficient) column shows the estimated change in the logit of the given stage compared to stage 4 when BIS values increase by 1 unit. BIS, bispectral index; CI, confidence interval; SE, standard error.

logit 1 indicates that as the BIS score increases, sleep tends to be in stage 3 compared to stage 4. Since all coefficients are positive, the conclusions are all same. *P*-values of 0.000 for all coefficients show that the BIS score affects being in stage 3, 2, 1, and 0, compared to stage 4. An odds ratio value of 1.18 implies that the odds of being in stage 3 compared to stage 4 is 18% higher for people with larger BIS values. The results also reveal that the odds increase when we compare lower stages with stage 4. Nominal logistic regression has been chosen over ordinal logistic regression since the effects of BIS are not the same for each stage of sleep, which is clear from the larger regression coefficients and odds ratios for logit 2, 3, and 4.

DISCUSSION

The current report indicates the correlative results of BIS and sleep stage scores. The BIS values fell into different groups as observed in Figure 2. Even though there was high SD, the BIS values also decreased parallel to sleep stage scores, with consistent findings through nominal logistic regression. The Spearman correlation values obtained in this study strongly confirms the results reported by Benini *et al.*¹⁰ Their *r* value was -0.712, and was found to be significant in their data set. Here the minus sign of the *r* and correlation with sleep stage scores are not contradictory results. In order to be able to represent the data set, displaying the corresponding decrease in the BIS values and the depth of sleep stage

(in the R&K system the deeper the stage, lower the value of the BIS score), the y-axes (right) in the figures were reverse displayed.

The BIS values obtained from the study by Sleight *et al.* had a range of 20–70 for slow wave sleep and a mean of 59 ± 10 .⁹ The corresponding sleep stages 3 and 4 in our study provided a similar range with lower mean values (50.44 ± 12.04 for stage 3 and 36.45 ± 8.44 for stage 4). The value from the study by Nieuwenhuijs was 43.7 ± 11.2 for slow wave sleep.²⁰ Though slow wave sleep and stages 3 and 4 are not identical, they represent a similar set of data. The BIS values obtained from the study by Benini *et al.*¹⁰ has traditional R&K format. The values 33.19 ± 13.36 and 16.07 ± 5.30 were obtained respectively for stage 3 and stage 4.

In an earlier report, Nieuwenhuijs *et al.*²² studied 10 patients with sleep apnea/hypopnea syndrome, reporting a variable result for the BIS index. It was concluded that a full sleep study with a large data set is necessary for final validity of BIS and/or other possible automated methods. It is wise to use the results with caution, and thus large sets of EEG data would be necessary to establish a particular method. On the other hand, if one does not enforce a single standing automated method, but rather uses it as an additional method to continuously monitor the sleep electrophysiology environment, this drawback might easily be justified. The results obtained in this study point to a possible usage of BIS in line with findings of Benini and Sleight *et al.*^{9,10} The report of

Nieuwenhuijs *et al.*²² points to a discrepancy in the time for BIS values, showing a delayed increase upon arousal in accordance to their observations. This parameter also deserves a multicenter and controlled study.

One further argument is that classical scoring does not allow dynamic assessments, as it is composed of 30 s of data sets as indicated by R&K¹ and Longford-Woidtke.²³ However, the changes that might need to be observed during the study of the dynamics of sleep fall into a shorter time span.⁴ Here the availability of BIS scoring might result in additional guidance when performed together with a classical system, while assessing major and minor changes (intrinsic and extrinsic) in sleep environment.

Furthermore, classical staging does not satisfy alone the need for a continuous scale with more levels, as well as the comparative usage for consciousness studies in anesthesia and coma, etc. The design of the present study can carry such a task, as depth of anesthesia is also commonly monitored with the BIS device.^{24–27} The results of both domains may then be assessed via these BIS scores, whereas there is no practical applicability of classical sleep staging to intraoperative electrophysiological data. Such an approach can prove useful in clinical cases of sleep disturbances and for sleep-deprived patients receiving anesthesia.^{5,28}

The present study supports the view that BIS monitoring can be used to observe sleep depth as an accompanying method to sleep staging. It was not our intention to claim that BIS can replace classical staging (as well as polysomnography or video, etc.) or is the ultimate choice of method for sleep research. However the present results point out that as a secondary device, it can be useful in a dynamic sleep environment.

Electrophysiological methods are still valid schemes to study information processing in the brain both in wakefulness and sleep. They stand also as meaningful techniques to study different levels of consciousness, as is being done with anesthesia. For this matter, BIS monitoring becomes a useful cross-domain observation tool in these comparatively diverse fields.

The confinement of the current report to initial segment of sleep may limit generalizations throughout sleep. For this very reason, we note the early sleep phase of this report and refer only to non-REM sleep correlation between BIS and scores. Additionally, further studies may be necessary to evaluate the EEG and EMG relationship which may affect BIS. Electrophysiological results and the correspondence of BIS with different sleep staging methods may be designed and studied (e.g. AASM³).

CONCLUSION

The current results showed a significant correlation between non-REM sleep stages and BIS values in the early sleep period. In light of the results from the present study and the few other existing studies, BIS or BIS-like^{15,29–32} assessments may become applicable for multi-methodological study designs demanding higher temporal resolution and online assessment, which can further be applied to the psychophysiology¹² of the normal human brain under different states of consciousness, as well as pathological areas (neurology, psychiatry, anesthesia) and further studies on consciousness.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are thankful to Dr Necati Gökmen, Uğraş Erdoğan, Onur Bayazıt, Çağdaş Gündüç, and Alper Yıldırım for their support in designing the study and arrangements. The authors also appreciate the comments from Dr İbrahim Öztura of the Sleep Division of the Neurology Department at Dokuz Eylül University. Furthermore, the authors are grateful for statistical support from Aylin Alin (PhD) of the Statistics Department of the Faculty of Science and Arts at Dokuz Eylül University. This work was supported by projects DEU 2006.KB.SAG.17, 2007.KB.SAG.061, and partially by TÜBİTAK-BTD351.

REFERENCES

- 1 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: Los Angeles, CA, 1968.
- 2 Sleep Computing Committee of the Japanese Society of Sleep Research (JSSR). Proposed supplements and amendments to a 'Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', the Rechtschaffen and Kales (1968) standard. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2001; **55**: 305–10.
- 3 Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AJ, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine: Westchester, IL, 2007.
- 4 Himanen SL, Hasan J. Limitations of Rechtschaffen and Kales. *Sleep Med. Rev.* 2000; **4**: 149–67.
- 5 Nelson LE, Guo TZ, Lu J *et al.* The sedative component of anesthesia is mediated by GABAA receptors in an endogenous sleep pathway. *Nat. Neurosci.* 2002; **5**: 979–84.
- 6 Tung A, Mendelson WB. Anesthesia and sleep. *Sleep Med. Rev.* 2004; **8**: 213–25.

- 7 Plourde L. BIS EEG monitoring: what it can and cannot do in regard to unintentional awareness. *Can. J. Anesth.* 2002; **49**: R1–4.
- 8 Kelley SD. *Monitoring Consciousness During Anesthesia & Sedation. A Clinician's Guide to the Bispectral Index.* Aspect Medical Systems: Newton, Aspect Medical Systems, 2003. [Cited 30 July 2008.] Available from URL: <http://www.aspectmedical.com/resources/handbook/default.msp>
- 9 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.
- 10 Benini F, Trapanotto M, Sartori S *et al.* Analysis of the bispectral index during natural sleep in children. *Anesth. Analg.* 2005; **101**: 641–4.
- 11 Karakas S, Arıkan O, Çakmak ED *et al.* Early gamma response of sleep is sensory/perceptual in origin. *Int. J. Psychophysiol.* 2006; **62**: 152–67.
- 12 Karakas S, Bekçi B, Çakmak ED *et al.* Information processing in sleep based on event-related activities of the brain. *Sleep Biol. Rhythms* 2007; **5**: 28–39.
- 13 Abe T, Matsuoka T, Ogawa K *et al.* Gamma band EEG activity is enhanced after the occurrence of rapid eye movement during human REM sleep. *Sleep Biol. Rhythms* 2008; **6**: 26–33.
- 14 Hori T, Ogawa K, Abe T, Nittono H. Brain potentials related to rapid eye movements and dreaming during REM sleep: a short review of psychophysiological correlates. *Sleep Biol. Rhythms* 2008; **6**: 128–38.
- 15 Kobayashi T, Madokoro S, Misaki K *et al.* Interhemispheric differences of the correlation dimension in a human sleep electroencephalogram. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2002; **56**: 265–6.
- 16 Rey M, Bastuji H, Garcia-Larrea L *et al.* Human thalamic and cortical activities assessed by dimension of activation and spectral edge frequency during sleep wake cycles. *Sleep* 2007; **30**: 907–12.
- 17 Steriade M. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience* 2000; **101**: 243–76.
- 18 Bastuji H, Garcia-Larrea L. Evoked potentials as a tool for investigation of human sleep. *Sleep Med. Rev.* 1999; **3**: 23–45.
- 19 Bastuji H, Perrin F, Garcia-Larrea L. Semantic analysis of auditory input during sleep: studies with event related potentials. *Int. J. Psychophysiol.* 2002; **46**: 243–55.
- 20 Nieuwenhuijs DJF. Processed EEG in natural sleep. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006; **20**: 49–56.
- 21 Tung A, Lynch JP, Roizen MF. Use of the BIS monitor to detect onset of naturally occurring sleep. *J. Clin. Monit.* 2002; **17**: 37–42.
- 22 Nieuwenhuijs DJF, Coleman EL, Douglas NJ *et al.* Index values and spectral edge frequency at different stages of physiologic sleep. *Anesth. Analg.* 2002; **94**: 125–9.
- 23 Longford-Woidtke RN. Sleep State Scoring: an exercise in collaboration. *Sleep Rev. J. Sleep Spec.* 2002. Available from URL: http://www.sleepreviewmag.com/issues/articles/2002-01_04.asp
- 24 Mashour GA. Monitoring consciousness: EEG-based measures of anesthetic depth. *Semin. Anesth.* 2006; **25**: 205–10.
- 25 White PF. Use of cerebral monitoring during anaesthesia: effect on recovery profile. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006; **20**: 181–9.
- 26 Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006; **20**: 81–99.
- 27 Koelsch S, Heinke W, Sammler D, Olthoff D. Auditory processing during deep propofol sedation and recovery from unconsciousness. *Clin. Neurophysiol.* 2006; **117**: 1746–59.
- 28 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**: 672–8.
- 29 Asyali MH, Berry RB, Khoo MCK, Altinok A. Determining a continuous marker for sleep depth. *Comput. Biol. Med.* 2007; **37**: 1600–9.
- 30 Hashizume Y, Kuwahara H, Uchimura N *et al.* Examination of accuracy of sleep stages by means of an automatic sleep analysis system 'Sleep Ukiha'. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2001; **55**: 199–200.
- 31 Shirakawa S, Uchimura N, Tanaka J *et al.* Development and application of the 'Sleep Ukiha' automated sleep analysis system. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2000; **54**: 274–5.
- 32 Peiris RM, Jones R, Davidson P, Bones P, Myall D. Fractal dimension of the EEG for detection of behavioral microsleeps. *Conf. Proc. IEEE. Eng. Med. Biol. Soc.* 2005; **6**: 5742–5.

TY2. Kocaaslan S, Öniz A, Özgören M. Bispektral indeks ışığında uyku elektrofizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(6):1421-9.

ORIJİNAL ARAŞTIRMA ORIGINAL RESEARCH

Bispektral İndeks Işığında Uyku Elektrofizyolojisi

Sleep Electrophysiology Via the Scope of Bispectral Index

Dr. Sibel KOCAASLAN,^a
Dr. Adile ÖNİZ,^a
Dr. Murat ÖZGÖREN^a

^aBiyofizik AD,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 04.07.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 31.01.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Murat ÖZGÖREN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyofizik AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
murat.ozgoren@deu.edu.tr

ÖZET Amaç: Klasik bispektral indeks (BİS) değerlerindeki değişime göre sınıflandırılmış tüm gece uykusu sırasında uygulanan işitsel uyarılara karşı verilen yanıtların değişimini irdelemektir. Bilindiği kadarıyla bu araştırma, BIS eşliğinde uykuda tam kapsamlı işitsel uyarlama potansiyeli (İUP) analizi yapılan ilk çalışma özelliğindedir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 12 gönüllü birey alınmıştır (18-32 yaş, ort: 24.5 ± 4.1; 2 kadın). Kayıtlar, NuAmps 40 kanallı [elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG), çene elektromiyografisi (EMG)] kayıt sistemi, ses uyarı modülü, video ve BIS monitörizasyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Uyku kayıtları sırasında (1500 Hz, 80 dB, 500 ms) işitsel uyarılar kulak içine (etimotik) uygulanmıştır. Sürekli EEG verileri, BIS endekslerine göre sınıflandırılmıştır. Bu alt sınıflardaki kayıtlarda İUP yanıtları incelenmiştir. Cz elektrodundan kayıtlı N1, P2, N300, P450, N550 ve P900 yanıtlarının BIS değerlerine göre değişimi araştırılmıştır. **Bulgular:** BIS değerlerinin düşüşü ile N1 bileşeninin küçüldüğü, N300 ve P900 bileşeninin ise büyüdüğü gösterilmiştir. (Wilcoxon, her biri için $p < 0.05$). Uykuda işitsel uyarılara verilen yanıtlar, BIS değerlerine göre (uyku derinliği) değişim göstermektedir. Bu bulguların, Rechtschaffen ve Kales (R&K) evrelerine göre sınıflandırılmış çalışmaların sonuçları ile uyumlu ve hatta daha belirgin olduğu görülmüştür. **Sonuç:** Bu çalışmada, yüksek zaman çözünürlüğü sağlayan BIS sistemi ile uyku derinliği daha fazla kademe ile incelenmiştir. Elde edilen bulgular ve BIS ile yapılacak yeni araştırma modelleri, uyku dinamiğinin patolojik süreçlerde de incelenmesinde yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Polisomnografi; işitsel uyarlama potansiyelleri; elektroensefalografi; elektrofizyoloji

ABSTRACT Objective: The goal of this study was to investigate the changes in the responses to auditory stimuli, which were sorted according to the Bispectral Index (BIS) during sleep. This is the first known research study that incorporated full-scale analysis of sleep auditory evoked potentials (AEP) under the scope of BIS. **Material and Methods:** The measurements were conducted in twelve subjects (18-32 ages, mean: 24.5 ± 4.1; 2 female). Recordings were done by using NuAmps 40 channel system [electroencephalography (EEG), electrooculography (EOG), and chin electromyography (EMG)], auditory stimulation unit, video and BIS monitor. Sleep data was acquired while (1500 Hz, 80 dB and 500 ms) auditory stimulations were applied into the ear channels (etymotic). The continuous EEG data were grouped according to the BIS index. In this sub-group of recordings, AEPs were analyzed. The evolution of N1, P2, N300, P450, N550 and P900 waveforms recorded from Cz electrode were investigated with regard to correlation of BIS and sleep stages. **Results:** The reduction of BIS values were followed by the decrease of N1 component, whereas N300 and P900 components were found to be increased (Wilcoxon, $p < 0.05$). AEPs dynamically evolved according to the changes in BIS values. The present findings support and advance the outcome of classical designs, which are based solely on the system Rechtschaffen & Kales (R&K) system. **Conclusion:** The present study investigated sleep states in extended number of levels with the BIS system, which provided higher time resolution. Based on the results, BIS may be suggested as a useful tool for sleep dynamic research studies also in pathological states.

Key Words: Polysomnography; evoked potentials, auditory; electroencephalography; electrophysiology

Son yıllarda insan bilişsel süreçlerinin araştırılmasına olan ilgi giderek artmaktadır. Özellikle farklı bilişsel süreçlerin -uyku, uyanıklık, anestezi altında beyin vb.- aydınlatılması, beynin çalışmasını anlamaya yönelik en önemli bulguların ortaya konmasını sağlamaktadır. Ülkemizde de son yıllarda uyku ile ilgili yapılan çalışmalar ve kullanılan yöntemlerin zenginliği literatüre katkıda bulunur niteliktedir.¹⁻⁷

Uyku, uyanıklık durumuna göre dış uyaranların beyinde işlenmesi süreçlerinin zayıfladığı bir bilinç durumudur^{6,7} ve dinamik bir süreçtir. Bu süreç içerisinde; hızlı göz hareketlerinin olduğu Rapid Eye Movement (REM) ve bulunmadığı non-REM olmak üzere iki evre tanımlanmıştır. NonREM dönemi de kendi içerisinde dört evreye ayrılmaktadır: NonREM evre 1 ve 2 yüzeysel uyku, NonREM evre 3 ve 4 ise yavaş dalga uykusu (delta uykusu veya derin uyku) olarak isimlendirilmektedir.⁸ Uykuda yapılan çalışmalarda evreleme büyük önem kazanmaktadır. Araştırmacılar; polisomnografi sistemleri aracılığı ile Rechtschaffen ve Kales (R&K) skorlamasını kullanarak uyku süreçlerini aydınlatmaya çalışmaktadır.⁹

R&K uyku kılavuzunun oluşturulmasındaki ana hedef; farklı laboratuvar sonuçları arasında karşılaştırılabilirliğin sağlanması olması iken, zaman içinde uyku evre analizlerinde kullanılan altın standart haline gelmiştir.¹⁰ Himanen ve Hasan, eski analog kayıt sistemleri için geliştirilmiş bu referans kuralların, modern dijital metotlar için yetersiz kaldığını savunmaktadır.¹⁰ R&K sisteminde evrelerin skorlaması için 20 veya 30 saniyelik zaman pencereleri kullanılmaktadır. Bu zaman aralığında birden fazla evreye ait özellik gözlenirse dahi en uzun süreli olan evre ile etiketlenmektedir. Kısa evre değişiklikleri dikkate alınamamakta ve uykunun mikro süreçleri ihmal edilebilmektedir. Özellikle uyarılmış potansiyel analizlerinde, uyaran verilen süreç içinde uyku evresinin kararlı kaldığı varsayımının yapılması gerçekçi olmamaktadır. Ayrıca, skorlama sonuçlarında kişiden kişiye ve hatta aynı kişide tekrarlanan analizlerde farklılıklar olduğu belirtilmektedir. 1968 yılından bu yana kullanılan bu sistemin yanında özellikle zaman çözünürlüğü yüksek olan başka metotlara da gereksinim duyulmaktadır. Bu

amaçla son zamanlarda Bispektral indeks (BİS) sistemi uyku araştırmalarında kullanılmaya başlamıştır.¹¹⁻¹⁵ BİS, elektroensefalografi (EEG) verilerinin işlenmesi ile elde edilen, anestezi derinliğinin monitorizasyonunda kullanılan bir sistemdir. BİS analiz, güç spektrum analizi ve zaman-uzay analizi gibi ileri sinyal işleme teknikleri ile faz korelasyonunun bir ölçüsü olarak elde edilen BİS indeksi 0-100 arasında değişen sürekli sayılardır. BİS değerinin "0" olması beyin aktivitesinin olmadığı durumu ifade ederken, "100" olması tam uyanıklık durumunu göstermektedir.

Klasik polisomnografi sistemlerinin yanında uyarılma potansiyelleri (UP), olay-ilişkili potansiyel (OİP) analizleri zaman çözünürlüğü yüksek olan önemli araştırma yöntemleridir. Ayrıca, davranışsal yanıt ve farkındalık gerektirmediği için UP analizleri, uyku esnasında bilişsel süreçlerin araştırılmasına olanak sağlamaktadır.¹⁶ Yapılan çalışmalarda uykuya özgü birçok UP ve OİP bileşenleri tanımlanmıştır. Bu bileşenler özellikle NonREM evrelerde gözlenen P2, N300, P450, N550 ve P900 (P750)'dür.¹⁷⁻²⁰ Farklı çalışmalarla bu bileşenlerin altında yatan süreçler aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Uykuda gerçekleştirilen işitsel uyarılma potansiyelleri (İUP) çalışmaları genellikle ya tek tip uyaran ile ya da bazı uyku evreleri dışlanarak yapılmaktadır.

Bilgi işlemenin karmaşıklığı ve uykunun dinamik yapısı, geleneksel uyku skorlama tekniklerinin kapasitesini zorlamaktadır. Bu çalışmanın amacı EEG, elektrookülografi (EOG) ve elektromiyografi (EMG) ile birlikte BİS değerlerine göre tüm gece uykusu sırasında uyaranlara karşı verilen yanıtların değişimini irdelemektir. Ayrıca bu yaklaşımla, uyku çalışmalarında kullanılan R&K standart skorlama sistemi uykunun makro durumları hakkında bilgi verirken, eş zamanlı olarak kaydedilen ve daha yüksek zaman çözünürlüğü olan BİS sistemi ile mikro durumlar daha fazla kademe ile incelenmiş olacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

KATILIMCILAR

Araştırma, "Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kuru-

lu”ndan onay alınarak DEÜ Biyofizik Ana Bilim Dalı Uyku Dinamiği Araştırma Laboratuvarlarında yapılmıştır. Gönüllü bireylere kayıt öncesinde deneyler hakkında gerekli açıklamalar yapılmış ve kabul edenler “onam formu” alındıktan sonra ölçümlere alınmıştır. Bu çalışmada gönüllü bireylerin ilk gece uyku kayıtları kullanılmıştır.

Çalışmaya 12 gönüllü birey (2 kadın) alınmıştır. Yaşları 18-32 yıl arasındadır (ort: 24.5 ± 4.1 yıl). Kayıt işlemine başlamadan önce bireylere el tercihlerini belirlemek amacıyla “Edinburg El Kullanım Testi”; işitme sorunu olmadığını göstermek amacıyla işitme eşiği ölçümü; 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 uygulanmıştır.

Bireylerden biri hariç hepsi sağ el baskındır. Ölçümlere, kayıt yapılan zamana kadar herhangi bir nörolojik, psikiyatrik, kronik hastalık tanısı alınmış ve sürekli kullandığı ilaç olmayan kişiler alınmıştır. Bireylerin hiçbirinin tanı konmuş herhangi bir işitme sorunu yoktur. Bireylerin uykusuzluk durumu, kahve ve diğer uyarıcıların kaydı etkileyebilecek süre içinde alınıp alınmadığı gibi olumsuz etkenler dışlandıktan sonra kayıtlara geçilmiştir.

KAYIT ODASI ÖZELLİKLERİ VE KAYIT AŞAMALARI

Araştırmacı, deney süresince, kayıt sistemlerinin bulunduğu bir laboratuvarıdır. Deneye katılan bireyler ise izole bir odada bulunan yatakta rahat bir pozisyonda yatmaktadır. İzole oda yüksek frekanslı gerilimlerin, elektromanyetik parazitlerin ve her türlü elektriksel gürültünün dışarıdan içeriye geçmesini engelleyen Faraday kafesi ile örülüdür. Ayrıca, dış ortamdaki seslerden arındırmak amacıyla duvarları akustik malzeme ile yalıtılmıştır. Kayıtlar esnasında oda loş ışık ile aydınlatılmıştır. Deneye katılan kişi ile haberleşme, iki oda arasında var olan ses sistemi ile sağlanmıştır ve deney süresince birey kamera ile izlenmiştir.

ARAÇ VE GEREÇ

Kayıtlar, NuAmps 40 kanallı kayıt sistemi, “Embedded Microcontroller Stimulation Unit (EMISU)”, ses uyarı modülü, video kayıt sistemi, BİS sistemi

ve ek teknik ekipman (EEG-Cap, analiz bilgisayarları vb.) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

EEG kaydı, deneye katılan bireye uygun bütünlükteki 40 kanallı bone aracılığıyla (Jasper 10-10 sistemine göre) yapılmıştır. Bone ile saçlı deri arasındaki iletkenliği sağlamak amacıyla elektrojel (ECI electro-gel), elektrotların bağlanacağı yeri temizlemek üzere alkolü pamuk ve abraziv krem (NuPrep) uygulanmıştır. EOG sağ göz dış kantusa ve sol göz supraorbital alana yerleştirilen elektrotlar ile kaydedilmiştir. EMG aktivitesi ise çene alt ve üst bölgelerine yerleştirilen elektrotlar aracılığı ile incelenmiştir. Kayıt sırasında elektrotların empedansları yaklaşık olarak 5 kOhm değerinde tutulmuştur. EEG kanalları kulak memesine takılan iki elektrod ile referanslanmıştır (A1+A2). Sürekli EEG kaydı 1 kHz’lik örnekleme hızı ile alınmıştır.

BİS kayıtları, üzerinde dört elektrodu bulunan bir sensör (BIS Quatro) sol alın bölgesine yerleştirilerek Bispectral Index Monitor (Aspect-A2000) ile alınmıştır. Elektrotların empedansı 5 kOhm altında tutulmuş ve sinyal kalite indeksleri (SQI) kontrol edilmiştir. Her 5 saniyede BİS indeksi RS232 kablo aracılığı ile HyperTerminal protokolü kullanılarak kaydedilmiştir. Sinyal kalite indeks değeri 50’nin altına düştüğünde kaydedilen BİS değerleri dışlanmıştır.

UYARANLAR

MATLAB yazılım ortamında hazırlanan işitsel uyarılar, EMISU uyarı ünitesi aracılığıyla izole odaya gönderilmiştir. Ses uyarılarını, dış kulak yoluna yerleştirilen etimotik sünger kulaklıklar aracılığı ile uygulanmıştır.

Kayıtlar sırasında 1500 Hz, 80 dB, 500 ms süreli ve uyarılar arası süre (ISI) 2.5 s-3.5 s arası randomize değişken, işitsel uyarı uygulanmıştır. Gönüllü bireyler, normal uyku saatlerinden iki saat önce laboratuvarımıza gelmişler ve kayıtlar yaklaşık olarak 23.00-08.00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir.

ANALİZLER

Eş zamanlı olarak kaydedilen EEG ve BİS değerleri birlikte değerlendirilmiştir. BİS değerleri ortalaması 90, 80, 70, 60, 50, 40 ve 30 olan alt gruplara ayrıl-

miştir. EEG verileri bu BİS gruplarına göre sınıflandırılarak 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 (averaj) ve tüm bireylerin ortalaması (grandaveraj, GA) oluşturulmuştur.

Kayıtlar kafa üzerinde 40 kanaldan alınmıştır. Ancak, bu çalışmada öncelikli olarak, işitsel uyarılma potansiyellerin tamamı Cz elektroduna ilişkin sunulmuştur. Analizlerde, en büyük yanıtların oluştuğu zamansal değer (latans) ve yanıtların genliği kullanılmıştır.

İstatistik analizde SPSS programı ile non-parametrik testler kullanılmıştır. Bağımlı iki grup karşılaştırmasında Wilcoxon testi uygulanmıştır.

BULGULAR

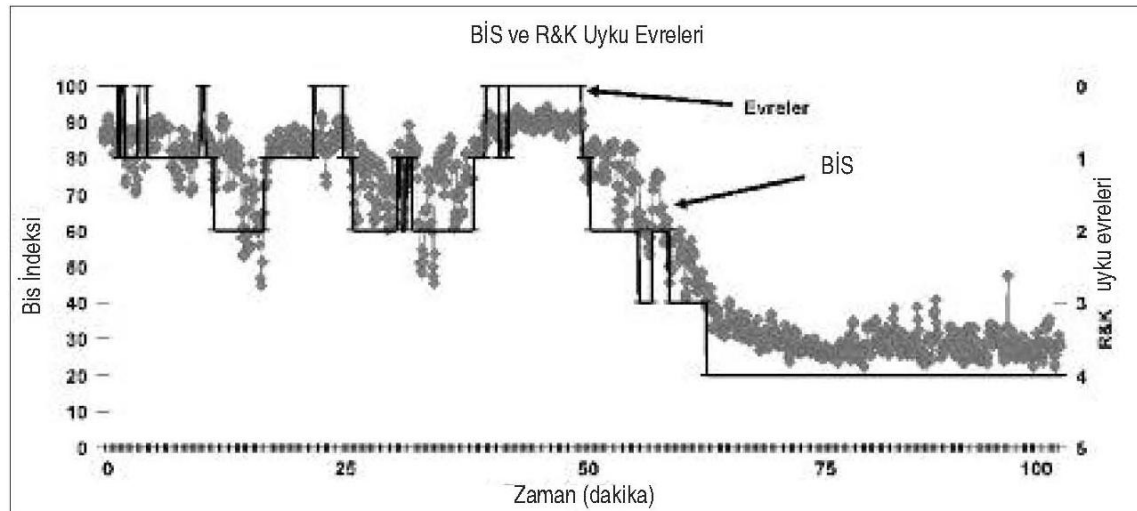
Bu çalışmada tüm gece uyku kaydı analiz edilmiştir. Çalışmaya katılan gönüllü bireylerin en kısa toplam kayıt süresi 7, en uzun 10 saattir. Şekil 1'de

örnek bir katılımcıya (no: 1) ait tipik uyku evreleri ve kesintisiz BİS monitör sonuçlarının aynı kesitte sunulduğu grafik görülmektedir.

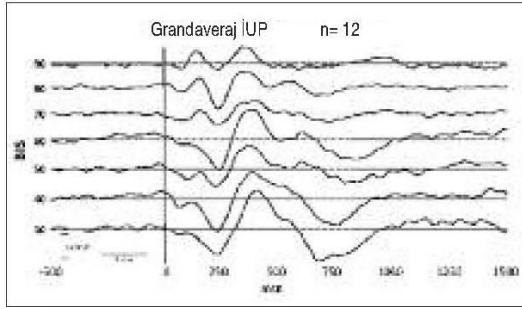
Şekil 1'de sol-y ekseninde 0-100 arasında değişen BİS değerleri görülürken, sağ-y ekseninde geleneksel R&K sistemine göre skorlanmış uyku evreleri görülmektedir. Uyku evrelerinin sağ-y ekseninde ters sıra ile verilmesinin nedeni, BİS değerlerinin düşmesi ile uykunun derinleştiğini göstermektir. Sadece non-REM evrelerini içeren bu uyku kesitinde BİS değerleri ile evreler arasında $r=0.78$ (Spearman analizi) gibi yüksek bir korelasyon bulunmuştur.

Şekil 2'de alt BİS gruplarındaki işitsel uyarılma potansiyelleri görülmektedir. N1 yanıt bileşeni, BİS 90 düzeyinde en yüksek genlikli değerini alırken, BİS değeri azaldıkça (uyku derinliği arttıkça) genliğinin küçüldüğü gözlenmiştir. N300 yanıtı genliğinin BİS değeri azaldıkça, yani uyku derinleştikçe anlamlı ölçüde büyüdüğü gözlenmektedir. Bununla birlikte yüksek BİS değerlerinde P900 aktivitesi gözlenmezken, uyku derinliği arttıkça bu zaman aralığında pozitif bir yanıt ortaya çıkmıştır.

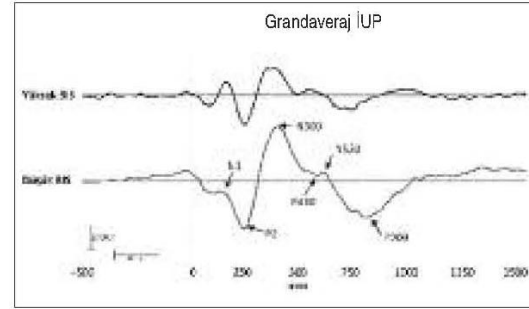
BİS değerlerinin dağılımları ele alındığında, BİS 60 orta değeri oluşturmaktadır. İşitsel uyarılma



ŞEKİL 1: Örnek bir kişiye (no: 1) ait BİS ve R&K evrelerinin karşılaştırması. Sol-y ekseninde yukarıdan aşağıya doğru azalan gerçek zamanlı elde edilmiş BİS değerleri görülmektedir (gri). Sağ-y ekseninde evreleri yukarıdan aşağıya doğru derinleşen postanalizle hazırlanmış R&K uyku evreleri görülmektedir (siyah). Yatay eksen 100 dakikalık zaman kesiti görülmektedir.



ŞEKİL 2: Tüm bireylerin (n= 12) işitsel uyarılma potansiyellerinin BIS derinliğine göre sıralanması. Yukarıdan aşağıya doğru BIS değerleri sırasıyla 90, 80, 70, 60, 50, 40 ve 30 değerlerinde görülmektedir. Yatay eksen 500 ms uyarı öncesi, 1500 ms uyarı sonrası IUP yanıtları sunulmaktadır. Düşey çizgi ile uyarı anı işaretlenmektedir. Üst kısımlar negatif, alt kısımlar pozitif voltaj değerlerindedir.



ŞEKİL 3: Tüm bireylerin (n= 12) işitsel uyarılma potansiyellerinin yüksek ve düşük BIS derinliğine göre gruplanması. Üstte yüksek BIS değerleri ve altta düşük BIS değerlerinde IUP görülmektedir. Yatay eksen 500 ms uyarı öncesi, 1500 ms uyarı sonrası ve düşey çizgi ile uyarı anı işaretlenmektedir. Üst kısımlar negatif, alt kısımlar pozitif voltaj değerlerindedir. Oklarla dalga tepeleri belirtilmektedir (N1, P2, N300, P450, N550, P900).

potansiyelleri BIS 60'ın üstü (yüksek BIS değerli) ve BIS 60'ın altı (düşük BIS değerli) olarak tanımlandığında elektrofizyolojik yanıtlarda belirgin fark ortaya çıkmaktadır (Şekil 3).

Averajlanmış elektrofizyolojik yanıtlar, N1, P2, N300, P450, N550 ve P900 olmak üzere 6 dalga tepesini ortaya çıkarmaktadır (Tablo 1 ve Şekil 3). Bu dalga bileşenleri aşağıda tek tek incelenmektedir.

N1 BİLEŞENİ

Çalışmamızda N1 yanıtı için tüm bireylere ait ortalama (GA) yanıt göz önüne alınarak zaman aralığı belirlenmiştir. Buna göre 100-200 ms aralığında negatif yönde görülen dalga defleksiyonu N1 yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Yüksek BIS değerli N1 yanıtlarının ortalama latans değeri 139.42 ± 7.60 ms, ortalama genlik değeri -2.51 ± 0.59 μ V iken, düşük BIS değerli N1 yanıtlarının ortalama latans değeri 141.92 ± 9.56 ms, ortalama genlik değeri ise 0.50 ± 0.58 μ V olarak bulunmuştur (Tablo 1). Wilcoxon test sonuçlarına göre; yüksek BIS değerli N1 yanıtının, düşük BIS değerli N1 yanıtına göre daha yüksek genlikli olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).

P2 BİLEŞENİ

P2 yanıtı 180-260 ms zaman aralığında pozitif yönde ölçülmüştür. Yüksek BIS değerli P2 yanıtlarının ortalama latans değeri 227.25 ± 5.74 ms, ortalama

genlik değeri 3.74 ± 0.85 μ V iken düşük BIS değerli P2 yanıtlarının ortalama latans değeri 215.92 ± 6.64 ms, ortalama genlik değeri ise 5.32 ± 1.52 μ V olarak bulunmuştur (Tablo 1). Şekil 3'te P2 yanıtının BIS 60'ın altında, genlikçe büyüdüğü görülmüş olsa da bu büyüme anlamlı bulunmamıştır.

N300 BİLEŞENİ

N300 yanıtı, negatif yönde 330-500 ms zaman aralığında ölçülmüştür. Yüksek BIS değerli N300 yanıtlarının ortalama latans değeri 364.17 ± 7.77 ms, ortalama genlik değeri -3.90 ± 0.68 μ V iken düşük BIS değerli N300 yanıtlarının ortalama latans değeri 390.08 ± 12.33 ms, ortalama genlik değeri ise 5.98 ± 0.89 μ V olarak bulunmuştur (Tablo 1). Şekil 2 ve Şekil 3'te görüldüğü gibi N300 yanıtının genliği BIS değeri azaldıkça, yani uyku derinliği arttıkça kademeli olarak artmaktadır ($p < 0.05$).

P450 BİLEŞENİ

P450 yanıtı pozitif yönde 400-550 ms zaman aralığında ölçülmüştür. Yüksek BIS değerli P450 yanıtlarının ortalama latans değeri 495.67 ± 12.88 ms, ortalama genlik değeri 0.81 ± 0.40 μ V iken düşük BIS değerli P450 yanıtlarının ortalama latans değeri 499.30 ± 13.20 ms, ortalama genlik değeri ise 0.20 ± 0.70 μ V olarak bulunmuştur. P450 yanıtının genliği Tablo 1'de de görüldüğü üzere BIS değerinin değişiminden etkilenmemiştir.

TABLO 1: Tüm bireylerden (N=12) kaydedilen işitsel uyarılma potansiyel bileşenlerinin BIS değerlerine göre genlik ve latans dağılımları.*

		Yüksek BIS	Düşük BIS
N1	Genlik (µV)	-2.51 ± 0.59	0.50 ± 0.58
	Latans (ms)	139.42 ± 7.60	141.92 ± 9.56
P2	Genlik (µV)	3.74 ± 0.85	5.32 ± 1.52
	Latans (ms)	227.25 ± 5.74	215.92 ± 6.64
N300	Genlik (µV)	-3.90 ± 0.68	-5.98 ± 0.89
	Latans (ms)	364.17 ± 7.77	390.08 ± 12.33
P450	Genlik (µV)	0.81 ± 0.40	-0.20 ± 0.70
	Latans (ms)	495.67 ± 12.88	499.30 ± 13.20
N550	Genlik (µV)	-0.86 ± 0.42	-1.99 ± 0.51
	Latans (ms)	566.50 ± 10.95	565.00 ± 11.85
P900	Genlik (µV)	2.37 ± 0.38	4.83 ± 0.62
	Latans (ms)	670.67 ± 18.92	745.42 ± 21.87

*BIS değeri 60'ın üstünde (yüksek BIS) ve BIS 60'ın altında (düşük BIS) İUP bileşenlerinin genlik ve latans değerleri (ort ± std.hata) sütunlarda yer almaktadır.

N550 BİLEŞENİ

N550 yanıtı; 500-650 ms zaman aralığında değerlendirilmeye alınmıştır. Yüksek BIS değerli N550 yanıtlarının ortalama latans değeri 566.50 ± 10.95 ms, ortalama genlik değeri -0.86 ± 0.42 µV iken düşük BIS değerli N550 yanıtlarının ortalama latans değeri 565.00 ± 11.85 ms, ortalama genlik değeri ise 1.99 ± 0.51 µV olarak bulunmuştur (Tablo 1). N550 yanıtının genliği BIS değerinin azalmasıyla çok küçük bir artış göstermiştir.

P900 BİLEŞENİ

P900 yanıtı; 650-900 ms zaman aralığında incelenmiştir. Tablo 1'de ve Şekil 4'te görüldüğü gibi P900 yanıtının genliği ve latansı BIS değerinin azalmasıyla belirgin artış göstermiştir. Yüksek BIS değer-

li P900 yanıtlarının ortalama genlik değeri 2.37 ± 0.38 µV iken düşük BIS değerli P900 yanıtlarının ortalama genlik değeri ise 4.83 ± 0.62 µV olarak bulunmuştur (p< 0.05) (Tablo 1). Yüksek BIS değerli P900 yanıtlarının ortalama latans değeri 670.67 ± 18.92 ms iken düşük BIS değerli P900 yanıtlarının ortalama latans değeri 745.42 ± 21.87 ms olarak bulunmuştur (p= 0.01) (Tablo 1).

Yüksek BIS değerli ve düşük BIS değerli işitsel uyarılma potansiyellerini, bir tek katılımcının verileri üzerinde inceleyecek olursak yine GA verilerine benzer bir desen ortaya çıkmaktadır.

Şekil 4'te örnek bir katılımcıya ait (no: 1) tüm gece uykusunun üstte yüksek, altta düşük BIS değerli İUP yanıtları görülmektedir. Burada özellikle N1 bileşenindeki genlik düşüşü ile N300 ve P900 yanıtlarındaki genlik artışı dikkat çekicidir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, polisomnografik kayıtlar eşliğinde BIS değerlerindeki değişime göre sınıflandırılmış, tüm gece uykusu elektrofizyolojik verileri incelenmiştir. Elektrofizyolojik olarak, N1, P2, N300, P450, N550 ve P900 dalga formları kaydedilmiştir. BIS değerleri azaldıkça N1 küçülürken, özellikle N300 ve P900 dalga formlarının genliklerinin büyüdüğü gösterilmiştir.

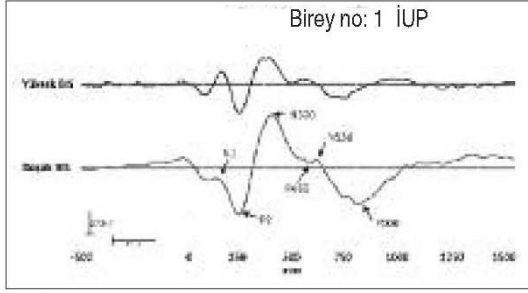
N1 YANITI

İşitsel uyarandan sonra 75-150 ms aralığında ortaya çıkan negatif bir dalgadır ve işitsel N1 yanıtı bilinçli ses algısı yolağında ilk adım olarak tanımlanmıştır.¹⁹ İşitsel uyarın uygulanmasından sonra ortaya çıkan ilk yanıt olması nedeni ile duyuusal hassasiyette artışı yansıttığı ileri sürülmüştür.^{20,21}

TABLO 2: Uykuda işitsel uyarılma potansiyel bileşenlerinin yayınlarda yer almasına göre incelenmesi.*

Araştırma	Yıl	Tanımlanan olay ilişkili potansiyel bileşenleri					
		N1	P2	N300	P450	N550	P900
Colrain IM ve ark., Can J Exp Psychol	2000	+	+	+	+	+	-
Yang CM ve Wu CS, Int J Psychophysiol	2007	-	+	+	-	-	+
Karakaş, S. ve ark., Sleep Biol Rhythm	2007	+	+	+	+	+	-
Bu çalışma		+	+	+	+	+	+

*Yayınlarda yer almasına göre N1, P2, N300, P450, N550 ve P900 olup olmadığı - ve + işaretleri ile gösterilmektedir.



ŞEKİL 4: Örnek bir kişiden (no: 1) alınan işitsel uyarılma potansiyellerinin yüksek ve düşük BIS derinliğine göre gruplanması. Üstte yüksek BIS değerleri ve altta düşük BIS değerlerinde IUP görülmektedir. Yatay eksen 500 ms uyarı öncesi, 1500 ms uyarı sonrası ve dikey çizgi ile uyarı anı işaretlenmektedir. Üst kısımlar negatif, alt kısımlar pozitif voltaj değerlerindedir.

N1 yanıtının işitsel uyarının fiziksel özelliklerine karşı hassas olduğu belirtilmiştir.²² Aynı uyarın defalarca uygulandığında N1 genliğinin azaldığı gözlenmiştir.²²

Elton ve ark., uyku içciklerinin bulunduğu ikinci evre uykuda N1 genliğinin küçüldüğünü belirtmiştir.²³ Uyku içciklerinin fonksiyonel rolünün, uyku sırasında dış uyarana ait bilgi işleme süreçlerinin baskılanması olduğu düşünülmektedir.²⁴ Colrain ve ark., N1 bileşeninin genliğinin uyanık durumdan Evre 2'ye doğru kademeli olarak zayıfladığını göstermiştir.¹⁷ Uyku çalışmalarında N1 bileşeninin bilinç-durumuna (brain-state) bağlı olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Uyanıklıktan yavaş dalga uykusuna doğru dereceli olarak N1 genliğinin azaldığı ve REM evrede hafifçe yükseldiği gösterilmiştir.²⁵ Bizim çalışmamızda BIS değerlerine göre sınıflandırılmış N1 yanıtları, azalan BIS değerleri ile orantılı olarak N1 genliğinin azalması -yukarıda söz edilen çalışmalarla benzer şekilde- görülmektedir (Şekil 3). Bu azalma uykunun ilerleyen evrelerinde; uyarınların tekrarlanması nedeni ile ya da uykunun sürdürülebilmesi için işitsel uyarının baskılanması hipotezleriyle açıklanabilir.

P2 YANITI

Literatürde P220 olarak da karşılaştığımız P2 yanıtının, gecenin ilk yarısında ikinci yarıya göre daha yüksek genlikli olduğu bilgisi verilmiştir.¹⁸ P220'nin yavaş dalga uykusu sırasında diğer evrelere göre daha büyük olduğu rapor edilmiştir.^{18,25}

Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde P2 bileşeninin uykunun derinleşmesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.¹⁸

Bizim çalışmamızda, P2 yanıtının düşük BIS değerlerinde daha büyük olduğu görülmektedir. Böylece BIS değerlerine göre P2 yanıtının uykunun derinleşmesi ile ilişkili olduğu yorumu desteklenmiş olmaktadır.

N300 ve N550 yanıtları NREM 1 ve 2 evrelerinde gözlenen iki negatif uyarılmış potansiyel bileşenidir. N300 yanıtının gecenin ilk yarısında, ikinci yarıya göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Uyku sırasında sürekli olarak uygulanan standart bir uyarana karşı gösterilen yanıtlarla, standart uyarandan farklı olarak uygulanan uyarana karşı verilen yanıtlar kıyaslandığında farklı olan uyarana karşı ortaya çıkan yanıtın daha büyük genlikli olduğu gösterilmiştir. Bu yanıtlar; duysal uyarana karşı ortaya çıkan primitif bir ayırt etme süreci olarak yorumlanmıştır.²⁶ Bazı araştırmacılar genlikteki artışın uyanma (arousal) süreçleri ile ilgili olabileceğini savunmuşlardır.²¹ Uyku yoksunluğu çalışmaları ise dalga formlarındaki bu değişikliklerin, uyanma süreçleri ile ilgili olduğu fikrine karşı çıkmaktadırlar.²⁷ Peszka ve Harsh tarafından sunulan çalışmada, bir gecelik uyku yoksunluğunu takip eden gece uykusu sırasında N300, N550 ve P900 bileşenlerin genliklerinin arttığı gösterilmiştir.²⁷ Uyku yoksunluğu ile uyku ihtiyacı artar ve böylece uyanma eşiği yükselir. Bu nedenle dalga formlarındaki genlik artışı uyanma reaksiyonunu yansıtmıyor olamaz. Tam aksine bilişsel süreçleri minimize eden veya engelleyen baskılayıcı süreçleri yansıtmıyor olabilirler.¹⁸

Çalışmamızda N300 yanıtının, düşük BIS değerlerinde daha yüksek genlikli olduğu bulunmuştur. Gecenin ilk yarısında yavaş dalga uykusunun, ikinci yarıya oranla daha uzun süreli olduğu bilgisi de göz önüne alınırsa, Yang ve Wu'nun yorumuna uyumlu olarak bu yanıtın ilk yarıda ve düşük BIS değerlerinde daha belirgin olması bilgi işleme süreçlerini baskılayıcı işlevi olabileceği söylenebilir.¹⁸ Karakaş ve ark., N3 yanıtının latansının uyku sırasında uzamış olduğunu bildirmişlerdir. Uyku evreleri arasında ise en belirgin latans uzamasını NonREM 2. evrede olduğunu göstermişlerdir.¹⁹ Bi-

zım çalışmamızda ise N3 yanıtının latans değeri, BİS değeri düştükçe arttığı gözlenmiştir (Şekil 2). Bu bulgular, uyku sırasında bilgi işleme süresinin uzadığı sonucunu ortaya koymaktadır.

Ancak N300 ve N550 yanıtının verteks dalları ve K-kompleksleri bulunduğu daha keskin olduğu bilgisi verilmiştir.^{28,29} Bu veriler dikkate alınarak bu dalga formlarının dışlandığı ve/veya kullanıldığı farklı analiz desenleri yararlı olabilir.

P900 (P750)

Yang ve Wu, P900 yanıtının uyku derinliğinden oldukça etkilendiğini bildirmişlerdir.¹⁸ Bu bağlamda, P900 yanıtının Evre 1'de çok az, Evre 2'de belirgin, yavaş dalga uykusuna geçtikten sonra da çok büyük genlikli gözlendiğini belirtmişlerdir. Ayrıca, P900 latansının uyku derinliğinin artmasıyla kısaldığı belirtilmiştir.^{18,30} Bu sonuçlara göre, P900 yanıtının uykunun derinleşmesi ve sürdürülmesi süreçleri ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da P900 yanıtının BİS değerinin düşüşü ile özellikle 60 ve altındaki BİS değerlerinde belirgin bir form aldığı ve latansının kısaltmaya başladığı açıkça görülmektedir (Şekil 3).

R&K SİSTEMİ VE BİS KULLANIMI

Uyku skorlamasında en sık kullanılan yöntem olan R&K sistemine göre uykunun değerlendirilmesinin dinamik uyku sürecini yansıtmakta yetersiz kaldığı belirtilmiştir. Bu nedenle, uyku araştırmalarında skorlama için birçok sistem, algoritma ve yapay sinir ağı modelleri önerilmiştir.³¹⁻³³ Fakat bunların onlarca yıllık klinik beceri ve deneyimi içeren, klasik uyku evreleme sistemlerinin yerini alması için elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızdaki BİS indekslerine dayalı uyku elektrofizyoloji analizi, klasik R&K referans sisteminin yerini almak gibi bir hedef taşımamaktadır. Bununla birlikte, uykuda bilişsel süreçler konusunda bilgi verecek yardımcı, kolay kullanılabilir bir analiz yöntemi olarak önerilmesi bu veriler ışığında mümkün olmuştur.

Literatürde R&K skorlama sisteminin kullanıldığı UP ve OİP çalışmalarına yer verilmiştir.¹¹⁻¹⁴ Uyku dinamiği çalışmalarında UP yanıtlarındaki

değişimlerin çok daha kısa zaman aralıklarında iradelmesi gereklidir. Son yıllarda uyku çalışmalarında henüz kullanılmaya başlamış olan BİS sistemi her 5 saniyede bir 0-100 arasında değerler vermesi ile uyku sürecindeki mikro değişimleri incelemek konusunda yardımcı bir metot olarak yer alabilir.

Uyku derinliği arttıkça BİS değerlerinin düştüğü gösterilmiştir.^{11,13,15} Benini ve ark. kendi veri gruplarında, uyku evreleri ile kaydedilen BİS değerleri arasında $r = 0.71$ korelasyon değerini saptamışlardır.¹¹ Bu çalışmanın non-REM evrelerini içeren uyku kesitinde BİS değerleri ile evreler arasında $r = 0.78$ (Spearman analizi, $r^2 = 0.61$) olan yüksek bir korelasyon bulunmuştur. Bütün bu bulgular BİS sisteminin, R&K skorlama sistemine yardımcı, güvenilir bir sistem olduğuna işaret etmektedir. R&K skorlama sistemine ek olarak BİS monitörizasyonuna sahip olmanın sağladığı bir diğer avantaj da, bir uyarının hangi uyku derinliğinde verildiğinin kontrolünü sağlayabilmesidir. Bu özellik, bilişsel uyaran (örneğin; kişinin kendi ismi ve benzeri uyaranların verilmesi) çalışma desenlerinde kritik olacaktır.

KAYIT SİSTEMİ VE ELEKTROFİZYOLOJİK ÇIKTILARIN YERİ

Bu çalışmada hem BİS sistemi senkron olarak dahil edilmiş hem de uyaran işaretleyici bir sistem olan EMISU ilk olarak kullanılmıştır. Bunun yanında, oda içinden hoparlörle ses vermek yerine kulak içi (etimotik) ses sistemi kullanılmıştır. Bu nedenle kişinin hareket etmesi ve yastık engellemesi gibi unsurlar dışlanmıştır. Bu açıdan elektrofizyolojik kayıt sisteminin, dalga formlarını ortaya çıkarmakta başarılı olduğu söylenebilir. Yine Tablo 2'ye göre değişik çalışmalarda dahil edilmeyen dalga tepelerinin her biri bu çalışmada saptanmış ve değerlendirilmeye alınmıştır.

SONUÇ

Bu çalışma, BİS monitörizasyonunu klasik R&K sistemi ile birlikte kullanmak üzere uyku derinliğinin daha fazla ara kademe ile incelenebileceği, yardımcı bir sistem olarak önermektedir. Bu çalışma ve mevcut birkaç araştırmanın sonuçları ışığında, BİS ve benzer metotların farklı bilinç seviyelerinin değerlendirilmesinde yararı olabilir.

BİS monitörizasyonu kullanılarak analizleri yapılmış, işitsel UP yanıtları dalga formlarının, R&K evrelerine göre sınıflandırılmış çalışmaların sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür. BİS değerlerinin düşüşü ile N1 bileşeninin küçüldüğü, N300 ve P900 bileşeninin ise büyüdüğü gözlenmiştir.

R&K sistemine kıyasla daha fazla alt basamakta sınıfların oluşturulabilmesi nedeni ile BİS ile yapılacak yeni araştırma modelleri uyku dinamiğinin incelenmesinde yararlı olabilecektir. Uygulama kolaylığı ve analiz sonuçları göz önüne alındığında

klınık çalışmalar için de önerilebilecek bir sistem niteliğindedir.

Teşekkür

Yazarlar, destekleri için (DEÜ Tıp Fakültesi Nöroloji AD) Doç.Dr. İbrahim Öztura'ya, (DEÜ Fen ve Edebiyat Fakültesi İstatistik Bölümü) Yrd.Doç.Dr. Aylin Ahın'a, (DEÜ Tıp Fakültesi Biyofizik AD) Uzm. Müh. Uğraş Erdoğan'a, Araş. Gör. Serhat Taşlıca'ya ve Alper Yıldırım'a teşekkür eder. Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi 2007.KB.SAG.017-061 projeleri ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Atay T. [Sleep in elderly]. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry* 2001;2(2):91-7.
- Baklan B. [Narcolepsy-cataplexy]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(26):19-26.
- Aydın H, Özgen F. [Sleep structure and function]. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry* 2001;2(2): 79-85.
- Aksu M. [Restless legs syndrome]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(26):44-7.
- Türkbat T, Söhmen T. [sleep disorders in children and adolescents]. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry* 2001;2(2):76-90.
- Bora İH, Bican A. [The physiology of sleep]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3(23):1-6.
- Gözükırmızı E. [Sleep neurophysiology]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(26):1-3.
- Chokroverty S. An Overview of Sleep. *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*. 2nd ed. USA: Butterworth-Heinemann; 1999. p.7-20.
- Mirici A, Araz Ö. [Polysomnography]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(32):128-31.
- Himane SL, Hasan J. Limitations of Rechtschaffen and Kales. *Sleep Med Rev* 2000;4(2):149-67.
- Benini F, Trapanotto M, Sartori S, Capretta A, Gobber D, Boniver C, et al. Analysis of the bispectral index during natural sleep in children. *Anesth Analg* 2005;101(3):641-4.
- Nieuwenhuijs DJ. Processed EEG in natural sleep. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20(1):49-56.
- Nieuwenhuijs D, Coleman EL, Douglas NJ, Drummond GB, Dahan A. Bispectral index values and spectral edge frequency at different stages of physiologic sleep. *Anesth Analg* 2002; 94(1):125-9.
- Tung A, Lynch JP, Roizen MF. Use of the BIS monitor to detect onset of naturally occurring sleep. *J Clin Monit Comput* 2002;17(1):37-42.
- Sleigh JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: a measure of depth of sleep? *Anesth Analg* 1999;88(3):659-61.
- Bastuji H, García-Larrea L. Evoked potentials as a tool for the investigation of human sleep. *Sleep Med Rev* 1999;3(1):23-45.
- Colrain IM, Di Parsia P, Gora J. The impact of prestimulus EEG frequency on auditory evoked potentials during sleep onset. *Can J Exp Psychol* 2000;54(4):243-54.
- Yang CM, Wu CS. The effects of sleep stages and time of night on NREM sleep ERPs. *Int J Psychophysiol* 2007;63(1):87-97.
- Karakaş S, Arıkan O, Çakmak ED, Bekçi B, Doğutepe E, Tüfekçi İ. Early gamma response of sleep is sensory/perceptual in origin. *Int J Psychophysiol* 2006;62(1):152-67.
- Karakaş S, Bekçi B, Çakmak ED, Erzenin ÖU, Aydın H. Information processing in sleep based on event-related activities of the brain. *Sleep Biol Rhythms* 2007;5(1):28-39.
- Afienza M, Cantero JL, Escera C. Auditory information processing during human sleep as revealed by event-related brain potentials. *Clin Neurophysiol* 2001;112(11):2031-45.
- Loveless NE, Brunia CMH. Effects of rise-time on late components of the auditory evoked potential. *J Psychophysiol* 1990;4(4):369-80.
- 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(2):78-83.
- Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamic oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993;262(5134):679-85.
- Bastuji H, García-Larrea L, Franc C, Mauguière F. Brain processing of stimulus deviance during slow-wave and paradoxical sleep: a study of human auditory evoked responses using the odd-ball paradigm. *J Clin Neurophysiol* 1995;12(2): 155-67.
- Bastien C, Campbell K. Effects of rate of tone-pip stimulation on the evoked K-Complex. *J Sleep Res* 1994;3(2):65-72.
- Pesza J, Harsh J. Effect of sleep deprivation on NREM sleep ERPs and related activity at sleep onset. *Int J Psychophysiol* 2002;46(3):275-86.
- Colrain IM, Webster KE, Hirst G, Campbell KB. 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* 2000;23(1):97-106.
- Bastien CH, Crowley KE, Colrain IM. Evoked potential components unique to non-REM sleep: relationship to evoked K-complexes and vertex sharp waves. *Int J Psychophysiol* 2002;46(3): 257-74.
- Cote KA, Campbell KB. P300 to high intensity stimuli during REM sleep. *Clin Neurophysiol* 1999;110(8):1345-50.
- Asyali MH, Berry RB, Khoo MC, Altınok A. Determining a continuous marker for sleep depth. *Comput Biol Med* 2007;37(11):1600-9.
- Hashizume Y, Kuwahara H, Uchimura N, Mukai M, Shirakawa S, Satomura T, et al. Examination of accuracy of sleep stages by means of an automatic sleep analysis system 'Sleep Ukiha'. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55(3):199-200.
- Shirakawa S, Uchimura N, Tanaka J, Sakamoto T, Satomura T, Tsutsumi Y, et al. Development and application of the 'Sleep Ukiha' automated sleep analysis system. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54(3):274-5.

On the analysis of BIS stage epochs via fuzzy clustering

Efendi Nasibov¹, Murat Özgören^{2,*}, Gözde Ulutagay¹, Adile Öñiz² and Sibel Kocaaslan²

¹Department of Statistics, Dokuz Eylül University, Faculty of Arts and Sciences, Izmir 35000, Turkey

²Department of Biophysics, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Izmir 35340, Turkey

Abstract

Among various types of clustering methods, partition-based methods such as k-means and FCM are widely used in the analysis of such data. However, when duration between stimuli is different, such methods are not able to provide satisfactory results because they find equal size clusters according to the fundamental running principle of these methods. In such cases, neighborhood-based clustering methods can give more satisfactory results because measurement series are separated from one another according to dramatic breaking points. In recent years, bispectral index (BIS) monitoring, which is used for monitoring the level of anesthesia, has been used in sleep studies. Sleep stages are classically scored according to the Rechtschaffen and Kales (R&K) scoring system. BIS has been shown to have a strong correlation with the R&K scoring system. In this study, fuzzy neighborhood/density-based spatial clustering of applications with noise (FN-DBSCAN) that combines speed of the DBSCAN algorithm and robustness of the NRFJP algorithm is applied to BIS measurement series. As a result of experiments, we can conclude that, by using BIS data, the FN-DBSCAN method estimates sleep stages better than the fuzzy c-means method.

Keywords: clustering; electroencephalography (EEG); fuzzy c-means (FCM); fuzzy neighborhood/density-based spatial clustering of applications with noise (FN-DBSCAN); fuzzy neighborhood relation; noise-robust fuzzy joints points (NRFJP).

Introduction

Clustering essentially deals with the task of splitting a set of patterns into a number of homogeneous groups with regard to a suitable similarity measure such that patterns belonging to any one of the clusters are similar and the patterns of different clusters are as dissimilar as possible. The similarity

measure used has a crucial effect on clustering results because it indicates which mathematical properties of the dataset, for example, distance, connectivity, and intensity should be used and in what way they should be used to identify the clusters. In non-fuzzy “hard” clustering, the boundary of different clusters is crisp, such that one pattern is assigned to exactly one cluster. On the contrary, fuzzy clustering provides partitioning results with additional information supplied by the cluster membership values indicating different degrees of belongingness.

Clustering methods can be divided into five categories: (i) partitioning, (ii) hierarchical, (iii) density-based, (iv) grid-based, and (v) model-based [6]. In fact, different classes of algorithms can overlap. In partitioning methods, each cluster is represented by a prototype, i.e., they tend to concentrate on how well points fit into prototypes of their clusters and tend to build clusters of proper convex shapes. The prototype is usually the arithmetic mean of the attribute vectors. The algorithms k-means, k-medoids, PAM, CLARA, CLARANS, and their extensions are examples of the partitioning clustering methods [6, 12, 18]. Fuzzy c-means (FCM) is the most popular fuzzy partitioning algorithm based on the fuzzy membership concept [2]. In hierarchical methods, clusters are successively split into smaller ones. This hierarchical decomposition is represented by a dendrogram, a tree that iteratively splits the database into smaller subsets until each subset consist of only one object. The well-known algorithms for hierarchical clustering are single-linkage (SLINK), complete-linkage (CLINK), density-based spatial clustering of applications with noise (DBSCAN), ordering points to identify clustering structure (OPTICS), fuzzy joints points (FJP), noise-robust FJP (NRFJP) [4, 6, 13–16]. Density-based clustering methods attempt to discover dense connected components of data, which are flexible in terms of their shape, i.e., non-convex, spherical, linear, elongated, etc. These algorithms are less sensitive to outliers and can discover clusters of irregular shape. DBSCAN and FJP-based algorithms can also be included in this category. In the DBSCAN method, classical neighborhood analysis is performed to determine the core or noise points of clusters, whereas fuzzy neighborhood analysis is used in FJP-based methods.

Generally speaking, all the above-mentioned methods can be classified as if they are fuzzy or crisp. Many of the methods proposed under the title of fuzzy clustering are based on the FCM algorithm [3, 7, 8, 25]. These methods comprehend the fuzziness of clustering as belongingness of an element to different clusters simultaneously with varying membership degrees from interval (0,1). The main distinction of FJP-based methods from other fuzzy clustering methods is that the concept of fuzziness of clustering is considered from a hierarchical viewpoint. Thus, the fuzziness of clustering is determined by the detailedness of elements in forming a set

*Corresponding author: Prof. Murat Özgören, Department of Biophysics, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Balçova, Izmir 35340, Turkey
Phone: +90-232-4124485
Fax: +90-232-4124489
E-mail: murat.ozgoren@deu.edu.tr

of similar elements. It is obvious that a more detailed consideration of properties implies the disclosure of more distinctions between elements. If properties are more fuzzily considered, i.e., without going into details, then elements are more similar. In this case, fuzziness of clustering is determined by the detailedness of taking into account the properties being investigated. Then, in the case of a minimal degree of fuzziness, all elements differ from one another to some extent and each element must be considered as an individual class. For some degree of fuzziness between 0 and 1, some elements with close properties are similar to one another and belong to the same class and more widely spaced elements belong to different classes.

DBSCAN is an algorithm that has a low complexity, i.e., it runs fast. However, adjusting the parameters of DBSCAN to specify the neighborhood radius and the neighborhood density according to the density of clusters causes some problems. In datasets with various dense clusters, if the parameters are set up for low dense clusters, high dense clusters could be merged. Conversely, if the parameters are set up for clusters with high density, then the clusters with low density could be perceived as noise. In this sense, algorithms which are able to run correctly in a wide range of change interval could be more advantageous. Thus, robustness of an algorithm through parameters provides the datasets with different densities to be classified accurately. The FJP algorithm is robust as it uses fuzzy relation in neighborhood analysis. Also, it is easier to fine tune the parameters. However, computation speed of the DBSCAN algorithm is faster than that of the NRFJP algorithm. In this study, the fuzzy neighborhood-DBSCAN (FN-DBSCAN) algorithm that combines speed of the DBSCAN algorithm and robustness of the NRFJP algorithm is addressed [17]. The FN-DBSCAN algorithm is compared with the well-known FCM algorithm on bispectral index (BIS) data recorded by electroencephalography (EEG) obtained from individuals ((**Please indicated if informed consent was obtained from individuals/ approval from an Ethics Committee was provided**)).

BIS is a neurophysiologic monitoring device which continually analyzes a patient's electroencephalograms during general anesthesia to assess the level of consciousness during anesthesia. The "depth of anesthesia" can also be used as a surrogate for the likelihood of forming experiences or memory. The BIS monitor provides a single dimensionless number, the BIS value, which ranges from 0 to 100. A BIS value of 0 equals EEG silence, near 100 is the expected value in a fully awake adult, and between 40 and 60 indicates a level for general anesthesia [9].

Materials and methods

Dataset

The main principle of this study was not to prove the efficiency of any method computationally but just to show that neighborhood-based cluster analysis promises more influential results than other types of clustering methods.

For each dataset, 25-min periodical data were recorded by measuring every 5 s during sleep. Hence, each dataset consists of 306 BIS measurements. Sleep stage scoring was performed by an expert according to the Rechtschaffen and Kales (R&K) scoring criteria [22]. Thus, a further aim of this study was to predict the sleep stage intervals and levels as similar as possible to the expert's opinion. To provide a concept on the accuracy of two methods, we present the experimental result of just one of the datasets.

Fuzzy c-means (FCM) method

Consider a finite set of elements $X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ as being elements of the p -dimensional Euclidean space $\mathbb{R}^p$, that is, $x_j \in \mathbb{R}^p$, $j = 1, 2, \dots, n$. The problem is to perform a partition of this collection of elements into c fuzzy sets with regard to a given criterion, where c is a given number of clusters. The criterion is usually to optimize an objective function that acts as a performance index of clustering. With the above background, the FCM algorithm is precisely formulated as an optimization problem by Bezdek (1973) [2] as follows:

$$J_m(u, v) = \sum_{i=1}^c \sum_{j=1}^n u_{ij}^m d^2(v_i, x_j) \rightarrow \text{Minimize} \quad (1)$$

subject to:

$$\sum_{j=1}^n u_{ij} = 1, \quad u_{ij} \in [0, 1] \quad \text{and} \quad 0 < \sum_{j=1}^n u_{ij} < n \quad (2)$$

where u_{ij} is the membership of the j th data point in the i th cluster, v_i is the i th cluster center, $d(v_i, x_j)$ is the distance between v_i and x_j , and $m > 1$ is called the exponential weight which influences the degree of fuzziness of the partition matrix. To solve this minimization problem, we first differentiate the objective function in Eq. (1) with regard to v_i (for fixed u_{ij} ; $i = 1, \dots, c$; $j = 1, \dots, n$) and u_{ij} (for fixed v_i ; $i = 1, \dots, c$), the necessary conditions for J_m to reach its minimum are:

$$v_i = \frac{\sum_{j=1}^n u_{ij}^m x_j}{\sum_{j=1}^n u_{ij}^m}, \quad i = 1, 2, \dots, c, \quad (3)$$

and

$$u_{ij} = \frac{1}{\sum_{i=1}^c \left(\frac{\|x_j - v_i\|}{\|x_j - v_l\|} \right)^{\frac{2}{m-1}}}, \quad i = 1, 2, \dots, c; \quad j = 1, 2, \dots, n. \quad (4)$$

The system described in Eqs. (3) and (4) cannot be solved analytically. However, the FCM algorithm provides an iterative approach to approximating the minimum of the objective function starting from a given position. This algorithm is summarized in the following.

FCM algorithm

- Step 1: select a number of clusters c ($2 \leq c \leq n$) and exponential weight m ($1 < m < \infty$). Choose initial fuzzy cluster centers $v_0 = v_{10}, \dots, v_{c0}$ arbitrarily and a termination criterion $\varepsilon > 0$. Set the iteration index t to 0.
- Step 2: calculate the partition matrix U^t by using $\{v_i^t | i = 1, 2, \dots, c\}$ and Eq. (4).
- Step 3: calculate new cluster centers v_i^{t+1} by using U^t and Eq. (3).
- Step 4: calculate $\Delta = \|v^{t+1} - v^t\|^2$. If $\Delta > \varepsilon$, then set $t = t + 1$ and go to step 2. If $\Delta \leq \varepsilon$, then stop.
- End FCM.

The iterative procedure described above minimizes the objective function in Eq. (1) and leads to any of its local minima.

FN-DBSCAN method

The main principle of neighborhood-based clustering methods is to grow the concerned cluster as long as its density is greater than a specified threshold. Thus, each point in the concerned cluster should consist of at least a minimum number of neighbor points within a certain radius. Such a method could be used in eliminating outliers and in detecting clusters with irregular shapes.

FN-DBSCAN is a method that combines speed of the DBSCAN algorithm and advantage of the FJP-based NRFJP algorithm of using fuzzy neighborhood relations and robustness [17].

The DBSCAN method uses parameters ε and $MinPts$ to determine the neighborhood radius and density threshold of points in neighborhood, respectively. However, as ε denotes the direct value of neighborhood radius, it might obtain values within a wide range of intervals. For instance, if data are within (0,1) interval, the ε value will be from this interval. But, if data are within (0,100) interval, this time ε value will be from this interval. To dispose of this problem, we can normalize the dataset by the following transformation and obtain an ε value within (0,1) interval:

$$x'_{ik} = \frac{x_{ik} - x_k^{\min}}{(x_k^{\max} - x_k^{\min})/\sqrt{m}}, \quad k = 1, \dots, m, \quad (5)$$

where x'_{ik} are normalized new data and $x_k^{\min} = \min_{i=1, \dots, n} x_{ik}$ and

$$x_k^{\max} = \max_{i=1, \dots, n} x_{ik}, \quad k = 1, \dots, m. \text{ The multiplier } \frac{1}{\sqrt{m}} \text{ implies that the}$$

maximum distance between the normalized points belongs to the interval (0,1), i.e., the whole dataset belongs to the sphere with diameter 1. Hence,

$$d^{\max} = \max_{x'_i, x'_j \in X} d(x'_i, x'_j) \leq 1, \quad (6)$$

where $d(x'_i, x'_j)$ is the distance between (normalized) x'_i and x'_j . Thus, the condition $d^{\max} \leq 1$ and consequently $0 \leq \varepsilon \leq 1$

will be fulfilled for normalized data. For simplicity, we will use the notation x_{ik} again for x'_{ik} from now on.

By contrast, to invert the value of the parameter $MinPts$ to the parameter ξ from interval (0,1) we can use the formula given below:

$$\varepsilon_2 = \xi = \frac{MinPts}{w^{\max}} \quad (7)$$

where $w^{\max} = \max_{i=1, \dots, n} w_i$, and w_i is the cardinality of the point x_i within a certain ε radius. Regarding fuzzy situation, w_i is the sum of the membership degrees of points in the ε radius to the neighborhood set. Thus,

$$w_i = |N(x_i; \varepsilon)|, \quad (8)$$

where $|N(x_i; \varepsilon)|$ is the cardinality of the set $N(x_i; \varepsilon)$.

Definition 1 (fuzzy neighborhood) The fuzzy neighborhood set of point $x \in X$ with ε_1 parameter is as follows:

$$FN(x; \varepsilon_1) = \{ \langle y, N_x(y) \rangle \mid y \in X, N_x(y) \geq \varepsilon_1 \}. \quad (9)$$

Note that, $N_x: X \rightarrow [0,1]$ is any membership function that determines neighborhood relation between points.

Definition 2 (fuzzy core point) A point x is called a fuzzy core point with parameters ε_1 and ε_2 if

$$card FN(x; \varepsilon_1, \varepsilon_2) = \sum_{y \in N(x; \varepsilon_1)} N_x(y) \geq \varepsilon_2 \quad (10)$$

holds for any point $x \in X$, where

$$N(x; \varepsilon_1) = \{ y \in X \mid N_x(y) \geq \varepsilon_1 \} \quad (11)$$

determines the ε_1 -level set of the fuzzy neighborhood set of the point x .

By the guidance of these definitions, the FN-DBSCAN algorithm on the basis of fuzzy neighborhood relation is given below:

FN-DBSCAN algorithm

- Step 1: specify parameters ε_1 and ε_2 .
- Step 2: mark all the points in the dataset as unclassified. Set $t = 1$.
- Step 3: find an unclassified fuzzy core point with parameters ε_1 and ε_2 .
- Step 4: mark p to be classified. Start a new cluster C_t and assign p to the cluster C_t .
- Step 5: create an empty set of seeds S . Find all the unclassified points in the set $N(p; \varepsilon_1)$ and put all these points into the set S .

- Step 6: get a point q in the set S , mark q to be classified, assign q to the cluster C_n and remove q from the set S .
- Step 7: check if q is a fuzzy core point with parameters ε_1 and ε_2 ; if so, add all the unclassified points in the set $N(q; \varepsilon_1)$ to the set S .
- Step 8: repeat step 6 through step 7 until the set of seeds is empty.
- Step 9: find a new fuzzy core point p with parameters ε_1 and ε_2 and repeat step 4 through to step 7.
- Step 10: mark all the points, which do not belong to any cluster, as noise.
- End FN-DBSCAN.

Results

In this section, the performance of FCM and FN-DBSCAN algorithms are compared on BIS data recorded together with EEG, during sleep.

EEG and BIS recordings

EEG activity was recorded using an electro-cap from the whole scalp with 40 electrodes, which were referenced to linked earlobe electrodes, based on the international 10–10 Jasper system ((**Name of manufacturer, name of city and country?**)). Electrooculography (EOG) was recorded from two electrodes above and below the right eye, and electromyography (EMG) was recorded from two electrodes on the chin. EEG activity were amplified and sampled at 1000 Hz (NuAmps; band pass of 0.5–200 Hz). The EEG cap had Fz assigned as ground electrode. EEG, EOG, and EMG were recorded and digitally stored for off-line analysis.

The BIS monitor was developed for processing the depth of anesthesia by using the EEG data. The BIS system computes a continuous number ranging from 0 to 100 which is called the BIS index [21]. There is evidence that the BIS index is susceptible to the changes in the depth of sleep [1, 19, 20, 23].

BIS recording was performed using a BIS monitor (Aspect-A2000) with a sensor (BIS Quatro). Sensors were checked for signal quality (SQI), assuring impedance below 5 kOhms. For every 5 s, BIS was recorded via the RS232 cable using a HyperTerminal protocol. The BIS SQI values had been planned to be rejected below 50. However, the obtained SQI values were over 50; thus, no rejection was required.

Sleep scoring was performed according to the R&K criteria in 30-s time windows [19]. For every R&K score there were six BIS values (a BIS value obtained every 5 s). In Figure 1A, BIS indexes (gray points) and R&K sleep stages (black lines) are displayed. Whereas the y-axis (left) serves the BIS indexes (0–100), the y-axis (right) shows the R&K sleep stages (awake 0, stage 1, stage 2, stage 3, stage 4). Sleep stages are presented in reverse order because when sleep falls into deeper stages, the BIS index obtains lower values.

As seen from Figure 1B–D, partition-based FCM algorithm is not successful in detecting sleep stage epochs even if different numbers of clusters are given. In particular, unchanged long-term intervals are partitioned into a few epochs with approximately equal sizes. However, the neighborhood-based FN-DBSCAN algorithm is able to detect only jumping situations and does not respond to permanent changes (Figure 1E,F). Namely, the FN-DBSCAN is more successful and advantageous in detecting sudden changes in the sleep pattern. Note that continuation of the same stage without breaking forms an epoch. The aforementioned application is not only limited to some certain stages. In Figure 2A, we provide a totally different dataset having a similar length (approximately half an hour) but including all sleep stages and REM sleep. Here, as well, the FN-DBSCAN functioned properly in dissociating the sleep microstates (Figure 2B). Here, the dynamic changes in the sleep pattern are well monitored with the proposed method.

Discussion

In this study, we proposed to analyze BIS data, recorded in sleep by using EEG, by a neighborhood-based FN-DBSCAN clustering method which combines the speed of DBSCAN and the robustness of fuzzy relation-based NRFJP algorithms.

The BIS and similar methods are developed to provide an indicative measure of brain functioning (i.e., consciousness) where no proper measure has reached any full consensus. The different states of brain functioning have been included in different approach schemes because of being part of research scopes of separate scientific communities. One example is the missing foundation of similarities between sleep and anesthesia. Hence, in this study, we have utilized the BIS device (and its index) which was readily available in the local operation room as well as the sleep laboratory. Accordingly, the application of FN-DBSCAN might have not only sleep-related results but might also have further use in the field of anesthesia.

In the current study, to evaluate the performance of the FN-DBSCAN algorithm, we compared it with the FCM algorithm. The experimental results showed that as the FCM algorithm partitions the dataset into approximately equal-size clusters, it is not successful in determining BIS epochs. However, the neighborhood-based clustering algorithm FN-DBSCAN is more successful in detecting epoch clusters with various sizes. In this regard, we can conclude that the FN-DBSCAN algorithm provides a wider perspective in such types of data analysis. The samples in this study have been taken from normal sleep records, which demonstrate that the sleep itself is an ever-changing dynamic environment. The proper classification (or clustering) of sleep periods merits a continuous and fine approach. By means of the FN-DBSCAN, the micro-states of sleep and dynamic changes can be analyzed. Furthermore, cross-referencing with the FN-DBSCAN would help a sleep researcher to promptly – almost on line – validate a sleep study data. The classical

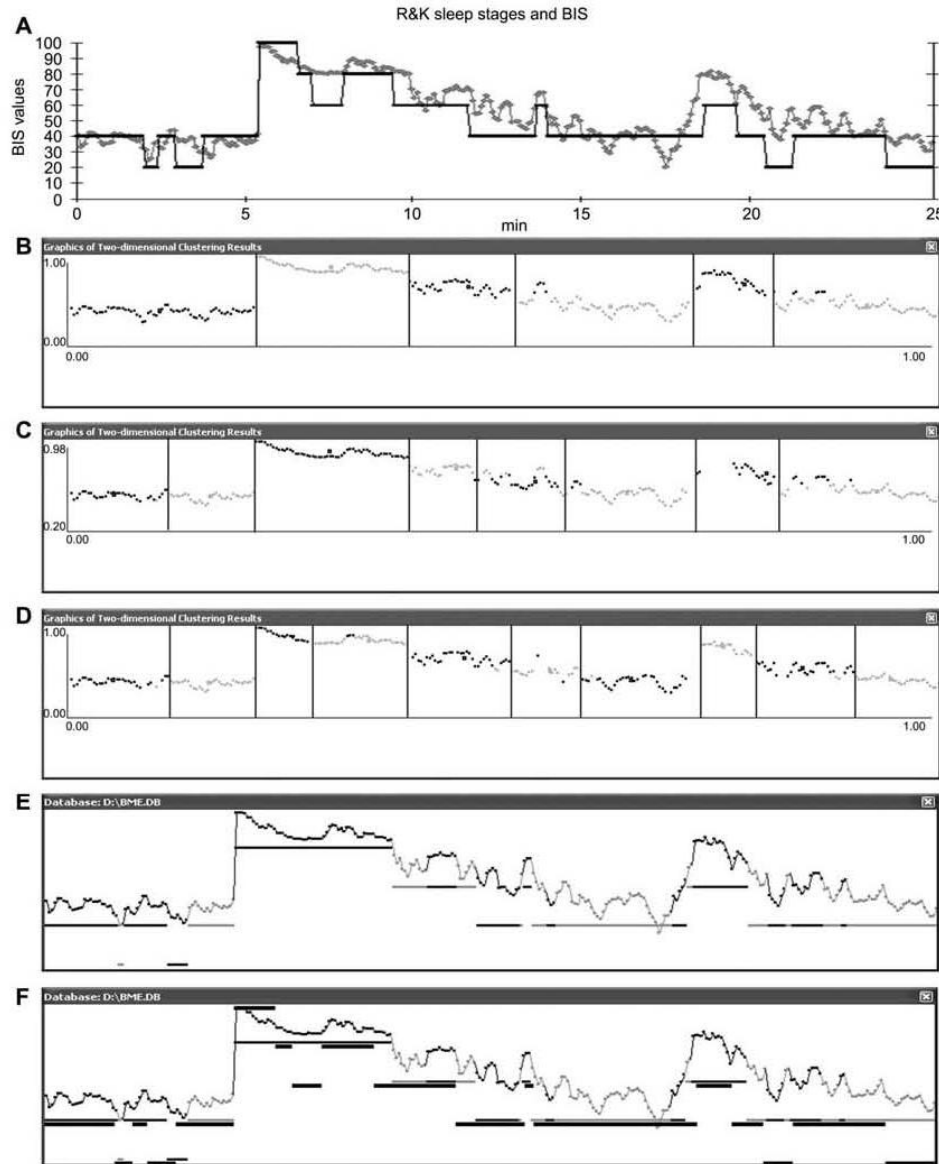


Figure 1 ((...Please provide caption heading...)).

(A) Fused graph of 25 min of sleep data (from subject 2) monitored by the bispectral index (BIS) (light gray) and the Rechtschaffen and Kales (R&K) scoring system (black line). Along the x-axis, time values are given in minutes. The y-axis (left) provides a scale of 0 to 100 according to the BIS scale. The y-axis (right) is in line with the R&K sleep scoring system (awake 0, stage 1, stage 2, stage 3, stage 4). (B) Clustering results of the FCM algorithm for dataset given in (A) with six clusters where vertical lines show the limits of each cluster. (C) Clustering results of the FCM algorithm for dataset given in (A) with eight clusters where vertical lines show the limits of each cluster. (D) Clustering results of the FCM algorithm for dataset given in (A) with ten clusters where vertical lines show the limits of each cluster. (E) Clustering results of the FN-DBSCAN algorithm for dataset given in (A) with 34 clusters with parameters $\epsilon_1=0.96$ and $\epsilon_2=0.1$. (F) Expert opinion and clustering results of the FN-DBSCAN algorithm for dataset given in (A) where horizontal thick and thin lines show the expert's opinion and results of the algorithm, respectively.

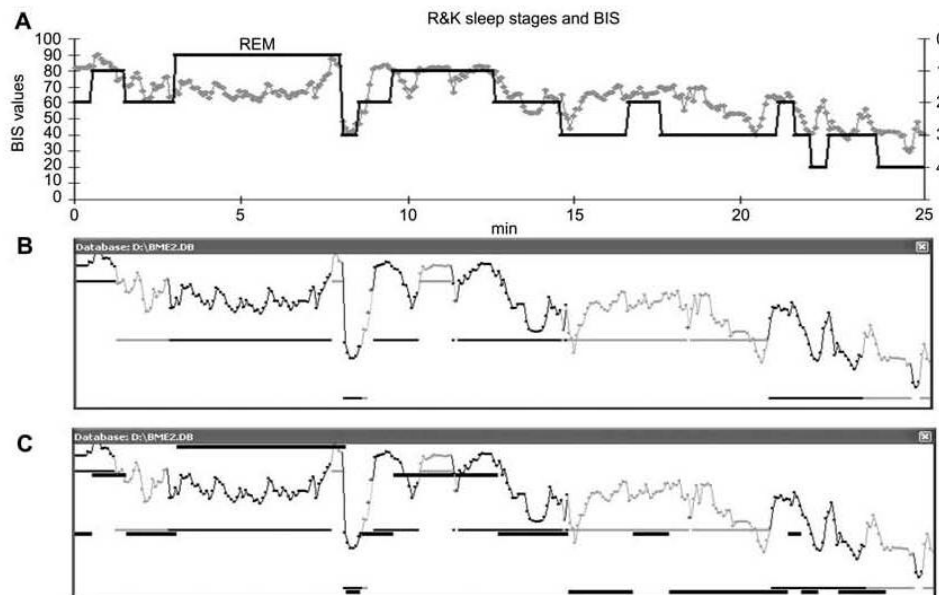


Figure 2 ((Please provide caption heading)).

(A) Fused graph of 25 min of sleep data (from subject 3) including REM stage monitored by the bispectral index (BIS) (light gray) and the Rechtschaffen and Kales (R&K) scoring system (black line). Along the x-axis, time values are given in minutes. The y-axis (left) provides a scale of 0 to 100 according to the BIS scale. The y-axis (right) is in line with the R&K sleep scoring system (awake 0, stage 1, stage 2, stage 3, stage 4, and REM). (B) Clustering results of the FN-DBSCAN algorithm for dataset given in (A) for 13 clusters with parameters $\epsilon_1 = 0.92$ and $\epsilon_2 = 0.1$. (C) Expert opinion and clustering results of the FN-DBSCAN algorithm for dataset given in (A) where thick and thin lines show the expert's opinion and results of the algorithm, respectively.

R&K-like methods divide sleep into very coarse groups, such as 'stages 1–4' or 'slow wave sleep' etc. By contrast, continuous index-based methods can enhance the micro-state approach by means of providing multiple levels. Recently, Kocaaslan et al. published sleep-related evoked potential results demonstrating the advantage of having multiple levels of sleep stages [10]. Additionally, there are further limitations in using only R&K (low time resolution, insufficiency of stage levels, evaluation of classical stages being very time consuming and being prone to inter-rater variability, etc.) which can be overcome by means of supplying additional scopes and approaches.

As the BIS and some other index methods are provided by means of commercial products, this research field might also profit from non-commercial designs and methods (i.e., Higuchi's fractal dimension). Surely numerous other methods [5, 11, 24, 26] exist, which should be jointly compared and explored. Consequently, the FN-DBSCAN approach addressed this paper can be applied to multilevel sleep analyses as well as anesthesia (and coma, etc.) research fields.

Future trends

The human brain is not indifferent to changes in the environment, as presented in this study. Dynamic changes in brain responsiveness form a crucial study domain for assessing functional aspects of clinical cognitive disorders. There-

fore, in particular, electrophysiological methods will highly benefit from micro- and macro-scale analysis tools. Additionally, this current approach can be applied to brain plasticity and capacity studies (i.e., in blind humans) for elucidating the dynamics of information processing.

Acknowledgements

The authors are thankful to Nina Patzke, Constanze Hahn, and Alper Vahaplar for their support in editing this paper. This work was partially supported by projects 2007.KB.SAG.061 and TUBITAK 108S113/COST BM0601.

References

- [1] Benini F, Trapanotto M, Sartori S, et al. Analysis of the bispectral index during natural sleep in children. *Anesth Analg* 2005; 101: 641–644.
- [2] Bezdek JC. Fuzzy mathematics in pattern classification. PhD thesis, Cornell University, NY 1973.
- [3] Escalona-Moran M, Cosenza MG, Guillen P, Coutin P. Synchronization and clustering in electroencephalographic signals. *Chaos Solitons Fractals* 2007; 31: 820–825.
- [4] Ester M, Kriegel HP, Sander J, Xu X. A density-based algorithm for discovering clusters in large spatial databases with

- noise. In: Proceedings of the 2nd International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining 1996: 226–231. ((**names of editors?**, **name of city and country of location?**, **names of editors?**, **name of Publisher and city of Publisher?**)).
- [5] Gifani P, Rabiee HR, Hashemi MH, Taslimi P, Ghanbani M. Optimal fractal-scaling analysis of human EEG dynamic for depth of anesthesia quantification. *J Franklin Inst* 2007; 344: 212–229.
- [6] Han J, Kamber M. Data mining concepts and techniques. ((**name of city of Publisher?**)). Morgan Kaufmann Publishers 2001.
- [7] Inan ZH, Kuntalp M. A study on fuzzy C-means clustering-based systems in automatic spike detection. *Comput Biol Med* 2007; 37: 1160–1166.
- [8] Jin SH, Ham BJ, Kim SY. Functional clustering in EEG photic and auditory driving in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2005; 56: 249–259.
- [9] Kelley, SD. Monitoring consciousness during anesthesia and sedation. A clinician's guide to the bispectral index. Aspect Medical Systems: Newton 2003. Available from URL: <http://www.aspectmedical.com/resources/handbook/default.aspx> (Cited 20 February 2009).
- [10] Kocaaslan S, Önz A, Özgören M. Bispektral indeks isiginda uyku elektrofizyolojisi. in press. ((**please update**)).
- [11] Nguyen-Ky T, Wen P, Li Y. Theoretical basis for identification of different anesthetic states based on routinely recorded EEG during operation. *Comput Biol Med* 2009; 39: 40–45.
- [12] MacQueen J. Some methods for classification and analysis of multivariate observations. In: Proceedings of the 5th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Vol. 1, 1967: 281–297. ((**names of editors?**, **name of city and country of location?**, **names of editors?**, **name of Publisher and city of Publisher?**)).
- [13] Nasibov EN. A robust algorithm for fuzzy clustering problem on the base of fuzzy joint points method. *Cybern Syst Anal* 2008; 44: 7–17.
- [14] Nasibov EN, Ulutagay G. A new approach to clustering problem using the fuzzy joint points method. *Autom Control Comp S* 2005; 39: 8–17.
- [15] Nasibov EN, Ulutagay G. On the fuzzy joint points method for fuzzy clustering problem. *Autom Control Comp S* 2006; 40: 33–44.
- [16] Nasibov EN, Ulutagay G. A new unsupervised approach for fuzzy clustering. *Fuzzy Set Syst* 2007; 158: 2118–2133.
- [17] Nasibov EN, Ulutagay G. FN-DBSCAN: A novel density-based clustering method with fuzzy neighborhood relations. In: Proceedings of the 8th International Conference on Application of Fuzzy Systems and Soft Computing 2008: 101–110. ((**names of editors?**, **name of city and country of location?**, **names of editors?**, **name of Publisher and city of Publisher?**)).
- [18] Ng TR, Han J. Efficient and effective clustering methods for spatial data mining. In: Proceedings of the 20th International Conference on Very Large Databases Conference 1994: 144–155. ((**names of editors?**, **name of city and country of location?**, **names of editors?**, **name of Publisher and city of Publisher?**)).
- [19] Nieuwenhuijs DJF, Coleman EL, Douglas NJ, et al. Index values and spectral edge frequency at different stages of physiologic sleep. *Anesth Analg* 2002; 94: 125–129.
- [20] Özgören M, Kocaaslan S, Önz A. Analysis of Non-REM sleep staging with electroencephalography bispectral index. *Sleep Biol Rhythms* 2008; 6: 249–255.
- [21] Plourde G. BIS EEG monitoring: What it can and cannot do in regard to unintentional awareness. *Can J Anesth* 2002; 49: R1–R4.
- [22] Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, CA: Brain information service/ Brain Research Institute, University of California 1968.
- [23] Sleight JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: A measure of depth of sleep? *Anesth Analg* 1999; 88: 659–661.
- [24] Sinha RK. Artificial neural network and wavelet based automated detection of sleep spindles, REM sleep and wake states. *J Med Syst* 2008; 32: 291–299.
- [25] Van Hese P, Vanrumste B, Hallez H, et al. Detection of focal epileptiform events in the EEG by spatio-temporal dipole clustering. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 1756–1770.
- [26] Widman G, Schreiber T, Rehberg B, Hoefl A, Elger CE. Quantification of depth of anesthesia by nonlinear time series analysis of brain electrical activity. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 2000; 62: 4898–4903.

Received March 6, 2009; accepted August 28, 2009

TY4. Ozgoren M, Bayazit O, Kocaaslan S, Gökmen N, Öñiz A. Brain function assessment in different conscious states. *Nonlinear biomedical physics* 2010; 4(1): 1753-4631-4-S1-S6.

Ozgoren et al. *Nonlinear Biomedical Physics* 2010, **4**(Suppl 1):S6
<http://www.nonlinearbiomedphys.com/content/4/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 Eylül University, Izmir, 35340, Turkey



© 2010 Ozgoren et al; licensee BioMed Central Ltd. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



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.

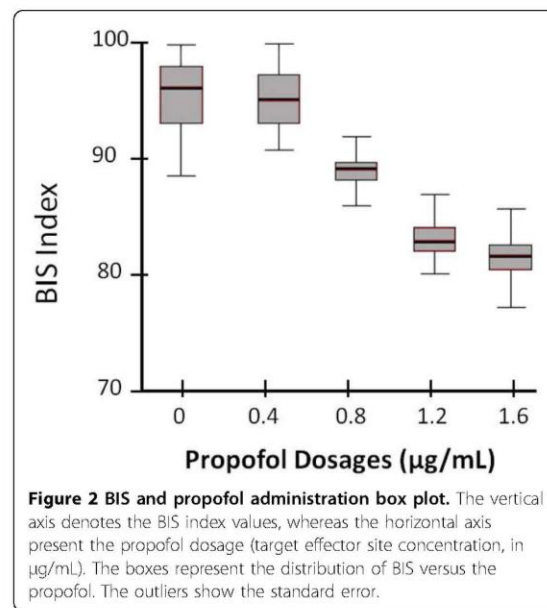
The anesthesia experiment

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 Brodman 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.

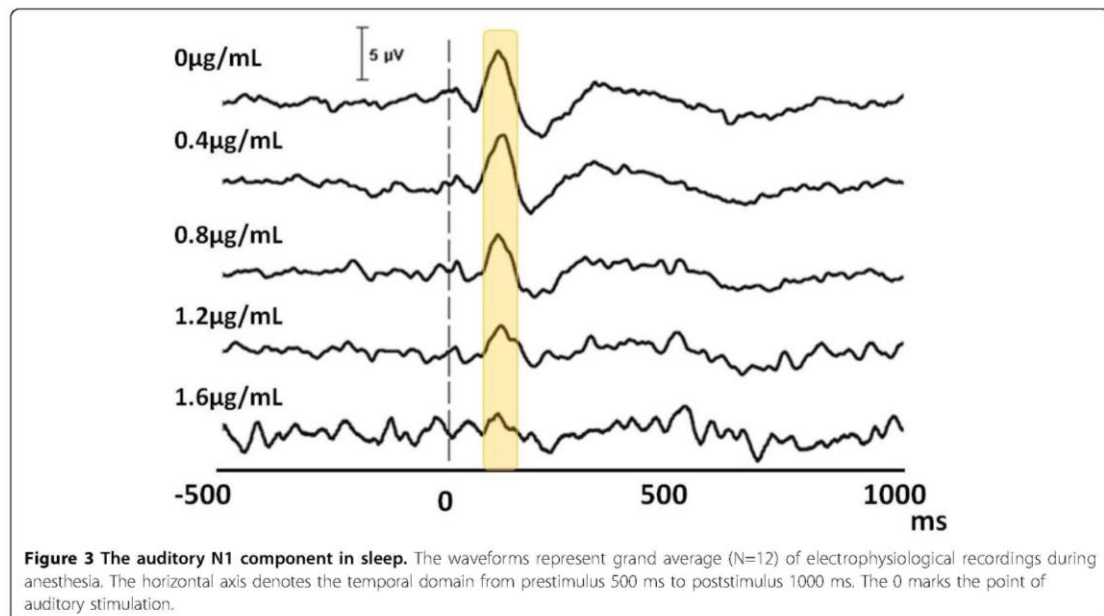
According to Spearman analysis, the correlation rate between BIS values and sleep stages in this sleep period was $r = 0.82$.

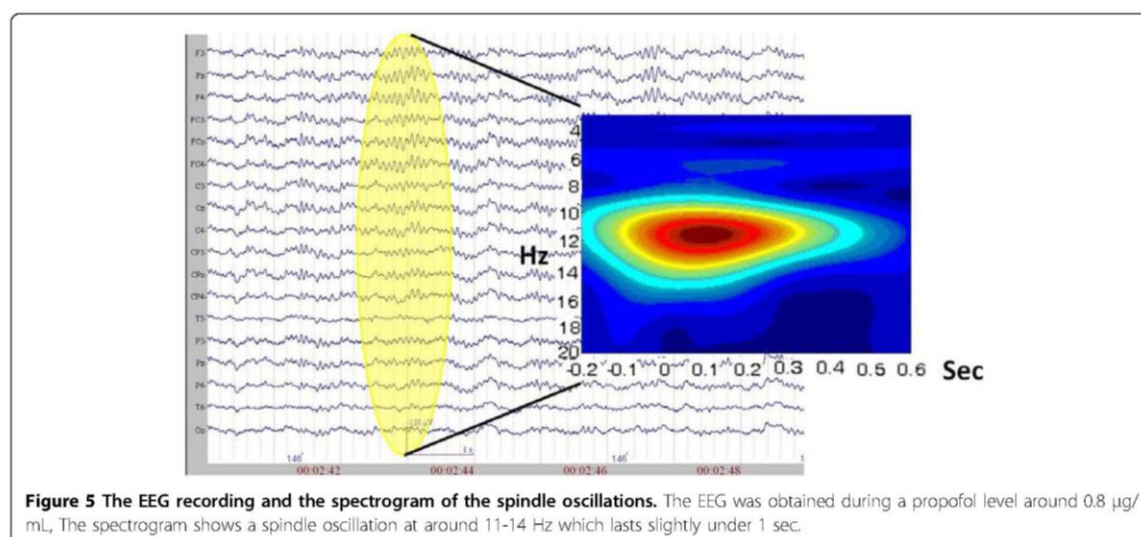
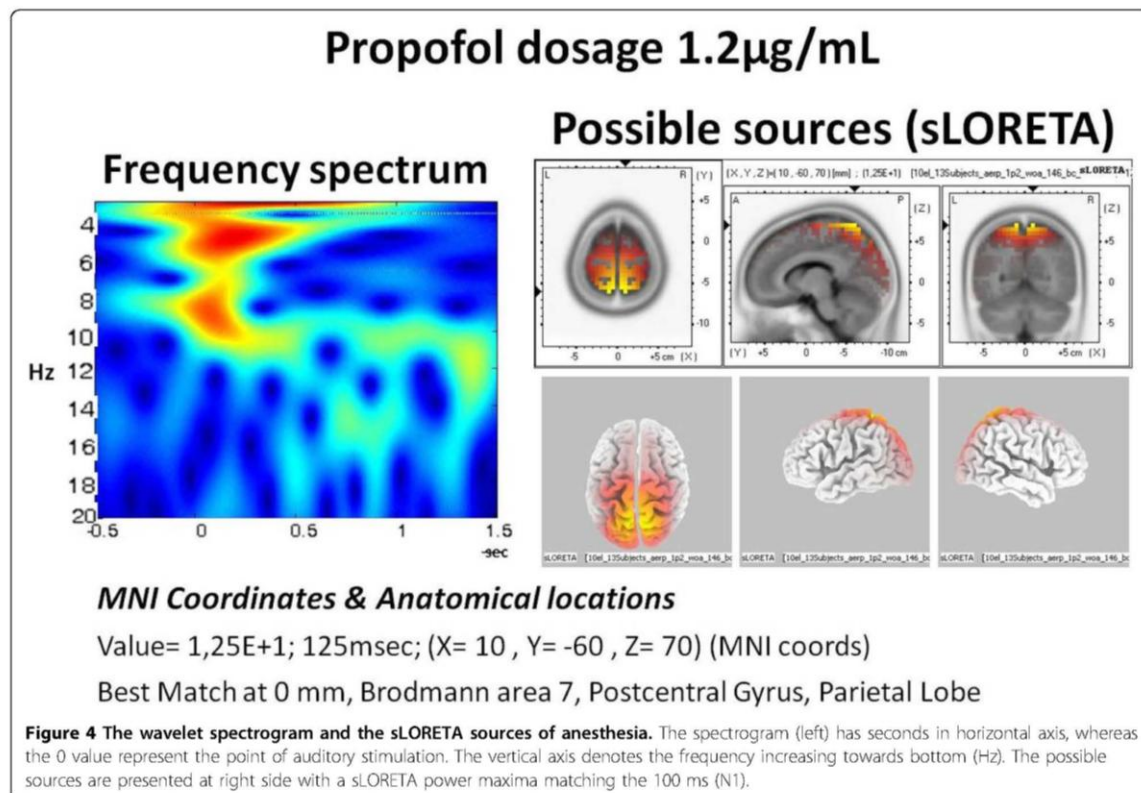
The microstates of sleep and possible effect of stimulations

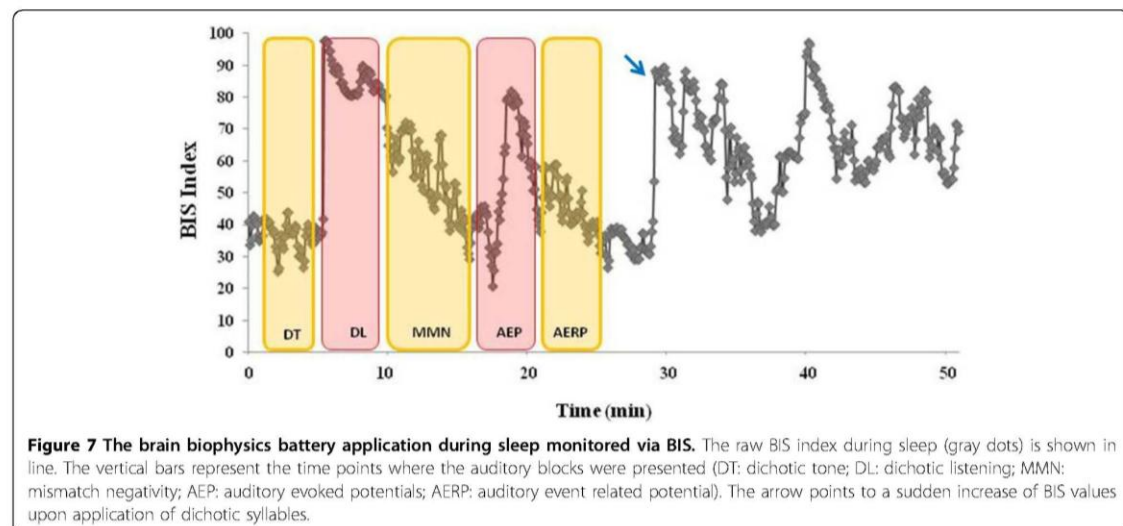
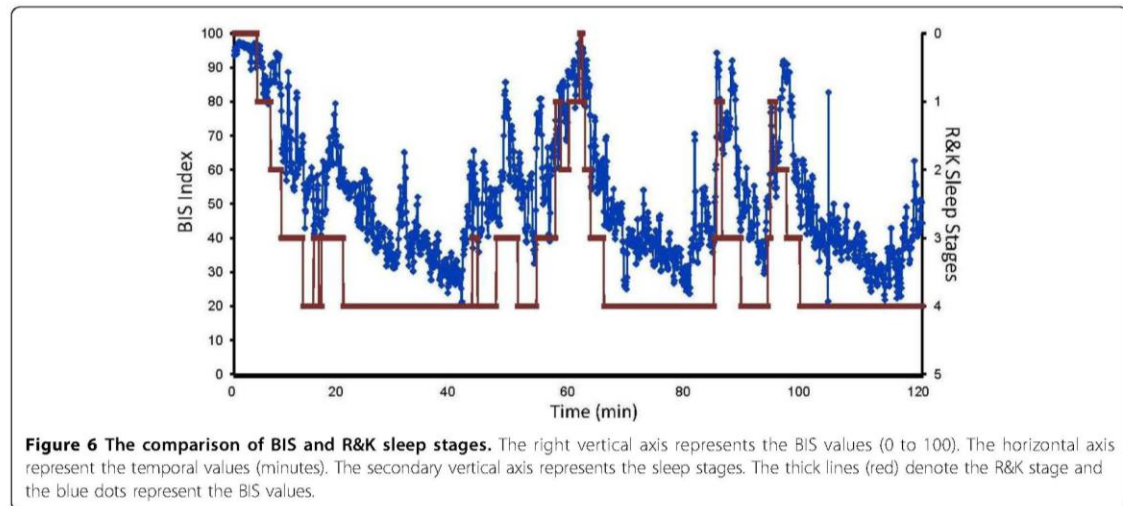
During the administration of auditory stimulations, upon changing of the type of stimulation of BBB, we have observed changes in depth of sleep of subjects. These changes have been noted e.g. figure 7 especially with the presentation of syllables (DL) after simple tones (DT). The second application of 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







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

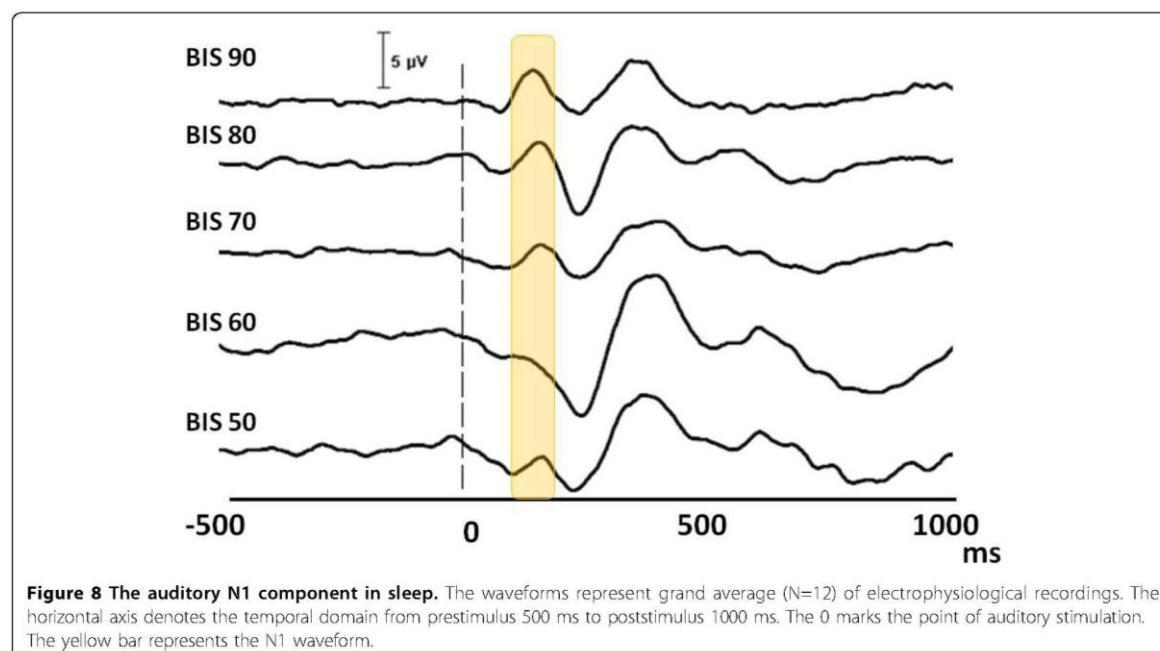


Table 3 The N1 amplitudes corresponding to different sleep depth (via BIS index) (SE are given within the brackets)

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].

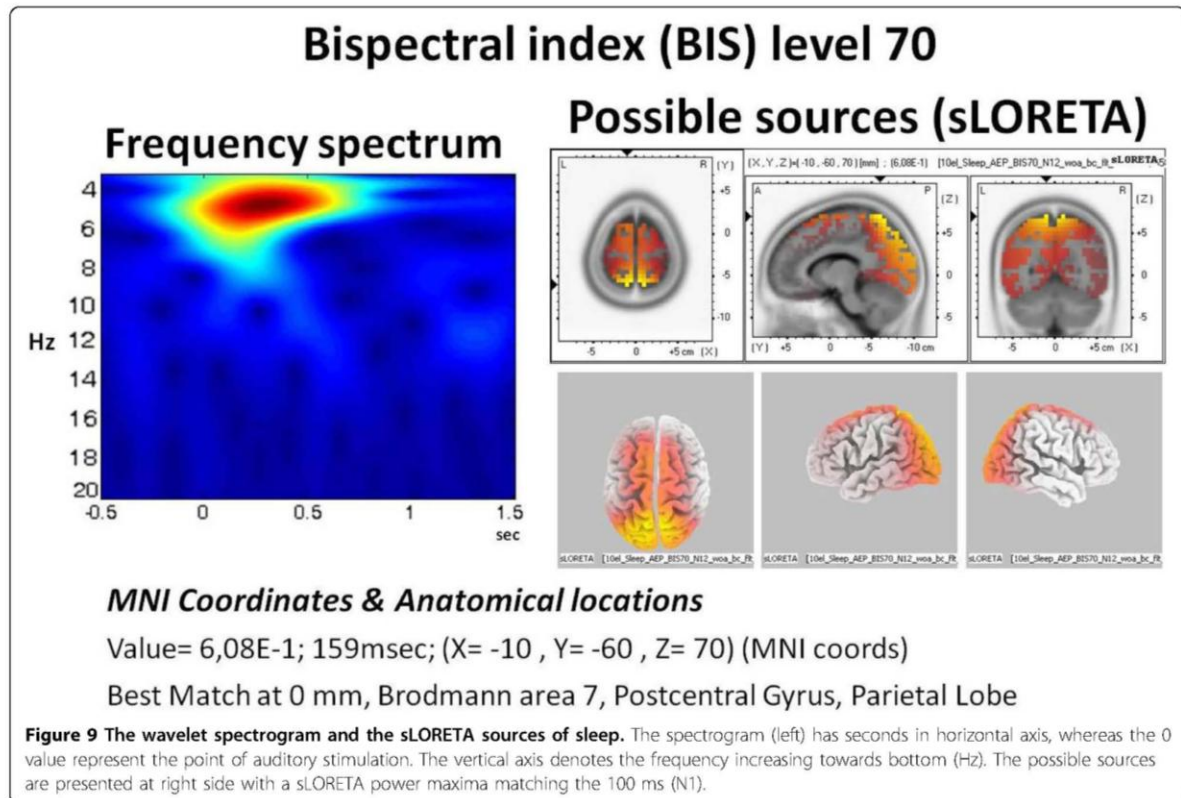
The current results revealed activities located at around BA3, BA6, BA7, BA8, BA11, BA19, BA20, BA21, BA22, BA37, BA38 and BA47 regions during the auditory stimulations under propofol anesthesia. These locations were found across the subjects using the GFP maxima matching the N1 peak (113 ms). The presence 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 anaesthesia 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; SQI: 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 Neural Sci Turk* 2009, **26**(4):472-83 [<http://jns.dergisi.org/text.php?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, Ningler M, Stockmanns 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, Huottilainen 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, Barbanoj 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, Aydın B, Ozgoren M: Event-related delta and theta responses by tactile stimuli. *J Neural Sci Turk* 2008, **25**(2):117-127 [http://jns.dergisi.org/text.php?id=221].
28. Bastuji H, Garcia-Lamea 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 JC: 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 B, Klösch 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 Neural Sci Turk* 2008, **25**(3):196-199 [http://jns.dergisi.org/text.php?id=230].
46. Alemdar M, Iseri P, Kamaci S, Elendi 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.php?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-Lamea 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. Eton 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.

Ek. 4. Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ SİBEL KOCAASLAN ATLI

TC Kimlik No / Pasaport No:	11657614472
Doğum Yılı:	1975
Yazışma Adresi :	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Dinamiği Multidisipliner Araştırma Merkezi Biyofizik Anabilim Dalı 35340 İzmir/Türkiye
Telefon :	232-412 4497
e-posta :	sibel.kocaaslan@deu.edu.tr

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Erciyes Üniversitesi	Tıp Fakültesi	Biyofizik	Yüksek Lisans	2003
Türkiye	Ankara Üniversitesi	Fen Fakültesi	Fizik	Lisans	1998

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Dokuz Eylül Üniversitesi	Türkiye	İzmir	Temel Tıp Bilimleri	Araştırma Görevlisi	2005-
Erciyes Üniversitesi	Türkiye	Kayseri	Temel Tıp Bilimleri	Araştırma Görevlisi	2000-2003

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları
Biyofizik
Uyku, beyin biyofiziği, beyin dinamiği, bellek

ÖDÜLLER

Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
Araştırma Konulu Sözlü Bildirilerde İlk On Bildiri	Türk Uyku Tıbbı Derneği	2009
Araştırma Konulu Sözlü Bildirilerde Birincilik Ödülü	Türk Uyku Tıbbı Derneği	2008
Poster İkincilik Ödülü	Türk Biyofizik Derneği	2006

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Kocaaslan S, Öñiz A, Özgören M. Bispektral indeks ışığında uyku elektrofizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 200929(6):1421-9.
Ozgoren M, Bayazit O, Kocaaslan S, Gökmen N, Öñiz A. Brain function assessment in different conscious states. Nonlinear Biomedical Physics 2010 4(1): 1753-4631-4-S1-S6.
Özgören M, Kocaaslan S, Öñiz A. Analysis of non-rem sleep staging with electroencephalography bispectral index. Sleep Biol Rhythms 20086:249&821155.
Nasibov E, Özgören M, Ulutagay G, Öñiz A, Kocaaslan S. On the analysis of BIS stage epochs via fuzzy clustering. Biomed Tech 2010. DOI: 10.1515/BMT.2010.009
Özerdem A, Kocaaslan S, Tunca Z, Başar E. Event related oscillations in euthymic patients with bipolar disorder. Neurosci. Lett. 2008 444(1): 5-10.

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

Özgören, M., Öñiz, A., Kocaaslan, S, "Face Recognition Paradigm Evokes Selectively Distributed Coherences In Delta, Theta, Alpha, Beta, and Gamma", IOP 2006, 13th World Congress of Psychophysiology,, İSTANBUL, Ağustos 2006
O. BAYAZIT, S.KOCAASLAN, "Basit Işık Uyarısında, Uyarın Öñcesi Frekansların Uyarın Sonrasına Etkisi", 18. Ulusal Biyofizik Kongresi, ANKARA, Eylül 2006
O.BAYAZIT, S.KOCAASLAN, "Görsel Uyarılma Potansiyelinde Frekans Yanıtlarının Lokalizasyonlara Göre Dağılımı", 18. Ulusal Biyofizik Kongresi, ANKARA, Eylül 2006
Özerdem, A., Kocaaslan, S., Tunca, Z., Başar, E., "Oscillatory Brain Dynamics as Low Frequency Responses to Visual Oddball Stimuli in Bipolar Disorder: Treatment Effects.", IPA 2007 European Regional Meeting. Multidisciplinary Approaches to Psychogeriatric Care, İSTANBUL, Mayıs 2007
Özerdem, A., Kocaaslan, S., Tunca, Z., Başar, E., "Effect of Valproate on Oscillatory Delta Frequency Responses to Visual Stimuli in a Group of Euthymic Bipolar Patients in Comparison to Healthy Controls.", Society of Biological Psychiatry 62nd Annual Convention, Amerika Birleşik Devletleri, Mayıs 2007.
Özerdem, A., Kocaaslan, S., Tunca, Z., Başar, E., "Increased oscillatory Delta and Beta Frequency Responses to Visual Stimuli in Bipolar Disorder Normalizes with Chronic Valproate Use", Brain-Mind in Probabilistic Hyperspace, BAKIRKÖY, Ekim 2007,
Semra Hız Kurul, Çağdaş Gündücü, Sibel Kocaaslan, "Ayna Hareketleri Olgusunun Elektroensefalografik Analizi", Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği II. Çalıştayı, BALÇOVA, Şubat 2008.
Sibel Kocaaslan, "MultiAuditory Stimuli During Natural Sleep", Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği II. Çalıştayı, BALÇOVA, Şubat 2008,
Nasiboğlu E, Özgören M, Ulutagay G, Öñiz A, Kocaaslan S, "BIS Monitoring Analysis of Sleep Data via Clustering", Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği II. Çalıştayı, BALÇOVA, Şubat 2008
Sibel Kocaaslan, "Uyku ve Ölçülebilirlik", 20. Ulusal Biyofizik Kongresi, MERSİN, Ekim 2008
Özgören M., Kocaaslan S., Öñiz A. Beyin yanıtılığında uyarın ve vücut parametrelerinin etkisi: Uykuda multimetrik ön çalışma” 10. Ulusal uyku tıbbi kongresi, 8 – 12 aralık 2009
Kocaaslan S, Oniz A, Ozgoren M. Uygunun ilk ve ikinci yarısında işitsel uyarılma potansiyelleri Ulusal

uyku tıbbı kongresi, 8 & 12 aralık 2009
Kocaaslan S, Oniz A, Ozgoren M. Differentiation of Simple and Complex Auditory Stimuli During Sleep. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society 24-27 Ekim 2009
Özgören M., Kocaaslan S., Öniz A. Brain Responsiveness during Different Stages and Microstates of Sleep. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society 24-27 Ekim 2009
Kocaaslan S, Oniz A, Ozgoren M. REM Uykuda Elektrofizyoloji ve Bispektral İndeks Uygulamaları. Biyomedikal Mühendisliği Kongresi, 20-24 Mayıs 2009, İzmir.
Yıldırım, A., O.T. Bayazıt, S. Kocaaslan, N. Gökmen, A. Öniz, M. Özgören, "Anestezi Sırasında İşitsel Uyarı EEG Yanıtları", Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı (BİYOMUT 2008), Ankara, 2008.
Özgören, M., S. Kocaaslan, O.T. Bayazıt, N. Gökmen, A. Yıldırım, A. Öniz, "Conscious States Via Dichotic Listening Paradigm", Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği II. Çalıştayı, İzmir, 2008.
Özgören, M., S. Kocaaslan, A. Öniz, A. Yıldırım, "Multi-Methodological Approach to Sleep Electrophysiology Through BIS Monitoring", Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği II. Çalıştayı, İzmir, 2008.
Özgören, M., A. Öniz, B. Aydın, S. Kocaaslan, N. Gökmen, "Memory Processes During Anesthesia and Sleep: Preliminary Study", Genç Bilim İnsanları ile Beyin Biyofiziği II. Çalıştayı, İzmir, 2008.
Özgören, M., A. Öniz, S. Kocaaslan ve O. Bayazıt, "Farklı Frekans Bantlarında Kortekste Seçici Koherent Yanıtlar", Ulusal Fizyoloji Kongresi, Özet Kitabı, 108, Denizli, 2006.
Özgören, M., A. Öniz, S. Kocaaslan ve O. Bayazıt, "Beyinde Koherans Analizi: Seçici Dağılımlı Frekans Yanıtları ve Lokalizasyon İlişkileri", XVIII. Ulusal Biyofizik Kongresi, Özet Kitabı, 80, Ankara, 2006.
Gökmen A, Bayazıt T, Kocaaslan S, Yıldırım A, Akkan T, Özkurt A, Öniz A, Özgören M. Electrophysiology during general anesthesia. International journal of psychophysiology 2008: 69(3)295. IOP 2008, 14th world congress of psychophysiology, 2008.
Kocaaslan S, Öniz A, Yıldırım A, Özgören M. The bis and eeg relationship during non-remsleep. International journal of psychophysiology 2008: 69(3)294-295. Iop 2008, 14th world congress of psychophysiology, 2008.
Özgören M, Kocaaslan S, Öniz A. Uykuda bilgi işleme: elektrofizyoloji ve bispektral indeks uygulamaları. 9. Ulusal Uyku Tıbbı Kongresi, Kuşadası, Kasım 2008.

Diğer yayınlar

Öniz A, Bayazıt To, Kocaaslan S, Gökmen An, Özgören M. Applications in brain biophysics. in: Özgören M, Öniz A. (eds.) the applied brain biophysics. deü rektörlük matbaası 2009 pp. 69-96.
Bayazıt TO, Kocaaslan S, Aydın B, Erdoğan Ru, Güdücü Ç, Taşlıca S. Concept maps and brain biophysics definitions. In: özgören m, öniz a. (eds.) The applied brain biophysics. Deü rektörlük matbaası 2009 pp. 343-365.
Nasiboğlu E. Özgören M, Ulutagay G, Öniz A, Kocaaslan S. Comparison of fcm and fn-dbscan clustering methods in bis data analysis. In: özgören m, öniz a. (eds.) The applied brain biophysics. Deü rektörlük matbaası 2009 pp. 233-250.