

KLİNİK VE MOLEKÜLER ÇALIŞMALAR YÖNÜNDE EPİLEPTİK ARAŞTIRMALAR – BİR ÇEVİRİ –

Antonio V. Delgado - Escueta MD
David Greenberg PhD

ÖZET:

Spesifik epilepsilerin kromozomal lokalizasyonlarını belirlemekteki ilk adım, onların kalıtım paternlerini belirlemektir. Bu belirleme şimdilerde myoklonik epilepsiler konusunda yapılmaktadır. Bu çalışmalar 50 multijenerasyonel aile üzerinde, üç ayrı epilepsi programı halinde Los Angeles, Winston-Salem, NC ve Berlin'de yürütülmektedir. Bu çalışmalarda araştırmacılar, kalıtım prensiplerini ve 30 protein belirleyicisi ile parça-sınır-uzunluk polimorfizmi kombine biçimde kullanarak myoklonik epilepsinin (juvenil) kromozomal lokalizasyonunu yapmaya çalışmaktadırlar. Şu an önümüzde iki problem durmaktadır. Bunlardan ilki spesifik epilepsilerin kromozomal lokalizasyonunun bilinmemesi ve bundan dolayı bütün insan genomunun taranmak zorunda kalışıdır. İkincisi spesifik epilepsi gen odağının 10^6 lık bir temel gen çifti sahasına daraltılması ve özellikle genleri tayin ve sayım metodlarına ait yetersizliklerimizin bulunduğu bir durumda epilepsiden sorumlu geni bulmaktaki ve moleküler defekti tayin etmekteki güçlüklerdir. Bir yaklaşım tarzı şudur ki deney hayvanlarında deneysel myoklonik epilepsiden sorumlu olduğu kuşku edilen proteinlerin DNA fregmanlarını belirleyici olarak kullanmaktır. Mesela deney hayvanlarında myoklonik epilepsiye neden olduğundan şüphe edilen gama-aminobütirik asit reseptör genleri benign myoklonik juvenil epilepsilerde test edilebilir. Diğer yandan, öteki spesifik epilepsilerin kromozomal lokalizasyonlarını tayin etmek için yukarıdaki benzer şekilde diğer protein belirleyicileri kullanılabilir. Kromozomal lokalizasyon belirlenir belirlenmez, rekombinan DNA teknolojisi ile belli bir kromozom dokusundaki protein belirleyicileri ve parça-sınır-uzunluk polimorfizmi için genlerin tam bir düzenlenmesinin belirlenmesi mümkün olacaktır.

Spesifik epilepsilerin anormal gen sınırlarını ve kromozomal lokuslarını belirlemekteki ilk adım, monojenik geçiş modundaki epilepsi fenotipini tanımlamaktan geçer. Tek gen defekti olduğun-

dan şüphelenilen epilepsi tipleri, benign rolandik epilepsi, absans nöbetleri, Janz'ın juvenil myoklonik epilepsisi ve grand mal (tonik-klonik ve klonik-tonik-klonik) epilepsidir (3, 11, 12, 13). Öte yandan bu epilepsilerin kalıtım paternleri oldukça iyi tanımlanmıştır. Bu tanımlamayla sınır-parça-uzunluk polimorfizmi (RFLPs) de spesifik epileptik genlerin lokalizasyonunun belirlenmesi için klasik bağlantı analizi ile kombine şekilde kullanılabilir (6).

Linkage terimi herhangi bir hastalık (epilepsi vb) için iki genetik lokus için aradaki uzak bir ilişkiyi tanımlar ve yine o hastalık için bir gene rölatif polimorfik belirleyicinin lokalizasyonunun miktarını belirler. Kromozom üzerindeki genleri lokalize etmek yöntemlerini Morgan ve okulunun *Drosophila Melanogaster* üzerinde yaptıkları çalışmalardan öğrenmiş bulunuyoruz. Bu prensipler insanlar üzerine de belli şekilde uygulanabilir (52). Morgan'ın belirlediğine göre, eğer iki gen kromozom üzerinde oldukça yakın konumdaysa, bu iki gen meyoza bölünme sırasında birbirinden bağımsız hareket edemezler ve aynı gamete % 50' den yüksek bir ihtimalle geçiş gösterirler. Bu genler aktarılabilir özelliktedir. Öte yandan tek bir kromozom üzerindeki iki gen birbirinden uzak bir yerleşim gösteriyorsa bu genler aktarılamaz; aynı devamlılığı gösteren kromozom üzerinde olmaları bile (42, 52)

Linkage'in kaybı (gerçekleşmemesi) kros-over'in olmasına bağlıdır. Kros-over insanlarda sıklıkla rastlanır (meyoz bölünme esnasında), sonuç olarak kromozomun herhangi bir noktasında genlerin rekombinasyonu meydana gelebilir. Eğer genler birbirinden yeterince uzaktaysa onların arasında kros-over olayının olması büyük ihtimaldir (52). Rekombinasyon frekansını bir ölçüm olarak kullanırsak insan genomu 3300 sentimorgana bölünebilir.

Herhangi bir meyoza, 1 sentimorgan yoluyla DNA da ayrılan iki genetik belirleyici arasında oluşacak rekombinasyonun % 1 şansı vardır (30). Bu sentimorgan aralığı yaklaşık olarak DNA'nın 16 temel çiftini ifade eder. İki genin (bir belirle-

yici gen ve epilepsi geni) bir sentimorgan aralıkla yerleşirse % 99 babadan çocuklara geçebilecektir (fig 1). Uzaklık arttıkça, iki özelliğin ayrı ayrı geçebileceği olasılığı daha büyüktür. Böylece Familial epilepsideki bağlantı eğer belirleyici lokus ve epilepsi lokusunun birlikte kalıtsallığı % 90'dan daha az değilse ya da 10 sentimorgan uzaklıkta ise daha kolay belirlenebilecektir. İnsan genomunda genlerin yerleşimini tayin eden bağlantı analizinde kullanılan diğer bir yöntem, genetik polimorfizmi ilgilendirir. Polimorfize bir popülasyonda bireyler arasında verilen bir genin yapı-sındaki farktır. Polimorfizm ya da bireyler arasındaki farklılıklar, nükleotid sıraları arasındaki farklılıklardan ya da elektroforetik izozimlerdeki farklılıklar gibi belirlenebilir (34, 58). Biz bu nedenle DNA'nın tek sıralı polimorfizmini ve polimorfi proteinleri sahneye çıkarabiliriz. Bu polimorfizm ile epilepsinin spesifik formunu belirleyebilir ve eğer polimorfizm geni gibi aynı kromozomda ise (syntenty) tayin edebiliriz (30). Bununla beraber güçlük gösteren iki problem bulunmaktadır. Birincisi bu problemin irdelenmesi konusu çok büyük olacaktır. Çünkü spesifik epilepsi geninin kromozomal yerleşimi bilinmemektedir. Böylece tüm insan genomu elenmelidir. İkincisi, spesifik epilepsi geninin yerleşimi 16 temel çift bölgesine sınırlanırsa gerçek moleküler defekti tanımlama problemi güçtür. Özellikle eğer biz epilepsi doğuran geni göstermek için deneyimiz ya da metodumuz yoksa bu böyledir. Bir bölgenin kodlama kapasitesi çok karışma ve bulunma sıralarıyla, teorik olarak 200 amino asidin 2.000 polipeptidine kadar olabilir. İnsan epilepsilerinde olasılıkla daha başarı sağlayan bir solüsyon, genetik epilepsilerin eksperimental modellerinde hastalık nedeni ile kuşkuyla proteinlerin DNA fragmanlarının araştırılması ve belirleyicisi olarak kullanılmıştır.

Örneğin gama amino bütirik asit (GABA) reseptör genleri, eksperimental hayvanlarda genetik myoklonik epilepsinin nedeni olarak kuşkuyla kullanılabilirden onların DNA fragmanları benign juvenil myoklonik epilepsilerde RFLPs olarak kullanılabilir. Aynı zamanda diğer belirleyici proteinler diğer spesifik epilepsilerin kromozomal yerini lokalize etmede kullanılabilir. Kromozomal yer tayin edilince DNA'nın rekombinasyon teknolojisi, bu RFLP genlerinin ve kromozom yerini veren protein belirleyicilerinin tam düzenlenmeleri ölçülebilir.

Protein belirleyicilerini taşıyan DNA segmentleri ve RFLP belirleyicilerinin çakışması oluşturulabilir (28) (bak fig 1). Onların yapıları daha sonra her fragmandaki yerlerini ayıran sınırlı endonükleazların spesifik pozisyonlarını belirleyerek ortaya konabilir. Şayet deneysel bir hayvanda genetik epilepsiye neden olduğundan kuşku-

lanılan protein, gerçekten insan epilepsisinin nedeni ise, insan epilepsisi geninin yerleşimi ve kuşkuyla kullanılan proteinin geninin yerleşimi (juvenil myoklonik epilepsi geni ve GABA reseptör geni) aynı ve rekombinasyonu % 0 olacaktır. Bu yöntemleri kullanarak spesifik epilepsi formunun gen sıralarının idantifikasyonu bir realite olabilir. Bu bölümde biz epilepsilerin genetik analize göre nasıl sınıflandırılacağını tartışacağız. Biz keza benign juvenil myoklonik epilepsinin, genetik bağlantı analizleri için ideal uygunlukta olduğunu tartışacağız ve çeşitli monojenik epilepsilerde bağlantı analizleri için kullanılabilen aday gen belirleyicilerini göstereceğiz.

Genetik Analize Göre Epilepsilerin Sınıflandırılması:

Nöbetli hastalıkların genetik analizi en iyi, özel nöbet tiplerinden ziyade, epilepsi ve epileptik sendromlara uygulanır (8). Dünya Sağlık Teşkilatı'ndan Delgado-Eskuato ve arkadaşları tarafından modifiye edilen epilepsi sınıflandırılması kullanılabilir. (Tablo 1) Genellikle genetik analiz için en uygun olan epilepsilerin çoğu benign olarak kabul edilir ve tedavi edilirler. Çünkü onlar nöbetler arası dönemde nörolojik ve mental olarak normaldirler ve yine antikonvülzanlara yanıtları oldukça iyidir ve bu ilaçların kesilmesiyle yüksek oranda remisyon gösterirler.

Bu benign primer jeneralize ve parsiyel epilepsiler, strüktürel lezyonlardan oluşan epilepsilerden, progressif ve debilitan ansefalopatilerden Lennox-Gaustaut sendromu, Lafora-Kufs-Unverriht-Lundberg-Hartung (36, 60, 26, 38, 57) gibi heredofamilyal myoklonik epilepsilerden ve Ramsey Hunt (31) sendromundan ayrılmalıdır. Epilepsili hastaların çoğu birden fazla nöbet tipine sahiptir ve nöbetlerin klinik görünümü yaş, menstruasyon, antikonvülzan ilaç uygulamalarıyla modifiye olabilirler. Bu nedenle nöbetlerin tipine ek olarak klinik hikayede anlatılanlar kadar diğer fenotipik faktörler nöbetlerin tanımında anlamlı olabilir (olmalıdır). Bu faktörler, interiksal EEG paternlerini, kapalı devre televizyonda kaydedilen epileptik ataklar ve EEG biotelemetri, başlangıç yaşı remisyonu ve olası anatomik lokalizasyonu kapsar. Çoğu epilepsiler bu faktörlerin kombinasyonuyla belirlenir. Onların hiç birinin geçişi bağımsız değildir. Bu multifaktörlere örnek olarak absans epilepsilerde görülenler verilebilir (13). Klasik absans ve 8-12 Hz.lik absanslar, atakların klinik belirtilerinin ilgisi kadar idantiktirler. Fakat klasik ve pür absanslar çocukluk esnasında başlar, ataklar esnasında diffüz 3 Hz.lik spike-wave paroksizmi gösterirler ve 16 yaşından sonra remisyonla girerler. Aksine 8-12 Hz.lik absanslar geç çocukluk ve adolesan dönemde başlarlar, ataklar esnasında 8-12 Hz.lik bir ritm gös-

teriler, sıklıkla tonik klonik konvülsionlarla birlikte ve adult hayatta sürerler (12, 13). Jeneralize ve parsiyel epilepsilerin ayrı ayrı belirlenen fenotipleri arasında, pür klasik absansların hemojen bir popülasyonu, juvenil myoklonik epilepsi, pür grand mal tonik-klonik epilepsi ve klonik-tonik-klonik epilepsi, benign rolandik epilepsi ve oksibital epilepsiler, klasik familyal çalışmalar ve protein belirleyicileri ile RFLP kullanan bağlantı analizleri için iyi örneklerdir (12, 13). Bununla beraber son beş yıl esnasındaki deneylerimiz, genetik analiz için en geçerli ve pratik epilepsi formunun benign juvenil epilepsi olduğunu göstermiştir. Biz önce absans epilepsileri analiz ettiğimizde ve onların heterojen naturünü hızla farketmişimizde bu olasılığı düşündük.

Bundan başka çalışılan absansların beş çeşidi arasında juvenil myoklonik absansı oluşturan absansın en yaygın olduğu gözlenmiştir. Juvenil myoklonik epilepsilerin genetik çalışmalar için en geçerli olduğu konusunda ikinci anahtarımız, klasik grand mal epilepsilerdeki analizimizden gelir. Bir kez daha, uyarırken olan konvülsionlarıyla, juvenil myoklonik epilepsinin, pür tonik-klonik ve pür klonik-tonik-klonik epilepsilerden daha yaygın olduğunu gözledik (fig. 3)

ABSANS EPİLEPSİLER

Son kapalı devre televizyon ve bioteleometri çalışmaları absans epilepsilerinin (basit petit mal, pur petit mal, piknolepsi olarak bilinende) epilepsilerin heterojen bir grubu olduğunu göstermiştir (12, 13). Çocukluğun klasik absansı olasılıkla Metrakos ve arkadaşlarının çalıştığı absans epilepsilerinin en geniş grubudur (46).

Onun iyi bilinen EEG özelliği, bilateral serkon simetrik 3c/sec.lik spike wave kompleksleridir. Enteresan olarak 3 Hz. lik spike wave kompleksleri febril konvülsiyonlu ve lokal epilepsili prebantların yakınlarında da yaygındır. Absanslı hastaların % 14'ünün hastalığı hem petit mal hem de tonik-klonik nöbetlerle başlar. Hastalığın başlangıcında nöbetlerin tek formu olarak petit mal görüldüğü zaman, tonik-klonik nöbetler daha sonra hastaların % 32'sinde görülür. Klasik absansa ek olarak Delgado-Escuata ve arkadaşları (11, 12, 13) Janz ve arkadaşları (33, 55) geç çocukluk ve adolesanda başlayan fenotiplerde farklı genetik baz gösteren absansın birkaç diğer formunu ayırdılar. Bu çocuklarda ve adolesanda atakların günlük sıklığı nisbeten düşüktür. Fakat hastalar hemen daima tonik klonik nöbetlere sahiptir ve elektroklinik özellikler ileri yaşlara kadar ısrar eder. Adolesan absanslarının en yaygın formu Janz'ın impulsif petit mal sendromunun ya da benign juvenil myoklonik epilepsinin bir kısmını

oluşturan myoklonik, tonik-klonik, klonik-tonik-klonik nöbetlerdir (11, 13, 33)

Juvenil absans epilepsilerin sıklığı az bir şekli, spike wave formu yerine yüksek voltajlı, bilateral senkron ve diffüz 6-12 Hz.lik olanıdır. Bu absanslar klinik olarak spike wave kompleksli absanslardan ayırt edilmeliler. Juvenil absans epilepsinin daha nadir bir formu diffüz 6-12 Hz.lik ritimle birlikte 8-12 sn. süren kısa bilinçsizlik ataklarıyla birlikte olanıdır. Bunlarda stereotipik otomatizm ve asimetric myoklonusta birlikte. Biz bu tipi myoklonus absans olarak adlandırırız (13). (Tablo 2'ye bak).

Diğer nadir bir tabloda, hem çocuklukta hem de adolesanda görülen diffüz 3-6 Hz.lik multiple spike wave kompleksleri esnasında ekstremite ve gövdede simetrik myoklonik jerklerle birlikte olanıdır. Myoklonik aktivite klasik absanta Penry ve arkadaşları tarafından tanımlanandan daha belirgindir (46). Fakat hastalar Lennox-gaustaut sendromuyla aynı zeminde düşünülemez (20). Ataklar myoklonik absans olarak adlandırılır (13). Klasik absans, myoklonik absans, myoklonus absans, 8-12 Hz.lik ritimle olan absans, Janz'ın impulsif petit malle birlikte olan absansı valproik aside iyi cevap verir. Janz'ın impulsif petit malle birlikte olan absansında ilacın kesilmesinden sonra % 90 dan daha fazla nüks ensidansı, bu absans tipini, pür absanstan ve tonik-klonik absansla birlikte olan absanstan ayırmada yardım eder (11, 33). Juvenil absans epilepsilerin diğer formlarında ilacın kesilmesinden sonraki nüks ensidansı bilinmemektedir.

1961'de Metrakos (40) 3 Hz.lik spike wave komplekslerinin, maksimum geçişin 10 yaşlarında (4.5-16.5) olduğu, 40 yaşlarında çok nadir görülerek daha yaşlı grupta hızla kaybolan otozomal dominant bir özellik gösterdiğini ileri sürdüler.

Bu araştırmacılar kardeşler ve çocukların % 50 kalımsal spike wave EEG kompleksi özelliğine (dominant geçiş ifade eder), hayatları esnasında % 35 EEG özelliği gösterme riski, % 12 generalize nöbetlerden birini taşıma riski, % 8 absans gelişme riski bulundururlar.

Benzer gözlemlerin son yorumlamalarının çoğu, absansın rekurrens riskinin kesin Mendel ayırımıyla tek bir gen için umulandan daha az olduğunu vurgulamıştır (1, 13, 15, 59). Bu bulguları açıklamak için Anderman (1) diğer genetik ve çevre faktörlerinin klinik absans oluşmadan önce spike wave EEG özelliği yaratmasıyla etkileşime girmelidir. Örneğin iki gen lokusu absansın fenotipini meydana getirmek için etkileşime gereksinim gösterebilir (1, 13). Buna rağmen daha muhtemel bir açıklama, absansların önceki çalışmalarında kullanılmış olan heterojen popülasyonun ve bu popülasyondaki vakaların bilinmeyen

kısmının fenokopi ya da sporadik olabileceğidir (13, 59). Bu çeşitli hipotezlere göre geçiş modelleri pür absansların homojen modellerinde yeniden çalışılmalıdır. Bir önemli yol gösterici tonik klonik nöbetlerle birlikte olmayıp pür absanslar, diğer fenotiplerin aksine çok iyi prognoza sahiptir. Bizim şimdi pür absanslarda antikonvülzan ilaçların kesilmesinden sonra düşük remisyon oranını, tonik klonik nöbetlerle kombine absansların ve juvenil myoklonide bulunan absansların aksine genotipini açıklamak için tahminlerimiz var. Bağımsız araştırmacılar, pür absanslarda antikonvülzan tedavinin kesilmesinden sonra % 80-95 üç yıllık nöbetsiz dönem olduğunu bildirdiler (13, 16, 44). Bir niiks belirtisi gösteren pür absanslı çocukların % 5-20'si farklı bir genetik bazda sporadik olabilir ya da absans epilepsideki absanslar hastanın hayatının süresinin çoğunda sürer ve yüksek nüks oranına sahiptir. Bu absans tipleri olasılıkla farklı geçiş modellerinde ayrı hastalıkları gösterir. Çünkü hayat esnasında düşük riskte kalıtsal EEG özelliklerinin kayboluşu ve bir hayat döneminde epileptik özelliklerin kalıcılığı genetik olarak belirlendiğinden, bu epilepsilerin kalıtım paterni, antikonvülzan tedavinin kesilmesinde olasılıkla nüksün ya da remisyonun belirlenmesinde çok önemli olabilir (13). 3 Hz.li spike wave kompleksli çocukların klasik absanslı epilepsili bütün hastaların % 3-4'üdür (9-20). Juvenil absans, 4-6 Hz.li multi-spike-wave kompleksli bening juvenil myoklonik epilepside gözlenir.

Benign myoklonik juvenil epilepsi sendromu konservatif bir değerlendirmeyle epilepsili tüm hastaların % 4-8'ini oluşturmaktadır ve Janz (33) bu hastalığa sahip kişilerin tüm epilepsi tiplerinin % 10'undan daha fazlasını oluşturduğunu ileri sürmektedir. 8-12 Hz. diffuz ritimli juvenil absans 3-6 Hz.li spike wave kompleksli myoklonik absans ve 8-12 Hz.li diffuz ritimli myoklonus absansı oldukça nadir durumlardır (48). Riyas, Fishel ve Kessler (19) tarafından ileri sürülen iki bağımsız bildiri, pür absansların 6 p kromozomlarında oldukça histolojik uygunluk kompleksleri alleleri ile birlikte olduğunu ileri sürmektedirler. Absanslıların 42 ve 25'inci probantlarında sırasıyla Riyas (48), Fishel ve Kessler (19) oldukça anlamlı AI-B8 haplotip buldular. Neg-Olofsson ve arkadaşları (17) bununla birlikte sabit sonuçlar bulmadılar. Onlar absanslıların 16 probandında AI-B8 haplotipi insidansını azalmış buldular.

BENIGN JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİ

Berlin'den Janz ve Los Angeles Okulu benign juvenil epilepsiyi absanslardan ve geleneksel grand mal epilepsiden ayrı bir hastalık olarak ayrılmasından başlıca sorumlu kabul edilmektedir (Bak

Resim 2, 3). (Keza epilepsinin bu formu Janz'ın impulsif petit mal ve-adolesan ile geç çocukluğun benign myoklonik klonik-klonik-tonik nöbetleri olarak bilinmektedir). (11, 13). Başlangıç yaşı peaki 13-15 arasındadır. Açıkça klasik absans ve Lennox-Gustaut sendromunda daha geçtir, vakaların % 95'i sabah uyanırken grand mal konvüsiyonlardan şikayet eder. Daha yakın analizler göstermiştir ki, bu hastalar, uyandıktan kısa süre sonra, hafif sporadik myoklonik jenklenden de yakınır (bilinç kaybı olmaksızın). Sporadik myokloniler vakaların % 3-5'inde yegane bulgu olarak görülür ve daha sıklıkla tonik-klonik, klonik-tonik-klonik nöbetlerin uyanırken görülmesinden önce görülür. Absans atakları da hastaların % 37'sinde bulunur. Janz (33) Latince kelime İmpulsiopnon minor (petit mal) nöbetleri tanımladığından İmpulsiv petit mal terimini tercih eder. Bunun elektroklinik özelliklerinin son analizleri tedavisiz vakaların yaşam boyu sürdüğünü göstermektedir ve pür absansların aksine bu hastalıklı kişiler spontan olarak düzelmezler. EEG özelliği olarak, diffüz 4-6 Hz.li multi spike wave kompleksleri bulunur. Hastaların hayatlarının çoğu esnasında elektroklinik özelliklerin ısrarı, ilaç tedavisinin kesilmesinde bu durumun yüksek rekürrens oranını (% 90) açıklar (14). Tsubol ve Christian (54-55) juvenil myoklonik epilepsili 319 hastanın akrabalarını araştırdılar ve hastaların % 27.3'ünde baba çocuk veya kardeşlerin epilepsi hikayesine sahip olduklarını buldular ve kadın hastaların % 33.5'nun epilepsinin pozitif aile hikayesine sahiptiler. Managhan ve arkadaşları kriptojenik myoklonik epilepsili 29 probantta HLA haplotipin genetik ilişkiyi araştırdılar ve anlamlı ilişki bulmadılar.

GELENEKSEL GRAND MAL EPİLEPSİ

Epilepsinin bir fonotipi olarak juvenil myoklonik epilepsi ayırımına ek olarak şimdi pür klasik grand mal epilepsinin iki formu tanınmaktadır (Bu epilepsinin diğer adları, generalize tonik-klonik ve klonik-tonik-kloniktir (13). Grand mal epilepsiler absans epilepsiler, myoklonik epilepsiler ve epileptik atakların diğer formlarıyla birlikte olmadıkları zaman pür kabul edilmektedir.

Yalnız Konvulsiv nöbetler hastayı etkilemektedir. Bütün epileptik hastaların % 4-10 tek atak tipi olarak pür grand mal epilepsi bulundurulur (9-13). Sıklıkla uyanırken olan nöbetlerin klonik-tonik-klonikten ibaret ilk alt grubu genellikle uykü deprivasyonu, aşırı yorgunluk, alkol almıyla provake olurlar. Bu nöbetler İnteriktal dönemde diffüz 4-6 Hz.li multi spike wave EEG özelliğine sahiptirler. Diffüz 4-6 Hz.li multi spike wave

kompleksleri ilk klonik faz esnasında görülürler ve ritmik 16-18 Hz.lik hızlı spike'lar tonik kontraksiyonlardan önce gelirler. Multi spike wave kompleksleri son klonik faz esnasında tekrar görülürler. Klonik tonik klonik nöbetler juvenil myoklonik epilepsiden sorumlu yapının fenotiplerinden biri olabilirler (11, 20).

Pür grand mal epilepsi oldukça iyi prognoza sahiptir, çünkü konvülsiyonların % 85'i valpreik acid tedavisiyle kaybolurlar. Bizim bu hastalardaki son deneylerimiz onların elektroklinik özelliklerinin hayatın geç dönemlerine kadar sürdüğünü ve ilacın kesilmesini takiben çoğu hastalarda nöbet tekrarladığıdır (II). Grand mal epilepsinin ikinci alt tipi, interiktal EEG özelliklerinin iyi şekillendiği 3 Hz.lik spike wave ve multi spike wave kompleksleri gösteren tonik-klonik nöbetlerden ibarettir. Seyrek olarak bu nöbetler nokturnal tonik klonik nöbetler olarak görülürler ve karakteristik olarak 1 ve 2. dönem uykuda ortaya çıkarlar. Daha sıklıkla tonik klonik nöbetler hem diüurnal hem de nokturnal saatler esnasında olurlar. Gastaut ve Tassinari (20) ile Pedersen ve Krogh (45) ın yaptığı çalışmalarda pür grand mal tonik-klonik nöbetlerin % 64-75'inin tedaviyle kaybolduğu, % 22'sinin sıklıklarının azaldığı görülmüştür. Bu nöbetlerin remisyon oranı klonik-tonik-klonik nöbetlerinkinden daha iyidir. Çünkü ilaç kesildikten sonra nüks oranı % 8-20 oranındadır. Tonik-klonik nöbetlerin geçiş tarzı tayin edilmiştir. (7). Fakat bir genetik çalışma Eisner ile arkadaşları (18) ve Tsuboi ile Endo (56) tarafından aile araştırmalarında yapılmıştır. Eisner ve arkadaşları (18) tonik-klonik konvülsiyonlu hastaların ebeveynlerini ve kardeşlerini muayene ettikleri ve % 1.75 olan kontrol oranına göre oldukça yüksek olan % 5.26 nöbet oranını bildular. Konvülsiv nöbetler, epilepsinin prebantın (genetik hastalığın ilk tesadüf ettiği kimse) 4 yıllık olmasından önce görüldüğü akrabalarda en yaygındır (% 8.3). (20). Tsuboi ve Endo (56) aural ve aurasız tonik-klonik nöbetli 30 hastanın çocuklarına sınırladılar. Aurası olmayan genelize tonik-klonik nöbetli probantların, çocukları % 4.7 epileptik nöbetlere ve % 16.8'ya febril konvülsiyonlara ya da nöbetlere sahipti. 102 çocuğun yapılmış EEG'lerinde % 37 jeneralize epileptiform patern vardı (56)

KALITIMSAL İNSAN EPILEPSİLERİNDE GENETİK BAĞLANTI

Absans, juvenil myoklonik epilepsi, klasik grand mal epilepsi ve rolandik epilepsi gibi, benign primer jeneralize ve parsiyel epilepsilerin hiç birinde defektif gen varlığı idantifiye edilmemiştir. Aksine Lafora'nın inklüzyon body hastalığı

(36) Kufs'un Lipofuscinosis'i (60) ve Kufs'un gangliosidosisi gibi progressif ve fatal myoklonik epilepsilerde bir hücre oluşumunun varlığı idantifiye edilebilir. Primer benign epilepsilerde defektif bir gen varlığı idantifiye edilmemesine rağmen epilepsi özellikleri ve kromozomal yerleşimlerin bazı işaretleri arasında bağlantı aramak yararlı bir yaklaşımdır (tablo 3). Bağlantı, skor yöntemleriyle istatistik olarak hesaplanabilir. (Haldene ve Smith tarafından geliştirilen Log skor ve log edds yöntemleri)

Son zamanlara kadar bağlantı işaretleri genellikle polimorfik olan kırmızı kan hücre ve serum proteinleriydi. Proteinlerin farklı şekilleri genel olarak elektroforezis yoluyla ya da antijen-anti-kor reaksiyonu ile ayrılmaktaydı.

Örneğin bazı genotipler, iki farklı genin yarattığı elektroforetik mobilite gözlenerek ve bu değerler standartlarla kıyaslanarak belirlenmişti. Kromozomal yerin işareti daha sonra sitojenetik olarak ya da bir protein belirleyicisinin yeri bilinen diğerine bağlayarak gösterilmişti. Analizin yapılabilmesinden önce, hastalığın kalıtım şeklinin bilinmesi zorunluluğu, klasik bağlantı analizinin eksikliklerinden biriydi. Bağlantı analizine kalıtım şekli bilinmeksizin metindeki farklı kalıtım modellerinde bağlantı çalışmaları yaparak girilebilir. Hodge ve arkadaşları (29) metindeki farklı kalıtım modellerinde kabul edilebilir dengelenmiş verileri için lod skor sonuçlarını göstermiştir. Bağlantı analizinin kalıtım modelleri konusunda bilgileri bulundurmasından beri bağlantı analizi ve ayırım analizi, ayırma dayanan bağlantı analizi yerine tamamlayıcı metod olarak kombine yapılabilir (35) RFLP nin gelişi (oluşu) (6) bağlantı analizlerini nakletme ya da kopyesini çıkarma yerine DNA kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Bu sadece çok geniş sayıda bağlantı analizi olasılığının genişlemesini değil aynı zamanda DNA ile direkt çalışarak polimorfizmi belirlemek için temel (esas) sıralara gerçek bir bakış sağlar. Nörolojik hastalıklara ait bağlantılar için tek sıra DNA polimorfizmi sonuçları şimdi myotonik distrofiye (kromozom 10 (25, 49) Duchen tipi muskuler distrofiye (kromozom 4) (22, 23) sinde kullanılmaktadır. DNA sınırlayıcı enzimler DNA daki spesifik sıraları belirler ve uzunlukları belirlenmiş parçaları oluşturan endokonkaleolitik bölümleri katalize eder. Spesifik gen sıralarını kodlayan sınırlayıcı fragmanlar daha sonra agar jeldeki elektroforez yoluyla moleküler büyüklüklerine göre ayrılabilirler ve Southern tarafından geliştirilen hibridizasyon yöntemiyle belirlenebilirler (51). Bir özel sınırlayıcı fragmanın uzunluğu konusunda bireyler arasındaki farklar 1-ya bölünme yerinin yokluğunda ya da yeni birinin teşkilinde ortaya çıkan DNA daki bir veya

daha çok bazın yer değiştirmesinden ya da 2- Bir fragmandaki DNA bloklarının girip çıkmasından meydana gelebilir (52).

Teoride şayet tek bir genomik allel (değişiklik) epilepsi özelliğinin oluşmasından sorumluysa, bütün afetzede bireylerin DNA larında ilgili allel bulunmalıdır (veya bütün gen taşıyıcıları), fakat afetzede olmayan bireylerde de bulunmamalıdır (taşımayanlar). Şayet bir ailenin iki üyesinden birinde bulunursa aynı allel lokusta umulandan daha sık rastlanır. Bu bulgu belirleyici RFLP ve epilepsi arasındaki bağlantı olasılığını artırır. Lod skoru çalışmadaki allelerin tümünün toplamıdır. Üçten daha yüksek bir lod derecesi (bağlantı için anlamı 1000:1) bağlantı yönünde kuvvetli destek kabul edilir. Genetik değişikliği belirlemek için, klinik epilepsi özelliği ve bilinen protein belirleyicisi arasındaki bağlantı ilk olarak teşkil edilmelidir. Daha sonra hastalığa ait bağlantı bulgusunu daha kesin tayin edebilir. Biz keza onların EEG özelliklerini kaydederek ve RFLP işaretleyicileri ile bu ek bilgiyi sağlayarak epilepsiler için gen taşıyıcıları kesin idantifiye edebiliriz. Çoğu polimorfizm belirleyici lokustadır. Sonuçta hastalık lokusunu çevreleyen kromozomal bölge tam tayin edilebilir ve bu lokustaki genlerin kesin düzeni somatik hücre genleri kombine edilerek ve DNA üreme teknikleriyle analiz edilebilir (30, 39, 49, 50, 52)

İNSAN EPILEPSİLERİNİN ADAY GEN BELİRLEYİCİLERİ

Bu makalenin giriş bölümünde zikredildiği gibi epilepsinin spesifik protein belirleyicisinin yeri 10^6 temel çiftin bir bölgesine daraltıldığında, gerçek moleküler defekti belirlemekle problem var olabilecektir, çünkü epilepsinin nedeni moleküler defekti belirleyecek deney ve biokimyasal test yoktur. Bu problemi önlemek için insan epilepsilerini etkileyen kısımları bulmak amacıyla insan ve hayvan DNA arasında olası bir benzerlik kullanılabilir. Deney hayvanlarında monojenik epilepsilerden sorumlu protein ve proteinlerin sırası izole edilebilir ve genetik bağlantı analizinde bir RFLP araştırması olarak bu proteinlerden birinin yerini kodlayan aminoasit sırası kullanılabilir.

Genetik bağlantı analizi, sonra böyle bir proteinin kromozomal yerleşiminin, insan epilepsi lokusuyla idantik olup olmadığını belirlemek için kullanılabilir. Tablo 4'teki liste genetik epilepsilerin eksperimental şekillerinde anormal olduğu gösterilmiş olan bazı proteinleri vermektedir. Bu proteinlere ait gen mesajları, onların DNA RFLP olarak kullanılmalrı için hazırlanmasında ilk olarak idantifiye edilmelidir. Bu proteinler için

olan mesanger RNA (mRNA) ya spesifik olan tamamlayıcı DNA (cDNA) yapılabilir.

Tesadüfi DNA segmentlerinin üremelerinin situ hyoridizasyon yoluyla özel bir kromozoma atfedilmiş olabilir. RFLP sonra bu cDNA ların tek kolumdan yapılabilir. Ve insan epilepsilerinde genetik bağlantı analizi için kullanılabilir. RFLP nin tarama işlemleri, bakteriler bulunduran plasmid ya da kozmidlerin taranmasının veya phage plaklarının yeniden birleşmesinin tek sıra bir DNA fragmanın varlığına dayanır (4). Bilinen her lokus parçasıyla, tek sırayı bulunduran yani kombine bir phage (yiye) idantifiye etmek ve bu nedenle ilgili lokusa bağlamak mümkündür. Epilepsilerde patofizyolojik olarak ilgili olan protein araştırmaları çentik nakilleriyle radyoaktif yapılabilir ve kromozomal bir harita yapmak için tamamlayıcı sırayı bulunduran ürünleri idantifiye etmek için kullanılabilir (49). Epilepsi genleri hakkında elde edilen harita durumu iki önemli sonuca sahiptir. Birincisi, bu bilgi Sickle-cell mutasyonunda yapıldığı gibi, genetik danışma çabalarında yardım etmek için prenatal ve preemptomatik testlerden DNA polimorfizmini sağlayan pratik değere sahip olacağıdır (34). İkincisi, epilepsinin spesifik formundan sorumlu olan gen ortaya konabilir ve çalışmalar beyindeki ifadesini bulmak için planlanabilir. Bu epilepsi genlerinin etiketlenmiş (tek kollu) cDNA ları, çeşitli beyin bölgelerinde mRNA ların seviyesini ölçmek için hybrizasyonda ve çeşitli bölgelerde mRNA larının büyüklüğünü belirlemek için Northern Blot analizinde kullanılabilir.

GABA inhibasyonu sağlayan reseptör proteinler, genetik myoklonik ve grand mal klonik-tonik-klonik nöbetlerin eksperimental modellerinde anormal olduğu gösterilmiş olan bir grup proteindir (tablo 4). Onların subunit kompozisyonu ve aminoasit sırası kimlikleri şimdi RFLP yapımının hazırlanmasında dikkate alınmaktadır.

Midbrain substansiya nigraşı açıkça GABA erjik drogların nöbetlerin yayılmasının kapsamına etki yaptığı yerdir (32). Keza GABA erjik reseptörlerin azaldığı ve GABA erjik fonksiyon azalmasının mongolien gerbillerde myoklonik ve tonik-klonik nöbetlere yol açtığı yerlerden biri olarak varsayılmaktadır (bu bölümde Olsen arkadaşlarının çalışmalarına bak) Midbrain periakuaduktal gri cevherde GABA ve Benzodiazepin reseptörlerinde azalma da bu epilepsilerde gözlenmiştir. Bu nedenle GABA reseptör proteinleri, bazı insan myoklonik ve tonik-klonik epilepsilerinde moleküler defektin muhtemel yeridir. Bu makul yol özellikle benign juvenil myoklonik epilepsilere uygulanabilir. Bu hastalar gerek klinik gerek elektroensefalografik olarak mongolien gerbillerdekine benzeyen nöbetlerden yakın-

maktaydılar. Ayrıca bu epilepsiler valproik asid ve -vinyl-GABA- gibi antikonvülzanlara oldukça duyarlıdır, her biri benzodiazepin-GABA reseptör kompleksi gibi aynı protein kompleksi üzerine etkilidir ya da GABA düzeyini yükseltirler. Aynı mantık yolu kullanılarak -endorfinler (adenozin, inosin ve hipoksantin ile ilgili reseptörlerde dikkate alınabilir (37). Böyle reseptörlerin varlığı sağlamamış ve onların aminoasid dizilerini belirlemek henüz gerçek bir amaç değildir. Endojen antikonvülzan substanslar, endorfinler, adeno- zin, inozin, hipoksantin konvülviz nöbetleri durdurmada önemli olduğundan beri (eğer gerekmi- yorsa) (37) eğer bu substansları yetersiz bulun- duran ve grad mal konvülvizyonların bu şekilde ka- lıtımsal kapasitesini taşıyan insanlar varsa onlara başvurmak makul olabilir (bu ektteki Bajoro ve arkadaşları bölümüne bak)

Tower'in 1965'te insan epilepsilerinde serebral elektrolit metabolizmasını anlamak için yaptığı ilk girişimden beri, aktif K/transportundaki anor- mallik ve bozulmuş (Na K) pompasından insan parsiyel epilepsilerindeki rolünden kuşkulandırılmış- tır (53). Tower (53) eksternal ortamda K toplama için, cerrahi olarak nöbeti olan hastalardan çıkarılan korteks parçalarının yetersizliğini gös- terdi. 1975'te Rapport ve arkadaşları adeno- zin trifosfata bağlı Na ve K un epileptik insan be- yinlerinden izole edilen homogenatlarda (birbirine benzeyen) azalmış aktiviteyi gösterdiler (47). Çok yakında Griser ve arkadaşları (21) kompleks parsiyel nöbetli hastalardan cerrahi olarak eksize edilen anterior temporal lopta Tower'in hipotezini verifiye ettiler (53). Sinapslarda ve glia hücrele- rinde adeno- zin trifosfata bağlı Na ve K un oranının özellikleri ve fonksiyonu Na ve K pompasının geçişini bozarak değiştirildi. Metabolik ve trofik değişikliklerin epileptik deşarjlar esnasında, hatta insan parsiyel epilepsilerindeki gliosis alanlarında bile nöronlar ve myelinsiz glia hücreleri arasında olduğu bilinmektedir (özellikle hipokampal skle- rozlu kompleks parsiyel nöbetlerde). İki bağımsız çalışma son zamanlarda glia hücrelerinin fonksiyonlarının nöbetlerin kötü sonuçlarından nöron- ları korumak olduğunu göstermiştir. Genetik odi- ojenik face nöbetlerinde ve kobalt odaklarında Woodbury ve arkadaşları (bu ektteki bölüme bak) nöbetler esnasında glia hücrelerinin koruyucu özelliklerinin artmış HCO-3 ATPase ve karbonik anhidraz aktivitesi ve bozulmuş anyon transpor- tuyla belirlendiğini gösterdiler. Bu kavramı des- teklemeye Delgado-Eskueta (10) soğukla yaratılmış epileptik fokuslarında, interiktal dönemde hem sinapsda, hem de glia hücrelerinde (Na,K) ATPase aktivitesinin bozulmuş olduğunu göster- di. Nöbet esnasında glial (Na K) ATPase yoluyla ekstrasellüler K un yetersiz geçişi olur ve fokal

nöbetler yayılır, sekonder jeneralize nöbetler meydana gelir (10, 21) İyon ttranslokasyonuna giren channel proteinleri ve (Na, K) ATPase en- zimleri bu nedenle benign rolandik epilepsi gibi genetik parsiyel epilepsilerin mümkün araştırmaları için dikkate alınan diğer grup proteinlerdir. Onların biokimyasal yapıları, subunit kompozis- yonları uygun aminoasid dizileri yoğun olarak araştırılmaktadır.

EPİLEPSİLERİN ANLAMI VE GEÇİŞİ (penetransı), (görünümü)

Epilepsinin genetik mekanizmasının anlaşılma- sı etkilenmiş genin lokalize olduğu yer ile komşu ve diğer genlerle ilişkisinin ne olduğunun bilin- mesiyle başarılıdır. Böylece epilepsi genlerinin izolasyonu bu genlerin penetransı ve değişebilir ifadelerini ortaya koymayı mümkün kılabilir. Şa- yet struktürel bir genin fonksiyonunun görünümü veya oluşu modifiye genlere bağllysa (processing genler, temporal genler, archi tectural genler) sonra strüktürel genleri ifade eden bu genlerin herhangi birisindeki mutasyon muhtemelen struk- türel genlerin kendisindeki bir defekte benzer bir fenotipini meydana getirebilecektir (50).

Familiyal epilepsilerin bütün jenerasyonları et- kilenmiş ailelerde görüldüğü cevapsız kalmıştır. Konvülvizyonlu çocukların babalarından ziyade annelerinde epilepsi ensidansının daha yüksek ol- duğu 1952'de Onsted tarafından bildirilmiştir (43). Harvalda (27) gerçek epilepsi insidansını ba- balara göre annelerde erkek kardeşlerden ziyade kız kardeşlerde daha yüksek buldu. Doose (14) ve arkadaşları fotojenik epilepsili bir ailenin üç jenerasyonunda kadınlarda nöbet ensidansını da- ha yüksek buldu. Tsubol ve Christian (55) keza juvenil myoklonili hastaların kızkardeşleri, anne- leri ve kadın akrabalarında epilepsi ensidansını daha yüksek buldular. Kadınlara ve onların yak- ın akrabaları arasında ilk hastalananların fre- kanslarının daha yüksek oluşu kalıtımın poligenik tarzına uygun değildir. Bir genin mutasyonunun diğerine nasıl etkilediğinin anlaşılması, struktürel bir genin oluşumunun nihai anlaşılmasında rol oynayan lokusu belirlemeyi mümkün kılar. Böy- lece, şayet mutant genler, epilepsilerin kromozom- al olarak lokalize olmasının fizyolojik adımları- nın srasında rol oynarsa, epilepsinin aynı kromoz- omda kümelenmiş yakın bağlantısı olan çeşitli genlerin mutasyonlarının sonucunu ya da aynı koordinat kontrolü altında mı olduğu araştırıla- bilir.

Nihayet mutasyonun etkilerini bastırabilecek genlerin ya da normal oluşan genlerin araya so- kulması mümkün olabilecektir. Bu yaklaşımdan biz epilepsinin spesifik formlarının, klinik olarak

ifade edebilmek için iki veya daha fazla gene kar-
şın birine gereksinim gösterdiğini, niçin kadınla-
rın klinik belirti eşiğinin daha düşük bulunduğuşu
nu (14, 27, 43), niçin epileptik kişilerin verimliliğinin
normal popülasyonun % 60.4 olduğunu, niçin
erkeklerin verimliliğinin kadınlarınkinin
% 5.2 si olduğunu nihayet anlayabileceğiz.

Tablo: 1
EPİLEPSİLERİN SINIFLANDIRILMASI

1- Primer jeneralize epilepsiler (spesifik yaş pe-
notransi ile genetik olarak belirlenmiş)

A- Absans Epilepsiler

1- Diffüz 3 Hz.li çocukluğun klasik absansı
(spike-wave)

2- Juvenil myoklonik epilepsi absansı: Adole-
sanda başlayan diffüz 3-6 multi-spike-wave komp-
leksi bulundurur.

3- Diffüz 8-12 Hz. ritim ile juvenil absans.

4- Diffüz 5-6 Hz. multi-spike-wave kompleksli
Myoklonik absans.

5- Myoklonus absansı: Fragmantar myoklonus
otomatizm ve diffüz 8-12 Hz.li ritim.

B- Myoklonik Epilepsiler

1- İnfantın benign myoklonik epilepsisi

2- West sendromunun benign familial epilepsi-
leri

3- 3.6 Hz. multi-spike-wave kompleksli ve
montal gerilemenin olmadığı erken çocukluğun
myoklonik nöbetleri (Doose sendromu)

4- Janz'ın juvenil myoklonik veya adolesanın
veya geç çocukluğun diffüz 4-5 Hz.li multi-spike
wave kompleksli benign myoklonik nöbetleri.
İmpulsiv petit mal veya Herpin-Janz sendromu da
denir.

C- Crand mal Epilepsiler

1- Klonik-tonik-klonik epilepsiler

2- Tonik-klonik epilepsi

II- Primer Parsiyel Epilepsiler (Spesifik yaş pen-
etransı ile genetik olarak belirlenmiş)

A- Sentro-temporal spike'li rolandik epilepsi.

B- Oksipital spike-wave kompleksli benign oksi-
pital epilepsi.

III- Sekonder ya da Semptomatik Parsiyel Epilep-

siler (Yapısallezyonun neden olduğu

A- Bilinç kaybı ya da bozukluğu olmayan sekon-
der veya semptomatik parsiyel epilepsiler.

1- Sensorio-motor epilepsiler

2- Parsiyel veya fokal motor epilepsiler.

3- Kojewnikow epilepsiler

B- Bilinç kaybı ya da bozulmasıyla birlikte giden
sekonder veya semptomatik Epi.

1- Temporal epilepsiler. a-Medial bazal limbik
veya hipdampal epilepsiler, b- Amigdaleid veya
anterior temporal polar epilepsiler, c- Lateral pos-
terior temporal epilepsiler, d- Operküler veya Reil
adasi epilepsileri.

2- Frontal lob epilepsileri. a- Cingulat epilepsi-
ler, b- Ek motor epilepsiler, c- Orbitofrontal veya
prefrontal epilepsiler, d- Dorsolateral epilepsiler

3- Medial oksipital-hipokampal epilepsiler

IV- Sekonder jeneralize epilepsiler (yapısal lez-
yonların neden olduğu)

A- Tonik-klonik epilepsilere dönüşen basit parsi-
yel nöbetler (sekonder tonik-klonik epilepsi)

B- İnfantil spazmlar (propulsiv petit mal, hipsarit-
miyle birlikte olan infantil myoklonik ansefalopati
(West sendromu)

C- Myoklonik astatik veya atonik epilepsiler (epi-
leptik drov ataklar, atipik absanslar, mental retar-
dasyonlu çocuklarda Lennox-Gastaut sendromu-
nun tonik nöbetleri)

D- Demansla birlikte olan adolesan ve adultte
progressif myoklonik epilepsiler (Unverricht-
Lundborg-Hartung, lafora, Ramsay Hunt ya da
Kufs'un myoklonik epilepsileri)

V- Sınıflandırılmamış epilepsiler.

TABLO 2
ABSANS EPILEPSİLER

Epilepsi tipi	Klinik Bulgular		EEG Bulguları						Valproik aside cevap
	CCTV de ictal belirtiler	Başlangıç yaşı (yıl)	Tonik klonik nöb. %	Geç çocuk devam %	3 Hz spike wave	4-6 Hz Multi spike wave	8-12 Hz Diffuz ritim		
Çocukluğun klasik absansı	1.5-10 sn. süren bilinç kaybı, dik bakış, stereotip otomatizm.	3-16	46	>10	✓	o	o	çok iyi	
Jüvenil absans: Jüvenil myoklonik epilepsi ya da impulsiv petit mal' id parçası	Klinik olarak klasik absanstan ayrılmaz.	12-16	>90	>90	o	✓	✓	çok iyi	
Jüvenil absans: 8-12 diffüz ritimli	Klinik olarak klasik absanstan ayrılmaz.	12-14	>90	>90	o	o	✓	iyi	
Myoklonik absans	3-10 sn. süren bilinç kaybı, stereotip otomatizmlerle beraber dik bakış, belirgin bilateral, simetrik gövde ve ekstremitelerin klonik jerkleri	2-19	>90	bilinmiyor	o	✓	o	çok iyi	
Myoklonus absansı.	8 sn. süren bilinç kaybı, dik bakış, asimetric klonik jerk ve reaktif otomatizm.	15-20	50	>90	o	o	✓	iyi *	

* Bu grupta sıklıkla ilaca direnç olur.

CCTV = kapalı devre televizyon, O = EEG paterni bulunabilir ya da bulunmayabilir.

✓ = EEG paterni bulunur.

TABLO 3

UCLA Biokimyasal Genetik Laboratuvarında Son Zamanlarda Değerlendirilen Polimorfik Gen Belirleyicileri ve Onlara Ait Kromozom Lokalizasyonları

Kırmızı kan hücresi anti-jenleri	Ait olduğu kromozom	Kırmızı kan hücresi enzimleri	Ait olduğu kromozom	Serum proteinleri	Ait olduğu kromozom
ABO	9	6- Phosphogluconate dehidrogenase	1	Haptoglobin	16
Lewis	19	Adenylate-kinase-I	9	Transferrin	?
Rh	1	Adenosine deaminase	20	Pseudocho linestarese	?
MN	4	Acid phosphatase	2	Compleman C3	19
Duffy	1	Glutamic-pyruvic transaminase Phosphoglucumtase	8?	Gc komponent	4
Lutheran	19	Galactosel-I Phoshate	1	α antitrypsin	14
Kell	?	uridyltransferase	9	Serum amilase	1
Kidd	2?	Esterase-D	13	Gm	14
P	6?	Peptidase-A	18	Properdin faktör B (Bf)	6
Xg	X	Glucose-6-Phosphate dehydrogenase	X		
		Phosphoglycolate phosphatase	16		

(?) — Bilinmeyen kromozom ya da geçici bağlantı.

Tablo: 4
Genetik Epilepsili Deney Hayvanlarında Bazı Biokimyasal Anormallikler

I- İyon geçişleri ve membran-bağlı proteinler
A- Glial karbonik anhidraz ve HC03 -adenozin-trifosfataz odiojenik nöbetlerde bozulmuş anyon geçişine cevabı artırır. (Bu bölümdeki Woodbury ve arkadaşlarının yazısına bak)
B- Papiro Papiro da fotikle oluşturulmuş nöbetler esnasında K artırıcı, azaltıcı etki yapar.
C- 18,000 molekül ağırlıklı sinaptik membran proteinleri, fotikle yaratılmış epileptik nöbetli kuşlarda ve Mongolien gerbillerin (kemiriciler sınıfından arka bacakları uzun tüylü kuyruklu ufak bir hayvan) grand mal ve myoklonik nöbetlerinde fosforilasyonu artırır.
II- Aminobutyric acid (GABA) sistem
A- Substansiya nigra ve periventriküler gri cevherde azalmış GABA reseptörleri Mongolien Ger-

billerdeki grand mal ve myoklonik epilepsi ile bağlantılıdır. (Bu ektteki Olsen tarafından yazılan bölüme bak)

B- GABA, serebral kortekste, hipokampus, amigdala, dal, bazal ganglia ve serebellumda azalmıştır. (Oodiojenik epilepsili farelerde) (bu ektteki özet bölüme bak)

C- Benzodiazepin-GABA reseptör bağlama ve yoğunluğu ile glutamik dekarboksilaz bulunduran nöronların hepsi de odiojenik farelerde artmıştır. (Bu ektteki özet bölümüne bak)

III- Katekolaminler

A- Akson terminallerindeki norepinefrin miktarı sarsak farelerin serebral kortekslerinde artar. (Bu ektteki Noebel tarafından yazılan yazıya bak)

B- Fotikle yaratılmış epileptik nöbeti olan kuşlarda dopamin konsantrasyonu azalırken, norepinefrin konsantrasyonu artar. (Bu ektteki özet yazısına bak)

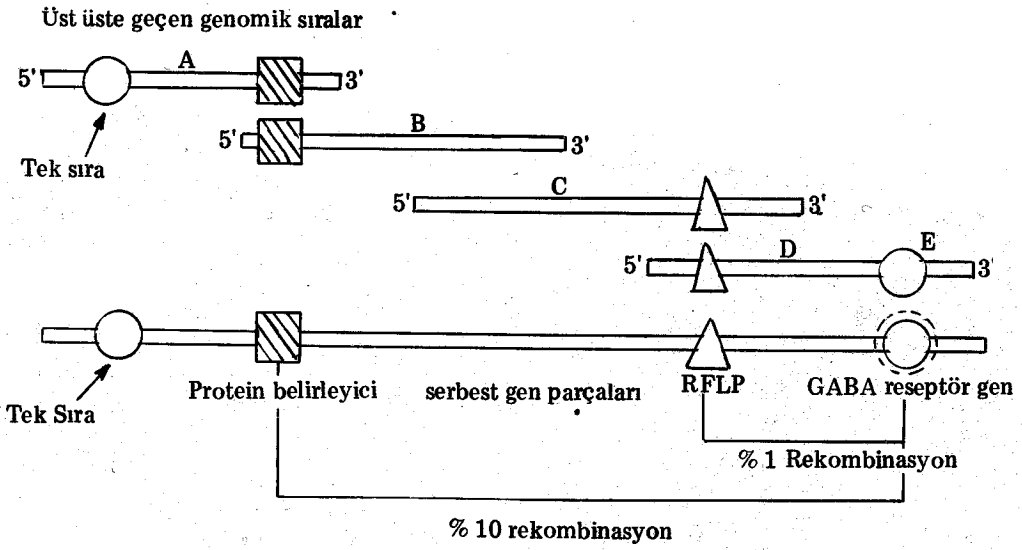


Fig 1. Jüvenil myoklonik epilepsi için kromozom prosedürü temsili. Üst üste geçen gen parçalarının varsayılan sonuçları gösterilmektedir. Üst üste geçen DNA fragmanlarını lokalize eden, üç gen belirleyicisi, bir tek sıra, bir protein belirleyicisi ve bir uzunluk polimorfizminin sınırlı fragmanı olarak (RFLP) adlarıyla gösterilmektedir. Bu genlerin düzeni üst üste geçen DNA segmentleri ürete-

rek belirlenebilir ve sonra her fragmanda (parça) sınırlı endonukleaz ayrılma yerlerinin spesifik pozisyonu belirlenerek yapıları sıraya dizilir. Ayrıca bağlantı analizi epilepsi lokusu (yerleşimi) ve bir protein belirleyicisi arasındaki rekombinasyon frekansını gösterecek. Tanımlayıcı olarak şayet aminobutyric acid (GABA) reseptör geni ve jüvenil monoklonik epilepsideki epilepsi geni aynı ise rekombinasyon frekansı sıfır olabilecektir.

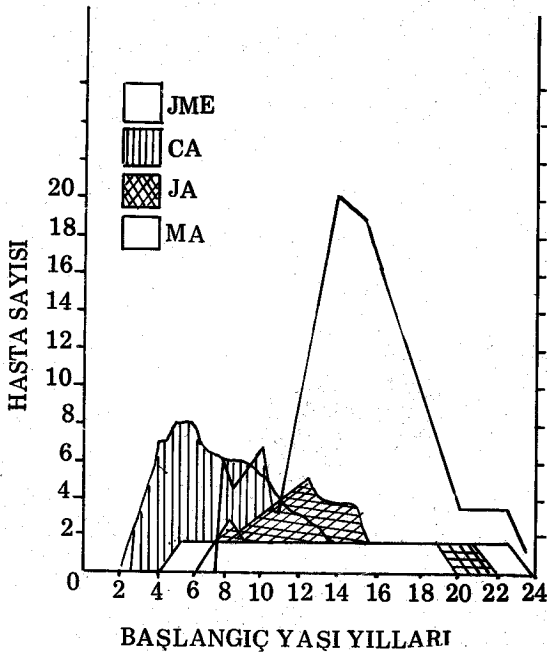


Fig 2. Klasik absansın yaş penetransı (CA) jüvenil absans (JA), myoklonik absans (MA) ve jüvenil myoklonik epilepsinin (JME) yaş penetransı.

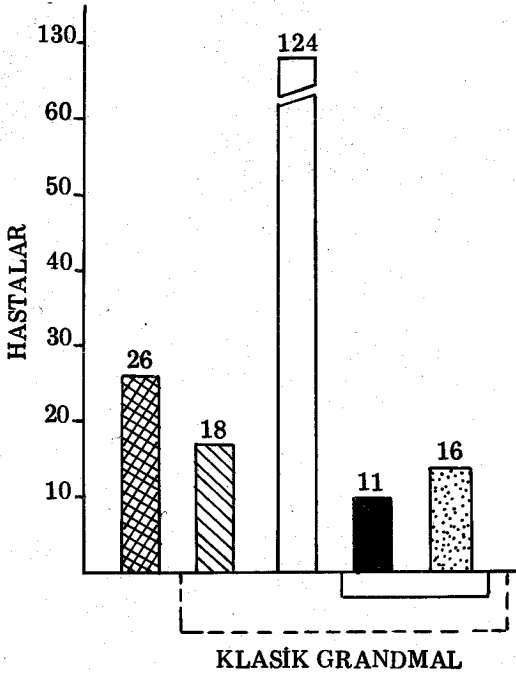
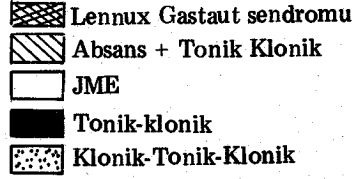


Fig 3. Başlıca şikayetleri klasik grand mal ya da primer jeneralize konvülsiv nöbetler olan hastaların frekans dağılımı. Yalnız 27 hasta pur grand mal ataklara, diğerleri ya tonik-klonik ya da klonik-tonik-klonik konvülsionlara sahipti. Diğer 18 hastanın konvülsiv atakları vardı, fakat anamnezlerinde, kapalı devre televizyonda ve elektroensefalografik biotelemetride absans nöbetleri vardı. Juvenil myoklonik epilepsili 124 hasta vardı (JME)



KAYNAKLAR:

1. Anderman E: Multifactorial inheritance of generalized and focal epilepsy. In Anderson V E, Hauser WA, Penry JK, Sing CF (eds): Genetic Basis of the Epilepsies. New York, Raven, 1982, pp 355-374
2. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al: Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature 290: 457-465 1981
3. Anderson VE, Hauser WA: The genetics of epilepsy. Prog Med Genet 1984 (in press)
4. Benton WD, Davis RW: Screening lambda gt recombinant clones by hybridization to single in situ. Science 196 (4286): 180-182, 1977
5. Bird TD, Ott J, Giblett ER: Evidence of linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy to the Duffy locus on chromosome I Am J Hum Genet (34) 3: 388-394, 1982
6. Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis RW: Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. Am J Hum Genet 32: 314-331, 1980
7. Catalano F: Remarks on the pathogenesis of so called idiopathic epilepsy. Acta Neurol (Napoli) 28: 183-207, 1974
8. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures Epilepsia 22: 489-501, 1981
9. Dam M, Kiorboe E: Epilepsy diagnosis and treatment. Copenhagen, Scriptor, 1980
10. Delgado-Escueta AV: Effects of epileptogenic discharges on synaptic Na K -ATPase. Brain Res 1984 (in press)
11. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F: Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. Neurology (NY) 34:285-294, 1984
12. Delgado-Escueta AV, Treiman DM, Enrile-Bacsal F: Phenotypic variations of seizures in adolescents and adults. In Anderson VE, Hauser WA, Penry JK, Sing CF (eds): Genetic Basis of the Epilepsies. New York, Raven, 1982, pp 49-81
13. Delgado-Escueta AV, Treiman DM, Walsh GO: The treatable epilepsies. Parts I and II N Engl J Med 308: 1508-1514, 1576-1584, 1983
14. Doose H, Gerken H, Hien-Volpel KF, Volzke E: Genetics of photosensitive epilepsy. Neuropaediatric 1: 56-73, 1969
15. Doose H, Gerken H, Hertzmann T, Volzki E, Genetic factors in spike wave absence Epilepsia 14: 57-75, 1973
16. Doose H, Scheffner D. Zur Therapie und Prognose der Absencen. Med Welt 1763-1767, 1982

17. Eeg-Olofsson O, Safwenberg J, Wigertz A: HLA and epilepsy an investigation of different rypes of epilepsy in children and their families. *Epilepsia* 23: 27-34, 1982
18. Eisner V, Pauli LL, Livingston S: Hereditary aspects of epilepsy. *Bull Johns Hopkins Hosp* 105: 245-271, 1959
19. Fichsel H, Kessler M: Immunogenetics of 3/s-SW absence epilepsy: frequency of HLA antigens and haplotypes in patients and relatives. In Canger R, Angeleri F, Penry JK (eds): *Advances in Epileptology: XIth Epilepsy International Symposium*. New York, Raven, 1980, pp 475-477
20. Gastaut H, Tassinari CA: Epilepsies. In Remond A (ed): *Hand-book of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Vol 13. Amsterdam, Elsevier, 1975, pp 13A-3-13A-10-1
21. Grisar T, Franck G, Delgado-Escuera AV: Glial contribution to seizures: K activation of Na⁺ K⁺ ATPase (Ec 3,6,1,3) of bulk isolated glial cells, perikaryons and synaptosomes of epileptogenic cortex. *Brain Res* 261: 75-85, 1983
22. Gusella JF, Tamzo R, Anderson MA, et al: Linkage analysis of Huntington's disease using RFLPs (Human Gene Mapping Seventh International Workshop). *Cytogenet Cell Genet* 37: 1-4, 1984
23. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, et al: A polymorphic DNA marker genetically to Huntington's disease. *Nature* 306: 234-238, 1983
24. Haldane JBS, Smith CAB: A new estimate of the linkage between the genes for color blindness and haemophilia in man. *Ann Eugen* 14: 10-31, 1947
25. Harper PS, Rivas ML, Bias WB, et al: Genetic linkage confirmed between the locus for myonotic dystrophy and the ABH secretion and Lutheran blood group loci. *Am J Hum Genet* 24: 310-316, 1972
26. Hartung E: Zwei Falle von Paramyoclonus multiplex mit Epilepsie. *Z. Gesamte Neurol Psychiatr* 56: 151-153, 1920
27. Harvald B: Heredity in epilepsy. An EEG study of relatives of epileptics. *Op Ex Dom Biol Hered Hum Univ Hafor* 35: 9-122, 1954
28. Hieter PA, Korsmeyer SJ, Hollis GJ, et al: Immunoglobulin light chain genes of mouse and man. In Janeway C, Sercarz EE, Wigzell H, Fox CF (eds): *Immunoglobulin Idiotypes and Their Expression, ICN-UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology*. New York, Academic, 1981, pp 33-48
29. Hodge SE, Anderson CE, Neiswanger K, et al: The search for heterogeneity in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): linkage studies two-locus models and genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 35: 1139-1155, 1983
30. Houseman D, Gusella J: Molecular genetic ahhdooches to neural degenerative diseases. In Schmitt FO, Bird SJ, Bloom FE (eds): *Molecular Genetic Neuroscience*. New York, Raven, 1982. pp 415-424
31. Hunt JR: Dyssynergia cerebellaris myoclonica-primary atrophy of the dentate system a contribution to the pathology and symptomatology of the cerebellum. *Brain* 44: 490-538, 1921
32. Iadorola MJ, Gale K: Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by aminobutyric acid. *Science* 218: 1237-1240, 1982
33. Janz D, Christian W: Impulsiv-petit mal. *Dtsch Z Nervenheilk* 19: 155-182, 1957
34. Kan YW, Dozy AM: Polymorphisms of DNA sequence adjacent to human B-globin structural gene: relationship to sickle mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 5631, 1978
35. Kravitz K, Skolnik M, Cannings C, et al: Genetic linkage between hereditary hemochromatosis and HLA. *Am J Hum Genet* 31: 601-619, 1979
36. Lafora GR, Glueck B: Contributions to the histopathology and pathogenesis of myoclonic epilepsy. *Bull Gov Hosp Insane* 3: 96, 1911
37. Lewin E: Inosine, hypoxanthine and seizures. *Adv Neurol* 34: 365-368, 1983
38. Lundborg H: Der Erbang der progressiven Myoklonusepilepsie. *Z Ges Neurol Psychiatr* 9: 353-358, 1912
39. McKusick VA: *Mendelian Inheritance in Man. Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive and X-linked-Phenotypes*, ed 5. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1978
40. Metrakos K, Metrakos JD: Genetics of convulsive disorders. II. Genetic and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy. *Neurology (Minn)* 11: 474-483, 1961
41. Monaghan HP, O'Sullivan M, O'Donohoe NV, HLA antigens and cryptogenic myoclonic epilepsy. *J. Med Sci* 151 (6): 188-189 1982
42. Morgan TH: The relation of genetics to physiology and medicine. In Baltimore D (ed): *Nobel Lectures in Molecular Biology*

- 1933-1975 New York, Elsevier-North Holland. 1977, p 3
43. Ounsted C: The factor of inheritance in convulsive disorder in childhood. *Proc R Soc Med* 45: 865-868, 1952
 44. Overweg J, Rowan AJ, Binnie CD, et al: Prediction of seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs. In Dam M, Gram L, Penry JK (eds): *Advances in Epileptology: X Hth Epilepsy International Symposium*. New York, Raven, 1981, pp 503-508
 45. Pedersen HE, Krogh E: Decentraliseret behandling og kontrol of patienter med epilepsi. *Nord Med* 83: 689-694, 1970
 46. Penry JK, Porter R, Dreifuss FE: Simultaneous recordings of absence seizures with videotape and EEG. *Brain* 98: 427-440, 1975
 47. Rapport RL II, Harris AB, Friel PN, Ojemann GA: Human epileptic brain Na⁺ K⁺ ATPase activity and phenytoin concentrations. *Arch Neurol* 32: 549-554, 1975
 48. Rivas ML: Genetic analyses of petit mal epilepsy. I. Evaluation of HLA, blood groups, serum proteins and red cell enzymes. *Epilepsia* 24: 115, 1983
 50. Shaws TB, Sakaguchi AY, Naylor SL. Mapping the human genome, cloned genes. DNA polymorphisms and inherited disease. *Adv Hum Genet* 12: 341-353, 1982
 51. Southern E: Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 98: 503, 1975
 52. Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, et al: Inborn errors of metabolism in the 1980s. In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, et al (eds): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York, Mc Graw-Hill, 1983, pp 3-60
 53. Tower DB: Problems associated with studies of electrolyte metabolism in normal and epileptogenic cerebral cortex. *Epilepsia* 6: 183, 1965
 54. Tsuboi T: Genetic aspects of epilepsy. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 34: 215-225, 1980
 55. Tsuboi T, Christian W: On the genetics of primary generalized epilepsy with sporadic myoclonias of the impulsive petit mal type: a clinical and electroencephalographic study of 399 probands. *Humangenetik* 19: 155-182, 1973
 56. Tsuboi T, Endo S: Incidence of seizures and EEG abnormalities among offspring of epileptic patients. *Hum Genet* 36: 173-189, 1977
 57. Unverricht H: *Die Myoklonie*. Leipzig, Deuticke, 1891
 58. Vogel F, Motulsky AG: *Human Genetics: Problems and Approaches*. New York, Springer-Verlag, 1979
 59. Ward RH: Genetics and epidemiology, a fruitful interface for the study of epilepsy. In Anderson VE, Hauser WA, Penry JK, Singh CF (eds). *Genetic Basis of the Epilepsies*. New York, Raven, 1982, pp 317-332
 60. Zeman W, Donahue S, Dyken P, Green J: The neuronal cereoidlipofuscinoses (Batten Vogt syndrome). In Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 10. Amsterdam, North-Holland, 1970, pp 588-679
 49. Roses AD, Pericak-Vance MA, Yamaoka LH: Recombinant DNA strategies in genetic neurological diseases. In Austin L, Jeffrey PL (eds): *Molecular Aspects of Neurological Diseases*. Sydney, Academic, 1983 pp-3-16

YAZICI KRAMPI

Doç. Dr. Şahika YÜKSEL , Dr. Psikolog Arşalus KAYIR.

ÖZET:

"Yazıcı Krampii" yakınması olan ondört hasta (1 kadın, 13 erkek, ortalama yaş 37, 22-25 yaş

arası, ortalama süre 2-3 yıl) bölümümüze başvurdu. Tedavide davranış psikoterapisi, yeniden eğitim programı ve gevşeme tedavisi çerçevesi içinde yürütüldü. Tedavi sonundaki tırapötik kazanç ve bir yıllık izleme sunulmuştur.

* 14th Annual Congress Of the European Association for Behaviour Therapy, Brussels, Belgium 17-19 September 1984, kongresinde sunulmuştur.