

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

GÖZ KAPAĞI MİYOKLONİLİ NÖBETLERİ OLAN EPİLEPSİ
HASTALARININ, KLİNİK, ELEKTROFİZYOLOJİK VE
PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİNİN ANALİZİ

Dr. Pelin Nar Şenol

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2011

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

GÖZ KAPAĞI MİYOKLONİLİ NÖBETLERİ OLAN EPİLEPSİ
HASTALARININ KLİNİK, ELEKTROFİZYOLOJİK VE
PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİNİN ANALİZİ

Dr. Pelin Nar Şenol

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI:

Doç. Dr. F. İrsel Tezer Filik

Prof. Dr. Serap Saygı

ANKARA

2011

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca, iyi bir epileptolog ya da nörolog olmanın yanında, akademik heyecanı ve çok yönlü bakış açısı ile iyi bir bilim insanı olmanın örneğini gösteren, eğitimin ve kalitenin devamlılığının ancak kendimizden sonra gelenlere öğretmekle olabileceğini öğreten ve bu amaçla çevresindekileri aydınlatan, uzmanlık tez konumun seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında benden ilgi, destek ve sabrını esirgemeyen hocam sayın Prof. Dr. Serap Saygı'ya,

Her konuda güler yüzü ve desteğini gördüğüm, tezimin şekillenmesinde büyük emeği olan Doç. Dr. F.İrsel Tezer Filik'e,

Tez bilgilerine katkılarından dolayı Doç. Dr. M. Çağrı Temuçin'e,

Tez çalışmasının veri analizlerini yapması nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı Arş. Gör. Sevilay Karahan'a,

Her konuda donanımlı, iyi eğitilmiş birer nörolog olarak yetişmemizi sağlayan, Nöroloji heyecanını ve sevgisini bize aşılayan,engin bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, her fırsatta Nöroloji'yi onlardan öğrendiğim için ne kadar şanslı olduğumu düşündüren tüm değerli Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Yine hem tez çalışmamda, hem de asistanlık hayatım boyunca yanımda olan başta Sayın Güliz Sayat, Sayın Berge Engür ve Dr.Elçin Özçelik olmak üzere, birlikte keyifle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Son olarak uzmanlık eğitimim boyunca büyük fedakarlıklarını, anlayışlarını ve her zaman desteklerini hissettiğim sevgili eşim Dr. Kazım Şenol ve canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

ÖZET

Nar- Şenol, P. Göz kapağı miyoklonili nöbetleri olan epilepsi hastalarının klinik, elektrofizyolojik ve prognostik özelliklerinin analizi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, 2011. Göz kapağı miyoklonili absans epilepsisi (EMA), göz kapamaya duyarlı nöbetleri, kısa, jeneralize multipl diken ve diken-dalga paroksizmleri ile epileptik bir sendrom olarak düşünülse de, son epilepsi sınıflamalarında bir nöbet tipi olarak yer almaktadır. Bu çalışmada, kendi serimize ait göz kapağı miyoklonili epilepsi hastalarının elektroklinik özellikleri ve gidişi analiz edilmiştir. Çalışmanın amacı, EMA'nın diğer epileptik sendromlar ile ilişkilerini tanımlayarak, bunun bir epileptik sendrom mu yoksa diğer epileptik sendromlar ile ilişkili özgül olmayan bir nöbet tipi mi olduğunu tanımlayabilmektir. 1996 ile Kasım.2011 tarihleri arasında geriye dönük olarak, göz kapağı miyoklonileri ve EEG'de bilateral epileptik paroksizmleri olan 61 erişkin hasta kaydedilmiş ve ortalama 5,8 yıl takip edilmişlerdir. 3 ana grup tanımlanabilmektedir. İlk grupta (n=31), göz kapağı miyoklonileri, seyrek jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetler ve hafif üst bölgelere sınırlı miyokloniler ile birlikte dir. İkinci grupta (n=20), göz kapağı miyoklonili nöbetlere, daha sık JTK nöbetler ve yoğun ekstremitte miyoklonileri eşlik etmektedir. 3. grupta çeşitli semptomatik epilepsi tanısı almış hastalar (n=7) bulunmaktadır. İlk grubun (EMA), diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde daha geç sınıflama tanısı aldığı ($p=0,01$) ve göz kapağı miyoklonili nöbetlerin erişkin yaşta halen devam ettiği ($p=0,00$) bulunmuştur. Bu EMA grubunda hastaların yalnız %24'ü göz kapağı miyoklonili nöbetler de dahil olmak üzere nöbetsiz kalabilmiştir. EMA grubunda, EEG'de 3 hastada oksipital, 4 hastada ise frontal fokal bulgular kaydedilmiştir. Febril konvülsiyon, risk faktörleri ve EEG'de göz kapamaya duyarlılık, aralıklı fotik uyarı ve hiperventilasyon ile tetiklenen paroksizmler gibi diğer elektroklinik özellikler gruplarda benzer bulunmuştur. Sonuç olarak, her ne kadar göz kapağı miyoklonileri ve eşlik eden jeneralize epileptiform anomaliler semptomatik epilepsiler de dahil bir çok epilepsi sendromunda görülen bir nöbet tipi olsa da, karakteristik özellikleri ile EMA iyi tanımlanmış ve güçlü genetik alt yapısı var gibi görünen idiopatik epileptik bir sendrom olarak düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Göz kapağı miyoklonisi, EMA, Jeavons Sendromu, göz kapamaya duyarlılık

ABSTRACT

Nar- Senol, P. The analysis of the clinical, electrophysiological and prognostic features of patients with eyelid myoclonia seizures. Hacettepe University Faculty of Medicine, The Department of Neurology, Ankara, 2011. Eyelid myoclonia with or without absences (EMA) induced by eye closure (ECLS) associated with brief and generalized paroxysms of polyspikes and waves, although was considered as an epileptic syndrome, it was listed as a type of seizure in the recent epilepsy classifications. We analyzed the electroclinical features and evolution of our own serial of patients with eyelid myoclonia seizures and tried to determine if it represents a well-defined epileptic syndrome or a non-specific condition associated to other epilepsies. Between 1996 and November 2011, 61 adult patient whom have eyelid myoclonia with or without absences and bilaterally EEG paroxysms were retrospectively enrolled in the study and have been followed up for mean 5,8 years to the present time. Three main groups could be identified. In the first group (n=31) eyelid myoclonia associated with infrequent generalized tonic-clonic seizures (GTCS) and mild upper body myoclonias. The second group included 20 patients with eyelid myoclonia seizures associated with GTCS and/or massive myoclonias. The third group of 7 patients have had various diagnosis of symptomatic epilepsies. We found that patients in the first group (EMA) were misdiagnosed as other types of epileptic syndromes ($p=0,01$) and eyelid myoclonias have been still continuing at the age of adulthood ($p=0,00$). In this first group of EMA only %24 of patients were seizure free. In EEG, occipital (n=3) and frontal (n=4) focal discharges were found in EMA. Other electroclinical features such as febrile convulsions, risk factors, eye closure sensitivity, intermittent photic stimulation and hyperventilation induced paroxysms in EEG were the same among groups. Finally, however eyelid myoclonias with generalized epileptiform discharges can be seen in some symptomatic and other epileptic syndromes as a type of seizure, it should be considered a well defined idiopathic epileptic syndrome with characteristic features and likely with a strong genetic background.

Key words: Eyelid myoclonia, EMA, Jeavons Syndrome, eye closure sensitivity

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİLEPSİ	3
2.1.1 Nöbetler ve Epilepsi Sendrom Sınıflamaları:	3
2.1.2 İDİOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİLER.....	10
2.2 GÖZ KAPAĞI MİYOKLONİLİ ABSANS EPİLEPSİSİ.....	11
2.2.1 TARİHÇE ve TANIM	11
2.2.2 KLİNİK ÖZELLİKLER	11
2.2.2.1 Göz Kapağı Miyoklonileri	12
2.2.2.2 Bilinç Bozukluğu (Absans).....	14
2.2.2.3 Tetikleyen Faktörler	14
2.2.2.4 Göz kapama ve göz kapağı miyoklonileri, fotosensitif epilepsilerdeki kendini tetikleme (self-induce) gibi sanılıyor	14
2.2.3 ELEKTROFİZYOLOJİK ÖZELLİKLER	15
2.2.3.1 Göz kapamaya duyarlılık (Eye closure sensitivity- ECLS)	16
2.2.3.2 Fotosensitivite ve Fiksasyon-off fenomeni	16
2.2.4 ANATOMİ ve FİZYOLOJİ	17

2.2.4.1 Göz Kırpma (GK)	17
2.2.4.2 GK Kinematığı.....	18
2.2.4.3 GK ile Algı İlişkisi- Görsel Duyarlılık Kaybı.....	19
2.2.4.4 GK Süpresyonunun Nöral Korelatı	19
2.2.4.5 EEG Alfa Ritminin Algı ile İlişkisi.....	22
2.2.5 EMA PATOFİZYOLOJİSİ.....	23
2.2.5.1 Semiyolojiden Nöral Şebekelere.....	25
2.2.5.2 Sistem Epilepsiler	28
2.2.6 AYIRICI TANILAR	29
2.2.6.1 Göz Kapağı Miyoklonilerinin Görülebileceği Diğer Sendromlar ve Hastalıklar	29
2.2.6.2 Semptomatik ya da Kriptojenik Epilepsilerde Göz Kapağı Miyoklonisi.....	29
2.2.6.3 Absanslı İdiopatik Jeneralize Epilepsilerde Göz Kapağı Miyoklonileri	31
2.2.6.4 Oksipital Lop Nöbetlerinde Zorlu Göz Kapamalar ve Göz Kapağı Titremeleri.....	32
2.2.7 YÖNETİM ve TEDAVİ.....	32
2.2.8 PROGNOZ VE KOMPLİKASYONLAR	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	34
3.1 Hastaların Seçimi	34
3.2 Hastaların Gruplandırılması	35
3.3 Klinik Özelliklerin Tanımlanması ve Karşılaştırılması	36
3.4 Elektrofizyolojik özelliklerin tanımlanması.....	37
3.5 İstatistiksel Yöntem	38
4. BULGULAR.....	39
4.1 Hastaların Dağılımı	39
4.2 Demografik Bulgular ve Risk Faktörleri.....	40
4.3 Nöbet Tipleri	43

4.4 Mental durum ve psikiyatrik bozukluklar	43
4.5 Elektroensefalografik Bulgular	45
4.6 Nörogörüntüleme Sonuçları	50
4.7 Tanı ve Tedavi	51
4.8 Prognostik Özellikler	52
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
7. EKLER	64
8. KAYNAKÇA	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

- CAE : Çocukluk Absans Epilepsisi
- EEG : Elektroensefalogram
- EKG : Elektrokardiyografi
- EM : ‘*Eyelid Myoclonia*’
- EMA : ‘*Eyelid Myoclonia with Absences*’
- GABA: Gama amino butirik asit
- GK : Göz Kırpma
- GKM : Göz Kapağı Miyoklonisi
- IJE : İdiopatik Jeneralize Epilepsi
- ILAE : ‘*International League Against Epilepsy*’
- JAS : Juvenil Absans Epilepsisi
- JME : Juvenil Miyoklonik Epilepsi
- JTK : Jeneralize Tonik Klonik
- MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
- PME : Progresif Miyoklonus Epilepsi
- Z.a : Zemin aktivitesi

ŞEKİLLER

2.2.5.1.1 EMA elektrokliniğini oluşturduğu düşünülen yolakların şematik gösterimi.....	26
2.2.5.1.2 IJE'lerin yayılım teorilerinin şematik gösterimi.....	27
2.2.5.2 EMA semiyolojiden nöronal şebekelere.....	28
4.1.1 Hastaların gruplara göre dağılımını gösteren grafik.....	40
4.2.1 1.Grupta cinsiyet dağılımını gösteren grafik.....	41
4.2.2 1.Grupta ailede epilepsi öykülerinin dağılımını gösteren grafik.....	42
4.4.11.Grupta görülen psikiyatrik bozuklukları gösteren grafik.....	44
4.5.1 EMA'da hiperventilasyon (HPV) ile tetiklenen deşarjları gösteren EEG.....	45
4.5.2 EEG'de gözlemlenen göz kapamaya duyarlılığının (ECLS) gruplara göre dağılımını gösteren grafik.....	46
4.5.3 EMA'da göz kapamaya duyarlı (ECLS) deşarjları gösteren EEG örneği.....	47
4.5.4 EMA'da intermitan fotik stimulasyon (IFS) ve göz kapama ile tetiklenen deşarjları gösteren EEG örneği.....	47
4.5.5 1.Grupta gözlenen fokal EEG bulgularını gösteren grafik.....	48
4.5.6 EMA'da fokal bulgu EEG örneği.....	49
4.5.7 EMA'da aynı anda hem fokal hem jeneralize deşarjların görüldüğü EEG örneği.....	49
4.8.1 Jeneralize Tonik Klonik (JTK) nöbetleri devam eden hastaların gruplara göre dağılımını gösteren grafik.....	53
4.8.2 Göz kapağı miyoklonili nöbetleri devam eden hastaların gruplara göre dağılımını gösteren grafik.....	53

4.8.3 1.Grupta nöbetlerin başlama yaşının medikal tedavi şekline etkisini gösteren grafik.....	54
7.1 Opere sağ hipokampal skleroz ve sağ frontal kortikal displazili hastanın MRG örnekleri.....	64
7.2 Opere sağ hipokampal skleroz ve sağ frontal kortikal displazili hastanın EEG örneği.....	65
7.3 Solda şizensefali tanısı olan hastanın MRG örnekleri.....	66
7.4 Solda şizensefali tanısı olan hastanın EEG’de jeneralize diken-dalga deşarjları.....	66

TABLÖLAR

2.2.1.1 Uluslar arası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) 1981 Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması.....	4
2.2.1.2 1989 ILAE Epilepsi Sendrom Sınıflaması.....	5
2.2.1.3 2010 ILAE Epileptik Nöbet Tiplerinin Sınıflandırılması.....	7
2.2.1.4 2010 ILAE Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsi Sendromlarının Sınıflandırılması.....	8
2.2.6.1 Göz kapağı miyoklonilerinin görülebildiği durumlar.....	30
4.6.1 Semptomatik epilepsi grubundaki hastaların tanıları, MRG ve EEG bulguları.....	50

1.GİRİŞ

Göz kapağı miyoklonili absans epilepsisi (eyelid myoclonia with absence (EMA)- Jeavons Sendromu) ilk kez 1977 yılında Jeavons tarafından tarif edilmiştir. ‘Karakteristik nöbet; göz kapaklarında kısa, belirgin bir sıçramaya eşlik eden gözlerde yukarı kayma ve bununla ilişkili göz kapamayı takiben ortaya çıkan jeneralize diken-dalga deşarjlarıdır. Tüm hastalar fotosensitiftir. Ortalama başlangıç yaşı 6’dır.’ şeklinde tanımlamıştır (1) .

O zamandan beri göz kapağı miyoklonileri ve absans nöbetlerinin eşlik ettiği bu hasta grubunu tanımaya ve tanımlamaya yönelik çalışmalar yapılmıştır (2) . Ancak; halen EMA’nın epilepsi sınıflamasındaki yeri üzerine tartışmalar devam etmektedir (2-9) . EMA’nın idiopatik jeneralize bir epileptik sendrom olabileceği yönündeki görüşlere (3,4,6,10-12) rağmen, en son uluslararası epilepsi ile savaş derneği (ILAE) nöbet ve epilepsi sendromları sınıflamaları revizyonlarında dahi EMA, bir nöbet tipi olarak gösterilmekte ve epilepsi sendromları içine dahil edilmemektedir (13) . Göz kapağı miyoklonili absans epilepsisindeki bu karmaşanın nedeni, etyolojisinin ve olası sorumlu yolların bilinmemesinden çok, göz kapağı miyoklonilerinin, hem hasta ve yakınları tarafından geç fark edilmesi ve hem de doktorlar tarafından epileptik bir fenomen olarak gözden kaçabilmesi nedeniyle tanı güçlüğüne yaşanması olabilir. Bir başka neden de, göz kapağı miyoklonilerinin görüldüğü bu hasta grubunda, karşımıza çıkan hastaların her birinin farklı klinik ve EEG özellikleri göstermesi ile ilişkili olabilir (14) .

Nitekim EMA’nın homojen bir epileptik sendrom olduğu ve ‘bir kez görülür ise unutulmayacağını’ söyleyen (15) ilk tanımlamalardan sonra bu hastaların özel klinik ve elektroensefalografi (EEG) özellikleri olduğunu bildiren araştırmalar da vardır. Örneğin semptomatik ya da diğer idiopatik jeneralize epilepsi sendromları ile iç içe geçen hasta örnekleri yayınlanmıştır. (6,8,14,16-19) . Ayrıca erken yaş başlangıçlı, ilaca dirençli nöbetleri olan ve hafif kognitif kayıp ya da öğrenme güçlüğüne eşlik ettiği, hatta ailelerinde de benzer nöbet öyküsü bulunan daha homojen, sendromik bir EMA hasta grubu olduğu da bildirilmiştir (3,4,7-9,16,20-22) .

Tüm bu tartışmalar devam ederken, göz kırpma nöbetleri çocukluk çağında başlayan, tanı alan ve tedavisine başlanılan bir hasta grubunun yanında, fark edilmeyen veya farklı tanıları ile izlenip tedavi edilenler de bulunmaktadır. Hastanın ya da yakınlarının göz kırpma nöbetlerini, ergen ya da erişkin çağda başlayan miyokloniler ya da jeneralize nöbetler sonrası fark ettiği, ya da tik sanıldığı (7,9,23) , video EEG olanağı bulunmayan merkezlerde idiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) tanısı altında, örneğin oksipital lop epilepsisi ya da juvenil miyoklonik epilepsi tanısı ile izlendiği (21,24) ve erişkin çağa geldiklerinde halen dirençli nöbetlerinin devam ettiği (23) , elektrofizyolojik ve klinik özelliklerinin karışık olduğu ve tanı koyma güçlüğü yaşanan bir hasta grubu da vardır (18,24) .

Bu çalışmada göz kapağı miyoklonili epilepsi hastalarının heterojen bir grup olabileceği klinik gözleminden yola çıkarak, kliniğimizde görüp takip ettiğimiz bu hasta grubunun, klinik ve EEG özellikleri başta olmak üzere, diğer İJE'lerle birlikteliklerinin, nörogörüntüleme bulgularının, ve prognozlarının ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu şekilde tanı koymadaki güçlükler ve gecikmelere dikkat çekilebilecek, EMA epilepsisinin sınırları, İJE ve semptomatik epilepsilerle olan temas noktaları belirlenebilecek, çocukluk çağından erişkin yaşlara kadar olan uzun süreli takipleri ile prognozları hakkında fikir edinilebilecektir. Ayrıca ayrıntılarla sınıflanabilen olası alt tiplerindeki klinik ve laboratuvar özelliklerinden yola çıkarak, patofizyolojisinde altta yatabilecek mekanizmalar, antiepileptik ilaçlara cevapları da tartışılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ

Epilepsi, tarihi oldukça eskilere dayanan, sık rastlanılan, tedavisi farmakolojik ve cerrahi olarak yapılabilen bir hastalıklar ve sendromlar grubudur. Çalışmalar herhangi bir popülasyondaki insanların, % 1,5 ile % 5 oranında, herhangi bir zamanda nöbet geçireceğini ön görmektedir (25) . Bu nöbetlerin tekrarlayıp epilepsi hastası olma sıklığı ise %0.5 ile 1 arasında değişmektedir (26) . Bu oran gelişmekte olan ülkelerde doğum hasarı, enfeksiyon riski, yetersiz hijyen gibi bazı faktörlere bağlı olarak daha yüksek olmaktadır (25) . 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.

2.1.1 Nöbetler ve Epilepsi Sendrom Sınıflamaları:

Epileptik nöbetlerin sınıflaması Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy = ILAE) tarafından ilk kez 1960'da yapılmıştır. Tablo 2.2.1.1 ve 2.1.1.2'de gösterildiği gibi 1981 ve 1989 yıllarında sırası ile nöbet tipleri ve epileptik sendromlar olarak yeniden düzenlenmiştir (27,28) . Daha sonra 2001, 2006 yıllarında güncelleştirmeler önerilmiştir (29,30) . Son olarak ILAE nöbet tipi ve sendrom sınıflama raporu 2010 yılında yeniden gözden geçirilmiş hali ile yayınlanmış ve tablo 2.1.1.3 ve 2.1.1.4'te gösterilmiştir (13) .

Tablo 2.2.1.1: 1981 ILAE nöbet tipleri sınıflaması (27)

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. Psikişik 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 2.2.1.2: 1989 ILAE epilepsi sendrom sınıflaması (28)

EPİLEPSİ SENDROM SINIFLAMASI

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

1.1 İdiopatik (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 continua (Kojewnikow Sendromu)

Özel biçimlerde ortaya çıkan nöbetlerle karakterize sendromlar

Temporal, frontal, pariyetal, oksipital lop epilepsileri

1.3 Kriptojenik epilepsiler

Temporal, frontal, pariyetal, oksipital lop epilepsileri

II- Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

2.1 İdiopatik 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 etyolojili

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

Tablo 2.2.1.3: 2010 ILAE Nöbet Tipleri Sınıflaması (13)

I-Jeneralize Nöbetler

A.Tonik-klonik

B.Absans

1-Tipik

2-Atipik

3-Özel durumlar ile birlikte

a.Miyoklonik absans

b.Göz kapağı miyoklonisi

C-Klonik

D-Tonik

E-Atonik

II-Fokal Nöbetler

III-Bilinmeyen

IV-Epileptik spazmlar

Tablo 2.2.1.4: 2010 Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsilerin Sınıflaması (13)

Başlangıç Yaşına Göre

Neonatal Dönem

Benign familyal neonatal nöbetler (BFNS)

Erken miyoklonik ensefalopati (EME)

Ohtahara sendromu

İnfanıl Dönem

İnfanılın gezici parsiyel nöbetleri

West sendromu

İnfanılın miyoklonik epilepsisi (IME)

Benign infanıl nöbetler

Benign familyal infanıl epilepsi

Dravet sendromu

İlerleyici olmayan hastalıklar ile miyoklonik ensefalopati

Çocukluk Dönemi

Febril artı nöbetler (FS+) (infanıl dönemde de başlayabilir)

Erken başlangıçlı benign çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Panayiotopoulos tipi)

Miyoklonik atonik (astatik) nöbetler ile giden epilepsi

Sentrotemporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi (BCECTS)

Otozomal dominant nokturnal frontal lop epilepsisi (ADNFLE)

Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut tipi)

Miyoklonik absans epilepsisi

Lennox-Gastaut sendromu (LGS)

Uykuda devamlı diken ve dalga aktiviteli epileptik ensefalopati (CSWS veya ESES)

Landau-Kleffner sendromu (LKS)

Çocukluk çağı absans epilepsisi (CAE)

Adölesan Dönem

Juvenil absans epilepsi (JAE)
Juvenil miyoklonik epilepsi (JME)
Progresif miyoklonus epilepsiler (PME)
Yalnız jeneralize tonik klonik nöbetlerin olduğu epilepsi
Otozomal dominant işitsel semptomlu epilepsi (ADEAF)
Diğer familial temporal lobe epilepsileri

Yaş ile Daha Az İlişkili Epilepsiler

Değişken kaynaklı familial fokal epilepsiler
Refleks epilepsiler

Farklı Gruplar

Hipokampal skleroz ile mezial temporal lobe epilepsileri (MTLE-HS)
Rasmussen sendromu
Hipotalamik hamartom ile gelastik nöbetler
Hemikonvülzyon-hemipleji epilepsi

Yapısal-Metabolik Nedenlere Bağlı Epilepsiler

Kortikal gelişim anomalileri (hemimegalensefali, heterotopiler gibi)
Nörokutanöz sendromlar (tuberoz skleroz kompleksi, sturge weber gibi)
Tümörler
Enfeksiyonlar
Travmalar
Anjioma
Perinatal hasar
İnme

Bilinmeyen Nedenli Epilepsiler**Epilepsi teşhisi almamış epileptik nöbetli durumlar**

Benign neonatal nöbetler
Febril nöbetler

2.1.2 İDİOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİLER

ILAE, idiopatik jeneralize epilepsileri (IJE), neredeyse tüm nöbetlerin jeneralize olduğu (absans, miyoklonik sıçramalar ve jeneralize tonik klonik nöbetler), EEG’de jeneralize bilateral senkron simetrik deşarjların eşlik ettiği epilepsiler olarak tanımlamıştır. Hastalar sıklıkla normal interiktal duruma sahiptir ve genellikle nörolojik ya da nöroradyolojik bir başka bulguya rastlanmaz. Genetik yatkınlık dışında bu hastalıklarda etyoloji bulunamamıştır (28) .

İdiopatik jeneralize epilepsiler tüm epilepsilerin 1/3’ünü oluşturur (31) . Bir kısmı genetik olarak belirlenmiştir. Her iki cins ve tüm ırkları etkileyebilir. IJE’ler, tipik absans, miyoklonik sıçramalar ve jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN) şeklinde tek başına ya da çeşitli kombinasyonlar halinde ortaya çıkabilirler. Çoğu IJE çocukluk çağı ya da adölesan çağda başlar ancak bazıları erişkin yaş başlangıçlı olabilir. Genellikle ömür boyu sürmekle birlikte bazı sendromlar yaş ile ilişkilidir. EEG, IJE tanısında ve doğrulanmasında en hassas testtir. EEG de jeneralize dikenler, multipl dikenler veya diken/multipl diken-dalga aktiviteleri iktal ya da interiktal olarak gözükür. Bu deşarjlar sıklıkla hiperventilasyon, uyku deprivasyonu ve fotik stimulasyon ile tetiklenirler. Gözden kaçan klinik özellikler video EEG ile ya da hiperventilasyon sırasında nefes sayma ile yakalanabilir. EEG’nin tedavi edilmemiş hastada normal olması beklenmez. Normal rutin uyanıklık EEG’ si olan şüpheli vakalarda uyku-uyanıklık EEG’si görülmelidir.

Moleküler genetik analizler, IJE’lerde şüpheli gen ve lokusların tanımlanmasındaki önemli devrime ışık tutmuşlardır (32,33) . Genetik heterojenite yaygındır. GABA-A reseptörleri alt ünitelerinde bulunan genetik mutasyonlar IJE’lerde GABA-A reseptörlerinin rolü olduğunu göstermiştir (34) . IJE’lerin tedavisi iki ana nedenden dolayı zahmetlidir. Birincisi, fokal epilepsilerde faydalı olan antiepileptik ilaçlar IJE’lerde zararlı olabilmektedir (35) . İkincisi, antiepileptik ilaçların etkinliği IJE nöbetleri içinde değişebilmektedir. Çoğu IJE’ler bazı antiepileptik ilaçlara iyi yanıt verirler; ancak JME gibi bazı türlerde sıklıkla ömür boyu tedavi gerekebilmektedir (36) .

2.2 GÖZ KAPAĞI MİYOKLONİLİ ABSANS EPİLEPSİSİ

2.2.1 TARİHÇE ve TANIM

Göz kapağı miyoklonili absans epilepsisine (eyelid myoclonia with absence-EMA) ait ilk dökümantasyon Radovici ve arkadaşlarına aittir (37) . Yazarlar 10 yaşından beri ışıkla tetiklenen sık, spazmodik göz kırpmalar ile ritmik göz kapağı hareketlerine eşlik eden başta dönme ve arkaya atma hareketi olan 20 yaşında bir erkek hasta rapor etmişlerdir (37) . 1977 'de Jeavons, EMA'yı klinik-elektrofizyolojik bir antite olarak " Karakteristik nöbet; göz kapaklarında kısa, belirgin bir sıçramaya eşlik eden gözlerde yukarı kayma ve bununla ilişkili göz kapamayı takiben ortaya çıkan jeneralize diken-dalga deşarjlarıdır. Tüm hastalar fotosensitiftir. Ortalama 6 yaş başlangıçlıdır." şeklinde tanımlamıştır (1) . Göz kapağı miyoklonili absans sendromu daha sonra geniş olarak araştırılmaya başlanmıştır (10) . Duncan ve Panayiotopoulos bu durumu "Jeavons Sendromu" u olarak kitaplarında adlandırmışlardır (9) . EMA'nın başlı başına bir sendrom olabileceğini söyleyen pek çok yazar ve çalışma olmasına rağmen (3-6,10-12,14,20,21,29,38) ILAE son sınıflamalarında göz kapağı miyoklonili absansı ayrı bir sendrom olarak değil, bir nöbet tipi olarak tanımlanmıştır (13,29,30) . (Tablo 2.2.1.3)

2.2.2 KLİNİK ÖZELLİKLER

Başlangıcı tipik olarak çocukluk çağındadır ve 2-14 yaş aralığında olabilmekle birlikte 6-8 yaşlarda tepe yapar. Kadınlarda 2 kat sıklıkla görülür. Tüm epileptik hastalıklar içinde sıklığı %2.5-3, absanslı idiyopatik jeneralize epilepsiler içinde % 7,46 -13 civarındadır (6,21) .

EMA'nın IJE'ler grubu içinde, bu gruptaki diğer epilepsilerden farklı özellikleri ve genetik temelleri olan homojen bir sendrom olabileceğini iddia eden yazarlar vardır (38,39) . Parker ve arkadaşları ailelerinde 14'ünde epilepsi ve 4'ünde benzer göz kapağı miyoklonili epileptik nöbet öyküsü olan 18 EMA hastası

bildirmişlerdir (39) . Aile öyküsü bazı çalışmalarda % 48 hastada pozitif bulunurken, kardeş ve monozigot ikizlerde bildirimi EMA'da genetik bir geçiş olabileceğini düşündürmüştür (21,38,40) .

Göz kapağı miyoklonili absansın iki karakteristik özelliği vardır. En önde gelen ve önemli özelliği göz kapaklarındaki miyoklonilerdir. İkinci özelliği ise hafif bilinç bozukluğudur (absans) ki bu ilk özelliğe eşlik edebilir ya da etmeyebilir. Nöbetler yaklaşık 3-5 sn süre içinde başlar ve biter. EMA'nın klinik özellikleri Giannakodimos and Panayiotopoulos tarafından bir video EEG çalışması ile daha önce bildirilmiştir (21) . EMA'da hafif ve üst ekstremitelere sınırlı miyokloniler ile JTK nöbetler de görülebilir (4,21,41) .

2.2.2.1 Göz Kapağı Miyoklonileri

Göz kapağı miyoklonisi genellikle ilk EEG deşarjları ile birlikte görülür ve tekrarlayıcı, sıklıkla ritmik, hızlı (3-6 Hz) küçük ya da geniş göz kapağı sıçramaları şeklindedir. Göz kapağı sıçramalarının şiddeti, sayısı ve amplitüdü aynı hasta için bile değişkendir. Her nöbette en az üç tekrarlayıcı göz kapağı sıçraması vardır. Tipik olarak göz kapakları tonik eş zamanlı kasılır ve gözler, başlangıçta açık ya da kapalı olmasından bağımsız olarak yarı açık pozisyonda görülür. Göz kürelerinin dikey sıçraması ve yukarı deviasyonu, göz kapağı sıçramaları ile eş zamanlıdır. Ayrıca baş ya da gözlerde lateral deviasyon da olabilir. Göz kapağı miyoklonilerine ekstremitelerde sıçramalar eşlik edebilir (42) . Nadiren göz kapakları ve baştaki tonik komponent klonik komponentten daha ön planda olabilir. Diğer sendromlar ile birlikte görülen tipik absans nöbetlerindeki geliş güzel, gözler karşıya bakar pozisyondaki ritmik göz kapamalardan ya da cılız göz kapağı titremelerinden farklıdır (23) .

EMA tanılı 17 erişkin ve 3 çocuk hastanın uzun süreli video-EEG çalışmasında elde edilen bulgular şöyledir; (16,23,39,42,43)

1. Göz kapağı miyoklonisi ve absans nöbetleri bu sendromun tipik nöbet şeklidir.
2. Göz kapağı miyoklonileri sıklıkla absanstan yoksun, göz küreleri, baş veya diğer kasların sıçramaları ile birlikte dir. Bu sendromda en yaygın görülen nöbet tipidir ve tedavi edilmiş hastalarda devam eden tek nöbet tipi olabilir. Bu nöbetler 1-5 sn kadar kısadır. İktal EEG de kısa süreli jeneralize multipl diken-dalga deşarjları görülür.
3. Daha hafif iktal göz kapağı bulguları tremor benzeri göz kapağı myoklonileri ya da hızlı titremeleri içerir. Üst göz kapakları küçük çapta hızlı titremeler gösterirken gözler kapalı kalır ki bu yakın çekim video-EEG olmadıkça anlaşılmasını zorlaştırır. Bunlar genellikle bir-iki saniye kadar kısa nöbetlerdir. Bunlar şiddetli EMA-EM'de bir arada görülebilirler. Yine de özellikle tedavi altındaki hastalarda tek nöbet şekli de olabilir. İktal EEG'de multipl diken dalgalar ile ilişkilidirler.
4. Yavaş göz kapama görülebilir ancak multipl diken-dalgalardan oluşan EEG deşarjları göz kapama artefaktından önce belirginleşir ki bu göz kapamanın tonik komponent olarak iktal bir fenomen olduğunu gösterir. Kendi kendini tetikleyen fotosensitif epilepsilerdeki göz kapağı hareketleri ile benzer tekrarlayıcı göz kırpmaları EMA'nın iktal absansında hiç gözlemlenmemiştir.
5. Uzayan nöbetler; devamlı kümeleşen göz kapağı miyoklonili absansları tetikleyici faktörlerin birikimi ya da tedaviye devam etmeme veya tedavi almamanın bir sonucu olabilir. Bu daha çok uyanırken olmaktadır (44) .

2.2.2.2 Bilinç Bozukluğu (Absans)

Absans, başlangıca göre göz kapağı sıçramaları şiddetini azaltarak devam ederken göz kapağı miyoklonilerini takiben ortaya çıkar. Bilinç bozukluğu genellikle hafif bir klinik ile yaptığı işi durdurma, tekrarlama, hata yapma ya da soluk almayı ya da sayı saymayı erteleme şeklinde video EEG de görülürler. Otomatizma beklenmez. İlgi çekici bir semptom da absans sırasında ‘haz’ hissi oluşabilmesidir ki bu bazı hastaların nöbetlerini tetiklemeleri ile ilişkili olabilir (45,46) .

2.2.2.3 Tetikleyen Faktörler

En güçlü tetikleyici; istemli, istemsiz ya da refleks gerçekleşen göz kapamalarıdır. Nöbetlerin büyük çoğunluğu kesintisiz ışık varlığında göz kapamayı hemen takiben ortaya çıkar. Tam karanlıkta göz kapama etkisizdir. Aralıklı fotik uyarı göz kapamanın etkisini güçlendirir ve tek başına gözler kapalı ya da açık pozisyondayken nöbetleri tetiklemeye yeterlidir. Fotosensitivite yaş ilerledikçe etkisini kaybederken göz kapamaya duyarlılık yaşam boyu aynı etkiyi korur (21) . Yine de göz kapağı miyoklonileri yalnız fotik uyarı ile ortaya çıkan hastalar vardır.

2.2.2.4 Göz kapama ve göz kapağı miyoklonileri, fotosensitif epilepsilerdeki kendini tetikleme (self-induce) gibi sanılıyor

EMA’daki göz kapağı miyoklonileri sıklıkla göz kapamayı takiben ışık ve sıklıkla da aralıklı fotik uyarı ile artış gösterir. Bu kendi kendini tetikleme (‘self induce’) manevrası olarak düşünülmemelidir (43) . İktal EEG deşarjları göz kapağı miyoklonilerinden önce ya da birlikte olabilir. Bu hastaların aralıklı fotik uyarı etkisi yaratmaya ihtiyacı yoktur; çünkü basitçe gözlerini kapamaları nöbet için daha güçlü bir tetikleyicidir. Yine de, kendi kendini tetikleyen fotosensitif epilepsili hastalar iyi bilinen ve iyi dökümente edilmiş bir gruptur. Bu hastalar aralıklı fotik uyarıya ihtiyaç

duyarlar ve bunun için parlak güneş ışığına bakarken ellerini gözlerinin önünde sallamak ya da güneşe veya parlak ışığa bakarken gözleri tekrarlayıcı bir şekilde açıp kapamak gibi manevralar kullanırlar. Daha sonra ortaya çıkan tablo göz kapağı miyoklonisini taklit eder.

2.2.3 ELEKTROFİZYOLOJİK ÖZELLİKLER

EEG, tercihen video-EEG, EMA tanısı için en önemli araştırma yöntemidir. Zemin aktivitesi genellikle normaldir. İktal ve interiktal EEG’de esas olarak yüksek amplitüdü 3-6 Hz frekansında diken-yavaş dalga deşarjlarından oluşur. Bunlar 1-5 sn kadar kısa ve göz kapaklarındaki klinik bulgular ile ilişkilidir ve çoğunlukla bilinçteki bozulmayla da eş zamanlıdır. İyi aydınlatılmış bir odada göz kapamayı takiben 0.5-4 sn içinde hemen gözlenirler (eye closure sensitivity- ECLS). En önemli özelliği tam olarak karartılmış ortamda kaybolmalarıdır. Fotoparoksizmal yanıt, tedavi edilmemiş tüm genç hastalarda görülürken tedavi altındaki daha yaşlı hastalarda görülmeyebilir. Normal bir EEG nöbetleri iyi kontrol edilmiş hastalarda bile nadirdir. EEG deşarjları hiperventilasyonla da artabilir.

Uyku EEG paterni normaldir. Jeneralize diken-yavaş deşarjlar uyku sırasında artış gösterebilir ama bazen azalma da görülebilir. Hastalar uyanık durumda sayısız nöbet geçirse dahi bu deşarjlar daha kısa ve klinik özelliklerden yoksundur. EEG ve klinik özellikler uyandıktan hemen sonra kötüleşir (9) .

EMA’nın iyi tanımlanmış bu karakteristik elektrofizyolojik özelliklerinin yanı sıra farklı ve alışılmamış EEG özellikleri de bildirilmiştir. Bunlar genellikle zemin aktivitesi anormallikleri ve fokal EEG deşarjlarını içerir ki genellikle erken başlangıç, gelişme geriliği, öğrenme problemleri, psikiyatrik problemler, fokal nörolojik defisit gibi diğer nörolojik bulgular ile ilişkilendirilmişlerdir (18-20) . EMA’da öğrenme güçlüğü, unutkanlık ve mental retardasyon görülebileceği başka yazarlar tarafından da bildirilmiştir (3,15,20,21) .

2.2.3.1 Göz kapamaya duyarlılık (Eye closure sensitivity- ECLS)

Göz kapama, gözlerin kapanmasıyla birden oluşan, 3 sn'den kısa süren ve gözlerin kapalı durduğu süreyi içermeyen bir süreçtir (9) . Beynin bazal elektriksel aktivitesi ve uyarılabilirliğinin gözlerin kapanması ile değişebildiği bilinmektedir (47) . Buna örnek olarak EEG'de alfa ritmi frekansı gözlerin kapanmasıyla artmaktadır (48,49) . Göz kapamayla tetiklenen EEG değişikliği jeneralize olmaktadır ve göz kapamayı takiben 0.5-4 sn içinde ortaya çıkmaktadır (9) . Bu değişikliğe 'göz kapamaya duyarlılık- eye closure sensitivity (ECLS) denmektedir. ECLS mekanizmasının alfa ritm artışı ile ilişkili olabileceği tartışılmaktadır (47) . Bu fenomenin altında yatan paroksizmal aktivitenin bazı kortikal ve subkortikal lokalizasyonlardan kaynaklandığı düşünülse de tam olarak bilinmemektedir (50) .

Göz kapama sırasında ortaya çıkan EEG anomalileri bazı epilepsi sendromlarında tanımlanmıştır. EMA göz kapamaya duyarlılığın ideal modelidir (17,51) . Diğer ECLS ilişkili sendromlar; juvenil absans epilepsi (JAE), juvenil miyoklonik epilepsi (JME), çocukluk çağı absans epilepsi (CAE), diğer IJE'ler ve uyanırken olan JTK nöbetler gibi epilepsilerdir (52) . Sevgi ve ark. tarafından 26 erişkin epilepsi hastası ile yapılan çalışmada 6 EMA, 6 JME, toplam 9 IOLE (idiopatik oksipital lop epilepsisi), 4 IJE ve 1 JAE'de ECLS gösterilmiştir (53) . Hem idiyopatik hem de semptomatik oksipital lop epilepsilerinde de ECLS varlığı rapor edilmiştir (54) .

2.2.3.2 Fotosensitivite ve Fiksasyon-off fenomeni

EMA hastalarında fotoparoksizmal yanıt ve özellikle de görsel tetiklenme bildirilmiştir (1,21,23) . Diğer fotosensitif epilepsilerin aksine EMA hastaları hem titreşen hem de sabit ışığa hassastır (2) . Fotoparoksizmal yanıt genç hastalarda görülürken tedavi altındakilerde ve daha yaşlı hastalarda görülmeyebilir (21) . ECLS belirlenen hastaların çoğunda (%88'e yaklaşan rakamlarda) eş zamanlı fotosensitivite de saptanmıştır (54) . Fiksasyon-off sensitivitesi (FOS), santral görme ve fiksasyonun elimine edilmesi ile uyarılan epileptik bir fenomendir (55) . Anormallik klinik olarak ya da yalnızca elektrografik olarak ortaya çıkabilir. EEG, gözlerin kapanmasıyla ortaya çıkan ve açılmasıyla da hemen ortadan kalkan oksipital ve/veya

jeneralize epileptiform deşarjlar ile karakterizedir (56) . Anormallik, frenzel gözlüğü ya da diğ er özel tasarlanmış plakalar ile fiksasyon elimine edilerek ortaya çıkarılır ancak, bu metodlar ile retinaya düş en ış ığın kendisi engellenmez ki bu durum çok daha nadir rastlanan ‘scotosensitivity’ yani santral duyarlılıktan ayrımında önemlidir (56) . Bu fenomen en yaygın olarak oksipital paroksizmler ile birlikte idyopatik oksipital lop epilepsili hastalarda görölmektedir. FOS, semptomatik oksipital lop epilepsili hastalarda daha nadir olarak literatürde tanımlanmıştır (57-59) . Patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır fakat; oksipital korteksin santral bir rolü olduğı düşünölmektedir (57) .

Fotosensitivite ve fiksasyon-off sensitivitesi birbirleri ile zıt mekanizmalar olmakla birlikte bu hastalarda bir arada görölebilmektedir (11,56,60,61) .

2.2.4 ANATOMİ ve FİZYOLOJİ

Göz kapaklarının ne yaptığı daha basit olamazdı: açılır ve kapanırlar. Yine de bu sınırlı bilgi dağarcığı göz kapaklarının davranışsal gereksinimlerinin karmaşıklığını maskeler. Göz kapakları gözleri ve özellikle de korneayı korumalıdır. Arada etkili bir uzlaşma ve kesintisiz görüş için göz kapakları vertikal göz hareketleri ile uyumlu olarak pozisyonlarını değıştirmek zorundadır. Örneğ in uyarılara karşı otonomik fonksiyonlarca göz kapaklarının pozisyonu düzenlenir. Yüz ifadesi ile yakından ilişkilidir. Bu yüzden insanlar istemli, otomatik, refleks, duyuş al ve otonomik kontrollerin altında basit bir harekete sahiptirler (62) .

2.2.4.1 Göz Kırpma (GK)

Göz kırpmalar (GK), refleks, spontan veya istemli olabilir. Geçici kuruluk veya çok küçük irritasyonlara karşı, korneanın mekanik olarak korunması için sürekli göz kırpılır. Spontan GK doğ umda yoktur, çocuklukta artar ve erişkinde sabit kalır (63,64) . GK sayısı ile dopaminerjik düzey arasında gösterilen ilişkinin yanı sıra, serotonerjik bir etki de ileri sürölmüş tür (63) . Kognitif ve emosyonel duruma bağı lı olarak, dakikada 12-15 kez gerçekleş en spontan GK’ların sayısı, konuşma ve

anımsama ile artarken, görsel fiksasyon ve dalgınlama ile azalır. Konuşma sırasında her cümle arasında ve cümle sonunda GK gerçekleşir. Stres altında göz kırpmaların sayısı artar. Bazı insanlarda bu fotosensitif epilepsilerdeki kendini tetiklemeyle benzerlikler gösterecek şekilde 3-5 kez tekrarlayıcı kümeler şeklinde olur (23) . Tekrarlayıcı göz kırpmaların bu tipi konuşmanın başlangıcında cümleye başlarken nefes alma şeklinde veya konuşma sonunda bir duraksama şeklinde görülebilir. Özellikle duygusal yük ile belirginleşir ve belki de, göz kapağı hareketleri duygusal sıkıntıyı yansıtan tikler gibidir. Bir çalışmada; istirahatte dakikada 17, konuşmada 26, okumada ise 4.5 kez saptanan GK sayısının, yaş, göz rengi veya gözlük kullanımı ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (12). GK'nın istemli olarak inhibisyonu sırasında, normal GK'ye göre, sağ ve sol orbitofrontal alanlarda daha fazla aktivite artışı, santral orbitofrontal alanda ise aktivite azalması gözlenmiş ve GK sayısının kontrolünün bu lateral orbitofrontal alanlarda olabileceği, santral orbitofrontal alanın ise lateral alanlar ile koaktivasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (65) .

2.2.4.2 GK Kinematığı

Gerek istemli gerekse spontan GK'lar yüksek derecede stereotipik kinematik özellik gösterirler. Bir dakikada, GK toplam 200-400 ms sürer ve pupil bunun 100-150 ms süresince tamamen örtülür (66) . Göz kapağı hareketlerinden sorumlu kaslar (ve çekirdekleri), levator palpebre (santral kaudal 3 nükleus), orbikülaris oküli (OO) (intermediate 7 nükleus) ve iki düz kas; superior ve inferior tarsal (Müller) kaslarıdır (67) . GK sırasında levator palpebra motor nöronlarının ateşlemesi durur, OO kısa süreli burst aktivitesi ile göz kapama başlangıcında göz küresi nazale ve aşağı hareket eder, hareketin büyüklüğü ise başlangıçtaki göz pozisyonuna bağlıdır (67) . İnsanlarda GK sırasında göz kapağı aşağı-ıçe hareket eder. Aşağı faz, kısa süreli ve daha hızlı, tek bir düz hareket, yukarı faz ise birincisi hızlı ikincisi yavaş-eksponansiyal olmak üzere iki fazlıdır (63,68) . İstemli ve refleks GK için farklı fasial motor nöron alt gruplarının devreye girdiği, istemli GK da, göz kapağı hareketlerinin nöronal devresinin, spontan GK devreleri ile kısmen ortak veya onun kontrolünde olduğu, refleks GK'nın ise bu devrelerden daha bağımsız olduğu ileri sürülmüştür (67) .

2.2.4.3 GK ile Algı İlişkisi- Görsel Duyarlılık Kaybı

GK 10 ms veya daha az bir sürede pupili örtmekle birlikte, göz küresi ile onu örten göz kapağının, geometrik özellikler nedeni ile kapanma etkisi merkezde en fazladır. Santral pupilin ışık duyarlılığının periferik pupilden daha fazla olması nedeni ile pupilin örtülme süresi daha da kısadır (69) . Dakikada 10–15 kez gerçekleşen spontan GK sırasında toplam 110-150 ms süresince pupil tamamen kapalı kalır, ışık seviyesi 100 kat azalır. Sakkadik göz hareketlerinden (SGH) farklı olarak, burada tüm görme paterni engellenir (70,71) . Buna rağmen görsel algıda bir kayıp hissedilmez. Ancak, ortamdaki ışığın bundan daha kısa süreli kapanmasında (harici karartma), belirgin görme kaybı olur (71) . Bu olguyu açıklamak üzere beynin GK'ye eslik eden kompensatuar inhibitör bir sinyal üreterek, GK sırasında süpresyon (GK-süp) oluşturduğu ileri sürülmektedir (71) . GK sırasında sadece düşük uzamsal frekansların süprese edilmesi, kendisi de bir düşük uzamsal frekanslı uyaran olan göz kapağı hareketlerinin algılanmasını minimize ettiği ileri sürülmüştür (72) . GK-süp pupil kapanmadan önceki 30-40 ms süresince maksimum olmaktadır (73) . GK sonucu gözün kapanmasının retinaya ulaşacak ışık miktarında değişiklik yapmayacağı bir deney düzeninde, GK'nin, görsel duyarlılık üzerine etkisi araştırılmıştır (71) . Bunun için, ağzın içine ışık verilip göz kapağı bypass edilerek, deneklerin istemli GK anında, öncesinde ve sonrasında ışık şiddetindeki ani azalmayı algılamaları test edilmiştir. Sonuçta GK sırasında oluşan görsel duyarlılık kaybının, GK'dan önce başlayıp, pupil tam kapanmadan maksimuma ulaştığı, duyarlılıktaki tam düzelmenin ise ancak 200 ms sonra gerçekleştiği bulunmuştur. Görsel duyarlılıktaki bu kayıp, optik faktörler ekarte edildiği için, nöral inhibitör mekanizmalara bağlanmıştır (74) .

2.2.4.4 GK Süpresyonunun Nöral Korelatı

Maymunda GK veya harici karartmanın yol açtığı görsel uyaran sonlanması, görsel kortekste bazı nöronlarda geçici ateşlemeye yol açar (69,75) . GK-süp'nin nöral korelatı ile ilgili çalışmalarda, GK sırasında oluşan retinal girdi kaybına, süre

ve büyüklük olarak eşdeğerde bir kayba yol açan, harici ortamın ani olarak karartılması (“harici karartma”) deneyleri sık kullanılmıştır. İstemli GK sırasında dama tahtası şeklindeki görsel uyaran ile yapılan bir fMRI çalışmasında, görsel uyarının varlığında, lateral temporal-okspital ve parietal korteks aktivitelerinde azalma saptanırken, V1 gibi medial yerleşimli görsel alanlarda böyle bir azalma saptanmamıştır (66) . Bu aktivasyon profilinden yola çıkarak, istemli GK’nin, okülomotor bir sinyal aracılığı ile bu lateral alanlarda, görsel uyarana verilen normal yanıtı süprese ettiği ve bu sinyalin, GK-süp’nin nöronal mekanizması olabileceği ileri sürülmüştür. GK-süp’nin temel olarak magnoselüler yolak (MSY) taki görsel işlemi etkilediği bilgisinden yola çıkılarak, bu bölgelerin 3 boyutlu lokalizasyonu sonucu V5/MT magnoselüler alanda aktivite azalması saptanırken, primer parvoselüler (PSY) ile ilgili V4 alanında bu durum saptanmamıştır. MSY’nin aynı zamanda, görsel dikkat ile ilgili parietal alanlara ana girdiyi sağladığı bilgisi ile uyumlu olarak da, istemli GK sırasında parietal kortekste de aktivite azalması saptanmıştır (74) . GK ile, harici karartmaya göre daha fazla aktive olan parieto-okspital sulkusun, aynı zamanda karanlıkta SGH sırasında da aktive olduğunun gözlenmesi, okülomotor sinyallere yanıt veren nöronlar içerdiğini düşündürmüştür (66,76) .

Göz hareketleri sırasında, ekstrastriat görsel korteks ve intraparietal sulkusun aktivasyonu için, görsel uyarının bulunmasının zorunlu olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu alanların, motor eferent kopyaların ve göz konumu sinyallerinin alınması ve birleştirilmesinde rol aldığı ileri sürülmüştür (76) . Bu alanda görsel olmayan yanıtlı nöronların aktivitesinin, GK sırasında, okülomotor sistemden gelen bir sinyale yanıt olarak, görsel devamlılığın aktif olarak sürdürülmesini yansıtır olabileceği iddia edilmiştir (66) . Aynı zamanda posterior parietal korteks görsel kısa süreli bellek ile ilişkilidir ve görsel dünyanın zihinsel temsiliinde anahtar nöral bölgedir (77) . Gözler bir gözlük ile kapatılıp gözden hiç ışık girişi olmadığından emin olunduktan sonra, fiber optik bir ışık kaynağı, ağız içine yerleştirilip, ısığın, palatin kemikten geçip retinaya ulaşması sağlanarak, GK sırasında fMRI’da V3 alanının yanı sıra, parietal ve prefrontal alanlarda da güçlü süpresyon gözlenirken LGN, V1 ve V2 de süpresyon saptanmamıştır (66) . Spontan GK sırasında, fMRI da, süplementer motor göz alanına uyan, medial frontal bölgede aktivasyon gözlenmiştir (78) . SGH

sırasında olduğu gibi, GK sırasında oluşan görsel girdi kaybına rağmen görsel algının sürekliliği devam etmekte ve GK'nin yol açtığı görsel boşluk sırasında görüntü sabit kalmaktadır (66) . Süpresyon düşüncesi GK sırasında göz kapağının kapanmasının fark edilmemesini açıklasa da, bu sıradaki görsel girdi kaybına rağmen algısal sürekliliğini açıklayamaz ve bu fenomen, GK boyunca, öncesi algıyı devam ettiren, GK motor komutu ile ilişkili kısa-sürelili belleksel bir sinyalin varlığını düşündürür (66) . GK ile erken görsel kortekste, V1, V2, V3 ve V4 alanlarında gözlenen süpresyon, görsel sürekliliğin, bu erken görsel alanlardaki nöral aktivitenin sürekliliği ile sağlanmadığını düşündürebilir (69,75) . Ancak bunun nedeni aktif yukarıdan-aşağıya bir süpresyon değil, basitçe, retinal aydınlıktaki kayıp olabilir (74) . Harici karartma da, tüm erken görsel alanlarda nöronal aktivite azalmasına yol açar, ancak V1 de azalmanın daha yavaş ve etkinin GK'ten daha az olması, GK sırasında burada ek bir süpresyon olduğunu düşündürebilir (69,75) . GK sırasındaki görsel sürekliliğin sürdürülmesini sağlayan uzamsal çalışma belleği ile ilişkili olduğu düşünülen, posterior parietal alanın anlamlı olabileceği ileri sürülmüştür (79) . Bu işlevden sorumlu beyin bölgelerinin ise, süpresyondan sorumlu yerlere göre zıt bir aktivite paterni göstermesi, yani görsel uyaran varlığında GK sırasındaki aktiviteleri, böyle bir uyaran olmadığında yapılan GK'dakine göre daha büyük olması gerekir (66) . İnsanda spontan GK'nin 200 ms sonrasında, uzamsal çalışma belleğinin temel bir parçası olan posterior parietal kortekste aktivasyon saptanması ve bu sinyal değişikliğinin, görsel uyaran varlığındakinin aksine karanlıkta gözlenmemesi, bu yanıtın oluşması için görsel uyarının gerekliliğini desteklemiştir (80) . Bu bulgulara dayanılarak, maymunda, ego-merkezli uzaydaki görsel cisimlerin doğası ve yapısı hakkındaki bilgileri sürekli güncelleyen posterior parietal korteksin, insanda GK hakkında da, bilinç-dışı olarak bilgilendirildiği ileri sürülmüştür. Diğer yandan, zihinsel yükün spontan GK sayısını belirlediği ve yüksek görsel ihtiyaçlarda spontan GK'ın süprese edildiği, santral sinir sisteminin görsel bilgi süreçlerini dikkat ile uyumlu olarak regüle ettiği bilgilerinden yola çıkılarak, GK sırasındaki süpresyonun, dikkatle ilişkili olduğu iddia edilmektedir (79) .

2.2.4.5 EEG Alfa Ritminin Algı ile İlişkisi

Geniş bir nöron popülasyonunun eş zamanlı ilişkili periyodik aktivitesi olan EEG osilasyonlarının, fonksiyonel anlamı halen çözülememiştir (81) . Algı ile alfa bandı arasında da güçlü ilişkiler gösterilmiştir. Asendan retiküler aktive edici sistem (ARAS) aracılığı ile oluştuğu düşünülen, görsel uyarana karşı alfa desenkronizasyonu, bilgi işlemeye yardım için, kortikal ve talamokortikal etkileşimleri yansıtır olabilir denmektedir (49) . Alfa ritminin periyodisitesinin, piramidal hücreler üzerinde, derinden yüzeysel tabakalara doğru depolarizan bir dalganın yayılması ile sonuçlanan talamik etkiyi yansıttığı ileri sürülmüştür (82) . Bu hipotez ilgi çekicidir; çünkü gerçekten de farklı kortikal tabakalar, farklı intrakortikal, interhemisferik ve talamik projeksiyon sunarlar; dolayısı ile kortikal aferent ve eferent sinyallerin bağlantıların lokal alfa ritimlerinde ifade olunan zamansal aracılığı ile eş zamanlı olarak, tüm beyinde bütünleştirici bir mekanizma sağlanabilir (82) . Görsel farkındalığın nöral korelatı alfa osilasyonlar iken, gama osilasyonları, uyanıklık ve REM (rapid eye movement sleep) de belirgin olup REM dışında ise azalır (83) . Alfa ile görsel algı arasında gösterilmiş bu ilişkilerin bir yönü de kısa bir görsel uyarana, hangi fazına denk geldiğine bağlı olarak, alfabayı bloke edebilir veya genliğini değiştirebilir (82) .

2.2.5 EMA PATOFİZYOLOJİSİ

EMA'ya eşlik eden iktal EEG bulguları 3-6 sn süren 3-6 Hz frekansında jeneralize multipl diken ya da diken-dalga deşarjlarıdır. İlk 1-2 saniyelik başlangıçta multipl dikenler daha yoğun ve devamlı (yavaş dalga deşarjları ile bölünmemiş) şekilde olabilirler. EEG deşarjlarının başlangıcı göz kapağı sıçramalarından önce de gelebilir, eş zamanlı da olabilir (21) . Yine de hızlı göz kapağı hareketi olduğu bazı durumlarda göz kapamayı takiben göz hareketleri deşarjların önünden gelebilir. Altta yatan etyoloji bilinmemektedir. EMA esas olarak göz kırpmalar ile özellik gösterir. Diğer fotosensitif epilepsilerin aksine, göz kapama fotik uyarıdan daha güçlü bir tetikleyici faktördür. Yine de göz kapama duyarlılığı aydınlatılmış ortam gerektirir ve tam karanlıkta etkisizdir (21,84) . Bu durum devamlı ışığın nasıl nöbeti tetiklediğini açıklayabilir. Bir başka ilginç özellik de bazı hastalarda birbirine zıt olarak hem fotosensitivite hem de fiksasyon-off sensitivitesi olmasıdır (84) .

Kaeko ve arkadaşları 14 yaşında bir EMA hastasının EEG'sinde oksipital bölgelerde paroksizmal burst aktiviteleri bildirmişlerdir (61) . Bu aktiviteler;

- Aydınlıkta göz kapama ile tetiklenmiş, total karanlıkta kaybolmuştur.
- Karanlığın kendisi tarafından tetiklenmemişlerdir.
- Paroksizmal deşarjlar tek gözün kapatılması ile kaybolmamıştır.
- Gözlerin yukarı döndürülmesi ile tetiklenmemişlerdir.
- Gözler açıkken verilen 10-15 Hz frekansında fotik uyarı, hem paroksizmal oksipital aktiviteleri hem de jeneralize diken dalga deşarjlarını (fotoparoksizmal yanıt) tetiklemiştir.
- Aydınlık ortamda fiksasyon frenzel gözlüğü ile elimine edildiğinde (fiksasyon off sensitivity – FOS) paroksizmal deşarjlar göz kapama olmadan da artmıştır.

EMA'nın patofizyolojisinde oksipital korteksin rolü olabileceğine yönelik pek çok bildiri bulunmaktadır (2,8,19,61,85) . Bunlardan iki klinik bildiri dikkat çekicidir. İlkinde, Silvia ve ark. nın bildirdikleri iki çocuk EMA vakasında da EEG'de bilateral oksipital bölgelerde iktal 2.5-3 Hz frekansında diken ve multipl diken deşarjları gösterilmiş ve bu iki çocukta gelişim geriliği ve öğrenme sorunları kaydedilmiştir (19) .İkinci olarak, Viravan ve ark.nın bildirdikleri bir çalışmada, interiktal EEG'de, 12 çocuk EMA hastasının 6'sında posterior bölgelerde sık, dikensi alfa aktivitesine rastlanmıştır. Bazal ritimden 2 Hz kadar hızlı olan posterior alfa aktivitesi normal insanlarda 'squeak' (tiz) aktivite olarak tanımlanmıştır (86) ; EMA'da tarif edilen alfa ritmi, göz kapama ile ortaya çıkışı, dikensi komponenti, düzensizliği ve frontal bölgelere yayılım gösterebilen yüksek amplitüd gibi özellikleriyle bundan ayrılmaktadır. Bunun dışında hastaların 4'ünde interiktal paroksizmal posterior epileptiform deşarjlara rastlanmıştır. İnteriktal EEG'de gösterilen fokal deşarjlar aslında IJE'lerin bazılarında daha önce bildirilmiştir (87-89) . İktal EEG'lerinde ise 12 hastanın 11'inde (%92) göz kapama ile tetiklenen bilateral oksipital fokal epileptiform deşarjlara rastlanmış ve 9 hastada jeneralize diken-dalga deşarjlarından hemen önce (0.2-1 s) kısa epileptiform fokal deşarjlar gösterilmiştir (85) .

Bu klinik çalışmalar gibi EEG ve semiyolojik özelliklerden yola çıkarak EMA'daki nöral şebekelere ait ipuçları elde edilebilir.

2.2.5.1 Semiyolojiden Nöral Şebekelere

1929'da Clementi, köpeklerde göz kapağı miyoklonisini oksipital korteksin görsel uyarımı ile tetikleyebilmiştir (90) . Oksipital korteksin IFS ile tetiklenen proksimal deşarjların oluşumundaki önemi klinikteki bilgilerin yanı sıra, hem insanda hem de hayvanda deneysel çalışmalarla desteklenmiştir.

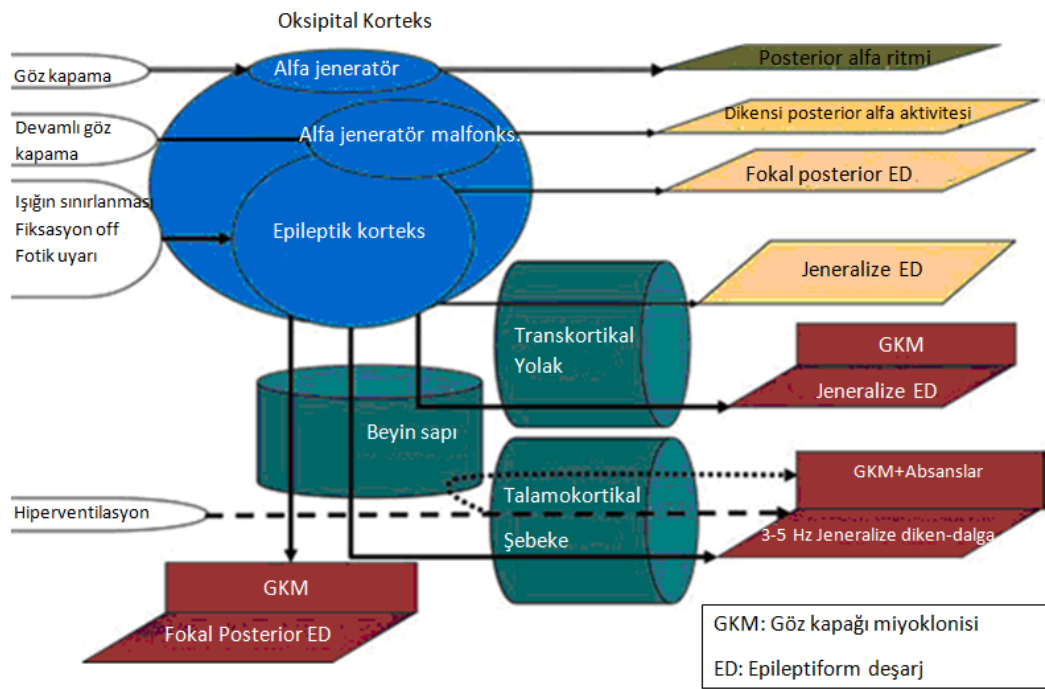
Tüm bu bulgular ışığında daha önce pek çok semptomatik oksipital lop epilepsisi vakasında ve hatta Incorpora ve arkadaşlarının bildirdikleri oksipital korteks displazisi saptanan bir EMA hastasında gösterildiği gibi, göz kapamaya duyarlılık, belirgin fotosensitivite ve fiksasyon-off duyarlılığı bulunan epilepsilerde oksipital korteksin tetikleyici rolü olduğu söylenmektedir (61,91) . Ogura ve ark. göz kapamanın kendisinin değil, görsel girdinin azalmasına duyarlı (tam karanlıkta göz kapama deşarjları tetiklememektedir) oksipital korteks nöronlarının nöbetleri tetikleyebileceğini ileri sürmüşlerdir (61) .

Işığın yoğunluğu veya ister göz kapama ile isterse aralıklı fotik uyarı ile olan değişkenliği, oksipital korteksi uyarır. Bu şekilde epileptik korteksin aktivitesini ve/veya uyarılabilirlik düzeyini etkiler. Oksipital kortekte yer alan normal alfa ritm jeneratörleri göz kapama ve açmaya cevap veren posterior alfa ritmini üretir. EMA hastalarında alfa ritm jeneratörlerinde malfonksiyon olabileceği düşünülmektedir ve hem magnosellüler hem de parvosellüler sistemlerin fonksiyonel olarak bozuk olabileceğinden bahsedilmektedir (2,92) . Bahsedilen çalışmalarda posterior bölgelerde görülen dikensi alfa ritminin bunun bir karşılığı olarak ortaya çıkıyor olabileceği ileri sürülmüştür (85) .

Yine de oksipital korteks, göz kapağı miyoklonisi oluşturmak için tek başına yeterli değildir. Fotosensitif kuşlarda epileptik beyin sapının rolü, EEG de paroksizmal aktivite olmaksızın miyoklonus ve konvülziyonların doğmasında esastır (93) . Oksipital kortekse ulaşan uyarı (göz kapama, aralıklı fotik uyarı ya da görsel girdi kaybı gibi), 'süperior colliculus' ya da pretektal alanlar aracılığıyla ulaşarak beyin sapını tetikleyebilecek güçte ise klinikte gördüğümüz göz kapağı miyoklonilerini doğurabilir. Eğer beyin sapını tetikleyemez ise yalnızca elektrofizyolojik olarak EEG'de posterior paroksizmal epileptiform aktiviteler olarak görülebilirler. Posteriorda oluşan epileptiform deşarjlar yeterince geniş ise veya

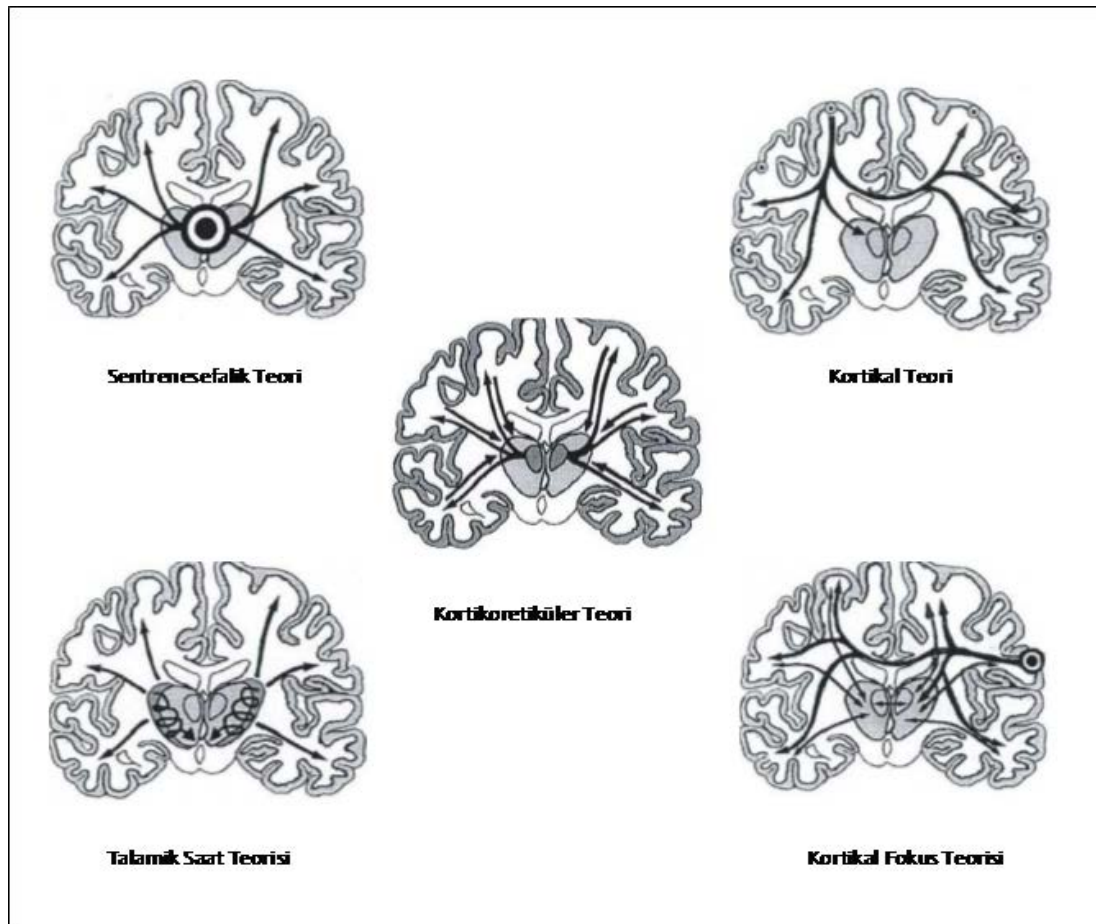
transkortikal yollar senkronize olur ise jeneralize epileptiform deşarjlar görülebilir. Talamokortikal yolak ise bu şebekenin muhtemelen en son durağıdır.

Jeneralize epileptiform deşarjların yayılımı ve klinik absans nöbetlerinin oluşumunda bu yolağın rol aldığı düşünülmektedir. 2008 yılında 4 EMA hastası üzerinde yapılan EEG-fMRI (fonksiyonel MR) çalışmasında da bununla uyumlu olarak, daha önce idiopatik jeneralize epilepsilerdeki paroksizmal jeneralize deşarjlarda talamusun gerekli subkortikal aktiviteden sorumlu tutulduğu gibi (94-97) iktal ve interiktalde talamusta artmış BOLD (kan oksijen seviyesi bağımlı) aktivasyon gösterilmiştir. EMA'daki jeneralize diken, multipl diken-dalga deşarjlarının yayılımı ve absans nöbetlerinde de talamusun rolü olduğu ileri sürülmüştür (98) . Şekil 2.2.5.1.1'de bu yolların şematik gösterimi sunulmuştur (85) .



Şekil 2.2.5.1.1: EMA elektrokliniğini oluşturduğu düşünülen yolların şematik gösterimi (Şekil 2.2.5.1.1 referans (85) 'den uyarlanarak alınmıştır)

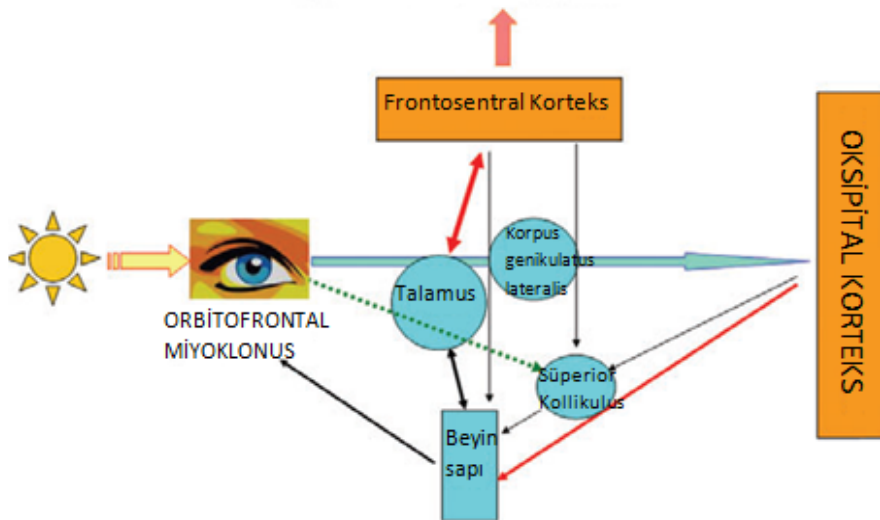
Diğer yandan, İJE’lerdeki diffüz kortikal hipereksitabilite (Gloor ve ark.nın tanımladığı üzere ‘kortiko-retiküler sistem’) tek şekilde olmak zorunda değildir. Tıpkı fonksiyonel nöro-görüntülemelerde lokal fonksiyonel anomalilerin gösterildiği gibi hem spontan ve hem de refleks epileptojenez olabilir (99) . Korpus kallosumun rolü, kortiko-kortikal ve talamokortikal yollar jeneralize epilepsilerde çok önemlidir ve tüm bu yollar şekil 2.2.5.1.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2.5.1.2: İJE’lerin yayılım teorilerinin şematik gösterimi. Soldakiler talamik teoriler: Penfield ve Jasper’in sentrensefalik teorisi (1954) ve Buzsaki’nin talamik saat teorisi (1988) . Sağ tarafta kortikal teoriler: Bancaud, Lüders ve ark. İle Niedermeyer’in kortikal teorisi (1972), Meeren ve ark.’larının kortikal fokus teorisi (2005). Ortada ise Gloor’un, Lüders ve ark.’ları tarafından 1984’te uyarlanan kortikoretiküler teorisi (1968) (Şekil 2.2.5.1.2 referans (100) ‘den alınmıştır)

2.2.5.2 Sistem Epilepsiler

Bu açılardan jeneralize epilepsiler ‘fonksiyonel sistemler’ i barındırır ve bunlar bir takım devreleri destekler (98,101) . Bununla birlikte, yaygın kortikal hipereksitabilitesi olan bir oksipital korteksin rolü önemli gibi görünmektedir. Diğer yandan idiopatik jeneralize epilepsilerde ve daha genel anlamda idiopatik epilepsilerde özgün kortikal bölgelerin veya nöronal ağların bu tür epilepsilerde rol oynadığı düşünülmüş ve ‘sistem epilepsileri’ kavramı yerleşmeye başlamıştır. EMA şekil 2.2.5.2 ’de şematik olarak gösterildiği gibi, oksipital korteks, beyin sapı, talamus ve frontal lobu içeren karmaşık bir sistem epilepsisi olabilir (8,101) .



Şekil 2.2.5.2: Eyelid myoclonia with absences (EMA): semiyolojiden nöronal şebekelere

Oksipital korteksin EMA'daki ve daha genel olarak fotosensitif epilepsilerdeki rolü önemlidir. Göz kapama ve intermittant fotik stimülasyon (IFS) oksipital korteks nöronlarını senkronize eder. Oksipital korteksin aktivasyonu ışığın yoğunluğuna, aktive edilen korteksin hacmine ve uyarılabilirlik derecesine bağlıdır. Bu yüzden ışığın birikimi EMA'da göz kapamaya cevabı inhibe eder ve tek gözde stimülasyon ya da optik lensler IFS'ye yanıtı azaltır. Bazı antiepileptik ilaçlar bu deşarjların yayılımını azaltır, dolayısıyla posterior kortekste paroksizmal aktiviteyi sınırlar. Korteksin görsel yanıtının yayılımı ve özellikle frontorolandik (FR) korteks transkortikal ya da subkortikal (retikülotalamik) korteks yolları ile jeneralizasyonu ya da ön planda FR paroksizmal deşarjları tetiklenebilir. Karşılıklı talamokortikal etkileşimler ritmik diken ve dalgaların (ve absans) ve takiben çoklu diken (ve miyokloni) deşarjların üretiminde temeldir. Fotoparoksizmal cevapta beyin sapının rolü (93) bilinmektedir. (Şekil 2.2.5.2 referans (8) 'den uyarlanarak alınmıştır)

2.2.6 AYIRICI TANILAR

EMA'nın normal zemin aktivitesi, paroksizmal jeneralize deşajlar ve fotosensitivite gibi özellikleri nedeniyle IJE'lerin bir alt türü olabileceği ve hatta iyi tanımlanmış ve IJE olabileceği ileri sürülmektedir (8) . Ancak ILAE 2010 nöbet tipi ve epileptik sendrom sınıflamalarında EMA epileptik bir sendrom olarak değil, bir nöbet tipi olarak yer almıştır (13) . Göz kapağı miyoklonisi genellikle EMA'nın tipik nöbet tipidir. Bununla birlikte göz kapağı miyoklonileri semptomatik epilepsiler ya da IJE'lerde de görülebilir.

2.2.6.1 Göz Kapağı Miyoklonilerinin Görülebileceği Diğer Sendromlar ve Hastalıklar

Göz kapağı miyoklonisi ve absans EMA'da ön planda görülen nöbet tipidir. Yine de bu nöbet tipi semptomatik, kriptojenik epilepsilerde de gözlemlenebilir. Göz kapağı miyoklonisi ayrıca absansın eşlik ettiği diğer idiyopatik jeneralize epilepsilerde de görülebilir. EMA ile ortak özellik taşıyan epileptik durumlar tablo 2.2.6.1'de özetlenmiştir (8) .

2.2.6.2 Semptomatik ya da Kriptojenik Epilepsilerde Göz Kapağı Miyoklonisi

Semptomatik ya da kriptojenik epilepsilerde göz kapağı miyoklonili absans fotosensitivite ile birlikte önde gelen nöbet tipi olabilir. İktal göz kapağı miyoklonisi olan hastalar ile EMA hastalarında, tanı ile ilgili kafa karışıklığı özellikle klinik geçmiş detayları biliniyor ise çok sık olmayabilir. Göz kapaklarında daha çok belli belirsiz titremeler gözlemlenebilir ve eşlik eden fokal ekstremite miyoklonileri olabilir. Mental retardasyon, nörolojik belirtiler ve ciddi zemin aktivitesi bozuklukları semptomatik ya da kriptojenik epilepsili hastalarda daha sık görülür. Fokal EEG bozuklukları EMA'da da görülebilir ancak şiddetli ve dirençli olduğunda altta yatan yapısal anomaliyi işaret ediyor olabilir. EMA'da, nöbetler kısa ve stereotipiktir ve bazen bağımsız ekstremite sıçramaları ya da jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN) eşlik edebilir. (16,21) .Gerçek EMA semptomatik ya da kriptojenik epilepsilerden daha az yaygındır.

Göz kapağı miyoklonilerinin görülebildiği durumlar;

Göz kapağı miyoklonili absans epilepsisi

Çocukluk çağı absans epilepsisi

Juvenil absans epilepsi

Juvenil miyoklonik epilepsi

Fantom absanslı idyopatik jeneralize epilepsiler

Progresif olmayan ensefalopatilerin miyoklonik status nöbetleri

Tikler ve diğer non-epileptik psikojenik durumlar

Progresif miyoklonik epilepsi (PME)

Tablo 2.2.6.1: Göz kapağı miyoklonilerinin görülebildiği ve EMA ayırıcı tanısında düşünülen diğer durumlar gösterilmiştir. (Tablo 2.2.6.1referans (8) ‘den değiştirilerek alınmıştır)

2.2.6.3 Absanslı İdiopatik Jeneralize Epilepsilerde Göz Kapağı Miyoklonileri

Absans nöbetlerinin eşlik ettiği idiyopatik jeneralize epilepsilerde, göz kapağı miyoklonisinin absans sırasında görülebilecek diğer göz kapağı hareketlerinden ayırt edilmesi gereklidir. Panayiotopoulos ve arkadaşları 90 IJE hastasının tipik absans kaydı (2.5-3 Hz diken, multipl diken ve yavaş dalgaların eşlik ettiği klinik özellikler) olan 536 video-EEG kaydı çalışması yapmışlardır (23). Tüm hastaların tek başına ya da miyoklonik sıçramalar veya JTK nöbetler ile birlikte absans nöbetleri kaydedilmiştir. Sendromlar çocukluk çağı absans epilepsisi (CAE), juvenil absans epilepsisi (JME), miyoklonik absans epilepsisi (MAE), perioral miyoklonili absans epilepsisi, JTK nöbetler ile fantom epilepsisi, tek miyoklonik sıçrama ile absans epilepsisi ve idiyopatik jeneralize epilepsilerin diğer sınıflanamayan tipik absans epilepsileri şeklinde bildirilmiştir. Hastaların % 43.3'ünde göz kapağı veya göz ile ilişkili iktal klinik özellikler kaydedilmiştir. Yalnız çok belirgin olan göz kapağı hareketleri tartışılmıştır. Yazarlar göz kapağı miyoklonilerini hastanın her absans nöbetinde görülüyor ise tutarlı, absans nöbetlerinin bazılarında var bazılarında yok ise çelişkili olarak sınıflandırmışlardır. Bulgular,

1. Göz kapağı miyoklonisi 5 hastada tutarlı olarak tespit edilmiştir.
2. Göz kapağının cılız titremeleri 4 hastada tutarlı, diğer bir 4 hastada çelişkili olarak saptanmıştır.
3. Rastgele veya tekrarlayıcı göz kırpmalar spontan normal göz kırpmaya benzer şekilde ve 6 hastada tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. Diğer bir 14 hastada ise absans sırasında çelişkili göz kırpmalar saptanmıştır.
4. Ön planda ritmik ve vertikal kaş seyirmeleri 5 hastada görülmüştür.
5. Bir hastada vertikal nistagmus saptanmıştır.

Böylece, 90 hastanın 39'unda göz kapağı ve göz ile ilgili iktal özellikler görülürken bu hastalardan 5'inde (%5.6) EMA'da görülen göz kapağı hareketleri ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Bunların da yalnız birinde fotosensitivite ve yalnız bir kez göz kapamaya duyarlı absans nöbeti gözleendiği not edilmiştir.

Diğer taraftan 20 hastada (% 22.2) klinik olarak ya da video EEG ile fotosensitivite dökümente edilmekle birlikte bunların yalnızca 5 tanesinde absans sırasında göz kapağı ilişkili klinik özellik görüldüğü, iki hastada EMA'daki göz kapağı miyoklonilerinden çarpıcı bir şekilde ayırt edilebilen rastgele göz kırpmalar gözlemlendiği, iki hastada hızlı ritmik göz kapağı titremeleri gözlemlendiği ve bir hastada da göz kapağı miyoklonili absans benzeri klinik özellikler görüldüğü kaydedilmiştir.

2.2.6.4 Oksipital Lop Nöbetlerinde Zorlu Göz Kapamalar ve Göz Kapağı Titremeleri

Zorlu göz kapamalar ve göz kırpmalar hem idyopatik hem semptomatik parsiyel oksipital lop nöbetlerinde görülebilen klinik bir bulgudur. Bu erken iktal bir işaret olabilir ve zorlu niteliği ile diğer fokal nöbetlerde görülen alışılmış göz kırpmalardan ayırt edilebilir. Genellikle görsel halüsinasyon fazından sonra gelirler ve bu aşamada bilinç bozulmuştur, ardından gelecek sekonder jeneralize nöbetin uyarıcısıdır (23) . Yine de bu semptom tek başına da görülebilir ve görünüşte fark edilemeyip nöbet olduğundan bile şüphe edilemeyebilir ve oksipital lop epilepsili hastalarda bu durumu yalnızca video-EEG gösterebilir (23) .

2.2.7 YÖNETİM ve TEDAVİ

Göz kapağı miyoklonili absans epilepsili hastalarda yaşam boyu medikal tedavi gerekli olabilir. Kontrollü terapötik çalışmaların yokluğunda, EMA'da ilaç tedavisi için en etkili yaklaşım hakkında bilimsel değerli sonuçlara ulaşmak mümkün değildir. Kişisel anlatım kanıtlarına dayanarak, IJE'li hastalarda kullanılan ilaçlar tercih edilebilir. Sodyum valproat ve etosuksimit kombinasyonu en etkili tedavi rejimi gibi görünmektedir. Yine de klonazepam miyoklonik sıçramalar için çok iyi etkilidir ve ikinci bir seçenek olabilir. Lamotrijinin düşük dozlarının sodyum valproata eklenmesi farmakodinamik etkileşimlerinden dolayı düzelme sağlayabilir (16,102) denmekle birlikte miyoklonileri artırabileceği yönünde de yazılar vardır (15) . Yine son yapılan bir çalışmada levetirasetamın da tedavide fayda sağladığı bildirilmiştir

(103) . Karbamazepin, vigabatrin ve tiagabin kontrendikedir ve bu fenitoin için de geçerlidir (102) . Fotosensitif hastalarda titreşen veya parlak ışıktan kaçınmak için kullanılabilecek farmakolojik olmayan öneriler de etkili olabilir (92) .

2.2.8 PROGNOZ VE KOMPLİKASYONLAR

Göz kapağı miyoklonileri, EMA'nın yalnız karakteristik bir bulgusu değil, aynı zamanda tedaviye en dirençli, günde defalarca tekrarlayan, sıklıkla belirgin bir absans nöbeti gözlenemeyen ve hatta yaş ile giderek kaybolan ve ortaya çıkarılamayan fotosensitif nöbetleridir. JTK nöbetler, tonik ya da klonik nöbetler ve absans statusu (40,41) tetikleyici faktörlerin birikimi ya da daha sıklıkla uygun olmayan tedavi nedeniyle erişkin çağda kaçınılmazdır (23) .

Çocukluk çağında başlayan, tanı alan ve tedavisine başlanılan EMA hastaları bazen hasta ve yakınları göz kırpmaları fark edemediğinden ya da tik sanıldığından (7,9,23) , bazen videolu EEG yapılamadığından (21,24) bazen de başka epilepsi türleri ile karışabilen özelliklerinden dolayı yanlış ya da geç tanı alabilmektedirler (18,24) . Erişkin çağa geldiklerinde ise tablo, nöbetlerin çeşitliliği, pediatrik nöroloji izlemlerinde EMA tanısı konulmamış ise ya da göz kapağı miyoklonileri fark edilemediğinde hasta veya ailesinin hikaye vermemesi ve hastaların doğru ya da yanlış ilaç tedavisi altında ilk kez görülüyor olmaları gibi nedenlerden dolayı, elektrofizyolojik ve klinik olarak daha da karmaşılaşmış olabilmektedir. Tüm bu tanı güçlüklerinden dolayı bu hastaların epilepsi sınıflamalarındaki yerlerinin bulunması ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi zorlaşabilmektedir (17,104) .

Bu tez çalışmasında amacımız; göz kapağı miyoklonili epilepsi hastalarının klinik ve EEG özellikleri başta olmak üzere, diğer İJE'lerle birlikteliklerinin, nörogörüntüleme bulgularının, ve prognozlarının ortaya konulması ve bu şekilde EMA epilepsisinin sınırlarını çizebilmek, İJE ya da semptomatik epilepsilerle olan birlikteliğini belirleyebilmek, prognozları ve tedaviye yanıtları hakkında fikir edinebilmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışmasında 410.01-2909 başvuru numarası ile Hacettepe Üniversitesi Senato Etik Komisyonu'ndan onay alan araştırma protokolümüze uygun şekilde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı EEG laboratuvarı ve video-EEG monitörizasyon ünitelerinde, 1996-Kasım.2011 tarihleri arasında rutin EEG ve uzun süreli video-EEG monitörizasyonları yapılan erişkin hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

3.1 Hastaların Seçimi

1996 ile Kasım.2011 tarihleri arasında rutin EEG laboratuvarında çekilen yılda ortalama 2500-3000 EEG kaydı içinden, aşağıdaki kriterlere göre hasta seçimi yapılmıştır. Ayrıca daha sonra bu hastaların dosya bilgilerinden aralarında daha önce ilaca dirençli epilepsi nedeni ile uzun süreli video EEG monitörizasyonları yapılanlar olduğu gözlemlendiğinden, video EEG monitörizasyon ünitesindeki 1996-Kasım 2011 tarihleri arasındaki kayıtlar da incelenmiş ve hastalar yine aşağıdaki kriterlere uygun olarak seçilmiştir.

Hastaların ayaktan EEG laboratuvarında, 32 kanallı dijital video EEG de uluslar arası 10-20 metoduna uygun olarak T1-T2, kulak ve EKG elektrotları da eklenerek referans ve bipolar montajlarda EEG kayıtları alınmıştır. Analog olarak ise 8 kanallı EEG'de uluslar arası 10-20 metoduna uygun olarak en az 21 elektrod ile bipolar ve referans montajlarda çekimler yapılmıştır. Hastaların video EEG nöbet kayıtları, EEG değişiklikleri tanımlama ve değerlendirilmeleri Prof.Dr.Serap Saygı ve Doç.Dr.İrsel Tezer Filik, Doç.Dr.Neşe Dericioğlu tarafından birlikte yapılmıştır.

Çalışmaya Alma Kriterleri;

1. Hasta veya yakınlarından göz kırpma şeklinde nöbet hikayesi alınan ve EEG'de bilateral 3-5 Hz diken-dalga, multipl diken aktivitesi görülen,

2. Video EEG de göz kırpmaları görülen ve eşlik eden EEG’de bilateral 3-5 Hz diken-dalga, multipl diken aktivitesi görülen,
3. Analog (kağıt) EEG de göz kırpıştırma hareketi EEG teknisyeni veya laboratuvar doktoru tarafından gözlemlenerek not edilen ve eşlik eden EEG’de bilateral 3-5 Hz diken-dalga, multipl diken aktivitesi görülen hastalar incelemeye alınmıştır.

Toplam 61 hastanın bu kriterlere uyduğu saptanmıştır. Tüm hastaların dosyaları ve EEG özellikleri geriye yönelik olarak incelenmiş gerekli hallerde hastalara telefon viziti ile ulaşılarak bilgileri tamamlanmıştır. Bu çalışma retrospektif olarak yapıldığından, tüm hastalar epilepsi konusunda uzmanlaşmış doktorlar tarafından görülmüş olsa dahi tanıları atlanmış hastaların da olabileceği düşünülmüştür.

3.2 Hastaların Gruplandırılması

Çalışmaya alınan hastaların dosyaları incelendiğinde, 7 hastanın göz kapağı miyoklonili nöbetleri olmakla birlikte, semptomatik epilepsi tanısı kesinleşmiş hastalar olduğu görülmüştür. Bu 7 hasta EMA tanısı için dışlanmıştır.

Hastaların öykü ve video kayıtlarından (n=52) nöbet semiyolojileri ve EEG özellikleri incelendiğinde iki grup hastanın birbirinden ayrılabilceği düşünülmüştür. Bir grupta masif miyoklonilerin ve JTK nöbetlerin (n=12), diğer bir grupta ise uzun süreli absans nöbetleri ile JTK nöbetlerin ön planda olduğu (n=8) ve göz kapağı miyoklonilerinin hafif, cılız titremeler şeklinde ve bazen diken-dalga deşarjları ile aynı frekansta ve 6-10 sn sürebilen absans nöbetlerine eşlik edebildiği dikkati çekmiştir. Bu grup, klinik ve elektrofizyolojik özellikleri JME, absans epilepsiler (CAE, JAS) ve diğer IJE’lerle benzerlikler gösterdiği düşünülmüş ve analiz edilmiştir.

Geriye kalan toplam 31 kişilik bir grubun, Jeavons tarafından EMA’da tanımlanan klinik-EEG özelliklerini karşıladığı görülmüştür. Jeavons, karakteristik nöbeti ‘göz kapaklarında kısa, belirgin bir sıçramaya eşlik eden gözlerde yukarı kayma ve bununla ilişkili göz kapamayı takiben ortaya çıkan jeneralize diken-dalga

deşarjlarıdır' şeklinde tanımlamıştır. Bu gruptaki hastalarda da tanımlandığı gibi belirgin sıçrayıcı ve gözlerde dönmenin eşlik edebildiği göz kapağı miyoklonileri görülmüştür. Ayrıca literatürde bildirilen JTK nöbetler ve masif olmayan, üst ekstremitelere ya da baş-boyun bölgesine sınırlı miyokloniler de yine bu grup içinde gözlenmiştir.

Klinik, semiyolojik-EEG özelliklerine göre gruplandırılan bu hastalarda, çalışmanın amacına yönelik aşağıda sırasıyla belirtilen incelemelerin yapılması planlanmıştır.

3.3 Klinik Özelliklerin Tanımlanması ve Karşılaştırılması

Tüm hastaların sosyo-demografik özellikleri ile birlikte EMA'nın klinik özelliklerini tanımlayabilmek için aile hikayeleri, febril konvülzyon ve diğer risk faktörlerinin varlığı, nöbetlerin başlangıç yaşları ve diğer nöbet şekilleri belirlenmiştir. Ayrıca hastaların kognitif durumları ve ruhsal problemleri ile varsa epileptik olmayan psikojenik nöbetleri kaydedilmiştir. Bu klinik özellikler açısından gruplar arasında farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Tanı koymadaki güçlük ve gecikmelerin belirlenmesi amacı ile, hasta ve/veya yakınlarından alınan öykü ve dosya notlarından öğrenilen nöbetlerin başlangıç yaşı, hastanın ilk kez epilepsi tanısı aldığı yaş ve doğru tanı aldıkları yaş ile gecikme süreleri incelenerek gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Hastaların çocukluk çağında başlayıp erişkin yaşlara kadar devam eden epilepsi öykülerinde hastalık seyri ve nöbetlerin devamı açısından bilgi verebilmek üzere bazı prognostik faktörler özellikle incelenmiştir. Bunlar hastaların kullanmış ya da kullanmakta oldukları medikal tedavi özellikleri, status epileptikus öyküleri, herhangi bir dönemde ilaç kesimi denenmesi yapılmış olup olmadığı ve en son vizitlerinde nöbet devamı/nöbetsizlik durumlarıdır. Bu özellikler içinde medikal tedavi açısından çoklu ilaç kombinasyonu kullanıp kullanmadıkları, ilaç kesimi denemesi yapılmış ise rekürrens olup olmadığı ve var ise rekürrensin kısa ya da uzun sürede olduğu, nöbetleri devam edenlerin nöbet şekilleri (göz kapağı miyoklonili absans nöbetleri ve/veya jtk nöbetler) açısından ayrıntılandırılmıştır. Ayrıca tedavide

önerilmeyen ilaçları kullanıp kullanmadıkları not edilmiştir. Tüm bu prognozla ilgili veriler gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

3.4 Elektrofizyolojik özelliklerin tanımlanması

Elektrofizyolojik özellikler hem EMA'nın tanımlanabilmesi ve hem de altta yatan patofizyolojik mekanizmalara yol gösterici olabilmesi açısından ayrıntılı olarak incelenmiştir. Toplam 61 erişkin hastadan videosu olanların çekim sırasında gözlemlenen göz kapağı miyoklonileri, absans nöbetleri ve eşlik eden baş-boyun, perioral miyokloni gibi diğer tip nöbetleri izlenmiştir. EEG'de zemin aktivitesi, iktal-interiktal morfolojik özellikleri, fokal/lokalize ve/veya lateralizan bulguları, göz açma-kapamaya, hiperventilasyona ve aralıklı fotik stimülasyona yanıtları değerlendirilmiştir.

JME ve absans epilepsiler (JAS, CAE) gibi diğer IJE'ler ile EMA epilepsisinin benzer ve farklı özelliklerinin tanımlanabilmesi amacı ile hastaların uyku-nöbet ilişkisi gibi bazı spesifik ve diğer genel klinik özellikleri, nöbet semiyolojileri ve elektrofizyolojik özellikleri karşılaştırılmıştır.

Göz kapağı miyoklonilerinin bazı semptomatik epilepsilerde görülebileceği bilgisi ve yine EMA'da diğer IJE'lerde de daha önce tanımlandığı gibi fokal EEG anomalilerinin görülebileceği bilgilerinden yola çıkarak, olası patofizyolojik yolların işaret edilebilmesi amacı ile özellikle fokal EEG bulguları ve MRG özellikleri değerlendirilmiş ve gruplar karşılaştırılmıştır.

3.5 İstatistiksel Yöntem

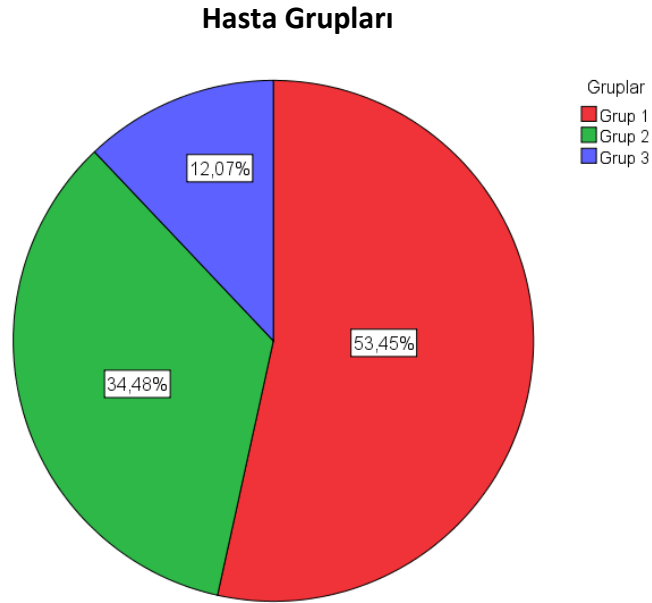
İstatistiksel analizler HUTF Biyoistatistik A.D’da SPSS 18.0 istatistik yazılımı ile yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca değer ve minimum-maksimum değerleri ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare veya Fisher kesin ki kare testi ile incelendi. Gruplar arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığına ise parametrik test koşullarının sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi veya bağımsız gruplarda t testi ile, parametrik test koşullarının sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis veya Mann Whitney U testi ile bakıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Dağılımı

1996 ile 2011 Kasım tarihleri arasında göz kapağı miyoklonili nöbetleri olan toplam 61 erişkin hastanın kayıtlarına ulaşılmıştır. Hastalar 1-34 yıl (ortalama $5,8 \pm 7,51$) süreyle takip edilmişlerdir. Göz kapağı miyoklonileri, analog EEG sırasında ($n=12$), 32 kanallı videolu dijital EEG çekimi sırasında ($n=39$) ya da uzun süreli video EEG monitörizasyon kayıtlarında ($n=4$) toplam 55 hastada rapor edilmiştir. Bu 39 hastanın içinde 4 hastada, uzun süreli video EEG kayıtları olmasına rağmen göz kapağı miyoklonileri ayaktan 32 kanallı dijital video EEG’de görülmüştür. 61 hastadan geriye kalan diğer 6 hastanın ise, kendileri ve aileleri tarafından bildirilen günde defalarca olan, göz kapama ve/veya titreşen ya da parlak ışık ile artan göz kırpma nöbetleri olduğu dosya bilgilerinden öğrenilmiş ve EEG kayıtlarında 3-5 Hz diken-dalga kompleksi, multipl diken gibi epileptik paroksizmler ile göz kapamaya ve/veya intermitant fotik uyarıya duyarlı epileptik deşarjları saptanmıştır. Hastaların klinik bilgileri ve nöbet semiyolojilerine göre yapılan alt gruplamada 61 hastanın 31’inin 1. grup EMA grubunda, 20 hastanın İJE (JME, JAS, CAE gibi) özellikleri gösteren 2. grupta olabileceği düşünülmüştür. Göz kapağı miyoklonili 7 hastanın ise PME, şizensefali, kortikal displazi, dejeneratif beyin hastalığı, kafa travması ya da serebral palsi sekeli gibi semptomatik epilepsi hikayeleri olduğu görülmüştür. 3 hastanın ise dosya bilgileri yetersiz olduğundan, gruplandırılmaları yapılamamış ve genel demografik bilgileri ile takip süreleri açısından değerlendirilmiştir.

Hastaların grupları şekil 4.1.1’de gösterilmiştir.

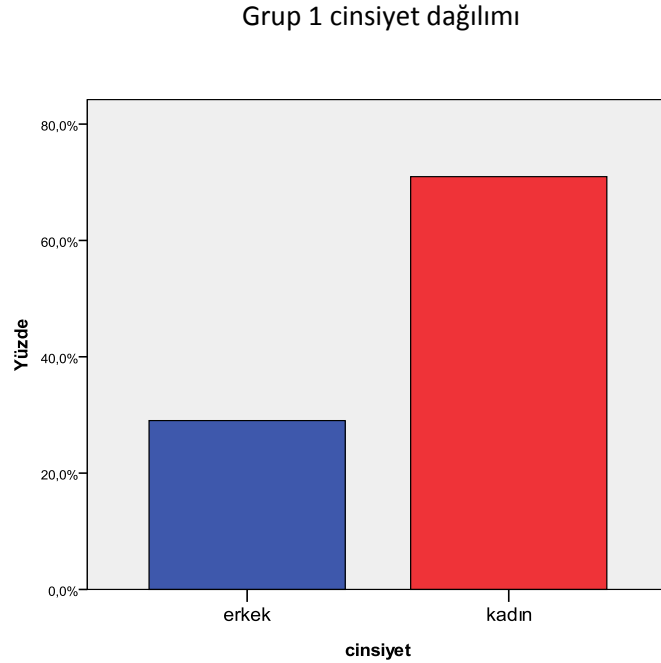


Şekil 4.1.1: Göz kapağı miyoklonileri olan hastaların gruplara göre dağılımı.

Grup1-EMA (n=31), Grup 2- diğer IJE (n=20), Grup 3-Semptomatik (n=7)

4.2 Demografik Bulgular ve Risk Faktörleri

Hastaların %74'ü kadın (n=45), %26'sı (n= 16) erkektir. Gruplar arasında anlamlı cinsiyet farkı saptanmamıştır (p=0,71). 1. grupta kadın cinsiyetin %71 oranında olduğu görülmüştür (şekil 4.2.1).



Şekil 4.2.1: 1. Grupta cinsiyet dağılımı. Erkek %29 (n=9), kadın %71 (n=22)

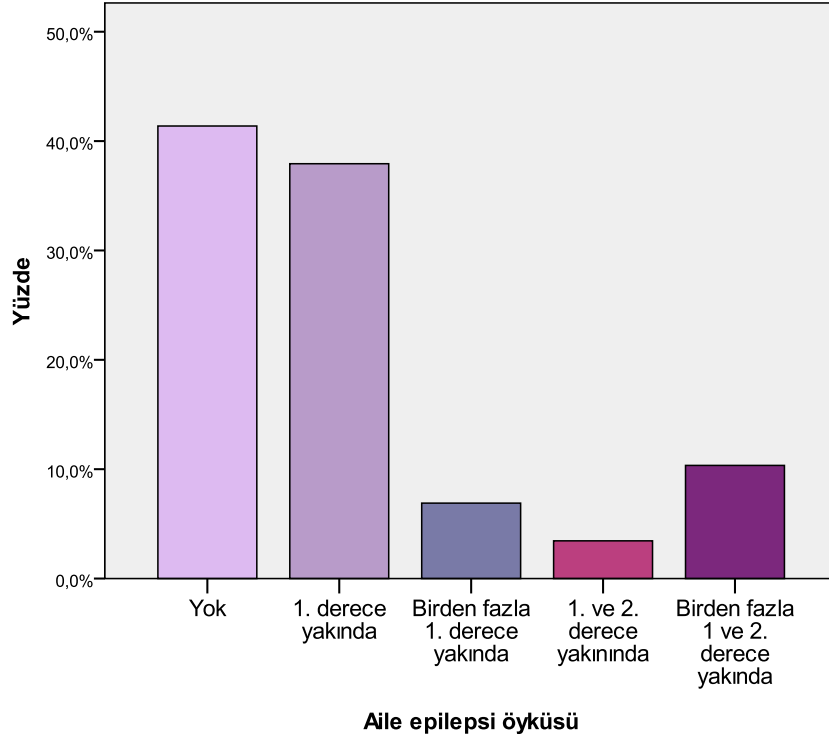
Tüm hastaların yaş ortalaması $27,45 \pm 5,61$ 'dir.

İlk epilepsi nöbetlerinin başlangıç yaşı ortalaması $11,32 \pm 6,13$ ve median yaş 11'dir. 1. grupta başlangıç yaşı ortalama $10,13 \pm 6,21$, 2. grupta $13,10 \pm 5,72$ ve 3. grupta $8 \pm 7,46$ 'dır.

1. grupta, anne-baba arasında akrabalık öyküsü 6 hastada varken (%22), 2. grupta 4 hastada (%20) mevcuttur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,86$). 1. grupta anne-baba arasında akrabalık öyküsü olan 6 hastanın 4'ünde akrabalık derecesi birinci derece, diğer 2'sinde ise ikinci derece ve daha uzaktır.

Ailede epilepsi öyküsüne bakıldığında; 1.grupta 17 hastanın (%58,6) ailesinde epilepsi öyküsü saptanmıştır ve bunların 11'i birinci derece yakınlarındadır (Şekil 4.2.2). 2. grupta ise 7 kişide (% 35) ailede epilepsi öyküsü bulunup bunların 3'ünde birinci derece yakındadır. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,18$).

1. Grupta aile epilepsi öykülerinin dağılımı



Şekil 4.2.2: 1. Grupta görülen ailede epilepsi öykülerinin dağılımı. 1. derece yakında (n=11), birden fazla 1. derece yakında (n=2), 1 ve 2. Derece yakında (n=1), birden fazla 1 ve 2. derece yakında (n=3), yok (n=12)

Febril konvülziyon (FK) öyküsü 1.grupta 7 kişide (%24,1) bulunmuştur. 2.grupta ise 3 kişide FK öyküsü olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,71).

Epilepsi için diğer risk faktörleri 1. grupta 7 kişide (%24,7) pozitif bulunmuştur. Bunlar, kafa travması (n=5), zor doğum öyküsü ve infantil dönemde geçirilen enfeksiyon (n=2) dur. 2. grupta ise 5 hastada (%25) benzer öyküler bulunup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,00).

4.3 Nöbet Tipleri

EEG çekimleri sırasında 12 hastada (%19,7) göz kapağı miyoklonisi ve absans, 36 (%59) hastada göz kapağı miyoklonisi, 2 kişide (%3,3) göz kapağı miyoklonisi ile başlayan nöbet sonrası JTK nöbet gözlenmiştir.

2. gruptaki tüm hastalarda yoğun miyokloniler ve/veya uzun süreli absans nöbetleri ve JTK nöbetler ön planda iken, 1. gruptaki hastalarda göz kapağı miyoklonili nöbetler ve bazı hastalarda daha seyrek JTK nöbetler (n=7) ve üst ekstremiteler ya da baş ve boyunda sıçramalar (n=6) görülmektedir. 1. grupta 4 hastanın yalnızca göz kapağı miyoklonili absans şeklinde nöbetleri vardır.

Her iki grupta da benzer oranlarda (1.grup %33, 2.grup %30) nöbetlerin uyku ya da uyanma ile ilişkisi olduğu görülürken semptomatik epilepsi tanılı grupta (3. grup) hiçbir hastada nöbetlerin uyku ile ilişkisi saptanmamıştır.

Hikayede hasta ya da yakınlarından öğrenilen nöbet tipleri göz önünde bulundurulduğunda, 1. grupta göz kırpma hikayesinin (%63,3 n=19) 2. gruba göre (n=2) anlamlı şekilde daha çok hastada bulunduğu dikkati çekmektedir (p=0,00).

4.4 Mental durum ve psikiyatrik bozukluklar

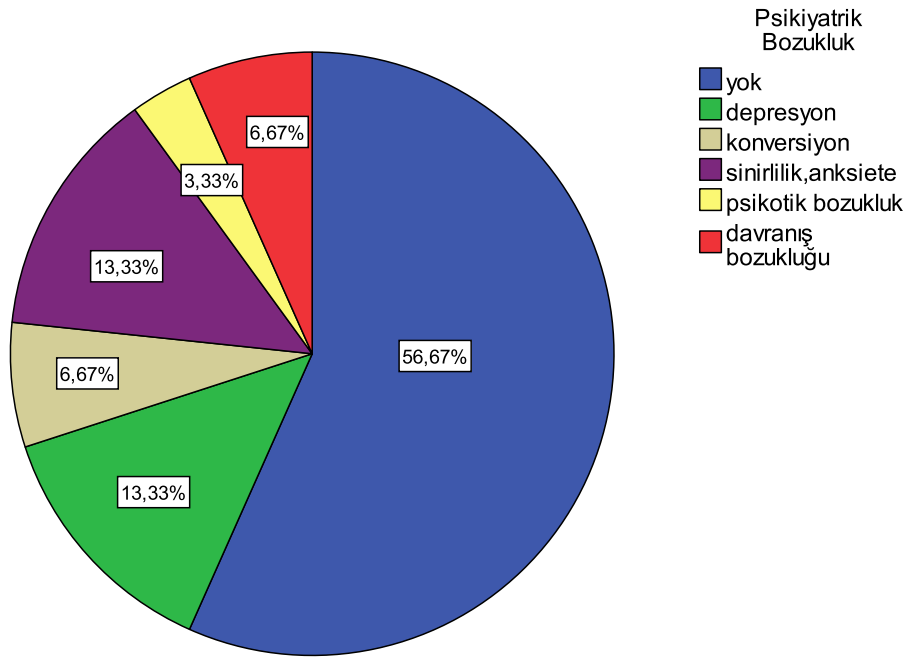
1. ve 2. gruptaki hastaların tümünün nörolojik muayeneleri normaldir. 3. grupta 4 kişinin nörolojik muayene anormalliği saptanmıştır. Kognitif değerlendirmede bu gruptaki hastaların %50'sinde (n=15) kognitif problemler saptanmıştır. Bunların 4'ünde (%13) hafif dereceli mental retardasyon, 11'inde (%37) ders başarısı ya da çalışma performanslarını etkileyecek şekilde unutkanlık yakınması olduğu saptanmıştır. 2. grupta 9 kişide (%47,4), 3. grupta ise 4 kişide (%66,7) kognitif problemler kaydedilip, 1. grup ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,70).

61 hastanın 11'inde (%22,4) psikojenik nöbetler, videolu EEG'lerinden ya da ayrıntılı nöbet tariflerinden saptanmıştır. 1. grupta 7 kişide (%24,1), 2. grupta 4 kişide (%20) psikojenik nöbetler saptanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmamıştır (p=1,00). Semptomatik epilepsi tanili gruptaki (3. grup) hiçbir hastada psikojenik nöbet öyküsü bulunmamıştır.

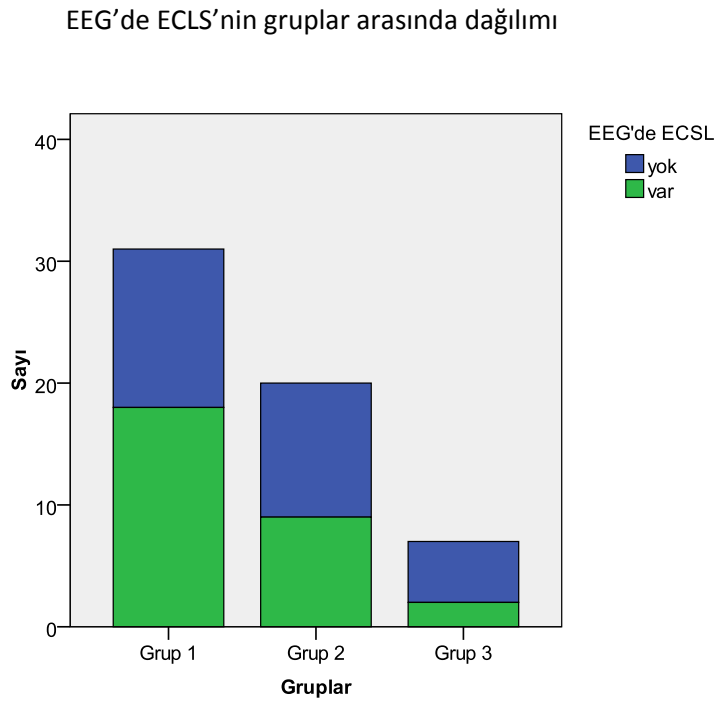
Ruhsal problemler ise 1. grupta 13 kişide (%43,3), 2. grupta 9 kişide (%45), 3.grupta 1 kişide rapor edilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,00). 1. grupta görülen psikiyatrik bozuklukların dağılımı şekil 4.4.1’de gösterilmiştir.

1.grupta gözlenen psikiyatrik bozukluklar



Şekil 4.4.1: 1.grupta gözlenen psikiyatrik bozukluklar. Psikiyatrik bozukluk yok (n=17), depresyon (n=4), konversiyon bozukluğu (n=2), sinirlilik-anksiyete (n=4), psikotik bozukluk (n=1), davranış bozukluğu (n=2)

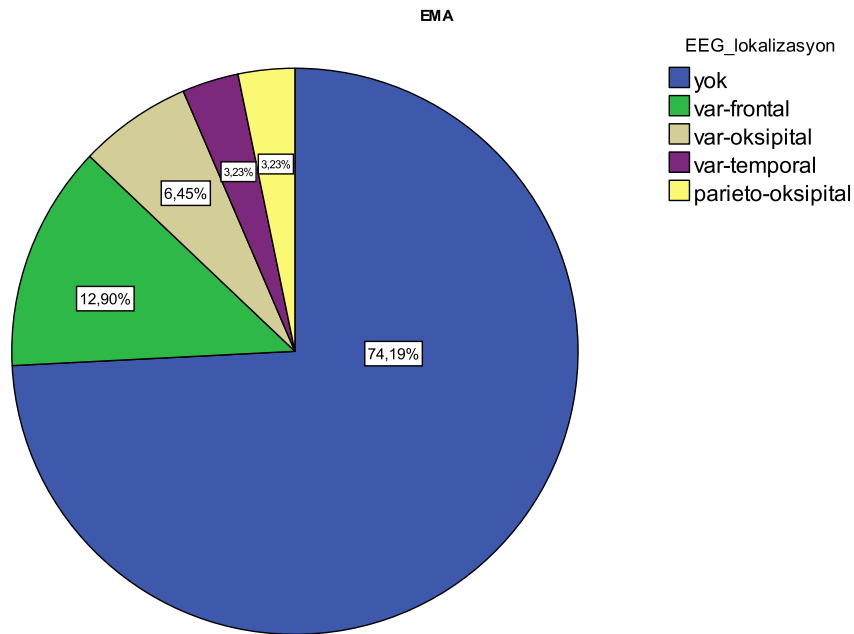
EMA grubunda 18 kişide (%58,1), diğer İJE grubunda ise 9 kişide (%45) deşarjlar ve göz kapağı miyoklonileri, 5-20 Hz fotik uyarı sırasında ve/veya bundan bağımsız olarak göz kapamaya duyarlılık (ECLS) göstermiştir (şekil 4.5.2 ve 4.5.3). EMA grubunda 1 hastanın fiksasyon-off duyarlılığı, diğer İJE grubunda ise 1 hastanın gözler kapalı kaldığı sürece devam eden epileptiform deşarjları (ECS) tespit edilmiştir. İntermitant fotik uyarı duyarlılığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). EMA grubunda 14 hastada (%45,2) ve İJE grubunda 8 hastada (%40) görülmüştür. (Şekil 4.5.4)



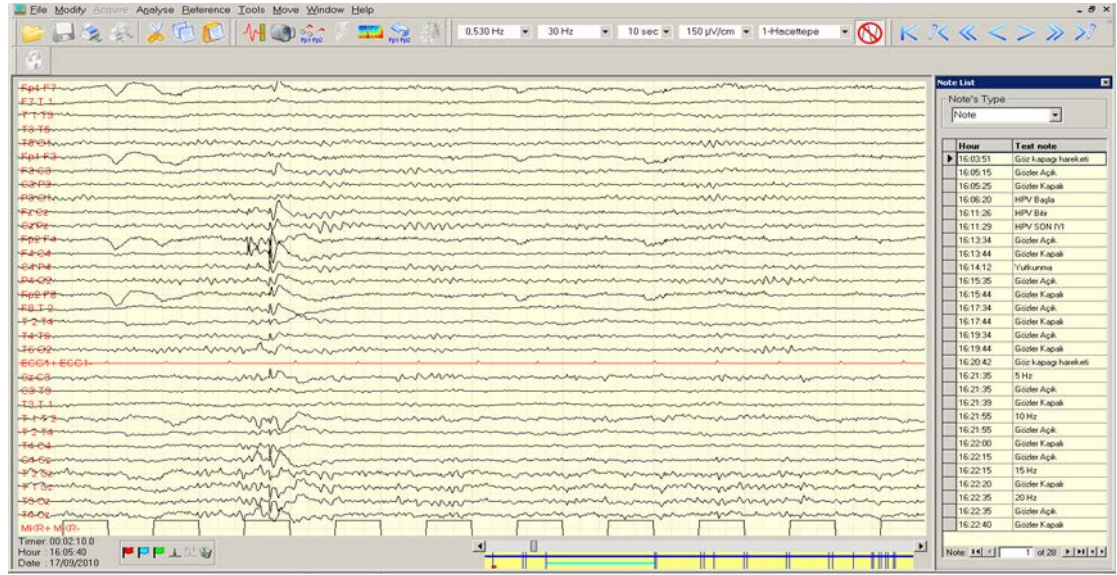
Şekil 4.5.2: EEG'de görülen ECLS'nin gruplar arasında dağılımı. Grup 1 (n=18), grup 2 (n=9), grup 3 (n=2)

61 hastanın 9'unda EEG'de lateralizan bulgu görülmüştür. Bunlardan 5 hasta 1.grupta (1 sağ, 1 sol,3 bazen sağda bazen solda görülen izole deşarjlar), 1 hasta 2.grupta, 3 hasta ise 3.gruptadır. Toplam 15 hastada (%24,6) EEG'de fokal bulgu saptanmıştır. 1.grupta 8 hastada (%25,8), 2.grupta 4 hastada (%20) ve 3. grupta ise 3 hastada fokal EEG bulgusu saptanmıştır. EEG'de görülen fokal/lokalize veya lateralize anomaliler açısından gruplar arasında anlamlı fark ($p>0.05$) saptanmamıştır (Şekil 4.5.5). EMA'da görülen fokal EEG örnekleri şekil 4.5.6 ve 4.5.7'de gösterilmiştir.

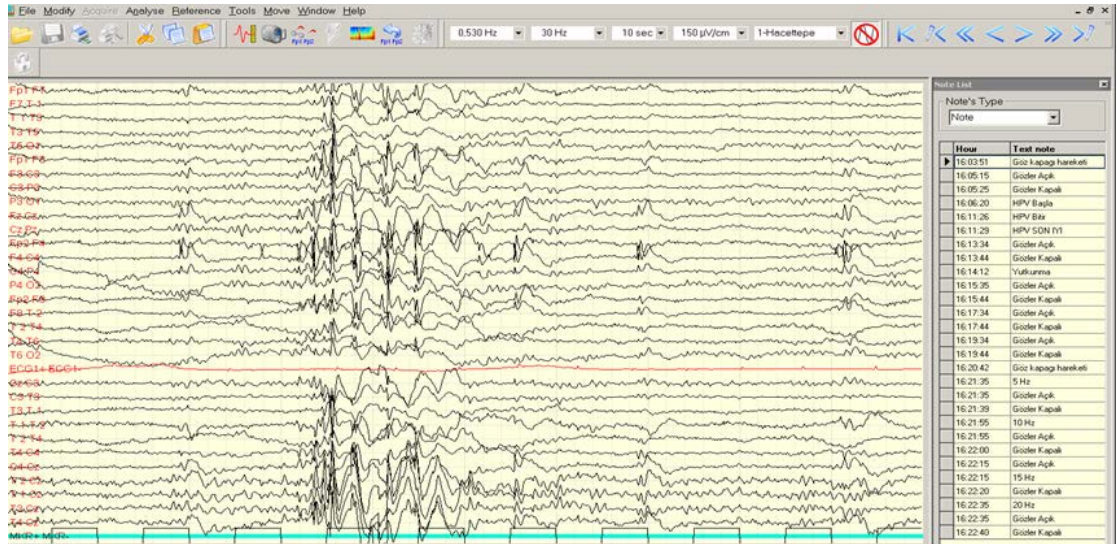
1.grupta görülen fokal EEG bulguları



Şekil 4.5.5: 1.grupta görülen fokal EEG bulgularının dağılımı. Fokal EEG bulgusu olmayan (n=23), frontal fokal bulgular (n=4), oksipital fokal bulgular (n=2), temporal fokal bulgu (n=1), parieto-okspital fokal bulgu (n=1)



Şekil 4.5.6: EMA’da görülen fokal deşarjlar. Sağ frontal bölgede daha belirgin olmak üzere, her iki ön bölgede hakim izole fokal diken aktivitesi görülüyor



Şekil 4.5.7: Aynı hastanın EEG’sinde hem frontal fokal diken aktivitesi hem de bilateral diken-dalga deşarjları görülüyor

4.6 Nörogörüntüleme Sonuçları

Çalışmada incelenen 61 hastadan 46'sının beyin MRG'si mevcuttur. 2. grupta tüm MRG'ler normaldir. 1. grupta ise 1 hasta hariç tüm MRG'ler normal sınırlarda rapor edilmiştir. Bu hastanın MRG'si 'sağ hipokampal hafif atrofi' olarak rapor edilmiş; ancak MRG'de belirgin bir asimetri gözlenmemiştir.

Semptomatik epilepsi grubunda yer alan 7 hastanın 5'inde MRG'de patolojik bulgu saptanmış olup bu hastaların tanıları, MRG bulguları ve fokal EEG özellikleri tablo 4.6.1'de özetlenmiştir.

	Tanı	MRG	EEG-fokal bulgu ve zemin aktivitesi
Hasta 1	Lafora	Normal	yavaşlama
Hasta 2	Unilateral şizensefali	Sol parieto-oksipital şizensefali	yavaşlama ve düzensizlik ile sol parieto-temporo-oksipital fokal deşarjlar
Hasta 3	Opere sağ hipokampal skleroz, sağ kortikal displazi	Sağ fronto-parieto-oksipital kortikal displazi	düzensizlik ve sağ fronto-parietal fokal deşarjlar
Hasta 4	NCL? SSS dejeneratif hastalığı?	Serebral, serebellar atrofi	Sol>sağ yavaşlama ve düzensizlik
Hasta 5	Serebral palsi sekeli?/sendrom?	Yok	yavaşlama ve düzensizlik
Hasta 6	Kafa travması	Sağ fronto-temporo-parietal, sol frontal post-travmatik sekel bulgular	Bilateral frontal-oksipital izole deşarjlar
Hasta 7	Serebro-renal sendrom	Hafif beyaz cevher değişiklikleri	Yavaşlama ve düzensizlik

Tablo 4.6.1: Grup 3- semptomatik epilepsi tanıli hastaların, tanıları, MRG bulguları ve fokal EEG ve zemin aktivitesi özellikleri

4.7 Tanı ve Tedavi

Hastaların nöbet başlangıç yaşı, epilepsi tanısının konulması, doğru epilepsi sınıflaması yapılması ve bu süreçte aldıkları medikal tedaviler ve olası yanlış tedaviler ile bunların kliniğe etkileri incelenmiştir.

1. grupta nöbetlerin başlama yaşı ortalama $10,13 \pm 6,21$ 'dir (median 10,0). Bu grupta hastaların epilepsi tanısı aldıkları yaş ortalaması ise $13,27 \pm 7,80$ 'dir (median 12,00, 2-33 yaş arası). Epilepsi tanıları ortalama $2,63 \pm 4,68$ yıl gecikirken, epilepsi sınıflandırmalarında doğru yeri almaları $10,33 \pm 6,83$ yıl gecikmiştir. Doğru sınıflandırmaya ulaştıkları yaş ortalaması $23,6 \pm 4,63$ 'tür (median 23,50). 1. gruptaki hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde gecikmiş ve ilerleyen yaşlarda epilepsi sendrom sınıflamasında doğru tanı aldıkları saptanmıştır (gecikme süresi $p=0,01$ ve doğru sınıflamada yer alma yaşı $p=0,02$).

2. grupta ise, nöbetlerin başlama yaşı ortalama $13,10 \pm 5,72$ 'dir (median 14,5). Bu grup için doğru sınıflamaya ulaşma süresi ortalama $6,9 \pm 7,84$ ve buna ulaşma yaşı ortalama $19,35 \pm 4,63$ 'tür (median 17,5).

Hastaların aldıkları medikal tedavilere bakıldığında nöbet sıklığında azalma, nöbetsizlik ya da JTK nöbetlerin durması gibi faktörler ile belirlenen en fayda gördükleri ilaçların sırası ile, %67,9 hastada VPA, %10 hastada VPA+CLN kombinasyonu ve daha sonra VPA+LTG kombinasyonu ile LEV olduğu görülmüştür.

CBZ ve DPH gibi miyoklonik nöbetleri tetikleyebileceği düşünülen ve tavsiye edilmeyen tedavilere bakıldığında 1.grupta %69 ($n=20$), 2.grupta ise %45 ($n=9$) hastanın bu tedavileri geçmişte ya da ilk başvuruda almış oldukları görülmüştür. Gruplar arasında bu tedavileri alma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,20$).

4.8 Prognostik Özellikler

Tüm hastalar antiepileptik ilaç tedavisi almaktadır. 1. grupta hastaların %49'u (n=14), 2. grupta %50 (n=10) hasta kombinasyon tedavisi almıştır. Gruplar arasında kombinasyon tedavisi alma açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,00).

Toplam 11 hastanın status epileptikus öyküsü bulunmaktadır. Tüm hastalar antiepileptik ilaç tedavisi altında iken status geçirmişlerdir. 1. grupta status öyküsü olan 5 hastanın 3'ü bioelektrik status olup diğer 2'si kliniğe yansıyan absans statusudur. 2.grupta ve 3. grupta 3'er hastada status öyküsü bulunmuştur. Gruplar arasında status öyküsü açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,30)

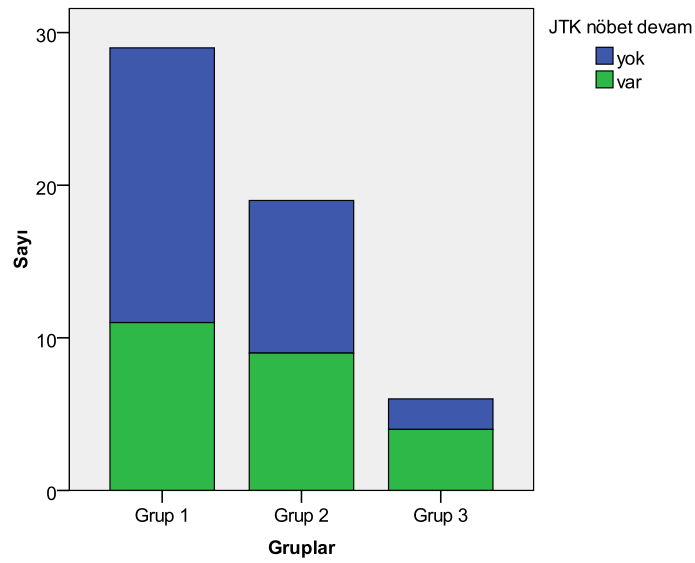
1. grupta hastaların yalnız 4'ünde (%13,3) ilaç kesimi denemesi yapılabilmiş, bunların 3'ünde ilk 3 aylık dönemde rekürrens görülürken, 1'inde 1 yıl içinde rekürrens görülmüştür. 2. grupta 5 hastada ilaç kesimi denemesi yapılmış ve 4'ünde bir yıldan önce rekürrens görülmüştür. Gruplar arasında ilaç kesimi denemesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,00) .

Çalışmada incelenen 61 hastanın 43'ünde (%79,6) antiepileptik ilaç altında çeşitli tiplerde nöbetler devam etmektedir. 1. grupta 22 hastada (%75,9), 2. grupta 16 kişide (%84,4), 3. grupta 5 hastada (%83,4) nöbetler devam etmektedir.

1. gruptaki hastaların %37,9'unda (n=11), 2. gruptaki hastaların %47,4'ünde (n=9), 3. grubun ise %66,7'sinde (n=4) JTK nöbetler devam etmektedir ve bu açıdan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,41) ve şekil 4.8.1'de gösterilmiştir.

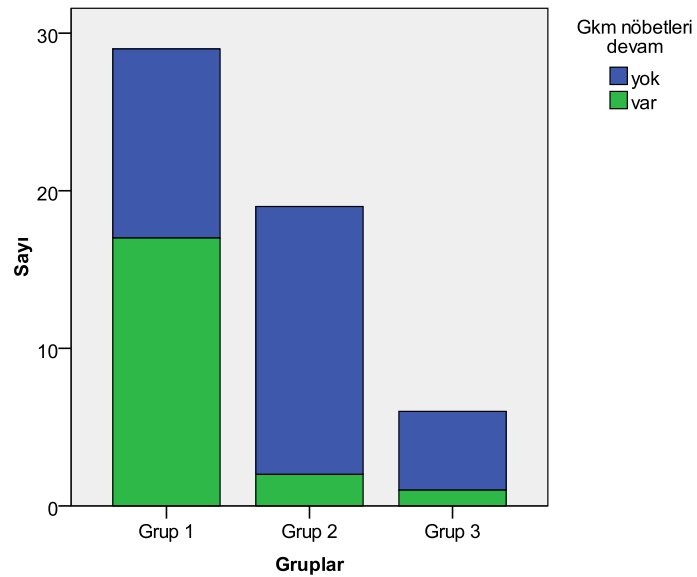
Ancak 1. grupta istatistiksel olarak da anlamlı şekilde daha çok hastada göz kapağı miyoklonili nöbetlerin devam ettiği saptanmıştır (p=0,00). 1. grupta 17 hastada (%58,6), 2. grupta 2 hastada (%10,5) , 3. grupta ise 1 hastada (%16,7) göz kapağı miyoklonili nöbetlerin devam ettiği saptanmıştır (Şekil 4.8.2).

JTK nöbetleri devam eden hastaların gruplara göre dağılımı



Şekil 4.8.1: Jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetleri devam eden hastaların gruplara göre dağılımı. Grup 1 (n=11-%37,9), Grup 2 (n=9-%47,4), Grup 3 (n=4-%66,7)

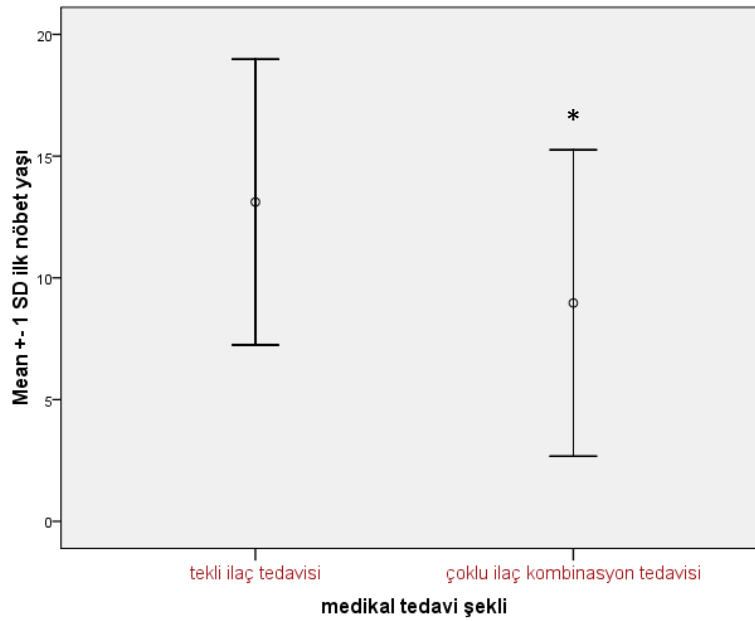
Göz kapağı miyoklonili nöbetleri devam edenlerin gruplara göre dağılımı



Şekil 4.8.2: Göz kapağı miyoklonili (gkm) nöbetleri devam eden hastaların gruplara göre dağılımı. 1. grup (n=17-%58,6), 2. grup (n=2-%10,5), 3. grup (n=1-%16,7)

1. grupta, nöbetlerin erken yaşta başlamasının nöbet devamı ya da nöbetsizliğe, kognitif bozukluğa, kombinasyon tedavisi kullanımına etkisine bakıldığında, yalnızca nöbetleri daha erken yaşta başlayanların istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha çok kombinasyon tedavisi kullandıkları görülmüştür ($p=0,014$) ve şekil 4.8.3’de gösterilmiştir.

1. grupta nöbet başlangıç yaşının medikal tedavi şekline etkisi



Şekil 4.8.3: 1. grupta nöbet başlangıç yaşının medikal tedavi şekline etkisi. Tek ilaç kullanan grupta nöbet başlangıç yaş ortalaması 13,12 $\pm$ 5,86 iken kombinasyon tedavisi alan grupta ortalama başlangıç yaşı 8,97 $\pm$ 6,28 dir.

1. grupta ailede epilepsi öyküsü, FK ve diğer risk faktörleri, status varlığı, yanlış tedavi alınması ve psikojenik nöbetlerin varlığı gibi faktörlerin, nöbetlerin devamı üzerine etkileri incelenmiş ve istatistiksel olarak nöbetlerin devam etmesine etkileri saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yine 1. grupta fokal EEG bulgusu olmasının ve ECLS varlığı gibi elektrofizyolojik özelliklerin nöbetlerin devamına etkisi olup olmadığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı etki saptanmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda 1996 ile 2011 yılları arasında yılda ortalama 2500- 3000 EEG kaydı içinden göz kapağı miyoklonili nöbetleri olan toplam 61 hasta tanımlanmıştır. Literatürde, tüm epilepsiler içinde EMA'nın görülme sıklığı %2.5-3, tüm IJE'ler içinde ise %7,46-13 olarak bildirilmiştir (6,21) . Çalışmamız çok sayıda epilepsi hastasının ve bunlar ile birlikte epilepsisi olmayan hastaların da görülüp çeşitli endikasyonlarda EEG'leri çekilen merkezimizde yapılmıştır. Bu 15 yıllık arşivimizde ortalama 40000 hasta içinden göz kapağı miyoklonili nöbetleri olanların oranı %0,15'dir. EMA özelliklerini inceleyen son çalışmalardan birinde benzer bir sonuç bildirilmiştir (7) . Bu durumun nedeni; her merkezde epileptologların ya da nörologların EMA'yı akılda bulundurmamaları veya iyi tanıyamamaları ile ilişkilendirilebilir. Önemli nedenlerden biri de hastaların videolu EEG çekiminin olmaması ve göz kapağı miyoklonilerinin analog EEG çekimi sırasında gözden kaçabilmesidir. EMA tanısının konmasında rutin EEG'nin yeterli olmayabileceği ve video EEG'nin önemi literatürde daha önce de vurgulanmıştır (7,24,105) . Bizim hastalarımızın da 43'ünde tanı ayaktan videolu dijital EEG ya da uzun süreli video EEG monitörizasyonu sayesinde konabilmiştir. 4 hastanın tanısı uzun süreli video EEG izlemi ile konmuştur. Ayaktan EEG çekimlerine son yıllarda videonun eklenmesi ile hasta sayısının özellikle bundan sonra artışındaki korelasyon da video EEG'nin önemini desteklemektedir. Bu hastaların rutin EEG çekimleri sırasında göz kapağı miyoklonilerinin görülemediği olmasının bir nedeni de laboratuvar ortamının iyi aydınlatılmamış olması olabilir (18) .

Çalışmamızda absanslı ya da absanssız tipik göz kapağı miyoklonili nöbetleri diğer nöbet tipleri ile ilişkili ya da ilişkisiz, ilk kez Jeavons'un ve ardından diğer yazarların tanımladığı gibi iyi tanımlanmış ekektrolinik özelliklere sahip (1,9,38,106) ve kadın cinsiyetin ağırlıkta olduğu 31 hasta tanımlanmıştır (bkz. Ek-2 örnek videolar 1, 2 ve 3. vakalar). Diğer idiopatik jeneralize epilepsilerde de EMA'da olduğu gibi kadın cinsiyetin ön planda olduğu tanımlanmıştır (107) . Bizim de diğer gruplarımızda kadın cinsiyet hakimiyeti dikkati çekmektedir. Bu 1.gruptaki hastaların tipik EMA grubu olarak klinik ve EEG özellikleri incelenmiştir. Bununla birlikte, göz kapağı miyoklonileri IJE özelliği gösteren (n=20) ve semptomatik

epilepsi tanısı almış (n=7) hastalarda da gösterilmiştir. Göz kapağı miyoklonilerinin bir nöbet tipi olarak JME, CAE, JAS gibi IJE'lerde ve nadiren de semptomatik epilepsilerde görülebileceğini bildiren yayınlar bulunmaktadır (7,8,13,16,42) . Buna rağmen halen tanı karmaşasına yol açabilen semptomatik epilepsiler, sıklıkla bu tablolarda göz ardı edilmektedir (8) .

İlk grupta 31 hastanın 4'ünde EMA tek nöbet tipi olarak gözlenmiştir. Diğer hastaların ise EMA'da görülebileceği bilinen (4,21,41,104) üst ekstremitelere ya da baş-boyun bölgesine sınırlı hafif miyokloniler ile JTK nöbetleri bulunmaktadır. Nöbetlerin göz kırpma ve kısa absanslar gibi hafif şiddette olması, hastaların referans hastanelere başvurma sıklığını azaltarak, konusunda uzmanlaşmış nörologlar tarafından görülmelerine ve dolayısıyla tanının geç dönemde konulmasına neden olabilir. Çalışmamızda ilk gruptaki EMA hastalarının, IJE özelliklerini ağırlıklı olarak taşıyan 2. gruptaki ve 3. gruptaki semptomatik epilepsi hastalarına göre istatistiksel olarak da anlamlı bir şekilde çok daha geç sendromik tanı aldığı saptanmıştır (ort 23,6 yaş). Bu durumun başlıca nedenlerinden biri; hasta ve/veya ailesinin göz kapağı miyoklonilerini geç fark etmesi ya da göz kapağı miyoklonilerinin tik bozukluğu gibi epileptik olmayan durumlar ile karıştırılmasıdır (7,9,105) . Bizim de 2 hastamızda epilepsi nöbetlerinin başlangıcı bu nedenle kesinlik kazanmamış, 3 hastamızda da göz kırpmaların tik bozukluğu sanılarak yıllarca bu şekilde takip edildiği saptanmıştır. Bu durum çarpıcı bir şekilde ortaya koymuştur ki; hastaların hem nöroloji doktoruna başvurma süreleri gecikmekte (2,63 yıl) , hem de doktora epilepsi öyküsü verilirken göz kapağı miyoklonilerinden bahsedilmediği için yanlış sendromik tanımlar ile izlenmelerine (10,33 yıl) neden olmaktadır. Epileptik olmayan göz kapağı hareketleri ile ilişkili durumlar ile EMA'nın ayırımında yine video EEG önem taşımaktadır (105) . Tanı koyma zorluğunun erişkin nörologlar açısından bir diğer nedeni de, erişkin yaştaki hastalarımızın tümünün antiepileptik ilaç altında olmaları ve nöbet semiyolojilerinin değişkenlik göstermesi olabilir. EMA grubundaki hastaların %69'unun klinik seyir sürecinde miyoklonik nöbetleri artırabileceği bilinen ve tavsiye edilmeyen antiepileptik ilaç grubundan en az birini (CBZ, DPH) almış olduğu saptanmıştır. Bu hastaların 3'ünün ilk görüşmede not edilen ve hatta PME sanılarak farklı incelemeler yapılmasına neden olan yoğun ekstremita miyoklonilerinin, ilaçların değiştirilmesi

sonrası kayborduğu gözlemlenmiştir. EMA'nın karakteristik fotosensitif ve göz kapamaya duyarlı nöbetlerinin bir kez görülür ise unutulmayacağı ve kolay tanınabileceğini belirten görüşlere rağmen (108) , özellikle erişkin çağda ve antiepileptik ilaç altında fotosensitivitenin kaybolabilmesi ve göz kapamaya duyarlılığın özellikle oksipital kökenli diğer IJE'lerde, JME'de ve semptomatik epilepsilerde bu ayrımın pek de kolay olmayabileceğini düşündürmektedir. Oysa %69 gibi bir yanlış tedavi alma oranı bulunması, bu hastaların epilepsi sınıflamalarındaki yerlerinin doğru yapılmasının önemini bir kez daha ortaya çıkarmıştır.

EMA grubunda (n=14) ve IJE özellikleri gösteren 2. grupta (n=10) ilaca dirençli nöbetleri olan hastaların oranı genel olarak benzer bulunmuştur. Ancak, EMA grubunda bu 14 hastanın 6'sının özellikleri dikkat çekicidir. Bu hastaların nöbetlerinin ilk 4 yaşta başladığı, ilaca erken yaşlardan beri direnç gösterdikleri, zeka testlerinde hafif mental retardasyon (n=2) ya da okul başarılarını veya günlük aktivitelerini etkileyecek şekilde öğrenme güçlüğü ve unutkanlık problemleri olduğu (n=4) kaydedilmiştir. Bu hastalardan 2'sinin EEG'lerinde zaman zaman zemin aktivitesinde yavaşlama ya da düzensizlikler olduğu görülmüştür. EMA'da mental durumun etkilenebildiği, zemin aktivitesinde düzensizlik ve fokal anomaliler gibi alışılmadık EEG özelliklerinin görülebileceği bilinmektedir (3,18-20) . Bizim çalışma grubumuza benzer hastaların yer aldığı bir başka çalışmada da bu grubun EMA tanısı altında bir alt grup olabileceği bildirilmiştir (7) . Çalışmamızda nöbetleri erken yaşta başlayan hastalarda çoğu zaman ilaca direncin bir göstergesi olan kombinasyon tedavisi almanın istatistiksel olarak daha sık bulunması da bu durumu desteklemektedir.

EMA grubunda 5 hastanın 3'ü bioelektrik status,2'si kliniğe yansıyan absans statusu geçirdiği saptanmıştır. Absans statusunun EMA'da görülebileceği daha önce de bildirilmiştir (40) .

61 hastanın 43'ünde (%79,6) ilaca rağmen halen çeşitli tipte nöbetlerin devam ettiği görülmüştür. Saptanan bu düşük nöbetsizlik oranı (% 20,4) özellikle IJE'lerin iyi gidişli olduğu kanısı (31,36) karşısında oldukça düşündürücüdür. Devam eden nöbet tipleri arasındaki farklılık dikkat çekmiştir. Hastaların özellikle göz kapağı miyoklonisi gibi hafif nöbetleri fark edemediği ve video EEG'lerden nöbetlerinin ve

dolayısı ile deşarjlarının aslında halen devam ettiği saptanmıştır. İstatistiksel olarak da anlamlı şekilde, ikinci grupta ön planda miyokloniler ve JTK nöbetler devam ederken (%47,4), EMA grubunda göz kapağı miyoklonilerinin halen devam ettiği (%58,6) saptanmıştır. EMA’da göz kapağı miyoklonilerinin diğer tip nöbetler dursa dahi erişkin çağda devam edebileceği ve ilaca dirençli olabileceği de daha önce bildirilmiştir (23) . Bu durum hastaların sosyal yaşamlarının etkilenmesine ve kognitif ya da ruhsal problemlerin süregelmesine neden oluyor olabilir.

Hastaların aldıkları ilaçların prognoza etkisine bakıldığında; en yüksek nöbetsizlik yüzdesi VPA tedavisi alanlarda (%25) bulunmuştur. Hastaların en çok fayda gördükleri ilaçların sırası ile, %67,9 hastada VPA, %10 hastada VPA+CLN kombinasyonu ve daha sonra VPA+LTG kombinasyonu ile LEV olduğu görülmüştür. İlaç etkinlikleri EMA ve IJE grubunda benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar EMA ile IJE’lerin, talamo-kortikal yayılım gibi benzer patofizyolojik süreçte sahip olduklarını akla getirebilir (98,99) . Bu veriler literatürde önerilen tedavi şekilleri ile örtüşmektedir (7,9,51,109-111) . Yine yapılan son çalışmalardan birinde levetirasetamin EMA’da nöbetler azaltabileceği de bildirilmiştir (103) .

EMA grubunda 15 hastada (%50) hafif mental retardasyondan, öğrenme güçlüğü ve unutkanlığa doğru değişen derecelerde kognitif problemler görülmüştür. EMA’da öğrenme güçlüğü, unutkanlık ve mental retardasyon görülebileceği daha önce literatürde bildirilmiştir (3,15,18,20) . Klinik bir gözlem olarak, uzun süreli video EEG takibi olan 3 hastada epileptik olmayan psikojenik nöbetlerin ve psikoz bulgularının görülmesi ile EMA ve diğer gruplardaki hastalara bu açılarından farklılık olup olmadığına bakılmıştır. EMA grubunda 7 hastada (%24,1), diğer IJE grubunda 4 hastada (%20) epileptik olmayan psikojenik nöbetlerin olduğu gözlenmiştir (bkz ek-3 video örnekleri 4. vaka). Epilepsi ön tanısı ile merkezlere gönderilen hastaların yaklaşık %20’sinin epilepsi dışı paroksizmal olaylar ve sıklıkla da psikojenik nöbet tanısı aldığı bilinmektedir (112) . Yine video EEG monitörizasyon ünitelerinde izlenen ve epileptik olmayan psikojenik nöbetleri gözlenen hastaların %20-30’unda aynı zamanda gerçek epileptik nöbetlerin de görüldüğü bildirilmiştir (36) . Psikiyatrik-psikolojik bozukluklar ise EMA grubunda 13 hastada (%43,3), diğer IJE grubunda 9 hastada (%45) olmak üzere benzer oranlarda saptanmıştır. Epilepsi hastalarında çeşitli psikiyatrik hastalıkların görülebileceği bilinmektedir (113) . JME

hastalarında da kişilik problemleri, emosyonel değişkenlik, duygulanım değişiklikleri, olgunlaşmama ve depresyona yatkınlık gibi psikiyatrik problemlerin olabileceği ve bunun frontal bozukluk ile ilgili olabileceği daha önce bildirilmiştir (114) . Hem EMA hem de IJE gruplarında literatürde bildirilen bu rakamlara göre daha yüksek oranlarda psikiyatrik bozuklukların görülmesi araştırmaya değer bir durumdur. Ayrıca, EMA ve IJE grubunda benzer sonuçların görülmesi EMA'nın diğer IJE'ler ile bu noktada da ortak özellikler taşıdığını göstermektedir. Öte yandan JME'de olduğu gibi EMA'da da frontal lobun bu ruhsal sorunların gelişmesinde etkin olabileceği düşünülebilir.

EMA'daki mental etkilenmenin zemin aktivitesi bozuklukları veya fokal EEG bulguları ile ilişkilendirilmesi (7,18,20) ilaç etkisi ve ruhsal sorunların IJE'ler ile benzerlik göstermesi gibi nedenlerden dolayı EMA grubunda görülen fokal EEG ve MRG bulguları incelenmiş ve diğer gruplar ile karşılaştırılmıştır. JME ve diğer IJE'ler de fokal EEG bulguları görülebildiği gibi (87,89) , EMA'da fokal EEG bulgularının görülebileceği bilinmektedir (6,18,20,21) . Bizim çalışmamızda da hem EMA hem de IJE grubunda benzer oranlarda (EMA % 25,8 ve IJE'de %20) fokal EEG bozuklukları saptanmıştır ve rakamlar literatürde saptanan fokal bulgu yüzdeleri ile benzerlik göstermektedir (87,89) . Tersine, semptomatik epilepsi tanısı olan iki hastada, beyin MRG'de tek taraflı lezyonları (sağ frontal displazi ve sol parieto-okspital şizensefali) olmasına rağmen, EEG'lerinde fokal deşarjların yanı sıra, jeneralize deşarjların ve bunlara eşlik eden göz kapağı miyoklonilerinin görülmesi enteresandır (bkz vakanın ek-2 şekil 7.3'te MRG, şekil 7.4'te EEG örnekleri ve ek-3 video örnekleri 5. vakada nöbet videosu) Gözlemlenen jeneralize deşarjların, sekonder senkronizasyon şeklinde görülebileceği (115,116) bilinmez ise, tıpkı IJE'lerde fokal EEG bulgularının tanıda karışıklığa yol açabileceği gibi, bu semptomatik epilepsi vakaları da diğer IJE'ler ya da EMA ile karışabilir. Bu ayırmada dikkat edilmesi gereken özellikler; MRG ve nörolojik muayene bulgularıdır. Bizim hastalarımızda da ilk iki grupta tüm nörolojik muayeneler normal iken, semptomatik epilepsi grubunda 4 hastada çeşitli nörolojik muayene patolojileri saptanmıştır.

Bu çalışmamızda EMA grubu içinde yalnız 1 hastanın MRG'sinde sağ hipokampal hafif atrofi raporlanmış ancak belirgin asimetri gözlenmemiştir. Uzun süreli video EEG monitörizasyon ünitesinde izlenmiş olan bu hastanın hem epileptik hem de psikojenik nöbetleri kaydedilmiştir. Epileptik nöbetlerinin tümünün göz kapağı miyoklonili absans nöbetleri ve bir kez de bunu takiben jeneralize tonik-klonik nöbet şeklinde olduğu gözlenmiştir. Bu hastanın nöbet semiyolojisi ve EEG özellikleri fokal bir epilepsiyi işaret etmemiştir. IJE'lerde de hipokampal asimetri, bazal ganglion veya beyaz cevher anomalileri gibi fokal MRG bulgularının görülebileceği bilinmektedir (117) . Bu hastada da tesadüfen saptanan bu fokal MRG bulgusunun da fokal EEG bulgularında olduğu gibi, hem diğer IJE'lerde hem de EMA'da tanı konulmasında yanıltıcı olabileceği düşünülmüştür.

Fokal EEG bulgularındaki lokalizasyon özellikleri, olası patofizyolojiye ışık tutması açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. EMA grubunda 3 hastada arka bölgelerde (oksipital ve parieto-oksipital), 4 hastada ise frontal bölgelerdedir. EMA'da oksipital bölgelerde keskin karakterli alfa dalgalarının ve izole diken deşarjlarının görülebildiği belirtilmiştir (83) . Incorpora ve arkadaşlarının bildirdikleri oksipital korteks displazisi saptanan bir EMA hastasında gösterildiği gibi göz kapamaya duyarlılık, belirgin fotosensitivite ve fiksasyon-off duyarlılığı bulunan epilepsilerde oksipital korteksin tetikleyici rolü olduğu söylenmektedir (61,85,91) . Bununla beraber talamo-kortikal, kortiko-kortikal ya da kortiko-retiküler yollar ile bu deşarjların frontal bölgelere yayılabiliyor olabileceği düşünülmektedir (8) . Enteresan olarak, tıpkı Incorpora ve ark. larının oksipital displazili vakası gibi sağ frontal bölgeden başlayarak arka bölgelere dek yayılan frontal kortikal displazisi olan bir semptomatik epilepsi vakamızda göz kapağı miyoklonileri görülmüştür. Daha ilginç, bu hastanın adölesan dönemde sağ hipokampal skleroz nedeni ile epilepsi cerrahisi geçirmiş olması ve temporal tip nöbetlerinin cerrahi sonrası ve CBZ tedavisi kontrolünde durmuş olmasıdır (Ek-1'de bu vakanın şekil 7.1'de MRG kesit örnekleri ve 7.2'de EEG örneği sunulmuştur). Bu semptomatik vakadan yola çıkarak, EMA grubundaki 4 hastamızda, frontal bölgelerde izole deşarjlar görülmüş olması daha önce bahsedilen 'sistem epilepsi' kavramına gerekliliği bir kez daha öne çıkarmış ve bu sistemin bir ucunun oksipital lop, diğer ucunun ise frontal lop olabileceğini düşündürmüştür. Literatürde bunu destekler şekilde EMA hastalarında

yapılan bir EEG-fMRI çalışmasında talamus ile beraber frontal bölgelerde aktivasyon olduğu rapor edilmiştir (98) .

Diğer elektrofizyolojik özelliklere bakıldığında ise, EMA’da görülen HPV, IFS, ECLS duyarlılıklarının benzer oranlarda IJE grubunda da görüldüğü saptanmıştır. Klinik ve elektrofizyolojik özellikler açısından bu 3 gruptaki hastaların birbiri ile olan çok sayıdaki ortak noktası, sendrom sınıflaması güçlüğüne yol açmaktadır (17) . Özellikle EMA ve IJE özellikleri gösteren grupta ailede epilepsi öyküleri, febril konvülzyon ve diğer epilepsi risk faktörleri ile EEG özellikleri benzer bulunmuştur; fakat EMA ile JME’nin ayırıcı tanısında yol gösterici olabilecek bazı noktalar bilinmektedir (118) . Örneğin JME’de nöbet şekli olarak masif miyokloniler ve JTK nöbetleri ön planda olabilmekte ve tipik absans nöbetleri miyoklonilerden bağımsız bir şekilde ortaya çıkabilmekte ve nöbetler diüurnal ritm göstermektedir (119) . EMA’da nöbetler nispeten daha erken yaşlarda başlamakta, fotosensitivite daha sık görülmekte ve nöbetler ilaca daha dirençli olmaktadır (118) . Bizim hastalarımızda istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte, nöbet başlangıç yaşları EMA grubunda daha erken bulunmuştur (EMA median 10, İJE median 14,5). Ancak nöbetlerin uyku ile ilişkisi, fotosensitivite ve ilaca dirençliliği açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. Öte yandan EMA’da fotosensitivitenin antiepileptik ilaç altında ve erişkin yaşlarda azalıp kaybolabileceği bilinmektedir (15,54) . Ayrıca tipik absans nöbetli IJE’ler ile EMA ayırıcı tanısında ise CAE, JAS gibi sendromlarda göz kapağı miyoklonilerinin rastgele, silik ve tutarlı olmayan yani her absans nöbetinde gözlenmeyebilen göz kırpmalar olduğu söylenmektedir (7,23) . Bizim de 8 hastamızda semiyolojik olarak buna benzer göz kırpmaların olduğu tespit edilmiştir (bkz ek-3 video örnekleri 6 ve 7.vakalar).

Ancak bu 8 hastanın 4’ünde nöbet süresi dikkat çekicidir. Çekim sırasında gözlenen deşarjlar ve göz kapağı miyoklonili absans nöbetlerinin EMA’da görülen 1-4 sn kadar kısa ve hafif absans nöbetlerinin (16,23,42,43) aksine daha uzun 4-12 sn süreli olduğu izlenmiştir. Bütün bu nöbet semiyolojilerinin ortak ve farklı bulgularının yanı sıra, çalışmamızda saptadığımız bir bulgu, bu ayırımın yapılmasında en baştan uyarıcı olabilir. EMA grubunda daha fazla hasta hikayesinde göz kırpmalarını bildirmiştir (n= 19) ki bu da dikkatleri EMA tanısına çekebilir.

Bu çalışmada grup 1- EMA olarak tanımladığımız hastaların diğer 2. grup olan IJE grubu ve daha az oranda 3. grup olan semptomatik epilepsi grubu ile pek çok klinik ve elektrofizyolojik ortak özelliği olduğu görülmüştür. EMA'nın bir sendrom mu yoksa yalnız bir nöbet çeşidi mi olduğu konusundaki tartışmalar devam etmekte, fakat en son ILAE epilepsi sendromları ve nöbet sınıflamalarında EMA bir nöbet çeşidi olarak yer almaktadır (13) . Bu çalışmada daha önceki bilgilere paralel olarak, göz kapağı miyoklonilerinin IJE'ler gibi farklı epilepsi sendromlarında ve çok çeşitli semptomatik epilepsilerde görülebileceği ve bazı klinik ve elektrofizyolojik özelliklerin örtüşebildiği gösterilmiştir. Bu durum, EMA'nın bir nöbet tipi olarak sınıflamalarda yer alması gerektiğini desteklemektedir.

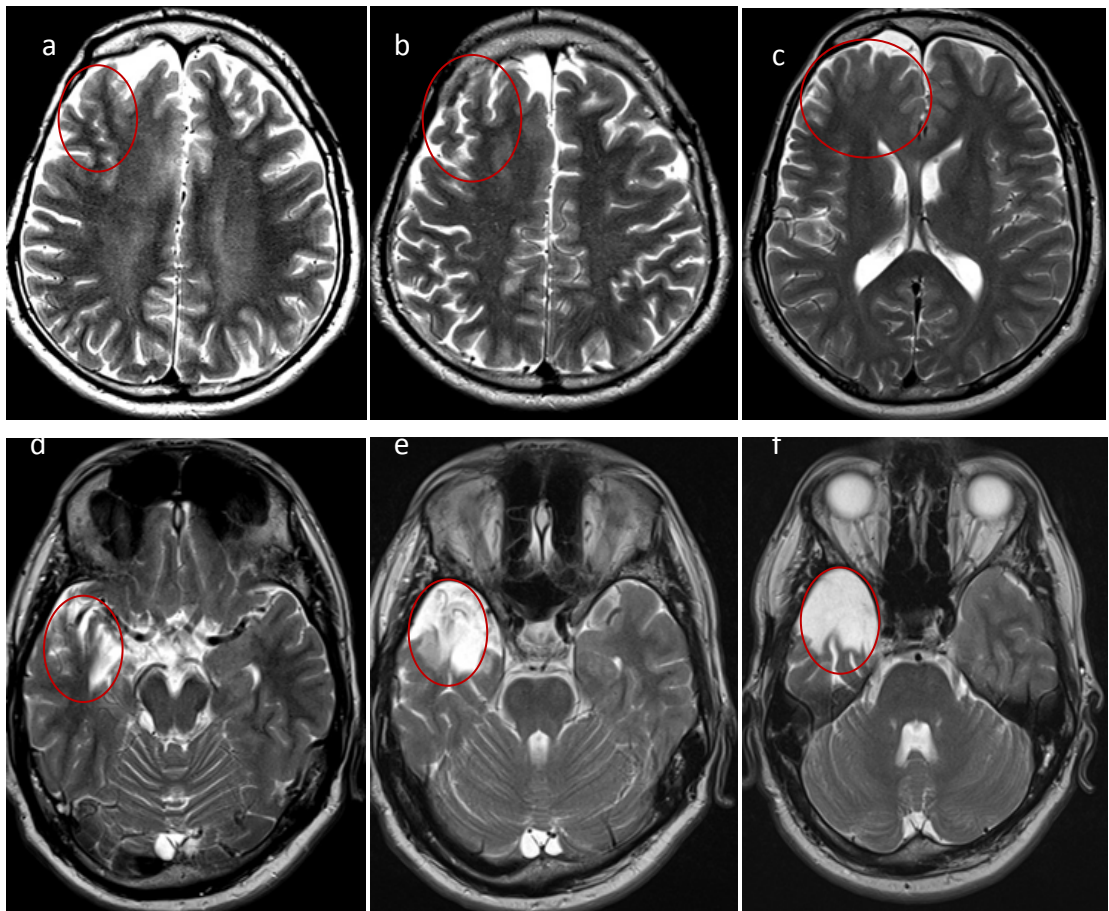
Yine de, hem nöbet semiyolojileri, hem de klinik ve EEG özellikleri ile birbirine çok benzeyen bir grup (n=31) hastanın da olduğu görülmüştür. Patofizyolojisi ve etyolojisi için çeşitli semiyoloji ve elektrofizyolojik özelliklerden yola çıkılarak bazı yolaklar işaret edilmekle birlikte bunun iki uçlu bir 'sistem epilepsisi' olabileceği de düşünülebilir. Ancak, Yunanca'da 'belirtilerin toplanması' anlamına gelen ve tıp alanında, çeşitli klinik özelliklerin, bulguların, belirtilerin ya da karakteristik olayların bir arada ilişkilendirildiği durumlarda kullanılan 'sendrom' teriminin tam da belirttiği gibi, EMA'nın çocukluk çağı başlangıcı, uzun süreli oluşu, ayırıcı nöbet tipi, kognitif etkilenme olasılığı, özgün EEG bulguları, tetikleyici modaliteleri, fotosensitivitesi ve %58 oranında saptanan aile öyküsü ile genetik temelleri de olan epileptik bir sendrom tanısını karşıladığı düşünülmüştür. İleride yapılabilecek genetik çalışmalar ile moleküler temeli bilinir ise bu idiopatik epilepsinin sınıflaması da daha uygun bir şekilde yapılabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Göz kapağı miyoklonili nöbetler ve eşlik eden jeneralize epileptiform anomaliler, EMA'da, JME, CAE ve JAS gibi IJE'lerde ve bazı semptomatik epilepsilerde görülebilmektedir.
2. Göz kapağı miyoklonili nöbetler aileler ve hekimler tarafından gözden kaçabilmekte ve EMA, diğer epilepsi sendromlarına göre daha geç tanı almaktadır ($p=0,01$).
3. Göz kapağı miyoklonilerinin yakalanması ve EMA tanısının konması için, EEG çekimlerinin videolu yapılması ve hasta ve ailelerden ayrıntılı hikaye alınarak, göz kapağı miyoklonilerinin sorgulanması gerekir.
4. EMA'da nöbetler ilaca dirençli olup özellikle göz kapağı miyoklonileri erişkin çağlarda dahi devam edebilmektedir ($p=0,00$).
5. EMA'nın patofizyolojisindeki yolaklarda, yapılan az sayıda çalışmada oksipital lobun önemli rolüne dikkat çekilmektedir. Bu çalışmada, hem EMA grubunda 4 vakanın fokal EEG özellikleri hem de semptomatik epilepsi tanısı olan vakaların lezyon ve EEG özellikleri, frontal lobun da patofizyolojide rolü olabileceğini, EMA'nın aynı zamanda oksipital ve frontal loplara içeren bir sistem epilepsisi olabileceğini belirten görüşleri desteklemektedir. Bu açıdan, ileri görüntüleme yöntemleri ve elektrofizyolojik düzenekler ile planlanabilecek çalışmalar patofizyolojiyi daha iyi aydınlatılabilir.
6. Göz kapağı miyoklonilerinin bazı IJE'lerde ve semptomatik epilepsilerde görülebilen bir nöbet tipi olmasının yanı sıra, EMA'nın kendine özgü elektroklinik özellikleri ile Jeavons'un tanımladığı gibi epileptik bir sendrom olabileceği ve epilepsi sendrom sınıflamalarında yer alması gerektiği düşünülmüştür. EMA'nın moleküler temellerini aydınlatmak üzere, hastalar ve ailelerinden alınacak örnekler ile genetik çalışma yapılması, gelecekte planlanan çalışma hedeflerindendir.

7. EKLER

EK-1: Sağ hipokampal skleroz nedeni ile opere olmuş olan hastanın şekil 7.1’de T2A aksiyel beyin MRG kesitlerinde, sağ meziyal temporal bölgede operasyon sonrası görülen sekel bulguların yanı sıra, sağ frontal bölgeden başlayıp yayılan kortikal displazisi görülüyor. Şekil 7.2’de ise, aynı hastanın tek taraflı lezyonuna rağmen EEG’de görülen jeneralize epileptiform deşarjları sunulmuştur.

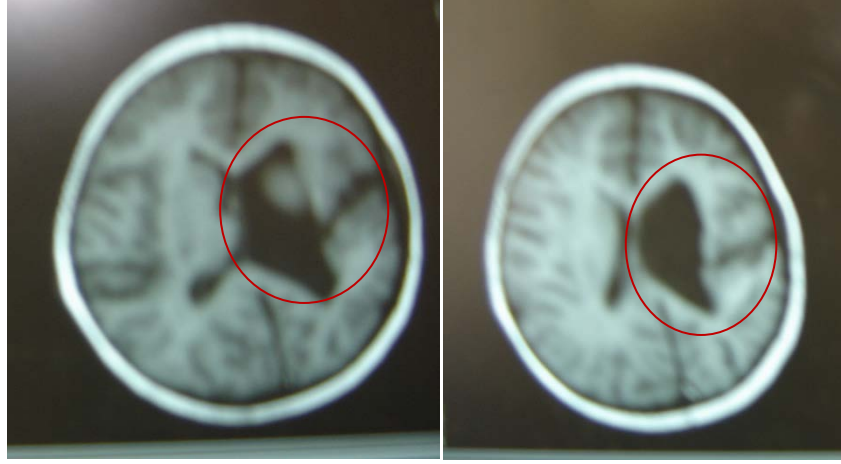


Şekil 7.1: T2A beyin MRG aksiyel kesitleri görülmekte. a,b ve c kesitlerinde sağ frontal lobun dış ve iç yüzlerini etkileyen polimikrogirik-displastik korteks alanı, d,e ve f kesitlerinde ise sağ temporal bölgede operasyona sekonder sekel değişiklikler görülüyor.

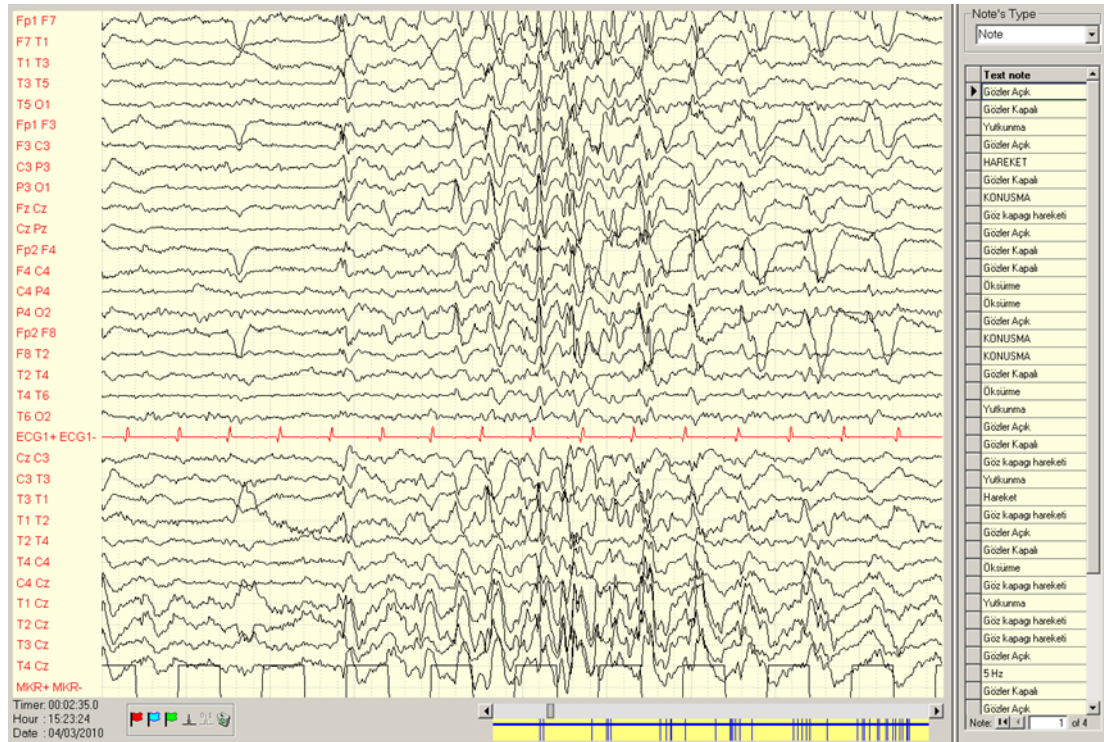


Şekil 7.2: Opere sağ hipokampal sklerozu ve sağ frontal kortikal displazili hastanın EEG'sinde, bilateral diken, multipl diken ve diken-dalga deşarjları görülüyor.

EK-2: Sol parieto-temporo-okspital bölgede şizensefalisi olan hastanın şekil 7.3'te MRG bulguları ve şekil 7.4'te focal ve jeneralize EEG bulguları gösterilmiştir.



Şekil 7.3: T1A aksiyel MRG kesitlerinde, sol parieto-temporal bölgede şizensefali görülüyor



Şekil 7.4: Aynı hastanın EEG'sinde lezyonu sol taraflı olmasına rağmen, jeneralize diken-dalgı deşarları görülüyor

8. KAYNAKÇA

1. Jeavons, P.M. (1977) Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. *Developmental medicine and child neurology*, 19 (1), 3-8.
2. Panayiotopoulos, C.P. (2005) Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 46 Suppl 9, 57-66.
3. Burneo, J.G., Miller, S., Bebin, E.M., Prasad, A. (2004) Video-EEG study in an adult and a child with eyelid myoclonia with absences. *Epileptic Disorders : International Epilepsy Journal with Videotape*, 6 (4), 287-291.
4. Appleton, R.E., Panayiotopoulos, C.P., Acomb, B.A., Beirne, M. (1993) Eyelid myoclonia with typical absences: an epilepsy syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 56 (12), 1312-1316.
5. Covanis, A. (2005) Eyelid myoclonia and absence. *Advances in neurology*, 95, 185-196.
6. Striano, S., Striano, P., Nocerino, C., Boccella, P., Bilo, L., Meo, R. ve diğerleri. (2002) Eyelid myoclonia with absences: an overlooked epileptic syndrome? *Neurophysiol Clin*, 32 (5), 287-296.
7. Caraballo, R.H., Fontana, E., Darra, F., Chacon, S., Ross, N., Fiorini, E. ve diğerleri. (2009) A study of 63 cases with eyelid myoclonia with or without absences: type of seizure or an epileptic syndrome? *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*, 18 (6), 440-445.
8. Striano, S., Capovilla, G., Sofia, V., Romeo, A., Rubboli, G., Striano, P. ve diğerleri. (2009) Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): a well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia*, 50 Suppl 5, 15-19.
9. Duncan JS, P.C. (1996) Eyelid myoclonia with absences. *London: John Libbey and Company Ltd.*
10. Gobbi G, B.L., Mainetti S, et al in Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R, editors. (1989) Eye closure seizures. Reflex seizures and reflex epilepsies *Medecine & Hygiene*, 189-191.

- 11.Panayiotopoulos, C.P. (1987) Fixation-off-sensitive epilepsy in eyelid myoclonia with absence seizures. *Annals of Neurology*, 22 (1), 87-89.
- 12.Kent, L., Blake, A.,Whitehouse, W. (1998) Eyelid myoclonia with absences: phenomenology in children. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*, 7 (3), 193-199.
- 13.Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., van Emde Boas, W. ve diğerleri. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51 (4), 676-685.
- 14.Incorpora, G., Sofia, V., Pavone, P., Biondi, R., Barone, B.,Parano, E. (2002) Clinical heterogeneity in eyelid myoclonia, with absences, and epilepsy. *European Journal of Pediatrics*, 161 (3), 175-177.
- 15.Panayiotopoulos, C.P. (2005) The Epilepsies, Syndromes and Management: Jeavons Syndrome Eyelid Myoclonia With Absences. *British Library Cataloguing in Publication Data Bladon Medical Publishing*.
- 16.Ferrie CD, A.A., Parker A, Robinson RO, Panayiotopoulos CP. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. (1996) The spectrum of childhood epilepsies with eyelid myoclonia. In: Eyelid myoclonia with absences. *London: John Libbey and Company Ltd*, , 39-48.
- 17.Destina Yalcin, A., Forta, H.,Kilic, E. (2006) Overlap cases of eyelid myoclonia with absences and juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure : The Journal of The British Epilepsy Association*, 15 (6), 359-365.
- 18.Sevgi Demirci, E.B.,Saygi, S. (2006) Unusual features in eyelid myoclonia with absences: a patient with mild mental retardation and background slowing on electroencephalography. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 8 (2), 442-445.
- 19.Mourete-Diaz, S., Montenegro, M.A., Lowe, J.P.,Akman, C.I. (2007) Unusual focal ictal pattern in children with eyelid myoclonia and absences. *Pediatric Neurology*, 37 (4), 292-295.
- 20.Scuderi, C., Musumeci, S.A., Ferri, R., Calabrese, G.,Elia, M. (2000) Eyelid myoclonia with absences in three subjects with mental retardation. *Neurol Sci*, 21 (4), 247-250.

21. Giannakodimos, S., Panayiotopoulos, C.P. (1996) Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia*, 37 (1), 36-44.
22. Capovilla, G., Striano, P., Gambardella, A., Beccaria, F., Hirsch, E., Casellato, S. ve diğeri. (2009) Eyelid fluttering, typical EEG pattern, and impaired intellectual function: a homogeneous epileptic condition among the patients presenting with eyelid myoclonia. *Epilepsia*, 50 (6), 1536-1541.
23. Panayiotopoulos CP, A.A., Koutroumanidis M, Giannakodimos S, Rowlinson S, Carr CP, In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. (1996a) Eyelid myoclonia with absences: the symptoms. 'Eyelid myoclonia with absences'. London: John Libbey and Company Ltd, 17-26.
24. Joshi, C.N., Patrick, J. (2007) Eyelid myoclonia with absences: routine EEG is sufficient to make a diagnosis. *Seizure : The Journal of the British Epilepsy Association*, 16 (3), 254-260.
25. Wiebe S, C.P., Jette N, Burneo JG. (2009) Epidemiology of epilepsy: prevalence, impact, comorbidity and disparities. *Can J Neurology Sci*, 36 (2), 7-16.
26. Berg, A. (2006) Epidemiological Aspects of Epilepsy. E. Wyllie (Ed.). The Treatment of Epilepsy Principles & Practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 4. bs, 109-116.
27. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1981) *Epilepsia*, 22 (4), 489-501.
28. 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.
29. Jr, E.J. (2001) A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42 (6), 796-803.
30. Jr, E.J. (2006) Report of the ILAE classification core grup. *Epilepsia*, 47, 1558-1568.
31. CP., P. (2005) Idiopathic generalized epilepsies: a review and modern approach. *Epilepsia*, 46 (9), 1-6.

- 32.Crunelli V, L.N. (2002) Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat. Rev. Neurosci.* , 3, 371-382.
- 33.Gourfinkel-An I, B.S., Nabbout R, Ruberg M, Baulac M, Brice A, LeGuern E. (2004 April) Monogenic idiopathic epilepsies. *Lancet Neurol.*, 3 (4), 209-218.
- 34.Sander T, K.R., Williamson MP, Elmslie FV, Rees M, Hildmann T, Bianchi A, Bauer G, Sailer U, Scaramelli A, Schmitz B, Gardiner RM, Janz D, Beck-Mannagetta G. (1997 Jul) Linkage analysis between idiopathic generalized epilepsies and the GABA(A) receptor alpha5, beta3 and gamma3 subunit gene cluster on chromosome 15. *Acta Neurol Scand*, 96 (11-7).
- 35.CP, P. (2001) Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes. *Pediatr. Drugs*, 3, 379-403.
- 36.Benbadis SR, T.W., Gieron M. (2003) Idiopathic generalized epilepsy and choice of antiepileptic drugs. *Neurology*, 61, 1793-1795.
- 37.Radovici MM, M.V., Gluckman M. (1932) Epilepsie reflexe provoquee par excitations optiques des rayons solaires. *Revue Neurologique*, (1), 1305-1308.
- 38.Bianchi A, I.D.J., Panayiotopoulos CP, editors. (1995) Italian League Against Epilepsy. Studies of concordance of syndromes in families with absence epilepsies. In Typical absence seizures and related epileptic syndromes. *London: Churchill Livingstone* , 328-337.
- 39.Parker A, G.R., Panayiotopoulos CP, Agathonikou A, Ferrie C. (1996) Observations on families of patients with eyelid myoclonia with absences. In Eyelid myoclonia with absences. . *London: John Libbey and Company Ltd* , 107-114.
- 40.Yang, T., Liu, Y., Liu, L., Yan, B., Zhang, Q.,Zhou, D. (2008) Absence status epilepticus in monozygotic twins with Jeavons syndrome. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 10 (3), 227-230.
- 41.Wakamoto, H., Nagao, H., Manabe, K., Kobayashi, H.,Hayashi, M. (1999) Nonconvulsive status epilepticus in eyelid myoclonia with absences--evidence of provocation unrelated to photosensitivity. *Neuropediatrics*, 30 (3), 149-150.
- 42.Giannakodimos S, P.C. (1996) Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. . *Epilepsia* 37, 36-44.
- 43.Panayiotopoulos CP, G.S., Agathonikou A, Koutroumanidis M.. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. (1996b) Eyelid myoclonia is not a manoeuvre for self-

induced seizures in eyelid myoclonia with absences. *John Libbey and Company Ltd*, 93-106.

44. Agathonikou, A., Panayiotopoulos, C.P., Giannakodimos, S., Koutroumanidis, M. (1998) Typical absence status in adults: diagnostic and syndromic considerations. *Epilepsia*, 39 (12), 1265-1276.

45. Binnie, C.D., Darby CE., de Korte RA., Wilkins Aj., . (1980) Self induced of epileptic seizures by eye closure: incidence and recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 43, 386-389.

46. Tassinari CA, M.R., Rubboli G, . (1989) Self induced seizures. In: Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R editors Reflex seizures and reflex epilepsies. *Medicine and Hygiene*, 363-368.

47. Berger H. (1929) Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr.*, 87, 527.

48. Storm van Leeuwen W, K.A., Knipser J. (1960) Concerning the 'squeak' phenomenon of the alpha rhythm. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 12, 244.

49. Barry, R.J., Clarke, A.R., Johnstone, S.J., Magee, C.A., Rushby, J.A. (2007) EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions. *Clin Neurophysiol*, 118 (12), 2765-2773.

50. Plant GT. In: Duncan JS, P.C., editors. (1996) Anatomy and physiology of the eyelids. In: Eyelid myoclonia with absences,. *London: John Libbey and Company Ltd*, , 1-11.

51. Panayiotopoulos, C.P. (2005). The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire (UK)

52. Baykan-Kurt, B., Gokyigit, A., Parman, Y., Kinay, D., Gurses, C. (1999) Eye closure related spike and wave discharges: clinical and syndromic associations. *Clinical EEG*, 30 (3), 106-110.

53. Sevgi, E.B., Saygi, S., Ciger, A. (2007) Eye closure sensitivity and epileptic syndromes: A retrospective study of 26 adult cases. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*, 16 (1), 17-21.

54. Yang, Z.X., Cai, X., Liu, X.Y., Qin, J. (2008) Relationship among eye condition sensitivities, photosensitivity and epileptic syndromes. *Chinese Medical Journal*, 121 (17), 1633-1637.

- 55.Panayiotopoulos, C.P. (1998a) Fixation-off, scotosensitive and other visual related epilepsies. . *Adv. Neurol.*, 75, 139-157.
- 56.Panayiotopoulos, C.P. (1998b) Fixation-off, scotosensitive and other visual-related epilepsies. In: Zifkin, B.G., Andermann, F., et al. (Eds.), *Reflex Epilepsies and Reflex Seizures. Advances in Neurology. Lippincott-Raven, New York, pp*, 139-155.
- 57.Koutroumanidis, M., Tsatsou, K., Sanders, S., Michael, M., Tan,,S.V., A., A., Panayiotopoulos, C.P., . (2009) Fixation-off sensitivity in epilepsies other than the idiopathic epilepsies of childhood with occipital paroxysms: a 12-year clinical-video EEG study. . *Epileptic Disord.*, 11 (1), 20-36.
- 58.Kurth, C., Bittermann, H.J., Wegerer, V., Bleich, S., Steinhoff, B.J. (2001) Fixation-off sensitivity in an adult with symptomatic occipital epilepsy. *Epilepsia*, 42, 947-949.
- 59.Maher, J., Ronen, G.M., Ogunyemi, A.O., Goulden, K.J. . (1995) Occipital paroxysmal discharges suppressed by eye opening: variability in clinical and seizure manifestations in childhood. *Epilepsia*, 36, 52-57.
- 60.Panayiotopoulos, C.P. (1994) Fixation off-sensitive epilepsies: Clinical and EEG characteristics in : Wolf P. ed. *Epileptic seizures and syndromes. London: John Libbey*, 55-65.
- 61.Ogura, K., Maegaki, Y.,Koeda, T. (2005) EEG evaluation of fixation-off sensitivity in eyelid myoclonia with absences. *Pediatric neurology*, 33 (2), 142-145.
- 62.Plant GT. In: Duncan JS, P.C., editors. (1996) *Anatomy and physiology of the eyelids*. In: *Eyelid myoclonia with absences,. London: John Libbey and Company Ltd*, , 1-11.
- 63.Evinger, C., Shaw, M.D., Peck, C.K., Manning, K.A.,Baker, R. (1984) Blinking and associated eye movements in humans, guinea pigs, and rabbits. *Journal of neurophysiology*, 52 (2), 323-339.
- 64.Schellini, S.A., Sampaio, A.A., Jr., Hoyama, E., Cruz, A.A.,Padovani, C.R. (2005) Spontaneous eye blink analysis in the normal individual. *Orbit*, 24 (4), 239-242.
- 65.Tsubota, K., Kwong, K.K., Lee, T.Y., Nakamura, J., Cheng, H.M. (1999) Functional MRI of brain activation by eye blinking. *Exp Eye Res*, 69, 1-7.

66. Bristow, D., Frith, C., Rees, G. (2005) Two distinct neural effects of blinking on human visual processing. *Neuroimage*, 27, 136-145.
67. VanderWerf, F., Brassinga, P., Reits, D., Aramideh, M., Ongerboer, de Visser, B. (2003) Eyelid movements, behavioral studies of blinking in humans under different stimulation conditions. *J Neurophysiol*, 89, 2784-2796.
68. Trigo J.A., R.L., Gruarti A., Delgado-García, J.M. (2003) A kinetic study of blinking responses in cats. *J Physiol*, 549, 195-205.
69. Gawne, T.J., Martin, J.M. (2002) Responses of Primate Visual Cortical Neurons to Stimuli Presented by Flash, Saccade, Blink, and External Darkening. *J Neurophysiol*, 88, 2178-2186.
70. Callaway, E.r., Yeager, C.L. (1960) Relationship between reaction time and electroencephalographic alpha phase. *Science*, 9 (132), 1765-1766.
71. Volkman, F.C., Riggs, L.A., Moore, R.K. (1980) Eyeblinks and Visual Suppression. *Science*, 207, 900-902.
72. Ridder, W.H.r., Tomlinson A. (1997) A Comparison of Saccadic and Blink Suppression in Normal Observers. *Vision Re*, 37, 3171-3179.
73. Burr, D. (1999) Vision, modular analysis--or not? *Curr Bio*, 9, 90-92.
74. Temucin, MC. (2008, Ankara) Spontan ve Uyarılmış Göz Kırpma ve Sakkadik Göz Hareketlerinin Kesintili Nöronal Süreç Hipotezine Uygunluğu. *Nöroelektrofizyoloji Programı Doktora Tezi Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*.
75. Gawne, T.J., Martin, J.M. (2000) Activity of Primate V1 Cortical Neurons During Blinks. *J Neurophysiol*, 84 (5), 2691-2694.
76. Law, I., Svarer, C., Rostrup, E., Paulson, O.B. (1998) Parieto-occipital cortex activation during self-generated eye movements in the dark. *Brain*, 121 (Pt 11), 2189-2200.
77. Todd, J.J., Marois, R. (2004) Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*, 428, 751-754.
78. Yoon, H.W., Chung, J.Y., Song, M.S., Park, H. (2005) Neural correlates of eye blinking, improved by simultaneous fMRI and EOG measurement. *Neurosci Lett*, 381, 26-30.

79. Bodis-Wollner, I., Bucher, S.F., Seelos, K.C. (1999) Cortical activation patterns during voluntary blinks and voluntary saccades. *Neurology*, 53, 1800-1805.
80. Hari, R., Salmelin, R., Tassari, S.O., Kajola M., Virsu V. . (1994) Visual stability during eyeblinks *Nature*, 367 (6459), 121-121.
81. Miranda de Sá, A.M., Infantosi A.F. . (2005) Evaluating the entrainment of the alpha rhythm during stroboscopic flash stimulation by means of coherence analysis. *Med Eng Phys*, 27 (2), 167-173.
82. Verzeano, M. (1972) Pacemakers, synchronization, and epilepsy. In, Petsche, H., Brazier, M.A.B. (Eds.). *Synchronization of EEG Activities in Epilepsies. . Springer, New York*, pp., 154-188.
83. Searns, T.V., Searns, M.A. . (1999) Alpha-band oscillations in visual cortex, part of the neural correlate of visual awareness? *Int J Psychophysiol*, 32, 35-45.
84. CP., P. (1998) Fixation-off, scotosensitive, and other visual-related epilepsies. . *Adv Neurol*, 75, 139-157.
85. Viravan, S., Go, C., Ochi, A., Akiyama, T., Carter Snead, O., 3rd, Otsubo, H. (2011) Jeavons syndrome existing as occipital cortex initiating generalized epilepsy. *epilepsia*, 52 (7), 1273-1279.
86. Storm van Leeuwen W, B.D. (1958) Some results obtained with the EEG-spectrograph. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 10, 563-570.
87. Lombroso. (1997) Consistent EEG focalities detected in subjects with primary generalized epilepsies monitored for two decades. *Epilepsia*, 38, 797-812.
88. Caraballo, R.H., Fontana, E., Darra, F., Bongiorno, L., Fiorini, E., Cersosimo, R. ve diğerleri. (2008) Childhood absence epilepsy and electroencephalographic focal abnormalities with or without clinical manifestations. *Seizure*, 17 (7), 617-624.
89. Tezer FI, S.G., Ciger A, Saygi S. (2008 Jan) Focal EEG findings in juvenile absence syndrome and the effect of antiepileptic drugs. *Clin EEG Neurosci.*, 39 (1), 33-38.
90. A., Clementi. (1929) Stricninizzazione della sfera corticale visiva ed epilessia sperimentale da stimoli luminosi. *Arch Fisiol*, 27, 356-387.
91. Hennessy, M.J., Binnie, C.D. (2000) Photogenic partial seizures. *epilepsia*, 41 (1), 59-64.

92. Wilkins A. In: Duncan J, P.C., editors. (1995) Towards an understanding of reflex epilepsy and the absence. In: Typical absence seizures and related epileptic syndromes. *London: Churchill Livingstone*, , 196-205.
93. Batini, C., Teillet, M.A., Naquet, R. (2004) An avian model of genetic reflex epilepsy. *Archives italiennes de biologie*, 142 (3), 297-312.
94. Aghakhani, Y., Bagshaw, A.P., Benar, C.G., Hawco, C., Andermann, F., Dubeau, F. ve diğeri. (2004) fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, 127 (Pt 5), 1127-1144.
95. Gotman, J., Grova C, Bagshaw A, Kobayashi E, Aghakhani Y, Dubeau F. (2006) Generalized epileptic discharges show thalamocortical activations and suspension of default state of the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 15236-15240.
96. Hamandi K, S.-H.A., Laufs H, Liston A, Friston K, Fish Dr, Duncan JS, Lemieux L. (2006) EEG-fMRI of idiopathic and secondary generalized epilepsies. *Neuroimage*, 31, 1700-1710.
97. Avoli M, R.M., Avanzini G. (2001) Generalized epileptic disorders : an update. *Epilepsia*, 42, 445-457.
98. Liu, Y., Yang, T., Liao, W., Yang, X., Liu, I., Yan, B. ve diğeri. (2008) EEG-fMRI study of the ictal and interictal epileptic activity in patients with eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia*, 49 (12), 2078-2086.
99. Meeren, H., van Luijckelaar, G., Lopes da Silva, F., Coenen, A. (2005) Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol*, 62 (3), 371-376.
100. Andrea Sbarbati,, P.F.F., Michelle Pellitelli. Dottorato Di Ricerca In Imaging Multimodale In Biomedicina Ciclo XXII New Evidences of Inflammatory Mediators In Absence Epilepsy. *Universita ' Degli Studi Di Verona Dipartimento Scienze Morfologico Bio Mediche*.
101. Wolf, P. (2006) Basic principles of the ILAE syndrome classification. *Epilepsy Research*, 70 Suppl 1, S20-26.
102. M, Koutoumanidis. (2002 May) Treatment of epilepsies associated with typical absences. *Expert Rev Neurother.*, 2 (3), 391-402.

- 103.Striano, P., Sofia, V., Capovilla, G., Rubboli, G., Di Bonaventura, C., Coppola, A. ve diğerleri. (2008) A pilot trial of levetiracetam in eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome). *Epilepsia*, 49 (3), 425-430.
- 104.Wakamoto, H., Hayashi, M.,Nagao, H. (2004) [Long-term follow-up of a case of eyelid myoclonia with absences]. *No to hattatsu. Brain and development*, 36 (5), 379-384.
- 105.Camfield C., C.P., Sadler M., Rahey S., Farrel K., Chayasirisobbon S et al. (2004) Paroxysmal eyelid movements : a confusing feature of generalized photosensitive epilepsy. *Neurology*, 63, 40-42.
- 106.Dalla Bernardina, B., Sgro V., Fontana E., Cellino R., Moser C., Zullini E. et al. (1989) Eyelid myoclonia with absences. In : Beaumanoir A., Gastaut H., Naquet R. editors Reflex seizures and seflex epilepsies. *Geneve : Medecine & Hygiene*, 181-191.
- 107.McHugh JC, D.N. (2008) Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons. *Int Rev Neurobiol.*, 83, 11-26.
- 108.Panayiotopoulos, C.P. (2007) A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2 nd ed. *London: Springer- Verlag*.
- 109.Browne, T.R., Dreifuss, F.E., Dyken, P.R., Goode, D.J., Penry, J.K., Porter, R.J. ve diğerleri. (1975) Ethosuximide in the treatment of absence (petit mal) seizures. *Neurology*, 25 (6), 515-524.
- 110.Covanis, A., Gupta, A.K.,Jeavons, P.M. (1982) Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia*, 23 (6), 693-720.
- 111.Gericke, C.A., Picard, F., de Saint-Martin, A., Strumia, S., Marescaux, C.,Hirsch, E. (1999) Efficacy of lamotrigine in idiopathic generalized epilepsy syndromes: a video-EEG-controlled, open study. *Epileptic Disorders : international epilepsy journal with videotape*, 1 (3), 159-165.
- 112.Mendez MF. (2000) Neuropsychiatric aspects of epilepsy. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry 7. ed. Lippincott Williams & Wilkins*, 261-273.
- 113.Krishnamoorthy ES, T.M., Blumer D. (2007 May) The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 10 (3), 349-353.

- 114.al., G.M.d.A.F.e. (2009) Are personality traits of juvenil myoclonic epilepsy related to frontal lobe dysfunctions ? A proton MRS study *Epilepsia*, 50 (5), 1201-1209.
- 115.Arthur Cukiert, C.F, Jose Augusto Buratini, Viviane Borges Ferreira, Gary Gronich. (1999) Secondary Bilateral Synchrony Due To Fronto-Mesial Lesions An Invasive Recoring Study. *Arq Neuropsiquiatr*, 57 (3A), 636-642.
- 116.Lombroso CT, E.G. (1970 Apr) Primary and secondary bilateral synchrony in epilepsy; a clinical and electroencephalographic study. *Arch of Neurol.*, 22 (4), 321-334.
- 117.Betting LE, M.S., Lopes-Cendes I, Li LM, Guerreiro MM, Guerreiro CA, Cendes F. (2006 Sep 12) MRI reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, 67 (5), 848-852.
- 118.Striano, S., Zara, F.,Striano, P. (2007) Comment to: overlap cases of eyelid myoclonia with absences and juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*, 16 (6), 557-558.
- 119.Thomas P, G.P., Gelisse P, Wolf P. . (2002) Juvenile myoclonic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch., Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3rd ed. Eastleigh, UK: John Libbey & Co.Ltd.;* , 334—355.