

# Uyku ve Epilepsi İlişkisi

Nokturnal Nöbetli 119 Olgunun İncelenmesi

Doç. Dr. B. Baklan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

Yrd. Doç. Dr. İ. Öztura

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

Uzm. Hemş. F. Uzunel

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

Dr. H. Aydın

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

Prof. Dr. E. İdman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

İletişim:

Doç. Dr. Barış Baklan

DEÜTF Nöroloji ABD Balçova / İZMİR

Tel: 02322595959/4056

Fax: 02322777721

e-posta:baris.baklan@deu.edu.tr



## Uyku ve Epilepsi İlişkisi

Nokturnal Nöbetli İlaç Olgunun İncelenmesi

**ÖZET** Bazı epileptik nöbetlerin yalnızca uykuda oluşmasına dayanan klinik gözlemler ve uykuda değişen nöronal aktivite ile epilepsinin temel mekanizmaları arasındaki benzerlikler çok uzun zamandır uyku ve epilepsi ilişkilerine dikkati çekmek-

tedir. Bu çalışmada uykuda gelen nöbetleri olan 119 hasta, pür uyku epilepsisi ve mikst tip (uyku+uyanıklık) olmak üzere iki büyük gruba ayrılarak nöbet tipleri, nöbet sıklığı, tedaviye yanıtılık ve uykunun ilk ya da ikinci yarısında ortaya çıkış özelliklerine göre incelenmiştir. Bulguların literatür bilgileri ile uyumları değerlendirilmiştir.

## Relationship of Sleep and Epilepsy

Evaluation of nocturnal epileptic patients

**ABSTRACT** Some types of seizures occur only during sleep. Also the similarities between the normal brain activity occurring during sleep and the basic mechanisms of epilepsy have been noticed long time ago. These clinical observations and physiological similarities between sleep and epi-

lepsy have been the subject of several studies. In this study, we evaluated 119 epileptic patients who had seizures during sleep and then grouped them into pure sleep epilepsy group and mixed type (patients with seizures occurring during sleep and wakefulness) group. These groups were compared for seizure type, seizure frequency, response to therapy, and sleep cycle in which seizure appeared. These findings were discussed in the light of related literature.

## GİRİŞ ve AMAÇ

Uyku ve epilepsi arasındaki ilişki uzun süredir araştırmalara konu olmuştur. Uyanıklık dönemine göre uykuda değişen nöronal aktivite ile epilepsinin temel mekanizmaları benzerlik gösterir. Epilepsideki nöronal senkroni ve hipereksitabilite gibi temel hiperfizyolojik mekanizmalar uykunun kendi dönemleri içinde de mevcuttur. Santral sinir sisteminin motor ve non-motor aktivitelerinin bakımı için gerekli olan uyku diğer yandan karmaşık şebeke sistemi, değişen mekanizmaları ve değişen nörotansmitter sistemleri ile bizzat nöbetin tetikleyicisi olabilmektedir.<sup>3,7,8</sup>

Yalnızca uykuda gelen epilepsi nöbetlerinin çoğunlukla hangi tip nöbet olduğunun ayırt edilmesi (pür uyku epilepsisi, nokturnal+diurnal), hekimin tedaviye başlamak, ilaç seçimi ve zamanlama gibi karar almakta zorlandığı anlarda yardımcı olacaktır. Ayrıca nöbetin uykunun hangi döneminde oluştuğunun bilinmesi tedavi etkinliğini sağlama açısından önem kazanacaktır.

Bu çalışmada uykuda nöbetleri olan hastalarda, dosya bilgilerine dayanarak; nöbet tipi, klinik özellikleri ve nöbetlerin uykunun hangi dönemlerinde oluştuğu saptanmaya çalışılmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 1992-2000 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniğine başvuran, yaşları 17-82 arasında değişen 1518 kayıtlı hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Yalnızca uykuda nöbeti olan (pür uyku epilepsisi) 72 hasta ve nöbetleri uykuda başlayıp daha sonra gündüzleri de ortaya çıkan (mikst tip) 47 hasta olmak üzere toplam 119 hasta çalışmaya alınarak demografik ve klinik özellikleri araştırılmıştır. Hastaların yaş ortalaması;  $36.02 \pm 13.40$ , epilepsi nöbetlerinin süresi; 1-52 yıl olup ortalama  $12.14 \pm 10.13$  yıl olarak bulunmuştur. Yalnızca uykuda nöbeti olan hastalar (n=72) ile hem gündüz hem gece nöbeti olan hastalarda (n=47), gece ve gündüz nöbet oranları incelenmiştir. Ayrıca 56 hastanın nöbetlerinin gecenin hangi döneminde olduğu, hasta ve yakınlarının vermiş olduğu bilgiye göre kaydedilmiştir. Pür gece ve mikst nöbetli hastalarda nöbet tiplerinin dağılımı araştırılmıştır. Tüm hastalarda tedaviye yanıt gözden geçirilmiştir.

## BULGULAR

Geriye yönelik olarak incelenen 1518 hastanın 72'si pür uyku epilepsisi (% 4.7), 47'si mikst tip (%3.1) olmak üzere toplam 119'u (% 7.8) uyku ile ilişkili epilepsi idi. Pür uyku epilepsisi olan olguların nöbet tipleri değerlendirildiğinde; en yüksek sayının tonik-klonik nöbete (%41,7) ait olduğu gözlenmiştir (Tablo 1). Ancak bu nöbetlerin primer veya parsiyel başlangıçlı olup olmadığı kesin olarak belirlenememiştir.

**Tablo 1.** Pür uyku epilepsili olguların nöbet tiplerine göre dağılımı

Nöbet tipi	Hasta sayısı	%
* TK	<b>30</b>	<b>41.7</b>
** KPN	<b>17</b>	<b>23.6</b>
*** PJN	<b>14</b>	<b>19.4</b>
**** PN	2	2.8
***** SJN	9	12.5
Toplam	72	100

\* sınıflaması kesin olmayan konvülsiv nöbet  
 \*\* kompleks parsiyel nöbet  
 \*\*\* primer jeneralize nöbet  
 \*\*\*\* parsiyel nöbet  
 \*\*\*\*\* sekonder jeneralize nöbet

Pür uyku epilepsilerinin nöbet sıklıklarına genel olarak bakıldığında hastaların çoğunda (%68,1) nöbetlerin kontrol altında olduğu görülmüştür (Tablo 2).

**Tablo 2.** Pür uyku epilepsili olguların nöbet sıklıklarına göre dağılımı

Nöbet sıklığı	Hasta sayısı	%
Günde	3	4.2
Haftada	7	9.7
Ayda	8	11.1
Yılda	5	6.9
Kontrol altında	<b>49</b>	<b>68.1</b>
Toplam	72	100

Bu olguların tedaviye yanıt oranları nöbet tipleri esas alınarak incelendiğinde KPN'li olgularda dirençlilik yüksek bulunmuştur (%64,7). Tedaviye yanıtlanlık oranının; PJN'li olgularda (%100) ve TK nöbetli olgularda (%96,7) yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Pür uyku epilepsili olguların nöbet tiplerine göre tedaviye yanıt oranları

Nöbet Tipi	Tedaviye Yanıt Var sayı%	Tedaviye Yanıt Yok sayı%
TK	<b>29 96.7</b>	1 3.3
KPN	6 35.3	<b>11 64.7</b>
PJE	<b>14 100.0</b>	- -
PN	1 50.0	1 50.0
SJN	6 66.7	3 33.3

Uyku ve uyanıklıkta nöbetleri olan olgular arasında TK nöbetli olgularda gece baskınlığı (%40), KPN'li olgularda ise gündüz baskınlığı (%36,2) dikkati çekmektedir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Mikst tip (uyku-uyanıklık) epilepsili olguların gündüz-gece nöbet tiplerine göre dağılımı

Nöbet Tipleri	Gündüz Nöbetleri Sayı%	Gece Nöbetleri Sayı%
TK	13 27.7	<b>19 40.0</b>
KPN	<b>17 36.2</b>	11 23.4
PJE	7 14.9	8 17.7
PN	8 17.0	7 14.9
SJN	2 4.3	2 4.3
Toplam	47 100.0	47 100.0

Mikst tip nöbetleri olan olgularda nöbet sıklığı pür uyku epilepsilerine göre daha fazla bulunmuştur (Tablo 5).

**Tablo 5.** Mikst tip (uyku-uyanıklık) epilepsili olguların nöbet sıklıklarına göre dağılımı

Nöbet sıklığı	Hasta sayısı	%
Haftada	6	12.8
Ayda	<b>15</b>	<b>31.9</b>
Yılda	8	17.0
Kontrol altında	<b>18</b>	<b>38.3</b>
Toplam	47	100

Mikst tip nöbetlerin tedaviye yanıt oranları gece ve gündüz olarak ayrı ayrı incelendiğinde TK nöbetlerin her iki dönemde de olumlu özelliklerini sürdürmekte oldukları gözlenmiştir. Diğer yandan KPN'lerin kendi içinde uykuda tedavi-

ye yanıtızlıklarının daha fazla olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 6).

**Tablo 6.** Mikst tip (uyku-uyanıklık) epilepsili olguların nöbet tiplerine göre tedaviye yanıt oranları

Nöbet Tipleri	Gündüz Nöbetleri Tedaviye Yanıt		Gece Nöbetleri Tedaviye Yanıt	
	Var Sayı%	Yok Sayı%	Var Sayı%	Yok Sayı%
TK	<b>10 76.9</b>	3 23.1	<b>13 68.4</b>	5 26.3
KPN	6 35.3	<b>10 58.8</b>	3 27.3	<b>8 72.7</b>
PJE	5 71.4	2 28.6	6 75.0	2 25.0
SJN	6 75.0	2 25.0	5 71.4	2 28.6

Tonik-klonik nöbetlerin uykunun 2. yarısında görece azaldığı (%46,2 / 36,7), KPN'lerin ise arttığı (%19,2 / 26,7)saptanmıştır (Tablo 7).

**Tablo 7.** Uykunun dönemlerine göre nöbet tiplerinin dağılımı

Nöbet Tipi	Uykunun ilk 1/2 Sayı%	Gece Nöbetleri Sayı%
TK	12 46.2	11 36.7
KPN	5 19.2	8 26.7
PJE	5 19.2	5 16.7
PN	1 3.8	1 3.3
SJN	3 11.5	5 16.7
TOPLAM	26 100.0	30 100.0

## TARTIŞMA

Uykuda epileptiform paroksismlerin modülasyonu epilepsinin tipine ve farklı elektrofizyolojik durum sergileyen NREM ve REM dönemlerine bağlıdır. Uyuklama ve NREM I'de EEG aktivitesi daha senkronize hale gelir. Bu tablo epileptiform potansiyellerin yayılımını fasilite eder. Kas tonusu azalsa bile nöbetlerin klinik görünümünün sergilenmesine izin verir. Ancak REM uykusunda ise zıt bir durum söz konusudur.<sup>3</sup> Uyku ile epilepsi arasında resiprokal bir ilişki vardır. Uyku, epilepside proktetik (REM) veya fasilite (NREM) edici rol oynayabilir.<sup>4,5,14</sup> Epilepsi de resiprokal olarak uykunun organizasyonunu ve mimarisini değiştirebilir.<sup>1,2</sup>

Uykuda geçirilen nöbetlerde nöbet tipini saptamak oldukça güçtür. Bu hastaların nöbet anamnezleri kesinlikle eksiktir. Nöbet tiplerini anlayabilmek, eğer gündüz geçirilen nöbetleri varsa kaynak almak ve güvenilir yakın çevre tanıklığı ile olur. Ayrıca uykuda gelen nöbet tiplerinin uyanırken görülen nöbetler ile aynı olma koşulu da bulunmamaktadır. Uykuda nöbeti olan hastalarımızda nöbet tipleri tayini bu nedenle ne yazık ki çok güvenilir olamamaktadır. Hasta yakınlarının verdiği öyküye göre konvulsif hareketler, anamnezi alan hekim tarafından jeneralize tonik-klonik nöbet olarak kayda geçirilmektedir. Bu olgular, primer jeneralize veya fokal başlangıçlı sekonder jeneralize nöbet anamnezi alınmadıkça kayıtlara tonik-klonik nöbet olarak geçirilmiştir.

Uykuda gelen nöbetler genel olarak değerlendirildiğinde çoğunluğun konvulsif nöbetler (%41,7) olduğu gözlenmiştir. Bunu kompleks parsiyel nöbetler izlemektedir (%23,6). Literatür verileri de bu yönde olmakla birlikte video-EEG monitorizasyonu olan yeni serilerde kompleks parsiyel nöbetlere doğru sayısal kaymalar mevcuttur.<sup>3</sup> Total olarak pür uyku epilepsilerine baktığımızda; büyük çoğunluğunun nöbetsiz (%68,1) olduğunu görüyoruz. Bu sonuç, pür uykuda gelen nöbetlerin, hem gündüz hem gece gelen nöbetlere göre daha selim seyrettiği yolundaki bilgiler ile uyumludur.<sup>3</sup> Bu çalışmada pür uyku epilepsilerinde tedaviye yanıtılık primer jeneralize epilepsilerin tümünde mevcuttur (%100). Kompleks parsiyel nöbetlerde ise (%35,3) beklenildiği üzere düşük bulunmuştur. Mikst nöbeti olan olgularda gündüz geçirilen nöbet sayısı fazlalığı KPN'li olgularda (%36,2) yüksek, gece geçirilen nöbet sayısı fazlalığı ise TK'lı olgularda (%40,4) yüksek bulunmuştur. Ancak bu durum gürültülü seyri nedeni ile konvulsif nöbetlerin gece de olsa farkedilmesi, KPN'lerin gece yakalanmamasından kaynaklanmaktadır. Mikst tip nöbetli olguların tümü değerlendirildiğinde; nöbet kontrolünün düşük (%38,3) olduğu gözlenmiştir. Tedaviye dirençlilik; gündüz (%72,7) ve gece (%58,8) KPN'li olgularda yüksek bulunmuştur.

Geriyeye dönük olarak incelenen bu olguların video-polisomnografik çalışmaları olmadığı için, nöbetlerin veya epileptiform deşarjların uykunun hangi dönemine rastladığının saptanması da olası görünmemektedir. Bu araştırmada, gece uykusunda nöbetleri olan 56 hastada, nöbetlerin gecenin ilk yarısında mı yoksa ikinci yarısında mı olduğu değerlendirilmeye çalışılmıştır. Tonik-klonik nöbetlerin gecenin ilk yarısında (%46,2) dominans gösterdiği, ikinci yarısında (%36,7) azalma gösterdiği dikkati çekmiştir. Burada REM uyku dönemlerinin gecenin ilk yarısında daha az yer kapladığı ve özellikle konvülsif nöbetler üzerine terapötik etkisini yeterince gösteremediği düşünülebilir.<sup>3,6,14</sup> Gecenin 2. yarısında REM dönemi daha fazla yer kaplasa bile terapötik etkisinin KPN'ler üzerine daha az olduğu bilinmektedir.<sup>3</sup>

Gece uykusunda non-epileptik nöbet gözlenmez. Araştırdığımız olgularda da bu tip bir sorunla karşılaşmadık, ancak bu durum; bu olgularda, uyanıklık dönemlerinde de bu tip bir nöbet ile karşılaşılacağı anlamına gelmektedir. Olgularda nöbetlerin gerçek isimlendirilmesi yapılamamıştır. Kompleks parsiyel nöbet düşünülen olgularda noktürnal frontal lob epilepsisi veya noktürnal temporal lob epilepsisi tanısı konulabilmesi video-polisomnografik kayıtlarla kesinlik kazanacak tanılardır.<sup>10,13</sup> Noktürnal nöbetli olgularda antiepileptik ilaçların uyku üzerine olumlu ve olumsuz etkileri vardır.<sup>11,12</sup> Bu, bir diğer araştırmanın konusu olmakla birlikte uykuda REM dönemini bozacak antiepileptiklerin kullanıldığı olgularda nöbet sayısının artabileceği düşüncesini göz ardı etmemek gerekir. Bu çalışma video-polisomnografik bir çalışma için ön araştırma niteliğinde olmuştur. Bu çalışma hasta ve yakınları ile yapılan görüşmelerde nöbet uykusu ilişkisi açısından uyku anamnezlerinin olabildiğince ayrıntılı alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu hastalarda daha sonra yapılacak polisomnografik incelemeleri nöbetlerin uykuya, uykunun nöbetlere olumlu-olumsuz etkilerini değerlendirmek açısından yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Bernasconi A, Anderman F, Cendes F, Dubeau F, Andermann E, Olivier A.: Nocturnal Temporal lobe Epilepsy. *Neurology*, 1998;50:1772- 1777
2. Bazil CW, Castro LHM, Walczak TS. Reduction of Rapid Eye Movement Sleep by Diurnal and Nocturnal Seizures in Temporal Lobe Epilepsy. *Arch Neurol*, 2000;57:363-368
3. Chokroverty S, Quinto C: Sleep and epilepsy. In: *Sleep Disorders Medicine* ed by S Chokroverty, RB Daroff. 2. edition. Butterworth-Heinemann, USA-1999;697-728
4. Crespel A, Coubes P, Baldy-Moulinier M. Sleep influence on seizures epilepsy effects on sleep in partial frontal and temporal lobe epilepsies. *Clinical Neurophysiology*, 2000; 111: 54-59
5. Gigli G, Valente M. Sleep and EEG interictal epileptiform abnormalities in partial epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 2000; 111: 60-64
6. Kostopoulos GK. Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: the continuing development of a hypothesis. *Clinical Neurophysiology*, 2000; 111: 27-38
7. Lagerlund TD, Gascino GD, Cicora KM, Sharbrough FW. Long-term Electroencephalographic Monitoring for Diagnosis and Management of Seizures. *Mayo Clin Proc*, 1996; 71: 1000-1006
8. Malow BA, Fromes GA, Aldrich MS. Usefulness of polysomnography in epilepsy patients. *Neurology*, 1997;48:1389-1394
9. Marinig R, Pauletto G, Dolso P, Valente M, Bergonzi P. Sleep and sleep deprivation as EEG activation methods. *Clinical Neurophysiology*, 2000;111:47-53
10. Oldani A, Zucconi M, Castronovo C, Ferini-Strambi L. Nocturnal frontal lobe epilepsy misdiagnosed as sleep apnea syndrome. *Acta Neurol Scand*, 1998;98: 67-71
11. Placidi F, Diomedes M, Scalise A, Marciani MG, Romigi A, Gigli GL. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology*, 2000; 54: 25-32
12. Placidi F, Scalise A, Marciani MG, Romigi A, Diomedes M, Gigli GL. Effect of antiepileptic drugs on sleep. *Clinical Neurophysiology*, 2000; 111: 115-119
13. Provini F, Plazzi G, Lugaresi E. From nocturnal paroxysmal dystonia to nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 2000; 111:2-8
14. Shouse MN, Farber PR, Staba RJ. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. *Clinical Neurophysiology*, 2000; 111: 9-18