

Konuşmacı Sunumları

K-1	TEMEL DALGA PATERNLERİ	18
K-2	MONTAJ VE POLARİZASYON	18
K-3	EEG ARTEFAKTLARI.....	18
K-4	AKTİVASYON YÖNTEMLERİ	19
K-5	FOKAL İKTAL EEG PATERNLERİ.....	20
K-6	KOMA VE ENSEFALOPATİLERDE EEG BULGULARI	21
K-7	OLGULARLA EEG	23
K-8	EPILEPSY CLASSIFICATION.....	23
K-9	BRAIN OSCILLATIONS IN LIMBIC EPILEPSY	24
K-10	KORTİKAL DİSPLAZİNİN PATOGENEZİ	24
K-11	KORTİKAL DİZPLAZİLERDE GÖRÜNTÜLEME	25
K-12	SEREBRAL KORTİKAL MALFORMASYONLARDA KLİNİK YAKLAŞIM	29
K-13	ABSANS EPİLEPSİLERİNDE TİPİK EEG BULGULARI	30
K-14	ABSANS EPİLEPSİLERİNDE ATİPİK EEG BULGULARI.....	32
K-15	ABSANS EPİLEPSİLERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	34
K-16	ULUSAL EPİLEPSİ KONGRESİ TEDAVİ GEÇESİ	34
K-17	THE ROLE OF THE BASAL GANGLIA IN THE CONTROL OF SEIZURES	34
K-18	KLİNİK AÇIDAN TİPİK ABSANS EPİLEPSİSİ İLE TEMPORAL KOMPLEKS PARSİYEL EPİLEPSİ NÖBETLERİNDE FARKLI (KARŞIT?) MEKANİZMALAR	35
K-19	DENEYSEL AÇIDAN ABSANS EPİLEPSİSİ VE LİMBİK NÖBETLERDE KARŞIT MEKANİZMALAR	35
K-20	SÜT ÇOCUKLUĞU VE ÇOCUKLUĞUN EPİLEPTİK ENSEFALOPATİLERİ	35
K-21	TANI, TEDAVİ VE PROGNOZ AÇISINDAN NÖROPSİKİYATRİK ÖZELLİKLER	40
K-22	İLK NÖBETE YAKLAŞIM, İLAÇ BAŞLAMA-SONLANDIRMA.....	41
K-23	EPİLEPSİDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	41
K-24	TEDAVİYE DİRENÇLİ İDİYOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİLERDE ELEKTROKLİNİK ÖZELLİKLER.....	43
K-25	TEDAVİYE DİRENÇLİ İJE'LER	44
K-26	ANTIEPILEPTIC DRUG INTERACTIONS	44
K-27	KONVULZİF STATUS EPİLEPTİKUS.....	45
K-28	NONKONVÜLZİF STATUS EPİLEPTİKUS.....	46
K-29	STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİSİ	49

K-1

TEMEL DALGA PATERNLERİ

Bülent Oğuz GENÇ¹

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Konya

EEG beyin yüzeyinde oluşan elektriksel aktivitenin yazdırılmasıdır. Bu aktivite EEG cihazının ekranında amplitüdü mikrovoltlarla ölçülen farklı frekanslarda dalga biçimleri şeklinde görünür. EEG dalgaları kayıtladıkları saçlı deri bölgesi yanısıra genellikle frekans, amplitüt ve biçimlerine göre sınıflandırılır. En çok kullanılan dalga frekanslarına göre yapılan (alfa, beta, teta ve delta) sınıflamadır. Dalgaların frekansı ve biçimine ilişkin özellikler hastanın yaşı, uyanıklık durumu ve saçlı deriden kayıtladıkları bölgeye göre anlam kazanır. Normal EEG dalgaları frekans, amplitüt ve lokalizasyonlarına göre tanımlanır.

Frekans, normal ve anormal EEG ritmlerinin tanımlanmasında temel özelliklerden biridir. Uyanık erişkin EEG'sinde 8Hz ve üzerindeki dalga frekansları çoğunlukla normaldir. Uyanık bir erişkinde 7Hz ve altındaki frekanslar çoğunlukla anormal kabul edilirken, çocukta ya da uykudaki erişkinde normaldir. Bazı durumlarda hastanın yaşına ve uyanıklık durumuna uygun frekansta olmalarına rağmen EEG dalgaları anormal olarak değerlendirilebilir. Örneğin uygun skalp lokalizasyonunda yer almadıklarında veya ritm ya da amplitüt yönünden düzensizlik gösterdiklerinde.

Bazı dalgalar biçimleri, saçlı derideki lokalizasyon ya da dağılımları ve simetri özellikleriyle tanınır. Belli yaşlar ya da uyku-uyanıklık durumlarında normal kabul edilen belli paternler vardır. Bir dalganın morfolojisi belli şekillere benzetilebilir. Örneğin uykunun ikinci evresinde vertekte görülen "V" dalgaları ya da ansefalopatilerde görülen trifazik dalgalar gibi.

K-2

MONTAJ VE POLARİZASYON

Neşe DERİCİOĞLU¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Ankara

EEG beynin elektriksel alanlarının bilimsel analizidir ve saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar arasında zaman içinde değişen voltaj farklarının amplifiye edilmesiyle kaydedilir. EEG nöron popülasyonlarının bileşik post-sinaptik potansiyellerini temsil eder. Kortikal potansiyellerin boyutları, deşar voltajı, senkron aktivitenin alanı, senkronizasyon derecesi

ve jeneratörlerin kortikal oryantasyonu ile belirlenir. Herhangi bir elektrotun polaritesi mutlak değildir ve eşleştigi elektrota göre relatif bir değer alır. EEG'de epileptiform alanın belirlenmesinde değişik montajlar kullanılabilir. Montajlar bipolar (longitudinal veya transvers), referans ve Laplacian olarak üç grupta incelenebilir. Lokalize akım kaynaklarının saptanması, yaygın akımların saptanması, asimetri analizi ve elektrot artefaktının saptanmasında her montaj türünün avantaj ve dezavantajları bulunur. Montaj tasarımları oluşturulurken belli kurallar göz önünde bulundurulmalıdır. EEG kaydı için en az 8, mümkünse daha fazla sayıda kanal kullanılmalıdır. 10-20 sistemindeki 21 elektrotun tümü yerleştirilmelidir. Hem bipolar hem de referans montajlar kullanılmalıdır. Elektrot bağlantı kalıbı olabildiğince basit olmalı ve montajlar kolayca anlaşılabilir. Elektrot bağlantıları tercihen düz bir çizgi üstünde kesiksiz olmalı (ör: Fp1-F7-T3-T5-O1 gibi) ve mümkünse elektrotlar arası mesafe eşit tutulmalıdır. Trasedeki anterior elektrotlar, posterior elektrotların üstünde yer almalıdır.

Sol elektrotların sağ elektrotların üstüne yerleştirilmesi önerilmektedir. Her montajda, başın tüm alanlarının yeterince kaplanabilmesi için kanal sayısının elverdiği en fazla sayıda elektrot kullanılmalıdır. Kağıt EEG'ler için, her kayıta 3 montaj sınıfı kullanılmalıdır. Elektrik alanlarının yeterli bir haritalaması için longitudinal bipolar ve transvers bipolar zincirlerinin eşzamanlı kaydını içeren ek montajlar kurulabilir. Referans montajlarda potansiyel tuzaklar çoktur ve referans elektrotta istenmeyen bir aktivite varsa dikkatli olunmalı, diğer bir referans seçilmelidir. Her montajda mantıklı bir sıralama düzeni hakim olmalıdır. Sunumda değişik montajların kullanım alanları ve polarite hesabı örneklerle açıklanacaktır.

K-3

EEG ARTEFAKLARI

Oğuz ERDİNÇ¹

¹Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Eskişehir

EEG çekiminde yanlış yorumlanabilecek artefaktlarla sık karşılaşılır. Bu artefaktların bazılarını tanımak çok kolayken bazılarını yorum hatalarına neden olabilir. Poligrafik çekimler bu artefaktların tanımlanmasında genellikle yardımcı olurlar: EKG, EMG, solunum kayıtları gibi. EEG teknisyeninin bu artefaktları tanımlamasındaki rolü çok önemlidir.

I. HASTADAN KAYNAKLANAN ARTEFAKTLAR

1. Göz kırpması ve göz hareketleri: Bu hareketlerden en faz-

la frontal yerleşimli elektrodlerden elde edilen kayıtlar etkilenir. Göz hareket artefaktı gözün ön kısmını kayıt elektroduna doğru yaklaşan ve uzaklaşan pozitif bir yük olarak görmektir. Göz hareket kayıtları bazen santral ve temporal kayıtlarda da izlenebilir. Göz hareketlerinin tekrarlayıcı olmaları bilateral senkron frontal yavaş dalgaları, göz kapağı titremeleri ise 10 Hz'e uyan frontopolar bölgelerde izlenen alfa ritmi görünümüne yol açabilir. Bu gibi durumlarda unipolar montajlarda ya da orta hat longitudinal bipolar montajlarda bu dalgaların tekrar değerlendirilmesi, artefakt olduğunun kanıtlanması gerekebilir.

2. Kas artefaktı: Kas artefaktları tekrarlayan kısa potansiyeller şeklindedir. Çekim sırasında dişlerin sıkılması, çiğneme gibi hareketler temporal, göz ve çevre kaslarının kasılması frontal bölgelerde artefaktların ortaya çıkmasına neden olur. Yaygın vücut hareketleri tüm elektrodlarca kaydedilir. Kas artefaktları hastanın myoklonik, jeneralize tonik klonik gibi nöbetleri sırasında tüm kanallarda ortaya çıkan deşarjlara da karışabilir. Tremor gibi hareketler de EEG'de izlenebilir.

3. Hareket artefaktı: Kayıt sırasında hastanın gözlenen hareketleriyle birleştirildiğinde tanınması kolaydır.

4. EKG artefaktı: Montajlardan birisinin EKG kayıtlarını kaydetmesi bu gibi artefaktları açıklamak için uygun bir yöntem olabilir. Bu artefakt tüm kanallarda veya tek ya da birkaç kanalda ortaya çıkabilir. Longitudinal bipolar montajlarda T5'te pozitive yaratarak sapmalar ortaya çıkabilir. Anormal keskin dalgalar ya da ritmik delta aktiviteleri ile karışabilir. Bazen kötü elektrod teması ile bu artefaktlar oluşabilir.

5. Nabız dalgası artefaktı: Elektrodla saçlı deri arasındaki elektriksel temasta, nabız dalgalarının hafif bir değişiklik yaratması sonucu, artere yakın saçlı deri üzerindeki ya da yakınındaki bir elektrod tarafından algılanması ile ortaya çıkan üçgen şeklinde dalgalarıdır. Daha çok frontal ve temporal elektrodlar tarafından algılanır. Elektrod, nabız alınan arter bölgesinden uzaklaştırılırsa artefakt önlenir.

6. Deri Potansiyeli (Elektrodermogram): (a) Ter artefaktı: 2 sn'den fazla süreli yavaş dalga formları şeklindedir. Elektriksel zemin çizgisinde yavaş kaymalar şeklinde ortaya çıkar. Artefakt birden fazla kanalda, bazen de lateralize veya asimmetrik olabilir. Zemin aktivitede yaygın yavaşlama eşliğinde ter artefaktı hipoglisemiyi akla getirmelidir. (b) Galvanik deri yanıtı: 1-2 Hz yavaş dalgalarıdır. Otonomik, duyuşal uyaranlarla ya da psöşik nedenlerle ter bezlerinin deri iletkenliğindeki yarattığı aktivitenin değişikliğini gösterir.

7. Dilin ve diğer hareketler: Bu artefakt konuşma, yutkunma, çiğneme, emme, öksürme, hıçkırma gibi nedenlerle oluşabilir. Aralıklı, tekrarlayan, başın orta kısmına dağılan aralıklı ve tekrarlayıcı yavaş dalgalar şeklinde izlenir. Hareketlerle ortaya çıkıp, hareketlerin sonlandırılmasıyla ortadan kalıyorlarsa tanımlaması kolaylaşır.

8. Dental restorasyonlar: Diş dolgularına çiğneme, yutkunma ya da konuşma sırasında ortaya çıkabilen dalgalarıdır.

II. İNTERFERANS

Elektriksel girişimden kaynaklanan en yaygın artefaktır. Yakın yerleşimli TV istasyonlarının sinyalleri, radyo kanallarının aranması, telefon çalması, kardiyak piller, kayıt odasına yürüyen bir kişi, İV sıvısının damlalarının düşmesi de bu artefaktlara neden olabilir.

III. KAYIT ELEKTRODLARINDAN VE CİHAZDAN KAYNAKLANAN ARTEFAKTLAR

1. Elektrodlerden, elektrod giriş tablosundan, input kablolarından ve seçici düğmelerden kaynaklanan artefaktlar: Serebral aktiviteden kolaylıkla ayırt edilir, bu aktivitenin üzerine binmiş olarak görülür. Tanınmaları her zaman kolay olmaz. Serebral aktiviteyi andırabilen şekillerde olabilir. En sık rastlanılan "elektrod pop" artefaktıdır. Elektrodun yerleşimi gözden geçirilmelidir.

2. Kayıt cihazından kaynaklanan artefaktlar: Serebral aktiviteden çok farklı dalga formları şeklindedir.

Kaynaklar

1. Fisch ve Spehlmann'dan EEG'ye Giriş. B. J. FISCH. Çeviren: Türker Şahiner, Turgut Yayıncılık 2007.
2. Atlas of EEG. Volume 1: Awake and Sleep EEG. A Crespel ve P Gelisee. John Libbey Eurotext, Paris, 2005.

K-4

AKTİVASYON YÖNTEMLERİ

Aytaç Yiğit¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Ankara

EEG'de aktivasyon, normal veya anormal EEG aktivitesini artırma veya ortaya çıkarma amacını güden herhangi bir uygulamadır. Standart EEG çekimi sırasında uygulanan başlıca aktivasyon yöntemleri, göz açma-kapama, hiperventilasyon (derin soluma), aralıklı ışık uyarımı ve uykudur.

Gözler kapalıyken kaydedilen normal veya anormal EEG

aktivitesinin reaktivitesini sınamak için, hastanın gözlerini açması istenir. Gözlerin kapatılmasıyla da, bazen epileptik paroksizmal aktivite ortaya çıkabilir.

Hiperventilasyon, hastadan solunumunu dakikada 20 defa olacak kadar hızlandırması ve derinleştirilmesi istenerek, en az 3 dakika uygulanır. Hiperventilasyonun aktivasyon mekanizması kesinlikle bilinmemekle birlikte, muhtemelen serebral hipoksiye bağlı olarak, EEG'de fizyolojik veya patolojik anlamı olabilen lokalize veya yaygın yavaşlama, epileptik paroksizmalar, hatta parsiyel veya jeneralize nöbetler ortaya çıkabilir.

Aralıklı ışık uyarımı, hastanın gözlerine değişik frekanslarda yanıp sönen ışık tutarak uygulanır. EEG'de patolojik anlamı olmayan fotik sürüklenme veya fotomiyojenik yanıtlar veya anormal fotoparoksizmal yanıtlar ve epileptik nöbetler ortaya çıkabilir.

Uykuda EEG kaydı ise, fokal veya jeneralize paroksizmal aktiviteyi ortaya çıkarmak için önemli bir araçtır. EEG laboratuvarında gündüz uykusu, hastayı gece kısmen uykusuz bırakarak veya kayıttan önce ilaç vererek sağlanabilir.

K-5

FOKAL İKTAL EEG PATERNLERİ

Semai BEK¹

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nöroloji AD, Ankara

Fokal epileptiform deşarjlar parsiyel epilepsinin tanısında önemli oldukları kadar epileptogenez ve nöbet orijini hakkında da bilgi vermeleri nedeniyle önemlidirler. Genel olarak diken, keskin dalgalar ve diken dalga kompleksleri olarak görünürler.

Jeneralize nöbetlerde görülen iktal EEG paternlerinin aksine, fokal nöbetlerde görülen iktal paternler belirli nöbet tipine özgül olmayıp yalnızca interiktal dönemde görülen özelliklerin değişimi ile belirlenebilir. Özgül özellikleri olmamakla birlikte sık karşılaşılan bazı ipuçları taşırlar. Fokal nöbetlerde görülen iktal paternler genellikle nöbet sırasında yavaşlama gösteren repetitif keskin dalga kompleksleri tarzındadır. Repetitif diken ve desenkronizasyon paternleri sıklıkla fokal motor nöbetlere eşlik eder.

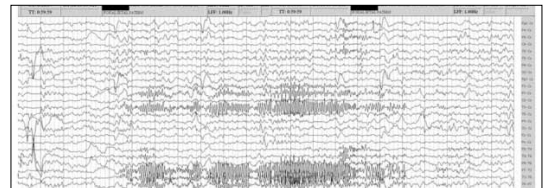
İktal dönemde dalga morfolojisindeki değişim (frekans ve amplitüd) dikkat çekicidir (Şekil 1-2). Frekans değişimi artış veya azalma şeklinde ortaya çıkabilir. Amplitüd değişimi

ise hemen her zaman artış şeklindedir ve fokal olabileceği gibi jeneralize olarak da gözlenebilir. Fokal nöbetlerde EEG değişiklikleri jeneralize olarak başlayabilir, ancak genellikle birkaç saniye içerisinde fokal özellik kazanır.

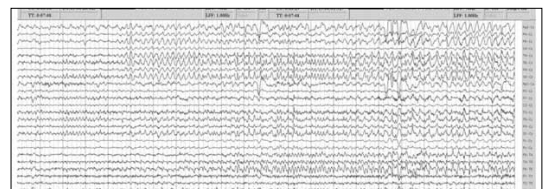
Fokal başlayan iktal aktivitenin jeneralize olması ise sekonder jeneralizasyonun göstergesidir. Fokal başlangıçlı jeneralize patern bilateral senkroni ile karıştırılmamalıdır. Sekonder bilateral senkroni bir interiktal patern olup parsiyel başlangıçlı bir iktal paternin evolüsyonu olarak değerlendirilmez. Sekonder jeneralize fokal iktal paternin tipik özelliği paroksizmal hızlı aktivite özelliklerinin nöbet başlangıcından itibaren görülmesidir.

Fokal iktal EEG aktivitesinin sonlanması ya zemin aktivitesine geri dönüş ya da repetitif epileptik burstler şeklinde olabilir. Burstler de hemen her zaman yavaşlama veya supresyon ile sonuçlanır ki bu supresyon paterni en fazla iktal odakta gözlenir. Nöbet sonrası erken dönemde iktal odakta interiktal fokal anormallikler gözlenebilir.

Fokal iktal paternlerin ayırıcı özellikleri: Dalga morfolojisinde değişiklik: Zemin aktivitesindeki ani değişiklik ve evolüsyon dikkat çekicidir. Midtemporal teta aktivitesi ve Wicket ritmi de iktal paternlerde olduğu gibi ani başlangıçlı ve iktal paternler ile karıştırılacak tarzda temporal bölgede görülürler ancak frekans ve dağılımda evolüsyon göstermemeleri nedeniyle iktal paternlerden ayırt edilirler. Erişkinlerin subklinik ritmik elektrografik deşarjları (SREDA) da fokal iktal EEG



Şekil 1. Sol anterior temporal başlangıçlı iktal patern gözlenmektedir. Zemin aktivitesinden ani olarak amplitüd yüksekliği ve frekans artışı ile birlikte yaklaşık 13 sn süren iktal paterni takiben 1-2 sn'lik yavaşlama ile sonlanan nöbet aktivitesi. [K-5]



Şekil 2. Sağ temporal başlangıçlı iktal patern gözlenmektedir. Alfa frekansında zemin aktivitesinin fokal yavaşlaması ve amplitüde artış dikkat çekmektedir. Nöbet aktivitesinin devam etmesi ile birlikte frekansın giderek yavaşladığı ve yavaş teta bandına kaydığı görülmektedir. [K-5]

özelliklerine benzerlik gösterir. Ancak evölüsyon göstermesi ve en önemlisi klinik olarak hastada uyanıklıkta azalma veya davranış değişikliklerinin olmaması ile ayrılır.

Süre: 14 ve 6 Hz diken dalga paroksizmleri gibi benign EEG varyantları genellikle 2 saniyeden kısa süreli olmalarına karşın nöbet aktivitesi hemen her zaman daha uzun sürelidir.

Klinik özellikler: EEG deşarjlarına eşlik eden nöbet aktivitesinin klinik olarak gözlenmesi, iktal paternin interiktal dönemden ayrılmasında en doğru yöntemdir. Ancak EEG değişikliği yapmadan nöbetlerin gözlenebileceği veya iktal deşarjların da her zaman klinik olarak nöbet aktivitesi oluşturmadığı da bilinmelidir. Basit parsiyel motor nöbetlerin üçte birinde, basit parsiyel non-motor nöbetlerin ise yaklaşık altıda birinde iktal deşarjlar saptanabilir. Genel olarak kompleks parsiyel nöbete ilerlemeyen basit parsiyel nöbetlerin yalnızca %20-30'unda iktal patern saptanabilir.

Sonuç olarak; EEG zemin aktivitesinde meydana gelen her fokal değişiklik iktal patern olarak kabul edilmemeli, iktal deşarjın başlangıç - iktal dönem ve sonlanım özellikleri ve evölüsyonu dikkatlice değerlendirilmelidir.

K-6

KOMA VE ENSEFALOPATILERDE EEG BULGULARI

Hacer BOZDEMİR¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Adana

Bilinci kapalı olan hastalarda prognozu belirlemede nörokimyasal testler ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra elektrofizyolojik incelemeler de önem taşımaktadır. EEG; beyindeki fonksiyon bozukluğunun objektif ölçümünde ve metabolik-toksik nedenler ile strüktürel lezyonlar arasındaki spesifik farkları ayırd ederek komanın etyolojisini saptamada önemli veriler sağlar. Beyin sapı ve hemisferik lezyonlar arasındaki spesifik farkı, strüktürel lezyonun lokalizasyonunu ve komanın düzeyini belirleyerek prognoz hakkında karar verebilmede yardımcı olur.

Komalı hastalarda nörolojik bulgular prognozun belirlenmesinde yol gösterici olmasına karşın, EEG bulguları da kortikal fonksiyonları değerlendirmede ve prognozu belirlemede önemli veriler sağlamakta ve hatta EEG bulguları kortikal disfonksiyonun derecesi ile paralellik göstermektedir. Komanın erken döneminde alfa aktivitesinin yerini teta ve delta frekanslı yavaş dalgalar alırlar. EEG anormallikleri etyolojik nedenlere göre süreklilik gösterebileceği gibi belirli bölgelere de lokalize olabilir. Supratentoryel lezyonlara

bağlı komalarda EEG'de lateralize bulgu saptanmasına karşın, metabolik, hipoksik ve toksik komalarda daha çok diffüz anormallikler tesbit edilir. Değişik etyolojik faktörlere bağlı komaya giren olgularda farklı EEG patternleri ile karşılaşmak mümkündür.

İntermittant ritmik delta aktivitesi (IRDA): Komanın erken döneminde görülen bu anormallikte alfa aktivitesinin yerini teta ve delta gibi yavaş aktivite türlerinin aldığı görülür. EEG'de sıklıkla 2-3 Hz frekanslı yüksek voltajlı dalgaların bilateral veya unilateral burstleri gözlenir. Bilateral olduğunda tipik olarak senkrondur, Burstler göz açmakla bloke olabilir. IRDA, supratentoryal hemisferik veya orta hat lezyonlarında, toksik ve metabolik ensefalopatilerde, kortikal ve subkortikal gri cevheri tutan strüktürel geniş santral sinir sistemi lezyonlarında görülür.

Üremik ensefalopatilerde karşılaşılabilen bu tip EEG değişikliği bilinç bozukluğu ile paralellik gösterir. Komanın gelişmesi ile EEG'de diffüz yavaşlama 5-6 Hz frekanslı fokal diken veya hızlı diken aktivite türleri görülür. Frontalde dominansı gösteren keskin ve yavaş aktivite burstleri yaygındır. Genellikle senkron ve simetrik olarak görülen bu burstler hepatic komanın tipik trifazik komplekslerine benzer.

Alternan patternler: Yüksek voltajlı delta aktivitesi ile düşük voltajlı irregüler potansiyelleri içerir. Entoksikasyonlara bağlı bilinç bozukluklarında düşük voltajlı aktiviteyi, yüksek voltajlı deltaların izlediği görülür. Ajitasyon durumunda ise öncelikle yüksek voltajlı delta aktivitesi izlenir.

Sürekli yüksek voltajlı delta aktivitesi: 1-2 Hz frekanslı devamlı olarak izlenen yüksek voltajlı deltalar görülür. Bazı olgularda komanın erken döneminde bu aktivite dışardan verilen her hangi bir uyarı ile azalabilir, fakat genellikle de değişiklik olmaz. Bu tip patternlerin görülmesi klinik olarak prognozun iyi olmayacağına işaretidir. Yüksek voltajlı deltalar subkortikal beyaz cevheri tutan strüktürel lezyonların neden olduğu ensefalopatilerde görülür.

Psödoperiodik patternler: Bazı komalarda burst supresyon veya periodik jeneralize epileptiform değişiklikler görülebilir.

a. Burst supresyon patternleri; Yüksek voltajlı teta ve deltalardan oluşan ve 2-10 sn'lik intervallerle ortaya çıkan bilateral senkron burstlerden oluşur. İlaçların neden olduğu akut santral sinir sistemi entoksikasyonları, ağır anoksik ensefalopatiler, hipotermi ve anestezi ilaçlarına bağlı görülebilir.

b. Psödoperiodik jeneralize epileptiform deşarjlar (PGED);

0.5-1 Hz frekanslı spike, multipl spike ve sharp aktivitelerin bilateral senkron deşarjlarından oluşur. PGED'ler genellikle akut ve şiddetli serebral anoksiyi takiben komanın geliştiği olgularda ve Creutzfeld Jakob hastalığında görülür. Litium ya da baklofenin neden olduğu metabolik ve toksik ensefalopatilerde de görülebilir. Hastalığın terminal döneminde bilincin daha da bozulduğu olgularda ise kaybolur.

Anoksiye bağlı PGED'ların görüldüğü olgular sıklıkla kaybedilirler veya ağır nörolojik sekeller ile yaşamlarını idame ettirirler. Ancak PGED'lar ilaç entoksikasyonuna bağlı ise olgular nörolojik sekel kalmaksızın düzelirler. Erişkinlerde anoksi 4-8 dak sürdüğünde irreversible beyin hasarı olmaktadır. Bu olgularda EEG bulguları prognozu belirlemede yararlı olmaktadır. Hafif EEG anormallikleri prognozun iyi olacağını göstermesine karşın burst suppresyon patternlerinin görülmesi veya flat EEG bulgularının gelişmesi prognozun kötü olacağını göstergesi olabilir. Hipoksinin takibinde en iyi yöntem seri EEG kayıtlamalarının yapılmasıdır.

c. Periodik lateralize epileptiform deşarjlar (PLED); Bazen bir hemisferde bazende her iki hemisferde birbirinden bağımsız olarak görülür. Akut ve kronik infarktlar, hemorajiler, tümörler ve enfeksiyonlar ve kronik epilepsilere bağlı gelişen hemisferik lezyonlarda görülür. 4-14 sn'lik intervallerle tekrarlayan periodik jeneralize yavaş dalga kompleksleri myoklonik jerklerle karakterize subakut sklerozan panensefalitte görülürken, periodik lateralize yavaş dalga kompleksleri ise çeşitli hemisferik lezyonlara bağlı fokal jerklerin gözlemlendiği olgularda kaydedilir.

d. Düşük voltajlı yavaş aktivite: Genellikle duysal uyarılara yanıt vermeyen, amplitüdüleri 20 μ V'u geçmeyen teta ve deltalar izlenir. Bu tip patternler ölümlü sonuçlanan geniş kortikal hasarlarda ve vegetative durumda görülür.

e. Unilateral fokal değişiklikler: Geniş serebral hemisferik lezyonlarda, EEG'de unilateral fokal değişiklikler görülebilir. Burada görülen delta aktivitesi geniş dağılım gösteren daha düşük ya da yüksek voltajlı deltalardan ayırd edilmelidir. Sürekli ya da intermittant olarak ortaya çıkan delta aktivitesinin amplitüdü kontrol edilmelidir.

f. Trifazik dalgalar: Karaciğer yetmezliğinde erken dönemde EEG'de zemin ritminde progresif yavaşlama yanı sıra, alfalarda yavaşlama ve diffüz olarak teta aktivitesinin yer aldığı mikst tipte değişiklikler görülür. Bilincin kapanmasına paralel olarak zemin aktivitesinde düşük frekanslı tetalar hakim olmaya başlar. Bilincin daha da bozulması sonucu komanın gelişmesi ile frontal bölgeye lokalize bilateral senkron 2 Hz'lik yavaş aktivite trifazik dalgalar olmadan görü-

rülür. EEG'de delta aktivitesinin hakimiyeti hastalığın progresyon gösterdiği anlamına gelir. Hastalığın terminal döneminde ise yavaş aktivitenin amplitüdü oldukça düşer. Hastaların bilinçleri stupor düzeyinde olduğu dönemde trifazik kompleksler görülür. Bu aktiviteler frontal, frontotemporal ve oksipital alanlarda daha yüksek amplitüdü görülmeye başlar. Her kompleks iki elektronegatif dalga ile yüksek amplitüdü pozitif dalga içerir. Hepatik ensefalopati olgularda EEG'nin prognostik önemi EEG çekimleri seri halde yapıldığında anlam kazanır. Trifazik dalgalar üremik ensefalopati, elektrolit dengesizliği, anoksi ve entoksikasyonlarda da görülebilir.

g. Uyku patternleri: Uykuda yüksek voltajlı yavaş ya da düşük voltajlı hızlı aktivitelerin yer aldığı bifazik nokturnal patternler görülebilir. Bu olgularda uyku spindleri progresif olarak azalır sonuçta tamamen kaybolurlar. Bu sırada verteks sharp dalgalar ve K-kompleksler de azalır. Kafa travmalarında, akut serebral anoksi ve viral ensefalitlerde, metabolik ensefalopatilerde ve postiktal dönemde görülür.

h. Alfa koma, alfa teta koma: Uyarılara yanıtız hastalarda alfa frekanslı dalgalar görülebilir. Bu durum alfa koma olarak değerlendirilir. Kardiyak veya solunum arresti sonucu görülen diffüz serebral anoksilerde, iskemik ensefalopatiler ile kafa travmaları ve beyin sapı infarktlarında görülür. Akut serebral anoksiye bağlı komanın geliştiği olgularda 10-50 μ V amplitüdü, 8-13 Hz frekanslı alfa ritmi görülür.

Bazen alfalar daha düşük frekanslı olabilirler, hatta tetalarla birlikte görülebilirler (alfa-teta koma). Sıklıkla anoksik komalarda sinüzoidal, küçük amplitüdü ve frontalde dominansi gösteren ancak yaygın şekilde izlenen alfa aktivitesi saptanır. Bu aktivite göz açmaya, fotik, işitsel, taktil ve dışardan verilen değişik uyarılara yanıtızdır. Alfa koma, komanın başlangıcından birkaç saat sonra ya da 4 gün içinde görülür. Nadiren bu süre 6-9 güne kadar uzayabilir. Koma sonrası alfaların kısa sürede reaktif hale gelmesi prognozu olumlu etkiler. Akut ilaç entoksikasyonları ve yüksek doz sedatif alan hastalarda ön bölümlerde 8-12 Hz frekanslı, 20-50 μ V amplitüdü alfalar ile teta ve deltalar birlikte görülebilirler. Locked-In sendromunda görülen ve posterior bölümlerde lokalize alan alfa aktivitesi göz açmakla bloke olur ve fotik stimülasyona yanıt verir. Düşük frekanslı (6-7 Hz) ve 100 μ V'a kadar çıkan amplitüdü vardır.

Kaynaklar

1. Young GB. The EEG in coma. J Clin Neurophysiol 2000;17:473-485.
2. Young GB, Wang JT, Connolly JF. Prognostic determination in anoxic-ischemic and traumatic encephalopathies. Journal of Clinical Neurophysiology 2004;21(5):379-390.
3. Chatrian GE, Turella GS. Electrophysiological evaluation of

coma, Other states of diminished responsiveness, and brain death. In: Ebersole SJ, Pedley TA (eds). Current Practice of Clinical Electroencephalography. Third Edition, LippincottWilliams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company, Philadelphia, 2003, p.405-462.

4. Kaplan PW. Electrophysiological prognostication and brain injury from cardiac arrest. Seminars in Neurology 2006;26: 403-412.
5. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. Journal of Clinical Neurophysiology. 2004;21:307-318.
6. Niedermeyer E. Metabolic central nervous system disorders. In: Niedermeyer E. Silva FL (eds), Fourth edition, The Electroencephalography, Basic principles, clinical applications and related fields, Lippincott Williams & Wilkins 1999, p. 416-431.
7. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JHTM, Hart AAM, Vos PE, Verbeek MM, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. Neurology 2006;66:62-68.
8. Husain AM. Electroencephalographic assesment of coma. Journal of Clinical Neurophysiology. 2006;23:208-220.

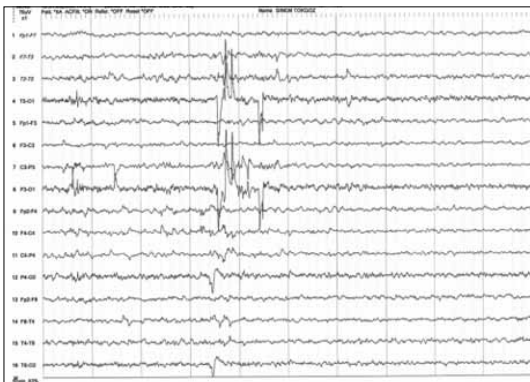
K-7

OLGULARLA EEG

S. Naz YENİ¹

¹Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD

Bu sunum EEG eğitimi almış, ancak deneyimi yeterli olmayan nöroloji uzmanı ve uzmanlık öğrencilerine yönelik, deneyim paylaşımı ve eğitim desteği olarak düşünülmelidir. Ülkemizde maalesef EEG eğitimi standart olarak yapılmamıştır ve halen yapılmamaktadır. Çoğu nöroloji araştırma görevlileri yoğun pratikleri arasında zaman zaman EEG değerlendirmelerine katılarak EEG eğitimlerini tamamlamakta ve bu şekilde EEG raporlar hale gelmektedir. Bu durum hata oranını aşırı yükseltmektedir. Epilepsi uygulamasında EEG vazgeçilmez olmakla birlikte, tanı sadece EEG'ye dayanarak konmamasına karşın, yanlış EEG yorumlarına dayanan yanlış epilepsi tanıları sıkça karşımıza çıkmaktadır. Aşağıdaki EEG çarpıncı bir örnek olarak sunulmaktadır. Bu ve benzeri sayfalar örnek olarak verilmiş ve sol temporoparietal



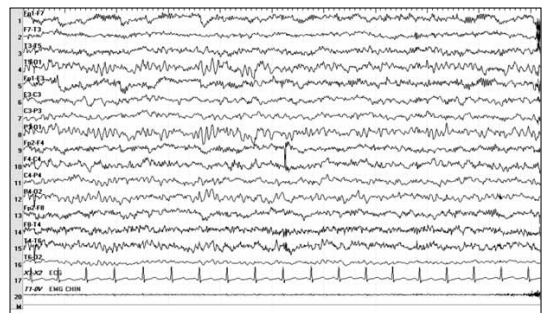
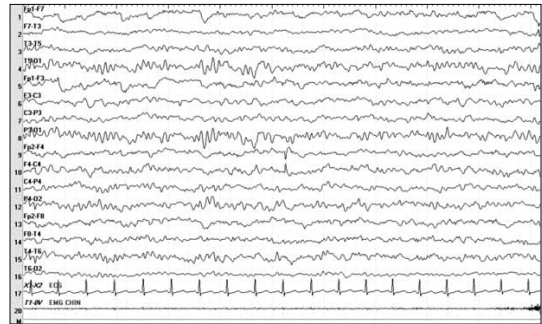
tal epileptiform aktivite şeklinde raporlanmıştır. Tamamen artefaktlardan oluşan bu EEG'de herhangi bir epileptiform aktivite izlenmemektedir.

EEG ile ilgili temel hataları birkaç gruba ayırabiliriz.

- a) EEG kaydının sağlıklı, yanlış filtrasyon uygulanarak gerçekleştirilmesi, teknisyen eğitiminin yetersiz oluşu.
- b) Artefakt ve benign varyasyonların patolojik olarak değerlendirilmeleri.
- c) Tanının sadece EEG bulgularına dayanarak konması.
- d) Epileptiform aktivitelerin sınıflandırılması ile ilgili yorum hataları

Örnek I

Bu örnekler aynı hastanın aynı sayfasına aittir. İlk örnekte fokal epileptiform aktivite olarak düşünebilecek bulgu doğru filtre uygulandığında bariz olarak artefakt görünümünü almaktadır.



Bu sunumda yukarıda tanımlanan yanlış uygulama örnekleri olgular üzerinden tartışılacaktır.

K-8

EPILEPSY CLASSIFICATION

Hans O. LUDERS

Already the first description of epileptic seizures included attempts of classification. Initially the classification of

epileptic seizures overlapped with the classification of the epilepsies. Hughling Jackson was the first to elucidate that epileptic seizures were actually triggered by abnormal and excessive discharges of neurons. He also understood that the abnormally discharging neurons could be located in different regions of the brain. This led to the differentiation between the epilepsies (abnormally discharging neurons) and epileptic seizures (clinical manifestations produced by the abnormal neuronal discharges).

In this talk a "Four Dimensional Epilepsy Classification" will be presented. The classification is based on the following 4 dimensions:

1. Location of the epileptogenic zone
2. Etiology of the epilepsy
3. Semiology of the epileptic seizures
4. Related Medical Conditions

This classification system follows closely the approach neurologists take to other neurological diseases. For example for Parkinson Disease we also define the location of the pathology (substantia nigra), the etiology ("degenerative" disease), the clinical semiology of the phenotype (tremor, rigidity, etc) and related medical conditions (for example, hypertension, diabetes, etc).

In this classification, the seizures are classified exclusively by the ictal clinical semiology (semiological seizure classification). This approach makes each one of the 4 dimensions listed above totally independent and leads to a clear differentiation between the classification of Seizures and Epilepsies. This is significantly different from the current ILAE Classification of Seizures and Epilepsies in which seizures which may have identical ictal semiology may be assigned totally different names depending on the underlying epilepsy (example, absence seizures and complex partial seizures).

K-9

BRAIN OSCILLATIONS IN LIMBIC EPILEPSY

Hans O. LUDERS

The main hippocampal circuitry is oriented perpendicularly with respect to the main axis of the hippocampus and starts in the entorhinal region → perforant pathway → Dentate gyrus → CA4 → CA3 → CA2 → CA1 → Subiculum and then returns to the entorhinal area. Another essential input/output from the hippocampus travels through the fornix.

However, a less well known but essential pathway travels longitudinally in the hippocampus connecting the head of the hippocampus with its body and tail.

Recordings with depth electrodes in patients with hippocampal epilepsy show that epileptiform discharges originating within any region of the hippocampus usually lead to synchronous discharges along the whole longitudinal axis of the hippocampus.

There is also evidence that synchronization along the longitudinal axis of the hippocampus is essential for spreading of epileptiform discharges outside the mesial temporal structures and the generation of clinical epileptic seizures.

There is extensive evidence in the literature that the perpendicular circuitry is essential for the consolidation of new memories (primarily verbal on the left and primarily non-verbal on the right).

These observations are the theoretical basis for performing multiple hippocampal transections (MHT) in patients with dominant hemisphere limbic epilepsy and relatively preserved verbal memory. MHT sections the hippocampus in "slices". The hypothesis is that in each slice the perpendicular pathways are preserved and, therefore, the capacity to form new verbal memories should be preserved. On the other hand, MHT should interrupt the longitudinal pathways which are essential in the generation of clinical seizures.

K-10

KORTİKAL DİSPLAZİNİN PATOGENEZİ

Candan GÜRSES¹

¹*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD*

Embriyonik, fetal veya perinatal dönemlerde ortaya çıkan anormal beyin dokusuna çeşitli kaynaklarda kortikal displazi, disgenezi, veya malformasyon denmektedir. Fokal veya diffüz olabilir ancak klinik tablo gelişimsel anomalinin büyüklüğü ile korelasyon göstermeyebilir. Klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi, sadece fonksiyonel bir bulgu (nöbet) ve / veya ağır motor ve mental retardasyon tablosu görülebilir. Kortikal displazinin (KD) gerçek insidansını tahmin etmek güçtür. Tek bir antite olmadığı için sitolojik ve organizasyonel olarak ayırımına çalışılmaktadır ve şimdiye kadar birçok moleküler fenotip ve genetik farklılıklar tanımlanmıştır. Klinikte karşımıza ilaç tedavisine dirençli epilepsili olgular olarak gelmektedir.

KD'yi iyi anlamaya başladıkça altta yatan epilepsinin patofizyolojisi ve epileptogenezin mekanizması daha iyi belirlenecektir. Bu mekanizmaları anlarken insandan alınan cerrahi dokular ve hayvan kortikal displazi modellerinden yararlanılır. Amaç moleküler mekanizmanın anlaşılması ile hedefe yönelik tanı ve tedavi yaklaşımını geliştirmektir. Hayvan modelleri; genetik, fetal hasar ve neonatal dönemde lezyon oluşturma olarak üç model vardır. Herbirinin alt modelleri tanımlanmıştır. İncelemeler kranyal görüntüleme, elektrofizyolojik kayıtlar, ışık mikroskopide tanı konmasının dışında immünohistokimyasal parametreler, Western, elektron mikroskopi bulguları ile yapılmaktadır. Yeni gelişmelerle kortikal displazi patogenezindeki bilinmezlikler azalırken tedavi yaklaşımları gelişip farklılaşacaktır.

K-11

KORTİKAL DİZPLAZİLERDE GÖRÜNTÜLEME

Demet KINAY¹

¹*Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul*

Kortikal gelişim malformasyonları (KGM), serebral kortikal gelişimin temel basamaklarında bozukluk sonucu oluşur: germinal merkezlerdeki hücre proliferasyonu/ apoptoz, nöronal migrasyon (radial ve tanjensiyal) ve kortikal organizasyon (lamina düzeninin oluşturulması, nöritlerin uzaması, snaptik bağlantıların oluşumu). Kortikal gelişim malformasyonlarının sınıflaması, temel embriyolojik ve genetik prensiplerle birlikte patolojik, histolojik ve nörogörüntüleme bulgularına dayanır (Tablo 1) (Barkovich ve ark., 2005).

Proliferasyon bozuklukları, nöronal proliferasyonun azalması, anormal nöronal ve glial hücre tiplerinin üretimi veya her ikisini kapsar. Azalmış üretim (ya da olasılıkla aşırı apoptoz veya programlanmış hücre ölümü) ile birlikte olan malformasyonlar, tipik olarak beyin boyutunda küçülme, giruslarda azalma ve hiposellüler korteks ile sonuçlanır. Bazı alt tiplerde, kortikal gelişim diğer basamakları, migrasyon ve organizasyon normal olabilirken, diğerlerinde aşırı şekilde etkilenebilir. Görüntüleme çalışmalarının, germinal merkezden (ventrikül kenarı) korteks yüzeyine kadar anormalliğin bulunabileceği tüm yolları gösterecek şekilde olması gerekir. Birçok KGM'leri, dar ucu ventrikül yüzeyinde, geniş ucu sulkus anomalisi gösteren kortekste olan koni benzeri "transmantle" bir görünüşe sahiptir. Taylor tip kortikal displaziler, uygun planda görüntülendiğinde, kortekste anormal çukurlaşmadan içe ışınal olarak ventrikülün superolateral kenarına doğru uzanan sinyal anormallikleri gösterir. Tuberoz sklerozdaki kortikal displaziler, benzer radyolojik özelliklere sahiptir. Hemimegalensefali de ventri-

kül yüzeyinden piaya uzanan anormallikler gösterir. Bu malformasyonların hepsi, değişik boyutlarda olabilir ve histolojik olarak cam gibi eosinofilik sitoplazmaları ve pleomorfik dış merkezli nukleusları olan balon hücrelerinin varlığı ile karakterizedir, bu hücreler sıklıkla korteksin derin tabakalarına ve bitişik beyaz maddeye sınırlıdır. Bu malformasyonlar, görüntülemeye belli belirsiz, tanımlanması zor varyasyonlara sahiptir. Sinyal değişikliği beyaz madde, gri madde veya her ikisi boyunca uzanabilir. Korteks normal sinyal şiddetinde olabilir veya T2 sinyal şiddetinde artma (özellikle FLAIR sekansında) gösterebilir. Kortikal ve beyaz madde bileşkesi belirgin veya bulanık görülebilir.

Anormal hücre migrasyonu sonucu gelişen malformasyonlar, endim ve serebral korteks arasında herhangi bir yerdeki beyaz madde içindeki normal gri madde alanlarıdır. Bu grupta, nöronlar serebral kortekse ulaşmadan önce migrasyonun durması sonucu oluşan nodular heterotopi ve agiri-pakigiri-band heterotopi (lizensefali spektrumu) ve glial sınırlayıcı membranı geçip subpial alana aşırı göç eden nöronların oluşturduğu arnavut kaldırım taşı kompleks varyantı yer alır. Bu nöronlar normaldir, fakat histolojik olarak kortikal nöronlarla karşılaştırıldığında morfolojik olarak daha az matürdür. Bu nedenle, manyetik rezonans görüntülemeye (MRG), beyaz madde içindeki normal gri madde görüntüsüne sahiptirler. MRG, subkortikal beyaz madde içindeki duraklamış nöron tabakalarını (migrasyon anomalisi), displastik korteks içindeki nöronlardan (organizasyon anomalisi) ayırt edebilir. Aşırı migrasyon, MRG'de piadan içeriye doğru, değişik uzunlukta, ışınal olarak uzanan nöron bandlarının varlığı ile karakterizedir ve kortikal-beyaz madde bileşkesinde çentikli, testere dişine benzer görünümüne neden olur.

Geç nöronal migrasyon ve anormal kortikal organizasyon sonucu gelişen malformasyonlar, migrasyonun geç döneminde veya migrasyon sonrasındaki hasara veya kortekste dentritik ve aksonal bağlantıların organizasyonunu yöneten genlerin disfonksiyonuna bağlıdır. Bu grupta polimikrogiri ve balon hücreli fokal displaziler yer alır. MRG'deki görünüm değişikdir, kortikal- beyaz madde bileşkesinde düzensizlikle birlikte hafifçe kalınlaşmış korteks veya anormal kortikal sinyal değişikliği gösterebilir veya tamamen normal olabilir. Bozukluğun kortekse sınırlı olmasıyla proliferatif veya migrasyon bozukluklarından ayrılır.

Anomalilerin dağılımı, önemli bir bulgudur. Tipik olarak diğerlerinden farklı genetik temelleri ve klinik bulguları olan bilateral, simetrik anomaliler, benzer görünümlü unilaterale anomalilerden ayrılırlar. Farklı lokalizasyonlarda bilateral, simetrik polimikrogiri tanımlanmıştır. Subependimal

heterotopilerin, bilateral diffüz, bilateral fokal ve unilaterale olarak ayrılması farklı kalıtım paternleri ve sendromların ayrılmasına izin verir. Lizeensefalili hastada, normal ve ağır/pakigirik korteksin farklı lokalizasyonlarının tanınması, LIS1 gen mutasyonları olan hastaların, DCX gen mutasyonları olanlardan ayırt edilmesini sağlar.

Yüksek çözünürlüklü MRG kortikal gelişim malformasyonlarının tipini, lokalizasyonunu ve genişliğini saptamada yardımcıdır.

Hemimegalensefali, etkilenen hemisferdeki migrasyon defekti sonucu, serebral hemisferin bir bölümünün ya da tamamının hamartomatöz büyümesidir. Patolojik olarak, etkilenen hemisfer, pakigiri, polimikrogiri, heterotopi ve hemisferik beyaz maddede gliosis alanları içerir. MRG'de etkilenen hemisfer genişlemiş görünür. Korteks tipik olarak displastiktir, giruslar geniş, sulkuslar sıg ve korteks kalındır. Beyaz madde, heterotopi alanları ve gliosis nedeni ile T1 ve T2 görüntülerinde uzamış relaksasyon zamanına sahiptir. Etkilenen hemisferin genişlemesi ile orantılı olarak aynı tarafta lateral ventrikül genişler, ipsilateral ventrikülün frontal boynuzu karakteristik olarak düzleşir. Hastalar birinci yaşından önce gelişen dirençli epilepsi, hemipleji ve ciddi gelişim geriliği ile prezente olurlar.

Tuberoz skleroz kompleksi (TSK), değişik organları tutan otozomal dominant geçişli bir bozukluktur. Klinik olarak metal retardasyon, epilepsi ve "adenoma sebaceum" olarak bilinen karakteristik deri lezyonları görülür. Tuberoz skleroz, radial gliyal-nöronal üniten bozukluğu sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir. Germinal matriksin belli bölümlerinde tüm germ hücre tabakalarının kök hücreleri defektiftir. Sonuç olarak, displastik, disorganize hücreler, subependimal bölgede, kortekste ve ikisi arasındaki yollar boyunca bulunur.

Beyin lezyonları; subependimal nodüller, dev hücreli astrositomlar, kortikal tüberler, beyaz cevher anomalileridir. En sık görüleni subependimal hamartomalardır, histolojik olarak kortikal hamartomalar (tüberler)'dan farklı oldukları için nörogörüntüleme bulguları da farklılık gösterir. En sık olarak kaudat nükleusun ventrikül yüzeyi boyunca, foramen Monro'nun hemen posteriorunda sulkus talamostriatus'un laminasında lokalizedir. Daha az sıklıkla, frontal, temporal boynuzlar, üçüncü ve dördüncü ventrikül boyunca yerleşirler. Subependimal hamartomaların MRG görüntüleri hastanın yaşı ile farklılık gösterirler. Yaşamın ilk yılında nadiren kalsifiyedir, hastanın yaşı ile orantılı olarak kalsifiye olma eğilimi artar. MRG'de bitişik ventrikül içine uzanan düzensiz subependimal nodüller olarak görülür. Çevredeki beyaz madde değişikliklerinin sinyal özellikleri-

ne göre, görünümü de değişir. Henüz miyelinizasyonunu tamamlanmamış beyaz maddesi olan infantlarda, hamartomalar T1 ağırlıklı kesitlerde göreceli hiperintens, T2 ağırlıklı kesitlerde hipointens görünüme sahiptir. Beynin miyelinizasyonu geliştikçe, subependimal nodüller beyaz madde ile izointens hale gelir, T1 ağırlıklı kesitlerde daha kolay görülebilirler. Küçük nodüller T2 ağırlıklı kesitlerde görülmeyebilir, büyük nodüller kalsifikasyonun yaygınlığının derecesine bağlı olarak T2 ağırlıklı kesitlerde değişken düşük sinyal özelliği gösterebilirler. Değişik derecede kontrast tutulumu görülebilir. Dev hücreli tümörler, foramen Monro yakınında büyük subependimal nodüllerdir. Karakteristik lokalizasyonları ve büyüme eğiliminde oldukları için genellikle hidrosefaliye neden olurlar. Foramen Monro bölgesinde, büyük, kontrast tutan subependimal nodül görüldüğünde dev hücreli tümör olarak dikkate alınmalıdır. Bu tümörler genellikle ventrikül içine doğru büyüme eğilimindedir. Nadiren, yüksek gradli, infiltratif neoplazmlara dejenerasyon görülebilir. Şayet tümör hızlı büyüyor ve beyin parankimi içine envaze oluyorsa bu durumdan şüphelenilmez. Kortikal tüberler, tuberoz sklerozun patolojik olarak en karakteristik lezyonlarıdır. Makroskopik olarak, geniş, atipik şekilli giruslar gibi görünen, düz, beyazımsı, hafifce kabarık nodüllerdir. Beyin tomografisinde (BT) kalsifiye kortikal lezyonların sayısı yaşla artar. Kortikal kalsifikasyon görünümü, giruslara uyabilir ve Sturge-Weber hastalığındaki BT görüntüsüne benzeyebilir. Kortikal tüberlerin MRG'deki görüntüsü yaşla değişebilir. Neonatal dönemde, komşu miyelinize olmamış beyaz madde ile karşılaştırıldığında T1 ağırlıklı kesitlerde hiperintens, T2 ağırlıklı kesitlerde hipointens olan genişlemiş girus görünümündedir. Beyaz madde miyelize oldukça daha büyük infantlarda görünüm değişir, T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens olan genişlemiş girus görünümü alır. Lezyonlar, başlıca subkortikaldir ve korteksten aşık şekilde ayrılır. Yaş artınca, tüberler T1 ağırlıklı görüntülerde beyaz madde ile izointens olurlar, bununla birlikte T2 ağırlıklı incelemelerde hiperintens olarak görünmeye devam ederler. Kortikal tüberlerin neoplastik dejenerasyonu nadirdir, bu durumda kontrast tutulumu görülür.

Tuberoz sklerozlu hastalarda, beyaz madde içinde heterotopik hücre (nöron ve glia) grupları bulunur. Ancak bunlar çoğunlukla mikroskopiktir ve görüntüleme çalışmalarında görülmezler. Yeterince büyük olduklarında, MRG'de bu beyaz madde adacıkları, kortikal tüberlerle benzer sinyal özelliklerine sahiptirler.

Fokal kortikal displazi (FKD) terimi, farklı ağırlıktaki arkitektural ve sitoarkitektural bozuklukların geniş spektrumunu kapsar. Taylor et al. (1971), ilk kez, FKD tip II olarak bilinen

kortikal yapının kendine özgü bozukluğunu tanımlamıştır. İzleyerek bu tanımlama, balon hücrelerinin varlığı ve yokluğuna dayanarak iki alt tipe ayırmıştır (FKD tip IIA ve IIB). Bu tanımlamadan beri, histopatolojik bulgulara dayanan çok sayıda farklı sınıflandırma sistemi önerilmiştir ve anormalin derecesini yansıtan farklı alt tipler tanımlanmıştır. Hafif KGM tip I ve II, FKD tip IA ve IB, FKD tip IIA ve IIB.

Son zamanlarda kortikal gelişim malformasyonlarının özel bir grubu olan ve histopatolojik olarak Tip I ve II diye ayrılan fokal kortikal displazilerin MRG ile tanısal kriterlerini oluşturma yönünde çabalar vardır. FKD tip I, belirgin lobar/sublobar hipoplazi/atrofi bu alt grupta en genel bulgudur. Sıklıkla subkortikal beyaz maddede volüm kaybıyla birliktedir, T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ve FLAIR ağırlıklı kesitlerde hiperintens görünüm vardır. Genellikle normal kortikal kalınlıkla birlikte gri-beyaz madde bileşkesinde hafif bulanıklaşma görünür. Anormal girus/sulkus paternleri görülebilir. Sıklıkla temporal lobda bulunur ve olguların %70'inde hippokampus sklerozu ile birliktedir. FKD tip IA'yı tip IB'den ayırt eden spesifik MRG bulgusu yoktur. Bununla birlikte Tip IB temporal lob dışında beyinde herhangi bir yerde görülebilir ve nadiren FKD tip II'yi taklit edebilir.

FKD tip II, genellikle korteks kalınlığında artma, gri-beyaz madde bileşkesinde belirgin bulanıklık, subkortikal beyaz maddede T2 ve FLAIR ağırlıklı kesitlerde artmış, T1 ağırlıklı kesitlerde azalmış sinyal özelliği karakteristik bulgudur. Subkortikal beyaz madde sinyal değişikliği sıklıkla lateral ventriküle doğru gittikçe inceler, radyal-gliyal nöronal bandların tutulumunu yansıtır. Bu "transmantle" bulgusu hemen sadece FKD tip II'de görülür. Gri-beyaz madde bileşkesinde bulanıklık, FKD tip I'den daha belirgindir. Anormal paternde girus ve sulkuslar, sıklıkla FKD tip II'de sık bulgudur ve bazen subaraknoid aralıklarda fokal genişleme dizplastik lezyonun bulgusu olarak tanıya yardımcı olabilir. Genellikle gri madde, alttaki beyaz madde ile karşılaştırıldığında hipointens olmasına rağmen, etkilenen kortekste artmış T2 sinyal değişikliği FKD tip I'e göre FKD tip II'de daha sık görülür. FKD tip IIA ve tip IIB, MRG ile ayırtedilemez, bununla birlikte FKD tip IIB diğer histopatolojik alt tiplerle karşılaştırıldığında daha iyi tespit edilebilir. FKD tip II sıklıkla ekstratemporal lokalizasyonda görülür ve frontal bölgeyi tercih eder. Hafif KGM, gri-beyaz madde sınırında bulanıklaşma ve beyaz madde sinyal anormallikleri, FKD'nin diğer alt tipleri ile karşılaştırıldığında hafif KGM daha az sıklıkla görülür. Korteks kalınlığında değişme, anormal paternde girus ve sulkuslar, beyaz madde sinyal değişikliğinin "transmantle" bulgusu ve gri madde sinyal anormallikleri genellikle hafif KGM'da görülmez.

Gri-beyaz madde bileşkesinde bulanıklaşma ve kortikal ka-

linlaşma T2 ağırlıklı, 3D volümetrik Gradient Echo T1 ağırlıklı ve "Inversion Recovery" T1 ağırlıklı kesitlerde değerlendirilmelidir. Ancak korteks ve beyaz madde arasında daha az kontrast rezolüsyonuna sahip olan FLAIR sekansı bu amaç için uygun değildir. Bununla birlikte, FLAIR sekansı, belli belirsiz kortiko-subkortikal sinyal değişikliklerini saptamada diğerlerine göre üstündür.

Heterotopiler, serebral korteks alanları dışındaki anormal lokalizasyonlardaki normal nöronların oluşturduğu nöronal migrasyon anomalisidir. Genellikle üç gruba ayrılır: 1) subependimal, 2) fokal subkortikal, 3) diffüz gri madde heterotopisi (band heterotopi="double cortex"). MRG'de heterotopiler, tüm görüntü sekanslarında gri madde ile isointens olarak nodular ya da geniş bölgeler olarak subependimal, periventriküler ya da subkortikal görülebilir. Subependimal heterotopiler, lateral ventrikül içine doğru büyüyen ovoid kitlelerdir, bu nedenle ventrikül basık görünür. Tuberoz sklerozda görülen subependimal hamartomalarından şekil ve sinyal özellikleri ile ayrılır: subependimal hamartomalar düzensiz ve ince uzundur, beyaz maddeye göre iso veya hipointens görünümündedirler. Subependimal heterotopilerde kontrast tutulumu görülmez. Fokal subkortikal heterotopilerde, çevreleyen serebral korteks normalden ince olabilir. Heterotopi, bitişik ventrikül içine ya da interhemisferik fissüre kitle etkisi gösterebilir. Etkilenen hemisfer küçüktür ve displazi nedeniyle hemisferde distorsiyon olabilir. Bu bulgularla etkilenen hemisferde genişlemeye neden olan tümörlerden ayrılır. Diffüz gri madde heterotopileri, serebral korteksin derinlerinde dairesel gri madde bandıdır. Korteksten normal görünen beyaz madde tabakası ile ayrılır. Bandı çevreleyen korteks normal veya pakigirik görünümünde olabilir. Kortikal displazisinin derecesi ve klinik sendromun ağırlığı, gri madde bandının kalınlığı ile ilişkilidir; band ne kadar kalınsa serebral korteks anomalisi belirgin ve mental retardasyon ağırdır.

Klasik lizensefali (LIS), düz beyin anlamına gelen diffüz agiri ve pakigiri içeren beyin malformasyonudur. Normal kortikal tabaka derinlerinde, heterotopik nöronların oluşturduğu geniş bölge nedeniyle korteks anormal olarak kalın görülür. Klasik lizensefali, subkortikal band heterotopi (SBH) "double cortex" ile birleşik olarak görülebilir. SBH, bilateral, simetrik, korteksin hemen altında ve ventrikül duvarı üzerinde santral beyaz maddede yerleşik gri madde şerididir. LIS ve SBH, nadiren aynı hastada farklı beyin bölgelerinde görülebilir, tek "agiri-pakigiri-band" spektrumunu oluşturur. Kromozom 17 üzerindeki LIS1 geninin geniş delesyonları Miller-Dieker sendromuna (MDS), daha küçük delesyonları ya da nokta mutasyonları izole lizensefaliye neden olur. Kromozom Xq22.3-q23 üzerindeki XLIS (DCX ola-

rak da bilinir) mutasyonları erkeklerde izole lizensefali, kadınlarda SBH'ye neden olur.

Agiri, belli bir beyin bölgesinde (genellikle 3 cm'den geniş) girusların yokluğudur, kortekste kalınlaşma (genellikle 1-1.5 cm) ile birliktedir. Pakigiri, kalın korteksle birlikte anormal geniş girus alanlarıdır (1.5 cm'den daha büyük). Aşık arı ya da pakigiri olmaksızın bazı beyin bölgeleri, azalmış sayıda giruslar, anormal olarak yüzeysel sulkuslar ve normalle yakın kortikal kalınlığa sahip olabilir, sadeleştirilmiş girus modeli "*simplified gyral pattern*" olarak adlandırılır.

MRG bulguları ile gen mutasyonlarını tahmin etmek mümkündür. LIS1 mutasyonu olan hastalarda (MDS ve izole lizensefali sekansı, kromozom 17-linked; ILS 17), malformasyon beyin posterior bölgelerinde daha belirgindir. Orbitofrontal ve anterior temporal bölgeler göreceli korunmuştur, bu bölgelerde korteks derinleri normal olmasına rağmen, giruslar az ve sulkuslar sık görünümündedir. XLIS mutasyonu olanlarda (izole lizensefali sekansı, X-linked; ILSX) malformasyon anterior beyin bölgelerinde daha belirgindir, orbitofrontal bölgeler MDS ve ILS17 göre daha anormal görünümündedir. Ailevi ILSX olgularında, sporadik olanlarla karşılaştırıldığında girus malformasyonları daha hafiftir. Serebellar vermis hipoplazisi XLIS mutasyonları ile daha sık birlikte görülür. Vermisin hafifce yukarıya doğru rotasyonu, bunun sonucu olarak foramen Magendie'de genişleme dik-kati çeker. Beyaz madde anomalileri (myelinizasyon geçik-mesi, perivasküler (Virchow-Robin) alanda genişleme), korpus kallosum gövdesinde incelleme, rostrum ve spleniumunda hipoplazi, cavum septi pellucidi, lateral ventrikül-lerde genişleme her iki grupta da görülen bulgulardır.

Şizensefali, lateral ventrikülün endimal yüzeyini korteksin pial yüzeyine bağlayan tüm serebral hemisfer boyunca uzanan gri madde ile çevrelenmiş bir yarıktır. Yarığa bitişik kortekste giruslar displastiktir; ya heterotopik gri madde olduğu ya da yarığa bitişik beyin bölgesindeki displastik korteksin bir uzantısı olduğu düşünülür. Yarık bilateral veya unilateral olabilir, genellikle pre- veya postsantral girusa yakın şekilde yerleşmiştir. Yarık kapalı dudaklı veya dudakları ayrı olabilir. Yarık kapalı dudaklı olduğunda duvarlar birleşir ve serebrospinal sıvı aralığı kapanır. Yarığın dudakları kapalı veya hafifce açık ise, yarığın birleştiği lateral ventrikül duvarında çukurlaşma görülür ve yarığın ventrikülle devamlılığını gösteren önemli bir bulgudur. Dudaklar ayrı olduğunda ise, serebrospinal sıvı ve kan damarları, lateral ventrikülden subaraknoid alana ve çevredeki hemisferlere doğru yarığı doldurur. Hastaların %70-80'inde *septum pellucidum* yoktur. Hastalar tipik olarak epileptik nöbet, hemiparezi ve yarıklar geniş ve bilateral ise gelişme

geriliği ile prezente olurlar. Bilateral lezyonlarda, optik sinir hipoplazisi sonucu körlük görülebilir.

Polimikrogiri, nöronal organizasyon bozukluğudur. Normal serebral kortikal gelişim süreci, nöronal migrasyonun geç döneminde veya kortikal organizasyonun erken döneminde bozulur. Bunun sonucunda, serebral korteksin derin tabakalarının gelişimi anormaldir ve kortekste çok sayıda küçük giruslar oluşur. Histolojik görünüm çeşitlidir, korteksin normal altı tabakalı laminasyonunda ve sulkus yapılanmasında bozulma, sulkuslar çevresindeki moleküler tabakanın birleşmesidir.

Polimikrogiri nedenleri arasında, konjenital infeksiyon (sitomegalovirus gibi), lokalize veya diffüz uterus içi iskemi veya mutasyonlar sayılmaktadır. Klinik bulgular oldukça değişkendir: hemiparezi, parsiyel nöbetler, gelişim geçik-mesi, kuadriparezi görülebilir. Nörolojik bulgular, etkilenen beyin bölgelerine bağlıdır, ayrıca polimikrogirinin tipine ve birlikte görülen anomalilerin varlığı veya yokluğununla ilişkili olabilir. Klinik bulguların ağırlığı ve başlangıç yaşı, kortikal tutulumun yaygınlığına bağlıdır, bilateral veya bir hemisferden fazlasının tutulumu kötü prognozun göstergesidir, ağır gelişim geriliği ve belirgin motor disfonksiyonunun habercisidir.

Polimikrogiri, fokal, multifokal ya da diffüz, unilateral, bilateral asimetric ya da simetric olabilir. Serebral korteksin herhangi bir bölgesinde, frontal, oksipital veya temporal loblar etkilenbilmesine rağmen, en sık lokalizasyon silviyan fissür çevresinde, özellikle fissürün posterior bölümündedir. Striate korteks, singulate girus, hippokampus, girus rektus tipik olarak etkilenmez. Polimikrogiri izole olarak veya diğer beyin malformasyonları ile birlikte görülebilir. Birlikte görüldüğü malformasyonlar arasında sıklıkla korpus kallosum agenezisi, serebellar hipoplazi, periventriküler nodüler heterotopi, subkortikal heterotopi yer alır. Etkilene kişiler mikrosefalik, normosefalik ve makrosefalik olabilir.

Polimikrogirinin nörogörüntüleme bulguları değişkendir. Bu değişkenlik görüntüleme kalitesine (gri-beyaz madde kontrastının miktarı, kesit kalınlığı vb.), görüntüleme çalışması sırasında beyin matüritesi ve miyelinizasyonuna, polimikrogirinin tipine bağlıdır. Kortikal yüzey çok sayıda, küçük giruslara sahip olabilir ya da kalın ve düzensiz, tümsekli veya dış kortikal moleküler tabakaların küçük sulkuslar üzerinde kaynaşmasına bağlı olarak paradoksal olarak düz bir görünüme sahip olabilir. Bazen korteks sivri kazıklardan yapılmış çit görünümünde "palisades" kalın ve kabardır. Bu varyasyonlar, volümetrik kazanım tekniği ile, ≤1.5 mm ince kesit kalınlığında ve gri-beyaz madde bileşkesin-

deki düzensizlikleri tespit edebilmek için eş zamanlı olarak üç ortogonal planda (sagittal, koronal, aksiyel) görüntünün incelenmesi ile belirlenebilir. Myelinizasyonun derecesi görünümü etkiler. Miyelinizasyonu olmayan bölgelerde, polimikrogirik korteksin iç yüzeyi ince ve tümseklidir, myelinli alanlarda daha kalın ve göreceli düz görünür.

Polimikrogiri, bazen kalsifiye olabilir, bu hastalar çoğunlukla BT ile incelenmediği için sıklığı ve önemi bilinmemektedir. Anormal venöz drenaj polimikrogirili hastaların yaklaşık %51'inde görülür. Geniş damarlar, kalın anormal korteksle birlikte görüldüğünde vasküler malformasyonlarla karıştırılmamalıdır, anjiyografi endikasyonu yoktur.

Birkaç bilateral simetrik polimikrogiri sendromu tanımlanmıştır. En iyi bilineni bilateral perisilviyen polimikrogiridir. Bu sendrom sporadik veya ailevi olabilir. Sporadik olgular daha ciddi nörolojik bulgulara sahip olma eğilimindedir, konjenital bilateral perisilviyen polimikrogirili ailevi olgularda klinik bulgular daha hafiftir. Ciddi motor ve kognitif bozukluk olmaksızın gelişimsel okuma bozukluklarında bu grup akla gelmelidir. Gelişimsel psödobulber palsi (orofarengal disfonksiyon, dizartri), epilepsi ve mental retardasyon ile birlikte. Bilateral frontoparietal polimikrogiri, global gelişim bozukluğu, epileptik nöbetler, konjuge bakış bozukluğu, bilateral piramidal ve serebellar bulgularla karakterizedir. Kortikal malformasyonun görünümü diğer polimikrogirilere göre farklıdır, konjenital musküler distrofilerle birlikte görünen ve gelişen kortekste pial basal membrana radial glial hücrelerin bağlanmasında bozukluk sonucu oluşan arnavut kaldırım taşı malformasyonuna benzer. MRG'de frontoparietal polimikrogirinin yanı sıra ventrikülomegali, bilateral beyaz madde değişiklikleri, küçük beyin sapı ve dismorfik serebellar korteksle birlikte küçük serebellum dikkati çeker. Beyaz madde değişiklikleri ve posterior fossa anomalileri polimikrogiri sendromları için oldukça nadirdir. Bilateral frontoparietal polimikrogiriye neden olan pial basal membranı regüle eden GPR56 gen mutasyonu saptanmıştır. Bilateral simetrik frontal polimikrogiri, spastik kuadriparezi ve epilepsi ile prezente olur.

Kaynaklar

1. Barkovich AJ. Disorders of neuronal migration and organization. In: Kuzniecky R, Jackson GD, ed. Magnetic Resonance In Epilepsy. New York:Raven Press;1995:9:235-255.
2. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB. Radiologic classification of malformations of cortical development. Curr Opin Neurol. 2001 Apr;14(2):145-9.
3. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformation of cortical development. Neurology 2005;65:1873-1887.
4. Barkovich AJ. Current concepts of polymicrogyria. Neuroradiology. 2010 Mar 3. [Epub ahead of print]
5. Blümcke I, Vinters HV, Armstrong D, Aronica E, Thom M, Spre-

afico R. Malformations of cortical development and epilepsies: neuropathological findings with emphasis on focal cortical dysplasia. Epileptic Disord. 2009 Sep;11(3):181-93. Epub 2009 Sep 8.

6. Colombo N, Salamon N, Raybaud C, Ozkara C, Barkovich AJ. Imaging of malformations of cortical development. Epileptic Disord. 2009 Sep;11(3):194-205. Epub 2009 Sep 1.
7. Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME, Matsumoto N, Pilz DT, Ledbetter DH, Gleeson JG, Walsh CA, Barkovich AJ. Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. Neurology 1999 Jul 22;53(2):270-7.

Tablo 1. (Barkovich ve ark, 2005)

Kortikal Gelişim Malformasyonlarının Sınıflaması

I. Anormal nöronal ve glial proliferasyona ya da apoptosise bağlı malformasyonlar:

A. Azalmış proliferasyon/artmış apoptozis ya da artmış proliferasyon/azalmış apoptozis-beyin büyüklüğünde anormallikler.

1. Mikrosefali, normal veya ince korteksle birlikte
2. Mikrolisensefali (kalın korteksle birlikte aşırı mikrosefali)
3. Mikrosefali, yaygın polimikrogiri ile birlikte
4. Makrosefaliler

B. Anormal proliferasyon (Anormal hücre tipleri)

1. Neoplastik olmayan
 - a. Tuberoz sklerozda kortikal hamartomalar
 - b. Balon hücreli kortikal displazi
 - c. Hemimegalensefali
2. Neoplastik (bozuk korteksle birlikte)
 - a. Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNET)
 - b. Ganglioglioma
 - c. Gangliositoma

II. Anormal nöronal migrasyona bağlı malformasyonlar:

- A. Lisensefali/subkortikal band heterotopi spektrumu
- B. Arnavut kaldırım taşı kompleksi/konjenital musküler distrofi sendromu
- C. Heterotopi
 1. Subependimal (periventriküler)
 2. Subkortikal (band heterotopilerden farklı)
 3. Marginal glionöronal

III. Anormal kortikal organizasyona bağlı malformasyonlar (geç nöronal migrasyon dahil):

- A. Polimikrogiri ve şizensefali
 1. Bilateral polimikrogiri sendromları
 2. Şizensefali (Yarıklı birlikte polimikrogiri)
 3. Multipl konjenital anomali/mental retardasyon sendromlarının bir parçası olarak polimikrogiri ya da şizensefali
- B. Balon hücreli kortikal displazi
- C. Mikrodizgenesis

IV. Diğer şekilde sınıflanamayan kortikal gelişim malformasyonları:

- A. Kalıtsal metabolik hastalıklara sekonder malformasyonlar
 1. Mitokondriyal ve pürvat metabolik hastalıkları
 2. Peroksizomal hastalıklar
- B. Diğer sınıflanamayan malformasyonlar
 1. Sublobar displazi
 2. Diğerleri

K-12

SEREBRAL KORTİKAL MALFORMASYONLARDA KLİNİK YAKLAŞIM

Zuhal YAPICI¹

¹İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Çocuk Nörolojisi Birimi, İstanbul

Epileptik beyin yapısı son yıllarda moleküler bilgilerin ve patogenetik özelliklerin irdelenmesiyle daha iyi anlaşılma-

ya başlanmıştır. Epilepsi başta olmak üzere motor-mental gelişme gecikmesinin de major nedenlerinden biri olan serebral kortikal gelişim malformasyonları (SKGM) sıklıkla çocukluk çağında başlangıç göstererek karşımıza çıkmaktadır.

Başlıca embriyonal dönemde meydana gelen bu tabloların insidansının yaklaşık olarak 100.000'de 1 olduğu düşünülmektedir. SKGM alt grupları pratik anlamda embriyolojik süreç dikkate alınarak belirlenmektedir. Proliferasyon, migrasyon ve organizasyon dönemlerinde farklı anomaliler meydana gelmektedir. Kök hücre proliferasyonu sırasında meydana gelen bir olayda mikrolizensefali, hemimegalensefali, şizensefali; nöronal göç (migrasyon) bozulursa subkortikal heterotopiler, Miller-Dieker Sendromu gibi lizensefali; kortikal organizasyon esnasındaki hasarlarla da polimikrogiri gibi malformasyonlar oluşmaktadır. Alt gruplar anomalinin neoplastik olup olmamasına; fokal, multifokal, parsiyel, jeneralize, tek ya da iki yanlı, simetrik ya da asimetrik, anterior ya da posterior yerleşimli olmasına; genetik lokusuna, eşlik eden başka anomalilere göre ve patolojik özellikler dikkate alınarak belirlenmiştir.

Görüntülemenin yanısıra hayvan modelleri, klinko-elektrografik korelasyonlar, cerrahi girişimlerin sonuçları ve genetik çalışmalar da hem nozolojik alt grupların oluşmasına yardımcı olmuş, hem de epilepsi sağaltımı konusundaki tecrübelerimizi artırmıştır. Tüm bunların ışığında yıllar boyunca SKGM'lerin çeşitli sınıflandırmaları projelendirilmiştir. Bununla hedeflenen klinik, elektrografik, nöropatolojik ve temel bilim kategorilerinde aynı dili konuşarak işbirliği sağlayabilmek, böylece de bu konudaki araştırmaları ve tedavileri doğru yönlendirmektir. Çok karakteristik bir MRG paterninin saptanmaması ya da nöropatolojik çalışmanın olmadığı durumlarda özel sınıflandırmalar kullanmaktan kaçınmak ve daha genel terimlerle tarif etmek (serebral korteks malformasyonu ya da anormal kortikal gelişim gibi) tavsiye edilir.

Bu alt tiplerin epilepsi tipleri ve bunların ağırlık derecesinin korelasyonu da halen tartışmalıdır. Pek çok çeşit SKGM sıklıkla temporal lopta lokalize olmaktadır. İlaça dirençli temporal lop epilepsilerinin yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ünde hipokampal yapının da etkilendiği görülmüştür. Ancak epilepsi yönünden baktığımızda bu histolojik verilerin patolojik karşılığı tam olarak çözümlenmiş değildir. Çünkü normal otopsi kontrollerinde de benzer histolojik yapılarla rastlanabilmektedir. Tam tersine semptomsuz bir kişide heterotopik nöronlar saptanabilmektedir. Şu sırada özellikle histopatolojik verilerle klinik seyir arasında korelasyon kurmaya çalışan sınıflamalar da vardır. Her zaman balon hücrelerin epileptojenik özellikte olmadığı ve bazen nöbet aktivitesi bile göstermediği izlenmiştir.

tir. Balon hücrelerinin olmadığı histopatolojiye sahip çocuk hastaların daha ağır yeti kayıpları ve dirençli epilepsileri olduğu belirtilmektedir. Balon hücre görülen gruptaki çocuklarda cerrahi sonuçların daha iyi olduğu bildirilmiştir.

SKGM'ler klinik olarak bazı CP ve epileptik tabloların nedenlerini oluşturur. Başvuru yakınmaları genel olarak motor problemler (%50), bilişsel gelişme gecikmesi (%40), epileptik nöbetler (%40) ve psikiyatrik tablolar (%10) olarak sayılabilir. En ağır motor bulgular agiri-pakigiri spektrumunda rastlanmaktadır. Şizensefaliler çoğunlukla tek yanlı olduğundan hemiparezi gibi fokal nörolojik defisitler sıklıkla tek yanlı şizensefali ve hemimegalensefali, bazen de tek yanlı polimikrogiri olgularında daha belirleyici bir özellik olarak sayılabilir. Mental gerilik de bu iki grupta daha yüksek rastlanmaktadır. Erken çocuk yaşlarda klinik başlangıç genellikle daha ciddidir ve çeşitli nörolojik problemleri beraberinde taşır. Ancak fokal kortikal displazi ve heteropilerde nörolojik muayenede minimal anormallikler saptanmaktadır. Epileptik nöbet özellikleri de alt gruplarda farklılıklar göstermektedir. Pratik yaşamda ağır ve fizik rehabilitasyona az yanıtı olanlar genellikle kombine malformasyonlu çocuklar ve ergenlerdir. Bunlar da sıklıkla ya agiri-pakigiri spektrumu ya da bilateral açık/kapalı şizensefali olgularıdır. Yine de diffüz pakigiriye ya da total bant heterotopi gibi yaygın tutulumla rağmen normal motor gelişim gösteren olgular da söz konusu olabilmektedir.

Çocuklukta ve erişkin yaşlarda oldukça zengin bir klinik spektrumu olan bu tablolar, motor ve mental gelişme bozukluğu, değişik derecelerde nörolojik defisitler, hemen her tipte epileptik nöbetler, dismorfik özellikler, öğrenme güçlükleri ve davranış bozukluklarının bir ya da bir kaçının birlikte olması halinde akla gelmelidir.

K-13

ABSANS EPİLEPSİLERİNDE TİPİK EEG BULGULARI

Bülent ÜNAY¹

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Nörolojisi BD, Ankara

Tipik absans nöbetleri ani başlayıp ani sonlanan kısa süreli jeneralize epileptik konvülsiyonlardır. Başlıca iki bulgusu vardır:

1. Bilinç kaybı ile ortaya çıkan klinik bulgu (absans)
2. Jeneralize 3-4 Hz (>2.5 Hz) diken-yavaş dalga deşarjları ile karakterize EEG bulgusu

ILAE 2009 komisyon raporuna göre absans nöbetleri jenera-

lize konvülziyonlar içinde sınıflandırılmış ve üçe ayrılmıştır:

- Tipik absans
- Atipik absans
- Özel bulguların eşlik ettiği absans
 - o Miyoklonik absans
 - o Göz kapağı miyoklonusu

Sendromik sınıflamada ise absans nöbetlerini içeren başlıca dört farklı sendrom bulunduğu görülmektedir:

- Miyoklonik absanslı epilepsi
- Çocukluk çağı absans epilepsi
- Juvenil absans epilepsi
- Juvenil miyoklonik epilepsi

Tipik ve atipik absans ayırımı klinik ve EEG bulgularına göre yapılmaktadır. Her iki absans nöbetleri de yukarıda açıklanan sendromlar içinde görülebilmektedir. Çocukluk çağı absans epilepsi yaşa bağımlı idiyopatik jeneralize bir epilepsidir. Normal ve sağlıklı çocuklarda ortaya çıkar, kızlarda daha sık görülür ve genetik geçiş söz konusudur. Başlangıç yaşı 4 ile 10 yaş arası olup, en sık 5-7 yaşında ortaya çıkar.

Çocukluk çağı absans epilepsilerinde tipik absans nöbetleri, kısa sürelidir, ani başlar ve ani sonlanır, belirgin bilinç kaybı vardır, sık görülür. Nöbet süresi 4-20 saniyedir, ortalama 10 saniye sürer. 4 saniye altı ve 30 saniye üstü çocukluk çağı absans tanısından uzaklaştırır. Ataklar kural olarak ani başlar, ancak bazen kısa süreli retrograd amnezi görülebilmektedir. Nöbetlerin bitişi de ani olur ve hasta hiçbir şey olmamış gibi nöbet öncesi aktivitesine devam eder. Bazen normal davranışına dönmesi birkaç saniye sürebilir. Ciddi bilinç kaybı absans nöbetlerinin temel bulgusudur. Hasta konuşmayı, yemeyi, yürümeyi bırakır ve hareketsiz kalarak boş bakışlarla dalar veya gözler hafif yukarı kayabilir. Otomatizm ve göz kırpmaya izlenebilir. Nöbetler gün içinde oldukça sık görülür. Nöbet sıklığı günde 10-200 arası değişebilmektedir. Tipik nöbetler spontan olarak ortaya çıksa da hiperventilasyon en belirgin uyarıcı faktördür. Diğer uyarıcı faktörler, duygusal değişiklikler (öfke, üzüntü, korku), uyku-uyanıklık dönemleri ve hipoglisemi gibi metabolik nedenlerdir. Herhangi bir şeyle meşgul olma veya fiziksel ve mental aktivite sırasında genellikle nöbet izlenmez.

İnteriktal EEG bulguları

Zemin aktivitesi genellikle normaldir, ancak bazen zemin ritminde yavaşlama görülebilir. 2.5-3.5 Hz frekansında jeneralize veya oksipital paroksizmal ritmik yavaş dalga aktivitesi görülebilir. Bu ritmik yavaş aktivite genellikle simetrik ve göz açmayla kaybolur. Bu dalgalar izole olarak orta-

ya çıkabildiği gibi, jeneralize diken ve dalga aktivitesiyle de beraber izlenebilir. Absans epilepside tipik interiktal bulgu bilateral senkron ve simetrik olarak ortaya çıkan 3 Hz diken ve dalga aktivitesidir. Bu aktivite genellikle frontosant-ral bölgede belirgin olsa da, bazı hastalarda oksipital bölgede daha sık olarak izlenebilir. Deşarjlar ani olarak ortaya çıkar ve aniden kaybolur. Bazen deşarjların başlangıçtaki ilk birkaç saniyesi geri kalan kısma göre daha hızlı olabilir. Frekans 3.5-4 Hz iken deşarjların sonuna doğru 2.5 Hz hızına doğru yavaşlayabilir. Bazı deşarjları frontal bölgede ortaya çıkan 2.5-3.5 Hz hızında ritmik dalgalar takip edebilir. Tipik olarak ortaya çıkan 3 Hz diken-dalga deşarjlarının sonlanmasıyla birlikte EEG zemin aktivitesi hızla normale döner.

Absans epilepsilerde görülen 3 Hz diken-dalga deşarjları hiperventilasyon ile daha sık oranda görülürken, fotik stimülasyon ile de tetiklenebilir. Fotosensitivite hastaların %10-20'sinde saptanmıştır, ancak yukarıda belirtilen fotik stimülasyon ile tetiklenen absans oranı çok düşüktür. Bu durumun genellikle miyoklonilerin ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerin birlikte olduğu daha kötü seyirli sendromların habercisi olduğu düşünülmektedir.

İktal EEG bulguları

İktal EEG bulguları jeneralize 3 Hz (2.5-4 Hz) diken-yavaş dalga, bazen çoklu diken (3 dikenden fazla değil)-yavaş dalga kompleksleri şeklindedir (Şekil.1). Deşarjlar genellikle düzenli ve organize edilir. İktal deşarj süresi genellikle 4 saniyeden kısa ve 20 saniyeden uzun değildir (ortalama 10-12 saniye). Bu deşarjların ortaya çıktığı bir klinik kayıta, bilinç bozukluğunun eşlik edip etmediğinin belirlenmesi için klinik yanıt testi yapılmalıdır. Eğer açıkça bir bozukluk saptanırsa, süresine bakılmaksızın patern iktal bir olay olarak kabul edilir.

EEG ve prognoz

Çocukluk çağı absans epilepsilerinde %36-60 oranında jeneralize tonik-klonik konvülziyon (JTK) görülebilir. JTK genellikle absans başlangıcından 5-10 yıl sonra ortaya çıkar. EEG ile JTK görülmesi arasında çok anlamlı bir ilişki ortaya konulamamıştır. Klinik olarak düzelme sağlanmasına rağmen diken-dalga deşarjları devam edebileceği gibi, normal EEG'si olan hastalarda JTK görülebilir. Tipik ve atipik EEG bulguları gösteren hastalarda yapılan çalışmalarda ise tedaviye ilk cevap oranı tipik absans EEG bulgusu olan hastalarda daha yüksek bulunurken, uzun süreli remisyon oranlarında belirgin bir farklılık görülmemiştir. Dolayısıyla EEG ve prognoz arasında kuvvetli bir ilişkiye ait yeterli kanıtlar yoktur.

Kaynaklar

1. Porter RJ. The absence epilepsies. *Epilepsia*. 1993;34:542-548.
2. Panayiotopoulos CP. The Epilepsies, Seizures, Syndrome and Management. Oxford: Bladon Publishing; 2005:296-307.

2- Diken veya multipl diken ve yavaş dalga ilişkileri arasında belirgin değişkenlikler

3- Kısa süreli deşarjlar belirgindir (4 s'den kısa)

4- Anormal zemin ritmi belirgindir, fokal anormallikler özellikle abortif deşarjların sonucu gibi kabul edilir.

C- Nöbetlerin gidişatı, atipik absans nöbetli hastalarda ciddi anormal bilişsel ve nörolojik gelişimsel farklılıklar vardır.

Tipik absans nöbetlerinde paroksizmler olduğu sırada hipokampal devrelerde diken dalga deşarjlarının belirgin olmaması limbik beyin bölgelerinde çok gizli yolların tutulabileceğini düşündürürken atipik absans nöbetlerinde diken ve dalga paroksizmlerinin limbik alana yayıldığı bilinmektedir. Tipik absans nöbetlerinde korteks ve talamusta diken dalga deşarjları olduğu zaman hipokampüste senkronizasyonda artış olur, talamokortikal devrelerde ki nöbet aktivitesinin limbik alanların senkronize olma eğilimini artırdığı fakat hipokampal devrelerin tam bir paroksizmal deşarj çıkartmadığı göstermiştir. Ancak atipik absans nöbetlerinde zayıflamış bir hipokampal inhibisyon vardır ve bu görülen tüm paroksizmlerde senkronizasyon gelişmesine yatkınlık kazandırabilir.

Generalize diken dalga deşarjları esnasında kan oksijen seviyesine bağımlı sinyal değişiklikleri (EEG-fMRI ile) incelendiğinde ictal GDDD sırasında en belirgin aktivasyon bilateral talamusalarda, interiktal GDDD sırasında ise kortekste görülmüştür.

Video EEG çalışması ile yapılan bir çalışmada tipik absans nöbetleri (%71) atipik absans nöbetlerine göre sık bulunmuştur ve bu seride juvenil absans epilepsisi (JAE %19), çocukluk absans epilepsisi (CAE %14) ve juvenil myoklonik epilepsi (JME %5) görülmüştür. 14 hastada (%67) ise teşhis fokal epilepsiden generalize epilepsiye değiştirilmiştir. İlaça dirençli, değişik ictal EEG bulguları olan absans nöbetlerinde uygulanan video EEG ile teşhisten sonra dramatik düzelme gözlenmiştir. Klinik ve EEG incelemelerinde myoklonus, otomatizmler, otonomik bozukluklar olması ve şuurun değişik derecelerde etkilenmesi gözlenmiştir.

İlk kez 1977'de tanımlanan absanslı göz kapağı myoklonisi (EMA) veya Jeavons sendromu absansla birlikte ve/veya değil göz kapağı myoklonisi ile karakterize generalize epileptik bir durumdur, göz kapama ile ortaya çıkan EEG paroksizmleri vardır ve fotosensitiftir. İlaveten nadir toniklonik nöbetler oluşabilir. EMA henüz kesin tanımlanmış bir epileptik sendrom olmamasına rağmen teşhis için katı

kriterler uygulandığı zaman absanslı bir epileptik sendromdan çok göz kapağına sınırlı myoklonilerle kendini gösteren myoklonik epileptik sendrom olarak tanımlanmaktadır. EMA triadı: 1- Kısa (<6 sn) absans nöbetler (veya absans olmayabilir) ile birlikte göz kapağı myoklonisi, göz kapama ile tetiklenen generalize epileptiform aktivite. 2- Görsel olarak tetiklenen nöbet hikayesi ile birlikte generalize foto-paroksizmal EEG cevabı, 3- Çocuklukta başlar.

Benign fokal epileptiform deşarjları olan hastalarda ictal kayıtlar çok az olduğu için bu hastalar içinde çocukluk absans epilepsisi olanlar farkedilemeyebilir. Bir çalışmada 10 yılda yapılmış kayıtlar içinden benign fokal epileptiform deşarjları olan 214 hasta incelenmiş ve 5 tanesinin (%2.3) kayıtlarında ictal kayıt elde edilebilmiştir. Bunların 1 inde benign fokal epilepsi sendromu, 3'ünde çocukluk absans epilepsisi ve 1'inde her ikisi birden vardı.

Bir çalışmada absans epilepsi tanısı almış toplam 119 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve ILAE e göre tipik ve atipik absans nöbetli diye sınıflandırılmıştır. Nöbet ve EEG özellikleri hem tipik hemde atipik absans gruplarında benzer bulunmuştur. Aura, kompleks otomatizmler, tonüs değişiklikleri ve inkontinans her iki grupta da görülürken, status epileptikus yalnız atipik grupta görülmüştür. Dikkat eksikliği hiperaktivite, öğrenme güçlüğü, enüresis vb. birlikte görülebilen durumlar da her iki grupta da eşit bulunurken gelişimsel gerilik sıklıkla atipik grupta bulundu. Tipik absansta ilk başlanan ilaçla (VPA ve/veya ETS) ile %83, atipik grupta %51 oranında nöbetler kontrol altına alınabilmiştir. 2 yıllık remisyon tipik grupta %76, atipik grupta %71 ile her iki grupta da benzerlik göstermekteydi. Bu çalışma sonucunda "elektroensefalografik çocukların gelecekteki sonucunu belirleme" denmiştir.

Otomatizmler çocukluk absans epilepsisinde sık görülür. EEG çekimi sırasında HPV etkisi ile sık görülür. Otomatizmlerin genel özellikleri internal ve eksternal bir uyarıya reaktif olarak değerlendirilir.

Kaynaklar

1. Typical versus atypical absence seizures: Network mechanisms of the spread of paroxysms. Velazquez J.L.P, Huo J.Z, Dominguez L.G. Epilepsia, 48(8):1585-1593, 2007.
2. Clinical and electroencephalographic characteristics of a cohort of patients with epilepsy and absence seizures. Alves Leon S.V, Souza Cardoso, M.F.B, Rita Pereira V.C.S et al. Arq. Neuropsiquiatr 2009;67(4):986-994.
3. EEG-fMRI study on the interictal and ictal generalized spike-wave discharges in patients with childhood absence epilepsy. Li Q., Luod C., Yanga T. et al. Epilepsy Research (2009) 87, 160-168.
4. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): A well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? Striano S, Capovilla G, Sofia V et al. Epilepsia, 50(Suppl.5):15-19, 2009.
5. Childhood Absence Epilepsy in Patients With Benign Focal Epileptiform Discharges. Sarkis R.A, Loddenkemper T, Burgess R et

- al. *Pediatr Neurol* 2009;41:428-434.
- Absence epilepsy in childhood: Electroencephalography (EEG) does not predict outcome. Sinclair D.B., Unwala H. *J Child Neurol* 2007;22:799.
 - Thalamic nuclei activity in idiopathic generalized epilepsy: an EEG-fMRI study. Tyvaert L, Chassagnon S, Sadikot A et al. *Neurology* 2009 Dec 8;73(23):2018-22.
 - Automatisms in absence seizures in children with idiopathic generalized epilepsy. Sadleir LG, Scheffer IE, Smith S et al. *Arch Neurol* 2009 Jun;66(6):729-34.

K-15

ABSANS EPİLEPSİLERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Hasan TEKÜL¹

¹Ege Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

Çocukluk çağı absans epilepsilerinde tedavi nöbetlerin sık görülmesi ve bilişsel fonksiyonlara olumsuz etkileri nedeniyle acildir. Klinikte monoterapi ve az sayıda hastada duoterapi (ikili tedavi) tedavi uygulanmaktadır. Çocukluk çağı absans epilepsilerinde nöbet semiyolojisi ardından sendromik yaklaşım ile ilaç ve tedavi protokolü oluşturulması hedeflenir. Rasyonel ilaç uygulamaları ile absans nöbetlerin tedavisi temel olarak diğer nöbet tiplerinin tedavisinden farklıdır. Tipik absans nöbetlerin tanımlanması ve tedavisi kolaydır. Valproat, etosüksimid ve lamotrijin monoterapileri tedavide genelde ilk seçenektir. Valproat hastalarda absans nöbetleri %75 ve aynı zamanda jeneralize tonik nöbetleri %70 ve myoklonik nöbetleri %75 oranında kontrol edebilmektedir. Benzer şekilde lamotrijin absans ve jeneralize nöbetleri %50-60 oranlarında kontrol edebilir, ancak myoklonik nöbetlerin artışına ve olası deri döküntüleri yönünden dikkat gerekir. Etosüksimid %70 absans tipi nöbet kontrolüne rağmen jeneralize nöbetleri olmadığı durumlarda monoterapi olarak seçimi önerilmez. Nöbet kontrol yetersizliğinde yukarıdaki ilaçların birlikte uygulamalarında additif etkilerinde yararlanılır. Valproik asid tedavisinde düşük doz lamotrijin eklenmesi önemli oranda nöbet kontrolü sağlayabilmektedir. Absans tipi nöbetlere myoklonik tip nöbetlerin sıklıkla eşlik ettiği bazı klinik tablolarda Clobazam yararlı olabilmektedir. Yeni antiepileptiklerden levetirasetam ve zonisamid diğer seçenekler olarak yer almaktadır. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ile levetirasetam dualterapilerde katkı sağlayabilecek bir ilaçtır. Çocukluk döneminde bazı sendromik tablolarda ketojenik diet alternatif tedavi seçeneği olabilmektedir. Karbamazepin, vigabatrin ve tiagabin ise pro-absans etkileri nedeniyle çocukluk çağı absans epilepsilerinde kontrendikedir. Tedavi prokollerinin devamlılığında ve sonlandırılmasında EEG ve video-EEG normalizasyonun sağlanması klinik nöbetlerin gözden kaçabilme olasılığı nedeniyle önemlidir.

K-16

ULUSAL EPİLEPSİ KONGRESİ TEDAVİ GECESİ

İbrahim BORA,¹ Barış BAKLAN²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Bursa;

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İzmir

Bu tedavi gecesinde, ilaç başlama kararını nasıl vermek gerekir, ne zaman dijençli epilepsi kararı verelim, ileri yaşlılıkta başlayan nöbetler, rasyonel politerapi, ilaç yan etkileri, kominsidan durumlar, dirençli status, tedavide yaşanan güçlükler gösteren olgular tartışılacaktır.

K-17

THE ROLE OF THE BASAL GANGLIA IN THE CONTROL OF SEIZURES

Antoine DEPAULIS,¹ Colin DERANSART¹

¹Grenoble Institut Des Neurosciences Inserm U836 - Université Joseph Fourier, Grenoble, France

The alternation of epileptic seizures with interictal periods - which last from a few hours to several months - suggests the existence of active brain mechanisms that control the occurrence of seizures and/or take part in their interruption. The study of these control mechanisms is essential to understand the modalities of the transition between normal and paroxysmal activities within the epileptic networks. Over the past 20 years, several studies in animal models have accumulated evidence showing that the basal ganglia (BG) play an essential part in this control. Although they do not appear to be involved per se in the generation of seizures, the BG have connections with several structures involved in the initiation of seizures (cortex, thalamus, hippocampus, amygdala). Further, the direct or indirect inhibition of the substantia nigra pars reticulata, the main output of BG, has antiepileptic effects in several animal models. Similarly, the modulation of dopaminergic neurotransmission in the striatum, the main BG input station, modulate the occurrence of seizures, and a disruption of this neurotransmission appears associated with epileptogenesis in both animal models and human patients. More recently, unit recordings of neurons from the different structures of the BG or connected structures suggest that these circuits participate in the interruption of seizures. These results have led to consider deep brain stimulation as a possible therapeutic perspective in drug-resistant epileptic patients who cannot be candidate for resective surgery. However, the precise conditions of such therapeutic approach remain to be specified in both animal and clinical studies.

K-18**KLİNİK AÇIDAN TİPİK ABSANS EPİLEPSİSİ İLE TEMPORAL KOMPLEKS PARSİYEL EPİLEPSİ NÖBETLERİNDE FARKLI (KARŞIT?) MEKANİZMALAR****Esat EŞKAZAN¹***¹İstanbul Bilim Üniversitesi Öğretim Üyesi, İstanbul*

İdiyopatik jeneralize epilepsi nöbetlerinin bir örneği olan tipik absans epilepsisi nöbetlerinin temporal kompleks parsiyel nöbetlerinden farklı, hatta karşıt mekanizmalara bağlı olabileceğini düşündüren klinik ve paraklinik veriler gözden geçirilmiştir. İlk, bu iki nöbet tipinin aynı hastadaki birlikteliğinin ender ve bu birlikteliği ileri süren yayınların az sayıda oluşuna dikkat çekilmiştir. Diğer yandan, tipik absanslar dahil, idiyopatik jeneralize epilepsilerde fokal EEG bulgularının da görülebildiği ve yanlış tanı ve tedavi yaklaşımlarına yol açabildiğini gösterir çok sayıda yayın ele alınmıştır. Bu iki nöbet tipinin pozitif ve negatif semptomları ve antiepileptiklere yanıtları (özellikle temporal kompleks parsiyel nöbetlerin tedavisinde kullanılan antiepileptiklerin tipik absans nöbetlerini artırıcı özelliği) dikkate alınarak karşıt mekanizmalara bağlı olabilecekleri tartışılmıştır. Bu olası karşıtlığı deneysel planda değerlendirmek amacıyla kurgulanmış genetik bir absans epilepsisi modeli olan Strazburg sıçanında (GAERS) amigdaloid kindling nöbetinin yerleştirilmesi paradigmasının sonuçları ele alınmıştır.

K-19**DENEYSEL AÇIDAN ABSANS EPİLEPSİSİ VE LİMBİK NÖBETLERDE KARŞIT MEKANİZMALAR****Filiz ONAT¹***¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, İstanbul*

Absans tipi nöbet kriterlerini taşıyan ve çok kullanılan kronik deneysel modeller arasında spontan diken-ve-yavaş dalga deşarjlı genetik sıçan modelleri vardır. Bunlar "Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg" (GAERS) ve Wistar albino Glaxo/Rijswijk (WAG/Rij) suşu sıçanlardır. 1980'li yıllarda Avrupa'da iki farklı grup tarafından, Wistar sıçanlardan "inbred" üretilmiş olan bu modellerde, duraksama davranışı ile birlikte EEG'de bilateral, düzenli diken-ve-yavaş dalga deşarjları gözlenmektedir. GAERS ve WAG/Rij suşu sıçanlar, insandaki absans epilepsisinin nörofizyolojik, farmakolojik ve davranışsal özelliklerinin çoğunu bir arada bulundurmaktadır. Yakın zamanda, insanda temporal lob epilepsisi ile absans epilepsinin birlikteliğinin ender görülen bir durum olması hipotezinden hareketle, GAERS ve WAG/

Rij'lara deneysel temporal lob epilepsi modellerini uyguladık. Yetişkin GAERS ve WAG/Rij'lerin temporal lob epilepsi modeli olan amigdala ve hipokampal kindling'e karşı belli oranda dirençli olduğunun grubumuz tarafından gösterilmesi, bu iki nöbet tipinin etkileşimi ve altta yatan mekanizmaları açısından merak uyandırmaktadır. Diken-ve-yavaş dalga deşarjların henüz gözlenmediği 20 günlük ve ortaya çıkmakta olduğu 30 günlük GAERS'lerde yapılan kindling deneyleri, bu direncin ontogenezini ortaya koymak açısından önem taşımaktadır. Ayrıca, kainik asidin amigdala içine uygulanması ile oluşturulan diğer temporal lob epilepsi modelinde de benzer sonuçlar elde edildi. GAERS ve WAG/Rij'lerin temporal lob epilepsisine karşı olan dirençleri mutlak değildir ve bu "aşılabilir direnç" uyarının çeşidine göre değişkenlik göstermektedir. Olayın diğer yönü de temporal lob epilepsisine direncin aşıldığı durumlarda absans epilepsisinin karakteristik bulgularında dikkat çeken değişikliklerin olmasıdır. Bu bulgular progresif seyir gösterebilen ve tedaviye direncin sık gözlendiği temporal lob epilepsilerinin kontrolüne yönelik çalışmalara ışık tutması olasılığıyla da ilgi çekmektedir. Literatürde az sayıda çalışmada bizim bulgularımıza benzer sonuçlar rapor edilmektedir. Tüm bu sonuçlar konvulsif olmayan primer jeneralize epilepsiler ile sekonder konvulsif jeneralize epilepsilere yeni veriler eklemektedir. Ayrıca kortiko-talamo-kortikal sistem nöbetleriyle limbik sistem kaynaklı nöbetlerin karşılıklı olarak birbirleriyle etkileşimlerine de farklı bir bakış açısı getirmektedir.

K-20**SÜT ÇOCUKLUĞU VE ÇOCUKLUĞUN EPİLEPTİK ENSEFALOPATİLERİ****Genel bakış (klasifikasyon, tanı, tedavi ve prognoz)****Özlem ÇOKAR¹***¹Haseki Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul***İktal/interiktal EEG özellikleri****Veysi DEMİRBİLEK²***²İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul*

ILAE'nin 2001 yılı epilepsi ve epileptik sendromlar sınıflamasında epileptik ensefalopatiler başlığı altında nonprogresif ensefalopatilerde miyoklonik status ile birlikte aşağıdaki sendromlar yer almakta ve eşlik eden epileptiform anomalilerin ortaya çıktığı veya yayıldığı alanlardaki fonksiyonel bozukluğun, kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığı düşünülmektedir. Bu sendromlarda görülen ortak özellikler psikomotor gerilik veya regresyonla birlikte ço-

günlük otistik regresyona neden olan dil ve sosyal performans alanındaki etkilenmedir.

Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati (EİEE; Ohtahara Sendromu)

EİEE yaşamın ilk 3 ayı içinde (sıklıkla ilk 10 günde) başlayan tonik spazmlarla karakterize ağır bir epileptik ensefalopati tablosudur. Bazı bebeklerde fokal motor klonik nöbetler ve hemikonvülsiyonlar da görülebilir ^(1,2). Tipik EEG bulgusu hem uyanıklıkta hem de uykuda ortaya çıkan baskılanma-boşalma (supresyon-burst) paternidir ^(1,2). Etiyoloji heterojen olup olguların çoğunda beyin yapısal ve gelişimsel anomalileri mevcuttur ^(1,2).

Nöbetler tedaviye çok dirençlidir. Bazı olgularda ACTH ve/veya kortikosteroidler kısmen etkilidir. B6 vitamini ve valproat da yararlı olabilir ⁽³⁾. Bazı olgularda zonisamid etkili bulunmuştur ⁽³⁾. Prognoz kötüdür. Tüm olgularda ağır mental ve motor gelişme geriliği veya çeşitli nörolojik bozukluklar mevcuttur. Bir çok olgu erken dönemde kaybedilmektedir. Bu tablo sıklıkla 3-6. aylar arasında West sendromuna dönüşür. EEG'de supresyon-burst paterni hipsaritmiye dönüşmekte bazı olgularda ise fokal veya multifokal dikenler gözlenmektedir. İki-üç yaş civarında ise EEG'de yavaş diken dalga aktivitesinin belirmesiyle tablo Lennox-Gastaut sendromuna dönüşebilir ^(1,2).

Erken Miyoklonik Ensefalopati (EME)

Erken miyoklonik ensefalopati genellikle yaşamın ilk günlerinde, bazı olgularda ise doğumdan hemen sonraki saatlerde başlayan tedaviye dirençli fokal veya erratik miyokloniler, daha sonra tabloya eklenen fokal nöbetler ve tonik epileptik spazmlarla karakterize bir sendromdur ⁽²⁾. Psikomotor gelişme başlangıçtan itibaren geridir ya da miyokloniler ortaya çıktıktan sonra duraklar ya da geriler. Doğumsal metabolik hastalıklar en sık rastlanan etiyolojik nedendir. EEG'de uykuda ortaya çıkan baskılanma-boşalma paternidir (supresyon-burst). Bu patern hastalık başladıktan 3-4 ay sonra atipik hipsaritmiye ya da multifokal diken ya da keskin dalgalara dönüşür. Tedavi denemeleri pek başarılı olmayan bu tabloda prognoz çok ağırdır.

West Sendromu (WS)

Bu sendrom klinikte infantil spazmlar ve nöromotor gelişmede duraklama veya gerilemeyle birlikte EEG'de hipsaritmi ile şekillenen bir triaddan oluşmaktadır. WS'nun başlangıç yaşı 3-12 aydır; en sık 3-7 aylar arasında ortaya çıkar ^(4,5).

Nöbet tipleri: WS'da major nöbet tipi epileptik veya infantil spazmlardır (İS). Sıklıkla üst ekstremitelerde fleksor, bacaklarda ekstensor tarzda kontraksiyonlar izlenir ^(4,5). Spazmlar

peşpeşe gelerek seriler veya kümeler oluştururlar. İS bazen unilateral veya asimetrik görülür, bu durumda hastalığın semptomatik ya da lezyonel olma ihtimali yüksektir. İS yanında görülen diğer epilepsi nöbetleri tonik, tonik-klonik, atonik nöbetler, miyokloniler, hemikonvülsiyonlar ve parsiyel nöbetlerdir.

Spazmlar başladıktan sonra psikomotor gelişim duraklar ya da geriler. Bu çocuklarda ilgisizlik, sosyal gülümsemenin ve göz kontağının azalması, ses çıkarma ve sese tepkinin kaybolması dikkati çeker.

Etiyolojik faktörler: WS semptomatik ve kriptojenik olmak üzere 2 etiyolojik gruba ayrılmıştır. Semptomatik grup önceden beyinde bir hasar oluştuğuna dair belirtiler (spazmlar öncesi psikomotor gerilik, nörolojik veya radyolojik patolojik bulguların olması veya başka tip nöbetlerin olması) olan veya bilinen bir etiyoloji saptanan grup olarak tanımlanmıştır. WS'na yol açan serebral hasarlar, sinir sisteminin gelişim evrelerine göre, pre-natal, peri-natal ve post-natal evreler olarak ele alınabilirler. Kriptojenik grup ise spazm öncesi psikomotor gelişimi normal, önceden beyin hasarı olduğuna dair belirtisi olmayan ve belirli bir etiyolojinin bulunmadığı grup olarak belirlenmiştir.

EEG bulguları: EEG'de hipsaritmi görülür. Hipsaritmi yüksek amplitüdü, saniyede 1-7 frekanslı yavaş dalgalar ile amplitüdü, morfolojisi, süresi ve yeri değişkenlik gösteren diken, multipl diken dalgalardan oluşan, düzensiz, kaotik bir görünümdür ^(4,5). Spazma eşlik eden EEG bulgusu bilateral, yüksek amplitüdü yavaş dalga kompleksi ya da kısa süreli diken-dalga veya keskin dalga kompleksidir. Yine yaygın düzleşme veya düşük amplitüdü 14-20 Hz'lik ritmik hızlı bir aktivite de görülebilir ^(4,5).

Tedavi ve prognoz: İnfantil spazmlar antiepileptik ilaçlara genellikle dirençlidir. Steroidler (ACTH veya prednison) daha iyi sonuçlar vermektedir. Na valproat, benzodiazepinler tedavide yer alan diğer antiepileptik ilaçlardır. Vigabatrin özellikle tuberozsklerozun yol açtığı infantil spazmlarda ilk ve tek tercih edilecek ilaçtır. Yine topiramet, lamotrijin, zonisamid, sultiam, önerilen diğer antiepileptik ilaçlardır. Felbamet WS tedavisinde umut verici olmakla birlikte fatal hepatotoksisite ve aplastik anemi gibi yan etkileri nedeniyle bu ilacın kullanımı ileri derecede sınırlanmıştır. Bazı olgularda ketojenik diyet ve intravenöz immün globulin tedavisi denenmiştir.

Prognoz semptomatik grupta ve tedavinin geciktiği olgularda daha belirgin olmak üzere genellikle kötüdür. Spazmlardan önce psikomotor gelişimin normal olmasının iyi

prognoz göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Spazmların yerini başka epilepsi nöbetleri almakta ve olguların %10-50'si Lennox-Gastaut sendromuna dönüşmektedir. Olguların uzun süreli takiplerinde %71-81 oranında çeşitli düzeylerde mental gerilik bildirilmektedir^(4,5) %5-10 gibi küçük bir hasta grubunda normal zeka düzeyleriyle birlikte tam iyileşme söz konusudur⁽⁶⁾. Mental geriliğin yanısıra psikiyatrik bozukluklar, otizm, hiperkinezi gibi bozukluklarda bulunabilir.

Dravet Sendromu (DS)

(Süt Çocukluğunun Ağır Miyoklonik Epilepsisi)

Dravet sendromu (DS), önceden sağlıklı olan bebeklerde yaşamın ilk yılında (ortalama 5. ayda), sıklıkla ateşle tetiklenen unilateral klonik ya da jeneralize klonik veya daha az sıklıkla tonik-klonik nöbetlerle başlar^(7,8). Bu ateşli nöbetlerin süresi genellikle 15-20 dakikadan daha uzundur ve aynı gün içinde tekrarlamaya eğilimi göstererek, sıklıkla statusa neden olmaktadır. Olguların dörtte üçünden fazlasında nöbetlerin lateralizasyonu bir nöbetten diğerine hatta aynı nöbet içinde bile değişiklik gösterebilir⁽⁷⁾. Bazı olgularda ilk nöbetler ateşsizdir ancak daha sonra ateşli nöbetler tabloya eklenmektedir. Yine enfeksiyon, aşı veya sıcak banyo da nöbetleri tetikleyebilir^(7,8). Nöbetler başlamadan önceki dönemde nöromotor gelişme normaldir. Ancak 1 ile 4 yaşları arasında tablo progresif bir seyir gösterir; jeneralize tonik-klonik veya klonik, ya da alternan unilateral nöbetlere aksiyal ve segmental miyokloniler, atipik absans nöbetleri, parsiyel nöbetler ve daha nadir olarak tonik nöbetler eklenir. İkinci ve üçüncü yaştan sonra konuşma alanında daha ön planda olmak üzere intellektüel fonksiyonlarda önce duraklama sonra gerilik gözlenir. Yine çocuklar normal yaşta yürümeye başlayabilir ancak yürüyüş dengesizdir. Konuşma ve intellektüel alandaki gerilik ve ataksik yürüyüşle birlikte giderek serebellar ve piramidal traktus tutulumunu gösteren nörolojik bulgular tabloya eklenir^(7,8). Dikkat eksikliği, hiperaktivite, davranış bozukluğu ve öğrenme sorunlarına sık rastlanır⁽⁷⁾. İki ile 6 yaş arasında mental gerilik belirgin ve ağır olmakla birlikte ilerleyen dönemde görece olarak stabil kalır. Son yıllarda DS'nun diğer özelliklerini göstermekle birlikte miyoklonilerin daha geri planda olduğu ya da eşlik etmediği olgularda bildirilmiştir⁽⁸⁾. Bazı yazarlarca borderline ya da atipik form olarak tanımlanan bu olguların çoğunda bir çok farklı nöbet tipi bir arada görülmekte⁽⁷⁾ bazılarında ise yalnız jeneralize tonik-klonik nöbetler ortaya çıkmaktadır⁽⁸⁾. DS'da status epileptikus siktir. Yaşamın ilk yılında ve sıklıkla ateşin tetiklediği konvülsif tarzda olabileceği gibi atipik absanslara sıklıkla eşlik eden segmental, erratik miyoklonilerle birlikte nonkonvülsif status epileptikus veya obtüstasyon tablosu da görülebilir⁽⁷⁾. Genellikle dalgalanmalar gösteren değişik derecelerde

şuur bulanıklığı ile seyreden bu dönemde olgularda sarsıklık, salya akması, denge kaybı ve bazen hafif tonus artışı dikkati çeker^(7,8). Saatler hatta günler süren bu epizodlar sırasında EEG'de hemisfer ön bölgelerinde ve vertekste daha yüksek amplitüdü, fokal ve diffüz diken, keskin dalgalarla birlikte disritmik yavaş dalgalar izlenmektedir^(7,8).

EEG Bulguları: EEG ilk yıl genellikle normal olmakla birlikte bazı olgularda spontan ya da fotik stimülasyonla tetiklenen jeneralize diken/multipl diken yavaş dalga deşarjları gözlenir⁽⁷⁾. İki-üç yaş arasında EEG'de genellikle spontan olarak görülen ve uykuya dalış ile artan izole ya da kısa süreli diziler halinde gelen, jeneralize, simetrik veya asimetrik multipl diken, multipl diken-yavaş dalga ve diken yavaş dalga deşarjları belirlemektedir. Jeneralize deşarjlar ile birlikte sıklıkla bilateral sentral bölgelerde ve vertekste senkron veya asenkron, bazen bir hemisfere yayılım gösteren, fokal diken ve diken-dalga aktivitesi de gözlenmektedir. Daha az sıklıkla, oksipital ve temporal bölgelerde de fokal anomaliler izlenmektedir. Uyanıklıkta sentral bölgelerde ve vertekste 5-6 Hz'lik ritmik, monomorfik teta aktivitesi bazı olgularda bildirilmektedir⁽⁷⁾. Miyoklonilerin sık olduğu dönemde EEG'de jeneralize paroksizmler daha fazla görülmektedir. Başlangıçta interiktal dönemde temel aktivite normaldir ancak nöbetlerin sıklığı dönemde ve yaşla birlikte (5 yaş sonrası) temel aktivitede yavaşlama gözlenmektedir. Fokal ve jeneralize paroksizmal aktiviteler uyku sırasında artış göstermektedir. Uykunun temel aktivitesi ve fizyolojik elemanları olguların sık nöbet geçirdiği dönemler hariç genellikle korunmuştur. Zamanla nöbetlerin sıklığı azaldığında daha çok uyku ile artan nadir jeneralize deşarjlar gözlenmekte ancak fokal anomaliler sentral bölgelerde belirgin keskin dalgalar şeklinde devam etmektedir.

Etiyoloji: Ateşli nöbetlerin varlığı, ailede epilepsi ve febril nöbet oranının yüksek olması ve monozigotik ikizlerde yüksek prevalans bu sendromda daha çok genetik predispozisyonun varlığını düşündürmektedir⁽⁷⁾. DS'lu bazı olgularda da sodyum kanal geni SCN1A'da de novo mutasyon gösterilmiştir⁽⁹⁾.

Prognoz: Tedavi güçtür ve nöbetler sık tekrarlar. Olguların hemen hemen hepsinde izlem süresince nöbetlerin devam ettiği bildirilmektedir^(7,8). Kompleks parsiyel nöbetler birkaç yıl içinde kaybolmakla birlikte⁽⁷⁾ miyoklonik nöbetler sıklığı azalarak devam eder ve adolesan döneminden önce bir çok olguda kaybolur^(7,8). Özellikle uykuda ortaya çıkan, nöbetin başında ya da seyrinde fokal komponenti olan, kısa süreli, jeneralize tonik-klonik veya klonik tonik klonik nöbetler bu dönemde de devam etmektedir^(7,8). Nörolojik bozukluklar ilerleyici değildir ancak nöbetlerin sık olduğu dönemde

daha belirginleşebilir. Olguların %50'sinde ağır olmak üzere tüm olgularda kognitif bozukluklar vardır. Mortalite oranı yüksektir ^(7,8). Miyoklonilerin eşlik etmediği formunda prognozun biraz daha iyi olduğu bildirilmektedir ⁽⁸⁾. Çocukluk çağının daha geç döneminde ve adolesan dönemde, özellikle konuşma sorunları olan ataksik ve hiperaktif bu çocuklarda tablo kronik statik ensefalopati ile uyumludur.

Tedavi: Klinik seyirde gözlenen tüm nöbet tipleri tedaviye dirençlidir ^(7,8). En yararlı ilaçlar, nöbetlerin sıklığını ve süresini azaltan valproat, fenobarbital ve benzodiazepinlerdir (klonazepam, klobazam). Ethosuksimid absans ve miyoklonik nöbetler için uygundur. Topiramatin da DS'da parsiyel ve jeneralize nöbetler üzerine etkili olduğu bildirilmektedir. Yine levetiracetam, zonisamid ve bromidlerde DS'da etkili bulunmuştur. Stiripentol'ün klobazam ve valproat ile birlikte kullanılmasının tedavide etkili olduğu gösterilmiştir. Lamotrijin'in DS'da nöbetleri arttırdığı bildirilmiştir. Bazı olgularda, özellikle DS'nun erken evrelerinde ketojenik diyete ve immunoterapiye iyi yanıtlar alınmıştır ⁽⁸⁾.

Lennox-Gastaut Sendromu (LGS)

Lennox-Gastaut sendromu multipl nöbet tipleri, psikomotor gelişim geriliği, interiktal EEG'de yaygın yavaş diken-dalga aktivitesi ve uykuda paroksizmal 10-12 Hz'lik hızlı ritmin varlığı ile karakterize, çocukluk çağının ağır bir epileptik ensefalopati tablosudur ^(4,10). LGS'de nöbetlerin başlangıç yaşı 1-8 yaş arasında değişmekle birlikte en sık 3-5 yaşları arasındadır. Karakteristik nöbet tipleri atipik absans, aksiyal tonik ve tipik olarak kümeler halinde gelen baş düşmeleri ya da düşmeyle şekillenen (atonik, miyoklonik, miyoklono-atonik) nöbetlerdir. Bununla birlikte tonik-klonik, ve parsiyel nöbetlerde tabloya eşlik edebilir. EEG'de 1.5-2.5 Hz yavaş diken-dalga aktivitesinin eşlik ettiği atipik absans nöbetleri LGS'li olguların yaklaşık üçte ikisinde ortaya çıkar. Olguların %80-100'ünde görülen ve LGS'nin karakteristik nöbet tipi olan tonik nöbetler özellikle LGS'nin erken yaşlarda başladığı çocuklarda daha sık görülmekte ve bu çocuklarda sıklıkla uykudan uyanınca veya uykuda kümeler halinde gelen tonik spazmlar şeklindedir. Bu nöbetlere özgü EEG değişikliği ani başlayan ve biten 10-20 Hz'lik hızlı aktivite ya da desenkronizasyondur. Yine bu hızlı aktiviteyi izleyen bilateral yaygın yüksek amplitüdü yavaş dalga veya yavaş diken dalga aktivitesine rastlanmaktadır. Tedaviye dirençli ve sık tekrarlayan nöbetler nedeniyle olgular sık aralıklarla statusa girebilir ^(4,10). LGS'de non-konvülsif status epileptikus %54-97 arasında değişen sıklıkta bildirilmekte ve tablo atipik absans, tonik nöbetler ve miyoklonilerin eşlik edebildiği bilinç bulanıklığı ile şekillenmektedir ^(4,10). Süreleri saatlerden birkaç güne kadar değişebilen bu dönemlerde EEG'de yavaş diken-dalgalarla iç içe hipsaritmi benzeri aktiviteler görülebilmektedir.

İnteriktal uyanıklık EEG'sinde yavaş bir temel aktivite zemininde bifrontal bölgelerde daha yüksek amplitüdü olmak üzere yaygın, sıklıkla bilateral, senkron, simetrik, 2-2.5 Hz, yavaş, jeneralize diken dalga deşarjları izlenmektedir. Olguların %75'inde genellikle frontal ve temporal bölgelerde lokalize fokal veya mültifokal diken ve keskin dalgalar da gözlenmektedir. Uykuda ise deşarjlar daha senkron ve ritmik hale gelir ve daha sıklıkla mültipli diken-yavaş dalgalardan oluşmaktadır. Özellikle NREM'de ortaya çıkan paroksizmal hızlı ritim (10-13 Hz) LGS için karakteristiktir. Bu deşarjlara klinik olarak tonik nöbetler eşlik edebilir veya etmeyebilir ^(4,10).

Olguların ancak %60-70'inde altta yatan neden saptanabilmektedir. Semptomatik grubu oluşturan bu olgularda etiyojik olarak perinatal asfiksi, perinatal vasküler olaylar, beyin malformasyonları, migrasyon anomalileri, tuberözskleroz, nörofibromatosis, Down sendromu, ağır kafa travması, merkezi sinir sisteminin enfeksiyonları ya da daha nadir olarak ilerleyici dejeneratif veya metabolik hastalıklar gibi heterojen bir grup hastalık yer almaktadır. Olguların %10-30'u West sendromu ya da diğer epileptik ensefalopatilerden LGS'ye dönüşmüş, diğerlerinde de bu sendrom doğrudan başlamıştır. Etiyojik nedenin belirlenemediği kriptomatik grupta ise tablo psikomotor gelişimi normal ve o güne kadar bilinen bir yakınması olmayan çocuklarda nöbetlerle başlayabilir.

Prognoz: Olguların %80-90'ında nöbetler erişkin dönemde de devam etmektedir. LGS'da nöbetlerin başlamasıyla birlikte psikomotor gelişimde duraklama veya gerileme olur. Sıklıkla davranış bozukluğu, sosyal ilişkilerde zayıflık, ya da psikotik bozukluklar eşlik eder. Özellikle West sendromu sonrası LGS gelişen olgularda otistik semptomlara rastlanabilir. Mental fonksiyonlar nöbet sıklığına göre dalgalanma gösterebilir. Beş yaş civarında %90'dan fazla olguda mental retardasyon mevcuttur. Olguların %60'ında hemen hergün nöbetler tekrarlar.

Tedavi: LGS çocukluğun tedaviye en dirençli epilepsi tablolarından biridir ve hastalar hemen daima birden fazla ilaç kullanmak zorunda kalırlar. LGS'de ortaya çıkan tüm nöbetlere etkili olması nedeniyle valproat ilk seçilmesi gereken ilaçtır ⁽¹⁰⁾. Klonazepam ve diğer benzodiazepinler miyoklonilere etkilidir. Fenitoin ve karbamazepin tonik ve parsiyel nöbetlerde kullanılmakla birlikte jeneralize nöbetleri arttırabilir. Atipik absans ve atonik nöbetlere özellikle etkili olduğu düşünülen lamotrijin ve topiramatin önerilen diğer antiepileptiklerdir. Felbamatin drop ataklar, atipik absans nöbetleri ve diğer tip nöbetleri azalttığı gösterilmekle birlikte bu ilacın karaciğer yetmezliği ve aplastik anemi gibi yan

etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Levitirasetam'ın tonik nöbetler dışında diğer tüm nöbetlere etkili olduğu bildirilmektedir. Yine ketojenik diyet ve vagal sinir stimülasyonu bazı olgularda denenmiştir. Düşme nöbetleri özellikle kötü prognoza işaret eder ve bazı olgularda anterior kallozotomi girişimi ile olumlu sonuçların elde edildiği bildirilmektedir^(4,10).

Yavaş uykuda biyoelektrik status'la giden epilepsi/ epileptik ensefalopati

(Epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep=ESES, Epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep=CSWS)

Yavaş uykuda biyoelektrik status'la giden epilepsi, çocuklarda yaşa bağlı ortaya çıkan, klinikte epilepsi nöbetleri ve nöropsikolojik bozukluklar ile EEG'de tipik olarak yavaş uyku süresince hemen hemen devamlı olarak izlenen (NREM uykusunun en az %85'inde) diken dalga deşarjlarıyla karakterize bir tablodur^(4,11). Hastalığın süresi değişken olup aylardan yıllara kadar uzayabilmektedir. ESES idiyopatik ya da semptomatik parsiyel çocukluk çağı epilepsilerine eşlik edebileceği gibi bazen epilepsi nöbetinin görülmediği olgularda da yaşla ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Olguların yaklaşık 2/3'ünde ESES başlamadan önce psikomotor gelişme normaldir. Bu olgularda ESES geliştikten sonra IQ'da düşme, konuşmada gecikme, hafıza bozuklukları, dikkat azalması ve davranış bozuklukları gelişebilir.

İlk nöbet 1-10 yaş arasında görülmekle birlikte sıklıkla 4-5 yaş civarında başlar. Olguların yaklaşık yarısında ilk nöbet uykuda ortaya çıkar ve unilateraldir, sıklıkla hemiklonik status tablosuyla başlayabilir. Diğer olgularda ise parsiyel motor, kompleks parsiyel, jeneralize tonik-klonik veya absans şeklinde olabilir⁽¹¹⁾. EEG'de fronto-temporal veya sentro-temporal bölgede fokal ya da mültifokal diken-dalga deşarjları ve/veya jeneralize keskin veya diken-dalga deşarjları gözlenir. EEG anomalileri uykuda artış gösterir^(4,11). Genellikle ilk nöbetten 1-2 yıl sonra, sıklıkla 8 yaş civarı hastanın mevcut nöbet sıklığında artış gözlenmekle birlikte yeni tip nöbetler de tabloya eklenir^(4,11). Sıklıkla uykuda gelen unilateral fokal motor nöbetler ya da jeneralize tonik-klonik nöbetler gibi motor nöbetlerin yanısıra tipik absans nöbetleri, veya sıklıkla çocuğun düşmesine yol açabilen atonik veya tonik komponentli atipik absans nöbetleri ortaya çıkar. Negatif miyoklonus ve non-konvülsif status tablosu sık görülmekle birlikte tonik nöbet görülmez⁽¹¹⁾. Klinik izlemde nöropsikolojik açıdan çocukta bir takım sorunlar gözlenmeye başlar. Bunlar IQ'da belirgin azalma, lisan da bozulma, temporo-spasyal bozukluk veya hiperaktivite, dikkat eksikliği, iletişim eksikliği, saldırganlık gibi davranış

bozuklukları ya da daha nadir olarak görülen psikotik tablodur^(4,11,12). Yine ataksi, hemiparezi ve dispraksi gibi motor bozukluklar da ortaya çıkabilir. EEG'de hastanın uykuya dalmasıyla birlikte sürekli, bilateral ve diffüz, yavaş diken dalga deşarjları (1.5-2 Hz) ortaya çıkarak yavaş uyku süresince devamlılık göstermekte ve yavaş uykunun toplam süresinin en az %85'ini kapsamaktadır. Diken dalga deşarjlarının kesintiye uğradığı dönemlerde genellikle frontal veya parieto-okspital bölgelerde fokal anomaliler gözlenebilir⁽¹¹⁾. Tablonun başlangıcından 2-7 yıl sonra genellikle nöbetle sonlanarak EEG normale döner. Olguların %40'ında EEG normal olmakla birlikte nöbetler devam edebilir. ESES sonlandığında tüm olgularda psikomotor performansta belirgin artış olmakla birlikte olguların çoğunda özellikle lisan ve dikkat alanında tam düzelme gözlenmez. Kalıcı kognitif, lisan ve/veya davranışsal bozuklukların sendromun başlangıç yaşı ve EEG'deki aktif epileptiform aktivitenin (ESES) süresiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir⁽¹¹⁾.

Tedavi: Nöbet tipine uygun olarak valproat, etosüksimid, lamotrijin, levitirasetam ve sultiam seçilebilir. Valproat ile birlikte benzodiazepinler veya 3 aylık tedavi süresince ACTH ve yüksek doz prednizon denenebilir^(4,11).

Landau-Kleffner sendromu (LKS)

Nadir görülen bu sendrom 2 ile 8 yaş arasında, daha çok erkek çocuklarda ortaya çıkmaktadır. EEG'de temporal bölgede gözlenen epileptiform anomalilerle birlikte edinsel afazi tablosuyla karakterize olan bu sendromda tabloya sıklıkla kognitif veya davranış sorunları ve epilepsi nöbetleri de eşlik etmektedir. Lisan bozukluğu tüm çocuklarda görülmekle birlikte epilepsi nöbetleri olguların 3/4'ünde ortaya çıkmaktadır⁽⁴⁾. Daha önce psikomotor gelişimi normal olan bu çocuklarda afazi tablosu sıklıkla subakut yerleşmekle birlikte, progresif ya da iyileşme ve kötüleşme dönemleriyle seyreden dalgalı bir seyir de gösterebilir^(2,13). Bu çocuklar öncelikle sağır veya otistik gibi değerlendirildikleri için tanı geç konulmaktadır. LKS'de hiperaktivite ve dikkat eksikliği sık görülmekte olup, yine otizm benzeri davranış bozuklukları ya da daha nadir olarak psikotik özellikli kişilik bozuklukları da ortaya çıkmaktadır^(4,13).

LKS'li olguların hemen hepsinde EEG'de epileptiform anomaliler gözlenmekle birlikte olguların ancak %70-80'inde epilepsi nöbetleri vardır. LKS'de jeneralize tonik-klonik, fokal motor, unilateral klonik nöbetler, atipik absans, baş düşme ile karakterize atonik nöbetler ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler bildirilmektedir⁽⁴⁾.

Olguların %50'sinden fazlasında temporal bölgelerde, %30'unda ise parieto-okspital bölgelerde diken, diken-

yavaş dalga aktivitesi izlenir. Bu epileptik aktivite sürekli ya da belirgin olabildiği gibi klinik izlem sırasında herhangi bir zaman diliminde de ortaya çıkabilir. Epileptik deşarjlar uyku sırasında artış gösterir, bazı çocuklarda uykuda elektriksel status epileptikus sendromunda (ESES) olduğu gibi yavaş uykunun %85'inden fazlasında sürekli, bilateral diken-dalga deşarjları ortaya çıkmaktadır.

Prognoz: Landau Kleffner sendromunda epilepsi nöbetlerinin prognozu iyi olmakla birlikte afazinin şiddeti ve süresi değişkendir. Nadir olarak LKS başladıktan sonra haftalar ya da aylar içinde spontan remisyonlar bildirilmektedir⁽⁴⁾. Epilepsi nöbetleri ve EEG anomalileri yaşa bağlı olup sıklıkla 15 yaş civarında sonlanır. Yine olguların çoğunda EEG'deki epileptiform anomalilerin sonlandığı dönemde lisan ve diğer nöropsikolojik bozukluklarda büyük oranda düzelleme gözlenir. Bir çok hastada nöbetler ve EEG anomalileri sonlandıktan sonra da afazi devam etmekte ve olguların yarısında ağır dereceli de olabilen lisan problemiyle birlikte bazı davranış sorunları ve iletişim güçlüğü kalıcı olabilmektedir⁽⁴⁾. Uykuda elektriksel status epileptikus tablosu olan LKS'li olguların bu dönemde davranış ve kognitif performanslarında ciddi gerileme saptanmıştır. Klinik izlem sonunda bu hastaların kognitif ve lisan fonksiyonlarında iyileşmenin ESES'in eşlik etmediği LKS'li olgulara göre daha geri olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁾. Yine LKS'nin erken başladığı olgularda prognozun iyi olmadığı bildirilmektedir.

Tedavi: Valproat, etosüksimid ve benzodiazepinlerin tek başına veya kombinasyon şeklinde klinik ve EEG bulguları üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Yine sultiamla iyi sonuçlar bildirilmektedir. Antiepileptik ilaçlara yanıt alınmadığı durumlarda veya antiepileptik ilaçlarla birlikte steroidler ve ACTH'da kullanılmaktadır. Kortikosteroid tedavinin erken ve yüksek dozlarda başladığı olgularda sonuçların iyi olduğu bildirilmektedir. Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital EEG anomalilerini ve nöropsikolojik bozukluğu artırabileceği için önerilmemektedir⁽⁴⁾. Lamotrijin ve levetirasetam gibi diğer antiepileptik ilaçlarda LKS'de denenmektedir. Yine bazı olgularda intravenöz immunglobulin ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Medikal tedaviye dirençli bazı LKS'li olgularda uygulanan mültipl subpial intrakortikal transeksiyonla konuşmanın düzeldiğine dair çalışmalar da yayınlanmıştır⁽¹⁵⁾.

Kaynaklar

1. Aicardi J, Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression-burst pattern. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th ed. London: John Libbey Eurotext Ltd; 2005. p. 39-50.
2. Ohtahara S, Yamatogi Y, Ohtsuka Y. Early epileptic encephalopathies. In: Wallace SJ, Farrell K, editors. Epilepsy in children. London: Arnold; 2004. p. 133-141.

3. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts. Ohtahara syndrome; it's overview referring to our 16 cases. Brain Dev 2002;24:13-23.
4. Panayiotopoulos CP. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. In: Panayiotopoulos CP. ed. The epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire: Bladon Medical Publishing; 2005. p. 137-206.
5. Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th ed. London: John Libbey Eurotext Ltd; 2005. p. 53-72.
6. Riikonen R. A long term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. Neuropediatrics 1982;13:14-23.
7. Dravet C, Bureau M, Guerrini R, Giraud N, Roger J. Severe myoclonic epilepsy in Infants in: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F.E, Perret A, Wolf P, eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd ed. London: John Libbey Eurotext; 1992. p. 75-88.
8. Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, Fukuyama Y, Osawa M. Severe myoclonic epilepsy in infants- a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. Brain Dev 2001;23:736-48.
9. Scheffer IE, Wallace R, Mulley JC, Berkovic SF. Clinical and molecular genetics of myoclonic-astatic epilepsy and severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome). Brain Dev 2001;23:732-735.
10. Beaumanoir A, Blume W. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th ed. London: John Libbey Eurotext Ltd; 2005. p. 125-148.
11. Tassinari CA et Michelucci R. Epilepsy with continuous spike and waves during slow sleep. In: Lüders HO, Noachtar S. (eds). Epileptic Seizures. Pathophysiology and clinical semiology. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 711-721.
12. Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, Moshe SL. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. Brain Dev 2000;22:279-295.
13. Deonna T. Acquired epileptiform aphasia in children. (Landau-Kleffner syndrome) Journal of Clinical Neurophysiology 1991;8: 288-298.
14. Robinson RO, Baird G, Robinson G, Simonoff E. Landau-Kleffner syndrome: course and correlates with outcome. Dev Med Child Neurol 2001;43:243-247.
15. Morrell F, Whisler WW, Smith MC, Hoepfner TJ, de Toledo Morrell L, Pierre-Louis SJ, et al. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. Brain 1995;118:1529-1546.

K-21

TANI, TEDAVİ VE PROGNOZ AÇISINDAN NÖROPSİKİYATRİK ÖZELLİKLER

Semih AYTA¹

¹Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Çocuk Nörolojisi, İstanbul

Epilepsili çocukların önemli bir kısmında zeka düzeyi düşüklüğü, öğrenme güçlükleri, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, anksiyete ve duygudurum bozukluğu görülür.

Öğrenme sorunları okuma, yazma, hesaplama gibi akademik yetiler yanı sıra konuşma, dil, dikkat, ince motor koordinasyon gibi zihinsel işlevlerin diğer ya da tüm alanlarını kapsayabilir. Özellikle 10 yaş öncesinde ve tekrarlayan nöbetlerin varlığında epilepsinin zihinsel gelişmeyi yavaşlatıcı veya durdurucu etkisi olabildiği, kalıcı davranışsal sorunlara yol açabildiği gösterilmiştir. Bu tür etkileri belirleyen en önemli unsurlardan biri de epilepsi sendromunun tipidir.

Bazı hastalarda klinik nöbet gözlenmediği halde EEG'deki subklinik epileptiform deşarjların ciddi ve/veya kalıcı nitelikte dil, dikkat, bellek ve öğrenme kusurlarına neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca hemen tüm antiepileptik ilaçların hastaya ve ilaca göre değişen bir takım bilişsel yan etkileri vardır.

Bu konuşmada öncelikle epilepsinin biliş ve davranış üzerine etkilerinden söz edilecek, ardından West, Lennox-Gastaut ve Dravet sendromlu çocuklar özelinde bu konulara değinilecektir.

K-22

İLK NÖBETE YAKLAŞIM, İLAÇ BAŞLAMA-SONLANDIRMA

Nerses BEBEK¹

¹*İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul*

İlk epileptik nöbet deneyiminden sonra başta hasta için olmak üzere, önemli kararlar verilmesi gerekir. Başlıca nöbet tipi ve mümkünse epileptik sendromun doğru tanınması hastanın değerlendirme sürecinin ve tedavisinin belirlenmesi açısından önem taşır. Epilepsi ve semptomatik nöbet ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra hastanın yaşadığı epizodun gerçekten ilk nöbet mi olduğu, yoksa öncesinde parsiyel veya jeneralize tipte bir nöbetin olup olmadığı belirlenmelidir. Genellikle hastalar sağlık merkezine ilk jeneralize tonik klonik konvülsiyon ile gelmektedir. Tek bir nöbet epilepsi anlamına gelmemekte ve eşlik eden diğer özellikler tedavi kararında etkili olmaktadır. Bu aşamada nöbetin tekrarlayıp tekrarlamayacağı, tedavinin gerekli olup olmadığı sorusu ön plana çıkmaktadır. Ayrıca kişisel, sosyal hayat, eğitim ve mesleğe olan etkiler de göz önüne alındığında sorunun önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

Yapılan farklı çalışmalar nöbetin tekrarlama oranının %27-84 arasında değiştiğini göstermektedir. Nöbet tipi, hasta grubu, başvuru ve izlem süresi gibi özellikler bu farklılığın nedenlerini oluşturmaktadır. Nöbetin ilk 6 ay içinde tekrarlama riski daha yüksektir. Hart ve ark'nın çalışmasında 564 hastanın 2-4 yıl süreli izleminde, nöbetler 12. ayda %67, 36. ayda %78 oranında tekrarlamıştır. Doğumda nörolojik de-

fisit varsa bu oran 12. ayda %100'e çıkmaktadır. Travma, inme, alkole bağlı nöbetler gibi akut bir olaydan sonra 12 ay içinde rekürens riski daha düşüktür. Basit veya kompleks parsiyel nöbette, jeneralize konvülsiyona göre riskin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tedavi başlanan hastalarda yeni nöbet riski ilk 1-2 yıl için az olmakla birlikte uzun süreli remisyon açısından tedavisiz gruba göre belirgin bir fark bulunmamıştır. MESS çalışmasında hastanın başvuru sırasındaki nöbet sayısının birden fazla olması, nörolojik bir hastalığın eşlik etmesi, anormal bir EEG bulgusunun olması nöbet tekrarı için risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir. Tedavi başlanmayan yüksek veya orta risk grubunda yer alan hastalarda rekürens riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tek nöbeti olan düşük risk grubundaki hastalarda tedavi başlamanın ek bir yarar getirmediği düşünülmektedir.

Karar verildikten sonra tedavinin düzenlenmesi, antiepileptik ilaçların sayısının artması ile birlikte, giderek daha karmaşık hale gelmektedir. Mevcut tedavi kılavuzları geniş randomize, çift kör, güvenilir geniş serilere dayanmakta, fakat kanıta dayalı uygulamalar herşeye rağmen yetersiz kalmaktadır. Antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları, yan etkileri, etkileşim ve metabolizma özellikleri kombinasyon tedavileri uygulanırken ön plana çıkmaktadır. İlaç seçilirken eşlik eden özellikle psikiyatrik hastalıklar dikkate alınmalı ve psikotrop profillerine göre seçim yapılmalıdır. Son yıllarda giderek artan sayıda ilaca rağmen, etkinliği uzun zamandır bilinen, ucuz ve yan etkileri konusunda deneyim sahibi olunan ilaçlara öncelik verilmelidir.

Tedavinin sonlandırılması da başlanması gibi birçok açıdan titizlik gerektirir. İlacın başlanma nedeni, altta yatan neden, yıllar içindeki seyir önem taşır. İki yıl nöbetsiz olan hastalarda nöbetsizlik oranı, tedavinin devam edildiği grupta %78, tedavinin kesildiği grupta ise %59 oranında gözlenmiştir. Süre uzadıkça bu aradaki farkın azaldığı dikkati çekmektedir. Birden fazla antiepileptik ilaç kullanımı, tonik-klonik nöbet öyküsü, kranyal görüntüleme bulgusu ve spesifik EEG anomalisinin varlığı nöbet tekrarı riskini arttıran başlıca faktörlerdir.

K-23

EPİLEPSİDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

İbrahim ÖZTURA¹

¹*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İzmir*

AKUT SEMPTOMATİK NÖBET

Akut semptomatik nöbet, sistemik bir hastalık esnasında

ya da bir serebral olay ile yakın zamansal ilişkili olarak ortaya çıkan nöbetleri tanımlamada kullanılmaktadır (Commission on Classification Terminoloji of ILAE, 1989; Commission on Epidemiology and Prognosis ILAE, 1993). (Reaktif nöbetler, kıskırtılmış nöbetler, olayla-ilişkili nöbetler olarak ta tanımlanmaktadır).

Bu tanım temel olarak epidemiyolojik çalışmalar için oluşturulmuştur. Epilepsiler ve Epileptik sendromlar sınıflandırmasının revizyonunda akut semptomatik nöbetler 'durumla ilişkili nöbetler' olarak alınmıştır, bu kategori aynı zamanda net bir neden saptanmayan nöbetleri kapsamaktadır.

Akut semptomatik nöbet tanımı, ILAE'nin epilepsi tanımlamasını değiştirmesi üzerine tartışılmalı hale gelmiştir. Epilepsi; epileptik nöbetleri ortaya çıkaran süregelen bir predispozisyon, bu durumun nörobiyolojik, kognitif, fizyolojik ve sosyal sonuçları ve bu tablonun en az bir kez ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır. Ancak yapısal beyin lezyonlarının da sürekli bir predispozisyona yol açabileceğinin kabul edilmesi ile akut semptomatik olarak kabul edilen bir çok nöbeti, epilepsi tanımı kapsadı. Bu güçlükler nedeniyle, İLAE Epidemiyoloji komisyonu epilepsi olarak tanımlanan kıskırtılmamış nöbetlerden ayrı olarak akut semptomatik nöbet tanımlamasının kullanılmaya devam edilmesine karar vermiştir.

Beghi E ve ark.'nın akut semptomatik nöbetin tanımı için önerileri 'special report' olarak yayımlanmıştır (Epilepsia, 51:671-675, 2010). Raporunda akut semptomatik nöbetlerin birçok açıdan epilepsiden farklılığı belirtilmiştir. Bunlar; epilepsiden farklı olarak yakın zamansal nedensel ilişkisinin açık olarak ortaya konulması ve akut semptomatik nöbetlerin tekrarlama eğilimine sahip olma zorunluluğunun olmamasıdır.

Shorvon S ve ark.'nın bu rapora yönelik eleştirisinde ise, akut semptomatik nöbetin 3 temel nedenden dolayı tartışılmalı olduğu belirtilmiştir. Bu nedenler; ilk olarak etyolojik heterojenite, ikinci olarak zamansal tanımdaki belirsizlik ve üçüncü olarak yaş ve bununla bağlantılı patofizyolojik dinamiklerin değişkenliği olarak özetlenmiştir (Epilepsia, 51:713-724, 2010).

Annegers JF ve ark.'nın Rochester, Minnesota'da 1935-1984 yıllarını kapsayan akut semptomatik nöbet insidans çalışmasında kümülatif insidans %3.6 olarak saptanmış ve en önemli nedenler olarak travmatik beyin yaralanması, serebrovasküler hastalıklar, ilaç yoksunluğu ve SSS infeksiyonları saptanmıştır.

Akut semptomatik nöbet'in spesifik nedenleri

A- Yapısal nedenler

a- Serebrovasküler hastalık

Kanama (kafa içi, intraventriküler veya subaraknoid, subdural, epidural ve venöz tromboz, vaskülitte bağlı)

İskemi (akut, kortikal veya önceki)

Küçük-damar hastalığı (hipertansif ensefalopati, eklampsi, posterior reversibl ensefalopati sendromu, vaskülit veya kollajen vasküler hastalık)

b- Travma (özellikle penetran travmalarda)

c- Enfeksiyon

Abse (bakteriyel, paraziter [özellikle cysticercosis ve sıtma], toksoplazma, mantar [özellikle aspergillus])

Viral (özellikle immunosupresif hastalarda herpes simpleks veya zoster, HIV yalnız), Batı Nil virüsü, nadir olarak progresif multifokal lökoensefalopati

Menenjit

d- Tümör (primer veya metastatik)

e- Demiyelinizasyon

Akut dissemine ensefalomyelit

Multipl skleroz

f- Konjenital malformasyonlar

g- Tuberoskleroz, Sturge-Weber, fetal alkol sendromu, migrasyon bozuklukları; prenatal kıvamıkçık enfeksiyonları, toksoplazma

h- Intrakranial cerrahi

B- Metabolik ve toksik nedenler

a- Hipoksi, global iske mi, hipoglisemi veya hiperglisemi (nöbetler fokal veya miyoklonik olabilir)

b- Karaciğer veya böbrek yetmezliği

c- Elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hipomagnezemi, hipofosfatemi, hipokalsemi)

d- İlaç zehirlenmesi veya aşırı doz (kokain, amfetamin, Fensiklidin, γ Hidroksilbütrik asit (GHB)), Ecstasy ve $\geq 2 \times$ üst limit antikonvulzanlar, metilfenidat, trisiklikler dahil Antidepresanlar)

e- Uyuşturucu ya da alkol yoksunluğu

f- Nörotoksinlerden, organofosfatlar

g- Sepsis

h- Otoimmün hastalıklar, özellikle sss'i tutulumu yapan SLE, Wegener granülomatosisi

ı- Vitamin eksikliği (piridoksin, tiamin?)

C- İlaçlar

a- Antibiyotikler (penisilin, kinolonlar, izoniazid, metronidazol)

b- Antiaritmikler (lidokain, mexiletine, digoksin)

c- Bronkodilatörler (teofilin, metaproterenol sülfat [aşırı dozda])

d- Antipsikotikler / antidepresanlar (lityum, bupropion, maprotilin, klozapin, yüksek dozda fenotiazinler)

e- Antispasticity (baklofen)

f- Analjezikler (meperidin, tramadol [yüksek dozda], fentanil)

g- Immunosuppressants (siklosporin, takrolimus, interferonlar)

h- Kemoterapötiklerin (chlorambucil, busulfan)

ı- Iyotlu kontrast meddeler, özellikle intrakranial anjiyografi esnasında.

Akut semptomatik nöbetlerde tedavi

Epilepsiden farklı olarak tüm semptomatik nöbetler için tedavi gerekli değildir. Kısa süreli nöbet kontrolü ve daha sonraki dönemlerde epilepsi gelişimini önleme düşüncesi ile bazı durumlarda antiepileptik (AEI) ilaçlar kullanılmaktadır. Status epileptikus durumunda tedavi gerekliliği tartışmasıdır. Hastanın mental durumunun kritik olduğu bazı durumlarda, serebral fonksiyon üzerine depresif etkileri ile AEI'lar zararlı da olabilir.

Benzodiazepinler (ülkemizde bulunan diazepam, midazolam ve klonazepam), kalıcı bir tedavi kararı öncesinde izole

septomatik nöbetlerin tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubudur. Benzodiazepinler status epileptikus protokolü ile IV olarak kullanılabilir.

Diğer tedavi seçeneği, parenteral formu mevcut olan Fenitoin ve onun prodrug formu fosfenitoin yine SE protokolü ile parenteral olarak kullanılabilir.

Fenobarbital, solunum ve kardiyak depresyon yan etkisi unutulmaması gereken parenteral formu bulunan diğer bir AEİ'dir.

Sodyum Valproat 2000 yılından beri parenteral formu mevcut olan bir AEİ'dir.

Levetiracetam son dönemde parenteral formu kullanıma girmiş olan tedavi seçeneğidir.

Karbamazepin ve lamotrigin oral yoldan kullanılacak diğer tedavi seçenekleridir.

K-24

TEDAVİYE DİRENÇLİ İDİOPATİK JENERALİZE EPİLEPSİLERDE ELEKTROKLİNİK ÖZELLİKLER

Canan AYKUT BİNGÖL¹

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İstanbul

International League Against Epilepsy (ILAE) nöbetlerin yeni tanımlama ve sınıflamasında nöbet sırasında kortikal ve subkortikal bilateral yaygın sinir ağlarının etkilendiği nöbetleri jeneralize nöbetler olarak tanımlamaktadır:

Jeneralize nöbetler:

Tonik-klonik (her hangi bir birliktelik)

Absans

Tipik

Atipik

Absans ve belirli özellikler

Miyoklonik absans

Göz kapağı miyoklonisi

Miyoklonik

Miyoklonik

Miyoklonik absans

Miyoklonik atonik

Klonik

Tonik

Atonik

Sınıflamada daha önce kullanılan etyolojiye yönelik idiyo-

patik, semptomatik ve kriptojenik tanımlamaları yerine de "genetik, yapısal-metabolik ve nedeni bilinmeyen" tanımları önerilmektedir. Bunun yanında halen kullanılmakta olan sınıflama içinde İdiyopatik jeneralize epilepsiler nöbet ve EEG özellikleri ve başlangıç yaşları ile "elektroklonik sendromlar" yer almaktadır. İdiyopatik jeneralize epilepsiler bilateral başlangıçlı nöbetler ve EEG'de zemin aktivitesinin normal olduğu jeneralize senkron diken dalgalarla tanımlı epilepsilerdir ve tüm epilepsilerin %15-33'ünü oluşturur.

İdiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) sendromları içinde:

Bebeklik dönemi iyi huylu miyoklonik epilepsisi

Febril nöbetlerle birlikte generalize epilepsiler

Miyoklonik absanslarla birlikte epilepsiler

Miyoklonik-astatik nöbetlerle birlikte epilepsiler

Çocukluk çağı absans epilepsileri

Juvenil absans epilepsisi

Juvenil miyoklonik epilepsi

Jeneralize tonik-klonik nöbetler ile birlikte epilepsiler, kabul edilmektedir.

İdiyopatik jeneralize epilepsiler genellikle iyi huylu kabul edilir ve antiepileptik ilaçlar ile %52-82 oranında nöbetler kontrol altına alınır. Tedavide başarısızlığın en önemli nedenin tanı yanlışlığı olduğu kabul edilmektedir. Dolayısıyla öncelikle klinik ve EEG özelliklerinin iyi tanımlanması tedaviye yanıtı belirlemektedir. Tüm epilepsiler ele alındığında %30 kendiliğinde nöbetler ortadan kalmaktadır ve kullanılan antiepileptik ilaçların prognoz üzerine bir etkisi olmadığı düşünülmektedir.

Tedaviye dirençli İJE hasta özelliklerine bakıldığında erkeklerde daha fazla dirençlilik olduğu saptanmıştır; ve özellikle tetikleyici neden olmaksızın ortaya çıkan tonik-klonik nöbetleri olan erkek hastalarda tedaviye yanıt azdır. Nöbetlerin klinik özelliklerine bakıldığında ise aura, fokal motor özellikler (baş deviyasyonu, 4 işaretli belirtisi, burun silme, tek taraflı distoni, postikatl hemiparezi, asimetric sonlanmalar) ilaca dirençlilik ilişkili olabilmektedir. Yine, EEG'de fokal özellikler %35 oranında görülmektedir ve bu hastaların çoğu ilaca dirençlilik göstermektedir. Antiepileptik ilaç yönünde değerlendirildiğinde monoterapi alan hastalar içinde valproat ve çoklu tedavi alanlarda ise vaproik asit ve lamotrijin kullanan hastalarda en az dirençlilik görülmektedir. Yapılan son çalışmalarda ise ilaca dirençli jeneralize epilepsilerde kortikal hiperekzitabilitenin tedaviden bağımsız olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla, bu hastalarda tedaviye başlamadan önce klinik ve EEG özellikleri yanında magnetik stimülasyon yöntemleri kortikal hiperekzitabilite bakılarak prognoz yönünde bir öngörü olabilir. İdiyopatik jeneralize epilepsilerde tedaviye yanıt vermeme durumunda ilaçların hastalar taraafından azaltılması ve tetik-

leyen faktörlerin kontrol altında tutulmamasıdır. Özellikle juvenil myoklonik epilepsi hastalarda uykusuzluk, alkol ve açlık nöbetleri teteiklemektedir ve yalancı dirençlilik durumu oratya çıkmaktadır.

K-25

TEDAVİYE DİRENÇLİ İJE'LER

Ayşen Z. GÖKYİĞİT¹

¹*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, İstanbul*

İdyopatik Jeneralize Epilepsi (İJE) tanısı almış, antiepileptik ilaçlara (AEİ) dirençli görünen birçok hastada gerçekte ilaçlara dirençlilik değil, uygun olmayan (doğru seçilmemiş) ilaçlarla tedavi çabası söz konusudur. Bir diğer olasılık tanının doğru konamamış olmasıdır. Örneğin; kliniğe sadece ilk veya yeni başlamış jeneralize konvülsiyon (JK) öyküsü ile başvuran fokal epilepsili hastalarda, EEG bazen yanıltıcı olarak jeneralize diken-dalga bulgusu verebilir ya da sekonder bilateral senkroni bulguları primer jeneralize boşalım şeklinde yanlış yorumlanabilir. Dalma nöbetleriyle gelen frontal lob epilepsileri veya bazı fotosensitif oksipital lob epilepsileri hatta hipokampusta atrofinin eşlik ettiği mezyal temporal lob epilepsisi olgularında nadir de olsa bu örnekleri saptamak mümkündür.

Dolayısıyla tedaviye yanıt alınamayan İJE'lerde tanı ve ilaç seçiminin yeniden değerlendirilmesi ve yukarıdaki olasılıkların dışlanması ilk atılacak adım olmalıdır.

İJE'lerde en önemli konu hasta tarafından yaratılan yalancı dirençliliklerdir. Tedaviye uyum gösterememe, sık sık ilaç aksatma veya kendi kararıyla tedaviye ara verme, uygun olmayan yaşam koşullarını veya alışkanlıkları sürdürme (nöbetler için kolaylaştırıcı, tetikleyici olarak bilinen ışık uyarılarına maruz kalma, uykusuz kalma, uykudan uyandırılma, sıkça aşırı alkol tüketimi) yalancı dirençlilik için sayılabilecek önde gelen faktörlerdir. Hastalara bu noktaların sık sık hatırlatılması yararlı olacaktır.

Diğer taraftan bazı özgül nöbet şekilleriyle karakterize jeneralize epilepsilerin (örneğin myoklonik absanslı epilepsi; myoklonik-astatik nöbetli epilepsi), idyopatik formları olabileceği gibi semptomatik formları da olabilir. Olasılıkla bu semptomatik olgular tedaviye dirençlidirler ve bilişsel ve davranışsal bozuklukların da eklenmesiyle daha ağır gidişli epilepsi tiplerine doğru gelişme gösterebilirler.

Bazı diğer özgül nöbet şekilleriyle karakterize olarak tanımlanmış jeneralize epilepsi sendromları ise (absanslı göz ka-

pağı myoklonisi; perioral myoklonili absans epilepsi) idyopatik - genetik olduğu kabul edilmekle birlikte doğal seyri itibarıyla tedaviye dirençlidirler.

Gerçek ilaç tedavisine dirençli İJE olguları, çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇAE), juvenil absans epilepsi (JAE), juvenil myoklonik epilepsi (JME) sendromlarında az sayıdadır. Bu hastalarda status öyküsünün, sistemik ve/veya psikiyatrik hastalıkların da bulunabileceğini hesaba katmak gerekir.

İJE tedavisinde henüz ilk seçenek olan valproat (VPA) yanısıra, dirençli hastalarda lamotrijin (LTG), levetirasetam (LVT), topiramet (TPM), zonisamid (ZNS) gibi göreceli geniş etki spektrumuna sahip ve jeneralize nöbet şekillerinde de etkili olabildiği ilaç araştırmalarında gösterilmiş çeşitli ilaçlar tek ya da kombine olarak denenebilir. Etosüksimid (ESM), fenobarbital (FB), klonazepam (KZP) gibi ilk jenerasyon AEİ'lar da, özellikle VPA ile kombine kullanımda önemli bir role sahiptir.

K-26

ANTIEPILEPTIC DRUG INTERACTIONS

P. N. PATSALOS¹

¹*Pharmacology and Therapeutics Unit, Department of Clinical and Experimental Epilepsy, Institute of Neurology, London and the Chalfont Centre for Epilepsy, Chalfont St Peter, UK*

Combination antiepileptic drug (AED) therapy (the use of two or more drugs) is common in approximately 30% of patients with epilepsy and because of the long-term nature of epilepsy and its treatment, the possibility of AED interactions at same time during treatment is high. Furthermore, polytherapy is often prescribed for brief periods to patients who eventually experience good seizure control with a single drug, either during optimisation of therapy in newly diagnosed patients or during seizure exacerbation. As a class of drugs, the AEDs are associated with more interactions than any other therapeutic drug class and this is attributable primarily to carbamazepine, phenytoin, phenobarbital and valproic acid and their ability to induce and/or inhibit hepatic metabolism. Many of the newer AEDs (e.g. eslicarbazepine acetate, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, topiramate, tiagabine, pregabalin, vigabatrin and zonisamide) have little or no ability to cause enzyme induction or inhibition and have a low propensity to interact. However, the AEDs with the lowest interaction potential are those that are renally eliminated (gabapentin, lacosamide, levetiracetam, pregabalin and vigabatrin). Prevention and management

of AED interactions comprises of avoiding highly interacting drugs, understanding the underlying mechanism of interactions so as to anticipate the therapeutic outcome and using dosing strategies so as to circumvent undesirable consequences (seizure breakthrough or presentation of adverse effects).

K-27

KONVULZİF STATUS EPİLEPTİKUS

Hikmet YILMAZ¹

¹*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Manisa*

Status Epileptikus (SE), konvulzif veya non-konvulsiz nöbet tiplerinden herhangi birinin uzamış hali olup; sonrasında meydana gelen nöronal hasar ve sistemik komplikasyonlar etkin ve acil olarak tedavi edilmezse yüksek morbidite ve mortalite ile karakterize bir klinik tablodur. Özellikle konvulzif SE tablolarında 30 dakikadan daha uzun süren ve kontrol edilemeyen konvulzif aktiviteyi takiben serebral metabolik dekompanzasyon süreci başlar ve bu süreç tedavi penceresinin daralmasına neden olur. Bu nedenle konvulzif SE'da etkin ve acil tedavi hayati önem taşımaktadır.

Klinik olarak motor aktivitenin eşlik ettiği SE, Konvülzif SE olarak tanımlanır. Konvulzif SE etiyojisine göre primer jeneralize SE ve sekonder jeneralize SE olarak sınıflandırılır. Primer jeneralize SE, öncesinde ortaya çıkan bir fokal aktivite olmaksızın gövde ve ekstremitelerde tonik ekstansiyon ile başlar. Bu tablolarda genellikle aura gözlenmez ve bilinç aniden kaybolur. Tonik ekstansiyondan birkaç saniye sonra ekstremitelerde kasılmalar izlenir (klonik faz). Bu faz birkaç dakika sürebilir. EEG'de her iki hemisferde de aktivite izlenir. Konvulzif SE 20-30 dakikadan daha uzun devam ederse dekompanzasyon gelişir. Bu andan itibaren serebral otonöregülasyon bozulur, kardiak debi düşer, arteriyel hipotansiyon gelişir ve serebral perfüzyon düşer. Artmış oksijen ihtiyacı ve bunun beyine yetersiz temini sonucu, hücrel enerji metabolizmasında azalma ve mitokondrial yetersizlik gelişir. Organlar anaerobik metabolizmaya dönerler ve bunun sonucu olarak da hücrel asidoz gelişir, beyin omurilik sıvısı laktatı artar, serebral ödem oluşur. Konvülsiyon ile birlikte en azından geçici olarak gelişen intrakranial basınç artışı SE'un geç döneminde kan basıncı düşük seyrederse kalıcı olabilir, özellikle de çocuklarda jeneralize serebral ödem gelişebilir. Ayrıca inatçı myoglobinüri ile birlikte rabdomyolizis renal yetmezliğe neden olabilir. Sonuç olarak kontrol edilemeyen konvülzif SE tablolarında solunum yetersizliği ve hipertermi gelişir. Ayrıca anormal elektriksel boşalmanın kendisi nöronal yıkıma neden olur.

Bunun mekanizması tam olarak bilinmese de muhtemelen artmış glutaminerjik eksitator ileti ve kalsiyumun aracılık ettiği hücre yıkımı söz konusudur. Konvulzif SE sistemik olduğu gibi beyinde de birtakım değişikliklere neden olur. Konvulzif SE'daki nöron hasarı ve nöron ölümü NMDA glutamat reseptörlerinin çok fazla olduğu limbik alanda belirgindir. Hücre içi kalsiyum artışı proteaz ve lipazı aktive ederek hücre nekrozu, mitokondrial disfonksiyon ve hücre içi elementlerde yıkımla giden nöron ölümüne neden olurlar. Konvülzif SE'ta statusun nöbet tipine (tonik, klonik veya myoklonik) göre kasılmalara ilave olarak taşikardi, hiperpne, midriyazis ve hipersekresyon gibi önemli otonomik belirtiler vardır. Nöbet devam edecek olursa hastada ateş, hipotansiyon, asidoz ve solunum depresyonu gelişebilir. Konvülzif SE'un tanısı kolaydır. Jeneralize konvülzif SE tanıda çok nadiren karışıklığa yol açar. Yine de ayırıcı tanıda artmış intrakranial basınç, herniasyon öncesi durumlar ve posterior fossa tümörleri, uzamış distonik postür periyotları, kore, gibi hareket bozuklukları düşünülmelidir. Ancak bu tablolarda jeneralize motor aktivite ile birlikte bilinç kaybının olmaması SE'dan ayırıcı tanının yapılmasını kolaylaştırır.

Primer jeneralize SE'nin daha az rastlanan bir formu da miyoklonik SE'dir (miyoklonik jerk-vücutta veya yüzde ani ataklarla karakterizedir). Miyoklonik SE genellikle anoksik ensefalopatisi olan veya metabolik bozukluğu bulunan hastalarda görülür. Jeneralize miyoklonik SE primer veya sekonder jeneralize SE'nin bir komplikasyonu olarak oluşabilir. Sekonder jeneralize SE tablolarında tonik ve klonik fazı içeren aralıklı veya devamlı bir nöbet aktivitesi vardır. Hastada jeneralize SE devam ederken klinik ile EEG arasında bir disosiasyon söz konusu olabilir. Yani hasta belirgin bir konvülzif nöbet aktivitesi göstermeksizin klinik olarak koma tablosu çizebilir. Ancak EEG devam eden iktal aktiviteyi gösterebilir. Bu durum subtle jeneralize konvülzif SE olarak tanımlanır. Etkin dozlarda 2 veya 3 tane birinci ve ikinci basamak antiepileptik ilaçlar kullanıldığı ve tedavinin süresi 60-90 dakikayı geçtiği halde sonlanmayan SE tablolarını tanımlamak için ise "ilaç tedavisine dirençli SE" terminolojisi kullanılır. Tedavi yöntemlerindeki gelişmelere ve tanı koyma açısından EEG'nin yaygın kullanıma girmesine rağmen, özellikle Konvülzif SE'de prognoz halen yüz güldürücü değildir. Prognozu etkileyen faktörlerin başında SE süresi gelmektedir. Özellikle 1 saatten uzun süren SE'lerde mortalite artmaktadır. Ayrıca, SE'ye yol açan etyolojik neden, hastanın yaşı, daha önce nöbet veya SE öyküsünün olması, diğer bir sistemik hastalığın eşlik etmesi prognozu etkileyen faktörlerdendir. Antiepileptik ilaçların bırakılması veya alkolün ani kesilmesi sonrası ortaya çıkan SE tablosunda prognoz daha iyi, 70 yaş üzerindeki hastalarda ise mortalite daha yüksektir. SE morbiditesi olarak hastalarda

kognitif kayıp, hemiparezi, ensefalopati, mental retardasyon, afazi ve diğer nörolojik tablolar karşımıza çıkabilmektedir. Sonuç olarak, konvülfif SE bir tıbbi acildir. Hastada ortaya çıkabilecek serebral hasarı en aza indirmek için erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır.

K-28

NONKONVÜLFIF STATUS EPILEPTİKUS

Betül BAYKAN¹

¹*İstanbul Üniversitesi, Epilepsi Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul*

Nonkonvülfif status epileptikus (NKSE) nörologların ilgisini çeken, ancak klinik ve elektroensefalografi (EEG) özellikleri iyi bilinmeyen, bu nedenle de çoğunlukla tanısı geç ve güç konan bir tablodur. Status epileptikus (SE) sık karşılaşılan ve kolay tanınan bir klinik durumken, onun alt grubu olan NKSE konusunda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de tanı sorunları yaşanmaktadır. NKSE tablosuna yol açan etyolojik nedenlerin farklılığının yanı sıra klinik belirtilerin çeşitliliği de sorunu arttırmaktadır.

NKSE davranışlar ve mental durumda açıklanamayan bir değişiklik, konfüzyon, hatta komaya kadar varabilen ciddi uyku eğilimi gibi klinik bulgulara EEG’de devamlı nöbet aktivitesinin eşlik ettiği tablo olarak tanımlanabilir. Bir davranış ve mental durum değişikliğinin NKSE olarak tanımlanabilmesi için normalden ayırt edilebilmesi, en az 30 dakika sürmesi ve EEG’de nöbet aktivitesinin görülmesi gereklidir.

Normal bir insanda her zamankinden farklılık gösteren bir davranış değişikliğini tanımak nispeten kolayken mental retarde, psikiyatrik hastalığı olan veya başka bir nedenle uyanıklık kusuru gelişmiş olan hastalarda bu durumun sadece klinik olarak ayırt edilmesi gerçekten güçtür. NKSE’nin çok çeşitli klinik tablolar gösterebilmesi nedeniyle kesin tanısı ancak EEG ile konur. Tanı konabilmesi için de tablonun öncelikle akla gelmesi ve kuşku edilen tüm olgularda EEG planlanması doğru bir yaklaşımdır.

NKSE’yi tanımlama farklılıkları, tanı güçlükleri ve farklı çalışmalarında incelenen grupların farklı özellikleri nedeniyle gerçek insidensi belirlemek zor olmakla birlikte Tomson ve arkadaşları yıllık insidensini 1.5/100000 olarak bildirmişlerdir. Yoğun bakım ünitesinde koma tablosunda yatan 236 hastayı içeren prospektif bir çalışmada NKSE prevalansı %8 olarak bulunmuştur. Tüm status epileptikus olgularının %5-25 kadarını NKSE’nin oluşturduğu bildirilmiştir.

Uzun yıllardır tanınmakta olmasına rağmen insidens belirlemedeki zorluk gibi hangi tabloların “NKSE” tanısı içinde ele alınması gerektiği konusundaki görüş ayrılıklarından dolayı bu tablonun ideal sınıflaması ve nöbet sınıflaması içindeki yeri tam olarak netleşmiş değildir. En pratik sınıflama önerisi klinik tabloyu esas olarak NKSE’li olguların ayakta ve komada olan hastalar şeklinde sınıflanması için yapılandır. Hafif mental değişikliği olan, ayakta başvuran NKSE olguları daha kolay tanınırken, komalı gruptaki hastalar genel nörolog veya diğer alanlarda çalışan hekimlerce ilk olarak değerlendirilmekte, özellikle bu grupta tanı gecikmesi, ayırıcı tanı ve yanlış tanı sorunları ile daha sık karşılaşılmaktadır.

NKSE sınıflaması için farklı öneriler olmakla birlikte NKSE öncelikle 2 ana bölümde incelenir:

1. Jeneralize form → ASE: Otuz dakikadan fazla süren davranış veya bilinç değişikliği sırasında EEG’de jeneralize tipte epileptiform bozukluk görülmesi olarak tanımlanmaktadır.
2. Parsiyel, lokal ya da fokal form → KPSE: Aralarında tam düzelme olmaksızın, üst üste tekrarlayan kompleks parsiyel nöbetler veya devamlı bir “alacakaranlık durumu” ile giden tam yanıtızlık ile kısmi yanıtızlık dönemlerinin 30 dakikadan uzun sürmesidir. Bu sırada EEG bulgularının genellikle artan ve azalan döngüsel görünümü vardır.

ILAE’nin 1981 yılında yayınlanan, tüm dünyada kabul gören nöbet sınıflamasında NKSE’ye yer verilmemiştir. ILAE’nin yeni ancak çok da kabul görmeyen 2001 sınıflama önerisinde SE tablosu daha çok yer almıştır. Bu sınıflamada ASE yerini alırken, KPSE tablosu limbik status epileptikus olarak adlandırılmıştır.

Klinik bulgular

NKSE’nin ana klinik bulgusu genellikle uykuya eğilim ve kafa karışıklığı (konfüzyon), yani yeri, zamanı ve kişileri tanıyamama şeklindeki dikkat eksikliğinin ön planda olduğu mental değişikliktir. Dalgalanma gösteren konfüzyon veya deliryum tablosuna ajitasyon, impulsivite, agresivite gibi psikiyatrik semptomlar, azalmış konuşma, mutizm, ekolali, palilali, boş bakma, göz kırpması, yutkunma, kompleks otomatizmalar, periorbital, fasyal veya taraf miyoklonileri, gündelik işlerde yeni ve açıklanamayan değişik davranışlar, uygunsuz gülme, ağlama veya şarkı söyleme, anoreksi, bulantı, kusma veya kilo kaybı gibi vejetatif belirtiler, rijid tonus ve şekillendirebilme, ileri derecede halsizlik ve isteksizlik, nistagmoid göz hareketleri, perseveratif hareketler ve konuşma, dalgalanan afazi benzeri tablo ve nedeni açıklanamayan uyuklama gibi klinik bulgular eşlik edebilir. Çok

sayıda atipik klinik prezentasyon şekillerinin bildirilmesi de tanı koymanın güçlüğünü kanıtlamaktadır.

Yaşa göre ayırıcı tanıya giren tablolar değişmekle birlikte her yaşta NKSE ortaya çıkabilir. Tomson ve arkadaşlarının serisinde ortalama başlangıç yaşı 51'dir. Yaşlılarda NKSE farklı özellikleri olan bir sorundur ve açıklanamayan mental değişikliklerin ve uyanıklık kusurlarının ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmelidir. NKSE gelişen olgularda cinsiyet açısından fark olmadığı, prognozun genellikle tedaviden bağımsız olarak iyi olduğu ve bu grupta çoğunlukla idyopatik jeneralize epilepsili olguların yer aldığı da bildirilmiştir. NKSE olgularının akrabalarında konvülfif nöbetlerinin sıklığının artmış olması genetik yatkınlık konusunda ipucu oluşturmaktadır.

NKSE olgularının bir kısmının önceden epileptik oldukları bilinmekle birlikte olguların 1/3'ünde ilk epilepsi atağının NKSE şeklinde olabildiği belirtilmiştir. Daha önceden epileptik olduğu bilinen olgularda tanımak daha kolay gibi görünse de bu olgularda da tanımak için önce NKSE tanısının akla gelmesi gerekir. Jeneralize konvülfif ve jeneralize konvülfif status epileptikus (JKSE) sonrası uzayan, özellikle yarım saati aşan postiktal mental değişiklikte NKSE'den şüphelenilmelidir. JKSE'nin kontrol altına alınmasını izleyerek yapılan bir devamlı EEG monitorizasyonu çalışmasında %48 oranında devam eden elektrografik nöbetler görüldüğü, bunların %14'den fazlasının KPSE olarak tanımlandığı bildirilmiştir. Ayrıca bu olguların %52'de iktal aktivite olmadığı düşünülen, jeneralize yavaşlama, basılanma, PLED, fokal yavaşlama gibi aktiviteler de saptanmıştır. Bu çalışmada devam eden elektrografik nöbetleri olan hastaların koma tablosunda olmaları ve hastalarda klinik nöbet belirtisinin izlenmemesi nedeniyle EEG yapılmadığı takdirde NKSE tanısının sadece nörolojik değerlendirmeye konamayacağı vurgulanmıştır. Beyin cerrahisi girişimi veya beyni etkileyebilecek kardiyak cerrahi gibi başka cerrahi girişimler sonrasında bilinç durumunda uzayan değişikliklerde NKSE şüphesi ile mutlaka acil EEG incelemesi yapılmalıdır.

NKSE'de klinik etkilenme görülmesi kuraldır; "nöbetsiz" elektrografik bir status epileptikus tablosu değildir. Hasta normal yaşantısını sürdürürken EEG'de devamlı epileptiform aktivitenin izlendiği biyoelektriksel status epileptikus NKSE'den farklıdır. NKSE tanısı için hastanın önceki durumundan farklı bir nörolojik tabloya girmesi, kendiliğinden ya da tedavi ile bu durumdan çıkması ya da klinik durumun iyiye doğru gitmesi gerekir. Yeterli anti-epileptik ilaç (AEİ) tedavisi ile tablosunda sınırlı da olsa bir değişiklik olmayan, iletşimi hiç düzelmeyen ve altta yatan etyolojik nedenler-

den ötürü koma tablosunda kalan hastaların ayrı gruplanması gerekir. Bu hastalarda AEİ tedavisi ile kısmi veya kısa süreli de olsa bilinç düzelmesi sağlanabiliyorsa o zaman NKSE tanısı doğrulanmış olur. Ancak bu tanımla da hepatik ensefalopati gibi zaten dalgalanan bir süreç söz konusu ise bu tablodaki EEG bulguları da birlikte düşünüldüğünde kesin tanı çıkmaza girmektedir.

En doğru yaklaşım öncelikle genel durum bozukluğu olan hastalar ayrı bir başlık altında değerlendirilmeli, bu olgularda bir yandan AEİ tedavilerini denerken bir yandan da klinik tabloyu olumsuz etkileyebilecek ilaç yan etkilerine karşı da dikkatli olunmalıdır.

NKSE ile ilişkili olabilen durumlar

NKSE tablosu epilepsi ve tedavisi ile ilişkili bazı durumlar, toksik ve metabolik etkenler, sistemik hastalıklar ve bazı MSS hastalıkları, başta psikiyatrik ilaçlar olmak üzere çok sayıda ilaç gibi etken ve durumlarla tetiklenebilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. NKSE ile ilişkili altta yatan faktörler

a) Epilepsi ile ilişkili durumlar

Tonik-klonik nöbetleri veya jeneralize konvülfif SE'yi izleyerek Jeneralize epilepside karbamazepin kullanımı
Jeneralize epilepside fenitoin kullanımı
Tiagabin kullanımı ile NKSE
Vigabatrin kullanımı
Düşük AEİ düzeyleri (düzensiz kullanımı, aksatılması, uygunsuz kesilmesi)
Ketamin
Propofol

b) Diğer ilaç ve toksinler

Alkol
Sedatif hipnotik ilaçların uygunsuz bırakılması
Lityum
İfosfamid
Klorokin
Baklofen
Siklosporin
İntratekal floressein
Teofilin
Seftazidim, Sefepim ve Seftriakson
Siprofloksasin
Metrizamid
Nöroleptik malign sendromu
Damar içi kontrast madde kullanımı
Butirofenonlar, fenotiazinler, trisiklik antidepressanlar

c) Metabolik ve sistemik bozukluklar

Böbrek yetmezliği (özellikle sefalosporin kullanımı ile birlikte)
Hipertiroidi
Hiper/hiponatremi
Hiperglisemi
Hipokalsemi
Yakın sistemik infeksiyon
Sistemik kanser (gizli metastaz, paraneoplastik send.)
Sistemik lupus eritematozus
Trombotik trombositopenik purpura
Anoksi
Akut immün yetmezlik sendromu
Sifilis

d) Merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıkları

Mental retardasyon ve demans
Serebral infarkt veya kanama
St Louis Ensefaliti
Kafa travması
Hipofizer apopleksi
Lafora hastalığı
Multipl skleroz
MELAS sendromu
Serebral veya leptomeningiyal tümör veya metastazlar
Nörosfilise bağlı Jarish-Herxheimer reaksiyonu
Elektrokonvülfif tedavi (EKT)

NKSE tanısı, ayırıcı tanısı ve EEG bulguları

NKSE tanısının konabilmesi için önce tablonun akla gelmesi, tanıyı doğrulamak amacıyla EEG incelemesinin yapılması gerekmektedir. Tanı koydurucu tek yöntem EEG'dir. EEG'de devamlı ya da çok sık tekrarlayan jeneralize veya fokal tipik diken dalga deşarjlarının NKSE tanısı kesinleşir. Bazen epileptiform aktivite olmaksızın yalnızca artan azalan görünümde teta ve delta aktivitesi ve jeneralize hızlı ritimler gibi nadir bildirilen özel bulgular da EEG'de izlenebilmektedir.

NKSE tedavisi ve prognoz

NKSE'nin beyin hasarı bıraktığı kanıtlanamamıştır. Ancak hastalarda ciddi yaralanma ve sosyal açıdan kayıplara yol açacak bir durumdur. NKSE'nin tedavisiz kalıp uzaması SE ile paralel düşünüldüğünde nöronal hasarı arttırabileceği de bilinmektedir.

NKSE tedavisinde prensip olarak standart SE tedavisi uygulanmaktadır. Akut tedavide kısa süreli benzodiazepinler ilk sırada tercih edilmektedir. Klinik deneyimlerimiz damar içi klonazepamın damar içi tedavide hızla etkili olduğunu ve az oranda komplikasyonun görüldüğünü göstermiştir. Klonazepam bulunmadığında diazepam uygulanmaktadır. Daha dirençli ve tehlikeli kabul edilen KPSE'de fenitoin yüklemeye ile devam edilir. ASE tanısı kesinse fenitoin tedavisi zararlı bile olabileceği akılda tutulmalıdır. ASE hastalarında benzodiazepin tedavisine cevap genelde kalıcıdır ve kısır döngü kırılmış olarak hasta ASE tablosundan çıkar.

Dirençli KPSE olgularında barbitüratlar, ASE olgularında ise damar içi VPA tedavisi kullanılabilir. Nispeten nadir olmakla birlikte çok dirençli NKSE olgularında barbitüratların yanısıra midazolam veya propofol de kullanılabilir. Çocukluk çağının dirençli NKSE olgularında epilepsi cerrahisi planlanarak fokal rezeksiyon yapılması önerilmiştir.

Tedavide ne kadar agresif olunması gerektiği tartışmalı olsa da pratikte yoğun tedavi uygulaması tersi kanıtlanana ya da bazı özel kriter ve gruplar tanımlanana kadar akılcı görünmektedir. Özellikle yoğun bakımdaki yaşlı ve metabolik sorunları olan olgularda NKSE'nin yoğun tedavisinin

yardardan çok zarar getirdiği de düşünülmektedir. Burada nadir de olsa NKSE'e yol açan antiepileptik ilaçlar da unutulmamalıdır. ASE'de standart tedaviye yanıt alınmadığı takdirde fenitoin, karbamazepin, vigabatrin ve Türkiye'de şu anda bulunmamakla birlikte tiagabin kullanımını mevcutsa kesilmesi önerilmektedir.

Tek NKSE atağı sonrası antiepileptik ilaç ile profilaksi tedavisi başlanmaz. KPSE'e oranla tekrarlama riski daha fazla olan ASE ataklarında oral VPA ve lamotrijin kullanılabilir. Tekrar eden KPSE olgularında parsiyel epilepsiler için kullanılan uygun dozlarda karbamazepin, okskarbazepin kullanılabilir.

NKSE'de prognozun konvülfif SE'ye oranla çok daha iyidir. Ancak tanımı gereği çok çeşitli, birbirinden çok farklı tabloların görülebildiği NKSE tablosu için mortalite ve morbidite tartışmalıdır. İyi prognozu olan olgularda belki hiç tanınamama olasılığı da prognoz tartışmasını güçleştiren bir diğer faktördür.

Genel olarak ASE olgularında prognozun iyi olduğu, ciddi komorbiditesi olan (koma, anoksi vb) NKSE olgularında ise prognozun kötü olduğu kabul edilebilir. Tekrarlamalar hem ASE hem KPSE'de olabileceği gibi ASE'de daha çoktur. Etiyoloji dışında yaş, nöbetlerin süresi, tedavinin doğru uygulanması ve zamanlaması da prognoz açısından önemli faktörlerdir. NKSE'nin prognozu konusunda prospektif bir çalışma olmamakla birlikte 100 hastanın retrospektif olarak irdelendiği bir çalışmada akut medikal problemlere bağlı NKSE grubunda mortalite %18, sadece epilepsili olgularda mortalite %3 olarak bulunmuştur. Ayrıca NKSE sırasında bilinci ağır bozuk hastalarda morbidite %39, hafif uykuya eğilim olan olgularda morbidite %7 olarak saptanmıştır. Sonuçta etyoloji ve mental tutulumun derecesi mortaliteyi birbirinden bağımsız olarak etkileyen 2 faktör olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak, NKSE birçok nörolojik ve psikiyatrik tablonun ayırıcı tanısında her zaman akla gelmesi ve iyi tanınması gereken bir tablodur. NKSE olguları klinik durumlarına göre derecelendirilmeli, semiyolojik açıdan ayrıntılı olarak ele alınmalı, etyoloji ve birlikte bulunabileceği durumlar iyi araştırılmalıdır.

Akut optimal tedavi hastaya göre belirlenerek hızla uygulanmalıdır. Tanımı, tanı kriterleri, tedavi yaklaşımları ve prognoz konusunda araştırmalara ihtiyaç duyulan bu tabloda komada ve ağır hastalığı olan grupla gerçekten epileptik mekanizmaların rol oynadığı grup arasında ayırım yapılmalı ve tedavi buna göre yönlendirilmelidir.

K-29**STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİSİ****Sibel VELİOĞLU¹**¹KTÜ Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Trabzon*Konvulzif SE tedavisi ana amaçlar:*

Öncelikle vital fonksiyonları desteklemek, SE nedenini saptamak ve tedavi etmek, iktal aktiviteyi sonlandırmaktır. Tedaviye başlama süresi önemlidir; 30 dk içinde başlanan tedavi SE'yi %80 kontrol altına alırken; 2 st sonra tedaviye başlama başarıyı %40'a düşürür.

Hastane öncesi, erken tedavide ilk tercih benzodiyazepinler; midazolam (buccal, intranasal, IM ve rektal)

Erişkinde jeneralize konvulzif SE tedavisinde algoritma sırasıyla; hava yolu, damar yolu, vital bulgu stabilizasyonu, alkol kullanım öyküsün varsa IV 100 mg tiamin ve hipoglisemi şüphesinde IV 50 ml %50 glikoz, IV diyazepam veya IV lorazepam, idrar sondası, IV fenitoin veya fosfenitoin.

Konvulzif SE Acilserviste tedavi algoritması sırasıyla; damar yolu hızla bulunamazsa rekta 20 mg diazepam veya intranasal /bukkal/ IM 10 mg midazolam; IV Lorazepam 0.1 mg/kg, nöbet devam ederse 5 dk içinde aynı doz tekrar; IV Diazepam 2-5 mg/dk; IV fenitoin 18-20 mg/kg, IV Fosfenitoin 20 mg/kg .

JTKSE 1. adım tedavi (IV hızlı etkili benzodizepin)

IV Lorazepam 0.1 mg/kg veya IV diyazepam erişkin dozu 0.15-0.25 mg/kg, çocuk dozu 0.25-0.5 mg/kg

Diazepam; lipofilik, yüksek etkinlik mevcut, ancak etki ve intraserabral yarılanma süresi kısa; yaşlılarda solunum depresyonu, hipotansiyon yapabilir.

Lorazepam; daha az lipofilik, daha uzun süreli etki, intraserabral yarılanma süresi daha uzun

Diazepamla Lorazepam arasında YE açısından yapılan çalışmalarda anlamlı fark bulunamamıştır.

2. adım tedavi (IV Antiepileptik tedavi)

Difenilhidantoin; uzun etkili, sedasyon yapmaz, IV yol, erişkin dozu 15-20 mg/kg, çocuk dozu 20 mg/kg. YE; hipotansiyon, ileti bloğu, VF, kardiak monitorizasyon

Alternatif tedavi; IV Fosfenitoin 20 mg/kg, lokal irritasyon yapmaz, kardiak aritmi riski daha az; veya IV Valproat 20-25 mg/kg

Dirençli Status epileptikus; İlk iki adım (IV BDZ ve IV AEI) tedaviye dirençli veya 30 dk içerisinde durdurulamayan SE.

Dirençli SE tedavi prensipleri; EEG monitarizasyonu, entübasyon, IV midazolam, propofol veya thiopental, EEG'de burst supresyon elde edilmeli. Bunlarla durmazsa fenobarbital veya pentobarbital infüzyonu ile devamlı supresyon elde edip genel anestezi uygulamak.

Fenobarbital; refraktör SE'de klasik tedavidir; ancak IV AEI'ler uygulandıktan 30 dk sonra hala nöbetler devam ediyorsa fenitoin veya fenobarbitalin anestezi olmayan dozlarında uygulanma endikasyonu yoktur. Erişkin dozu 10-20 mg/kg, çocukta 15-20 mg/kg'dır. Yarılanma ömrü uzun, sedasyon, solunum depresyonu, hipotansiyon riski, yüksek dozlarda entübasyon desteği. Refrakter SE'de ilk kullanımı sorulanmaktadır.

Midazolam; 0,15-0,3 mg/kg, hızlı etkili ve daha az hipotansiyon ve solunum depresyonu yapmaktadır. 0,2 mg/kg bolus yapıldıktan sonra 0,1-2 mg/kg/st inf (Entübasyon ve MV desteği gerekli olabilir.) nöbet kontrolü sağlandıktan 12-24 st sonra kademeli doz azaltılmaya başlanır.

Bunlara rağmen SE durmazsa pentobarbital, thiopental, propofol veya ketamin uygulanabilir.

Pentobarbital; Yarı ömrü kısadır, 5-15 mg/kg IV 1 stte bolus, idame 0.5-3 mg/kg/st inf; EEG'de burst supresyon gözlenene kadar devam edilmeli.

Thiopental; lipofilik, beyne geçiş hızlı, yavaş metabolize edilir, yağ dokularında birikir, hipotansiyon yapar. 100-250 mg 20 snden daha uzun bolus, 2-3 dkda bir 50 mg bolus, takiben 3-5 mg/kg/st dozunda idame.

Propofol; kısa etkili, yağda erir, başlangıç ve düzleme hızlı, minör hemodinamik YE, SE tedavisinde kontrollü çalışma yok, istemsiz hareketlere yol açabilir. 3-5 mg 7 kg, 1 mg/kg /st, en fazla 15 mg/kg/st. Solunum depresyonu, hipotansiyon, enfeksiyonlar, laktik asidoz, çocuklarda propofol inf sendromu YE.

Ketamin; NMDA antagonisti, nöroprotektif etkisi mevcut. Son yıllarda dirençli JTK SE de kullanımı söz konusu. İntrakranial basınçta artış ve hipertansiyon riski mevcut. Yükleme dozu 2 mg/kg, idame dozu 10-50 42 mikrogram/kg/dk inf.

Yeni tedavi stratejileri arasında; levatirasetam, topiramet, lamotrijin, klobazamdan bahsedilmektedir.

Epilepsi Parsiyalis Continuanın agresif tedavisi; SVO, enf, metastaz, tümör, nadiren Rasmussen ensefaliti gibi altta yatan nedenleri tedavi ederek yapılmalıdır. Tedavide, steroid, immünglobulin, cerrahi düşünölmelidir.

SE Komplikasyonları; Sonrasında nöron spesifik enolaz hemen yükselir.

Erken sistemik komplikasyonlar; katekolamin salınımı artar, HT, taşikardi, hiperglisemi, kalpde aritmi riski olur.

İlk 30 dk kompoansasyon fazı, 20-60 dk dekompanasyon fazını oluşturur.

Dekompanasyon fazında, glukozda, kan basıncında düşme, renal yetmezlik, intrakranial basınç artışı geç dönemde de sürebilir.

Nöronal hasarlanma sonucu; elektriksel deşarjlar, hipoglisemi, hipertermi, hipoksi, asidoz, AA. Salınımı; daha sonra yaygın nöronal hasar ve reaktif gliozis gerçekleşir.