

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

UYKUDA GELİŞEN FOKAL NÖBETLERİN UYKU
EVRELERİNE GÖRE DAĞILIMI VE
NÖBET SIRASINDA GELİŞEN UYANMANIN NÖBETİN
LATERALİZASYON VE LOKALİZASYONU İLE İLİŞKİSİ

Dr. F. Gökçem Yıldız

UZMANLIK TEZİ
ANKARA 2010

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

UYKUDA GELİŞEN FOKAL NÖBETLERİN UYKU
EVRELERİNE GÖRE DAĞILIMI VE
NÖBET SIRASINDA GELİŞEN UYANMANIN NÖBETİN
LATERALİZASYON VE LOKALİZASYONU İLE İLİŞKİSİ

Dr. F. Gökçem Yıldız

UZMANLIK TEZİ
ANKARA 2010

TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Serap Saygı
Doç. Dr. F. İrsel Tezer-Filik

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca zengin bakış açısı ve tecrübesiyle beni aydınlatan, her türlü yardımı esirgmeden zaman ayıran, epilepsi sevgisi ve akademik heyecanından etkilenererek epilepsi konulu tez seçmemde rol oynayan, danışman hocam, Prof. Dr. Serap Saygı' ya, bana gösterdiği ilgi, destek ve sabırdan dolayı teşekkür ederim.

Bana her konuda destek ve motivasyon kaynağı olan, en sıkıntılı zamanlarında dahi zaman yaratarak, tez verilerimi elde etme konusunda gösterdiği büyük emek ve özveriden dolayı Doç. Dr. İrsel Tezer'e teşekkür ediyorum.

Tezimde yer alan veri analizleri konusunda sabırla yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Erdem Karabulut'a teşekkür ediyorum.

Tezimin gelişmesi sırasında, gösterdikleri hoşgörü ve güleryüz için tüm Video EEG Monitorizasyon Ünitesi çalışanlarına teşekkür ederim.

Nöroloji ve bilim heyecanını her fırsatta aşılamaya çalışan, her türlü sıkıntımıza yanıt verebilmek için uğraşı gösteren, başta asistan sorumlumuz Doç.Dr.Akif Topçuoğlu olmak üzere, tüm değerli Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca hep yanımda yer alıp, bana her konuda dert ortağı olan arkadaşlarım Özlem Çelebi, Amber Eker, Demet Baş, Güliz Sayat, Gül Yalçın, Kasım Kılıç başta olmak üzere, tüm birlikte çalıştığım arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak; maddi-manevi konularda beni destekleyen, sonsuz sevgi ve ilgisini esirgemeyen, fedakarlıklarını asla ödeyemeyeceğim, canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yildiz, G. Uykuda gelişen fokal nöbetlerin, uyku evrelerine göre dağılımı ve nöbet esnasında uyanmanın nöbetin lateralizasyon ve lokalizasyonu ile ilişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara 2010. Parsiyel nöbetler sıklıkla uyku ve uyku-uyanıklık döngüsü ile ilişkilidir. Birçok nöbet uykuda gelişmekte ve uyku deprivasyonu sonucunda artmaktadır. Parsiyel nöbetlerin uyku-uyanıklık siklusundaki dağılımı daha önce incelenmiştir; ancak uykuda gelişen parsiyel nöbetlerin uyanma mekanizmaları ile etkileşimi henüz bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, nöbet başlangıç yerinin (frontal-ekstrafrontal) ve lateralizasyonunun (sağ-sol); ilk iktal EEG değişikliği ve uyanma zamanı arasındaki süreye etkisini belirlemektir. İki yılda video EEG-polisomnografi kayıtları yapılan lokalizasyonla ilişkili nöbetleri olan 76 hasta prospektif olarak incelenmiştir. Uykuda gelişen nöbet sayısı, nöbetin gerçekleştiği uyku evresi, nöbet tipi, nöbetin başlangıç tarafı, epilepsi sendrom sınıflamaları, ilk iktal değişiklik ve uyanma arasındaki süre belirlenmiştir. 26 hastada 24 frontal tip, 40 ekstrafrontal tip olmak üzere; uykuda gerçekleşen toplam 64 nöbet analiz edilmiştir. 63 nöbet NREM' de ('non-rapid eye movements') (NREM2 = % 81, NREM 3-4= % 17,5), 1 nöbet ise (% 1,5) REM' de ('rapid eye movements') gerçekleşmiştir. Nöbetlerin 50'sinde iktal EEG değişikliği nöbet öncesinde başlamıştır (% 78). 14 hastada ise, iktal EEG değişikliği uyanmadan sonra başlamıştır (% 21). İki grupta da yani; iktal EEG değişikliği uyanmadan önce başlayan nöbetlerde ve uyanmanın ilk iktal EEG değişikliğinden önce olduğu nöbetlerde; iktal EEG değişikliği ile uyanma arasındaki süre frontal nöbetlerde daha kısa bulunmuştur ($p=0.014$, $p=0.015$). Sağ hemisferden başlayan nöbetlerde bu sürenin, soldan başlayanlara göre daha kısa olduğu saptanmıştır ($p=0.049$). Frontal kaynaklı nöbetlerin daha kısa sürede uyanmaya neden olması frontal lobun uyanma mekanizmaları ile ilgili rolünü destekleyebilir. Ayrıca nöbetin sağ ya da sol hemisfer başlangıcının uyanma mekanizmaları üzerine farklı etkilerde bulunabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Uyku ve epilepsi, uykudan uyanma, nöbet lokalizasyonu ve uyanma, video EEG-polisomnografi

ABSTRACT

Yildiz, G. The analysis of focal seizure onset during sleep stages and the relationship between arousal and the localization-lateralization of seizure onset. Hacettepe University Faculty of Medicine, The Department of Neurology, Ankara, 2010. The partial seizures are often related to sleep and sleep-wake cycle. Many seizures are activated by sleep or sleep deprivation. The distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle is well known, but the interactions between nocturnal partial seizures and arousal mechanisms have not been studied previously. The aim of this study is to determine the role of the brain regions and hemispheric side on arousal mechanisms by studying the duration of the focal seizure onset and arousal time. We hypothesized that localization (frontal or extrafrontal) and lateralization (left or right) of seizures, would change the duration between arousal and the onset of ictal discharges. We studied prospectively 76 patients with localization related epilepsy undergoing video EEG –polysomnography in two years. The time of the arousal, seizure type, side of onset, epilepsy syndrome classification, durations between seizure- awakening onset and the sleep stages in which seizures occurred, were recorded. We analyzed, 24 frontal seizure and 40 extrafrontal seizure in 26 patients. 63 seizures occurred in NREM (non-rapid eye movements) sleep (NREM 2: 81 %, NREM 3 – 4: 17,5 %) and 1 seizure in REM (rapid eye movements) sleep (1,5 %). The ictal epileptic discharge **has** occurred in 50 seizures (78 %) before awakening. The duration between ictal onset and awakening is significantly shorter in frontal seizures, than the extrafrontal seizures ($p = 0.014$). In 14 seizures; the awakening occurred before the beginning of ictal epileptic discharges (21 %). And also, the duration between awakening and ictal onset is significantly shorter in frontal type seizures, than extrafrontal type group ($p=0.015$). The duration between awakening and the ictal onset, is significantly shorter in the seizures beginning from right hemisphere; than the left hemisphere onset seizures ($p=0.049$). These findings suggest that the localization and lateralization of seizure onset affect the time awakening from sleep.

Key words: Sleep and epilepsy, awakening, seizure localization, video EEG – polysomnography

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.1. Uyku.....	3
2.1.2. Uyku Evreleri.....	4
2.1.3. Uyku-Uyanıklık Nörobiyolojisi.....	10
2.1.3.1. Uyanıklık.....	10
2.1.3.2. REM Uykusu.....	11
2.1.3.3. NREM Uykusu.....	11
2.1.4. Polisomnografi.....	12
2.1.5. Uyku Bozuklukları Sınıflaması.....	15
2.1.6. Nörolojik Hastalıklar ve Uyku Bozukluğu.....	16
2.2. Epilepsi.....	17
2.2.1. Nöbetlerin ve Epilepsi Sendrom Sınıflaması.....	17
2.2.2. Lokalizasyon ile İlgili Nöbetler.....	20
2.2.2.1. Temporal Lop Nöbetleri.....	20
2.2.2.2. Frontal Lop Nöbetleri.....	22
2.2.2.3. Paryietal ve Oksipital Lop Nöbetleri.....	22
2.2.3. İlaça Dirençli Epilepsi.....	23
2.2.4. Video EEG Ünitesi.....	24

2.3. Uyku ve Epilepsi.....	25
2.3.1. Uykunun İktal ve İnteriktal Epileptik Aktivite Üzerine Etkisi.....	26
2.3.2. Epilepsinin Uyku Üzerine Etkisi.....	26
2.3.3. Epilepsi ve Uyku Bozukluğu.....	27
2.3.4. Antiepileptik İlaçların Uykuya Etkisi.....	27
2.3.5. Epilepsi ve Uykudan Uyanma.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
7. EKLER.....	44
8. KAYNAKÇA.....	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

EEG	: Elektroensefalografi
REM	: ‘ <i>Rapid eye movement</i> ’
PSG	: Polisomnografi
NREM	: ‘ <i>Non-rapid eye movement</i> ’
AASM	: ‘ <i>American Academy of Sleep Medicine</i> ’
EMG	: Elektromiyografi
EPSP	: Eksitator Postsinaptik Potansiyel
ARAS	: Asendan Retiküler Aktivite Edici Sistem
GABA	: Gammaaminobutirik asit
PET	: ‘ <i>Positron Emission Tomography</i> ’
ILAE	: ‘ <i>International League Against Epilepsy</i> ’
MTLE	: Meziyal Temporal Lop Epilepsi
LTLE	: Lateral Temporal Lop Epilepsi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
SPECT	: ‘ <i>Single Photon Emission Tomography</i> ’
TLE	: Temporal Lop Epilepsi
CPAP	: ‘ <i>Continuous Positive Airway Pressure</i> ’
EOG	: Elektrokülografi
EKG	: Elektrokardiyografi
CAP	: ‘ <i>Cyclic Alternating Pattern</i> ’
DSM	: ‘ <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> ’
ICDS	: ‘ <i>International Classification of Sleep Disorders</i> ’
MTLES	: Meziyal Temporal Lop Epilepsi Sendromu
TMS	: Transmanyetik Stimülasyon

ŞEKİLLER

SAYFA

Şekil 2.1.1: Uyanıklık EEG-PSG kayıt örneği	4
Şekil 2.1.2: NREM Evre 1 EEG-PSG kayıt örneği.....	6
Şekil 2.1.3: NREM Evre 2 EEG-PSG kayıt örneği.....	7
Şekil 2.1.4: NREM Evre 3 EEG-PSG kayıt örneği.....	8
Şekil 2.1.5: REM Evresi EEG-PSG kayıt örneği.....	9
Şekil 2.2.1: Video EEG PSG uygulaması yapılan bir hasta.....	13
Şekil 2.2.2: Nazal kanül, çene, skalp elektrotları yerleştirilmiş hasta.....	14
Şekil 2.2.3: Tibialis anterior kasına yerleştirilmiş elektrotlar.....	14
Şekil 2.2.4: Nöbet geçirmekte olan bir TLE hastasının EEG kayıt örneği.....	21
Şekil 3.1: NREM Evre 3’de nöbet geçiren bir hastanın EEG-PSG kayıt örneği.....	32
Şekil 3.2: NREM Evre 2’de nöbet geçiren bir hastanın EEG-PSG kayıt örneği.....	33
Şekil 4.1: Hastaların tanılarının dağılımını gösteren grafik.....	35
Şekil 4.2: Nöbetlerin uyku evrelerine göre dağılımını gösteren grafik.....	36
Şekil 4.3: Nöbetlerin tiplerine ve uyku evrelerine göre dağılımını gösteren grafik.....	37
Şekil 4.4.1.a: İktal EEG değişikliği - uyanma süresi analizi.....	38
Şekil 4.4.1.b: Uyanma-iktal EEG değişikliği nöbet tipine göre analizi.....	38
Şekil 4.5.1: Nöbetin hemisferi ile uyanma-iktal EEG değişikliği zamanının analizi.....	41

TABLÖLAR

SAYFA

Tablo 2.2.1: Epileptik Nöbetlerin Sınıflaması.....	18
Tablo 2.2.2: Epilepsi Sendrom Sınıflaması.....	19
Tablo 4.1: Nöbet tiplerinin iktal EEG değişikliği başlangıcına göre dağılımı.....	37
Ek-1 : Hastaların demografik özellikleri ve epilepsi sendrom sınıflaması.....	44

GİRİŞ

Epilepsi ve uyku ilişkisi birbiri ile iç içe geçmiş, oldukça merak edilen alanlardan birisidir. Bu konu hakkındaki ilk çalışmalar klinik gözlemlere dayanarak başlamıştır. Tarihte Hipokrat ve Aristo birçok hastada nöbetlerin uykuda gerçekleştiğini ilk olarak gözlemlemiş ve bugün de halen devam etmekte olan çalışmalara ışık tutmasını sağlamışlardır.

İlk elektroensefalografi (EEG) kayıtlarının 1924’ te Berger tarafından gerçekleştirilmesi sonrası uyku ve uyanıklığın fizyolojik yapısı daha iyi anlaşılmıştır (1). 1930-1940 yılları arasında REM uykusunun tanımlanması ile uyku, uyku bozuklukları ve diğer hastalıklarla olan ilişkileri çalışılmaya başlanmıştır. Gibbs ise; 1947 yılında ilk olarak uyku ve interiktal epileptiform aktivite ilişkisini ortaya koymuştur (2). Günümüzde; çocukluk çağı iyi huylu sentrotemporal dikenli epilepsisi ve otozomal dominant nokturnal frontal lop epilepsisi gibi sendromlarda görülen nöbetlerin, uyku sırasında meydana geldiği ve birçok nöbetin uykusuzluk ile aktive olduğu bilinmektedir (3, 4).

Uyku ve epilepsi çalışmaları; nöbetlerin uykudaki zamansal dağılımı, sıklığının değişkenliği, süresi ve nöbetin uykuda jeneralize olması gibi karanlık noktalara ışık tutmuştur. Klasik polisomnografi (PSG) kayıtlarının, sınırlı EEG kayıtlarına dayandırılarak yapılması; epilepsi hastalarında EEG’ deki epileptiform değişikliklerin lokalizasyonunun belirlenmesi ve epilepsi sendrom sınıflaması yapılmasında güçlük oluşturması nedeniyle tercih edilmemektedir. Bu nedenle son yıllarda, epilepsi hastalarında video EEG-PSG uygulaması uyku ve epileptik nöbet ilişkisinin daha ayrıntılı araştırılması amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (5). Ülkemizde ise; bu durum farklılık göstermektedir. Türkiye’de uyku laboratuvarları daha çok uyku bozuklukları ile ilgili olarak nöroloji dışı kliniklerde hizmet vermektedir. Bunun yanında epilepsi hastaları için yapılmış video EEG-PSG çalışması, nöroloji kliniklerindeki az sayıda merkezlerde yapılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada; lokalizasyona bağlı nöbet tiplerinin (frontal-ekstrafrontal), uykuda gözlenen iktal EEG değişikliği ve uyanma süreleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Lokalizasyona bağlı olan nöbetler; frontal ve ekstrafrontal olarak gruplandırılarak çalışılmıştır. Frontal bölgeden kaynaklanan nöbetlerde; diğer lokalizasyona bağlı nöbetlere göre göz açmanın ve uyanmanın daha erken olduğu klinik gözlemi, frontal tipte nöbetlerin diğer nöbet tiplerine göre daha çok uykuda gelişmesi ve bilinen uyanma merkezlerine daha yakın bölgelerden

kaynaklanan EEG değişikliklerinin uyanma süresi açısından fark ortaya çıkarabileceği hipotezi; bu gruplandırmanın tercih edilme nedenleri arasında sıralanabilir.

Bu tez çalışmasında; ülkemizde yeni ve ender uygulanmaya başlanan 18 kanallı PSG ve video EEG kayıtları ile prospektif olarak epilepsi hastalarının uykudaki nöbetlerinin analizleri yapılmıştır. Amacımız; epilepsi hastalarında nöbetlerin uyku evrelerine göre dağılımını belirlemek, uykuda geçirilen nöbetlerin tipleri ile uyanma ve iktal EEG başlangıcı arasındaki zaman farkından yola çıkarak, uyanma-nöbet ilişkisini araştırmak ve nöbet tipleri (frontal-ekstrafrontal) ile hemisferik lateralizasyona göre bu durumun değişkenliğini anlamaya çalışmaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1.1.Uyku:

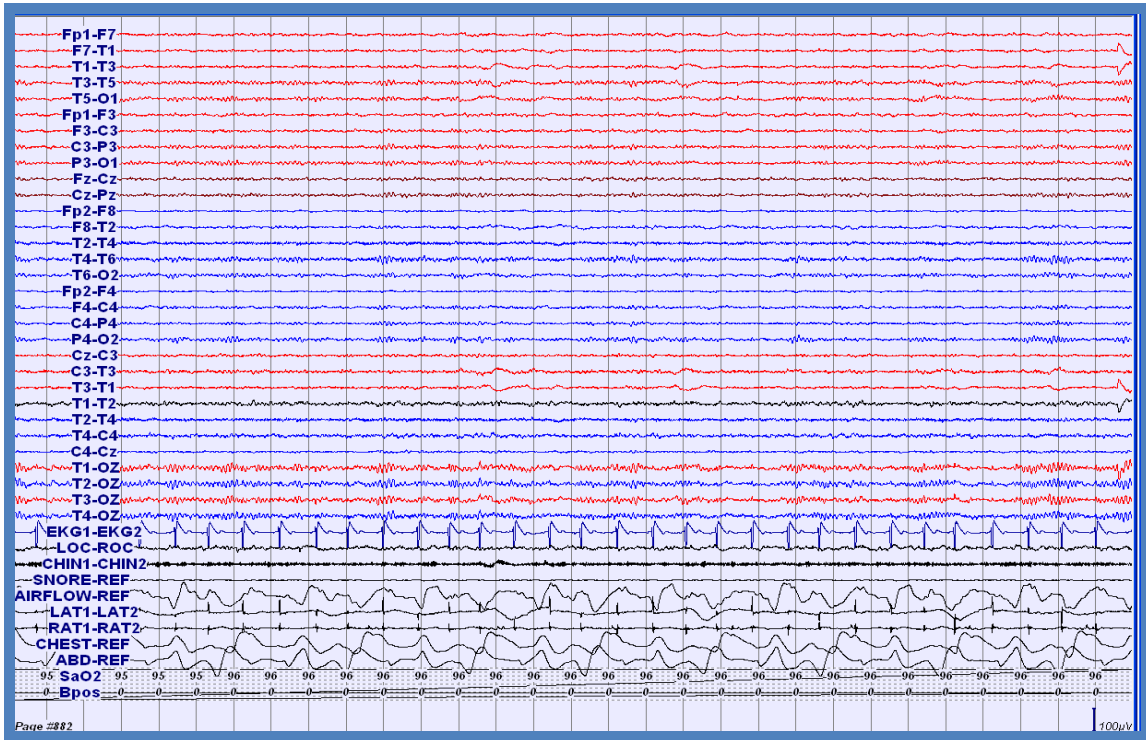
Uyku bilincin geri dönüşümlü olarak etkilendiği fizyolojik bir süreçtir. Hipokrat uykunun vücudun içinde depolanan ısının kan ile soğuması için geliştiğini, Aristo ise yiyeceklerin dönüştüğü ısının uykuya dönüştüğünü belirtmiştir (6). Tarih boyunca araştırmacıların çoğu uyku ile ilgilenmiş ve bazı gözlemlerde bulunmuşlardır. Luctretius tarihin ilk yüzyıllarında, Macnish ise 19. yüzyılda uykuyu tanımlamaya çalışan ilk araştırmacıdır (7). Bu araştırmacılara göre uyku ‘otonomik sistem tarafından kontrol edilen dolaşım, solunum, diğer işlevler çalışırken istemli işlevlerin olmadığı, duyuşal durumun geçici olarak iptal olması’ durumudur (7). Günümüzde ise uykunun; sadece pasif bir dönem olmadığı, bazı beyin bölgelerinin aktif bir beyin sürecini içermekte olduğu bilinmektedir. Uyku fizyolojisini anlayabilmek için üç durumun birbiri içerisindeki dengesi üzerinde durulmalıdır. Bunlar; hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku hali (non-rapid eye movement = NREM), hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku hali (rapid eye movement = REM), uyanıklık olarak üç başlıkta sınıflandırılabilir. Her durum kendi içerisinde farklı, karmaşık, birbiri ile yakın ilişkili anatomik ve fizyolojik süreç içermektedir.

Uyku tıbbı, diğer tıp alanlarına göre gelişimini daha yavaş sürdürmüştür. Ayrı bir klinik disiplin olarak ortaya çıkması bu konu üzerinde bilgi birikimini arttırmış, araştırmacıların ilgisini son yıllarda daha da çekmeye başlamıştır. Bugün uyku ve uyanıklığın sosyal, davranışsal ve fizyolojik faktörlerin karışık etkileşimlerine bağlı olduğu bilinmektedir. Beyin sapı yapılarının kortikal yapılarla olan duyuşal, visseral ve çevre etkileşimi arasındaki kontrol dengeleri, uyku ve uyanıklık arasındaki geçişi sağlamaktadır (6).

2.1.2.Uyku Evreleri:

İnsan yaşamında fizyolojik 3 farklı süreç vardır. Uyanıklık hali, hızlı göz hareketlerinin olmadığı (NREM) uyku hali ve hızlı göz hareketlerinin olduğu (REM) uykusudur.

Uyanıklık: Gözler kapalı durumda, uyanıklık halinde EEG’ de ritmik devamlı 8-13 Hz alfa aktivitesi olmaktadır. Bu ritmik aktivite daha çok arka beyin bölgelerinden gelen dalgalarla oluşmaktadır. Gözler açıldıktan sonra alfa ritmi seyrekleşir ve EEG’ de daha düşük amplitüdlü karışık aktivitedeki beta ritimleri görülebilmektedir (Şekil 2.1.1). Normal insanların % 10-15’ inde alfa ritmi gelişmezken düşük voltajlı, irregüler hızlı dalgalar görülebilmektedir (8).



Şekil 2.1.1: Uyanıklığı gösteren EEG-PSG kayıt örneği (30 sn’ lik epok).

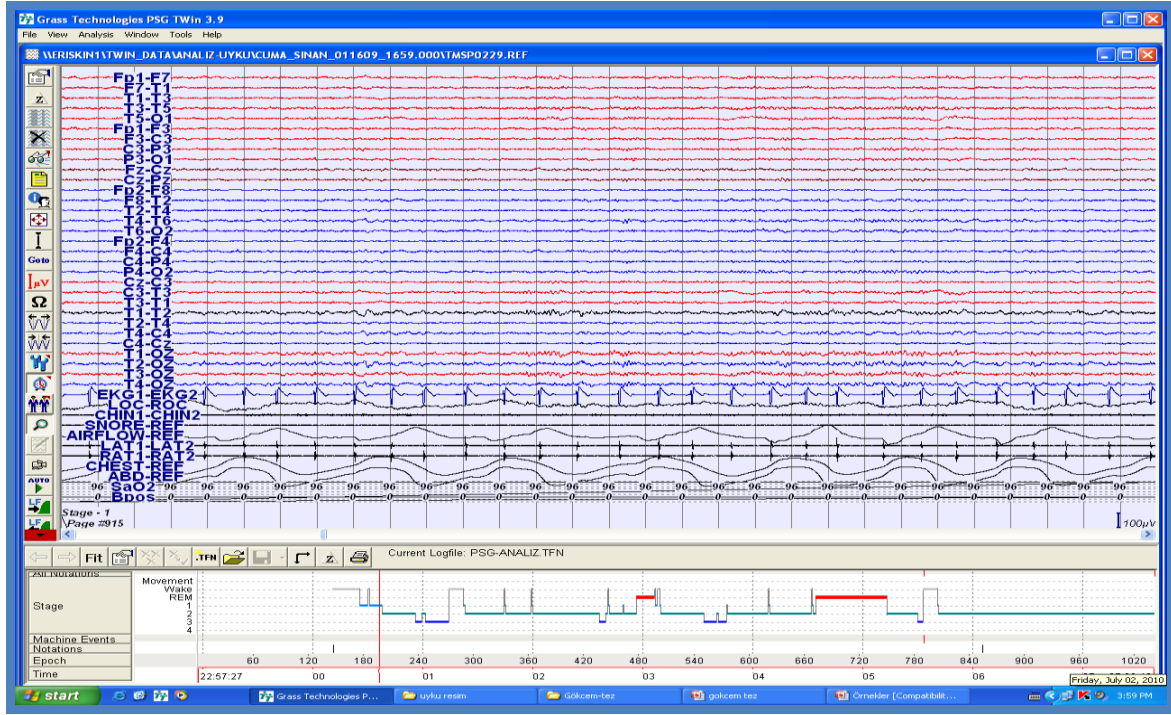
NREM uykusu: Elektroensefalografik ölçütlere göre 4 evreye ayrılır. NREM ve REM uykuları dönüşümlüdür ve yaklaşık 90-100 dakika süren döngüler içinde birbirlerini takip ederler.

Normal uyku içerisinde bu döngü 4-6 kez tekrarlar. İlk döngülerde yavaş dalga uykusu (Evre 3 ve 4 NREM uykusu) baskındır; ilerleyen döngülerde bu evreler kısalırken REM uyku evresi giderek uzar (6). Normal bir uykunun ilk üçte birlik bölümünde yavaş dalga uykusu; son üçte birlik bölümünde ise REM uykusu baskındır (6).

NREM uyku evresi epileptik nöbetlerin gelişimi için önemlidir. Bu uyku evresinde epileptiform deşarjlar, senkronizasyon ve kortikal uyarılabilirliğin artması sonucu gelişmektedirler (7). NREM uyku evresinde 2- 60 saniye kadar süren, periyodik EEG aktivitesi ve geçici elektroensefalografik değişikliklere siklik alternan patern (cyclic alternating pattern=CAP) denilmektedir. CAP iki evreye ayrılmaktadır ve bu iki faz birbirini takip etmektedir. CAP A fazında delta ‘burst’ leri, verteks keskinleri, K kompleksleri, polifazik ‘burst’ler, ‘intermittant’ alfa ve EEG değişikliği olabilmektedir. CAP faz A; kendi içerisinde 3’e ayrılır. B fazı ise; iki faz A arasında kalan kısımdır (10). Erişkinlerde uyku evreleri ve skrolama sistemi 1968’ de Rechtschaffen ve Kales tarafından tasarlanmış (11) ve 2007’ de AASM (American Academy of Sleep Medicine) tarafından tekrar düzenlenerek standardize edilmiştir (12).

NREM uyku süresi yetişkin insanlarda toplam uyku süresinin % 75-80’ ini kapsamaktadır. 4 evreye ayrılmaktadır.

Evre 1: Uyku süresinin % 3-8’ ini oluşturur. PSG kayıtlarında alfa ritmi (8- 13 Hz) % 50’ den az izlenir ve yavaş teta (4-7 Hz) ve beta (> 13 Hz) ritimlerinin karışımı izlenir. Elektromiyografik olarak aktivite azalır (Şekil 2.1.2)



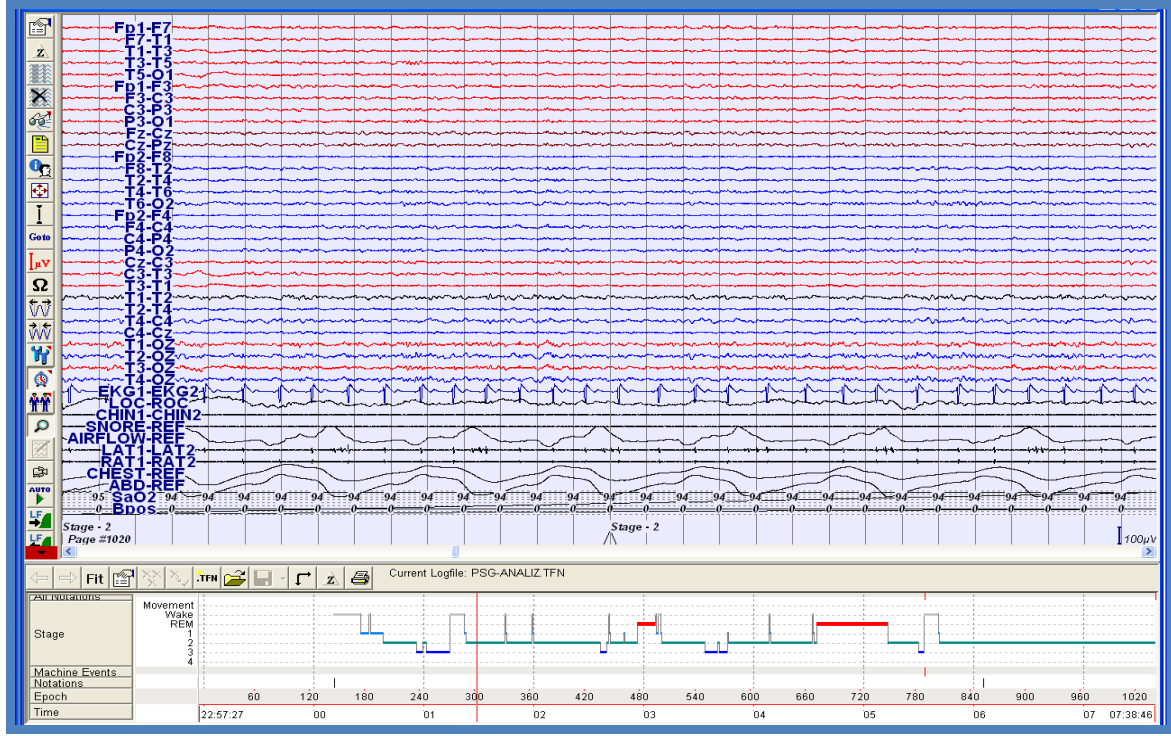
Şekil 2.1.2: NREM Evre 1 EEG-PSG kayıt örneği

Evre 2: Uyku süresinin % 45-55' ini oluşturur. Evre 1, NREM' in 10-12 dakika sonrasında başlar. Bu evrenin tipik EEG bulguları; uyku iğcikleri (12 - 18 Hz) ve K kompleksleridir.

Uyku iğcikleri olarak adlandırılan fizyolojik senkronize ritimler giderek artan ve yavaşça azalan amplitüddeki 11-15 Hz frekansındaki 25 mikrovolttan daha yüksek amplitüdlü 0.5 saniyeden daha uzun ritimlerdir (13). Talamokortikal hücrelerde retiküler nükleusun yol açtığı GABA aracılı hiperpolarizasyon ritmik rebound depolarizasyona yol açmaktadır ve talamokortikal hücrelerdeki diken-patlama (= burst) aktiviteleri kortekse taşındığında ve ritmik eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) oluşturduğunda skalp EEG'de iğcikler görülmektedir (14, 15).

Kayıtlarda teta aktivitesi ve delta (< 4Hz) aktivitesi (% 20' den az) bulunmaktadır.

Yaklaşık olarak 30-60 dakika sonra sonlanır (Şekil 2.1.3).

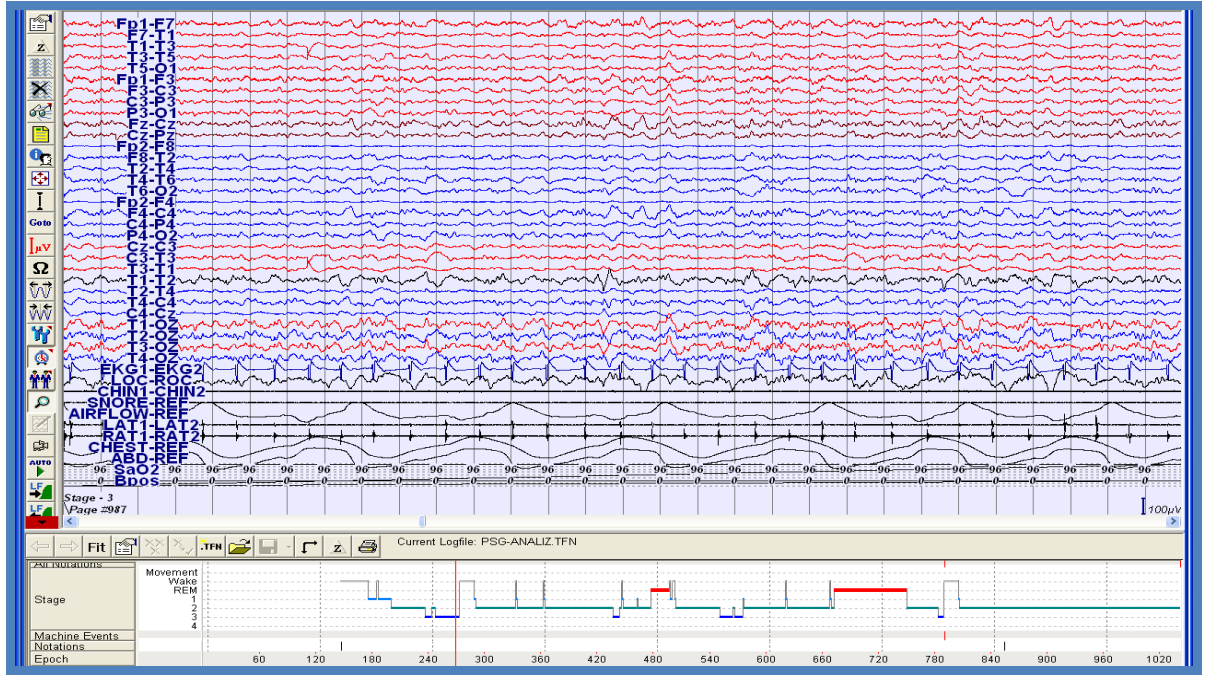


Şekil 2.1.3: NREM Evre 2' yi gösteren EEG-PSG kayıt örneği

Evre 3: Delta dalgaları % 20-50 oranında görülür. Toplam uykunun % 4-6' sını oluşturur (Şekil 2.1.4).

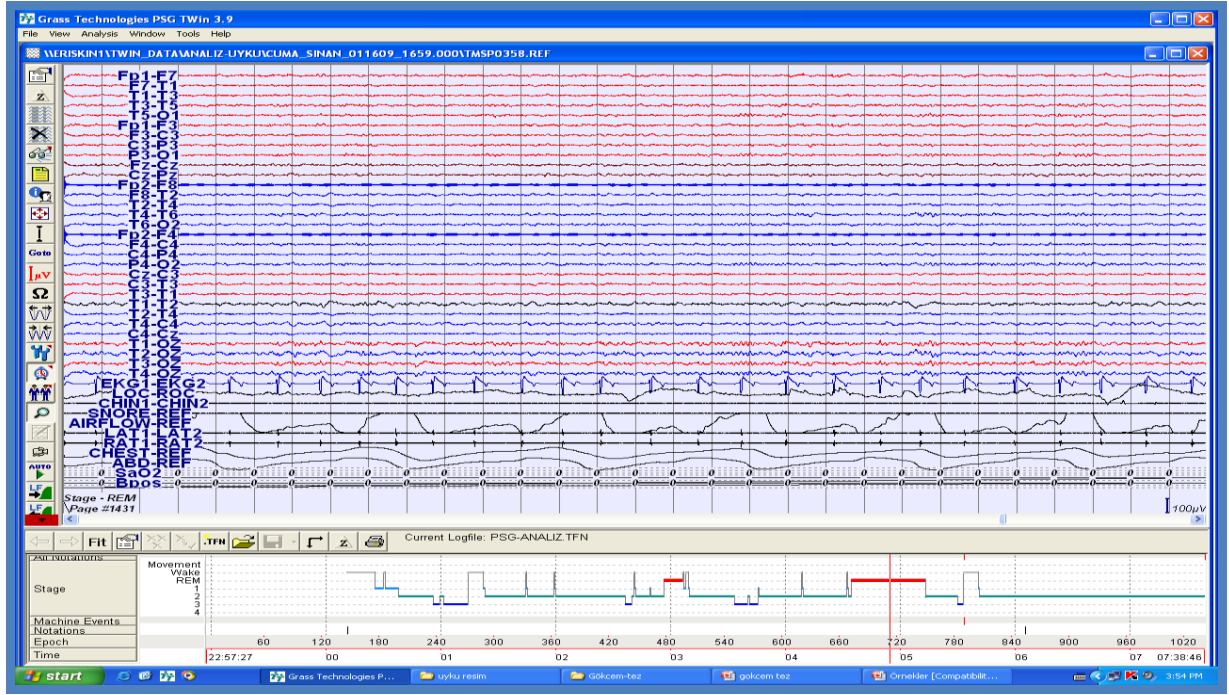
Evre 4: Delta aktivitesi % 50' den fazla olarak görülür. Toplam uykunun % 12-15' ini oluşturur.

Evre 3-4' e, birlikte delta uykusu ya da yavaş dalga uykusu denilmektedir. Bu iki evre, 2007' de AASM tarafından birleştirilmiştir (12).



Şekil 2.1.4: NREM Evre 3' ü gösteren EEG-PSG kayıt örneği

REM: Uyku başlangıcından yaklaşık 60-90 dakika sonra saptanır. Uyku toplam süresinin % 20-25' ini oluşturur. EEG, EMG ve elektrookülografik özelliklere dayanarak REM uykusu tonik ve fazik olarak ikiye bölünür. Ancak bu iki evrelendirme tekniğinde tanımlanmamaktadır. REM uykusu sırasında EEG' de hızlı ritmler ve teta aktivitesi sıklıkla gözlenir. Kas hipotonisi, atonisi, monosinaptik ve polisinyaptik reflekslerin baskılanması tonik evrede gözlenir. Fazik REM uykusu; tüm yönlerde doğru olan göz hareketleri, kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri, düzensiz solunum, orta kulak aktivitesi ve dil hareketleri ile karakterizedir (Şekil 2.1.5).



Şekil 2.1.5: REM evresini gösteren EEG-PSG kayıt örneği

Rüyalar % 80 REM, % 20 ise NREM döneminde görülür. NREM’ de görülen rüyalar daha gerçeğe uygun iken, REM’ de görülenler daha karmaşıktır. Genellikle REM uykusunda uyanan insanların yönelimleri daha iyi olurken, NREM uykusundan uyanan insanlar daha konfüze uyanırlar (6).

REM uykusu; kas tonusu olmamasına karşın beyin aktivitesinin üst düzeyde olması nedeniyle ‘paradoksal uyku’ olarak da adlandırılır (6).

Uyku evrelerinin dağılımı ve süresi yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Yenidoğan bebekler uykularının % 50’ sini REM uykusunda geçirirler, 6 yaşına geldiklerinde bu oran % 25’ e düşer. Yaş ilerledikçe REM uykusu oranı giderek artmakta, yavaş dalga uykusu ise giderek azalmaktadır (16).

2.1.3.Uyku – Uyanıklık Nörobiyolojisi:

Uyanıklık, REM, NREM uykunun nöroanatomik bileşenleri beynin farklı yerlerinde bulunmaktadır. Bu merkezler birbirine bağlı ve iletişim içerisindedir.

2.1.3.1.Uyanıklık:

Beyin sapında bulunan uyanıklığı kontrol eden başlıca alan, pons ve medullada bulunan asendan retiküler aktive edici sistemdir (ARAS). ARAS’ ta bulunan kolinerjik, glutamaterjik ve katekolaminerjik nöronlar afferent duyuşal uyarımlarla aktive olurlar. Bu lifler iki yoldan kortikal aktivasyonu sağlarlar (17). Dorsal lifler glutamaterjik, talamokortikal liflerle kortikal dağılımı sağlar. Ön lifler ise; arka hipotalamusta bulunan histaminerjik nöronlar aracılığıyla bazal ön beyin ve kortekse ilerler (18).

ARAS’ tan kaynaklanan, talamus ve serebral kortekse dağılık olarak yönelen, talamokortikal yolakta sonlanan lifler, uyanma sırasında serebral korteksi aktive ederler. Rafe çekirdeğindeki serotonerjik nöronlar ve lokus seroleustaki kolinerjik lifler, uyanıklık boyunca ateşlenir ve kortekse yayılırlar (19).

1998’ de lateral hipotalamus ve perifornikal bölgeden kaynaklanan hipokretin 1 ve hipokretin 2 tanımlanmıştır. Hipokretin sisteminin inen ve çıkan yollar aracılığıyla lokus sereleus, dorsal rafe, ventral tegmental alan, posterior hipotalamusun tuberomamiller çekirdekleri, laterodorsal tegmental alan ve pedinkülopontin tegmental çekirdekler, hipotalamustaki ventrolateral preoptik nöronlar, bazal ön beyin, limbik sistem, serebral korteks, talamus gibi bir çok yapı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Hipokretin sisteminin uyanıklığı sürdürmeyi sağladığı düşünülmektedir (20).

Uyanıklığa katkısı olan diğeri bir biyolojik madde ise melatonindir. Retinaya düşen gün ışığı ile melatonin salınımı pineal bezden inhibe olmaktadır. Karanlıkta ise suprakiazmatik çekirdeklerin reseptör uyarımı sonucu melatonin salınımı artmaktadır. Bu şekilde olan melatonin salınımı uykunun sirkadiyen kontrolünü sağlamaktadır (6).

Ön beyin bölgelerinin uyanma ve uyanıklıktaki önemi: 1960 ve 1970’ lerde yapılan hayvan beyin sapı kesit çalışmalarında, kaybolan kortikal aktivasyonun yeterli süre geçtikten

sonra yeniden oluştuğu gözlemlenmiştir. Bu durumun sonucunda, ARAS' ın uyanıklık oluşturan ve sürdüren tek yapı olmadığı belirlenmiştir (21). Bu yeniden oluşum beyinin başka bir bölgesindeki aktive edici olan bölgeyi, beyin ön bölgesini işaret etmektedir. Hayvan çalışmalarında gözlenen elektroensefalografik hızlı aktivite, ön beyin bölgesinin oluşturduğu jeneralizasyon sonucu gelişen bir kortikal aktivite olarak belirlenmiştir (22). Bu bölgenin elektriksel uyarılması ile kortikal aktivasyon gözlenmiştir (23). Diğer yapılan bir çalışmada ise; bilateral frontal korteks lezyonlarında, uykuda azalma olduğu belirlenmiştir (24).

2.1.3.2.REM:

Pons ve medulanın değişik bölgelerinde yapılan hayvan kesim çalışmalarının sonucunda, REM uykusunu oluşturan pontin hücrelerin varlığı ortaya konulmuştur (25).

Pontomezensefalik bölgede pedinkülopontin alan ve lateral dorsal tegmental çekirdeklerinde yer alan kolinerjik nöronlar REM' i başlatan hücreleridir. Talamus ve bu nöronlar REM uykusunu aktif hale getirirler.

REM' i durduran hücreleri ise lokus soeruleus ve dorsal rafe çekirdeklerinde yerleşmiştir. Bu hücreler aminerjiktir ve REM dönemi boyunca inaktiftirler. Bunlar nörotransmitter olarak GABA, glisin, glutamat, asetilkolin kullanmaktadır. REM uykusundaki kas hipotonisi dorsal pontin internöronal aksonların inhibisyonu nedeniyle olduğu düşünölmektedir (26).

2.1.3.3.NREM:

NREM uykusu hipotalamik mekanizmalarla talamik ve kortikal aktivitenin kontrolö sonucunu gelişir. İlk olarak NREM uykusunun hipotalamik merkezlerle ilgisini Von-Economo'nun Ensefalitis Letarjikalı hastalarla olan çalışmalarında ortaya çıkmıştır (27). Bunun yanında otopsi çalışmalarından posterior hipotalamus hasarı sonucu uykululuk; anterior hipotalamus hasarı sonucu uykusuzluk göröldüğünü belirtmiştir. Buna benzer çalışmalar sıçanlarda ve kedilerde de yapılmıştır (28). Medial preoptik alanda ve ventrolateral preoptik alanda uykuda aktif olan nöronlar mevcuttur. Bu nöronlar gamaaminobutirik asit (GABA) kullanan nöronlardır (29, 30). Median preoptik uyku aktif nöronlarının uyanıklıktan NREM'e geçişi kontrol ettiği öne sürölmektedir. Ventrolateral preoptik nöronlar uyku devamlılığını sürdürmekte ve REM uykusunun homeostatik kontrolünü sağlamakta olduğu ileri sürölmüştür.

Uyku başlangıcı boyunca posterior hipotalamustaki histaminerjik nöronlar, anterior hipotalamustaki GABA'erjik nöronlar tarafından inhibe edilmektedir. Posterior hipotalamustaki bu inhibisyon kortekse yayılan liflerde azalma yapar (31).

Son dönemde yapılan nörogörüntüleme çalışmaları da uyku-uyanıklık anatomisini anlamada yardımcı olmuştur. PET (Pozitron Yayılım Tomografisi = Positron Emission Tomography) görüntüleri anterior singulat bölge ve amigdalanın REM uykusu döneminde belirgin olarak aktive olduklarını göstermiştir (32).

2.1.4.Polisomnografi:

Polisomnografi incelemesi; uyku evreleri ve uyanıklığı, solunumu, kardiyak dolaşım işlevlerini ve vücut hareketini değerlendirmeye imkan veren çeşitli fizyolojik özelliklerin kayıtlarını içerir. Uyku evreleme; EEG, elektrookülogram (EOG) ve çene kası elektromiyogram (EMG) kayıtlarına dayanır (Şekil 2.2.1; Şekil 2.2.2). Ayrıca hava akışı, solunum çabası, parmak oksimetresi ile saturasyon ölçümü, elektrokardiyogram (EKG), bilateral anterior tibial kasları başta olmak üzere kol-bacak kaslarının aktivitesinin EMG kayıtları alınmaktadır (Şekil 2.2.3). Solunum çabasını saptamakta göğüs ve abdomen kemer elektrotları kullanılmaktadır.

Rechtschaffen ve Kales uyku skorlaması tekniği evreleme için standart olmakla birlikte, bu skorlama tekniği AASM tarafından kısmen yeniden düzenlenmiştir. Manuel yapılan skorlama, bilgisayarlı skorlamaya göre daha üstündür.

Toplam uyku periyodu, toplam uyku zamanı, uyku latansı, uyku evreleri gibi skorlama için birçok terminoloji kullanılmaktadır (33).



Pulse oksimetre

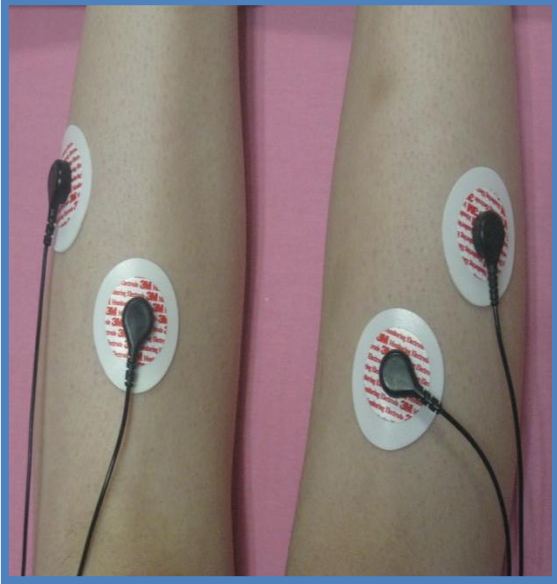
Abdomen ve göğüs elektrodları

Kas elektrodları

Şekil 2.2.1: Video EEG - polisomnografi uygulaması yapılan bir hasta örneği



Şekil 2.2.2: Nazal kanül, çene ve göz elektrodları, skalp elektrodları, göğüs kemeri yerleştirilmiş; video EEG-PSG yapılmakta olan hasta örneği



Şekil 2.2.3: Bacak hareketlerini saptamak için tibialis anterior kasına yerleştirilmiş yüzeyel elektrodlar

Polisomnografi endikasyonları AASM tarafından şu şekilde belirlenmiştir (34) :

- Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları,
- Uyku ile ilişkili solunum bozukluğu hastalarında devamlı pozitif hava yolu basıncı titrasyonu (Continuous Positive Airway Pressure: CPAP) için,
- Uvulopalatafaringoplasti cerrahisi öncesinde,
- Obstruktif (tıkayıcı tipte) uyku apne sendromunun oral alet tedavisi sonrasında tedavinin sonuçlarının değerlendirilmesinde,
- Nadir ve atipik veya davranışların şiddet içeriği veya potansiyel olarak kendisi ya da diğerlerine zarar verme olasılığının olduğu parasomniler için,
- REM davranış bozukluğunun tanısı için,
- Nokturnal nöbetleri olan veya şüphesi olan hastalarda,
- Uykusuzluk (insomni) için uygulanan davranışsal veya farmakolojik tedaviye yanıt olmayan uykusuzluk hastaları,
- Uykuda periyodik kol-bacak hareketleri olduğundan şüphe edilen hastalar.

2.1.5.Uyku Bozuklukları Sınıflaması:

Uyku bozuklukları için DSM-4 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4) ve ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders-2) olarak bilinen iki sınıflama kullanılmaktadır.

AASM' nin (2005) son düzenlemesi ile her biri altında alt kategoriler olmak üzere sekiz genel gruba listelenmiştir. Bu genel kategoriler; insomniler, hipersomniler, uykuda solunum bozuklukları, sirkadiyen ritm uyku bozuklukları, parasomniler, uyku ile ilgili hareket bozuklukları, izole bulgular olan normal varyantları, diğer uyku bozukluklarıdır (35).

2.1.6.Nörolojik Hastalıklar ve Uyku Bozukluğu:

Nörolojik hastalıklar uyku ve uyanıklığın sağlanmasında görev alan nöronları etkileyebilirler. Aşırı gündüz uykusu, ARAS ile bu yapının posterior hipotalamus ve talamusa olan yollarını etkileyen vasküler ve tümöral lezyonlarından kaynaklanabilmektedir (36). Bunun yanında epilepsi, multipl skleroz, Ensefalitis Letarjika, Wernicke Ensefalopatisi dahil diğer ensefalopatiler, serebral tripanozomiazis (Afrika uyku hastalığı), nörodejeneratif hastalıklar, Alzheimer Hastalığı, inme, başağrısı, Parkinson Hastalığı, Multisistem Atrofi, Miyotonik Distrofi gibi hastalıklarla birlikte uyku apnesi görülebilmektedir (36). İnsomni, uyku apnesi, REM davranış bozuklukları, peryodik bacak hareketleri, nörolojik hastalıklarda en sık gözlenen uyku bozukluklarıdır (36).

2.2.Epilepsi

Epilepsi tarihi oldukça eski bir hastalıktır. İlk zamanlarda epilepsi, kötü ruhların uzaklaştırılması için; tıp dışı ayinler, büyüler kullanılarak tedavi edilmeye çalışılmıştır. Günümüzde ise epilepsi, tedavisi farmakolojik ve cerrahi olarak yapılabilen, sık rastlanılan bir hastalıktır. Çalışmalar herhangi bir popülasyondaki insanların % 1,5 ile % 5 oranında herhangi bir zamanda nöbet geçireceğini ön görmektedir (34). Bu oran gelişmekte olan ülkelerde doğum hasarı, enfeksiyon riski, yetersiz hijyen gibi bazı faktörlere bağlı olarak daha yüksek olmaktadır (34). Genel olarak prognoz iyi olmakla birlikte nöbetlerin altında yatan nedene bağlı olarak değişebilmektedir. Nörofizyolojik gelişmeler, yeni görüntüleme teknikleri, genetik çalışmalar hastaların prognozu ve tedavi seçimlerine faydalı olan sınıflandırmaların yapılmasına ışık tutmuştur.

2.2.1.Nöbetler ve Epilepsi Sendrom Sınıflamaları:

Epileptik nöbetlerin ilk sınıflaması Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy = ILAE) tarafından 1969’ da yapılmıştır. Bu sınıflama 1981’ de yeniden düzenlenmiştir (Tablo 2.2.1). Son yıllarda ise epileptik sendromları göz önünde bulunduran epilepsi sınıflamaları yapılmıştır ve ILAE 1989 yılında epileptik sendromları bir arada toplayan uluslararası epilepsi ve epileptik sendrom sınıflamasını önermiştir (Tablo 2.2.2).

Tablo 2.2.1: ILAE nöbet sınıflaması (1981) (37).

EPİLEPTİK NÖBET SINIFLAMASI

I. Parsiyel (fokal, lokal) nöbetler

A. Basit parsiyel nöbetler

1. Motor semptomlarla
2. Somatosensoriyel veya özel duyuusal semptomlarla
3. Otonom semptomlarla
4. Psikik semptomlarla

B. Kompleks parsiyel nöbetler

1. Basit parsiyel başlangıcı takiben bilinç kaybı
 - a. Basit parsiyelden sonra bilinç kaybı olanlar
 - b. Otomatizma ile birlikte olanlar

C. Sekonder jeneralize nöbetlerle ilerleyen parsiyel nöbetler

1. Jeneralize nöbetlere ilerleyen basit parsiyel nöbetler
2. Jeneralize nöbetlere ilerleyen kompleks parsiyel nöbetler
3. Önce kompleks, daha sonra jeneralize nöbetlere ilerleyen basit parsiyel nöbetler

II. Jeneralize nöbetler (Konvulsif veya non konvulsif)

A. Absans nöbetleri

1. Absans nöbetleri
2. Atipik absans nöbetleri

B. Miyoklonik nöbetler

C. Klonik nöbetler

D. Tonik nöbetler

E. Tonik-klonik nöbetler

F. Atonik nöbetler

III. Sınıflandırılmamış nöbetler

Tablo 2.2.2: ILAE epilepsi sendrom sınıflaması (1989) (38).

EPİLEPSİ SENDROM SINIFLAMASI

I-Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsi ve sendromları

1.1 İdiyopatik (başlangıç yaşına göre)

Sentrot temporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi
Oksipital paroksizmleri olan çocukluk çağı epilepsileri
Primer okuma epilepsisi

1.2 Semptomatik

Kronik progresif epilepsi parsiyalis kontinua (Kojewnikow Sendromu)
Özel biçimlerde ortaya çıkan nöbetlerle karakterize bir sendromlar
Temporal, frontal, parietal, oksipital lop epilepsileri

1.3 Kriptojenik epilepsiler

Temporal, frontal, parietal, oksipital lop epilepsileri

II- Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

2.1 İdiyopatik epilepsiler

Bebeklik dönemi benign miyoklonik epilepsisi
Çocukluk çağı/Juvenil absans epilepsisi
Uyanıklıkta ortaya çıkan jeneralize tonik-klonik nöbetler
Özel şekilde ortaya çıkan nöbetler
Diğer idiyopatik jeneralize epilepsiler

2.2 Kriptojenik veya semptomatik epilepsiler

West sendromu (İnfanıl spazm)
Lennox-Gastaut Sendromu
Miyoklonik astatik nöbetlerle karakterize epilepsiler
Miyoklonik absansla karakterize epilepsiler

2.3 Semptomatik epilepsiler

2.3.1 Nonspesifik etiyolojili

Erken miyoklonik ensefalopatiler
Supresyon burstleri ile giden erken infanıl epileptik ensefalopati
Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler

2.3.2 Spesifik nörolojik hastalıklara bağlı epilepsiler

III- Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar

3.1 Hem jeneralize hem fokal olan nöbetler

Bebeklik dönemi ciddi miyoklonik epilepsi
Akkiz epileptik afazi (Landau Klaufer sendromu)
Diğer sınıflandırılmayan epilepsiler

3.2 Fokal veya jeneralize görünüşün belirgin olmadığı durumlar

IV- Özel duruma bağlı epilepsiler

Febril konvülsiyon
İzole nöbetler veya status epileptikus
Akut toksik veya metabolik nedenlere bağlı nöbetler

2.2.2.Lokalizasyon İle İlgili Nöbetlerin Özellikleri:

2.2.2.1. Temporal Lop Nöbetleri:

Temporal lop nöbetleri, genellikle basit parsiyel nöbet, kompleks parsiyel nöbet veya sekonder jeneralize nöbetler şeklindedir. Doğum ve gelişimin normal olmasına rağmen, bebeklik ve çocukluk döneminde görülen febril konvülziyonlar en sık görülen risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri içinde dört yaş öncesinde gelişen santral sinir sistemi enfeksiyonu, kafa travması ve perinatal hasar yer almaktadır. İktal skalp EEG bulguları, özellikle Meziyal Temporal Lop Epilepsi Sendromu (MTLES)’ nda, hastaların çoğunda doğru lokalizasyon vermektedir (39) (Şekil 2.2.4).

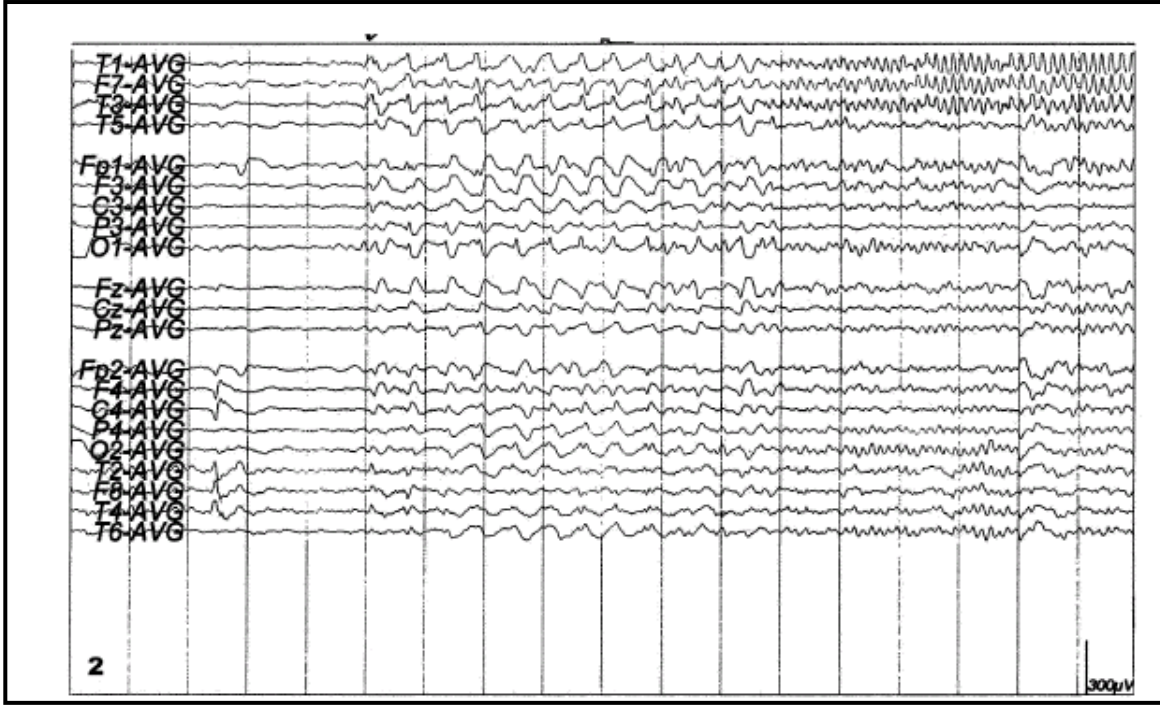
Temporal bölge nöbetleri başlangıç bölgelerine göre iki alt grupta incelenebilir (41) :

1. Amigdala-hipokampal nöbetlerde olan ve meziyal temporal lop yapılarından kaynaklanan temporal lop nöbetleri (MTLN)
2. Meziyal temporal lop dışında kalan yapılardan kaynaklanan lateral (Neokortikal) nöbetlerle birlikte olan temporal lop nöbetleri (LTLN)

Meziyal temporal lop nöbetleri (MTLN):

Genellikle bilinç bozukluğu ile kendilerini gösterirler. Sıklıkla donakalma ‘motor arrest’, dalma ve pupillerin genişlemesi ile başlar. Nöbet bu aşamada kalabilir ya da meziyal temporal lop nöbetlerinin belirgin kısmını oluşturan yarı istemli koordine motor aktiviteler (otomatizmalar) gelişir. Oral otomatizmalar dudak şapırdatma, çiğneme, yalanma, yutkunma ve diş gıcırdatma hareketlerini içerebilirler ve MTLN’ ye özgü değildirler (41). Nöbetlerin iktal davranış özellikleri, cinsiyete göre bile değişebilmektedir (42).

Bir şeyler toplama şeklinde değişik el hareketleri gibi aynı tarafta otomatizmalar MTLN’nin diğer sık görülen özellikleridir (43). Hastaların prognozu etiyolojik nedenlere bağlı olarak değişebilmektedir (43).



Şekil 2.2.4: Nöbet sırasında sol el otomatizması olan bir MTLES' lu hastanın iktal EEG kaydı. Referans (39) 'ten uyarlanmıştır.

Lateral (Neokortikal) temporal lop nöbetleri (LTLE):

Bu epilepsi türünü semiyolojik olarak mezial temporal lop epilepsisinden tam olarak ayırt etmek mümkün değildir (45).

Bebeklik ve erken çocukluk döneminde febril nöbetler göreceli olarak daha az da olsa, santral sinir sistemi enfeksiyonları, kafa travması ve doğum travması MTLE' ye göre daha sıktır (46).

LTLE' de auralar daha sıktır, ancak epigastrik aura MTLE' de daha fazladır. İşitsel, vertijinöz ve kompleks görsel varsanıların sıklıkla lateral temporal bölgeden kaynaklandığı bildirilmiştir (47, 48). İnteriktal EEG' de epileptik aktivite çoğunlukla posterior ve lateral temporal elektrotlarda izlenirken, anterior temporalde de ortaya çıkabilir. İktal bulgular MTLE' deki gibi ritmik alfa-teta aktiviteleri yanı sıra, düzensiz polimorfik 2-5 Hz frekansındaki daha yavaş dalgalar şeklinde olabilir. Bilateral ritmik iktal aktivite veya hemisferik iktal aktivite MTLE' ye göre daha sık görülmektedir (46, 50).

2.2.2.2 Frontal Lop Nöbetleri:

Nöbetler sıklıkla kısa sürelidir. Aura belirsizdir ya da yoktur. Postiktal konfüzyon eşlik etmez ya da kısa sürer. Nöbetler sık ve küme halinde tekrarlar. Nöbetler genellikle uykuda gelişir. Hızlı jeneralize olurlar (49). Motor alan nöbetleri frontal lop nöbetlerinin çoğunu oluşturur. Başta hissedilen duyular, sıklıkla boşluk hissi, baş ağrısı, başta elektriklenme olarak tarif edilir ve lateralizasyon değeri yoktur (50). Ekstremitelerde hissedilen duyular genellikle çift taraflıdır. Motor belirtiler frontal lop nöbetlerinde sık olan belirtilerdendir. Çok çeşitli olabilmekle birlikte tonik, klonik, tonik-klonik motor belirtiler tek taraflı tek ekstremitede, kollarda ya da bacaklarda veya dört ekstremitede olabilir. Asimetrik tonik postür sıklıkla görülen bir nöbet şeklidir. Motor huzursuzluk ve aşırı motor hareketler frontal lop nöbetlerini telkin etmelidir. Bu motor belirtiler kol ve/ veya bacakta ortaya çıkan aşırı hareketlilik, amaçsız atma, hoplama, pedal çevirme, kalça döndürme, tepinme gibi kompleks hareketleri içerebilir (51).

Frontal lop nöbetlerinde, interiktal EEG % 40-60 oranında normaldir. Bu nedenle sıklıkla psikojenik nöbetlerle karışabilmektedirler. Meziyal yüzden kaynaklanan ve orbitofrontal kökenli epilepsilerde, iktal EEG daha sık normal bulunur. Lateral frontal lop epilepsilerinde interiktal epileptiform deşarjlar meziyal olanlara göre daha sık olarak izlenir. Frontal lop nöbetlerinde iktal skalp EEG' si sıklıkla klinik nöbetin yoğun hareket ve motor hareketlerle başlaması nedeniyle bilgi verici olmamaktadır. İktal EEG, % 20 hastada değerlendirilememektedir (52).

2.2.2.3 Pariyetal ve Oksipital Lop Nöbetleri:

Basit parsiyel, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize tonik klonik nöbetler izlenir. Auralar somatosensoriyel, somatik illüzyon, görsel illüzyon, kompleks görsel halüsinasyonlar, lisan bozuklukları şeklinde olabilir. Seyrek olarak kol-bacak ağrısı, abdominal ağrı görülebilir. Pariyetal lop lezyonu olan epilepsi hastalarında görme kaybı, inferior pariyetal bölgelerden kaynaklananlarda baş dönmesi tarzında auralar tanımlanmışlardır (53). Sağ pariyetal loptan kaynaklanan nöbetlerde jelastik nöbet bildirilmiştir (54). Tonik, klonik, postural, frontal hipermotor nöbetler nöbetin yayılımına bağlı ortaya çıkabilir. Temporal loba yayılımına bağlı olarak otomatizmalı temporal lop nöbeti ortaya çıkabilir (55).

Oksipital lop epilepsisi; epilepsi merkezlerinde incelenen fokal epilepsili nöbet geçiren hastaların % 8' ini oluşturur (50). Çoğu nöbet oksipital loptan ziyade yayılıma bağlı semptom verir (56). Görsel aura oksipital lop nöbetleri için tipiktir. Işık çakmaları, görme alanı defektleri, skotomlar, ilüzyonlar şeklinde olabilir. Görme halüsinasyonları sıklıkla odaya karşı tarafında görme alanında olur ve yavaşça karşı tarafa doğru ilerleyebilir. Gözlerin tonik deviasyonu oksipital lop nöbetlerinin en sık rastlanan semptomudur. Okülöklonik hareketler veya nistagmus, tekrarlayıcı göz kapatmalar diğer motor semptomlardır (56, 57). Oksipital lop nöbetlerinde interiktal EEG oldukça değişken olabilmektedir. Biyoelektriksel lokal yavaşlamalar, diken dalgalar gözlenebilmektedir. Yanlış lokalizasyon ve lateralizasyon gösterebilmektedir. Bir çalışmada, oksipital lop nöbetleri sırasında EEG % 28 oranında yanlış lokalizasyon ve lateralizasyon göstermiştir (58).

2.2.3. İlaça Dirençli Epilepsi:

Antiepileptik ilaçlar epilepsi hastalığının ilk basamak tedavisini oluşturmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, yeni epilepsi tanısı alan hastaların % 20–40' ı daha sonra ilaca dirençli epilepsi tanısı almaktadır (59).

ILAE tarafından 'ilaca dirençli epilepsi' tanısı, epilepsi hastaları ile en çok karşılaşan ilk basamak hekimlerinin eğitimi amaçlanarak tanımlanmaya çalışılmıştır. Buna göre; 'Uygun seçilmiş, tolere edilebilen, uygun doza çıkılmış, iki ilacın tekli ya da kombine tedavi olarak denenmesi sonrasında nöbetsizlik hali sağlanamamış epilepsi' türü 'ilaca dirençli epilepsi' olarak tanımlanmıştır (60).

Nöbetlerin medikal olarak tedavi edilememesinin diğer sebepleri arasında; yalancı dirençlilik, yani nöbetlerin psikojenik gibi epileptik olmayan şekilde olması, tedavinin yanlış olması, hastaların ilaçlarını düzenli almaması gibi sebepler bulunabilmektedir (59). Dirençli nöbetleri olan hastalar epilepsi cerrahisi adayı olabilirler. Cerrahi öncesi değerlendirilme basamaklı olmakla birlikte, öncelikle hastalarda esas epileptojenik alanı belirlemek gerekmektedir (61). Nöbet başlangıç alanı nöbetlerin başladığı kortikal alandır. Nöbet başlangıç alanını saptamada skalp EEG yardımcı olsa da, skalp elektrotların korteksten uzak olması ve araya birçok doku girmesi nedeniyle tam lokalizasyon için duyarlılığı düşüktür. Direkt olarak kortikal yüzeye yerleştirilen ya da derin beyin dokusuna yerleştirilen elektrotlar nöbet lokalizasyonunu belirlemede daha yardımcı olabilirler. Epileptojenik lezyonlar yüksek rezolüsyonlu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri tarafından saptanabilir.

Bunun yanında iktal, interiktal tek foton yayılım bilgisayarlı tomografisi (single photon emission computed tomography=SPECT), pozitron yayılım tomografisi (positron emission tomography = PET) , fonksiyonel MRG, MRG spektroskopisi yardımcı tetkiklerdir (62).

2.2.4 Video EEG Ünitesi:

Uzun süreli EEG monitorizasyonu nöbetlerden kuşku duyulan vakalarda, özellikle atakların yakalanma şansını arttırmak için kullanılır. Uzun süreli EEG endikasyonlarını nörofizyoloji komitesi şu şekilde yayınlamıştır (63, 64) :

1. Epilepsi tanısı olan, nöbet tipi ve sendromu belirlenemeyen hastalarda epileptik olayın tespiti ve karakterizasyonunun saptanması,
2. Cerrahi öncesi değerlendirmede invaziv veya invaziv olmayan olarak nöbetin elektrofizyolojik olarak dökümente edilmesi amaçlanması,
3. Psikojenik epileptik olmayan olayların, uyku bozukluklarının da dahil olduğu paroksizmal hareket bozuklukları gibi epileptik veya epileptik olmayan olayların tanısı,
4. Epileptiform paroksizimlerin diurnal ve sirkadiyen ortaya çıkan varyasyonlarının ve farmakolojik tedavilerin diurnal veya sirkadiyen davranış değişikliklerine etkilerinin dökümente edilmesi,
5. Uyku sırasında gözlenen uyku bütünlüğünü bozan epileptiform paroksizimlerinin belirlenmesi,
6. Yoğun bakım ünitelerinde status epileptikus tedavisinin etkinliğini ortaya koymada, subklinik status epileptikus tanısı koyulmasında kullanılabilir.

Video EEG ünitesinde çalışan personelin nöbet kliniğini tanıma ve müdahale açısından eğitilmesi de hasta takibi açısından önemlidir. Yapılan bir çalışmada video kamera alanı dışında geçirilen nöbetlerinin çoğunun psikojenik türde olduğu gözlenmiştir. Bu gibi durumlarda nöbet kliniğinin tanımlanması deneyimli personel yardımı ile sağlanabilmektedir (65).

2.3.Uyku ve Epilepsi:

Elektroensefalografinin Berger tarafından 1924' te uygulanmaya başlaması (66) ve 1929' da bunu yayınlaması ile (1); 1930' lu yıllarda bilinç, uyku uyanıklığın fizyolojisi üzerine çalışmalar ve REM uykusunun 1953 yılında Aserinsky ve Kleitman tarafından keşifi sonrasında uyku ve uyku bozuklukları daha iyi anlaşılır duruma gelmiştir (67).

Uykuda gelişen epileptik nöbetler Hipokrat ve Aristo zamanından beri fark edilmiştir.1885' te Gowers jeneralize nöbetlerin gün içinde dağılımlarını incelemiş ve nöbetlerin; sadece uykuda, sadece uyanıklıkta, hem uyku-hem uyanıklıkta geliştiğini gözlemlemiştir. Yalnızca uykuda gelişen nöbetlerin, % 15 oranında olduğunu bildirmiştir.

Nokturnal özellik gösteren nöbetlerin ise, nöbet başlangıç zamanının, genel olarak yattıktan 2 saat sonra ve sabaha karşı 4-5 civarında gerçekleştiği gözlemlenmiştir (68).

Uyanıklıkta meydana gelen jeneralize nöbetlerin ise, çoğunun uyandıktan sonra ilk 2 saat içinde olduğu gözlemlenmiştir (69). Sadece uykuda nöbet geçiren hastaların daha sonraki takiplerinde gündüz de nöbet geçirmelerinin çoğunun nedeninin ani ilaç bırakılması veya ilaç tedavisi değişim zamanlarında olduğu bilinmektedir (69).

1924' te ilk EEG kayıtları Berger tarafından yapılmış, Gibbs 1947' de interiktal anomaliyi tarif etmiş ve Bennet de 1963 uyku deprivasyonu sonrasında EEG 'nin önemini tarif etmiştir (70). NREM döneminde, özellikle ikinci evresinde, NREM 3-4 'e göre daha sık olarak nöbetlerin geliştiği interiktal epileptiform deşarjların da artış gösterdiği rapor edilmiştir (71). NREM 2 uyku evresinin fizyolojik bir bulgusu olan ve talamokortikal devrenin aktivasyonu sonucu gelişen uyku içciklerinin, bazı patolojik durumlarda yapısı, dağılımı ve sıklığı değişebilmektedir (72).

REM davranış bozuklukları ve geç başlangıçlı epilepsi birlikteliğinin sık görülmesinin REM uykusunda azalmanın sonucu olduğu ileri sürülmüştür (73, 74).

Bu gözlemlere dayanarak REM fazında gözlenen desenkronizasyonun endojen olarak antiepileptojenik özellik gösterdiği ileri sürülmüştür (75).

Literatürde ilaca dirençli nöbetlerin uyku uyanıklıkta nöbet süresi, iktal semiyoloji ve iktal değişiklik özellikleri arasında fark olmadığına dair çalışmalar bulunmaktadır (76). Bunun yanında frontal tip nöbetlerin daha çok uykuda oluşmasının yanında, temporal tip nöbetlerin ise uyanırken çok olup, uykuda daha çok jeneralize olma eğiliminde olduğundan bahsedilmektedir (78, 79).

2.3.1 Uykunun İktal ve İnteriktal Epileptik Aktivite Üzerine Etkisi:

Jeneralize tonik klonik nöbetlerde jeneralize epileptiform deşarjların NREM’ de artarken, REM’ de azaldığı gözlenmiştir (53).

Primer jeneralize miyoklonik nöbetlerin % 88-96 oranında uyanırken olduğu belirlenmiştir (79). Bunun yanında bu hastalarda REM uykusunda epileptiform deşarlarda anlamlı azalma gözlemlenmiştir (80). Absans nöbetlerde, 3 Hz jeneralize diken dalga deşarjları uyanık EEG’ lerinin % 81, uyku EEG’lerinde % 89 olarak belirlenebilmiştir (81). En fazla diken evre 2, daha sonra evre 3 olduğu ve bu evrelerde deşarjların daha düzensiz olduğu gözlenirken, en az REM uykusunda olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir.

Çoğu çalışma NREM uykusunda temporal lop nöbetlerinin arttığı, REM uykusunda azaldığını göstermektedir (82, 83, 84). Weiser 1984 de temporal loptan köken alan epileptiform deşarjların ilk uyku siklusunda, parietal –frontal kökenli deşarjların değişik siklusların NREM evresinde çıkabildiğini göstermiştir. Temporal lop epilepsisi ile ekstratemporal lop epilepsisi arasındaki fark araştırıldığında, ekstratemporal lop kaynaklı nöbetlerin % 41’ inin, TLE’ ne bağlı nöbetlerin ise % 19 ’unun uykuda başladığı saptanmıştır (85). Sekonder jeneralize nöbetler genelde NREM’ de jeneralizasyon gösterirken, REM uykusunda jeneralizasyon gösterilmemiştir (82).

2.3.2.Epilepsinin Uyku Üzerine Etkisi:

1890’lı yıllarda Back, epilepsi hastalarının daha güç uykuya daldıklarını ve daha hafif uykularının olduğunu not etmiştir (86). Janz, 1962’ de, gündüz nöbetleri olan hastaların uykuya dalmakta güçlük çektiğini, NREM 1-2 evrelerinde artma ve NREM 3-4 evrelerinde azalma olduğunu gözlemlemiştir (86). Nöbetlerin uykuya etkileri hem epilepsi hastalarında hem de hayvan modellerinde çalışılmıştır. Cohen ve Dement, 1966’ da elektriksel olarak geliştirilen nöbetlerin kedilerde REM uykusunu baskıladıklarını görmüşlerdir (87). Uyku anormallikleri epilepsi hastalarında uykuda geçirilen nöbetlerle daha kötüleşmektedir. Diğer çalışmalar ise; uyku kalitesinin nöbetsizliğe katkısının olduğunu göstermiştir. Jeneralize nöbetleri olan hastalarda uyku yapısının değişiklik gösterdiği, uyku içciklerinde ve K komplekslerinde azalma olduğu veya diken dalga komplekslerinin birbirine karıştığı gözlenmiştir (88). Genel olarak epilepsi hastalarında yapılmış birçok çalışmada uyku

değişiklikleri gözlenmiştir. Bunlar daha çok uyku latansında artma, gece uyanmalarda artmalar, anormal uyku içcikleri, ve K kompleksleri, evre kaymalarında artma, REM uyku bölünmesinde artma gibi değişikliklerdir (88-93).

Tüm nöbet çeşitleri, uyku deprivasyonundan etkilenir. Bu etkilenme en çok genç hastalar ve idiyopatik jeneralize epilepsilerde gözlenir. İnteriktal epileptiform anomalilerin fotik stimulasyona ve hiperventilasyona duyarlılığını artırır (94, 95).

Epileptik nöbetlerin de uykuya etkisi araştırılarak; uykuya dalma süresinde uzama, evre 1-2 oranında artma, REM uykularında azalma gözlemlenmiştir (89, 90, 91, 95, 99).

2.3.3.Epilepsi ve Uyku Bozukluğu:

Epilepsi ve uyku bozukluklarından en fazla uyku apnesi birlikteliği çalışılmıştır. Bir çalışmada uyku apnesinin % 75 parsiyel nöbetlerle, % 25 jeneralize nöbetlerle birlikte olduğu belirtilmiştir (96). Uyku apnesi ve epileptik nöbetleri birlikte olan hastalardan, nöbet kontrolü ile apne kontrolü sağlanmıştır (97). 4 CPAP tedavisi uygulanan hastadan ikisinde nöbet kontrolü sağlanmış ve diğerlerinin nöbetlerinde % 50 oranında azalma olduğu gözlemlenmiştir (98). Uyku apnesinin uyku evrelemesinde, NREM evre 3-4' te azalma ve REM uykusunda azalma yaptığı gösterilmiştir.

Bunların yanında uyku bozukluklarından uyku terörü, uykuda yürüme gibi NREM parasomnileri; özellikle uykuda görülen frontal lop nöbetleri ile karışabilmektedir (99). Bunun sebebi, bazı frontal lop nöbetlerinin uykuda abartılı hareketlerle birlikte olmasına rağmen, EEG' nin ve nörogörüntülemenin normal olabilmesidir (100). Çoğu hastanın tanısı video EEG-PSG ile konulabilmektedir (101).

2.3.4. Antiepileptik ilaçların uykuya etkisi:

Antiepileptik ilaçların insanlardaki uyku üzerine etkisini araştırmak oldukça zordur. En ideal olanı antiepileptik ilaç başlamadan çalışıp daha sonra ilaç başladıktan sonraki durumların karşılaştırılmasıdır. Ancak antiepileptik ilaçların kesilmesi sonucunda gelişebilecek arkalı nöbetler ve status riski nedeniyle bu durum hemen hemen imkansızdır (86). Bu nedenle çalışmaların çoğu hayvanlarda yapılabilmektedir. Nöbetlerin oluşma zamanları göz önüne alınarak incelendiğinde antiepileptik ilaçlar uyku yapısını düzenleyerek uykuda geçirilen nöbetleri düzeltebilmiştir (70). Uyanıklık nöbetlerini düzeltmekle birlikte NREM

derin uyku evrelerinin oranını azaltarak etkiyi sağlamaktadırlar (102). Genel olarak, eskiden beri bilinen antiepileptik ilaçlar REM uykusu oranını arttırarak ve REM başlamasını kolaylaştırarak nöbet kontrolüne kolaylık sağlamaktadır (103, 104, 105).

2.3.5. Epilepsi ve uykudan uyanma:

Bazı epilepsi sendromlarında ani uyanmayı takiben nöbetlerin geliştiği bilinmektedir. Bunun en iyi bilineni juvenil miyoklonik epilepsi' dir. Miyoklonik nöbetler daha çok sabah uyandıktan sonraki ilk yarım saat içinde görülmektedir (106). Nokturnal nöbetlerin frontal lop epilepsisinde daha sık olduğu bilinmektedir; ancak lokalizasyonla ilişkili nöbetler sonrasında uyanmayı araştıran çalışma yoktur. Oysaki, uykuda nöbet geliştiğinde; bazen önce iktal EEG değişiklikleri gelişip, sonrasında hasta uyanır; bazende hasta önce uyanır, daha sonra nöbet geçirir. Muhtemelen, nöbet deşarjları uyanma ile ilgili alanları aktive etmekte; bu şekilde uyanma mekanizmalarını tetikleyebilmektedir. Bu tez çalışmasında amacımız; iyi bilinmeyen bu bağlantının lokalizasyon ile ilişkili nöbetlerde değişkenliğini analiz etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Bu çalışmada Aralık 2007 - Ocak 2010 tarihleri arasında LUT 08/65-23 numara ile onay alan çalışma protokolümüze uygun şekilde, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Video EEG Monitorizasyon Ünitesi'nde yatırılan erişkin hastalar, prospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların seçimi ve izlenmesi:

Video EEG Ünitesinde Aralık 2007 - Ocak 2010 ayları arasında toplam 226 erişkin hasta yatırılarak izlenmiştir. Bu hastalardan video EEG-PSG yapılan 76 hasta incelemeye alınmıştır.

Video EEG Ünitesinde hastaların; 23: 00 – 07: 00 saatleri arasında uyumaktayken izlenip, gündüz saatlerinde uyanık olmaları gerekliliği belirtilmiştir. İlaça dirençli epilepsi hastalarının nöbetlerinin kayıt sırasında izlenmesi için, antiepileptik ilaçlarının azaltılma planı ilk yattıkları günden itibaren yapılmıştır. Standart bir ilaç azaltma uygulaması yapılmamıştır. Yatırılarak izlenen tüm hastalarda ayrıntılı öykü alınıp standart epilepsi hasta formları doldurulmuş, eski bilgileri gözden geçirilmiştir. Hastaların risk faktörleri, demografik özellikleri kaydedilmiştir. Epilepsi protokollü MRG tüm hastalara yapılmış; iktal SPECT, interiktal SPECT, PET gibi yardımcı tetkikler gereksinim duyulan hastalara yapılmıştır.

Hastalar; kayıt boyunca skalp EEG elektrotları ile izlenmişlerdir. EEG ve PSG kayıtları yeterli olan hastalar, psikojenik olmayan, ritmik iktal EEG değişikliğinin EEG üzerinde net olarak değerlendirilebildiği ilaca dirençli fokal epilepsi hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.

Aşağıdaki özellikleri olan hastalar ve nöbet kayıtları çalışma dışında tutulmuştur:

- 1.Sadece aura gözlenen,
- 2.Nöbet geçirmeyenler ya da epileptik olmayan nöbeti olanlar,
- 3.Epilepsi sendrom sınıflaması yapılamayanlar veya jeneralize epilepsi sendromuna dahil olanlar,
4. Daha önce epilepsi cerrahisi yapılmış, nöbetleri devam ettiği için yeniden monitorize edilen hastalar ya da kafa içi elektrodlarla video EEG monitorizasyon yapılanlar,
5. Yeterli video EEG-PSG kaydı bulunmayanlar veya iktal ritmik EEG değişikliği başlangıç yeri tam olarak anlaşılamayanlar.

Hastaların nöbet karakteristikleri, EEG özellikleri, klinik öyküleri MRG sonuçları, yapıldıysa PET, iktal, interiktal SPECT sonuçlarının değerlendirilmesi sonucunda epilepsi sendrom sınıflaması belirlenmeye çalışılmıştır. Nöbet ve epilepsi sendrom sınıflamaları ILAE' nin önerdiği sınıflamaya göre yapılmıştır (36, 37).

Video EEG - Polisomnografi Uygulaması:

Hastalar monitorizasyon ünitesinde yeterli sayıda nöbet kaydedilene kadar skalp elektrotları, uyku kayıtları için ek elektrotlar, video ve ses kayıtları incelemeyi sağlayan video monitorizasyonu televizyon ve kameralı bir sistem kullanılarak izlenmiştir. Yattıkları süre boyunca yapılan tüm EEG ve video kayıtları saklanmıştır. Skalp elektrotları uluslararası 10-20 sistemine göre düzenlenerek, T1, T2, EKG, çene elektrotları ve periorbital elektrotlar; izlenen her hastada kullanılmıştır. PSG, uyku EEG kayıtları 18 kanallı (21 elektrodlu, 10-20 sistemine uygun), EOG, submental, bilateral anterior tibial kas EMG, oronazal kanül, torasik – abdominal kemer, EKG ve oksimetre kullanarak yapılmıştır. Her hasta için uyku incelemesi 23: 00 ve 07: 00 arasında yapılmıştır. Uyku evrelemesi (Evre 3 ve 4 beraber alınması dışında) Rechtschaffen ve Kales kriterlerine göre yapılmış ve hipnogram örnekleri alınmıştır (12).

Hastaların uykuda geçirdikleri nöbetler ayrıntılı olarak izlenmiştir.

Uykuda gerçekleşen her nöbet için:

- 1) Nöbetin tipinin (frontal-ekstrafrontal ayrımı) analizi,
- 2) Epilepsi sendrom sınıflaması,
- 3) Nöbetin başlangıç hemisferi,
- 4) Nöbetin gerçekleştiği uyku evresi,

5) İktal EEG değişikliği başlangıcı ile uyanma süresi arasındaki süre analiz edilmiştir. (Hastaların uyanması; klinik olarak göz açma zamanları ve EEG' de gözlenen uyanıklık belirtileri kaydedilerek değerlendirmeye alınmıştır).

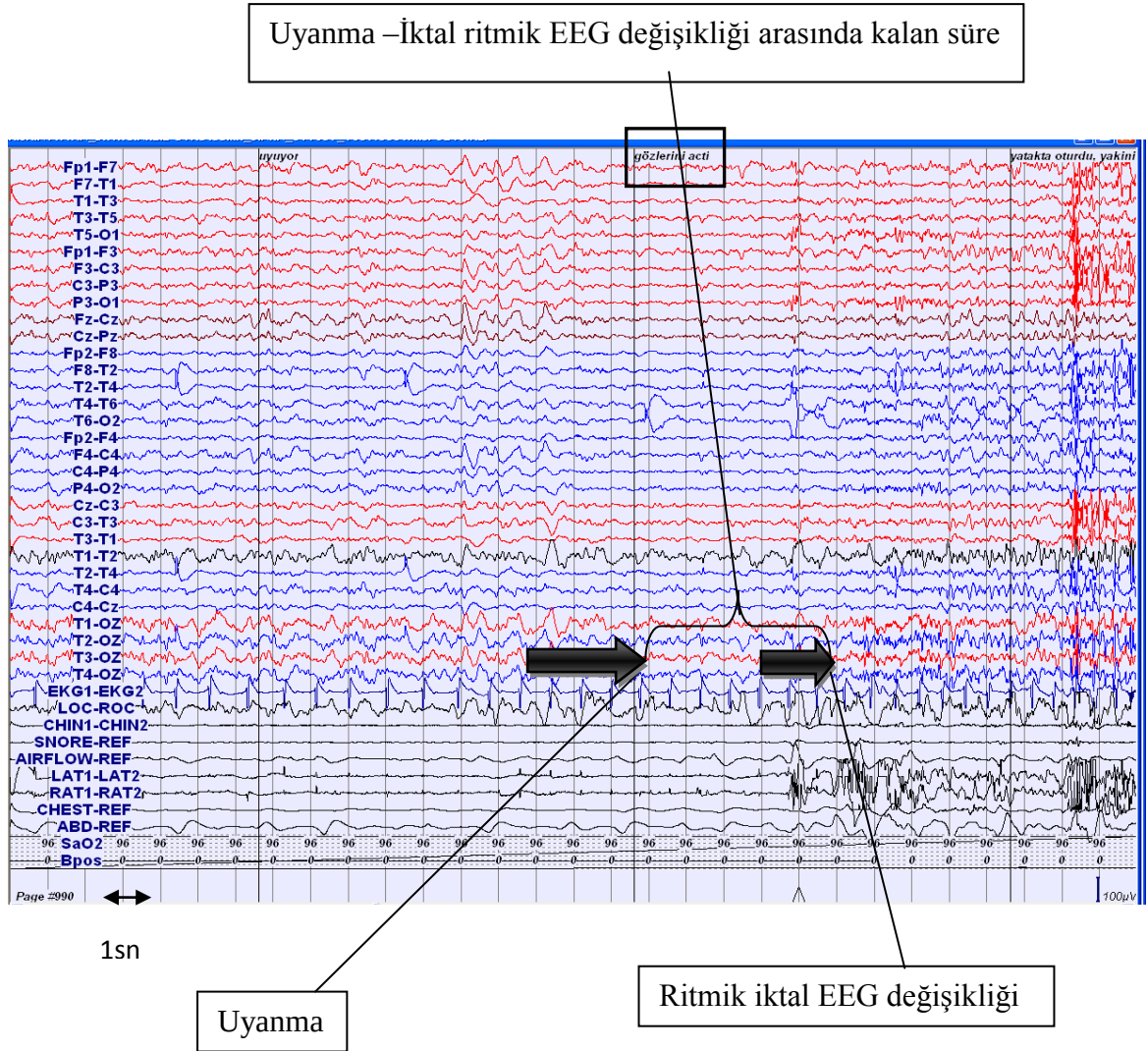
Data analizleri EEG ve video kayıtlarından bakılarak yapılmıştır. Kayıtlardan nöbetin uykuda gerçekleştiği evre, hastaların uyanma zamanı ve nöbetin iktal EEG başlangıcının zamanı not edilmiştir. Nöbet başlangıç yeri EEG' de ilk iktal ritmik aktivite görüldüğü yer olarak işaretlenip analiz edilmiştir.

Nöbetin gerçekleştiği uyku evresi, iktal EEG değişikliği başlangıcı ve uyanma anı tanımlanması Doç.Dr. İrsel Tezer ile, diğer değerlendirmeler ise epileptolog Prof.Dr Serap Saygı ve ekibi (Doç. Dr. Neşe Dericioğlu, Doç. Dr. İrsel Tezer) ile birlikte yapılmıştır.

Amaca yönelik yapılan analizler:

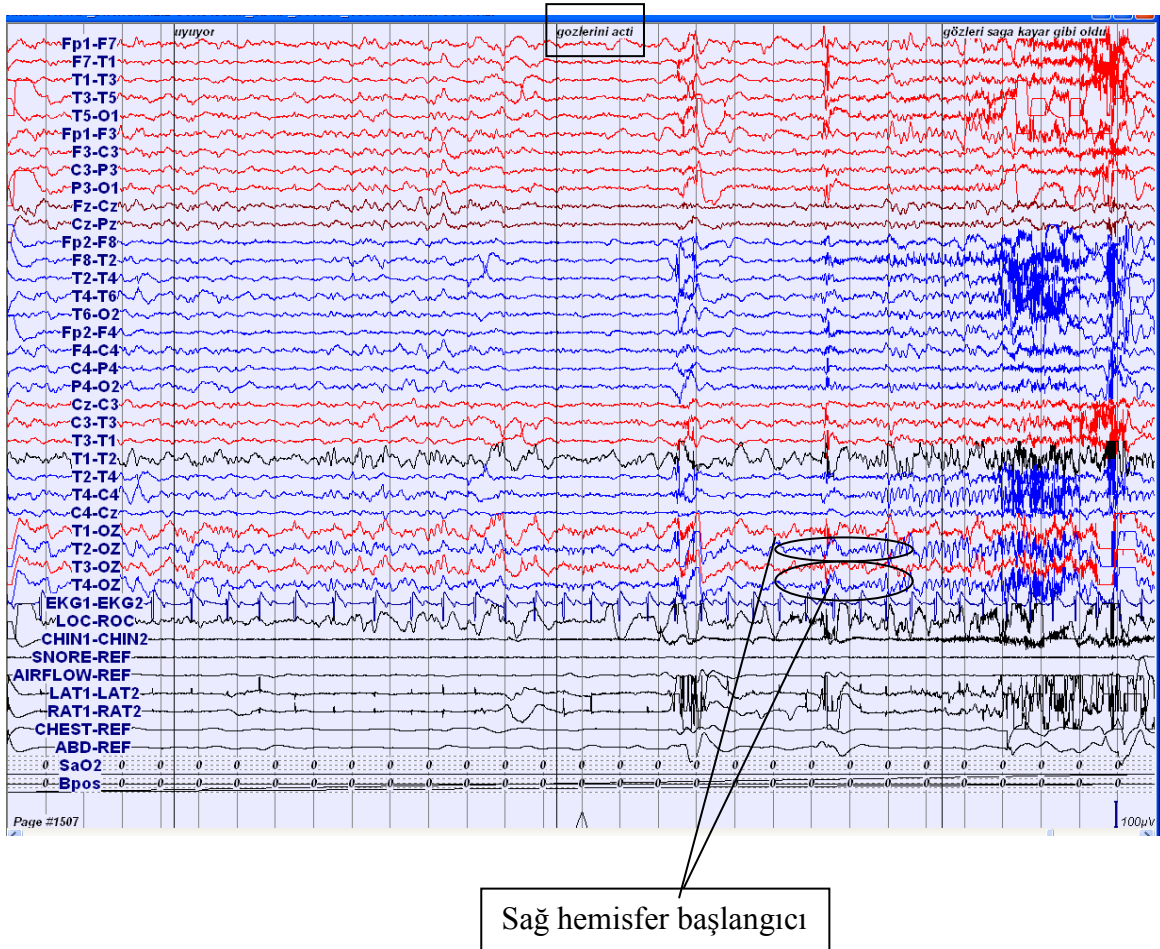
Bu çalışmada amaca yönelik analizler şu şekilde yapılmıştır:

1. çalışma hedefi; hastaların uykuda geçirdikleri nöbetlerin gerçekleştiği uyku evresinin analizidir.
2. çalışma hedefi; iktal EEG değişikliği başlangıç zamanı ve uyanmanın zamanı arasındaki süre değerinin frontal ve ekstrafrontal nöbet tip gruplarına göre değişkenliğidir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: NREM evre 3’de geçirilmiş bir nöbetin EEG-PSG kaydı.

3. çalışma hedefi; iktal EEG değişikliği başlangıcının zamanı ve nöbete bağlı uyanma zamanı arasındaki sürenin sağ ve sol hemisfer başlangıçlı nöbet tip gruplarına (frontal – ekstrafrontal) göre değişkenliğidir (Şekil 3.2). Ayrıca sağ – sol hemisferin uyanma sürelerinin farkı açısından değerlendirme için sol elini kullanan hastaların (n = 4) uykuda geçirdiği 9 nöbet çalışma dışında tutulmuştur.



Şekil 3.2: NREM evre 2 'de sağ temporal lopta nöbet başlangıcı olan bir hastanın EEG-PSG kaydı.

İstatistik:

Analizler Doç.Dr. Erdem Karabulut tarafından SPSS 16. 0 istatistik yazılımı ile gerçekleştirildi. Frontal-ekstrafrontal nöbet tipi gruplarının iktal EEG değişikliği başlama-uyanma arasındaki süre, nöbet tiplerinin uyku evrelerine göre analizi ve uyanma-iktal EEG değişikliği-uyanma sürelerinin nöbet tiplerine göre değişkenliği Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sağ-sol hemisfer nöbet başlangıcının iktal EEG değişikliği başlangıcı-uyanma süresi ve uyanma-iktal EEG değişikliği başlangıç zamanı gruplarına göre karşılaştırmalar Kruskal Wallis-kikare testiyle yapıldı. Önemlilik düzeyi 0,05 olarak belirlendi.

BULGULAR:

Hastaların dağılımı:

Aralık 2007- Ocak 2010 tarihleri arasında Video EEG Monitorizasyon ünitesine toplam 226 erişkin hasta yatırılarak izlenmiştir. Bu hastalardan 76' sı Video EEG-polisomnografi yapılarak izlenmiştir. Epilepsi ön tanısı ile yatırılan hastaların yapılan monitorizasyonlarının sonucunda; 68 hastanın ilaca dirençli epilepsi tanısı aldığı (% 89), 8' inin ise epileptik olmayan paroksizmal durumlarla ilişkili olduğu belirlenmiştir (% 11) (Şekil 4.1). Hastaların toplam monitorizasyon takipleri boyunca uykuda 75 nöbet kaydı yapılmıştır. 1 nöbette sadece aura gözlenmesi, 6 nöbette teknik yetersizlik olması, 4 nöbette iktal ritmik aktivite başlangıcının belirsiz olması gibi nedenlerle, toplam 11 uykudaki nöbet çalışma dışında tutulmuştur. 26 hastanın uykuda nöbet geçirdiği belirlenmiş ve bunların 64 uykuda nöbeti, çalışmaya alınmıştır. Bir hastanın yatışı sırasında uykuda geçirdiği nöbet sayısı 1-8 arasında değişmektedir.

İlaca dirençli epilepsi hastalarının 34'u erkek, 34'ü kadındı. Yaşları 17-68 aralığında değişmekteydi (ortalama yaş: 31.3 ± 12.3). Hastaların demografik özellikleri, epilepsi sendrom sınıflamaları Ek-1'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 1: Hasta tanılarının dağılımı. Epilepsi (n= 68), Epileptik olmayan paroksizmal olay (n=8)

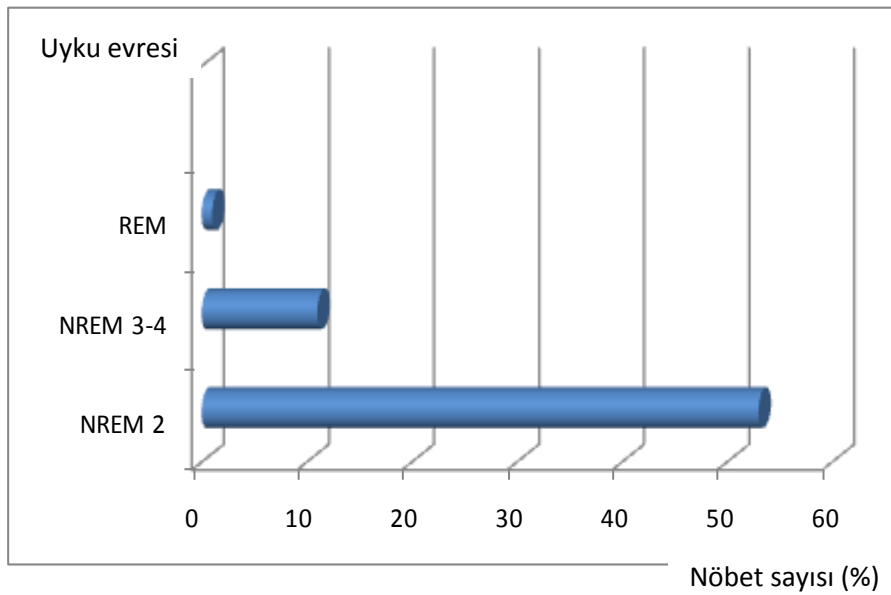
1. Hedef: Uykuda geçirilen nöbetlerin uyku evrelerine göre dağılımı:

İlaca dirençli fokal epilepsi tanısı alan hastaların 26'sı (% 38,2) uykuda nöbet geçirmişlerdir. Bu hastaların 8' i frontal lop epilepsi sendromu, 17' si temporal lop epilepsi sendromu, sadece 1' i pariyetal lop epilepsi sendromu tanıları almışlardır. Çalışmaya dahil edilen uykudaki toplam nöbet sayısı 64' tür. Bu nöbetlerin toplam 24' ünün frontal tipte, 40' inin ekstrasfrontal tipte olduğu belirlenmiştir.

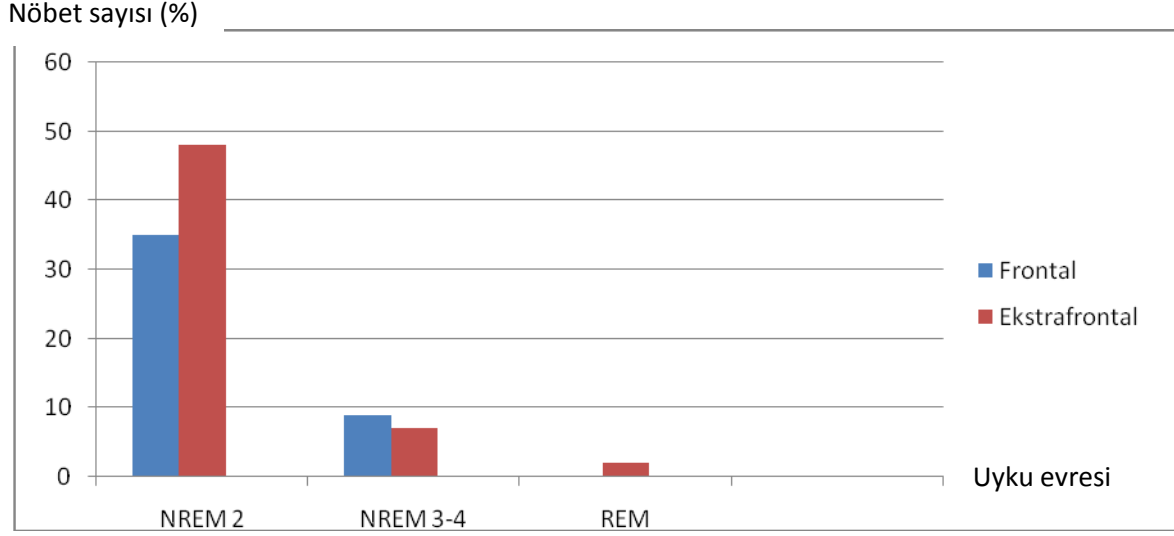
Kayıtlanan nöbetlerin 1' i (% 1,5) REM evresinde, 52' si (% 81) NREM evre2 'de, 11' i (% 17,5) NREM evre 3-4' te gerçekleşmiştir (Şekil 4.2).

Nöbetlerin gerçekleştiği uyku evresi ile nöbet tipi (frontal-ekstrasfrontal olması) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Şekil 4.3).

Nöbetin olduğu uyku evresi ile nöbet esnasında gelişen uyanma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$)



Şekil 4. 2: Uykuda gerçekleşen tüm nöbetlerin uyku evrelerine göre dağılımı



Şekil 4. 3: Nöbet tiplerine göre uykuda geçirilen nöbetlerin uyku evrelerine göre dağılımı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık sağlanmamıştır ($p > 0.05$).

2. Hedef: Uyanma zamanı ve iktal EEG değişikliği başlangıcının ilişkisi:

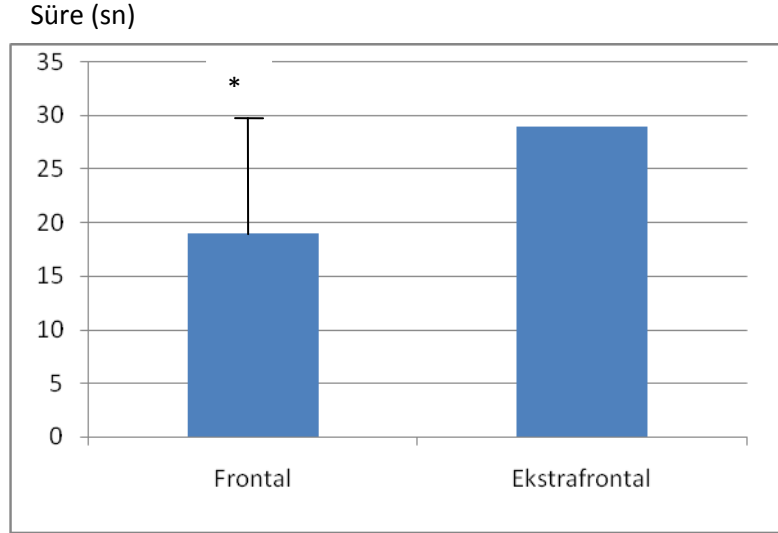
Elektrofizyolojik ve klinik olarak 14 (% 22) nöbet izleminde iktal EEG değişikliği uyanmadan sonra gelişmiş, bunun yanında 50 nöbette (% 78) iktal EEG değişikliği uyanmadan önce veya aynı anda başlamıştır.

İktal EEG değişikliğinden sonra uyanma gözlenen nöbetlerin sayısı frontal 21, ekstrafrontal 29 olmak üzere toplam 50 olarak belirlenmiştir. Uyanmanın; iktal EEG değişikliği öncesinde geliştiği nöbetlerin sayısı frontal 3, ekstrafrontal 11 olmak üzere toplam 14 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.1)

Tablo 4. 1: Nöbet tiplerinin iktal EEG değişikliği başlangıcına göre dağılımı

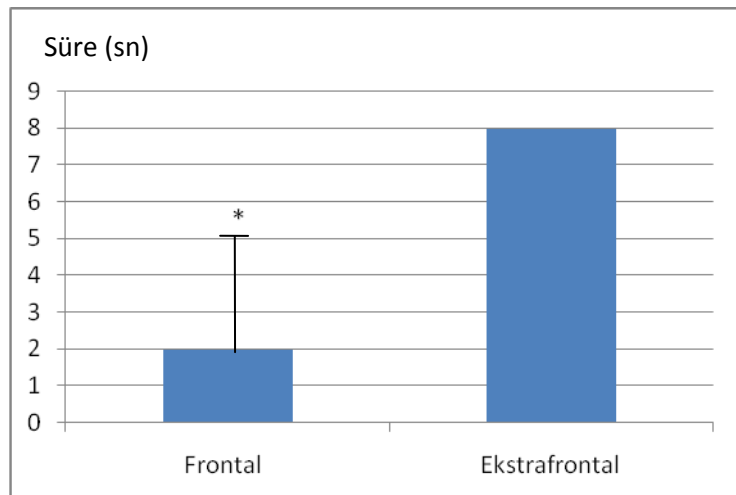
	İlk olarak iktal EEG değişikliği gözlenen nöbetler	İlk olarak uyanma gözlenen nöbetler
Frontal	21	3
Ekstrafrontal	29	11

- a) İktal EEG değişikliği uyanmadan önce başlayan nöbetler ayrıntılı incelendiğinde frontal nöbetlerin, ekstraprontal nöbetlere göre daha kısa sürede uyandığı belirlenmiştir ($p= 0,014$) (Şekil 4.4.1.a).



Şekil 4.4.1.a: İktal EEG değişiklik başlangıç zamanı - uyanma süresinin nöbet tipine göre değişkenliği

- b) Uyandıktan sonra iktal EEG değişikliği gözlenen nöbetlerde ise, frontal nöbetlerde, uyanma ve iktal EEG değişikliği arasındaki süre daha kısa olarak belirlenmiştir ($p= 0.015$) (Şekil 4.4.1.b).

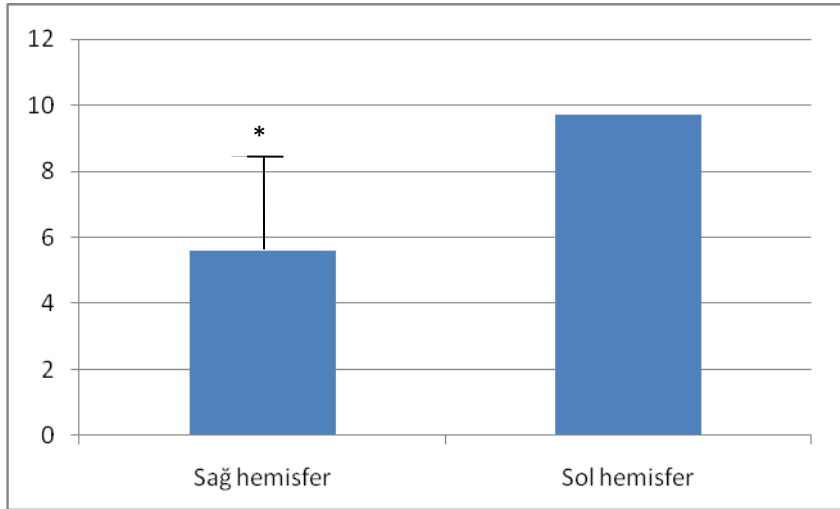


Şekil 4.4.1.b: Uyanma-iktal EEG başlangıç süresinin nöbet tipine göre değişkenliği

3. Nöbetin başladığı hemisfer ile uyanma süresinin ilişkisi:

- a) Uyanma sonrasında iktal EEG değişikliği gözlenen nöbetlerde; sağ hemisferden iktal EEG değişikliği, sol hemisferden başlayanlara göre daha erken ortaya çıkmaktadır ($p= 0,049$) (Şekil 4.5.1). Uyanma sonrasında iktal EEG değişikliği gözlenen nöbetlerin; 3 tanesi sağ hemisferden kaynaklanmaktadır ve tüm nöbetler ekstral frontal tiptedir. 11 nöbet ise; sol hemisferden başlamıştır ve bunların 8 tanesi ekstral frontal tipte ve 3 tanesi frontal tiptedir.
- b) İktal EEG değişikliği sonrasında uyanma gözlenen nöbetlerde ise, sağ ya da sol hemisfer için iktal EEG değişikliği ve uyanma arasındaki süre değişmemiştir ($p= 0,10$).

Süre (sn)



Şekil 4.5.1: Nöbetin başlangıç hemisferi ile uyanma –iktal EEG değişikliği başlama zamanı arasındaki süre gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ilaca dirençli epilepsi ön tanısı ile yatırılarak izlenen hastaların video EEG monitorizasyonu sonucunda, %11'inin (8 hastanın) tanısının epileptik olmayan olaylarla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Video EEG monitorizasyonu, epileptik olayların ayırıcı tanısında en değerli araçtır. Literatürde de ilaca dirençli epilepsi ön tanısı ile monitorizasyon yapılan hastaların % 10-30 oranında epileptik olmayan nöbetlerle ilişkili oldukları bilinmektedir (107). Daha az kanal kullanılarak yapılan PSG çalışmalarının çoğunda epilepsi hastalarının tanınmasında ve sınıflanmasında zorluklarla karşılaşılabilir. Bu nedenle çok kanallı EEG ve PSG cihazları epilepsi hastaları ile yapılan çalışmalarda tercih edilmelidir.

Uykuda izlenen nöbetlerin dağılımına bakıldığında hastaların en fazla NREM 2' de (% 81), daha az olarak da REM (% 1,5) uyku evresinde nöbet geçirdikleri belirlenmiştir. NREM uyku evresinde interiktal epileptik aktivitenin arttığı, bu durumu beyin sapı retiküler aktive edici sistem, talamus ve korteks arasında sağlanan senkronizasyon aktivitesinin gerçekleştirdiği bilinmektedir (108). Burada gerçekleşen bu senkronize dalgaların epileptik nöbetlerin gerçekleşmesini kolaylaştırdığı, REM' de ise talamokortikal nöronların aktivasyonu ile gelişen desenkronizasyonun antiepileptojenik özellik sağlamakta olduğu daha önce belirlenmiştir (109). Ayrıca kortikal uyarılabilirliğin değerlendirildiği bir transkraniyal manyetik stimülasyon (= TMS) çalışmasında; NREM' den uyanan hastalarda kortikospinal uyarılabilirliğin arttığı gözlenmiştir (110). NREM' de gözlenen epileptojenik aktivasyon daha ayrıntılı olarak çalışılmış ve burada gözlenen yavaş dalga osilasyonları; K kompleksleri ve uyku içcikleri ile ilişkilendirilmiştir (111, 112). Yavaş dalga osilasyonlarının beyin kortikal eksitabilitesi ile ilgili olduğu ortaya atılmış ve yapılan hayvan çalışmalarında hipokampusta ortaya çıkan yavaş dalga osilasyonlarının spontan deşarjlara yol açtığı gözlemlenmiştir (113). Hayvan çalışmalarının yanı sıra insan beyninde de korteksin yavaş dalga osilasyonlarının interiktal epileptik deşarjlarla ilişkisi gösterilmiştir (114, 115, 116).

Antiepileptik ilaçların uyku yapısını değiştirebileceği bilinmektedir (103, 104, 105). Ancak epilepsi hastalarında ilaç kesilerek yapılan çalışmalar, status epileptikus gelişme riski nedeniyle oldukça sakıncalı olabilmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda yer alan hastaların değişik gruplardan kullandıkları antiepileptik ilaçları tamamen kesilmemiştir. Kullandıkları ilaçlar birbirine benzer olması nedeniyle çalışma sonuçlarına etkisinin olmadığı düşünülmüştür.

Bu çalışmada nöbetlerin gerçekleştiği uyku evresi ile nöbetin lokalizasyonuna göre tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Frontal lop nöbetlerinin diğer lokalizasyona bağlı nöbetlere göre daha çok uykuda geliştiği bilinmektedir (117). Lokalizasyona bağlı nöbetlerin uyku evrelerine göre değişiklik gösterdiği literatürde belirtilmemiştir. Daha çok çalışmalar; tüm nöbet tiplerinin NREM evre 2' de gerçekleştiği yönündedir (83, 84, 86).

Analizi yapılan uykudaki nöbetlerin %78 'inde, iktal EEG değişikliği uyanma oluşmasından önce gözlemlenmiştir. Bu durum hastaların uykudan uyanmasına epileptiform deşarjların, uyanmada görev alan bölgelere yayılarak katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

İktal epileptiform değişiklik başlama zamanı ve uyanma zamanı arasındaki süreye bakıldığında; frontal tip nöbetler geçiren hastalarda bu sürenin istatistiksel olarak daha kısa olduğu görülmüştür. Bu durum; frontal bölgeden çıkan epileptiform deşarjların diğer ekstrasfrontal bölgelerden çıkan epileptiform deşarlara göre, uyanma mekanizması ile ilgili olan frontosantral kortikal alan gibi anatomik bölgelere daha kısa sürede ulaşması ile açıklanmasının mümkün olabileceğini akla getirmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda; skalp EEG' ye yansımayan epileptiform deşarjların frontal bölgelere, meziyal ve bazal ön beyin bölgelerine yayılımı ile küçük motor olayların (minor motor events) gerçekleştiği ve bu olayların kısa uyanmalara (paroksizmal arousal) yol açtığı belirlenmiştir (120, 121). İntraserebral kayıtlama teknikleri ile supplemanter motor alan nöbetleri olan bir hastadan alınan kayıtlarda, küçük motor olayların; nöbet geliştiren bölgelerden kaynaklandığı gözlemlenmiş ve küçük motor olaylar ile nöbetlerin birbiri ile ilgisini değişik süre ve patterndeki epileptiform deşarjların frontal beyin alanlarına yayılımı sorumlu tutulmuştur (121). Literatürde ise, epilepsi hastalarının uykuda geçirdikleri nöbetlerin başlangıcı ile, uyanmanın başladığı an arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma nöbet sonrasında uyanma süresinin hesaplandığı ve zamansal çalışıldığı ilk video EEG-PSG çalışmasıdır.

İktal EEG değişikliği öncesinde uyanma görülen nöbetler daha az sayıda olup bunlar içinde uyanma ile iktal EEG değişikliği görülme süresi arasında geçen süre, frontal tipte nöbet geçiren hastalarda daha kısadır. Bu durum, frontal bölgenin uyanma mekanizmaları ile ilgili rolünün büyük olduğunu ve bu bölgeye yakın olan nöbet tiplerinde hastalarda uyanmanın daha kısa sürede olduğunu düşündürmektedir.

Nöbetlerin gerçekleştiği uyku evresi ile iktal epileptiform değişiklik-uyanma arasındaki süre arasında anlamlı değişiklik bulunmamıştır. Bu konu ile ilgili bilinen ise fizyolojik olarak derin uyku evrelerinden uyanmanın, diğer uyku evrelerine göre daha zor olduğu ile ilgilidir (122). Derin uykuda gerçekleşen nöbetlerde, uyanma daha geç gelişebilirdi; ancak nöbetin gerçekleştiği evre ile nöbetten uyanma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

İlk iktal EEG değişikliği ve uyanma arasındaki sürenin, hemisferik farklılık gösterip göstermediğine bakıldığında; ilk önce iktal değişiklik olanlarda, sağ ve sol hemisfer başlangıçlı nöbetlerin benzer sürelerde uyanmaya neden olduğu izlenmiştir. Ancak iktal EEG değişikliği uyanma sonrasında gelişen nöbetlerde; uyanma başlangıcı ve ilk iktal EEG değişikliği arasındaki sürenin; sağ hemisferden başlayan nöbetlerde (3 nöbet) daha kısa olduğu, istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur. Ayrıca bu 3 nöbetin ekstrasfrontal tipte olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızdan elde edilen diğer veriler göz önünde bulundurulduğunda, frontal tipte nöbetlerin daha kısa sürede uyanmaya neden olduğu varsayılırsa, ekstrasfrontal nöbetlerin dominant olmayan hemisferde kolay uyanmaya neden olurken, frontal tipte nöbetlerin hemisferik farklılık göstermediği öne sürülebilir. Nöbet sayısının az olmasına rağmen, bu dominant olmayan hemisferden kaynaklanan (hastaların hepsinde sağ el dominanttı) nöbetlerde uyandırılabilmenin kolaylaşması ile ilişkili olabilir. Ancak yine de bu hastalarda invaziv elektrotlarla değerlendirme sonrasında klinik-EEG olarak uyanma öncesinde iktal deşarjların dominant olmayan hemisferde başladığı gösterilmesi önemli bilgiler verecektir. Daha önceki çalışmalarda uyanmanın; daha erken gelişmesi ile ilgili anatomik lateralizasyon (sağ-sol) belirtilmemiştir. Bu nedenle ileride, hemisfer lateralizasyonu ve uyanma süresi ilişkisi ile ilgili, kafa içi elektrotlarla incelemeyi de içeren daha büyük hasta gruplarını kapsayan çalışmalar yapılabilir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER:

1. Uykuda geçirilen nöbetlerin % 81' i NREM evre 2 uykusu evresinde gerçekleşmektedir.
2. Hastaların % 78' inde nöbet sırasında ilk iktal epileptik değişiklik, uyanmadan önce başlamaktadır. Bu grupta uyanma, frontal tipte nöbetleri olan hastalarda ekstral frontal nöbetleri olan hastalara göre daha kısa sürede olmaktadır ($p=0.014$).
3. Uyandıktan sonra iktal değişiklik başlayan hastalarda; uyanma-iktal değişiklik başlangıcı arasında kalan süre, frontal tip nöbet geçiren grupta daha kısa olmaktadır ($p=0.015$).
4. Nöbet başlangıç lateralizasyonunun sağ ya da sol olması; uyanma süresini, iktal değişikliğin önce gözlemlendiği grupta değiştirmemektedir ($p> 0.05$)
5. Önce uyanma gözlenip daha sonra skalp EEG' de iktal değişiklik gözlenen hastalarda; sağ hemisfer başlangıcı ile, uyanma-iktal değişiklik başlangıcı arasındaki süre daha kısa olmaktadır ($p=0.49$).
6. İktal EEG değişikliklerinin arada birçok doku olması sonucunda, skalp EEG' ye yansımaları daha geç olabilmektedir. Bu nedenle kafa içi elektrodlarla birlikte video EEG-polisomnografi çalışmaları, gelecekte planlanabilecek çalışma hedeflerindendir.

EK-1: Uykuda nöbet geçiren hastalarının demografik özellikleri, epilepsi sendrom sınıflamaları ve risk faktörleri. K: Kadın, E: Erkek, A: Anne-babada akrabalık, AE: Ailede epilepsi öyküsü, T: Kafa travması öyküsü, FK: Febril konvülsiyon öyküsü, E: İntrakranial enfeksiyon öyküsü, LVT: Levatirasetam, CBZ: Karbamezapin, OX: Oxcarbamezapin, L: Lamotrijin, BA: Barbeksaklon, P: Pregabalin, VPA: Valproik asit, F: Fenitoin, T: Topiramet, KL: Klonazepam.

	Yaş	Cinsiyet	Epilepsi Sendrom Sınıflaması	Risk Faktörleri	İlaçlar	Uykudaki nöbet sayısı
Hasta 1	17	K	Semptomatik frontal lop epilepsi	A, AE	LVT, CBZ	8
Hasta 2	21	K	Semptomatik temporal lop epilepsi	-	LVT, OX	2
Hasta 3	25	K	Semptomatik temporal lop epilepsi	AE	LVT	1
Hasta 4	57	E	Semptomatik temporal lop epilepsi	T	CBZ, LMG,BA	4
Hasta 5	20	E	Semptomatik frontal lop epilepsi	-	LVT, CBZ, P	3
Hasta 6	34	E	Semptomatik temporal lop epilepsi	FK	VPA,LMG,OX,F	1
Hasta 7	20	K	Semptomatik frontal lop epilepsi	-	LVT,BAR,CBZ	5
Hasta 8	18	K	Semptomatik temporal lop epilepsi	FK, T	VPA,LVT	1
Hasta 9	30	K	Semptomatik temporal lop epilepsi	T	LVT, OX	3
Hasta 10	23	K	Semptomatik temporal lop epilepsi	-	LVT,OX	2
Hasta 11	58	K	Semptomatik frontal lop epilepsi	-	CBZ	2
Hasta 12	25	E	Kriptojenik temporal lop epilepsi	AE, T, FK	LVT,OX,LMG	1
Hasta 13	20	E	Semptomatik temporal lop epilepsi	-	LVT, OX	1
Hasta 14	22	E	Semptomatik pariyetal lop epilepsi	FK	CBZ	3
Hasta 15	27	K	Semptomatik frontal lop epilepsi	-	LVT	6
Hasta 16	31	E	Semptomatik temporal lop epilepsi	FK, T	LVT,OX	1
Hasta 17	21	K	Semptomatik temporal lop epilepsi	AE, T	LVT,CBZ	2
Hasta 18	29	K	Semptomatik temporal lop epilepsi	T	OX,T	3
Hasta 19	17	E	Semptomatik temporal lop epilepsi	FK	LVT,CBZ	1
Hasta 20	37	K	Semptomatik temporal lop epilepsi	E	LVT,OX,VPA	1
Hasta 21	34	E	Semptomatik temporal lop epilepsi	-	LVT,OX	1
Hasta 22	17	E	Semptomatik frontal lop epilepsi	A, AE	P,KL,OX,LVT	2
Hasta 23	23	E	Semptomatik temporal lop epilepsi	-	LVT,CBZ	3
Hasta 24	44	K	Semptomatik frontal lop epilepsi	A	LVT,CBZ,BAR	2
Hasta 25	23	K	Kriptojenik frontal lop epilepsi	-	CBZ,LMG	4
Hasta 26	18	E	Semptomatik temporal lop epilepsi	AE	CBZ, LVT	1

KAYNAKLAR:

1. Berger H. Über das Elektrenkephalogram des menschen. *Arch. Phychiatry*. 1933;200:301-320
2. Gibbs FA, Gibbs EL. *Atlas of electroencephalography*. Reading, MA: Addison-Wesly, 1941
3. Dalla Bernardina B, Sgro, V, Caraballo, R, Fontana, E., Colamaria, V., Zullini, E. ve diğeri. (1991) Sleep and benign partial epilepsies of childhood: EEG and evoked potentials study. *Epilepsy Res Suppl*, 2, 83-96.
4. Diaz-Otero F, Quesada, M, Morales-Corraliza, J., Martinez-Parra, C., Gomez-Garre, P., Serratos, J.M. (2008) Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy with a mutation in the CHRN2 gene. *Epilepsia*, 49 (3), 516-520.
5. Aldrich M.S, Jahnke, B. (1991) Diagnostic value of video-EEG polysomnography. *Neurology*, 41 (7), 1060-1066.
6. Harris C.D. (2005) Neurophysiology of sleep and wakefulness. *Respir Care Clin N Am*, 11 (4), 567-586.
7. Steriade M. (2003). Neuronal substrates of sleep and epilepsy. Cambridge ; New York: Cambridge University Press.
8. Aldrich M.S. (1999). *Sleep medicine*. New York: Oxford University Press.
9. Rossi GF, Colicchio G, Palo P. Interictal epileptic activity during sleep: a stereo-EEG study in patients with partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;58:97-106
10. Parrino L, Halasz P, Smerieri A, Spaggiari MC, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) and epilepsy during sleep: How physiological rhythm modulates a pathological event. (2000) *Clin Neurophysiol*. 111 suppl 2: S39-46
11. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles. UCLA Brain Information Services / Brain Research Institute, 1968
12. Iber C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A.L. AND Quan, S.F. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications*, 1st edn. American Academy of Sleep Medicine, Westchester IL, 2007
13. Broughton R, Healey, T, Maru, J., Green, D., Pagurek, B. (1978) A phase locked loop device for automatic detection of sleep spindles and stage 2. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 44 (5), 677-680.

14. Zygierewicz J, Blinowska, K.J, Durka, P.J, Szelenberger, W, Niemcewicz, S, Androsiuk, W. (1999) High resolution study of sleep spindles. *Clin Neurophysiol*, 110 (12), 2136-2147.
15. Shinomiya S, Nagata, K, Takahashi, K, Masumura, T. (1999) Development of sleep spindles in young children and adolescents. *Clin Electroencephalogr*, 30 (2), 39-43.
16. Roffwary H, Muzio J, Dement W. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 1966;152:604-19
17. Shute C, Lewis P. The ascending cholinergic reticular system: neocortical, olfactory and sub-cortical projections. *Brain* 1967;90:497-520.
18. Jones B. Basic mechanisms of sleep-wake states. In: Kryger M, Roth T, Dement W, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 3rd edition Philadelphia: Saunders, 2000. p 134-54.
19. Aldrich M. Normal human sleep. In *sleep medicine*. New York: Oxford University Press; 1999. p. 3-26.
20. Bonnavion P, de Lecea L. (2010) Hypocretins in the control of sleep and wakefulness. *Current Neurology and Neuroscience reports*. 10(3):174-9
21. Moruzzi G. The sleep-waking cycle. *Ergebn Physiol*. 1972;64:1) (Villablanca J: The electrocorticogram in the chronic *cerveau isole* cat. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol* 1965;19:576
22. Villablanca J. The electrocorticogram in the chronic *cerveau isole* cat. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol* 1965;19:576
23. Starzl TE, Taylor CW, Magoun HW. Ascending conduction in reticular activating system, with special reference to the diencephalon. *J Neurophysiol* 1951;14:461
24. Villablanca JR, Marcus RJ, Olmstead CE. Effects of caudate nuclei or frontal cortex ablations in cats: II. Sleep-wakefulness, EEG, and motor activity. *Exp Neurol*. 1976;53:31
25. Garcia-Rill E. Mechanism of sleep and wakefulness. In: Lee-Chiong T, Sateri M, Carskadon M, editors. *Sleep Medicine*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2002. p. 31-40
26. McCarley R. Sleep Neurophysiology: basic mechanisms underlying control of wakefulness and sleep. In: Chokroverty S, editor. *Sleep disorders medicine* : basic science, technical considerations, and clinical aspects. Boston : Butterworth-Heinemann; 1999. p 21-50.
27. Nath A, Berger J.R. (2003). *Clinical neurology Texts*. New-York (N.Y.): Marcel Dekker Inc.
28. Szymusiak R, McGinty, D. (1986) Sleep suppression following kainic acid-induced lesions of the basal forebrain. *Exp Neurol*, 94 (3), 598-614.

29. Gvilia I, Xu, F, McGinty, D, Szymusiak, R. (2006) Homeostatic regulation of sleep: a role for preoptic area neurons. *J Neurosci*, 26 (37), 9426-9433.
30. Sherin J.E, Shiromani, P.J, McCarley, R.W, Saper C.B. (1996) Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*, 271 (5246), 216-219.
31. Steriade M. Neurophysiologic mechanisms of Non-REM eye movement (resting) sleep. In : Chokroverty S, editor. *Sleep disorders Medicine : basic science , technical considerations, and clinical aspects*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1999 p.51-62.
32. Dang-Vu T.T, Desseilles, M, Petit, D, Mazza, S, Montplaisir, J, Maquet, P. (2007) Neuroimaging in sleep medicine. *Sleep Med*, 8 (4), 349-372.
33. Kushida C.A, Littner, M.R, Morgenthaler, T, Alessi, C.A, Bailey, D, Coleman, J, Jr. et al. (2005) Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*, 28 (4), 499-521.
34. Wiebe S, Camfield P, Jette N, Burneo JG. (2009) Epidemiology of epilepsy: prevalence, impact, comorbidity and disparities. *Can J Neurol Sci*. :36 Suppl 2:S7-16.
35. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding manual, 2nd edn. (ICSD-2). Westchester, IL. American Academy of Sleep Medicine, 2005
36. Bhatt M.H, Podder N & Chokroverty S. (2005) Sleep and neurodegenerative diseases, *Semin Neurol*, vol.25pp.39-51
37. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1981) Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 22:489-501
38. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989) *Epilepsia*, 30 (4), 389-399.
39. Dericioglu N, Saygi S. (2008) Ictal scalp EEG findings in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Clin EEG Neurosci* :39(1):20-7
40. Engel J Jr, W.P HG. (1997). Mesial temporal lobe epilepsy. P.T. Engel J Jr (Ed). *Epilepsy, a comprehensive textbook*. (s.2417-2426). New York: Raven Press
41. Gil-Nagel A, Risinger MW. (1997) Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain* 120:(pt1):183-92
42. Tezer FI, Kurne A, Soylu AR, Saygi S (2004) Effects of lateralisation and gender on temporal lobe ictal behavior associated with hippocampal sclerosis. *Seizure* 13:(6):483-24

43. Saygi S, Spencer SS, Scheyer R, Katz A, Mattson R, Spencer DD (1994). Differentiation of temporal lobe ictal behavior associated with hippocampal sclerosis and tumors of temporal lobe. *Epilepsia* 35(4):737-42
44. Tezer FI, Akalan N, Oguz KK, Karabulut E, Dericioglu N, Ciger A, Saygi S. (2008) Predictive factors for postoperative outcome in temporal lobe epilepsy according to two different classifications. *Seizure* 17(6):549-60
45. Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, Chauvel P, Bartolomei F. (2004) Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia* 45(12):1590-9
46. Foldvary-Schafer N. (2006) Symptomatic Focal Epilepsies. E. Wyllie (Ed). *The Treatment of Epilepsy Principles & Practise* (4th ed, s. 365-370). Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins
47. Gil-Nagel, A., Risinger, M.W. (1997) Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain*, 120 (Pt 1), 183-192.
48. Wieser H.G (2000) Semiology of neocortical temporal lobe epilepsy. *Adv. Neurol*, 84, 201-214
49. McGonigal A, Chauvel P. Frontal lobe epilepsy, semiology and pre surgical evaluation. (2004) *Practical Neurology* 4:260-273
50. Oxbury J.M, Duchowny, M., Polkey, C.E. (2000). Intractable focal epilepsy Text: W.B. Saunders.
51. Bancaud J, Talairach J. (1992) Clinical semiology of frontal seizures. *Adv. Neurol.* 57:3-58
52. Bautista R.E, Spencer, D.D, Spencer, S.S. (1998) EEG findings in frontal lobe epilepsies. *Neurology*, 50 (6), 1765-1771.
53. Cascino G.D, Hulihan, J.F, Sharbrough, F.W, Kelly, P.J. (1993) Parietal lobe lesional epilepsy: electroclinical correlation and operative outcome. *Epilepsia*, 34 (3), 522-527.
54. Shin H.Y, Hong, S.B, Joo, E.Y., Tae, W.S., Han, S.J., Cho, J.W. ve diğ erleri. (2006) Gelastic seizures involving the right parietal lobe. *Epileptic Disord*, 8 (3), 209-212.ü
55. Kim DW, Lee SK, Yun CH, Kim KK, Lee DS, Chung CK, Chang KH. (2004) Parietal lobe epilepsy : the semiology , yield of diagnostic work up, and surgical outcome. *Epilepsia* 45(6):641-9
56. Sveinbjornsdottir S, Duncan, J.S. (1993) Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia*, 34 (3), 493-521.
57. Blume W.T, Wiebe, S, Tapsell, L.M. (2005) Occipital epilepsy: lateral versus mesial. *Brain*, 128 (Pt 5), 1209-1225

58. Foldvary N., Klem, G., Hammel, J., Bingaman, W., Najm, I., Luders, H. (2001) The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*, 57 (11), 2022-2028.
59. Beleza P.(2009) Refractory epilepsy :a clinically oriented review. *Eur.Neurol.* 62(2):65-71
60. Kwan P, Arzimanoglu A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshe SL, Perrucca E,Wiebe S, French J. (2010) Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* Jun;51(6):1069-1077
61. Rosenow F, Luders, H. (2001) Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 124 (Pt 9), 1683-1700.
62. Saygi S. (2008) Epilepsi cerrahisi öncesi invaziv olmayan incelemeler ve karar verme süreçleri. *Epilepsi.* (ed.Bora İ,Yeni S.N.,Gürses C.)Syf: 668-678
63. Cascino GD. Use of routine and video electroencefalography. *Neurol.Clin.* 19(2):271-87
64. Velis, D, Plouin P, Gotman, J, da Silva, F.L. (2007) Recommendations regarding the requirements and applications for long-term recordings in epilepsy. *Epilepsia*, 48 (2), 379-384.
65. Uluc K, Albakir M, Saygi S.(2002) The tendency to have psychogenic non-epileptic attacks out of camera view during long-term video -EEG monitoring. *Seizure* 11(6):384-5
66. Gloor P. Hans Berger and the discovery of the electroencephalogram. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol.*1969: Suppl 28: 1-36
67. Asterinsky E, Kleitman N. Regular occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 1953;118:273-4
68. Dinner D.S, Lüders, H. (2001). Epilepsy and sleep : physiological and clinical relationships. San Diego: Academic Press.
69. Fernandez, L.B, Salas-Puig, J. (2007) Pure sleep seizures: risk of seizures while awake. *Epileptic Disord*, 9 (1), 65-70.
70. Dinner D.S. (2002) Effect of sleep on epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 19 (6), 504-513
71. Bazil M.K.,Bazil, C.W. (1997) Recent advances in the pharmacotherapy of epilepsy. *Clin Ther*, 19 (3), 369-382; discussion 367-368.
72. Selvitelli, M.F, Krishnamurthy, K.B, Herzog, A.G., Schomer, D.L.,Chang, B.S. (2009) Sleep spindle alterations in patients with malformations of cortical development. *Brain Dev*, 31 (2), 163-168.
73. Manni R, Terzaghi, M. (2005) REM behavior disorder associated with epileptic seizures. *Neurology*, 64 (5), 883-884.
74. Manni R, Terzaghi M, Zambrelli, E. (2006) REM sleep behavior disorder and epileptic phenomena: clinical aspects of the comorbidity. *Epilepsia*, 47 Suppl 5, 78-81.

75. Jaseja H. (2004) Purpose of REM sleep: endogenous anti-epileptogenesis in man -- a hypothesis. *Med Hypotheses*, 62 (4), 546-548.
76. Sinha S, Brady M, Scott, C.A.,Walker, M.C. (2006) Do seizures in patients with refractory epilepsy vary between wakefulness and sleep? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77 (9), 1076-1078.
77. Rodriguez A.J, Buechler R.D, Lahr, B.D, So E.L. (2007) Temporal lobe seizure semiology during wakefulness and sleep. *Epilepsy Res*, 74 (2-3), 211-214.
78. Herman S.T., Walczak, T.S.,Bazil, C.W. (2001) Distribution of partial seizures during the sleep--wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology*, 56 (11), 1453-1459.
79. Broughton R. (1971) Neurology and sleep research. *Can Psychiatr Assoc J*, 16 (4), 283-293.
80. Billiard M, Echenne, B, Besset A, Touchon J, Baldy-Moulinier M, Passouant P. (1981) [All-night polygraphic recordings in the child with suspected epileptic seizures, in spite of normal routine and post-sleep deprivation EEGs (author's transl)]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*, 11 (3-4), 450-456.
81. Gibbs F.A, Grass, A.M. (1947) Frequency Analysis of Electroencephalograms. *Science*, 105 (2718), 132-134.
82. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. (1998) The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia*, 39 (2), 150-157.
83. Montplaisir J, Laverdiere M, Saint-Hilaire, J.M, Bouvier, G, Rouleau, I. (1985) [Stereo-electroencephalographic study of epileptic patients during sleep]. *Union Med Can*, 114 (12), 1019-1020.
84. Shouse M.N, da Silva, A.M, Sammaritano, M. (1996) Circadian rhythm, sleep, and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*, 13 (1), 32-50.
85. Pavlova M.K, Shea, S.A.,Bromfield, E.B. (2004) Day/night patterns of focal seizures. *Epilepsy Behav*, 5 (1), 44-4
86. Mendez M, Radtke RA.(2001) *J.Clin Neurophysiol*.18 (2):106-27
87. Raol Y.H, Meti, B.L. (1998) Sleep-wakefulness alterations in amygdala-kindled rats. *Epilepsia*, 39 (11), 1133-1137.
88. Kellaway P, Frost J.D, Jr, Crawley J.W. (1979) Time modulation of ictal and interictal spike-and-wave activity in generalized epilepsy. *Trans Am Neurol Assoc*, 104, 92-93.

89. Baldy-Moulinier M, Besset A, Calvet B, Michel H. (1981) [24 hour polygraphic study of the waking-up and falling asleep periods in patients with hepatic encephalopathy (author's transl)]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*, 11 (1), 123-132.
90. Besset A, Bonardet A, Rondouin G, Descomps B, Passouant, P. (1982) Increase in sleep related GH and Prl secretion after chronic arginine aspartate administration in man. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 99 (1), 18-23.
91. Hrachovy R.A, Frost, J.D, Jr, Kellaway, P. (1981) Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology*, 31 (6), 688-693.
92. Touchon J, Baldy-Moulinier, M., Billiard, M., Besset, A., Valmier, J., Cadilhac, J. (1987) [Organization of sleep in recent temporal lobe epilepsy before and after treatment with carbamazepine]. *Rev Neurol (Paris)*, 143 (5), 462-467.
93. Touchon J, Baldy-Moulinier, M., Billiard, M., Besset, A., Cadilhac, J. (1991) Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*, 2, 73-81.
94. Degen R, Degen, H.E, Reker, M. (1987) Sleep EEG with or without sleep deprivation? Does sleep deprivation activate more epileptic activity in patients suffering from different types of epilepsy. *Eur Neurol*, 26 (1), 51-59.
95. Tartara A, Moglia A, Manni R, Corbellini C. (1980) EEG findings and sleep deprivation. *Eur Neurol*, 19 (5), 330-334.
96. Leta D, Garcia-Pena A, Peraita-Adrados R. (1998) [Epilepsy and sleep apnea syndrome]. *Rev Neurol*, 26 (151), 389-392.
97. Devinsky O, Ehrenberg B, Barthlen G.M., Abramson H.S., Luciano D. (1994) Epilepsy and sleep apnea syndrome. *Neurology*, 44 (11), 2060-2064.
98. Beran R.G, Holland G.J, Yan K.Y. (1997) The use of CPAP in patients with refractory epilepsy. *Seizure*, 6 (4), 323-325.
99. Schheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I et al. Autosomal dominant frontal lobe epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 1994;343:515-517
100. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugeres E, Mantagna P. Nocturnal Frontal lobe epilepsy: a clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain* 1999;122:1017-1031
101. Zucconi M, Ferini-Stambi L. NREM parasomnias: arousal disorders and differentiation from nocturnal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*.2000,111(supp) 2:S129-135
102. Janz D. (1962) The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. *Epilepsia*, 3, 69-109.

103. Declerck A.C, Wauquier, A. (1991) Influence of antiepileptic drugs on sleep patterns. *Epilepsy Res Suppl*, 2, 153-163.
104. Landau-Ferey J, George B, Bennit O. (1981) [Polygraphic study of nocturnal waking in patients with traumatic brain stem injuries (author's transl)]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*, 11 (1), 116-122.
105. Legros B, Bazis CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep med*. 2003;4(1):51-5
106. Janz D, Durner M. Juvenil Myoklonik Epilepsy. A Comperehensive Textbook J.Engel and T.A.Pedley. Lippincott-Raven Publishers 1997;2389-2400
107. ScootD.F. Recognition and diagnostic aspects of non-epileptic seizures.In: *Pseudoseizures*.(eds T.L.Riley and A.Roy).Baltimore,Williams&Wilkens Co.,1982;pp.21-34)
108. Steriade M.&McCarley, R.W. 2005, *Brain Control of Wakefulness and Sleep*, 2nd ed, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York
109. Steriade M, Contreras D, Amzica F. Synchronized sleep oscillations and their paroxysmal developments. *Trends Neurosci*. 1994;17:199-208
110. Bertini M,Ferrara M,De Gennaro L,Curcio G,Fratello F, Romei V,Pauri F,Rossini PM. Corticospinal excitability and sleep: a motor threshold assessment by transcranial magnetic stimulation after awakenings from REM andNREM sleep. *J Sleep Res*.2004 Mar;13(1):31-6.
111. Halasz P, Terzano MG, Parrino L. Spike -wave discharge and the microstructure of sleep-wake continuum in idiopathic generalised epilepsy. *Neurophysiol. Clin* 2002 ;32:38-53
112. Steriade M, Contreras D. Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity. *J Neurosci* 1995;15: 623-42
113. Penttonen M, Numinen N, Miettinen R, Sirvio J, Henze DA, Csicvari J, et al. Ultra-slow oscillation (0.0025 Hz) triggers hippocampal afterdischarges in Wistar rats. *Neuroscience* 1999;94:735-43
114. Ulbert I, Heit G, Madsen J, Karmos G, Halgren E. Laminar analysis of human neocortical interictal spike generation and propagation :current source density and multiunit analysis in vivo. *Epilepsia* 2004;45(Suppl.4) :48-56
115. Shouse M.Mechanisms of sleep and arousal: relationship to epilepsy. In : Bazil CW, Marlow BA, Sammaritano MR, editors. *Sleep and Epilepsy: the clinical spectrum* . Amsterdam : Elsevier ;2002.p.93-107

116. Terzano MG, Parrino L, Garofalo PG, Durisotti C, Flati-Roso C. Activation of partial seizures with motor signs during cycling alternating pattern in human sleep. *Epilepsy Res.* 1991;10:166-73
117. Parrino L, Smerieri A, Terzano MG. Combined influence of cyclic arousability and EEG synchrony on generalized interictal discharges within the sleep cycle. *Epilepsy Res* 2001;44:7-18
118. Arunkumar G, Dinner DS, Foldvary N, Ahuja M. Relation of temporal lobe epilepsy and cyclic alternating patterns of sleep. *Epilepsia* 1997;38 (Suppl. 8):119.
119. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle. Differences by seizure onset site. *Neurology* 2001;56:1453-1459.
120. Sorza E, Montagna P, Rinaldi R et al. (1993) Paroxysmal periodic motor attacks during sleep: clinical and polygraphic features. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 86:161-166
121. Nobili L, Francione S, Mai R et al. (2003) Nocturnal frontal lobe epilepsy: intracerebral recordings of paroxysmal motor attacks with increasing complexity. *Sleep* 26,883-886
122. Carskadon MA, Rechtschaffen A. Monitoring and staging Human Sleep (2006) (ed. Kryger MH, Roth T, Dement C W. Principles and practice of Sleep Medicine. 1359-1377)