

**SSK ANKARA EĞİTİM HASTANESİ NÖROLOJİ
KLİNİĞİ**

Klinik Şefi: Doç. Dr. M.Fevzi ÖZTEKİN

**PRİMER JENERALİZE EPİLEPSİLİ
HASTALARIN BİRİNCİ DERECE
YAKINLARINDA EPİLEPSİ VE EEG
İNCELEMESİ**

Dr. Özlem BİZPINAR

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. M.Fevzi ÖZTEKİN

Ankara 2001

**SSK ANKARA EĞİTİM HASTANESİ NÖROLOJİ
KLİNİĞİ**

Klinik Şefi: Doç. Dr. M.Fevzi ÖZTEKİN

**PRİMER JENERALİZE EPİLEPSİLİ
HASTALARIN BİRİNCİ DERECE
YAKINLARINDA EPİLEPSİ VE EEG
İNCELEMESİ**

Dr. Özlem BİZPINAR

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. M.Fevzi ÖZTEKİN

Ankara 2001

ÖNSÖZ

Nöroloji Uzmanlık eğitimim boyunca ve bu çalışmanın hazırlanmasında değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, değerli hocam SSK Ankara Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği Şefi Sn. Doç.Dr.M.Fevzi ÖZTEKİN'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen klinik şef yardımcısı Sn. Doç. Dr. Neşe ÖZTEKİN'e, uzman Dr. Erden AYTAÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan , SSK Ankara Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği Şefi Sn. Doç. Dr. Haluk ÖZBAY'a , II. Dahiliye Kliniği şefi Sn. Doç.Dr.Mehmet YILDIZ'a, A.Ü.T.F. Çocuk Nörolojisi Ana Bilim Dalı Başkanı Sn. Doç. Dr. Gülhis Deda'ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Destegini hiçbir zaman esirgemeyen ve hayatıma renk katan eşime hep yanımda olduğu için teşekkür ederim.

Dr.Özlem BİZPINAR

KISALTMALAR

EPSP	: Eksitatör Post Sinaptik Potansiyel
İPSP	: İnhibitör Post Sinaptik Potansiyel
GABA	: Gama amino bütirik asit
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
NMDA	: N-Metil D-aspartik asit
QUIS	: Quisqualate
KA	: Kainik asit
PDS	: Paroksizmal depolarizasyon şifti
PJE	: Primer jeneralize epilepsi
JME	: Juvenil myoklonik epilepsi
BFNK	: Benign familiyal neonatal konvülziyon
JTKN	: Jeneralize tonik klonik nöbet
EÇME	: Erken çocukluk çağı myoklonik epilepsi
İFS	: İntermittant fotik stimülasyon
FPY	: Fotoparoksizmal yanıt
KD	: Keskin dalga
DD	: Diken dalga
YD	: Yavaş dalga
KDD	: Keskin dalga + Diken dalga
KYD	: Keskin dalga + Yavaş dalga

GİRİŞ VE AMAÇ

Son yüzyılda moleküler genetik tetkikleri kullanılarak bazı herediter bozuklukların kromozomal lokalizasyonu yapılabilmektedir. Huntingtin hastalığı, Duchenne Musküler distrofi, kistik fibrozis bu bozukluklar arasında sayılabilir.

Gen haritalanması başarılı olarak yapılabilen bu hastalıkların ortak noktaları; 1) Yüksek oranda penetran, iyi sınırlı klinik fenotipe sahip olmaları 2) Hastalığın bir kere görülüp, remisyonunun olmaması 3) Bol klinik materyale sahip olmasıdır

Herediter epilepsilerin bu özelliklerden bazılarına sahip olmalarına rağmen genetik epilepsilerin haritalanması çok güçtür. Değişken penetrans ve heterojen klinik fenotipe sahip olmaları, yaşa bağlı penetrans ve remisyon göstermeleri bu güçlükleri yaratır.

Epilepsi genetiğini anlamak 3 nedenle önemlidir:

- 1)Heredite modunu, etiyolojiyi anlamak
- 2)Genetik danışmanlığın temelini oluşturmak
- 3)İnsan epilepsisinin temel mekanizmasını daha iyi anlamak

Heredite modunu anlamak önemlidir, çünkü doktor hastasını çocuğunda epilepsi görülüp görülmeyeceği konusunda aydınlatabilmelidir. Genetik kullanılmasıyla epilepsi mekanizmasının anlaşılmasında majör gelişmeler olacağı yönünde umutlar doğmuştur. Epilepsi mekanizmasının daha iyi anlaşılması ile çok spesifik tedaviler geliştirilmesi, kontrolü geç veya imkansız nöbetlerin %50'sinde uygun ilaçla kontrolün sağlanabilmesi imkanı olacaktır.

EEG ise epilepside tanıya götüren ve tanıyı destekleyen en önemli araştırma tekniğidir. EEG'nin beyindeki kaynaklarını ve epilepsinin fizyopatolojisini birlikte düşününce, genetik araştırmalarda EEG'nin önemi tartışılmaz olmaktadır.Özellikle de epilepsinin çeşitli tiplerinin olduğunu ve

EEG'nin bu değişik tiplerde farklı bulgular vermesi bu konudaki çalışmaların ne kadar ümit verici ve ne kadar renkli olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın amacı, tipik EEG bulgusu gösteren primer jeneralize epilepsili hastaların EEG'leri ile bu hastaların birinci derece yakınlarının EEG'lerinin karşılaştırılarak buradaki genetik etkinin gösterilmesidir.

Bu amaçla SSK Ankara Eğitim hastanesi nöroloji polikliniğine başvuran ve ayaktan takip edilen, primer jeneralize tipte nöbeti olan ve protokolde belirtilen özelliklere uyan 100 hastanın ve bunların ulaşılabilen birinci derece yakınlarının EEG'leri incelenerek, genetik özellikleri açısından değerlendirme sonuçları sunulmuştur.

GENEL BİLGİLER

EPİLEPSİNİN TANIMI

Epileptik nöbet farklı etiyolojik nedenlerle, beyinde bir grup nöronun anormal ve aşırı elektriksel boşalımı ile ortaya çıkan, beynin geçici disfonksiyonudur. Aynı anda birçok nöron grubundan hipersenkron olarak ortaya çıkan bu elektriksel boşalmalar değişik klinik özellikler ortaya çıkarır (1-2). Epilepsi ise her an ortaya çıkabilen herhangi bir nedenin kolaylaştırıcı etkisi olmaksızın, iki ya da daha fazla epileptik nöbetle belirlenen kronik gidişli bir klinik durumdur.

Bu bilgiler sonucunda ani ve geçici anormal süreçler, hastanın veya gözleyen kişinin algıladığı bilinç değişiklikleri, motor, duyuşal, otonomik, kognitif veya psişik olayları içerir. (1-2)

EPİLEPSİNİN İNSİDANS VE PREVALANSI

Hastalığın insidansı her 10 000 kişi için yılda 5-7 olgu arasında değişir. Benzer insidansa sahip febril konvülsyonlar bu sayıya dahil değildir. Hastalık en çok çocuklarda ve ileri yaşta, en az da orta yaş grubundaki erişkinlerde görülür.

Epilepsi prevlansı ise her 100000 kişide 5-6 arasında değişir. Bu rakam çocukluk döneminin geç yıllarında başlayıp erişkin yaşam boyunca hemen hiç değişmez. Hastalığın yaşam boyu prevalansı ise toplumun %2-5'i olarak belirlenmiştir.

Hemen tüm çalışma sonuçları erkeklerde görülme sıklığının biraz daha fazla olduğunu göstermektedir. Düşük sosyal sınıflardaki oranlar biraz daha yüksektir. (1-2)

EPİLEPTOGENEZ

Epilepsi temel olarak elektriksel olan bir grup beyin fonksiyonu bozukluğudur. Genellikle normal olan EEG aktivitesi, gross elektriksel bozukluk episodları nedeniyle bozular. Epilepsinin hücresel düzeyde ne olduğunun anlaşılması için temel risk faktörleri bilinmelidir. Bunlar travmatik zedelenme, metabolik bozukluklar, gelişimsel bozukluklar, genetik ve çevresel faktörlerdir. Epilepsinin patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamıştır. Tek bir mekanizmanın çeşitli nöbet tiplerini ve bunların nedenlerini açıklayabilmesi olağan değildir. Epilepsi birçok faktörün rol oynadığı kompleks bir olaydır. Fakat sonuç olarak tek ya da bir grup epileptik nöronun anormal elektriksel aktivite ürettiği ve nöbet aktivitesinin normal nöronlara yayıldığı bilinmektedir. (3-4)

Normal nöronal fizyoloji:

Patofizyolojik mekanizmanın anlaşılabilmesi için öncelikle normal nöronun kimyasal yapısını ve impulsun nöron içinde ve nörondan nörona yayılımının fizyolojisini bilmek gereklidir.

Normal sinir hücresi içinde K⁺ iyonları yüksek konsantrasyonda bulunurken, hücre dışında Na⁺ ve Cl⁻ iyonları yüksek oranda bulunur. Bu iyon konsantrasyon farkı nedeni ile hücre içi elektriksel olarak (-), hücre dışı ise (+) yüklüdür. Bu fark "istirahat potansiyeli" olarak adlandırılır. İstirahat potansiyeli enerji bağımlı pompalar, voltaj bağımlı kanallar ve nörotransmitter kontrollü kanalların kombinasyonu tarafından kontrol edilir. Sinir hücresine bir noktadan verilen stimulus o noktada Na⁺ iyonlarına karşı membran permabilitesini değiştirir. Na⁺ iyonları hücre içine girerken, K⁺ iyonları hücre dışına çıkar ve "depolarizasyon" olayları başlar. Depolarizasyon hücre membranında iki taraflı olarak ilerlerken ilk depolarize olan noktada istirahat potansiyeline dönüş yani repolarizasyon

başlar. Bu olaylar sırasında meydana gelen voltaj değişimine “ aksiyon potansiyeli ” denir.(2-5-4-6-7)

Uyarıların nörondan nörona geçişi sinapslar yoluyla gerçekleşir. Presinaptik terminaldeki depolarizasyon ya eksitator nörotransmitterler yoluyla postsinaptik membranda lokal bir depolarizasyona yol açar (= eksitator postsinaptik potansiyel =EPSP) ya da inhibitör nörotransmitterler yoluyla postsinaptik membranda K ve Cl gibi küçük iyonlara geçirgenliği artırarak hiperpolarizasyona neden olur (inhibitör postsinaptik potansiyel= İPSP) . (2-3-7-8-9)

Epileptik nöropatoloji:

Hayvan modelleri üzerinde yapılan deneysel çalışmalar epilepsi patogenezinin büyük ölçüde ışık tutmuştur. Parsiyel epilepsiler hayvan beynine irritan veya konvülzan maddelerin verilmesi ile elde edilir. Bu amaçla alimünyum gibi metaller, tugsten , kobalt gibi iyonlar, penisilin gibi β laktam halkası içeren antibiyotikler kullanılır. (8-10-11-12-13)

Epileptik aktiviteye maruz kalma şansı, beynin her bölgesi için aynı değildir. Genellikle direkt olarak en çok suçlanan kortekstir. (Neokorteks veya filogenetik olarak daha eski olan bölgeler, hipokampus, entorhinal korteks, priform korteks gibi) Etkilenen yapı; semptomların türünü, zaman sürecini ve epileptik aktivitedeki hücresel substratı belirler.

Neokorteks; çoğu epilepsilerde anormal EEG bozuklukları oluşturan en aşikar bölgedir. Deneysel çalışmalarda midkortikal tabakaların (özellikle de 4.-5. tabakalar) konvülzanlara özellikle duyarlı oldukları ve epileptik aktivitenin senkronizasyonunda rol oynadıkları görülmüş. Hipokampus ise bir allokortikal yapıdır ve limbik sistemde anahtar role sahiptir. Kompleks parsiyel nöbetler, amygdala ve hipokampus gibi mesial temporal yapıların manuplasyonu ile elde edilir.Hipokampusta invivo ve invitro olarak çok sayıda epileptik aktiviteyi tetikleyici çalışma yapılmıştır. Nörotoksin kainik

asit sistemik olarak bile verildiğinde, hipokampusa toksik etki yaparak kompleks parsiyel nöbetlerin deneysel olarak incelenmesini kolaylaştıran ana maddelerden biridir. (14)

Kompleks parsiyel nöbetlerin kindling modelinde stimüle edici bir elektrot, beynin bir bölgesine (özellikle amygdalaya) yerleştirilerek bu bölgeye kısa stimüluslar verilir. Bu elektrotlarla 1msn. süreyle ve 25 dk. ile 7 güne kadar değişen periyotlarla subkonvülziv şiddette elektriksel stimülasyon yapılması zamanla konvülzyon oluşmasına yolaçar. Başlangıçta konvülziyon yapmayıp sadece lokal elektriksel arddepolarizasyona (yani epileptik nöbetin tonik fazını oluşturan elektriksel aktiviteye) neden olan stimulusun zamanla, gittikçe şiddetlenen klonus ve sonuçta klinik nöbet oluşturma olayına " **kindling** " modeli denir. Kindling oluştuktan sonra periodik stimulus kesilse bile beyinde kalıcı değişiklik ve buna bağlı kompleks parsiyel nöbetler oluşur. (2-4-8-15-16-17-18)

Birçok deneysel epilepsi modelinde inhibitör nöronların kaybı ve eksitator sinapsların sayısında artma tespit edilmiştir. (8-16-17)

Santral sinir sisteminde **GABA (gama amino butirik asit)** en önemli inhibitör nörotransmitterdir. GABA, gabaerjik sinir uçlarında glutamik asidin dekarboksillenmesi ile yapılır. Bu olayda glutamikasit dekarboksilaz , (**GAD**) enzimi rol oynar. Presinaptik ve postsinaptik olmak üzere 2 tip GABA reseptörü vardır. Postsinaptik GABA-A reseptörleri klorür kanalları ile kompleks yapmış durumdadır. Bu reseptörün GABA ve GABA analogları tarafından aktivasyonu, klorür kanallarını açar ve konsantrasyon farkı nedeni ile klorür iyonu hücre içine girer. Bunun sonucunda hiperpolarizasyon ve postsinaptik inhibisyon oluşur. GABA-B reseptörleri ise presinaptiktir. Sinaptaki GABA, presinaptik uçtaki bu reseptörleri aktive ederek, bu bölgede lokal bir depolarizasyon yapar ve sinapsa nörotransmitter salınımını azaltır (presinaptik inhibisyon). (2-3-4-8-9-15-17-19)

Kortikal GABAerjik nöronların bazıları inhibisyon yapan internöronlardır. Anoksi, iskemi, hipoglisemi gibi nedenlerle oluşan beyin hasarlarında GABAerjik inhibitör nöronlar selektif olarak kaybolur. Bunun sonucu beyin disinhibize hale gelir ve nöbetler oluşur.(4-8)

Adenozin ise santral sinir sisteminde etkili bir diğer inhibitör nöromediatördür. Adenozin ve analogları Ca'un hücre içine girişini inhibe ederler. Adenozinin özellikle hipokampus, serebral korteks ve serebellar kortekste inhibitör etkili olduğu düşünülmektedir.(15-16-17)

Glutamat santral sinir sistemindeki en önemli eksitator nörotransmitterdir. Glutamik asit, sinir ucunda glutaminaz enziminin yardımıyla, glutaminin hidrolizi sonucu oluşur. Az bir kısmı da glikozdan sentezlenir. Glutamat reseptörleri kompleks makromoleküler yapıdadır. Deneysel çalışmalarda 3 tip glutamat reseptörü gösterilmiştir, bunlara eksitator amino asit reseptörleri de denir .(15-16) : Bunlar

■ Birincisi epileptogenezde önemli rol oynayan ve NMDA (N-metil-D asoartik asit) 'ya duyarlı reseptörlerdir. Bunlar eksitator bir aminoasit olan aspartat üzerinden etkilidir.

■ İkinci reseptör subtipi olan Quisqualate (QUIS), glutamat üzerinden etkilidir. QUIS reseptör subtipi hipokampusta CA3 ve CA1 sinaptik yolunda bulunur.

■ Üçüncü reseptör subtipi kainik asittir (KA). KA reseptör subtipi hipokampustaa CA1nöron bölgesindeki mossy liflerinde bulunur.

Genel olarak Quis ve KA reseptörleri norml EPSP'e aracılık ederler. Bunlar özellikle Na'a bazen Ca ve K'a ait kanalları açarlar. NMDA reseptörleri istirahat potansiyeli durumunda inaktif iken, membranda depolarizasyon oluştuğunda aktif hale gelirler. Bu reseptörler QUIS ve KA reseptörlerinden farklı işlev görürler. Nöronal istirahat durumunda, NMDA reseptör subtipiyle asosiye kanallar Mg kanalları tarafından kapatılmıştır. Nöron depolarize olunca Mg iyonları kanallardan çıkarılır ve kanallar Ca

iyon geçişine açık hale gelir. Ca²⁺ 'un nöron içine geçişi nöronal değişiklikleri başlatır. NMDA reseptör antagonistleri antiepileptik aktiviteye sahiptirler. (2-5-4-8-9-15-16-17)

Epileptik odakta iyonik mikroçevrede oluşan değişimler önemlidir. İnteriktal durumdan iktal duruma geçiş sırasında ekstrasellüler K⁺ aktivitesi artmış olarak saptanır. Bu da komşu nöronlarda depolarizasyon oluşturarak nöbete neden olur. K⁺ 'un tersine ekstrasellüler Ca²⁺, Mg²⁺ ve Na⁺ nöbet sırasında düşük olarak saptanır. (2-3-8). Deafferentasyonun yani nörona gelen presinaptik nöronal terminallerin azalmasının, epileptik aktivitenin nedeni olabileceği ileri sürülmüştür. Deafferentasyon sinaptik inhibisyonun bozulmasına ve uzamış ve artmış sinaptik eksitasyona neden olmaktadır. (3-16)

Nöbetlerin ortaya çıkması;

Nöbetlerin gelişebilmesi için 2 yol mümkündür; ya direkt interiktal deşarjlardan ya da bunlardan bağımsız olarak ortaya çıkar. Nöbetler 2 şekilde indüklenebilir; ya inhibitör dalgaların azalması ya da eksitator mekanizmanın artması ile. Tetiği çeken neden ne olursa olsun epileptik nöronun temel patofizyolojik özelliği ‘ **paroksizmal depolarizasyon şift** ’ (**PDS**) dir. PDS interiktal diken aktivitesinin sinaptik karşılığıdır. Dikenler korteksin yüzeyel tabakasındaki nöron topluluklarının senkron olarak meydana gelen paroksizmal deşarjlarını temsil eder. PDS, EPSP'ye benzer bir depolarizasyondur fakat tipik EPSP'den daha uzun süreli ve normal EPSP meydana geldikten sonra PDS oluşur. PDS muhtemelen fokus içindeki nöronlar arası eksitan bir feed-back sonucudur. PDS 'nin yarattığı yüksek frekanslı ardışık impuls dizileri nörondan nörona yayılır ve ‘‘ interiktal spike ‘‘ aktivitesine neden olur. (2-3-5-8-9-14-20)

PDS'yi uzamış bir hiperpolarizasyon dönemi izler. Bu uzamış hiperpolarizasyon IPSP'ye benzer. Uzamış hiperpolarizasyonu çok uzun

sürekli bir ‘‘ arddepolarizasyon ‘‘ ve takiben ‘ardhiperpolarizasyon’ dönemi izler. Arddepolarizasyon klinik olarak epileptik nöbetin tonik fazına ve ardhiperpolarizasyon ise klonik fazına karşılık gelir. Epileptik fokus içinde oluşan bu olaylar komşu nöronlarda ya da sinaptik ilişkiler yoluyla uzaktaki nöronlarda hiperaktivasyon meydana getirir ve hipersenkronizasyon oluşur. PDS’nin anormal nöronal membranın özelliği mi, anormal sistemin özelliği mi olduğu tartışma konusu olur.(2-5-8)

Birçok deneysel çalışmada dentat alan ; entorhinal kortekste fokusten epileptiform aktivitenin yayılmasını kontrol eden kritik bölge olarak gösterilmiştir. Entorhinal korteksten başlayan burstler CA3bölgesinden orjin alır ve dentat alanda sonlanır. Dentat alandaki GABAerjik inhibisyon deprese edildiğinde CA3’e doğru deşarjlar yayılır. Birçok invivo insan modelinde nöbetlerin jeneralizasyonunu kontrol eden bölge; substantia nigra pars retikulatadır. Bu beyin sapı bölgesindeki GABAerjik inhibisyonun, nöbetin jeneralizasyonunu özellikle de motor bulgularını sona erdirdiği düşünülmektedir.(14)

Epileptik aktivitenin yayılması;

Epileptik aktivitenin neokortekse yayılmasının axon kollateralleri ile olduğu düşünülmektedir. Farklı kortikal alanlar arasındaki yayılımlar da farklı olmaktadır, uniform değildir. Yayılım mekanizmaları arasında karşı kortikal bölgeye yayılım en önemli sorundur. Bunun için önesürülen hipotezlerden ilki; kortekste horizontal intralaminat bağlantıların düzensiz harabiyetidir. İkincisi ise; derin beyaz cevherin uzun ve iletim yapan kortiko-kortikal bağlantıdır ve son hipoteze göre de kortikothalamik yollarla tatiklenen thalamusun , thalamokortikal yollarla geniş neokortekse yayılım yapmasıdır.(14)

Epileptik nöbetin sonuçlanması;

Nöbet bu olayların sonucunda sona erer, çünkü doku deşarj olmuştur. Nöronal membrandan iyon geçişi yeterli aksiyon potansiyeli

oluşuncaya dek sürer. Bu iyon dengesindeki çok büyük geçişlerle komplet nöronal inaktivasyon gelişir ve nöbet sona erer.(14)

Nöbetler beyin dokusunun morfoloji ve nörokimyasal yapısının değişmesi sonucu oluşur. Epilepsinin klinik tanımlanmasında da nöbet tekrarı gerekmektedir. Nöronal dokunun şiddetli, hipersenkron aktiviteye; tekrarlayan defalarda maruz kalması birçok yoldan nöronal özellikleri modifiye eder. Epileptik nöbetlere neden olan uzun dönemli değişikliklerin çeşitleri vardır. Nöronların fonksiyonel özelliklerinin uzun süreli pek çok değişimini içinde barındıran bu özelliğe “PLASTİSİTE” denir. Denervasyona uğrayan nöronda sinaptik organizasyonun hücresel düzeyde değişikliğe uğramasını tanımlar. Yapısal ve bağlantılar düzeyinde değişiklikler gözlenir. Plastisitede önemli bir diğer aşama filizlenmedir. Bu reaktif sinaptogenezis olarak adlandırılır. Yeni sinapsların yer değiştirerek lezyonun yerinden başlayarak meydana gelmesidir. Filizlenmeye bağlı reorganizasyon sonucu oluşan sekonder değişiklikler hipokampusun nöronal eksitabilitesini değiştirir. Kronik epilepsilerde nöronal dokunun nonspesifik kaybı ve sinaptik reorganizasyon beraberdir.(14)

Primer jeneralize epilepside fizyopatoloji:

Primer jeneralize epilepsiler (PJE) hakkında fokal epilepsilere göre daha az şey bilinmektedir. PJE’lerin çoğu formunun genetik temellere dayandığı düşünülmektedir. Gelişimi ile ilgili 3 hipotez öne sürülmüştür.

1)Generalize nöbetlerde nöbetin başlamasından sorumlu subkortikal bir yapının bulunduğu ve bu yapının tetik çekici olduğu ileri sürülmüştür. Bu hipotetik yapıya “sentrensefalon “adı verilir. Bu teoriye göre eksitabilitesi artmış olan ve primer olarak paroksizmal deşarjları oluşturan yapı subkortikal odaktır. Talamik ve kortikal nöronlar arasında yüksek derecede korele deşarjlar vardır. Talamokortikal sirkülasyonlar ile bilateral senkron diken ve dalga deşarjları meydana gelir. Spesifik talamik nöronlar; Ca

akımına bağı büyük voltaja sahiptir ve bu aksiyon potansiyelinden doğan tetik, büyük ve uzun süreli depolarizasyona neden olur.

2)Başka bir teoriye göre primer olay tüm korteks yüzeyinde eksitabilite artmasıdır ve bu zemin üzerinde kortikal nöronlar talamus ve retiküler formasyondan gelen uyarılara aşırı cevap verirler, bu da “kortikoretiküler teori”dir. Diken dalga deşarjları esnasında normal kortikal aktivitenin çok fazlasının üstüste binmesi ile nöbetler gelişir. Bundan uzun süreli ve güçlü afferent imputların diğer kortikal bölgelere yayılması ile jeneralize olur. Burada da inhibitör sinapslar deprese olur , diffüz kortikal hipereksitabilite vardır.

3)Beyin korteksi içinde zaman zaman yer değıştiren bir odağın varlığı hipotezine de “kortikal teori” denir. (14-21)

EPİLEPSİ NÖBETLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Epileptik sendromların ve nöbetlerin klasifikasyonu , nöbet tiplerinin , klinik özellikleri , elektroensefalografik özellikler , etioloji , patofizyoloji , anatomi ve yaş gözönünde bulundurularak yapılmıştır.

ILAE (The international League Against Epilepsy – Uluslararası Epilepsi İle Mücadele Komisyonu) 1969 da klasifikasyon şeması yayınlamış ve 1981 de bu şemayı gözden geçirerek tekrar yayınlamıştır. Günümüzde hala bu klasifikasyon kabul görmektedir. (1-60-61-splmn)

I)Parsiyel (fokal – lokal) Nöbetler:

A – Basit parsiyel nöbetler

a) Motor semptomlarla birlikte olan nöbetler

b) Somatosensorriyel veya özel sensori semptomlarla birlikte olan nöbetler

c) Otonom semptomlarla birlikte olan nöbetler

d) Psişik semptomlarla birlikte olan nöbetler

B - Kompleks parsiyel nöbetler :

1- Basit parsiyel olarak başlayıp sonradan şuur bozukluğunun eşlik ettiği nöbetler

2- Başlangıcında bilinç bozukluğu olan nöbetler

3- Otomotizm ile birlikte olan nöbetler

C – Yavaş bir şekilde sekonder generalize nöbetlere ilerleyen parsiyel nöbetler

II) Generalize nöbetler (Konvulzif veya nonkonvulzif)

A – Absans nöbetler :

1- Absans nöbetler (sadece bilinç bozulması)

2- Atipik absans nöbetler (Absans nöbetleri takiben atonik komponent , tonik komponent , otomotizm ve otonomik komponent)

B – Myoklonik nöbetler

C – Tonik – klonik nöbetler

D – Tonik nöbetler

E – Klonik nöbetler

F – Atonik nöbetler

III) Klasifiye edilmemiş epileptik nöbetler :

EPİLEPTİK SENDROMLARIN SINIFLANDIRILMASI

Uluslararası Epilepsi ile Mücadele Komisyonunun epilepsi ve epileptik sendromlarla ilgili yaptığı son klsifikasyon parsiyel ve generalize nöbetlerin temel özellikleri , nöbet tipi , EEG bulguları , prognoz , patofizyoloji ve etiyoloji bazındadır. (1-4-8)

I) Fokal (parsiyel) epilepsiler ve sendromlar

A – İdiopatik (başlangıç yaşına göre)

- 1 – Sentrotemporal dikenle birlikte olan benign çocukluk çağı epilepsisi
- 2 – Oksipital paroksizm ile birlikte olan çocukluk çağı epilepsisi

B – Semptomatik

II) Generalize epilepsiler ve sendromlar

A – İdiopatik (yaşa bağımlı başlangıçlı)

- 1 – Benign neonatal familial konvulziyonlar
- 2 – Benign neonatal konvulziyonlar
- 3 – İnfantlarda benign myoklonik epilepsi
- 4 – Çocukluk çağı absans epilepsi
- 5 – Juvenil absans epilepsi
- 6 – Juvenil myoklonik epilepsi
- 7 – Uykudan uyanma sırasında olan grand – mal nöbetlerle birlikte olan epilepsi

B – İdiopatik , semptomatik veya ikisi birlikte (görünme yaşına göre)

- 1 – West's Sendromu (İnfantil spazm)

- 2 – Lennox Gastout Sendromu
- 3 – Myoklonik – astatik nöbetle birlikte olan epilepsi
- 4 – Myoklonik absanslarla birlikte olan epilepsi
- C – Semptomatik

- 1 – Nonspesifik neden (Erken myoklonik ensefalopati)
- 2 – Spesifik sendromlar

III) Fokal yada generalize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar

- A – Hem genaralize hem fokal nöbetler ile birlikte
 - 1 – Neonatal nöbetler
 - 2 – İnfanтта ciddi myoklonik epilepsi
 - 3 – Yavaş uyku sırasında sürekli diken ve dalgalarla birlikte olan epilepsi
 - 4 – Akkiz epileptik afazi (Landau – Kleffner Sendromu)
- B – Fokal ya da genaralize olduğu ayırtedilemeyen nöbetler

IV) Özel Sendromlar

- A – Özel durumlarla ilgili nöbetler
 - 1 – Febril konvulziyonlar
 - 2 – Stres , hormonlar , ilaçlar , alkol veya uyku deprivasyonu gibi saptanabilir nedenlerle ilişkili nöbetler
- B – İzole , açık , unprovake epileptik durumlar
- C – Özel nöbet presipitasyonları ile ortaya çıkan epilepsiler
- D – Çocukluk çağı kronik progressif epilepsia parsialis continua

EPİLEPTİK NÖBETLERİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Jeneralize nöbetler:

Klinik belirtilerin bir anatomik lokalizasyonu değil, heriki hemisferin birlikte tutulumunu gösterdiği nöbetlerdir. Erken bilinç kaybı olur ve bazen bu bilinç kaybı temel belirtidir. Fokal başlangıç yoktur, motor belirtiler iki taraflıdır. İktal EEG'de her iki hemsferde yaygın nöronal boşalımı destekleyen simetrik ve senkron iki taraflı bulgular vardır. Bu grubun içinde Konvulzif (tonik, klonik, tonik-klonik) ve konvulzif olmayan (absans ve atipik absans) jeneralize nöbetlerin yanısıra atonik ve myoklonik nöbetler sayılır.(4-58)

1) Absans nöbetler: Şuurun hafif olarak etkilendiği 5-20 sn. kadar süren bilinçte kısa duraklamalar halidir. EEG'de 3cy/sec diken dalga kompleksi deşarjları ile karakterizedir. Çocukluk çağında nispeten sık olarak görülür, adolosanda daha azdır ve erişkinde nadirdir. Yüzde donuk bir ifade ile birlikte sıklıkla ritmik göz kırpmalar görülür. Başın griye çekilmesi, gözkapağı ve yüz kaslarında myoklonik jerkler ve otomatizm görülebilir. Hiperventilasyon ile absans nöbetler provake edilebilir. Bunun dışında tonus kaybı ve ve otonomik komponent içeren bir başka nöbet tipi de "atipik absans" olarak adlandırılan nöbetlerdir. (4-61)

2) Myoklonik nöbetler : Myoklonik jerkler; ekstremiteler ya da gövde kaslarının, bilateral veya unilateral, senkron ya da asenkron olarak ani, tekrarlayıcı, involonter kontraksiyonları şeklindedir. Myokloni jeneralize olabileceği gibi fokal de olabilir. Fokal jerkler tek bir kası veya kas grubunu etkiler. En sık fleksör kaslar etkilenir ve üst ekstremiteler alt ekstremitelerden daha fazla tutulur. Nöbetler ani uyanma, uyku deprivasyonu ve fotik stimülasyon ile presipite edilebilir. Myoklonik nöbetlerde postiktal konfüzyon yoktur. Primer jeneralize epilepside seyrek olarak görülen tekli myoklonik jerkler gelmekte olan grand mal nöbetin

habercisidir. Adölesan veya yetişkin epilepsililerin %7'sini oluşturmaktadırlar. (1-4-27-61)

3)Atonik (astatik) nöbetler : Kas tonusunun ani kaybı ile karakterizedir. Bir saniye ile birkaç saniye arasında sürer. Şuur kaybı yoktur, hasta hemen ayağa kalkabilir.Postural tonusta jeneralize azalma ile hasta yere düşer. Bazen kas tonusu azalışı inkomplettir, sadece baş düşer. Atonik nöbet öncesi veya nöbetle birlikte myoklonik nöbetler görülebilir. (1-4-61)

4)Jeneralize tonik klonik nöbetler : Ani bilinç kaybı ile birlikte gövde ve ekstremitelerin bilateral tonik ekstansiyonu ile karakterizedir. 10-20 sn süren tonik fazda solunum kaslarında kasılma nedeniyle solunum durur. Bunu senkronize kas jerklerinin olduğu klonik faz izler. Bu fazda dil ısırılabilir ve üriner sfinkter kontrolü bozulabilir. 40-90 sn sonra klonik faz kontraksiyonları sona erer. Nöbet sonrası dönemde kas tonusu azalır, hasta konfüzyondadır. Bazı jeneralize nöbetler sadece tonik veya sadece klonik özellikte olabilir. Tonik nöbetler ekstremitelerde abduksiyon ve ekstansiyon ile gövdede gerilmenin hakim olduğu tablodur. Beraberinde solukluk , respiratuar spazm ve çığlık görülebilir. İnfant ve çocuklarda görülen tonik nöbetler genellikle mental retardasyon ve diğer nöbet tipleriyle birlikte dir. (1-4-61)

EPİLEPSİDE GENETİK

Son dekadlarda epilepsinin genetiğine olan ilginin arttığı göze çarpmaktadır. Aile çalışmaları ve epidemiyolojik çalışmalar epilepsinin bazı formlarının kalıtsal olduğunu kuvvetle desteklemektedir. Herediter epilepsilerin genetik olarak haritalanması çok güçtür. Çünkü gen haritalanmasının başarılı olarak yapılabilmesi için şu özelliklerin olması gerekmektedir: 1)Yüksek oranda penetran, iyi sınırlı klinik fenotipe sahip

olmaları 2) Hastalığın bir kere görülüp, remisyonunun olmaması 3) Bol klinik materyale sahip olmasıdır. Epilepsilerin değişken penetrans ve heterojen klinik fenotipe sahip olmaları, yaşa bağlı penetrans ve remisyon göstermeleri bu güçlükleri yaratır. Familiyal epilepsili bazı ailelerde farklı nöbet fenotipleri olabilir. Bu güçlüklerle rağmen kromozomal lokalizasyon 3 genetik epilepside (epileptik sendromda) yapılabilmektedir: Juvenil miyoklonik epilepsi, 6p de ; benign familiyal neonatal konvülsiyon 20q da ; progresif miyoklonik epilepsinin Unverricht-Lundborg tipi 21q da lokalize olarak tespit edilmiştir. Yakın gelecekte başarılı olarak haritalanması umulanlar ise Juvenil absans epilepsi, benign çocukluk çağı epilepsisi (sentrotemporal dikenli) ve oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisidir.(23)

Epilepsi genetiğini anlamak 3 nedenle önemlidir. 1) Heredite modunu , etiyolojiyi anlamak 2) Genetik danışmanlığın temelini oluşturmak 3) İnsan epilepsisinin temel mekanizmasını daha iyi anlamak. Revers genetik (pozisyonel cloning) kullanılması ile epilepsi mekanizmasının anlaşılmasında majör gelişmeler olacağı yönünde umutlar doğmuştur .

Revers genetik, genin ilk izolasyonu ile gen ürününün identifiye edilmesini sağlayan tekniktir. Geleneksel yaklaşımda ,genin kromozomal lokalizasyonunda (linkage determinasyonu ile) polijenik protein kullanıldı. Pozisyonel cloningde gen lokalizasyonunda DNA molekülleri kullanılır. Gen bir kere izole edilip bağlandığında temel dizileri determine edebilir, bu da polipeptid veya protein ürünlerinin aminoasit dizileri spesifikasyonunu sağlar. (23)

Pozisyonel cloning gelecekte nöbet oluşmasının provake olmasından sorumlu anormal gen ürününün identifikasyonunu sağlayabilecek ve nöbetlerin önlenmesi için yeni terapilerin gelişmesini ve belki de bazı epilepsi türlerinin eliminasyonunu sağlayabilecektir.(23)

Juvenil myoklonik epilepsi : Sabah uyanma myoklonileri ve absans nöbetlerle karakterize familial bir epilepsi formudur. EEG’de 15-30 Hz’lik multidiken ve yavaş dalga kompleksleri vardır. Myokloninin yanısıra tonik-klonik veya klonik-tonik-klonik nöbetler gözlenir. Başlangıç genellikle ikinci dekatın erken dönemlerindedir ve heriki cinste de eşit görülür. Juvenil myokloni semptomları hayat boyu sürer. Hastaların akrabalarında pozitif epilepsi öyküsü ve asemptomatik akrabalarda EEG anomalileri bulunur. Son zamanlarda genetikçilerin dikkatini çekmektedir ve ilk gen lokalizasyonu yapılan majör epilepsidir. JME, 6. kromozomun kısa koluna (6p) lokalizedir. (2-23-29-30)

JME genetik çalışmalar için ideal olarak kabuk edilmiştir. Çünkü; 1) Sıklığı ve JME ailelerinin kolay bulunması 2) Genetik olarak determine edilen EEG özellikleri “multipleks “ ve “multigenerasyonel” ailelerin varlığı 3) Adult çağda klinik ve EEG özelliğinin devam etmesi 4) Grand mal ve miyoklonik epileptik atakların güçten düşürücü özellikte olmasından dolayı linkage çalışmaları için JME kullanılmıştır. (24)

Benign familial neonatal konvülziyon (BFNK) :

BFNK, 1964’de ilk olarak Rett ve Teubel tarafından tariflenen otozomal dominant bir bozukluktur. Nöbetler genellikle yaşamın 2. veya 3. günü başlar ve 6. ayda spontan olarak geriler. Nörolojik gelişim ve zeka gelişimi normaldir. 1989’da Leppert ve arkadaşları bir ailenin 4 jenerasyonundan BFNK’li 19 üyesinde analizi sonucu 20. kromozomun uzun kolunda 2 DNA markerı bulmuşlardır. Daha sonraki çalışmalarla da eklenen 9 ailede daha aynı markerlar gösterilmiştir. (23)

Progresif myoklonik epilepsinin Unvericht- Lundborg tipi :

Bu 5 progresif myoklonik epilepsi tipinden biridir. Semptomlar genellikle 6-15 yaş arasında görülür. Bunlar stimulusa duyarlı myokloni,

tonik-klonik nöbetler, zeka gelişiminde bozukluk, emasyonel labilite ve ataksi, intensiyonel tremor ile disartriden oluşur. Kalıtım modu otozomal resesiftir. 1991'de Lehesjoki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Unverricht-Ludborg hastalığı için 21. kromozomun uzun kolunda polimorfik DNA markerları bulunmuştur. 21q'nun distal parçasında 3 marker ile belirlenmiştir. (23)

GENETİK MARKERLARI TESPİT EDİLEN EPİLEPSİ TİPLERİ

EPİLEPSİ TİPİ	BELİRLENEN GENETİK MARKER
JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİ	6p
BENİGN FAMILİAL NEONATAL KONVÜLZİYON	20q
PROGRESİF MYOKLONİK EPİLEPSİNİN UNVERRICHT- LUNDBORG TİPİ	21q

İdiyopatik jeneralize epilepsilerde genetik :

İdiyopatik jeneralize epilepsiler tüm epilepsilerin yaklaşık %30-40'nı oluştururlar. Bunlar; JME, çocukluk çağı absans epilepsi ve jeneralize grand mal nöbetlerle giden epilepsi. Bu epilepsilerde hasta nörolojik olarak intakttır ve normal zekaya sahiptir. Örneğin İdiyopatik Jeneralize epileptiklerde yapılan ikiz çalışmalarında monozigot ikizlerde %90 veya daha yüksek oranlarda idiyopatik jeneralize epilepsi tespit edilmiştir. Erken

başlangıçlı jeneralize epilepsililerde yapılan bir çalışmada ise epileptik anne ve babaların çocuklarında nöbet riski araştırılmış. Bunun sonucunda da epileptik annelerin çocuklarında epileptik babalara göre %8,7'ye %2,4 oranı ile daha fazla epileptik nöbete rastlanmıştır. Tabi ki bu geçiş basit bir genetik modelle açıklanamaz fakat pekçok etkene açık olan nöbet patolojisinde ve epilepsi genetiğinde maternal geçişin de etkisini önesürmüştür. JME, idiyopatik epilepsiler arasında ensık olan formdur. Ayrıca JME, yetişkin ve adelösanlarda ensık JTKN nedenidir. . Epilepsinin genetiğine dair polijenik bir faktörün rol oynadığı düşüncesi önplandadır. (23-25-26-29) .

Çocukluk çağı absans epilepsisi ise tüm epilepsili hastaların yalnızca %3-4'ünde görülür. Daha erken dönemlerde yapılan çalışmalarda kız hastaların akrabalarındaki nöbet riskinin erkek hastaların akrabalarındaki nöbet riskinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. .

Jeneralize nöbetleri açıklamak için deney hayvanlarında değişik hipotezler öne sürülmüştür. Primer bozukluğun opiat reseptörlerinde mi, GABA reseptörlerinde mi, β hidroksi bütirik asüt reseptörlerinde mi, norepinefrin terminallerinde mi veya t-tipi kalsiyum kanallarında mı olduğu insan üzerinde de henüz açıklığa kavuşmamıştır. 1981'de yapılan bir çalışma ile insan idiyopatik epilepsilerinde moleküler defekt için farklı bir yaklaşım getirilmiştir. Genetik linkage analizler ile spesifik bir kromozomda sorumlu gen lokalize edilmiştir. (24)

JME'nin heredite modu konusunda kesinleşmiş bilgi yoktur. Janz; heredite transmisyon modunun muhtemelen polijenik olduğunu, kadın dominansı olduğunu ileri sürdü. Tsuobi ve Chiristian ise heredite modunun polijenik olduğunu ve otozomal dominant heredite modu olduğunu sex oranının eşit olduğunu ileri sürdü. (24-27)

Son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda hem resesif model hem de dominant model değerlendirildi. Hipoteze göre JME'e eşlik eden EEG özellikleri dominant heredite olabilir. Linkage bulgusunun

desteklenmesine ve dominant heredite yönünde eğilim olmasına rağmen transmisyon modu açık değildir. Yüksek penetranslı dominant heredite yönünde eğilim vardır. Fakat 6p dışındaki diğer lokus veya aynı lokusun başka aleli , aile üyelerinde JTKN veya çocukluk çağı epilepsiyi açıklamak veya asemptomatik aile üyelerinde EEG anomali varlığını açıklamak için ekarte edilemedi. JME, 2 lokuslu bozukluğun üretimine ihtiyaç duymamasına rağmen hem dominant hem resesif genin fenotipik sonucu olabilir. Bu baştan başa klinik normallığa rağmen EEG’de diken dalga anomali varlığını aydınlatılabilir. Bu durum orak hücreli anemideki taşıyıcılığa benzetilebilir. (24-27-28-30)

Diğer açıklama moleküler düzeydedir. Genler dominant veya resesif değildir. Fakat kodominant tarzında ürünlerini ifade etmek yerine intermediate fenotip olarak ifade ederler (anormal EEG’li asemptomatik aile üyeleri gibi) 6p’deki JME lokusundaki farklı mutasyonlar muhtemelen bazı ailelerde dominant bazısında resesif fenotipe neden olabilir. Bu yüzden JME mutasyonunun tanımı çok önemlidir. Gen üretimindeki mutasyon etkisini, nöroglia sisteminde mutasyon sonuçlarını tanımlamak önemlidir. Biyolojik kompleksiteler ve ihtimaller JME ailelerinde niçin farklı nöbet fenotiplerinin ortaya çıktığını açıklayabilir. Niçin asemptomatik aile üyelerinde EEG’de dalga diken kompleksi olduğunu ve niçin bazı JME ailelerinde otozomal resesif, bazılarında otozomal dominant heredite olduğunu açıklayabilir. Eğer 6p’de JME mutasyonu varsa, klinik nöbet tiplerinin değişkenliği, EEG anomalileri ve aile üyelerindeki semptomların başlama yaşı sadece JME mutasyon “expresivite”sini yansıtabilir, penetrans fonksiyonunu ise yansıtmaz. Klinik görünümün değişkenliği mutant fenotipli kişilerde fenotipik etkilerin oranını tarifler. Aynı JME ailesindeki hastalar aynı JME fenotipine sahip olabilir veya sadece JTKN’e, çocukluk çağı absans epilepsi veya EEG’de diken dalgaya , keskin dalgaya sahip olabilir. Sonuç olarak klinik manifestasyonlar muhteliftir. Transmisyon modu determinasyonunda,

1 veya 2 alelli mutasyon bulunup bulunmadığı konusunda sıkıntı vardır. Açıkça görülüyor ki JME'li hastaların aile üyelerinde fenotip olarak sadece idiopatik jeneralize epilepsiler bulunur.(24-28-29)

JME çalışmasında, JME'de en azından erken çocukluk çağı myoklonik epilepsi (EÇME), çocukluk çağı absans epilepsi ve JTKN için tek lokus etiyoloji yönünde destek bulunmuştur. JTKN, JME'de en çok görülen fenotiptir. Lokus heterojenitesinin, çocukluk çağı absans epilepsi ve çocukluk çağı myoklonik epilepsi için de var olup olmadığı üzerinde durulmaktadır. Ve tüm jeneralize epilepsilerin tek lokus etiyolojiye mi sahip olduğu düşünülmektedir. (24)

EEG'NİN TEMELİ

EEG, kortikal nöron membranlarının elektriksel yükündeki değişimlerden kaynaklanır. Diğer sinir hücreleri gibi bu nöronlarda da *istirahat potansiyeli* vardır. BU potansiyel hücre içi ve dışı ortamlar arasındaki elektrik potansiyel farkından oluşur. İstirahat potansiyeli, temas noktalarındaki diğer nöronlardan veya hücre gövdesinde veya hücre uzantılarında yer alan sinapslardan gelen sinyaller nedeniyle dalgalanır. Bu tip uyarılar göreceli olarak *postsinaptik potansiyeli* oluşturur. Böylelikle hücre gövde membranında ve dentritlerde elektriksel akıma neden olur. Bu değişiklikler membran potansiyelini kritik bir düzeye indirebilir; bu noktada membran yükünü tamamen kaybederek, akson boyunca dağılan kısa süreli bir *aksiyon potansiyeli* yaratır. Yüzeysel EEG'deki dalgalanmalar esas olarak yavaş postsinaptik potansiyellerin oluşturduğu elektrik akımlarının zamansal ve uzamsal birikimi ile gerçekleşir. Kısa süreli aksiyon potansiyellerinin etkisi yoktur veya çok azdır.

Elektrik potansiyel değişiklikleri kortekste toplanarak, sumasyona uğrarlar. Bu korteksin vertikal olarak dizilmiş geniş piramidal nöronlarında

gerçekleşir. Bu nöronlar birkaç nedenle bu özelliğe uygundur; a) Piramidal nöronların dentritleri korteksin hemen hemen tüm katmanlarına yayılır ve korteksin derin katmanlarındaki dentritlerde postsinaptik potansiyellerin yarattığı akımların yayılmasını sağlar. b) Bu nöronlar birbirlerine sıkıca bağlanmış ve paralel şekilde dizilmiştir. Bu dizilim her nöron tarafından yaratılan akımların uzamsal toplanmasını kolaylaştırır. c) Bu nöron kümeleri benzer sinyaller alır ve benzer yön ve zamanlamanın potansiyel değişimleri ile yanıt verir. Bu nöronlarca üretilen akımlar ekstraselüler ortamda toplanır. Akımların çoğu kortekste sınırlı kalır. Ancak küçük bir kısmı menenksler, BOS ve kafatası yolu ile saçlı deriye nüfuz eder ve saçlı derinin değişik potansiyel düzeylerde olmasına neden olur. Bu potansiyel farklılıklarının genellikle sadece 10-100 μ V' luk amplitüdü vardır; iki elektrot arasında kaydedilebilir ve EEG'yi oluşturur.

İlk bakışta beynin karmaşık nöronal aktivitelerine düzensiz EEG dalgalarının neden olduğu düşünülse de, insan EEG'si uyanıkken ve istirahat halindeyken, yaygın olarak ritmik bir aktivite gösterir. Hayvan deneyleri göstermiştir ki: 1) Medial ve intralaminar talamusun özgül olmayan çekirdeklerinin tekrarlayan uyarımı yaygın bir dağılımda ritmik kortikal aktivite yaratır. Bu aktivite, barbitüratların açığa çıkardığı ritmik iğcik şekilli aktivite olarak da bilinir. 2) Lateral talamusun özgül çekirdeklerinin tekrarlayan uyarımı daha lokalize alanlarda ritmik kortikal aktivite yaratır. 3) Korteks talamustan cerrahi olarak izole edildiğinde, talamusta ritmik aktivite kalır ancak kortekste bu aktiviteye ait çok az bulgu kaydedilir. 4) Beyin sapının talamusun alt seviyesinden kesilmesinin uyku iğcikleri veya barbitüratların açığa çıkardığı iğcik benzeri aktivite üzerinde çok az etkisi olur, fakat talamusun çıkarılması bu aktiviteyi ortadan kaldırır.

Altta bulunan kortekste üretilen potansiyeller saçlı deri EEG'sinin majör kaynaklarıdır. Saçlı deriden yapılan kayıtlarla, doğrudan korteks üzerine yerleştirilen elektrotlarla eş zamanlı alınan kayıtlar

(elektrokortikogram) farklıdır. Saçlıderi EEG'si düşük amplitüdlüdür ve şekil olarak da bozulmuş olabilir. Genellikle hızlı frekanslar yavaş olanlardan daha zayıftır. Saçlıderi kayıtlarında çok hızlı ve kısa potansiyel değişiklikler tamamen kaybolabilir veya sadece üretildikleri yerlerde saptanabilir. Yavaş olanlar ise daha uzağa iletilebilir ve bu nedenle daha geniş alanlar üzerinde kaydedilebilirler. Bu bozulma kısmen korteks ve saçlıderi elektrotları arasındaki yapıların elektriksel özelliklerine bağlıdır.

Saçlıderi EEG'si doğrudan esas olarak lokal potansiyel değişikliklerini yansıtmakla beraber, dolaylı olarak beynin geniş bölgelerinde benzer şekil ve zamanlaması olan kortikal potansiyellerin oluşmasına neden olan uzak alanlardaki anormalliklerini de gösterebilir. Bu mekanizma "projeksiyon" veya "bilateral senkroni" olarak bilinir, sonuçta elde edilen ritimlere 'projekte ritimler' denir. Bilateral senkron deşarjların ritm merkezinin beynin merkezinde olduğu varsayıldığından 'sentrensefalik' terimi de kullanılır. Bu ritimler uzak merkezlerin etkisiyle açığa çıkartılabilirse de, uzak alanlarda değil, elektrotların altında bulunan korteks tarafından üretilir.(31-33-35)

Normal erişkin ve çocukların uyanık, sakin ve gözler kapalı olarak çekilen EEG'lerinde temel aktivite incelenir. Temel aktivite alfa, beta, teta, delta ve mü ritimleri tarafından oluşturulur. Bu az ya da çok yaygın, devamlı aktivitedir. Patolojik aktiviteler ise morfolojilerine göre dikenler ve multipl dikenler, keskin dalgalar, diken-dalga, multipl diken-dalga, keskin yavaş dalga kompleksleri ve paroksizmal yavaş dalgalar olarak ayrılırlar, bu aktiviteler iki taraflı senkron ve simetrik olabildikleri gibi fokal, multifokal veya yaygın olarak da görülebilirler. (14-36)

Temel Aktivite Ritimleri

Alfa ritmi:

Erişkin EEG'sinin en dominant ritmi olarak 1934'da ilk kez bulunmuştur. Klasik olarak bilateral posterior bölgelerden kaynaklanan 8-13 Hz'lik dalgalar olarak tanımlanır. Çocuklarda ise alfa ritmi yaklaşık 3 yaşta ortaya çıkar. Alfa dalgaları sıklıkla sinüzoidaldir. Alfa ritminin dağılımı posteriordur. Ençok oksipital ve parietal bölgelerde ısrarlıdır ve en büyük amplitüde sahiptir. Erişkinlerde frontal bölgelerde görülen alfa ritmi anormaldir. (31)

Uyanık sakin ve gözler kapalıyken ortaya çıkan alfa ritmi, göz açma, dikkat ve mental aktivite ile kaybolur. Uykuya dalarken önce frekansı azalır sonra ortadan kalkar. Frekans belirli bir kişide oldukça sabittir, uyuklama ile 1 Hz kadar azalabilir ve gözün kapatılmasından hemen sonra anlık bir artış olabilir. Bu artışa kaçış fenomeni denir. Alfa ritminin frekansı her iki hemisferde her an eşit olmalıdır; hafif bir fark bile, ısrarlı olması halinde bir anormalliği düşündürebilir ve herhangi bir anda 1 Hz'i aşan frekans kesinlikle anormaldir. Daha düşük frekanslı hemisfer anormaldir. (31-7)

Yapılan çalışmalar ile alfa ritminin genetik özelliği de gösterilmiştir. Tek yumurta ikizlerinin EEG'lerindeki, alfa ritmindeki benzerlik dizigotik ikizlerin EEG'lerindeki alfa ritm benzerliklerinden belirgin olarak yüksek bulunmuştur. (7)

Alfa ritmi frekansı , normal yaşlılarda serebral perfüzyonun minör azalmasına bağlı olarak azalmaya eğilim gösterir

Beta ritmi:

Frekansı 13 Hz'in üzerindeki her ritmik aktivite beta olarak adlandırılır. Genellikle yaygın olarak görülür ve bu tipi hiçbir uyaran ile bloke olmaz. Presantral bölgelerden kaynaklanan tipi ise hareket etme niyeti veya taktıl uyaran ile bloke olur. Posterior bölgelerden kaynaklanan tipi ise hızlı alfa varyantı olarak da anılır ve genellikle 16-20 Hz arasındadır. (31)

Beta aktivitesinin frekansı heriki tarafta aynıdır, ancak voltajı normal bireylerde bile asimetrik olabilir. Beta aktivitesinin alfa aktivitesine oranı yaşla artar, yaşlı kişilerde beta aktivitesinin varlığı yokluğuna göre sadece daha iyi bir serebral işlev göstergesidir. (31)

Aşırı belirgin bir beta aktivitesi genellikle , benzodiazepin ve barbitüratların meydana getirdiği medikasyon etkisinin bir sonucudur. Bunun dışında aşırı yaygın beta aktivitesinin tanı açısından çok az önemi vardır.

Teta ritmi :

Teta dalgalarının frekansı 4-7 Hz arasındadır. Bu dalgalar 4 yaşa dek olan çocuklarda alfa dalgalarından daha fazladır. Alfa ve teta aktivitesi 5-6 yaşlar arasında yaklaşık olarak eşit orandadır. Daha sonraki yıllarda alfa aktivitesi belirgin hale gelir. Ritmik teta dalgaları 13-19 yaşları arasında uyanıklık EEG'lerinde en belirgin olarak temporal ve posterior bölgelerde görülür. Bu ritmlerin dağılımı alfa ritminden çok az farklı olsa da , göz açıp kapama ve uyandırma ile bloke olur, uyuklama ve uykuda kaybolur. (31)

Delta ritmi :

Frekansı 1-3 Hz olan delta dalgaları normalde erişkinlerin uyanıklık EEG'lerinde yoktur, uykuya dalınca görülürler. Bu aktiviteyi oluşturan dalgaların amplitüdü 50-350 mikrovolt arasındadır. (31-62)

Yavaş dalgalar olarak da isimlendirilen delta ve teta dalgaları, çocukluk ve gençlik dönemlerinde birbirine karışmış halde ve rasgele posterior bölgelerde sık görülür. Normal bireylerin %5'inde 30 yaşa dek izlenebilirler. 8 yaş sonrasında uyanıklık boyunca normal olarak görülen oksipital yerleşimli yavaş dalgalar, 'yavaş alfa varyantı' ve ' gençlerin posterior yavaş dalgaları' olarak iki gruba ayrılır. Yavaş alfa varyantı seyrek görülür. Bu aktivite çevresindeki alfa ritminin yaklaşık yarı frekansındaki dalga dizilerinden oluşur. Şekli, dağılımı, frekansı ve aynı reaktiviteyi

göstermesi nedeniyle daha az armonik bir alfa ritmi olduğu düşünülmektedir. Gençlerin posterior yavaş dalgalarının da alfa ritmi tarafından oluşturulduğu kabul edilmektedir. En çok 8-14 yaşlar arsında görülmekle birlikte 2-21 yaşlar arasında da saptanabilir. 21 yaşından sonra izlense de herhangi bir yaşın varyantı gibi değerlendirilmelidir. (31)

Patolojik Aktiviteler

Bunlarda epileptiform dalga paternlerini, yani özellikle nöbet ya da epilepsi ile bağlantılı EEG paternlerini incelemek gereklidir. Epileptiform paternler genellikle diken veya keskin dalgalar olarak kabul edilen apiküler dalga formlarıdır.

Diken dalga (spike), 20-70msn'lik keskin konturlu dalga formudur. Elektronegatif bir dalgadır, bazen bifazik veya trifazik olduğu da görülebilir. Ya korteksin yüzeyinden çıkar ya da subkortikal bölgeden o bölgeye projekte olur. Fokal olduğu hallerde diken oldukça yüksek amplitüdlüdür ve bulunduğu bölgenin temel bioelektrik aktivitesi yavaş dalgalarla karışır. Subkortikal bölgeden kaynaklanan dikenler ise daha düşük amplitüdlüdür ve basal aktivitede bozulma olmaz. (7-31-21)

Keskin dalga (sharp wave) ise 70-200msn sürelidir ve diken kadar keskin konturlu olmayabilir. Bifazik veya trifazik olabilir. Yukarıda belirtilen süreden daha uzun ve sert bir çıkışı yavaş bir iniş izleyen ve süresi 300msn'e dek uzayan şekillerine *keskin karakterli yavaş dalga (sharp slow)* denilir.

Diken bazen yavaş bir dalga tarafından izlenebilir ve düzenli aralıklarla yineleyebilen *diken ve dalga kompleksi* oluşur. Üç Hz'den düşük hızlarda yineleyen diken dalga kompleksleri *yavaş diken ve dalga kompleksleri* olarak isimlendirilir. Bir keskin dalgayı yavaş bir dalga izlerse *keskin ve yavaş dalga kompleksini* oluşturur. Bu tür kompleksler genellikle saniyanın üçte birinden daha uzun sürmez, bu nedenle de 3 Hz'lik bir hızın

üzerinde yinelemez. Bazı durumlarda iki ya da çok diken art arda ortaya çıkıp *multiple diken kompleksini* oluşturur.

Birkaç saniyeden kısa süren diken ve keskin dalga içeren kompleksler ile tek diken ve keskin dalgalar *interiktal epileptiform aktivite* olarak isimlendirilir. Bu aktivitelerin ve bazı diğer tiplerin birkaç saniyeden daha uzun sürmesi durumunda bunlar *nöbet paterni* ya da *iktal patern* olarak değerlendirilir. Nöbet paternleri çoğunlukla klinik nöbet tablosuyla ilişkilidir ancak butür bir ilişki omaksızın da ortaya çıkabilir ve zaman *subklinik nöbet paterni* olarak değerlendirilir.

Dikenler ve keskin dalgalar; *Paroksizmal deşarj* denen ani başlayan , maksimum amplitüde hızla ulaşan ve aniden kaybolduğu epileptiform paternler olarak da karşımıza çıkar. (7-22-31-34)

EEG'de HEREDİTE

Normal durumdaki değişik istirahat EEG'lerinde bireylerde önemli bir stabilite, fakat bireyler arasında değişkenlikler gözlenir. Buna dayanarak önemli sorular ortaya çıkmıştır. EEG'deki bireyler arasındaki geniş değişkenliğin genetik olup olmadığı bu soruların en önemlisidir. EEG'nin geçmişinde yatan genetik faktörler önceleri epileptologlar tarafından hemen hemen inkar edilmiştir. Bu muhtemelen epilepsinin paroksizmal karakterine bağlıdır. Nöbetlerin oluşu ve sıklığı kişiye özeldir. Normal EEG'nin değişik tipleri farklı seviyede uyarım ile beynin yapısal ve biyokimyasal olarak da farklı özelliklerini yansıtır. Bu farklı özellikler içinde, aile üyeleri arasında EEG karakteristikleri ve genetik nöbet olasılığı ortaya çıkar. (37-38)

Erken dönem identik ikiz çalışmalarında genetik etki belirtilmiştir. Bunlardan monozigot ikizlerde 20 yaşa dek EEG gelişimi ile birlikte , uyku ve hiperventilasyon esnasındaki EEG değişikliklerinde daha büyük bir uyum gösterilmiştir, hatta yetişkin yaşta da karakteristik özellikler benzerlik göstermiştir. Fakat daha sonra yapılan bazı çalışmalarda yine monozigot

ikizlerde benzerlik bulunmuş fakat yetişkinlikte ayrıldıkları tespit edilmiş. Rolandik epilepsililerde yapılan çalışmada rolandik epilepsili hastaların kardeşleri EEG ile incelenmiş ve %37,68'inde epileptiform deşarj tespit edilmiş. Yetişkinlerde yapılan başka araştırmalarla normal EEG'nin farklı varyantlarının genetik temeli, ailesel çalışmalar ile araştırılmış. (43)

Normal EEG varyantları olarak değerlendirilen Oksipital α ritimli EEG genetik olmaktan uzaktır. Düşük voltajlı EEG ise 20 μ volt'dan daha düşük amplitüdle karakterizedir. Bu özelliğe yönelik aile taramasında ailede eşlerden enaz birinde ve herikisinde de düşük voltajlı EEG olanlar taranmış ve bunlardan birinde olan aile çocuklarının %50'sinde, ikisinde de olan ailelerin çocuklarının ise %75'inde düşük voltajlı EEG'ye rastlanmıştır. Bu verilerde otozomal dominant geçişi göstermiştir.(37-48) Diğer bir EEG varyantı da Monomorfik jeneralize α EEG; tüm bölgelerde devamlı veya zaman zaman ortaya çıkan stabil α ritm ile karakterizedir. Buradaki genetik özelliğe yönelik çalışmalarda ise 28 aile araştırılmış ve bunların 18'inde eşlerden sadece biri taşıyıcıyken, 6'sında her ikisi de taşıyıcı bulunmuş ve 4'ü ise sınıflandırılmamıştır. Bu çalışma sonunda monomorfik jeneralize α varyantının da otozomal dominant geçiş özelliğinde olduğu saptanmıştır. Hızlı α varyantı ise oksipitalde maksimum gözlenen 16-19 Hz.lik β dalgalarıdır. Bu ön bölgelerde gözlenen β dalgalarından bağımsızdır ve sağlıklı genç bireylerin yaklaşık % 0,6'sında gözlenmektedir. Yapılan bir çalışmada bu varyantın da basit otozomal dominant kalıtımı olduğu önerilmiştir. Oksipital 4-5 Hz'lik EEG varyantı ise regüler ritmik 4-5 Hz'lik veya çocuklarda 3Hz'lik dalgalarla oksipital bölgede karakterize α ritmidir. Göz kapatmanın hemen arkasından ortaya çıkar ve göz açma ve uyku ile bloke olur. Çocuklarda daha siktir ve %0,1-0,5 oranında seyrek bir varyanttır. Çalışmalar sonucu bu varyantın sporadik olarak ortaya çıktığına karar verilmiştir. (45)

Bu EEG varyantları genetik bir özellik de gösterdiğine göre bu aşamada akla gelen diğer önemli bir soru da bu EEG varyantları ile epilepsi arasındaki ilişkidir. Buna göre örneğin düşük voltajlı EEG ile epilepsi arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir. 665 epilepsili hastanın hiçbirisinde düşük vültajlı EEG'ye rastlanılmazken bu oran kontrol grubunda %10 olarak tespit edilmiştir. Yine β EEG içinde böyle negatif bir ilişki sözkonusudur. Buna göre epileptik çocuklar ve onların ailelerinin EEG'leri arasında ilişki tespit edilmiş ve idiopatik jeneralize epilepsili çocukların ailesinde düşük voltajlı EEG ve β EEG diğer nöbet tiplerindeki epilepsili çocukların aile EEG'lerinden daha az sıklıdır. Bunun tersine monomorfik jeneralize α EEG'nin ise epileptik çocukların EEG'lerinde daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Bu da epilepsi ile olan pozitif ilişkiyi göstermektedir.(37)

Bazı EEG fenomenlerinin genetik özelliği ve ardından da epilepsi ile ilişkisi sözkonusudur. . Epilepsili ailelerin EEG'lerinde kontrol grubunun aile EEG'lerine göre dokuz kat fazla patolojik dalga tespit edilmiş. Örneğin jeneralize irregüler diken ve dalga deşarjları üzerine değişik çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan ikizler üzerinde yapılan bir çalışmada petit mal ve grand mal nöbeti olan ikizler alınmış ve bunlarda monozigot ikizlerin %76,9'unun eşinde nöbet, dizigotik olanların ise %15,4'ünde nöbet tespit edilmiş. EEG'lerinde ise 3Hz.lik diken dalga paterni monozigotik ikizlerde %84,5 oranında bulunurken dizigotlarda %0 bulunmuştur. Daha sonraları yapılan bir çalışmada çocukluk çağının rolandik deşarjlı benign epilepsili çocukları arasında çalışma yapılmış ve bunların kardeşlerinin %15'inde hem rolandik deşarj hem de nöbet tespit edilmiş; yalnızca rolandik deşarj tespit edilenlerin oranı ise %19 olarak bulunmuştur. Ailelerinde ise %11'inde çocukluk çağlarında nöbet geçirdiği tespit edilmiş ve yalnızca birinde yani %3'ünde rolandik deşarj bulunmuştur. Buna göre EEG için yaşa bağlı otozomal dominant bir genetik geçiş hipotezi öne sürülmüştür. Benzer

başka bir çalışmada myoklonik, absanslı nöbetleri olan çocukların kardeşlerinin EEG'sinde etkilenmeler bulunmuş ve bunlarda kız kardeşlerin etkilenişi %24'e %11 oranı ile erkeklere göre daha yüksek bulunmuş. Rolandik epilepsililerde yapılan bir çalışmada da hasta çocukların kardeşlerinin %37,68'inde epileptik deşarjlar görülmüştür. Tüm buna benzer çalışmalar sonucunda idiopatik jeneralize epilepsilerde majör EEG bulgularında genetik faktörün önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. (37-43-45-49-50-52)

Ayrıntılı araştırmalarda diken dalgaların genetik olarak heterojen veya homojen fenomen olmasına yöneliktir. Aile çalışmaları ile heterojeniteyi destekleyen öneriler sunulmuştur. Heterojeniteyi düşündüren çalışmalar, diken dalgaının ilişkisi olan diğer EEG paternlerinin genetik özelliğinin de olaya karışmasından kaynaklanmaktadır. Örneğin febril konvülzyonlu ve 4-7 Hz. ritmi olan çocukların %63'ünde gelişimleri esnasında spontan diken dalgalar gelişmiştir. Buna karşı febril konvülzyonu olan, 4-7 Hz. ritmi olmayan çocukların %23'ünde diken dalgalar görülmüştür. EEG bulgularının multivaryant analizinde 4-7 Hz. ritimli çocuklarda diken dalga gelişimi için uygun fotosensitivitenin de önemli olduğu belirtilmektedir. (37-40)

EEG'de genetik özelliği olduğu düşünülen birdiğer fenomern de **fotoparoksizmal yanıt (FPY)**tır. Bu aralıklı fotik stimölasyona irregüler diken dalgalar ile cevap gelişmesidir. Fotosensitivite, epilepsi patogenezinin bir parçasıdır. Sağlıklı çocukların yaklaşık %8'i, epileptiklerin de %25'i fotosensitiftir. Çalışmalarda; fotosensitivitenin epileptik ve nonepileptik çocukların aileleri ve sağlıklı çocuklarındaki geniş oranını göstermiştir. Buna göre 4 tip cevap kategorize edilmiştir. 1) Çoğu erişkinlerde gözlenen oksipital α ritimli dikenler 2) Bifazik yavaş dalgalarla olan parietookspital dikenler 3) frontal bölgeler dışında bifazik yavaş dalgalı parietookspital dikenler 4) Jeneralize irregüler diken dalgalar. Aile

çalışmalarında; aynı genetik özelliklerin farklı yaşlara bağlı farklı tipte fotoparoksizmal cevaplar olduğunu göstermiştir. (37-43)

Fotosensitif bireylerin çocuklarından oluşan 390 bireylik bir çalışmada FPY'nin pozitif olduğu EEG oranı %40 olarak bulunmuş ve yine 1-15 yaş arasında pik yapmıştır ve kızlarda daha sık tespit edilmiştir. Epilepsili ve epilepsiz FPY'lı bireylerin çocuklarında FPY insidansı hemen hemen eşittir. Burada epilepsili bireylerin çocuklarında daha çok dördüncü tip FPY gözlenmiştir. Epilepsisiz bireylerin çocuklarında ise üçüncü tip FPY daha sık görülmüştür. (54)

FPY'nin kalıtım modu kesin olarak netlik kazanmamıştır. Çalışmaların sonucunda genellikle otozomal dominant mod gösterilmiştir fakat genetik heterojenite henüz dışlanamaz. FPY'nin kesin olan özelliği ise yaşa bağımlı değişkenlik göstermesidir. (37-53)

Yaşa bağımlı özelliği ile öne çıkan bir diğer EEG özelliği ise 4-7 Hz'lik ritmdir. Genellikle 2-6 yaş arası çocuklarda ortaya çıkan bilateral, senkron, monomorfik özellikli, parietal bölgelerde gözlenen, frontal ve posterior bölgelere de yayılan 4-7 Hz'lik bir ritmdir. Sağlıklı çocuklarda insidansı %10-15'tir. Fakat febril konvülzyonlularda bu oran %50'ye çıkmaktadır. Aile çalışmalarında bu özelliği gösteren epileptik ve epileptik olmayan çocukların kardeşlerinin %30'nda 4-7Hz ritmine rastlanmış ve bunlar arasında erkeklerde kızlara oranla daha yüksek oranda bulunmuştur. Fakat kontrol grubundaki oran ise %2 olarak tespit edilmiş. Kapsamlı araştırmalar ile teta ritminin EEG'nin diğer genetik belirleyicilerinden bağımsız bir geçişi olduğu düşünülmektedir. (37-40-41)

Oksipital 3-4/s ritmi de gözlerin kapanmasıyla ortaya çıkan ve göz açma ile bloke olan bir özelliktir. Bu EEG özelliğinin de çocukluk çağında febril konvülzyon ve epilepsisi olanlarda ailesel geçiş tespit edilmiştir. Fakat aile çalışmalar ile genetik geçiş modu tespit edilememiş. Özellikle FPY'ı pozitif olan çocukların kardeşlerinde oksipital 3-4/s ritmine sıklıkla

rastlanmıştır. Fakat bunun yanında hem FPY'ı hem de diken dalga pozitif olanların kadeşlerinde daha az sıklıkta gözlenmiştir. (37)

Bir diğer önemli EEG bulgusu da fokal keskin dalgalardır. Bu dalgalar sağlıklı çocuklarda % 1-2 oranında bulunur. Klinik semptomolojide çok geniş değişken tablolarda gözlenebilir. Bunlar arasında atipik benign parsiyel epilepsi; febril konvülzyon, rolandik epilepsi; disfazi, disleksi gibi spesifik gelişim bozuklukları; uyku esnasındaki elektriksel status epileptikus sayılabilir. Yapılan aile çalışmalarında fokal keskin dalga pozitif olan hastaların kardeşlerinde %36 oranında pozitif bulmuşlar ve bu özellik için yaşa bağımlı otozomal dominant geçiş öne sürmüşler fakat daha sonra yapılan çalışmalarda 4-10 yaş arası kardeşlerde %13'lük bir pozitiflik bulmuşlardır. Ayrıca fokal keskin dalganın diğer EEG özellikleriyle de etkileştiği görülmüştür; diken dalga ve/veya teta ritmi olan kardeşlerde fokal keskin dalga görülme riski, diken dalga ve/veya teta ritmi olmayanlara göre daha fazla olarak tespit edilmiştir. (37-44)

EEG için yapılan bu tür aile çalışmaları dışında EEG patolojilerinin genetiğine yönelik kromozomal incelemeler de yapılmış. Fakat bunlar, özellikle genetik özelliği büyük ölçüde ispatlanmış olan epilepsi tiplerindeki EEG bulgularına yönelik olarak yapılmıştır. Bunlardan herditer grandmal epilepsiler içinde en önemlilerinden biri olan Juvenil myoklonik epilepsi için EEG'de 15-30 Hz multipl diken dalga kompleksleri tipiktir ve asemptomatik aile üyelerinde EEG'de 3,5-6 Hz'lik multipl diken dalga kompleksleri izlenir. Buna yönelik yapılan kromozomal çalışmada klasik juvenil myoklonik epilepsili bir ailenin dört jenerasyonundan 38 aile üyesi incelenmiş ve bunun sonucunda kromozom 6p21.2-p11'de bir lokus tespit edilmiştir. Bir başka önemli çalışma da çocukluk çağının absans epilepsisi incelenmiş. Çalışmaya beş jenerasyonundan 78 üyesi olan bir aile alınmış, EEG'lerinde 3-4 Hz. diken ve multipl diken-yavaş dalga kompleksleri tespit

edilerek, kromozomal çalışma yapılmış ve sonucunda da etkilenen üyelerde kromozom 8q24 lokusunda patolojik geni tespit etmişler. (39-28)

PRİMER JENERALİZE EPİLEPSİDE EEG

Primer jeneralize epileptiform aktivite , sağlam korteksin bilateral ve hemen hemen simetrik ve senkron epileptiform aktivite ile tutulumudur. Her iki hemisferin karşılık gelen kısımlarında ya da başın tümünde ortaya çıkar. Dalga formları genellikle benzer görünüme, simetrik amplitüde, hemisferlerin karşılık gelen alanlarında eş zamanlı başlangıca ve senkron bir zamanlamaya sahiptir ancak, aynı hemisferin farklı bölgelerinde biraz değişebilir. Primer jeneralize nöbetin yayılmasına ilişkin ilk modern teori 1954 yılında oluşturulmuştur. Buna göre epileptojenik deşarj 'üst beyin sapındaki merkezi entegrasyon sisteminden' kaynaklanmaktadır. Sonradan bu nöbetlere kaynaklandıkları alan nedeni ile *sentransefalik nöbetler* denmiştir. Buteoriler bazı gözlemler ile desteklenmektedir. Korteksin her alanını eş zamanlı olarak tutan epileptiform aktivitenin bisenkron olarak başlaması, subkortikal bir jeneratörün varlığını gerektirir gibi gözükmektedir. Talamokortikal bağlantıların yaygın özgül olmayan projeksiyon sisteminin varlığı gösterilmiştir. Bu sistemle medial ve intralaminar talamik çekirdek yaygın kortikal ritmik aktivite yaratır. Son olarak da uyutulmuş veya beyin sapı kesilmiş kedilerde, talamusun medial intralaminar bölgesinin elektrikle uyarılması 3 Hz diken ve yavaş dalga kompleksleri yaratabildiği gösterilmiştir. (7-31)

Sentransefalik teori daha sonra yapılan çalışmalarla biçim değişikliğine uğramıştır. Buna göre primer jeneralize nöbetlerin yayılmasında korteksin de temel bir rolü vardır. Bu teori de *kortikoretiküler teori* olarak adlandırılır. Bunu da destekleyen gözlemler vardır. Örneğin; yüksek doz parenteral penisilin, talamus veya beyin sapında değil, önce

kortekste görülen bilateral senkron 3-5 Hz.lik diken ve dalga boşalımları yaratır. Talamik işlev ve talamokortikal bağlantıların var olması önkoşuldur çünkü potasyum klorürle veya talamusun çıkarılması ile talamik işlevin baskılanması diken ve dalga deşarjlarını ortadan kaldırır. Son olarak da beyin sapının retiküler oluşumu kortikal uyarılabilirlik düzeyini değiştirerek diken dalga aktivitesini ayarlar.

Jeneralize deşarjlar, keskin dalgalar, dikenler, multipl dikenler ve bunların yavaş dalgalarla oluşturulan diğer bileşimleriyle karakterizedir. İnteriktal EEG normal de olabilir, fakat genellikle anomali gösterir. Önemli interiktal paternler şunlardan oluşur:

1) 3Hz. diken ve dalga kompleksleri; bir diken ve onu izleyen aynı veya bazen daha büyük amplitüdlü bir yavaş dalgadan oluşur. Diken ve dalga arasındaki zamansal ilişki değişik derivasyonlarda farklı olabilir ve aynı deşarj sırasında kayma gösterebilir. Birçok durumda her yavaş dalga ile birlikte 2 veya 3 diken ortaya çıkabilir.

2) Atipik diken ve dalga kompleksleri, tipik diken ve dalga paterninden daha az ritmik veya daha hızlı tekrarlama hızına sahip olmakla tanınırlar. Dikenlerin frekansı bir boşalım içinde veya boşalımlar arasında değişiklik gösterebilir.

3) Yavaş diken-ve-dalga deşarjları; 3 Hz'lik diken ve dalga komplekslerine benzer. Ancak 1,5-2-5 Hz'de daha yavaşlar, diken yerine keskin dalga olabilir ve o zaman da keskin-ve-yavaş -dalga kompleksleri adını alır.

4) Aralıklı dikenler, polispike'lar ve keskin dalgalar; diğer interiktal paternlerin kalıntıları olarak oluşabilir.

5) Jeneralize paroksizmal hızlı aktivite; nadir rastlanılan bir paternidir. Beta frekansında hızlı dikenler dizisi veya keskin konturlu dalga formlarından oluşur. Jeneralize epilepsilerin iktal EEG bulgularında da şu özelliklere rastlanır: Grand mal nöbetlerde; birkaç saniye süreyle jeneralize,

ritmik ve senkron, yüksek amplitüdlü diken deşarjları gözlenir. Genellikle 8-12 Hz.lik deşarjlardır. Amplitüdü artarken frekansı azalan bu deşarjlar daha çok nöbetin tonik fazında görülür. Klonik fazda ise yaklaşık 30 sn. süreyle 1-4 Hz.'de tekrarlayan yüksek amplitüdlü diken ve dalga veya multipl diken ve dalga kompleksleri görülür. Başlangıçta hızlı iken giderek yavaşlayarak sona erer.

Absans nöbetlerde; 3 Hz.lik diken ve dalga paterninin tekrarlamalarından oluşur. Öncesinde nöbet öyküsü olsun olmasın , aniden absans durumu geliştiren erişkinlerde ve daha yaşlılarda özellikle yaygındır.

Myoklonik ataklarda; myoklonik jerklerle senkron, bilateral simetrik multipl diken ve dalga kompleksleri gözlenir. Burada birkaç dikenini, çoğu kez 2-6 dikenin ardından bir iki yavaş dalganın izlediği deşarjlar sözkonusudur. (7-31)

MATERYAL VE METOD

Haziran 1998 ile Ekim 2000 tarihleri arasında SSK Ankara Eğitim Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran hastalar arasında seçim yapılmıştır. Bunlar arasından Epilepsi ve Epileptik Sendromlar Uluslararası Sınıflaması (ILAE; 1998) kriterlerine göre anamnez, klinik ve elektroensefalografik özellikleri ile Primer jeneralize epilepsi tanısı almış hastalar seçilmiştir. Hastaların yeni teşhis edilmiş olması veya tedavi altında olması ayırımı yapılmamıştır. Seçilen hastaların da ulaşılabilen 1. derece yakınlarından çalışmaya katılımı kabul edenlerde EEG taraması yapılmıştır.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1)Primer jeneralize tipte epilepsisi olması
 - Jeneralize tonik klonik nöbet
 - Myoklonik nöbet
 - Absans nöbet
- 2)Epilepsi için risk olabilecek bir travma veya operasyon geçirmemiş olmalı
- 3)Rutin hemogram veya biyokimya taramalarında epileptik nöbet için risk yaratacak bir patoloji olmamalı
- 4)Bulunan epilepsisi dışında başka bir nörolojik hastalığı olmamalı
- 5)Görünteleme yöntemlerinde Kraniel Magnetik Rezonans görüntülemelerinde patoloji saptanmamalı
- 6)EEG'sinde primer jeneralize epilepsinin karakteristiği olan diffüz, bilateral, senkron ve simetrik diken dalga deşarjlarının görülmesi

Hastalar; nöbet özelliklerinin belirlenebilmesi için hastanın kendisinden ve yakınlarından ayrıntılı anamnez alınmış ve bunun sonucunda jeneralize tonik klonik, myoklonik veya absans nöbet tipleri belirlenmiştir.

Yine anamnezde epilepsiye yol açabilecek bir travma, operasyon veya sistemik bir hastalığının olup olmadığı sorgulanmıştır.

Yapılan tetkiklerle hemogram, sedim ve biyokimyasal incelemelerde AKŞ, üre, kreatinin, Na, K, Cl, Ca, SGOT, SGPT, AP, LDH, GGT; T. Bilürubin, D. Bilürubin düzeyleri incelenerek patoloji bulunanlar çalışmadan çıkarılmıştır.

EEG İncelemeleri

EEG incelemeleri SSK Ankara Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği EEG laboratuvarında yapılmıştır. İncelemeler en az 20-30 dakika süren uyanıklık ve uyku deprivasyonlu EEG şeklinde gerçekleştirilmiştir. EEG çekimi sırasında aletlerin zaman sabitesi 0,3 sn, yüksek frekans filtresi 70 Hz olarak standardize edilmiştir. Aletlerin kalibrasyonu 50 mikrovoltluk olarak ayarlanmıştır. Kayıt hızları olarak tüm incelemelerde 30 ve 15 mm/sn kullanılmıştır. Kayıt sırasında EEG laboratuvarlarında 10 ve 12 EEG kanallı aletlerde çekim yapılmıştır. Burada aşağıdaki montajlar kullanılmıştır.

<u>I. Program</u>	<u>II. Program</u>	<u>III. Program</u>
1)F3-A1	1)Fp1-A1	1)F7-F3
2)F4-A2	2)Fp2-A2	2)F3-Fz
3)T3-A1	3)F7-A1	3)Fz-A4
4)T4-A2	4)F8-A2	4)F4-F8
5)C3-A1	5)T3-A2	5)C3-Cz
6)C4-A2	6)T4-A2	6)Cz-C4
7)P3-A1	7)T5-A1	7)T5-P3
8)P4-A2	8)T6-A2	8)P3-Pz
9)O1-A1	9)C3-A1	9)Pz-P4
10)O2-A2	10)C4-A2	10)P4T6

IV. Program

- 1)A1-T3
- 2)T3-C3
- 3)C3-Cz
- 4)Cz-C4
- 5)C4-T4
- 6)T4-A2
- 7)Cz-Fz
- 8)Cz-Pz
- 9)O1-Pz
- 10)Pz-O2

V. Program

- 1)Fp1-F7
- 2)F7-T3
- 3)T3-T5
- 4)T5-O1
- 5)O1-P3
- 6)Fp2-F8
- 7)F8-T4
- 8)T4-T6
- 9)T6-O2
- 10)O2-P4

VI. Program

- 1)F3-C3
- 2)C3-P3
- 3)P3-O1
- 4)F4-C4
- 5)C4-P4
- 6)P4-O4
- 7)T3-C3
- 8)C3-Cz
- 9)Cz-C4
- 10)C4-T4

EEG incelemeleri sırasında rutin olarak hiperventilasyon, aralıklı fotik stimülasyonu ve göz açma/kapama işlemleri uygulanmıştır.

Aile üyelerinin EEG kayıtları aşağıdaki şekilde değerlendirilmiştir

I)Nöbet öyküsü olmayanlar

- 1) Normal EEG
- 2) Anormal EEG

- EEG'de 4-7/dk. teta ritmi görülenler
- EEG'de keskin dalga görülenler
- EEG'de diken dalga deşarjı görülenler
- EEG'de fotosensitivite görülenler

II)Nöbet öyküsü olanlar

- 1) Normal EEG

2) Anormal EEG

-EEG'de 4-7/dk. teta ritmi görülenler

-EEG'de keskin dalga görülenler

-EEG'de diken dalga deşarjı görülenler

-EEG'de fotosensitivite görülenler

Bu EEG anomalileri;

4-7 Hz. teta ritmi, lokalize olabildiği gibi jeneralize veya bilateral senkron olarak da izlenmektedir. Tek başına olabildiği gibi diğer dalga formları ile birlikte de olabilir.

Keskin dalga deşarjları ise yine lokalize veya paroksismal özellikler de kendini gösteren 70-200msn. süreli dalga formlarıdır. Keskin dalga formları da diken dalgalarla veya yavaş dalgalarla kompleks halinde bulunabilir.

Diken dalga deşarjları ise 3 Hz frekansında diken ve dalga kompleksleri halinde olabileceği gibi multipl diken ve dalgalardan oluşmuş komplekslerden de meydana gelebilir. Diken dalgalarla beraber de yavaş ve keskin dalga formları beraber görülebilir.

SONUÇLAR

Bu çalışmaya dahil edilen 100 hastanın cinsiyetleri ; EEG'leri çekilen hasta yakınlarının ise öncelikle epileptik nöbetleri olup olmadığı ve sonrasında da bu hasta yakınlarından nöbeti olanlar ve olmayanlar arasından EEG patolojisi tespit edilenler incelendi. EEG'lerinde patoloji tespit edilenler yaşlarına, cinsiyetlerine, hastaya yakınlık derecelerine ve EEG'deki patoloji çeşitlerine göre sınıflandırıldı. EEG'lerinde keskin dalga tespit edilenler, diken dalga tespit edilenler, yavaş dalga tespit edilenler ve de intermittant fotik uyarıma yanıtlarına göre gruplandırıldılar.

Çalışmada 12-37 yaşları arasında 100 primer jeneralize epileptik hasta incelendi. Aşağıda bu hastaların yaş gruplarına göre sınıflandırılması Tablo 1'de , hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı da Tablo 2'de gösterilmiştir.

HASTALARIN YAŞ GRUPLARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI:

YAŞ GRUPLARI	HASTA SAYISI	KADIN	ERK
0-4	0	0	0
5-9	0	0	0
10-14	7	5	2
15-19	57	39	18
20-24	17	15	2
25-29	9	7	2
30-34	5	5	0
35-39	5	5	0

TABLO 1

HASTALARIN CİNSİYETLERİNE GÖRE DAĞILIMI

CİNSİYET	HASTA SAYISI
KADIN	76
ERKEK	24

Tablo 2

Hastalar epilepsi başlangıç yaşlarına göre de sınıflandırılmıştır, bu da Tablo 3’de gösterilmiştir. Hastalar arasında primer jeneralize epilepsinin değişik nöbet tipleri izlenmiştir. Buna göre de hastalar jeneralize tonik klonik nöbet (JTK) , myoklonik nöbet, absans nöbet ve bunların kombinasyonlarını göstermelerine göre sınıflandırılmıştır. Bu da Tablo 4’de gösterilmektedir.

HASTALARIN EPİLEPSİ BAŞLANGIÇ YAŞLARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI :

YAŞ GRUPLARI	HASTA SAYISI
0-4	1
5-9	7
10-14	42
15-19	37
20-24	9
25-29	4
30-34	0
35-39	0

Tablo 3

HASTALARIN NÖBET TİPLERİNE GÖRE DAĞILIMI

NÖBET TİPİ	HASTA SAYISI
JTK	87
Myoklonik	6
Absans	1
JTK+Myoklonik	16
JTK +Absans	12

TABLO 4

İncelenen 100 hastadan 10 tanesinin yakınında çalışmadan önce veya takip sırasında nöbet öyküsü tespit edildi nöbet öyküsü tespit edildi. Nöbet saptanan bu hastaların özellikleri aşağıda Tablo 5’de gösterilmiştir.

**HASTA YAKINLARINDAN NÖBET TESPİT EDİLENLERİN
ÖZELLİKLERİ**

NO	CİNSİYET	YAŞ	YAKINLIK	NÖBET TİPİ
1	ERKEK	15	Kardeş	JTK
2	KADIN	25	Kardeş	JTK
3	KADIN	21	Kardeş	JTK
4	ERKEK	27	Kardeş	JTK+ Myok.
5	KADIN	52	Anne	JTK
6	KADIN	22	Kardeş	JTK
7	KADIN	22	Kardeş	Myoklonik
8	KADIN	9	Kardeş	Myoklonik
9	KADIN	18	Kardeş	JTK
10	KADIN	17	Kardeş	JTK

TABLO 5

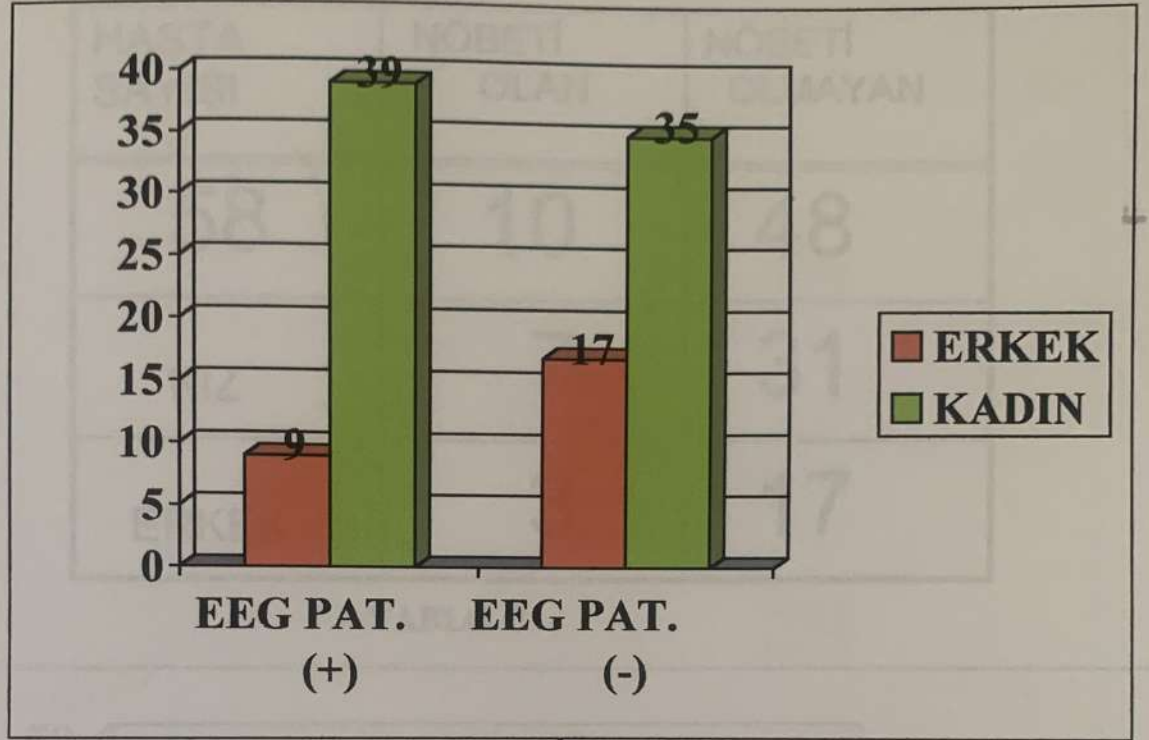
Çalışmaya alınan 100 hastanın ulaşılabilen 219 birinci derece yakını EEG'leri ile incelendi. 100 hastadan 48'nin yakınında EEG patolojisi saptandı. Tespit edilen toplam patolojik EEG'li hasta yakını sayısı ise 58'di. Bu 10 hastanın birden fazla aile yakınında EEG patolojisi bulunmasından kaynaklanıyordu. Bu da Tablo5'de gösterilmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetlerine ve yakınlarında EEG patolojisi tespit edilenler ve edilmeyenler olarak ayrılarak oluşan grupların tablosu Tablo 6'de ve grafik 1'de gösterilmiştir.

**ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARDA CİNSİYETLERİNE GÖRE
YAKINLARININ EEG'LERİNDE PATOLOJİ SAPTANMA
ORANLARI**

**	EEG'DE PATOLOJİ (+)	EEG'DE PATOLOJİ (-)	TOPLAM
ERKEK	9	17	24
KADIN	39	35	76
TOPLAM	48	52	100

TABLO 6



GRAFİK 1

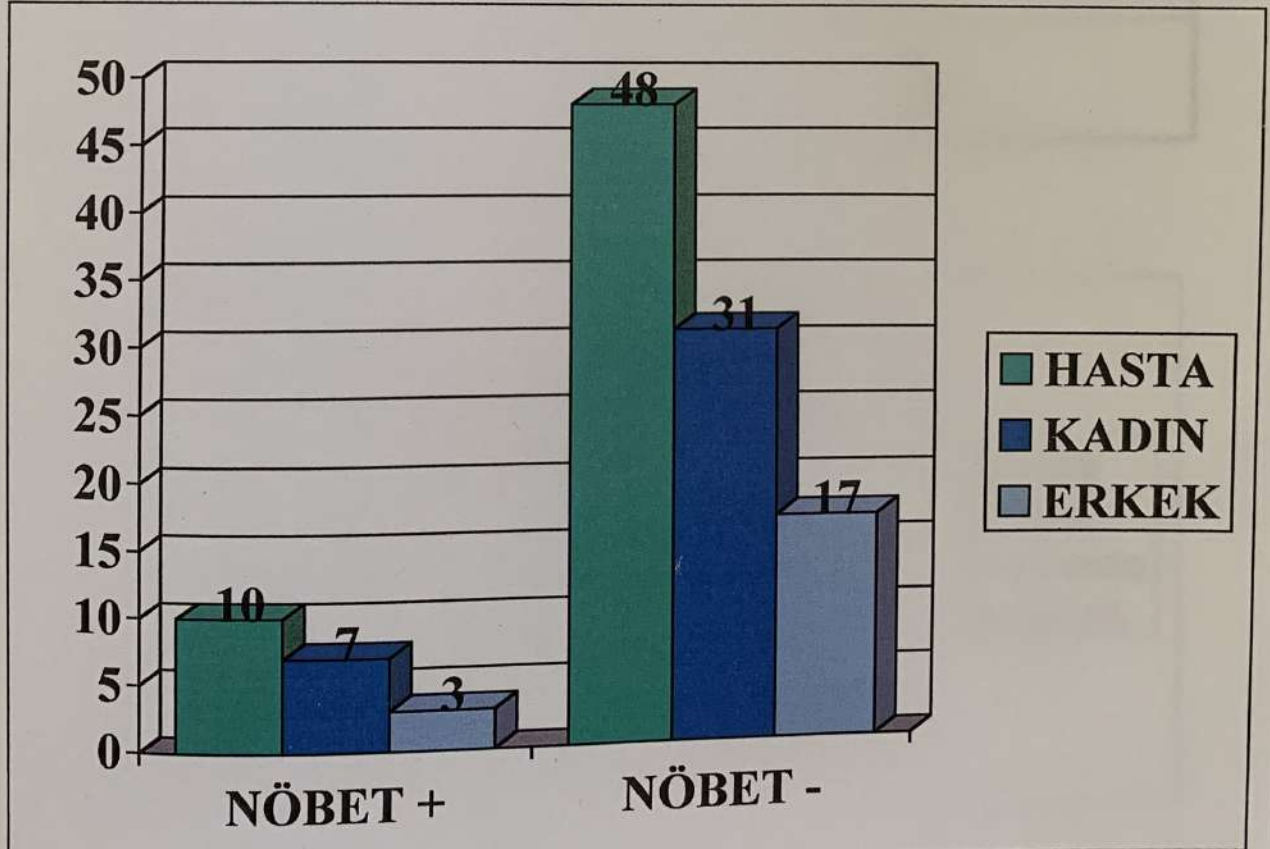
Çalışmaya alınan hastalardan 26'sı erkek, 74'ü ise kızdır. Bunlardan da yakınlarının EEG'sinde patoloji tespit edilenlerin 9'u erkek, 39'u kızken ; yakınlarının EEG'sinde patoloji tespit edilmeyen hastaların 17'si erkek, 35'i kız olarak tespit edilmiştir.

EEG'sinde patoloji tespit edilen 58 hasta yakını önce nöbeti olanlar ve olmayanlar olarak ayrıldı; buna göre hasta yakınlarından nöbet tespit edilen 10 kişiden 7'si kız, 3'ü erkek; nöbet tespit edilmeyen 48 kişiden ise 31'i kız, 17'si erkek olarak tespit edildi. Bunun da tablosu Tablo 7'de gösterilmiştir. Bu verilerin grafiği ise Grafik 2'de gösterilmiştir.

**PATOLOJİK EEG TESPİT EDİLEN HASTA YAKINLARINDA
NÖBETİ OLAN VE OLMAYANLARIN CİNSİYETLERİNE GÖRE
DAĞILIMI**

HASTA SAYISI	NÖBETİ OLAN	NÖBETİ OLMAYAN
58	10	48
KIZ	7	31
ERKEK	3	17

TABLO 7



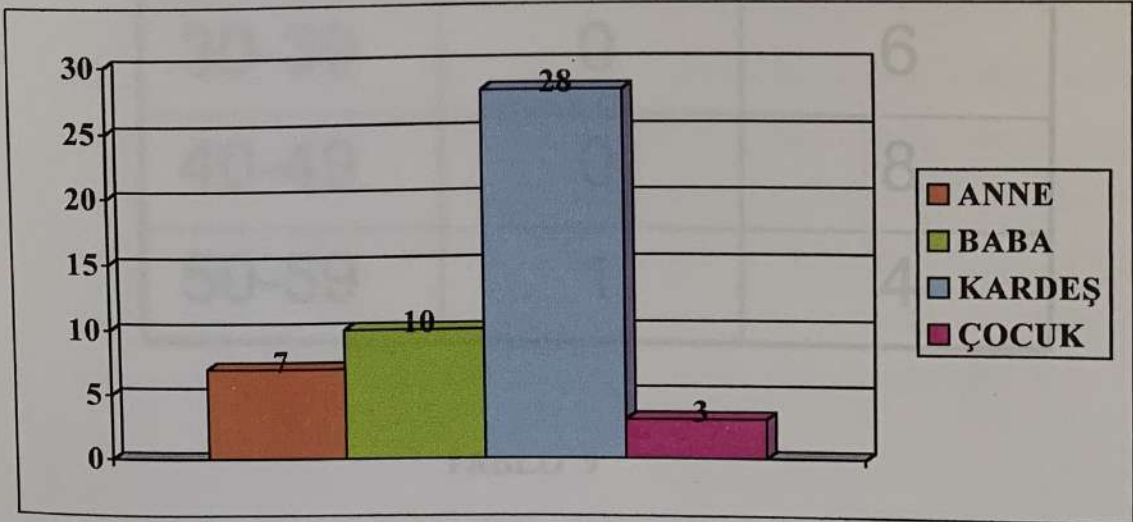
GRAFİK 2

Nöbeti olmayan hasta yakınları, yakınlık derecelerine göre sınıflandırılması da Tablo 8’de ve Grafik 3’de gösterilmiştir. Bunlardan 7’si anne, 10’u baba, 28’i kardeş ve 3’ü de çocuk olarak tespit edilmiştir.

PATOLOJİ TESPİTEDİLEN HASTA YAKINLARININ DAĞILIMI

HASTA YAKINLARI \ HASTA SAYISI	48
ANNE	7
BABA	10
KARDEŞ	28
ÇOCUK	3

TABLO 8



GRAFİK 3

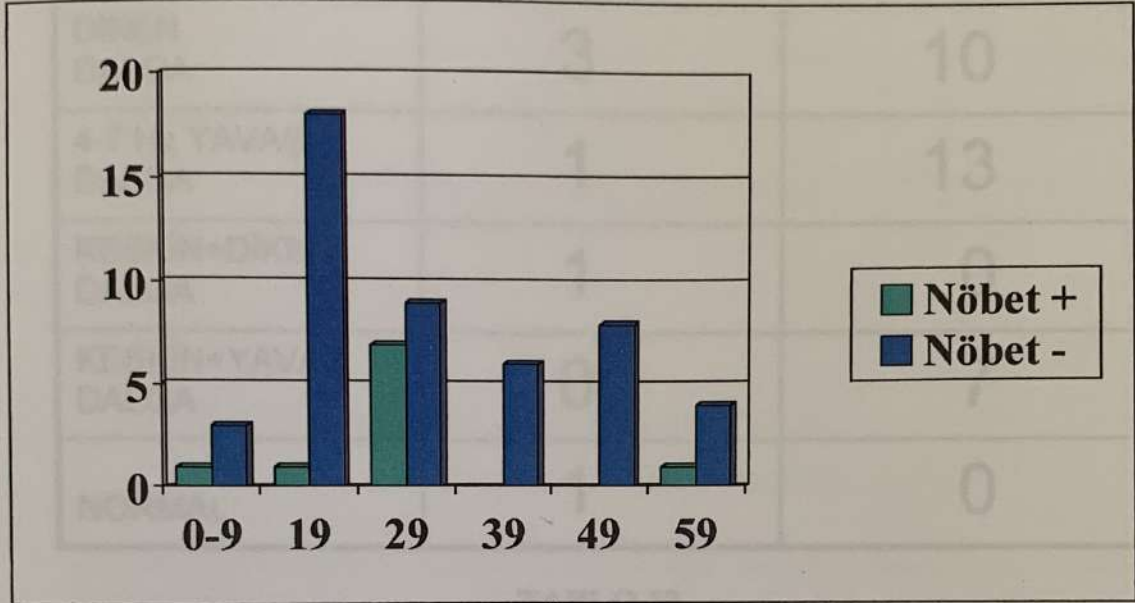
Çalışmada bir diğer dikkat çeken sınıflandırma da EEG'sinde patoloji tespit edilen hasta yakınlarının yaş gruplarına göre ayrılmasıdır. Burada da hasta yakınları nöbeti olanlar ve olmayanlar olarak ayrılmıştır. Bunun için hasta yakınları 1'den 6'ya kadar dekatlara ayrılmıştır. Bu veriler de Tablo 9'de ve grafik dökümü de Grafik 4'de gösterilmiştir. Burada bazı yaş gruplarında EEG patolojisinin daha fazla izlendiği görülmüştür.

**EEG PATOLOJİSİ SAPTANAN HASTA YAKINLARINDA
NÖBETİ OLAN VE OLMAYANLARIN YAŞ GRUPLARINA
GÖRE SINIFLANDIRILMASI**

YAŞLAR	NÖBETİ OLAN	NÖBETİ OLMAYAN
0-9	1	3
10-19	1	18
20-29	7	9
30-39	0	6
40-49	0	8
50-59	1	4

TABLO 9

EEG PATOLOJİSİ SAPTANAN HASTA YAKINLARINDA NÖBETİ OLANLARIN VE OLMAYANLARIN YAŞ GRUPLARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI



GRAFİK 4

EEG’de tespit edilen patoloji çeşitleri de önemli olduğundan bunların da görülme oranları tespit edilmiştir. Buna göre nöbeti olanlarda; 6 keskin dalga, 3 diken dalga, 1 yavaş dalga ve 1 tanesinde de hem keskin hem de yavaş dalga tespit edilmiştir. Nöbeti olan ve tedavi altında olan bir hasta yakınının da EEG’sinde patoloji saptanmamıştır. Nöbet öyküsü olmayan hasta yakınlarından ise 32’sinde keskin dalga, 10’unda diken dalga, 13’ünde yavaş dalga ve 7 tanesinde de hem keskin hem de yavaş dalga birlikte gözlenmiştir. Bu veriler Tablo 10 ve Grafik 5’de gösterilmektedir.

KD:Keskin Dalga

DD:Diken Dalga

YD:Yavaş Dalga

KDD:Keskin dalga+ Diken Dalga

KYD:Keskin dalga + Yavaş Dalga

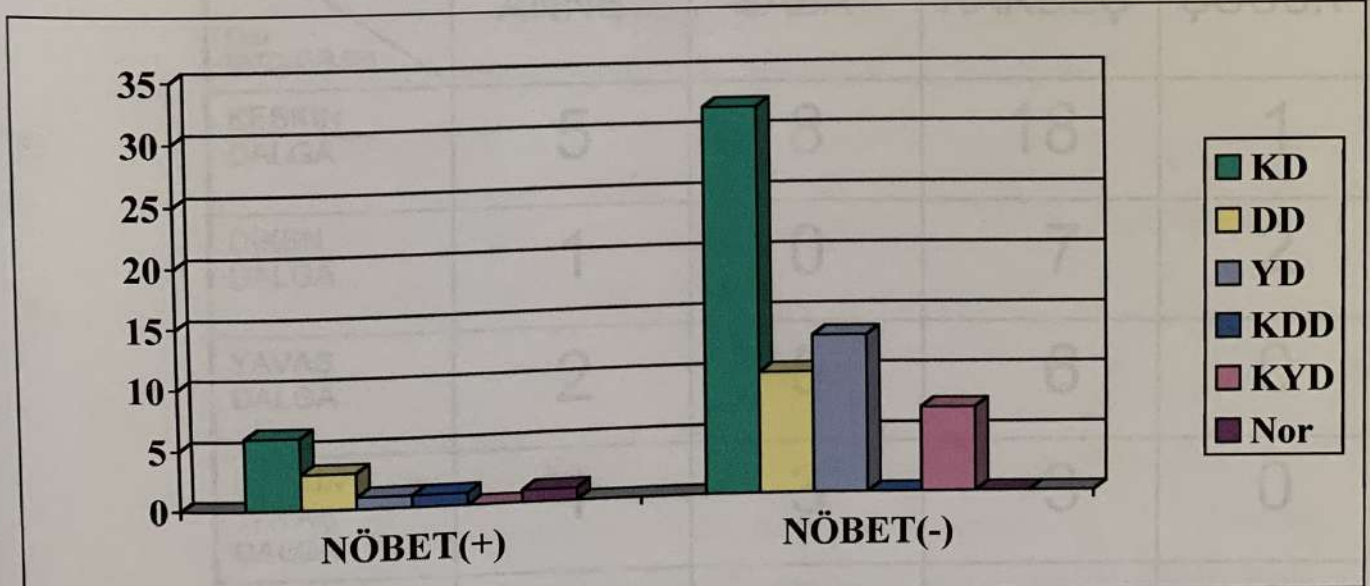
Nor:Normal

GRAFİK 5

EEG PATOLOJİLERİNİN DAĞILIMI

EEG PATOLOJİLERİ	NÖBETİ OLANLAR	NÖBETİ OLMAYANLAR
KESKİN DALGA	6	32
DİKEN DALGA	3	10
4-7 Hz YAVAŞ DALGA	1	13
KESKİN+DİKEN DALGA	1	0
KESKİN+YAVAŞ DALGA	0	7
NORMAL	1	0

TABLO 10



KD:Keskin Dalga

DD:Diken Dalga

YD:Yavaş Dalga

KDD:Keskin dalga+ Diken Dalga

KYD:Keskin dalga + Yavaş Dalga

Nor:Normal

GRAFİK 5

Ayrıca bu EEG patoloji çeşitlerinin hasta yakınları arasında anne, baba, kardeş ve çocuklara göre dağılımı da Tablo 11'de gösterilmiştir. Keskin dalgaların 5'i annede, 8'i babada, 18'i kardeşlerde ve 1'i de çocukta tespit edilmiştir. Diken dalgaların ise 1'i annede, 7'si kardeşte, 2'si de çocuklarda gözlemlendi. 3-5 Hz.lik yavaş dalgaların ise 2'si annelerde, 5'i babalarda ve 6'sı kardeşlerde görülmüş, çocuklarda yavaş dalgaya rastlanmamıştır.

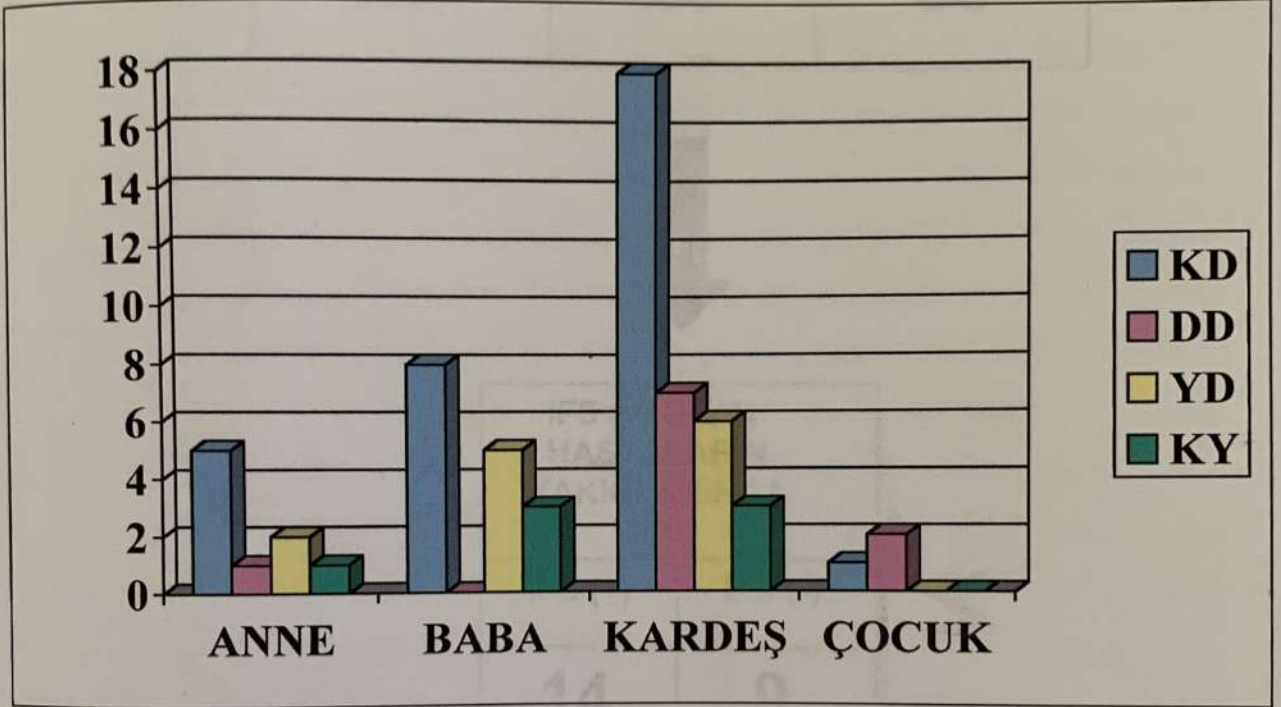
**HASTA YAKINLARINA GÖRE EEG
PATOLOJİLERİNİN DAĞILIMI**

HASTA YAKINLARI EEG PATOLOJİLERİ	ANNE	BABA	KARDEŞ	ÇOCUK
KESKİN DALGA	5	8	18	1
DİKEN DALGA	1	0	7	2
YAVAŞ DALGA	2	5	6	0
KESKİN + YAVAŞ DALGA	1	3	3	0
KESKİN + DİKEN DALGA	0	0	0	0

TABLO 11

HASTA YAKINLARINA GÖRE EEG

PATOLOJİLERİNİN DAĞILIMI



KD: Keskin Dalga

DD: Diken Dalga

YD: Yavaş Dalga

KY: Keskin dalga + Yavaş dalga

GRAFİK 6

EEG incelemelerinde bir diğer önemli parametre de intermittant fotik uyarıma verilen yanıtlardı. Buna göre de çalışmaya alınan hastalardan 23'ünde intermittant fotik stimülasyon (İFS) yanıtı pozitif olarak tespit edildi. Bu hastaların da 16'sının yakınlarının EEG'lerinde yine IFS pozitif olarak tespit edildi. Intermittant fotik uyarıma alınan yanıtların sonuçları ise Tablo 12'de gösterilmiştir.

PATOLOJİK EEG'Lİ HASTA SAYISI	IFS (+) OLANLAR	IFS (-) OLANLAR
58	23	35



IFS (+) OLAN HASTALARIN YAKINLARINDA IFS	
IFS (+)	IFS (-)
14	9

TABLO 12

TARTIŞMA

Epilepside , epileptogenez tüm ayrıntılarıyla henüz açıklığa kavuşmamış bir oluşumdur. Epilepsi araştırmalarında bazı tiplerinde genetik etkinin varlığı dikkati çekmiştir. Bunun sonucunda epileptogenezde genetiğin de rolü olabileceği ortaya çıkmıştır. Birçok epilepsinin kalıtsal geçişinin mendelyan olmayan kompleks bir şekilde oluşu onların bağlantı analizleri vasıtasıyla haritalanmasını zorlaştırmaktadır.(63). Epilepsi tetkikleri arasında beynin biyoelektrik aktivitesinin kaydı ile bize ışık tutan EEG'de de böyle bir genetik etkinin olup olmaması hem epilepsi açısından hem de beynin elektriksel aktivitesinde genetiğin yeri açısından merak uyandıran bir konu olmuştur. Gerçekten de yapılan çalışmalarda EEG, bireyler arasında farklılıklar göstermekle birlikte bazı parametreler değerlendirildiğinde genetiğin önemi anlaşılmaktadır. Bu parametreler arasında epileptiform EEG bulgularının genetik özellikleri olduğu gibi, EEG'de zemin aktivitesindeki bazı varyantların da değişik tiplerde genetik geçişi olduğu tespit edilmiştir. (37-52)

Çalışmamızda 100 hastadan 76'sı kız, 24'ü erkektir. Primer jeneralize epilepsi tipleri farklı cinsiyet oranları göstermektedir. Çocukluk çağı absans epilepside belirgin kız üstünlüğü varken, JTK tipte hafif bir erkek üstünlüğü tespit edilmiştir. Juvenil myoklonik epilepside ise belirgin bir cinsiyet farkı gözlenmemiştir. (8) Bizim çalışmamızda erkek ve kız hastalar arasındaki bu yüksek oran farkı SSK Hastanesi Polikliniğinden seçilen hastalar arasında erkek hastaların güvencesinin 18 yaşla sınırlı olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Bundan dolayı da genelde hastalara baktığımızda sosyal güvence açısından sınırlama olmayan kız hastaların, erkek hastalara sayısal olarak üstünlük gösterdiği görülmüştür.

Hastaların geneline bakıldığında yaş açısından primer jeneralize epilepsili hastaların bu epilepsi tipinin bir özelliği olarak çocukluk çağında, adölesan çağda ve genç yetişkin dönemde ağırlıklı olarak toplandığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların adölesan ve genç erişkin yaş grubunda toplandığı görülmektedir. Polikliniğimizde çocuk yaş grubuna bakılmıyor olması bu grubun sayısının nispeten düşüklüğünü gösterir. Nöbet tiplerine göre hastaların dağılımına bakıldığında burada da jeneralize tonik klonik nöbeti olanların, absans ve myoklonisi olanlara göre belirgin fazla olduğu gözlenmiştir. Bu da bizim hasta grubumuzun ağırlıklı olarak adölesan ve genç erişkinlerden oluşmasından kaynaklanmaktadır. Çünkü myoklonik nöbet ve absans nöbetler ağırlıklı olarak çocukluk çağlarında görülürken jeneralize tonik klonik nöbetler daha ileri yaşlarda ağırlık kazanmaktadır. (1-4-8)

Bizim çalışmamızda primer jeneralize epilepsi özellikle yakın genetik bağı olan birinci derece yakınlarında incelenmiştir ve bu tip epilepside genetik özelliklerin EEG'ye ne ölçüde yansıdığı araştırılmıştır. Primer jeneralize epilepsili hastalarda değişik özelliklerde ve tipte genetik geçişin olduğu gösterilmiştir. Yapılan identik ikiz çalışmalarında %90 gibi yüksek bir oranda geçiş saptanmıştır.(59) PJE'ler tüm epilepsilerin %30-40'nı oluşturmaktadır; bunlar da JME, çocukluk çağı absans epilepsi ve jeneralize grand mal nöbetlerle giden epilepsileri kapsamaktadır. Bu tip epilepsideki genetik geçiş özelliğini de düşününce tüm epilepsiler arasında ne kadar önemli bir yere sahip olduğu anlaşılmaktadır. Fakat genetik geçiş tek başına rol almaz, çevresel faktörler de etkilidir. Bu yüzden geçişin poligenik faktörlere bağlı olduğu savunulmaktadır.(23-52-24-25) Metrakos'ların çalışmasında 211 sentrensefalik epilepsili hastada yapılan çalışmada, hastaların %13'nün kardeşinde nöbet tespit edilmiştir; buna karşın hastaların %37'sinin kardeşinde nöbet olmaksızın EEG patolojisi saptanmıştır.(52) Bizim çalışmamızda da hastaların %10'unda yakınlarında

nöbet öyküsü tespit edilmiştir ve %48'nde de nöbet olmaksızın EEG patolojisi saptanmıştır. Yani hastaların yaklaşık %10'ununun yakınında nöbet meydana gelmekte fakat daha yüksek orandaki bir grubunda ise patolojik serebral nöronal aktivite oluşmaktadır. Nöbet tespit edilen 10 kişinin nöbet tipleri incelenecek olursa 7'sinde JTK nöbet, 2'sinde myoklonik nöbet ve 1'inde JTK ve myoklonik nöbet izlenmiştir. Yani nöbetler yine idiopatik jeneralize epilepsinin tipleri arasındadır. Bunlardan JTK nöbetli 6'sının asıl hasta olan yakını da JTK nöbete sahiptir, 1'inde ise hem JTK nöbet hem de myoklonik nöbet mevcuttur. Myoklonik nöbet tespit edilen 3 kişinin asıl hasta olan yakınlarında ise yine hem JTK nöbet hem de myoklonik nöbet izlenmiştir. Araştırmalarda hasta yakınlarında gözlenen nöbetler, bizim çalışmamızda da izlendiği gibi yine primer jeneralize epilepsinin subtiplerinden oluşmaktadır.(8) Burada dikkati çeken bir diğer konu da myoklonik nöbet tespit edilen 3 kişinin ve bunların asıl hasta olan yakınlarının IFY'lerinin (+) olmasıdır. Bu hem myoklonik epilepsi ile IFS'a duyarlılığın korelasyonunu hem de IFY'nin diğer parametrelere oranla daha güçlü olan genetik geçişini desteklemektedir. (27-53-54)

Patolojik EEG'ler değerlendirilirken; diken dalga, keskin dalga, yavaş dalga ve fotik stimülasyona yanıt gözönüne alındı. Burada EEG patolojisinin %48 gibi yüksek bir oranda izlendiği ve bunun da bir genetik geçişi inkar edilemez hale getirdiği görülmektedir. Bu pek çok çalışma ile de desteklenmektedir. Daha önceki yıllarda Metrakos'ların yaptığı geniş çalışma sonucunda sentrensefalik epilepsi olarak adlandırdığı petit mal, grand mal nöbetlerin olduğu ve diensefalon, mezensefalon ve muhtemelen de rombensefalonun serebral hemisferlerle bilateral fonksiyonel ilişkileri sonucunda ortaya çıkan paroksizmal bilateral senkron 3 Hz.lik diken ve dalga deşarjlarının genetik özelliklerini incelemişler. Bunun sonucunda da sentrensefalik tipteki EEG patolojisinin otozomal dominant bir geçişinin olduğunu; fakat bu geçişin farklı bir şekilde yaşa bağımlı olarak 4,5-16,5

yaşları için tama yakın bir özellik gösterdiğini açıklamışlardır. (52) Başka çalışmalarda da genetik geçişden bahsedilmiş fakat bunlarda geçiş modu bu kadar kesin olarak gösterilmemiştir. Özellikle primer jeneralize epilepsilerdeki EEG patolojilerinin genetik olarak oldukça anlamlı bir geçişi izlenmektedir. (37-38-51-52). Bizim çalışmamızda da göze çarpan önemli bir özellik yaş grupları arasında oluşan farklılıktır. Çalışmamıza 12-37 yaşları arasındaki hastaların 4-58 yaşları arasındaki yakınları alınmıştı ve patolojik EEG'ye sahip olanların % 38 gibi farklı bir yüzdeyle 10-19 yaşları arasında toplandığı görülmüştür. Buna benzer oranlar daha önce yapılan çalışmalarla da ortaya konmuştur. Örneğin Metrakosların yaptığı geniş bir çalışmada 211 sentrensefalik epilepsili hastanın birinci ve ikinci derece akrabalarında EEG patolojileri incelenmiş ve %46,1 oranında epileptiform aktiviteye rastlanılmıştır. Bunlar arasında da yakınlarında patoloji saptananların 4,5-16,5 yaşları arasında %44 gibi bir yüzdede toplandığı görülmüştür. Degen ve Degen'in 1990 yılında yaptıkları çalışmada 5-12 yaş arasında patolojik EEG %54,5 gibi bir oranda saptanmıştır. Yine Degen'lerin 1995 yılındaki benzer bir çalışmasında ise 54 epileptik hastanın 83 kardeşi EEG ile taranmış ve bunların %41'i epileptiform aktivite göstermiştir. Bu epileptiform aktivite de özellikle 6-14 yaş grubunda en yüksek orana rastlanmıştır. (43-51-52)

Bizim çalışmamızda bu yaş grubu dışında bir de erişkin yaş grubunda 40-49 yaşları arasında %22'lik bir yükselme dikkati çekmiştir. Diğer çalışmalar incelendiğinde böyle bir pik dikkati çekmemektedir. Bu da diğer çalışmaların çoğunda hasta grupları çocuklardan oluştuğu ve EEG incelemelerinin yalnızca hasta kardeşlerinde yapıldığı için olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmalardan yalnızca birinde aileler de incelenmiş ve burada da 32-40 yaş arasında %12'lik bir ikinci pike rastlanılmıştır. (52) Epileptiform aktivitelerin yaşlara göre gösterdiği bu farklı dağılımlar, genetik geçişin de çocukluk çağı ve adölesan çağda daha belirgin olduğunu

ve ilerleyen yaşla beraber azaldığını göstermektedir fakat bir grupta da bu epileptiform patolojinin sabit olarak ileri yaşlarda da devam ettiğini düşündürmektedir. Bundan dolayı da genetik geçişten şüphelenilen durumlarda araştırmalar bu yaşlarda yoğunlaştırılmalıdır. (43-52)

Çalışmada dikkati çeken diğer bir önemli husus da cinsiyet eğilimiydi. Nöbeti olmayan hasta yakınlarından patolojik EEG'ye sahip olanların % 64,5 kız, %35,5 erkek olarak tespit edilmiştir. 1996'da Degen ve Degen'in çalışmasında da hastaların kız kardeşlerinde % 54,5 'luk EEG patolojisi saptanırken bu oran erkek kardeşlerde %30 olarak bulunmuştur. (8-43) Cinsiyetlere göre olan farklılıklar başka bir yönden de ele alınmıştır. Buna göre çalışmalarla kız hastaların yakınlarında EEG patolojisi saptanma oranı erkek hastalarinkinden yüksek bulunmuştur. Örneğin; Doose ve Bair'in 1987'deki çalışmalarında kız hastaların kardeşlerinde, erkek hastaların kardeşlerine göre daha yüksek oranda patolojik bulunmuştur. (8-47) Buna uyan bir şekilde bizim çalışmamızda da yakınında patolojik EEG tespit edilenlerin %81'i kız, %19'u erkek olarak tespit edilmiştir. Bu aşırı gözüken fark bizim çalışmamızda kız hastaların da %74 gibi yüksek oranda olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu oran da göz önünde tutularak bakıldığında %81 yine de erkek hastalara göre belirgin olarak yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Yaştan sonra cinsiyetin de genetik geçişde önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir. Bu da kız hastaların yakınlarında patoloji görülme riskinin daha fazla olduğunu; hasta yakınları arasında da kız kardeşlerin ya da kız çocukların daha fazla risk altında olduğunu göstermektedir.

Çalışmada diğer bir önemli parametre de intermittant fotik uyarımına yanıttır. Bu özellik de pekçok çalışma ile incelenmiş ve anlamlı bir genetik geçişle karşılaşılmıştır. Örneğin, Doose ve Waltz 'ın 1993'de yaptıkları bir çalışmada IFY'ı pozitif olan hastaların %49'unun kardeşinde de IFY pozitif olarak tespit edilmiştir.(53) Yine H. Doose ve arkadaşlarının

yaptıkları bir başka çalışmada hem epileptik olan hem de epileptik olmayanlarda intermittant yanıt incelenmiştir. Bunun sonucunda her iki grupta da yakınlarında anlamlı bir IFY pozitifliği tespit edilmiştir. Ayrıca IFY'nin genetik geçişinde de yaşa bağımlı bir özellik dikkati çekmiştir. (54) Bizim çalışmamızda da hastaların IFY'ı pozitif olanların oranı %20 olarak tespit edilmiştir ve bu hastaların yakınlarında IFY'ı pozitif olanların oranı %59 olarak bulunmuştur. Fakat bu pozitif yakınlar arasında yaşa bağımlı bir geçiş dikkati çekmemiştir.

Epileptik hastalarda birçok EEG özelliğinin ve klinik özelliğinin genetik geçişi olabileceği bilinmektedir. Epilepsiye karşı direnç veya epilepsi için olan aşırı duyarlılık özellikleri; birçok gen ile beraber endojen ve eksojen pekçok faktörün kontrolü altındadır. Endojen ve eksojen faktörler arasında; uyku, uyanıklık, hiperventilasyon, dışarıdan gelen ses veya ışık gibi etkenler olabilir. Fakat endojen özellikler içinde heredite önemli bir yer tutmaktadır. Beynin elektriksel aktivitesi de zemin özellikleri, çeşitli patolojileri içermesi, bunların ortaya çıkış zamanı, sıklığı ve şekli ile epilepsiye olan direnç veya duyarlılık hakkında bizi aydınlatmaktadır. İnsan beyninin elektriksel dalga formları, netlik kazanmamakla beraber genetik özellikler taşımaktadır. Özellikle semptomatik olmayan primer jeneralize epilepsiye özel bilateral, senkron diken dalga deşarjı gibi, yine bilateral, senkron 4-7 Hz teta dalgaları gibi epilepetiform aktivitelerin görülmesinde hereditenin rolü ortaya konmuştur. Buradaki genetik geçiş yaşa ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi 5- 17 yaşlar arasında patolojilerin görülmesinin artışı dikkati çekmektedir. Otörler; bazı gelişim periodları esnasında EEG zemin aktivitesinde de değişiklikler olduğunu göstermişlerdir. Bu konvülzyona karşı serebral duyarlılıkta artış ile korele bir dönemde olabilir. Bu bize yaşa bağımlı olarak karşımıza çıkan EEG patolojisine eğilimi açıklamaktadır.

Önemli bir soru da genetik geçişin tipidir. Bazı önemli çalışmalarda otozomal dominant geçiş savunulsa da değerlendirmelerde pek çok parametrenin dikkate alınması gerektiği düşünülünce bu geçiş modu o kadar da kolay gözükmemektedir. Çünkü değişik incelemelerde idiopatik bile olsa hastanın nöbet tipine, nöbetlerin hastadaki başlangıç yaşına, hasta yakınlarında kullanılan aktivasyon yöntemlerine göre değişiklikler izlenmektedir. Bu da polijenik bir heredite modunu düşündürmektedir.

Kesin olan şudur ki; genetik faktörler idiopatik jeneralize epilepsinin patogenezinde kesin rol oynarlar. Klinik olarak nöbetin genetik geçişinin gösterilme oranı, jeneralize epilepsi için tipik olan EEG bulgularının gösterilme oranından daha düşüktür. Bu da EEG'de genetik geçişin daha kolay olduğunu göstermektedir. EEG'de saptanan bu patolojiler serebral exitabilitenin veya nöbet duyarlılığının bir göstergesidir. Tüm bu incelemeler de serebral exitabilitenin genetik belirleyicilerinin bulunduğunu ve nöbete karşı kalıtsal bir duyarlılığın varlığını göstermektedir. İdiopatik jeneralize epilepsilerde bu bilgiler ışığında genetik geçiş gözardı edilmemeli, tanısı kesinleştirilmiş hastalarda genetik danışmanlık başlatılmalıdır.

SONUÇ

Epileptik nöbet farklı etiyolojik nedenlerle , beyinde bir grup nöronun anormal ve aşırı elektriksel boşalımı ile ortaya çıkan, beynin geçici disfonksiyonudur.Epilepside epileptogenez tüm ayrıntılarıyla henüz açıklığa kavuşmamış bir oluşumdur. Epilepsi araştırmalarında özellikle bazı tiplerinde genetik etkinin varlığı dikkati çekmiştir.Bunun sonucunda epileptogenezde genetiğin de rolü olabileceği ortaya çıkmıştır. EEG de, epilepside beynin biyoelektrik aktivitesinin kaydı ile ışık tutan bir tetkiktir. Yapılan çalışmalar sonucunda, bireyler arasında farklılıklar göstermekle birlikte epileptiform EEG bulguları veya zemin aktivitesi gibi olguların da genetik geçiş gösterdiği anlaşılmıştır.

Bizim çalışmamızda da primer jeneralize epilepsili hastaların birinci derece yakınları EEG ile değerlendirildi ve burada genetik etki incelendi. Çalışmanın sonucunda tipik EEG bulgusu gösteren primer jeneralize epilepsili hastaların birinci derece yakınlarında nöbet öyküsü olmasa da anlamlı oranda patolojik EEG bulgusu saptanmıştır.

Sonuç olarak EEG'de genetiğin etkisini gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında genetik geçiş gözardı edilmemeli, tanısı kesinleştirilmiş hastalarda genetik danışmanlık yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1 - Rowland Lewia P. 14-9
Epilepsy in Merritt's Textbook of Neurology. Ninth Edition 1995,
845- 872
- 2 - Ertekin Cumhur
Nörolojide Fizyopatoloji ve tedavi. 1987, 507-548
- 3 - Jefferys J.G.R.
Experimental neurobiology of epilepsies
Current Opinion in Neurology 1994 , 7: 113-122
- 4 - Bradly W. G. , Daroff RB , Fenichel GM , Marsden CD
Neurology in Clinical Practice. 15-8
- 5 - Dichter M. A. , Ayala G. F.
Celluler Mechanisms of Epilepsy : a status report.
Science 1987 , vol 237 : 157-163
- 6 - Winans S. S. , Gilman S.
Çeviri : Zileli T , Baysal A.
Klinik Nöroanotomi ve Nörofizyoloji 4. Baskı. 1985; 1-5
- 7 - Kilo L. G. , Mc Comas A. J., Osselton J. W. , Upton A. R. M.
Clinical Electroencephalography. Fourth Edition 1981 ; 3-7
- 8 - Hopkins A, Shorvan S , cascino G. 16-7

Epilepsy. Second Edition 1995 : 35-52

9 - Dreiffus FE.

New Antiepileptic Drug Development.

Epilepsia. 1994 ; 35 (Suppl.5) s: 6-9

10- Blum B. , Liban E. *neurology and Neurosurgery* . 1993; 6: 223-232

Experimental basotemporal epilepsy in the cat.

Neurology. 1960; 10; 546-54

11- Dow R.S. , Guardiola A. F. , Manni E. *Neurosurgery* . 1992 ; 5 : 216-

The Production of Cobalt Experimental Epilepsy in the rat.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.

1962; 14 : 399-407

12- Moriwaki A, Hattori Y , Hayashi Y , Hori Y.

Development of epileptic activity induced by iron injection into rat
Cerebral korteks

Electrographic and behavioral characteristics.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.

13- Schwartzkain PA , Prince D. A..

Changes in excitatory and inhibitory synaptic potentiols leading to
Epileptogenic aktivitiy

Brain Resarch . 1980; 183 : 61-76

14- Laidlow Richens Chadwick

A textbook of epilepsy. Second edition, 1995

- 15- Kayaalp O. Antiepileptikler.
Tıbbi farmakoloji. Beşinci baskı. Cilt 2 . 1990 ; 2043-2071
- 16- Löscher WL.
Basic aspect of epilepsy.
Current opinion in neurology and Neurosurgery . 1993; 6: 223-232
- 17- Lothman E. W.
Basic mechanisms of epilepsies.
Current Opinion in Neurology and Neurosurgery . 1992 ; 5 : 216-223
- 18- Vreugdenhil M , Wadman W. J.
Modulation of Sodium Currents in Rat CA1 Neurons by Carbamazepine and valproate
Epilepsia 1999; 40 (11): 1512-1522
- 19- Macdonald RL , Barker J. L
Enhancement of GABA – Mediated Postsynaptic inhibition in cultured mammalian spinal cord neurons ; A Common mode of anticonvulsant action.
Brain Research 1979; 167 : 323-336
- 20- Traub RD , Wong R.K.S.
Cellular mechanisms of neuronal synchronization in epilepsy.
Science 1982 ; 216 : 745-747
- 21- P. Gloor

Generalized Epilepsy with Spike and Wave Discharge: A
Reinterpretation of its Electrographic and Clinical Manifestations.
Epilepsia ; 20 : 571-588 (1979)

22- Holmes G.L.

Epilepsy in the Developing Brain: Lessons From the Laboratory
and clinic

23- Treiman L.J.

Genetics of epilepsy: An Overview

Epilepsia , 34 (Suppl.3) : 1990;19-29

24- Delgado-Escueta A.V. ,Greenberg D. ,Weissbecke K.

Gene Mapping in the Idiopathic Generalized Epilepsies: Juvenile
Myoclonic Epilepsy, Childhood Absence Epilepsy, epilepsy with
Grand mal Seizures, and Early Childhood Myoclonic Epilepsy
Epilepsia, 31(suppl.3): 1990; 19-29

25- Sander T. ,Kretz R. ,Williamson MP

Linkage analysis between idiopathic generalized epilepsies and the
GABA_A reseptor $\alpha 5$, $\beta 3$, $\gamma 3$ subunit gene cluster on choromosome
15

Acta Neurol. Scand. 1997 ; 96:1-7

26- Ottman R. , Annegers J.F. , Hauser W.A

Myoclonic Absence-Like Seizures and Chromosome Abnormality
Syndromes

Epilepsia 39(6) : 1998; 660-663

- 27- Dreifuss F. E.
Juvenile Myoclonic Epilepsy : Characteristics of a Primary
Generalized Epilepsy
Epilepsia. 30 (Suppl.4) 1989; s1-7
- 28- Liu A.W. , Delgado-Escueta a.V. , Serratosa J.M.
Juvenile Myoclonic Epilepsy Locus in Chromosome 6p21.2-p11:
Linkage to Convulsions and Electroencephalography Trait
Am. J. Hum. Genet. 1995; 57:368-381
- 29- Durner M. , MD, Sander T. , Greenberg D.A.
Localization of idiopathic generalized epilepsy on chromosome 6p in
families of Juvenile Myoclonic Epilepsies Patients
Neurology 41; October 1991:s1651-1655
- 30- Greenberg D.A. , Delgado-Escueta V. Widelitz H.
Juvenile Myoclonic Epilepsy may be Linked to the BF and HLA
Loci on Human Chromosome 6
AM. J. Genet. 1988; 31: 185-192
- 31- Fisch B.J.
Çeviri:Şahiner T.
Spelmann'ın EEG el kitabı . Altıncı baskı, 1997 s:175-211-220-
221-229
- 32- Avoli M. , Gloor P. , Kostopulos G.
An Analysis of penicillin- Induced Generalized Spike and Wave
Discharges Using Simultaneous Records of Cortical and Thalamic

Single Neurons .

Journal of Neurophysiology Vol.50 No:4, Oct 1983:817-37

Generalized Absence Epilepsy with Tonic-Clonic Seizures and

33- Patrick F: B. , MD, Weiser W.C. *Spikes and Multipike - Slow Wave*

The Realition of Focal to Diffuse Epileptiform EEG Discharges in
Genetic Epilepsy *Epilepsia* 1998; 63:1117-1129

Arch. Neurol. -Vol.13; sept 1965: 223-237

40- Gandel A. , Doose H

34- Fakhoury T. , Abou-Khalil B. *Generalized Absence Epilepsy - A Multivariate*

Generalized Absence Seizures with 10-15 Hz. fast Discharges

Clinical Neurophysiology 110 (1999): 1029-1035

35- Voskuyl R.A. , Albus H.

Spontaneous Epileptiform Discharges in Hippocampal Slices Induced
by 4-aminopridine *Epilepsia*, Vol 10, No 6, 1988: 347-354

Brain Research , 342(1985) 54-66

42- Neubauer B.A. , Moises H.W. , Waltz S.

36- Traub R.D. , Miles R. , Wong R.K.S. *Subthreshold Spikes and*

Model of the Origin of Rhythmic Population Oscillations in the
Hippocampal Slice *Journal of Neurophysiology*

Science , Vol 243; March 1989: 1319-1324

37- Doose H. *Doose H.E.* -19-3

Genetic EEG Traits in the Patogenesis of Epilepsies *Epilepsia* and Sleep EEG

Epilepsy 1997 ; 10:97-110

Epilepsia, 31(6): 1990, 793-801

38- Stassen H., Lykken D.T. , Propping P -20-4

Genetic determination of the Human EEG

Hum. Genet. !988; 80 : 165-176 *Clinical and Genetic Aspect*

- 39- Fong G.C., Shah U., Gee M.N.
Childhood Absence Epilepsy with Tonic-Clonic Seizures and
Electroencephalogram 3-4 Hz. Spike and Multispike – Slow Wave
Complexes: Linkage to Chromosome 8q24
Am. J. Hum. Genet. 1998; 63:1117-1129
- 40- Gundel A., Dose H.
Genetic EEG Patterns in Febrile Convulsions- A Multivariate
Analysis
Neuropediatrics, Vol.17;1986 :3-6
- 41- Dose H., Baier K.
Theta Rhythms in the EEG: A Genetic Trait in Childhood Epilepsy
Brain and Development, Vol.10, No:6;1988:347-354
- 42- Neubauer B.A., Moises H.W., Waltz S.
Benign Childhood Epilepsy with Centrottemporal Spikes and
Electroencephalography Trait are Not Linked to EBN1 and EBN2 of
Benign Neonatal Familial Convulsions
Epilepsia. 38(7): 1997;782-787
- 43- Degen R., Degen H.E.
Some Genetic Aspect of Rolandic Epilepsy: Waking and Sleep EEG
in Siblings
Epilepsia, 31(6): 1990; 795-801
- 44- Dose H., Brigger B., Neubauer B.
Children with Focal Sharp Waves: Clinical and Genetic Aspect

Epilepsia: 38(7): 1997; 788-796

- 45- Dooze H. , Gerken H. , Horstmann T.
Genetic Factors in Spike-wave Absences
Epilepsia (Amst), 1973, 14: 57-75
- 46- Neubauer B.A. , Fiedler B. , Himmelein B.
Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy
Neurology 51; Dec. 1998; 1608-1612
- 47- Baier W.K. , Dooze H.
Interdependence of different genetic EEG patterns in siblings of epileptic patients
Electroencephalography and clinical Neurophysiology,
1987, 66: 483-488
- 48- Anokhin A. , Steinlein O. , Fischer C
A Genetic study of the Human Low-voltage electroencephalogram
Hum. Genet. (1992) 90: 99-112
- 49- Heijbel J. , Blom S. , Rasmuson M
Benign Epilepsy of Childhood with Centrotemporal EEG Foci: A Genetic Study
Epilepsia, 16(1975); 285-293
- 50- Silvestri R. , Ciliberto R. , Domenico P.
Paroxysmal Electroencephalographic Abnormalities Genetically Transmitted . One Family Description

Eur. Neurol. 1989, 29: 216-223

- 51- Degen R. , Degen HE. , Ahlemeyer K.

Contribution to the Genetics of Symptomatic generalized tonic-clonic seizures:

Waking and sleep EEGs in Siblings

Acta Neurol Scand, 1996 ; 93:9-13

- 52- Metrakos K. , Metrakos J.

Genetics of convulsive disorders:II. Genetic and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy

Neurology 1961; 11: 474-483

- 53- Doose H. , Waltz St.

Photosensitivity – Genetics and Clinical Significance

Neuropediatrics, 24; 1993 : 249-255

- 54- Waltz S. , Christen H.J., Doose H.

The different patterns of the photoparoxysmal response—A genetic study

Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 83 (1992)

:138-145

- 55- Baier W.K. , Doose H.

Petit Mal-Absences of Childhood Onset : Familial Prevalences of

Migraine and Seizures

Neuropediatrics, Vol 16; 1985:80-83

- 56- Janz D.

Epilpesy with impulsive petit mal

Acta Neurol Scand, (1985); 72 : 449-459

57- Ottman R. , Annegers J. F.

Higher Risk of Seizures in Offspring of Mothers than of Fathers with Epilpesy

Am. J. Hum. Genet. 1988; 43: 257-264

58- Mayville C. , Fakhoury T.

Absence Seizures with Evolution into Generalized Tonic-Clonic Activity: Clinical and EEG Features

Epilpesia, 41(49); 2000: 391-394

7,

59- Zara F. , Labuda M., Garofalo PG.

Unusual EEG pattern linked to chromosome 3p in family with Idiopathic Generalized Epilepsy

Neurology 51 , Augst. 1998:493-498

60- Adams RD , Victor M , Rapper A.H.

Principles of Neurology. Sixth Edition 1997; 313-343

61- Neidermeyer E.

Çeviri: Zileli T, Ciğer A, Öztekin M.F.

Epilpesi Rehberi. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. 1987; 7-28

62- G.J Ball, Gloor P, Schaul N.

The Cortical electromicrophysiology of pathological delta waves in the Electroencephalogram of cats.

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.

1977; 43 : 346-361

63- V. Necdet

Nöroloji ve genetik. 1996;192-194