

Genç Sağlıklı Erişkinlerde Siklik Alternan Pattern Dağılımı

Cyclic Alternating Pattern in Young Healthy Adults

Ayşe Özlem AKGÜN,¹ İbrahim ÖZTURA,² Barış BAKLAN²

¹Sarıkamış Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Sarıkamış, Kars

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı sağlıklı genç erişkinlerde tüm gece uykusu EEG'sinde fizyolojik, döngülü bir aktivite olan siklik alternan pattern (CAP) sıklığı ve dağılımını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya alınan 19 sağlıklı genç erişkinine 8 saatlik uykusu video-EEG ve PSG kayıtlaması yapıldı ve ilk değerlendirme sonrasında uykusu bozukluğu saptanmayan 16 olguda CAP skorlaması yapıldı.

Bulgular: Total NREM içinde ortalama CAP oranı %25.95, A1 CAP oranı % 20.51, A2 CAP oranı %3.56, A3 CAP oranı %1.91 olarak saptandı.

Sonuç: Bulgularımız benzer araştırmalar ile karşılaştırıldığında, CAP oranı biraz daha düşük olmakla birlikte CAP dağılımı benzerdir. Bu sonuçların sağlıklı popülasyondaki CAP değerlerini belirlemek amacı ile önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Siklik alternan pattern; EEG; uykusu.

Summary

Objectives: The aim of this study is to determine the frequency and context of cyclic alternating pattern (CAP) in healthy young adults using sleep EEG recording.

Methods: Nineteen healthy young adults underwent an 8 hour sleep video-EEG-PSG recording. After the first evaluation, CAP parameters were scored in 16 cases who have no sleep diseases.

Results: Mean CAP rate was found 25.95% in total NREM; A1 CAP rate was 20.51%, A2 CAP rate was 3.56% and A3 CAP rate was 1.91%.

Conclusion: When our results are compared with the other studies, CAP rate is lower but the context of CAP is similar. The results are important because of determining the CAP parameters in healthy population.

Key words: Cyclic alternating pattern; EEG; sleep.

Giriş

Çok eski çağlardan beri insanoğlu uykunun doğası ve mekanizmasını anlamaya çalışmaktadır. Uyku sırasında beyinde, internal olarak oluşturulan, birçok osilasyonlardan oluşan kompleks bir sistem rol alır. Bu osilasyonlar intrinsek bağlantılarla birbirine bağlı beyin farklı bölümlerinde aktivasyon/deaktivasyon süreçlerinin oluşumunu sağlar.^[1] İntrasellüler çalışmalar, uyku-uyanıklık döngüsünün kontrolünü sağlayan kortikal ve subkortikal yapılar arasındaki karşılıklı etkileşimin talamus, hipotalamus, önbeyin ve beyin sapı arasında olduğunu göstermektedir.^[2]

Standart uyku parametrelerinin miktarı ve dağılımı uykunun makroyapısını oluşturur. Skorlanan epoktan daha kısa süreli geçici EEG fenomenleri (fazik olaylar) uykunun mikroyapısı olarak adlandırılır. K kompleksler 1.5 saniye periyotlu yavaş osilasyon içinde NREM uykunun parsiyel arousal göstergeleridir.^[3] Periyodik K kompleks tekrarları ile belirlenen bu yavaş osilasyona ek olarak uyku EEG'sinde 1 Hz'den yavaş dalga formları da görülmektedir. Verteks dalgaları, delta burstleri, K kompleks sekansları ile arousal belirlenir. Tüm gece uyku analizlerinde yavaş dalgaların 21-32 saniyelik periyodisite gösterdiği ortaya çıkmıştır. Fizyolojik NREM uykusu içindeki bu ritim sıklık alternan pattern (CAP) olarak adlandırılmıştır.

CAP, NREM uykuda ortaya çıkan periyodik EEG aktivitesidir. Zemin ritminden ayırt edilebilen geçici, maksimum 1 dakika aralıklarla tekrarlayan elektrokortikal olaylarla karakterize sekanslardır. CAP uyku instabilitesi, uyku bozukluğu ya da her ikisinin varlığını gösterebilir. NREM uykuda kendiliğinden ortaya çıkabilir, ancak uykuda solunum bozukluğu ya da periyodik bacak hareketleri gibi uyku patofizyolojilerinde de ortaya çıkar. Fizyolojik non-REM uykusu içinde yer alan CAP ritmi ilk kez 1985'te Terzano ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.^[4] Bu konuda kayıtlama ve skorlamanın kolaylaştırılması ve ortak bir terminoloji oluşturulması amacı ile 2002'de uzlaşi raporu yayınlanmıştır.^[5]

Biz çalışmamızda sağlıklı genç erişkin kişilerde polisomnografi (PSG) ve CAP parametrelerinin ortalama değerlerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Tüm olgulara bir gece boyunca 8 saatlik video-EEG monitörizasyon ve PSG kayıtlaması sonrasında, EEG değerlendir-

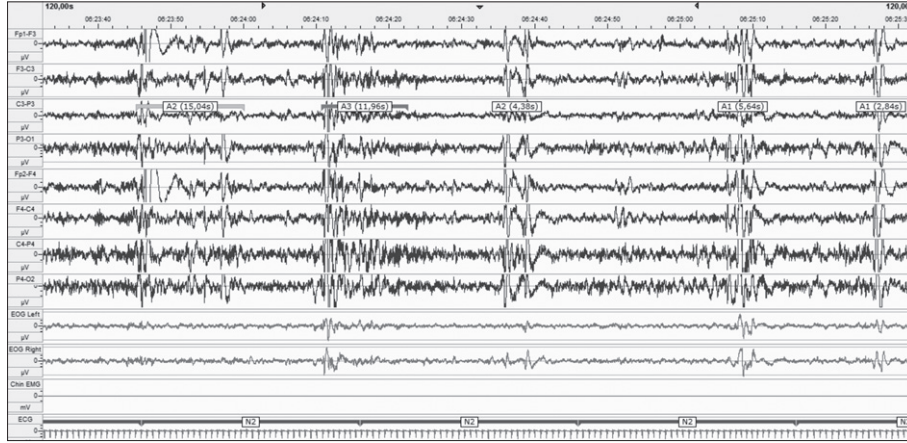
mesi, polisomnografik değerlendirme, CAP skorlaması yapıldı. Çekim hastaların normal uyku saatleri de dikkate alınarak saat 22:00-24:00 arasında başlatılıp, ertesi gün saat 07:00-08:00 arasında sonlandırıldı.

EEG kayıtlaması: Referansiyel bağlantılar (Fp1-A1, F3-A1, F7-A1, T3-A1, T5-A1, C3-A1, P3-A1, O1-A1, FZ-A1, CZ-A1, PZ-A2, FP2-A2, F4-A2, F8-A2, T4-A2, T6-A2, C4-A2, P4-A2, O2-A2) ve bipolar bağlantılar (F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1) ile yapıldı. İki elektrookülografik (EOG) kayıtlama kanalı, submental kas ve sağ-sol tibialis anterior kas elektromiyografik (EMG) kayıtlaması, nazal ve oral airtlow kanülle kayıtlama, göğüs ve karın solunum hareketlerinin pletismografik kayıtlaması, laringeal mikrofon ile horlama kaydı, parmak oksimetresi ile oksijen düzeyinin kayıtlaması, elektrokardiyografi (EKG) kayıtlaması, yatış pozisyonu kayıtlaması yapıldı. Kayıtlamalar iki adet Embla N7000 EEG+Polisomnografi cihazı ile gerçekleştirildi.

AASM 2007 kriterlerine göre standart uyku skorlaması yapıldı.^[6]

Değerlendirilen makroyapısal parametreler: Total kayıt zamanı, uyku periyodu (uyku başlangıcı ile kayıt sonlanması arasındaki süre), uyku başlangıcından sonra uyanıklık süresi (WASO), uyanma sayısı, total uyku zamanı (TST: Uyku periyodu - WASO), uyku etkinliği [(total uyku zamanı/total kayıt zamanı) x 100], uyku latansları (NREM I-II-III ve REM için), tüm NREM evreleri ve REM sürelerinin total uyku zamanına oranı (%).

CAP parametreleri 2002 uzlaşi raporuna göre skorlandı.^[5] Bu konsensüse göre periyodik EEG aktiviteleri üç parametreye ile karakterizedir: Tekrarlayan kısım (faz A); ara dönemdeki zemin ritmi (faz B); periyod ya da siklus (faz A ve faz B'nin toplamı). Bir CAP siklusu A ve B fazından oluşur ve her bir fazın süresi 2-60 saniye arasındadır. Birbirini izleyen en az iki CAP siklusundan oluşan CAP dizisi mutlaka A fazı ile başlar ve B fazı ile sonlanır. A fazı frekans ve amplitüd farklılığı ile zemin aktivitesinden kolaylıkla ayrılabilen tipik olarak NREM uykuda gözlenen geçici aktivitelerden oluşur. B fazı ile karşılaştırıldığında yavaş-yüksek voltajlı ritimler, hızlı-düşük voltajlı ritimler ya da her ikisini de içeren mikst patternler içerir. Bir A fazı; delta dalgaları, verteks keskinleri, K-kompleksler (uyku içiği ile birlikte veya değil), polifazik börtler, K-alfa, intermittan alfa ve EEG arousallar içerebilir. B fazı bulunduğu evreye uygun zemin aktivitesinden



Şekil 1. Farklı faz A alt tipleri içeren bir CAP dizisi (DEÜTF Epilepsi ve Uyku İzlem Lab.).

oluşur. Bu arousal komplekslerin gözlenmediği 60 sn'den uzun süren ritmik ve stabil olan bölümler non-CAP olarak adlandırılır.

A fazı EEG senkronizasyon derecesine göre 3 alt tipe (A1, A2 ve A3 subtipleri) ayrılır. Alt tip klasifikasyonunda yüksek voltajlı yavaş dalgalar EEG senkronizasyonu, düşük amplitüdü hızlı ritim ise EEG desenkronizasyonu gösterir. A1 alt tipinde EEG senkronizasyonu temel aktivitedir. Senkronizasyonun göstergesi olan delta burstleri, K-kompleks dizileri, vertex keskin dalgaları %80'in üzerinde, polifazik burstler ise %20'nin altındadır. A2 alt tipinde desenkron EEG %20-50 arasında, A3 alt tipinde ise %50'nin üzerindedir. A3 fazında temel aktivite düşük voltajlı, hızlı ritimdir; K-alfa, EEG arousalları ve polifazik burstlerden oluşur.

EEG senkronizasyonu arttıkça (hafif uykudan derin NREM uykuya geçiş sırasında) ve senkronizasyonun baskın olduğu NREM III'te en sık A1 alt tipi görülür. A2 ve A3 alt tipleri ise genellikle uyku sırasında beyin aktivitesinin senkro-

nizasyondan desenkronizasyona ilerlediği dönemlerde (örneğin, REM öncesindeki evre 2) ortaya çıkar.

Değerlendirilen mikroyapısal parametreler: CAP oranı [(toplam CAP zamanı/NREM uyku süresi) x 100] NREM'in totali ve evreleri için ayrı ayrı hesaplanmıştır, ortalama faz A1-A2 ve A3 süreleri, A1 CAP oranı (A1 içeren CAP'ların toplam süresinin total NREM süresine oranı), A2 ve A3 CAP oranları, A1 indeks (NREM uykunun 1 saatindeki faz A1 sayısı), A2 indeks ve A3 indeks, ortalama faz B süresi, CAP dizisi sayısı ve ortalama süresi.

Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 19 sağlıklı olgu alındı. Üç olgunun AHI (apne hipopne indeksi) ≥ 5 olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. 16 gönüllüden oluşan grubun 10'u kadın, 6'sı erkekti, yaş ortalaması 27.3 ± 3.8 (dağılım, 21–33) yıl, median yaş 27

Tablo 1. PSG parametreleri

PSG parametreleri	Ortalama	SS
Uyku periyodu (uyku başlangıcı ile kayıt sonlanması arasındaki süre) (dk)	429.25	43.7
Uyku başlangıcından sonra uyanıklık süresi (WASO) (dk)	41.29	32.3
Uyku etkinliği (%)	86.28	8.4
NREM I oranı (%) (TST'ye oranı)	3.04	1.4
NREM II oranı (%) (TST'ye oranı)	45.87	14.9
NREM III oranı (%) (TST'ye oranı)	37.34	16.0
REM oranı (%) (TST'ye oranı)	13.8	7.1

Tablo 2. CAP parametreleri

CAP parametreleri	Ortalama	SS
Total NREM içinde ortalama CAP oranı (%)	25.95	13.5
NREM II döneminde ortalama CAP oranı (%)	24.37	12.3
NREM III döneminde ortalama CAP oranı (%)	31.80	20.8
A1 indeks	29.41	15.5
A2 indeks	4.27	3.7
A3 indeks	2.11	1.5
Ortalama faz A1 süresi (sn)	6.69	1.9
Ortalama faz A2 süresi (sn)	11.66	3.1
Ortalama faz A3 süresi (sn)	16.96	6.9
Ortalama faz B süresi (sn)	20.96	1.5
Ortalama CAP dizisi sayısı	29.13	10.1
Ortalama CAP dizisi süresi (dk)	2.91	1.1

saptandı. Ortalama kayıt süresi 449.7±40.2 dakika idi.

Tüm olguların PSG parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 1’de gösterilmiştir. CAP parametrelerinin ortalama değerleri ise Tablo 2’de, A fazı alt tiplerinin değerleri ayrıca Şekil 2’de gösterilmiştir.

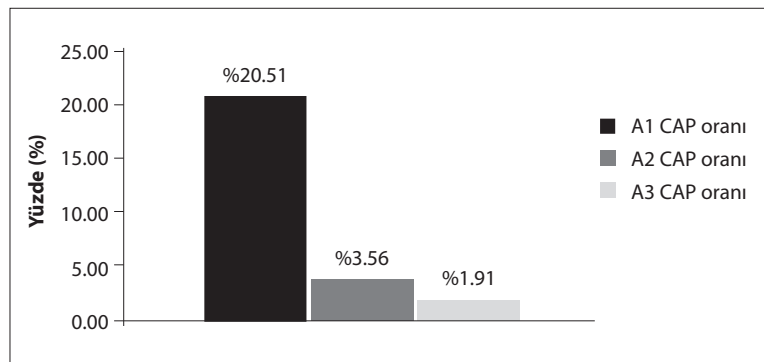
Tartışma

Uykunun makroyapısı, temel olarak NREM ve REM olmak üzere iki farklı dönemden oluşur. Uykunun mikroyapısı incelendiğinde ise, NREM uykusunda CAP ve nonCAP olmak üzere iki farklı fenomen karşımıza çıkar. CAP fazık olaylardan oluşan A fazı ve bunu izleyen inhibisyon döneminin (B fazı) periyodik olarak tekrarlaması ile oluşur. A fazı kortikal arousal gibi serebral aktivasyonların EEG belirticidir ve bu nedenle somatomotor aktivitelerin potansiyel tetikleyicisidir, B fazı ise NREM uykusu periyodunda somatomotor in-

hibisyona neden olan ve tüm vücut hareketleri için potansiyel bir sınırlayıcı faktör oluşturan bir EEG göstergesidir.^[7]

NREM uykusu içinde fizyolojik olarak ortaya çıkan ve uykunun instabilitesini yansıttığı düşünülen bu patternin fizyolojik önemi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Tanımlanmasının ardından sağlıklı kişilerde olması gereken CAP değerlerini belirlemek amacıyla ve uyku ile ilişkili hastalıklarda ortaya çıkan değişikliklerle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan ilk çalışmada genç erişkinlerde ortalama CAP oranı %23 saptanmıştır.^[8] Farklı yaş gruplarında CAP parametrelerinin araştırıldığı başka bir çalışmada toplam 40 sağlıklı olgu alınmıştır.^[9] Her birinin 10’ar kişiden oluştuğu 4 grupta CAP oranı; adolesanlarda (10-19 yaş) %43.4, genç erişkinlerde (20-39 yaş) %31.9, orta yaşlılarda (40-59 yaş) %37.5, yaşlılarda (>60 yaş) %55.3 saptanmıştır.



Şekil 2. Faz A alt tiplerine göre CAP oranları.

Daha küçük yaş grubunun alındığı başka bir çalışmada ise 14 okul öncesi çocuk (yaş ortalaması 5.0), 18 okul çağında çocuk (yaş ortalaması 7.8), 16 erişkin (yaş ortalaması 30.7) çalışmaya dahil edilmiş ve ortalama CAP oranları sırasıyla %34, %37.5 ve %34.8 saptanmıştır.^[10]

Bu sonuçlarla CAP oranının fizyolojik olarak yaşla birlikte değişiklik gösterdiğini, adölesan dönemden sonra düşüşe geçtiği ve orta yaştan itibaren tekrar arttığını söyleyebiliriz. Ayrıca yaş ilerledikçe CAP içeriği de değişiklik göstermektedir. Bu nedenle CAP analizi yapılan bir çalışmada gruplar arasında yaş uyumunun olması çok önemlidir.

CAP spontan olarak NREM uykü döneminde ortaya çıkmasına rağmen uykü ile ilişkili birçok patofizyolojik durumda değişiklik gösterir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada obstrüktif uykü apne sendromu^[11,12] periyodik bacak hareketleri,^[13] bruksizm,^[14] uyurgezerlik^[15] gibi uykü bozukluklarında CAP oranının arttığı gösterilmiştir. Epileptik hastalarda yapılan CAP analizlerinde ise, primer jeneralize epilepsilerde interiktal epileptik deşarjların CAP'ın özellikle A fazı ile (özellikle de EEG senkronizasyonunun en fazla olduğu A1 alt tipi ile) yakından ilişkili olduğu gösterilmiş,^[16-18] kontrol grubu ile karşılaştırıldığında epileptiklerde CAP oranının daha yüksek olduğu ve interiktal deşarj içeren CAP sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır.^[19] Fokal lezyonel epilepsili hastaların kayıtlarında sekonder jeneralize interiktal deşarjların jeneralize epilepsideki deşarjlara benzer şekilde CAP'ın özellikle A fazı ile ilişkili olduğu bildirilmiş,^[20] nöbetlerle CAP ilişkisi araştırıldığında nokturnal parsiyel nöbetlerin CAP'ta non CAP'a göre, A fazında B fazına göre daha fazla olduğu görülmüştür.^[21]

Çalışmamızda genç erişkin sağlıklı gönüllüler değerlendirilmiş ve literatürde benzer çalışmalar olmasına rağmen bizim popülasyonumuzda yapılmış örnek olmaması nedeniyle ortalama CAP oranları ve CAP dağılımı ile ilgili bazal değerler elde etmek amaçlanmıştır. CAP oranı en yüksek NREM III döneminde gözlenmiştir ve faz A alt tipleri içinde en yüksek oran A1 alt tipindedir, ortalama faz A süresinin en uzun olduğu alt tip ise A3'tür. Sonuçlar literatür ile karşılaştırıldığında ortalama CAP oranının biraz daha düşük olması ile birlikte dağılımı benzer özelliktedir.

Siklik alternan pattern skorlamasında 2001'de yapılan konsensüs sonrasında ortak kurallarla tüm dünyada birbirine yakın uygulamalar yapılması sağlanmıştır. Manuel skor-

lamanın zorluğu nedeniyle son yıllarda otomatik skorlama çalışmalarına yoğunluk verilmiştir.^[22,23] İleride otomatik skorlama yöntemlerinin geliştirilmesi ile CAP analizi uykü EEG değerlendirmelerinde rutin kullanıma geçebilecektir. Bu durumda EEG ve CAP analizinin hastalıkların tanısında ve izlemindeki öneminin artacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004;304(5679):1926-9.
2. Gallopin T, Fort P, Eggermann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* 2000;404(6781):992-5.
3. American Academy of Sleep Medicine, The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. 2007. p. 17-31.
4. Amzica F, Steriade M. The K-complex: its slow (<1-Hz) rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology* 1997;49(4):952-9.
5. Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep* 1985;8(2):137-45.
6. Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, Chervin R, Chokroverty S, Guilleminault C, et al. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med* 2002;3(2):187-99.
7. Parrino L, Halasz P, Tassinari CA, Terzano MG. CAP, epilepsy and motor events during sleep: the unifying role of arousal. *Sleep Med Rev* 2006;10(4):267-85.
8. Terzano MG, Parrino L, Piroli A, Spaggiari MC, Anelli S, Arcelloni T. Comparison of cyclic alternating pattern (CAP) parameters in normal sleep of young and aged adults. In: Koella WP, Obal H, Schulz H, Visser P, editors. *Sleep'86*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 1988. p. 290-2.
9. Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Smerieri A, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) in normal sleep: polysomnographic parameters in different age groups. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107(6):439-50.
10. Ferri R, Bruni O, Miano S, Plazzi G, Terzano MG. All-night EEG power spectral analysis of the cyclic alternating pattern components in young adult subjects. *Clin Neurophysiol* 2005;116(10):2429-40.
11. Terzano MG, Parrino L, Boselli M, Spaggiari MC, Di Giovanni G. Polysomnographic analysis of arousal responses in obstructive sleep apnea syndrome by means of the cyclic alternating pattern. *J Clin Neurophysiol* 1996;13(2):145-55.

12. Parrino L, Smerieri A, Boselli M, Spaggiari MC, Terzano MG. Sleep reactivity during acute nasal CPAP in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 2000;54(8):1633-40.
13. Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC, Di Giovanni G, Terzano MG. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. *J Clin Neurophysiol* 1996;13(4):314-23.
14. Macaluso GM, Guerra P, Di Giovanni G, Boselli M, Parrino L, Terzano MG. Sleep bruxism is a disorder related to periodic arousals during sleep. *J Dent Res* 1998;77(4):565-73.
15. Guilleminault C, Lee JH, Chan A, Lopes MC, Huang YS, da Rosa A. Non-REM-sleep instability in recurrent sleepwalking in pre-pubertal children. *Sleep Med* 2005;6(6):515-21.
16. Terzano MG, Parrino L, Anelli S, Halasz P. Modulation of generalized spike-and-wave discharges during sleep by cyclic alternating pattern. *Epilepsia* 1989;30(6):772-81.
17. Smerieri A, Parrino L, Agosti M, Ferri R, Terzano MG. Cyclic alternating pattern sequences and non-cyclic alternating pattern periods in human sleep. *Clin Neurophysiol* 2007;118(10):2305-13.
18. Terzano MG, Parrino L, Anelli S, Boselli M, Clemens B. Effects of generalized interictal EEG discharges on sleep stability: assessment by means of cyclic alternating pattern. *Epilepsia* 1992;33(2):317-26.
19. Terzano MG, Parrino L, Spaggiari MC, Barusi R, Simeoni S. Discriminatory effect of cyclic alternating pattern in focal lesional and benign rolandic interictal spikes during sleep. *Epilepsia* 1991;32(5):616-28.
20. Manni R, Zambrelli E, Bellazzi R, Terzaghi M. The relationship between focal seizures and sleep: an analysis of the cyclic alternating pattern. *Epilepsy Res* 2005;67(1-2):73-80.
21. Ferri R, Bruni O, Miano S, Smerieri A, Spruyt K, Terzano MG. Inter-rater reliability of sleep cyclic alternating pattern (CAP) scoring and validation of a new computer-assisted CAP scoring method. *Clin Neurophysiol* 2005;116(3):696-707.
22. Rosa A, Alves GR, Brito M, Lopes MC, Tufik S. Visual and automatic cyclic alternating pattern (CAP) scoring: inter-rater reliability study. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64(3A):578-81.