



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**JME DIŞI MİYOKLONİK EPİLEPSİLİ HASTALARDA
GÖZ KIRPMA REFLEKSİ, BEYİN SAPI TUTULUMUNUN
ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Tülin Coşkun

**Tez Danışmanı
Prof.Dr. Meral KIZILTAN**

İSTANBUL - 2013

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitim sürecimde bana her türlü desteğini esirgemeyen, bilgisiyle ışıktutan Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Güneş KIZILTAN'a, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Baki GÖKSAN'a, Prof. Dr. Nurten UZUN ADATEPE'ye, Prof. Dr. Feray KARAALİ SAVRUN'a, Prof. Dr. Sabahattin SAİP'e Prof. Dr. Çiğdem ÖZKARA'ya, Doç. Dr. Derya ULUDÜZ'e, Uzm. Dr. Melis SOHTAOĞLU'na, Uzm. Dr. Ayşegül GÜNDÜZ'e ve bana sonsuz katkısı olan diğer bütün nöroloji anabilim dalı öğretim üyelerine sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin her sayfasında emeği olan, bana sabırla desteğini aktaran, nörolog olmanın değerini öğreten çalışmaktan sonsuz onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Meral KIZILTAN'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Zorlu sürecimde bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, maddi ve manevi dayanak olan, sorumluluğumu kolaylaştıran sevgili eşim İlhan'a, annem Elmas'a, babam Tahsin'e ve kızım Ada'ya sonsuz teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Değerli tüm asistan arkadaşlarıma, başta sayın başhemşiremiz Berna Mandacıya ve Sibel Kızıldaş'a ve diğer tüm Nöroloji Anabilim Dalı çalışanlarına, sonsuz teşekkürler ederim

Dr. Tülin COŞKUN
İstanbul, 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Lafora hastalığı (LH)	6
2.1.1. Klinik bulgular	6
2.1.2. Nörofizyolojik çalışmalar	6
2.1.3. Patoloji	7
2.1.4. Genetik	7
2.1.5. Tanı	7
2.2. Unverricht-Lundborg hastalığı (ULH)	8
2.2.1. Klinik Bulgular	8
2.2.2. Elektrofizyolojik Çalışmalar	9
2.2.3. Patoloji	9
2.2.4. Görüntüleme	10
2.2.5. Genetik	10
2.2.6. Tanı	11
2.3. Mitokondrial Ensefalopati ve Çatlak Kırmızı Lifler''Ragged Red	

Fibers''(MERRF)	11
2.3.1. Klinik bulgular	11
2.3.2. Elektrofizyolojik bulgular	11
2.3.3. Görüntüleme	12
2.3.4. Genetik ve Patoloji	12
2.3.5. Tanı.....	13
2.4. Nöronal Seroid Lipofuksinoz (NSL).....	13
2.4.1. Çocukluk çağı NSL formları	14
2.4.1.1. Konjenital NSL	14
2.4.1.2. İnfantil NSL (Hattia-Santavouri hastalığı).....	15
2.4.1.3. Geç infantil NSL ve varyantları (CLN2, CLN5, CLN6, CLN7)	15
2.4.1.4. Juvenil NSL (JNSL).....	16
2.4.1.5. Erişkin tip NSL	16
2.5. Sialidoz	17
2.6. PME'nin diğer nadir nedenleri.....	17
2.7. Göz Kırpma Refleksi (GKR).....	18
3. HASTALAR VE YÖNTEM	22
3.1. Klinik Değerlendirme	22
3.2. Yöntem	24
3.3. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	38
6. EKLER	48
7. KAYNAKLAR.....	71

KISALTMALAR

DGMH	: Dejenerasyonla giden miyoklonik hastalık
DRPLA	: Dentato-Rubro-Pallido-Lusian atrofi
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromiyografi
GKR	: Göz Kırpma Refleksi
HS	: Hastalık Süresi
JME	: Juvenil Miyoklonik Epilepsi
JTKN	: Jenenralize Tonik Klonik Nöbet
LH	: Lafora Hastalığı
LR1	: Solda alınan GKR'nin birinci yanıtı
LR2	: Solda alınan GKR'nin ikinci yanıtı
LR2K	: Soldan verilen uyarıyla alınan kontralateral GKR yanıtı
MELAS	: Mitokondrial Ensefalopati-Laktik Asidoz-Strok
MERRF	: Mitokondrial Ensefalopati ve kırmızı çatlak lifler "Ragged Red Fiber"
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NBY	: Nöbet Başlangıç Yaşı
NSL	: Nöronal Seroid Lipfuksinoz
OO	: Orbikülaris Okuli
p değeri	: Hasta ve kontrol gurubunun karşılaştırılması ile elde edilen değerdir
PME	: Progressif Miyoklonik Epilepsi
RE	: Rasmussen Ensefaliti
RR1	: Sağda alınan GKR'nin birinci yanıtı
RR2	: Sağda alınan GKR'nin ikinci yanıtı
RR2K	: Sağdan verilen uyarıyla alınan kontralateral GKR yanıtı
TCR	: Taban Cildi Refleksi
ULH	: Unverricht-Lundborg Hastalığı

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Progressif miyoklonik epilepsi nedenleri;	5
Tablo 2.2: Nöronal Seroid Lipofuksinoz alt tipleri	14
Tablo 2.1: Dahil edilme kriterleri.....	23
Tablo 3.2: Dışlanma kriterleri	23
Tablo 3.3: Miyokloni hastalarının ve normal kontrollerin özellikleri.....	23
Tablo 4.1: Hasta ve kontrol grubunda göz kırpma refleksi latanslarının karşılaştırılması	29
Tablo 4.2: Hasta grubunda R1, R2 ve R2K latans değerleri cinsiyete göre dağılımı	29
Tablo 4.3: Hasta grubunda R1, R2 ve R2K latans değerleri PME olan ve olmayanlar arasında dağılımı	30
Tablo 4.4: Hasta grubunda NBY'na göre R1, R2 ve R2K latans değerleri ortalaması.	30
Tablo 4.5: Hasta grubunda hastalık süresine göre R1, R2 ve R2K latans değerlerinin ortalaması.....	31
Tablo 4.6: Hasta grubunda tek ilaç kullananlar ile birden çok ilaç kullananlar arasında R1, R2 ve R2K latans ortalama değerleri.	32
Tablo 4.7: Kognitif tutulumun durumuna göre hasta grubunda R1, R2 ve R2K ortalama latans değerleri	32
Tablo 4.8: Psikiyatrik semptomun varlığına göre hastalarda R1, R2 ve R2K ortalama latans değerleri.	33
Tablo 4.9: Kortikal tutulumu olan ve olmayan hastalarda R1, R2 ve R2K ortalama latans ve p değerler	33
Tablo 4.10: Progressif Miyokloni Hastalığı ile takip edilen hastaların genel klinik özellikleri	34
Tablo 4.11: Progressif Miyokloni Hastalığı olan olguların görüntüleme, biyopsi, genetik, PET ve elektrofizyolojik özellikleri.	36

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Lafora cisimcikleri	7
Şekil 2.2: Kas biyopsisi yapılan MERRF’li bir hastada tipik kırmızı çatlak lifler izlenmektedir.....	13
Şekil 2.3: R1 erken yanıt, R2 geç yanıt ve R2K ise kontralateral geç yanıttır; göz kırpma refleksinin elektrofizyolojik yanıtı gösterilmiştir.	19
Şekil 2.4: Göz kırpma refleksinin şematik çizimi	21
Şekil 4.1: kontrol ve hasta gurubunda yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı.....	25
Şekil 4.2: Miyokloni hastalarının nörolojik sistem tutulumları.....	26

ÖZET

Amaç: Kötü gidişli miyoklonik epilepsisi (KGME) olan hastalarda ve sağlıklı kontrollerde göz kırpma refleksi (GKR) incelenerek bu hastalarda beyin sapında işlevsel bir değişikliğin olup olmadığı, elde edilen verilerin klinik ve nörogörüntüleme bulguları ile ilişkileri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde takip edilen 23 KGME hastası ile yaş ve cinsiyetleri uygun 41 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Anemnez, nörolojik muayene, genetik testler ve nörogörüntüleme tetkikleri yapılan hastalarda miyokloni varlığı klinik gözlem ve EMG kaydı ile gösterildi. Hasta ve kontrol gruplarında supraorbital sinir uyarımı ile elde edilen GKR'nin parçaları olan R1, R2, R2K yanıt latansları belirlendi.

Bulgular: Kontrol grubuna göre KGME hastalarında GKR'nin R2 ve R2K latanslarının anlamlı derecede uzadığı saptanmıştır ($p<0,001$). Hastalarda GKR'nin cinsiyet, kognitif ve psikiyatrik semptomlar, hastalık süresi açısından farklılık göstermediği görülmüştür. Hasta grubunda nöbet başlangıç yaşı erken olanlarda R2 latans değerleri uzun bulunmuştur ($p<0.05$). Tekli ve çoklu antiepileptik ilaç tedavisi alan hasta grupları arasında R2 latansı çoklu ilaç kullanımı olanlarda daha uzun saptanmış, bu fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur. Kraniyal MRG'de patolojik bir tutulumu olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında R2 latans değerinin MRG'de patolojisi olanlarda daha uzun olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda KGME hastalarında özellikle PME grubunda GKR R2 ve R2K yanıtlarında latans uzamasının, kortikal ve subkortikal yapıların fonksiyonel bozukluğuna ve beyin sapı üzerindeki polisinaptik etkilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Belirtilen etkilenim üzerinde genetik mutasyonların, kullanılan ilaçların ve nöbet başlangıç süresi gibi farklı faktörlerin de etkisi olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Progresif miyoklonik epilepsi, göz kırpma refleksi, kötü gidişli miyoklonik epilepsi.

ABSTRACT

In this study we aimed to investigate changes in brainstem functions with the help of blink reflex (BR) in patients with myoclonic epilepsy presenting with a malignant course. Clinical characteristics and neuroimaging of patients were correlated with electrophysiological data.

We have included 23 malignant course myoclonic epilepsy (MCME) patients admitted to our clinic and 41 age and sex matched healthy controls to our study. All subjects gave written informed consent prior to investigations. Patients' data including a comprehensive history, detailed neurologic examination, genetic testing and neuroimaging results were obtained. The existence of myocloni was established with polymyographic recording. Supraorbital branch of trigeminal nerve was stimulated to elicit BR. R1, R2 and R2K latencies were noted.

Our results showed that latencies of R2 and R2K were delayed in MCME and this difference between patients and controls was found to be statistically significant ($p < 0,001$). Among patients BR characteristics did not differ between males and females, patients with cognitive dysfunction, psychiatric disorder and for disease duration. Patients with early onset seizures had longer R2 latency ($p < 0,05$). Patients on polypharmacy had longer R2 latency which was found to be near statistical importance. R2 latency of patients with lesions on MRI was delayed.

As a result changes in BR may suggest that cortical and subcortical structural dysfunctions in MCME especially in PME group may affect polysynaptic pathways in brainstem and this may be related to seizure onset, pharmaceutical therapy and genetic mutations.

Key Words: Progressive myoclonic epilepsy, Blink reflex, Malignant course myoclonic epilepsy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Progresif miyoklonik epilepsiler (PME) tüm epilepsilerin yaklaşık %1'ini oluşturmalarına karşın, herhangi bir yaşta görülebilen, sıklıkla otozomal resesif olarak kalıtılan heterojen bir hastalık grubudur ve genellikle agresif seyirleri nedeniyle önem arzeder. Klinik olarak değişik tipte nöbetler ve progresif nörokognitif etkilenme, ataksi ve diğer nörolojik defisitler izlenir. Tedaviye dirençli, giderek şiddeti artan ve mental açıdan da yıkıma yol açan tablolardır. Tümü seyrek görülen çok sayıda etiyolojik nedenleri vardır. Bunlardan en sık görülenler arasında Unverricht-Lundborg hastalığı, Lafora cisimli hastalık, Mitokondrial ensefalopati ve çatlak kırmızı lifler "ragged red fibers" (MERRF), Sialidoz ("cherry red spot"- miyoklonus sendromu) ve Seroid Lipofuksinozlar sayılabilir (1,2,3).

Progresif miyoklonik epilepsi sendromlarında genel bilgiler bölümünde de görüleceği gibi çok defa eşlik eden sistemik bulguların yanısıra merkezi sinir sisteminin oldukça yaygın tutulumu söz konusudur; buna karşılık beyin sapı işlevlerindeki bozulmaya ilişkin veri oldukça sınırlıdır. Örneğin, progresif miyoklonik epilepsisi olan hastaların MR spektroskopi incelemesinde serebellum ve beyin sapı N-asetilaspartat/kolin düzeyinde anlamlı farklılık izlenmiştir (4).

Bu tür hastalarda beyin sapı tutulumunu destekleyen bir başka çalışmada dentato-rubro-pallido-lusian-atrofi (DRPLA) hastalarının nörogörüntülemelerinde beyin sapında demiyelinizasyonu destekleyen T2 ağırlıklı sinyal artışının izlenmiştir (5). Bir diğer çalışmada ise genetik olarak EPM1 pozitif saptanan ULH hastalarının MRG ve MR-spektroskopi incelemelerinde pons, medulla ve serebellar hemisferde atrofinin dışında N-asetilaspartat/kreatin ve kolin/kreatin oranları anlamlı olarak düşük saptanmıştır (6). Çocukluk çağında başlayan DRPLA hastalığında multimodel uyandırılmış potansiyeller çalışılmış, beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyellerin beyin sapı bileşenlerinde azalma ve kayıp izlenmiş ayrıca latansında gecikme saptanmıştır (7). Bir başka çalışmada ise VEP ve BAEP tetkiki yapılan PME hastalarında VEP latansında gecikme, BAEP santral iletim zamanında hafif, ancak anlamlı uzama elde edilmiştir (8).

Miyoklonusun değerlendirilmesinde EEG'nin yanında uzun dgl refleksler veya somatosensoriyel uyandırılmış potansiyaller gibi diğer elektrofizyolojik yöntemlere de başvurulmaktadır. Bunlar sadece klinik tanıyı desteklemekte değil altta yatan patofizyolojik mekanizmayı da anlamamızı sağlamaktadır. Göz kırpma refleksi ile yapılan çalışma literatürde yok denecek kadar azdır, buna karşılık GKR beyin sapının fonksiyonel bütünlüğü hakkında değerli bilgiler vermektedir. Göz kırpma refleksi ilk kez 1952'de Kugelberg tarafından supraorbital uyarı sonrası elektrofizyolojik olarak gösterilmiştir. Elektromiyografi laboratuvarlarında rutin olarak kolaylıkla uygulanan noninvazif bir test olan GKR, beyin sapının topografik değerlendirilmesinde olduğu kadar trigeminal sinir ve fasiyal sinirlerin değerlendirilmesinde denemli bir yere sahiptir. Bu konuda literatür taramasında bulduğumuz bir çalışmada beyin sapı görüntülemelerin normal olduğu, aralarında bir grup MERRF'li hastanın da bulunduğu mitokondrial miyopatili hastalarda göz kırpma refleksi (GKR) kaydı yapılmış ve anormal saptanmıştır. Bu bulgu beyin sapı retiküler ağının metabolizmasındaki subklinik bir azalma nedeniyle ortaya çıkan bazal inhibisyon ile açıklanmıştır (9).

Bu alışmada JME dışı miyoklonik epilepsisi olan değişik alt tanı gruplarındaki hastalarda elektrofizyolojik olarak GKR incelenerek beyin sapında işlevsel bir değişikliğin olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Elde edilen verileri hastaların klinikzellikleri ve görüntüleme bulguları ile karşılaştırarak sorumuza yanıt aramayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

a. Miyoklonus kısa tanımı: Miyoklonik (sıfat); Miyoklonus (ad): Farklı yerleşimli (aksiyal, proksimal, distal) kaslarda veya kas kümelerinde ani, kısa süreli (< 100 ms), istemsiz tek veya çok sayıda kas kasılmalarıdır. Bunlar jeneralize olabilecekleri gibi baş, yüz, gövde ya da ekstremitelerde oluşabilir, bir veya birkaç kas grubu ile sınırlı kalabilirler. Ayrıca tek atımlık olabilir ya da ardı sıra tekrarlayan, kümeler halinde ortaya çıkabilirler. Kasların kontraksiyonu veya inhibisyonu nedeniyle oluşabilen bu kasılmalar; kas kontraksiyonları pozitif miyoklonusun, inhibisyonları ise negatif miyoklonusun veya asteriksisin ortaya çıkmasını sağlar. Miyoklonik atımlar, bir dış uyarı olmadan spontan olarak ortaya çıkabileceği gibi, hareket ile (aksiyon miyoklonus) veya vizüel ve sensoriyel stimulus ile (refleks miyoklonus) ortaya çıkabilirler. Bunlar sıklıkla uykuya dalma ve uykudan uyanma sırasında oluşabilirler ayrıca istemli hareket (aksiyon miyoklonus) sırasında şiddetlenebilir ve zaman zaman düzenli olarak tekrarlayabilirler (10,11). Her miyoklonik atım epileptik nöbet olarak sınıflandırılmaz, epilepsi dışı nedenlerle de görülebileceğinden epileptik miyoklonusun ayırt edilmesi önemlidir. Miyokloniler çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır; bunlar arasında ortaya çıkma şekli veya anatomik karşılığına göre olan sınıflamalar sayılabilir. Buna göre miyokloniler fizyolojik, esansiyel, epileptik ve semptomatik klinik prezantasyonla karşımıza çıkabilir. Miyoklonin motor korteks, subkortikal alan, beyin sapı, medulla spinalis ve periferik sinir sisteminden de kaynaklanabilir. Miyoklonus çoğu kez semptomatiktir (İLEA 2005-2009 sınıflamasına göre yapısal- metabolik olarak kabul edilmiştir (12), bunlar posthipoksik, toksik-metabolik hastalıklar, ilaçlarla reaksiyonlar, depo hastalığı ve nörodejeneratif bozukluklarda görülür. Epidemiyolojik çalışmalarda semptomatik miyoklonusun (yapısal-metabolik) epileptik miyoklonustan daha sık olduğu izlenmiştir. Patolojik ve kalıcı miyoklonusun insidansı 100 000 kişide 1,3 şeklinde iken prevalansı ise 100 000 kişide 8,6 olarak belirlenmiştir. Bütün miyoklonuslar içinde semptomatik miyoklonus %72 oranında görülürken, epileptik miyoklonus %17 sıklıkta görülür (13).

b. Epileptik miyoklonus ve miyoklonik epilepsi tabloları: Epileptik miyoklonus, epilepsi zemininde gelişen kronik bir hastalıktır. Miyoklonus epileptik sendrom içinde multipl nöbetlerle birlikte görülebildiği gibi tek başına miyoklonik nöbet şeklinde de tezahür edebilir. Sendrom şeklinde izlendiğinde genellikle miyoklonik nöbetler epileptik tabloya hakimdir. Miyoklonik nöbete jeneralize, iktal elektroensefalografik (EEG) bulgular eşlik eder ancak miyoklonusun klinik prezentasyonu fokal, segmental veya jeneralize olabilir (13).

Epileptik miyoklonus kronik bir hastalıktır. Nedeni idiyopatik, genetik ya da statik olabilir (İLEA 2010 sınıflamasına göre idiyopatik epilepsi, genetik olarak kabul edilmiştir (12). Bunlar arasında Juvenil miyoklonik epilepsiler (JME) epilepsiler içinde oldukça sık karşılaşılan bir formdur ve tüm epilepsilerin yaklaşık %5-11'ini, idiyopatik epilepsiler içinde ise % 20-27'sini oluşturmaktadır (14). JME'nin sıklığı başlangıç yaşı ile bağlantılıdır ve 6-20 yaş arasında bulgu vermeye başlar. Son yıllarda erişkin döneminde başlayan JME olguları da gösterilmiştir. Hastaların %85'i tedaviye yanıt vermektedir. Genellikle hafif miyoklonik atımlar görülür ancak bazen düşmeler ve jeneralize tonik klonik nöbetler eşlik edebilir ama genellikle diğer nörolojik bozukluklar bulunmaz. Sıklıkla miyokloni diğer nöbetlerden önce ortaya çıkar. Progresif miyoklonik epilepsi (PME) olarak adlandırılan grupta ise başlangıç erken çocukluktan erişkinliğe dek herhangi bir yaşta görülebilir. PME hastalarından genellikle genetik geçişli nörodejeneratif süreçlerin sorumlu olduğu izlenmiştir. Bu agresif seyirli miyoklonik epilepsiler nadir görülen, sıklıkla otozomal resesif olarak kalıtılan heterojen bir hastalık grubudur. Klinik olarak değişik tipte nöbetler, progresif nörokognitif etkilenme, ataksi ve diğer nörolojik defisitler izlenir. Bunlar tedaviye dirençli, şiddeti giderek artan ve mental açıdan da yıkıma yol açan tablolardır. Etiyolojik nedenler çok sayıdadır ve hepsi oldukça nadir görülür. PME tüm epilepsilerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Hepsinin ortak klinik özelliği genellikle postür, aksiyon veya dış uyarılar ile tetiklenen (ışık, ses ve dokunma) ağır miyoklonuslardır, bunlara jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN) ve başka tip nöbetler de eklenebilir. Tedaviye dirençli, giderek şiddeti artan ve mental açıdan da yıkıma yol açan tablolardır. Demans dışında başlıca serebellar olmak üzere çeşitli nörolojik, oftalmolojik ve sistemik bulgular görülebilir. EEG'de tipik olarak temel aktivitede yavaşlama ve jeneralize epileptiform deşarjlar, ışık duyarlılığı ve bazen fokal bulgular saptanır. Klinik olarak başlangıçta juvenil miyoklonik epilepsi gibi selim epilepsi sendromlarıyla karışabilir ama EEG genelde bu tablolara göre belirgin

yavaştır. *En sık görülen PME nedenleri:* Unverricht-Lundborg hastalığı, Lafora cisimli hastalık, Mitokondrial ensefalopati ve çatlak kırmızı lifler "rugged red fibers" (MERRF), Sialidoz ("cherry red spot"-miyoklonus sendromu), Seroid Lipofuksinozlar olarak sayılabilir (1). Bu hastalıkların klasik prezentasyon şekli; miyokloni, kognitif bozukluk ve nörolojik defisittir (15). Bu hastalıklar kısaca Tablo 2.1’de özetlenmiştir

Tablo 2.1: Progressif miyoklonik epilepsi nedenleri;

Sendrom	Genetik	Başlangıç yaşı	Klinik bulgular	Karakteristik patolojik özellikler
<i>Neuronal seroid lipofuksinozis</i>	Sekiz gen (CLN1-CLN8)	0-9(CLN4 dışında;erşkin formdur)	Maküler dejenerasyon nedeniyle olan görme kaybı	Lipopigment depoziti:granüler osmofilik, curvilinear ve fingerprint profil formu
<i>Unverricht-Lundborg hastalığı</i>	EPM1	6-15	Belirgin serebellar bulgular,yavaş progresyon	--
<i>Lafora hastalığı</i>	EPM2A	6-19	Oksipital nöbetler sonrası oluşan vizuel hallüsinasyonlar	Lafora poliglukozaan inkluziyon cisimciği
<i>Sialidosis, tip1</i>	NEU1	8-15	Kiraz kırmızısı benekler	Üriner oligosakkaridaz, fibroblast nöraminidaz defisiti
<i>MERRF</i>	MTTK	3-65	Kısa boy, laktik asidoz	Kırmızı çatlak lifler, mitokondriyal solunum zincir anormallikleri

2.1. Lafora hastalığı (LH)

2.1.1. Klinik bulgular

Başlangıç diğer PME tablolarına göre biraz daha geç olup, en sık 12-17 yaşlar arasında, geç çocukluk ve ergenlik dönemlerindedir (16). Bu nedenle birçok hasta başlangıçta juvenil miyoklonik epilepsi ile karışabilir (17). Hastaların çoğunda daha önce geçirilmiş febril konvulsiyon öyküsü mevcuttur. Lafora hastalığı, otozomal resesif geçiş gösteren, miyoklonik ve oksipital nöbetlerle karakterize, ilerleyici demans, ataksi ve dizarteri ile seyreden bir hastalıktır.

Bu hastalar jeneralize tonik klonik nöbetler ile prezente olabileceği gibi oksipital nöbetler (geçici görme kaybı, vizüel halusinasyonlar, fotomiyokloni ve fotokonvülsiyon gibi), miyokloni, atipik absans, atonik, kompleks parsiyel nöbet ile başvurabilirler (18). Bu hastalarda miyokloni ve oksipital nöbetler kardinal bulgudur. Miyokloniler seyrek, düzensiz, simetrik ve fragmente başlayabilir, genellikle fotosensitiftir. Hastalarda negatif ve pozitif miyoklonus görülebilir. Hastalık ilerledikçe miyokloniler asimetrik ve segmental bir hal alır ancak sürekli ve tedaviye daha dirençli bir hale de gelebilir. Herhangi bir nöbet türünden status epileptikus gelişebilmektedir. Dizarteri ve ataksi erken dönemde ortaya çıkarken, spastisite daha çok geç dönemde görülür. Emosyonel ve kognitif bozulma erken başlayabilir. Birçok hasta, hastalığın başlangıcından yaklaşık 10 yıl sonra ölmektedirler (19, 17).

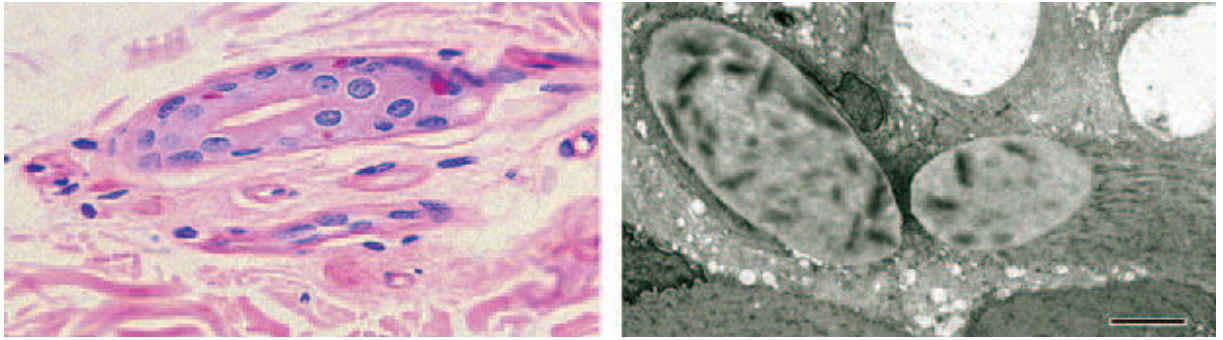
2.1.2. Nörofizyolojik çalışmalar

Lafora hastalığında EEG bulguları ile hastalığın gidişatı hakkında bilgi edinilebilir. Başlangıç döneminde zemin aktivitede yavaşlama ve bu aktivitenin üzerine eklenen jeneralize, yüksek amplitüdlü diken veya çoklu diken dalga deşarjları izlenir. Farklı frekanslarda fotosensitivite izlenebilir. Diken dalga deşarjları uyku sırasında genellikle görülmez. Ancak hastalığın ilerlemesiyle uyku EEG'sinin zemin aktivitesi bozulabilir ve uykunun fazık elemanları kaybolabilir (20).

Yapılan EEG çalışmalarında diken dalga paterni hastalığın erken evrelerinde 3 HZ frekansındayken, ilerleyen dönemlerde 6-12 HZ gibi hızlı frekanslarda izlenebilmektedir (21). Kortikal inhibisyon mekanizmasının kaybı, kortikal hiperekstabiliteye, elektrofizyolojik olarak dev somatosensoriyel ve vizüel uyandırılmış potansiyellere neden olur (20).

2.1.3. Patoloji

Lafora cisimleri anormal dallanmış polisakkarid (poliglukozanlar) içerirler. Başlıca nöronlarda bulunmaktadır ancak karaciğer, iskelet ve kalp kası, deri, retina, medulla spinalis ve daha birçok dokuda bulunabilmektedir. Ayrıca Lafora cisimcikleri ekrin ve apokrin ter bezlerinde de görülebilir. Bu nedenle aksiller deri biyopsisi ile rahatça tanı konulabilmektedir (18,21). Şekil 2.1’de deri biopsisinde Lafora cisimcikleri görülmektedir (17).



Şekil 2.1: Lafora cisimcikleri

2.1.4. Genetik

Lafora hastalığının oluşum mekanizmasının EPM2A veya NHLRC1 (EPM2B) mutasyonlarına bağlı olduğu bilinmektedir. Bu genler sırasıyla laforin ve malin isiminde proteinleri sentezlemektedir. Fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte nöronal yapılarda bozulmaya ve ölüme yol açtığı bilinmektedir. Laforin proteinin translasyonun düzenlenmesinde ve protein katlanmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca laforin defekti glikojen sentetaz hiperfonksiyonuna yol açarak endoplazmik retikulum ile ilişkili poliglukozan birikimlerinin oluşmasına yol açar ve böylelikle Lafora cisimciği oluşur. Bu da hastalığın moleküler alt yapısını oluşturmaktadır (19,22,23).

2.1.5. Tanı

Hızlı ilerleyen demans, miyokloniler, oksipital nöbetler ile jeneralize nöbetlerin görülmesi ve hastada nörolojik defisitlerin saptanması LH’ni düşündürmelidir. Tanıda cilt biyopsisinde Lafora cisimciklerinin görülmesi tanıyı desteklemekte, genetik analiz ile EPM2A ve EPM2B mutasyonlarının saptanması ile kesin tanı konmaktadır.

2.2. Unverricht-Lundborg hastalığı (ULH)

Progresif miyoklonik epilepsilerin en sık nedeni olan ULH, otozomal resesif geçişli ve görece iyi seyirli bir hastalıktır. Progresif miyoklonik epilepsilerin prototipidir. Hastalığı ilk kez Lundborg'un 1903'de tanımladığı bilinmektedir. Bu hastalığa tüm dünyada rastlanabilir ancak özellikle Baltık denizi çevresinde ve Akdeniz ülkelerinde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (24).

Progresif miyoklonik epilepsi tabloları içerisinde genetik nedenin ilk olarak gösterildiği ve geninin izole edildiği hastalık ULH'dır. Türkiye'de bu hastalığın klinik olarak tanısı konulmuş aileler olmakla birlikte, genetik analiz ile tanısı kesinleştirilmiş sadece üç aile bulunmaktadır (25).

2.2.1. Klinik Bulgular

Unverricht-Lundborg hastalığı, miyoklonik ve tonik klonik nöbetlerle seyreden, progresif nörolojik disfonksiyonun eşlik ettiği, ataksi ve demans ile karakterize genetik geçişli bir sendromdur. Sıklıkla 6-18 yaşları arasında görülür (26,27). Miyoklonik ve jeneralize tonik klonik nöbetler ile beraber serebellar semptomlar da bulunur. Miyoklonus genellikle çok şiddetlidir. Uyarana duyarlı miyoklonik atmalar hastalığın tanısı için şarttır ve hastaların yarısından çoğunda ilk semptomdur. Miyokloniler genellikle hareketle, konuşma, stresle ve duysal uyarılarla tetiklenebilir (özellikle ışık, ses, tendona vurulması ve propriyoseptif uyarılar). Sabahları tekrarlayıcı miyokloniler görülebilir, uyku ve istirahatte ise nöbetler azalır. Sıklıkla bu miyokloniler tonik klonik nöbetlerle sonlanır. Alkol ve benzodiazepin kullanımı miyoklonik atımları dramatik bir şekilde azaltabilir. Hastaların yarısı jeneralize tonik klonik nöbetler ile prezante olabilirler. Nörolojik muayene başlangıçta normalken zamanla tüm hastalarda ataksi, koordinasyon bozukluğu, intansiyonel tremor ve dizarteri görülür, entellektüel bozukluklar bazı hastalarda ortaya çıkarken, psikotik semptomlar daha nadirdir. Atakside artış ve hafif demansiyel semptomlar tipik olarak geç dönemde görülür. Aile bireyleri arasında nöbetlerin şiddeti ve mental bozukluklarda farklılıklar olabilir. Bazı hastalar rölatif olarak daha hafif etkilenmiştir, bazılarında ise progresyon çok hızlıdır ve erken yaşlarda ölümle sonlanabilir. Birçok hastada jeneralize tonik klonik nöbetlerin dışında absans veya kompleks parsiyel nöbetler de bulunabilmektedir. Başlangıçtan birkaç yıl sonra dizarteri, ataksi, intansiyonel tremor ve

inkoordinasyon ortaya çıkabilir (27,28). Hastalığın progresyonu kaçınılmaz olup, hastalığın tanısından 8-15 yıl sonra, ortalama 30 yaş civarında ölüm beklenir (28). Bu hastalıkta en önemli ölüm nedeni, beklenmeyen ani ölümlerin dışında genellikle hastalığın komplikasyonlarına bağlıdır (29). Günümüzde antiepileptikler ile hastalık büyük ölçüde kontrol altına alınabilmekte ve hastalığın prognozunda belirgin düzelme görülmektedir (30).

2.2.2. Elektrofizyolojik Çalışmalar

EEG'de zemin aktivitesinde yavaşlama, jeneralize diken-yavaş dalga aktivitesi, yaygın, progresif, jeneralize 3-5/Hz diken ve çoklu diken dalga deşarjları ve bazen miyoklonik atımlara eşlik eden deşarjlar görülebilir. Frontal bölgelerde hızlanmalar da bulunabilir (38). Hastalığın başlangıcında EEG'nin normal olması beklenir, hastalığın ilerlemesiyle hafif düzeyde yavaşlayan zemin aktivitesine eklenen, jeneralize, önlerde belirgin, yüksek voltajlı diken dalga ve çoklu diken dalga paroksizmleri izlenir. Fotosensitivite ULH için çok tipiktir ve fotik stimülasyon ile hastaların %90'ında hem EEG'de epileptiform anormallikler ortaya çıkar, hem de miyokloniler görülür (39). Kortekste sensoriyel ve motor hiperekstabilite nedeniyle somatosensoriyal uyandırılmış potansiyellerinde dev dalgalar görülebilmektedir, ancak bunun progresif myoklonilerin diğer varyantlarında (Lafora hastalığı gibi) da olduğu belirtilmiştir. Beyin sapı uyandırılmış potansiyelleri genellikle normaldir (33). Sinir iletim hızları EMG'de normal bulunur. Kronik denervasyon potansiyelleri olabilir. O zaman periferik sinir tutulumu düşünülmelidir ve bu durum hastalığın geç dönemlerinde görülmektedir (25).

2.2.3. Patoloji

Daha önceki bilgilere dayanarak diğer birçok PME'de gözlenen inklüzyon cisimlerinin ya da depo materyallerin ULH'nda olmadığı düşünülüyordu. Ancak son yapılan çalışmalarda EPM1'nin pozitif olduğu saptanan hastalardan, kortikal ve subkortikal atrofik alanlardan alınan biyopsi materyallerinde, lizozomal proteinleri içeren nöronal sitoplazmik inklüzyonlar, Katepsin-B ve CD68 saptanmıştır. Bu inklüzyonlar aynı zamanda TDP-43 ve FUS immünpozitif olan hastalarda da bulunmuştur. Bu bulgu, nöronlarda

lizozomal nörodejenerasyonu desteklemektedir. Bu da nöronel korunma ile ilgili olan sistatin B'nin azalmasıyla açıklanmaktadır (34).

2.2.4. Görüntüleme

Unverricht Lundborg hastalığı ile takip edilen hastaların kraniyal MRG'nde beyin sapında, basis pontis, medulla ve serebellar hemisferlerde ayrıca serebral kortekste atrofi izlenmektedir. Hastalığın erken döneminde MRG normal de saptanabilir. Beyin sapının fonksiyonel MRG çalışmasında N-asetilaspartat/kreatin ve kolin/kreatin oranında azalma olduğu gözlenmiştir. Beyin sapı tutulumu ULH'nın patofizyolojisinde bir rol oynayabilir (35).

Yapılan bir çalışmada ULH'nda gözlenen kortikal atrofinin özellikle serebral korteksin vizüel, işitme ve somatosensoriyel alanlarında olduğu saptanmıştır. Sensorimotor alanlarda atrofi ile miyoklonus şiddeti ve kortekste stimulusun yayılımı ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır (36). Bir başka çalışmada ise talamus, hipokampus atrofisi ve bunu destekleyen patolojik bulgular saptanmıştır (34).

2.2.5. Genetik

Unverricht Lundborg hastalığı otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Sistatin B'yi (CSTB) kodlayan 21. kromozomun uzun kolunda q22,3 bandında mutasyon olduğu saptanmıştır. CSTB genindeki en sık mutasyon; 5 translasyon olmayan promotor bölgesinde (CCCCGCCCGCG) şeklindeki bir dodekamerin yani on ikili dizinin tekrarının değişken olarak uzaması olarak bilinir (37). ULH'da genetik lokus heterojenitesi tam bildirilmemiştir. CSTB mutasyonu olan hastalarda genin tekrarlayan on ikili dizilerinin dışında nokta mutasyonları da bildirilmiştir (38). Hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte muhtemelen, sistatin B'de mutasyonlar sonucu sistein proteazların inhibisyonu kaybolmakta, apoptoz anormal olarak ilerlemekte ve böylece erken nörodejenerasyon ortaya çıkmaktadır (39).

2.2.6. Tanı

Hastalığın tanısı karakteristik başlangıç yaşı ve klinik gözlemle konulur. Kesin tanı için ise genetik analiz gereklidir.

2.3. Mitokondrial Ensefalopati ve Çatlak Kırmızı Lifler''Ragged Red Fibers''(MERRF)

2.3.1. Klinik bulgular

Mitokondrial Ensefalopati ve Çatlak Kırmızı Lifler sık görülen bir PME hastalığıdır. Başlangıç yaşı çocukluk ve yaşlılık dönemleri arasında geniş bir dağılım gösterir. Mitokondriyal bir hastalık olan MERRF miyoklonus ve progresif ataksi ile seyreder, kas biyopsisinde kırmızı çatlak lifler '' Ragged-Red Fibers (RRF)'' görülür ve daha nadiren demans, kardiyomiyopati, lipomatozis, nöropati, ve optik atrofi de bulunabilir (40).

Başlangıç yaşı bahsedilen ilk iki hastalığa oranla daha değişkendir ve çocukluktan erişkin yaşa kadar her dönemde görülebilir. Bazen aynı ailenin bireyleri arasında bile başlangıç yaşı ve semptomların şiddeti açısından değişiklikler görülebilmektedir (41). Beklenildiği gibi tRNA mutasyonu olan hastalarda vücudun herhangi bir sistemi etkilenebilir. En sık tutulanlar organlar arasında göz (optik atrofi; retinitis pigmentosa; katarakt), işitme (nörosensoryel sağırılık), endokrin (diabetes mellitus; hipoparatiroidizm), kalp (hipertrofik kardiomiopati; iletim blokları), gastrointestinal trakt (ekzokrin pankreas disfonksiyon; intestinal pseudo-obstrüksiyon; gastroözofajyal reflü) ve böbrek (renal tübüler asidoz) sayılabilir. Yukarıda listelenen belirti ve bulguların herhangi bir kombinasyonu mitokondriyal bozuklukları akla getirmelidir, özellikle maternal geçişe dair kanıt varsa kesinlikle düşünülmelidir. Bunların dışında nöropati, ataksi ve retinitis pigmentosa sıklıkla ilk başvuru semptomları arasındadır (42).

2.3.2. Elektrofizyolojik bulgular

Hastaların EEG incelemesinde yavaş zemin aktivitesi üzerine eklenen 2-5 Hz, jeneralize, diken ve çoklu diken veya keskin dalga deşarjları izlenir. Ayrıca fokal epileptiform deşarjlar görülebilir. Fotosensitivite sık değildir, mevcut ise genellikle arka

bölgelerde belirgindir. Bazı hastalarda uykuda deşarjlarla belirginleşme görülür. Yavaş zemin aktivitesi hastalığın prognozu ile birlikte daha da belirginleşir ve yavaşlar. Diğer birçok PME’li hastada görülen kortikal dev SEP dalgası burada da izlenebilir (43)

2.3.3. Görüntüleme

Nörogörüntülemelerde en sık serebral atrofi, serebral ak madde hiperintensitesi, striatal hiperintensite, pallidal atrofi, kalsifikasyon ve serebellar atrofi görülebilir. Beyin sapı ve serebellar dejenerasyon MERRF’in esas özelliği olabilir ancak klinik ve MRG’de bunu destekleyen bulgu pek izlenmez. Bir çalışmada görüntülemelerde serebellum, süperior serebellar pedikül, kortikal atrofi ve beyin sapı atrofisi bildirilmiştir (44). MR spektroskopide bazal ganglia ölçümlerinde N-asetilaspartat/kreatinin oranı azalırken kolin/kreatinin oranı artabildiği bildirilmiştir (45).

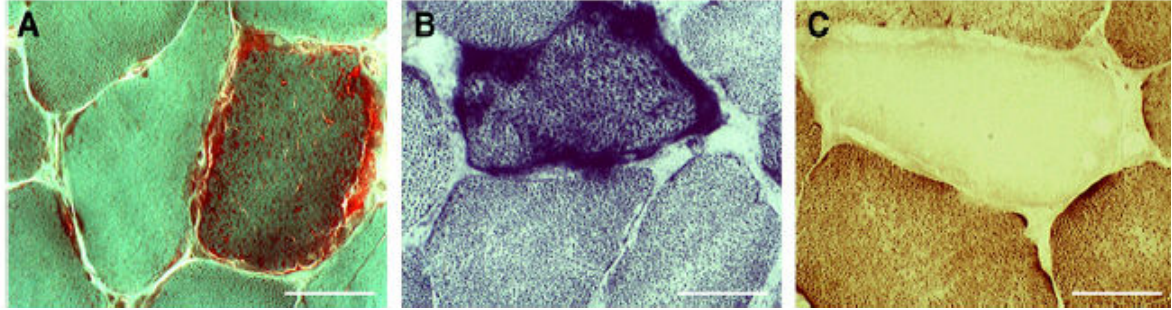
2.3.4. Genetik ve Patoloji

Klinik heterojenite mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonu olan hastalarda karakteristik özelliiktir. Hastaların %80’den fazlasında mitokondriyal DNA’da 8344 nükleotid çiftinde görülen adenzin-guanozin geçiş mutasyonları vardır. Olguların çoğunda da nokta mutasyonları saptanır (46,47).

Hastalığın patogeneğinde kabul edilen görüş, nokta mutasyonlarının ATP üretimi üzerinden hücre enerji metabolizmasını bozduğu ve yaptığı yapısal değişikliklerle ve kas hücrelerinde apoptozu indükleyerek hastalığı ortaya çıkardığı yönündedir. Genel olarak mitokondriyal ensefalopatilerde beyinde dört değişik histopatolojik bulgu görülmüştür. Bunlar spongiform dejenerasyon, nöronal kayıp, gliosis ve demiyelinizasyondur. MERRF’de özellikle serebellum, beyin sapı ve spinal kord tutulumu spesifiktir. Serebellumda özellikle dentat nükleusta, beyin sapında inferior oliver nükleus ve red nükleusta, spinal kordda ise Clark nükleusunda patolojik değişiklikler daha belirgindir (48).

Mitokondriyal Ensefalopati ve Çatlak Kırmızı lifler hastaları MELAS’tan farklı olarak COX negatiftir (49). Mitokondriyal hastalık açısından yapılan kas biyopsisi incelemesinde çok sayıda “ragged-red”, subsarkolemmal veya intrasitoplazmik mitokondriyal agregat içeren, glikojen ve nötral lipid birikintisine yol açmayan lifler izlenir (Şekil 2.2) (35). Kas

biyopsisinin negatif olması mitokondriyal hastalıkları dışlatmaz ancak pozitif olması tanı açısından önemlidir (49).



Şekil 2.2: Kas biyopsisi yapılan MERRF’li bir hastada tipik kırmızı çatlak lifler izlenmektedir.

2.3.5. Tanı

Optik atrofi, sağırılık, lipomlar, miyopati, başlangıç yaşında aile içinde değişiklikler ve maternal geçiş ile kısa boy MERRF’i tanımda klinik ipuçlarıdır. Kas biyopsisinde çatlak kırmızı lifleri görülmesi tanı açısından çok değerlidir. Mitokondriyal DNA’da mutasyonun saptanması ile kesin genetik tanı konulmaktadır.

2.4. Nöronal Seroid Lipofuksinoz (NSL)

Nöronal seroid lipofusinoz, otozomal resesif geçişli, ilerleyici psikomotor yıkım, görme bozuklukları, ataksi ve epilepsi ile belirgin bir lizozomal depo hastalığıdır. Hastalığın iki önemli özelliği vardır; retina ve beyinde nöronal kayıp ve lizozomlarda anormal miktarlarda otofloresan lipopigment birikmesi şeklindedir. Nöronal yıkım derecesi ile hastalığın klinik ve semptomları ters orantılıdır. Bu hastalıkta yıkımın öncelikli olarak neden nöronları tercih ettiği bilinmemektedir. Çocukluk çağıının en sık görülen nörodejeneratif hastalıklarındandır. Tüm dünyada görülebilmesine karşın özellikle Finladiya’da sıklığı daha yüksektir. Son yıllarda da Türkiye’de ayrı bir şekli tanımlanmıştır (50, 51, 52). NSL başlangıç yaşı, klinik özellikleri, depolanmış maddelerin ultrastrüktürel karakteristiğine göre farklı alt tiplere sınıflandırılmıştır. Bu tiplerin sayısı genetik alanlarda gelişme kaydedildikçe artmaktadır (Tablo 2.2) (1). Günümüzde NSL’nin 14 ayrı alt tipi tanımlanmıştır (57). Yapılan elektronmikroskobu incelemesiyle biriken madenin tipine ve

hastalığın başlangıç yaşına göre çocukluk çağında üç ayrı evrede sınıflandırılabilir; infantil, geç infantile ve juvenil. Erişkin ve konjenital formları genellikle daha nadir görülür. Çocukluk çağı formu OR'tir, erişkin formu ise OR ve daha az oranda OD olabilir (53).

Tablo 2.2: Nöronal Seroid Lipofuksinoz alt tipleri

NLS Tip	Kromozom loküs	Gen ürünü ve mutasyon tipi	Karakteristik özelliği
<i>CLN1 infantil</i>	1q32	Palmitoil protein tiyoesteraz, nokta mutasyonu	
<i>CLN2 klasik geç infantil</i>	11p15	TPP, Lizozomal proteaz, nokta mutasyonu	Parmak izi profilleri
<i>CLN3 Juvenil Battan Hastalığı</i>	16p12	Membran protein, delesyon, nokta mutasyonları	Parmak izi profilleri
<i>CLN4 Adult Kufs's Hastalığı</i>	?	?	Omiyofilik birikimler, Parmak izi profilleri
<i>CLN5 Geç İnfantil Fin'li Varyantı</i>	13q22	Membran protein, nokta mutasyonları	
<i>CLN6 Geç İnfantil Varyant</i>	15q21-23	?	Kavisli doğrusal (curvilinear) cisimler, parmak izi profilleri
<i>CLN7 Geç İnfantil Türk Varyantı</i>	?	?	
<i>CLN8 Mental Retardasyon ve Progressif epilepsi</i>	8p23	Membran proteini, nokta mutasyonları	

2.4.1. Çocukluk çağı NSL formları

2.4.1.1. Konjenital NSL

NSL'li bebekler solunum sıkıntısı, status epileptikus ve mikrosefali ile doğabilirler. Genellikle yaşamın ilk birkaç haftasında ölüm gerçekleşir. Yapılan postmortem nöropatolojik çalışmalarda NSL birikimlerine benzer anormal granüler osmofilik depoziler görülür. Benzer şekilde etkilenen kuzularda Katepsin D gen (CTSD) mutasyonu, konjenital NSL'de gösterilmiştir (54).

2.4.1.2. İnfantil NSL (Hattia-Santavouri hastalığı)

İnfantil NSL'nin nedeni CLN1 mutasyonudur. Bu gen palmitoil protein tiyoesteraz 1 (PPT1) isimli enzimi kodlamaktadır. PPT bir glikoproteindir ve proteinlerin şeklini değiştiren lipidlerin katabolizmasında rol oynar. Bu enzimdeki defektin neokorteks nöronlarında nasıl dejenerasyona neden olduğu bilinmemektedir (55). CLN1'de farklı mutasyonlar görülebilmesi nedeniyle hastalığın başlangıç yaşı oldukça değişkenlik göstermektedir. İlk yılda normal motor gelişimi izlenmesine rağmen baş çevresi ölçümlerinde gerilik ve kas hipotonisi izlenebilir. İkinci yılda motor gelişimde gecikmeler, ataksi, psikomotor kötüleşme ve görme bozukluğu ile birlikte hızlı bir motor yıkım başlar. İkinci ve üçüncü yaşlarda hastalar bütün sosyal faaliyetlerini, motor yetenekleri ve görme kabiliyetlerini kaybederler, yaygın spastisite ve miyokloniler eklenir. Hızlı nörolojik kötüleşme ile 8-13 yaşlarında ölüm görülür (56).

2.4.1.3. Geç infantil NSL ve varyantları (CLN2, CLN5, CLN6, CLN7)

Geç infantil dönemde başlar ve 4 ayrı tipi mevcuttur; klasik geç infantil NSL- CLN2 (Jansky Bielschowsky hastalığı), geç infantil Fin varyantı NSL-CLN5, geç infantil varyant NSL-CLN6, geç infantil Türk varyantı NSL-CLN7.

Klasik geç infantil NSL; otozomal resesif olarak kalıtılır, sıklıkla yaşamın 3.yılında görülür. Hızla ölümle sonlanır. Klinik olarak epilepsi, progresif motor ve kognitif kayıp ile birlikte daha geç ortaya çıkan görme kaybı görülür. Sorumlu gen CLN2'dir ve lizozomal tripeptidil peptidaz I'i (TPP-I: pepstatin-insensitif proteaz) kodlar. TPP-I lizozomlarda yıkıma giden proteinlerin N-terminallarından tripeptitleri ayırmada görev alır ancak TPP1'in bu hastalıktaki özel görevi hakkında net bilgi henüz yoktur (57, 58). Klasik geç infantil NSL tanısı açısından özellikle göz bulguları önem taşır. Değişik hücre tiplerinde doğrusal, kavisli cisimlerin saptanması, fibroblastlarda ve lökositlerde azalmış ya da saptanamayan TPP1 enzim aktivitesi tanıya yardımcıdır. EEG'de zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama ve jeneralize epileptiform deşarjlar izlenebilir. Fotik stimulasyon ile posterior dikenlerin ortaya çıkması spesifiktir. Işık uyarını ile dev görsel uyandırılmış potansiyellerin görülmesi mümkündür. MRG'de şiddetli serebellar atrofi görülmesi tanıda önemlidir. Talamusta T2 sinyal intensitesinde düşme, periventriküler intensite artışı görülebilir (59).

Geç infantil Fin varyantı NSL; bu varyant sadece Finlandiya’da görülmektedir. CLN5 geninde mutasyon sonucu gelişmektedir. Hastalık 2-5 yaşları arasında başlar.,ilk olarak dikkat eksikliği ve motor beceriksizlik ile kendini gösterir. Daha sonra mental bozukluk ve görme kaybı eklenir. Buna ek olarak epilepsi, ataksi ve miyoklonus hastalığının önemli belirtileridir. EEG özellikleri klasik NSL’a benzerdir ancak fotik stimulusa yanıt daha geç gelişir. MRG’de 4-7 yaşlar arasında serebellar atrofi görülür. Talamusta intensite azalması, periventriküler ak madde ve posterior internal kapsülde ise sinyal artışı izlenir (60,61).

Geç infantil varyant NSL; aynı zamanda bu varyant erken juvenil NSL olarak da adlandırılır. CLN6 gen mutasyonu nedeniyle oluşmaktadır hastalık 20’li yaşlarda ölümlerle sonlanır. MRG çalışmaları diğer tiplere benzer özellikler göstermektedir (62).

2.4.1.4. Juvenil NSL (JNSL)

Genellikle CLN3 gen mutasyonu nedeniyle oluşmaktadır. Batten hastalığı olarak da adlandırılabilen bu hastalık NSL’ler içerisinde en sık görülen tiptir. Hastalığın kaçınılmaz bulgusu 4-7 yaş arasında ortaya çıkan görme bozukluğu ve kısa sürede gelişen körlüktür. Dizarteri, demans, ataksi ve nöbetler zamanla eklenir. Hastada miyokloniler dışında JTKN’de izlenir. Miyokloniler seyrek görülür. Juvenil NCL’de farklı psikiyatrik sorunlar da izlenebilir; dikkat bozukluğu, depresyon, psikoz ve varsanılar bunlar arasında sayılabilir. Tanı, dolaşımda bulunan vakuollü lenfositlerin ve deri biyopsisi materyalinde ya da lenfositlerde karakteristik parmak izi profillerinin saptanması ile konulmaktadır (63).

2.4.1.5. Erişkin tip NSL

Kufs hastalığı olarakta bilinir, NSL’nin nadir görülen bir tipidir. Klinik olarak demans, ataksi, miyoklonik atımlar, ekstrapiramidal bulgulara sık rastlanır. Oftalmolojik anomaliler ve görme bozuklukları bu hastalıkta gözlenmez. Yaklaşık 30-40 yaş civarında ortaya çıkar. Kufs hastalığının tanısı zordur çünkü karakteristik lipopigment birikimi nöronlar ile sınırlıdır ve kesin teşhis için beyin biyopsisi veya otopsi gerekmektedir. Elektron mikroskobu görüntülemelerinde parmak izi profilleri ve osmofilik granüller birikimleri saptanır. Kufs hastalarında ikinci bir mutasyon olan CLN6 da rapor edilmiştir.

Semptomlar ağır seyirlidir. Ölüm yaşı değişkenlik gösterir ama genellikle kısalmış bir yaşam beklentisi vardır (64, 65).

2.5. Sialidoz

Sialidoz, PME'nin diğer nadir görülen bir tipidir. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Sialidoz lizozomal depo hastalığı olup, iki tipi vardır;

Tip 1 sialidozis; çocukluk ve juvenil çağda görülür. Yavaş seyir ve mental bozukluğun görülmemesi bu hastalık için karakteristiktir. Ayrıca görme bozukluğunda artış, grand mal ve miyoklonik nöbetler klinik olarak izlenebilir. Fundusta maküler cherry-red spotun (kiraz kırmızısı nokta) görülmesi bu hastalık için tipiktir. Tip 1'de nöroaminidaz (sialidaz) enzim defisiti görülür, glikoprotein bozulmasına ve sialik asit içeren oligosakkaritlerin ve glikopeptidlerin birikmesine neden olur (66).

Tip 2 sialidozis; sıklıkla infantil ve konjenital dönemde görülür. Konjenital formda ağır seyreder, nonimmün hidrops fetalis ve asit görülebilir. Infantil dönemde dismorfik yüz, korneal bulutlanma, hepatomegali, iskelet displazisi, mental retardasyon ve miyokloni klinik olarak saptanabilir. Hem nöroaminidaz eksikliği hem de beta galaktozidaz eksikliği görülebilir (67).

Kraniyal MRG'de serebellar, kallozal ve kortikal atrofi izlenebilir. Sialidoz otozomal resesif bir hastalıktır. İnsan sialidoz geni (NEU1) 6p21.3 kromozomu üzerindedir. İnsanda düşük düzeyde sialidaz aktivitesinin koruyucu olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ki enzim replasman tedavisi bu hastalar için yararlıdır (67,68).

2.6. PME'nin diğer nadir nedenleri

Dentato-Rubro-Pallido-Lusian Atrofi; serebellar atrofi, koreoatetoz, miyokloni, epilepsi, demans ve psikiyatrik semptomlarla seyreden otozomal dominant geçişli nörodejenaratif bir hastalıktır (69). Hastalık 20 yaşından önce başlarsa sıklıkla PME'nin bir formu şeklinde görülür. Bu tip, ataksi, nöbetler, miyokloni, ve progresif entellektüel bozulma semptomları ile seyreder, otopside dentatorubral ve pallidolusian sistemlerin dejenerasyonu ana nöropatolojik değişikliklerdir (70).

Rasmussen ensefaliti; Rasmussen ensefaliti genellikle serebral hemisferin bir tarafını etkileyen, kognitif disfonksiyon ve tedaviye dirençli fokal epilepsi ile giden kronik enflamatuvar bir beyin hastalığıdır. En sık 14 ay - 14 yaş arasında, çocukluk çağında görülür, ancak hemen hemen her yaşta karşılaşılabılır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, viral ve otoimmün hastalıkların etiyojide rol oynadığı düşünülmektedir (71,72). Bu hastalıkta genellikle yavaş progresif bir nörolojik kötüleşme izlenir. Kognitif kötüleşme ve hemiparezi görülebilir. Hastaların yarısında ilk yıl nörolojik kötüleşme ve nöbetler başlar. Radyolojik olarak ise yavaş progresif seyirli, genellikle tek yanlı serebral atrofi izlenir. En sık fokal motor status epileptikus anlamına gelen “epilepsia parsiyalis continua” tablosu izlenir. Atipik olarak görece yavaş seyirli olan, erişkin yaşta başlayan veya epilepsia parsiyalis kontinuanın miyoklonik formları ile ortaya çıkan klinik bulgular saptanabilir. Kraniyal görüntülemelerde kontralateral atrofi bazen beklenen kadar belirgin olmayabilir, bazen de bilateral tutulum görülebilir. EEG incelemesinde etkilenen hemisferde en sık temporal ve santral olmak üzere delta frekansında yavaş dalgalar izlenir. Tedavide uzun dönem immünoterapi şu an için cerrahinin yerine tercih edilmektedir (73,74).

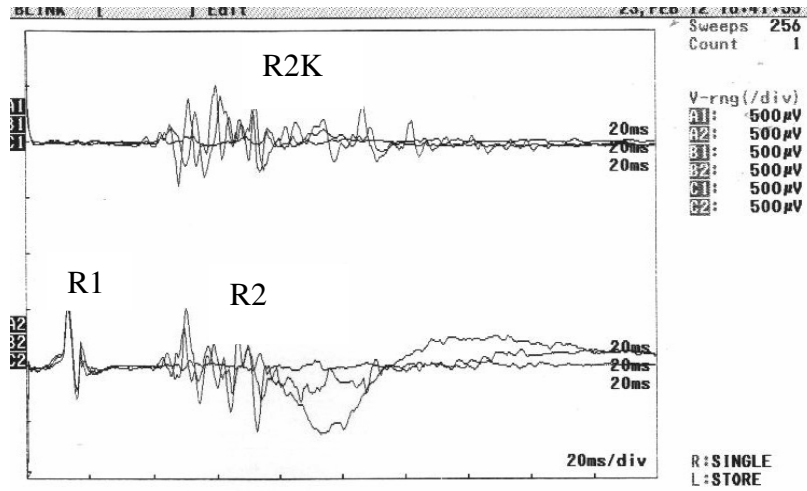
2.7. Göz Kırpma Refleksi (GKR)

Bu refleks ilk kez 1896’da İngiliz fizyolog Walker Overend tarafından muayene sırasında supraorbital bölgeye vurularak elde edilmişti. Elektromiyografik olarak GKR ilk kez 1952’de Kugelberg tarafından Nervus Trigemini’nin oftalmik dalının supraorbital uyarımı sonrası kaydedilmiş ve erken propriyoseptif (miyotatik) refleks ile geç nosiseptif (defans) refleks olarak iki bileşeni tanımlanmıştır (75). Rushworth 1962’de konuyu daha ayrıntılı olarak incelemiş ve yöntemin kliniğe uygulanmasını göstermiştir (76).

Bir beyin sapı refleks olan göz kırpma refleks, beyin sapının fonksiyonel bütünlüğü ve refleksin oluşumunda yer alan periferik sinirler hakkında bilgi verir. Göz kırpma istemli, spontan ve refleks olarak ortaya çıkabilir, gözün korunmasında önemli bir role sahip olan motor harekettir. Orbikularis okuli (OO) kasının hızlı aktivasyonu ve levator palpepre kasının gevşemesi ile oluşur (77).

Refleks döngünün afferent yolunu trigeminal sinirin oftalmik dalı, efferent yolunu ise fasiyal sinir oluşturur. Genellikle bir supraorbital sinir, bipolar yüzeysel uyarıcı elektrodla ile tek yanlı elektrik şoklarla uyartılır. İki taraflı orbikularis okuli kasından yüzeysel veya

iğne elektrodlarla kayıtlama yapılır. Supraorbital sinir uyarımı ile iki ayrı yanıt elde edilir. İlk ya da erken ortaya çıkan yanıt R1'dir. R1; stimulasyon tarafında orbikularis okulinin uyarımı sonrası ortalama 10ms lik bir gecikme (latansı 9-12ms) ile ortaya çıkar. İkinci bir cevap olan R2 ise geç yanıttır. Uyarı verilen yerin ipsilatelerinde kayıt edilir ve ortalama 30 ms'lik bir gecikme (latansı 28-40) ile ortaya çıkar (78). Şekil 3'te GKR'nin elektrofizyolojik yanıtı gösterilmiştir.



Şekil 2.3: R1 erken yanıt, R2 geç yanıt ve R2K ise kontralateral geç yanıttır; göz kırpma refleksinin elektrofizyolojik yanıtı gösterilmiştir.

Normalden sapma ölçütleri: R1 latansı 13ms'i, R2 latansı ise 41ms'i aşarsa göz kırpma refleksi uzamış kabul edilir (79,80,81). Taraflar arasında R1 yanıtlarının latansları 1,5 ms ve R2 latanslarının 5-8 ms'lik farkı anormal kabul edilir. İnfraorbital sinirin veya yüzün diğer bölgelerinin uyarımı sonucu R2 yanıtı elde edilir, R1 yanıtının oluşması her zaman beklenmez (81).

R1 yanıtı pons yoluyla yürütülür ve bir oligosinaptik yay vasıtasıyla iletilir. Trigeminal sinirin afferentleri ile alınan uyarılar ponsta ana duysal çekirdeğe iletilir ve ipsilateral fasiyal çekirdeğe geçerek fasiyal sinir yoluyla ile OO kasından kayıt edilir. Bilateral kayıt edilen R2 yanıtı ise polisynaptik bağlantılara sahiptir; trigeminal sinirin afferentleri ile pons ve medulladaki spinal trigeminal traktuslar ile çekirdeğe gelir, bulbusun orta hattında lateral retiküler formasyonun nöronları ile ipsilateral ve kontralateral fasiyal çekirdeklere ulaşır. R2 yanıtında R1'deki ile aynı motor nöronlar uyarılır. Aramideh ve arkadaşları çaprazlaşmadan

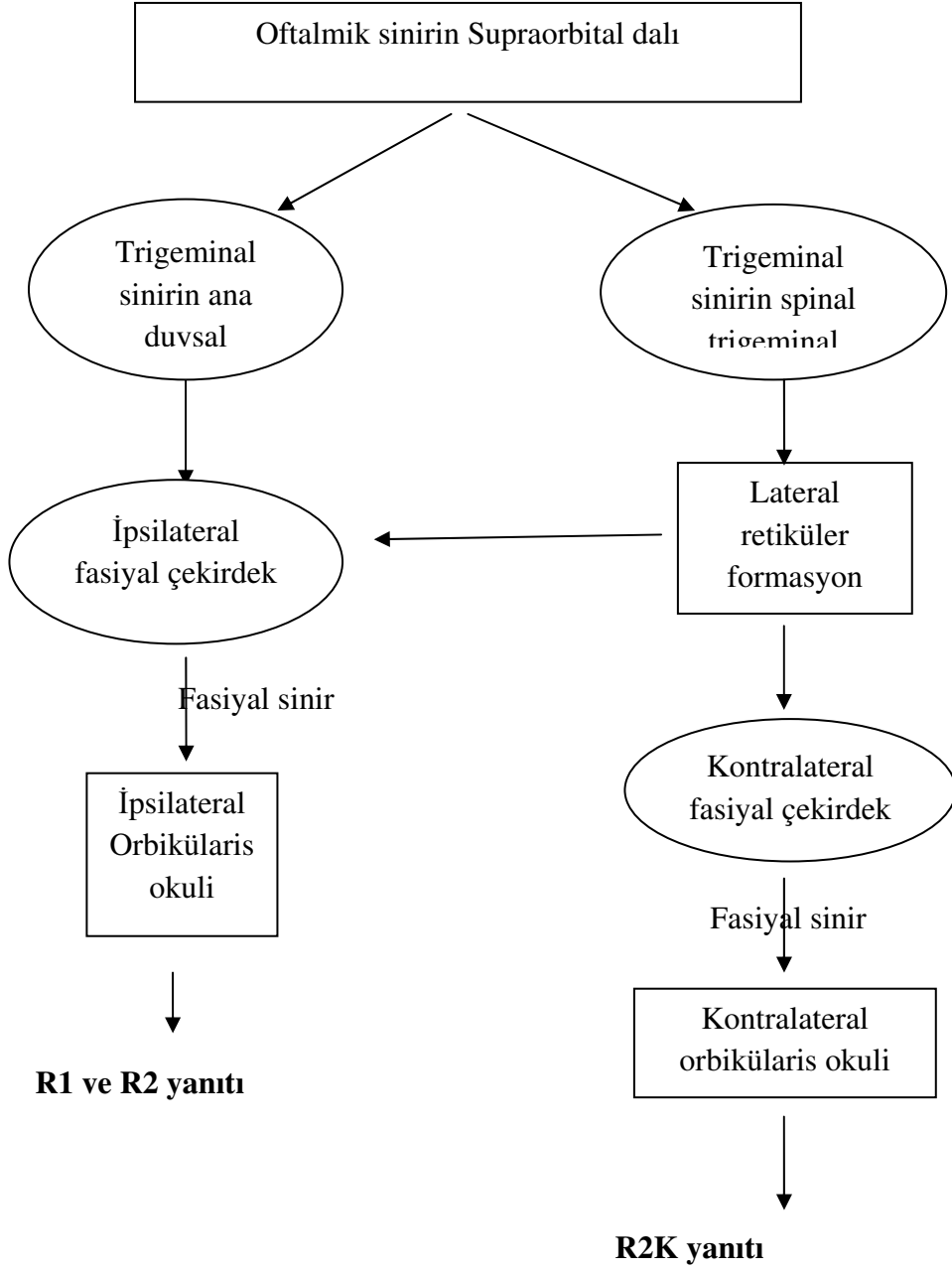
çıkan trigeminofasiyal yolların alt medullar düzeyden kaynaklandığını saptamış ve kontralateral R2 yanıtının medulla oblongatanın alt üçte birlik kısmında, orta hatta çaprazlaşarak çıkan trigeminofasiyal bağlantıları tarafından oluştuğunu ifade etmişlerdir. R2K (konsansüel veya kontralateral) yanıtı verilen uyarının kontralateralinde R2 ile eş zamanlı olarak kaydedilir. R1 yanıtı, süresi, latansı ve amplitüdü verilen ardısıra uyarıdan etkilenmeyen ve habitüasyon göstermeyen bir yanıttır, ve uyarının verildiği taraftan kayıt edilir, ancak göz kırpma refleksi eşlik etmez. R2 yanıtı ise daha hassas bir yanıt olup çeşitli durumlardan etkilenebilir ve R1 yanıtına göre daha fazla habitüasyon gösterme eğilimindedir. R2 yanıtına göz kırpma hareketi eşlik eder ve süresi R1 e göre daha uzundur. Göz kırpma refleksinin döngüsü ve yolları aşağıda şematik olarak gösterilmiştir (Şekil 2.4) (81,82,83).

Bazen ani veya güçlü elektriksel stimulus (uyarı) ile yaklaşık 84 ms (75-130 ms) latansında R3 diye adlandırılan yanıtlar elde edilebilmektedir. R3'ün de muhtemelen R2 ile aynı santral yolları izlediği düşünülmektedir. R2 ve R3, GKR'nin nosiseptif komponentleri olarak tanımlanmıştır (84).

GKR'i beyin sapı ve periferik sinirlerin değerlendirilmesinde önemli role sahiptir. GKR ile trigeminal, fasiyal sinir ve beyin sapının geniş bir bölümünü değerlendirmek mümkün olup, bu yapıların bozulmasıyla GKR'nin etkilenmesi beklenir. GKR ayrıca motor korteks, postsantral alanlar ve bazal gangliondan da girdiler alır. Periferik sinir lezyonlarında R1 ve R2'nin eşit derecede etkilenmesi beklenirken santral lezyonlarda ise bu iki komponent ayrı ayrı etkilenir. Ponsun üst kısmında gelişen bir lezyonda R1'de geçikme olurken R2 korunabilir (81).

Göz kırpma refleksinin klinikteki yeri; Yukarda değinildiği gibi GKR beyin sapında geniş bir ağ üzerinde görev yapmaktadır. Refleksin döngüsü periferik sinirler ve beyin sapının dışında supratentorial alanlardan da girdi almaktadır, dolayısıyla supratentorial lezyonlarda da GKR bozulabilir (85).

GKR; trigeminal nöropatiler (trigeminel neuralji), fasiyal nöropati, polinöropatilerde kraniyel sinir tutulumu, beyin sapı lezyonlarında, hemisferik lezyonlarda, ekstrapiramidal sistem hastalıklarında, göz kapağı hareketi bozukluklarında (bleferospazm ve göz kapağı apraksisinde) incelenebilir bir testtir (81). Özellikle Parkinson hastalarında, multipl skleroz, bleferospazm, periferik fasiyal parezi ve başağrısı GKR'nin çalışmalarına rastlamak mümkündür (86,87).



Şekil 2.4: Göz kırpma refleksinin şematik çizimi

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Klinik Değerlendirme

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı servisinde yatarak izlenmiş veya poliklinikte ayaktan takip edilmekte olan, dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan (Tablo 3.1 ve 3.2) kötü gidişli miyoklonik epilepsi tanısı almış 23 hasta [10 erkek (%43), 13 kadın (%57)], ile yaş ve cinsiyetleri uygun 41 sağlıklı gönüllü [18 (%43,9) erkek 23 kadın (%56.09)] kontrol grubu çalışmaya dahil edildi (Tablo 3.3). Çalışmaya alınan hastaların bilinç durumu, kraniyal sinir, konuşma, kas gücü, tonus, yürüyüş, refleks, his ve serebellar sistem muayenelerini içeren detaylı nörolojik değerlendirme aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Hastaların hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, nöbet semiyolojisi, hastalık anemnezi, özgeçmiş özellikleri, kullanılan ilaçlar, aile öyküsü yine aynı araştırmacı tarafından kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların T2, T1 ve FLAIR ağırlıklı kesitleri içeren kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) mevcuttu (genetik olarak kesin teşhisi olan bir hasta dışında). Progresif miyoklonisi olan hastaların elektroensefalografi (EEG) değerlendirmesi CTF Nöroloji EEG laboratuvarında yapılmış ve raporlanmıştır. İleri tetkik amacıyla VEP, SEP ve PET yapılan hastaların; SEP incelemesi 11 hastada (%48), PET incelemesi ise sadece 4 hastada (%17) yapıldığı görülmüştür. Progressif miyokloni ile başvuran hastaların tanısını kesinleştirmek amacıyla aksiller ter bezi, beyin ve kas biyopsileri incelenmiş, hastaların 4'ünde (%17) etyolojik araştırmaya için genetik analiz yapılmıştır.

Anemnez, nörolojik muayene, nörolofizyolojik bulgular, genetik ve nörogörüntüleme tetkikleri ile olası diğer hastalıklar dışlandı. Hasta ve kontrol gruplarına uygulanacak işlemler hakkında bilgi verilerek gerekli onamlar alınmıştır.

Tablo 3.1: Dahil edilme kriterleri

-
1. Klinik olarak tanı almış progresif miyokloninin bulunması
 2. >5 yaş, <55 yaş olması
 3. MRG, EEG tetkiklerinin yapılmış olması
-

Tablo 3.2: Dışlanma kriterleri

-
1. Juvenil miyoklonik epilepsi tanısı almış olmak
 2. Başka bir nörolojik hastalığının bulunması (serebrovasküler hastalık, multipl skleroz, organik beyin hasarı gibi)
 3. Genel durum bozukluğunun bulunması
-

Tablo 3.3: Miyokloni hastalarının ve normal kontrollerin özellikleri

	<u>Hastalar</u>	<u>Normal kontroller</u>
Ortalama yaş (ortalama $\pm$ SD)	29,95($\pm$ 11,19)	31,04($\pm$ 11,56)
Yaş aralığı (yıl)	13-54	11-58
Hastalık (nöbet) başlangıç yaşı	18,27($\pm$ 12,60)	
Hastalık süresi	12,36($\pm$ 9,29)	

3.2. Yöntem

Polimiyografik kayıtlama: Hastalarda miyokloni varlığı klinik gözlemin yanısıra polimiyografik EMG kaydı ile de gösterildikten sonra refleks incelemelere geçildi; ancak bu veriler çalışmada değerlendirme kriteri olarak alınmadı. Miyokloni analizi için hasta muayene koltuğunda oturur pozisyonda iken bu şikayetin en belirgin olduğu taraf ve ekstremiteden en az dört kastan kaydedildi. Örneğin, üst ekstremitte kaydında biseps brachii, ön kol fleksör ve ekstensörleri, APB gibi.

Göz kırpma refleksi: Hasta sessiz bir odada muayene koltuğunda rahat bir şekilde oturur pozisyonda yapıldı. Cilt temizliği yapıldıktan sonra iletken pasta ile doldurulan Ag-AgCl yüzeyel kayıt elektrodları iki (Neuropack Σ -MEB-5504K, Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan) yanlı olarak orbikülaris okuli (OO) kasına motor nokta yakınına 2'şer cm ara ile yerleştirildi. Toprak elektrodu ise frontal kemik üzerine yerleştirildi. Trigeminal sinirin supraorbital dalı uyarıcı elektrod vasıtasıyla cilt üzerinden uyarıldı. Supraorbital sinir uyarımında 0,2 ms süreli, dik açılı, ağrı uyandırmayan R2 yanıtının ortaya çıktığı şiddetin (eşik değerin) 3 katı şiddette (8–14mA) rastgele, minimum 20 sn aralıklarla ardısıra 5 adet tekli elektriksel uyarım kullanıldı. Elde edilen R1, R2, R2K yanıtları latans milisaniye cinsinden ortalamaları hesaplandı. Refleks yanıtlar eş zamanlı olarak her iki taraftaki OO kasında kayıt edildi. Her bir yanıt için latans, ilk defleksiyonun başladığı yer olarak kursor ile ölçüldü. İncelemede analiz zamanı 10 ms/div, frekans filtreleri 3 kHz–20 Hz ve amplitüd duyarlılığı 200 μ V olarak ayarlandı. Hastalardan tetkik süresince gözlerini açık tutmaları ve uyumamaları istendi.

3.3. İstatistiksel Analiz

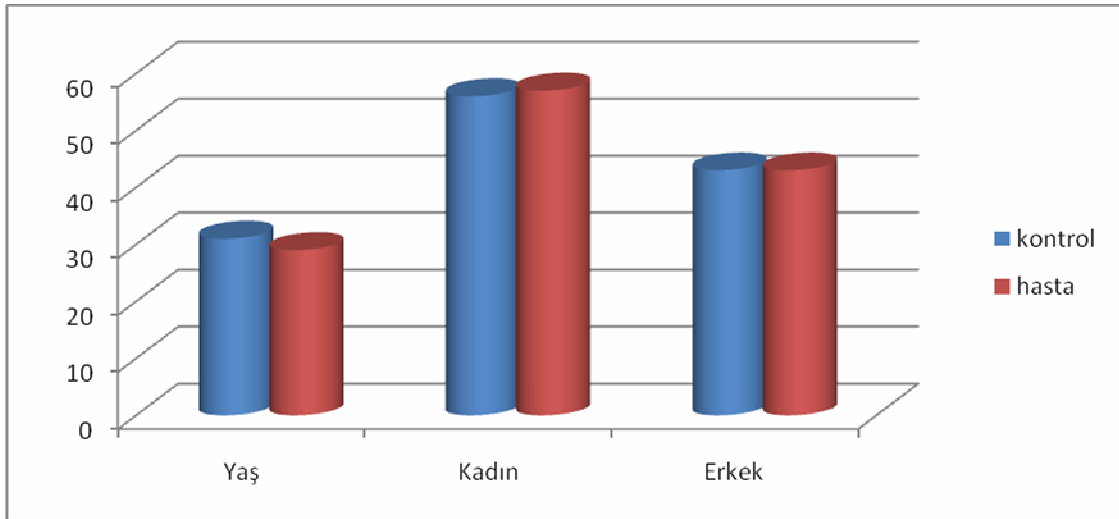
Latans, süre ve amplitüd değerleri depolandıkları EMG cihazından kursorla okunarak hesaplandı. Tüm değerler ortalama $\pm$ standart sapma (standart deviasyon, SD) şeklinde sunuldu. Elektriksel uyarı ile elde edilen göz kırpma refleksinin tüm parametreleri hastalarda ve kontrol grubunda ayrı ayrı kaydedildi.

Hasta ve kontrol gruplarına ait GKR parametreleri Mann-Whitney U testi kullanılarak birbirleri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan $p \leq 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Dil: Çalışmamızda kullanılan bilimsel terimlerin ve yaygın olarak kullanılıyor ise kısaltmalarının Türkçe kullanılmasına dikkat edilmiştir. Ancak İngilizce kısaltmaları Türkçelerine oranla daha yaygın bilinen kavramlar için İngilizce kısaltmalar kullanılmış, ilk kullanımlarında Türkçe açıklamaları verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza; 2010 Mayıs - 2013 Nisan tarihleri arasında kliniğimiz epilepsi polikliniğinde ayaktan izlenen veya yatarak incelenen progresif miyokloni tanısı/ön tanısı olan 23 olgu (hasta grubu) ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 41 sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edildi (Tablo 4.10 ve 4.11). Hasta grubunun yaş ortalaması 29,95 ($\pm 11,19$) iken kontrol grubunun yaş ortalaması 31,05 $\pm 11,56$ idi. Hasta grubunun %43 (n=10) erkek, %57'i ise (n=13) kadın bireylerden oluşmaktaydı. Kontrol grubunun ise %43,9'ini (n= 18) erkek bireyler %56'unu (n=23) da kadın bireyler oluşturmaktaydı (Şekil 4.1).

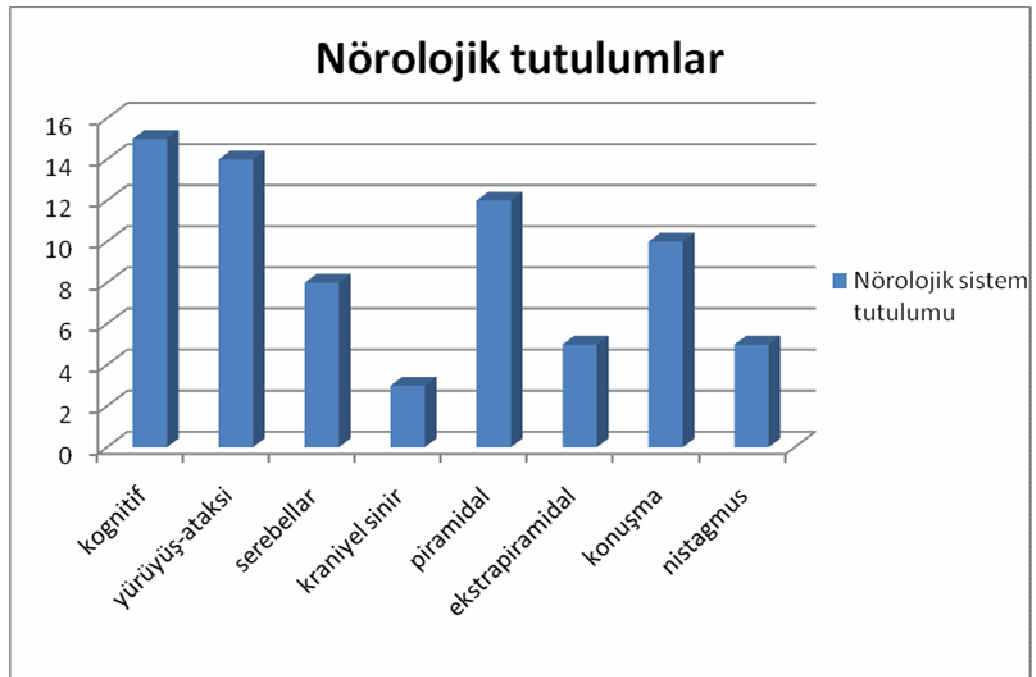


Şekil 4.1: kontrol ve hasta gurubunda yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı.

Çalışmaya alınan kötü gidişli miyoklonisi olan hastaların ortalama nöbet başlangıç yaşı 18,27 ($\pm 12,60$), hastalık süresi 12,36 ($\pm 9,29$) yıl olarak saptandı. Hastaların tümü progressif seyirli miyokloni tanısı almış, 3 kişi (%13) epilepsia parsialis continua, 1kişi (%4,3) kortikal displazi, 8 kişi ise (%35) Progresif miyoklonik epilepsi (PME) kesin tanısı almış olgulardı. 3'ünde nöronal seroid lipofuksinozis, 5'inde ise Lafora hastalığı olduğu kanıtlanmıştı. Geri kalan 11 olgu (%48) progresif miyoklonik nöbetleri olan hastalardı ve bu olgular dejenerasyonla giden miyoklonik hastalık olarak kabul edildi. Elektrofizyolojik testler hastaların hastalık süresine bakılmaksızın uygulanmıştı.

Klinik ve nörolojik muayene özellikleri: Klinik muayenede miyokloni tüm hastalarda bulunmaktaydı. Bunların 4'ü (%17) parsiyel tipte, 19'u (%82,6) jeneralize miyokloni idi. Hastaların 6'sında (%26) sabah miyoklonileri bulunmaktaydı. Miyoklonilere eşlik eden nöbetler arasında en sık görülen jeneralize tonik klonik nöbetti ve olguların 20'sinde (%87) olduğu izlendi. Ayrıca 5 hastada (%22) dalma (absans) nöbetleri, 4'ünde (%17) tonik veya atonik nöbetler gibi başka nöbet tipleri eşlik etmekteydi. Dört hastada ise (%17) nöbetlere otomatizmanında eşlik ettiği izlendi.

Nörolojik muayenede kognitif tutulum 15 hastada (%65,2), yürüyüş bozukluğu-ataksi 14 hastada (%61), piramidal bulgu 12 hastada (%52), ekstrapiramidal bulgu 5 hastada (%22), konuşma bozukluğu 11 hastada (%48), nistagmus 5 hastada (%22), serebellar tutulum 8 hastada (%35) ve kraniyal sinir tutulumu 3 hastada (%13) saptandı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Miyokloni hastalarının nörolojik sistem tutulumları

EEG bulguları: Hastaların tümüne CTF Nöroloji kliniği EEG laboratuvarında EEG incelemesi yapılmıştı. Olgularının 10'unda (%43) yaygın biyoelektrik aksama izlenmiş, 7'sinde (%30) jeneralize epileptiform deşarj, 9'unda (%39) birden fazla olduğu düşünülen ve yayılım gösteren fokal odaklar saptanmıştı. Hastaların 10'unda (%43) nöronal hiperekstabilite halinin varlığı gösterilmiş, 3'ünde ise (%13) fotik stimulasyona duyarlılık izlenmişti.

Görüntüleme bulguları: Hastaların yapılan kraniyal MRG kortikal ve subkortikal yapıları incelenmiş olup, 13 hastada (%57) herhangi bir patolojik tutulum izlenmezken, 5 hastada (%22) kortikal atrofi, 2 hastada (%9) serebellar atrofi, 2 hastada (%8) frontal ve temporal loblarda nonspesifik sinyal değişikliği şeklinde normalden sapmalar raporlanmıştır. Epilepsia parsiyalis continua ile takip edilen 3 hastada (%13) sırasıyla; sol serebral hemisferde belirgin kortikal atrofi, sağ frontalde kortiko-subkortikal ekspansil lezyonlar, sağda kapsüla eksterna, üst periventriküler alana doğru korona radiata ve sağ frontal lobun kortiko-subkortikal atipik sinyal değişikliği ve sağ hemisferde diffüz atrofi saptanmıştır. Kortikal displazi tanısı ile takip edilen bir hastada (%4,3) sol süperior frontal giruste postoperatif defekt ve kavitasyon mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların MRG'de beyin sapının normal olduğu izlenmiştir.

PET incelemesi yapılan 4 hastanın 3'ünde (%13) yaygın hipometabolik alanlar saptanmıştır. Sırasıyla, sol temporal lobda hipometabolik görünüm kısmen azalarak parietoksipital alana uzanan ve sol talamusa da yayılan hiopmetabolik görünüm; frontalde daha belirgin olmak üzere sağ serebral hemisferin tamamını içine alan hipometabolik görünüm; sol frontoparietal, parietal ve süperior temporal alanlarda yaygın hipometabolizma, sol taraf bazal ganglionlar ve talamusta simetriğine oranla rölatif artmış metabolizma, sağ serebellumda ise simetriğine oranla artmış metabolizma saptanmıştır.

Uyandırılmış potansiyeller: Uyandırılmış potansiyel incelemesi yapılan hastaların 2'sinde (%9) VEP sonucunda anlamlı bir patolojik bulgu elde edilmemiştir. SEP ile incelenen 10 hastada (%43) median ve tibial sinirlerin yanıtları araştırılmış; 4 hastanın (%17) SEP yanıtları elde edilememiş, 6 hastada ise (%26) dev SEP dalgası izlenmiştir.

Biopsi verileri ve genetik analiz sonuçları: PME ön tanısıyla polikliniğe başvuran hastalar tanı konması amacıyla 8 hasta (%35) aksiler ter bezi biyopsisi ve 6 hastada (%24) kas biyopsisi ile araştırılmış. 3 hastanın (%13) ter bezi biyopsisinde Lafora cisimcikleri, 1

hastada (%4) lipofuksin inklüzyonları ve seyrek olarak osmiofilik granüler inklüzyonlar izlenmiş. Kas biyopsisi yapılan hastaların 2'sinde (%9) kronik miyopati bulgusu varken, 1'inde (%4) kas dokusunda lipid birikimi izlenmiştir. Ayrıca bir hastada (%4) Rasmussen ensefaliti ön tanısıyla beyin biyopsisi yapılmış subakut gidişli ensefalit ile uyumlu bulgular saptanmıştır.

PME grubundan Lafora hastalığı olduğu düşünülen 2 hastada (%9) genetik analiz yapılmış ve EPM2A gen mutasyonu araştırılmış ve homozigot değişiklikler saptanmıştır. Nöronal seroid lipofuksinoz tanısıyla yapılan genetik analiz sonucu kardeş olan iki hastada CLN6 geninde homozigotik mutasyon saptanmıştır.

Tedavi durumları: Çalışmaya alınan 19 hasta (%78) testin uygulandığı sırada birden çok antiepileptik kullanmaktaydı, 5 hastada ise (%22) tekli ilaç tedavisi uygulanıyordu. Kullanılan ilaçlar monoterapi ve kombine tedaviler olarak VPA, CBZ, Klonazepam, LTG, LEV, PRM, PHT, ZNS, OXC, TPM, Klobazam olduğu görüldü. Monoterapi ile izlenen hastalar genellikle VPA veya LEV kullanmaktaydı. Birden çok ilaç kullananlar ise değişik kombinasyonlarla takip edildiği izlendi. Hastalardan 19 kişi (%83) VPA, 14 hasta (%61) levetriastem tedavisi alıyordu. valproik asitin dozu 500-1500 mg arasında değişmekteydi.

Elektrofizyolojik bulgular:

Kontrol grubunu oluşturan bireylerin hepsinde GKR erken ve geç yanıtları elde edilmiştir. Ortalama latanslar Tablo 4.1'de görülmektedir. Hasta grubunda ise erken yanıtlar "R1" 21 hastadan alınabilmiş, iki hastada (biri sağ, diğeri ise soldan) elde edilememiştir, geç yanıtlardan "R2" dört hastada, R2K yine dört hastada elde edilememiştir. Bunlar istatistiğe yansımada elektrofizyolojik olarak anormal kabul edilmiştir. Yanıt alınan hastaların ortalama latans değerleri ve kontrol grubu ile karşılaştırması Tablo 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4.1: Hasta ve kontrol grubunda göz kırpma refleksi latanslarının karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p değeri
RR1	10,6±10,95	10,35±0,93	>0,05
LR1	10,33±0,91	9,86±2,29	>0,05
RR2	42,4±8,32	31,64±3,44	<0,001
LR2	40,18±7,9	31,78±3,75	<0,001
RR2K	44,12±8,84	32,08±3,82	<0,001
LR2K	43,66±7,91	31,90±3,79	<0,001

(RR1: sağdan alınan GKR'nin birinci yanıtı, LR1: solda alınan GKR'nin birinci yanıtı, RR2: sağda alınan GKR'nin ikinci yanıtı, LR2: solda alınan GKR'nin ikinci yanıtı, RR2K sağdan verilen uyarı ile alınan kontralateral GKR yanıtı, LR2K: soldan verilen uyarı ile alınan kontralateral GKR yanıtı, P değeri hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması ile elde edilen değerdir).

Supraorbital uyarım sonrası elde edilen göz kırpma refleksi çalışmasında R2 ve R2K yanıtlarının hastalar ile kontroller arasındaki farkının ileri derecede anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 4.1).

Hasta grubunda incelenen GKR'nin cinsiyetler arasında R1, R2 ve R2K latans yanıtı değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmamıştır. $p>0,05$ olarak saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hasta grubunda R1, R2 ve R2K latans değerleri cinsiyete göre dağılımı

	Erkek	Kadın	p değeri
RR1	10,61±0,95	10,62±0,95	>0,05
LR1	10,33±0,91	10,42±1,04	>0,05
RR2	42,4±8,32	41,70±8,69	>0,05
LR2	40,18±7,90	39,38±8,11	>0,05
RR2K	44,12±8,84	42,35±8,82	>0,05
LR2K	43,66±7,90	41,88±8,13	>0,05

Hasta grubunda kesin PME tanısıyla takip edilenler ile diğer kötü gidişli miyoklonik epilepsiler arasında yapılan GKR incelemesinin R1, R2 ve R2K latans yanıtı değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. $p > 0,05$ olarak saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hasta grubunda R1, R2 ve R2K latans değerleri PME olan ve olmayanlar arasında dağılımı

	PME (+)	PME (-)	p değeri
RR1	10,61±0,95	10,62±0,95	>0,05
LR1	10,33±0,91	10,42±1,04	>0,05
RR2	42,4±8,32	41,70±8,69	>0,05
LR2	40,18±7,90	39,38±8,11	>0,05
RR2K	44,12±8,84	42,35±8,82	>0,05
LR2K	43,66±7,90	41,88±8,13	>0,05

Hasta grubunda nöbet başlangıç yaşı (NBY) 5 yaş altı, 5-15 yaş arası ve 15 yaş üstü ile R1, R2 ve R2K latans yanıt değerleri karşılaştırılmış, 2. ile 3.grup ve 1. ile 3. gruplar arasında R2 latans değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p < 0.05) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hasta grubunda NBY'na göre R1, R2 ve R2K latans değerleri ortalaması

	1.grup: NBY <5	2.grup: NBY 5-15	3.grup NBY >15	p değeri
RR1	10,53±0,87	10,63±0,99	10,52±0,86	1-2: >0,05 2-3>0,05 1-3>0,05
LR1	10,14±0,73	10,33±0,88	10,33±1,00	1-2: >0,05 2-3>0,05 1-3>0,05
RR2	43,48±9,61	42,35±8,45	41,15±8,60	1-2: >0,05 2-3=0,028 1-3=0,061
LR2	40,57±8,34	40,42±8,10	38,35±7,03	1-2: >0,05 2-3=0,019 1-3=0,049
RR2K	46±10,40	44,13±9,23	41,98±9,11	1-2: >0,05 2-3>0,05 1-3>0,05
LR2K	43,54±7,63	43,74±8,47	40,76±7,00	1-2>0,05 2-3>0,05 1-3>0,05

Hasta grubunda hastalık süresi (HS) 5 yaş altı, 5-15 yaş arası ve 15 yaş üstü ile R1 ,R2 ve R2K latans değerleri karşılaştırıldı, gruplar arası yanıtlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5:Hasta grubunda hastalık süresine göre R1, R2 ve R2K latans değerlerinin ortalaması

	HS <5	HS :5-15	HS>15	p değeri
RR1	10,54±0,88	10,59±0,94	10,67±0,98	1-2: >0,05 2-3>0,05 1-3>0,05
LR1	10,21±0,86	10,43±1,01	10,36±0,91	1-2: >0,05 2-3>0,05 1-3>0,05
RR2	41,74±8,48	41,84±8,48	42,68±8,65	1-2: >0,05 2-3>0,05 1-3>0,05
LR2	38,83±6,96	39,68±7,99	40,37±8,07	1-2: >0,05 2-3>0,05 1-3>0,05
RR2K	42,90±8,95	43,24±9,11	43,16±9,02	1-2: >0,05 2-3>0,05 1-3>0,05
LR2K	41,7±6,21	42,71±8,58	42,9±7,71	1-2: >0,05 2-3>0,05 1-3>0,05

Çalışmaya alınan hastaların tekli ilaç kullananlar ile çoklu ilaç kullananlar arasında yapılan GKR incelemesinin R1, R2 ve R2K latans değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak R2 latans değerinde anlamlı bir fark bulunmadı (p değer $> 0,05$) ancak R2 latans değerleri anlamlılık değerlerine yakın bulundu ve çoklu ilaç kullanan hastalarda daha uzun saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Hasta grubunda tek ilaç kullananlar ile birden çok ilaç kullananlar arasında R1, R2 ve R2K latans ortalama değerleri.

	Tekli ilaç kullanımı	Çoklu ilaç kullanımı	p değeri
RR1	10,51±0,88	10,61±0,95	>0,05
LR1	10,4±1,01	10,33±0,91	>0,05
RR2	41,45±8,96	42,4±8,32	0,065
LR2	38,42±7,50	40,18±8,32	0,081
RR2K	41,83±9,54	44,12±8,84	>0,05
LR2K	41,30±7,40	43,66±7,904	>0,05

Hasta grubunda kesin kognitif tutulumu olan ile olmayanlarda arasından GKR latans değerleri karşılaştırıldı. İncelemenin R1, R2 ve R2K latans değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Kognitif tutulumun durumuna göre hasta grubunda R1, R2 ve R2K ortalama latans değerleri

	Kognitif tutulum(+)	Kognitif tutulum(-)	p değeri
RR1	10,59±0,94	10,5±0,92	>0,05
LR1	10,43±1,01	10,2±0,82	>0,05
RR2	41,84±8,48	41,6±8,64	>0,05
LR2	39,68±7,99	38,91±7,10	>0,05
RR2K	43,24±9,11	42,8±9,42	>0,05
LR2K	42,71±8,58	41,46±6,70	>0,05

Hasta grubunda psikiyatrik sorunları olanlar ile olmayanların GKR değerli karşılaştırıldı. R1, R2 ve R2K latans değerleri gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p > 0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Psikiyatrik semptomun varlığına göre hastalarda R1, R2 ve R2K ortalama latans değerleri.

	Psikiyatrik semptom (+)	Psikiyatrik semptom (-)	p değeri
RR1	10,54±0,88	10,59±0,94	>0,05
LR1	10,21±0,86	10,43±1,01	>0,05
RR2	41,74±8,48	41,84±8,48	>0,05
LR2	38,83±6,96	39,68±7,99	>0,05
RR2K	42,90±8,95	43,24±9,11	>0,05
LR2K	41,7±6,21	42,71±8,58	>0,05

Kraniyal MRG’de patolojik bir tutulumu olanlar ile görüntülenmesi normal olanların GKR değerleri karşılaştırılmıştır. R1 ve R2K latans değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamış, R2 latans değerinde ise istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bir farklılık olduğu ve MRG’de patolojisi olanlarda daha uzun olduğu saptanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Kortikal tutulumu olan ve olmayan hastalarda R1, R2 ve R2K ortalama latans ve p değerler

	MRG (+)	MRG (-)	p değeri
RR1	10,67±0,98	10,59±0,94	>0,05
LR1	10,36±0,91	10,43±1,01	>0,05
RR2	42,68±8,65	41,84±8,48	0,061
LR2	40,37±8,07	39,68±7,99	0,049
RR2K	43,16±9,02	43,24±9,11	>0,05
LR2K	42,9±7,71	42,71±8,58	>0,05

Tablo 4.10: Progressif Miyokloni Hastalığı ile takip edilen hastaların genel klinik özellikleri

Olgu	Tanı	Yaş \\Cinsiyet	NBY	HS	Nöbet Tipi	Nörolojik Bulgu	Kullandığı İlaçlar
1	LH	23/E	15	8	M, JTKN	BB, EPS	VPA, LEV, LTG
2	DGMH	44/K	9	35	M, JTKN, absans, atonik	BB, SB, ataksi, PB, KB	VPA, LTG, ZNS
3	DGMH	54/K	51	3	M	Ataksi, PB	Klonazepam, LEV, VPA
4	LH	17/K	12	5	M, JTKN, absans	BB, SB, ataksi, PB, KB	TPR, VPA, ZNS
5	DGMH	30/E	21	9	M, JTKN	BB, SB, EPS, PB, KB	VPA
6	DGMH	29/K	14	15	M, JTKN	BB, ataksi, PB	OXC, VPA, LEV
7	ULH?	43/E	12	32	M, JTKN	BB, KB	KBZ, VPA, LTG, TPR
8	LH	51/E	30	19	M, JTKN, absans	BB, EPS	VPA, LEV
9	DGMH	29/K	22	7	M, JTKN	SB, EPS, KB	VPA, PRM
10	DGMH	22/K	9	13	M, JTKN	Ataksi, EPS	VPA, LEV, LTG, Klobazam
11	RE	23/E	10	13	M, JTKN, Atonik, PN	CN, ataksi, PB, KB	LEV, Klobazam, OXC, fenobarbital

12	RE	21/E	13	8	M, JTKN, PN	BB,SB,PB,KB	KBZ,VPA,Klobaz am
13	kortikal displazi	22/K	4	18	M, JTKN, PN	NT,CN,SB,ataksi	LEV,KBZ, PHT ,ZNS
14	RE	28/K	16	12	M, KPN, PN	Ataksi,PB,KB	LEV,KBZ,klonaz epam
15	LH	25/K	18	7	M, absans, JTKN	NT,CN,SB,KB	LEV,VPA,Klobaz am,ZNS
16	NSL	51/K	49	2	M, JTKN	yok	VPA
17	LH	21/E	15	6	M, JTKN	BB,ataksi,KB	VPA,LEV, ZNS,Klonazepam
18	DGMH	13/E	2	11	M, JTKN	BB,ataksi,PB	LEV
19	DGMH	31/E	29	2	M, atonik	BB,ataksi,PB	VPA
20	DGMH	26/K	7	20	M, JTKN, absansi tonik	NT,ataksi	LEV,PRM, VPA
21	NSL	33/K	18	25	M, JTKN	BB,SB,ataksi,KB	VPA,TPR
22	NSL	28/E	26	2	M, JTKN	BB,ataksi,KB	VPA,TPR
23	DGMH	25/K	18	7	M, JTKN	NT,K,PB	VPA

K: Kadın, E: Erkek, LH: Lafora Hastalığı, DGMH: Dejenerasyonla Giden Miyoklonik Hastalık, NSL: Nöronal Seroid Lipofuksinozis, ULH: Unverricht-Lundborg Hastalığı, RE: Rasmussen Ensefaliti, NBY: Nöbet Başlangıç Yaşı, HS: Hastalık Süresi, JTKN: Jeneralize Tonik Klonik Nöbet, M: Miyokloni, PN: Parsiyel Nöbet, KPN: Kompleks Parsiyel Nöbet, BB: Bellek- Kognitif Bozukluk, EPS: Ekstrapiramidal Sistem Tutulumu, SB: Serebellar Bulgu, PB: Piramidal Bulgu, KB: Konuşma Bozukluğu, CN: Kraniyel Sinir tutulumu, NT: Nistagmus

Tablo 4.11: Progressif Miyokloni Hastalığı olan olguların görüntüleme, biyopsi, genetik, PET ve elektrofizyolojik özellikleri.

Olgu	MRİ	Biyopsi	Genetik	PET	RR2	LR2	R R2K	L R2K
1	N	Ter:LC	--	--	44,4	45	54,8	56
2	Kortikal atrofi+akmadde tutulumu	--	--	--	51,6	57	46,8	58,8
3	N	Ter:N	--	--	34,4	36,8	yok	37,6
4	N	Ter:LC	--	--	43,2	38,8	43,6	36,8
5	N	--	--	--	38,8	37,2	35,6	42,8
6	Serebellar atrofi+bl frontal sulkasyon bozukluğu	Ter:N	--	--	30,8	31,6	30,8	32,8
7	Kortikal atrofi+sol temporal lob sinyal artışı ve destriksiyon	Kas:miy opati Ter:N	--	Sol temporal, pariatoksipital, talamusta hipometabolizma	50,8	45	yok	45
8	N	--	EPM2B EXON 1B DE mutasyon C.436 G>A	--	36	28,8	33,6	33,6
9	N	--	--	--	32,4	30,8	35,4	34,4
10	N	--	--	--	53,2	45	54	51
11	Sağ frontotemporal-serebellar kortikosubkortikal atrofi	--	--	Sağ serebral hemisferde hipometabolizma	47,2	44,4	YO K	yok
12	Sağ frontal lob ekspansil lezyonlar	Beyin:en sefalit, menenjit	--	--	58,8	yok	yok	yok
13	Sol frontal postop defekt ve kavitasyon	--	--	--	45,2	50	60	51,6

14	Frontal atrofi+sol frontopariatal gliotik ve aktif odak	--	--	Sol fronto-pariato-temporal, bazalganglion, serebellar hipometabolizma	44,4	48,6	49,2	49,2
15	N	Ter:N	EPM 2A EXON 1 homozigot mutasyon	--	yok	yok	yok	yok
16	N	Ter:lipofuksin inkluzyonlar Kas:lipid birikim miyopatisi	--	--	28,4	30	yok	yok
17	N	Kas:miyopati Ter:LC	--	--	38,4	yok	43,8	yok
18	N	Kas:aktif ve kronik denervasyon	--	--	yok	42,6	yok	40
19	N	--	--	--	42	35,2	42	42,8
20	N	--	--	--	45,0	49,8	yok	44,0
21	Serebral atrofi	--	CLN6 homozigot mutasyon	--	50	44,2	yok	44,2
22	yok	--	CLN6 homozigot mutasyon	--	35,6	32,4	44	42
23	N	Ter:N	--	--	31,2	30,6	31,8	27,6

N: Normal, LC: Lafora Cisimciği

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yirmi üç progresif seyirli miyoklonik epilepsi ve kırk üç sağlıklı bireyde yapılan bu çalışmada beyin sapı reflekslerinden göz kırpma refleksi (GKR) incelenmiş ve bu hastalarda beyin sapı düzeyinde işlevsel bir bozukluğun olup olmadığı sorgulanmıştır. Daha önceki literatürler incelendiğinde benzer, kapsamlı bir nörofizyolojik çalışmanın bulunmadığı görülmüştür. Elde ettiğimiz başlıca sonuç: hasta grubunda GKR erken yanıt latansları (R1) normalken geç (R2 ve R2K) yanıt latansları anlamlı düzeyde uzun bulunmuş ve hastalar kendi aralarında değerlendirildiğinde bu durum, cinsiyet, kullanılan ilaç, hastalık süresi ve klinik bulgular ile ilişkilendirilememiştir.

Elde ettiğimiz sonuç bu tür hastalarda beyin sapında fonksiyonel veya yapısal bir tutulumun olabileceği varsayımımızı desteklemektedir.

Bilindiği üzere miyoklonus motor korteks, subkortikal alan, beyin sapı, medulla spinalis ve periferik sinir sisteminden de kaynaklanabilir. Bir semptom olarak miyoklonilerin daha önceden bahsedildiği gibi birçok nedeni olabilir. Bu çalışmaya alınan hastalar genetik ve semptomatik epilepsili hastalardı. İster genetik ister semptomatik olsun her iki durumda da miyoklonik epilepsinin kortikal kaynaklı olduğu düşünülmektedir. İlk kez 1938’de Grinker ve arkadaşları miyoklonik atıma eşlik eden kortikal EEG deşarjını kayıt etmiştir (89). 1946’da Dawson ilk kez progresif miyoklonili epilepsilerde periferik sinir uyarımıyla büyük hacimli somatosensoryel uyandırılmış potansiyeller elde etmiş ve yine periferik sinir uyarımı ile kaslarda uzun latanslı refleksleri çok yüksek amplitüdlü (C refleksi) bulmuş, hastalarda oluşan EEG bozuklukları ile birlikte bu şiddetli miyoklonik atımların ön planda yaygın kortikal tutulumlardan köken aldığını ileri sürmüştür (89). Diğer yandan bu tür hastalarda beyin sapı tutulumunun varlığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır, örneğin: Miyazaki ve ark’larının yaptığı bir çalışmada çocukluk çağında başlayan üç dentato-rubro-pallido-lusian-atrofi (DRPLA) hastasında multimodel uyandırılmış potansiyel yapılarak beyin sapı işlevleri incelenmiş, beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyellerin beyin sapı bileşenlerinde azalma ve kayıp izlenmiş ayrıca

latansında gecikme saptanmıştır (7). Bir başka veri ise yine aynı tip hastaların nörogörüntülemelerinde beyin sapında demiyelinizasyonu destekleyen T2 ağırlıklı sinyal artışının izlenmiş olmasıdır (5). Bir diğer çalışmada ise genetik olarak EPM1 pozitif saptanan Unverricht-Lundborg hastalarında hastalarının MRİ ve MR spektroskopi incelemelerinde pons, medulla ve serebellar hemisferde atrofinin dışında N-asetilaspartat/kreatin ve kolin/kreatin oranları anlamlı olarak düşük saptanmıştır (6).

Altındağ ve arkadaşlarının bir çalışmasında Lafora hastalarında MR Spektroskopi yapılmış ve bulgular kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Serebellumda NAA/Cho oranı kontrol gruba göre anlamlı olarak farklı bulunmuş, ayrıca ponsta MR spektroskopide gözlenen metabolik değişiklikler ile miyoklonus ve ataksi gibi klinik bulgular arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (4). Elektrofizyolojik yöntemlerin kullanıldığı bir çalışmada on altı PME'li hastada VEP ve BAEP tetkiki yapılmıştır. Hastaların VEP latansında gecikme, BAEP'in santral iletim zamanında hafif, ancak anlamlı uzama gösterilmiştir. VEP latansında gecikmelerin sinaptik iletimde hasara bağlı olduğu ve PME hastalarında dopaminerjik disfonksiyonu yansıttığı düşünülmüş bu da PME'lerde kortikal alanlara giden duysal projeksiyonlarda multimodal bir bozukluğun olduğu şeklinde ifade edilmiş, ayrıca sinaptik iletim bozukluğunun demiyelinizan olmayan lezyonlar tarafından da oluşabileceğini yansıtabileceği belirtilmiştir (8).

Beyin sapı işlevlerinin araştırılmasında en sık başvuru nörofizyolojik yöntemlerden biri de GKR'dir. Birçok stimulus modeli göz kırpmının ortaya çıkarılmasında kullanılabilir. Orbikularis okuliden kaydedilen, çoğu uyarıcı türlerine yanıt EMG'de kısa süreli bir patlama (burst) aktivitesi oluşur. Bu aktivitenin ortaya çıkarılmasında en çok kullanılan supraorbital elektriksel uyarıdır. Bu yolla oluşan GKR yanıtının R1 ve R2 olmak üzere 2 komponenti mevcuttur. Her ikisinin de afferent yolunu trigeminal sinirin duysal lifleri (oftalmik dal), efferent yolunu ise fasiyal sinirin motor lifleri oluşturur. R1 yanıtı pons yoluyla yürütülür ve bir oligosinaptik yay vasıtasıyla iletilir. R2 yanıtı ise polisaptik bağlantılara sahiptir; trigeminal sinirin afferentleri ile pons ve medulladaki spinal trigeminal traktuslar ile çekirdeğe gelir, bulbusun orta hattında lateral retiküler formasyonun nöronları ile ipsilateral ve kontralateral fasiyal çekirdeklere ulaşır. R2 yanıtında R1'deki ile aynı motor nöronlar uyarılır. Aramideh ve arkadaşları çaprazlaşmadan çıkan trigeminofasiyal yolların alt medullar düzeyden kaynaklandığını ve

kontralateral R2 yanıtının medulla oblangatanın alt üçte birlik kısmında, orta hatta çaprazlaşarak çıkan trigeminofasiyal bağlantıları tarafından oluştuğunu belirtmişlerdir (81). Bu yolların herhangi bir düzeyinde lezyon geliştiğinde GKR'nin latansı, süresi ve amplitüdünde değişiklik olmaktadır. R2 latansındaki değişiklikler, beyin sapındaki sinapslarda bir tutulumdan ve internöronların eksitabilitesindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. R2 kayıtları ile beyin sapı retiküler formasyon ve kortikoretiküler yolların eksitabilitesini değerlendirmek mümkündür (81,82,83). Ekstabilite çalışmalarında GKR'deki değişiklikler birçok nörodejeneratif hastalıkların izlenmesinde, beyin sapının ne ölçüde tutulduğunu göstermede bir gözlem penceresi olmuştur. Beyin sapındaki internöronal modülasyon rostral beyin sapı bölgesinden o da bazal ganglionun kontrolü altında olduğu varsayılmaktadır. Oluşan sakkadik göz hareketi ve bakışlar ile süperior kollikulus ve rafe nukleusun ilişkisi bildirilmiştir. Sıçanlarda mikrostimulasyon ile süperior kollikulus nöronları ve tonik serotonerjik nöronlar uyarılarak göz kırpmaya üzerine inhibitör bir etki gösterilmiştir. (90).

GKR'de elde edilen değişiklikler birkaç şekilde açıklanabilir, bunlardan birincisi yukarıda alıntıladığımız görüntüleme ve/veya nörofizyolojik çalışma sonuçlarında olduğu gibi doğrudan beyin sapındaki değişikliklerle ilgili olabileceğidir; bir diğeri ise GKR üzerinde başlıca korteks olmak üzere diğer üst düzey yapıların dolaylı etkileri olabilir. Birinciler doğrudan GKR döngüsünün bozukluğunu ifade ederken, ikinci grup bu döngüye etki eden diğer supratentoriyel yapıların değiştirici etkisini yansıtır.

Yapılan bir çalışmada hemiplejik hastalarda göz kırpmaya refleksi bakılmış ve geç yanıt latansında gecikme olduğu saptanmış (91), bir başka çalışmada inme sonrası hemiparezinin olduğu taraftan supraorbital sinir uyarıldığında geç yanıt latansında bilateral gecikme saptanırken sağlıklı taraftan verilen uyarımda sadece hemiparetik tarafta latans uzaması bulunmuştur (92).

Berardelli ve ark.'larının bir hemisfede hasar sonrası orbikularis okuli yanıtına bakılmış. GKR ve kornea refleksi bakılan 30 hastanın 24'ünde GKR'de depresyon bulunmuş, ve bu depresyonun afferent yolların etkilenmesine bağlı olduğu ifade edilerek orbikularis okulinin hem homolateral hem de kontralateral etkilenmesiyle açıklamışlardır. Diğer üç hastada afferent ve efferent yollar beraber etkilenirken bir hastada da yalnızca efferentler etkilendiği bulunmuş ve böylece piramidal yolların beyin sapı refleksi üzerine inhibitör

etkisi olabileceği sonucuna varılmıştır (93)

Talamik hemorajisi olan bir grup hastada kornea refleksi ve GKR bakılmış lezyonun olduğu tarafta kornea refleksi alınmazken GKR'nin R1 ve R2 yanıtında gecikme olduğu gösterilmiştir. Bu da aslında göz kırpmaya beynin farklı bölgelerinde modüle edildiği gibi talamustan da girdi aldığını göstermektedir (94). Basso ve arkadaşları Parkinson hastalarının artan göz kırpmaya refleksi ekstabilesi üzerine yoğunlaşmış ve bazal ganglionun göz kırpmaya üzerine modülasyonu gösterilmiş, substantia nigranın süperior kollikulusa inhibitör etki etmesi, nukleus rafe magnusun üzerine süperior kollikulusun tonik olarak eksite etmesi ve rafe nöronların refleks göz kırpmaya devrelerine spinal trigeminal nöronları inhibe ederek modüle ettiği gösterilmiştir (86).

GKR supraorbital uyarımının dışında üst ve alt ekstremiteden periferik sinir uyarımıyla da elde edilebilir. İmamura ve ark.'larının Lans-Adams sendromlu (post anoksik miyoklonik ensefalopati) bir hastada GKR yanıtı incelenmiştir. Somatosensoriyel olarak uyandırılmış göz kırpmayın nedeni beyin sapında yer alan retiküler formasyonun artmış ekstabilesiyle açıklanmıştır (95).

Birçok beyin bölgesinden girdi alan bu refleks döngüsü klinik uygulamalarında; trigeminal nöropatiler (trigeminal nevralsi), fasiyal nöropati, polinöropatilerde kraniyal sinir tutulumu, beyin sapı lezyonlarında, hemisferik serebral lezyonlarda, ekstrapiramidal sistem hastalıklarında, göz kapağı hareket bozukluklarında (bleferospazm ve göz kapağı apraksisinde) beyin sapının fonksiyonel tutulumunun araştırılması açısından incelenmiştir (81).

Çalışmamızda progressif gidişli nöbet ve myoklonus semptomu olan yirmi üç hastada [10 erkek, 13 kadın], supraorbital uyarım ile Orbikularis okuli (OO) kasından kayıtlı GKR bakılmıştır. R1, R2 ve R2K latans değerleri incelenmiş, kontrol ve hasta grupları karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda erken yanıtlar (R1) 21 hastadan alınabilmiş, iki hastada (biri sağ diğeri ise solda olmak üzere) yanıt elde edilememiştir, geç yanıtlardan (R2) dört hastada, R2K yine dört hastada elde edilememiştir. Elde edilemeyen yanıtlar istatistiğe yansımaya da patolojik bir elektrofizyolojik bulgu olarak kabul edilir. R1 yanıtı elde edilen tüm hastalarda normal saptanmış ve ortalama R1 latansları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir uzama izlenmemiştir ($p>0,05$). Geç yanıtlardan R2'de ise toplam 15 hastada (%65) latans uzaması saptanırken, bu özellik bunlardan 3'ünde tek

tarafli, 12 hastada ise çift tarafli olarak bulunmuştur. Ortalama latans değerleri hasta grubunda anlamlı olarak uzundur ($p<0,001$). R2K yanıtlarda ise 19 hastada (%83) uzama saptanmış bunlardan 4'ünde tek tarafli, 15'inde ise iki tarafli olduğu izlenmiştir. Yine ortalama latans değerleri arasındaki fark kontrol grubuna göre anlamlıdır ($p<0,001$).

Yapılan bu çalışmada progresif seyirli miyoklonik epilepsili hastalarda GKR'deki latans değişikliği ön planda R2 ve R2K yanıtlarında olduğu gözlemlendi. R1 ise neredeyse bütün hastalardan alınmış ve normal olarak saptanmıştı. R1 yanıtı beyin sapının pons bölgesine işaret eder aynı zamanda R2 ile aynı afferent (trigeminal sinir) ve efferent (fasiyal sinir) lifleri kullanır. R1 yanıtının normal olması bu yapıların intakt olduğu gösterir. R2 yanıtı ise yolağında trigeminal spinal çekirdeğin yer alması nedeniyle beyinsapında ponstan bulbusun alt seviyelerine dek uzanan bir alandaki değişiklikler ve aynı zamanda da beyin sapı, retiküler formasyonu ve kortikoretiküler yolların eksitabilitesi değerlendirilebilir. R2 latansındaki değişiklikler, beyin sapındaki anormal sinaptik geçiş ve internöronların eksitabilitesinden kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada ise R2 yanıt latanslarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzadığı izlenmiş bu da beyin sapında polisinyaptik geçişin etkilendiğinin objektif bir kanıtın olabileceğini gösterir. Ayrıca bu refleks döngüsünün supratentorial alanlardan da modüle edildiğinden dolayı muhtemel bir kortikal bozukluğu da yansıtabilir. Genetik ve histolojik olarak kanıtlanmış 17 mitokondrial miyopati olgusunun incelendiği GKR çalışmasında erken ve geç yanıt latanslarının anlamlı uzadığı gösterilmiş ve bu bulgu beyin sapındaki sessiz tutulumla izah edilmiştir. Bu çalışmada 2 olgu MERRF tanılıdır (9).

Çalışmaya aldığımız miyoklonus ve ilerleyici epilepsisi olan bireyler bu genel özellikleri dışında oldukça heterojendi. Bu nedenle yukarıda sözünü ettiğimiz GKR bozukluğunu dikkat çekici düzeyde bulduklarımızdan burada olgular bazında örnek verecek olursak: Olgu 1'de ilerleyici ve antiepileptiklere dirençli miyoklonik atımları mevcuttu. Zamanla kognitif yakınmaları ve ataksi gibi nörolojik bulgular eklenmişti. Hastada ön planda PME düşünülerek aksiler ter bezi biyopsisi yapılmış ve Lafora cisimcikleri saptanmıştı. Beyin sapı tutulumu araştırmak amacıyla GKR yapılan hastada R2, R2K refleks yanıtlarında uzama elde edilmişti. Olgu 4'te ise 5 yıldır olan miyokloni, JTKN ve dalma nöbetleri mevcuttu. Klinik ilerleyici olduğundan 5 yılda tekerlekli sandalyaya bağımlı hale gelmişti. Kortikal miyokloniyi destekleyen EEG ve SEP bulgusu olan hastada

kraniyal görüntülemelerde bir özellik saptanmamıştı. PME düşünülen hastada aksiler ter bezi biyopsisi yapılmış ve lafora cisimcikleri izlenmişti. Yapılan GKR incelemesinde R2 latans yanıtlarında uzama olduğu görüldü ve yine 15 numaralı olguda 7 yıldır olan miyokloni, dalma ve JTKN gibi nöbetleri mevcuttu. Genetik incelemede Lafora'yı destekleyen EPM2A ekzon 1'de mutasyon saptanan hastada GKR yapılmış ve R2 ve R2K latans yanıtının olmadığı gözlenmiştir. Lafora Hastalığı ile takip edilen her üç olguda GKR R2 ve R2K yanıtları bozuk alınmıştır. Bu da GKR döngüsü üzerine supratentoriyal etkinin dışında beyin sapında da patolojinin olabileceği akla getirmektedir. Bir çalışmada Lafora hastalarında yapılan otopsi incelemesinde beyin sapındada Lafora cisimciklerini destekleyen bulgular görülmüş (96). Kısaca Lafora hastalarında kortikal ve onunla ilişkili subkortikal ağ tutulumunun dışında beyin sapında da bir bozukluktan bahsetmek mümkündür.

Erişkin başlangıçlı Nöronal Seroid Lipofuksinoz (NSL) olan iki kardeş olgudan (no 21 ve 22) bahsedersek; kız kardeşin 15 yıldır, erkek kardeşte ise 2 yıldır beri şikayetleri mevcuttu. Her ikisinde ön planda günlük yaşamını etkileyen miyoklonik atımlar, ataksik yürüyüş ve depresif yakınmaları vardı. Kız kardeşe yapılan görüntülemelerde kortikal atrofi dışında bir özellik saptanmamıştı. İki kardeşte PME düşünülmüş ve genetik inceleme yapılmıştı ve NSL'si destekleyen CLN6 geninde homozigot mutasyon gösterilmişti. Yapılan GKR incelemesinde kız kardeşte R2 ve R2K yanıt latansında anlamlı bir uzama saptanmış, erkek kardeşte sadece R2K'da uzama izlenmişti. Buna benzer bir çalışmada yine erişkin başlangıçlı NSL'li bir olguda otopsi yapılmış. Bu otopside frontal gri maddede, talamik nukleuslarda, serebellar korteks, dentat nukleusta ve substantia nigrada inklüzyon cisimcikleri bulunmuş (97). Bir başka çalışmada ise erişkin başlangıçlı NSL'li iki hastada santral sinir sistemi boyunca nöronal lipopigment birikimi saptanmış özellikle bu birikimin talamus, substantia nigra, inferior oliver çekirdek, beyin sapı motor nukleuslar ve serebral kortekste daha şiddetli olduğu gözlenmiş (98). Bu veriler ışığında Nöronal Seroid Lipofuksinoz'lu hastada kortikal bozukluğun dışında beyin sapı tutulumundan ve daha yaygın bir patolojik etkilenmeden bahsetmek mümkündür.

Parsiyal tutulumun ön planda olduğu ve miyoklonusun görüldüğü Rasmussen ensefaliti ve kortikal displazili hastalar ise progressif miyoklonik epilepsili hastalara oranla daha çok tedavi edilebilir ancak yine de progressif gidişli bir grup hastalıktır. 11, 12 ve 14

numaralı olgularımız da Rasmussen Ensefaliti tanısıyla takip edilmektedir. 11 numaralı olgumuzda görüntüleme bulgusu olarak ön planda sağ hemisferin kortikal ve subkortikal tutulumunu gösteren yaygın bir etkilenme mevcuttu. Beyin sapı tutulumunu gösteren nörolojik muayene bulgusunun dışında (sağ gözde midriazis, sol santral fasiyal parezi) herhangi bir lezyon izlenmemişti. Bu hastaya yapılan GKR incelemesi sonucunda R2 ve R2K yanıtlarında bozulma olduğu izlenmişti. 12 numaralı olgumuzda ise yine solda belirgin ilerleyici miyoklonik atmalarla başvurmuş, sağ serebral hemisferde frontal lobta belirgin olmak üzere kortikal ve subkortikal lezyonlar izlenmişti ön planda Rasmussen ensefaliti düşünülüp beyin biyopsisiyle teyit edilmişti. Yapılan GKR incelemesinde geç yanıtlarda anormal bulgu izlenmişti. Son olarak sağda sürekli hale gelen miyoklonik atımlar başladığı için incelenen 14 numaralı olgumuzun görüntülemelerinde sol frontopariyetal bölgede belirgin yaygın kortiko-subkortikal tutulumu vardı. GKR'nin R2 ve R2K yanıtlarında ileri derecede uzama olduğu izlendi. Kısaca Rasmussen ensefaliti ile takip edilen bu üç olguda GKR yanıtları ileri derecede bozuk saptandı. kortikal tutulumun ön planda olduğu bu hastalarda GKR üzerine olan dolaylı etkisinden bahsedilebilir. Cockerell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Epilepsia Parsiyalis Continua ile takip edilen hastalarda miyokloninin kaynağı sorgulanmış, bazal ganglion ve beyin sapı kaynaklı vakalar izlense de miyokloni nedeninin ön planda kortikal olduğu kabul edilmişti (99).

Bilindiği üzere bir kortikal göç kusuruna bağlı oluşan kortikal displaziler subkortikal band hetrotopiler veya periventriküler heterotopiler gibi birçok çeşidi vardır (100). Frontal kaynaklı kortikal displaziler miyoklonik atımlara neden olabilir (101). Kortikal bir tutulumun GKR üzerine olan etkisini anlamak amacıyla çalışmaya alınan 13 numaralı hastamız 4 yaşında başlayan bayımları, sağ kolda miyoklonik atmaları mevcuttu. Kraniyal görüntülemelerinde frontal kortikal displaziye destekleyen lezyonlar saptanmış ve opere edilmişti. Bu hastada da beyin sapı tutulumunu gösteren herhangi bir bulgu olmadığı halde GKR yanıtları anormal elde edilmişti.

Çalışmamıza alınan hastalarda GKR'nin cinsiyeler arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Daha önce Kofler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 31'i kadın diğer 31'i erkek olmak üzere 62 sağlıklı birey alınarak, bunların GKR bakılmış ve cinsiyetler arası fark bulunmamıştır (102). Çalışmamızda gerek kontrol grubunda gerekse hasta gruplarında benzer bir sonuç elde edilmiştir. Buradan da GKR'nin incelediğimiz hasta

grubu özelinde cinsiyet durumundan etkilenmediğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda kesin progressif miyoklonik epilepsi tanısı olan ile olmayanların GKR latans değerleri karşılaştırıldı ancak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Muhtemelen çalışmaya alınan jeneralize miyoklonik epilepsisi olan diğer hastalarında dejeneratif bir süreç söz konusu olduğundan aynı patofizyolojik mekanizmayla etkilenmekteydi.

Hastaların nöbet başlangıç yaşı (NBY) 2-51 yaş arasında değişmekteydi Bu tip miyokloniler herneahgi bir yaşta görülebildiğinden literatürlerle uyumlu bulunmuştur (8). Bu hastaların NBY<5, 5-15 arasında ve >15 olanların GKR karşılaştırıldı. GKR 5-15 yaşında başlayanlar ile >15 başlayanlarda anlamlı olarak farklı bulundu ($RR_2>0,028$ ve $LR_2>0,019$), ayrıca <5 başlayanlar ile >15 başlayanlar yine istatistik olarak anlamlı bulundu ($RR_2>0,049$). Nöbet başlangıç yaşı erken olanlarda uzamanın daha fazla olduğu görüldü. Yine literatür ile uyumlu olarak hastalarda miyoklonik nöbetlerin dışında en çok JTKN olmak üzere atonik, klonik, absans gibi nöbetlerde eşlik etmekteydi (18).

Dejeneratif hastalıklar genel olarak progresif seyirli yıkım ile giden klinik olarak zengin bir tabloya sahiptir. Çalışmaya alınan 19 hastada ön planda progresif seyirli epileptik bir hastalık düşünülmekteydi. Bu hastalarda nörolojik muayenede birçok klinik tablo eşlik etmekteydi. En sık görülen kognitif bozukluk ve ataksik yürüyüşün olmasıydı. Bunun dışında derin tendon refleksi artışının, patolojik reflekslerin görülmesinin, kraniyal sinirlerin tutulmasının, tremor ve bradikinezi gibi ekstrapiramidal sistem bulgularının ve konuşma bozukluğun eşlik etmesinin literatürlerle uyumlu olduğu söylenebilir (15).

Çalışmaya alınan hastaların özgeçmiş öyküsünde üç hastada febril konvülsyon öyküsü varken 10 hastada davranış bozukluğu ve depresyon gibi psikiyatrik semptomlar mevcuttu. Bu tür psikiyatrik sorunlar bu hastalığın seyrinde görülebilir ve hastalığın bir komponenti olabilir (15). Depresyonu olan ve olmayan olguların GKR yanıtları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p değeri >0.05). Daha önce depresyonu olan hastalarda GKR incelemesi yapılan bir araştırma yoktur. Brand'in yaptığı bir çalışmada çocukluk çağında depresyon geçiren bir hastalarda göz kırpmada azalma izlenmiş ancak bu hastalarda latans ölçümü yapılmadığından yorum yapmak güç olmaktadır (103) .

Hasta grubunda hastalık süresi (HS) 5 yaş altı, 5-15 yaş arası ve 15 yaş üstü ile R1, R2 ve R2K latans yanıt değerleri karşılaştırıldı, gruplar arası yanıtlar istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p değeri > 0.05). Hastalık süresi ile GKR'nin birbirinden

etkilenmesi söz konusu olabilir. Özellikle hastalık ilerleyici ve dejeneratif olmasından dolayı ilerleyen zamanlarda GKR'nin yanıtlarında daha anlamlı bir bozulma olabileceği düşüncesindeyiz. Muhtemelen alınan olguların sayısı bu anlamlılığı yansıtmakta yeterli olmadığı için anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamış olabilir.

Çalışmaya alınan olguların tümü progresif gidişli ve nöbetleri dirençli vakalar olduğundan hastaların tamamında ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Beş olgu tekli ilaç ile takip ediliyorken, 8 hastada ise çoklu ilaç kullanımı mevcuttu. Bu iki grubun GKR yanıtları değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılık değerine yakın bulunmuştur (RR2 $p=0.068$, LR2 $p=0.081$). Bu sonucu destekler nitelikteki tek çalışma Lansman ve ark. tarafından yapılmış; tekli antiepileptik tedavisi kullanan 13 hasta ile çoklu tedavi altındaki 13 hasta çalışmaya alınmış, hastaların ve kontrollerin R1, R2, R2K ve fasiyal sinir latansları karşılaştırılmıştır. Her üç grupta R1 ve fasiyal sinir latansında bir farklılık izlenmezken politerapi alan hastalarda R2 ve R2K latans değerleri kontrol ve monoterapi alan hastalara oranla anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Monoterapi alan hastalarda ise kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna dayanarak politerapi kullanan hastalarda polisinaptik yol üzerine etki ederek R2 latans geçikmesine neden olduğu düşünülmüştür (96). Buna dayanarak miyokloninin GKR üzerine olan etkisinin dışında kullanılan ilaçlarında beyin sapına etkisinden bahsedilebilir. Özetle progresif gidişli miyoklonik hastalarda kortikal patolojinin dışında kullandığı ilaçların da polisinaptik yollar üzerine olan etkisinden dolayı geç latans geçikmesine neden olabileceği nedenler arasında sayılabilir.

Caviness ve Brown'nın yaptığı bir çalışmada miyoklonik epilepsinin nedenleri irdelenmiş ve bir sendrom tanısı alan miyoklonilerin altta yatan genetik fokuslardaki mutasyondan bahsedilmiştir. Aynı mutasyonun muhtemelen Na kanalı ve GABAA reseptörlerinde de bulunduğu ileri sürülmüştür (13).

Sonuç olarak, Kötü gidişli miyoklonik epilepsilerde özellikle PME hastalarında GKR R2 ve R2K yanıtlarında latans uzamasının olması miyoklonin oluşmasına neden olan kortikal bir bozukluğu, örneğin genetik bir mutasyonla oluşan NA ve GABA kanal tutulumunun olması ve bunlarla ilgili subkortikal yapıların etkilenmesi söz konusu olabilir. Bizim hasta grubumuzu oluşturan başta PME'ler olmak üzere incelediğimiz heterojen grup için JME'lerdeki gibi tanımlanmış bir ağ bozukluğu bilgisine kaynaklarda rastlamadık.

GKR döngüsünü de içeren subkortikal yapıların, muhtemelen JME hastalarında tanımlanan subkortikal ağların tutulumuna benzer bir yolaktaki etkilene de nedenlerden biri olabilir. Zira bulgularımız supratentorial yapıların dışında beyin sapında da polisinaptik bir bozukluğu göstermektedir. Etyolojik açıdan düşünülürse nöbet başlangıç yaşı ve genetik mutasyonların dışında kullanılan ilaçların da bu yapılar üzerine etkisi olabildiği düşüncesindeyiz.

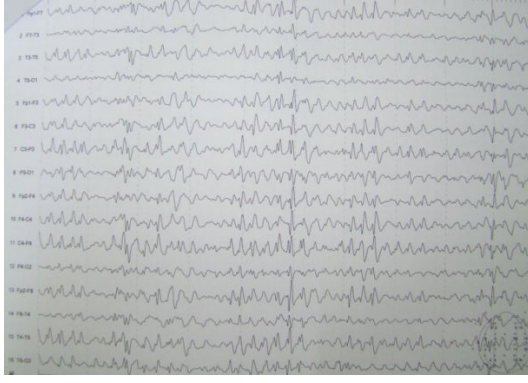
6. EKLER

Olgular:

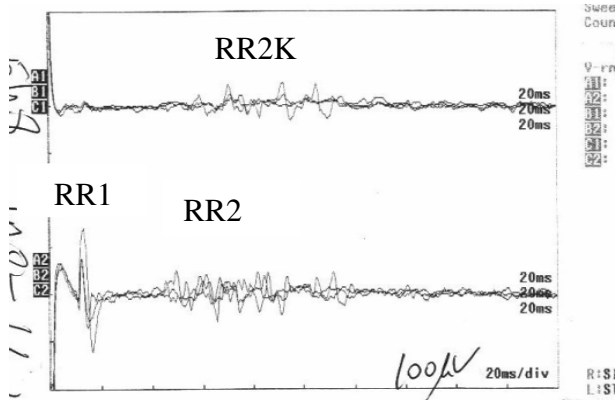
Olgu 1: 23 yaşında erkek hasta, 15 yaşında **iken** ellerde sıçrama şikayeti başlayan hastanın, valproik asit tedavisi ile nöbetleri kısmen kontrol altında alınabilmiş, son 4 yıldır şikayetleri artmış, miyoklonik atmalara JTKN'ler eklenmiş. Antiepileptiklere dirençli nöbetleri başlayan hastanın son zamanlarda okul başarısında belirgin düşme olmuş. Nörolojik muayenede ellerde miyoklonik atmalar ve ataksik yürüyüş olduğu izlendi. Özgeçmişinde febril konvülziyon öyküsü mevcut, soygeçmişinde bir özellik yoktu. VPA CR 500mg 2*1, LEV 500 mg 2*1, LTG 25 mg 2*1/2 kullanmaktaydı. Hastanın yapılan EEG incelemesinde oksipitalde belirgin yaygın biyoelektrik aksama zemininde primer bilateral senkroni varlığı izlenmişti (Şekil 1a). Kraniyel MR görüntülemeleri normaldi. VEP incelemesi normal, SEP'te median sinir normal latans ve yüksek amplitüdlü elde edilmiş, tibial sinir geç latanslı ve solda belirgin yüksek amplitüdlü (dev SEP) ve yüksek genlikli C- refleksi, EMG de ise Miyoklonik atımlar kayıt edilmişti (Şekil 1c). Aksiller deri altı ter biyopsi incelemesinde apokrin glandlar içinde diastaza rezistan PAS pozitifliği gösteren bazofilik cisimler (Lafora cisimciği) izlenmişti. Nöropsikolojik testlerde frontal işlevlerin ve görsel algısal işlevlerin etkilendiği belirlenmişti. Yapılan göz kırpma refleksi incelemesinde R2 refleks yanıtlarının geç olduğu kaydedildi (Tablo1, Şekil 1b)

Tablo 1: Olgu 1'in R1,R2 ve R2K latans değerleri

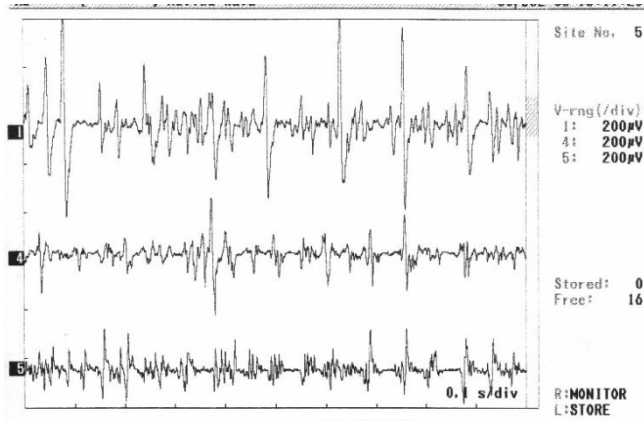
R R1	L R1	R R2	R2 L	R R2K	L R2K
10	10,8	44,4	45	54,8	56



Şekil 1a: Olgu 1'e ait EEG örneği



Şekil 1b: Sağ supraorbital uyarı sonrası elde edilen GKR yanıtları (1.kanal sol, 2.kanal ise sağ) göstermektedir)

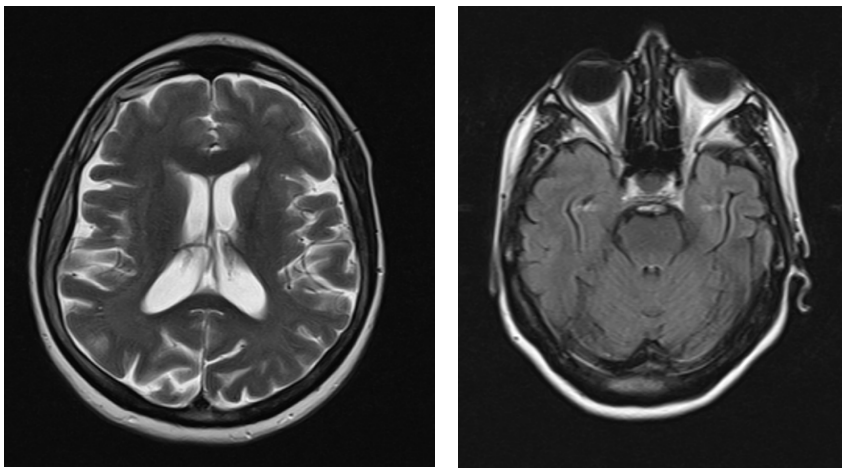


Şekil 1c: hareket sırasında miyoklonik atımlar görülmektedir (Kanallar: Biseps Brakii, ön kol fleksor ve ekstensor grup)

Olgu 2: 44 yaşında kadın hasta, 9 yaşından beri başta öne düşme ve yere yığılma atakları olan hastanın 18 yaşından sonra nöbet sıklığında artma izlenmiş ve JTKN'ler eklenmiş, kullandığı hiçbir antiepileptikten fayda görmemiş. 30 yaşında ellerde miyoklonik ataklar, belirgin unutkanlık ve ellerde beceriksizlik şikayetleri de eklenmiş. Son değerlendirmede kullandığı ilaçlar VPA CR 500mg 3*1, LTG 100mg 2*1, LEV 500mg2*1/2, Zonisamid 100mg 1*1. Yapılan nörolojik muayenede kısmi koopere, ellerde ve kollarda miyoklonik sızramalar mevcut, derin tendon refleksi canlı, yürüyüş ataksik, ,intansiyonel tremor ve bilateral klonusu mevcut, konuşma dizarterik. Özgeçmişinde 3 yaşında geçirilmiş ateşli hastalık öyküsü mevcut. Soy geçmişinde ise annede epilepsi var. Yapılan EEG incelemesinde yaygın bioelektrik aksama zemininde bilateral hipersenkroni varlığı izlenmiş (Şekil 2a). Kraniyel MR görüntülemesinde bilateral hafif düzeyde yaygın kortikal atrofi ve yer yer ak madde kaybı izlenmiş (Resim2) Nöropsikolojik testte hastanın talimatları tam anlayamadığı görülmüş, planlama ve soyutlamadaki ileri düzeyde aksaklıkların yanı sıra görsel uzaysal algı ve becerisi de oldukça yetersiz bulunmuş. EMG'de miyoklonileri kaydedilen hastanın yapılan göz kırpma refleksi incelemesinde R2 refleks yanıtlarının geç elde edilmiştir (Tablo 2-Şekil 2b-2c).

Tablo 2: Olgu 2'nin R1,R2 ve R2K latans değerleri

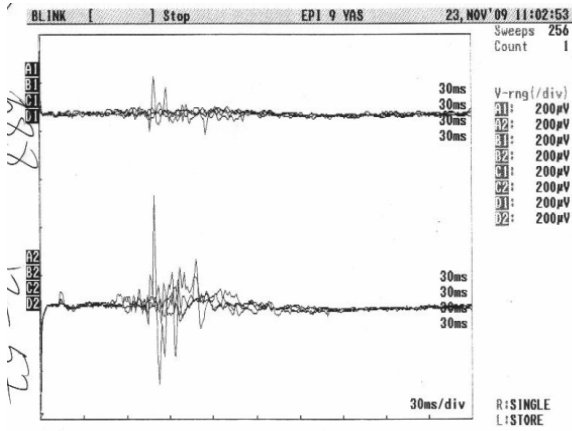
R R1	L R1	R R2	R2 L	R R2K	L R2K
12,6	12	51,6	57	46,8	58,8



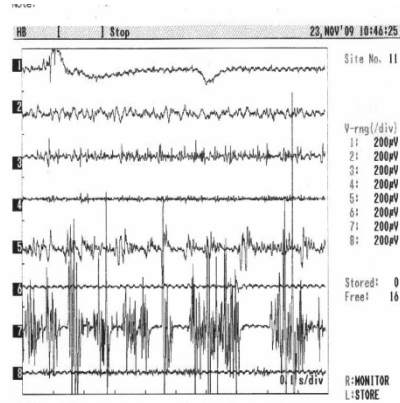
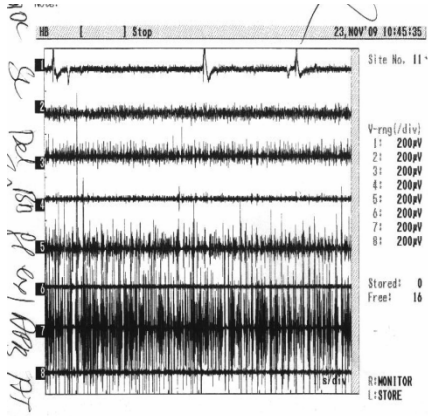
Resim 2: Olgu 2'nin T2 ve flair görüntülemeleri.



Şekil 2a: Olgu 2'e ait EEG örneği



Şekil 2b: Supraorbital uyarım sonrası elde edilen GKR yanıtları geç alınmıştır



Şekil 2c: Birinci resimde 100ms süpürme hızında görülen negatif miyokloniler, ikinci resimde 1sn süpürme hızında izlenen miyoklonik atımlar.

Olgu 3. 54 yaşında kadın hasta, 5 yıldır ayaklarda güçsüzlük, yürüyememe, kol ve bacakta sıçrama şikayetleri mevcut. En son değerlendirmede kullandığı ilaçlar Klonazepam 2mg 3*1, LEV 1000mg 2*1, VPA cr 500mg 2*1. Nörolojik muayende kas kuvveti sol alt ekstremité 4/5, DTR global hiperaktif, yürüyüş ataksik, ekstremitéde tonus artmış her iki ekstremitéde yaygın miyokloniler dikkati çekmiş. Özgeçmiş öyküsünde depresyon mevcuttu, soy geçmişinde bir özellik yoktu. Yapılan EEG incelemesinde yaygın biyoelektrik aksama izlenmiş. Kraniyal MR görüntülemesi normal. SEP incelemesinde; sol üst ve alt ekstremité skalp uyarımında düşük amplitüdü, üst ekstremité iki yanlı SEP yanıt latansları normal, sağ üst ekstremité amplitüdü ileri derecede yüksek bulunmuştur (dev SEP). Yapılan kas biopsisi incelemesinde normal kas dokusu hafif denervasyon saptanmıştır. Yapılan GKR incelemesinde R2 yanıtlarında anlamlı bir patoloji saptanmazken sağ R2K elde edilememiştir (Tablo 3).

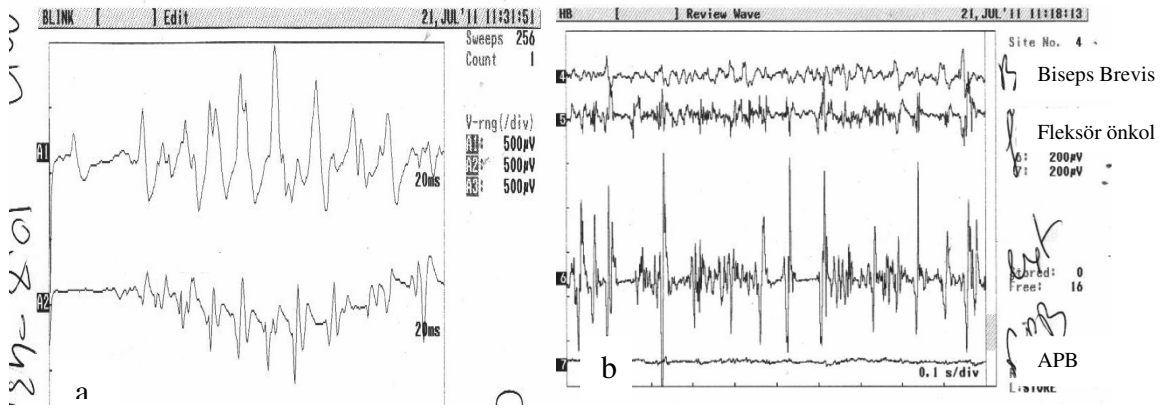
Tablo 3: Olgu 3'ün R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	R2 L	R R2K	L R2K
10	9,2	34,4	36,8	yok	37,6

Olgu 4: 17 yaşında kadın hasta, 12 yaşından beri dalma, JTKN ve ilerleyici yaygın miyoklonik atmaları mevcut, okul başarısında son 2 yıldır anlamlı bir gerileme izlenmiş. Mevcut nöbetlerin antiepileptiklere dirençli olduğu görülmüş. Kullandığı ilaçlar TPR 25mg 2*1, VPA 500mg 1*1,5, ZNS 100mg 1*1. Yapılan nörolojik muayenede; sol üst ekstremitéde dismetri, DTR global canlı, TCR F/L, gövde ataksisi ve konuşurken takılması mevcut, kısmi koopere olduğu izlendi. Özgeçmiş bilgisinde prematüre doğum ve depresyon vardı. Soy geçmişinde ablasında epilepsi tanısı mevcuttu. EEG incelemesinde yaygın serebral organizasyon bozukluğu zemininde jeneralize epileptiform deşarjlar izlenen hastanın kraniyal MR normal saptanmıştır. EMG cekimi sırasında istirahatte C refleksi ve miyoklonik aktivite kayıt edilen hastanın SEP incelemesinde dev SEP dalgası elde edilmiştir. Yapılan axiller deri biyopsisinde PAS+ lafora cisimcikleri saptanmıştır. Yapılan GKR incelemesinde R2 ve R2K yanıt latanslarında uzama olduğu izlendi (Tablo 4).

Tablo 4: Olgu 4'ün R1, R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	R2 L	R R2K	L R2K
11,2	10,4	43,2	38,8	43,6	36,8

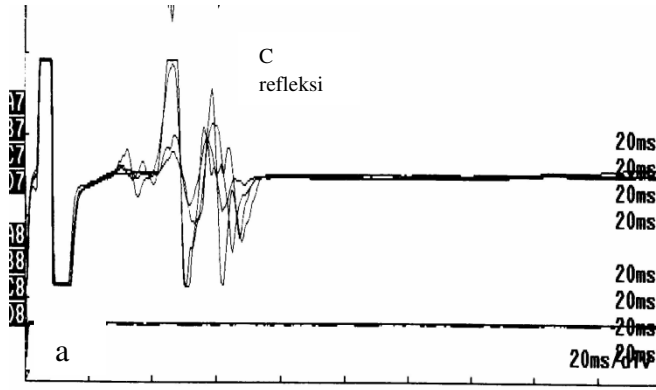


Şekil 4: a: EMG çekimi sırasında gözlenen istirahatte C refleksi dalgası, b: Miyoklonik aktivite görülmektedir.

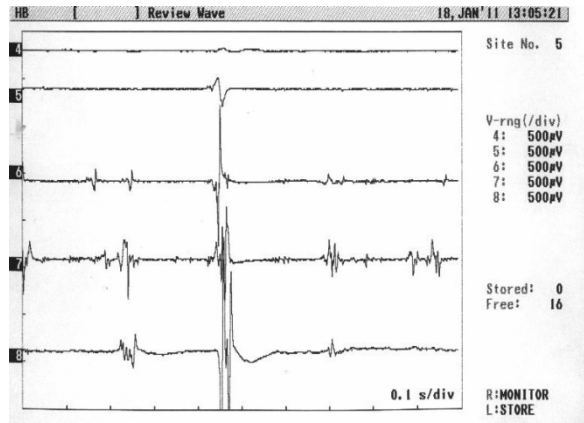
Olgu 5: 30 yaşında erkek hasta, 9 yıl önce askerde JTKN'leri olmaya başlamış Nöbetleri genelde gece yarısı ile sabah saatleri arasında oluyormuş. Son üç yıldır her iki elde sıçramalar ve kognitif gerileme başlamış. Kullandığı ilaçlar VPA CR 500mg 2*1. Nörolojik muayenede DTR alt ekstremitelerde canlı, her iki elde solda daha belirgin olmak üzere miyokloni, solda dismetri ve disdiadokinezi mevcut, hafif peltek konuşmakta olduğu gözlemlendi. Özgeçmişinde bir özellik yoktu. Epilepsi tanılı 29 yaşındaki kardeşi kaybedilmiş. (Tüm vücutta kasılma ile giden nöbetleri, ellerde sıçrama ve dalma nöbetleri varmış). EEG'de yaygın biyoelektrik aksama izlenen hastanın kraniyal MR görüntülemesi normal saptanmıştır. EMG çekiminde istirahatte C refleksi ve miyoklonik atımları kayıt edilen hastanın SEP incelemesinde dev SEP dalgası görülmüştür (Şekil 5a-b). Yapılan kas biyopsisinde bir özellik izlenmemiş. GKR incelemesinde ise R2K yanıtında anlamlı bir uzama elde edilmiştir (Tablo 5, Şekil 5c).

Tablo 5: Olgu 5'in R1,R2 ve R2K latans değerleri

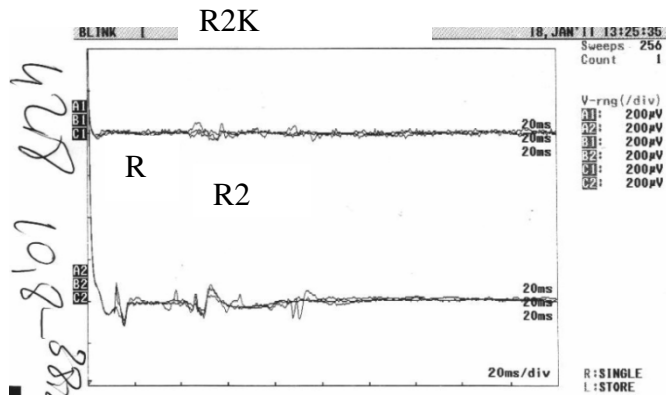
R R1	L R1	R R2	R2 L	R R2K	L R2K
10,8	10,4	38,8	37,2	35,6	42,8



Şekil 5a: Apduktör pollisiz brevis-Median sinir uyarımı sonrası oluşan C refleksi yanıtı



Şekil 5b: EMG çekimi sırasında kayıt edilen spontan miyoklonik aktivite.

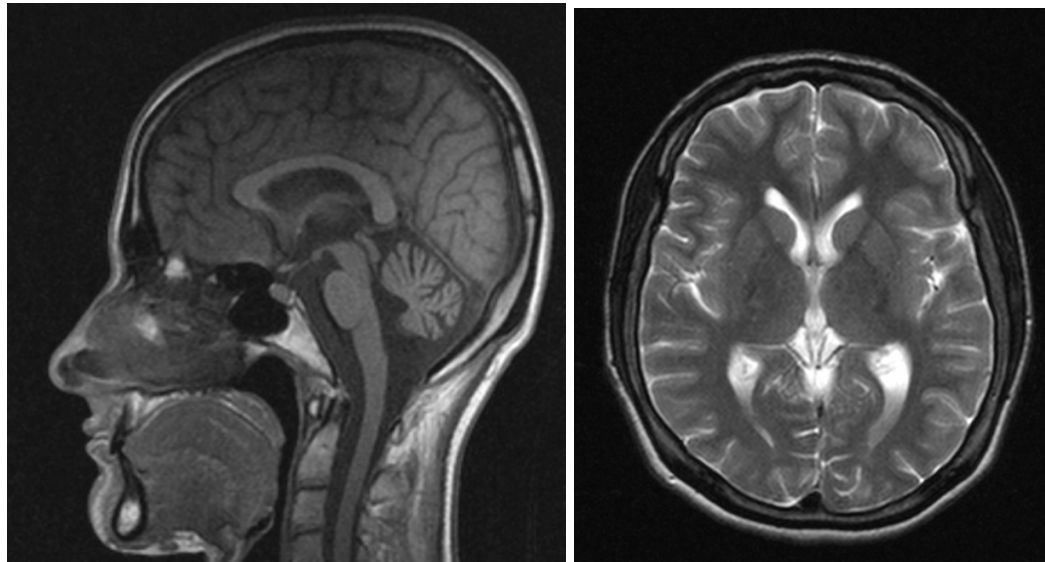


Şekil 5c: Supraorbital uyarım sonrası elde edilen GKR'nin R1, R2 ve R2K yanıtları

Olgu 6: 29 yaşında kadın hasta, ilk kez 14 yaşındayken JTKN geçirmeye başlayan hastanın daha sonra iki elinde sıçramalar eklenmiş. Hastanın nöbetleri bir süre antiepileptiklerle kontrol altında seyrederken 2-3 yıldır şikayetleri tekrar başlamış, mevcut nöbetlerine otomatizmaların eşlik ettiği, ani şuur kaybı atakları eklenmiş ve adet dönemlerinde şikayetleri artıyormuş, ayrıca hastanın zaman zaman olan dalma nöbetleride olduğu söyleniyor. Kullandığı ilaçlar OXC 600mg CR 2*1, VPA CR 500mg 2*1,5, LEV 1000mg 2*1,5. Son yapılan nörolojik muayenede; ataksik yürüyüş, romberg pozitif ve DTR bilateral canlı olduğu izlenmiş. Özgeçmiş öyküsünde iki yaşında febril konvülsyon öyküsü mevcut, ayrıca anne ve baba akrabaevliliği olduğu öğrenildi. EEG incelemesinde yaygın biyoelektrik yavaşlama saptanmış, Kraniyal MR görüntülemesinde serebellar atrofi, bilateral frontal lob anteriorda kortikal sulkasyon ve girasyonun bozuk olduğu görülmüştür (Resim 6). İki yanlı SEP yanıtı elde edilemeyen hastanın nöropsikolojik incelemesinde ise hastanın kognitif kusurları; frontal yürütücü işlevlerde belirgin olmak üzere baskın olmayan hemisfer becerilerinde yaygın bir etkilenmeyi işaret ettiği belirlenmiştir. Yapılan GKR incelemesinde R2 yanıtlarında anlamlı bir uzama saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Olgu 6'nın R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	R2 L	R R2K	L R2K
9,6	9,6	30,8	31,6	30,8	32,8

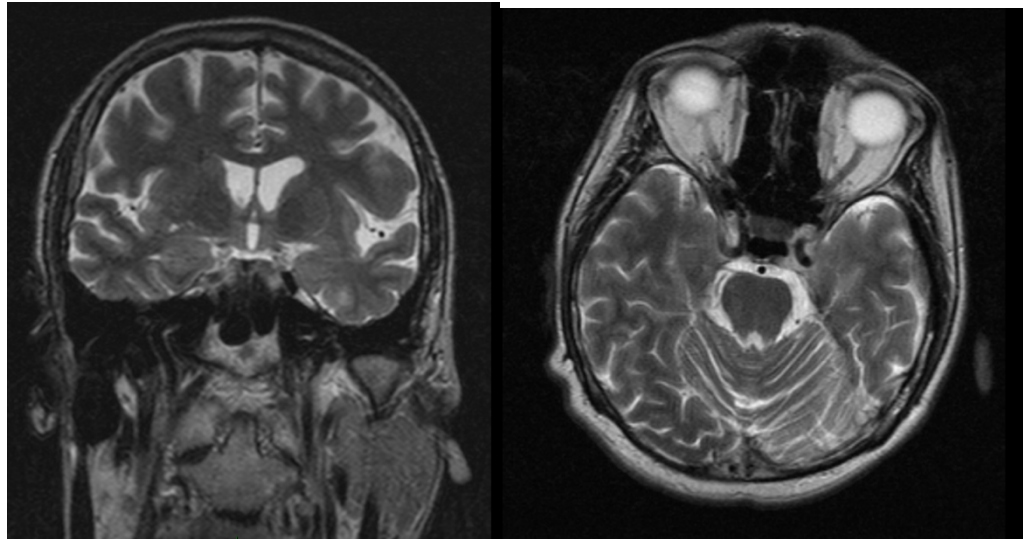


Resim 6: Olgu 6'nın kraniyel MR görüntülemesi

Olgu 7: 43 yaşında erkek hasta, 12 yaşından beri JTKN ve miyoklonik atmaları olan hastanın zamanla antiepileptiklere cevapsızlık ve bilişsel-psikomotor etkinmede eklenmiş. Kullandığı ilaçlar KBZ CR 400 2*1, VPA CR 500mg 2*1, LTG tb 150+100, TPR 150+200mg. Nörolojik muayenede DTR global hipoaktif ve konuşma disfazik. Özgeçmişinde hepatosteatoz öyküsü mevcut. Hastanın oğlunda genetik olarak teyit edilmiş ULD tansı mevcut. Yapılan EEG incelemesinde sol temporal ve sağ frontalde nöronal hiperekstabilite. Kraniyal MR görüntülemesinde yaygın kortikal atrofi, medial sol temporal polde silik sınırlı sinyal artışları ve sol talamo kaudat lojde belirgin destirüksiyon ve buna bağlı sol lateral ventrikül belirgin dilate izlendi (Resim 7). Hastanın SEP incelemesinde sağ median SEP dalgası elde edilememiştir. Yapılan axiller cilt biyopsisinde bir özellik saptanmamış, kas biyopsisinde ise miyopati bulgusu izlenmiştir. İleri tetkik amacıyla PET ile araştırılan hasta sol temporal lob, sol pariatoksipital lob ve talamusta hipometabolik görünüm izlenmiş. Yapılan GKR incelemesinde R2 ve R2K yanıtlarında anlamlı bir uzama saptanmış, sağ R2K ise elde edilmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Olgu 7'nin R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	R2 L	R R2K	L R2K
9,6	10,8	50,8	45	Yok	45

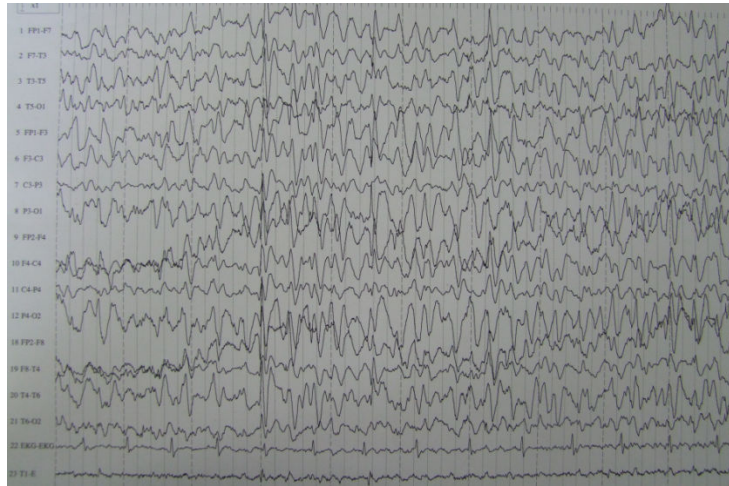


Resim 7: Olgu 7'nin kraniyel MR görüntülemesi

Olgu 8: 51 yaşında erkek hasta, ilk kez 30 yaşında JTKN nöbetleri başlayan hastanın, günde 5-6 kez olan kompleks parsiyel ve dalma nöbetleri mevcut, her iki elde yaygın miyoklonik sıçramaları olan hastanın kognitif yıkımı düşündüren apati hali, depresif mod, ve unutkanlık tarif ediyor. VPA 500mg 3*1 ve LEV 500mg 2*1 kullanıyor. Nörolojik muayenede disdiadokinezi +/+, sağda belirli istirahat tremoru, yaygın bradikinezi, hipomimi var, iki taraflı palmomenta refleksi alınıyor. Hastanın son yıllarda ortaya çıkan ekstrapiramidal bulguları nedeniyle levodopa tedaviside eklenmiş. Özgeçmişinde davranış bozukluğu ve depresyon öyküsü var. Soy geçmişinde ise kardeşin epilepsi nedeniyle takip ediliyorken öldüğü öğrenildi. EEG incelemesinde yaygın biyoelektrik aksama zemininde jeneralize epileptiform aktivite izlenmiş (Şekil 8), kraniyal MRI normal saptanmış. Nöropsikolojik testte frontalde ve diğer bellek fonksiyonlarda ağır bir defisit olduğu düşünülmüş. Hastanın yapılan gen analiz incelemesinde lafora ile uyumlu EPM2A ve EPM2B genlerinde EPM2B exon 1B DE C.436 G>A homozigot mutasyon değişimi saptanmış. Yapılan GKR incelemesinde R2 ve R2K yanıtlarında anlamlı bir uzama saptanmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Olgu 8'in R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	R2 L	R R2K	L R2K
11,6	10,4	36	28,8	33,6	33,6

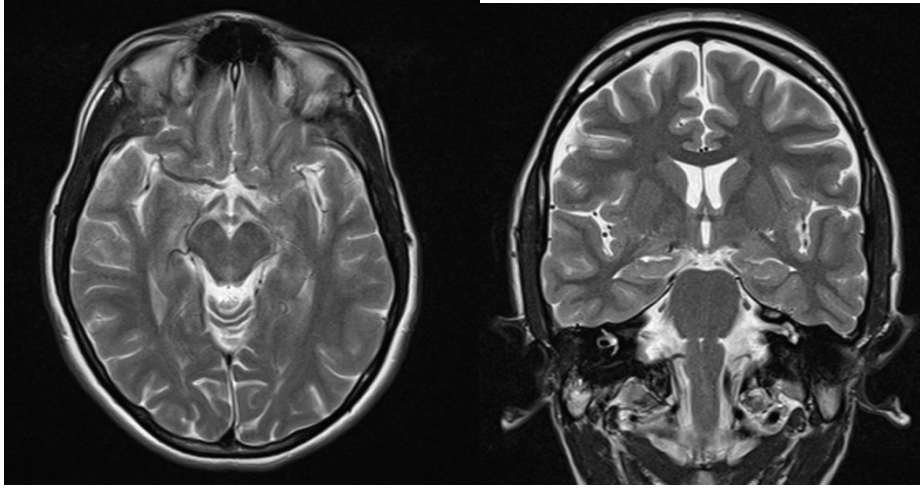


Şekil 8: Olgu 28'e ait EEG örneği

Olgu 9: 29 yaşında kadın hasta ilk kez 22 yaşında bayılması olan hastanın JTKN dışında yaygın miyoklonik atmaları da oluyormuş. Zamanla lisan işlevlerde ve frontal yürütücü işlevlerde bozulmanın da eklendiği hasta VPA 500mg 1+1,5tb ve PRM 1*1 kullanıyor. Nörolojik muayenede bilateral dismetri, disdaidokokinezi +\+, solda intansiyonel tremor mevcut, konuşma dizarterik. Özgeçmişinde bir özellik yok. EEG incelemesinde bilateral fronto santral bölgelerde belirgin yaygın biyoelektrik aksama zemininde jeneralize hipersenkroni varlığı izlenmiş, Kraniyal MR normal saptanmıştır (Şekil 9,Resim 9). Yapılan GKR incelemesinde R2 ve R2K yanıtları normaldir (Tablo 9).

Tablo 9: Olgu 9'un R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	R2 L	R R2K	L R2K
10,4	10,4	32,4	30,8	35,4	34,4



Resim 9: Olgu 9'un kraniyel MR görüntülemesi



Şekil 9: Olgu 9'e ait EEG örneği

Olgu 10: 22 yaşında kadın hasta 9 yaşında nöbetleri başlamış, miyoklonik atmaları oluyor, her gece JTKN'leri var. Kullandığı ilaçlar VPA 500mg 2*1, LTG 150mg2*1, Klobazam 10mg 1*1, LEV 500mg 1*1. Nörolojik muayende ellerde tremor ve negatif miyoklonileri mevcut, tandem ve merdiven çıkarken zorlanıyor. Özgeçmişinde hipotiroidi, osteoporoz olan hastanın soygeçmişinde ise bir özellik yoktu. EEG incelemesinde yaygın biyoelektrik aksama ve yavaş dalga paroksizimleri izlenmiş, kraniyal MRİ normal saptanmıştır. SEP incelemesinde dev SEP dalgası elde edilmiş, GKR incelemesinde ise R2 ve R2K yanıtlarında latanslarında belirgin olarak uzama saptanmıştır (Tablo 10).

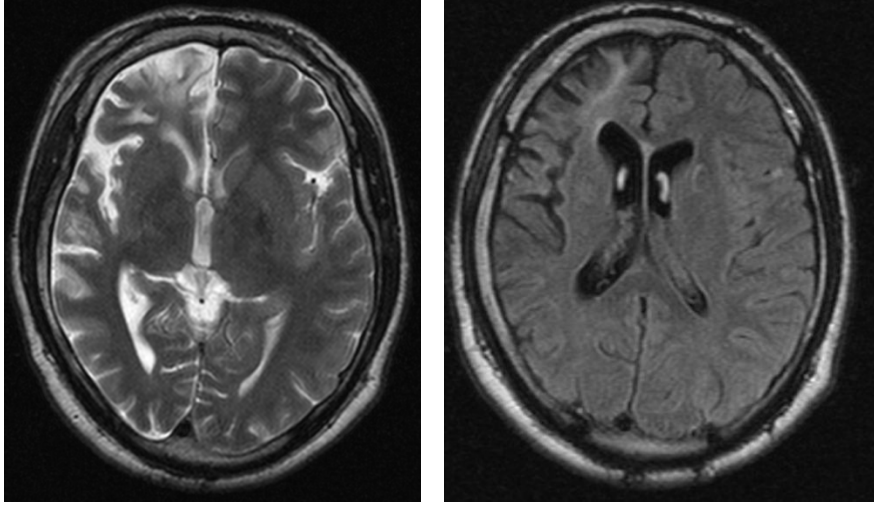
Tablo 10: Olgu 10'nun R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	R2 L	R R2K	L R2K
10	10	53,2	45	54	51

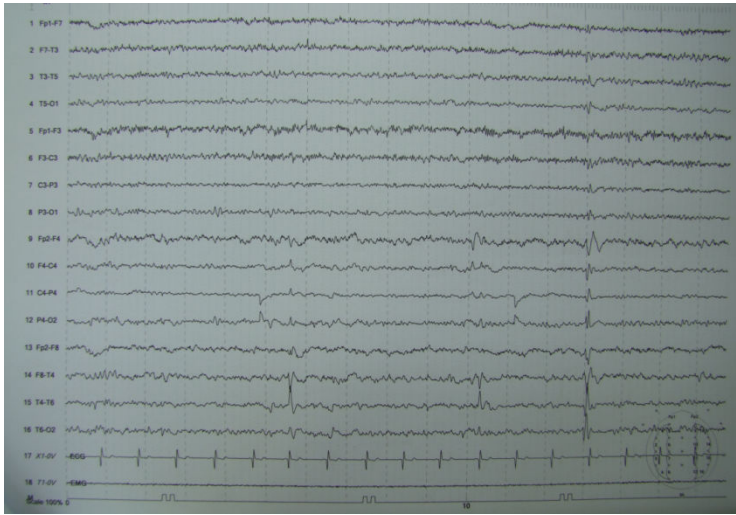
Olgu 11: 23 yaşında erkek hasta, ilk nöbetini 10 yaşında geçiren hastanın aura (gözlerinin önünde gökkuşağı benzeri parlama), sol hemikonvülziyon, miyoklonik atma ve atonik nöbetler tarif ediliyor. Nöbetlerin sık olması nedeniyle çeşitli antiepileptikler denemiş ancak fayda görmediği belirlenen hastanın son kullandığı ilaçlar LEV 2000mg, klobazam 2*1, OXC 900mg, Fenobarbital 3,5tb. Yapılan nörolojik muayenede anizokori, sağda midriazisi mevcut, sol santral fasyal parezisi var, tandem beceriksiz, DTR solda hiperaktif, konuşma dizarterik. Özgeçmişinde 4 aylık febril konvülzyon öyküsü var. EEG incelemesinde sağ temporo-parieto-okspital bölgede aktif nöronal hiperekstabilite varlığı göstermektedir (Şekil 11). Kraniyal MR görüntülemesinde sağ serebellar hemisferde frontotemporal alanda belirgin olmak üzere kortikosubkortikal yaygın atrofi, gliosis alanları mevcut (Resim 11). EMG incelemesinde istirahatte C refleksi bulunamamış, PET'te frontalde daha belirgin olmak üzere sağ serebral hemisferin tamamını içine alan hipometabolik görünüm izlenmiş. Yapılan GKR incelemesinde R2 latans yanıtlarında anlamlı bir uzama saptanmış, R2K latans yanıtları ise elde edilmemiştir (Tablo 11).

Tablo11: Olgu 11'in R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	R2 L	R R2K	L R2K
11,6	10,8	47,2	44,4	YOK	Yok



Resim 11: Olgu 11'in kraniyel MR görüntülemesi



Şekil 11: Olgu 11'e ait EEG örneği

Olgu 12: 21 yaşında erkek hasta 13 yaşında geceleri olan JTKN ile nöbetleri başlıyor, 2 yıl sonra aralıklarla sol kol ve bacakta sıçrama şeklinde parsiyel miyoklonik nöbetler ekleniyor. KBZ 200 3*1, VPA 500 3*1, LEV 500mg 2*1, Klobazam 2*1 kullanıyor. Nörolojik muayende sol alt ve üst ekstremitte kas kuvveti 4/5, sol alt ekstremitde tonus artışı mevcut, sol kol ve bacakta miyoklonik sıçramaları oluyor, DTR global canlı, konuşma dizarterik. Özgeçmiş ve soy geçmiş bilgisinde bir özellik yok. EEG incelemesinde sağ hemisfer frontal ve oksipital bölgelerde belirgin biyoelektrik aksama ve nöronal

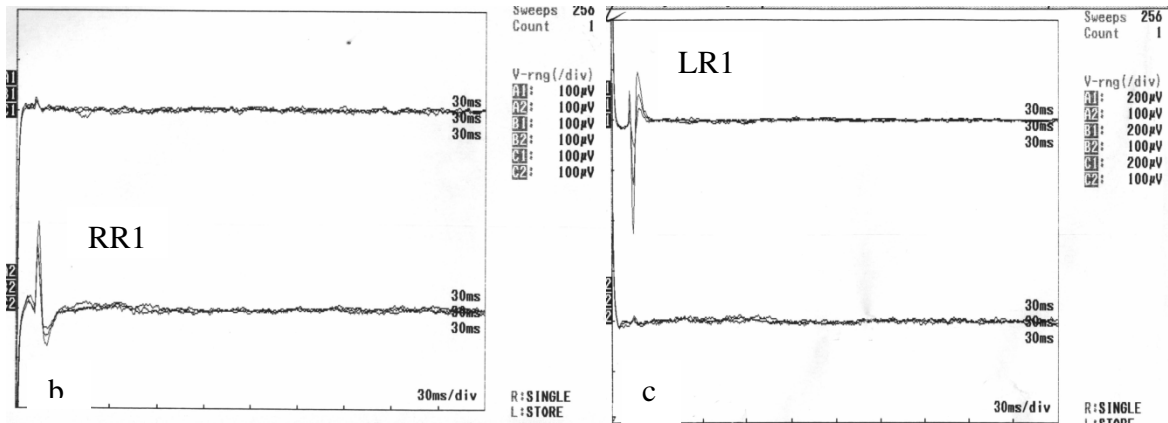
hiperekstabilite halinin varlığı gözlenmiş (Şekil 12), kraniyal MR görüntülemelerinde sağda frontal lobda konveksiteye yakın, birbirinden ayrı evluatif karakterde kortikosubkortikal ekspansil lezyonları mevcut. Beyin biyopsisi yapılan hasta subakut gidişli ensefalit, menenjit tanısı konmuş ve Rasmussen ensefaliti olduğu düşünülmüş. EMG’de miyoklonik atımları görülen hastanın yapılan GKR incelemesinde RR2 latans yanıtında anlamlı bir uzama saptanmış, R2K ve sol R2 latans yanıtları alınmamıştır (Tablo 12, Şekil 12b-c-d).

Tablo 12: Olgu 12’nin R1,R2 ve R2K latans değerleri

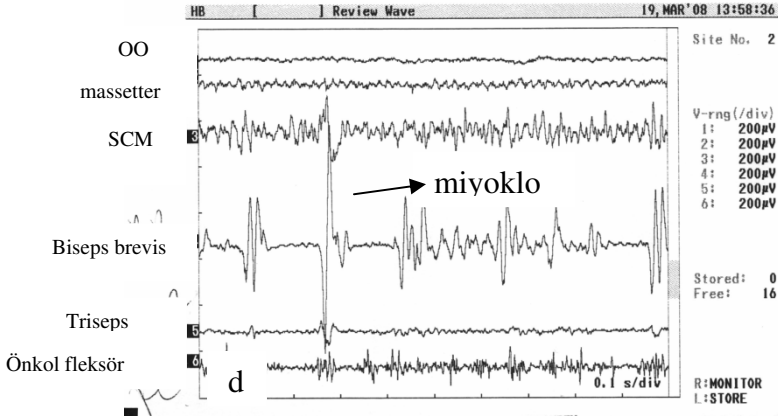
R R1	L R1	R R2	R2 L	R R2K	L R2K
9,6	9,6	58,8	Yok	yok	Yok



Şekil 12a: Olgu 12’ye ait EEG örneği



Şekil 12b-c: b: sağ supraorbital uyarım sonrası R2 ve R2K’nin alınmadığı görülmekte, c: sol supraorbital uyarım sonrası R2 ve R2K elde edilmemiştir.

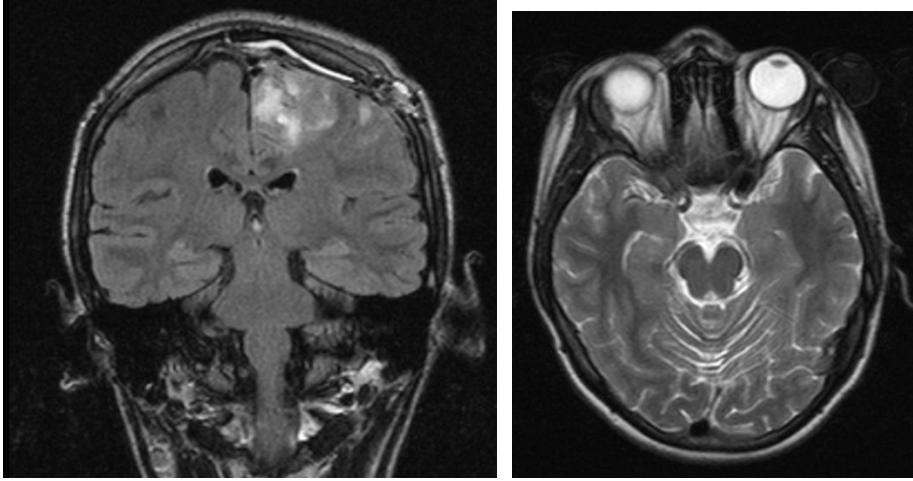


Şekil d: Üst ektremite kaslarında kollar öne uzatıldığında görülen myoklonik aktivite

Olgu 13: Kortikal displazi tanısıyla takip edilen 22 yaşında kadın hasta, 4 yaşında başlayan bayılma öyküsü mevcut. Bu bayılmalara 13 yaşında sağ kolda miyoklonik sıçramalar, 15 yaşında ise JTKN nöbetleri eklenmiş. Son yıllarda nöbet sıklığında artış olması nedeniyle 2 yıl önce opere edilmiş. Operasyondan sonra 6 ay nöbetsiz takip edilen hasta nöbetleri eski sıklıkta tekrar başlamış. Kullandığı ilaçlar LEV 1000+500, KBZ 600+400, PHT 100mg, ZNS 100mg. Nörolojik muayende bilateral nistagmusu var, tandem bozuk, sağda belirgin dismetri, disdiadokinezisi ve istemsiz hareketleri mevcut. Özgeçmiş bilgisinde depresyon gibi psikiyatrik bulgularının olduğu öğrenilen hasta ailede epilepsi öyküsü var. EEG incelemesinde sağ fronto-santral bölgede biyoelektrik dizorganizasyon ve nöronal hiperekstabilite gösterilmiş. Kraniyel MR görüntülemesinde sol süperior frontal giruste postop defekt ve kavitasyon defekti var (Resim 13). Yapılan GKR incelemesinde R2 ve R2K latans yanıtında anlamlı bir uzama saptanmış, sol R1 yanıtı elde edilememiştir (Tablo 13).

Tablo 13: Olgu 13'ün R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	L R2	R R2K	L R2K
12	Yok	45,2	50	60	51,6

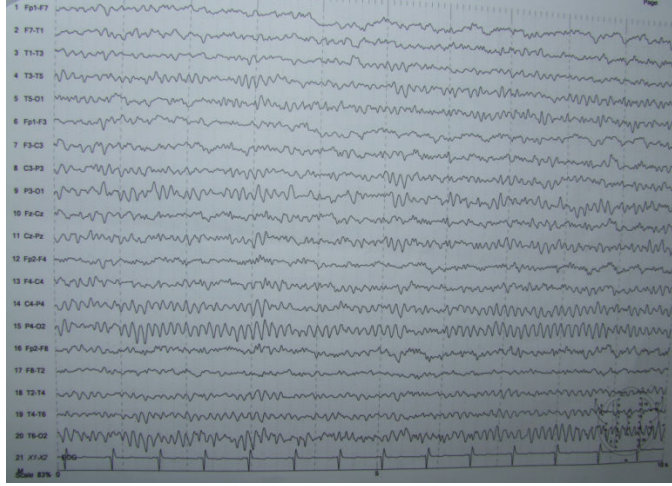


Resim 13: Olgu 13'ün kraniyel MR görüntülemesi

Olgu 14: 28 yaşında kadın hasta 16 yaşında başlayan ve devamlı hale gelen sağ kol ve bacakta miyoklonik atmaları mevcut, daha önceki yıllarda sağ vücut yarısında bazen şuurunda etkilendiği tonik klonik kasılmalar ve kompleks parsiyel nöbetler tarif ediyor. Kullandığı ilaçlar LEV 2000mg, KBZ 1200mg, Klonazepam 3*1. Nörolojik muayende kas kuvveti sağda 4/5, desteksiz yürüyemiyor, konuşma dizarterik. Sağ tarafta yaygın miyokloniler nedeniyle suboptimal inceleme yapılmış. Özgeçmiş bilgisinde depresyon öyküsü olan hastanın EEG sağ hemisferde özellikle santro-parietal bölgede belirgin biyoelektrik disorganizasyon ve nöronal hiperekstabilite halinin varlığı izlenmiş (Şekil 14). Kraniyel MR görüntülemesinde sol anterior parietal ve frontal lobda sekel gliotik odak izlenmiş olup bunun hemen süperiorunda aktif odak, frontal lobta ise yaygın atrofi izlenmiş. PET'te sol frontoparietal ve süperior temporal alanlarda yaygın hipometabolizma, sol taraf bazal ganglionlar ve talamusta simetriğe oranla rölatif artmış metabolizma, sağ serebellumda simetriğe oranla artmış metabolizma saptanmış. Epileptik odağın sol prefrontal bölgeden kaynaklandığı düşünülmüş. Yapılan GKR incelemesinde R2 ve R2K latans yanıtında anlamlı bir uzama saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14: Olgu 14'in R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	L R2	R R2K	L R2K
9,6	9,6	44,4	48,6	49,2	49,2

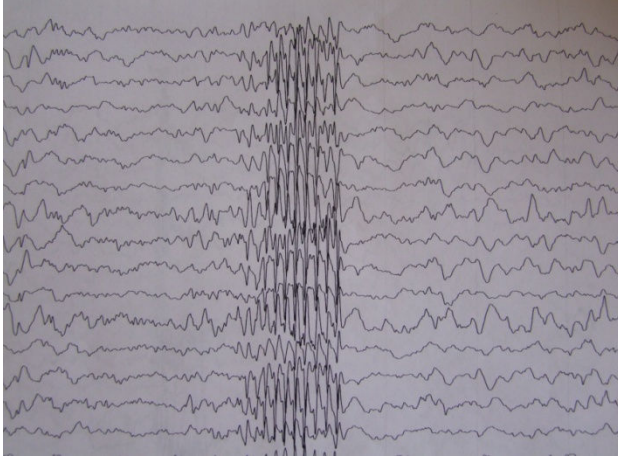


Şekil 14: Olgu 14’e ait EEG örneği

Olgu 15: 25 yaşında kadın hasta ilk nöbetini 18 yaşında geçiren hastanın sağda belirgin miyoklonileri mevcut, sabah saatlerinde daha belirgin hale geliyor bunlara zamanla JTKN ve dalma nöbetleri ekleniyor. Kullandığı ilaçlar LEV 3*250, VPA 500mg 2*1, Klobazam 10mg 3*1, ZNS 1*1. Nörolojik muayende horizontal bakışta nistagmus ve tekleyerek konuşması mevcut. Özgeçmiş bilgisinde depresyonu bilinen hastanın EEG incelemesinde uyku ve uyanıklıkta belirgin jeneralize epileptiform deşarjlar ve verteks keskinleri mevcut. Kraniyal MR görüntülemeleri normal. SEP’incelemesinde median sinir normal, tibial SEP elde edilememiştir. Axiller ter biyopsisi negatif olan hastanın, Lafora açısından genetik analizi yapılmış ve EPMA2A geninde ekzon 1 de homozigot değişim saptanmış, EPM2A ekzon 1deki mutasyon hastalığa yol açtığı düşünülmüştür. Yapılan GKR incelemesinde R2 ve R2K yanıtları elde edilememiştir (Tablo 15).

Tablo 15: Olgu 15’nin R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	L R2	R R2K	L R2K
10,4	10,4	yok	yok	yok	yok



Şekil 14: Olgu 14'e ait EEG örneği

Olgu 16: 51 yaşında kadın hasta ilk nöbetini 49 yaşında geçiren hastanın nöbetleri bazen kollarda olan sıçramalarla başlamış, zamanla JTKN eklenen hastanın şikayetleri giderek artmış; son kullandığı ilaçlar VPA 500mg 1*1,5 olan hastanın yapılan nörolojik muayenesinde her iki üst ekstremitede istemsiz atmaları izlenmiş. Özgeçmişinde konversyon atakları ve hipotiroidi öyküsü var. Soygeçmişinde baba beyin tümörü nedeniyle ölmüş, ablada depresyon ve epilepsi öyküsü var. EEG incelemesinde yaygın biyoelektrik aksama halinin varlığı gösterilmiş. Kraniyal MR görüntülemesi normal. EMG incelemesinde dev SEP yanıtı mevcut. Ter bezinden yapılan biyopside epitel hücrelerinde lipofuksin inklüzyonları ve seyrek olarak osmiofilik granüler inklüzyonlar izlenmiş bağ dokusu ve fibroblastlardada aynı inklüzyonlar görülmüş. Kas biyopsisinde lipid birikim miyopatisi saptanmış. Yapılan GKR incelemesinde R2K latans yanıtında anlamlı bir uzama saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16:Olgu 16'nin R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	L R2	R R2K	L R2K
10,9	11	28,4	30	yok	yok

Olgu 17: 21 yaşında erkek hasta 15 yaşında başlayan bayılmaların ardından miyoklonileri başlamış, zamanla ataksik yürüyüşü ve unutkanlıkları eklenmiş 2 aydır tekerlekli sandalyaya bağımlı hale gelen hastanın en son kullandığı ilaçlar VPA 500mg cr 1,5+1, LEV 500mg 2*1,5, ZNS 100mg 2*1, Klonazepam tb 1* 1/4. Nörolojik muayende ataksik yürüyüş, DTR global azalmış, destekle yürüyebiliyor, idrar inkontinansı mevcut, konuşma dizarterik. Soy geçmişinde kız kardeşte benzer tablonun olduğu öğrenildi, amca ve hala'da demans ve epilepsi tanısı almış 20'li yaşlarda kaybedilmiş. EEG incelemesinde sağ frontal bölgede belirgin, yaygın biyoelektrik

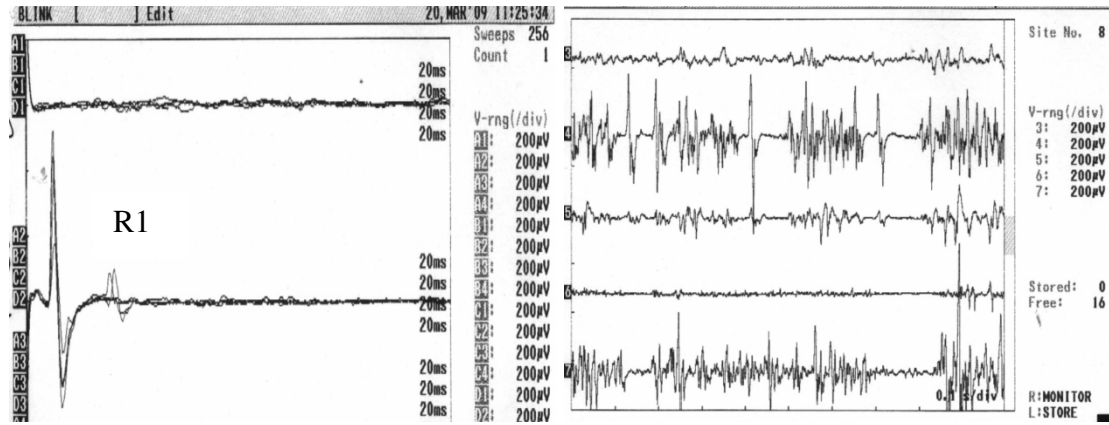
aksama ve bifrontoksipitalde nöronal hiperekstabilite hali gözlenmiş (Şekil 17a). Kraniyal MR görüntülemesi normal. Axiller ter bezi biyopsisinde lafora cisimcikleri gözlenmiş, kas biyopsisinde kronik miyopati bulgusu saptanmış. EMG’de miyoklonik atımları izlenen hastanın, yapılan GKR incelemesinde R2 ve R2K latans yanıtları alınamamış, sağdan alınan R2K yanıtı ise uzadığı gözlenmiş (Tablo 17-Şekil 17b-c).

Tablo 17: Olgu 17’nin R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	L R2	R R2K	L R2K
10,2	10,2	38,4	yok	43,8	yok



Şekil 17a: Olgu 17’e ait EEG örneği



Şekil b-c: Sol supraorbital uyarım sonrası alınan GKR yanıtının R2 ve R2K bileşenleri uyarılamadığı görülmektedir. c: Üst ekstremite kaslarında kollar öne uzatıldığında görülen miyoklonik aktivite

Olgu 18: 13 yaşında erkek hasta, 2 yaşında her iki elde, bazen vücutta yaygın sıçramaları başlayan hastanın, dangesiz yürümesi mevcut son yıllardada destekle yürüyebiliyormuş okul başarısının kötü olduğu belirtiliyor. LEV 2*750 mg kullanıyor. Nörolojik muayende proksimal kas gücü 3/5, distal kas gücü 4/5, kooperasyon kısıtlı, yürüyüş ataksik, ekstremitelerde tonus artmış, üst ekstremitede belirgin sıçrayıcı tarzda istemsiz hareketler var. Özgeçmişinde karaciğerde nodüler lezyonlar ve splenomegali nedeniyle takip ediliyor. EEG incelemsinde fokal ve asimetrik özellik gösteren bilateral yaygın diken dalga, fotik stimulyasyonla artan jeneralize miyoklonik aktivite izlenmiş. Kraniyal MR görüntülemesi normal. SEP incelemesinde dev SEP dalgası izlenmiş. Kas biopsisinde aktif ve kronik denervasyon gösteren kas dokusu saptanmış. Yapılan GKR incelemesinde sağdan verilen uyarıda R1, R2 ve R2K latans yanıtları elde edilememiş. Soldan verilen uyarıda R2 ve R2K anlamlı bir uzama saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18: Olgu 18'in R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	L R2	R R2K	L R2K
yok	8,4	yok	42,6	yok	40

Olgu 19: 31 yaşında erkek hasta, 2 yıl önce sağda daha belirgin olmak üzere ellerde miyoklonik nöbetleri başlayan hasta zamanla atonik nöbetler eklenmiş tedavi olarak VPA 500mg 2*1 başlanmıştır. Nörolojik muayende ataksik yürüyüş ve postürel miyoklonusları izlenmiş, DTR bilateral canlı. Epilepsi nedeniyle takip edilen iki kardeşin vefat ettiği öğrenildi. EEG incelemsinde her iki oksipital bölgede aktif nöronal hipereksitabilite varlığı gösterilmiş. Kraniyal MR görüntülemesi normal olan hastanın GKR incelemesinde R2 ve R2K latans yanıtında anlamlı bir uzama saptanmıştır (Tablo 19).

Tablo 19: Olgu 19'in R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	L R2	R R2K	L R2K
12,4	12	42	35,2	42	42,8

Olgu 20: 26 yaşında kadın hasta, ilk nöbeti 7 yaşında Televizyon seyrederken JTKN'ile başlayan hastanın nöbet sıklığı zamanla artış göstermiş ve her sabah uyandıktan sonra ellerde sıçrama, sık sık dalmaları oluyor miyoklonik nöbetlerinin dışında arada bir olan tonik nöbetleride mevcut. Kullandığı ilaçlar LEV 500mg 2*2, PRM 1*1,VPA 500mg2*1. Nörolojik muayende nistagmusu olduğu saptanan hastanın EEG incelemsinde

sol frontal parasagittal kaynaklı jeneralize paroksizmal diken dalga deşarjı mevcut (Şekil 14). Kraniyal MRI ve PET görüntülemelerinde bir özellik yok. Yapılan GKR incelemesinde R2 ve R2K latans yanıtında anlamlı bir uzama saptanmış, sağ R2K yanıtı elde edilememştir (Tablo 20).

Tablo 20: Olgu 20'nin R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	L R2	R R2K	L R2K
9.6	9.6	45.0	49.8	yok	44.0

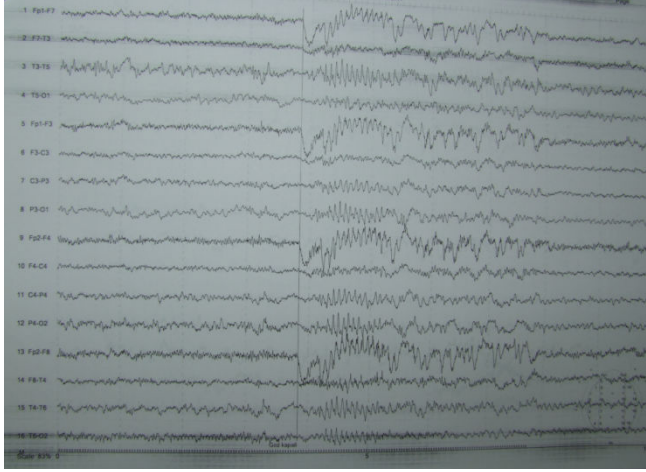


Şekil 20: Olgu 20'e ait EEG örneği

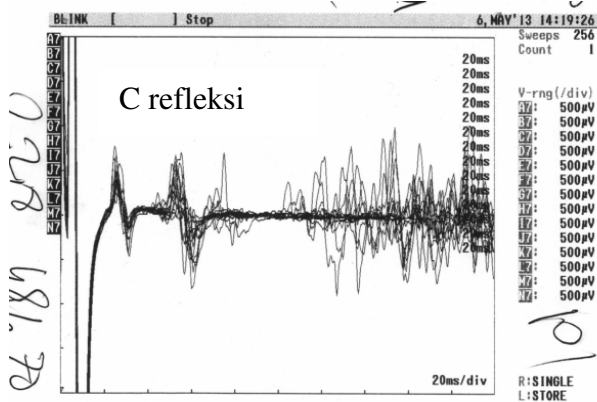
Olgu 21: 33 yaşında kadın hasta (Olgu 22'nin kardeşi), 18 yaşında sabahaları uykudan uyanırken JTKN'leri geçirmeye başlayan hasta zamanla bacaklarda güçsüzlük ve yürümede dengesizlik eklenmiş, giderek ayakta durması ve yürümesi kötüleşmiş. Kullandığı ilaçlar VPA 500mg 2*1, TPR 50MG 1+2mg. Nörolojik muayenede yürüyüş ataksik, destekle yürüyor, konuşma hafif dizarterik, DTR bilateral hiperaktif, bilateral dışa bakışta nsitagmusu mevcut. Özgeçmişinde hipotiroidi ve depresyon öyküsü var. Soy geçmişinde ise erkek kardeşte benzer şikayetler nedeniyle takip ediliyor (Olgu 22). EEG incelemesinde göz kapamayla belirginleşen göz kapağı miyoklonisi ve fotosensitivitenin varlığını gösterilmiş (Şekil 21a). Kraniyal MR görüntülemesinde minimal serebral atrofi saptanmış. Yapılan genetik analiz incelemesinde Nöronal Seroid Lipofuksinozisi destekleyen CLN6 geninde homozigot mutasyon saptanmış. EMG incelemesinde median sinir uyarımı sonrası C refleksi elde edilmiş, GKR'de R2 ve R2K latans yanıtında anlamlı bir uzama saptanmıştır, sağ R2K uyarılamamıştır (Tablo 21, Şekil 21b).

Tablo 21: Olgu 21'in R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	L R2	R R2K	L R2K
10,8	11,4	50	44,2	yok	44,2



Şekil 21a: Olgu 21'e ait EEG örneği

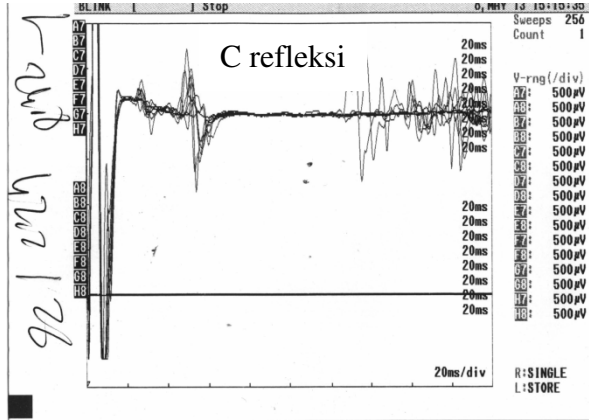


Şekil 21b: EMG'de Apduktör pollisiz brevis kası- Median sinir uyarımı sonrası görülen C refleksi.

Olgu 22: Olgu 21'in kardeşi; 28 yaşında erkek hasta, 2 yıl önce JTK nöbeti ve sıçramaları başlamış. Zamanla yürümede güçlük ve dengesizlik belirtileri eklenmiş. Kullandığı ilaçlar VPA 500mg 1*1, TPR 50mg 2*1. Nörolojik muayende konuşma dizarterik, yürümede ataksi mevcut. EEG incelemesinde fotosensitivite halinin varlığı gösterilmiş. Yapılan genetik analiz incelemesinde Nöronal seroid Lipofuksinozisi destekleyen CLN6 geninde homozigot mutasyon saptanmış. EMG'de sağ ve sol median sinir uyarım sonrası C refleksi görülen hastanın GKR incelemesinde R2K latans yanıtında anlamlı bir uzama saptanmıştır (Tablo 22).

Tablo 22: Olgu 22'in R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	L R2	R R2K	L R2K
10	9,2	35,6	32,4	44	42



Şekil 22: EMG'de Sağ- Sol APB Median sinir uyarımı sonrası görülen C refleksi.

Olgu 23: 25 yaşında kadın hasta. 18 yaşında şikayetleri başlayan hastanın 3 yıldır miyoklonik kasılmalar, son 1 yıldır konuşma bozukluğu, konuşulanları anlamama ve kelimeleri hatırlamama ve göz kapağı miyoklonileri başlayan hastanın VPA CR 500mg 1/2+1 kullanıyor. Nörolojik muayende kooperasyon kısıtlı, sağa bakışta nistagmus, DTR global canlı olduğu izlendi. Soy geçmişinde ablada epilepsi öyküsü var tedavi ile kontrol altında. EEG incelemesinde yaygın biyoelektrik aksama izlenmiş. Kraniyal MR görüntülemesinde bir özellik yok. Yapılan GKR incelemesinde R2 ve R2K latans yanıtlarında anlamlı bir uzama saptanmamıştır (Tablo 23).

Tablo 23: Olgu 23'in R1,R2 ve R2K latans değerleri

R R1	L R1	R R2	L R2	R R2K	L R2K
10,2	12,6	31,2	30,6	31,8	27,6

7. KAYNAKLAR

1. Bora İ, Yeni S.N, Gürses C. Epilepsi 2008;129-290.
2. Shibasaki H. Myoclonus and startle syndromes. Parkinson's disease and movement disorders. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2002;291–300.
3. Obeso JA, Rothwell JC, Marsden CD. The spectrum of cortical myoclonus. From focal reflex jerks to spontaneous motor epilepsy. Brain 1985;108:193–224.
4. Altındag E, Kara B, Baykan B, Terzibasioğlu E, Sencer S, Onat L, Sirvanci M. MR spectroscopy findings in Lafora disease. J Neuroimaging. 2009;19(4):359-65.
5. Sunami Y, Koide R, Arai N, Yamada M, Mizutani T, Oyanagi K. Radiologic and neuropathologic findings in patients in a family with dentatorubral-pallidoluysian atrophy. AJNR Am J Neuroradiol. 2011;32(1):109-14.
6. Mascalchi M, Michelucci R, Cosottini M, Tessa C, Lolli F, Riguzzi P, Lehesjoki AE, Tosetti M, Villari N, Tassinari CA. Brainstem involvement in Unverricht-Lundborg disease (EPM1): An MRI and (1)H MRS study. Neurology. 2002;11;58(11):1686-9.
7. Miyazaki M, Hashimoto T, Nakagawa R, Yoneda Y, Tayama M, Kawano N, Murayama N, Kondo I, Kuroda Y. Characteristic evoked potentials in childhood-onset dentatorubral-pallidoluysian atrophy. Brain Dev. 1996;18(5):389-93.
8. Mervaala E, Keränen T, Pääkönen A, Partanen JV, Riekkinen P. Visual evoked potentials, brainstem auditory evoked potentials, and quantitative EEG in Baltic progressive myoclonus epilepsy. Epilepsia. 1986;27(5):542-7.
9. Koutroumanidis M, Papadimitriou A, Bouzas E, Avramidis T, Papathanassopoulos P, Howard RS, Papapetropoulos T. Reduced brain stem excitability in mitochondrial myopathy: evidence for early detection with blink reflex habituation studies. Muscle Nerve. 1996;19(12):1586-95.
10. The International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981;22:489–501.
11. Shorvon S, Pedley T.A. The epilepsies. 2009;97-119.

12. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
13. John N Caviness, P. Brown, Myoclonus: current concepts and recent advances, *The Lancet Neurology*. 2004.
14. Alfradique, Í. Ve Vasconcelos, M.M. Juvenile Miyoclonic Epilepsy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2007;65:1266-1277.
15. Satishchandra P, Sinha S, Progressive myoclonic epilepsy, *Neurol India*. 2010;58(4): 514-22.
16. Trunbull J, Girard J-M, Lohi H., Chan E.M. Early onset Lafora body disease. *Brain a journal of neurology*. 2012;135:2684-2698.
17. Striano P, Zara F, Turnbull J, Girard J-M. Typical progression of myoclonic epilepsy of the Lafora type. *Nature clinical practice neurology*, 2008;4:106-111.
18. Minassian B. Lafora's disease: Towards a clinical, pathologic and molecular synthesis. *Pediatric Neurol*. 2001;25:21-9.
19. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR. Progressive Myoclonus Epilepsy, Lafora Type, NCBI Bookshelf. 2007.
20. Andrade D.M, Turnbull J, Minassian B.A. Lafora disease, seizures and sugars, *Acta Myologica* . 2007;26:83-6.
21. Yen C, Beydoun A, Drury I. Longitudinal EEG, studies in a kindred with Lafora disease, *Epilepsia*. 1991;(6):895-9.
22. Lohi H, Ianzano L, Zhao X-C, Chan E.M, Turnbull J, Scherer S.W, Ackerley C. A, Minassian N.B.A. Novel glycogen synthase kinase 3 and ubiquitination pathways in progressive myoclonus epilepsy, *Human Molecular Genetics*. 2005;14:2727–2736.
23. J.M. Serratosa, B.A. Minassian, S. Ganesh. Progressive myoclonus epilepsy of Lafora, *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 2012.
24. Genton P, Michelucci R, Tassinari C.A, Roger J., The Ramsay Hunt syndrome revisited: Mediterranean myoclonus versus mitochondrial encephalomyopathy with ragged-red fibers and Baltic myoclonus, *Acta Neurol Scand*. 1990;81(1):8-15.
25. Erdinç O, Joensuu T, İlgen Uslu F, Bebek N, Özkara Ç, Tutkavul K, Gündüz A, Lehesjoki A.E, Baykan B. Unverricht-Lundborg Disease in Turkey: Delineating The Phenotype Between Cystatin B Mutation Positive and Negative Cases, *Journal of Neurological Sciences [Turkish]* 2010;22:001-011.

26. Aicardi J, Andermann E, Andermann F, Arnold D, Avanzini G, Rerkovictt S.F, Bureau M, Carpenter S, Barsy T. De Vivo D.C. Marseille Consensus Group, Classification of Progressive Myoclonus Epilepsies and Related Disorders, the American Neurological Association, 1990;28:113-116.
27. Altay E, Bilir E. Demans ve Epilepsi, Demans Dizisi 1999;4:116-128.
28. Kalviainen R, Khyuppenen J, Koskenkorva P, Eriksson K, Vanninen R, Mervaala E. Clinical picture of EPM1. Unverricht-Lundborg disease, Epilepsia. 2008;49(4):549–556.
29. Khiari H.M, Franceschetti S, Jovic N, Mrabet A, Genton P, Death in Unverricht Lundborg disease, Neurol. 2009;30:315–318.
30. Lehesjoki A.E, Koskiniemi M. Clinical features and genetics of progressive myoclonus epilepsy of the Unverricht-Lundborg type. Ann Med.1998;30(5):474-80.
31. Koskiniemi E. Toivakka M, Donner M. Progressive myoclonus epilepsy Electroencephalographical Findings, Acta Neurologica Scandinavica. 1974; 50: 333–359.
32. Kyllerman M, Sommerfelt K, Hedström A, Wennergren G, Holmgren D., Clinical and neurophysiological development of Unverricht-Lundborg disease in four Swedish siblings.,Epilepsia,1991,32(6):900-9.
33. Visani E, Canafoglia L, Rossi Sebastiano D, Agazzi P, Panzica F, Scaioli V, Ciano C, Franceschetti S, Giant SEPs and SEP-recovery function in Unverricht–Lundborg disease. Clinical Neurophysiology. 2012;2-6.
34. Cohen N. R, Hammans S. R, Macpherson J, Nicoll J. A. R, New neuropathological findings in Unverricht–Lundborg disease:neuronal intranuclear and cytoplasmic inclusions. Acta Neuropathol. 2011;121:421–427.
35. Mascalchi M, Michelucci R, Cosottini M, Tessa C, Lolli F, Riguzzi P, Lehesjoki A.E, Tosetti M, Villari N, Tassinari C.A. Brainstem involvement in Unverricht-Lundborg disease (EPM1): An MRI and (1)H MRS study, Neurology. 2002;58(11):1686-168.
36. Koskenkorva P, Niskanen E, Hypponen J, Kononen M, Mervaala E, Soininen H, Kalviainen R, Vanninen R. Sensorimotor, Visual and Auditory Cortical Atrophy in Unverricht-Lundborg Disease Mapped with Cortical Thickness Analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33:878–83.
37. Ronald G. Lafrenière O, Daniel L, Rochefort , Chrétienl N, Rommens J. M, Cochius J. I, Kalviainen R, Nousiainen U, Patry G, Farrell K, Söderfeldt B, Federico A, Hale B. R. Unstable insertion in the 5' flanking region of the cystatin B gene is the most common mutation in progressive myoclonus epilepsy type 1 EPM1. Nature Genetics. 1997;15:298-302.

38. Lalioti M.D, Mirotsou M, Buresi C, Peitsch M. C, Rossier C, Ouazzani R, Baldy-Moulinier M, Bottani A, Malafosse A, Antonarakis S. E, Identification of Mutations in Cystatin B, the Gene Responsible for the Unverricht-Lundborg Type of Progressive Myoclonus Epilepsy (EPM1). *Am. J. Hum. Genetic.* 1997;60:342-351.
39. Delgado-Escueta A.V, Ganesh S, Yamakawa K, Advances in the Genetics of Progressive Myoclonus Epilepsy. *American Journal of Medical Genetics.* 2001;106:129-138.
40. Lorenzoni, P. J, Scola R. H, Kamoi Kay C. S, Arndt R. C, Carlos E, Lineu S, Werneck C, MERRF: Clinical features, muscle biopsy and molecular genetics in Brazilian patients. *Mitochondrion.* 2011;528–532.
41. Berkovic S.F, Carpenter S, Evans A, Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). 1. A clinical, pathological, biochemical, magnetic resonance spectroscopic and positron emission tomographic study. *Brain.*1989;112:1231–1260.
42. Di-Mauro S. Review; Mitochondrial diseases. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2004; 1658:80– 88.
43. Berkovic S, Andermann F, Kuzniecky R, Gendron D, Quesney LF, Myoclonus epilepsy and ragged-red fibres (MERRF). 2. Electrophysiological studies and comparison with other progressive myoclonus epilepsies. *Brain.* 1989;112(5):1261-76.
44. Ito S, Shirai W, Asahina M, Hattori T. Clinical and brain MR imaging features focusing on the brain stem and cerebellum in patients with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers due to mitochondrial A8344G mutation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(2):392-5.
45. Sen Chuang C, Chi Lo M, Whei Lee K, San Liu C. Magnetic resonance spectroscopy study in basal ganglia of patients with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers. 2007;55: 385-387.
46. Silvestri G, Moraes C.T, Shanske S, Oh S.J, Di-Mauro S. A. New mtDNA mutation in the tRNA(Lys) gene associated with myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). *Am J Hum Genet.* 1992;51(6):1213-7.
47. Whittaker R.G, Turnbull D.M. A diagnostic tattoo. *Clin Genet.* 2009;75(1):37-8.
48. Dirican A.C, Altunkaynak Y, Türk A.Ş, Mutluay B, Baybaş S. MERRF Case Report. *Epilepsi.* 2009;15(3):99-103.
49. Bourgeois J.M, Tarnopolsky M.A. Pathology of skeletal muscle in mitochondrial disorders. *Mitochondrion.* 2004;4:441–452.

50. Siintola E, Topcu M, Aula N, et al. The novel neuronal ceroid lipofuscinosis gene MFSD8 encodes a putative lysosomal transporter. *Am J Hum Genet.* 2007;81:136-46.
51. Santavuori P, Lauronen L, Kirveskari E, Aberg L, Sainio K, Autti T. Neuronal ceroid lipofuscinoses in childhood. *Neurol Sci.* 2000;21:35-41.
52. Anderson G. W, Goebel H. H, Simonati A. Human pathology in NCL. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2012;1-20.
53. Williams R.E, Aberg L, Autti T, Goebel H.H, Kohlschütter A, Lönnqvist T, Diagnosis of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2006;1762:865–872.
54. Siintola E, Partanen S, Stromme P, Haapanen A, Haltia M, Maehlen J, Lehesjoki A.E, Tyynela J. Cathepsin D deficiency underlies congenital human neuronal ceroid lipofuscinosis. *Brain.* 2006;129:1438–1445.
55. Mole S.E, Williams R.E, Goebel H.H. Correlation between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurogenetics.* 2005;6:107–126.
56. Santavuori P, Haltia M, Rapola J, Raitta C. Infantile type of so-called neuronal ceroid lipofuscinosis Part 1. A Clinical study of 15 patients. *Journal Neurol.* 1973;18:257–267.
57. Steinfeld R, Heim P, Von Gregory H, Meyer K, Ulrich K, Goebel H, Kohlschutter A. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am. J. Med. Genet.* 2002;112:347–354.
58. Heim P, Von Gregory H, Meyer K, Ulrich K, Goebel H, Kohlschutter A. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am. J. Med. Genet.* 2003;112:347–354.
59. Petersen B, Handwerker M, Huppertz H.I. Neuroradiological findings in classical late infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Pediatr Neurol.* 1996;5:344–347.
60. Lauronen L, Huttunen J, Kirveskari E, Wikstrom H, Sainio K, Autti T, Santavuori P. Enlarged SI and SII somatosensory evoked responses in the CLN5 form of neuronal ceroid lipofuscinosis. *Clinical Neurophysiol.* 2002;113:1491–1500.
61. Autti T, Raininko R, Launes J, Nuutila A, Santavuori P, Jansky– Bielschowsky variant disease: CT, MRI and SPECT findings. *Pediatr. Neurol.* 1992;8:121–126.
62. Sharp J.D, Wheeler R.B, Parker K.A, Gardiner R.M, Williams R.E, Mole S.E. Spectrum of CLN6 mutations in variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, *Human Mutat.* 22 (2003) 35–42.

63. Jalanko A, Braulke T. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1793:697–709
64. Berkovic S.F, Carpenter S, Andermann F, Andermann E, Wolfe L.S. Kufs' disease: a critical reappraisal. *Brain*. 1988;111:27-62.
65. Arsov T, R. Smith K, Damiano J, Franceschetti S, Canafoglia L, Bromhead C. J, Andermann E, Vears D. F, Cossette P, Rajagopalan S, McDougall A, Sofia V, Farrell M, Aguglia U, Zini A, Meletti S, Morbin M, Mullen S, Andermann F, Mole S. E, Bahlo M, Berkovic S. F. Kufs Disease the Major Adult Form of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Caused by Mutations in CLN6. *The American Journal of Human Genetics*. 2011;88:566–573.
66. Palmeria S, Villanova M, Malandrinia A. Type I Sialidosis: A Clinical, Biochemical and Neuroradiological Study. *Eur Neurol*. 2000;43:88-94.
67. Pattison S, Pankarican M, Rupar C. A, Graham F.L, Igdoura S. A. Five Novel Mutations in the Lysosomal Sialidase Gene (NEU1) in Type II Sialidosis Patients and Assessment of Their Impact on Enzyme Activity and Intracellular Targeting Using Adenovirus-Mediated Expression. *Human mutation*. 2004;23:32-39.
68. Seyrantepe V, Poupetova H, Froissart R, Zabot M.T, Maire I, Pshezhetsky A.V. Molecular Pathology of NEU1 Gene in Sialidosis, *Human mutation*. 2003;22:343-352.
69. Potter NT, Meyer MA, Zimmerman AW. Molecular and clinical findings in a family with dentato-rubro- pallido-luysian atrophy. *ANN Neurol*. 1995;37:273-277.
70. Natio H, O Yanagi S. Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis; hereditary dentatorubral- pallidolusian atrophy: a clinico- pathological study. *J Neurosurg Psychiatry*, 1984;47:1288-1298.
71. Topçu M, Turanlı G, Aynacı FM, Yalnızoğlu D, Saatçi I, Yiğit A, Genç D, Söylemezoğlu F, Bertan V, Akalan N. Rasmussen Encephalitis in Childhood. *Child's Nerv Syst*. 1999;15:395-403.
72. Burke GJ, Fifer SA, Yoder J. Early Detection of Rasmussen's Syndrome by Brain. SPECT Imaging. *Clin Nucl Med*. 1992;17(9):730-731.
73. Bien C. G, Granata T, Antozzi C, Cross J.H, Dulac O, Kurthen M, Lassmann H, Mantegazza R, Villemure J.G, Spreafico R, Elger C.E. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis A European consensus statement. *Brain*. 2005;128:454–471.
74. Bien C.G, Widman G, Urback H, Sassen R, Kuczaty S. The naturel history of rasmussen's encephalitis. *Brain*. 2002;1751-1759.
75. Kugelberg E. Facial reflexes. *Brain*. 1952;75:385-396.

76. Rushworth G. Observations on blink reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962;25:93-108.
77. Michael J. Aminoff. *Aminoff's elektrodiagnosis in clinical neurology*. 2012; 421-424.
78. Valls S.J. Neurophysiological assessment of trigeminal nerve reflexes in disorders of central and peripheral nervous system. *Clin.Neurophysiology*. 2005;116:2255-2265.
79. Kimura J, Powers JM, Van Allen MW. Reflex response of orbicularis oculi muscles to supraorbital nerve stimulation. Study in normal subjects and in peripheral facial paresis. *Arch Neurol*. 1969;21:193–199.
80. Ongerboer de Visser BW, Goor C. Electromyographic and reflex study in idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgias: latency of the jaw and blink reflexes. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry*. 1974;37:1225–1230.
81. M. Aramideh, B.W. Ongerboer de Visser. Brainstem reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. *Muscle Nerve*. 2002;26: 14–30.
82. B. W. Ongerboer de Visser, C. Goor. Electromyographic and reflex study in idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgias: latency of the jaw and blink reflexes, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1974;37:1225-1230.
83. Kimura J, Lyon L.W. Orbicularis oculi reflex in the Wallenberg syndrome: alteration of the late reflex by lesions of the spinal tract and nucleus of the trigeminal nerve *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1972;35:228-233.
84. Valls-Sole J. Neurophysiological assessment of trigeminal nerve reflexes in disorders of central and peripheral nervous system. *Clin.Neurophysiology*. 2005;116:2255-2265.
85. Morris A. Fisher et al. Assessing segmental excitability after acute rostral lesions. *Neurology*. 1979;189-196.
86. Basso M.A, Evinger C. An Explanation for Reflex Blink Hyperexcitability in Parkinson's Disease. II. Nucleus Raphe Magnus *The Journal of Neuroscience*. 1996;16(22):7318–7330.
87. Mikropoulos E. H, Papathanasiou A. A. Hadjigeorgiou G, Tsironi E, Papadimitriou A. Supratentorial Multiple Sclerosis Lesions Affect the Blink Reflex Test, *The Open Neurology Journal*. 2010;4:92-99.
88. Grinker RR, Serota H, Stein SI. Myoclonic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry*. 1938;40:968–980.
89. Dawson GD. The relation between the electroencephalogram and muscle action potentials in certain convulsive states.*J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1946;9:5–22.

90. Kofler M, Kumru H, Schaller J, Saltuari L. Blink reflex prepulse inhibition and excitability recovery: Influence of age and sex *Clinical Neurophysiology*. 2013;124:126–135.
91. Girlanda P, Dattola R, Messina C. Blink reflex in hemiplegia. *Eur Neurol*. 1984;23(3):221-7.
92. Filipowska J, Drozdowski W. Assessment of blink reflex in hemiparetic patients after stroke, *Neurology*. 1997;49(3):874-6.
93. Berardelli A, Accornero N, Cruccu G, Fabiano F, Guerrisi V, Manfredi M. The orbicularis oculi response after hemispherical damage, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1983;46:837-843.
94. Celebisoy N, Varolgüneş N, Akyürekli O. Corneal reflex and blink reflex changes in thalamic hemorrhage. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2000;40 (2):95-102.
95. Imamura N, Miwa H, Hironishi M, Goto K, Mizuno Y. A characteristic blink response observed in a patient with Lance-Adams syndrome--somatosensory-evoked blink response, *No To Shinkei*. 2007;59(2):178-80.
96. Striano CA, Ackerley M, Cervasio JM, Girard J, Turnbull ML, Del Basso-De Caro, S. Striano, F. Zara, Minassian BA. 22-year-old girl with status epilepticus and progressive neurological symptoms *Brain Pathol*. 2009;19(4):727-30.
97. Martin JJ, Libert J, Ceuterick C. Ultrastructure of brain and retina in Kufs' disease (adult type-ceroid-lipofuscinosis), *Clin Neuropathol*. 1987;6(6):231-5.
98. Tobo M. Y, Mitsuyama, K, Ikari, K, Itoi. Familial occurrence of adult-type neuronal ceroid lipofuscinosis, *Arch Neurol*. 1984;41(10):1091-4.
99. Cockerell O. C, Rothwell J, Thompson P. D, Marsden C. D, Shorvon S. D. Clinical and physiological features of epilepsy partialis continua Cases ascertained in the UK, *Brain*. 1996; 119:393-407.
100. Andermann F. Cortical dysplasias and epilepsy: a review of the architectonic, clinical, and seizure patterns, *Adv Neurol*. 2000;84:479-96.
101. Archer JS, Waites AB, Abbott DF, Federico P, Jackson GD. Event-related fMRI of myoclonic jerks arising from dysplastic cortex, *Epilepsia*. 2006;47(9):1487-92.
102. Altındag E, Kara B, Baykan B, Terzibasıoglu E, Sencer S, Onat L, Sirvancı M. Spectroscopy Findings in Lafora Disease, *Journal of Neuroimaging*. 2009;19:4.
103. Clarke L.B. Brainstem reflexes in migraine patients in editorial R.Nardone and F.Tezzon in *Migraine Disorders Research Trends*, New York, Nova Science Publishers. 2007;183-208.