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]

[a]Biyofizik 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 endeks (BİS) değerlerindeki değişime göre sınıflandırılmış tüm gece uykusu sırasında uygulanan işitsel uyaranlara karşı verilen yanıtların değişimini irdelemektir. Bilindiği kadarıyla bu araştırma, BİS eşliğinde uykuda tam kapsamlı işitsel uyarılma 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 BİS monitörizasyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Uyku kayıtları sırasında (1500 Hz, 80 dB, 500 ms) işitsel uyaranlar kulak içine (etimotik) uygulanmıştır. Sürekli EEG verileri, BİS endekslerine göre sınıflandırılmıştır. Bu alt sınıflardaki kayıtlarda İUP yanıtları incelenmiştir. Cz elektrodundan kayıtlı N1, P2, N300, P450, N550 ve P900 yanıtlarının BİS değerlerine göre değişimi araştırılmıştır. **Bulgular:** BİS değerlerinin düşüşü ile N1 bileşeninin küçüldüğü, N300 ve P900 bileşeninin ise büyüdüğü gösterilmiştir. (Wilcoxon, her biri için $p< 0.05$). Uykuda işitsel uyaranlara verilen yanıtlar, BİS 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 BİS sistemi ile uyku derinliği daha fazla kademe ile incelenmiştir. Elde edilen bulgular ve BİS ile yapılacak yeni araştırma modelleri, uyku dinamiğinin patolojik süreçlerde de incelenmesinde yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Polisomnografi; işitsel uyarılma 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

Copyright © 2009 by Türkiye Klinikleri

Turkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(6):1421-9

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 hon-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 gözlense 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 almamış 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 laboratuvardadır. Deneye katılan bireyler ise izole bir odada bulunan yatakta rahat bir pozisyonda yatmaktadırlar. 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 büyüklükteki 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 alkollü pamuk ve abraziv krem (NuPrep) uygulanmıştır. EOG sağ göz dış kantusa ve sol göz supraorbital alana yerleştirilen elektrodlar ile kaydedilmiştir. EMG aktivitesi ise çene alt ve üst bölgelerine yerleştirilen elektrodlar aracılığı ile incelenmiştir. Kayıt sırasında elektrodların 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. Elektrodların 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 uyaranlar, EMISU uyarı ünitesi aracılığıyla izole odaya gönderilmiştir. Ses uyaranları, dış kulak yoluna yerleştirilen etimotik sünger kulaklıklar aracılığı ile uygulanmıştır.

Kayıtlar sırasında 1500 Hz, 80 dB, 500 ms süreli ve uyaranlar arası süre (ISI) 2.5 s-3.5 s arası randomize değişken, işitsel uyaran 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-

mıştır. 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 ±100 μV'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.

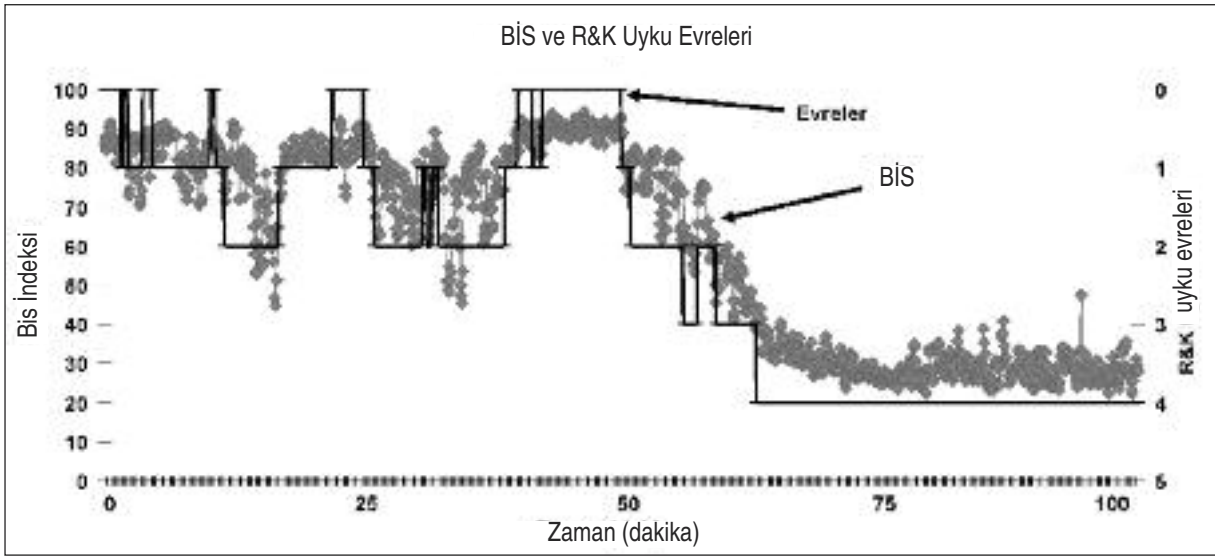
BULGULAR

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.

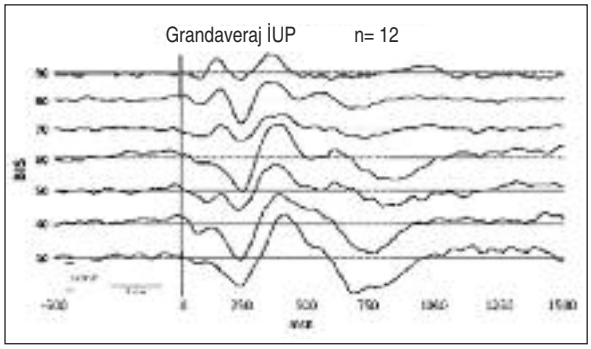
Şekil 1'de sol-y ekseninde 0-100 arasında değişen BİS değerleri görülürken, sağ-y ekseninde geleneksel R&K sistemine göre skorlanmış uyku evreleri görülmektedir. Uyku evrelerinin sağ-y ekseninde ters sıra ile verilmesinin nedeni, BİS değerlerinin düşmesi ile uykunun derinleştiğini göstermektir. Sadece 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.

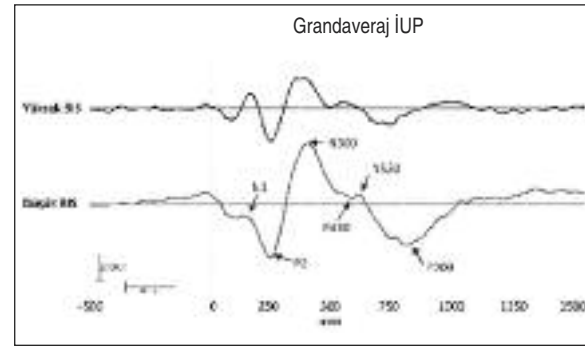
BİS değerlerinin dağılımları ele alındığında, BİS 60 orta değeri oluşturmaktadır. İşitsel uyarılma



ŞEKİL 1: Örnek bir kişiye (no: 1) ait BIS 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 eksende 100 dakikalık zaman kesiti görülmektedir.



ŞEKİL 2: Tüm bireylerin (n= 12) işitsel uyarılma potansiyellerinin BİS derinliğine göre sıralanması. Yukarıdan aşağıya doğru BİS değerleri sırasıyla 90, 80, 70, 60, 50, 40 ve 30 değerlerinde görülmektedir. Yatay eksende 500 ms uyarı öncesi, 1500 ms uyarı sonrası İUP 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 BİS derinliğine göre gruplanması. Üstte yüksek BİS değerleri ve altta düşük BİS değerlerinde İUP görülmektedir. Yatay eksende 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 BİS 60'ın üstü (yüksek BİS değerli) ve BİS 60'ın altı (düşük BİS 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 tepeciğini 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 BİS değerli N1 yanıtlarının ortalama latans değeri 139.42 ± 7.60 ms, ortalama genlik değeri -2.51 ± 0.59 μV iken, düşük BİS değerli N1 yanıtlarının ortalama latans değeri 141.92 ± 9.56 ms, ortalama genlik değeri ise 0.50 ± 0.58 μV olarak bulunmuştur (Tablo 1). Wilcoxon test sonuçlarına göre; yüksek BİS değerli N1 yanıtının, düşük BİS 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 BİS değerli P2 yanıtlarının ortalama latans değeri 227.25 ± 5.74 ms, ortalama genlik değeri 3.74 ± 0.85 μV iken düşük BİS değerli P2 yanıtlarının ortalama latans değeri 215.92 ± 6.64 ms, ortalama genlik değeri ise 5.32 ± 1.52 μV olarak bulunmuştur (Tablo 1). Şekil 3'te P2 yanıtının BİS 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 BİS değerli N300 yanıtlarının ortalama latans değeri 364.17 ± 7.77 ms, ortalama genlik değeri -3.90 ± 0.68 μV iken düşük BİS değerli N300 yanıtlarının ortalama latans değeri 390.08 ± 12.33 ms, ortalama genlik değeri ise 5.98 ± 0.89 μV olarak bulunmuştur (Tablo 1). Şekil 2 ve Şekil 3'te görüldüğü gibi N300 yanıtının genliği BİS 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 BİS değerli P450 yanıtlarının ortalama latans değeri 495.67 ± 12.88 ms, ortalama genlik değeri 0.81 ± 0.40 μV iken düşük BİS değerli P450 yanıtlarının ortalama latans değeri 499.30 ± 13.20 ms, ortalama genlik değeri ise 0.20 ± 0.70 μV olarak bulunmuştur. P450 yanıtının genliği Tablo 1'de de görüldüğü üzere BİS değerinin değişiminden etkilenmemiştir.

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

		Yüksek BİS	Düşük BİS
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

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

N550 BİLEŞENİ

N550 yanıtı; 500-650 ms zaman aralığında değerlendirmeye alınmıştır. Yüksek BİS değerli N550 yanıtlarının ortalama latans değeri 566.50 ± 10.95 ms, ortalama genlik değeri -0.86 ± 0.42 µV iken düşük BİS 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 BİS 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 BİS değerinin azalmasıyla belirgin artış göstermiştir. Yüksek BİS değerli P900 yanıtlarının ortalama genlik değeri 2.37 ± 0.38 µV iken düşük BİS değerli P900 yanıtlarının ortalama genlik değeri ise 4.83 ± 0.62 µV olarak bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 1). Yüksek BİS değerli P900 yanıtlarının ortalama latans değeri 670.67 ± 18.92 ms iken düşük BİS değerli P900 yanıtlarının ortalama latans değeri 745.42 ± 21.87 ms olarak bulunmuştur ($p = 0.01$) (Tablo 1).

Yüksek BİS değerli ve düşük BİS 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 BİS 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 BİS değerlerindeki değişime göre sınıflandırılmış, tüm gece uykusu elektrofizyolojik verileri incelenmiştir. Elektrofizyolojik olarak, N1, P2, N300, P450, N550 ve P900 dalga formları kaydedilmiştir. BİS değerleri azaldıkça N1 küçülürken, özellikle N300 ve P900 dalga formlarının genliklerinin büyüdüğü gösterilmiştir.

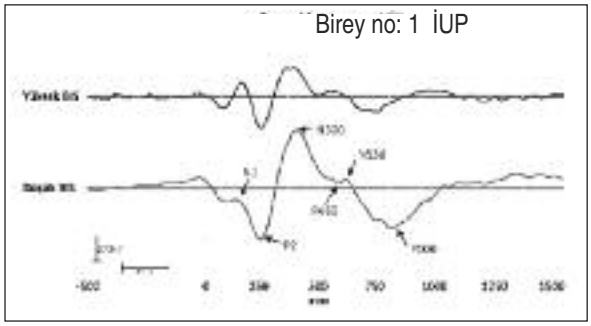
N1 YANITI

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 uyaran uygulanmasından sonra ortaya çıkan ilk yanıt olması nedeni ile duyusal hassasiyette artışı yansıttığı ileri sürülmüştür.[20,21]

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

		Tanımlanan olay ilişkili potansiyel bileşenleri					
Araştırma	Yıl	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 BİS derinliğine göre gruplanması. Üstte yüksek BİS değerleri ve altta düşük BİS değerlerinde İUP görülmektedir. Yatay eksende 500 ms uyarı öncesi, 1500 ms uyarı sonrası ve düşey çizgi ile uyarı anı işaretlenmektedir. Üst kısımlar negatif, alt kısımlar pozitif voltaj değerlerindedir.

N1 yanıtının işitsel uyaranın fiziksel özelliklerine karşı hassas olduğu belirtilmiştir.[22] Aynı uyaran defalarca uygulandığında N1 genliğinin azaldığı gözlenmiştir.[22]

Elton ve ark., uyku iğciklerinin bulunduğu ikinci evre uykuda N1 genliğinin küçüldüğünü belirtmiştir.[23] Uyku iğciklerinin 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 BİS değerlerine göre sınıflandırılmış N1 yanıtları, azalan BİS değerleri ile orantılı olarak N1 genliğinin azalması -yukarıda söz edilen çalışmalarla benzer şekilde- görülmektedir (Şekil 3). Bu azalma uykunun ilerleyen evrelerinde; uyaranların tekrarlanması nedeni ile ya da uykunun sürdürülebilmesi için işitsel uyaranın baskılanması hipotezleriyle açıklanabilir.

P2 YANITI

Literatürde P220 olarak da karşılaştığımız P2 yanıtının, gecenin ilk yarısında ikinci yarısına 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 BİS değerlerinde daha büyük olduğu görülmektedir. Böylece BİS 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 yarısına 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; duyusal 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 yansıtıyor olamaz. Tam aksine bilişsel süreçleri minimize eden veya engelleyen baskılayıcı süreçleri yansıtıyor olabilirler.[18]

Çalışmamızda N300 yanıtının, düşük BİS 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 BİS 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-

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

Ancak N300 ve N550 yanıtının verteks dalgaları ve K-kompleksleri bulunduğunda 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 kısalmaya 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 irdelenmesi 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 uyaranın 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 klinik 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 Alın'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

1. Atay T. [Sleep in elderly]. Turkiye Klinikleri J Psychiatry 2001;2(2):91-7.
2. Baklan B. [Narcolepsy-cataplexy]. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3(26):19-26.
3. Aydın H, Özgen F. [Sleep structure and function]. Türkiye Klinikleri J Psychiatry 2001;2(2): 79-85.
4. Aksu M. [Restless legs syndrome]. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3(26):44-7.
5. Türkbay T, Söhmen T. [sleep disorders in children and adolescents]. Türkiye Klinikleri J Psychiatry 2001;2(2):76-90.
6. Bora İH, Bican A. [The physiology of sleep]. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007; 3(23):1-6.
7. Gözükırmızı E. [Sleep neurophysiology]. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3(26):1-3.
8. 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.
9. Mirici A, Araz Ö. [Polysomnography]. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(32):128-31.
10. Himanen SL, Hasan J. Limitations of Rechtschaffen and Kales. Sleep Med Rev 2000;4(2):149-67.
11. 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.
12. Nieuwenhuijs DJ. Processed EEG in natural sleep. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006; 20(1):49-56.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Bastuji H, García-Larrea L. Evoked potentials as a tool for the investigation of human sleep. Sleep Med Rev. 1999;3(1):23-45.
17. 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.
18. 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.
19. Karakaş S, Arikan O, Cakmak ED, Bekçi B, Doğutepe E, Tüfekçi I. Early gamma response of sleep is sensory/perceptual in origin. Int J Psychophysiol 2006;62(1):152-67.
20. Karakaş S, Bekçi B, Çakmak ED, Erzengin ÖU, Aydın H. Information processing in sleep based on event-related activities of the brain. Sleep Biol Rhythms 2007;5(1):28-39.
21. Atienza 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.
22. Loveless NE, Brunia CMH. Effects of rise-time on late components of the auditory evoked potential. J Psychophysiol 1990;4(4):369-80.
23. 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.
24. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. Science 1993;262(5134):679-85.
25. 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 oddball paradigm. J Clin Neurophysiol 1995;12(2): 155-67.
26. Bastien C, Campbell K. Effects of rate of tone-pip stimulation on the evoked K-Complex. J Sleep Res 1994;3(2):65-72.
27. Peszka 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.
28. 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.
29. 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.
30. Cote KA, Campbell KB. P300 to high intensity stimuli during REM sleep. Clin Neurophysiol 1999;110(8):1345-50.
31. Asyali MH, Berry RB, Khoo MC, Altinok A. Determining a continuous marker for sleep depth. Comput Biol Med 2007;37(11):1600-9.
32. 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.
33. 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.