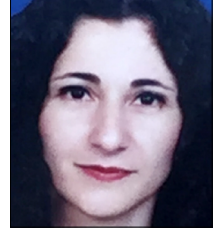


Tipik Absans Nöbetleri ve İlişkili Epilepsi Sendromları

Typical Absence Seizures and Related Epilepsy Syndromes

 Demet KINAY



Dr. Demet KINAY

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Özet

Tipik absans (TA) nöbetleri kısa süreli, ani başlayan ve sonlanan, hafif motor bulguların eşlik ettiği farkındalığın kaybı ile karakterize jeneralize nöbetlerdir. Elektroensefalografide (EEG) iki taraflı, senkron, simetrik, 3–4 Hz diken-dalga deşarjları görülür, temel aktivite normaldir. Genellikle çocukluk çağında veya adolesan dönemde başlamasına rağmen, %15 oranında erişkinlerde de görülür. TA nöbetlerinin patofizyolojisini açıklamak için başlıca dört teori ileri sürülmüştür: sentrensefalik teori, talamik saat teorisi, kortikal teori ve kortikoretiküler teoridir. Son zamanlarda, kortikal fokus teorisinin kortikal ve talamik teorileri birleştirdiği ileri sürülmüştür. Bu nöbet tipine karakteristik olan jeneralize diken-dalga deşarjlarının altında yatan mekanizmalar, uyku içciklerinin oluşum mekanizmalarını açıklamak için geniş ölçüde çalışılan talama-kortikal döngüyü içerir. TA nöbetleri, farklı prognoz ve sonuçlara sahip olan genetik jeneralize epilepsi/idiyopatik jeneralize epilepsi sendromlarında görülür. Klinik ve EEG bulguları, sendromlarla ilişkilidir. Tedavide, valproik asit, etosuksimid ve lamotrijin ilk tercih edilecek ilaçlardır.

Anahtar sözcükler: Elektroensefalografi; epilepsi; genetik jeneralize epilepsi; idiyopatik jeneralize epilepsiler; tipik absans nöbetleri.

Summary

Typical absence (TA) seizures are brief generalized seizures of abrupt onset and termination characterized by loss of awareness with subtle motor features. The EEG reveals bilateral, synchronous, symmetrical 3 to 4 Hz spike-wave discharges on a normal background. They usually start in childhood or adolescence, but occur in around 15% of adults with seizures. Four main theories on the pathophysiology of TA seizures have been proposed: centrencephalic theory, thalamic clock theory, cortical theory, and corticoreticular theory. More recently, it has been suggested that the cortical focus theory of TA seizures bridges cortical and thalamic theories. The mechanisms underlying the generalized spike-wave discharges that characterize this seizure appears to involve thalamocortical circuitry which has been studied extensively in the generation of sleep spindles. TA seizures may be seen in a number of genetic generalized epilepsy/idiopathic generalized epilepsy syndromes which have different prognosis and outcomes. Their clinical and EEG manifestations are syndrome-related. For treatment, valproic acid, ethosuximide and lamotrigine are first-line medications.

Key words: Electroencephalography; epilepsy; genetic generalised epilepsy; idiopathic generalised epilepsies; typical absence seizures.

Giriş

Tipik absans (TA) nöbetleri, ani başlayan ve sonlanan, paroksizmal bilinç kaybı atakları ve elektroensefalografide (EEG) iki taraflı, senkron, simetrik, 3–4 Hz (>2.5 Hz) diken-dalga deşarjlarının görülmesi ile karakterize jeneralize nöbetlerdir. Çocukluk çağında, tipik olarak 4–10 yaşlarında görülür, ancak ileri yaşlarda da bildirilmiştir.^[1] TA nöbetleri, hemen tümüyle genetik jeneralize epilepsi (GJE)/idiyopatik jeneralize epilepsi (İJE) sendromlarında görülür. Hastalarda nörolojik muayene ve nörogörüntüleme bulguları normaldir. Tipik ve atipik absans nöbetleri arasında ayırıcı tanı yapmak önem-

lidir, çünkü patofizyolojik mekanizmalar, klinik seyir ve tedaviye yanıt farklıdır. Atipik absans nöbetleri veya yapısal lezyonlara sekonder gelişen absans nöbetlerine yaklaşım bu derlemeye dahil edilmemiştir.

Absanslı epilepsiler terimi, TA nöbetleri ile seyreden, başlangıç yaşı, eşlik eden diğer nöbet tipleri, klinik seyir, prognoz, tedaviye yanıt bakımından farklılık gösteren GJE/İJE sendromları için kullanılır. TA nöbetlerinin sıklığı, başlangıç yaşı, semiyolojik özellikleri epilepsi sendromlarının sınıflandırmasına yardımcı olur. Absanslı epilepsilerinin heterojen oluşu ILAE tarafından da kabul edilmiş (1989) ve TA nöbetleri



ile birlikte olan epilepsi sendromları; çocukluk çağı absans epilepsisi (ÇAE), juvenil absans epilepsisi (JAE), juvenil miyoklonik epilepsi (JME), miyoklonik absans epilepsisi (MAE) olarak sınıflandırılmıştır.^[2] Panayiotopoulos^[3] (1994), ILAE tarafından kabul edilen epilepsi sendromları içinde yer almakla birlikte, TA nöbetleri ile birlikte görülen diğer epilepsi sendromlarını tanımlanmıştır: absanslı göz kapağı miyoklonisi (AGM), absanslı perioral miyokloniler, fantom absanslı İJE vb.

Bu derlemede, TA nöbetlerinin patofizyolojik mekanizmaları, klinik ve elektrofizyolojik özellikleri ve eşlik ettiği epilepsi sendromları gözden geçirilmiştir.

Tarihçe

Absans nöbetlerinin temel klinik özelliklerini içeren ilk tanımı, 1705'de Poupart tarafından yapılmıştır. Bu tanıma göre, nöbetler ani başlar ve sonlanır, süregiden motor aktivite kas tonusu kaybı olmaksızın aniden durur, nöbet sonunda hasta hiçbirşey olmamış gibi kaldığı yerden devam eder. 1770'de Tissot ilk kez absans nöbetlerinin motor fenomenler ile birlikte görülebileceğini bildirmiş ve eşlik eden anormal göz kapağı hareketlerini tanımlamıştır.^[4]

"Absans" terimi ilk kez 1824'de Calmeil tarafından, "petit mal" terimi 1838'de Esquirol tarafından kullanılmıştır. 1854 yılında Delasiauve, absans nöbetlerini düşük şiddetli nöbet tipi olarak derecelendirmiş ve idiyopatik epilepsi kavramını tanıtmıştır. Reynolds (1861) bu terimlerin yerine "epilepsia mitior" (hafif epilepsi) terimini, miyokloni veya konvülsiyon gibi major motor bulguların eşlik etmediği nöbetleri tanımlamak için kullanmayı tercih etmiştir.^[5]

Absans nöbetlerinin ilk modern tanımlaması Binswanger (1899) ve Gower (1901) tarafından yapılmıştır. William Gowers (1901), farkedilmesi zor olan absans nöbetlerinin epileptik olarak tanımlanması için hasta ve yakınlarından ayrıntılı bir klinik öykünün alınmasının önemini vurgulamıştır. Yirminci yüzyılın başında, Sauer (1916), absans nöbetlerin çok sık tekrarlama özelliğine dikkat çekmiş ve piknolepsi terimini kullanmıştır.

Hastalığın nörofizyolojik temelleri, ancak 19. yüzyılın sonlarına doğru EEG'nin keşfi ile anlaşılmaya başlanmıştır. 1924'de Brain, hiperventilasyonun absans nöbetlerini tetikleyen bir aktivasyon yöntemi olduğunu bildirmiştir. Aynı yıl Adie,^[6] piknolepsinin "çocuklarda görülen iyi seyirli bir epilepsi" tipi olarak karakteristik bulgularını tanımlamıştır. 1935'de Gibbs,^[7] Davis ve Lennox, TA nöbetlerinin karakteristik EEG bulgusu olan 3 Hz, düzenli diken-dalga deşarjlarını tanımlamış ve EEG bulgularına dayanarak temporal lob epilepsisinde görülen psikomotor nöbetlerden ayırt edilebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bununla birlikte, absans nöbetlerinin kesin elektro-klinik korelasyonu ancak video-EEG monitorizasyon teknolojisinin gelişmesi ile birlikte yapılabilmektedir.

Terminoloji ve Sınıflandırma

1981 yılında ILAE'nin Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu, absans nöbetlerini jeneralize nöbetler arasında sınıflandırmıştır.^[8] İJE'lerde görülen TA nöbetlerini, semptomatik jeneralize epilepsiler bağlamında ortaya çıkan atipik absans nöbetlerinden ayırmıştır. TA nöbetlerini, kendi özellikleri olan farklı bir nöbet tipi olarak tanımlamıştır. Bununla birlikte, TA nöbetlerinin eşlik ettiği tüm epilepsileri "sentrensefalik epilepsi" formu olarak kabul edilen "petit mal" terimi altında toplamış ve daha ileri bir sınıflama yapılmamıştır.

1989 yılında ILAE'nin aynı komisyonu, idiyopatik epilepsileri (olası genetik neden hariç, iyi tanımlanmış bir etiyolojisiye sahip olmayan epilepsiler) başlangıç yaşına göre gruplandırmış ve TA nöbetleri ile seyreden epilepsilerin heterojen olduğunu kabul etmiştir.^[2] Böylece, TA nöbetlerinin eşlik ettiği epilepsiler klinik ve EEG bulgularına göre, ÇAE, JAE ve JME olarak başlıca üç GJE/İJE sendromuna ayrılmıştır.

İzleyerek, TA nöbetlerinin eşlik ettiği İJE'lerin bu sendromik sınıflandırmasına ilişkin iki karşıt görüş ortaya çıkmıştır. Sendromik yaklaşım, hasta popülasyonunu klinik ve EEG kriterlerine dayanarak nispeten daha homojen alt gruplara ayırır.^[3] Bu yaklaşım, prognoz ve tedaviye yanıtın tahmin edilmesine yardımcı olan bilgiler sağlar, ancak alt gruplar arasında gerçek fizyolojik farklılıkları belirlemede yetersiz kalır. Buna karşılık, nörobiyolojik yaklaşım tüm İJE'leri tek bir kavram içinde birleştirir,^[9] ancak jeneralize epilepsilerde önemli olan etiyolojik faktörlere ilişkin temel bilgiye hastanın özelliklerini dahil ederek, her bir hasta için benzersiz bir profil oluşturmaya amaçlar.

2017 yılında ILAE, nöbet tiplerinin güncellenmiş sınıflandırmasını yayınlamıştır.^[10] Jeneralize nöbetler, "motor ve nonmotor nöbetler" olarak ayrılmıştır. TA nöbetleri, jeneralize nonmotor nöbetler arasında sınıflandırılmıştır. Bununla birlikte, bu terim tam olarak doğru değildir, çünkü motor bulgular sıklıkla absans nöbetlerine eşlik etmektedir. Bu yeni sınıflandırmada, 1981 yılı ILAE sınıflandırmasından farklı olarak, absanslı göz kapağı miyoklonileri yeni bir jeneralize nöbet tipi olarak kabul edilmiştir. Böylece jeneralize nonmotor nöbetler başlığı altında absans nöbetleri, tipik, atipik, miyoklonik, göz kapağı miyoklonili olarak alt gruplara ayrılmıştır. ILAE'nin mevcut ve önceki sınıflandırmaları, elektroklinik özelliklere dayanırken, Lüders ve ark.^[11] (1998) tarafından önerilen nöbet sınıflandırması yalnızca ıktal semiyolojiye dayanır. Bu sınıflandırmaya göre, başlıca ıktal bulgunun, motor bulgular eşlik etmeksizin bilinç değişikliği olduğu nöbetler, "dialeptik nöbetler" olarak adlandırılmalı-

dır. "Dialeptik" terimi, iktal veya interiktal EEG değişikliklerinden bağımsızdır. İktal semiyolojik bulguları temel alan bu sınıflandırma, absans nöbetlerini "jeneralize iktal EEG bulguları ile birlikte olan dialeptik nöbetler", kompleks parsiyel nöbetleri ise "fokal iktal EEG bulguları ile birlikte olan dialeptik nöbetler" olarak sınıflandırır.

Epidemiyoloji

Epilepsili çocuklarda nöbetlerin yaklaşık %10'u TA nöbetleridir.^[12] Yıllık insidansı, genel nüfusta 0.7–4.6/100.000 ve 0–15 yaş arası çocuklarda 6-8/100.000 olarak tahmin edilmektedir. Prevalansı, genel nüfusta 5–50/100.000 kişidir. Çocukluklarda kızlarda erkeklerden daha sık görülür.^[13] TA nöbetleri, genellikle çocukluk çağı veya adolesan dönemde görülmesine rağmen erişkinlerde de bildirilmiştir. Epilepsili erişkinlerde TA nöbetlerinin eşlik ettiği sendromların prevalansı %15'dir.^[13]

Etiyoloji

Genetik faktörler, TA nöbetlerinin eşlik ettiği epilepsi sendromlarının etiolojisinde önemli rol oynar. Birinci derece akrabalarında absans nöbeti öyküsü, hastaların %33'ünde bildirilmiştir.^[14] Bununla birlikte, tek yumurta ikizlerinde absans nöbetlerinin uyumunun tam olmaması (%70) nedeniyle, edinilmiş faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir.^[15] Voltaj- kapılı T-tipi kalsiyum kanal geni, GABA-A reseptörü alt üniteleri GABRG2 ve GABRG2 ve CACNA1A geninin absans nöbetlerinin etiolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ancak kalıtım şekli ve sorumlu genlerin çoğu halen bilinmemektedir. Birden fazla genin etkilendiği (poligenik) düşünülmektedir.

Tipik Absans Nöbetlerinin Patofizyolojisi

Absans nöbetlerinin patogeneze dair güncel bilgilerimiz, 1947'de Jasper ve Droogleever Fortuyn^[16] tarafından önerilen, diken-dalga paterninin ilk deneysel modeline (talamik stimulyasyon modeli) dayanır. Kedilerde, talamusun intralaminar çekirdeklerinin saniyede 3 Hz frekansında uyarılması ile kortikal EEG'de iki taraflı, senkron, diken-dalga deşarjlarının oluştuğu gösterilmiştir. İzleyerek TA nöbetlerinin patofizyolojisini açıklamak için başlıca dört teori ileri sürülmüştür.

Sentrensefalik teori, 1954'de Penfield ve Jasper^[17] tarafından ilk önerilen mekanizmadır. Beyinsapı ve diensefalondan her iki hemisfere yayılan olası bir diffüz nöral sistemin olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Talamik saat teorisi, sentrensefalik teorisinin Buzsáki^[18] tarafından 1991'de geliştirilmesi ile ortaya atılmıştır. Retiküler talamik çekirdek, talamik saat için pacemaker hücreler içerir ve kendi ritmini kortekse empoze eder. EEG'de ritmik epileptik deşarjlar, korteksi etkileyen bu intratalamik ağdaki anor-

mal ritmik osilasyonlar sonucu oluşur. Deneysel absans epilepsi modellerinde ("the genetic absence epilepsy rats from Strasbourg"-GAERS ve "the Wistar Albino Glaxo/Rijswijk rats"-WAG/Rij) bazı bulgular, talamusun kortikal deşarjların bir jeneratörü olarak hareket ettiği görüşünü desteklemektedir. GAERS'lerde, retiküler talamik çekirdeğin selektif lezyonlarının diken-dalga deşarjlarını baskıladığı gösterilmiştir.^[19] Ayrıca, WAG/Rij sıçanlar ve GAERS'lerde, talamokortikal relay çekirdeklerde EEG'deki dikenlerle eşzamanlı faz-kilitli hücre ateşlemesinin, neokortikal hücre ateşlemesinden birkaç milisaniye önce başladığı bildirilmiştir.^[20,21]

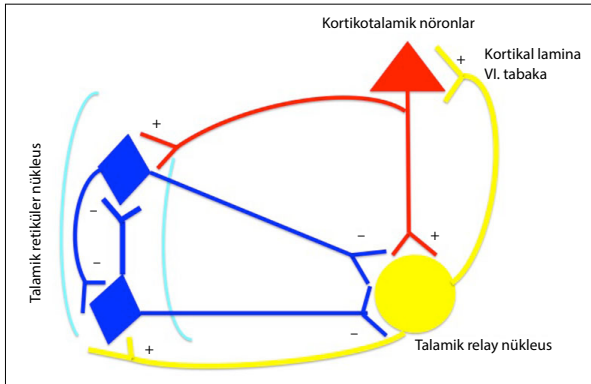
Kortikal teori, Bancaud,^[22] Lüders ve ark.,^[23] Niedermeyer^[24] tarafından ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre korteks öncül rol oynar; diken-dalga deşarjları, kortekste fokal olarak başlar ve hızla yayılarak jeneralize olur. Primer jeneralize epilepsilerde, derinlik elektrod kayıtları ile jeneralize diken-dalga deşarjlarının, mesiofrontal kortekste üretildiği ve diğer kortikal bölgelere hızla yayıldığı ileri sürülmüştür. Bu araştırmacılara göre primer jeneralize epilepsi, kortikal anomalilerin sonucudur. EEG kanalları arasındaki zaman kaymasının analizi ile TA nöbetleri sırasında jeneralize diken-dalga deşarjlarında 20 milisaniyeye varan interhemisferik latans farkları ölçülmüş ve bilateral senkroninin tam olmadığı gösterilmiştir.

Kortikoretiküler teori, 1968'de Gloor^[25] tarafından önerilmiştir. Jeneralize deşarjların oluşumunda, hem korteks hem de beyinsapı ve talamusun retiküler sisteminin temel rol oynadığı düşünülmür. Bu teoriye göre, diken-dalga deşarjları uyku içgiclerinin oluşumundan sorumlu olan talamokortikal mekanizmalarla ilişkilidir. Talamusta oluşan ritmik içgic osilasyonları, korteksin eksitabilitesi diffüz şekilde arttığında diken-dalga deşarjlarına dönüşür. Bu deşarjların iki taraflı senkron şekilde ortaya çıkışını korpus kallosum sağlar. Ancak, korteks veya talamustan hangisinin birincil rol oynadığı ve sürecin ilk önce hangi yapıda başladığı bilinmemektedir. Kortikoretiküler teori, kesin mekanizmaları halen tartışmalı olmakla birlikte en yaygın şekilde kabul gören absans teorisidir.

Son zamanlarda, Meeren ve ark.^[26] (2002) tarafından ileri sürülen kortikal fokus teorisi, kortikal ve talamik teorileri birleştirir. Bu teoriye göre, diken-dalga deşarjlarının oluşumu için fonksiyonel olarak sağlam bir talamokortikal ağ gereklidir. Korteks veya talamus tek başına jeneralize diken dalga deşarjlarının devamlılığını sağlayamaz. WAG/Rij epileptik sıçanlarda, kortikotalamik ilişkiyi araştırmak amacıyla kullanılan multipl diken-dalga deşarjlarının nonlinear bağlantı sinyal analizleri, somatosensoriyal korteksin perioral bölgesindeki odaktan kaynaklanan nöbet aktivitesinin korteks boyunca hızlı şekilde jeneralize olduğunu göstermiştir. Nöbetin ilk döngüsünde, korteks talamusu harekete geçirir, izleyerek korteks ve talamus birbirini uyarır, böylece ritmik deşarjlar büyür, yayılır ve sürekli hale gelir.

Absans nöbetlerinin oluşum mekanizmalarını anlamak için, hem nöbet oluşumuna katılan fonksiyonel hem de hücresel ağların bilinmesi gerekir. Hücresel düzeyde, talamokortikal döngünün nöbet oluşumundan sorumlu mekanizma olduğu düşünülmektedir. Talamokortikal döngü, uyku iççiklerinin oluşum mekanizmasını açıklamak için geniş ölçüde kullanılmıştır ve jeneralize diken-dalga deşarjlarının oluşumunu anlamamıza yardımcı olur. Talamus, anormal salınımlı (osilasyon), ritmik ateşlenme paterni gösterir ve korteksle yaygın karşılıklı bağlantılara sahiptir. Jeneralize diken-dalga deşarjlarının, başlıca neokortikal piramidal hücreler, talamusun retiküler ve relay çekirdeklerini kapsayan bu talamokortikal döngüde anormal salınımlı ritimler tarafından üretildiği düşünülmektedir. Talamokortikal döngü, dorsal talamustan kaynaklanan eksitator glutamaterjik nöronlar ile kortekse bilgi taşır. Piramidal hücrelerin VI. katmanından kaynaklanan eksitator kortikal glutamaterjik nöronlar ise talamusa geri projekte olur. Bu devrenin inhibisyonu, talamusun retiküler çekirdeği tarafından sağlanır. Retiküler nöronlar, gamma-aminobütirik asid (GABA) salgılar, böylece korteks ve talamustan gelen eksitator uyarıları inhibe eder^[27] (Şekil 1). Talamokortikal ve retiküler nöronlar arasındaki bu döngüsel eksitator (diken) ve inhibitör (dalga) aktivite, voltaj-kapılı, düşük eşikli T-tipi kalsiyum kanalları ile gerçekleşir.

Tipik absans nöbetlerinin oluşumunu açıklamak için öne sürülen diğer mekanizmalar: T-tipi kalsiyum kanallarının



Şekil 1. Retiküler talamik çekirdekler (RTÇ), talamus ve korteks arasındaki bilgi akışında görev alır. Kortikal glutamaterjik nöronlar (eksitator), kortikal tabaka VI'dan köken alır ve RTÇ'ye projekte olur. Talamik relay nöronlar, kortikal piramidal nöronlara giden eksitator projeksiyonlara sahiptir. RTÇ, inhibitor GABAerjik nöronlardan oluşur, diğer RTÇ'lere ve talamik relay çekirdeklerine projekte olur, korteksle direkt bağlantıları yoktur. Retiküler nöronlar, talamik relay çekirdeklerden kortekse uzanan talamokortikal liflerin ve serebral korteksin VI. tabakasından talamik relay çekirdeklerine uzanan kortikotalamik liflerin aksonal kollaterallerinden glutamaterjik (eksitator) girdiler alır. Korteks ve talamustan gelen bu eksitator uyarıları inhibe eder.

özelliklerinin değişmesi, GABA-B reseptörlerinin sayısının artması, GABA-A reseptör subunit bileşiminde değişikliklerdir.^[27]

Tipik absans nöbetlerinin klinik bulguları, hareketsiz şekilde sabit bakma, mental aktivitede durma gibi motor ve kognitif fonksiyonlarda inhibisyon ile karakterize olduğu için altta yatan mekanizmaların snaptik inhibisyonla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.^[28] Felin jeneralize penisilin modeli, diken-dalga komplekslerindeki yavaş dalgaların, kortikal nöronlarda GABA aracılı- klorür duyarlı inhibitor postsnaptik potansiyeller (IPSPs) ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^[29] GABA-B reseptörleri, talamusta anormal salınımlı ritmik ateşlemenin başlaması için gerekli olan düşük eşikli kalsiyum kanallarını harekete geçiren hiperpolarizasyona neden olur.

Gamma-aminobütirik asid-B agonistleri (baklofen vb.), TA nöbetlerini kötüleştirir, buna karşılık GABA-B antagonistleri baskılar. GABA-B aktivitesini artıran (tiagabin, vigabatrin vb) ilaçların, TA nöbetlerini kötüleştirmesine karşın, seçici şekilde talamusun retiküler çekirdeğindeki nöronlarda GABA-erjik aktiviteyi artıran GABA-A agonistleri (örneğin; benzodiazepinler) absans nöbetlerini baskılar. Retiküler nöronlarda GABA-A reseptörlerinin aktivasyonu, bu hücrelerin pacemaker kapasitesini azaltır. Retiküler nöronlar, GABAerjik aktivasyonun absans nöbetlerini inhibe ettiği tek lokalizasyondur. Ayrıca, T-tip kalsiyum kanallarını baskılayan tedaviler (etosuksimid, valproate vb) etkili anti-absans ilaçlardır.

Böylece, absansların oluşumu, inhibitör aktivitenin (başlıca GABA-B) baskın olmasına bağlıdır. Bunun tersine, jeneralize veya fokal konvulsif nöbetler eksitator aktivitede artma sonucu oluşur.^[30] T-tip kalsiyum kanallarını ve GABA reseptörlerini kodlayan genlerin, absanslı epilepsilerin etiyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmaları, TA nöbetlerinde etkilenen yapıların oluşturduğu ortak bir fonksiyonel ağ tanımlamıştır.^[31] Bu fonksiyonel ağ, talamus, orta hat yapıları, lateral parietal korteks ("Default mode network"-DMN), kaudat çekirdekler, ponsun retiküler yapılarından oluşur. Talamus, istirahat durumuna göre BOLD ("bold oxygen level dependent") sinyal artışı gösterir, en belirgin kortikal değişiklik ise DMN'de BOLD sinyal azalmasıdır. Absans nöbetlerinde en erken BOLD sinyal değişikliği, nöbet başlangıcından önce DMN'de görülür. Ayrıca bu bölgede fonksiyonel bağlantılarda değişiklikler vardır.

Kranyal MRG ve otopsi çalışmaları, ÇAE ve JAE'li bazı hastalarda mikrodizgenez ve diğer serebral strüktürel değişiklikler saptamışlardır.^[32,33] Bu bulgular, ÇAE gibi benign, yaşa bağlı ve yaş ile sınırlanan epilepsi sendromu ile uyumsuzdur.

Klinik Bulgular

Tipik Absans Nöbetlerinin Semiyolojisi

Tipik absans nöbetleri, basit ve kompleks absanslar olarak sınıflandırılır. Basit absanslarda sadece bilinç bozukluğu vardır. Kompleks absanslarda ise bilinç bozukluğuna diğer iktal motor bulgular eşlik eder. Çocuklarda kompleks, erişkinlerde ise basit absanslar daha sık görülür, aynı hasta hem basit hem de kompleks absanslara sahip olabilir. 1981 yılında ILAE'nin Sınıflandırma ve Terminoloji Komisyonu, TA nöbetlerinin alt tiplerini tanımlamıştır.^[8]

Tipik absans nöbetlerinin ayırt edici özellikleri; ani başlar, devam etmekte olan aktivite aniden durur, sabit bir noktaya boş bakar, gözler kısa süreli olarak yukarıya dönebilir. Şayet hasta konuşuyorsa, konuşma yavaşlar veya kesintiye uğrar; yürüyorsa hareketsiz durur; yemek yiyorsa lokmayı ağzına götürürken durur. Hasta bu sırada cevapsızdır. Atak birkaç saniyeden yarım dakikaya kadar sürer ve aniden sonlanır. Hasta olayın farkında değildir, ancak geçen süreyi tahmin edebilir. Hafif seyreden absanslarda, hasta aktivitesini durdurmaz, bununla birlikte reaksiyon zamanı ve konuşması yavaşlayabilir. En hafif formunda, absanslar hasta tarafından belli belirsiz algılanır ve çevresi tarafından farkedilmez. Bunlara "fantom absanslar" denir.

Sadece bilinç bozulması olan absans: Sadece bilinç değişikliği ile giden basit absanslardır.

Hafif klonik veya miyoklonik komponentli absans: Başlangıç yukarıda tanımlanan bulgulardan ayırt edilemez, fakat göz kapakları, ağız kenarı veya diğer kas gruplarında klonik hareketler görülür. Klonik hareketlerin ağırlığı, algılanması zor hafif hareketlerden, jeneralize miyoklonilere kadar değişiklik gösterebilir. Elde tutulan bir nesne düşebilir.

Atonik komponentli absans: Ekstremiteler ve postürü sürdüren kaslarda tonus azalmasına bağlı olarak, baş düşmesi, nadiren gövdenin öne doğru sallanması, kolların düşmesi, kavramada gevşeklik sonucu eldeki nesnenin düşmesi görülebilir. Tonus azalması nadiren hastanın yere düşmesine neden olur.

Tonik komponentli absans: Tipik absans nöbetleri sırasında tonik kas kontraksiyonu görülebilir; ekstansör veya fleksör kasları, simetrik veya asimetrik olarak tutar. Ayakta duran bir hastada, baş geriye doğru çekilebilir ve gövde eğilebilir (retropulsiyon). Baş bir tarafa tonik olarak dönebilir. Tonik özellikler göreceli hafiftir. Jeneralize tonik nöbetlerle karıştırılmamalıdır. Tonik nöbetler tek başına GJE/İJE sendromlarında görülmez.

Otomatizmalı absans: Tipik absans nöbetleri sırasında bilinçte yeterli derecede bozulma olduğunda ve nöbet süresi

uzadığında, dudaklarda yalanma, yutkunma, elbisesini çekiştirme, amaçsız yürüme gibi davranışlar görülebilir.

Otonomik komponentli absans: Tipik absans nöbeti sırasında perioral solukluk, daha az sıklıkla kızarma, terleme, pupillaların dilatasyonu ve idrar inkontinans görülebilir.

Tipik absans nöbetleri ile birlikte olan epilepsi sendromları: Absanslı epilepsiler, ILAE (1989) tarafından temel olarak başlangıç yaşı, klinik seyir, prognoz ve tedaviye yanıtı göre 4 GJE/İJE sendromuna ayrılmıştır.

Çocukluk çağı absans epilepsisi, TA nöbetleri ile birlikte olan sendromların protipidir. Eşlik eden TA nöbetleri, sık (gün içinde çok sayıda, piknoepsi), ağır (tam bilinç kaybı), kısa süreli (4–30 sn)'dir. Başlangıç, 4–10 yaş (en sık 5–7 yaş) arasındadır. Çocukların %90'ından fazlasında, remisyona 12 yaşından önce gelir.^[12] Jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN), sadece adolesan dönemde görülebilir. Absans status görülmez.

Juvenil absans epilepsisinde TA nöbetleri, ÇAE'li hastalara göre daha hafiftir, birçok hastada JTKN'ler ve seyrek miyokloniler eşlik eder. Başlangıç 7–16 yaş (en sık 10–12 yaş) arasındadır. Yaşam boyu süren bir hastalıktır, ancak yaşla birlikte absansların şiddeti azalma eğilimindedir. JAE'li hastalar, ÇAE'si ile karşılaştırıldığında, TA nöbetlerinin sıklığı daha azdır (spanioleptik), JTKN'ler absanslardan önce görülebilir. JAE'de prognoz ÇAE'ye göre daha kötüdür. JAE'sinin kızlarda görülme oranı (%61), ÇAE'ye göre (%55) daha fazladır.^[34] Ayrıca ışığa duyarlılık JAE'de (%56), ÇAE'ye göre (%44) daha sıktır.^[35] Bu farklar, genetik olarak farklı özellikleri yansıtır.

Juvenil miyoklonik epilepsi (JME), uyanma sonrası miyokloniler, hemen hemen tüm hastalarda JTKN'ler, hastaların üçte birinden fazlasında TA nöbetleri ile karakterizedir. Her iki cinste eşit oranda görülür. Nöbetler, yaşla ilişkili bir başlangıça sahiptir; ilk önce TA nöbetleri başlar (çocukluk çağı veya adolesans döneminde), izleyerek 14–15 yaşlarında miyokloniler ve JTKN'ler görülür. Nöbetler, uykusuzluk, yorgunluk, alkol, ışık, mental ve psikolojik stres ile tetiklenir. Absans nöbetlerinin eşlik ettiği diğer epilepsi sendromları ile karşılaştırıldığında TA nöbetleri baskın nöbet tipi değildir, çok hafiftir, basit tiptedir (otomatizm eşlik etmez), bilinç etkilenmesi belli belirsizdir. Adolesan dönemde, JAE ve JME arasında ayırıcı tanı yapmak zor olabilir. JAE'de TA nöbetleri majör nöbet tipidir, daha sıktır ve bilinç kaybı daha ağırdır. Bununla birlikte, JME'de absanslar çocukluk çağında, miyokloniler ve JTKN'lerden önce başladığında daha ağır olabilir ve ÇAE'yi taklit edebilir.^[36] Hastalık ömür boyu sürer, ancak absanslar yaşla daha hafif hale gelir, miyokloniler ve JTKN'ler dördüncü dekat sonrasında azalma eğilimindedir. Miyoklonik absans epilepsisi (MAE), absanslara eşlik eden bilateral, ritmik miyokloniler ve tonik kontraksiyonlar ile ka-

rakterize nadir bir epilepsi sendromudur. Miyoklonik absans nöbetleri, idiyopatik, kriptojenik, semptomatik nedenlere bağlı olabilir, kromozom anomalileri sonucu görülebilir. Hastaların sadece üçte biri idiyopatik olgulardır. Başlangıç, yedi yaşındadır, erkeklerde daha sık görülür. Nöbetler, günde çok sayıda tekrarlar. Miyokloniler başlıca omuz, kol ve bacakları tutar, eşlik eden tonik kontraksiyonlar, başlıca omuz ve deltoid kaslarını etkiler ve kolların yukarıya kalkmasına neden olabilir. Kriptojenik veya semptomatik formunda prognoz kötüdür, nöbetler tedaviye dirençlidir. Hastaların yarısında mental retardasyon görülür. İdiyopatik formu uygun şekilde tedavi edilirse prognoz iyidir.

ILAE tarafından kabul edilen epilepsi ve epilepsi sendromları içinde yer almamakla birlikte, TA nöbetleri ile birlikte görülen diğer epilepsi sendromları da tanımlanmıştır.^[3]

Absanslı göz kapağı miyoklonisi (Jeavons sendromu), sıklıkla absansların eşlik ettiği göz kapağı miyoklonisi ile karakterizedir. Başlangıç çocukluk çağındadır, kızlar daha fazla etkilenir. Göz kapağı miyoklonisi, göz kapaklarının belirgin, ritmik, sıçrayıcı hareketleridir, göz kürelerinin sıçrayıcı tarzda yukarıya dönmesi ve başın geriye doğru çekilmesi ile birlikte. Bu miyoklonik tipte nöbetler, tek başına görülebilir (göz kapağı miyoklonisi) veya kısa süreli, hafif bilinç bozukluğu eşlik edebilir (absanslı göz kapağı miyoklonisi), genellikle göz kapama sonrası ortaya çıkar, hergün çok sayıda tekrarlar. Tüm hastalar ışığa duyarlıdır. JTKN'ler uzun süreli klinik seyir sırasında tüm hastalarda görülür. Nöbetler, genellikle uykusuzluk, yorgunluk, alkol gibi tetikleyici faktörler ve uygunsuz antiepileptik ilaç kullanımı ile uyarılır. Ekstremitelerin miyoklonik sıçramaları görülebilir, ancak seyrek. Hastaların beşte birinde absans statusu epizodları görülür. AGM, tedaviye dirençlidir ve ömür boyu sürer.

Absanslı perioral miyokloniler, çocukluk çağı veya erken adolesan dönemde başlayan, perioral yüz ve çigneme kaslarında ritmik miyoklonilerin eşlik ettiği TA nöbetleri ile karakterize İJE sendromudur. Absanslar kısa sürelidir, ancak absans statusu sık görülür. Tüm hastalarda JTKN'ler görülür, genellikle seyrek, TA nöbetlerinden önce veya aynı yaşta başlar. JTKN'ler sıklıkla kümeler halinde gelen absans nöbetlerini veya absans statusunu izler. Absanslar ve JTKN'ler, tedaviye dirençli olabilir, iyileşme olmaksızın erişkin yaşlarda da devam eder. Işığa duyarlılık yoktur.

Erken çocukluk çağının absans epilepsisi, ilk tanımı Doose ve ark.^[37] (1994) tarafından yapılmıştır. Erken çocukluk döneminde (5 yaşından önce) başlayan absanslar ve sıklıkla eşlik eden JTKN'ler ve/veya miyoklonik-astatik nöbetler, düzensiz 2-3 Hz diken-dalga deşarjları ile karakterize bir sendromdur. Prognoz genellikle kötüdür. Erken başlangıçlı ÇAE veya tipik/atipik absans nöbetlerinin eşlik ettiği diğer sendromlar

ile ortak özellikleri olan, İJE'ler içinde heterojen bir alt grup olduğu ileri sürülmüştür.^[37]

Fantom absanslı idiyopatik jeneralize epilepsi, fantom absanslar, genellikle erişkin yaşta başlayan JTKN'ler ve absans status epileptikus ile karakterize bir sendromdur. Fantom absanslar, TA nöbetleridir, hastayı etkilemeyecek ve çevresi tarafından algılanacak kadar hafif bilinç bozukluğunun eşlik ettiği nöbetlerdir. Video-EEG kayıtlarında hiperventilasyon sırasında hasta sayı sayarken, duraksama, gecikme, yanlış yapma ile anlaşılabilir. Klinik olarak uzun süre tanınmadan kalabilir, genellikle ancak erişkin dönemde JTKN'ler ve absans status ile bulgu verir.

Elektroensefalografi Bulguları

İnteriktal EEG: Temel aktivite normaldir, bununla birlikte oksipital intermitent ritmik delta aktivitesi (OIRDA) görülebilir, genellikle simetrik ve göz açmakla bloke olur. ÇAE'de iyi prognoz işaretidir. Tipik olarak, iki taraflı senkron ve simetrik, kısa süreli, 3 Hz diken-dalga deşarjları görülür, frontosantral bölgelerde veya daha az sıklıkla oksipital bölgelerde baskın olabilir. Bu deşarjlar aniden ortaya çıkar ve kaybolur. Hiperventilasyon, en önemli tetikleyici faktördür. Uyku sırasında (NREM evre 2-3), diken-dalga kompleksleri sık ve kısa sürelidir, parçalanmış olarak ortaya çıkabilir ve çoklu diken-dalga aktivitesi görülebilir. REM uykusunda ise azalır veya kaybolur. TA nöbetli hastaların bazılarında nadir olarak selim santrotemporal dikenler görülebilir.

İktal EEG: TA nöbetlerinin EEG bulguları, eşlik ettiği epilepsi sendromlarına göre bazı farklar gösterebilir.^[38]

Çocukluk çağı absans epilepsisinde TA nöbetlerinin morfolojisi 3 Hz (2.5-4 Hz), ritmik, jeneralize diken-dalga deşarjlarından oluşur (Şekil 2a, b). İktal deşarjların frekansı nöbet başlangıcında (ilk 500 ms-2 sn) hızlıdır, asimetrik veya asenkron olabilir. Bazen, özellikle de başlangıçta, çoklu diken bileşeni (≤ 3 diken) görülebilir. Nöbet oksipital (OIRDA dizilerini izleyerek) veya frontal alanlardan başlayabilir. Nöbet süresi, genellikle 20 saniyeden kısadır. Kısa süreli açılış fazından sonra deşarjların frekansı düzenlidir, başlangıçtan deşarjın sonlanmasına kadar frekansta kademeli ve düzenli yavaşlama görülür. JME'de olduğu gibi düzensiz parçalanmalar (fragmentasyon) yoktur. Jeneralize diken-dalga deşarjlarını bazen kısa süreli, bilateral frontal bölgelerde, ritmik, 2.5-3.5 Hz yavaş dalga aktivitesi izleyebilir (ringing etkisi) (Şekil 2c).

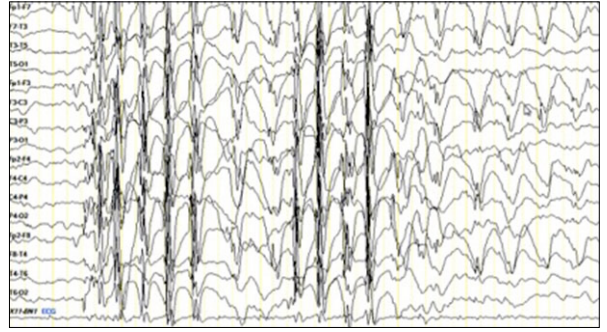
Juvenil absans epilepsisi TA nöbetlerinde, morfoloji 3-3.5 Hz jeneralize diken-dalga deşarjlarından oluşur. Başlangıç ve bitiş, ÇAE'ye benzer. Nöbet süresi değişkendir. Ancak ÇAE'den daha uzun olabilir, bazen 30 saniyeyi aşar. Bilinç bozulması ağırdır, ancak ÇAE'ye göre daha hafiftir. Çoklu diken bileşeni (>3 diken), ÇAE'den daha belirgin olabilir, fakat



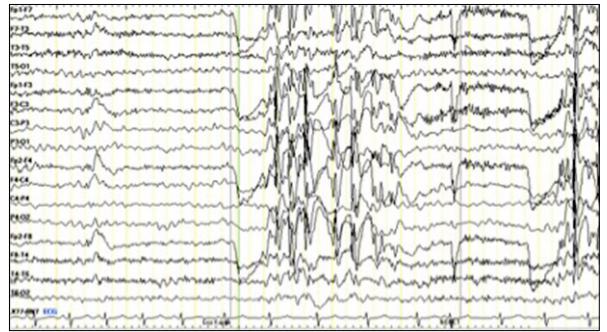
Şekil 2. Sekiz yaşında ÇAE'li hastada düzenli, organize TA nöbeti: (a, b) Jeneralize, senkron, simetrik, frontosantral bölgelerde baskın, 3 Hz diken dalga deşarjı aniden ortaya çıkar ve kaybolur. Konuşma ve diğer istemli aktiviteler, ictal deşarjın ilk 3 saniyesinde durur. (c) Jeneralize diken-dalgı deşarjlarını bazen kısa süreli, bilateral frontal bölgelerde, ritmik, 2.5–3.5 Hz yavaş dalga aktivitesi ile sonlanır (ringing etkisi).

JME'den farklı olarak yavaş dalgalarla daha sabit bir ilişki vardır. JAE'de, absanslar tipik olarak uzun süreli olduğundan, ÇAE'ye benzer şekilde otomatizmler sıktır.

Juvenil miyoklonik epilepside absanslar kısa sürelidir, genellikle 3–5 saniyedir, tipik olarak hafif ve basittir. Hiperventilasyon sırasında sayı sayma hafif absansları ortaya çıkarabilir. JME'de TA nöbetlerinde ictal deşarjlar, ÇAE ve JAE'de görülenlerden farklıdır.^[38] Jeneralize çoklu diken dalga deşarjlarından (>3 diken) oluşmuştur, çoklu dikenler karakteristik sıkıştırılmış büyük W görünümü alır. Dikenlerin sayısı ve amplitüdü, deşarjlar arasında değişkenlik gösterir.



Şekil 3. On yedi yaşında JME'li hastada disorganize TA nöbeti: Düzenli ve ritmik deşarjların, araya giren yavaş dalgalar, farklı frekansta ve/veya morfolojideki komplekslerle düzeninin bozulması.



Şekil 4. On yaşında AGM'li çocukta fotik stimülasyon sırasında göz kapamayı izleyerek kısa süreli, yüksek amplitüdü, 4–5 Hz jeneralize çoklu diken dalga deşarjları.

Deşarjların frekansı hızlıdır, ancak değişkendir, düzensiz parçalanması sık ve karakteristiktir (disorganize absans nöbeti) (Şekil 3). İntermitent fotik stimülasyonda fotoparoksizmal yanıt, hastaların %35'inde görülür.^[38]

Absanslı göz kapağı miyoklonisinde ictal deşarjlar, aydınlatılmış bir odada göz kapamayı izleyerek 0.5–2 saniye içinde görülür, yüksek amplitüdü, 3–6 Hz jeneralize çoklu dikenler veya çoklu diken dalga deşarjları şeklindedir (Şekil 4). Karanlıkta kaybolur. Kısa sürelidir, 1–6 saniye arasında değişmekle birlikte, genellikle 2–3 saniye sürer. Deşarjlar hiperventilasyon ile artar. Deşarjlar sırasında, göz kapağı miyoklonisi görülür. Fotoparoksizmal yanıt, tüm tedavisiz genç hastalarda kaydedilir, ancak tedavi altında ileri yaşta kaybolabilir. Işığa duyarlılık ve fiksasyon-off duyarlılığı (FOS) eş zamanlı görülebilir. EEG ve klinik bulgular uyanmayı izleyerek kötüleşir.

Fantom absanslar sırasında jeneralize çoklu diken-dalgı deşarjları görülür, tipik olarak kısa sürelidir (2–4 sn). Hiperventilasyon, özellikle uyanma sonrasında uygulandığında, en önemli uyarıcı faktördür. Ancak, fantom absanslar, JTKN'ler ve sık absans status ile giden bu İJE sendromunda, ışığa duyarlılık beklenen bir özellik değildir.

Tipik Absans Statüsü

Tipik absans statüsü, GJE/İJE'li hastalarda, bilinç, yanıtılık ve davranışta gözlenebilen veya subjektif olarak algılanan değişikliklerle birlikte olan, hemen hemen devamlı ritmik veya aritmik ≥ 2.5 Hz jeneralize diken veya çoklu diken-dalga deşarjlarının eşlik ettiği bir durumdur. Yavaş diken-dalga deşarjlarının eşlik ettiği atipik absans statüsünden farklıdır. TA statüsü, jeneralize bir nöbet tipidir, kendiliğinden ortaya çıkabilir, GJE/İJE'lerde görülen diğer nöbet tipleri ile aynı tetikleyici faktörleri paylaşabilir veya antiepileptik ilaçların uygunsuz kullanımı sonucu olabilir.

Tipik absans statüsü atakları, birkaç dakikadan günler, nadiren haftalar sürebilir, JTKN'ler ile kesintiye uğrayabilir veya sonlanabilir. Hafif göz kapağı miyoklonileri sıklıkla gözlenir. TA statüsünün prevalansı ve klinik bulguları, GJE/İJE sendromları ile ilişkilidir, absanslı perioral miyokloniler ve fantom absanslı İJE'de sık, JME'de ise nadirdir.^[39]

Tipik absans statüsü tanısı, ya video-EEG'de kaydedilmesi ile doğrudan ya da GJE/İJE'lerin klinik veya EEG bulguları (absans, miyokloni, JTKN, EEG'de jeneralize diken-dalga deşarjları) olduğu bilinen hastalarda uzun süren konfüzyon atakları öyküsü ile dolaylı olarak konulur.^[40]

Tipik absans statüsü, geç başlangıçlı, durumla ilişkili de novo absans statüsünden ayırt edilmelidir. De novo absans statüsü, diğer akut semptomatik nöbetlere benzer şekilde, bir epilepsi sendromunun nöbet tipi olarak kabul edilmez, daha önce epilepsi öyküsü olmayan orta yaşlı veya yaşlı hastalarda görülür, karakteristik olarak toksik veya metabolik faktörlerle tetiklenir, bu faktörlerin düzeltilmesi ile tekrarlamaz, uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisine gerek yoktur. Hastalar genellikle psikiyatrik öyküsü olan ve çok sayıda psikotropik ilaç kullanan kişilerdir.^[41] Acil EEG'nin tanısall

değeri vardır, ancak iktal aktivite nadiren 3 Hz jeneralize diken-dalga deşarjları şeklindedir, genellikle iktal deşarjlarının frekansı 1–2.5 Hz arasındadır. Bu nedenle, gerçek iktal aktivitenin interiktal veya diğer iktal olmayan EEG deşarjlarından (örneğin, hepatik ensefalopatide veya ilaçla bağlı ensefalopatilerde trifazik keskin dalgalar gibi) ayırt edilmesi için IV benzodiazepin enjeksiyonu ile doğrulanması gerekir.

Absans statüsü epilepsi (ASE), tetikleyici faktörler olmadan ortaya çıkan, tekrarlayıcı absans statüsü atakları ile karakterize bir sendromdur.^[42] Hastaların çoğunda JTKN'ler, absans statüsü atakları ile ilişkili veya bağımsız olarak görülür, ilk aşırı klinik bulgu olabilir, ancak seyrek, klinik tabloda baskın nöbet tipi değildir. Az sayıda hastada ise seyrek absans nöbet öyküsü bulunabilir. Fantom absanslar ve miyokloniler, bu sendromun bir parçası değildir, fotosensitivite bildirilmemiştir. Adolesan ve erken-orta erişkinlik döneminde başlar, kendiliğinden sınırlayıcı olmamakla birlikte uygun seçilen antiepileptik ilaç tedavisine yanıt iyidir.

Ayırıcı Tanı

Tipik absans nöbetleri, kısa süreli olması, ani başlayıp sonlanması, günde sayısız defa tekrarlaması, hiperventilasyon sırasında uyarılması ile kolayca tanınır. Ancak, bazen çocuklarda dikkat eksikliği veya epileptik olmayan davranış bozukluğu sanılarak yanlış teşhis edilebilir. TA nöbetli tedavi edilmemiş çocukların yaklaşık %90'ında karakteristik EEG bulguları tanımı doğrular.^[12]

Tipik absans nöbetleri, iktal motor komponenti asimetric olduğunda, otomatizmlili uzun süren nöbetlerde ve özellikle hastalar erişkinse fokal nöbetler ile karışabilir. Ancak, fokal nöbetlerde genellikle auralar vardır, bir dakikadan uzun sürer, izleyerek postiktal konfüzyon görülür. Frontal lob epilepsisinde ani başlayan ve sonlanan, kısa süreli absans benzeri nöbetler (frontal absans) görülebilir, genellikle me-

Tablo 1. Antiepileptik ilaçların nöbet tiplerine etkileri

	Anti-absans Mekanizması [§]	TA nöbetleri	JTKN	Miyokloni
VPA	T-tipi Ca^{2+} kanalı	%75	%70	%75
Lamotrijin	Voltaj-duyarlı Na kanal blokajı	%50–60	%50–60	±
Etosuksimid	T-tipi Ca^{2+} kanalı	%70	—	±
Klonazepam	NRT'de GABA-A aracılı inhibisyonunda artma	%50–60	±	%90

VPA: Valproik asit; JTKN: Jeneralize tonik klonik nöbet; TA: Tipik absans nöbetleri, RTÇ: Retiküler talamik çekirdek; ±: Bazen faydalı olmasına rağmen, hastaların 1/3'den fazlasında kötüleştirici etki, —: Etkisiz veya kötüleştirici etki. §: VPA etki mekanizması bilinmemektedir, ancak geniş spektrumlu antiepileptik aktivitesi çeşitli mekanizmaların kombinasyonu ile açıklanabilir. GABAerjik inhibisyonu artırıcı etkisi diğer nöbet tipleri üzerine etkinliğini açıklasa da, GABAerjik ilaçların proabsans etkisi nedeniyle absans nöbetleri için geçerli bir etki mekanizması değildir. Bu nedenle, VPA'nın absans nöbetleri üzerinde etkili olduğu en olası mekanizmanın, etosuksimide benzer şekilde, talamik hücrelerde T-tipi Ca^{2+} kanalına direkt etki ile düşük eşikli kalsiyum akımını azaltması olduğu düşünülür. Lamotrijinin, şimdiye kadar bildirilmiş tek etki mekanizması, voltaj-duyarlı sodyum kanallarını bloke ederek eksitator nörotransmitter (başlıca glutamat) salınımını inhibe etmesidir. Ancak, bu mekanizma tek başına absans nöbetleri üzerine etkisini açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Klonazepam, RTÇ'de GABA-A aracılı inhibisyonu artırarak talamik relay nükleusta GABA-B aracılı inhibisyonu ve düşük eşikli kalsiyum akımını azaltır. Bu nedenle, GABAerjik ilaçların proabsans etkilerine karşın, RTÇ'de GABA-A reseptörlerinin aktivasyonu anti-absans etkiye sahiptir.

sial frontal ve fronto-orbital bölgeden köken alır. Temporal lob epilepsisinde otomatizm veya diğer motor bulgular eşlik etmeden, harekette durma ve bilinç bozukluğu ile giden nöbetler (psödo-absans) görülebilir.

Tipik absans nöbetleri, semptomatik veya kriptojenik epilepsilerde görülen atipik absans nöbetlerinden bazı özelliklerle kolayca ayırt edilebilir. Atipik absans nöbetleri, başlıca öğrenme güçlüğü olan, diğer nöbet tiplerinin (atonik, tonik, miyoklonik nöbetler) de eşlik ettiği semptomatik veya kriptojenik epilepsili çocuklarda (Lennox-Gastaut sendromu) görülür, tedaviye dirençlidir. Nöbetin başlangıç ve bitişi ani değildir, tonus değişiklikleri belirgindir. İktal EEG'de, yavaş diken dalga deşarjları (<2.5 Hz) görülür, sıklıkla asimetriktir, diğer paroksizmal aktiviteler (hızlı ritmler) eşlik eder, temel aktivite anormaldir.

Tedavi

Tipik absans nöbetlerinin tedavisinde, valproik asit, etosuksimid ve lamotrijin tek başına veya kombinasyon halinde ilk tercih edilecek ilaçlardır (Tablo 1). Bu ilaçlar arasından seçim yapılırken, eşlik eden diğer jeneralize nöbet tipleri ve yan etki profilleri dikkate alınmalıdır.^[12]

Valproik asit, tüm jeneralize nöbet tiplerinin (absans, JTKN, miyokloni) tedavisinde en etkili ilaçtır. Lamotrijin, absans nöbetlerini ve JTKN'leri kontrol etmede daha az etkilidir, hastaların ancak yaklaşık yarısı nöbetsiz kalır, miyoklonileri ise kötüleştirebilir. Etosuksimid, absans nöbetlerini kontrol etmede valproik asit ile benzer etkinliğe sahiptir, ancak JTKN'lerde etkisizdir. Klonazepam, özellikle miyoklonik komponentli absans nöbetlerinde ve miyoklonilerin eşlik ettiği epilepsi sendromlarında etkilidir. Ancak tek başına JTKN'leri baskılamaz, tersine arttırabilir. Levetirasetam, anti-miyoklonik ve antifotosensitif etkileri olan bir ilaçtır, hayvan modellerinde jeneralize diken-dalga deşarjlarını baskılar, ancak absans nöbetlerine etkisi bilinmemektedir.

Karbamazepin, okskarbazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin, vigabatrin ve tiagabin, absans nöbetlerinin tedavisinde kontrendikedir. Özellikle, vigabatrin ve tiagabin, GABAerjik ilaçlar olduğundan absans nöbetlerini kötüleştirir ve absans statusuna neden olur.

Tedaviye monoterapi ile başlanmalıdır. Monoterapi, maksimum tolere edilebilecek doza ulaşıldığından emin olmadan, yetersiz olarak kabul edilmemelidir. Monoterapi yetersiz olursa veya istenmeyen bir yan etki ile karşılaşırsa diğer bir ilaçla değiştirilmelidir. Monoterapinin yetersiz kaldığı dirençli olgularda, farmokodinamik etkileşimlerinden dolayı valproik asidin lamotrijin ile kombinasyonu en iyi tedavi seçeneğidir. Valproik aside düşük dozlarda eklenen lamotrijin dramatik yarar sağlar. Valproik asit, hepatik glukuron-

dasyonla rekabet ettiği için lamotrijin metabolizmasını inhibe eder ve plazma yarı ömrünü arttırır. Bu kombinasyon sırasında yan etkilerin artmasını önlemek için lamotrijin düşük dozlarda eklenmelidir. Lamotrijinin en sık ve ciddi yan etkisi alerjik deri döküntüsüdür, genellikle tedavinin ilk sekiz haftasında ortaya çıkar, acilen ilacın kesilmesini gerektirir. Çocuklar bu yan etkiye daha duyarlıdır, risk başlangıç titrasyonunun hızlı yapılması durumunda artar. Lamotrijin monoterapisi, valproik asitten daha az etkili olmasına rağmen, kadınlarda, özellikle valproik asidin yan etkilerine duyarlı olanlarda (polikistik over sendromu, saç dökülmesi, tremor, kilo artışı, teratojenite vb.) kullanılabilir. Bilişsel işlevler üzerindeki etkinliği açısından daha iyi tolere edilebilir. Bununla birlikte, hastaların çoğu her iki ilaç da ihtiyaç duyar, valproik asidin azaltılması veya kesilmesi ile birlikte nüksler bildirilmiştir.

Diğer yararlı bir kombinasyon tedavisi, valproik asidin etosuksimide eklenmesidir. Valproik asidin etosuksimide eklenmesi, etosuksimid serum konsantrasyonu ve toksisiteyi artırabilir. Aksine, etosuksimidin eklenmesi, serum valproik asit konsantrasyonunu azaltır. Etosuksimidin yan etkileri doza bağlıdır; gastrointestinal bozukluklar, anoreksi, kilo kaybı, fotofobi, baş ağrısı, davranış ve psikotik bozukluklar görülebilir. Nadir görülen yan etkileri; aplastik anemi, deri reaksiyonları, renal ve hepatik yetersizliktir.

Tipik absans nöbetlerinin eşlik ettiği epilepsi sendromları, ÇAE haricinde ömür boyu sürer, hastaların nöbetsiz kaldıktan sonra da uzun yıllar ilaç kullanması gerekebilir. Bununla birlikte, ÇAE'de ilaç tedavisi, tüm nöbetler kontrol altına alındıktan 2-3 yıl sonra, EEG kontrolü ile kademeli olarak 3-6 ayda yavaşça azaltılıp kesilebilir. TA nöbetlerinin eşlik ettiği diğer epilepsi sendromlarında, nöbetler seyrek ve hafif ise son nöbetten 2-3 yıl sonra ilaç kesilmesi düşünülebilir, ancak nüksler kaçınılmazdır. Hasta, absans ve miyokloni gibi minör nöbetlerin tekrar ortaya çıkmasının tedaviyi sürdürmeyi zorunlu kılacağı yönünde uyarılmalıdır. Absanslı göz kapağı miyoklonisi ve hafif atonik bileşenli absans nöbetleri, diğerlerine göre nispeten tedaviye dirençlidir.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Kaynaklar

1. Marini C, King MA, Archer JS, Newton MR, Berkovic SF. Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(2):192-6.
2. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminol-

- ogy of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(4):389–99. [\[CrossRef\]](#)
3. Panayiotopoulos CP. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:57–66. [\[CrossRef\]](#)
4. SAD Tissot. *Traité de l'épilepsie*. A Lausanne: Chez François Grasset. Available at: https://openlibrary.org/books/OL24339645M/Traité_de_l'épilepsie. Accessed Dec 7, 2018.
5. Brigo F, Trinka E, Lattanzi S, Bragazzi NL, Nardone R, Martini M. A brief history of typical absence seizures - Petit mal revisited. *Epilepsy Behav* 2018;80:346–53. [\[CrossRef\]](#)
6. Adie WJ. Pyknolepsy; A form of Epilepsy in Children, with a good Prognosis. *Proc R Soc Med* 1924;17:19–25. [\[CrossRef\]](#)
7. Gibbs FA, Davis H, Lennox WB. The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Arch Neurol Psychiatry* 1935;34:1133–48. [\[CrossRef\]](#)
8. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489–501. [\[CrossRef\]](#)
9. Berkovic SF, Andermann F, Andermann E, Gloor P. Concepts of absence epilepsies: discrete syndromes or biological continuum? *Neurology* 1987;37(6):993–1000. [\[CrossRef\]](#)
10. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522–530. [\[CrossRef\]](#)
11. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia* 1998;39(9):1006–13. [\[CrossRef\]](#)
12. Panayiotopoulos CP. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes. *Paediatr Drugs* 2001;3(5):379–403. [\[CrossRef\]](#)
13. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:10–4. [\[CrossRef\]](#)
14. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998;43:435–45. [\[CrossRef\]](#)
15. Vadlamudi L, Andermann E, Lombroso CT, Schachter SC, Milne RL, Hopper JL, et al. Epilepsy in twins: insights from unique historical data of William Lennox. *Neurology* 2004;62(7):1127–33.
16. Jasper HH, Drogulever-Fortun J. Thalamo-cortical systems and the electrical activity of the brain. *Fed Proc* 1948;7(1 Pt 1):61.
17. Penfield WG, Jasper HH. *Epilepsy and functional anatomy of the human brain*. 1st ed. Boston: Little Brown & Co; 1954.
18. Buzsáki G. The thalamic clock: emergent network properties. *Neuroscience* 1991;41(2-3):351–64. [\[CrossRef\]](#)
19. Avanzini G, de Curtis M, Marescaux C, Panzica F, Spreafico R, Vergnes M. Role of the thalamic reticular nucleus in the generation of rhythmic thalamo-cortical activities subserving spike and waves. *J Neural Transm Suppl* 1992;35:85–95. [\[CrossRef\]](#)
20. Inoue M, Duysens J, Vossen JM, Coenen AM. Thalamic multiple-unit activity underlying spike-wave discharges in anesthetized rats. *Brain Res* 1993;612(1-2):35–40. [\[CrossRef\]](#)
21. Seidenbecher T, Staak R, Pape HC. Relations between cortical and thalamic cellular activities during absence seizures in rats. *Eur J Neurosci* 1998;10:1103–12. [\[CrossRef\]](#)
22. Bancaud J. Physiopathogenesis of generalized epilepsies of organic nature (steeoencephalographic study). In: Gastaut H, Jasper HH, Bancaud J, Waltregny A, editors. *The Physiopathogenesis of the Epilepsies*. 3rd ed. Springfield: Charles C Thomas Publisher; 1969. p. 158–85.
23. Lüders H, Lesser RP, Dinner DS, Morris HH. Generalized epilepsies: a review. *Cleve Clin Q* 1984;51(2):205–26. [\[CrossRef\]](#)
24. Niedermeyer E. *The Generalized Epilepsies: A Clinical Electroencephalographical Study*. Springfield, Ill: Charles C Thomas Publisher; 1972.
25. Gloor P. Generalized cortico-reticular epilepsies. Some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge. *Epilepsia* 1968;9(3):249–63. [\[CrossRef\]](#)
26. Meeren HK, Pijn JP, Van Luijtelaar EL, Coenen AM, Lopes da Silva FH. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci* 2002;22(4):1480–95. [\[CrossRef\]](#)
27. Snead OC. Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Ann Neurol* 1995;37(2):146–57. [\[CrossRef\]](#)
28. Fromm GH. Role of inhibitory mechanisms in staring spells. *J Clin Neurophysiol* 1986;3(4):297–311. [\[CrossRef\]](#)
29. Giarretta D, Avoli M, Gloor P. Intracellular recordings in pericruciate neurons during spike and wave discharges of feline generalized penicillin epilepsy. *Brain Res* 1987;405(1):68–79. [\[CrossRef\]](#)
30. Manning JP, Richards DA, Bowery NG. Pharmacology of absence epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24(10):542–9.
31. Carney PW, Jackson GD. Insights into the mechanisms of absence seizure generation provided by EEG with functional MRI. *Front Neurol* 2014;5:162. [\[CrossRef\]](#)
32. Woermann FG, Sisodiya SM, Free SL, Duncan JS. Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes. *Brain* 1998;121(Pt 9):1661–7. [\[CrossRef\]](#)
33. Meencke HJ, Janz D. The significance of microdysgenesis in primary generalized epilepsy: an answer to the considerations of Lyon and Gastaut. *Epilepsia* 1985;26(4):368–71. [\[CrossRef\]](#)
34. Mullins GM, O'sullivan SS, Neligan A, McCarthy A, McNamara B, Galvin RJ, et al. A study of idiopathic generalised epilepsy in an Irish population. *Seizure* 2007;16(3):204–10. [\[CrossRef\]](#)
35. Lu Y, Waltz S, Stenzel K, Muhle H, Stephani U. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord* 2008;10(2):136–43.
36. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study. *Ann Neurol* 1989;25(4):391–7. [\[CrossRef\]](#)
37. Doose H. Absence epilepsy of early childhood-genetic aspects.

- Eur J Pediatr 1994;153(5):372–7. [\[CrossRef\]](#)
38. Sadleir LG, Scheffer IE, Smith S, Carstensen B, Farrell K, Connolly MB. EEG features of absence seizures in idiopathic generalized epilepsy: impact of syndrome, age, and state. *Epilepsia* 2009;50(6):1572–8. [\[CrossRef\]](#)
39. Agathonikou A, Panayiotopoulos CP, Giannakodimos S, Koutroumanidis M. Typical absence status in adults: diagnostic and syndromic considerations. *Epilepsia* 1998;39(12):1265–76.
40. Andermann F, Robb JP. Absence status. A reappraisal following review of thirty-eight patients. *Epilepsia* 1972;13(1):177–87.
41. Thomas P, Beaumanoir A, Genton P, Dolisi C, Chatel M. 'De novo' absence status of late onset: report of 11 cases. *Neurology* 1992;42(1):104–10. [\[CrossRef\]](#)
42. Genton P, Ferlazzo E, Thomas P. Absence status epilepsy: delineation of a distinct idiopathic generalized epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2008;49(4):642–9. [\[CrossRef\]](#)