

Caracterización del sistema autónomo durante el patrón alternante cíclico del sueño en sujetos sanos y con epilepsia

J.S. González-Salazar¹, A. Alba¹, M.O. Méndez¹, J.M. Luna Rivera¹
L. Parrino², A. Grassi², M. Terzano², G. Milioli²

¹Posgrado en Ingeniería Electrónica, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México

²Centro de Desórdenes del Sueño, Departamento de Neurología, Universidad de Parma, Italia

Resumen— En este trabajo se evaluaron los intervalos RR durante el Patrón Alternante Cíclico (CAP) del sueño. El CAP es un fenómeno que ocurre en el sistema nervioso central, y está conformado por eventos de corta duración denominados fases A los cuales irrumpen la actividad base del electroencefalograma (EEG) durante el estado de sueño. Las fases A se clasifican en tres tipos (A1, A2 y A3) de acuerdo a características espectrales presentes en el EEG durante el transcurso de la fase A. Sin embargo, la relación del fenómeno del CAP con otros sistemas tales como el sistema cardiovascular aún no ha sido claramente establecida, por lo que se precisa de un análisis más profundo. Para realizar este estudio se adquirieron registros polisomnográficos de diez pacientes de epilepsia nocturna del lóbulo frontal (NFLE) y diez sujetos sanos de control, los registros incluyen además anotaciones del CAP e hipnograma. Se extrajo un rasgo denominado diferencia en amplitud (A_{post}^*) basado en el valor mínimo alcanzado en los intervalos RR respecto al comienzo de las fases A. Además se realizó el mismo proceso sobre intervalos RR escogidos aleatoriamente durante sueño NREM para propósitos de comparación. Finalmente se dividió el estudio de la noche de sueño en tres partes iguales para evaluar el efecto del periodo de la noche sobre los intervalos RR. Los resultados mostraron que el rasgo A_{post}^* presenta diferencias significativas entre las fases A reales y espurias en ambos grupos, pacientes y sujetos de control. En general se observó que la curtosis de las distribuciones de A_{post}^* presenta valores mayores para los pacientes de NFLE con respecto al grupo de control, independientemente del tipo de fase A y el periodo de la noche. Estos resultados sugieren que la influencia de las fases A sobre el sistema cardiovascular se manifiesta en modificaciones no evidentes a simple vista asociadas a la NFLE.

Palabras clave— CAP, EEG, NFLE, Sueño, Variabilidad del ritmo cardíaco.

I. INTRODUCCIÓN

El patrón Alternante Cíclico (CAP) es un fenómeno del sueño observable en el electroencefalograma (EEG) que ocurre en condiciones normales durante el sueño NREM, sin embargo, cuando ocurren eventos patológicos durante el sueño (por ejemplo apneas), el CAP puede aparecer durante sueño REM. El CAP es un proceso del sistema nervioso central involucrado en la adaptación y regulación autónoma durante el sueño, además de participar en la dinámica de la estructura del sueño. El fenómeno del CAP se presenta a través de eventos fásicos denominados fases A, los cuales irrumpen en la actividad regular base observada en el EEG. Las fases A se clasifican en tres tipos, A1, A2 y A3. Cada tipo

de fase A presenta características espectrales específicas que permiten su clasificación visualmente, la definición general es [1]:

- Fase A1: Se caracteriza por ráfagas delta (0.5-4 Hz), secuencias complejo-k, vértices transitorios agudos y ráfagas polifásicas con menos del 20% de actividad rápida.
- Fase A2: La actividad rápida cubre entre 20% y 50% de la duración de la fase A.
- Fase A3: Se caracteriza por ondas alfa (8-12 Hz) y beta (12-30 Hz), que cubren más del 50% de la duración de la fase A.

La aparición de los diferentes tipos de fases A cambia a través del transcurso de la noche y está relacionada con los estados del sueño. Por ejemplo, las fases A1 son un rasgo típico del sueño profundo por lo que están más presentes durante los primeros ciclos del sueño. Las fases A2 y A3 están estrechamente relacionadas con las transiciones de los estados del sueño y ocurren más frecuentemente antes del comienzo de la fase REM y al final del transcurso del sueño. Las fases A generalmente conllevan una condición de activación autónoma la cual se expresa en una aceleración transitoria del ritmo cardíaco. Este fenómeno ha sido descrito en sujetos sanos y patológicos, especialmente durante la fase A3 (micro despertares) [2, 3]; y durante otras activaciones menores y eventos patológicos tales como las apneas del sueño [2, 4]. Sin embargo, no se ha colectado evidencia clara de los cambios autónomos durante las fases A1 y A2 debido a que los efectos de estas fases A sobre el sistema cardiovascular son más sutiles y por lo tanto más difíciles de detectar visualmente. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es estimar el comportamiento del sistema autónomo durante los diferentes tipos de fases A en grupos de sujetos sanos y con algún desorden de sueño. La evaluación del sistema autónomo se realizará por medio del análisis de las fluctuaciones en el ritmo cardíaco (variabilidad del ritmo cardíaco o HRV) obtenido a partir de la señal electrocardiográfica (ECG).

II. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Protocolo Clínico

Se adquirieron registros polisomnográficos de diez adultos jóvenes (edad promedio 25 años) diagnosticados con epilepsia nocturna del lóbulo frontal (NFLE) y diez sujetos sanos de control (edad promedio 33 años), Las bases de datos

proceden del centro de desórdenes del sueño de la Universidad de Parma. Las señales fueron tomadas usando los procedimientos estándar internacionales. La NFLE es un desorden del sueño caracterizado por una proporción de fases A similar a la encontrada en sujetos sanos. Los estados del sueño (hipnograma) y fases A del CAP fueron anotadas por especialistas del sueño por medio de inspección visual de la señal EEG [1, 5]. Los intervalos RR fueron detectados automáticamente a partir de la señal ECG, además de realizarse una inspección visual y corrección de los resultados. Finalmente las señales se exportaron a una frecuencia de muestreo común de 128 Hz para su posterior análisis.

B. Extracción de Rasgos

El siguiente procedimiento fue realizado para todas y cada una de las fases A encontradas en todos los registros: De las señales que contienen las fases A y los intervalos RR se extrajeron los segmentos correspondientes, comenzando desde 3.5 segundos antes del inicio y finalizando 3.5 segundos después del final de la región anotada como fase A. El margen de 3.5 segundos se escogió al ser lo suficientemente grande para estimar el estado base anterior al inicio de la fase A, y lo suficientemente corto para no interferir con alguna fase A adyacente. Cada uno de estos segmentos se dividió en dos sub segmentos; el primero contiene los primeros 3.5 segundos del segmento, es decir, el estado base anterior al inicio de la fase A. Y el segundo sub segmento, denotado por el subíndice $post^*$, contiene el resto del segmento (desde el comienzo hasta 3.5 segundos después del final de la fase A).

Para el primer sub segmento, se estimó la línea base a partir del promedio en los intervalos RR, a este valor se le denomina $\overline{H_{pre}}$; y para cada segundo subsegmento se anotó el valor mínimo encontrado en los intervalos RR, al cual se le denominó H_{post}^* . El rasgo extraído se define como la diferencia entre el estado base anterior al inicio de la fase A y H_{post}^* , se le denomina diferencia de amplitud o A_{post}^* y se

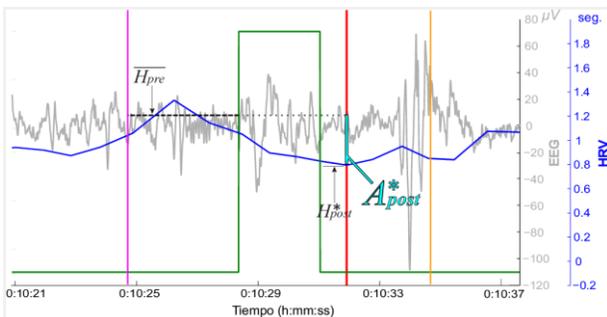


Figura 1. Representación del rasgo A_{post}^* (mostrado en cian) extraído a partir de la relación de la fase A con los intervalos RR (trazo azul). La señal EEG se muestra en gris, la ventana en verde indica la anotación de la fase A. Las líneas verticales magenta y naranja representan la ventana de análisis (3.5 segundos antes y después de la fase A respectivamente).

TABLA I.
CONTEO DE FASES A POR TIPO Y PERIODO DE LA NOCHE

	Pacientes			Controles		
	I	II	III	I	II	III
A1	1181(33%)	672 (18.8%)	338 (9.4%)	1059 (31.6%)	666 (19.8%)	187 (5.6%)
A2	269 (7.5%)	271 (7.6%)	140 (3.9%)	299 (8.9%)	331 (9.9%)	208 (6.2%)
A3	216 (5.9%)	337 (9.4%)	160 (4.5%)	178 (5.3%)	202 (6.0%)	226 (6.7%)

define como $A_{post}^* = \overline{H_{pre}} - H_{post}^*$. Este rasgo está representado en la Figura 1.

La hipótesis que motivó este trabajo es que una reducción en los intervalos RR puede ser observada durante las fases A, sin embargo en un número considerable de casos los intervalos RR no se comportaron de esta manera. También hubo segmentos donde debido a artefactos en la señal ECG, los intervalos RR no pudieron ser estimados correctamente. En vista de que estos casos agregan incertidumbre, se decidió excluirlos del estudio.

En vista de que una noche de sueño es un proceso dinámico de duración relativamente larga (respecto a los procesos sistémicos subyacentes); el tiempo total de sueño se dividió en tres periodos de la misma longitud, llamados I, II y III, y se dividieron los resultados del análisis independientemente para cada periodo. De la misma manera se obtuvieron por separado los resultados del análisis de cada tipo de fase A. La tabla I muestra el número real de fases A usadas para el análisis después de remover las que mostraron comportamiento inusual. Se consideraron 3584 fases A de un total de 4996 para los pacientes, y 3356 de un total de 4318 para los sujetos sanos de control.

En el contexto del rasgo estimado, la hipótesis bajo estudio implica que A_{post}^* podría ser sistemáticamente influenciado por la presencia de una fase A, y además, tal influencia puede variar en la presencia de patologías. Para probar esta hipótesis, se estableció otro conjunto de segmentos generado a partir de valores aleatorios tomados sobre las señales, aunque en cantidad y duración correspondientes con los de las fases A reales, y al igual que éstas, los segmentos aleatorios están contenidos completamente durante las fases de sueño NREM. Para estos segmentos espurios se estimó el mismo rasgo, diferencia en amplitud, denotado como A_{rand} .

La metodología del estudio se enfocó en determinar si había diferencias significativas entre la distribución del rasgo obtenido de las fases A reales, y el obtenido de los segmentos aleatoriamente generados o espurios, realizando lo anterior para ambos grupos, pacientes y sujetos sanos. También se realizó el análisis de comparación entre las distribuciones de los grupos mencionados. La evaluación estadística de las diferencias entre las distribuciones de las fases A reales con respecto a las espurias se realizó por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS-test), mientras que las diferencias entre grupos de pacientes fueron evaluadas a través de la curtosis.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Figura 2 (A) muestra los histogramas del rasgo A_{post}^* para las fases A reales y espurias de ambos grupos (NFLE y control). Se puede observar que los histogramas del rasgo A_{post}^* para las fases A espurias del grupo de control (línea negra) son similares en todas las gráficas sin importar el tipo de fase A o periodo de sueño, por lo cual este caso será tomado como punto de referencia. Para las fases A reales (líneas azul y roja) durante el periodo de la noche III es posible observar que los histogramas presentan diferencias significativas en el rasgo A_{post}^* (p -valor < 0.01). Para las fases A2 en los periodos I y II, se observan diferencias significativas en A_{post}^* (p -valor < 0.01). Se encuentra un resultado similar en las fases A3 (p -valor < 0.01).

El hecho de que el rasgo A_{post}^* presente un ligero, pero estadísticamente significativo incremento durante las fases A reales respecto a las fases A espurias, apoya la hipótesis de que las fases A pueden afectar al sistema autónomo. Sin embargo, este efecto depende del tipo de fase A y el periodo de la noche. Este resultado concuerda con estudios previos [2, 4], en los cuales solamente se analizaron las fases A3 (micro despertares), debido a que su influencia sobre el sistema autónomo es visualmente clara. Sin embargo, debido a que los cambios autónomos relacionados a las fases A1 o A2 no son fácilmente identificables [2, 4], éstos no habían sido investigados y se carecía de una validación de su real influencia. Nuestros resultados confirman la existencia de las fases A1 y proveen evidencia de su influencia sobre el sistema autónomo, el cual resulta ser similar al comportamiento de las fases A3.

Por otra parte, en la tabla II (A) se muestran los resultados de la prueba de Kolmogorov-Smirnov de las distribuciones del rasgo ordenadas por tipo de fase A y periodo de la noche. Cada recuadro tiene cuatro valores. En el primero, en orden de arriba hacia abajo, está el resultado de la comparación de la distribución de las fases A reales de los pacientes (línea azul en la Figura 2), contra la distribución de las fases A espurias de los controles (línea negra en la figura 2). El segundo valor de arriba hacia abajo es el resultado de la distribución roja (fases A reales de los controles) contra la negra (fases A espurias de los controles). El tercer valor es el resultado de la distribución verde (fases A espurias de los pacientes) contra la negra (fases A espurias de los controles). Y en el cuarto y último valor está el resultado de la comparación de la distribución azul (fases A reales de los pacientes) contra la roja (fases A reales de los controles). Se puede observar que en la mayoría de las distribuciones el KS-test arroja valores que sugieren aceptar la hipótesis nula de que las distribuciones son muy semejantes (p -valor < 0.01), excepto en cinco comparaciones y solo en dos de éstas el p -valor > 0.05 . En la Tabla II (B) se muestran los valores de

curtosis obtenidos de las distribuciones del rasgo ordenadas por tipo de fase A y periodo de la noche. En azul se muestran los valores obtenidos de las distribuciones de las fases A reales de los pacientes. En rojo las fases A reales de los sujetos de control. En verde las fases A espurias de los pacientes. Y en negro, las fases A espurias de los sujetos de control. Se puede observar que la curtosis del rasgo A_{post}^* es consistentemente mayor en pacientes con NFLE que en el grupo de control (con la excepción del subtipo A3 durante el periodo III); sin embargo, este fenómeno no se observa para las activaciones espurias, lo cual sugiere que no es un efecto azaroso, sino una modificación de la relación entre el sistema central y el cardiovascular asociada a la NFLE.

IV. CONCLUSIONES

Se realizó una evaluación del sistema cardiovascular durante los diferentes tipos de fases A que conforman el patrón alternante cíclico del sueño en sujetos con NFLE y sujetos sanos de control. Se encontró que las fases A están asociadas con cambios sutiles pero significativos en la respuesta autónoma observada a través de los intervalos RR. Esta influencia es similar para las fases A1 y A2 tanto como para los microdespertares del sueño, también conocidos como fases A3. Además, se observan diferencias claras en el comportamiento del sistema autónomo durante las fases A en pacientes con NFLE con respecto a sujetos sanos. Estos resultados sugieren que el patrón cíclico alternante del sueño tiene una influencia real y cuantificable sobre el sistema autónomo.

RECONOCIMIENTOS

Este trabajo fue posible gracias a las concesiones de apoyo a proyectos de ciencia básica 154623 y 180604 del CONACYT.

REFERENCIAS

- [1] Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, Chervin R, Chokroverty S, Guilleminault C, Hirshkowitz M, Mahowald M, Moldofsky H, Rosa A, Thomas R, Walters A. Consensus report. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Med* 2001; 2:537-53.
- [2] Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for the hierarchy in the arousal response. *Clinical Neurophysiology*. 2000; 111:1611-19.
- [3] Trinder J, Allen N, Kleiman J, Kravetski V, Kleverlaan D, Anson K, et al. On the nature of cardiovascular activation at an arousal from sleep. *Sleep*. 2003; 26:543- 51.
- [4] Ferri R, Parrino L, Smerieri A, Terzano MG, Elia M, Musumeci SA, Pettinato S. Cyclic alternating pattern and spectral analysis of heart rate variability during normal sleep. *J Sleep Res*. 2000; 9(1):13-18.
- [5] Rechtschaffen A, Kales AE. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. U.S. Government Printing Office. NIH Publication No. 204. 1968; Washington D.C.

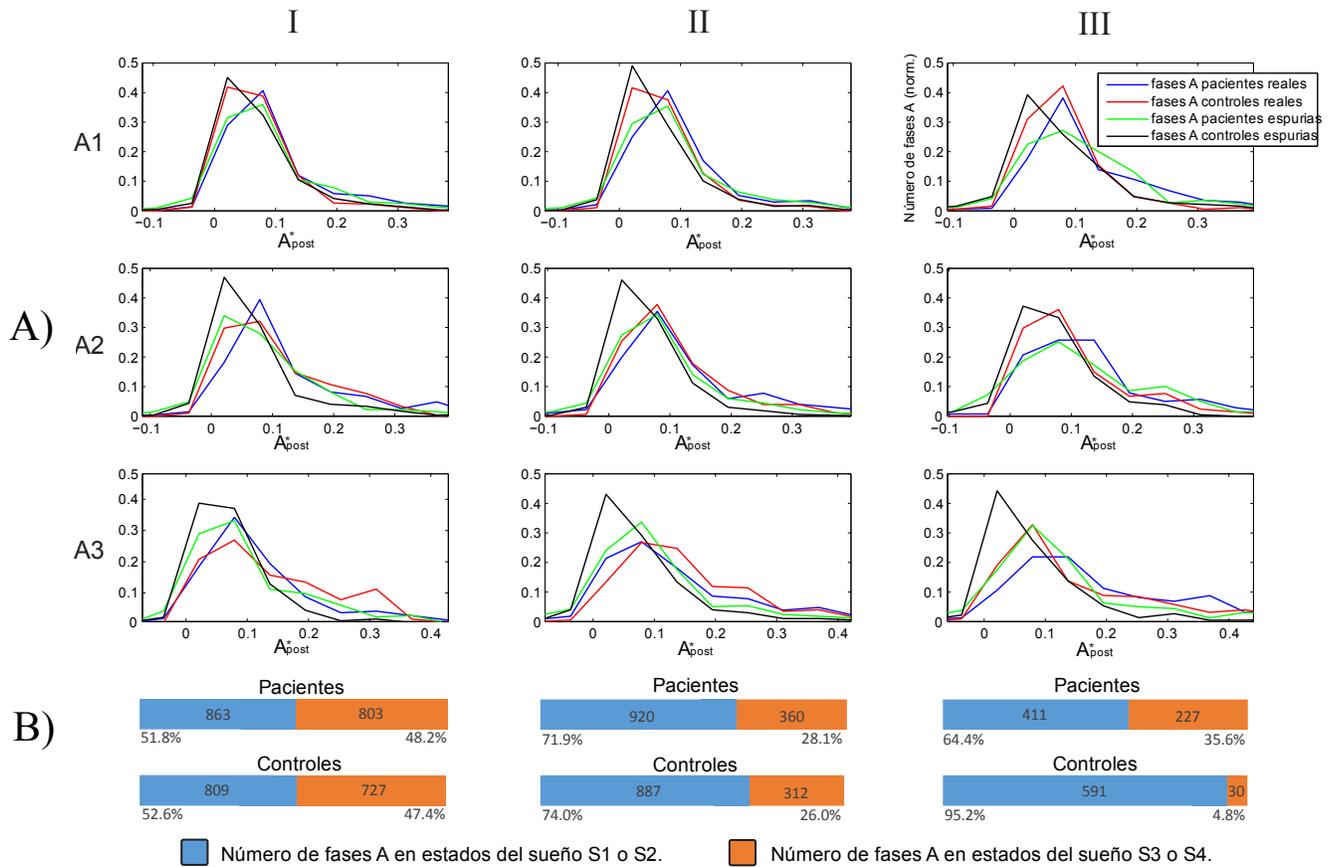


Figura 2: (A) Distribución de los valores del rasgo Diferencia de Amplitud (A_{post}^*) para todas las fases A, subdividido por tipo de fase (A1, A2, A3) y periodo de la noche (I, II, III). (B) Porcentajes de sueño ligero (S1/S2 – mostrado en azul) contra sueño profundo (S3/S4 – mostrado en naranja) durante cada periodo de la noche (I, II, III); el número dentro de cada barra representa el número de fases A que ocurren dentro de estos estados del sueño.

TABLA II.
RESULTADOS DEL KS-TEST (A) Y CURTOSIS (B) ORDENADOS POR TIPO DE FASE A Y PERIODO DE LA NOCHE

Fase A	KS-TEST (A)			CURTOSIS (B)		
	I	II	III	I	II	III
A1	4.42E-19	2.16E-22	1.84E-09	8.0493559	9.02414144	6.37923837
	9.63E-04	3.45E-06	1.71E-02	7.48440942	7.94997863	6.43028909
	3.61E-07	4.75E-12	2.96E-04	9.57542937	8.1560401	6.4847594
	1.09E-12	3.05E-15	4.71E-05	8.72902801	11.1949023	10.242377
A2	8.72E-14	8.17E-14	1.73E-08	6.32942401	5.80651441	5.65365748
	1.07E-08	5.22E-10	6.56E-04	3.52065807	4.86854508	4.99477907
	3.50E-03	2.27E-04	4.47E-05	11.5701814	20.7255701	9.73138878
	5.92E-02	1.68E-01	3.41E-04	7.44707098	8.18643564	60.4344097
A3	2.52E-06	1.41E-11	2.19E-17	6.84216623	6.28107104	10.254193
	1.06E-10	1.64E-17	1.72E-08	3.18894172	4.1339405	4.1270067
	1.04E-02	1.63E-05	8.67E-08	8.60132661	8.10315119	5.40500374
	4.04E-02	1.43E-02	3.64E-04	8.92784456	7.20645416	8.25017947