

UYKU VE EPİLEPSİ

G. Turanlı*, A. Allahverdiev**, M. A. Topçuoğlu***, K. Yuzasif**, M. Sümer****, Y. Renda*****

Uygunun sirkadyan ve ultradyan ritmlerinin, iktal ve interiktal epileptik EEG aktiviteleriyle ve klinik nöbetlerle karşılıklı etkileşimi vardır. Epileptik deşarjlar NREM uykuda artarken REM'de azalır. Bu makalede uyku ve epilepsi arasındaki karmaşık etkileşim özetlenmiştir.

Spontan uyku ve uyanıklık siklusunda iktal ve interiktal EEG değişiklikleri, epilepsi hastalarındaki uyku patolojileri, spontan uyku ve uyku deprivasyonlu EEG'nin klinik nöroloji pratiğinde kullanımı ve antiepileptiklerin uykuya etkisi kısaca özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Uyku, Epilepsi, EEG

Sleep and Epilepsy

The circadian and ultradian sleep and sleep-wake cycle significantly influences the expression of ictal and/or inter-ictal electroencephalographic and clinical manifestations in epileptic patients. Epileptiform discharges are tended to propagate during NREM sleep, contrastly, REM sleep is resistant to propagation of EEG discharges. This article is focused on clinical practical importance of the relationship between sleep and epilepsy. Interictal and ictal EEG discharges and sleep-wake cycle, sleep abnormalities in epileptics, clinical usage of sleep or sleep deprivation EEGs, effects of anti-epileptic drugs on sleep were discussed briefly.

Key words: Sleep, Epilepsy, EEG

Uyku ve uyku deprivasyonlu EEG, epilepsi pratiğinde en sık kullanılan aktivasyon yöntemlerinden biridir. Hem uyku hem de uykusuzluk ile klinik nöbetler aktive olabilmektedir. Hatta bazı nöbetlerin sendromik klasifikasyonunda uyku ile bağlantıları esas alınmaktadır (41). Bu nedenle uyku ve epilepsi arasındaki karmaşık ilişkinin nöroloji ile uğraşan hekimler tarafından iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu çalışma en son literatür bilgisi ışığında konuyu basit ve pratik bir şekilde özetlemek ve gündeme getirmek amacıyla kaleme alınmıştır. Uyku elektrofizyolojisinin detayları ve polisomnografik uyku çalışmaları bu makalenin kapsamı dışında bırakılmıştır.

Uygunun evreleri ve uykuda oluşan EEG değişiklikleri:

Uykuda tipik elektroensefalografik değişiklikler oluşmaktadır. Bu genel olarak düşük amplitüdü yüksek frekanslı EEG ritmlerinin uykunun derinliğinin artışı ile, giderek yüksek amplitüdü düşük frekanslı aktivitelere dönüşümü şeklinde olmaktadır. Non-REM (NREM: Non-

Rapid Eye Movement) uykusunda görülen bu şift, sinaptik ilişki gösteren talamokortikal nöron çiftlerinin progresif senkronizasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu mekanizmanın epileptik deşarj oluşumunda da anahtar fonksiyonu olduğunu biliyoruz (41).

Başlangıçta uyanıklık istirahat ritmi olan alfa aktivitesi yerini, dalgalanma ile irregüler teta frekansındaki aktiviteye bırakır. Alfa ritminin kaybolması ile devre-1 uyku başlar. Devre-2 (hafif) uyku döneminde ise teta aktivitesi belirginleşir ve tipik olarak verteks keskin (V) dalgaları, K kompleksleri ve uyku içcikleri çıkar (1,2). Bu dönem uyku, aynı zamanda epileptik fokus aktivitesinin artarak belirginleştiği devredir (35,61). Pozitif oksipital "sharp" (keskin) transientler (POSTs) de bu dönemde izlenir. Devre 3 ve 4 uykuda ise temel aktivite irregüler delta frekansındaki yavaş dalgalardan oluşur. 3. devrede frekansı 2 Hz ve altında olan temel delta aktivitesi zamanın %20-50'sini kapsamaktadır. 4. devrede delta aktivitesinin yüzdesi artar ve zamanın %50'sinden fazlasını oluşturmaya başlar. Bu devrede EEG'de önemli ölçüde senkronizasyon vardır. Uygunun sayılan bu devreleri NREM dönemini oluşturmaktadır. REM uykusunda ise EEG'de uyanıklığı andıran desen kron bir aktivite görülür. Ayrıca tipik olarak kaslarda atoni, kalp ve solunum hızında irregülerleşme, hızlı göz hareketleri (REM) ve hipokampal teta ritmi (olduka senkron ve 4-10 Hz frekansında) oluşur (1,2).

REM uykusunda epileptiform aktivitenin belirginleşmesi beklenmez ve hatta çoğu zaman suprese o-

* Yrd Doç Dr.
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatric Nöroloji AD,
** Prof Dr
Azerbeycan İlimler Akademisi, Klinik Nörofizyoloji Bölümü,
*** Arař Gör Dr
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD,
**** Uzm Dr
Bayındır Tıp Merkezi, Nöroloji Bl.
***** Prof Dr
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatric Nöroloji AD,

lur (35,61). Bu dönem ortalama 90 dakikada bir çıkar ve 8 saat süren bir uyku da 5-6 kez görülebilir. REM sürelerinin tekrarlandıkça uzadığı görülür. Bu süreler bireysel olarak ve yaşa göre değişmektedir. Yaş arttıkça devre 3 ve 4 uykusu azalmaktadır (1,2). Rutin EEG çekimlerinde 90 dakika üzerinde kayıt alınmadığından REM uykusu pek görülmez, zaten uyku deprivasyonu uygulanma-mışsa devre-2 uykunun geçilmesi beklenmemektedir.

Epileptik nöbet, uyku uyanıklık siklusu ilişkisi:

Hem fokal hem de jeneralize tipte epileptik nöbetler gerek 24 saatlik uyku-uyanıklık siklusu (sirkadyan ritm) gerekse 90 dakikada bir oluşan REM uykusu siklusundan (ultradyan ritm) etkilenmektedir. Epileptik hastaların geçirdiği nöbetlerin %80'e yakınının uyku ve uyanma dönemi ile ilgili olduğu bilinmektedir (58). İnteriktal epileptik EEG deşarjlarının da uykuda görülme sıklığı uyanıklıktan fazladır (61). Bazı tip nöbetler sadece uykuda (%19-44), bazıları uyanıklık dönemlerinde görülmekte (%19-51), bazıları ise random dağılmaktadır (%19-36) (Tablo-1). Uyanıklık döneminde olan epileptik nöbetlerin, uyanıklığı takip eden ilk 1-2 saatte, öğleden sonra saat 15 civarında ve akşam 18-20 arasında daha sık olduğu bildirilmiştir. Uykuda ise en sık nöbet görülme dönemi uyanmaya 1-2 saat kaladır. 15 yaş altında ve uzun süreli epilepsisi olan hastalarda uykuda nöbetlerin sıklanması daha erken saatlere kaymaktadır. Primer jeneralize epilepsilerde genellikle sıklaşma saatleri tahmin edilebilmekte ancak organik lezyonu olanlarda bu yapılamamaktadır. Organik nedene bağlı epilepside nöbetlerin dağılımı genellikle rastgeledir (33,58).

Tablo-1'de klinik nöbet tipine göre uyku-uyanıklık siklusunda nöbetlerin sıklıklarının dağılımı verilmiştir. Primer jeneralize myoklonik ve tonik klonik nöbetler sıklıkla uyanıklık, sekonder jeneralizasyon gösteren nöbetler

ise sıklıkla uykuda olur (58). Klinik nöbet tipi GTCS (Generalised Tonic Clonic Seizure) ve AS (Absence Seizure) olan epileptik sendromlar ile JME (Juvenile Myoclonic Epilepsy)'de nöbetler uyanıklığın başlangıç döneminde daha siktir. AS'lerin sayısı uyanma periyodu dışında öğleden sonra da artmaktadır (10). Bunların ortak özellikleri başlangıç yaşlarının 20'den az olması, ilaçla nöbetlerin tıma yakın kontrol edilebilirliği ve herediter olmaya eğilim göstermeleridir. Basit parsiyel nöbetlerle (SPS) seyreden idiyopatik epilepsilerde ise nöbet sıklığı uykuda artar. Bunlardan sekonder jeneralize olan SPS ve sekonder jeneralize olan veya olmayan kompleks parsiyel nöbetler (CPS), rolandik (BERS), midtemporal (BECTS) ve oksipital (BEOS) dikenlerle karakterize benign epilepsiler uykuda siktir. Çocukluk çağı uykusu biyoelektrik statusunda (Electrical Status Epilepticus during Sleep=ESES) ise nöbetler hemen hemen sadece uykuda olur. Özellikle bu hastalığın ilk dönemlerinde nöbetler sadece uykuda olurken, ilerleme ile uyanıklıkta da tipik veya atipik AS'ler görülebilmektedir. Sekonder jeneralize olan tiplerde özellikle GTCS'lerin uykuda daha sık olduğu belirlenmiştir. Uykuda oluşan CPS'lerin %64'ü NREM, %16'sı REM uykusunda olmaktadır (11). Ancak bu ultradyan dağılım tartışmalıdır. Rolandik dikenlerle seyreden benign epilepside (Benign Epilepsy with Rolandic Spikes=BERS) nöbetlerin yalnızca %10-20'si sadece uyanıklıkta olmaktadır. Nöbetlerin %60-70'i sadece uykuda, %15'i ise hem uykuda hem de gündüz olur (17). Noktürnal nöbetler sabah saatlerine doğru olmaya meyillidir (37). Oksipital dikenlerle seyreden benign epilepside (Benign Epilepsy with Occipital Spikes=BEOS) ise gündüz nöbetleri daha siktir (4,25).

Fokal lezyonlarla birlikte olan GTCS, pür parsiyel nöbetler, infantil spazm (IS), Lennox-Gastaut Sendromu (LGS) ve progresif myoklonik epilepsi sendromlarında nöbetler uykuda daha siktir (44). Kafa travmasını takiben GTCS geçiren hastalarda sadece uyanıklıkta nöbet geçirenlerin oranı %14'dür (61). Nöbetlerin sadece uykuda oluşu frontal lob lezyonlarında en fazla, pariyetal lez-

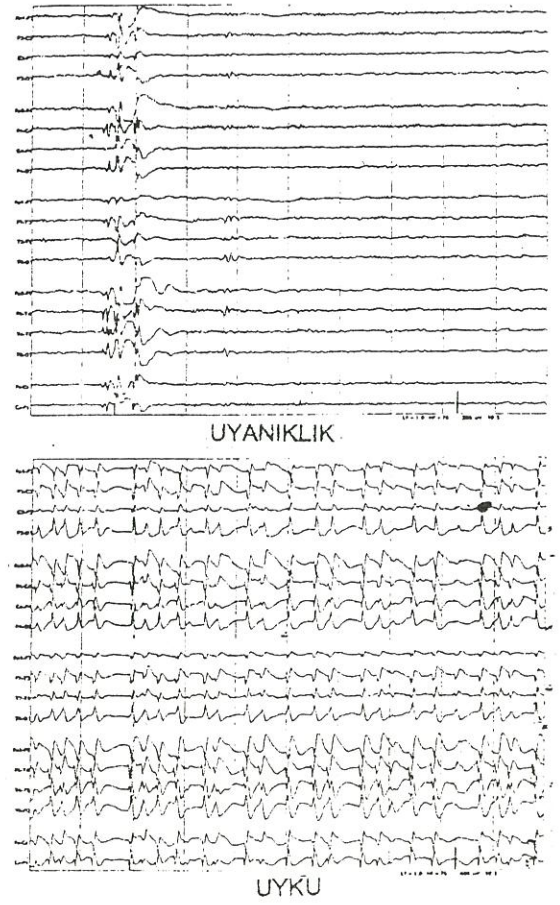
Tablo-1: Nöbet tipine göre nöbet sıklığının sirkadyan dağılımı

Epileptik Nöbet Tipi (%)	Janz-1962 (33)			Billiard-1982 (6)		
	Uyanıklık	Uyku	Random	Uyanıklık	Uyku	Random
GTCS ¹	30	50	20	53	29	18
AS ² +GTCS	94	4	2	-	-	-
M ³ ±GTCS	96	1	3	88	6	6
SPS ⁴ +GTCS	25	41	34	29.5	41	29.5
CPS ⁵ +GTCS	16	58	26	50.6	38.6	10.8

¹ GTCS: "Generalised Tonic Clonic Seizure", ²:AS: "Absence Seizure", ³:M: Myoklonik, ⁴:SPS: "Simple Partial Seizures", ⁵:CPS: "Complex Partial Seizures"

yonlarda ise en azdır. Frontal tip CPS'de nöbetler NREM'de daha siktir (%64)(11). Özellikle otozomal dominant frontal lob epilepsisi sendromunda nöbetler uykuda olmaktadır (39).

Landau-Kleffner Sendromu'nda da uykuda epileptik aktivite artar. EEG'de tipik olarak her iki temporalde veya paryeto-okspitalde bağımsız repetitif diken aktivitesi saptanır. Uykunun başlangıcında bu aktivitenin belirginleşip yayıldığı görülür (50). Diğer epileptik sendromların tersine REM'de epileptik aktivite suprese olmaz, artarak devam eder (26). Landau-Kleffner Sendromlularında bazen uyku esnasında jeneralize epileptiform deşarjların devamlılaştığı ve "Epilepsy with Continuous Spike and Waves During Slow Sleep" veya kısaca CSWS sendromu geliştiği görülür (47). Landau-Kleffner Sendromunda kranial MRI normal olup SPECT, EEG ile uyumlu bozukluk gösterir (41). Landau-Kleffner Sendromunda fokal veya jeneralize epileptik nöbetler de olabilir. Bunlar ilaçlara çok iyi cevap verir. Oysa afazi genellikle tedaviye dirençlidir. CSWS sendromu genel olarak Landau-Kleffner Sendromundan bağımsız bir antitedir. Bu hastalıkta nöbetler 4.5 yaş civarında başlar. Başlangıçta EEG, jeneralize dikan dalga veya fokal epileptiform deşarj aktivitesi gösterir. Bunlar frontotemporal veya sentrotemporalde belirgindir. 8 yaş civarında hastalık tipik EEG görünümünü kazanır (Şekil-1). Hasta ne zaman uyursa devamlı jeneralize keskin-yavaş dalga komplekslerinin oluşturduğu anormal aktivite EEG'ye hakim olur ve NREM uykusunun %85-%100'ünün kaplar. Bu oran uykunun ilk ultradyan sikluslarında daha fazla olabilir. Bu aktivite nedeniyle hiçbir uyku paroksizmi görülmezken uykunun bütünsel yapısı korunmuştur. CSWS sendromu klinik olarak hızlı nöro-psikolojik yıkıma neden olur. Zeka ve konuşma fonksiyonunda ağır ve progresif kayıp oluşur. Temporo-spasyal dezoryantasyon ve devamlı ajitasyon ya da dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu gibi davranış problemleri olağanüstü siktir. Hastalıkta 10-15 yaşlarında spontan remisyon olmaktadır. Ancak bozulmuş fonksiyonlar ne yazık ki kısmen düzelmektedir (63).



Şekil-1: CSWS Sendromu

İnteriktal EEG anormallikleri ve uyku-uyanıklık siklusu:

Klinik nöbetlerin uyanıklıkta daha fazla olduğu hastalarda bile NREM uykusunda hem fokal hem de jeneralize iktal (İD) ve interiktal deşarjlar (İİD) belirginleşir. REM'de ise jeneralize İD ve İİD azalır. Fokal İİD'lar da azalmakla birlikte fokal özellikleri belirginleşebilir (7,8,45,52,60).

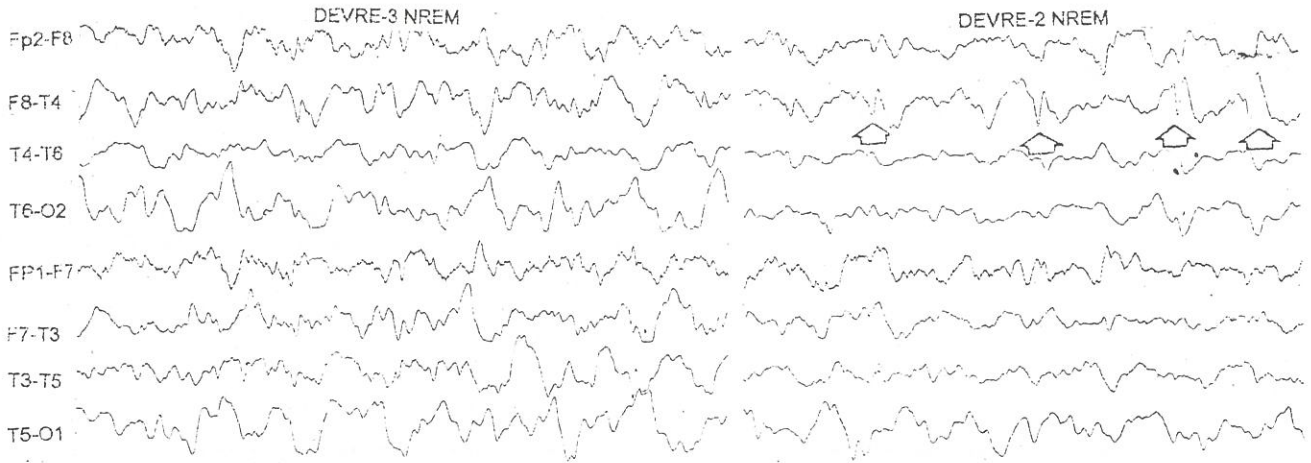
Uykunun epileptik hastalarda İD ve İİD üzerine olan etkisi klinik nöbet ve sendromun tipi, epilepsi süresi ve

Tablo-2: Epileptik sendromlarda jeneralize epileptiform deşarjların uyku devreleri ile ilişkisi (59)

Epileptik Sendrom (Sirkadyan nöbet ritmi)	İİD ^a		İD ^b	
	NREM	REM	NREM	REM
İdyopatik veya herediter PGE ¹ (Uyanıklık epilepsisi)	↑	↓	↓ ^e	↓
Bilinen veya olası fokal patolojili LE ² (Uyku epilepsisi)	↑	↓ ^c	↑	↓ ^d
Yaygın lezyonlu SE ³ (Uyanıklık + Uyku epilepsisi)	↑	↓ ^d	↑	↓ ^d

¹:PGE: Primer Generalize Epilepsi, ²:LE: "Localisation epilepsies", ³: "Symptomatic epilepsies".

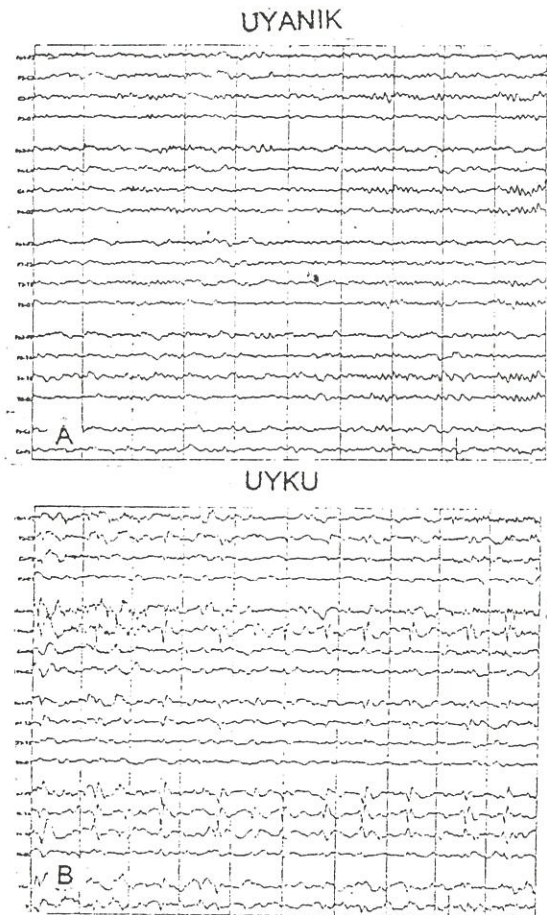
^a:İnter-İktal Deşarj, ^b:İktal Deşarj, ^c:Maksimal fokalizasyon olur. ^d:REM intakt ise, ^e:Devre-1 dışında



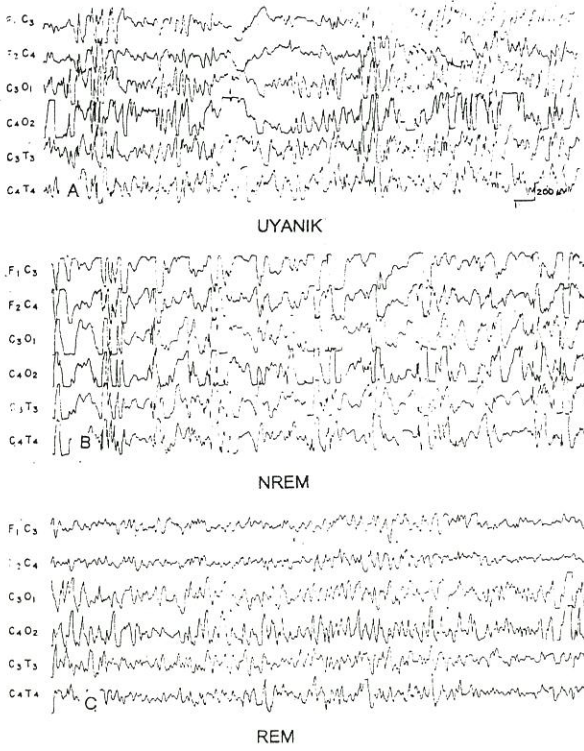
Şekil-2: 7 yaşındaki epileptik hastada uyku deprivasyonu EEG: Devre-2 NREM'de epileptik aktivite saptanırken, devre-3 NREM'de epileptik aktivite izlenmiyor.

etyoloji ile değişim gösterir (tablo-2) (12,45). Primer jeneralize epilepsilerde nöbetler sıklıkla uyanıklıkta oluşmaktadır. Örneğin JME'li hastaların GTCS'lerinin %90'ı uyanma periyodunda olur (7). Uyanmayı takip eden ilk 10 dakika ile 2 saat arasındaki mahmurluk (drowsy) dönemi,

nöbetlerin en sık olduğu dönemdir. GTCS dışında myoklonik ve AS'ler de bu dönemde sıklaşır (27,33). Sabah uyanma dışında gece uykudan uyanma, siestadan uyanma, relaksasyon durumlarında da nöbetler daha az oranda olsa bile sıklaşabilir (64). Bu hastalıklarda uyanma periyodunda daha sık ve uzun süreli İİD saptanmasına rağmen (7,27) NREM uykuda da artmış İİD saptanması az değildir. Hafif NREM (Devre-1 ve 2)'de tipik 3 Hz diken dalga (DD) ve multipl-diken dalga (MDD) aktivitesi sıklıkla belirlenir (44,45). Dönem-1 NREM'de tipik DD deşarj süreleri uzundur (>5 sn) (30). Dönem-2 NREM'de ise deşarj frekansı artar ancak süresi nispeten kısaldır. Bu dönemde İİD'ların uyku transientleri ile ilişkisi dikkat çekicidir. Uyku içcikleri, K-kompleksleri, V-dalgaları ve yavaş dalga börsleri başlanmamış uyanma (Micro-aurosal) dönemleri ile ilişkilidir (44,27). Derin NREM uykuda tipik DD ve MDD deşarjlarının süresi ve frekansı azalmıştır. REM uykusunda ise İİD'lar çok azalmış olup, klinik nöbet hemen daima hiç olmamaktadır (59). Çocukluk çağı absans epilepsisinde jeneralize diken dalga deşarjları özellikle uykunun ilk ultradyan sikluslarında daha belirgin olmak üzere NREM'de artar (53). Uykuda deşarj hızı ve morfolojisinde bazı değişimler olabilir. REM'de deşarjlar seyrelmekte ve kısaltmakta, Devre-1 NREM'de deşarj frekansı artmaktadır. Devre-2 NREM'de deşarjlar irregülerleşir ve MDD şekline bürünebilir. Devre-3,4 NREM'de ise ritmisi azalır ve frekans 2 Hz'ye kadar düşebilir (53).



Şekil-3: Benign Rolandik Epilepsi: Uyanıklık EEG'si normal (A) iken uyku EEG'sinde tipik sağ sentro-temporal fokal diken aktivitesi (B) çıkıyor.



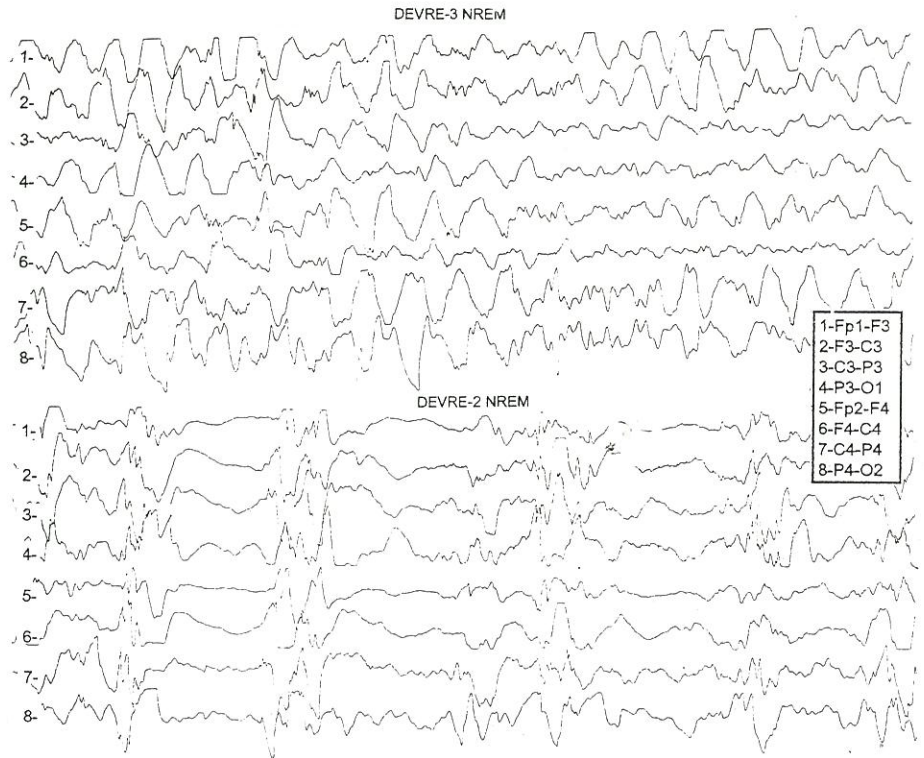
Şekil-4: İnfantil spazmda uyku ile hipsaritmiye görülen transformasyon: Uyanıklık periyodunda gözle nen hipsaritmik anarşik ritmin (A) yerini NREM'de daha periyodik, bilateral ve diffüz senkron aktivite alıyor (B). REM uykusunda ise aktivitenin dindiği görülüyor (C).

EEG'si TLE'de neredeyse nazofaringeal elektrodlarla yapılan kayıtlara eşdeğer bilgi sağlamaktadır (45). NREM'in her döneminin eşit derecede aktivasyon yaptığı genellikle kabul edilmekle beraber bazı çalışmalarda derin NREM uykusunda bazılarında ise NREM-REM geçişlerinde aktivasyonun daha fazla olabileceği bildirilmiştir (59). REM'de genellikle diken frekansı ve amplitüdü düşer, focalizasyon belirginleşir (52). Sekonder jeneralizasyon göstermeyen TLE'de ve çocuklarda uyku EEG'sinin patolojik aktiviteyi ortaya çıkarmadaki rolü çok önemli değildir. BERS, BECTS ve ESES'de İİD'lar NREM uykuda belirginleşmektedir. Sentrotemporal dikenler uykuda bilateralleşip yayılabilir (Şekil-3). BERS'de sadece uykuda epileptik aktivite çıkma oranı %30'dur (9). BEOS'ta ise uykuda sadece %15 hastada deşarj

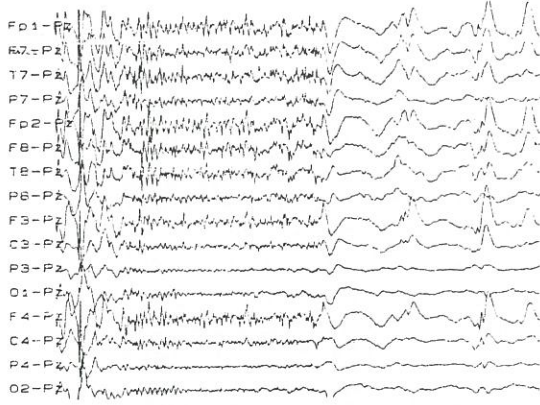
görülmür (25). ESES'de NREM uykusunun en az %85'ini oluşturan diken dalga aktivitesi uyanma ile tamamen suprese olur.

Semptomatik jeneralize epilepsilerde nöbetlerin dağılımı random olup, ağır ve yaygın serebral hasar varsa uykunun yapısal bozukluğu da eşlik edebilir. İnfantil spazmda hipsaritmi NREM uykusunda daha belirgin hale gelir. Bazen uykuda bust-supresyon paternini andırabilir (34). Uyanıklık EEG'si tipik olmayan tüm olgularda uyku trasesi alınmalıdır. REM uykusunda ise hipsaritmi suprese olur (9). (Şekil-4 ve 5) Lennox-Gastaut Sendromunda (LGS) uykunun NREM döneminde epileptik aktivite pik yaparken, REM'de yine çeşitli derecelerde supresyon izlenmektedir. NREM'de tipik 2-2.5 Hz keskin-yavaş dalga komplekslerinin bilateral senkronizasyona gittiği, MDD aktivitesi ile karıştığı izlenebilir. LGS'unun karakteristik EEG bulgusu olan frontal dominans gösteren bilateral 10 Hz ritmindeki deşarjların genellikle NREM'de çıktığı bilinmektedir (Şekil-6) (31). Uyanma periyodunda ise atonik nöbet serileri gelişebilir (5).

Myoklonik astatik epilepsi (Dooze Sendromu)'de ise LGS'unun tersine nöbetler sıklıkla uykuda saat 4-6 arasında olmaktadır ve gün içinde nöbet olması çok nadirdir. Bu noktürnal nöbetlere tipik olarak 10-15 Hz'lik diken aktivitesi eşlik etmektedir (19).



Şekil-5: İnfantil spazmlı 7 aylık hastada derin NREM uykusunda suprese olmuş olan hipsaritminin hafif NREM uykusunda belirgin olarak ortaya çıktığı görülüyor.



Şekil-6: LGS'de NREM uykuda çıkan ve frontal dominans gösteren ritmik 10 Hz'lik aktivite

Epilepsi uykusu ilişkisinin prognostik önemi:

Bir hasta ilk nöbetini uyanıklıkta geçirmişse sonraki nöbetler genellikle yine uyanıklıkta olmaktadır. Aynı şekilde ilk nöbet uykuda olmuşsa nöbetlerin çoğu yine uykuda tekrar edecektir (59). Nöbet geçirme süresi uzadıkça bu eğilim azalmakta ve 10 yılı aşkın süredir epilepsisi olanlarda hemen tamamen kaybolmaktadır (58). Temporal ve frontal lob epilepsilerinde hastalığın başlangıcında nöbetler sadece uykuda olurken hastalığın ilerlemesiyle ratgele zamanlarda olmaya başlar. Bir seride ilk iki yıl sadece uykuda nöbeti olan (%38) temporal epilepsi hastalarının hepsi daha sonra uyanıklıkta nöbet geçirmiştir (33).

Sadece uykunun belli bir döneminde nöbet geçiren hastaların antiepileptiklere cevabı, nöbeti uyku siklusuna göre ilgisiz olanlardan fazladır. LGS'da epileptik aktivite NREM'de artıyor ve REM'de suprese oluyorsa prognozun iyi olduğu saptanmıştır.

Nöbet uykusu ilişkisinin ilaç kesiminde de önemi vardır. 347 hastada yapılan bir çalışmada ilk nöbetini uykuda geçirenlerde rekürrens oranı daha yüksek bulunmuştur. Rekürren nöbet %73 ilk nöbetin olduğu uyku fazında olmaktadır (57). Temporal lob epilepsisinde REM döneminde ise focalizasyon belirginleştiğinden bu dönemde EEG çekilmesi epilepsi cerrahisinde yol gösterici olabilir.

Uyku deprivasyonu EEG mi? Uyku EEG'si mi?

Uyku deprivasyonu EEG (UD-EEG); hastanın 24-28 saat uykusuz bırakıldıktan sonra çekilen uyanıklık ve uyku EEG'sidir. Rutin EEG'lere göre daha yüksek oranda

diagnostik değeri vardır (1,2). Rutin EEG'nin normal olduğu epileptiklerde epilepsinin tipi ile de ilgili olmak üzere UD-EEG'nin epileptiform patoloji gösterme oranı ortalama %38-44'dir (49,51). UD-EEG ve sedatif ile sağlanan uyku EEG'sini karşılaştıran bir çalışmada, UD-EEG'de %44 olan ilave epileptiform patoloji bulma oranı, sedatif uyku EEG'sinde %14 olarak bulunmuştur. UD-EEG tüm fokal ve jeneralize epilepsilerde çocuklarda daha fazla olmak üzere ortalama %38.6 oranında rutin EEG'ye ilave diagnostik bulgu göstermektedir. Bu oran spontan uyku EEG'sinde aynı çalışmada %28.6 olarak bulunmuştur (51).

102 hastada yapılan bir çalışmada (15) UD-EEG %63 pozitif bulgu sağlarken, bu oran rutin uyanıklık EEG'sinde %19 olarak bulunmuştur. Uyku deprivasyonu ile 10 yaş altındaki çocuklarda, 11-30 yaşa göre %10, 11-30 yaş grubunda ise 30 yaşından büyüklere göre %20 daha fazla aktivasyon sağlanmıştır. 190 hastada yapılan bir başka çalışmada ise (16) rutin EEG'si normal olan hastaların UD-EEG'leri ile spontan uyku EEG'leri karşılaştırılmış ve arada belirgin farklılık bulunmamıştır. Ancak UD-EEG çekilirken hasta uyandırılıp çekime devam edilirse aktivasyonda %6.2'lik ek artış saptanmıştır. Çalışmalar 20 yaş altındaki hastalarda, ilk nöbetinden sonra başvuranlarda ve primer jeneralize epilepsilerde UD-EEG'nin katkısının en fazla olduğunu göstermiştir (16). Kadınlarda ve aile öyküsü olanlarda da daha fazla yararlı olabilir. UD-EEG 6 yaş altındaki çocuklarda pratik zorluğu nedeniyle pek uygulanamamaktadır. Ancak erişkinler de yararlı bir aktivasyon yöntemidir. Bir UD-EEG'de epileptik aktivite saptanmış olan 76 erişkin hastayı inceleyen bir çalışmada (21) hastaların rutin EEG'sinde epileptik aktivite oranı %9, uyku+uyanıklık EEG'sinde toplam %51 olarak bulunmuştur. UD-EEG sonrasında hasta uyumazsa bile rutin EEG'den daha fazla bilgi vericidir (55).

Uyku deprivasyonu bazı epileptik sendromlarda nöbetleri aktive eder. Bunun tipik örneği JME'dir. TLE de uyku deprivasyonunun relatif aktive edici etkisi olduğu gösterilmiştir (10).

Epileptik hastalarda uyku anormallikleri:

Uykunun epilepsiye olan etkisi kadar epilepsinin de uykuya etkisi vardır. Bu etkiler tipik değildir. Epileptiklerde nöbetler, ilaçlar veya hastalığın ağırlığı ile ilgili olarak uyku organizasyonu bozulmuş olabilir. Ayrıca bu hastalarda noktürnal myoklonus veya sleep apne gibi koincidental patolojiler de bulunabilir.

Epileptik hastalarda uyku başlama latansının uzaması, uyku başladıktan sonra uyanmaların sayısı ve süresinde artış, uyku etkinliğinin azalması, uyku içicilerinin ve K-

komplekslerinin azalması veya anormal konfigürasyon göstermesi, REM uykusunun miktarının azalması veya fregmantasyonu, NREM devre 1-2'nin artışı, devre-3,4'ün azalması, toplam uyku süresinin azalması veya devreler arası şiftlerinin artışı gibi her çeşit makrostrüktürel uyku anormallikleri gözlenebilir (3,14,65,66). Bu bozuklukların sık olduğu epilepsiler JME (23,66), sekonder jeneralize olan veya olmayan frontal ve temporal lob nöbetleri (33) ve primer jeneralize GTCS ile giden sendromlardır. Pür absans epilepsilerinde sonuçlar tartışmalıdır (29). BERS ve BECTS'de uyku problemi yoktur (59). Toplam REM süresinde azalma GTCS olan hastalarda %50, sekonder jeneralize CPS olanlarda ise %41'dir (6) Fokal epilepsilerde uykuda bozulma daha nadirdir. CPS'de noktürnal nöbet sıklığı ile REM süresi arasında ters orantı vardır (3). İS'da başlıca REM'de olmak üzere uyku süresi kısalmıştır (32). LGS'da ise REM/NREM oranı azalmıştır (30). Çocukluk dönemi veya myoklonik absans epilepsisinde uyku etkilenmez. JME'de ise NREM uzamıştır.

Nöbeti takiben ve/veya antiepileptik ilaç kullanımı ile REM uykusunun başlangıcı gecikir (3). İlaça iyi cevap vermeyen hastalarda uyku bozukluğu daha fazla orandadır (66). Yine organik lezyonu olanlarda bu lezyonun ağırlığı ile korele olarak bozukluk oranı artmaktadır. Hatta LGS gibi hastalıklarda uyku yapısı tama yakın oranda deorganize olmuş olabilir.

Epileptik hastalarda uykuda olan bazı episodik olayların ayrıntı tanısı çok önemlidir. Bu olaylar üç tip diagnostik hataya yol açmaktadır (62) Öncelikle gece kabusları, pavor nokturnus gibi uyku bozuklukları birbiri ile karıştırılabilir. İkincisi jactatio capitis nocturna, obstrüktif sleep apne, idyopatik santral hipersomni ve enüresis noktürna gibi bozukluklar yanlışlıkla epilepsi sanılabilir. Üçüncü ise bazı tip epilepsilerin uyku bozukluğu zannedilmesidir. Özellikle CPS hastalarda ve mezio-orbito-frontal epilepside uykuda yürüme, çılgık atma, kompleks otomatizmalar olabilir ve yanlışlıkla parasomni tanısı konulabilir (40, 54). Bazen nonkonvulziv status epileptikus uyku ile, narkolepsi atakları ise epilepsi ile karıştırılabilir. Episodik hipersomni ile prezente olan epileptik nöbetler ise son derece nadirdir (69). Kısa süreli uyku paroksizmal distonilerinin ise bir çeşit frontal lob nöbeti olduğu artık kabul edilmektedir (42,43). Bu grupta noktürnal veya hipnojenik paroksizmal distoni (NPD), episodik noktürnal "wanderings" (ENW) ve paroksizmal epileptik "aurosals" (PEA) vardır (48). NPD sıklıkla 10-25 yaşları arasında olan, genellikle ani uyanmaları takiben ajtasyon ve distonik postür oluşumu ile karakterize mezial frontal nöbetidir (38). Özellikle kısa süreli ve çok sayıda ise karbamazepine yanıt yüz güldürücüdür (42,56,70). NPD nadiren unilateral olabilir (46). ENW'de gece ağlama, anlamsız konuşma ve bazen şiddet davranışı ile karakterizedir. Antiepileptiklere yanıt bu antitede de çok iyidir.

Antiepileptik ilaçların uykuya etkisi:

Uyku dönemi ile ilişkili epilepsilerin antiepileptik ilaçlara (AED) cevabı rastgele nöbetlerden daha yüksektir. AED'lar nöbet sıklığını tahmini oluş zamanlarını etkilemeksizin değiştirebildikleri gibi, bazen henüz nedeni anlaşılamamış olmakla birlikte, oluş zamanını yayararak da sayıyı azaltabilirler (36). Çoğu AED uykuyu normalize ve stabilize eder. Yani genel olarak uykudaki anlık uyanmaları (microaurosals) baskırlar. Yeni tanı konmuş parsiyel epilepsili hastalarda karbamazepinin uyku stabilitesini artırdığı gösterilmiştir (65). Fenobarbital uyku başlama latansını kısaltır ve uyanma ile ilgili hareketleri azaltır. Fenobarbital ayrıca NREM devre-2'nin süresini artırır. REM oranını azaltır. Difenil hidantoin ise hafif NREM uykusunu artırır ve uykuya başlama latansını kısaltır. REM ve "aurosals" üzerine belirgin etkisi yoktur (67). Bir çalışmada (68) fenitoin ile devre 1-2 NREM süresinin kısaldığı ve devre 3-4 NREM'in ise uzadığı, bu etkilerin fenobarbital kullanımında tam tersi olduğu bildirilmiştir. Karbamazepin uyku fregmantasyonunu azaltır, derin NREM uykuyu ve total uyku süresini artırır. Valproik asidin uyku üzerine etkisi az olmakla birlikte derin NREM uykuyu biraz artırdığı ve uyku dönemlerinin sıklık dönüşümünü stabilize ettiği bildirilmiştir. Valproik asit ve etosüksimit devre-1 NREM ile REM süresini hafif derecede artırır. Etosüksimit ayrıca devre 3-4 NREM süresini azaltır. Benzodiyazepinler NREM uykunun başlangıç latansını azaltır, hafif NREM uykuyu artırırken derin NREM uykuyu azaltır. (13,28).

AED'ların uyku üzerindeki akut ve kronik etkileri farklıdır. AED'ın uyku üzerine etkisi ile nöbetlere olan etkisi birbiri ile ilgili değildir. Kronik kullanımda hemen tüm AED'lar REM uykusunun başlamasını geciktirir ve REM uykusu yüzdesini azaltırlar. (28,66). Kronik kullanımda fenobarbital uyku içcik sayı ve süresini azaltır. Bu etkisi politerapide monoterapiden fazladır (20)

Son Söz:

1- NREM uykusu ve NREM'den uyanmanın mahmurluk döneminde elektroensefalografik ve klinik olarak nöbetler aktive olur, REM'de ise belli bir supresyon söz konusudur. Ancak REM uykuda fokal epileptik aktivite belirginleşmektedir.

2- NREM'de kas tonusu yeterli olduğundan klinik nöbet izlenebilir. Ancak REM'de kas atonisi nedeniyle klinik nöbet beklenmez.

3- Epilepsi tanısında uyku deprivasyonlu EEG, rutin uyanıklık EEG'si veya ilaçla sağlanmış uyku EEG'sine göre daha fazla yol göstericidir. Spontan uyku EEG'sine de eşdeğerdir. Pratikte poliklinik hastalarında spontan uyku EEG'si çekimine göre uyku deprivasyonlu EEG'nin daha kolaylığı da önemli bir avantajdır.

4- Benign rolandik epilepsi ve infantil spazm düşünülen hastalarda rutin EEG normale spontan uyku trasesi alınmalıdır.

5- Başta JME, "Epilepsy with GTCS on Awakening" ve çeşitli tip temporal lob nöbetleri olmak üzere pekçok epileptik sendromda nöbetler uykusuzluk ya da uyku ile provoke olur. Bu tanı ve tedavide önemli olabilir (22).

6- Epilepsi hastalarında hastalığın ağırlığı ile orantılı olarak uyku problemleri olabilir. Bunların ayrıca tanısı ve tedavisi epilepsinin kontrolü açısından da önemlidir (18).

7- Uykuda gözlenen episodik motor fenomenler epileptik olabilir.

8- Antiepileptikler, nöbetler nedeniyle uykuda oluşan yapısal bozuklukları düzeltebilirler ancak bunun nöbet kontrolünde pratik önemi yoktur.

Kaynaklar:

- 1- Allahverdiev A, Turanlı G. Çocuklarda EEG bulguları. *Katkı-1994*;5:513-528
- 2- Aminoff MJ. Electroencephalography; General principles and clinical applications. In *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. ed by MJ Aminoff; (3rd edition): 1992; p:59-60, 120-123
- 3- Baldy-Moulinier M. Temporal lobe epilepsy and sleep organisation. In Serman MB, Shouse MN, Passouant P (eds). *Sleep and Epilepsy*. New York Academic Press, 1982; pp: 347-359
- 4- Beaumoir A. Infantile epilepsy with occipital spikes and good prognosis. *Eur Neurol-1983*;22:43-52
- 5- Beaumoir A, Dravet C. The Lennox-Gastaut Syndrome. In Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A and Wolf P (eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. (2nd ed.) London, England, John Libbey, 1992;pp:115-132
- 6- Besset A. Influence of generalised seizures on sleep organization. In Serman MB, Shouse MN, Passouant P (eds). *Sleep and Epilepsy*. New York Academic Press, 1982; pp:339-346
- 7- Billiard M. Epilepsies and the sleep-wake cycle. In Serman MB, Shouse MN, Passouant P (eds). *Sleep and Epilepsy*. New York Academic Press, 1982; pp:269-286
- 8- Billiard M, Besset A, Zachariev Z et al. Relation of seizures and seizure discharges to sleep stages. In Wolf P, Dam M, Janz D, Dreifuss FE (Eds). *Advances in epileptology-16*;New York, Raven Press, 1987; pp:665-670
- 9- Blom S, Heijbel J. Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci: discharge rate during sleep. *Epilepsia-1975*;16:133-140
- 10- Bourgeois B. The relationship between sleep and epilepsy in children. *Seminars in Pediatric Neurology-1996*;3:29-35
- 11- Cadhillac J. Complex partial seizures and REM sleep. In Serman MB, Shouse MN, Passouant P (eds). *Sleep and Epilepsy*. New York Academic Press, 1982, pp:315-324
- 12- Commission Report, 1989, Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes: Commission on classification and the terminology of the ILAE. *Epilepsia-1989*;30:389-399
- 13- Declerk AC, Wauquier A. Influence of antiepileptic drugs on sleep patterns. In Degen R, Rodin EA (eds). *Epilepsy and Sleep Deprivation*. Amsterdam: Elsevier, 1991; pp:153-163
- 14- Declerk AC, Wauquier A, Sijben-Kiggen R et al. A normative study of sleep in different forms of epilepsy In Serman MB, Shouse MN, Passouant P (eds). *Sleep and Epilepsy*. New York Academic Press, 1982; pp:329-337
- 15- Degen R. A study of the diagnostic value of waking and sleep EEGs after sleep deprivation in epileptic patients on anticonvulsant therapy. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol-1980*;49:577-584
- 16- Degen R, Degen HE, Reker M. Sleep EEG with or without sleep deprivation? Does sleep deprivation activate more epileptic activity in patients suffering from different types of epilepsy? *Eur Neurol-1987*;26:51-59
- 17- Degen R, Degen HE. Some genetic aspects of rolandic epilepsy: Waking and sleep EEGs in siblings. *Epilepsia-1990*;31:795-801
- 18- Devinsky O, Ehrenberg B, Barthlen GM et al. Epilepsy and sleep apnea syndrome. *Neurology-1994*;44:2060-2064
- 19- Doose H. Myoclonic astatic epilepsy of early childhood. In Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A and Wolf P (eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. (2nd ed.) London, England, John Libbey, 1992;pp:103-114
- 20- Drake ME, Pakalnis A, Padamahan H et al. Sleep spindles in epilepsy. *Clin Electroencephalograph-1991*;22:144-149
- 21- El-Ad B, Neufeld MY, Korczyn AD. Should sleep EEG recording always be performed after sleep deprivation? *Electroencephalograph Clin Neurophysiol-1994*;90:313-315
- 22- Feijoo M, Bilbao J. Seizure of sleep onset: Clinical and therapeutic aspects. *Clin Neuropharm-1992*;15:50-55
- 23- Ferroni A, Bergonzi P, Elia M et al. Modulation of the interictal epileptiform EEG activity during sleep: from oscillations of complex dynamics. *Clin Neurophysiol-1991*;21:1-14
- 24- Frost JD Jr, Hrachovy RA, Glaze DG, McCully MI. Sleep modulation of interictal spike configuration in untreated children with partial seizures. *Epilepsia-1991*;32:341-346
- 25- Gastaut H. Benign epilepsy of childhood with occipital paroxysms. In Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A and Wolf P (eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. (2nd ed.) London, England, John Libbey, 1992; pp:201-217
- 26- Genton P, Maton B, Ogihara M et al. Continuous focal spikes during REM sleep in a case of acquired aphasia (Landau Kleffner Syndrome) *Sleep-1992*;15:454-460
- 27- Gigli GL, Calia E, Marciani MG et al. Sleep microstructure and EEG epileptiform activity in patients with JME. *Epilepsia-1992*; 33: 799-784
- 28- Gotman J, Koffler DJ. Interictal spiking increases but does not decrease after medication. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol-1989*;239:203-222
- 29- Halasz P. generalized epilepsy with spike wave pattern and intermediate states of sleep. In Serman MB, Shouse MN, Passouant P (eds). *Sleep and Epilepsy*. New York Academic Press, 1982; pp:219-238
- 30- Horita H, Uchida E, Mackawa K. Circadian rhythm of regular spike-wave discharges in childhood absences epilepsy. *Brain Dev-1991*;13:200-202
- 31- Horita H, Khumagai K, Mackawa K. Overnight polygraphic study of lennox-Gastaut Syndrome. *Brain Dev-1987*;9:627-635
- 32- Hrachovy RA, frost JD, Kellaway P. Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology-1981*;31:688-694
- 33- Janz D. The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. *Epilepsia-1962*; 3: 69-109
- 34- Jeavons PM, Livet MO. West Syndrome: Infantile spasms. In Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A and Wolf P (eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. (2nd ed.) London, England, John Libbey, 1992; pp:53-65

- 35- Kellaway P. Sleep and Epilepsy. *Epilepsia*-1985; 26 (suppl-1): 15-30
- 36- Kelleway P, Frost JD, Mizrabi EM. Ethosuximide effect on thalamic ascilation mechanisms, spindles, and generalised 3-Hz spike-and-wave bursts. *Ann Neurol*-1991;30:293 (Abst.)
- 37- Lerman P, Kivity S. Benign focal epilepsy of childhood: A follow up of 100 recovered patients. *Arch Neurol*-1975;32:261-264
- 38- Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P. Nocturnal paroxysmal dystonia. *J Neuro Neurosurg Psychiatry*-1986;49:375-380
- 39- Magnusson A, nakken KO, Brubakk E. Autosomal dominant frontal epilepsy. *Lancet*-1996;347: 1191-1192
- 40- Maselli R, Rosenberg R, Spire JP. Episodic nocturnal wanderings in non-epileptic young patients. *Sleep*-1988;11:156-161
- 41- Meierkord H. Epilepsy and sleep. *Curr Opin in Neurol*-1994; 7: 107-112
- 42- Meierkord H, Fish DR, Smith SJM et al. Is nocturnal paroxysmal dystonia a form of frontal lobe epilepsy? *Mov Disorder*-1992;7:38-42
- 43- Montagna P. Nocturnal paroxysmal dystonia and nocturnal wandering. *Neurology*-1992;42 (suppl-6): 61-67
- 44- Niedermayer E. Epileptic seizure disorders. In Niedermayer E, Lopes da Silva F (eds). *electroencephalography*. (2nd ed.) Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1987; pp:405-510
- 45- Niedermayer E. Abnormal EEG patterns. In Niedermayer E, Lopes da Silva F (eds). *electroencephalography*. (2nd ed.) Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1987; pp:183-207
- 46- Oguni M, Oguni H, Kozasa M, Fukuyama Y. A case with nocturnal paroxysmal unilateral dystonia and interictal right frontal epileptic EEG focus: A lateralised variant of nocturnal paroxysmal dystonia? *Brain Dev*-1992;14:412-416
- 47- Paquier PF, Van Dongen HR, Loonen MCB. The Landau Kleffner Syndrome or acquired aphasia with convulsive disorder: Long term follow up of six children, and review of recent literature. *Arch Neurol*-1992;49:354-359
- 48- Peled R, Levie P. Paroxysmal awakening from sleep associated with excessive daytime somnolence: A form of nocturnal epilepsy. *Neurology*-1986;36:95-98
- 49- Pratt KL, Mattson RH, Weikers NJ, Williams R. EEG activation of epileptics following sleep deprivation: A prospective study of 114 cases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*-1968;24:11-
- 50- Rodriguez I, Niedermayer E. The aphasia-epilepsy syndrome in children: An EEG aspects. *Clin Electroencephalograph*-1982;13:23-25
- 51- Rowan AJ, Veldhuisen RJ, Negelkerke NJD. Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*-1982;54:357-364
- 52- Sammaritano M, Gigli G, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localisation of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology*-1991;41:290-297
- 53- Sato S, Dreifuss F, Penry JK. The effect of sleep on spike-wave discharges in absences seizures. *Neurology*-1973;23:1335-1345
- 54- Scheffer IE, Bhatia KP, Loppes-Cendes I et al. Autosomal dominant frontal lobe epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet*-1994;343:515-517
- 55- Scollo-Lavizzari G, Pralle W, Radue EW. Comparative study of efficacy of waking and sleep recordings following sleep deprivation as an activation method in diagnosis of epilepsies. *Eur Neurol*-1977;15:121-123
- 56- Sforza E, Montagna P, Rinaldi R et al. Paroxysmal periodic motor attacks during sleep: clinical and polygraphic features. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*-1993;86:161-166
- 57- Shinnar S, Berg AT, Ptachewich Y, Alemany M. Sleep state and the risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology*-1993;43:701-706
- 58- Shouse MH. Epilepsy and seizures during sleep. In Sterman MB, Shouse MN, Passouant P (eds). *Sleep and Epilepsy*. New York Academic Press, 1982; pp:364-375
- 59- Shouse MN, Martins de Silva A, Sammaritano M. Circadian Rhythm, and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*-1996;13: 32-50
- 60- Shouse MN, Siegel J, Wu F et al. Mechanism of seizure suppression during rapid-eye-movement (REM) sleep in cats. *Brain Res*-1989;505:271-282
- 61- Sterman MB, Shouse MN, Passouant P. *Sleep and Epilepsy*. New York Academic Press, 1982
- 62- Stores G. Confusion concerning sleep disorders and the epilepsies in children and adolescents. *Br J Psychiatry*-1993;33:414-418
- 63- Tassinari CA, Bureau M, Dravet C et al. Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep. In Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A and Wolf P (eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. (2nd ed.) London, England, John Libbey, 1992; pp:245-237
- 64- Touchon J. Effect of awakening on epileptic activity in primary generalised myoclonic epilepsy. In Sterman MB, Shouse MN, Passouant P (eds). *Sleep and Epilepsy*. New York Academic Press, 1982; pp:239-248
- 65- Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M et al. Sleep instability in temporal lobe epilepsy. In Wolf P, Dam M, Janz D, Dreifuss FE (Eds). *Advances in epileptology-16*; New York, Raven Press, 1987; pp; 709-711
- 66- Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M et al. Sleep organisation and epilepsy. *Epilepsy Res*-1991;2:73-81
- 67- Wolf P. Influence of antiepileptic drugs on sleep. In Wolf P, Dam M, Janz D, Dreifuss FE (Eds). *Advances in epileptology-16*; New York, Raven Press, 1987; pp; 733-737
- 68- Wolf P, Röder-Wanner UU, Brede M et al. Influences of antiepileptic drugs on sleep. In Martins da Silva A, Binnie CD, Meinardi H (eds). *Biorhythms and epilepsy*. New York, raven-1985;pp:137-153
- 69- Wszolek ZK, Groover RV, Klass DW. Seizures presenting as episodic hypersomnolence. *Epilepsia*-1995;36:108-110
- 70- Vigeveno F, Fusco L. Hypnic tonic postural seizures in healthy children provide evidence for a partial epileptic syndrome of frontal lobe origin. *Epilepsia*-1993;39:110-119.