



T. C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**KLİNİK PRATİKTE UYKU DEPRİVASYONLU
EEG’NİN TANIYA KATKISI**

DEMET ŞEKER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. SİBEL VELİOĞLU

TRABZON-2016

ÖZET

KLİNİK PRATİKTE UYKU DEPRİVASYONLU EEG' NİN TANIYA KATKISI

Amaç; Uyku deprivasyonlu elektroensefalografinin (UD-EEG) uzun zamandır kullanımına rağmen epilepsili hastalarda tanıdaki yeri halen açık değildir. Verilerin çoğununretrospektif, az bir kısmının da prospektif olarak incelendiği çalışmamızda bu aktivasyon metodunun tanıya ne kadar katkısı olduğu ve hangi durumlarda daha verimli olabileceği araştırılmıştır.

Materyal ve metod; 2004-2015 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi EEG Laboratuvarında kayıtlanan 1400 UD-EEG incelenmiştir. Rutin-EEG'si (R-EEG) normal veya nonspesifik aktivite gösteren; erişkinler için UD-EEG öncesinde 20 saat ve üzerinde uykusuz kalan, çocuklar için alışık olduklarından daha uzun süreyle uykusuz kalan; klinik verilerine ulaşılabilen ve klinik, MRI/BT ve EEG bulgularıyla nonepileptik paroksizmal olay ve epilepsi tanısı alan 566 hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastalar dört gruba ayrılmıştır. Birinci grup (235 hasta) epilepsi tanılı ve UD-EEG kaydında hem uyanıklık hem de uyku evreleri kayıtlanan, ikinci grup (33 hasta) epilepsi tanılı ve kayıta uyumayarak sadece uyanıklık kaydı alınan, üçüncü grup (263 hasta) nonepileptik paroksizmal olay tanılı ve hem uyanıklık hemde uyku evreleri kayıtlanabilen, dördüncü grup ise (35 hasta) nonepileptik paroksizmal olay tanılı sadece uyanıklık kaydı alınan olgulardan oluşmaktadır.

Tam uyku deprivasyonu (UD); hem erişkin hem de çocuklar için 24 saat uykusuzluk kabul edilmiştir. Kısmi UD; erişkinler için, 20–24 saat arasında, çocuklar için yaşla da ilişkili olarak alışkın oldukları uyku saatlerinden daha kısa süre uyumaları sağlanmak koşulu ile elde edilen tüm uykusuzluk süreleri olarak kabul edilmiştir.

EEG aktivasyonu, UD-EEG'de interiktal epileptiform deşarj (İİED) saptanmasını ifade etmek için kullanılmıştır.

Bulgular; UD-EEG aktivasyon oranları sırayla 1.grup için %41,7, 2. grup için %24 ve 3.grup için %4,6, 4.grup %8,6 saptanmıştır. Birinci grup için UD-EEG'nin İİED yakalamadaki sensitivitesi %41,7 saptanmıştır. Üçüncü grupta UD-EEG'nin İİED yakalamadaki spesifitesi %95,4 oranında saptanmıştır ($p<0,001$).

Grup 1’de, UD süresi ve R-EEG'deki spesifik olmayan bulguların UD-EEG aktivasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Grup 1’deki hastaların erişkin ya da genç/çocuk olması, soygeçmişde ailede epilepsi, özgeçmişde febril konvülziyon olması, epilepsi tipi, antiepileptik ilaç kullanma, kullanılan antiepileptiğin cinsi ve sayısı, epilepsi için risk faktörleri bulunması ve nörogörüntüleme patoloji olmasının, UD-EEG aktivasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Sadece epilepsi tipinin UD-EEG aktivasyonunda istatistiksel olarak anlamlı rol oynadığı tespit edilmiştir. Grup 1’de jeneralize epilepsili hastalarda İİED saptanma oranı fokal ve fokal- jeneralize ayrımı yapılamayan epilepsilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %56, %39,7 ve %27,6) ($p=0,033$).

Grup 1’de, İİED’lerin sadece uykuda/sadece uyanıklıkta/uyku ve uyanıklığın her ikisinde (kombine) saptanması şeklinde dağılımı incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla beraber İİED’lerin en az uyanıklık traselerinde en sık da kombine şekilde ortaya çıktığı görülmüştür (sadece uyanıklıkta %25, sadece uykuda %34, , kombine %41).

Sonuç; Uyku deprivasyonu epilepsi için tanıda şüphenin olduğu durumlarda, kolayca uygulanabilecek, yararlı, sensitivitesi ve spesifikliğı yüksek bir aktivasyon metodudur. Bu protokolün özellikle jeneralize epilepsi şüphesi varlığında tanıya daha fazla destek olacağı görüşündeyiz. Ayrıca UD-EEG kaydı esnasında hasta uyumasa bile tanıda yardımcı bulgular saptanabilir. Ancak mümkünse kaydın uzatılarak uykunun da yakalanmaya çalışılması aktivasyonda ek katkılar sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, aktivasyon yöntemi, nonepileptik paroksizmal olay, uyku deprivasyonu, uyku deprivasyonlu elektroensefalografi

SUMMARY

CONTRIBUTION OF SLEEP DEPRIVED EEG ON DIAGNOSIS IN CLINICAL PRACTICE

Purpose; The place of sleep deprived electroencephalography (SD-EEG) in the diagnosis of epileptic patients' remains unclear despite the fact that it is being used for a long time. In the present study, where the majority of data was analyzed retrospectively and some were analyzed prospectively, we aimed to investigate how much this activation method contributes to diagnosis and in which situations it would be more efficient.

Material and method; A total of 1400 SD-EEG, which had been recorded between 2004 and 2015 in the KTU Faculty of Medicine, EEG laboratory, were reviewed. Patients who had normal/ nonspecific routine EEG (R-EEG) or an EEG showing other activity without interictal epileptiform abnormalities, who could be obtained clinical data, who stayed awake for 20 hours and over before the UD-EEG for adults and stayed awake for longer periods than they used to for children, were included. A total of 566 patients, who was diagnosed as epilepsy or non epileptic paroxysmal event based on clinical findings, cranial MRI/CT and EEG findings, were included in the study.

The patients were divided into 4 groups. The first group (235 patients) whose final diagnosis was epilepsy and had recordings during both wakefulness and sleep consisted. The second group (33 patients) whose final diagnosis was epilepsy and who didn't slept during recording consisted. The third group (263 patients) consisted, whose final diagnosis was non-epileptic paroxysmal event and who had recordings during both wakefulness and sleep. The fourth group (35 patients) whose final diagnosis was non-epileptic paroxysmal event and who didn't sleep during recording consisted.

24 hours sleep deprivation prior to SD-EEG was considered as total SD for adults and children. 20 to 24 hours of sleep deprivation was considered as partial SD for adults. 24 hours sleep deprivation was considered as total SD and shorter than 24 hours was considered as partial SD in the patients with shorter sleep durations than they used to for pediatric group. EEG activation was used for detection interictal epileptiform discharges (IIED) on SD-EEG.

Results; Activation rate was 41,7% in Group 1, 24% in Group 2 and 4,6% in Group 3 and 8,6% in group 4. Whilst the sensitivity of SD-EEG was determined to be 41,7% for Group 1, specificity of SD-EEG was found to be 95,4% for Group 3 ($p < 0,001$). Nonspecific findings in R-EEG and SD time performed before SD-EEG in Group 1, did not statistically significant change in SD-EEG activation. In Group 1, comparing the patients according to whether they are adult or young/child, they have family history of epilepsy or personal history of febrile convulsion, type of epilepsy, use antiepileptic, kind of antiepileptic and number of antiepileptic drug, whether there are epilepsy risk factors for focal epilepsy and whether there is pathological finding on neuroimaging, did not statistically significant role in SD-EEG activation. We determined that only the type of epilepsy plays statistically significant role in SD-EEG activation. In Group 1, the rate of determining IEDs was statistically significantly higher for generalized epilepsy as compared to focal epilepsy and/or epilepsies in which focal-generalized discrimination could not be made (56%, 39,7% and 27,6%, respectively) ($p = 0,033$). Analyzing the distribution of IEDs in Group 1 patients among sleep, wakefulness and both sleep and wakefulness (combined), it was observed to be the least on wakefulness traces and the most frequent during combined sleep and wakefulness (34% during sleep alone, 25% during wakefulness alone and 41% during combined sleep and wakefulness), although no statistically significant difference was determined.

Conclusion; Sleep deprivation is a beneficial activation method with high specificity, which can be easily applied in case of suspicion for the diagnosis of epilepsy. We are in the opinion that this protocol would contribute more to diagnosis particularly in the presence of suspicion of generalized epilepsy.

Moreover, findings that are helpful in diagnosis can be determined even the patient does not sleep during SD-EEG recording. However, extending recording period and trying to catch a sleep period, if possible, might provide additional contribution in activation.

Keywords: Epilepsy, activation method, nonepileptic paroxysmal event, sleep deprivation, sleep deprived electroencephalography

TEŞEKKÜR

Tezim ve uzun asistanlık eğitimim süresince desteğini yanımda hissettiğim, hayata dair farklı bakış açısıyla, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her zaman hatırlayacağım tez danışmanım Prof. Dr. Sibel VELİOĞLU'na, hekimliğinin yanında birçok insani özelliğini de örnek aldığım başta Prof. Dr. Zekeriya ALİOĞLU olmak üzere nöroloji asistanlığım boyunca verdikleri emek ve destekleri için Prof. Dr. Mehmet ÖZMENOĞLU, Prof. Dr Cavit BOZ, Doç Dr. Sibel GAZİOĞLU ve Yrd. Doç Dr Vildan ALTUNAYOĞLU'na teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Birçok şey paylaştığımız, bazen kötü bazen de iyi günlerde birlikte çalıştığımız nöroloji servis hemşirelerine, poliklinik sekreterlerine ve teknisyenlerine, asistan arkadaşlarım ve asistan kardeşlerime teşekkür ederim.

Özellikle de her türlü zorluğu beraber aştığımız değerli eşim Fatih ŞEKER'e, dünyaya gelişiyle bana güç veren canım kızım Ela'ya ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Demet ŞEKER

Saygılarımla

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
SUMMARY	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Epilepsi: genel bakış ve tanımlamalar	2
2.1.1 Epileptik nöbetlerin ve epilepsi sendromlarının sınıflaması	3
2.2.1 Jeneralize epilepsiler ve sendromlar	14
2.2.2 Fokal (parsiyel, lokalizasyonla ilişkili) epilepsiler ve sendromlar	15
2.2.3 Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler ve sendromlar	16
2.2.4 Refleks epilepsiler	16
2.3 Epileptik nöbetin patofizyolojisi.....	16
2.4 Epileptogenez.....	17
2.5 Akut semptomatik nöbetler (Provake nöbetler, Reaktif nöbetler)	17
2.6 Eilepsiyle ayırıcı tanısı yapılan non-epileptik paroksizmal olaylar (NEPO) ...	18
2.6.1 Psikojenik non-epileptik nöbet (PNEN).....	19
2.6.2 Senkop	22
2.6.3 Hipoglisemi	23
2.6.4 Migren	23
2.6.5 Uyku bozuklukları	25
2.6.6 Hipnik jerkler (Hipnagogik miyoklonus).....	25
2.6.7 Geçici global amnezi	26
2.6.8 Geçici iskemik atak (GİA)	26
2.6.9 Benign pozisyonel paroksizmal vertigo (BPPV).....	26
2.6.10 Bening nonspesifik semptomlar	26
2.7 İlk nöbete yaklaşım	27

2.8 Epilepside EEG'nin yeri	28
2.9 Uyku.....	33
2.9.1 Uyku evreleri ve özellikleri.....	36
2.9.2 Uyku ve uyanıklık siklusunun epileptik nöbetlerle ilişkisi	37
2.10 Uykunun İİED'lere etkisi.....	41
2.10.1 Parsiyel epilepsilerde uykunun İED'lere etkisi	42
2.10.2 Jeneralize epilepsilerde uykunun İİED'lere etkisi	44
2.10.3 NREM uykunun İİED'ler üzerindeki aktive edici etkisinin fizyolojik temeli	45
2.11 Uyku deprivasyonu (Uyku Yoksunluğu, Uykusuzluk)'nun epileptik nöbetler üzerindeki etkisi	47
2.12 Uyku deprivasyonunun İİED'ler üzerindeki etkisi	50
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	57
4. BULGULAR	65
4.1 BİRİNCİ GRUP: UD-EEG KAYDINDA UYUYAN EPİLEPSİ HASTALARI	65
4.1.1 Hastaların klinik bilgileri	65
4.1.2 Hastaların uyku deprivasyonlu EEG bulguları.....	69
4.2. İKİNCİ GRUP: UD-EEG KAYDINDA UYUMAYAN EPİLEPSİ HASTALARI	78
4.2.1 UD-EEG kaydında uyuyan epilepsi hastalarıyla uyumayarak sadece uyanıklık kaydı alınan epilepsili hastaların (1. ve 2. grubun) karşılaştırılması	79
4.3 ÜÇÜNCÜ GRUP: NON-EPİLEPTİK PAROKSİSMAL OLAY TANILI UD-EEG KAYDINDA UYUYAN HASTALAR.....	80
4.3.1 UD-EEG'DE UYUYAN NEPO TANILI HASTALARDA (3. GRUP) UD-EEG'NİN SPESİFİKLİĞİ.....	81
4.3.2 Epilepsi tanılı UD-EEG' de uyuyan ve NEPO tanılı UD-EEG'de uyuyan hastaların karşılaştırılması (1.ve 3. grubun karşılaştırılması).....	82
4.4 DÖRDÜNCÜ GRUP: NON-EPİLEPTİK PAROKSİSMAL OLAY TANILI UD-EEG KAYDINDA UYUMAYAN HASTALAR	83
4.4.1 UD-EEG kaydında uyumayan epilepsi hastaları ile kayıta uyumayan NEPO tanılı hastaların (2. ve 4. grubun) karşılaştırılması	84
5. TARTIŞMA	85
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	109
7. KAYNAKLAR	117

KISALTMALAR

BPN	: Basit Parsiyel Nöbet
KPN	: Kompleks Parsiyel Nöbet
JTK	: Jeneralize Tonik Klonik
JTKN	: Jeneralize Tonik Klonik Nöbet
sJTKN	: Sekonder Jeneralize Tonik klonik Nöbet
FK	: Febril Konvülziyon
FLE	: Frontal Lob Epilepsisi
TLE	: Temporal Lob Epilepsisi
Ekstra-TLE	: Ekstra Temporal Lob Epilepsisi
MTLE	: Meziyal Temporal Lob Epilepsisi
PJE	: Primer Jeneralize Epilepsi
JME	: Jüvenil Miyoklonik Epilepsi
İJE	: İdyopatik Jeneralize Epilepsi
LGS	: Lennox-Gastaut Sendromu
NEPO	: Nonepileptik Paroksizmal Olay
PNEN	: Psikojenik Nonepileptik Nöbet
GİA	: Geçici İskemik Atak
BPPV	: Benign Pozisyonel Paroksizmal Vertigo
EEG	: Elektroensefalografi
R-EEG	: Rutin Elektroensefalografi
UD	: Uyku Deprivasyonu
TUD	: Total Uyku Deprivasyonu
KUD	: Kısmi Uyku Deprivasyonu
UD-EEG	: Uyku Deprivasyonlu Elektroensefalografi
İU-EEG	: İlaçla Uyartılan Uyku Elektroensefalografi

VEM	: Video-EEG Monitorizasyonu
İFS	: İntermittant Fotik Situmülasyon
HV	: Hiper Ventilasyon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
HS	: Hipokampal Skleroz
TMS	: Transkraniyal Magnetik Stimülasyon
ILAE	:International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsiile Savaş Ligi)
İİED	: İnteriktal Epileptiform Deşarj
REM	: Rapid Eye Movements (Hızlı göz hareketleri)
NREM	:Non Rapid Eye Movements (Hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku evresi)
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
SSS	: Santral Sinir Sistemi
AEİ	: Antiepileptik İlaç
LTG	: Lamotrijin
VPA	: Valproat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Uyku mekanizmasında görevli yollar35	35
Şekil 2. Uyku mekanizmasında görevli yollar36	36
Şekil 3. Klinik verilerine ulaşılabilen hasta sayılarının tanılarına göre dağılımı.....61	61
Şekil 4. Dahil edilen hasta sayılarının gruplara göre dağılımı63	63
Şekil 5. Birinci gruptaki çocuk hastaların yaş dağılımı66	66
Şekil 6. UD-EEG bulguları (1. grup)70	70
Şekil 7. UD-EEG’de interiktal epileptiform deşarj varlığı (1. grup)70	70
Şekil 8. Antiepileptik kullanımına göre EEG aktivasyon oranları (1.grup).....73	73
Şekil 9. AEİ sayısına göre aktivasyon oranları (1. grup)73	73
Şekil 10. UD-EEG’de kayıtlamalarında saptanan patolojilerin uykuda ve/veya uyanıklıktaki dağılımı (1. grup).....77	77
Şekil 11. Saptanan İİED’lerin uyku ve/veya uyanıklıktaki dağılımları (1.grup).....77	77
Şekil 12. UD-EEG’de interiktal epileptiform deşarj varlığı (2. grup)79	79
Şekil 13. Nonepileptik paroksizmal olay (NEPO) tanılı UD-EEG de uyuyan hastaların alt tiplerine göre dağılımı (3. grup).....81	81

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Epilepsi nöbetlerinin klinik sınıflaması (ILAE 1981)	4
Tablo 2. Epilepsi ve epileptik sendrom sınıflaması (ILAE 1989)	5
Tablo 3. Semiyolojik nöbet sınıflaması (Lüders 1998).....	7
Tablo 4. Nöbetler ve epilepsilerin düzenlenmesinde gözden geçirilmiş terminoloji için ILAE önerisi (ILAE 2010)	8
Tablo 5. Elektroklinik sendromların örnekleri ve diğer yaşa göre düzenlenmiş epilepsiler (ILAE 2014)	11
Tablo 6. Akut semptomatik nöbetlerin sebepleri	18
Tablo 7. Epileptik nöbetlerin ayırıcı tanısı.....	19
Tablo 8. PNEN'ler ile epileptik nöbetlerin ayrımı (54, 55, 58-60).....	20
Tablo 9. İnteriktal diken ve keskin dalgaların özellikleri (114).....	29
Tablo 10. İnteriktal epileptiform deşarjları (interiktal keskin ve diken) etkileyen faktörler (133).....	31
Tablo 11. İİED'lerin epilepsi dışında görüldüğü durumlar ve özellikleri (114).....	31
Tablo 12. Uyku ve uyanıklıkla ilişkilendirilen epilepsiler (181)	39
Tablo 13. Parsiyel epilepside uyku evrelerinin nöbetler ve İİED'ler üzerine etkileri (173)	42
Tablo 14. Hastalarının klinik özellikleri ve uyku deprivasyon süreleri	67
Tablo 15. Jeneralize epilepsi sendromlu hastaların alt tiplerine göre dağılımı (1.grup)	68
Tablo 16. Fokal epilepsi sendromlu hastaların alt tiplerine göre dağılımı (1.grup)	68
Tablo 17. Fokal epilepsili hastaların klinik ve radyolojik verileri (1. grup)	69
Tablo 18. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin İİED saptanması ile ilişkisi (1.grup)	72
Tablo 19. Jeneralize epilepsilerde VPA kullanımı ile İİED saptanması arasındaki korelasyon (1. grup)	74
Tablo 20. Fokal epilepsili hastalarda nörogörüntüleme bulgusu ve risk faktörleri ile İİED saptanması arasındaki korelasyon (1. grup)	75
Tablo 21. Uyku deprivasyon süresine göre (kısmı -tam uyku deprivasyonu) UD-EEG aktivasyon oranları (1. grup)	76
Tablo 22. UD-EEG'de saptanan İİED'lerin uyku ve/veya uyanıklık dönemine göre dağılımı (1. grup)	78
Tablo 23. UD-EEG sonuçları (2. grup).....	79

Tablo 24. Kayıtta uyuyan ve uyumayan epilepsili hastaların (1 ve 2. grubun) aktivasyon oranları karşılaştırması.....	80
Tablo 25. Nonpileptik paroksizmal olay tanılı UD-EEG de uyuyan hastaların alt tiplerine göre dağılımı (3. grup).....	80
Tablo 26. UD-EEG’de interiktal epileptiform deşarj varlığı (3. grup)	82
Tablo 27. Kayıtta uyuyan epilepsili hastalar ile NEPO tanılı hastaların (1. ve 3. grubun) aktivasyon oranlarının karşılaştırılması.....	82
Tablo 28. Nonpileptik paroksizmal olay tanılı UD-EEG de uyumayan hastaların alt tiplerine göre dağılımı (4. grup).....	83
Tablo 29. UD-EEG’de interiktal epileptiform deşarj varlığı (4. grup)	83
Tablo 30. UD-EEG kaydında uyumayan epilepsi hastaları ile kayıtta uyumayan NEPO tanılı hastaların (2. ve 4. grubun) aktivasyon oranlarının karşılaştırılması.....	84
Tablo 31. Normal/Borderline/Açık olmayan paroksizmal anormallikleri olan R-EEG’ li epilepsili hastalarda UD-EEG’de İİED saptanma (aktivasyon) oranları	89

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Elektroensefalografi (EEG), paroksismal bir atakla nöroloji polikliniklerine başvuran hastalarda epilepsi tanısının desteklenmesinde ve dışlanması, epilepsi sendromunun belirlenmesinde, epileptik odak lokalizasyonunda, anti epileptik ilaç (AEİ) seçiminde, hastaların izleminde ve prognoz açısından bilgi sahibi olunmak istendiğinde başvurulacak kullanımı kolay, pratik ve ucuz bir elektrofizyolojik tanı yöntemidir.

Epilepsili hastaların yaklaşık %50'sinde, ilk yapılan R-EEG kayıtlamaları patolojileri yakalayamayabilir. Bu hastalarda tekrarlayan ve aktivasyonlu kayıtlanan EEG'ler ile bu oran %80'lere çıkmaktadır. Bir EEG kaydında başvurulacak aktivasyon yöntemleri EEG'de patolojiyi yakalama oranının (veriminin) artırılması ve mevcut patolojinin kışkırtılarak ortaya çıkartılması amacı ile uygulanmaktadır. UD-EEG, belirli bir uykusuzluk süresinden sonra bu uykusuzluğun bir aktivasyon yöntemi olarak kullanılarak EEG kaydı alınmasıdır. Uykusuzluk yani uyku deprivasyonu beyinin uyarılabilirliğini artırır ve bu artış biyoelektrik patolojinin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. UD-EEG'nin, R-EEG'leri normal olan hastalarda klinik pratikte tanıya yardımcı olacak bilgiler sağladığı bilinmektedir.

Çalışmamızda epilepsi polikliniğimize nöbet benzeri yakınmalar ile başvuran, epilepsi ön tanısıyla refere edilen, anamnez, muayene ve laboratuvar bulguları ile epilepsi/ nonepileptik paroksismal olay tanısı almış veya polikliniğimizde zaten epilepsi tanısı ile takip edilmekte olan, ilk kayıtlanan interiktal R-EEG'sinde interiktal epileptiform deşarj saptanmayan hastalarda, UD-EEG'nin tanısal değerlerini ve hangi durumlarda daha faydalı olduğunun tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epilepsi: genel bakış ve tanımlamalar

Pek az hastalığın tarihçesi epilepsi kadar eski dönemlere kadar dayanır. Epilepsiden farklı medeniyetlerde farklı isimlerle bahsedilmiştir. Halen kullanmakta olduğumuz epilepsi sözcüğü eski Yunanca’da “yakalamak”, “kavramak” anlamlarına gelen “epilambanein” eyleminden türetilmiştir ve “yakalama”, “tutma” anlamındadır. Halk dilinde bilinen adıyla “sar’a” sözcüğü Arapça kökenlidir ve yere serme anlamına gelmektedir(1). Epilepsi ile ilgili bilinen en eski kayıtlarda ünlü Babil kralı Hamburabi’nin yasalarında epilepsi hastalığı “bennu” adıyla geçmektedir (2). Antik Yunanda ise Hippocrates’in epilepsiyi beynin bir hastalığı olarak görmesi bu günün anlayışına uyan bir yaklaşımdır (3). Eski çağlarda epilepsi doğüstü güçlere bağlamıştır. Daha sonra ki çağlarda tedavide bitkisel veya inorganik maddeler gibi tedavi yöntemleri denenmiştir (4, 5). Rönesansla birlikte maddeci çözümler aranmış ve 19.Yüzyılda J.H.Jackson epilepside yeni bir tanım yaparak epilepsiyi tam anlamıyla bilimsel temellere oturtmuştur. J.H.Jackson’ın tanımına göre epilepsi “sinir dokusunun ara sıra, aşırı, düzensiz deşarjıdır” (6).

Epilepsi nöbeti, santral sinir sistemindeki (SSS) bir nöron kümesinin anormal, aşırı, hipersenkronize deşarjlarına bağlı olarak ortaya çıkan, geçici olarak görülenparoksizmal bir olaydır. Deşarjların başlangıç alanı ve dağılımına bağlı olarak çeşitli kliniklerle kendini gösterebilir. Bu klinik bir gözlemcinin kolayca fark edebileceği şekilde sürekli (tonik) ya da kesintili (klonik) istemsiz kas kontraksiyonları şeklinde ya da gözlemcinin fark edemeyeceği hisler şeklinde çok çeşitli fenomenlere kadar değişebilir. Epilepsi beynin sürekli nöbet oluşturmaya yatkınlığı şeklinde altta yatan bir sürece bağlı olarak tekrarlayan epilepsi nöbetlerinin varlığıdır. Klasik olarak tanım, herhangi bir uyaran faktör olmaksızın iki veya daha fazla nöbetin gelişmesinden sonra epilepsi tanısı konulur. Burada dikkat edilmesi gereken iki konu vardır, birincisi 24 saat içinde yaşanan nöbetlerin tek nöbet olarak kabul edildiği ve tekrarlayıcı olması için bu süreden uzun aralıklarla en az iki nöbetin oluşması gerektiği, ikincisi ise epilepsideki nöbetlerin kıskırtıcı bir nedenden oluşmamış olması yani unprovoke olması gerekmektedir (7).

Ancak 2014 yılında ILAE (International League Against Epilepsy: Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi), tanımda bir düzenlemeye giderek epilepsiyi takiben açıklanan 3 şarttan en az birini içeren bir beyin hastalığı olarak tanımlamıştır:

1. 24 saatten uzun aralarla en az iki unprovoked (veya refleks) nöbetin varlığı,
2. Bir unprovoked (veya refleks) nöbet ve gelecek 10 yıl içinde oluşabilecek, iki unprovoked nöbetten sonra genel nöbet rekürrensine benzer (en az %60) gelişebilecek nöbetlerin ihtimali,
3. Bir epilepsi sendromu tanısı olması.

Epilepsinin yaşa bağlı epilepsi sendromu olan ancak o sendrom için geçerli yaşı doldurmuş veya son 10 yıldır nöbetsiz olan ve 5 yıldır AEİ kullanmayan hastalarda dindiği (bulguların ortadan kalktığı) kabul edilir. Dinmek, remisyon veya tam tedavi ile eş anlama gelmemektedir. Klinik pratikte bu konuyla ilgili farklı tanımlamalar kullanılabilir. Epilepsinin bu revize edilmiş tanımı ortak bir terminoloji sağlamıştır (8).

Epilepsinin prevalansına göz attığımızda literatürde, kapı kapı ziyaretle ve yaş eşleşmeli hasta popülasyonlarıyla yapılan çalışmalarda 1000'de 2,7-17,6 saptanmış olup, epilepsi insidansı ise 100,000'de 16-51 bulunmuştur (9).

2.1.1 Epileptik nöbetlerin ve epilepsi sendromlarının sınıflaması

Doğru tanı, tedavive prognoz açısından bilgi sahibi olmak için nöbet tipinin belirlenmesi ve sendromik tanının belirlenmesine çalışılmalıdır.

Epileptik nöbetlerin ve epileptik sendromların sınıflandırma çalışmaları sonucu ILAE tarafından yapılan epileptik nöbetlerin klinik ve elektrografik sınıflaması (1981) (10) (Tablo 1) ve epilepsiler ve epileptik sendromların sınıflaması (1989) (Tablo 2) (11) tüm dünyada kabul görmüş ve tanımlamalarda ortak bir dil gelişimini sağlamıştır. Bunlara ek olarak Lüders 1998'de semiyolojik nöbet sınıflaması önerisinde bulunmuş (Tablo 3) ancak ILAE tarafından bu sınıflandırmanın yaygın kullanımı konusunda bir uzlaşa sağlanamamıştır. (12)

Son yıllardaki epilepsi hakkındaki bilgi birikimleri sonucu bu önerilen sınıflamalar yetersiz kalmış, 2001 (13) ve 2006 (14) yıllarındaki takip eden sınıflama çalışmalarının sonucunda en son olarak 2010 yılında ILAE, epileptik nöbetlerin sınıflaması ile epilepsilerin ve elektroklinik sendromların sınıflamasına dair bir öneri yayınlamıştır (15) (Tablo 4). Sınıflamalar konusunda hala tam bir görüş birliğine

varılamamış olup, ILAE'nin sınıflama çalışma gurubu halen sınıflama çalışmalarına devam etmekte ve 2014 yılında ILAE Web sayfasında son öneriyi yayınlanmış bulunmaktadır(16) (Tablo 5).

Tablo 1. Epilepsi nöbetlerinin klinik sınıflaması (ILAE 1981)

I. Parsiyel Nöbetlerin Sınıflaması	
A. Basit parsiyel nöbetler (bilinç kaybı yok)	
1. Motor belirtilerle giden	
a. Fokal motor nöbetler b. Yayılan motor nöbetler (Jacksonien) c. Versif	d. Postürel e. Fonatuvar (vokalizasyon veya konuşmanın durması)
2. Somatosensoriyel veya özel duysal belirtilerle giden	
a. Somatosensoriyel c. İşitsel e. Tat	b. Görsel d. Koku f. Vertijinöz
3. Otonomik belirti ve bulgularla giden (epigastrik his, solukluk, terleme, kızarıklık, piloereksiyon, pupilla dilatasyonu)	
4. Psşik belirtilerle giden	
a. Disfazik b. Dismnezik (deja vu, jema vu) c. Bilişsel	d. Afektif e. İllüzyonlar f. Yapılanmış halüsinasyonlar
B. Kompleks parsiyel nöbetler	
1. Basit parsiyel başlangıç sonrasında bilincin kaybolması	
a. Basit parsiyel özellikleri takiben bilinç kaybı	b. Otomatizmalarla birlikte
2. Başlangıçta bilinç kaybının olması	
a. Sadece bilinç kaybının varlığı	b. Otomatizmalarla birlikte
C. Sekonder jeneralize nöbetlere dönüşen parsiyel nöbetler	
1. Basit parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi 2. Kompleks parsiyel nöbetlerin jeneralize nöbetlere dönüşmesi 3. Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete daha sonra jeneralize nöbete	
II. Jeneralize Nöbetlerin Sınıflaması	
A. Absans nöbetler	
1. Tipik absans nöbetler	2. Atipik absans nöbetler
B. Miyoklonik nöbetler C. Klonik nöbetler D. Tonik nöbetler E. Tonik-klonik nöbetler F. Atonik (astatik) nöbetler	
III. Sınıflandırılmayan Nöbetler	

Tablo 2. Epilepsi ve epileptik sendrom sınıflaması (ILAE 1989)

I. Lokalizasyona bağlı (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar	
A. İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç) 1. Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi 2. Oksipital paroksizmlı çocukluk çağı epilepsisi 3. Primer okuma epilepsisi	
B. Semptomatik	
1. Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası (Kojewnikow Sendromu) 2. Temporal lob epilepsi 3. Frontal lob epilepsi	4. Parietal lob epilepsi 5. Oksipital lob epilepsi 6. Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar
C. Kriptojenik	
II. Jeneralize epilepsiler ve sendromlar	
D. İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç) 1. Selim ailesel yenidoğan konvülsiyonları 2. Süt çocukluğunun selim miyoklonik epilepsisi 3. Çocukluk çağı absans epilepsi (piknolepsi) 4. Jüvenil absans epilepsi 5. Jüvenil miyoklonik epilepsi (impulsif petit mal) 6. Uyanırken gelen grand mal nöbetli epilepsi 7. Diğer jeneralize idiyopatik epilepsiler 8. Belirli aktivasyon yöntemleriyle uyarılan epilepsiler	
E. Kriptojenik veya semptomatik 1. West sendromu (infantil spazmlar, Blitz-Nick-Salaam Kraempfe) 2. Lennox-Gastaut sendromu 3. Miyoklonik astatik nöbetli epilepsi 4. Miyoklonik absanslı epilepsi	
F. Semptomatik 1. Nonspesifik etyoloji a. Erken miyoklonik ensefalopati b. Erken infantil epileptik ensefalopati (supression-burst ile) c. Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler 2. Spesifik sendromlar	
III. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler	
G. Hem jeneralize ve hem de fokal konvülsiyonlu epilepsiler 1. Yenidoğan konvülsiyonları 2. Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi 3. Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken-dalgalı epilepsi 4. Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu) 5. Diğer belirlenemeyen epilepsiler	
H. Net jeneralize veya fokal konvülsiyon özelliği olmayanlar	

IV. Özel sendromlar
1. Duruma bağılı nöbetler (Gelegenheitsanfaelle) 1. Febril konvülsüyonlar 2. İzole nöbet veya izole status epileptikus 3. Akut metabolik veya toksik nedenlere bağılı nöbetler (alkol, ilaçlar, eklempsi, nonketotik hiperglisemi)

Tablo 3. Semiyolojik nöbet sınıflaması (Lüders 1998)

❖ Aura	
• Somatosensoryel aura (a) • İşitsel aura (a) • Koku aurası • Görsel aura (a)	• Gustatuar aura • Otonomik aura (a) • Abdominal aura • Psişik aura
❖ Otonom bulgulu nöbet (a)	
❖ Dialeptik nöbet (b)	
• Tipik dialeptik nöbet	
❖ Motor nöbet (a)	
• Basit motor nöbet (a)	
▪ Myoklonik nöbet (a) ▪ Epileptik spazm (a) ▪ Tonik-klonik nöbet	▪ Tonik nöbet (a) ▪ Klonik nöbet (a) ▪ Versif nöbet (a)
• Kompleks motor nöbet (b) ▪ Hipermotor nöbet (b) ▪ Otomotor nöbet (b) ▪ Jelastik nöbet	
❖ Özel Nöbetler	
• Atonik nöbet (a) • Hipomotor nöbet (b) • Negatif myoklonik nöbet (a)	• Astatik nöbet • Akinetik nöbet (a) • Afazik nöbet (b)
❖ Non-epileptik Paroksizmal olay	

(a) Sol/ sağ/ aksiyal/ jeneralize/ bilateral asimetrik

(b) Sol hemisfer/ sağ hemisfer

Tablo 4. Nöbetler ve epilepsilerin düzenlenmesinde gözden geçirilmiş terminoloji için ILAE önerisi (ILAE 2010)

Nöbetlerin Sınıflandırılması	
Jeneralize Nöbetler (<i>Bilateral dağılımlı ağlardan kaynaklanan ve hızlı yayılan</i>) - Tonik klonik - Absans - Tipik - Atipik - Özel belirtili absans - Myoklonik absans - Göz Kapağı Myoklonisi - Klonik - Tonik - Atonik - Myoklonik - Myoklonik - Myoklonik - atonik - Myoklonik – tonik Fokal Nöbetler (<i>Bir hemisfere sınırlı olan ağlardan kaynaklanan</i>) Bilinmeyen (<i>Fokal, Jeneralize veya her ikisi olarak nitelendirilecek kadar yetersiz kanıt olması</i>) -Epileptik Spazm -Diğer	
Terminoloji ve Kavramlardaki Değişiklikler	
Yeni Terim ve Kavram	Eski Terim ve Kavram
Etyoloji	
Genetik: Genetik defekt direkt epilepsinin nedenidir ve nöbetler hastalığının ana belirtisidir	İdyopatik: Olasılıkla genetik
Yapısal- Metabolik: Beyinde yapısal veya metabolik bir hasarlanmanın sonucundaki hastalıklar	Semptomatik: Beyinin bilinen veya olası bir hastalığına ikincil
Bilinmeyen Neden: Neden bilinmemekte, genetik, yapısal veya metabolik olabilir	Kriptojenik: Olasılıkla semptomatik
Terminoloji	Bundan Sonrası İçin Önerilmeyen Terimler
Kendini-sınırlayan: Zamanla kendiliğinden kaybolma eğilimde olan	Benign
İlaça cevaplı (Pharmacoresponsive): Medikasyonla yüksek oranda kontrol edilebilmesi olası	Katastrofik
Fokal Nöbetler: Nöbet semiyolojisi subjektif (auralar), motor, otonomik ve diskognitif görünümlere göre tanımlanan	Kompleks parsiyel
Bir bilateral konvülfik nöbete ilerleyiş: Örneğin, tonik, klonik, tonik-klonik	Basit parsiyel
	Sekonder Jeneralize

Tanısal Özelliklerine Göre Elektroklinik Sendromlar ve Diğer Epilepsilerin Guruplanması
Elektroklinik Sendromlar
Başlangıç yaşına göre sıralanmış elektroklinik sendromlar *
Yenidoğan dönemi - İyi huylu ailesel yenidoğan epilepsisi - Erken miyoklonik ensefalopati - Ohtahara sendromu Süt çocuğu dönemi - Febril nöbet artı (FS+) - Süt çocuğunun yer değiştiren fokal nöbetli epilepsisi - West Sendomu - Süt çocukluğunun myoklonik epilepsisi - İyi huylu süt çocuğu epilepsisi - Dravet Sendromu - İlerleyici olmayan hastalıklardaki miyoklinik ensefalopati Çocukluk Dönemi - Febril nöbet artı (FS+) - Erken başlangıçlı çocukluk çağının oksipital epilepsisi (Panayiotopoulos sendromu) - Myoklonik atonik (önceden astatik) nöbetli epilepsy - Çocukluk çağının iyi huylu sentrotemporal dikenli epilepsisi - Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi - Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastatut tipi) - Miyoklonik absanslı epilepsi - Lennox-Gastaut sendromu (LGS) - Uykuda sürekli diken dalgalı epileptik ensefalopati (Bazen yavaş dalga uykusunda elektriksel status epileptikus olarakta belirtilir) - Landau-Kleffner sendromu - Çocukluk çağı absans epilepsisi Adölesan-Erişkin - Juvenil absans epilepsi - Juvenil myoklonik epilepsi - Sadece jeneralize tonik-klonik nöbetle giden epilepsi - Progresif myoklonik epilepsiler - İşitsel özellikleri olan otozomal dominant epilepsi - Diğer ailevi temporal lob epilepsileri Yaşla ilişkisi daha az olan - Değişken odaklı ailesel fokal epilepsiler - Refleks epilepsiler Karakteristik özellik kümeleri - Hipokampal sklerozlu meziyal temporal lobe epilepsisi

- Rasmussen sendromu
- Hipotalamik hamartomlu jelastik nöbetler
- Hemikonvulziyon-hemipleji-epilepsi

Yapısal metabolik nedenlere bağlı epilepsiler

- Kortikal gelişim anormallikleri (Hemimegalensefali, heterotopiler vb)
- Nörokütanöz sendromlar (Tübero skleroz kompleksi, Sturge- Weber vb)
- Tümör
- Enfeksiyon
- Travma
- Anjiyoma
- Perinatal hasarlanma
- İnme
- Diğer

Nedeni bilinmeyen epilepsiler

Geleneksel olarak epilepsinin bir formu olarak kabul edilmeyen epileptik nöbet durumları

- Yenidoğanın iyi huylu nöbetleri
- Febril nöbetler

*Elektrolinik sendromlar etyolojinin ifadesi değildir

Tablo 5. Elektroklinik sendromların örnekleri ve diğer yaşa göre düzenlenmiş epilepsiler (ILAE 2014)

(ILAE 2014; 2010 sınıflamasından modifiye edilmiştir)

Yenidoğan dönemi;
Kendi kendini sınırlayan yenidoğan nöbetleri Kendi kendini sınırlayan ailevi yenidoğan nöbetleri Erken miyoklonik ensefalopati Ohtahara sendromu
Bebeklik (Başlangıcı 2 yaşından küçük);
Febril nöbetler Febril nöbetler artı Fokal nöbet migrasyonu ile infant epilepsisi West syndrome Süt çocuğunun miyoklonik epilepsisi Kendi kendini sınırlayan süt çocuğu epilepsisi Kendi kendini sınırlayan ailesel süt çocuğu epilepsisi Dravet sendromu Progresif olmayan hastalıklarda miyoklonik ensefalopati
Çocukluk;
Febril nöbetler Febril nöbetler artı (FS +) Erken başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Panayiotopoulos tipi) Miyoklonik atonik (daha önce astatik) nöbetli epilepsi Kendi kendini sınırlayan sentrotemporal dikenli epilepsi Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi Geç başlangıçlı çocukluk çağı oksipital epilepsisi (Gastaut tipi) Çocukluk çağı Absans Epilepsisi Miyoklonik absanslı epilepsi Lennox-Gastaut sendromu Uykuda devamlı diken -dalga ile giden epileptik ensefalopati Landau-Kleffner sendromu
Ergenlik - Yetişkin
Juvenil absans epilepsisi Juvenil miyoklonik epilepsi Sadece jeneralize tonik-klonik nöbetlerle giden epilepsi İşitsel özellikli otozomal dominant epilepsi Diğer ailesel temporal lob epilepsileri
Ailesel epilepsi sendromları;
Değişken odaklı ailesel fokal epilepsi Febril nöbet artı jeneralize epilepsi

Epileptik nöbetler ile ilgili temel ilkeler şunlardır; nöbetler başlangıç itibarıyla ya parsiyel ya da jeneralizedir. Parsiyel nöbetlerde nöbet aktivitesi serebral korteksin bir bölgesinde sınırlanmıştır. Jeneralize nöbetler beyinde yaygın bölgeleri eş zamanlı tutar. Parsiyel nöbetler genellikle beynin yapısal anormallikleriyle ilişkilidir, aksine jeneralize nöbetler genellikle daha yaygın bir dağılımdaki hücreler, kimyasal veya yapısal anormalliklerden kaynaklanabilmektedir. Parsiyel nöbetler serebral korteksin bir bölgesinden oluşur. Bilinç korunmuşsa nöbet 1981 sınıflamasına göre basit parsiyel nöbet (BPN) olarak adlandırılırken bilinçte bozulma olmuşsa kompleks parsiyel nöbet (KPN) olarak adlandırılır. Ayrıca bazen nöbet basit nöbet olarak başlayıp sınırlandırılmış bölgeyi aşarak korteksde farklı alanlara yayılabilir. Bu tarz nöbetlere sekonder jeneralize olan parsiyel nöbet denir. BPN'ler motor, duyuşsal, otonomik ya da psikişik belirtilere sebep olurken bilinçte bariz bir değişikliğe neden olmaz. KPN'ler (psikomotor nöbetler) hastanın ortamla normal temasını sürdürme becerisinde geçici bir bozulmanın eşlik ettiğı fokal nöbet aktivitesi ile karakterizedir. Hasta nöbet esnasında komutlara uygun şekilde cevap veremez ve iktal fazla ilişkili hatırlaması ya da farkındalığı bozulmuştur. Nöbet sıklıkla hasta için hep aynı şekilde bir aura ile (yani bir basit parsiyel nöbetle) başlar. Nöbet evresi genellikle davranışta ani bir durma ya da anlamsız bir bakışla başlar. Bu dönem amnezi periyodunun başlangıcıdır. Bu döneme genellikle otomatizma denilen çiğneme, dudak yalama, yutkunma ve ellerde toplama hareketleri gibi çok çeşitli istemsiz, otomatik davranışlar eşlik eder. Nöbet sonrası hasta tipik olarak konfüzedir. Postiktal anterograt amnezi ya da afazi görülebilir. Parsiyel nöbetler yayılarak her iki hemisferi tutabilir ve genellikle tonik klonik türde jeneralize bir nöbet (sJTKN) oluşturabilir (7).

Şimdilerde fokal nöbet kavramı değişmiş fokal nöbetlerin lokalize bir ağdan dönen senkronize deşarjlardan kaynaklanan nöbetler olduğu şeklinde tanımlanması önerisi getirilmiştir. Buna göre fokal nöbetler bir hemisfere sınırlı ağlar içinden kaynaklanabilir, bir bölgeye lokalize olabilir veya daha geniş bir alana yayılabilir. Fokal nöbetler subkortikal yapılardan kaynaklanabilir. Her bir nöbet tipi için tutarlı olan iktal başlangıç aynı hemisfere veya karşı hemisfere yayılabilir. Fokal nöbetler kendi semiyolojisi (özellikleri) ile tanımlanabilir. Nöbet oluşumunda veya yayılmasında bu bölgesel ağlar klinik semiyolojiyi sansıtıyor olabilir ve bu bölgeler

sıklıkla tesbit edilebilir. Nöbetin klinik özellikleri nöbetin başladığı ve yayıldığı bu ağları tanımlamada önemli rol oynar. Bazı özellikler ilişkili hemisferin bazıları ise ilişkili bölgenin (lobun) tanınmasına olanak sağlar (17).

Jeneralize nöbetler tanım gereği her iki serebral hemisferden eş zamanlı çıkar ancak şu an için hızlı sekonder jeneralizasyon öncesinde nöbeti başlatan fokal bir anormal aktivite bölgesini tamamen dışlamak mümkün değildir ve jeneralize nöbetlerin aslında geniş bir ağdan dönen fokal başlangıçlı olabileceği de düşünülmektedir. Bu nedenle jeneralize nöbetler pratik olarak tesbit edilebilen bir fokal başlangıç olmayan bilateral klinik ve elektrofizyolojik olaylar olarak tanımlanır (7). Son yıllarda ILAE'nin jeneralize nöbetler için tanımlaması ise şu şekilde önerilmiştir: bilateral olarak dağılmış yaygın bir ağın içindeki bir noktadan kaynaklanan ve hızlıca yayılan nöbetler olduğu şeklinde tanımlanması önerisi getirilmiştir. Bu bilateral ağlar kortikal ve subkortikal yapılar içerebilir, ama tüm korteksi içermez. Nöbet başlangıçları lokalize görünebilmesine rağmen, konum ve laterizasyon bir nöbetten diğerine tutarlı değildir. Jeneralize nöbetler asimetrik olabilir (17).

Primer jeneralize nöbetler, aura veya fokal semptom vermeyen, ani şuur kaybı ile giden, bazı tip nöbetlerde simetrik kas kasılmalarının görüldüğü nöbetlerdir. Jeneralize nöbetlerden Absans nöbetler postüral kontrol kaybı olmaksızın bilinçte birkaç saniye gibi kısa süreli kayıplarla karakterizedir. Bilinç aniden kaybolur ve hızla dönerken postiktal konfüzyon yoktur. Absans nöbetlerine göz kapağı miyoklonisi, çiğneme hareketi, parmakların içe klonik hareketi gibi silik motor bulgular eşlik edebilir. Atipik absans nöbetlerindeyse bilinçte daha uzun süreyle kopma yaşanır, başlangıç ve bitiş daha az anidir daha aşık bir şekilde fokal ya da lateralize edici motor belirtiler eşlik eder. Primer Jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN) ise aura olmaksızın aniden başlar ancak bazı hastalar prodromal belirtiler denen nöbetten önceki birkaç saatten güne uzayabilen belli belirsiz haberci belirtiler hissedebilir. Nöbet başlangıcında vücudun tümündeki kaslar tonik kasılır, iktal bir çılgılık duyulur, tükürük ve salyanın dışarı akışı, siyanoz gözlenir sonrasında tonik evre yerini klonik evreye bırakır. Devamında postiktal konfüzyon dönemi oluşur ve idrar-gaita inkontinansı görülebilir. Atonik nöbetlerde 1-2 sn süren postüral kas tonusunun kaybı vardır. Bilinç kısa bir süreliğine bozulur ancak genellikle hemen

geri döner. Sadece başta bir düşme şeklinde de olabilirken hastayı yere de düşürebilir. Miyoklonik nöbetler korteks kaynaklı kısa süreli kas kontraksiyonlarıdır. Şiddetli olmadığı sürece bilinç korunur. Bunun dışında jeneralize tonik ve jeneralize klonik nöbetlerde de myoklonus izlenir (7).

Günlük amaçlar için nöbetler genel olarak fokal veya jeneralize olarak kategorize edilir ve bu terimler uygun olan yerlerde kullanılabilir ancak bu şekilde kategorize edilemeyen nöbetler vardır. Nöbet tipi fokal veya jeneralize olabilir (17).

Epilepsi sendromları 1989'daki sınıflamada Jeneralize nöbetlerle seyreden epilepsiler (jeneralize epilepsiler) ve parsiyel nöbetlerle seyreden epilepsiler (lokalizasyonla ilişkili, parsiyel veya fokal epilepsiler) şeklinde iki ana bölüme ayrılmıştır. Bunun dışında etyolojiye yönelik semptomatik, idiyopatik ve kriptojenik olmak üzere de sınıflandırılmışlardır. Bunlar; beynin nedeni bilinen veya tahmin edilen bozuklukları sonucu oluşan semptomatik epilepsiler, olası kalıtsal yatkınlık dışında altta yatan bir neden olmayan idiyopatik epilepsiler ve semptomatik olduklarından şüphelenilse bile herhangi bir neden saptanamayan kriptojenik epilepsiler olarak tanımlanabilir (18).

2.2.1 Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

Jeneralize nöbetlerin kliniğindeki ilk değişiklikler bilateral ve hemisferlerin eş zamanlı etkilendiğini gösterir. İktal EEG bulguları bilateralidir (18).

İdiyopatik jeneralize epilepsiler (İJE)

Nörolojik muayeneleri, kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları normaldir ve mental retardasyon yoktur. Nöbetlerin başlangıç yaşına göre sınıflandırılır. EEG'de temel aktivite normaldir ve jeneralize deşarjlar (diken, çoklu diken, 3 Hz diken dalga deşarj kompleksleri ya da çoklu diken dalga deşarj kompleksleri) saptanmaktadır. Bu aktiviteler uykunun non rapid eye movements (Hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku evresi) (NREM) döneminde artış gösterir(18).

Semptomatik jeneralize epilepsiler

Sıklıkla süt çocuğu ve çocukluk dönemlerinde görülen jeneralize nöbetler vardır. Sıklıkla birden fazla nöbet tipi beraber bulunur. İJE'lerle karşılaştırıldığında EEG' de deşarjlar bilateral ancak daha az ritmik ve asimetriktir. İnteriktal EEG'de fokal bulgular eşlik edebilmekle beraber burst-supresyon (baskılanma – boşalım),

hipsartimi, yavaş diken dalga ve jeneralize hızlı ritimler görülür. Diffüz ensefalopatiji düşündüren klinik, nöropsikolojik ve nöroradyolojik bulgular tesbit edilir. Spesifik bir etyoloji olmayabilir, mevcutsa hastalığın baskın bulgusu ya da başlangıç bulgusu olabilir (18).

2.2.2 Fokal (parsiyel, lokalizasyonla ilişkili) epilepsiler ve sendromlar

Nöbet semiyolojisi ve bulguları nöbeti lokalize bir kaynağa işaret eder. Nöbetler anatomik ve fonksiyonel olarak değişmez tek bir epileptojenik odaktan kaynaklanabilmekle beraber değişken odaklardan da kaynaklanabilir. Semptomatik lokalizasyonla ilişkili epilepsilerin büyük bir kısmında epileptojenik lezyonlar tek hemisferin bir bölümünü içerir. İdyopatik olanlarda ise bilateral hemisferlerin benzer bölgeleri fonksiyonel olarak etkilenmiş olabilir (18).

Semptomatik fokal (lokalizasyonla ilişkili) epilepsiler

Nöbet tipi, diğer klinik bulgular, anatomik lokalizasyon ve etyolojiye göre oldukça değişken sendromlardır. Epilepsileri anatomik lokalizasyona göre sınıflandırmaya çalışırken, saçlı deri üzerinden yapılan EEG bulgularının yanıltıcı olabilmesi açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca nörogörüntüleme yöntemlerinde saptanan patolojik bulgular her zaman epileptojenik lezyon anlamına gelmemektedir. Burada nöbet semptomolojisi ve diğer klinik bulgular yardımcıdır. Nöbetin ilk bulgu ve semptomları, sıklıkla nöbetin başladığı alanı belirlemede en önemli göstergedir. Nöbetin başlangıcından sonraki dönemde görülen bulgu ya da bulgular nöbetin yayılımıyla bağlantılıdır. Burada dikkat edilmesi gereken husus nöbetin klinik olarak sessiz bir gölgeden başlayarak klinik bulguların yakın veya uzak farklı bir bölgeye yayılmasıyla ortaya çıkabileceğidir. ILAE'nin 1989 sınıflamasındaki; temporal, frontal, parsiyel ve oksipital epilepsi şeklindeki anatomik lokalizasyona göre ayırım derin elektrotlarla yapılan kayıtların bulgularıyla yapılmıştır (18).

İdyopatik fokal (lokalizasyonla ilişkili) epilepsiler

Parsiyel nöbetlerin ve EEG anormalliklerin olduğu çocukluk çağında görülen epilepsilerdir. Sınıflamaları başlangıç yaşına göre yapılmaktadır, anatomik bir lezyon saptanmamaktadır. Nörolojik muayene normaldir, mental bozukluk yoktur (son zamanlarda bu epilepsilerde hafif kognitif ve davranışsal bozuklukların görülebildiği bildirilmektedir) ve öyküde geçirilmiş bir hastalık yoktur ancak sıklıkla selim epilepsiyle ilişkili aile öyküsü vardır ve spontan olarak remisyon gözlenir. Hastalığın

seyrinde erken dönemlerde sık nöbet gözlenebilmesine rağmen iyi seyirlidir ve nöbetler genellikle kısa ve seyrek. Nöbet paternleri hastadan hastaya değişken olabilmekle birlikte, bir hastada hep aynı şekildedir. EEG’de normal temel aktivite ve fokal ya da birbirinden bağımsız multifokal deşarjlar (dikenler) görülür. Bazen kısa süreli jeneralizasyon görülebilir. Uyku ile fokal aktivite, morfolojisinde değişme olmadan artar (18).

2.2.3 Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler ve sendromlar

Bu hastalarda sınıflama yapılamamasının nedenleri; fokal ve jeneralize nöbetlerin beraber görülmesi, EEG’de hem fokal hem jeneralize aktivitenin olması veya uykuda geçirilen nöbetlerin olması nedeniyle aura anlaşılamayacağından nöbetin fokal mi yoksa jeneralize mi olduğunun saptanamaması ve EEG’nin ek bilgi sağlamamasıdır (18).

2.2.4 Refleks epilepsiler

Herhangi bir duyuşal dış uyarana bağılı olarak gelişen epileptik nöbetlerdir. Işık duyarlılığı (fotosensitivite), irkilme (startıl), sıcak su, okuma, müzik gibi her hastada özgül bir uyarana ile ya da hastanın aktivitesi ile uyarılan nöbetlerdir (18).

2.3 Epileptik nöbetin patofizyolojisi

Epileptik sendromlar patofizyolojik olarak farklılık gösterebilir de nöbet oluşumundaki özellik, artmış nöronal uyarılabilirliktir. İyon kanallarındaki patolojiler, glutamat ve gama aminobutirik asit (GABA) transmitterleri arasındaki dengesizlik sonucu SSS içindeki eksitasyon ve inhibisyonun normal dengesindeki kayma bu artmış nöronal uyarılabilirliğin sebebi olabilir. Epileptojenik odak içindeki senkronize olan bir grup nöronun membran potansiyellerinin paroksizmal depolarizasyon şifitlerinin bir sonucu olarak epileptik aktivite ortaya çıkar. Paroksizmal depolarizasyon şifiti sonrası oluşan uzamış hiperpolarizasyon ile impuls, o nörondan diğerine yayılır ve hipersenkronizasyon gelişerek nöbet aktivitesi oluşur (19). Epileptik sendromlara yol açan faktör, genetik ya da semptomatik epilepsilerde olduğu gibi yapısal bir lezyon olabilir. Kronik bir nöbet bozukluğuna sebep olma olasılığı yüksek olan çok çeşitli durumlar bulunmaktadır.

2.4 Epileptogenez

Epileptogenez modüle eden başlıca genetik ve yaş gibi faktörler nöronal düzeydeki fonksiyonel ve yapısal plasititeyi etkiler. Toplumda sık görülen diğer hastalıklar gibi epilepsi sendromlarının da bazıları basit (mendelyen) kalıtım gösterirken çoğu kompleks kalıtım gösterir (20). Epilepsilerin en az %40'ının etyolojisinde genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (21). Çalışmalar epileptik kişilerin ailelerinde, normallere göre epilepsi insidansının 2,5 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmalar annesi epileptik olanların, babası epileptik olanlara göre daha yüksek risk taşıdıklarını göstermektedir. Sonuç olarak bazı epileptik sendromlarda belirli bir genetik geçiş varken, diğerlerinde genetik geçişin etkisi çok az veya yoktur. (22)

Bunların yanında epileptogeneze neden olan faktörlerin başında beyni etkileyecek düzeye ulaşan akut infeksiyonlar, travmatik beyin hasarı, serebrovasküler olaylar, beyin tümörleri, febril nöbetler ve yaşamın erken dönemlerinde oluşan ve beyine hasar oluşturabilecek etmenler sayılabilir (23, 24).

Epilepsisi olanların yaklaşık %15'inde febril konvulsiyon (FK) öyküsü bulunurken (25), febril nöbet geçiren olgularda epilepsi riskinin ortalama %3 olduğu saptanmıştır (26). Komplike FK ve epilepsiye ailesel yatkınlık ve FK öncesi nörolojik veya gelişimsel bozuklukların olduğu durumlarda epilepsi gelişim riski daha da artmaktadır. Risk faktörü yoksa risk %2 olmakla birlikte risk faktörü varlığında her bir risk faktörü için bu oran %5 artmaktadır (27).

Selim febril nöbet sonrası görülen epilepsiler genellikle JTKN'lerle seyreden idyopatik epilepsilerdir (28). Fokal bulgulu febril nöbetlerle mezial temporal skleroz arasında bir ilişki olduğu öne sürülmektedir (29). Falconertedaviye direnç TLE cerrahisinde en sık rastlanan patolojinin mezial temporal skleroz olduğunu ve bu grubun %30'unda epilepsinin etyolojisinde uzamış febril nöbet öyküsü olduğunu bildirmişlerdir (30).

2.5 Akut semptomatik nöbetler (Provake nöbetler, Reaktif nöbetler)

Akut semptomatik nöbetler spontan olmayan, yakın zamanda geçirilmiş akut serebrovasküler olaydan kaynaklanan inflamasyon, SSS'ni etkileyen infeksiyöz, metabolik- toksik nedenler, kafa travması, ateş, eklamsi ya da alkol ve uyuşturucu

madde yoksunluğu gibi nedenlerle oluşmaktadır. Akut semptomatik nöbetlerin sebepleri Tablo 6’da gösterilmiştir. Epilepsi ya da provoke edilmemiş nöbetlerde ise nöbete sebebiyet verecek bir klinik durum eşlik etmez ya da akut semptomatik nöbete bağlanabileceğinden daha uzun zaman önce ortaya çıkmıştır (31).

Tablo 6. Akut semptomatik nöbetlerin sebepleri

Akut nörolojik hastalıklar	
• Strok • Travma	• İnfeksiyon • İnflamasyon
Biyokimyasal dengesizlik	
• Hipo-hiperglisemi • Hipo-hipernatremi	• Hipomagnezemi • Hipo-hiperkalsemi
Alkol (ve diğer ilaçlar) zehirlenme veya yoksunluk	
Eklamsi	

2.6 Epilepsiyle ayırıcı tanısı yapılan non-epileptik paroksizmal olaylar (NEPO)

Epilepsinin yanlış tanısı ne yazık ki sıktır. Epilepsi merkezlerinde görülmüş epilepsi tanısı alan hastaların yanlış tanı oranı %20-%30 olarak bulunmuştur (32-34). Epilepsi ayırıcı tanısında zorluklarla karşılaşılmasının birkaç sebebi vardır; bunlar hastanın nöbet öyküsünü tam olarak anlatamadığı yaşlılar (35), çocuklar ya da zihinsel engelli hastalar, izleme olanağı bulunamamış nöbetler, bilişsel engelli hastaların muayeneye koopere olamaması ve nörolojik ve psikiyatrik komorbidite bulunması, 1. basamak kuruluşlardan sağlanan bilgilerin yetersiz olması, epilepsinin doğası gereği bazı nöbetlerin hastalar ya da yakınları tarafından doğru şekilde tanımlayamayacakları kadar karmaşık oluşu, epilepsi dışındaki epileptik olmayan nöbetlerde de gözlenebilecek bazı semptomların hekimler tarafından epilepsiye özgü olduğunun düşünülmesi (dil ısırma, idrar kaçırma, konvülziyon ve yaralanma gibi), EEG ve MR gibi tanıya yardımcı tetkiklerin yorumlanmasındaki yanlışlardır (36). Tablo 7’de epilepsiyle ayırıcı tanısı yapılan hastalıkların bazıları listelenmiştir.

Tablo 7. Epileptik nöbetlerin ayırıcı tanısı

• Senkop • Psikojenik Non-Epileptik Nöbetler • Migren • Geçici İskemik Atak • Geçici Global Amnezi • Vertebro Baziler Yetmezlik	• Paroksizmal hareket bozuklukları • Parasomniler • Benign Pozisyonel Paroksizmal Vertigo • Menier hastalığı • Diğer nedenler
---	---

Roghani yaptığı bir çalışmada, NEPO'ların etyolojilerini kardiojenik senkop (%38), düşme atakları (%10,3), mental ve kognitif bozukluklar (%10), panik atak, depresyon, konversiyon, somatizasyon gibi psikiyatrik bozukluklar (%9,6), sistemik, metabolik ve enfeksiyöz hastalıklar (%7,2), vertigo, TIA, geçici global amnezi (%12,5), ve bilinmeyen (%12,5) olarak saptanmıştır (37).

Ramsay, epilepsi ile ayırıcı tanıya girebilecek klinik durumları mental durum değişiklikleri (%41,8), konfüzyon (%37,5), baygınlık nöbetleri (%29,3), hafıza bozukluğu (%17,2), senkop (%16,8), dizziness (%10,3) ve demans (%6,9) olarak saptanmışlardır (38).

2.6.1 Psikojenik non-epileptik nöbet (PNEN)

Psödonöbet, nonepileptik nöbet, psikojenik nöbet gibi farklı isimler kullanılmaktadır (39, 40).

PNEN'ler epilepsi merkezlerine epilepsi olarak yanlış tanı ile sevk edilen en sık (>%90) durumdur (41, 42).

Dirençli epilepsi olarak sevk edilen hastaların %30'dan fazla bir miktarı PNEN nöbetlerdir (43, 44). Bazı prevelans çalışmalarında 70 yaşına kadar olan nüfusta, tekrarlayan paroksizmal atakları olanların %2,5'inde PNEN'ler bildirilmektedir (45).

Genelde genç, ortalama 30'lu-40'lı yaşlarda ve bayanlarda sık görülür (46, 47). Temeldeki nedenin simülasyon, konversiyon bozukluğu veya dissosiyatif reaksiyon olduğu düşünülmektedir (48-50).

PNEN'in tanısı öykü ve muayenede epilepsiden ziyade psikojenik nöbetten şüphelenilmesiyle konur. Tanıda yardımcı bazı ipuçları şöyledir:

- 1- AEİ’ a direnç; bu genellikle epilepsi merkezlerine sevk sebebidir ve birçok PNEN’ li hasta doğru tanıdan önce bir dönem AEİ almıştır (51).
- 2- AEİ’ dan etkilenmeyen, çok sık nöbetlerin oluşu;
- 3- Epilepsi için alışılmadık, duyuşsal yada çevresel spesifik nöbet tetikleyicilerin olması (örneğin; stres, üzgünlük hali, acı, belli hareketler, sesler) ve bunların nöbetleri ısrarla tetiklemesi;
- 4- Hangi durumlarda ortaya çıktığı; PNEN’ ler genelde tek başına değil de yanında doktor ya da başka izleyiciler varken, doktor odaları ya da bekleme salonlarında olma eğilimindedirler (52). Nöbetler ya uyanıklık dönemlerinde olur ya da hastanın uyuyor gibi görünmelerinden dolayı yalancı uykunun başlangıç ya da bitişinde olur (53-55).
- 5- Ek olarak fibromiyalji, kronik ağrı, kronik yorgunluk sendromu, lyme hastalığı gibi tanılar bulunabilir (52). Somatizasyon bozukluğunu düşündüren semptomlarının yazılı olduğu uzun bir liste ve çoklu sistem tutulumu PNEN şüphesini artırır (56).
- 6- İlişkilili psikiyatrik hastalığın bulunduğu psikososyal öykünün mevcudiyeti PNEN’ lerin özellikleri ve epileptik nöbetlerle ayırımında aslında iyi bir nöbet gözlemi tanıda yeterlidir (57).

PNEN’ ler ile epileptik nöbetlerin ayırımında bazı klinik özelliklere dikkat etmek gerekmektedir. Bu özellikler Tablo 8’ de verilmiştir.

Tablo 8. PNEN’ ler ile epileptik nöbetlerin ayırımı (54, 55, 58-60)

PNEN	EPİLEPTİK NÖBET
Nöbet esnasında bilinçte azalma vardır ama gerçek bilinç kaybı yoktur	Miyoklonik nöbetler dışındaki jeneralize epileptik nöbetlerde tam bilinç kaybı vardır
Her seferinde farklı nöbet şekilleri sergileyebilirler	Nöbetler stereotipiktir
Nöbet başlangıcında hiperventilasyon, sersemlik, parmak uçlarında pareteziler, çarpıntı ve baş ağrısı gibi davranışsal değişiklikler olabilir	Nöbet başlangıcında epigastik özel duyular, davranışsal değişiklikler, unilateral duyuşsal veya motor semptomlar olabilir

Nöbetin süresi genelde 2 dk'den uzundur ve durup tekrar başlayacak şekilde kesintili olabilir	Nöbetin süresi genelde 2 dk'den kısa
Nöbet esnasında sadece üst ekstremitelerin tutulumu nadirdir ve olursa düzensiz, asimetrik, asenkron klonik hareketler olur	Nöbet esnasında sadece üst ekstremitelerin tutulumu daha sık, ancak düzenli, simetrik ve senkron hareketler olabilir
Alt ekstremitelerde de aynı durum geçerlidir sadece alt ekstremitte tutulumu her iki grup için de daha nadirdir	
Nöbet esnasında pelvisin öne doğru itilmesi şeklindeki pelvik silkinme hareketi hastaların yarısında vardır	Nöbet esnasında pelvik silkinme hareketi nadiren epilepsi nöbetlerinin klonik fazında düzenli olarak olabilir
Nöbet esnasında opustotonik duruş, bir taraftan bir tarafa baş hareketi görülebilir	Nöbet esnasında tüm vücutta oluşan rijidite JTK nöbetlerinde tonik fazda olur
Nöbet esnasında gözler kapalıdır ve göz hareketi yoktur, göz kapaklarında titreme şeklinde hareketler olur, gözü açılmaya çalışıldığında direnç gösterir	Nöbet esnasında gözlerde dalma, kayma ve ya göz kapaklarında miyokloniler olmaktadır
Nöbet esnasında inilti, hırıltı, çığlık atma, zorlu nefes alma sesleri ve kelime şeklinde ses çıkarma olabilir	JTKN esnasında epileptik çığlık duyulur
Nöbet esnasında ciddi yaralanmalara pek rastlanmaz	Nöbet jeneralize olduğunda ciddi yaralanmalar görülebilir
Nöbet esnasında hasta dilini ısırmissa ucundan ısırma eğilimindedir	Nöbet esnasında dili yanından ısırma olur
Nöbet esnasında idrar kaçırma pek beklenen bir bulgu değil	Nöbet esnasında idrar kaçırma gözlenebilir
Son zamanlarda nöbet sonunda ağlamanın spesifik bir bulgu olabileceği saptanmıştır	Nöbet sonunda ağlama beklenen bir durum değildir

Bu davranışların bazıları PNEN'ler için son derece spesifik olmasına rağmen, hiçbirinin kendi içinde patognomonik olmadığına işaret etmek gerekir. Epileptik nöbet/ PNEN ayırımında kullanılabilecek en önemli laboratuvar yöntemlerinden biri iktal EEG kayıtlarıdır. Nonepileptik nöbetler epileptik nöbete benzeyebilir ancak bunlarda anormal kortikal deşarjlar beklenen bir bulgu değildir (61).

Unutulmamalıdır ki; epilepsili hastalarda interiktal elde edilen EEG kayıtları normal olabilir yani her epilepsili hastanın interiktal EEG kayıtları patolojik olmak zorunda değildir ve epileptik deşarj görülmemiş olması epilepsi tanısını dışlatmaz ya da patolojik olarak değerlendirilen her EEG epilepsiyi düşündürmez (62). EEG anormallikleri klinikle beraber değerlendirilince anlam kazanır (63).

Diğer yandan, iktal EEG kayıtlaması sırasında epileptik deşarj kaydedilmemiş olması, epilepsi tanısından uzaklaştırır. Ancak unutulmamalıdır ki iktal EEG'nin parsiyel nöbetlerde negatif olabilir (64) veya hareketin oluşturduğu aşırı artefaktan dolayı iktal EEG değerlendirilemeyebilir (65).

2.6.2 Senkop

Genel nöroloji kliniklerinde daha sık görüldüğü düşünölmekle beraber, epilepsi merkezlerine PNEN'lerden sonra en sık yanlış epilepsi tanısıyla sevk edilen bir durumdur. Senkop türü ne olursa olsun ortak mekanizma sistemik hipotansiyondur. Senkop geçici olarak serebral hipoperfüzyonun sonucu, bilinç ve postural tonus kaybını takip eden, medikal bir yardıma ihtiyaç göstermeden, genellikle konfüzyon olmadan spontan olarak iyileşme durumudur (66).

Bazı semptomların yardımı olsa da epilepsi ve senkop ayırımı görgü tanığının olmadığı durumlarda, sadece öyküye dayanıyorsa zor olabilir. Senkop tanısında bazı ipuçları vardır bunlar; senkop öyküsünde aniden ayağa kalkma, uzun süre ayakta kalma, öksürük, hapşırma, defekasyon, miksiyon, valsava manevrası, ağır yük kaldırma, sıcakortam, egzersiz, yorgunluk, açlık, kan alma gibi tıbbi prosedürlerle tetiklenen ağrı, korku gibi fiziksel ve emosyonel stresler gibi presipite eden bazı etmenler vardır. Yine öyküde kardiyak hastalık, ileri yaşın bulunmasıyla beraber retinal kortikal hipoperfüzyona bağılı bulanık görme ve düşüncenin bozulması, önce sempatik sonra parasempatik aktivite artışına bağılı solukluk, halsizlik, soğuk terleme, baş dönmesi, sersemlik, bulantı (epilepsideki gibi yükselen özellik

göstermez), göğüs ağrısı, çarpıntı gibi birkaç saniyeden dakikaya kadar sürebilen prodromal belirtilerin olması tanıda yol göstericidir (67, 68).

Epilepsi nöbeti lehine düşünülmesi gereken öykü özellikleri dil ısırma, tipik postür değişiklikleri, idrar inkontinansı, siyanoz, prodromal déjâvu ve nöbet sonrası konfüzyondur (67-69).

Senkopun süresi, prodromal belirtileri ve atağın sonunda hemen kendine gelmesi epileptik nöbetten ayırımı yapılmaya yardımcı bulgularlardır. Ayrımında zorlanılmasının bir sebebi de konvülziyonlarla seyreden senkoplardır (70). Senkop esnasında yüksek merkezlerde iskeminin artması beyin sapında bulunan retiküler formasyonda inhibitör etkileri ortaya çıkarır ve hastaların % 45-63'ünde yüz, gövde ve ekstremitelerde kısa süreli kasılmalar (tonik, klonik veya miyokloniğe benzer) oluşur. Bir kaç saniye sürme ve hasta yatay pozisyona getirilince sonlanma eğilimindedir ancak tipik JTKN 30-90 sn sürer. Senkopdaki tonik aktivite tipik olarak, baş ve gövdede ekstansiyon, kollarda fleksiyon veya ekstansiyon postüründedir, tonik kasılma hiçbir zaman JTKN'lerdeki gibi zorlu ve uzun süreli değildir. Senkopla ilişkili miyokloniler; ağız kenarında tek bir çekilme ile olabilirken jeneralize bir miyokloni de olabilir (71, 72).

2.6.3 Hipoglisemi

Hipoglisemi nadiren tam bilinç kaybına neden olur. Olduğu zaman açlık, halsizlik, titreme, kırıklık ve anormal davranışlar şeklinde abartılı prodromal belirtileri vardır. Genelde diyabetik olma, insülin veya oral anti diyabetik kullanma ve oruç tutma gibi risk faktörleri vardır. Ayrıca diyabetik hastalarda insülinin indüklediği hipoglisemiye bağlı olarak nöbetler görülebilir (25).

2.6.4 Migren

Epilepsi ve migrenin her ikisinin patofizyolojisinde artan beyin uyarılabilirliğinin olduğunu savunan hipotezler vardır (66, 73-75).

Migren ağrısının komponentleri olan; prodrom, varsa aura, ağrı ve postrom dönem epileptik bir nöbetin komponentlerine benzemektedir. Prodromal belirtileri migrende baş ağrısı (öncesinde aura olabilir/ olmayabilir), epilepside ise nöbet izler (76-78).

Aura dönemi nonkonvülziv nöbetler ve auralı migren ayırımında zorluk yaşatabilmektedir. Migren aurası sıklıkla en az 5 dk veya daha uzun bir sürede

gelişip 60 dk ya kadar uzayacak bir süre zarfında devam eder, oysa epilepsideki aura ise nadiren 5 dakikaya kadar uzar genellikle 1 dk'dan kısadır. Migrendeki görsel auralar, pozitif semptomlar olarak hemianopsi, parlak ışıklı noktalar, kırık çizgiler, bazen de parlayıp sönen basit şekiller şeklinde basit görsel halüsilasyonlar ya da negatif semptomlar olarak skotomlar şeklinde olabilir. Eğer pozitif ve negatif semptomlar beraberse migren için tipiktir. Görsel hallüsinasyon görme merkezinin ortasından başlıyor ve büyüyerek periferiye yayılıyorsa migren için tipiktir. Epilepsideki görsel auralar hallüsinasyon ya da illüzyon şeklinde olabilir. Tipik olarak farklı renklerde tek görme alanında başlayarak görme alanının tümüne yayılabilen çakan ışıklar, seyrek olarak siyah noktalar şeklindedir. Kompleks görsel halüsilasyonlarda şekilli görüntüler şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Asefaljik migren şeklindeki baş ağrısının olmadan sadece auranın olduğu migren epizodları kafa karışıklığına neden olabilir ancak auranın özellikleri ve öyküde tipik migren ağrılarının saptanması tanıda yardımcıdır (66).

Auralı akut migren ya da akut baziller migrenin EEG bulguları normal olabilmekle birlikte (76, 79) unilateral ya da lateral posterior delta/ teta aktivitesi, posterior ritmlerin kaybolması, periodik yavaş dalga deşarjları veya oksipital interiktal epileptiform deşarjlar gibi önemli oranda fokal yavaşlama veya epileptiform özellikte anomali migren hastalarının EEG'lerinde görülebilmektedir (79).

Baş ağrısı epilepsiyle ilişkili olarak nöbetten önce, sonra veya seyrek olarak iktal semptom olarak görülebileceği gibi auralı ve aurasız migren ataklarının epilepsi nöbetlerini taklit edebileceği de bildirilmektedir (66). Epileptik nöbetle ilişkili iktal baş ağrısı tek başına nöbet göstergesi olarak pek çok çalışmada incelenmiştir. Genellikle bir dakikadan kısa sürer, paroksizmaldir ve basınç hissi, sıcaklık basması, dolgunluk, şişlik şeklinde hastalarca tanımlanır (80, 81). İktal baş ağrısı migrenden kısa süreli olması ile ayrılır. Belirgin aile hikâyesinin olmaması, lokalizasyonunun yaygın, bilateral olması, aura olmaması ve antiepileptiklere yanıt vermesi ile migrenden ayrılır (79, 82, 83). Migrenöz baş ağrısıyla birlikte kusma/mide bulantısı sık görülürken epileptik nöbetlerde daha ender olup, jeneralize tonik klonik nöbet sonrası görülebilir (76, 84). Epilepside de migrende de görsel stimulus iyi dökümente edilmiş tetikleyici faktördür (76, 84).

Ayırıcı tanıda yardımcı en önemli etmen olayın süresidir; migren semptomları dakikalar, epilepsi semptomları saniyeler içinde gelişir (85). Uzun süreli baş ağrısı, fotofobi, fonofobi, bulantı ve kusma migren için, otomatizma, konfüzyon ve postiktal uyku hali epilepsi için ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken ana semptomlardır (66).

2.6.5 Uyku bozuklukları

Uyku bozuklukları ve epilepsi ayırıcı tanısındaki zorluk uykuda oluşan bu durumların başlangıcının gözlenememesi ve hastada amnezi olmasından kaynaklanmaktadır. Hastalarda uyanıklıkta epilepsi nöbeti yoksa ayırıcı tanı zorlaşabilir. Parosomniler yaşanan olaya amnezinin oluşuyla tanıda sorun yaşanmasına sebep olan uykuda kısa süreli paroksizmal davranışlardır. NREM parasomnileri (gece terörü, uyurgezerlik, konfüzyonel uyanma) kompleks davranışlar ve bazı cevapsızlık dereceleri ve amnezi halinden dolayı yüzeysel olarak nöbetlere benzeyebilirler. REM (rapid eye movements) uyku davranış bozukluğu dışında çocukluk yaş grubunda daha sık olarak görülürler, genelde ailesel öykü vardır, uykusuzluk, hastalık, stres kötüleştirebilir (66).

Tonusun kaybıyla oluşan katapleksi, narkolepsinin bir parçasıdır, fakat bilinç kaybı olmadan hastalar kas tonusu gelene kadar birkaç dakika hareketsiz yerde yatarlar, bu nedenle atonik nöbetlerle karışabilir (66). Ancak birkaç ayırıcı özelliği vardır. Katapleksi özellikle kahkaha gibi duygulanımlarla tetiklenmektedir, bir ekstremiteye veya belli bir kas gurubuna lokalize kalabilmektedir (86, 87).Görgü tanığının olmadığı ve olayın başlangıcının görülmediği durumlarda narkolepsideki uyku atakları postiktal dönemle de karıştırılabilir. Narkolepsili hastalar kolaylıkla uykudan kalkar ve kendiliğinden uyandırılabilirler. Oysa konvülziyonu olan hastalarda ise derin uykunun izleri, postiktal uyku sersemliği, laterji ve sıklıkla baş ağrısı olur (88).

Narkolepside şiddetli durdurulamaz gündüz uyku atakları vardır, atonik nöbetler ise genelde Lennox-Gestaut sendromunda görülen nöbetlerin bir komponenti olarak izlenir (89).

2.6.6 Hipnik jerkler (Hipnogojik miyoklonus)

Uykuya dalış miyoklonileri, uykuya geçiş döneminde vücudun bir bölümünü ya da tümünü etkileyen, bazen kişiyi uyandırabilen ani sıçramalardır (90). Bunlar

herkesin zaman zaman yaşadığı, iyi huylu miyoklonilerdir. Nöbetlerdeki miyoklonik sıçramalara benzeseler de, uykuya dalarken oluşları ve klinik özellikleri selim nonepileptik fenomen olduklarının bir göstergesidir (89).

EEG incelemelerinde bu durumun uyanıklıktan evre 1'e geçiş esnasında olduğu ve EEG'de ilişkili bir aktivite olmadığı görülür (91).

Akut distonik reaksiyon, hemifasial spazm, nonepileptik myoklonus gibi paroksizmal hareket bozukluklarının da epilepsi ile ayırıcı tanısını yapmak gerekir (89).

2.6.7 Geçici global amnezi

Anterograd amneziyle seyreden bir epizoddur. Hastaların kognisyonları sağlamdır ancak yeni anılar oluşturulamaz. Hastalar alarm halindedir ve tekrar tekrar etraflarıyla ilgili sorular sorarlar. Altta yatan neden bilinmemektedir (92).

2.6.8 Geçici iskemik atak (GİA)

GİA ve nöbet ayırımı yapmak genel olarak kolaydır. Ayırıcı tanıda genel olarak birkaç özelliğe dikkat etmek gerekir. GİA sanılanın aksine pek bilinç kaybına neden olmaz, muhtemelen iskemiyle ilişkilidir, yaşlı ve hipertansiyon gibi risk faktörleri bulunur, daha çok negatif semptomları içerir, 24 saatten kısa sürerken, epileptik nöbetler ise afazi, atoni, negatif myoklonus ve iktal paraliziler gibi birkaç örnek dışında genelde pozitif semptomları içerir, genel olarak birkaç dakika sürer (66, 93).

2.6.9 Benign pozisyonel paroksizmal vertigo (BPPV)

Klinik özellikleri ile temporal lobdan ya da temporo-parietal bölgeden kaynaklanan vertijinöz auralarla ayırıcı tanısını yapmak gerekebilir (94, 95).

2.6.10 Bening nonspesifik semptomlar

Bu semptomların bir başlık altında toplanamayan yukarıda anlatılan gibi psikojenik ya da organik herhangi bir tabloya uymayan ve epilepsi merkezlerinde karşılaşılan durumlardır. Günlük yaşamda sık olarak karşılaşılan geçici dengesizlik, baş dönmesi, ekstremitelerde ve başta duyumsamalar ve çeşitli hafif ve kısa istemsiz hareketler olarak karşımıza çıkabilir. Yine yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda da ne epileptik ne de psikojenik olan ürperme, titreme ve seğirme gibi nonspesifik anormal hareketler görülebilmektedir (96).

Yine de arada kalınan durumlarda tanı netleştirilemediyse konservatif gidilerek hastaları takibe almak epilepsi tanısı koymaktan daha akılcı olabilir (89, 97).

2.7 İlk nöbete yaklaşım

Hastalar ilk nöbetini geçirmekteyken karşımıza çıkabileceği gibi öyküde nöbetleri ya da paroksizmal atakları olması nedeniyle de karşımıza gelebilmektedir. Bu durumda epileptik–nonepileptik nöbet ya da nöbetler açısından ayırıcı tanıya gereksinim bulunmaktadır. Epileptik nöbet ya da nöbetler söz konusu ise, akut semptomatik ve uyarı olmaksızın gelişen nöbet arasında ayırım yapılmalıdır (98).

Altta yatan predispozan klinik durum ile nöbet arasındaki döneme dayalı olarak nöbetler, unprovoked ya da provoked şekilde tanımlanır. Unprovoked nöbetler ayrıca, progresyon göstermeyen spontan veya travmatik SSS hasarı (uzak semptomatik nöbetler) varlığında da oluşabilirler (99).

Bu hastalarda da tanı algoritması hemen hemen aynıdır. Anamnez bilgileriyle hastanın epileptik nöbet geçirdiğinden emin olunmaya çalışılmalı, fizik muayenesi ve nörolojik muayenesi yapılmalıdır. Etiyolojik nedenlerin tespiti açısından biyokimyasal ve hematolojik testler, MRG, R-EEG ve R-EEG bilgi vermiyorsa uyku EEG’den (U-EEG) yararlanılmalıdır (100).

İlk nöbetten sonra nöbetlerin tekrarlama riski %27-%80 arasında değişmektedir (25). Bu risk olgudan olguya değişmekle birlikte, en yüksek rekürrens riski, anormal EEG bulguları olan ve beyin lezyonu saptanmış semptomatik ilk nöbetini geçiren hastalarda ortaya çıkmaktadır (101). Genel olarak, rekürrens riski ilk 12 ayda en yüksektir ve nöbetten sonraki 2 yılda neredeyse sıfıra kadar düşmektedir (102).

Tüm unprovoked ilk nöbetlerin AEİ’lerle ayırım gözetmeden tedavisi önerilmemektedir. Elektrofizyolojik olarak ya da görüntüleme testlerinin sonuçlarına göre, artmış relaps riski gösteren, özellikle yapısal SSS ve/veya EEG anomalisi varlığı hastalarda ve/veya tedavinin risk/yarar dengesi yarar yönünde olan hastalarda, nöbet relapsının ve tedavinin sosyal, emosyonel ve kişisel etkileri hastayla görüşülerek değerlendirildikten sonra tedavi uygulaması düşünülmelidir. Risk taşıyan aktivite yapanlar ve bu işlerde çalışanlarda da tedavinin başlanması gerekebilir. Epilepsili hastaları değerlendirirken ise yukarıda anlatılanlara

ek olarak hastaların tanısında ve takibinde nöbet tipleri ile beraber mümkünse spesifik bir sendromlarını tanımlamak ve tedavi (eğer gerekiyorsa) planı gibi birkaç faktöre daha dikkat etmek gerekir. Geleneksel olarak primer jeneralize veya sekonder jeneralize nöbetleri olup olmadığına karar vermek, yeni tanı alacak hastaların değerlendirilmesi ve tedavisi sırasında bir yol ayırımı noktasıdır. Ancak son derece gelişmiş elektrofizyolojik ve görüntüleme çalışmaları sayesinde bu basit ayırım daha da bulanık hale gelmiş ve görünürde jeneralize olan bazı epilepsilerin fokal başlangıçlı olabileceği anlaşılmıştır (103).

2.8 Epilepside EEG'nin yeri

Saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kaydedilen serebral biyoelektrik aktivitenin kayıtlanması temeline dayanan EEG, ilk kez 1929 yılında Hans Berger tarafından insanda kullanılmıştır. Daha sonra 1935 yılında Gibbs epilepsi tanısı ve yönetiminde kullanılmaya başlanan diken ve dalga deşarjlarını keşfetmiştir. EEG aktivitesinin kaynağı, kortikal pramidal hücrelerin postsnaptik potansiyelleridir. Dolayısıyla subkortikal veya sulkal derinliklerde yerleşimli kortikal hücrelerden kaynaklanan potansiyellerin, skalpten yapılan kayıtlamalarda EEG'ye katkısı çok azdır veya hiç yoktur (104, 105).

EEG klinik olarak epileptik bozukluk şüphesi olanlarda epilepsi tanısının konulmasında, epilepsi tanısı olanlarda ise epileptik sendrom sınıflamasında, uygun tedavi planı ile prognoz için yol gösterici olarak ve hastalığın gidişatını izlemek için kullanılan en önemli laboratuvar yöntemidir. Absans epilepsiler dışında EEG: AEİ'lerin terapötik etkilerinin takibinde kullanılmasında yararlı değildir (106).

Başlıca zemin aktivitesinde belirgin bir asimetri ve yavaşlamanın saptanması, epileptiform deşarjların (diken, keskin ve diken-dalga deşarjları) belirlenmesi lateralizasyon ve lokalizasyon açısından oldukça önemlidir. Epileptiform deşarjlar görüldüğü alana bağlı olarak fokal, lateralize ve jeneralize olabilir, bu bulgular nöbet ve epilepsi sendromu hakkında bilgi verir.

Kayıtlanan tek R-EEG'de tipik epileptiform anomaliyi saptama olasılığı epilepsi merkezlerinde erişkinlerle yapılan çalışmalarda %29 ve %55 arasında değişmektedir (107-109).

Tekrarlanan EEG’lerde, aktivasyon yöntemlerinin uygulanması ve uyku kayıtları ile bu oran %80-90’lara çıkmaktadır (107, 109-111).

Epilepsili hastanın EEG’sinin normal olması epilepsi tanısını dışlamaz. Unutulmamalıdır ki birçok epilepsili hasta sürekli normal interiktal EEG bulgusu gösterebilir. Beynin derin bölgelerine lokalize ve küçük lezyonlar yüzeysel EEG’ye yansımayabilir (106, 112, 113).

İnteriktal epileptiform anormallikler, fokal/jeneralize, tek/çoklu, diken ve keskin dalgaları genel olarak yavaş dalgaların takip ettiği EEG’de saptanan patolojilerdir. İnteriktal bir anomalinin tanımlanması ve kabul edilmesi için bir çok kriter gereklidir (114). (Tablo 9)

Tablo 9. İnteriktal diken ve keskin dalgaların özellikleri (114)

- Deşarj paroksizmal olmalıdır ve açık bir şekilde zemin ritmi aktivitesinden ayırt edilmelidir.
- Deşarj, diken veya keskin bir konturla sonuçlanan birkaç milisaniyeden fazla süreyle ortaya çıkan tipik olarak polaritede ani bir değişiklik gösterir.
- Süre 200 ms den kısa olmalıdır. 20-70 ms arasında diken dalga, 70-200 ms keskin dalga olarak isimlendirilir. Bu şekilde isimlendirilmeleri elektriksel görünümüleriyle ilişkilidir ve klinik olarak aralarındaki bir farktan kaynaklanmamaktadır.
- Deşarjın fizyolojik bir alanı olmalıdır. Birden çok elektrotta kaydedilmeli ve bir voltaj gradienti olmalıdır.
- Diken ve keskin dalgalar tipik olarak negatif polariteye sahiptir.
- Diken ve keskin dalgalar sıklıkla yavaş bir dalga tarafından takip edilir.

İnteriktal diken veya keskin dalgalar; paroksizmal depolarizasyon şifti sonrası devam eden hiperpolarizasyon ile hipersenkron nöronal ateşlenme ile ilişkili eksitator ve inhibitör postsnaptik potansiyellerin toplamını temsili eder. Altta yatan benzer fizyolojik mekanizmalar olması nedeniyle klinik olarak keskin ve diken dalgaları ayırmanın bir anlamı yoktur. EEG’deki bu farklı görünüm deşarjın hangi yolla yayıldığı ile nöronal senkronizasyonun hızının ve kuvvetinin yansımasından kaynaklanır. Fokal ya da jeneralize yavaş dalgalar epilepsili hastalarda görülebilir ancak spesifik değildir. Geçici fokal yavaşlama, saptanamayan derin interiktal

dikenlerin neden olduğu inhibisyonu (115-117) veya kronik epilepside sık olan nöron kaybı ve gliosis gibi patolojik değışiklikleri yansıtır olabilir (118).

Bununla beraber nöbet için spesifik bir bulgu olmayan fokal yavaşlama epilepsi dışında gliosis, inme, tümör gibi bir çok durumda olabilir. Bu duruma örnek olarak devamlı fokal polimorfik delta aktivitesi verilebilir. Bu aktivite sadece bireylerin %20 civarında nöbetle ilişkili bulunmuştur (119).

Buna karşın nonepileptik lezyonlarda da izlenebilen, temporal intermittan ritmik delta aktivitesinin temporal lob epilepsisine spesifik olduğu ileri sürülmektedir (120-122). Şuna da dikkat çekmek gerekir ki; tüm interiktal diken ve keskin dalgalar nöbetlerle ilişkili değildir. Örneğin uykunun benign epileptiform geçicileri, 14 ve 6 Hz pozitif dikenler, wicket dikenleri, ritmik midtemporal teta deşarjları (RMTD), 6 Hz fantom diken ve dalgaları, verteks keskin dalgaları, orta hat teta ritmi ve yetişkinlerin subklinik ritmik elektrografik deşarjları (SREDA) nöbetle ilişkili olmayan benign bulgular olarak kabul edilir(123).

Epilepsi sendromunun kendisi EEG’de İİED’leri saptamada büyük rol oynamaktadır. Genel olarak İİED’ler parsiyel epilepsili hastalarda Primer jeneralize epilepsili (PJE) hastalara göre daha düşük oranlarda görülmektedir (124).Çocukluk çağının absans epilepsisi, Lennox-Gastaut sendromu, iyi huylu sentrotemporal çocukluk çağı epilepsisi West sendromu neredeyse her zaman anormal EEG bulguları gösterir ve tekrarlayan EEG’lere gerek kalmaz. Mezial temporal lob epilepsili (MTLE) hastalar genellikle interiktal EEG’lerde anormalliğe sahiptir ancak İİED’leri saptamada uyku kayıtlamaları gibi ikinci bir çalışmaya gerek duyulması da nadir değildir. Frontal lob epilepsili (FLE) hastalarda tekrarlayan kayıtlamalara rağmen İİED’ler daha az saptanır. Sadece bir nöbet geçiren hastalarda ve nöbetleri kontrol altında olup medikal tedavi kesilenlerde EEG’de İİED saptama oranı %12-%50 gibi daha düşük bir orana sahiptir (125-132).

İnteriktal keskin ve dikenlerin kaydını etkileyen faktörler tabloda belirtilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. İnteriktal epileptiform deşarjları (interiktal keskin ve diken) etkileyen faktörler (133)

- Çocuklarda erişkinlerden daha sık kaydedilir,
- Epilepsi hayatın erken dönemlerinde başladıysa daha sık kaydedilir,
- Epilepsi sendromuna bağlı olarak oluşur, West sendromu, Landau-Kleffner sendromu, benign rolandik epilepsi ve çocukluk çağı absans epilepsisi gibi bazı sendromlarda daha sık kaydedilir,
- Erişkinlerde temporal lob epilepsisinde, ekstra temporal lob epilepsisinden daha sık görülür,
- Uykuda uyanıklıktan daha sık görülür,
- Sfenoidal elektrotlar gibi ek elektrot kullanımında daha sık saptanabilirler,
- Nöbet sıklığı fazla ise İİED'lerin kaydedilme olasılığı arttırabilir,
- Nöbetten hemen sonraki kayıtlarda yakalanma olasılıkları daha fazladır,
- Bazı epilepsi sendromlarında, bazı AEİ'ler İİED'leri baskılayabilir.

Valproat (VPA) ve Etosüksimid jeneralize diken-dalga deşarjlarını baskılayabilir (133). Benzodiazepinler ve Barbitüratlar akut alındığı durumlarda İİED'lerin oluşum oranını azaltmaktadırlar ancak kronik kullanımda bu oran azalmamaktadır (134, 135).

Şu da belirtilmelidir ki EEG'de gözlenen İİED her zaman epilepsi anlamına gelmemektedir. EEG kliniğine yönlendirilen sağlıklı erişkinlerde R-EEG kaydında İİED görülme oranı %0,2 ila %0,5 çocuklarda ise %1,9-%3,5 arasındadır (bu çocukların %15 inde takiplerde epilepsi geliştiği saptanmıştır) (136-139). Tablo 11'de İİED'lerin epilepsi dışında görülme özellikleri verilmiştir.

Tablo 11. İİED'lerin epilepsi dışında görüldüğü durumlar ve özellikleri (114)

- Deşarjların tipleri sentrotemporal diken, jeneralize diken-dalga ve fotoparoksizmal cevap gibi idiyopatik epilepsilerdeki deşarjlara benzer
- Gelişimsel etki vardır; diken ve keskin dalgalar neonatallerde sıktır ve yaşamın ilk 6-8 haftasından sonra kaybolur
- Körlük, serebral palsi, dikkat eksikliği ve hiperaktivitebozukluğu, kısa etkili benzodiyazepin ve barbitürat çekilmesi gibi komorbidite durumlarında gözlenebilir

Nörolojik ya da psikiyatrik hastalıkların dışındaki nedenlerden hastanede yatan erişkinlerde İİED saptanma oranı sağlıklı kişilerle benzerdir (136).

Epilepsisi olmayan ancak nörolojik hastalıklardan dolayı hastanede yatan erişkin hastalarda, diğer durumlarla hastanede yatanlardan daha yüksek oranda İİED saptanmıştır. Bunun sebebi nörolojik hastalıklardan dolayı hastanede yatan hastalar içine serebral tümörler, felç ve kraniyotomi olan hastaların da olması olabilir (140).

Hastanede yatan hastalarla psikiyatrik hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, İİED saptanma oranının psikiyatrik hastalarda daha yüksek olduğu saptanmış bunun sebebinin Barbitürat çekilmesi ve anoreksi olabileceği öne sürülmüştür (139).

Olasılıkla saptanan İİED'lerin lokalizasyonunun epilepsi tanısı ile ilişkili gözükmektedir. Sentral-mid-temporal dikenlerin %40'ı ve oksipital dikenlerin %50'si epilepsiyle ilişkilidirler (141). Yapılan bir çalışmada çocuklarda körlüğün %15 oranında oksipital dikenlerden sorumlu olduğu saptanmıştır (142). Nöbetleri olmayan ancak jeneralize deşarjlara genetik olarak yatkınlık taşıyan asemptomatik kişilerde sıklıkla jeneralize diken dalga deşarjları ve fotoparoksizmal yanıt tespit edilir (143). Epilepsisi olmayan ve sonraki hayatlarında nöbet geçirmeye eğilimi olmayan kişilerde fotoparoksizmal yanıt %63 oranında saptanmıştır (144-147). Aslında midline, anterior temporal, midtemporal ve multifokal dikenler genellikle epilepsiyle ilişkilidir ve %90-95'den fazla oranda bu kişilerin epilepsisi vardır (139, 145).

Diyaliz demansı, hipokalsemi, üremik ensefalopati, eklemisi, tirotoksikoz ve haşimato ensefalopatisi gibi durumlarda da EEG kayıtlamalarında fokal ve multifokal diken ile hem uyku hem de uyanıklık nöbetleri olan epilepsi de diken veya keskin dalgalar saptanabilir (148-153).

Jeneralize epileptiform deşarjlar kronik böbrek yetmezlikli olgularda %8-9 oranında saptanmıştır. Bu hastaların bir kısmında takiplerde nöbet de gözlenmiştir (154). Hipoglisemilerde diffüz yavaşlama, nonketotik hiperglisemide periyodik lateralize epileptiform deşarjlar görülebilmekle birlikte metabolik ensefalopatilerdeki trifazik dalgaların jeneralize epileptiform deşarjlardan ayrımı yapılmalıdır (155).

Klorpromazin, lityum ve klozapin gibi bazı ilaçlar özellikle yüksek dozlarda İİED üretebilir (156, 157). Epileptik olmayan kişilerde kısa etkili barbitüratların

çekilmesi jeneralize deşarjların veya fotoparoksizmal yanıtın oluşumuna sebep olabilir (158, 159). Nöbet öyküsü olmayan, abse ve yavaş büyüyen kitle gibi kranial yer kaplayan lezyonu olan kişilerde de İİED'ler görülebilir ancak bu hastalar ileride nöbet geçirmeye risk taşıyan kişilerdir (160).

Genel olarak fokal İİED'lerin varlığı lokalizasyonla ilişkili (fokal) bir epilepsinin, görüldüğü bölge de epileptik lezyonun yeri ve epileptik sendromun etyolojisi hakkında ipuçları verir. Yine jeneralize deşarjlar da jeneralize epilepsi sendromlarına işaret etmektedir. Deşarj frekansı, etyolojiyi belirlemeye de yardımcıdır. Örneğin genel olarak 3 Hz ve daha yüksek frekanslar idiopatik jeneralize epilepsilerde 2,5 Hz ve daha düşük sıklıklar semptomatik epilepsiyle bağlantılıdır (133). Dikkat etmek gereken bir diğer konu da, çocukluk çağıının benign rolandik epilepsisinde %7 oranında jeneralize deşarjların görülebileceği gibi İİED'lerin lokalizasyonunun her zaman bu kurala uymadığıdır (161).

Çocukluk çağıının absans epilepsisi, Lennox-Gestaut sendromundaki atipik absanslar ve kompleks parsiyel nöbetler klinik olarak birbirine benzeyebilir. EEG'de tipik absanslarda 3 Hz diken dalga kompleksleri, atipik absanslarda 2,5 Hz diken dalga deşarj kompleksleri ve KPN'lerde temporal bölgelerde diken ve keskin dalga aktivitelerinin gözlenmesi bu epizodların ayrımında, tedavisinde ve prognozu hakkında bilgi verir ve kolaylık sağlar. İİED'ler yanıltıcı bulgular verebilir bu nedenle öykü, muayene ve nöro görüntüleme yöntemleriyle uyumlu olması tanıya ulaşmaya yardımcı olur (133).

2.9 Uyku

Uyanıklık ve uykunun düzenlenmesinde medulladan beyin sapına, hipotalamusa ve bazal ön beyine doğru uzanan farklı birçok merkez ve nörotransmitter görev alır. Uyku ve uyanıklık sikluslarının düzenlenmesinde bu merkezlerin koordineli olarak çalışması gerekir. Uyanıklığı ve uykuyu aktive eden nöronlar pontis oralis, mezansefalik santral tegmentum, posterior hipotalamus, orta hat beyin sapı, dorsolateral meduller retiküler formasyon, anterior hipotalamik-preoptik alanlarda yer alır. Uyku ve uyanıklığın fizyolojisini anlayabilmek için öncelikle uyku ve uyanıklığın oluşumunda ve devamlılığında görevli yollar ve mekanizmaları kavramak gerekir. Assendan retiküler aktive edici sistem üzerinden

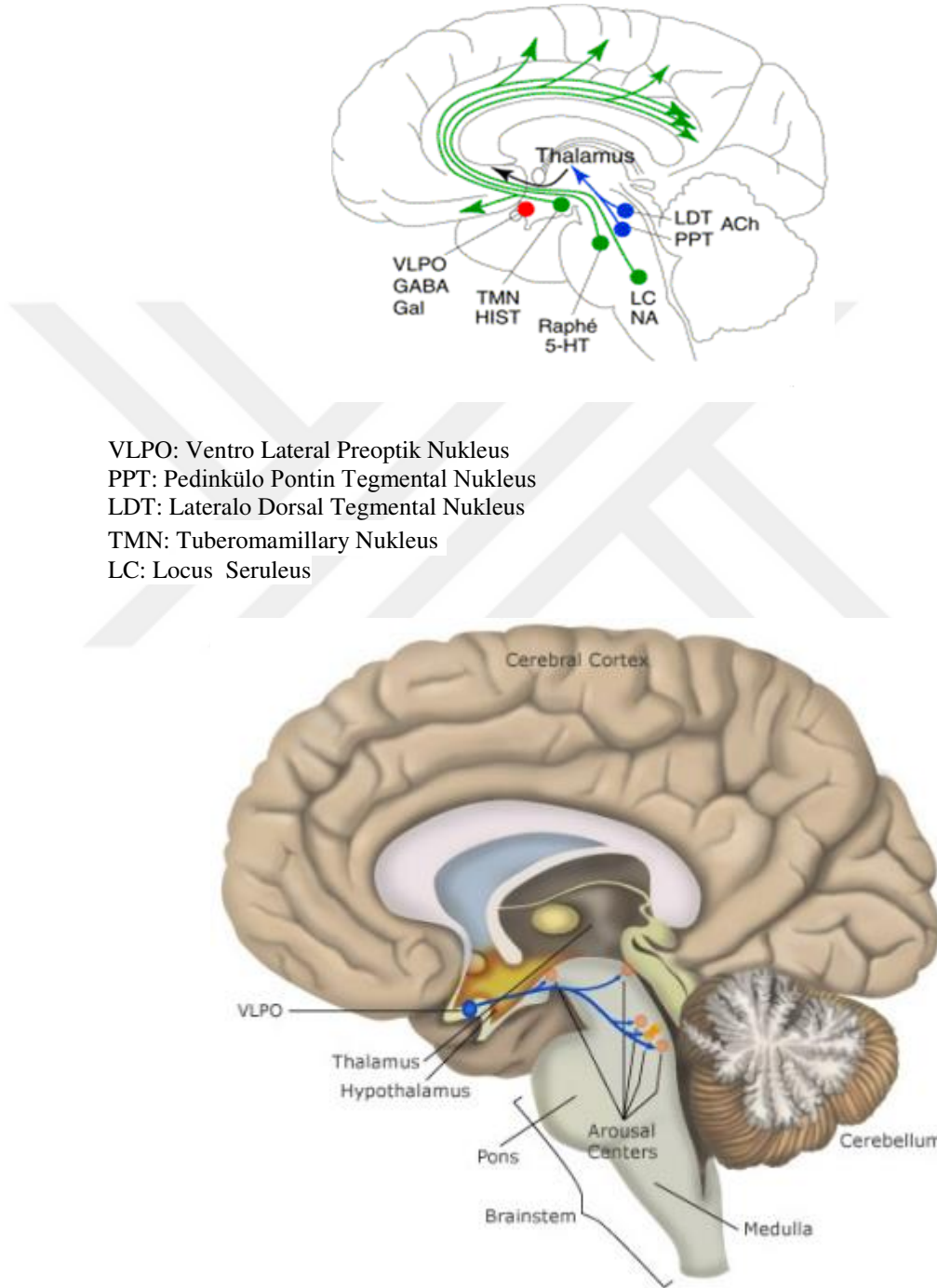
talamokortikal, bazal kortikal, hipotalamo-kortikal yollarla kortekse aktive edici uyarı iletilir. Assendan retiküler aktive edici sistem nörotransmitter olarak primer olarak glutamat kullanır bunun dışında ponto-mezansefalik tegmental nöronlar, asetilkolin, locus sereleustaki nöronlar noradrenalin posterior hipotalamik nöronlar histamin, posterolateral hipotalamik nöronlar oreksin kullanır (162).

Glutamat uyanıklığın ana nörotransmitteri olmakla birlikte yavaş dalga uykusunda da özel glutamat reseptörleri aktive olabilir. Asetil kolin bilindiği gibi uyanıklık davranışından bağımsız hem uyanıklıkta hem de paradoksal uykuda kortikal aktivasyonda önemli rol oynar. Histamin de uyanıklıkta rol oynarken noradrenalin içeren nöronlar uyanıklıkta kortikal aktivasyonla ilgiliyken REM uykusunda kapalıdır (Şekil 1). Korteks ve ön beyine yönelen iki majör kolinerjik nöron grubundan birincisi laterodorsal tegmental ve pedinkülopontin tegmental nükleuslardan başlayan oral pontin-kaudal mezensefalik retiküler formasyondur. Bu yol özellikle orta hat ve intralaminer talamik nükleuslara ve daha az oranda lateral hipotalamus ve bazal ön beyne yönelir. İkinci kolinerjik nöron grubu bazal ön beyinde başlayıp kortekse yaygın projeksiyon gösterir. Ayrıca beyin sapı retiküler formasyondan, ventral ekstralistik yolla da serebral kortekse ulaşır. pontin mezensefalik grup yalnızca uyanıklıkta aktivasyonda değil aynı zamanda paradoksal uykuda da aktif olarak yer alır (162).

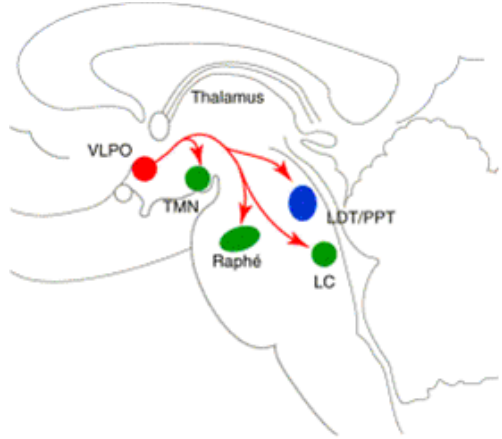
Uyanıklık; beyin sapı retiküler formasyonun dorsal yollarla nonspesifik talamokortikal projeksiyon sistemini, ventral yollarla da posterior hipotalamus ve bazal ön beyni aktive eden nöronlarca oluşturulur. Uygunun başlaması için ise parasempatik aktivasyon gereklidir ve aktivatör sistem geri plana itilir. Prasempatik merkezlerden özellikle soliter traktus nükleusları ve anterior hipotalamus ve preoptik alanlar önemlidir. Serotonerjik raphe nöronlar aynı zamanda, uyku başlangıcını kolaylaştırdığı gibi, özellikle yavaş dalga uykusunda aktifleşen GABA-erjik nöronlar da aktive edici sistemleri inhibe eder (Şekil 2). Hipotalamus, beyin sapı ve bazal ön beyin aktive edici sisteminin baskılanması; fasilitasyonun bozulmasına, talamokortikal sistemde disfasilitasyon ve hiperpolarizasyona yol açar. Bunun üzerine sistem hızlı, tonik deşarjların olduğu biçimden EEG de uyku içcikleri ve yavaş dalga aktivitesiyle kendini gösteren yavaş dalga burt deşarjlarının olduğu safhaya geçer. Buradaki aktive edici sistemin inhibisyonunu uzatan ve arttıran

GABA-erjik sistemle birlikte somatostatin ve kotistatin gibi peptitler de vardır. Bu da yavaş dalga uykusunun başlaması ve devam etmesinde önemlidir (162).

Şekil 1. Uyku mekanizmasında görevli yollar



Şekil 2. Uyku mekanizmasında görevli yollar



2.9.1 Uyku evreleri ve özellikleri

Uyku evreleri; evre 1 (hafif uyku), evre 2 ve evre 3 (derin uyku) ve REM uykusudur. Evre 1, 2 ve 3 Non-REM uykusunu oluşturmaktadır. Uyku Non-REM ve REM uykusu olmak üzere iki bölümde incelenir;

a. Non-REM uykusu: 3 evreden oluşur; Birinci ve ikinci evrelere yüzeysel uyku, üçüncü evreye (eski terminolojiyle üçüncü ve dördüncü evrelere) ise derin uyku (yavaş dalga uykusu) denilmektedir.

b. REM uykusu (paradoksal uyku): Hızlı göz hareketlerinin olduğu, diğer kasların atonik olduğu uyku evresidir.

Non-REM uykusu görsel olarak EEG’de ölçülebilir. Uyku, normal olarak evre 1 (hafif uyku) ile başlar ve bu kısa bir geçiş evresidir. Bu dönemde alfa dalgaları kaybolur, teta dalgaları (4–7 Hz) başlar. Yavaş göz hareketleri görülür ve normal bir uykuda 0,5–2 dakika arasında sürer. Evre 2, uyku içciklerinin ve K komplekslerinin EEG’de bulunması ile tanımlanır. Uyku içcikleri, trifazik K kompleksleri ve teta dalgaları bulunur. Evre 2 ilk gerçek uyku evresidir. Evre 3 (derin uyku) ise EEG’de delta dalgalarının bulunması ile tanımlanır. 1.5–3 Hz frekansında yüksek amplitüdlü (>75 mikrovolt) yavaş delta dalgaları ile belirgindir (163-166).

REM uykusu, düşük voltajlı, karışık frekanslı EEG, hızlı göz hareketleri ve EMG’de tonusun kaybolması ile karakterizedir. EEG, evre 1’dekine ya da aktif uyanıklıktakine benzer şekilde hızlı, desenkronize, düşük amplitüdlü, polimorf bir

görünüm almıştır. Sawtooth (testere dişi) dalgalar görülür. Bunlar, teta frekansında keskin kenarlı dalgalardır (164).

2.9.2 Uyku ve uyanıklık siklusunun epileptik nöbetlerle ilişkisi

Uyku ve epilepsi arasında bir ilişki olduğunun tespiti antik çağlara dayanmaktadır. Bu ilişkinin önemine Hippocrates şu sözleriyle dikkat çekmiştir; “Epilepsili hastalar gündüz uyanık kalmalı ve gece uyumalıdır, eğer bu alışkanlık bozulursa iyi olmaz ancak hepsinden daha kötüsü de ne gece ne de gündüz uyumamaktır” (167).

Takibinde Aristotles “Birçok epilepsi olgusunda nöbetler uykuda oluşur” sözleriyle bu ilişkiye destek vermiş, Galen, uyku düzeninin bozulmasının epilepsiye neden olabileceğini belirterek bu ilişki üzerinde durmuş, gece nöbetlerini ve epilepsi hastaları için iyi bir uyku hijyeninin önemini vurgulamışlardır (168).

19. Yüzyılın sonları ve 20.Yüzyılın başlarında EEG’nin keşfinden önce, epilepsi ve uyku arasındaki ilişki klinik gözlemlere dayanıyordu, bu gözlemler uyku ve günün zamanı ile epilepsinin arasındaki bağlantıya dikkat çekiyordu (169-173).

Fe’re’, servisinde yatan psikiyatrik hastaları 3 aydan fazla süreyle takip etmiş ve üçte bir hastada nöbetlerin yetersiz uyku ile ilişkili olarak en sık akşam 8 ile sabah 8 arasında olduğunu saptamıştır (173).

Gowers, hastanede yatan 850 hastayla yaptığı bir çalışmada hastaların %21’inin nöbetleri sadece gece (nokturnal epilepsi), %42’sinin sadece gündüzleri (diurnal epilepsi) ,%37’sinin gece ya da gündüz geçirdiğini saptamıştır. Ayrıca nokturnal nöbetler için uyku başlangıcının ve uyanıklık dönemlerinin daha güvenli olduğunu, nokturnal nöbetlerin uyku periyodunun sonuna yakın (sabah 5 ila 6) ve daha az sıklıkta uykunun başlangıcından 1-2 saat sonra oluştuğunu, diurnal nöbetlerin sabahın erken saatlerinde, uyanmanın ilk saati içinde ve öğleden sonranın geç saatlerinde oluştuğunu tespit etmiştir (170).

Charcot, minör nöbetlerden çok majör nöbetlerden nöbetlerin tekrarlama eğiliminin günün bazı zamanlarında daha belirgin olduğunu vurgulamıştır (169).

Langdon-Down ve Brain, 6 aydan fazla süreyle hastanede yatan 66 hastada 2,524 nöbetin zamanlamasını analiz ettiği bir çalışmada; nokturnal nöbetlerin %24, diurnal nöbetlerin %43 ve her ikisi ya da rastgele nöbetlerin %33 olguda olduğunu saptamışlar. Hastaların 2/3’ünde nöbetlerin nokturnal ve diurnal insidansında dikkat

çekici farklılık olduğunu ve 3/5 olguda nöbet oluşumunun bir veya daha fazla piki olduğunu göstermişlerdir (171).

Gowers tarafından da benzer bulgular saptandığı gibi Patry, 31 hastayı kullandığı bir çalışmada nöbetlerin %19 nokturnal, %45 diurnal ve %36 rastgele olduğunu saptamıştır. Bu çalışmalarda nokturnal nöbetlerin: birincisi uykunun ilk iki saati içinde (akşam 9-10 arasında), ikincisi uyanmadan 1 saat öncesinde (sabah 4-5 arasında) şeklinde ve diurnal nöbetlerin birincisi uyanmadan kısa süre sonra (sabah 7-8 arasında), ikincisi akşam (saat 7 ve 8 arasında) şeklinde iki piki vardır. Bu veriler uyku ve uyanıklık eylemlerine geçişe bir tepki olarak nöbet oluşumundaki piklerin gerçekleştiği sonucuna yol açmıştır (170, 172).

Bu yayınlardan bir süre sonra Janz, JTK nöbetlerle giden idiyopatik epilepsinin bir karakteristiği olarak uyanma epilepsilerini tanımlamıştır (174). Takip eden yayınlarında JTK nöbetlerin zamanlamasının uyku uyanıklık siklusuyla ilişkisinin tanı ve prognoz için ne kadar önemli olduğunu vurgulamıştır (175, 176). JTK nöbetlerin 2,825 hastanın %44'ünde uykuda, %33'ünde uyanmada ve %23'ünde rastgele (hem uyku hem de uyanıklık döneminde) olduğunu bulmuştur. Janz bu şekildeki bir sınıflamanın etyoloji için önem arz ettiğine, örneğin uyanma epilepsilerinin bilinen bir organik nedene pek sahip olmadığını, uyku epilepsilerinin ve hem uyku hem de uyanıklıkta gözlenen nöbetli epilepsilerin daha sık bilinen bir nedene sahip olduğuna dikkat çekmiştir. Uyanma epilepsilerinin %90'ının kriptojenik olduğunu, nöbetlerin aralıklı olarak meydana geldiğini, 10-25 yaşları arasında başladığını ve uyku deprivasyonu ya da alkol tarafından tetiklendiğini söylemiştir. Ancak nokturnal epilepsilerdeki JTK'ların sıklıkla temporal lobdan kaynaklandığı, herhangi bir yaşta meydana gelebildiği, nadiren presipitan etmenlerin olduğu ve eğer kompleks parsiyel nöbet gibi başka bir nöbet tipi varsa daha sık meydana geldiği öne sürülmüştür. Hem uyku hem de uyanıklıkta olan nöbetli epilepsilerdeki JTK'lar uyku veya uyanıklıkla bağlantılı değildir, herhangi bir yaşta başlayabilir, sıklıkla semptomatiktir, Jacsonian veya psikomotor nöbetlerle ilişkilidir. Uyanma epilepsilerinin prototipi Jüvenil myoklonik epilepsidir (JME) ve uykusuzluk bu epilepsi sendromunda nöbetleri tetikler. Janz ayrıca bu zamanlama paterninin stabil olduğunu yani hem uyku hem de uyanıklıkta nöbetleri olan epilepsilerin asla nokturnal ya da uyanma epilepsisine dönmeyeceğini, nokturnal epilepsilerin ise asla

uyanma epilepsisi olmayacağını ancak %20 oranında uyku ve uyanıklılığın ikisinde de nöbet görülen epilepsiye dönebileceğini vurgulamıştır (176).

Sonraki çalışmalarda da benzer bulgular saptanmıştır (177, 178).

Gibberd ve Bateson, 645 hastanın %12'sinde uykuyla ilişkili epilepsiler üzerinde çalışmışlardır. Uyku epilepsilerinin %30'unun hem uyku hem de uyanıklık nöbetleri olan epilepsiye veya uyanma epilepsilerine dönüştüğünü bulmuşlardır. Uyanma epilepsilerine dönenlerin %61'inin, takibin ilk iki yılı içinde bu dönüşü sergilediğini tespit etmişlerdir (179).

1,200 epilepsi hastasıyla yapılan bir başka çalışmada hastaların %7,5'inin nokturnal nöbet geçirdiği ve bunların sadece %11'inin ilk gece nöbetinden sonraki 2 yıl içinde uyanıklıkta nöbet geçirdiği bulunmuştur. Hastanın nöbetleri gece oluyorken sonrasında uyanırken nöbet geçirmeye başlaması için risk faktörlerinin; ani ilaç bırakılması ve politerapi olduğu bulunmuştur (180).

Bir çalışmanın sonucuna göre bazı epilepsi sendromlarının ağırlıklı olarak ya da sadece uyku veya uyanıklıktaki nöbetlerle karakterize oldukları bildirilmektedir (172). Tablo 12'de uyku ve uyanma dönemleriyle ilişkilendirilen epilepsiler görülmektedir.

Tablo 12. Uyku ve uyanıklıkla ilişkilendirilen epilepsiler (181)

Uyku Epilepsileri
• Sentrotemporal dikenli benign çocukluk çağı epilepsisi • Otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi (Suplementar sensorimotor alan, otozomal dominant nokturnal FLE) • Lennox-Gastaut sendromu (tonik nöbetler) • Yavaş uykuda sürekli diken dalga ile giden epilepsi sendromu
Uyanma Epilepsileri
• Juvenil miyoklonik epilepsi • Absans epilepsi • Uyanmada JTK nöbetlerle giden epilepsi

Tüm bu çalışmalar beraber değerlendirildiğinde nöbetlerle uyku/uyanıklık siklusu arasında bir bağlantı olduğu; uykuyla ilişkili epilepsilerdeki nöbetlerin genellikle uykunun erken ve geç dönemlerinde, diurnal epilepsilerdeki nöbetlerinse

tercihen uyanma ve öğleden sonranın ortalarında meydana geldiği doğrulanmaktadır (181).

Video EEG'nin (VEM) ve başarılı rezeksiyon ameliyatlarının kullanımıyla bu ilk gözlemler genişletilmiştir. FLE'li hastalarda nöbetler genel olarak uykuda olma eğilimindedir ve neredeyse sadece NREM sırasında olurlar (182, 183).

600 parsiyel nöbetin kaydedildiği bir çalışmada nöbetlerin %43'ü uykuda ve çoğunluğu evre 1 ve 2'de kaydedilmiştir, hiç biri REM'den kaydedilmemiştir (183).

Uykunun frontal nöbetleri, temporal nöbetlerden daha çok aktive ettiği görülmektedir (182, 183).

Parsiyel nöbetler uykuda (%28) uyanıklığa (%18) kıyasla daha sık sekonder jeneralize olmaya eğilimindedirler, ayrıca belirtmek gerekir ki frontal lob nöbetleri uyku esnasında sekonder jeneralize olmaya eğilimli değildir (182-185).

Epileptik jeneratörün tipine ve yerine göre değişen parsiyel epilepsilerde, sirkadiyen etkiler nöbetin zamanlamasını etkiliyor gibi görülmektedir (181). Meziyal temporal lob epilepsisi (MTLE), ekstra-temporal lob epilepsi ve lezyonel temporal lob epilepsisi olan hastalarda nöbetlerin gün içindeki oluş saatlerini karşılaştıran bir çalışmada, MTLE olanlarda günün karanlık saatleriyle karşılaştırınca, aydınlık saatlerinde (07:00-18:00) iki kat daha fazla nöbet oluştuğu ve pik olarak da 15:00 saptanmıştır. Buna karşın, ekstra-TLE ve temporal lobda lezyonu olan hastalarda nöbetlerde bir sirkadiyen etkinin olmadığını, rastgele sabahın erken saatlerinde, genellikle uyanma ile bağlantılı oluştuğunu düşündüren bulgular saptanmıştır (186).

Diğer araştırmacılar ekstra-TLE nöbetlerinin %41'i, TLE nöbetlerinin %19'unun uyku sırasında başladığını saptamışlardır (185).

Detaylandırarak olursak frontal lobdan kaynaklanan nöbetler sıklıkla 21:00-5:00, paryetal lobdan kaynaklanan nöbetler 16:00-21:00 saatleri arasında olmaktadır. Uyanıklık ile ilişkili nöbetler sıklıkla 5:00-11:00 ve 16:00-21:00, uykuyla ilişkili nöbetler ise 11:00-16:00 ve 21:00-5:00 da olmaktadır (187).

REM döneminde daha spesifik nöbet paternlerinin, buna karşılık NREM döneminde her çeşit nöbetin, özellikle tonik aksiyel jeneralize nöbetlerin görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (188, 189).

2.10 Uykunun İİED'lere etkisi

Gibbs ve Gibbs 1947 yılında, EEG esnasındaki uyku kayıtlarının tanıya katkısı ve kullanım alanıyla ilgili ilk sistematik çalışmayı yayınlamışlardır. 500 hastanın dahil olduğu çalışmada İİED'leri uyanırken kayıtlanan EEG'lerde %36 oranında saptamışlar bu oranın uyku kayıtlarıyla %82'e yükseldiğini saptamışlardır. Aynı çalışmada uyku kayıtlarıyla İİED'lerin tespit olasılığının en yüksek psikomotor nöbetli hastalarda ve en az da absans nöbetli hastalarda olduğunu gözlemlemişler. Ayrıca psikomotor nöbetli hastalar sıklıkla uyanıklıkta normal EEG sergilerken uyku esnasında %95 İİED'ye sahip olduklarını öne sürmüşlerdir (190).

Sonrasında Penfield ve Jasper'ın 1954 yılında yaptıkları çalışmada özellikle anterior temporal bölgeden doğan nöbetleri olan hastalar olmak üzere bazı olguların EEG'lerinde doğal yolla oluşan ya da barbitüratlarla desteklenen uykunun, İİED'lerin ortaya çıkarmaya hizmet verdiğini vurgulamışlardır. Ayrıca uzun bir ameliyat prosedürünün sonunda hasta mahmurlaşınca ya da uykuya geçince temporal bölgenin kortikogramında epileptik deşarjlarda belirli bir artış ve uyanıkta ise epileptik deşarjlarda sona erme bildirmişlerdir (191).

NREM uykusunda fokal deşarjların ve jeneralize deşarjların arttığı (NREM I ve II evrelerinde daha çok fokal deşarjların, NREM III evrelerinde ise daha çok jeneralize deşarjların arttığı), REM uykusunda ise bu deşarjların azaldığı bildirilmiştir (192). Uyku nöronal eksitabiliteyi etkiler ve İİED'lerde olduğu gibi nöbetlerin oluşumunu da kolaylaştırabilir aynı zamanda NREM uyku sırasında deşarjlarda jeneralizasyona eğilim oluşurken, REM uykusunda deşarjlarda sınırlama ve fokalizasyon oluşur (175, 193-195)

Bir başka önemli nokta da uyanıklık R-EEG kayıtlarında patoloji olmayan nöbetsiz hastalarda spontan uyku sırasında İİED varsa hastanın ilacı bıraktığında nöbetinin tekrarlayabileceği söylenerek prognoz açısından da uyku kaydının önemini vurgulanmıştır (196).

Uykunun hem iktal hem de interiktal aktivite üzerine etkisi vardır. Yapılan çalışmalarda uyanıklık kayıtlamalarında patoloji saptanmayan epilepsili hastalarda uykuyu içeren EEG kayıtlarında İİED'ler ortalama %40 oranında saptanmıştır (197).

Roger, 229 hastaya başlangıç bir R-EEG kaydı almış sonrasında da hastalara uyku EEG (UEEG) çekmiştir. Olguların %54'ünde aynı bulgular saptanırken,

%20'sinde daha kesin tanıya yol açacak ek bilgiler sağlanırken, %2'sinde tanı için kritik rol oynadığını belirtmiştir (198).

Saf uyku epilepsisi olan ve büyük bir bölümünde gün içinde çekilen R-EEG'lerin normal olduğu olgularda interiktal deşarjların REM uykusunda %9, NREM uykusunda %41 oranında ortaya çıktığı belirtilmiştir (199).

2.10.1 Parsiyel epilepsilerde uykunun İED'lere etkisi

Birçok çalışma temporal lob epilepsilerinde olduğu gibi parsiyel epilepsilerde NREM uykunun İED'leri aktive ettiğini göstermiştir (200-210). Gloor, 300 TLE'li hastanın %90'dan fazlasında uyanıklıkta İED saptamış ancak İED'lerin sıklığının en fazla uykuda olduğunu bulmuştur (211). Başka bir çalışmada ilaca dirençli TLE'li hastaların %30'unda İED'ler sadece uykuda saptamıştır (201). Rossi, temporal lob epilepsili hastalarda uyanıklık ve uykuda EEG kaydı yapmış; olguların %51,8'inde uyanıklıkta, %78,3'ünde uykuda lateralize edici bulgu gözlemiştir. NREM uykusunda fokal deşarjların ve jeneralize deşarjların arttığı, REM uykusunda ise bu deşarjların azaldığı bildirilmiştir (192).

Birçok çalışma İED'lerin görülme oranının uykunun başlangıcında artmaya başladığını, NREM evre 3 uykusunda pik yaptığını ve REM uykusunda uyanıklığa nazaran daha düşük seviyelere düştüğünü göstermiştir (192, 206-209, 212).

Bazen yeni odakların görülmesi ile birlikte, interiktal epileptik bir odağın alanı NREM uykusunda genişler (ipsilateral hatta kontralateral olarak), odak NREM evre 3'de, evre 1 ve 2'ye kıyasla daha geniş bir alan olma eğilimi gösterir ve REM uykusunda en sınırlı halindedir (202, 203, 207) (Tablo 13).

Tablo 13. Parsiyel epilepside uyku evrelerinin nöbetler ve İED'ler üzerine etkileri (173)

İED	NREM UYKU	REM UYKU
Oranı	↑	↓
Dağılımı (Alanın boyutu)	↑	0/↓
Yeni odağın varlığı	↑	0/↓
Nöbetler	0/↑	↓

0=değişiklik yok ↑/↓= uyanıklığa göre artış ya da azalış

Aynı zamanda yapılan çalışmalarda parsiyel epilepsiler için frontalve temporal lobdan başlayan parsiyel nöbetlerde NREM uyku sırasında sekonder jeneralizasyon riskinin arttığı gözlenmiştir (176, 178, 211).

Sammaritano, cerrahi öncesi değerlendirme yapılan dirençli TLE'li 40 hastayı prospektif olarak değerlendirmişler ve İİED'lerin uyku ve uyanıklıkta değişkenliğini araştırmışlardır ve İİED'lerinin lokalizasyonunu cerrahi operasyon, skalp kayıtları ve elektrokortikografi ile doğrulamıştır. İİED'lerin alanı 40 hastanın 39'unda uyanıklıktan ziyade uykuda daha fazlaydı, olguların %78'inde en fazla yavaş dalga uykusundaydı, %13 REM uykusunda ve %7 olguda hafif NREM uykusundaydı (207).

Yeni bağımsız odak saptananların %53'ünde odağın NREM uykusunda ve sadece 4 hastada REM uykusunda ortaya çıktığı saptanmıştır. Epileptik alanın kapsamı uyanıklığa kıyasla 10 hastada NREM uykunun tüm evrelerinde daha geniş gözlenmiştir, 4 hastada değişmemiş, 1 hastada daha sınırlı gözlenmiştir. REM uykusu NREM uykusu ile karşılaştırıldığında uyanıklığa göre 12 olguda daha kısıtlı alan saptanırken 3 olguda değişiklik gözlenmemiştir. Aynı zamanda 19 hastada epileptik alanın uyanıklık ve REM uykusunda aynı olduğunu ve uyanıklıkta diken aktivitesi olan 17 hastada REM uykusunda diken aktivitesinin kaybolduğunu bulmuştur. Gözlenen primer epileptojenik alanın yerinin uyanıklıkta yavaş dalga uykusundan, REM uykusunda da uyanıklıktan daha güvenilir olduğunu bulmuştur. Olguların %51'inde REM uykusunda saptanan keskin dalga aktiviteleri epileptojenik temporal lobla uyumlu ve kalanlarda REM uykusunda keskin dalga aktivitesi gözlenmediği bildirilmiştir (207). Hatta bu çalışmadan önceki çalışmalarda da ilaca dirençli TLE'li hastalarda primer epileptojenik alanın doğrulanmasında REM uykusu esnasında tespit edilen İİED'lerin saptandığı alanın kullanımının yararlı olduğu bildirilmiştir (192, 206).

Clemens 2003 yılında, 12 MTLE'li hastada skalp ve foramen ovale elektrotları kullanarak uyku ve uyanıklık da İİED saptanma oranını karşılaştırmış ve skalp elektrotlarında yavaş dalga uykusunda artış saptarken, uyanıklık ve REM uykuda azalış saptamıştır. Oysa foramen ovale elektrotlarında ise evre 2 uykuda en fazla oran saptamıştır. Foramen ovale elektrotları ile İİED saptama oranı sayıca 2 ile 10 kat daha fazladır (213). Yapılan çalışmalarda ekstra-TLE'li hastalarda İİED'lerde uykunun etkisi daha az araştırılmıştır. Sammaritano ve Saint-Hilaire çalışmalarında intrakranial EEG kaydında ektratemporal fokus saptanan 3 hastada İİED'leri yavaş dalga uykusunda daha sık saptanmıştır. Primer epileptik alanla REM uykusundaki

epileptik alan en iyi korelasyon göstermiştir (214). Nobili de yaptığı iki çalışmada sentrotemporal çocukluk çağı epilepsisini araştırmıştır. Rolandik dikenlerin uyku iğciği senkronizasyonu ile ilişkili olduğunu ve dolayısıyla en fazla evre 2 uykuda olduğunu ortaya çıkarmıştır (215, 216). Ferrillo, buna benzer şekilde evre 2 uykuda rolandik dikenlerle iğciklerin bağlantılı olduğunu bulmuştur (209).

Bu çalışmalar uykunun farklı bölgelerden kaynaklanan fokal epilepsilerde İİED'lerin ekspresyonunu farklı şekillerde etkileyebileceğini düşündürmektedir (181).

2.10.2 Jeneralize epilepsilerde uykunun İİED'lere etkisi

İdiyopatik jeneralize epilepsilerde İİED'lerin oluşumu uyku ve uyanıklıkta varyasyonlar gösterir (181).

Gibbs ve Gibbs 1947 yılında, uykunun birçok İJE'de daha az önemli bir aktivatör olduğunu çünkü onlarda zaten rutin uyanıklık EEG'lerinde İİED'lerin saptandığını bulmuşlardır. Absans nöbetlerde olduğu gibi PJE'lerde uykunun genellikle İİED'leri aktive ettiği bildirilmektedir. (178, 190, 217-223). Jeneralize İİED'ler genellikle NREM uykusunda artarlar (178, 224).

Tipik olarak diken oranı uykunun başlangıcıyla artar, evre 3 de artmaya devam eder ve REM de keskin bir şekilde azalır ve tekrar sabah uykudan uyanınca keskin bir şekilde artar. Jeneralize İİED'lerin morfolojisi de uyku-uyanıklık siklusundan etkilenir. NREM uykuda jeneralize diken dalga deşarjları sıklıkla dağınıklaşır, amplitüdlerde artış olur ve frekans yavaşlar, bazen de çoklu dikenler eklenir. REM uykusunda morfoloji uyanıklıktakine benzerdir (218, 221).

Christian ve Jovanovic, uyanma epilepsili hastalarda uyanmadan sonra EEG'nin daha sık anormalite gösterdiğini ve İİED'lerin gece boyunca sık ve ağırlıklı olarak da uyanma esnasında meydana çıktığını ifade etmişlerdir (225-229).

Bunun aksine uyku epilepsilerinde EEG uyanıklıkta normal olma eğilimindedir ve uyku esnasında İİED'ler belirgin bir şekilde artış gösterir. JME'nin karakteristiği olan 4-6 Hz jeneralize burstler ve çoklu diken dalga deşarjları sıklıkla sadece uykunun başlangıcında ya da uyanma esnasında görülür (230).

Ağırlıklı olarak uyanma ile nöbet geçiren ve idiyopatik miyoklonik epilepsili adolesanlarda, çoklu diken kompleksleri sabah uyanmalarından ziyade uyku başlangıcında ve gece uyanmalarında daha sık görülebilir (178).

Uyku uyanıklık siklusunun absansla ilişkili 3 Hz diken-dalga deşarj komplekslerine etkisine dair raporlar çelişkili bulunmuştur. Bazı yazarlar 3 Hz diken dalga komplekslerini evre 1 ve 2'nin en fazla aktive ettiğini bazısı ise evre 3'ün daha fazla aktivasyon gösterdiğini söylemekle beraber genel olarak değerlendirildiğinde bu deşarjların NREM sırasında ortaya çıktığını ve REM tarafından belirgin olarak baskılandıklarını göstermişlerdir (218, 221). Yine bazı yazarlar mahmurlaşma esnasında (uyanıklıkta azalma) ve ani uyanmalarda 3 Hz diken-dalga deşarj komplekslerinin arttığını bulmuşlardır (176, 220, 231).

Diken dalga kompleksleri sıklıkla NREM uykuda daha düzensiz, çoklu dikenlerle karışık halde olurlar ve kısmi periyodik geçişler gösterirler, oysa REM'de deşarjlar uyanıklıktakiyle benzer özelliktedir (218, 221).

2.10.3 NREM uykunun İİED'ler üzerindeki aktive edici etkisinin fizyolojik temeli

NREM uykusunun derinleşmesinde yer alan nörofizyolojik süreçler İİED'leri ve nöbetleri kolaylaştırabilir. Uyanıklık, REM ve NREM uykuyu oluşturan nöronal ağlar nöbetin ortaya çıkmasını etkileyen farklı fizyolojik özelliklere neden olabilir. Nöbetin oluşması için uyku evresine özgün en belirgin iki komponentin, hücrel deşarjların senkronizasyonunun seviyesi ve kas tonusunun varlığı veya yokluğu olduğu görülmektedir (232, 233).

NREM uykusu EEG senkronizasyonunun ve göreceli kas tonusunun korunduğu bir evreyi temsil eder. NREM uykudaki uyku içiği, K kompleksi ve zemin ritmindeki yavaş dalgaları oluşturan kortikal nöronların senkron osilasyonları NREM uykuda nöbetin yayılımını teşvik eder. Bununla birlikte REM uyku ise kas tonusunun kaybolduğu ve EEG'nin desenkronizasyonu ile karakterizedir. REM uykusunda EEG'nin desenkronizasyonu nöbetin yayılımını engeller. NREM uyku esnasında kas tonusu korunduğu için nöbetle ilişkili hareketler klinik olarak ifade edilirken REM uykusu sırasında kas tonusu olmadığı için klinik nöbet ifadesi yoktur. Non-REM uykusunun konvulziv etkide bulunduğu, REM uykusunun ise epileptiform deşarjların yayılmasını engellediği saptanmıştır (181).

NREM uyku ve uyku deprivasyonu gibi faktörler nöronal senkronizasyonu artırmakta, iktal ve interiktal aktiviteyi kolaylaştırmaktadır (234).

Deneysel çalışmalarda nöbet ortaya çıkarmak için kullanılan kimyasal ajanların nöronal senkronizasyona ve nöronal eksitabiliteye neden olduğu böylece nöbet oluşumunu kolaylaştırdığı bilinmektedir (235).

Epileptogenez için gerekli olan kortikal eksitabilite, uyku sırasında uyanıklık haline göre daha yüksek düzeylere ulaşmakta, inhibitör mekanizmalar uykuda daha az etkili olmakta, bu da epileptiform deşarjların aktive olmasına neden olmaktadır (192).

Gloor, primer jeneralize absans epilepsisinde jeneralize diken-dalga deşarjlarının uyku içcikleri ile aynı devrelerde üretildiği ile ilgili ilk hipotezi sunmuştur. Jeneralize epilepsili deneysel bir hayvan modelinde ve uyku içciklerinin diken-dalga deşarjlarına dönüşebildiğini bulmuştur. Normalde uyku içciği üreten talamokortikal projeksiyonlar için kortikal nöronlarda aşırı bir cevaplılık durumu olduğunda uyku içciklerinin diken-dalga deşarjlarına dönüşebileceğini göstermiştir (211).

NREM döneminde beyin sapından gelen inhibitör uyarıların azalması, bunun sonucunda talamokortikal nöronlarda göreceli olarak hiperpolarizasyon olduğu sonuçta epileptik nöbet için gerekli olan kortikal eksitabilitenin meydana geldiği bilinmektedir. NREM uykusu sırasında fizyolojik olarak talamokortikal inputlar aracılığıyla yaygın kortikal senkronizasyon oluşmakta, bu senkronizasyon kortikal eksitabilite ile birlikte hazırda bekleyen epileptik nöronların tetiklenmesine, epileptiform deşarjların aktive olmasına ve paroksizmal anormalliklerin yayılmasına neden olmaktadır. NREM uykusu sırasında kortikal eksitabilite ile birlikte epilepsili hastalarda diken aktivitesi de artmaktadır (236-238). Normalde NREM uykusunda görülen, talamik retiküler nükleus tarafından önemli ölçüde oluşturulan uyku içcikleri ve yavaş dalgalar senkronizasyon nedeniyle oluşmaktadır (239).

REM uykusu sırasında ise, talamokortikal senkronizasyonun inhibe olması, EEG’de desenkronizasyonun olmasına, senkronize epileptiform deşarjların önlenmesine, hemisferler arası impuls trafiğinin azalmasına ve jeneralize epileptiform deşarjların yayılımının sınırlandırılmasına yol açmaktadır (193, 207, 240, 241).

Deneysel çalışmalar göstermiştir ki; NREM uykunun elektrofizyolojik paternlerinden uyku içcikleri ile epilepsiye özgü diken-dalga deşarjlarının altında

benzer talamik ve kortikal mekanizmalar yatmaktadır. Kortekste gelişen bölgesel hipereksitabilite sağlıklı kişilerde uyku içciklerini üretirken, epileptik kişilerde aynı mekanizmayla diken dalga aktivitesi ve en iyi bilindiği şekilde absans nöbetlerini oluşturmaktadır (242, 243).

Uykunun mikroanatomisinin bazı bölümlerin özellikle nöbet tetikleyici oldukları bilinmektedir. K kompleksleri NREM uykunun parsiyel arousal göstergeleridir. K komplekslerin jeneralize senkron burstlerle interiktal deşarjlar için bir zemin hazırladığı bilinmektedir (244).

Bunun dışında uykunun içindeki uyanmalarda da ani, senkron uyarıcı girdiler olur. Bu girdiler nöbet oluşumuna katkı sağlar (245).

Parsiyel epilepsilerde uykunun nöbetleri ve deşarjları nasıl modüle ettiği çok daha az bilinmektedir. Noktürnal FLE'li üç hastayı kapsayan bir transkranyal manyetik stimülasyon çalışmasında, NREM uyku sırasında intrakortikal inhibisyonda belirgin bir azalma tespit edildi (246).

Özet olarak uyku, epilepsili hastalarda nöbetin oluşum zamanını, sıklığını, interiktal deşarjların sıklığını, morfolojisini ve yayılımını etkilemektedir. Çalışmalar NREM uykusunun nöbetleri ve epileptiform deşarjları ortaya çıkartıcı, REM uykusunun ise nöbetleri baskılayıcı ve epileptiform deşarjların yayılmasını engellediği şeklinde bir etkisinin olduğunu göstermiştir (193).

2.11 Uyku deprivasyonu (Uyku Yoksunluğu, Uykusuzluk)'nun epileptik nöbetler üzerindeki etkisi

Beşinci yüzyılda Hipocrates epilepsi hastalarının gece uyuması ve gündüz uyanık kalmasının önemli olduğunu, bu düzenin bozulmasının kötü olacağını ancak bundan daha da kötüsünün uyumamak olduğunu söyleyerek uyku, uyku deprivasyonu ve epilepsi arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir (167).

Patrick ve Gilbert uyku yoksunluğunun kötü etkilerini rapor eden modern zamanların ilk bildirisini yayınlamıştır (247). Sonrasında Janz, jeneralize epilepsili hastalarda uyku yoksunluğunun alkol alımıyla beraber sıklıkla nöbetleri, özellikle uyanma ile oluşan nöbetleri tetikleyebileceğini bildirmiştir (175). Bennet ve Matson sağlıklı 3 askeri pilotla yaptığı bir çalışmada uzun süreli uyku yoksunluğunun tek bir JTK nöbeti tetikleyebileceğini bildirmişlerdir (248).

Gunderson, Vietnamdan dönen 38 askerlerde fazla miktarda alkol alımı ve az uyku ya da hiç uyumama halinde tek bir JTK nöbet geçirdiklerini tespit etmiştir. İki ya da daha fazla gün uykusuzluğun 1/1200, 24-36 saat uykusuzluğuna 1/10,000 oranında nöbet tetikleyici bir risk faktörü olduğu tahmininde bulunmuştur (249). Erken olgu serilerinde büyük uyku kayıplarının normal kişilerde prokonvülzan etkisi olduğu bildirilmiştir. Ancak bu olgularda ortak stresör faktör uyku deprivasyonu, bazı olgular ek stresör faktörlere de (işle ilgili stres, aç kalma, fazla alkol alımı gibi) maruz kalmışlardır ve buna bağlı olarak farklı değişkenler tabloya eklenmiştir (250).

Bir çalışmada stres nöbetlerinin (stres konvülziyonları) provokatörfaktörleri arasında uyku kaybı yanında duygusal, somatik ve intrasellüler stres, alkol ve ilaç kötüye kullanımı da olduğu saptanmıştır (251).

Alkol alımının not edilmediği sonraki çalışmalarda hastalarda nöbet tetikleyici ya da ortaya çıkarıcı olarak benzer etmenlerin saptandığı hatırlatılmıştır. Uyku deprivasyonu, stres ve yorgunluk nöbet presipitanı olarak sıklıkla not edilmektedir ve genelde beraber bulunurlar (252).

Sonraki büyük çalışmalarda önceki raporlara benzer şekilde UD'nin uyku deprivasyonu yapılmayan askeri personele göre dikkat çekici bir şekilde nöbet insidansını arttırdığı bulunmuştur (248, 249).

Ancak epilepsili grupta bu bulguların uygulanabilirliğinin net olmadığı belirtilmektedir. Bu büyük çaplı çalışmalarda epilepsi hastaları ve diğer medikal bozukluklar dahil edilmemişti (249). Epilepsili hastaların dahil edildiği sonraki çalışmalarda özellikle uyanma epilepsilerinde daha sık olmakla birlikte epilepsili hastaların üçte birinde UD'nin nöbet presipitanı olduğu fark edilmiştir (253, 254). Parsiyel epilepsili 71 hastayla yapılan bir başka çalışmada, alışık olunan gece uykusunun her bir saatinin uyunmasının ertesi gün nöbet oranını azalttığını bulmuşlardır (254).

50 yıldan uzun süredir UD nöbet tetikleyici olarak kullanılmaktadır. Uyanma epilepsilerinde daha sık olmakla beraber UD epilepsi hastalarının %25'inde bir nöbet tetikleyici olarak kabul edilmiştir (176, 177, 225, 251-257). Ancak bu gözlemler hastaların kendi bildirimlerine dayandırılmıştır.

Bir seride hastaların %37'sinde 2 saatlik ya da daha fazla uyku kaybının nöbete katkı sağladığı veya aktive ettiği bildirilmiştir (256).

Neugebauer, nöbet ve uyku günlüklerini baz aldığı bir çalışmada olguların %38'inde uykunun kesintiye uğradığı ya da kısaldığı gecelerin ardından nöbet gelişiminin daha fazla meydana geldiğini bulmuştur (257).

Epilepsili erişkinlerle anket bazlı yapılan iki büyük çalışmada %18-%24 oranında UD'nin bir nöbet tetikleyicisi olduğu bulunmuştur (252, 258).

Ayrıca Frucht, çalışmasında jeneralize epilepsili hastalarda %28 oranında UD'nin nöbetleri tetiklediğini bulmuştur (252).

Sağlıklı yaşam için uyku süresi ortalama 7-8 saattir (259). Kronik kısmi uyku deprivasyonunun (KUD) nöbetler üzerindeki etkileri, gece uyku süresinin TLE'li 14 hastada nöbet sıklığıyla korele bulunduğu bir çalışmada ele alınmıştır. Katılımcılar 2 yıl boyunca uyku ve nöbet günlüğü tutmuşlardır. Alıştıkları uyku saatinden 1,5 saat daha az uyuduklarında KUD olarak kabul edilmiş ve 1,5 saat fazla uyuduklarında fazla uyudu olarak kabul edilmiştir. Fazla uyuma veya KUD'den sonraki 48 saat içinde nöbetlerin sıklaşması ya da azalmasına bakmışlardır. KUD'nin ardından nöbet oluşturma olasılığı, diğerlerinden (fazla uyuma ve alışılmış olan normal uyku süresi) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular kısmi uyku deprivasyonunun nöbetleri tetikleyebileceğini göstermektedir (253).

Klinik nörofizyologlar sıklıkla VEM'de nöbetleri aktive etmek için KUD'yi kullanıyorlar. Ancak ilaca dirençli parsiyel epilepsili 84 hastanın kullanıldığı bir çalışmada günlük nöbet sıklığında 22:00-6:00 arasında uyanık tuttukları UD'li bireylerde, 22:00-6:00 arasında uyuttukları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında dikkat çekici bir artış saptanmamıştır. İki grup arasında yaş, nöbet lokalizasyonu, monitarizasyon süresi ve tedavi dozu arasında farklılık yoktu. Bu sonuç akut UD'nin parsiyel epilepsili hastalarda nöbet sıklığını etkilemediğini göstermektedir. Grup olarak böyle bir sonuç çıkmış olabilir ancak beklide UD'nin etkisi kişiden kişiye değişebilmektedir (260).

71 parsiyel epilepsili hastada yapılan bir çalışmada önceki geceki uykusuzluğun her bir saati başına nöbet sıklığında artış saptanmıştır (254).

Nöbet sıklığını arttırma anlamında kronik UD, akut UD'den daha büyük bir pekiştirici olabilir (261).

Çalışmaların hepsi göz önüne alındığında normal uykuyla karşılaştırıldığında alışılan uyku süresinin dışına çıkıldığı zaman UD'nin ılımlı bir şekilde nöbetleri

tetikleyebileceği öne sürülmektedir. Nöbet eşiğinde KUD'nin etkisini anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.12 Uyku deprivasyonunun İİED'ler üzerindeki etkisi

Uykunun nöbet eşiğini düşürmedeki rolü ve EEG aktivasyonunu etkilediği gösterildikten kısa bir süre sonra, EEG kayıtlaması sırasında uykululuk, uykuyu sağlamak ve böylece İİED oranını artırmak için uyku deprivasyonu güvenilir bir araç olarak önerilmiştir. Bütün bunlara rağmen, 50 yıldan fazla zamandır kullanımından sonra bile epilepsinin tanısal sürecindeki kesin rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. UD sonrası uygulanan EEG'nin asıl değeri, sensitivitesi (epilepsi tanısını koymada), spesifitesi (epilepsiyi dışlamada) ve prognoz (nöbetlerin tekrarını öngörmekte) tespiti içindir ki bu konu hala tartışma konusudur. Tüm nöroloji uygulaması ve kliniklerinde, UD-EEG devamlı olarak kullanılmaktadır. Bu sebeple ana tanısal bir araç olarak kullanımı için tamamen aydınlatılması büyük önem taşımaktadır.

Son 40 yıldan fazla zamandır, UD'nin etkileri üzerine deney hayvanlarıyla birkaç çalışma yapılmıştır. Pek çok raporda deney hayvanlarında epileptiform deşarjlar üzerinde UD'nin güçlü bir etkisi olduğu kabul edilmiştir (262-265).

1960'larda, ilk olarak Cohen ve Dement, UD olmayan kontroller ile karşılaştırıldığında UD'li sıçanlarında REM'de elektrokonvulzif şokun bazal eşik değerinde anlamlı düşme gözlemlemişlerdir (266) ve ardından aynı bulguları kedilerde de tekrarlamışlardır (267).

Birkaç yıl sonra, Shouse ve Serman ve Shouse amigdaladan kaynaklanan (bir fokal limbik epileptojenite modeli) ve sistemik penisilinin tetiklediği nöbetler (bir jeneralize nöbet modeli) olmak üzere iki epilepsili kedi modelinde, uyku kaybı ile nöbet hassasiyetinde artış arasındaki ilişkiyi tanımlamışlardır. Bu yazarlar her iki modelde de UD'nin motor uyarılmış potansiyellerin amplitüdlerini artırdığını göstermişlerdir (268, 269). Kemirgen modelleri üzerinde yapılan daha sonraki araştırmalar tek tip sonuçlar göstermemiştir. Grahnstedt, fokal epilepsi modeli sıçanlarda; 54 saatlik selektif REM kaybının nöbet hassasiyetinde, UD sonrası 24 saatten başlayıp 72 saat boyunca devam edecek şekilde artış yaptığını bildirmiştir (262).

Bir seri rapor, selektif REM kaybını sıçanlardaki nikotinle tetiklenmiş nöbetlerin (263) ve farelerde pentylenetetrazol ile tetiklenmiş konvulziyonların (264) eşliğindeki düşme ile ilişkilendirmiştir. Benzer olarak, Kumar ve Raju, azaltılmış REM uykusu sonrası fokal epilepsi modeli sıçanların eşik deşarjında hafif bir artış olduğunu raporlamıştır (270).

Drinkenburg, konjenital absans nöbet modeli olan bir sıçan üzerinde 12 saatlik UD oluşturdular. UD'nin daha ilk 4 saati sırasında bazal ile karşılaştırıldığında diken-dalga deşarjlarında artış olduğu ve devam eden 8 saat içinde bazale geri döndüğü raporlandı. İlginç bir şekilde, deprivasyon sonrası iyileşme periyodunun ilk saati sırasında diken-dalga deşarjlarında bir azalma gözlenmiştir. Yazarlar hem UD periodunun son kısmındaki daha güçlü bir uyku eğiliminin hem de düzelme periyodu sırasındaki uyku geri tepkisinin epileptiform deşarjları baskılayabileceğini öne sürmüşlerdir (265).

Malick, hayvanlarla yaptığı çalışmada REM uyku kaybının karmaşık bir kaskadı aktive ettiğini göstermiştir. REM kaybının noradrenalin seviyesini ve NA-K ATP az aktivitesini arttırarak beyin eksitabilitesini arttırdığını öne sürmüştür (271).

UD'nin güçlü etkisinin hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda birbirinden filogenetik olarak uzak olan farklı türleri kapsıyor olduğu gerçeği, UD ile nöbetler/kortikal uyarılabilirlik arasında güçlü bir ilişki olduğunu kanıtlamaktadır (272).

Hayvan modellerinden insan kortikal uyarılabilirliğinin non-invaziv bir ölçümüne geçiş; sağlıklı ve epileptik olgular üzerinde UD'nin etkilerine yeni bir ışık tutan ve farklı bir yönden ölçüm sağlayan transkranyal magnetik stimülasyon (TMS) tarafından sağlanmıştır (273-275). TMS insan motor korteksinin güvenli, girişimsel olmayan ve ağrısız bir uyarılma yöntemidir.

Scalise ve Kreuzer, sağlıklı genç erişkinlerde UD'nin intrakortikal inhibisyonunda azalma yaparak, kortikal eksitasyonda artışa sebep olduğunu saptamışlardır (276, 277).

Manganotti, sağlıklı kontroller ve JME'de motor korteks uyarılabilirliği üzerine total uyku deprivasyonunun (TUD) etkilerini test etmek için TMS'yi kullandı. TUD kontrol grubunda anlamlı hiçbir değişiklik yapmazken, epileptik olgularda UD ile inhibisyon ve eksitasyon arasındaki kortikal dengede bir değişiklik

olduğu ve epilepsili hastalarda kortikal uyarılabilirliğin tetiklendiği saptanmıştır (278).

Diğer bir TMS çalışması da Badawy tarafından yapılan, UD'nin AEİ kullanmayan, idiopatik jeneralize epilepsilive fokal epilepsili hastalar (15 fokal, 15 jeneralize epilepsili toplam 30 hasta) ile sağlıklı kontrollerdeki (13 sağlıklı kontrol) rolünü değerlendirdi. Çalışmasında epilepsili hastalarda ve sağlıklı deneklerde TMS yöntemiyle UD öncesi ve sonrası kortikal eksitabiliteyi objektif olarak ölçmüştür. UD sonrası sağlıklı gönüllülerde belirgin bir eksitabilite artışı olmazken, parsiyel epilepsili hastalarda epileptik odağın ipsilateralindeki hemisferde, İJE'li hastalarda bilateral hemisferlerde kortikal uyarılabilirlikte artış tespit etmiştir. En belirgin kortikal eksitabilite artışını İJE'lerde saptanmıştır (279).

Çalışmacılar, UD ile intrakortikal inhibisyonda azalmayla sonuçlanan internöronal devrelerde GABAerjik geçişteki azalış ve eksitator glutamaterjik geçişteki artışın kortikal uyarılabilirlikteki artışı açıklayabileceğini düşünmüşlerdir (279, 280).

Sağlıklı kontroller ve JME hastalarında KUD'nin beyin uyarılabilirliği üzerine etkilerini değerlendiren diğer bir TMS çalışması son zamanlarda Del Felice tarafından yönetildi. Yazar UD sonrası epileptik olgulardaki kortikal reaktivitede belirgin bir artış gözlemlemiştir. Sağlıklı kontrollerde bunun yerine sadece kortikal uyarılabilirlik artışına bir eğilim gözlenmiştir (281).

Bu bulgulara paralel olarak Placidi, 2013 yılında yaptığı çalışmasında sağlıklı insanlarda TMS yöntemiyle selektif olarak REM uykusunu uyumamanın kortikal eksitabiliteyi arttırdığını ancak alta yatan mekanizmanın açık olmadığını belirtmiştir (282).

Sonuç olarak, UD'nin pek çok hayvan modelinde ve insanda, beyin uyarılabilirliğinde güçlü bir artışı indüklediği gözükmektedir. Bu etkinin altında yatan mekanizma açıklanabilir olmaktan çok uzaktır ve TMS çalışmaları tarafından kabul edilen kortikal nöronlar arası devrelerin farz edilen ilişkisi hala ispatlanmaya muhtaçtır.

Epilepsili hastaların EEG'leri üzerine UD'nin aktive edici bir etkisi olduğu, en erkeni 50 yıl öncesine kadar dayanan ilişkili çalışmalarla oy birliği ile kabul edilmiştir. Hastalarda uyku süresini kısıtlayarak parsiyel veya uykuyu tamamen

engelleyerek tam bir uyku deprivasyonu sonucu serebral eksitabilitedeki artışın biyoelektriki patolojinin ortaya çıkmasını kolaylaştırması intermittan fotik stimülasyon (İFS) ve hiperventilasyon (HV) gibi bir aktivasyon yöntemi olarak uzun zamandır kullanılmaktadır (193, 283-285).

Bu konuda yapılan çalışmaların protokollerinde çoğunlukla UD-EEG, bir R-EEG yi takip ederek kayıtlanma yöntemi olarak benimsenmiştir. Sadece birkaç raporda, örneklenmiş etkileri dışlayabilmek için ek olarak ikinci bir UD-EEG veya ikinci bir R-EEG incelenmiştir (272).

Birkaç çalışma ise spontan uyku sırasında (223, 260) veya öğleden sonra kestirmesi sırasında da (286, 287) ek EEG çekmişlerdir.

İlk olarak Rodin 1950'lerin sonlarına doğru psikotropiklerin etkilerini incelerken UD'nin nöbet ve EEG üzerindeki etkilerini tanımlamıştır (280).

Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalar (248, 288) ve tanısal değerlendirilme için gönderilen kişilerdeki EEG çalışmaları TUD'den sonra İİED'lerde açık bir artış göstermiştir (248, 289). Bu erken raporlar UD'nin bir aktivasyon yöntemi olarak incelenmesini teşvik etmiştir.

Uzun yıllardır tartışılan konu aktivasyonu sağlayanın uyku kayıtları mı, UD' mi yoksa UD sonrası kayıtlanan uyku mu olduğudur. Bazı yazarlar UD'nin uykunun tek başına etkisinden daha fazla aktivasyon sağlamadığını, UD sonrası EEG aktivasyonunun mahmurlukta veya uykuda geçen zamanla ilişkili olabileceğini savunurken (290-297) diğerleri uykudan bağımsız şekilde UD'nin İİED'leri aktive edici etkisi olduğunu savunmuşlardır (256, 284, 286, 298-306).

Bir başka grupsa İİED'leri aktive eden etmenin hem uyku hem de UD'nin her ikisinin de olduğunu ve birbirinin etkilerini potansiyelize ettiklerini belirtmişlerdir. Spontan uyku ile UD sonrası uykuyu karşılaştıran çalışmalar, UD sonrası uykunun aktive edici etkisinin, spontan uykudan daha büyük olduğunu iddia etmektedirler (307, 308).

Bu konuyla ilgili bir kısım çalışmacı spontan uyku ile UD sonrası uykuyu karşılaştırmış, bir kısım çalışmacı UD sonrası uyuyan ve uyumayan hastalardaki aktivasyonu karşılaştırmıştır, bazı çalışmacılar ise ilaçla uyartılan uyku EEG (İU-EEG), R-EEG ve/veya UD-EEG'yi karşılaştırmışlardır (286, 287, 296, 305, 309, 310)

Molaie ve Cruz, kompleks parsiyel nöbet ve sık fokal İİED'leri olan hastalardan oluşan homojen bir popülasyonda, spontan gece uykusu ile 36 saatlik UD sonrası gece uykusunu karşılaştırmış ve UD sonrası NREM 2 evresi sırasında devamlı bir İİED artışı gözlemlemiştir (286).

Fountain, 3-60 yaş arasındaki 29 hastayla yaptığı bir çalışmada spontan uykuyu içeren ve R-EEG'de İİED olmayan hastalarla çalışmıştır. Hastaların çoğunluğuna TUD, az bir kısmına da KUD (3 hasta) sonrası UD-EEG çekmiştir ve belirgin bir şekilde hastaların %52'sinde UD-EEG aktivasyonu gözlemlemiştir (305).

Oldani, gündüz yapılan VEM'de patoloji olmayan, nokturnal FLE tanısı koymak amacıyla 23 hastaya UD sonrası yine gündüz VEM çekmiş ve %52 oranında tanıyı desteklemiştir. Spontan gece uykusunda aldığı VEM kayıtlarında ise %87 oranında tanıyı desteklemiştir (310).

Halász, İJE'li hastalarda yapılan devamlı EEG monitorizasyonu çalışmasında, spontan uyku EEG ile karşılaştırıldığında, uykusuzluk sonrasındaki uyku EEG'de İİED süresi ve yoğunluğunda devamlı bir artış olduğunu göstermiştir (309).

Drake, postprandial doğal uyku ile TUD'yi karşılaştırdığı çalışmasında; spontan uyku sırasında jeneralize deşarjlarda çoğalma ve UD sonrası uyku sırasında ise fokal deşarjlarda artış olduğunu not etmiştir (287).

Marinig, 14 hastaya uykuyu içeren R-EEG ve uykuyu içeren UD-EEG şeklinde iki kayıt almıştır. Hastaların 10'unda uykuyu içeren R-EEG'de, 9'unda uykuyu içeren UD-EEG'de aktivasyon saptamıştır. TUD sonrası uyku ve spontan uyku arasında epileptiform deşarj saptama açısından fark olmadığını, sadece JME'li hastalarda UD-EEG'nin uyku kayıtlarında daha sık deşarj çıktığını saptamıştır. Ayrıca TUD sonrası uyanıklığın da R-EEG'deki uyanıklıktan üstün olmadığını bulmuştur (296).

Çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde en azından erişkin hastalarda UD ile indüklenen uykunun İİED'leri aktive etmede doğal uykudan daha meyilli olduğu görülmektedir.

Bununla paralel olarak; 24 saatlik kayıt alan ambulator EEG kaydıyla UD-EEG'yi karşılaştıran bir çalışmada, ambulator EEG'nin derin uyku evrelerini içermesine rağmen UD-EEG'ye üstünlüğünün olmadığı bulunmuştur (311).

Bu konuda bir başka çalışmada yavaş dalga uykusunun sadece parsiyel deşarjları, REM uykusunun ise parsiyel ve jeneralize deşarjları aktive ettiğini saptamıştır (312).

Rumpl, Sherwin, Aguglia, UD-EEG ile İU-EEG'nin karşılaştırmasını yaptığı çalışmalarında UD-EEG'de aktivasyonun daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (313-315).

Rowan İİED'lerde TUD ile anlamlı olarak daha fazla aktivasyon saptarken ilaçla indüklenen uyku ve rutin uyanıklıkta daha az aktivasyon saptamıştır. Sadece TUD ile yapılan kayıtlarda ortaya çıkan %28'lik bir İİED aktivasyonu bulmuştur ve %7 oranında TUD'nin yeni bir epileptik odağı aktive ettiğini tespit etmiştir. Aynı zamanda UD yapılmadan oluşan uyku kaydında %50 aktivasyon saptanırken bu oran UD sonrası alınan uyku kayıtlarında %80'e çıkmıştır (284).

Roupakiotis, 721 epilepsi hastasıyla prospektif olarak yaptığı çalışmada katılımcıları 3 ana gruba ayırmıştır. R-EEG'si normal olan hastaların bir kısmına İU-EEG, bir kısmına UD-EEG, bir kısmına da 2. R-EEG kaydı almıştır. UD-EEG kaydı alınan hastaları da kayıt sırasında uyuyanlar ve uyumayanlar olarak iki gruba ayırmıştır. Ne İU-EEG ve UD-EEG kayıtları arasında, ne de UD-EEG kayıtlaması esnasında uyuyanlar ve uyumayanlar arasında İİED saptama açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmayla sadece UD'nin bile uyku kaydı olmasa da aktivasyon sağladığı vurgulanmış oldu ancak uyku ve UD'nin her ikisinin de aktivasyon sağladığını belirtirken, hangisinin daha etkin olduğuyla ilgili net bir yorum yapılamayacağını belirtmiştir (316).

Bir kısım çalışmacıysa bu bulguların tersine İU-EEG ile UD-EEG karşılaştırmasını yapmış ve aralarında aktivasyon açısından bir fark olmadığını belirtmiştir (291-295). Hatta Aguglia, İU-EEG'nin daha iyi aktivasyon saptadığını öne sürmüştür (313).

Çalışmalarda UD-EEG'de aktivasyonu sağlayanın uyku mu, uyanıklık mı olduğu tartışılırken bir takım çalışmacı kayıt süresinin uzunluğunun aktivasyonda rolü olabileceğini öne sürdüler yani klasik olarak UD-EEG çalışmalarda daha uzun sürelerle çekiliyordu ve bu UD-EEG'de daha fazla aktivasyon oranı saptanmasının bir sebebi olabilirdi. Bu konuyla ilgili olarak; Declerck epilepsili 588 hastayla İİED'lerin uykudaki zamanlamasını incelemiştir. %46 hastada İİED'lerin ilk 30 sn

içinde, 2 saatin sonunda %69, 3 saat sonunda %73 ve 4 saatin sonunda %75 saptandığını buldular. Sadece uykunun varlığında kayıtlamanın uzunluğunun İİED saptanmasına daha fazla katkı sağladığı saptanmıştır (194).

Uyku ve UD'yi karşılaştıran sadece birkaç çalışma kayıt süresine dikkat etmeye çalışmıştır (284, 293, 305).

Veldhuizen, 70 epilepsili hastada benzer sürelerle kayıt almışlar ve rastgele bir sırayla uyanık R-EEG, ilaçla (Barbitüratlarla) indüklenen uyku EEG'si ve tam UD-EEG' si çekmişler; ortalama diken oranının UD-EEG'de en yüksek olduğunu ve R-EEG'de en düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu bulguyu UD-EEG'de kayıt süresinin büyük kısmının uykuda geçmesine bağlamışlardır. UD-EEG'yi diğer protokollerle karşılaştırdıklarında en yüksek aktivasyonun (%93) UD-EEG'de olduğunu saptamışlar, İU-EEG'de %86 ve uyanık R-EEG'de %65 saptamışlardır. Ancak sadece uyanıklık periyodu değerlendirildiğinde aktivasyon oranları benzer bulunmuştur (UD-EEG % 24, İU-EEG %28 ve uyanık R-EEG %35) (293).

Sonuç olarak; uyku deprivasyonunun epileptik deşarjları aktive etmesinin uykunun kendi başına aktivasyonundan bağımsızmış gibi görüldüğüne dair çalışmalar olsa da, fizyolojik spekülasyonlar dışında mevcut veriler kesin olarak kabul edilmelidir ki uyku deprivasyonu ve uykunun kendisi birbirinin provokatif etkilerini kuvvetlendirmektedir (317).

Uyku kayıtları, klinik olarak şüphe olduğunda ve R-EEG İİED'leri göstermekte başarısız olduğunda epilepsi tanısının doğruluğunu artırabilir (106).

Ancak R-EEG kayıtlamaları genellikle uykuyu içermez ve özellikle çocuklarda rutin çekimlerde uyku dönemini yakalamak her zaman kolay olmaz. Bu nedenle epilepsi düşünüldüğü ancak klinik olarak şüphe varlığında ve R-EEG İİED'leri göstermekte başarısız olduğunda, özellikle uykusuz kalmayı takiben nöbet öyküsü olan kişilerde kullanışlı bir aktivasyon yöntemi olabilir (106, 318).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık tez çalışması olarak yürüttüğümüz 'Klinik patikte uyku deprivasyonlu EEG'nin tanıya katkısı' başlıklı araştırmaya başlamadan önce araştırmanın yapılacağı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'ndan gerekli onay alınmıştır. Ayrıca hastaların hastane kayıtlarının incelenmesine dair onam belgesi hastaların adı, soyadı, dosya numarası gibi kişisel bilgilerini kullanmamak koşuluyla hastanemiz Başhekimliğinden alındı. Hastalılarının klinik verileri için hastane arşivindeki karton dosyalar, elektronik ortamdaki nöroloji polikliniğimizin anamnez formları, maluliyet ve ilaç raporları, nöroloji servis epikrizleri, VEM raporlarındaki klinik veriler, polikliniğimizde epilepsi hastaları için özel olarak tutulan elektronik epilepsi veri tabanı kayıtları, EEG hasta arşiv kartuşları, EEG istem ve sonuç formları, hastanemizin diğer kliniklerindeki anamnez, epikriz ve konsültasyon raporları incelendi. Hastaların dosyalarındaki bilgiler tekrar değerlendirilmiştir.

2004–2015 yılları arasında (11 yıllık bir sürede) KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji ABD EEG Laboratuvarında UD-EEG kaydı alınan 1400 hastanın klinik verilerine ulaşılmaya çalışıldı. R-EEG ardından UD-EEG kaydı yapılan, klinik verilerine ulaşılabilen, polikliniğe nöbet benzeri yakınmalar ile başvuran veya epilepsi ön tanısıyla refere edilen ve polikliniğimizde mevcut epilepsi tanısı ile takip edilen hastaların, çoğunluğu retrospektif ve bir kısmı da prospektif olarak incelenmiştir. Hastaların;

- 1) Demografik verileri (yaş ve cinsiyet),
- 2) Başvuru şikayetleri ve klinik öyküleri; öz ve soygeçmişlerinde epilepsi için risk faktörü oluşturabilecek etmenler incelenmiştir; epilepsiye ailesel yatkınlıkları, epilepsi için risk faktörleri olabilecek durumlar (hipoksik doğum, soba zehirlenmesi, denizde boğulma gibi SSS'inde hipoksi yaratabilecek diğer durumlar, febril konvülziyon, geçirilmiş SSS enfeksiyonları, kafa travması ve geçirilmiş SSS cerrahisi öyküsü, serebrovasküler hastalık öyküleri), varsa psikiyatrik/ kardiyojenik tanıları ve sistemik hastalık öyküleri sorgulanmıştır. AEİ kullanma öyküsü, nöbet gelişimini tetikleyebilecek ya da EEG bulgularını etkileyebilecek diğer

medikasyonlar (lityum, klozapine, barbitürat ve benzodiazepin vb) incelenmiştir (156, 157).

3) Hastaların nörogörüntüleme bulguları incelenmiştir. Hastalarımızın büyük bölümüne kranial MRG, az bir kısmına da bilgisayarlı tomografi (BT) alındığı anlaşılmıştır. Hastaların nörogörüntülemeleri; normal, hipokampal skleroz, ensefalomalazi ve gliosis, malformasyonlar (kortikal malformasyonlar, vasküler malformasyonlar, diğer malformasyonlar), serebrovasküler olay infarkt/ kanama, intrakranial yer kaplayıcı kitleler (İKK), demiyelinizan/ dismiyelinizan lezyonlar, nöbete neden olabilecek diğer MR lezyonları (hidrosefaliler, falks kalsifikasyonları, perikallozal lipom, intrakranial hipertansiyon gibi) ve nöbetle ilişkili bulunmayan/ spesifik olmayan nörogörüntüleme lezyonları (araknoid kistler, epandimal ve nöroepitelyal kistler, nonspesifik beyaz cevher lezyonları, empty sella, skleroz olmaksızın hipokampal atrofiler, diffüz serebral ve/veya serebellar atrofiler, tek hemisfer atrofileri, lateral ventrikül hornunda asimetric varyasyonel genişleme şeklinde varyasyonlar) olarak sınıflandırılmıştır. Epilepsi ile ilişkili olduğu düşünülen lezyon bulunan MRG/ BT'ler patolojik olarak değerlendirilmiştir.

Nörogörüntülemede lezyon olmayan veya epilepsi ile ilişkisi olmayan lezyon bulunan MR/ BT' ler anlamlı patoloji olmayanlar olarak değerlendirilmiştir.

4) Hastalara R-EEG ve UD-EEG kaydı alınmasının amacı yaşanan paroksizmal olayın doğru tanısı, epilepsi şüphesi olduğunda tanıya destek, epilepsi tanısı varlığında sendromik sınıflama, mümkünse nöbet lokalizasyonun yapılması ve seçilecek tedaviyi değerlendirmeye çalışmaktır.

5) Laboratuvarımızda UD-EEG kayıtlamaları için, hastanın çekimden önceki 12 saat içerisinde kafein içeren kahve, çay, kola ve çikolata gibi yiyeceklerden uzak durması önerilmektedir.

6) Rutin ve UD-EEG incelemeleri, Nihon-Kohden ve Grass cihazlarında, 21 elektrotla yapılmıştır. (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, C3,C4, P3, P4, O1,O2, Fz, Cz, Pz, bir toprak ve bir referans elektrot), elektrotlar uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilmiştir. 16 kanallı makinede, bipolar (longitudinal ve transvers) ve referans montajlar kullanılmıştır. 2007 yılından önceki EEG kayıtları kâğıtlara, sonrakiler bilgisayara kaydedilmiştir. Standartlara göre R-EEG ve UD-EEG kayıtlamasının her ikisinde de kooperasyon sağlanabilen kişilerde en az 8 kez

göz açıp kapama, 3 dk HV ve değişik frekanslarda İFS uygulanmıştır. Her frekanstaki İFS esnasında hastalara göz açıp kapama yaptırılmıştır. Yine tüm kayıt sırasında eş zamanlı EKG kayıtları alınmıştır (106, 319). UD-EEG kaydında hasta uyumadan önce HV, uyandıktan sonra İFS uygulanmıştır.

Çalışmamızda R-EEG’de uygulandığı gibi UD-EEG kaydı sırasında da hasta uyumadan önce HV, uyandıktan sonra İFS olacak şekilde rutin stimülasyon prosedürleri uygulanmıştır. Bunun amacı R-EEG’de olduğu gibi ek bir katkı sağlıyorsa bu aktivasyon yöntemlerinin UD-EEG’de de uygulanması ve standardizasyonun sağlanmasıdır.

7) R-EEG kayıtları uyanık ve en az 15 dakika, UD-EEG kayıtları en az 90 dk yapılmıştır. UD-EEG’de kayıta uyanırken başlanmış ve takiben hasta uykuya geçince de uyku kaydı alınmıştır. Uyuyamayan hastaların kayıtlarına en az 90 dk devam edilip kayıt sonlandırılmıştır. Elektrofizyolojik olarak hastanın uyuyup uyumadığı kabul edilmiş standart rehberlere göre yorumlanmıştır (320). Hastaların UD-EEG kaydı esnasında uyuyup uyumadığı EEG raporlarında belirtilmiştir.

8) R-EEG ile UD-EEG arası süre en az 1 gün en çok 180 gündür.

9) EEG raporları gözden geçirilmiştir. Raporda kuşkulu ifadeleri olan EEG traseleri arşivden çıkarılarak yeniden incelenmiştir.

10) Hem R-EEG hem de UD-EEG verileri, zemin ritmi ve patolojik aktiviteler açısından değerlendirilmiştir;

- EEG kaydında herhangi bir patoloji saptanmayan EEG’ler: normal,
- Diken ve keskin dalga aktivitesi, diken ve dalga deşarj kompleksleri ve çoklu-diken ve dalga deşarj kompleksleri: interiktal epileptiform deşarj,
- Normal ritimdeki anormal değişiklikler (örneğin anormal alfa, delta ve beta ritimleri), anormal yavaş aktiviteler (örneğin fokal ya da jeneralize, intermittan ritmik veya aritmik delta aktiviteleri), benign elektroensefalografik varyantlar ve klinik olarak önemi belirsiz varyantlar, epileptiform deşarjlardan ayrılan nonepileptiform aktiviteler (örneğin mü ritimleri, çocuklarda yanlışlıkla patolojik olarak değerlendirilebilen yüksek amplitütlü verteks keskinleri, lateral rectus dikenleri); nonspesifik/ diğer aktiviteler olarak değerlendirilmiştir. Yavaş dalgalar spesifik İIED olarak değerlendirilmemiştir.

- İİED'ler saptandıkları bölgelere göre fokal ve jeneralize olarak sınıflandırılmıştır (109, 114). Fokalite bulgusu vermeyen, jeneralize, bilateral, senkron ve simetrik İİED'ler jeneralize, sadece bir hemisferin bir bölgesinde, sadece bir hemisferde veya bilateral hemisferlerin aynı bölgelerinde ancak tek taraflı olarak hep aynı bölgede yüksek amplitüd veren İİED'ler fokal İİED olarak değerlendirilmiştir.

- Gözlenen İİED'lerin kaydın hangi safhasında (uyku, uyanıklık ya da her ikisinde) saptandığı incelenmiştir.

- EEG kayıtlaması esnasında iktal aktivite gözlenirse iktal aktivite dışındaki EEG traselerinde patoloji olup olmadığı kayıt edilmiştir. İktal kayıtlama esnasında gözlenen patoloji verilerin analizinde dikkate alınmamıştır.

11) EEG aktivasyonu terimi, genellikle EEG'de spesifik İİED'lerin ortaya çıkması ile tanımlanır (321, 322). Bu nedenle çalışmamızda EEG aktivasyonu terimini İİED saptanması halinde kullanılmıştır.

12) Hastaların anamnez, nörolojik muayene, MRG ve EEG bulguları beraber değerlendirilerek kesin tanıları konulmaya çalışılmıştır.

- Hastalar klinik bulgularına göre; nonepileptik paroksizmal olay, epileptik nöbet- nonepileptik paroksizmal olay ayrımı yapılamayanlar yani tanısı netleştirilemeyenler, tek epileptik nöbet geçirenler, akut semptomatik nöbet geçirenler ve epilepsiler şeklinde gruplandırılmıştır.

- Psikojenik non epileptik nöbet, baş ağrısı, senkop, bilinç bozukluğu, vertigo, uyku bozuklukları, diğer tanıları (nonspesifik duyuşal semptomlar, GİA, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, distoni, hemifasial spazm, lingual diskinezi, tik bozuklukları, hipnik ve diğer epileptik olmayan miyoklonuslar, tinnitus, kusma ve karın ağrısı atakları, hipoglisemik atak vb); nonepileptik paroksizmal olay olarak değerlendirilmiştir.

- Santral sinir sistemi hastalığının akut dönemine sınırlı nöbetler epilepsi olarak değerlendirilmeyip akut semptomatik nöbet kabul edilirken, 1 haftadan sonra ortaya çıkan, tekrarlayan nöbetler epileptik nöbet olarak değerlendirilmiştir.

- 24 saat içinde geçirilen nöbetler tek epileptik nöbet kabul edilmiştir.
- Epilepsi tanısı en az iki unprovoked nöbet olması halinde konmuştur (8).

- Epilepsili hastaların epilepsi tipi ve nöbet tipi ILAE'nin sınıflandırmasına göre fokal ve jeneralize epilepsi şeklinde belirlenmiştir. Jeneralize epilepsi sendromu olarak sınıflandırılan hastalarda öyküde jeneralize epilepsi için primer jeneralize tonik klonik nöbet, jeneralize tonik nöbet, jeneralize klonik nöbet, atonik nöbet, miyoklonik nöbet ve absans nöbet sorgulanmıştır. Fokal epilepsi için ise sekonder jeneralize tonik klonik nöbetin eşlik ettiği yada etmediği basit parsiyel ve kompleks parsiyel nöbet öyküsü sorgulanmıştır (10, 11). Bununla birlikte sendromik tanıda hastaların EEG ve nörogörüntüleme (MR/BT) bulgularından da yararlanılmıştır.

Ancak bir takım hastaya epilepsi tansı konmakla birlikte parsiyel-jeneralize şeklinde ayırım yapılamamıştır ve parsiyel-jeneralize epilepsi ayırımı yapılamayan epilepsiler olarak gruplandırılmıştır.

13) İncelenen 786 hastanın klinik verilerine ulaşılabilmektedir. Bunlardan 328 hasta nonepileptik paroksizmal olay, 43 hasta epileptik nöbet- nonepileptik paroksizmal olay ayırımı yapılamayarak tanısı netleştirilemeyen, 31 hasta tek epileptik nöbet, 10 hasta akut semptomatik nöbet tanısı almıştır, 307 hasta yeni tanı epilepsiydi. 67 hasta zaten takibimizde olan epilepsi hastasıydı. (Şekil 3)

Şekil 3. Klinik verilerine ulaşılabilen hasta sayılarının tanılarına göre dağılımı



14) Tanıları netleştirilen hastalar içerisinde klinik bilgi, MR/BT ve EEG bulgularıyla nonepileptik paroksizmal olay ve epilepsi tanısı alan ve R-EEG’de normal veya nonspesifik aktivite gösteren hastalar seçilmiştir.

Çalışmamızın metodları seçilirken daha önce UD-EEG ile yapılan çalışmalar ve ILAE 2002 önerileri temel alınmış ve çalışmamıza R-EEG’nin tanıya katkı sağlayamadığı hastalar dahil edilmiştir. Açık bir şekilde interiktal epileptiform anormalite göstermeyen bazal bir R-EEG’nin tercih edilme amacı, R-EEG’nin açık olmadığı durumlarda UD-EEG’nin ek katkısını analiz edebilmektir.

15) Dahil edilen hastaların hiçbirine uyku sağlanması için medikasyon verilmemiştir.

16) 17 yaş ve altındakiler çocuk, 17 yaş üzeridekiler erişkin olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamıza bu iki yaş grubu da dahil edilmiştir.

17) UD-EEG kaydı öncesi erişkin hastalarda çekimden önceki tüm gece; toplamda 24 saat uykusuz kalmaları, 17 yaş ve altındaki çocuklarda ise 24 saat veya çekimden önceki gece mümkün olabildiğince uykusuz kalmaları önerilmiştir. Çocuk/genç hastalarımıza ve nöbet geçirme riski olan erişkin hastalarımıza, alışkanlıklarını çok zorlamayacak şekilde her zamanki yatış saatlerinden daha geç yatıp, daha erken bir saatte uyanmaları önerilmiştir. EEG kaydına geldiklerinde her hasta sorgulanarak, ne kadar uykusuz kaldıkları not edilmiştir.

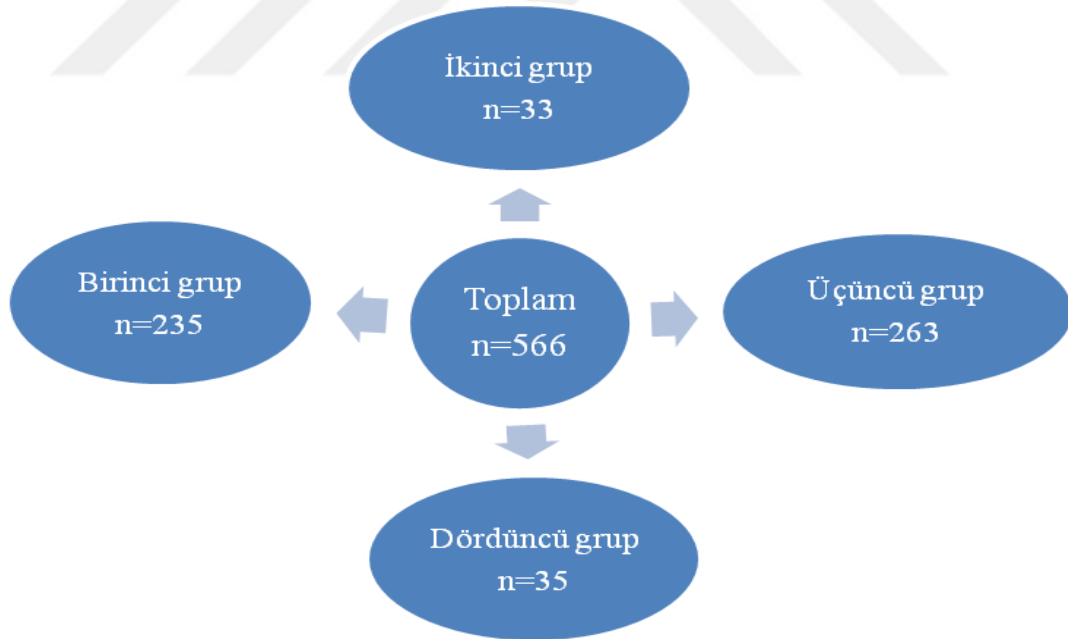
Hastalar her zaman önerilen uykusuzluk süresine uymamaktadır. Önerilen uykusuzluk süresinin dışına çıkan hastaların verileri de analiz edilmiştir. Özellikle erişkinlerde bu verilerin analize katılmasının amacı erişkin hastalarda tam bir uyku deprivasyonuna gerek kalmadan da kısmi uyku deprivasyonu ile EEG aktivasyonun sağlanıp sağlanamayacağının sonuçlarına ulaşılabilmektir.

UD-EEG kaydından önce uykusuzluk süresi (uyku deprivasyonu süresi) 24 saat ve üzeri olan uykusuzluklar tam uyku deprivasyonu olarak değerlendirilmiştir. Kısmi uyku deprivasyonu erişkinlerde 20 ila 24 saat arası uykusuzluk, çocuklarda ise 24 saatten kısa olmak üzere alışık olduklarından daha kısa uyku süreleri olarak tanımlanmıştır. UD-EEG öncesinde yukarıda açıklanan sürelerce uykusuz kalan hastalar çalışmaya alınmıştır.

18) Sonuç olarak öncesinde normal veya nonspesifik aktivite gösteren R-EEG'ye sahip, UD-EEG öncesinde yukarıda açıklanan sürelerce uykusuz kalan, klinik verilerine ulaşılabilen, klinik, MR/BT ve EEG bulgularıyla kesin tanıları epilepsi ve nonepileptik paroksizmal olay şeklinde netleştirilebilen 566 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilen hastalar dört gruba ayrılmıştır;

- Birinci grup kesin tanısı epilepsi olan ve UD-EEG kaydında uyuyarak hem uyanıklık hem de uyku kayıtları alınan 235 hastadan oluşmaktaydı.
- İkinci grup, kesin tanısı epilepsi olan ve kayıta uyumayarak sadece uyanıklık kaydı alınan 33 hastadan oluşmaktaydı.
- Üçüncü grup, kesin tanısı nonepileptik paroksizmal olay (psikojenik non epileptik paroksizmal olay, senkop gibi epilepsiye taklit edebilecek durumlar) olan ve kayıta uyuyan 263 hastadan oluşmaktaydı.
- Dördüncü grupsa kesin tanısı nonepileptik paroksizmal olay olan ve kayıta uyumayan 35 hastadan oluşmaktaydı. (Şekil 4)

Şekil 4. Dahil edilen hasta sayılarının gruplara göre dağılımı



19) Çalışmamızın iki amacı vardı bunlardan ilki 1. grubun verileri ve aktivasyon oranlarını incelemek, diğer amacımızsa 2. ve 3. grubun verileri ve aktivasyon oranlarını inceleyerek 1. Grup ile karşılaştırmak, 4. grubun verilerini inceleyerek 2. Grup ile karşılaştırmaktı.

20) İstatistiksel verilerin analizi, SPSS (Statistical Program for Social Sciences) 13,0 ile yapılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ($\pm$), minimum (min), maksimum (maks) olarak verilmiştir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test, sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

21) UD-EEG’de İİED’lerin varlığını saptamada epileptik olmayan hastaları belirleme oranı UD-EEG’nin spesifitesi, epileptik hastaları belirleme oranı UD-EEG’nin sensitivitesi olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızın birincil hedefi epilepsi tanılı, UD-EEG kaydında uyuyan hastaların (1. grup) klinik verileri ve UD-EEG bulgularını incelemektir.

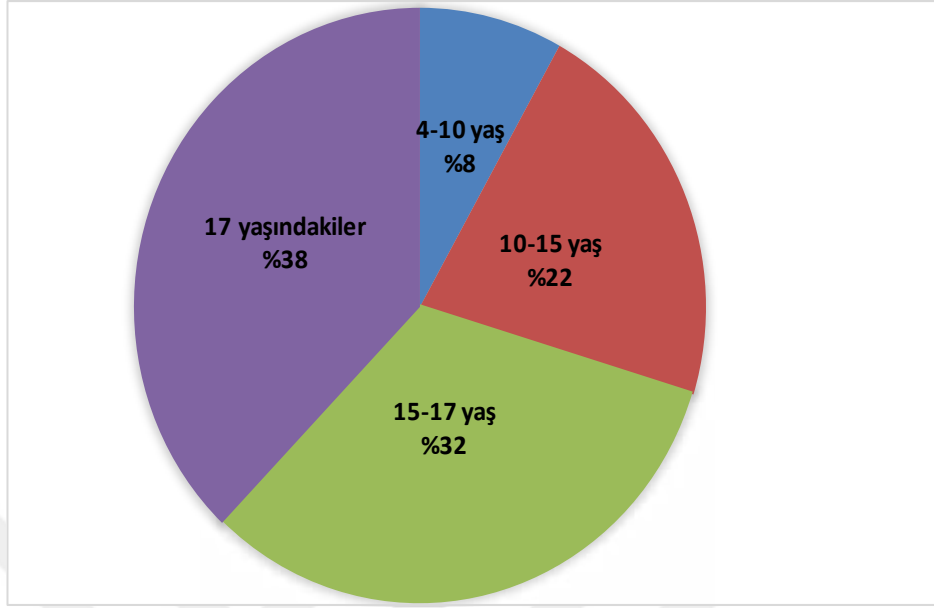
4.1 BİRİNCİ GRUP: UD-EEG KAYDINDA UYUYAN EPİLEPSİ HASTALARI

R-EEG'sinde İİED olmayan veya anlamlı patoloji saptanmayan, kesin tanısı epilepsi olan, UD-EEG kaydında uyuyarak uyku ve uyanıklık kaydı alınan 235 hastanın klinik verileri, uykusuzluk (uyku deprivasyonu) süreleri ve UD-EEG bulguları incelenmiş, hastaların klinik verilerinin ve uyku deprivasyonu sürelerinin UD-EEG sonuçlarına etkileri araştırılmıştır.

4.1.1 Hastaların klinik bilgileri

- Hastaların % 47,2'si (n:111) kadın, %52,8'i (n:124) erkekti.
- Olguların yaşları 4 ile 76 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş $26,97 \pm 11,6$ yıl idi. Hastaların 37'si (%15,7) çocuk, 198'i (%84,3) erişkindi.
- Çocuk hastaların 1 tanesi 4 yaşında, 2 tanesi 5 yaşındaydı. Kalan hastaların en küçüğü 10, en büyüğü 17 yaşındaydı. Çocuk hastaların yaş dağılımı detayları;
 - 4-10 yaş arasındakiler; 3 (%8)
 - 10-15 yaş arasındakiler; 8 (%22)
 - 15-17 yaş arasındakiler; 12 (%32)
 - 17 yaşındakiler; 14 (%38) hastadan oluşmaktaydı. (Şekil 5)

Şekil 5. Birinci gruptaki çocuk hastaların yaş dağılımı



- 42 (%18) hasta polikliniğimizin takipli epilepsi hastasıyken, 193 (%82) hasta epilepsi ön tanısıyla refere edilen ya da polikliniğimize kendisi başvurarak yeni tanı alan epilepsi hastasıydı.
- Özgeçmişlerine bakıldığında epilepsi için risk faktörü oluşturabilecek febril konvülziyon öyküsü 41 hastada (%17,4) tespit edilmiştir
- Hastaların soy geçmişlerine bakıldığında genetik yatkınlık açısından ailesinde epilepsi olan 66 (%28,1) hasta tespit edilmiştir.
- Epilepsi tanılı hastaların 163'ü (%69,4) AEİ kullanıyordu. AEİ kullanan hastalardan 112'si (% 68,7) monoterapi, 46'si (%28,2) ikili politerapi, 5'i (%3,1) üçlü politerapi kullanmaktaydı.
- UD süresine göre (kısmi-tam) hastalar incelendiğinde 190 (%80,9) hastaya tam, 45 (%19,1) hastaya kısmi UD yapılmıştır. Çocuklarda UD süresi incelendiğinde minimum 18, maksimum 24, ortalama 22,75 saat olduğu saptanmıştır. Çocukların 25'ine (%67,6) tam UD yapılmıştır. 12'sine (%32,4) kısmi UD yapılmıştır. Tam UD yapılan çocukların yaşları minimum 10, maksimum 17, ortalama $15,52 \pm 1,82$ olduğu saptanmıştır. Kısmi UD yapılan çocukların uykusuzluk süreleri minimum 18, maksimum 22, ortalama $20,17 \pm 1,64$ saat olduğu saptanmıştır. Kısmi UD yapılan çocukların yaşları minimum 4, maksimum 17, ortalama $12,5 \pm 5,05$ olduğu saptanmıştır. Hiçbir çocuk hastada UD sonrası nöbet tetiklenmesi izlenmemiştir.

Erişkinlerde ise UD süresi minimum 20, maksimum 24, ortalama 23,5 saat olduğu saptanmıştır. Erişkinlerin 165'ine (%83,3) tam, 33'üne (%16,7) kısmi UD yapılmıştır.

- Epilepsi sendromuna göre fokal ve jeneralize şeklinde kaba bir ayırım yapıldığında; 50 hastada (%21,3) jeneralize epilepsi, 156 hastada (%66,4) fokal epilepsi, 29 hastada (%12,3) ise jeneralize – fokal ayırımı yapılamayan epilepsi sendromu tanısı konmuştur. (Tablo 14)

Tablo 14. Hastalarının klinik özellikleri ve uyku deprivasyon süreleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Takipli epilepsi/yeni tanı epilepsi (n=235)	42/193	18/82
Cinsiyet (kadın/erkek) (n=235)	111/124	47,2/52,8
Yaş (çocuk/erişkin) (n=235)	37/198	15,7/84,3
Ailede epilepsi öyküsü (var/yok) (n=235)	66/169	28,1/71,9
FK (var/yok) (n=235)	41/194	17,4/82,6
AEİ(kullanan/kullanmayan) (n=235)	163/72	69,4/30,6
AEİ sayısı (mono/ikili/üçlü) (n=163)	112/46/5	68,7/28,2/3,1
UD süresi (tam/kısmi) (n=235)	190/45	80,9/19,1
Çocuklarda UD süresi (tam/kısmi) (n=37)	25/12	67,6/32,4
Erişkinlerde UD süresi (tam/kısmi) (n=198)	165/33	83,3/16,7
Epilepsi endromu (Fokal/Jeneralize/F-J ayırımı yapılamayan) (n=235)	156/50/29	66,4/21,3/12,3

- Bir kısım hastaya ise klinik ve EEG bulguları ile epileptik sendrom tanısı konulabildi, kalan hastalara ise net bir sendromik tanı yapıldı. (Tablo 15 ve Tablo 16)

Tablo 15. Jeneralize epilepsi sendromlu hastaların alt tiplerine göre dağılımı (1.grup)

TANI	Sayı (n)/ Yüzde (%) (n=50)
JME	11/22
JAЕ	2/4
ÇAE	1/2
LGS	2/4
Göz kapağı miyoloklonili absans	1/2
Alt sınıflama yapılamayan jeneralize epilepsi sendromu	33/66

Tablo 16. Fokal epilepsi sendromlu hastaların alt tiplerine göre dağılımı (1.grup)

TANI	Sayı (n)/Yüzde % (n=156)
TLE	48/22
Ekstra-TLE	14/2
Alt sınıflama yapılamayan fokal epilepsiler	94/76

- Fokal epilepsili hastaların öz geçmişleri sorgulandığında, 106 (%67,9) hastada herhangi bilinen bir risk faktörü saptanmazken 50 (%32,1) hastada risk

faktörü saptanmıştır (Tablo 17). Bunlarından 16 (%10,5) hastada febril konvülsiyon, 14 (%8,9) hastada kafa travması öyküsü veya SSS cerrahisi öyküsü, 6 (%3,8) hastada hipoksik doğum, 2 (%1,2) hastada geçirilmiş SSS enfeksiyonu, 1 (%0,6) hastada kömür zehirlenmesine bağlı hipoksi, 11 (%7,1) hastada kombine risk faktörleri tespit edilmiştir.

- Fokal epilepsi hastalarının kranial MRG/BT bulguları incelendiğinde, 115 (%74) hastada ya normal (n:95) MR/BT bulguları gözlenmiştir ya da nonspesifik bulgular (n:20) vardı, 41 (%26) hastada ise epilepsiyle ilişkili olabilecek patolojiler vardı (Tablo 17).

Tablo 17.Fokal epilepsili hastaların klinik ve radyolojik verileri (1. grup)

	Sayı (n) (n=156)	Yüzde (%)
Risk faktörü (var/yok)	50/106	32,1/67,9
Nörogörüntülemeye patoloji (var/yok)	41/115	26/74

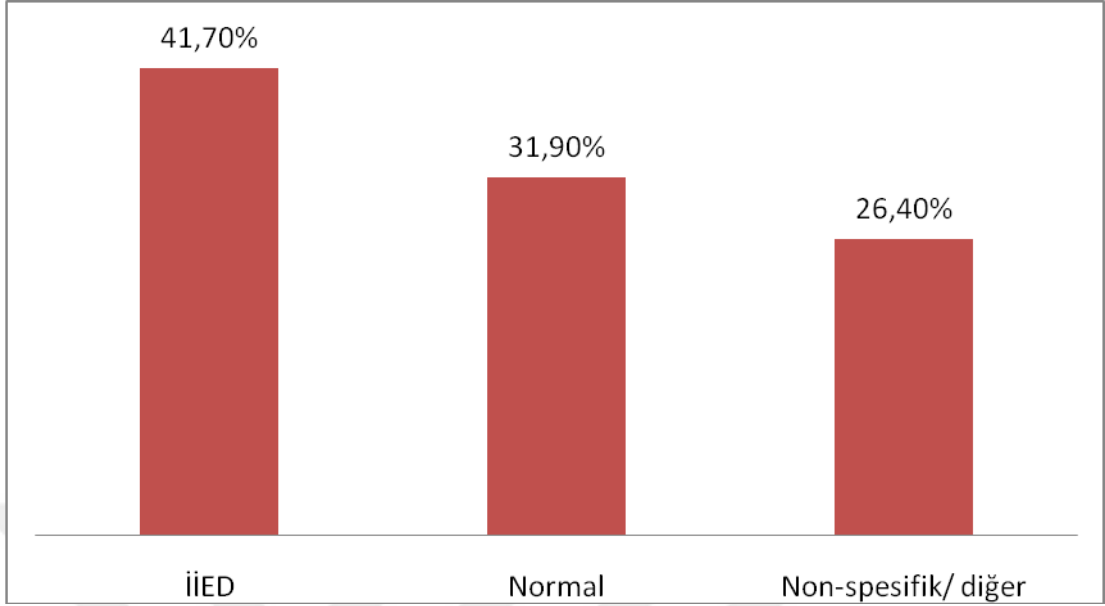
- Jeneralize epilepsili 50 hastanın hiçbirinde epilepsiyle ilişkili patolojik nörogörüntüleme bulgusu yoktu. Sadece hastaların 7'sinde nonspesifik MRG/BT lezyonları (5 hastada nonspesifik beyaz cevher lezyonları, 1 hastada hipofiz mikroadenomu ve 1 hastada eksternal kapsül bacağında ensefalomalazi) vardı, diğer hastalar normal nörogörüntülemeye sahipti.

- Fokal-Jeneralize ayrımı yapılamayan 29 epilepsili hastanın ise sadece 2'sinde nonspesifik MRG/BT lezyonları vardı, diğer hastalar normal nörogörüntülemeye sahipti.

4.1.2 Hastaların uyku deprivasyonlu EEG bulguları

- UD-EEG'de %41,7 (n:98) hastada interiktal epileptiform deşarj saptanırken, %31,9 (n:75) hastada normal, %26,4 (n:62) hastada nonspesifik/ diğer aktiviteler saptanmıştır (Şekil 6).

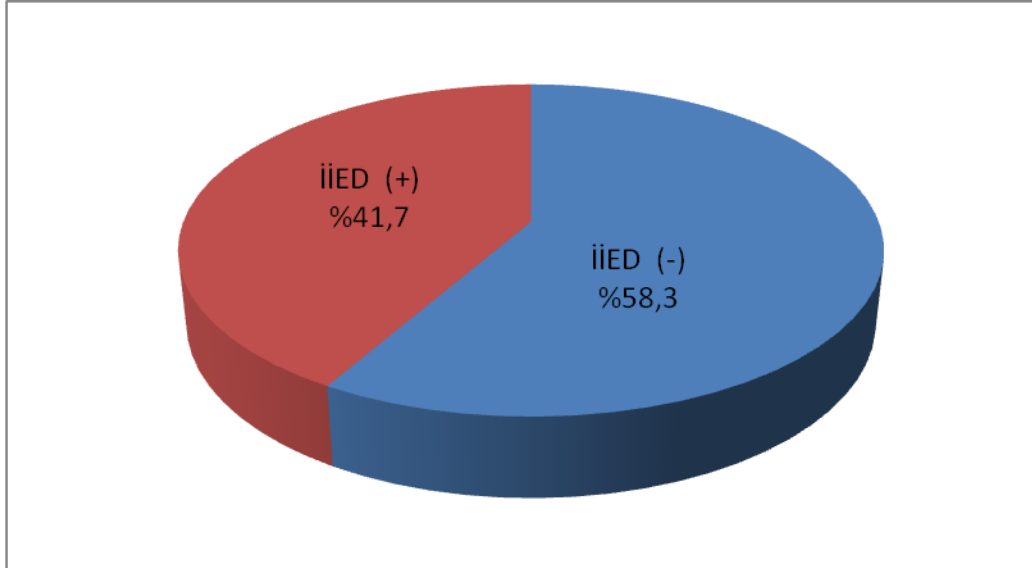
Şekil 6. UD-EEG bulguları (1. grup)



İİED; interiktal epileptiform deşarj

Özet olarak epilepsi tanılı ilk rutin EEG'leri normal veya nonspesifik bulgulu hastaların UD-EEG'lerinde %41,7 (n:98) oranında İİED saptanırken, %58,3 (n:137) oranında saptanmamıştır. Bu durumda UD-EEG'nin sensitivitesi bu grup için %41,7 saptanmıştır. (Şekil 7)

Şekil 7. UD-EEG'de interiktal epileptiform deşarj varlığı (1. grup)



İİED; interiktal epileptiform deşarj

- Jeneralize epilepsili hastalarda İİED saptanma oranı (aktivasyon) fokal ve/veya fokal-jeneralize ayrımı yapılamayan epilepsilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla %56, %39,7 ve 27,6) ($p=0,033$). (Tablo 18)
- Yaşa göre aktivasyon oranına baktığımızda; çocuklarda %43,2 (n:16), erişkinlerde %41,4 (n:82) aktivasyon saptanmıştır. Çocuk ve erişkin hastalar arasında İİED saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,980$). (Tablo 18)
- Özgeçmişte epilepsiye yatkınlık yaratabilecek FK öyküsü olanlarda %31,7 (n:13), olmayanlarda %43,8 (n:85) oranında aktivasyon saptanmıştır, bu iki grup arasında UD-EEG aktivasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,210$). (Tablo 18)
- Soygeçmişte epilepsiye genetik yatkınlık yaratabilecek ailede epilepsi öyküsü olanlarda %45,5 (n:30), olmayanlarda %40,2 (n:68) oranında aktivasyon saptanmıştır, gruplar arasında UD-EEG aktivasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,466$) (Tablo 18)
- R-EEG’de normal ve nonspesifik/ diğer aktivite bulgularıyla UD-EEG’de İİED saptanma arasındaki korelasyona baktığımızda; R-EEG’nin normal saptandığı hastalarda %41,6 (n:47), nonspesifik/diğer saptandığı hastalarda %41,8 (n:51) oranında UD-EEG’de İİED saptanmıştır. R-EEG’nin normal ve nonspesifik/diğer olmasıyla UD-EEG aktivasyonunda istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır ($p=0,992$). (Tablo 18)

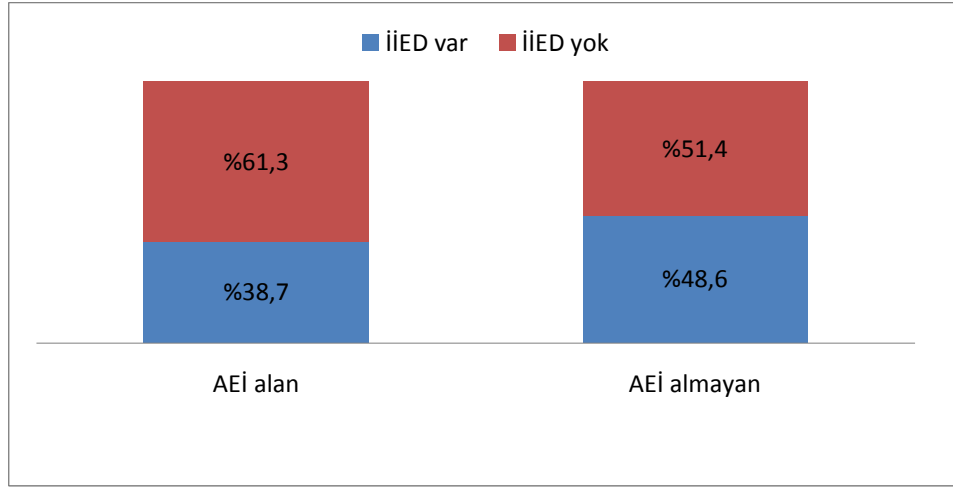
Tablo 18. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin İİED saptanması ile ilişkisi (1.grup)

	İİED var %(n)	İİED yok %(n)	p
Epilepsi tipi			
Jeneralize epilepsi	%56 (28)	%44 (22)	0,033
Fokal epilepsi	%39,7 (62)	%60,3 (94)	
Jeneralize-fokal ayrımı yapılamayanlar	%27,6 (8)	%72,4 (21)	
Yaş			
Çocuk	%43,2 (16)	%56,8 (21)	0,980
Erişkin	%41,4 (82)	% 58,6 (116)	
Febril konvülziyon			
Var	%31,7 (13)	%68,3(28)	0,210
Yok	%43,8 (85)	%56,2(109)	
Ailede epilepsi			
Var	%45,5(30)	%54,5(36)	0,466
Yok	%40,2(68)	%59,8(101)	
Rutin EEG bulguları			
Normal	%41,6 (47)	%58,4 (66)	0,992
Nonspesifik/diğer	%41,8 (51)	%58,2 (71)	
AEİ kullanımı			
AEİ alan	%38,7 (63)	%61,3 (100)	0,153
AEİ almayan	%48,6 (35)	%51,4 (37)	
Kullanılan AEİ sayısı			
Monoterapi	%40,2 (45)	%59,8(67)	0,651
Politerapi	%35,3 (18)	%64,7(33)	

İİED; interiktal epileptiform deşarj, AEİ; Antiepileptik ilaç

• Herhangi bir AEİ almayanların % 48,6'sında (n:35), alanların %38,7'sinde (n:63) İİED saptanmıştır. AEİ kullanımıyla İİED saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte (p=0,153) tedavi alanlarda aktivasyon oranı daha düşük bulunmuştur. (Tablo 18 ve Şekil 8)

Şekil 8. Antiepileptik kullanımına göre EEG aktivasyon oranları (1.grup)

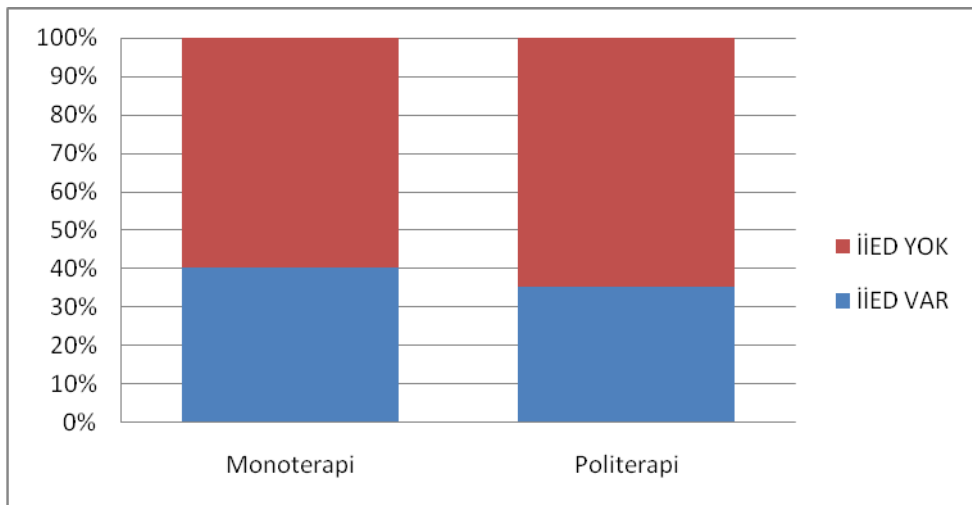


İİED; interiktal epileptiform deşarj, AEİ; Antiepileptik ilaç

✓ Tedavi alan hastalardan monoterapi alan hastaların %40,2'sinde (n:45), ikili AEİ alan hastalardan %34,8'inde (n:16), üçlü AEİ alan hastalardan %40'ında (n:2) UD-EEG'de İİED saptanmıştır. Bu üç grupta yeterli hasta sayısı olmaması nedeniyle istatistiksel korelasyon yapılamamıştır.

✓ İkili ve üçlü tedavi alan hastalar birleştirilip politerapi alanlar (n:51) şeklinde sınıflandırıldığında; politerapi alan hastaların 18'inde (%35,3) UD-EEG'de İİED saptanmıştır. Kullanılan AEİ'nin monoterapi ya da politerapi oluşuyla İİED saptanması arasındaki korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,651). (Şekil 9)

Şekil 9. AEİ sayısına göre aktivasyon oranları (1. grup)



İİED; interiktal epileptiform deşarj, AEİ; Antiepileptik ilaç

AEİ kullananlarla kullanmayanlar arasında İİED saptanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kullanılan AEİ'nin sayısı İİED saptanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

✓ Jeneralize epilepsilerde mono ve/veya kombine tedavide Valproat kullananlarla başka bir AEİ (Topiramat, Fenitoin, Karbamazepin, Okskarbazepin, Levetrasetam, Lamotrijin) kullanan ve AEİ kullanmayan hastaların aktivasyon oranlarını karşılaştırdığımızda;

VPA kullanan 21 hastanın %57,1'inde, başka bir AEİ kullanan ve AEİ kullanmayan 29 hastanın %34,5'inde İİED gözlenmedi. VPA kullanımıyla jeneralize epilepsilerde İİED'lerin daha az oranda ortaya çıktığı saptanmıştır, VPA jeneralize İİED'leri baskılıyor gibi görülmekle beraber, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,192). (Tablo 19)

✓ Jeneralize epilepsilerde Lamotrijin (LTG) kullanımına göre İİED'lerin tespit edilme oranına baktığımızda; VPA'nın muhtemel etkisini ortadan kaldırmak için VPA kullanan hastaları çıkardıktan sonra LTG kullanan 2 hastanın %50'sinde (n:1), diğer AEİ'leri kullanan ve AEİ kullanmayan 27 hastanın %33,3'ünde (n:9) İİED gözlenmemiştir. LTG kullanan jeneralize epilepsilerde İİED'lerin daha az oranda ortaya çıktığı saptanmıştır ancak istatistiksel karşılaştırma için yeterli hasta sayısı yoktu. (Tablo 19)

Tablo 19. Jeneralize epilepsilerde VPA kullanımı ile İİED saptanması arasındaki korelasyon (1. grup)

Kullanılan AEİ türü	İİED var %(n)	İİED yok %(n)	P
VPA kullanan Diğer AEİ kullanan ve AEİ kullanmayan	%42,9 (9) %65,5 (19)	%57,1 (12) %34,5 (10)	0,192
LTG kullanan Diğer AEİ kullanan ve AEİ kullanmayan**	%50(1) %66,7(18)	%50(1) %33,3(9)	*

İİED; interiktal epileptiform deşarj, AEİ; Antiepileptik ilaç, VPA; valproat, LTG; Lamotrijin

* Yetersiz hasta sayısı nedeniyle p değeri verilemedi. **VPA kullananlar çıkarılmıştır.

- Fokal epilepsilerde MRG/ BT’de patoloji olanlarda İİED saptanma oranı %41,4 (n:17), olmayanlarda %39,1(n:45) idi. Fokal epilepsilerde nörogörüntüleme patoloji varlığıyla İİED saptanması arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p=0,910).(Tablo 20)

✓ Fokal epilepsili hastalarda saptanan nörogörüntüleme patolojileri dört ana gruba ayrılıp UD-EEG’de İİED tespit edilme açısından karşılaştırılmıştır. Ancak alt gruplarda hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılık değerlendirilememiştir. 21 HS’li hastanın 8’inde, 11 ensefalomalazi ve gliosisli hastanın 5’inde, 4 malformasyonlu hastanın 3 ünde, 3 İKK’li hastanın 1’inde İİED vardı. Bunların dışında 1 demiyelinizan lezyonu olan ve 1 falx kalsifikasyonu olan 2 hastada da İİED saptanmamıştır.

- Jeneralize epilepsili nonspesifik MRG/BT’yesahip hastalardan hipofizde mikroadenom olan 1 hastada UD-EEG’de İİED varken, eksternal kapsül arka bacağında ensefalomalazi olan 1’inde yoktu, Nonspesifik beyaz cevher lezyonları olan 5 hastanın ise 3’ünde İİED vardı. Hasta sayısının az oluşu nedeniyle jeneralize epilepsili nonspesifik MR lezyonları olan bu hastaların İİED saptanması açısından istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

- Fokal epilepsilerde epilepsi risk faktörü olanların %34’ünde (n:17), olmayanların %42,5’inde (n:45) İİED saptanmıştır. Fokal epilepsilerde risk faktörü varlığıyla EEG aktivasyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p=0,406). (Tablo 20)

Tablo 20. Fokal epilepsili hastalarda nörogörüntüleme bulgusu ve risk faktörleri ile İİED saptanması arasındaki korelasyon (1. grup)

	İİED var %(n)	İİED yok %(n)	p
Nörogörüntüleme patoloji			
Var	%41,4 (17)	%58,6 (24)	0,910
Yok	% 39,1 (45)	%60,9 (70)	
Risk faktörü			
Var	%34 (17)	%66 (33)	0,406
Yok	%42,5 (45)	%57,5 (61)	

İİED; interiktal epileptiform deşarj

- UD süresine göre aktivasyon oranına baktığımızda; tam UD yapılan hastaların %43,7'sinde (n:83), kısmi UD yapılanların %33,3'ünde (n:15) İİED saptanmıştır. TUD ile daha fazla aktivasyon sağlandığı görülmüştür ancak uyku deprivasyonu süresiyle EEG aktivasyonu arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p=0,272). (Tablo 21)

- ✓ Hastalar çocuk ve erişkin şeklinde ayrıldığında çocuk hastalardan TUD yapılanların %52,0 (n:13), KUD yapılanların %25,0'inde (n:3) İİED saptanmıştır. Çocuklarda uyku deprivasyonu süresiyle EEG aktivasyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p=0,231). (Tablo 21)

- ✓ Erişkin hastalardan; tam UD yapılanların %42,4'ünde (n:70), kısmi UD yapılanların %36,4'ünde (n:12) İİED saptanmıştır. Erişkinlerde uyku deprivasyonu süresiyle EEG aktivasyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p=0,652) (Tablo 21)

Tablo 21. Uyku deprivasyon süresine göre (kısmi -tam uyku deprivasyonu) UD-EEG aktivasyon oranları (1. grup)

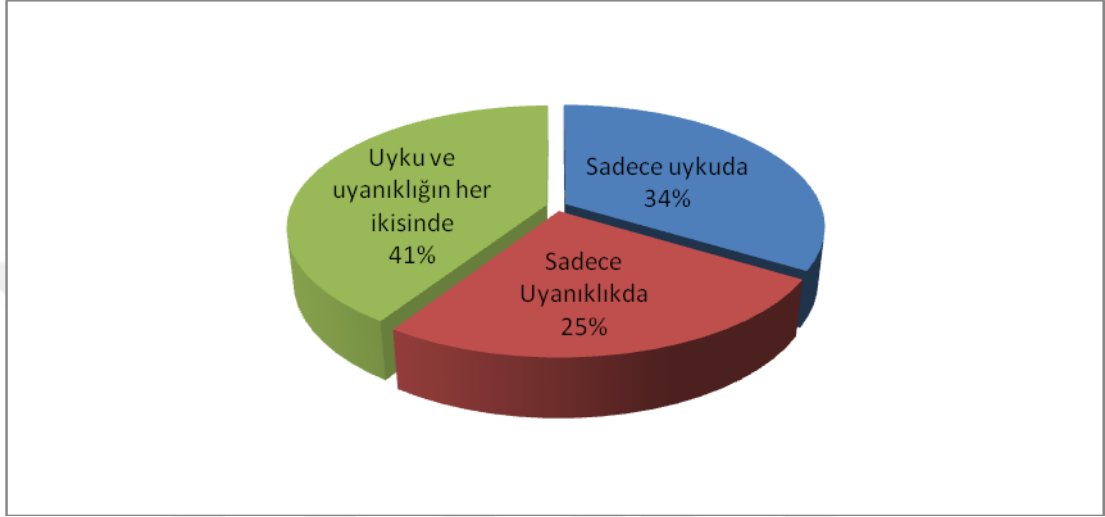
Kullanılan uyku deprivasyonu süresi	İİED var %(n)	İİED yok %(n)	p
Tüm epilepsi hastalarında			
Tam	% 43,7 (83)	% 56,3(107)	0,272
Kısmi	% 33,3 (15)	% 66,7 (30)	
Çocuk epilepsi hastalarında			
Tam	%52,0 (13)	%48,0 (12)	0,231
Kısmi	%25,0 (3)	%75,0 (9)	
Erişkin epilepsi hastalarında			
Tam	%42,4 (70)	%57,6 (95)	0,652
Kısmi	%36,4 (12)	%63,6 (21)	

İİED; interiktal epileptiform deşarj

- Saptanan İİED'lerin uyku ve/veya uyanıklıktaki dağılımına bakıldığında sadece uykuda 33 (%34), sadece uyanıklıkta 25 (%25), hem uyku hem de uyanıklık dönemlerinin her ikisinde birden 40 (%41) hastada İİED saptanmıştır. Dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,178). (Tablo 22 ve Şekil 10)

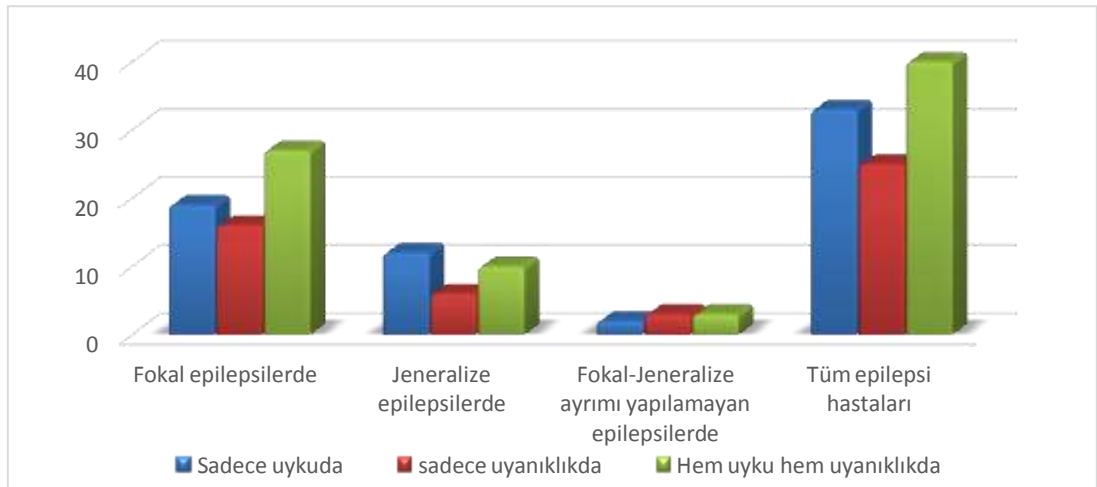
- Bu durumda uykuda (sadece uykuda ve her ikisinde) İİED saptanma oranı %75, uyanıklıkta (sadece uyanıklıkta ve her ikisinde) saptanma oranı %66 bulunmuştur.

Şekil 10. UD-EEG’de kayıtlamalarında saptanan patolojilerin uykuda ve/ veya uyanıklıktaki dağılımı (1. grup)



- Hastalar fokal epilepsi, jeneralize epilepsi ve fokal-jeneralize ayrımı yapılamayanlar şeklinde alt gruplara ayrılarak incelendiğinde de saptanan İİED’lerin uyku ve/veya uyanıklıktaki dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,209$, $p=0,368$, $p=0,882$). (Tablo 22 ve Şekil 11)

Şekil 11. Saptanan İİED’lerin uyku ve/veya uyanıklıktaki dağılımları (1.grup)



Tablo 22. UD-EEG’desaptanan İİED’lerin uyku ve/veya uyanıklık dönemine göre dağılımı (1. grup)

İİED oluşum zamanı	% (n)	p
Epilepsi hastaları		
Sadece uykuda	%34 (33)	0,178
Sadece uyanıklıkta	%25 (25)	
Uyku ve uyanıklığın her ikisinde	%41 (40)	
Fokal epilepsi		
Sadece uykuda	%30,6 (19)	0,209
Sadece uyanıklıkta	%25,8 (16)	
Uyku ve uyanıklığın her ikisinde	%43,5 (27)	
Jeneralize epilepsi		
Sadece uykuda	%42,9 (12)	0,368
Sadece uyanıklıkta	%21,4 (6)	
Uyku ve uyanıklığın her ikisinde	%35,7 (10)	
Fokal-Jeneralize epilepsi ayrımı yapılamayanlar		
Sadece uykuda	%25 (2)	0,882
Sadece uyanıklıkta	%37,5 (3)	
Uyku ve uyanıklığın her ikisinde	%37,5 (3)	

4.2. İKİNCİ GRUP: UD-EEG KAYDINDA UYUMAYAN EPİLEPSİ HASTALARI

Çalışmamızın diğer amacı ise; UD-EEG kaydında uyumayarak sadece uyanıklık kaydı alınan epilepsili hastalarda UD-EEG aktivasyon oranını incelemek ve uykuyu içeren kayıtlamaları olan epilepsili hastaların aktivasyon oranları ile karşılaştırmaktır.

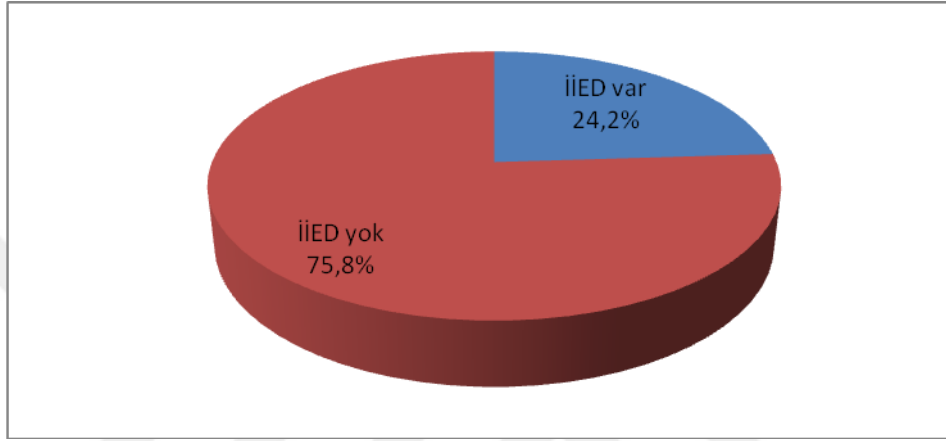
- UD-EEG kaydında uyumayan epilepsili 33 hastanın UD-EEG bulguları incelendi.
- Hastaların %51,5’i (n:17) kadın, %48,5’i (n:16) erkekti.
- Olguların yaşı 8 ile 54 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş $29,36 \pm 11,1$ yıl idi. Hastaların 2’si (%6) çocuk, 31’i (%94) erişkin hastaydı. Bu gruptaki hastaların çoğunluğunu (%94) erişkinler oluşturuyordu.
- İkinci grupta UD-EEG’de İİED tespit edilme oranı %24,2 (n:8) saptanmıştır. (Tablo 23 ve Şekil 12)

Tablo 23. UD-EEG sonuçları (2. grup)

UD-EEG’de İİED	Sayı (n)	Yüzde(%)
Var	8	24,2
Yok	25	75,8

İİED; interiktal epileptiform deşarj

Şekil 12. UD-EEG’de interiktal epileptiform deşarj varlığı (2. grup)



İİED; interiktal epileptiform deşarj

4.2.1 UD-EEG kaydında uyuyan epilepsi hastalarıyla uyumayarak sadece uyanıklık kaydı alınan epilepsili hastaların (1. ve 2. grubun) karşılaştırılması

Birinci gruptaki hastalarının yaş ortalaması 26,97 iken 2. gruptaki hastaların yaş ortalaması 29,36 idi. Bu iki grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,135$).

Birinci gruptaki hastaların % 47,2’si kadın, %52,8’i erkekdi. İkinci gruptaki hastaların % 51,5’i kadın, %48,5’i erkekti. Grupların cinsiyet dağılımları arasında da istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,783$).

Birinci grupta aktivasyon oranı %41,7 saptanırken, 2. grupta %24,2 saptanmıştır. UD-EEG kaydı esnasında uyuyan hastalarda daha fazla aktivasyon gözlenmiştir ancak gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,084$). (Tablo 24)

Tablo 24. Kayıta uyuyan ve uyumayan epilepsili hastaların (1 ve 2. grubun) aktivasyon oranları karşılaştırması

UD-EEG’de uyuyan/uyumayan epilepsi hastaları	İİED saptanan hastalar % (n)	p
Uyuyanlar (1. grup) (n=235)	%41,7 (98)	p= 0,084
Uyumayanlar (2. grup) (n=33)	%24,2 (8)	

İİED; interiktal epileptiform deşarj

4.3 ÜÇÜNCÜ GRUP: NON-EPİLEPTİK PAROKSİSMAL OLAY TANILI UD-EEG KAYDINDA UYUYAN HASTALAR

Çalışmamızın bir başka amacı ise, kayıta uyuyan nonepileptik paroksizmal olay tanılı hastaların UD-EEG aktivasyon oranını incelemek ve UD-EEG kaydında uyuyan epilepsi hastalarıyla karşılaştırma yapmaktır.

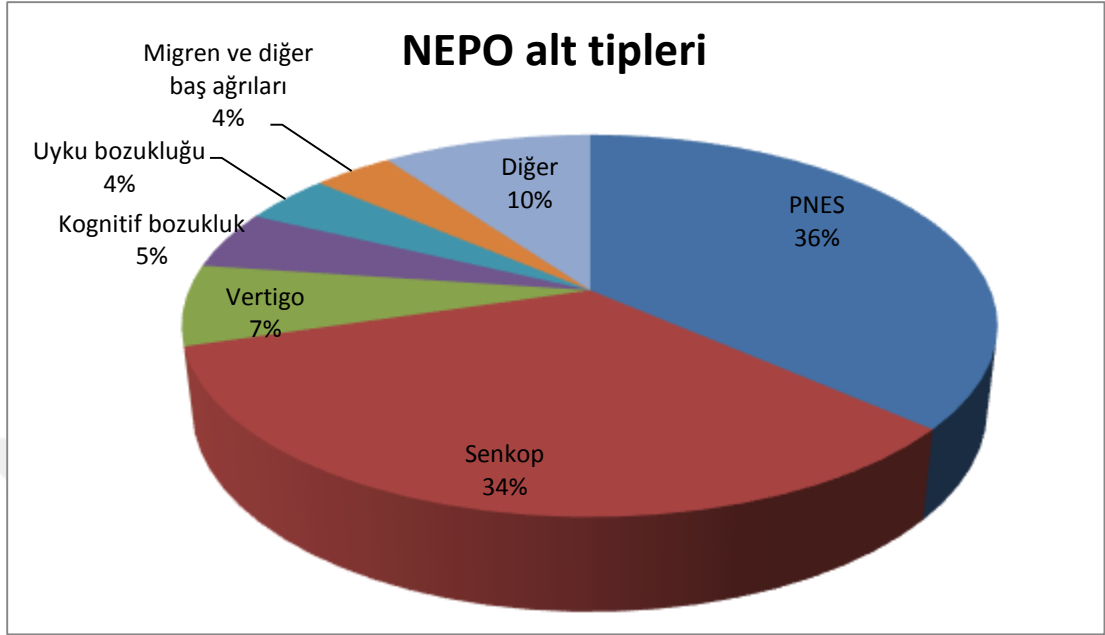
- NEPO tanılı UD-EEG kaydında uyuyan 263 hasta saptanmıştır.
- Hastaların %65’i (n:171) kadın, %35’i (n:92) erkekti.
- Olguların yaşı 7 ile 72 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş $29,74 \pm 14,7$ yıl idi. Hastaların 41’i (%15,5) çocuk, 222’si (%84,5) erişkin hastaydı.
- NEPO tanılı hastaların alt tipleri Tablo 25 ve Şekil 13’de gösterilmiştir.

Tablo 25. Nonepileptik paroksizmal olay tanılı UD-EEG de uyuyan hastaların alt tiplerine göre dağılımı (3. grup)

Tanı	n/ %
Psikojenik non epileptik nöbet	96/36
Senkop	89/34
Epileptik nöbet dışı nedenlerle oluşan vertigo	18/7
Paroksizmal kognitif bozukluklar	13/5
Uyku bozukluğu	11/4
Migren ve diğer baş ağrıları	10/4
Diğer *	26/10

* Nonspesifik duyuşal semptomlar, GİA, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, distoni, lingual diskinezi, hemifasial spazm, tik bozuklukları, hipnik ve diğer epileptik olmayan miyoklonuslar, tinnitus, kusma ve karın ağrısı atakları, hipoglisemik atak gibi

Şekil 13. Nonepileptik paroksizmal olay (NEPO) tanılı UD-EEG de uyuyan hastaların alt tiplerine göre dağılımı (3. grup)



Diğer; Nonspesifik duyuşal semptomlar, GİA, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, distoni, lingual diskinezi, hemifasial spazm, tik bozuklukları, hipnik ve diğer epileptik olmayan miyoklonuslar, tinnitus, kusma ve karın ağrısı atakları, hipoglisemik atak gibi

- Tabloda da görüldüğü gibi epilepsi ön tanısıyla refere edilen ya da polikliniğimize kendisi başvuran hastalardan NEPO tanısı alan hastaların alt gruplarına baktığımızda en sık psikojenik non epileptik nöbet ve 2. sıklıkta senkop olduğu görülmektedir.

4.3.1 UD-EEG'DE UYUYAN NEPO TANILI HASTALARDA (3. GRUP) UD-EEG'NİN SPESİFİKLİĞİ

NEPO tanılı kayıta uyuyan hastaların %4,6'sında (n:12) İİED saptanmıştır. Kalan %95,4 (n:251) hastada anlamlı bir patoloji saptanmamıştır. (Tablo 26) Bu bilgiler ışığında NEPO tanılı UD-EEG kaydında uyuyan hastalar için UD-EEG'nin İİED'ları saptamada spesifikliğı (%95,4) olarak saptanmıştır. İİED saptanan 12 hastanın klinik özelliklerine baktığımızda:

- ✓ 1 hastanın ikiz kardeşinde absans epilepsisi olması nedeniyle tarama amaçlı UD-EEG kayıtları,
- ✓ 1 hastada intrakranial hipertansiyon nedeniyle servisimizde izlenmekteyken sol yüz yarısında hemifasial spazm gelişmesi üzerine UD-EEG kayıtları,

✓ 1 hastanın BPPV, 5 hastanın senkop, 4 hastanın psikojenik nonepileptik nöbet tanısı aldığı görüldü. PNEN tanılı hastalardan 1'inde anne ve babasında da benzer özellikli EEG bulguları olduğu, 1 hastanın ise özgeçmişinde FK olduğu saptanmıştır.

Tablo 26. UD-EEG’de interiktal epileptiform deşarj varlığı (3. grup)

UD-EEG’de İİED	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	12	%4,6
Yok	251	%95,4

İİED; İnteriktal epileptiform deşarj

4.3.2 Epilepsi tanılı UD-EEG’ de uyuyan ve NEPO tanılı UD-EEG’de uyuyan hastaların karşılaştırılması (1.ve 3. grubun karşılaştırılması)

- Birinci gruptakilerin yaş ortalaması 26,97 iken 3. gruptakilerin 29,74 idi. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,251$).
- Birinci gruptakilerin %47,2’si kadın, %52,8’i erkekti. Üçüncü gruptakilerin %65’i kadın, %35’i erkekti. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p<0,001$).
- Kayıta uyuyan epilepsili hastalarda aktivasyon oranı %41,7 saptanırken kayıta uyuyan NEPO tanılı hastalarda %4,6 saptanmıştır. Epilepsili hastalarda aktivasyon oranı nonepileptik paroksizmal olaylı hastalardan beklenildiği gibi daha yüksekti ($p<0,001$). (Tablo 27)
- Özetle interiktal epileptiform deşarjları saptama açısından UD-EEG’nin spesifitesinin, sensitivitesinden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 27. Kayıta uyuyan epilepsili hastalar ile NEPO tanılı hastaların (1. ve 3. grubun) aktivasyon oranlarının karşılaştırılması

	İİED saptanan hastalar % (n)	p
Kayıta uyuyan epilepsili hastalar (1.grup) (n=235)	%41,7 (98)	p=<0,001
Kayıta uyuyan NEPO tanılı hastalar (3. grup) (n=263)	%4,6 (12)	

İİED; İnteriktal epileptiform deşarj, NEPO; Non epileptik paroksizmal olay

4.4 DÖRDÜNCÜ GRUP: NON-EPİLEPTİK PAROKSİSMAL OLAY TANILI UD-EEG KAYDINDA UYUMAYAN HASTALAR

Çalışmamızın son amacı ise, kayıttaki uyumayan nonepileptik paroksizmal olay tanılı hastaların UD-EEG aktivasyon oranını incelemek ve UD-EEG kaydında uyumayan epilepsi hastalarıyla karşılaştırma yapmaktır.

- NEPO tanılı UD-EEG kaydında uyumayan 35 hasta saptanmıştır.
- Hastaların % 82,9'si (n:29) kadın, %17,1'si (n:6) erkekti.
- Olguların yaşı 12 ile 73 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş $36,49 \pm 16,4$ yıl idi. Hastaların 3'ü (%8,6) çocuk, 32'si (%91,4) erişkin hastaydı. Hastaların tanıları Tablo 28'de verilmiştir.

Tablo 28. Nonepileptik paroksizmal olay tanılı UD-EEG de uyumayan hastaların alt tiplerine göre dağılımı (4. grup)

Tanı	n/%
Psikojenik non epileptik nöbet	15/43
Senkop	9/26
Epileptik nöbet dışı nedenlerle oluşan vertigo	3/8
Paroksizmal kognitif bozukluklar	1/3
Uyku bozukluğu	1/3
Diğer *	6/17

*Nonspesifik duysal semptomlar, hipoglisemik atak, huzursuz bacak sendromu ve primer progresif afazi

- Bu gruptaki hastaların %8,6'sında (n:3) İİED saptanmıştır. Kalan %91,4 (n:32) hastada anlamlı bir patoloji saptanmamıştır (Tablo 29). UD-EEG'de İİED saptanan 3 hastanın klinik özelliklerine baktığımızda:2 hastanın senkop, 1 hastanın PNEN olduğu görülmüştür.

Tablo 29. UD-EEG'de interiktal epileptiform deşarj varlığı (4. grup)

UD-EEG'de İİED	Sayı (n)	Yüzde(%)
Var	3	%8,6
Yok	32	%91,4

İİED; İnteriktal epileptiform deşarj

4.4.1 UD-EEG kaydında uyumayan epilepsi hastaları ile kayıta uyumayan NEPO tanılı hastaların (2. ve 4. grubun) karşılaştırılması

- İkinci gruptakilerin yaş ortalaması yaş 29,36 iken 4. gruptakilerin 36,49 idi. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p=0,04$).
- İkinci gruptakilerin %51,5'i kadın, %48,5'i erkekti. Dördüncü gruptakilerin %82,9'u kadın, %17,1'i erkekti. Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p=0,012$).
- Kayıta uyumayan epilepsili hastalarda aktivasyon oranı %24,2 saptanırken kayıta uyumayan NEPO tanılı hastalarda %8,6 saptanmıştır. Beklenildiği gibi epilepsili hastalarda aktivasyon oranı daha fazlaydı, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,154$) (Tablo 30).

Tablo 30. UD-EEG kaydında uyumayan epilepsi hastaları ile kayıta uyumayan NEPO tanılı hastaların (2. ve 4. grubun) aktivasyon oranlarının karşılaştırılması

	İİED saptanan hastalar % (n)	p
Kayıta uyumayan epilepsili hastalar (2.grup)(n=33)	%24,2 (8)	p=0,154
Kayıta uyumayan NEPO tanılı hastalar (4.grup)(n=35)	%8,6 (3)	

İİED; İnteriktal epileptiform deşarj

5. TARTIŞMA

EEG, klinik olarak epilepsi şüphesi olan kişilerde epilepsi tanısının konulmasında, uygun tedaviyi planının seçilmesinde, epilepsi tanı alan hastalarda epileptik sendromu sınıflandırmada, prognoziğin yol gösterici olarak ve hastalığın seyrini izlemek için kullanılan en önemli laboratuvar yöntemidir (106).

Klinik olarak şüpheli durumlarda epilepsi tanısının konulması kadar epilepsi tanısının dışlanması da bir o kadar önem taşımaktadır. EEG’de epileptiform anomalinin görülmesi mutlaka epilepsi anlamına gelmediği gibi aksine normal bir EEG de epilepsi tanısını dışlayamaz.

Kayıtlanan tek R-EEG’de tipik epileptiform anomaliyi saptama olasılığı epilepsi merkezlerinde erişkinlerle yapılan çalışmalarda %29-%55 arasında değişmektedir (108, 109, 111).

Tekrarlanan EEG’lerde, aktivasyon yöntemlerinin uygulanması ve uyku kayıtları ile bu oran %80-90’lara çıkmaktadır (109-111).

Uyku ve uyku deprivasyonu, EEG verimini arttırmak için kullanılan aktivasyon metotlarıdır (106). Kayıttan önceki gece uykusuz kalmak hasta ve özellikle küçük çocuklarda hasta yakınlarına ek bir yük getirebilmekle birlikte özellikle R-EEG’nin sonuçsuz kaldığı durumlarda tanıya destek için seçilebilecek ucuz ve kolay bir yöntemdir.

Çalışmamızın hedefi uzun zamandır pratikte özellikle nörologlar tarafından kullanılan UD-EEG nin epilepsi tanısındaki yeri idi. Uyku deprivasyonu şeklindeki bu aktivasyon metodunun hangi durumlarda ve ne şekilde uygulanmasının daha uygun olabileceğinin araştırması planlanmıştır.

60 yılı aşkın kullanımına rağmen uyku deprivasyonunun veya uykunun, EEG aktivasyonunu nasıl oluşturduğu halen net olarak çözümlenmemiş bir konudur. Etkinin nasıl oluştuğunu ve hangi durumlarda daha fazla tanıya katkı sağladığını açıklamaya çalışan çalışmalar metodolojik olarak ciddi değişkenlikler göstermektedir. Bu nedenle çalışmamızın verileri tartışılırken zorluklar yaşanmış ve daha önce yapılan çalışmalarının metodları da verilerek sonuçların karşılaştırılması yapılmıştır.

- Çalışmamıza alınan hastaların klinik, nörolojik muayene ve MRG ve EEG bulguları beraber değerlendirilerek kesin tanıları konulmuştur. Uyanıklık R-

EEG'sinde İİED gözlenmeyen, epilepsi tanılı UD-EEG kaydında uyuyan 235 ve kayıta uyumayan 33 hasta ile birlikte nonpileptik paroksizmal olay tanılı kayıta uyuyan 263 ve kayıta uyumayan 35 hasta dahil edilmiştir. Hastalar dört gruba ayrılarak incelenmiştir. Kesin tanısı epilepsi olan hastalar 1. ve 2. grup olarak sınıflandırılmış, UD-EEG kaydında uyuyarak uyku ve uyanıklık kaydı alınanlar 1. grup, kayıta uyumayarak sadece uyanıklık kaydı alınan hastalar 2. grup olarak incelenmiştir. Kesin tanısı nonpileptik paroksizmal olay tanılı hastalar 3. ve 4. grup olarak sınıflandırılmış, kayıt esnasında uyuyanlar 3. grup, kayıta uyumayan hastalar 4. grup olarak incelenmiştir.

Çalışmamızda UD-EEG'den önce kayıtlanan R-EEG'sinde normal veya nonspesifik aktivite gözlenen hastalar dahil edilmiş ve İİED gözlenen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Önceki yayınların bazıları, çalışmamızda olduğu gibi R-EEG'de anlamlı patoloji olmayan hastaları çalışmasına dâhil ederek ardından UD-EEG çekmiş (305, 323), bazıları R-EEG'nin normal olduğu veya özgün olmayan durumlarda hastalara UD-EEG çekmiş, ardından UD-EEG patolojik olduğunda tekrar R-EEG kaydı almıştır (324, 325). Çalışmamızın metodları seçilirken daha önce yapılan bu çalışmalar ve ILAE 2002 önerileri temel alınmış ve çalışmamıza R-EEG'nin tanıya katkı sağlayamadığı hastalar dahil edilmiştir. Açık bir şekilde interiktal epileptiform anormallite göstermeyen bazal bir R-EEG'nin tercih edilmesinin amacı, R-EEG'nin açık olmadığı durumlarda UD-EEG'nin ek katkısını analiz edebilmektir.

Çalışmamızda dahil edilen hastaların hiçbirine uyku sağlanması için medikasyon verilmemiştir. Yayınlarda bazı çalışmacılar R-EEG, İU-EEG ve UD-EEG'nin etkilerini karşılaştırmayı da amaçlamışlardır ve bu üç yöntemi de kullanmışlardır. Ayrıca İU-EEG de kullanılan uykuyu indükleyici medikasyonlar bile birbirinden farklıdır (326-328). Bu medikasyonlar EEG verimliliğini de etkileyebilmektedir. Benzodiazepinlerle olduğu gibi ilaçla sağlanan uykunun İİED saptanmasını güçleştirdiğine dair çalışmalar vardır (256). Kloral hidrat da sık olarak EEG laboratuvarlarında uyku sağlamak için az yan etkisi olması nedeniyle kullanılmaktadır. Son zamanlarda uyku indüksiyonu için kullanılan Melatonin bu konuda daha kullanışlı olduğu, bilişsel fonksiyonları bozmadığı, ciddi bir yan etkiye sebep olmadığı, aileler tarafından da daha kabul edilir olduğu, İİED'leri etkilemediği

ve uykunu yapısını bozmadığı gösterilmiştir (329, 330). Gustafsson (2014) retrospektif olarak 1-16 yaş arası epilepsili çocukların kısmi UD-EEG kayıtlarıyla melatoninle indüklenmiş uyku kayıtlarını karşılaştırmış, KUD ile %36, Melatonin ile oluşturulan uykuyla %33 oranında epileptiform deşarj saptamıştır. İİED gözlenmesinde ve uyku oluşumunda gruplar arasında istatistiksel bir fark saptamamıştır. Bununla beraber KUD yapılan 9-12 yaş arasındaki çocuklarda küçük yaştakilere nazaran daha çok aktivasyon sağlandığını belirtmiştir. Ayrıca 1-4 yaş arasındaki çocukların melatoninle büyük çocuklara nazaran daha iyi uykuya daldığını da not etmiştir (328). Ashrafi, 1-6 aylık hastalarına KUD önermiş sonrasında ise bir kısım hastaya melatonin bir kısım hastaya da kloral hidrat vererek uyutmuştur. İİED'lerin melatonin alan grupta dikkat çekici şekilde daha fazla ortaya çıktığı bulunmuştur (327). Uykuyu elde etmek için bazen Amitriptilin, bazen de Hidroksizin kullanılmaktadır. Ancak çalışmalar bu ilaçları erişkinlerde önermemişlerdir (331). Çalışmamızda hastalarımızın hiçbirine uyku indüksiyonu için medikasyon verilmemesinin amacı verilen ilaçların aktivasyona yapacağı etkiyi önlemektir.

- Çalışmaya aldığımız 1. Gruptaki hastaların çoğunluğunu erişkin (%15,7'si çocuk, 84,3'ü erişkin) ve fokal epilepsili hastalar oluşturmaktadır. Fokal epilepsiler %66,4, jeneralize epilepsiler %21,3, fokal-jeneralize ayrımı yapılamayanlar %12,3 oranında saptanmıştır.

Daha önceki çalışmalarda dâhil edilen epilepsili hastaların epilepsi tipleri değişkenlik göstermektedir. Bazı çalışmalar epilepsi tipini belirlemeden (306), bazısı fokal (323) ya da jeneralize nöbetli hastalarla (332), bazısı hem fokal hem jeneralize nöbetli hastalarla (296), bazısı da sendromik tanı yaparak (325) çalışmıştır.

Polikliniğimizde ön planda erişkin hasta kliniği olması nedeniyle çalışmada yer alan epilepsi hastalarının çoğunluğunun fokal epilepsili oluşu ve çoğunluğunun erişkin oluşu beklenen bir durumdur.

Çalışmamızdaki fokal-jeneralize epilepsi ayrımı yapılamayan hasta grubundaki tanısal zorluklar genel epilepsi pratiği ile farklı olmamıştır. Pratik olarak fokal epilepsilerde sekonder jeneralize nöbetlerin tanısı; hasta ve yakınlarınca verilen nöbet öyküsü, kranial nöro görüntüleme fokal beyin lezyonunun varlığı, EEG'de tutarlı lokalize zemin aktivite anormallliği ya da fokal inter ictal epileptiform aktivite varlığı gibi dolaylı verilere dayanır. Bu bulguların varlığında bile primer jeneralize

nöbet ve sekonder jeneralize nöbet ayrımını yapmak her zaman kolay olmayabilir. Bunun dışında klinisyenin fokal-jeneralize epilepsi ayrımında zorlanmasının başka sebepleri de vardır. Bu sebepler şöyle özetlenebilir. Nöbet öyküsü ile ilgili olarak yeterli semiyolojik bilgi alınamayabilir: Hastanın çok seyrek nöbet geçirmesi nedeniyle nöbetini net bir şekilde hatırlamıyor olabilir, hasta nöbetlerini anlatabilecek mental kapasiteye sahip olmayabilir (mental retardasyon ya da yaş itibarıyla) veya nöbete şahit olan biri olmayabilir. Postiktal amnezi gelişmesi nedeniyle kişi aura gibi nöbet başlangıcını hatırlayamayabilir veya uykuda olan nöbetler gibi nöbet başlangıcının farkında olmayabilir. Nörogörüntülemelerde nöbete neden olabilecek bir bulgu olmayabilir. Saçlı deriden kayıtlanan EEG fokal epileptik bir alandan kaynaklanan aktivitenin saptanmasında yetersiz kalabilir ve sekonder jeneralizasyon gözden kaçabilir. Nöbet deşarjının interhemisferik yayılımı o kadar hızlıdır ki sekonder jeneralizasyon anlaşılmayabilir. Yine kafa karıştırıcı olarak PJE’lerde, fokal epilepsilerle bağlantılı olduğu düşünülen aura, asimetrik nöbet başlangıcı ya da EEG’de asimetrik ve fokal bulgular bulunabilir (333)

- Çalışmaya aldığımız 1. gruptaki hastaların erişkin ya da çocuk olma, epilepsi için risk faktörleri, nörogörüntüleme verileri, epilepsi tipi, antiepileptik kullanımı, kullanılan antiepileptik cinsi ve sayısı ve nörogörüntüleme bulguları karşılaştırıldığında sadece epilepsi tipinin UD-EEG aktivasyonunda istatistiksel olarak anlamlı rol oynadığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda UD-EEG için kullanılan UD süresi, UD-EEG’de saptanan interiktal epileptiform deşarjın uyku/uyanıklık dağılımı, ve R-EEG’deki spesifik olmayan bulguların UD-EEG bulgularına etkisi değerlendirildiğinde bu değişkenlerin UD-EEG aktivasyonunu etkilemediği tespit edilmiştir.

- Çalışmamızda 1. grupta UD-EEG’nin sensitivitesi literatürdeki diğer çalışmalarla benzer olarak %41,7 oranında tespit edilmiştir.

Önceki karşılaştırmalı çalışmaların sonuçları UD’nin büyük ölçüde İİED’leri aktive ettiğini göstermektedir. Bu oran %23 ile %93 oranında değişmektedir (280, 293, 294, 300-303, 305, 313, 316, 334-336).

Çalışmamızda kullandığımız gibi bir normal veya yetersiz R-EEG’si olan epilepsi hastalarını kullanan çalışmalarda ise sensitivite değerleri %20’den (304) %66’ya (283) kadar dağılmıştır (132, 256, 305, 324, 337, 338).

Önceki çalışmalardaki Tablo 31. Normal/Borderline/Açık olmayan paroksimal anormallikleri olan R-EEG' li epilepsili hastalarda UD-EEG'de İİED saptanma (aktivasyon) oranları Tablo 31'de özetlenmiştir.

Tablo 31. Normal/Borderline/Açık olmayan paroksimal anormallikleri olan R-EEG' li epilepsili hastalarda UD-EEG'de İİED saptanma (aktivasyon) oranları

Çalışma	Hasta sayısı (yaş aralığı)	Aktivasyon (%)
		UD-EEG
Pratt, 1968 (256)	114 (*)	%41
Geller, 1969 (307)	37 (4-14)	%32 uyku dönemi-%41 uyanıklık dönemi
Scollo-lavizzari 1975 (339)	294 (2-65)	%46,9
Scollo-lavizzari 1977 (308)	51 (14-57)	%57,1 uyku dönemi-%16,7 uyanıklık dönemi
Degen 1980 (283)	48 (1-20)	%66
Rowan 1982 (284)	43 (5-51)	%44
Degan ve Degan 1983 (292)	32 (15-51)	%72
Veldhuizen 1983 (293)	72 (ort 30)	%53
Degan 1987 (294)	190 (*)	%53
So 1994 (304)	101 (15-84)	%20
Liporace 1998 (311)	46 (**)	%24
Fountain 1998 (305)	29(3-68)	%52 uyku dönemi-%31 uyanıklık dönemi
Peraita-adrados 2001 (297)	686(<15y)	%28
Herigstad 2001 (340)	189(*)	%35
Shahar 2010 (341)	55(5-18)	%27,2
Gandelman –Marton 2011 (323)	78 (18-78)	%21
Giorgi 2013 (317)	131 (ort 41)	%41,2

*Literatür detaylarına ulaşılamadı**Çalışma metodunda yaş aralığı belirtilmemiş

Bu verilere ters olarak Gilbert, pediatrik populasyonla yaptığı iki çalışmada katılımcılara yaş ile ilişkili şekilde kısmi veya tam uyku deprivasyonu uygulamıştır. Ne kısmi, ne de tam uyku deprivasyonu sonrasında İİED prevalansında artış olmadığını, uyku deprivasyonunun EEG verimini arttırmadığını öne sürmüştür (342, 343).

Saptanan bu aktivasyonun sebebinin araştırıldığı önceki yayınların bazıları, çalışmamızda olduğu gibi R-EEG’de anlamlı patoloji olmayan hastaları çalışmasına dâhil ederek ardından UD-EEG çekmiş (305, 323), bazıları R-EEG’nin normal olduğu veya özgün olmayan durumlarda hastalara UD-EEG çekmiş ardından UD-EEG patolojikse tekrar R-EEG kaydı almıştır (324, 325). Çalışmalarda 2. defa R-EEG kaydının amacı UD sonrası görülen EEG aktivasyonun sadece uyku deprivasyonunun etkisini yansıtmıyor olabileceği, basit bir EEG tekrarıdan kaynaklanıyor olabileceğiydi. Yani saptanan aktivasyon oranının sebebi sadece hastalara 2. defa EEG çekmek olabilir mi diye düşünülmüştür. Bu nedenle bir takım araştırmacı saptanan aktivasyon oranının %17-29,8 aralığında (107, 109, 256) olduğu tahmin edilen basit bir EEG tekrarıdan kaynaklanıp kaynaklanmadığını araştırmışlardır. Bu amaçla, 1960’larda bazı yazarlar normal R-EEG si olan hastalara UD-EEG çekmiş ve UD-EEG’leri İİED gösteren hastalarda ek bir R-EEG daha kayıtlamıştır. UD pozitif hastaların ikinci bir rutin EEG’de İİED gösterme oranı; Mattson %18,8, Pratt %12,8 ve dikkat çekici şekilde Geller tarafından %0 bulunmuştur. Bu çalışmalardaki bulgulara ikinci R-EEG’de, UD-EEG ile aynı pozitiflik oranının saptanmaması ve UD-EEG de daha fazla aktivasyon gösterilmesi UD-EEG’dek pozitiflik oranının basit bir EEG tekrarıdan dolayı olmadığını göstermektedir. Ropakiotis’ un çalışmasında R-EEG’nin normal olduğu hastalara UD-EEG yapılmış sonra ikinci R-EEG kaydı alınmıştır. UD-EEG yapılan hastalarda (%22,6) ikinci R-EEG (%9,5)’ye nazaran önemli ölçüde daha fazla aktivasyon saptanmıştır (324). Giorgi’nin 2013 yılında yaptığı çalışmasını aynı şekilde yönetmiş, UD-EEG’nin ikinci R-EEG’den daha fazla tanıya katkı sağladığını doğrulamıştır (UD-EEG %41,2 ve 2.R-EEG %13,1) (344). EEG aktivasyonunda spesifik olarak UD’nin rolüne işaret eden günümüze kadarki tek prospektif çalışma Leach tarafından yapılmıştır. Şüpheli epilepsisi olan, AEİ kullanmayan, 35 yaş altı, 85 hastaya, toplam 3 EEG kaydı alınmıştır, gelişigüzel bir sıra ile R-EEG, UD-EEG

ve oral barbitürat ile İU-EEG çekmiştir. Uykusuzluk için hastaların 22.00'dan sonra uyumamaları önerilmiştir. UD-EEG'nin epileptiform deşarjları göstermede R-EEG ve İU-EEG'ye oranla anlamlı bir biçimde daha başarılı olduğunu rapor etmiştir (R-EEG; %40, UD-EEG; %73, İU-EEG; %27). Çalışmada aynı zamanda UD-EEG'nin İU-EEG'den daha fazla aktivasyon sağladığı yani aktivasyonu sağlayan tek etmenin uyku olmadığı da saptanmıştır. Leach ayrıca şüpheli epilepsisi olan genç olgularda ilk protokol olarak UD-EEG'nin kullanımının EEG isteği sayısını yaklaşık olarak %45 oranında düşürebileceğini de hesaplamıştır (326). ILAE'nin 2002 önerilerinde de, eğer R-EEG tanıda katkı sağlamıyorsa bir aktivasyon metodu olarak UD-EEG'nin önemli olduğu ve tanıya yardımcı olabileceği vurgulanmaktadır (106).

22) Çalışmamızda R-EEG'de İİED saptanmayan hastalarda UD-EEG'de %41,8 oranında İİED saptanmıştır. Çalışmamızda hastalara 2. defa R-EEG çekilmedi ancak saptadığımız aktivasyon oranı yukarıda belirtildiği gibi, tekrarlayan R-EEG'lerin aktivasyon oranlarıyla ilgili çalışmalardan ve daha önce yapılan UD-EEG ve tekrarlayan REEG'lerle yapılan çalışmalardaki aktivasyon oranlarından yüksek bulunmuştur. R-EEG'de İİED saptanmazken UD-EEG'de İİED saptanmasının sebebinin uykusuzlukla yani uyku deprivasyonu ile birlikte serebral eksitabilitenin artarak mevcut epileptojen alanın daha kolay aktive olması ve İİED'lerin oluşumunun kolaylaşmasından kaynaklandığı öne sürülebilir. Ancak belirtmek gerekir ki çalışmamızda R-EEG kayıtları 15 dakika, UD-EEG kayıtları en az 90 dk yapılmıştır. Yani UD-EEG kayıtları R-EEG' den daha uzundur. UD-EEG kaydının uzun sürmesi İİED saptanmasında ek katkı sağlamış olabilir.

Çalışmamızda saptadığımız UD-EEG bulgularının alt tiplerine baktığımızda %41,7 İİED, %31,9 normal, %26,4 nonspesifik/diğer aktiviteler tespit edilmiştir.

Çoğu çalışmada bu alt gruplara yer verilmemekle birlikte Carpay (1997) çalışmamızla benzer şekilde %56 İİED, %28 normal, %16 nonpileptiform bozukluklar saptamıştır.

- Çalışmamızda Jeneralize epilepsili hastalarda İİED saptanma oranı fokal ve fokal- jeneralize ayrımı yapılamayan epilepsilerden daha yüksek oranda tespit edilmiştir (sırasıyla %56, %39,7 ve %27,6) ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

UD-EEG'nin farklı epilepsi sendromları üzerindeki etkilerine ilişkin olarak, fokal epilepsiye göre İJE'de özellikle de uyanma epilepsilerinde daha güçlü olduğunu gösteren çalışmalar yaygın bir şekilde bulunabilir. Bu çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

1980'lerdeki bir dizi çalışmada Degan farklı nöbet ve epilepsi tipleri olan katılımcıların nöbetlerinde ve EEG'lerinde uykunun ve TUD'nin etkilerini araştırılmış ve karşılaştırılmıştır. Degan birçok nöbet tipi için, spontan uyku ve UD'lu kayıtların benzer aktivasyon oranları ürettiğini bulmuştur (uyanma ile oluşan JTKN'lerde spontan uykuda %77-UD'lu kayıta %71, atipik absansda sırasıyla %71-%78, absans epilepsisinde %69-%71, kompleks parsiyel nöbette %49-%51). Aynı zamanda uyku veya UD'nin idyopatik jeneralize epilepsilerde parsiyel epilepsilerden daha fazla nöbetleri aktive ettiğini bildirmiştir (291, 292, 294).

UD-EEG'nin içerdği uyku kayıtlarının katkısı nokturnal nöbetli hastalarda, uyanıklıkta nöbet geçirenler veya gece ve gündüz kombine şekilde nöbet geçiren hastalardan daha fazla olabilir (345). Birçok çalışma özellikle İJE'lerde TUD'nin İİED'leri aktive etmede kullanışlı bir yöntem olduğunu önermiştir (256, 283, 291, 292, 294, 346).

Ritter ve Rumpl, UD sonrası jeneralize deşarjların fokal deşarjlardan daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir (314, 347).

King, R-EEG'de patoloji olan ve olmayan hastaları ayırt etmeden çalışmasına dâhil etmiş, 5-83 yaş arası epilepsi hastalarında UD-EEG'de %35 aktivasyon göstermiştir. UD süresi olarak: 16 yaş ve üzeri hastalara akşam yemeğinden sonra en fazla 2 saatlik şekelleme yapmalarına izin verilmiş ve bu hastalar gece yarısından sonra uyumamıştır (en az 22 saatlik uykusuzluk). Onaltı yaşın altındaki hastaların ise testten önce en fazla 6 saat uyumalarına izin verilmiştir ve bu hastalar gece yarısından sonra uyumamışlardır (en az 18 saatlik uykusuzluk). Aktivasyon oranını jeneralize epilepsilerde %75, fokal epilepsilerde %32, sınıflandırılmayan epilepsilerde %33 saptamıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık açısından net bir bilgi verilmemiştir ancak primer jeneralize epilepsilerde aktivasyonun daha fazla olduğu görülmektedir. Çalışmada metodolojik olarak PJE grubunda eğer bir MR patolojisi görürse bu hastalar fokal epilepsi grubuna alınırken, sınıflandırılmayan grupta MR patolojisi görürse grup değişikliği yapılmamıştır.

Aynı zamanda MR patolojileri sınıflandırılırken hipokampal atrofi de epilepsi için risk faktörü kabul edilmiştir (132).

Leach, randomize bir şekilde R-EEG, İU-EEG ve UD-EEG kaydı aldığı çalışmasında, jeneralize deşarjı olanlarda %92, fokal deşarjı olanlarda %73 oranında UD-EEG'nin aktivasyon sağladığını saptamıştır. Ayrıca jeneralize deşarjlının %28'inde, fokal deşarjlının ise %47'sinde sadece UD-EEG'de aktivasyon olduğunu belirtmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak özellikle idyoptik jeneralize epilepsi şüphesi halinde ilk seçilecek protokolün UD-EEG olmasının daha uygun olabileceği sonucunu çıkartmıştır (326).

Buna karşın Drake ise TUD'nin jeneralize epilepsilerden ziyade özellikle parsiyel epilepsilerde daha fazla aktivasyon sağladığını saptamıştır. Çalışmasında jeneralize, kompleks parsiyel ve SJTKN'li hastaları incelemiştir. Öğleden sonra yapılan şekerleme uykusunda jeneralize epileptik aktivitenin daha sık, UD-EEG kaydındaysa parsiyel deşarjların daha sık olduğunu tespit etmiştir (287).

Epileptik sendrom karşılaştırması açısından yapılan ilk sistematik çalışmada 26-28 saatlik uyanıklıktan sonra

1) Normal R-EEG'si olan ve en az bir nöbet geçirmiş 89 hastada,

2) R-EEG'lerinde İED olan konvülviz epilepsili 34 hastada,

3) Nöbetten başka bir nörolojik bozukluğu olan 20 hastada, UD-EEG yapılmıştır. Epileptiform anormallikler sırayla %34, %56, %0 saptanmıştır. Jeneralize epilepsilerle fokal epilepsiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştır (298).

Pratt, 114 jeneralize ve fokal epilepsili hastada, normal R-EEG'si olanlara 24-26 saatlik UD sonrası EEG aktivasyonunun %41 olduğunu saptamış ve jeneralize epilepsilerle fokal epilepsiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bulmuştur (256).

Carpay, epilepsili çocuklarda UD-EEG aktivasyonunda farklı nöbet tiplerinde anlamlı bir fark olmadığını bulmuştur (337).

Badeway, yaptığı çalışmada postiktal 24-72 saat içinde R-EEG kaydı almış ve anlamlı patoloji saptanmayanlara UD-EEG çekmiştir, İJE grubunda %58, fokal epilepsi grubunda %36'lık bir aktivasyon oranı tespit etmiştir. Aktivasyon oranı İJE'lerde daha fazla saptanmış ancak istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (279).

Shadar, 2010 yılında yaptığı çalışmada fokal epilepsilerde %44, jeneralize epilepsilerde %20 aktivasyon bulmakla beraber istatistiksel olarak oranlar arasında anlamlı bir fark tespit etmemiştir (341).

Gandelman-Martón, 2011 yılında yaptığı çalışmada jeneralize epilepsilerle fokal epilepsiler arasında aktivasyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştır. Çalışmasında sekonder jeneralize olan ya da olmayan fokal nöbetli epilepsili hastalarda %21,8, jeneralize epilepsili hastalarda %20 aktivasyon saptamıştır (298, 323).

Giorgi, 2013 yılında yaptığı çalışmada fokal ve jeneralize epilepsilerde aktivasyon açısından anlamlı bir fark saptamamıştır. %39,6 fokal semptomatik epilepsilerde, %37,5 muhtemelen semptomatik epilepsilerde ve %57,2 jeneralize epilepsi hastalarında aktivasyon gösterilmiştir. Fokal epilepsi sub grupları dikkate alındığında bile jeneralize ve fokal epilepsi arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmediği belirtilmiştir (325).

- Çalışmamızdaki 1. gruptaki hastaların soygeçmişlerine bakıldığında epilepsiye genetik yatkınlık açısından ailesinde epilepsisi olanların oranı %28,1 tespit edilmiştir.

Toplumda sık görülen diğer hastalıklar gibi epilepsi sendromlarının da bazıları basit (mendelyen) kalıtım gösterirken çoğu kompleks kalıtım gösterir (20). Epilepsilerin en az %40'ının etyolojisinde genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (21). Çalışmalar epileptik kişilerin ailelerinde, normallere göre epilepsi insidansının 2,5 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki 1. gruptaki hastaların özgeçmişlerinde FK saptanma oranı %17,4 saptanmıştır.

Çalışmamızda özgeçmişte FK öyküsü ve ailede epilepsi öyküsü bulunmasının UD-EEG aktivasyonunda istatistiksel olarak anlamlı etkileri gösterilemedi. Degan (1987) yaptığı çalışmada bu konuya değinmiş ve bulgumuzla uyumlu olarak ailede epilepsi öyküsü olanlarda fark saptamamıştır (294).

- Çalışmamıza hem çocuk hem de erişkin hastaları dahil etmemizdeki amaç yaşın aktivasyona etkisini araştırmaktır. Hastalarımız erişkin ve çocuk şeklinde ayrıldığında, yaş ile UD-EEG aktivasyonu açısından anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Degan (1980) ve Tartara (1980) çocuklarda erişkinlerden daha fazla aktivasyon olduğunu öne sürmüşlerdir (283, 300). Bununla birlikte erişkinlerde daha fazla aktivasyon olduğunu da gösteren kaynaklar da vardır (305). Bunundışında Degan ve Degan (1991) yaşla beraber cinsiyet, ilk nöbet, nöbet şekli ve EEG bulguları açısından da aktivasyon oranında anlamlı fark tespit etmemiştir (295).

Ancak yapılan çalışmaların bir kısmı metodolojik olarak çocuklarla, bir kısmı da erişkinlerle yapılmıştır ve ayrı ayrı iki yaş grubunda da aktivasyon saptanmıştır. Bir kısım çalışmacıysa ayırım yapmayarak erişkin ve çocukların her ikisini de çalışmasına dâhil etmiştir ve ayırım yapmayarak aktivasyon saptamıştır. (Bakınız Tablo 31)

- Çalışmamızda R-EEG ardından UD-EEG kaydı alınmıştır ve R-EEG’de normal ve nonspesifik/ diğer aktivitesi olan hastalardâhil edilmiştir. R-EEG’si normal olanlarla nonspesifik olanlar arasında, UD-EEGaktivasyonu açısından anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

UD-EEG ile ilgili önceki raporlarda bu konuya pek değinilmemiştir. Ancak takip R-EEG’lerde, ilk EEG’nin normal olmasından ziyade sadece nonspesifik anormallikler saptandığında saha sık İİED saptandığı bilinmektedir (109).

Carpay, tamamen normal R-EEG ile karşılaştırıldığında ilk R-EEG’nin nonepileptiform anormallikler gösterdiği durumlarda EEG aktivasyonunun daha sık olduğunu saptamıştır. Ancak bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (337).

- Çalışmamızda hem antiepileptik kullanan hem de kullanmayan hastalar ayırt edilmeden dahil edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar AEİ kullanımı konusunda farklı şekillerde planlanmıştır. Metodolojik olarak çalışmaların bir kısmında AEİ öyküsünden hiç bahsedilmezken, bazısında AEİ’lerin önceden ön görülemeyecek etkilerini dışlamak açısından AEİ kullanmayan hastalar dâhil edilirken (325), kimi çalışmalarda ayırım yapmadan kullanan ve kullanmayan hastaları beraber almış (324) ve bazısında da kayıttan önce AEİ kesimi yapmıştır (260). Rutin EEG ile yapılan çalışmalarda devam eden AEİ tedavisinin potansiyel olarak ve öngörülemez şekilde EEG sonuçlarını etkileyen bir yanlılık olduğu gösterilmiştir (135, 348, 349). Ancak çalışmamıza hem AEİ kullanan, hem de kullanmayan hastalar dâhil edilmiştir, AEİ kullanımının aktivasyonda etkisinin olup olmadığının incelemesi planlanmıştır ve bu nedenle AEİ kullanan ve kullanmayan hastaların hepsi çalışmaya alınmıştır.

Çalışmamızda ne AEİ kullanımına karşı kullanmama, ne de kullanılan AEİ'nin sayısı UD-EEG'de İİED saptanmasında dikkat çekici bir farklılık yaratmamıştır.

Bazı çalışmalarda, çalışmamızla uyumlu şekilde AEİ'lerin UD sonrası aktivasyon oranını etkilemediği görülmüştür (298, 305, 343). Zıt bulgular da ayrıca raporlanmıştır ve tedavi altında olmayan epilepsi hastalarında katkının daha fazla olabileceğini tespit eden çalışmalar da vardır (256, 313).

Aguglia, tedavi edilmemiş epilepsi hastalarında uyku kaydında aktivasyonun en iyi olduğunu bulmuştur. Ancak tedavi altındaki hastalarda her bir prosedür için karşılaştırmalı aktivasyon oranları vardır (256, 313).

Birkaç grup çalışmacı son zamanlarda epileptiform deşarjlar, uyku yapısı ve gündüz vakti uykululuk üzerine AEİ'lerin etkilerine değinmişlerdir ve incelenen ilaca özgün olarak farklı sonuçlar saptanmıştır (350-354).

R-EEG ile yapılan çalışmalarda Valproat'ın kalıcı olarak jeneralize diken dalga deşarjları ve fotoparoksizmal deşarjları bastırdığı ancak fokal deşarjlar üzerine ya hiç etkisi olmadığı ya da çok az etkili olduğu gösterilmiştir (355-358). Fenitoin ve Karbamazepin İİED'lerin oluşum oranını değiştirmezken Etosüksimid jeneralize deşarjları bastırdığı gösterilmiştir. LTG'nin ise spontan olarak ortaya çıkan ya da İFS ile indüklenen jeneralize deşarjları bastırabileceğine dair yayınlar vardır (358-361). Yine LTG'le hem fokal hem de jeneralize epilepsili hastalarda yapılmış bir R-EEG çalışmasında LTG öncesi ve 3 aylık LTG kullanımı sonrası, İİED'lerin sıklığının azaldığı saptanmıştır (348).

Bu verilerin ışığında çalışmamızda AEİ'lerin R-EEG'de olduğu gibi UD-EEG'ye de etkisinin incelenmesi planlanmıştır. Bu nedenle kullanılan AEİ'nin (VPA ve LMT için) jeneralize epilepsili hastalarda, UD-EEG'de İİED saptanmasına etkisi incelenmiştir. Çalışmamızda VPA kullananların %57,1'inde, başka bir AEİ kullanan ve AEİ kullanmayanların %34,5'inde İİED gözlenmemiştir. VPA kullanımıyla jeneralize epilepsilerde İİED'lerin daha az oranda ortaya çıktığı saptanmıştır, VPA jeneralize İİED'leri baskılıyor gibi görülmekle beraber, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. VPA kullananlar çıkarıldıktan sonra, LTG kullananların %50'sinde, diğer AEİ'leri kullanan ve AEİ kullanmayanların %33,3'ünde İİED gözlenmedi. LTG kullanan jeneralize

epilepsilerde de İİED'lerin daha az oranda ortaya çıktığı saptanmıştır ancak istatistiksel karşılaştırma için yeterli hasta sayısı tespit edilememiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamış olsa da AEİ'lerin R-EEG'de olduğu gibi UD-EEG üzerinde de birçok mekanizmayla etkisi olabileceği akılda tutulmalıdır.

- Çalışmamızda hastaların büyük bölümüne MR ve az bir kısmına da BT alınmıştır. Literatürde, epileptojenik durumların tanısında, BT ile karşılaştırıldığında MRG'nin daha yüksek duyarlılığa sahip olduğuna dair kesin bulgular mevcuttur (362). Ancak çalışmamızın büyük bölümünün retrospektif olması nedeniyle hastaların bir kısmının BT görüntüleri mevcuttu ve bu hastalara MR alınamamıştır

Önceki yayınlarda fokal epilepsili hastaların kullanılan nörogörüntüleme verilerine (yetersiz veriler olmakla beraber) sadece birkaç makale yer vermiştir. Bu makalelerde semptomatik lezyonlar; beyin lezyonu (301), post-travmatik epilepsi (336) hatta sadece anormal BT görüntüleri (323) şeklinde belirtilmiştir.

Çalışmamızda fokal epilepsili hastalarda etyolojik olarak MR/BT de patoloji oluşuyla UD-EEG aktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. MR patolojilerinin alt grupları incelenmek istendiğinde ise yetersiz hasta sayısı nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

Logothetis, nörogörüntülemeye patoloji olanlarda UD ile en iyi aktivasyon olduğunu saptarken (302), Gandelman-Marton, BT'de patoloji olanlarda aktivasyon oranına bakmış ve BT patolojisi olanlarda aktivasyon açısından fark olmadığını saptamıştır (323).

Giorgi'nin yaptığı çalışmada; vasküler, malformatif ve HKS gibi 3 temel etyoloji grubu karşılaştırıldığında fokal semptomatik epilepsili hastaların UD-EEG'lerinde İİED'lerin varlığı ile epilepsinin etyolojisi arasında karşılıklı bir ilişki tespit edilmemiştir (325).

- Çalışmamızda fokal epilepsili olgularımızın %67,9'unda epilepsi için herhangi bir risk faktörü tespit edememiş ve %32,1'inde risk faktörü tespit edilmiştir. Risk faktörü saptananlardan %10,5'inde febril konvülsiyon, %8,9'unda kafa travması öyküsü veya SSS cerrahisi öyküsü, %3,8'inde hipoksik doğum, %1,2'sinde geçirilmiş SSS enfeksiyonu,%0,6'sında kömür zehirlenmesine bağlı hipoksi,%7,1 hastada kombine risk faktörleri tespit edilmiştir. Bu risk faktörlerinin içerisinde

soygeçmişde ailede epilepsi öyküsü alınmamış ve ayrıca incelenmiştir. Görüldüğü gibi fokal epilepsilerde en sık risk faktörünün FK olduğu saptanmıştır.

Fokal epilepsili hastalarda etiyolojide birçok neden sorumlu tutulmakta birlikte büyük bir bölümünde neden bulunamamaktadır (363-368).

Daha önce de bahsedildiği gibi FK'un özellikle komplike oluşu halinde epilepsiye risk taşıyabileceği bilinmektedir ayrıca FK'un epileptik nöbetlerin öncüsü mü yoksa sebebi mi olduğu tartışmalıdır (bakınız; Genel bilgiler, epileptogenez)

Çalışmamızda fokal epilepsili hastaların çoğunluğunda bu bulgularla uyumlu olarak risk faktörü saptamadık, saptanan hastaların içinde ise en sık risk faktörü FK'du ve 2. sıklıkta kafa travması veya SSS cerrahisi öyküsü mevcuttu.

Epileptogeneze neden olan faktörlerin başında beyni etkileyecek düzeye ulaşan akut infeksiyonlar, travmatik beyin hasarı, serebrovasküler olaylar, beyin tümörleri, febril nöbetler ve yaşamın erken dönemlerinde oluşan ve beyine hasar oluşturabilecek etmenler sayılabilir (23, 24)

Çalışmamızda da FK dışındaki 2. sıklıktaki risk faktörü kafa travması veya SSS cerrahisi öyküsüydü.

Çalışmamızda risk faktörü bulunan fokal epilepsilerde epilepsi için risk faktörleri bulunuşuyla UD-EEG aktivasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Risk faktörlerinin alt gruplarına inildiğinde ise hasta sayısı yetersizliği nedeniyle anlamlılık değerlendirilememiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda ise bu konu pek ele alınmamış ve EEG aktivasyonu açısından karşılaştırma pek yapılmamıştır.

Çalışmamızda ayrı ayrı veya beraber değerlendirildiğinde erişkin ve çocuk hastalarımıza çoğunlukla tam, daha az bir kısmına da kısmi UD yapılmıştır (erişkinlerin %83,3'üne, çocukların %67,8'ine TUD yapılmıştır). TUD yapılan çocukların hepsi 10 yaş ve üzerindeydi. Hem çocuk hem de erişkin hastalar beraber değerlendirildiğinde (tam uyku deprivasyonu ile %43,7- kısmi UD ile %33,3) veya ayrı ayrı değerlendirildiğinde (çocuklarda tam uyku deprivasyonu ile %52- kısmi UD ile %25 ve erişkinlerde tam uyku deprivasyonu ile %42,4- kısmi UD ile %36,4) UD süresi ile UD-EEG aktivasyonu açısından anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da özellikle çocuklarda olmak üzere tam uyku deprivasyonunun kısmi uyku deprivasyonundan İİED'leri ortaya çıkarma açısından

daha etkili olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, hastaların TUD’de KUD’dan daha uzun süre uykusuz kalması nedeniyle TUD yapılan hastalarda kortikal eksitabilitenin daha fazla artmasından kaynaklanıyor olabilir.

nceki raporlar arasında sıklıkla belirgin değişkenlik gösteren bir konu olarak, UD sresinde yaş ile ilişkili standardizasyon olmaması, hatta özellikle pediatri klinikleri olmak üzere farklı kliniklerin kendilerine has prosedürler kullanması, çocuklar ve erişkinler arasındaki UD EEG sensitivite derecesinin karşılaştırılmasını engellemektedir. Ek olarak ileri yorumlama yapmayı ve özgün sonuç çıkarmayı da zorlaştırmaktadır (272). UD süresi en az 24 saat şeklinde tam, 24 saatten kısa şekilde kısmi ya da yaşa bağımlı şekillerde kullanılmaktadır. Çalışmalarda UD süresi merkezler arasında 2 ile 36 saat arasında bir aralıkta değişkenlik göstermektedir (286, 300, 311, 323, 326, 369). Kısmi UD protokolleri son 10-15 yıldır test edilmekte olup erişkinler üzerindeki araştırma çalışmalarının çoğunda EEG ncesi en az 24 saatlik UD yapılmıştır. Pek ok Avrupa epilepsi merkezi klinik araştırmalar için 24 saatlik bir UD’yi benimsemişlerdir. Bunun muhtemel mantığı; ilk çalışmalarda 24 saatlik UD’nin baskın olması ve günümüze kadar ulaşılabilir olan ILAE EEG rehberindeki öneriden gelmekte olabilir. Ortak bir konsensüs oluşturmak amacıyla 2002 yılında ILAE’nin yayınladığı önerilerde; erişkinlerde 24 saatlik uykusuzluk, 12 yaşına kadar olan çocuklarda kayıttan önceki gece mümkün olduğunca uyku süresinin azaltılması önerilmiştir (106). Çocuklar için net bir uykusuzluk süresinden bahsedilmemiştir (106, 370). Pek çok yazar çocuklarda yaş ile ilişkili kısmi UD protokollerinin uygulanmasını tercih etmektedir (297, 337, 343, 371). Ancak sınırlı sayıdaki alışma KUD’nin de bir aktivasyon yöntemi olabileceğini göstermiştir (297, 311, 337, 372-374). İlginçtir ki literatürde tam uyku deprivasyonu (kayıttan önceki gece uyumamak) kısmi uyku deprivasyonu (hastanın alışık olduğu uyku zamanını %30-50 azaltmak veya gece 4 saat uyutmak) karşılaştıran prospektif bir çalışma bulunmamaktadır (375). 2002 ve 2006 da yapılan iki ayrı çalışmada yazarlar KUD’nin aynı etkinliği sağladığını ne sürmüşlerdir (373, 376). Sonuçta bu konuda yeterince bilgi verecek son yıllara ait bir çalışma henüz yoktur. Çalışmamızdaki kısıtlı sayıdaki ocuk hastanın sonuçları TUD’nin kısmi UD ye göre etkinliğini gösterirken, erişkinlerde ise bu kadar bir fark gösterememiştir. Ancak bu sonuçlar bilimsel bir sonuç çıkaracak kadar anlamlı değildir.

Bergozi (1972 ve 1975), selektif uyku deprivasyonunun etkilerini araştırmıştır. Selektif uyku deprivasyonunda REM uykusunun ya da NREM uykusunun kaybı söz konusudur. NREM uykusunu uyumamanın jeneralize deşarjları etkilemediğini ancak parsiyel deşarjları aktive ettiğini, REM uykusu kaybınınsa hem jeneralize hem de fokal deşarjları aktive ettiğini tespit etmiştir (377, 378).

Carpay, yaptığı prospektif çalışmasında; 0-2 yaş arası öğleden sonra şekerlemesi esnasında kayıt almışlar, 3-10 yaş arası uyku 7 saatte sınırlandırılmış, adölesanlarda da 5 saate sınırlandırılmış, bu şekilde bir KUD şeklini kullanmıştır. R-EEG'si normal, 200 den fazla, 1 ay-16 yaş arasındaki, yeni tanı almış epilepsili ve bir unprovake epileptik nöbet geçirmiş çocuk üzerinde çalışma yapmıştır. Yazar çalışmasına R-EEG sırasında uyuyan ve UD-EEG sırasında uyumayan hastaları da dahil etmiştir. KUD ile %35 oranında İİED oluşumunda aktivasyon saptamıştır (%35 epilepsili hastalarda, %33 tek nöbetli hastalarda aktivasyon saptamıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır). Aynı zamanda çalışmada 3 yaş altı ve üstü katılımcılarda aktivasyon oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (337).

Liporace, R-EEG'de anlamlı patoloji olmayan 46 hastada, 24 saatlik ambulator EEG ile 30-60 dakikalık UD-EEG'yi karşılaştırdığı çalışmasında yaş belirtmemekle beraber hastalara KUD uygulamıştır. KUD için kayıttan önceki gece hastaların 3-4 saat uyumalarına izin vermiştir, UD-EEG (%24) ile ambulator EEG (%33) arasında aktivasyon açısından belirgin bir fark saptanmamıştır (311).

Kubicki, 4 yaş altındaki küçük çocuklarda uykuyu kısıtlayarak 8 saat, 4-14 yaş arasında 6 saat, 14 yaşından büyük çocuklarda 5 saat uykuya izin verme şeklinde KUD uygulamış ve %54 oranında aktivasyon tespit etmiştir. Çalışmasında ayrıca UD-EEG kaydında uyumayan çocuklara ofpromazin ile uyku indüksiyonu da yapmıştır (373).

Peraita- Adrados, en az bir nöbet öyküsü olan ve normal bir R-EEG'ye sahip 686 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada alışılmış uyku saatinden erişkinler için 3 saat daha az, adölesanlar için 2 saat daha az, ve çocuklar için 1 saat daha az uykunun etkileri araştırılmış ve %40 oranında aktivasyon tespit edilmiştir. 15-60 yaş arası en iyi aktivasyonu saptarken, 60 yaş üzeri ve 15 yaş altında daha az

aktivasyon saptanmıştır. Ek olarak İlk UD-EEG'si normal olan 40 hastaya 2. UD-EEG çekilmiş ve %39 oranında aktivasyon tespit edilmiştir (297).

Rutin kayıtlarda uykuyu yakalamak her zaman kolay değildir ancak farklı bir bakış açısı olarak 17 yaş altında 396 hastanın kullanıldığı başka bir çalışmada UD yapılmadan %44, KUD ile %77 oranında uykunun elde edilebildiğini belirtmiştir. Dolayısıyla KUD'nin genç hastalarda uykuyu yakalamak için de uygulanabilir bir yöntem olduğu öne sürülmüştür (371).

Bu bulgulara ters bir şekilde Gilbert 0-18 yaş arası, 820 çocuğu çalışmasına almış ve hastalarına R-EEG, parsiyel UD-EEG ve tam UD-EEG yi rastgele yapmıştır. TUD için 11 yaş ve büyük çocuklara gece 24 den sonra, 3-11 yaş arası gece 2 den sonra ve 2 yaş ve altındakilere gece 4 den sonra uyanık tutmuştur. KUD için ise 2 yaş ve üzerinelere alışılmış uyku saatini 2 saat geciktirmiş, 2 yaş altındakilere kayıt öncesi şekerlemelerini yaptırmamıştır. R-EEG de %24, parsiyel UD-EEG'de %21, tam UD-EEG'de %23 oranında aktivasyon bulmuştur. Ne kullanılan prosedürler arasında ne de uykunun varlığı ya da yokluğu açısından İİED saptama oranında üstünlük tespit edilmemiştir. UD-EEG kaydında hiçbir etmenin İİED saptamada verimliliği etkilemediğini belirtmiştir. Sadece UD'nin çocukları uyutmada etkili olduğunu tartışmıştır (343).

DeRoos, 0-18 yaş arası, bir ve daha fazla epileptik nöbeti hastalarla nöbetle ilintili olabilecek düşme atakları olan 198 çocuğu çalışmasına alarak hastalara önceki gece 4-7 saat kadar sürelerle uyutmuş, yaşla ilintili UD yapmıştır. UD için 11 yaş ve büyük çocuklara gece 24 den sonra, 3-11 yaş arası gece 2 den sonra ve 2 yaş ve altındakilere gece 4 den sonra uyanık tutmuştur. R-EEG ve UD-EEG sonuçlarının karşılaştırmasını yapmıştır. Tüm hastalarda ve özellikle klinik olarak nöbet düşünülen hastalarda istatistiksel olarak EEG'ler arasında epileptiform anomali saptama açısından anlamlı bir fark bulmamıştır. Seçilmiş hasta grupları dışında UD-EEG'nin katkısının olmadığını belirtmiştir (306).

Shadar; antiepileptik kullanmayan, R-EEG'si normal olan, 5-18 yaş arası, 55 çocuğa çekimden önce en az 6 saat uyutmayarak KUD yaptıktan sonra Parsiyel UD-EEG çekmiştir. Hastalardan biri R-EEG sırasında uyumuş, 4 hasta da UD-EEG sırasında uyumamıştır. Patoloji saptanan tüm hastalar Parsiyel UD-EEG sırasında uyumuşlardır. UD-EEG'de %27,2'lik pozitiflik oranı bulmuştur. Patoloji saptanan 15

hastanın 11'inde İİED'ler ya uykuda saptanmış ya da daha sıklıkla uykudaymış. 4 hastada ise sıklık açısından uyku ve uyanıklık arasında fark tespit edilmemiş (341).

Giorgi, şüpheli nöbet öyküsü olan, antiepiletik kullanmayan, normal R-EEG'li erişkin hastalarda en az 6 saatlik kısmi uyku deprivasyonun İİED'leri %41 oranında arttırdığını ve kısmi UD sonrası uygulanan UD-EEG'nin epilepsi tanısında %91 oranında spesifikliğı olduğunu saptamıştır (344).

- Çalışmamızda epilepsi hastalarında UD-EEG'de saptanan İİED'lerin uyku ve/veya uyanıklıktaki dağılımına bakıldığında (sadece uyanıklıkta; %25, sadece uykuda; %34, hem uyku hem uyanıklıkta; %41) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamakla beraber İİED'ler sıklıkla uyku ve uyanıklığın her ikisinde birden gözlenmiştir. Sadece uyanıklık ve sadece uykuyu karşılaştırdığımızdaysa uyku traselerinin aktivasyonda daha fazla rol oynadığı görülmektedir.

Bu durumda sonuçlar birleştirildiğinde İİED saptanma oranı uyanıklıkta (sadece uyanıklıkta ve her ikisinde) %66, uykuda (sadece uykuda ve her ikisinde) %75 oranında tespit edilmiştir.

UD sonrası alınan EEG kayıtlarında saptanan patolojilerin uyku traselerinde mi yoksa uyanıklık traselerinde mi daha belirgin olduğunu ve UD-EEG kaydında uyuyan ve uyumayan hastalardaki aktivasyon oranlarını karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda aktivasyon %17-32 arasında uyanıklıkta (sadece uyanıkda patoloji olanlarla hem uyku hem uyanıklıkta patoloji olanlar), %10-73 uykuda (sadece uykuda patoloji olanlarla hem uyku hem uyanıklıkta patoloji olanlar) bulunmuştur (305, 307, 308, 346, 379).

Bu bulgularla korele olarak çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da uyku kayıtlarında uyanıklık kayıtlarından daha fazla aktivasyon saptanmıştır. Sonuçlarımız gösteriyor ki; uyku deprivasyonu hastaların EEG kayıtlarında İİED saptanmasını arttırmakla birlikte, kayda uyku traselerin de eklenmesi aktivasyonu daha üst düzeylere çıkarmaktadır. Bunun sebebi uykunun İİED oluşumunda ek bir katkısı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

NREM uykusunda İİED'lerin arttığı, REM uykusunda ise bu deşarjların azaldığı bildirilmiştir (192). Uyku nöronal eksitabilitayı etkiler ve İİED'lerin oluşumunu kolaylaştırabilir (175, 193-195).

Ayrıca hastalar epilepsi tiplerine göre ayrıldığında da İİED'lerin ortaya çıkış dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Verileri detaylandırdığımızda literatürde UD-EEG'de patoloji saptanan hastaların, çalışmamızda olduğu gibi genellikle bir den çok dönemde (uyku ve uyanıklığın her ikisinde birden) patoloji gösterdiği saptanmıştır (305).

Fountain, epilepsi olduğu bilinen ve yüksek ihtimalle epilepsi olan hastalarla yaptığı çalışmada, UD sonrasında pozitiflik oranını %7 sadece uyanıklıkta, %40 sadece uykuda ve %53 hem uyku hem de uyanıklığın ikisinde olduğunu bulmuştur (305).

El-Ad, AEİ alan ve almayan epilepsili hastalarda yaptığı bir çalışmada hastalara 24 saatlik UD yapmış ve sonrasında çekim esnasında hastalara kloral hidrat vererek uyumalarına yardımcı olmuştur. UD sonrasında patoloji saptanan 76 hastanın %9' unda sadece uyanıklıkta, %40 sadece uykuda, %51 uyku hem de uyanıklığın ikisinde patoloji olduğunu bulmuştur (380).

Marinig, UD yapılınsın veya yapılmınsın, EEG'de saptadığı deşarjların en sık uyku ve uyanıklıkta beraber ortaya çıktığını daha az sıklıkla da sadece uyanıklıkta ya da sadece uykuda çıktığını saptamıştır (296).

Shadar, yaptığı çalışmada UD-EEG'de patoloji saptanan 15 hastanın 11'inde İİED'ler ya uykuda saptanmış ya da daha sıklıkla uykudaymış. 4 hastada ise sıklık açısından uyku ve uyanıklık arasında fark tesbit edilmemiş (341).

Carpay ise UD-EEG'de epileptiform anomalileri %15 sadece uyanıklıkta, %57 sadece uykuda, %28 her ikisinde saptamıştır (337).

Gendelman- Marton, 18-78 yaş arası, R-EEG' si normal olan, tek ve daha fazla epileptik nöbet geçiren 78 hastayla yaptığı retrospektif çalışmada 16 hastada (%21) UD-EEG aktivasyonu saptamış ve bu hastaların 3'ünde hem uyku hem de uyanıklığın her ikisinde patoloji olduğunu, kalan 13 hastada sadece uykuda (12 hastada evre 1 ve 2 de, 1 hastada ek olarak evre 3'de de) patoloji olduğunu bulmuştur (323).

Giorgi ise UD-EEG esnasında saptanan İİED'lerin ortaya çıktığı dönem açısından ne uyanıklık ve uyku arasında ne de uyku evreleri arasında anlamlı bir farklılık saptamamıştır (325).

Bu bilgilerin tersine Mendez ve Radtke UD sonrası uyanıklıkta daha fazla aktivasyon olduğunu öne sürmüşlerdir (381).

Pratt ve Mattson aktivasyonun esas olarak UD-EEG'nin uyanma fazında olduğunu belirtmişlerdir (256, 298).

Ayrıca altı çizilmelidir ki UD-EEG'de İİED saptandığında daha sıklıkla hafif uyku dönemlerinde (NREM evre 1-2) (283, 286, 291, 293-295, 297, 305, 323, 373) ve ayrıca derin uyku sırasında (NREM evre 3) (225, 301, 309) tekrarlayan şekilde gözlenmiştir. Ancak çalışmamızda uykuda saptanan İİED'lerin uykunun hangi döneminde görüldüğüne dair alt inceleme yapılmamıştır.

- Şimdiye kadarki verilerimiz UD-EEG kaydında uyuyan epilepsi tanılı hastaların (1. grup) verileriydi. Çalışmamızda hastaların UD-EEG kaydında uyumalarını amaçladık ancak bir kısım hasta kayıta uyumamıştır ve bu hastaların aktivasyon oranları da tespit edilmiştir. Bunun amacı sadece UD'nin etkisiyle uyku kayıtları olmadan da bir aktivasyonun elde edilip edilemeyeceğiydi. Bunun dışında çalışmamızda UD-EEG kaydında uyumayan epilepsi hastalarındaki (2. grup) aktivasyon oranını da %24,2 saptanmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda UD-EEG kaydında hastaların uyumaları genel bir kural gibi görünmektedir ve genel kural olarak uyku kayıtları mevcuttur ancak kaydın uyanıklık kısmı her çalışmada dâhil edilmemiştir (369) veya dâhil edilip edilmediğine dair net bilgi verilmemiştir (296, 304, 382, 383).

Bu konuya değinen Ropakiotis, çalışmasında uyku deprivasyonu sonrasında UD-EEG kaydında uyuyan ve uyumayarak sadece uyanıklık kaydı alınan hastalarda İİED saptanma oranlarını karşılaştırmış ve (sırasıyla UD-EEG kaydında uyuyan hastalarda %24 ve uyumayan hastalarda % 22,5) bu iki grup arasında anlamlı bir fark saptamamıştır (324).

Çalışmamızda kayıta uyumayan epilepsili hastalarda aktivasyon oranını bu çalışmayla benzer bulmakla beraber UD-EEG kaydında uyuyan hastalarda aktivasyon oranını bu çalışmadan daha yüksek bulunmuştur (UD-EEG kaydında uyuyan hastalarda %41,7, uyumayan hastalarda %24,2) ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç UD-EEG kaydında uyku deprivasyonunun dışında uykunun da ek bir aktive edici özelliği olduğunu gösteriyor olabilir. Karşılaştırılan bu iki grup büyüklüğünün birbirinden farklı oluşu

istatistiksel olarak aktivasyon oranlarında fark saptanmamasının sebebi olabilir. 1. ve 2. gruptaki hasta sayıları birbirinden farklı olmakla birlikte (1. grup 235, 2. grup 33 kişi) bu iki grubun cinsiyet ve yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir.

- Çalışmamıza epileptik nöbet-nonpileptik paroksizmal olay ayrımı yapılamayarak tanısı netleştirilemeyenler ile akut semptomatik nöbet ve tek epileptik nöbet geçirenleri çalışma dışı bırakılmıştır. Tek epileptik nöbet geçiren hastaları çalışma dışı bırakmamızın nedeni tek bir nöbetin her zaman epilepsi anlamına gelmeyeceği, belirli şartlar altında tek nöbetin epilepsi için anlam kazanacağıydı. Tek bir unprovoked nöbetten sonra ikinci nöbeti geçirme riski yani epilepsi riski %40-52'dir (101). Ayrıca hastalar çoğunlukla polikliniğimize bu tek nöbetleri geçirdikten belirli bir süre sonra başvurmaları nedeniyle o zamana ait provoke nedenlerin tespit edilemeyebileceğiydi. Bu nedenle verilerimizin güvenilirliğini azaltmamak amacıyla epilepsi tanısı için birden çok nöbet geçiren hastalar çalışmamıza dâhil edilmiştir. Çalışmamızda UD-EEG'nin spesifikliğini araştırmak amacıyla nonpileptik paroksizmal olay tanılı hastalar da 3. ve 4. grup olarak dahil edilerek ayrıca incelenmiştir.

Genel nöroloji kliniğinde senkopal ataklar daha fazla olmakla birlikte, psikojen nonpileptik nöbetler epilepsi monitorizasyon ünitelerine ve epilepsi merkezlerine epilepsi tanısıyla en sık sevk edilen durumdur. Detaylı sorgulama yapılmazsa kolayca yanlış epilepsi tanısı konabilir ya da epilepsi tanısı atlanabilir (384-387). Epilepsiyle ayırıcı tanısı yapılması gereken ve sıklıkla yanlış tanı konabilen, epizodik ve/veya paroksizmal nörolojik disfonksiyon yapan nedenler arasında en sık psikojen nöbetler olmak üzere, ikinci sıklıkta senkop ve daha az sıklıklarla benign paroksizmal pozisyonel vertigo, migren, uyku bozuklukları, GİA, toksik ve metabolik hastalıklar, fizyolojik hipnik jerkler epilepsiyle karışabilecek paroksizmal non-epileptik olaylar sayılabilir. Bu hastalıklarla epilepsinin ayırıcı tanısının ve tedavisinin yanlış yapılması hem maddi hem de manevi olarak bir yük olmaktadır (89).

Biz de çalışmamıza 3. grup olarak aldığımız, kayıttan uyuyan nonpileptik paroksizmal olay tanılı hastaların alt gruplarını incelediğimizde literatür ile uyumlu

olarak en sık psikojenik non epileptik nöbet (%36) ve 2. sıklıkta senkop (%34) olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda kayıta uyuyan nonepileptik paroksizmal olay tanılı hastalarda (3. grup) %4,6 oranında İED saptanmıştır.

Sağlıklı insanlarda aile öyküsünde konvülsiv bozukluk olduğu durumlarda EEG’de epileptik bulgular olabilir (388). Bir literatür taramasında sağlıklı gençlerde spontan İED görülme prevalansının %0-%5,6 arasında değiştiği gösterilmiştir (137, 138, 389-394). Benzer şekilde spontan İED oranı genç erişkinlerde %0-%6,6 arasındadır (395-397). Spontan İED prevalansı nöbetsiz ancak hasta kişilerde sağlıklı gençlere oranla daha yüksektir. Yatan ve ayaktan nöbetsiz hastalarda %2-%12 arasındadır (139, 140, 394, 398). Saptanan yüksek oranın sebebi bu nöbetsiz hastaların EEG’ye yönlendirilmesini gerektirecek bazı nörolojik şikayet ve durumlarının olmasıdır (399).

Çalışmamızda 3. grupta İED saptanan hastalar incelendiğinde; 1 hastanın ikiz eşinde absans epilepsisi olması nedeniyle tarama amaçlı UD-EEG kayıtları, 1 hastada intrakranial hipertansiyon nedeniyle servisimizde izlenmekteyken sol yüz yarısında hemifasial spazm gelişmesi üzerine UD-EEG kayıtları, 1 hastanın BPPV, 5 hastanın senkop, 4 hastanın psikojenik nonepileptik nöbet tanısı aldığı görüldü. PNEN tanılı hastalardan 1’inde anne ve babasında da benzer özellikli EEG bulguları olduğu, 1 hastanın özgeçmişinde FK olduğu saptanmıştır. Saptanan bu aktivasyonun sebebinin İED saptanan bazı hastalarda, İED oluşumuna yatkınlık oluşturabilecek öz ve soygeçmiş özellikleri ile birlikte kişilerin UD-EEG’ye yönlendirilmesini gerektirecek nörolojik durumlarının bulunması olabilir.

- Çalışmamızda kayıta uyuyan epilepsili hastalarda (1. grup) aktivasyon oranı %41,7 saptanırken kayıta uyuyan NEPO tanılı hastalarda (3. grup) %4,6 saptanmıştır. Epilepsili hastalarda aktivasyon oranı nonepileptik paroksizmal olaylı hastalardan beklenildiği gibi daha yüksekti ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı. 3. grup ile 1. grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ancak cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu. 1. gruptaki hastaların %47,2’si kadın, %52,8’i erkekti. 3. gruptaki hastaların ise %65’i kadın, %35’i erkekti. 3. gruptaki hastaların çoğunluğunu (%36) PNEN’li hastaların oluşturması ve PNEN’in kadınlarda daha sık görülmesi (46, 47) bu durumu açıklıyor olabilir.

- Çalışmamızda UD-EEG'nin spesifitesi kayıtta uyuyan NEPO tanılı hastalar için %95,4 olarak tespit edildi. Spesifite oranımız (%95,4) literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çoğu makale UD-EEG'nin spesifitesinin sensitivitesinden anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmiştir. Yaş eşleşmeli sağlıklı kontrollerde, UD-EEG %91–100'lük bir spesifiteye ulaşmıştır (307, 313, 325, 326, 336, 346). Bununla birlikte epilepsi dışındaki nörolojik bozuklukları olan hastalar için %82-100'lük spesifite elde edilmiştir (298, 316, 346, 400).

Epilepsi tanısı özellikle öyküyle konmaktadır ve tanı için destekleyici tetkiklerden de yararlanılmaktadır. Yanlış tanı, uzun sürelerle gereksiz ilaç kullanımının yanında birçok maddi ve manevi yükü yanında getirmektedir. Bu nedenle tanıya destek açısından özgün tetkiklere ihtiyaç vardır. Bu nedenle sonucumuz UD-EEG'nin epilepsi tanısında spesifik bir tetkik olduğunu göstermektedir. Özetle çalışmamızda interiktal epileptiform deşarjları saptama açısından UD-EEG'nin spesifitesinin, sensitivitesinden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.

- Son olarak 4. Grup olarak çalışmamıza dahil ettiğimiz UD-EEG kaydında uyumayan NEPO tanılı hastalarımızda aktivasyon oranı %8,6 saptanmıştır. Bu durumda 4. Grup için UD-EEG spesifitesi %91,4 olarak tespit edilmiştir.

Kayıtta uyumayan NEPO tanılı hastalarla (4. grup) kayıtta uyumayan epilepsi tanılı hastaların (2. grup) aktivasyon oranlarının karşılaştırılmasında, epilepsili hastalarda aktivasyon oranı (%24,2), NEPO tanılılardan (%8,6) daha fazlaydı, ancak gruplar arasında aktivasyon oranları açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Bu iki gruptakilerin yaş ortalamaları arasında ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu. Dördüncü gruptaki hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı (%82,9'u kadın) ve olguların yaşı 12 ile 73 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş 36,49 yıl idi. İkinci gruptaki hastaların ise kadın-erkek dağılımı arasında belirgin bir farklılık yoktu (%51,5'i kadın) ve olguların yaşı 8 ile 54 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş 29,36 yıl idi.

Daha önce de belirtildiği gibi epileptik nöbetlerle en sık karışan NEPO'lar psikojenik nonepileptik nöbetlerdir (89). Yapılan çalışmalarda tespit edildiği gibi PNEN genelde genç, ortalama 30'lu–40'lı yaşlarda ve bayanlarda sık görülür (46,

47), epilepsi ise bimodal bir dağılım gösterir. Hayatın ilk yılında epilepsi insidansının yüksek olduğu, yaşla birlikte giderek düşüp, sabitleştiği ve 55 yaş üstünde tekrar artma eğilimine girerek en yüksek değerlerine 75 yaş üstünde varlığı izlenmiştir ayrıca kadın erkek dağılımında bir fark yoktur (18).

Bu verilerle uyumlu olarak çalışmamızda kayıta uyumayan NEPO tanılı hastaların çoğunluğu psikojenik nonepileptik nöbetli hastalardan (%43) oluşmaktaydı ve grubun yaş ortalaması epilepsili hastalardan daha yüksekti. NEPO'lu hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı. Bu durum grupların yaş ortalamaları arasında ve cinsiyet dağılımları arasındaki istatistiksel olarak farkı açıklıyor olabilir.

Kayıta uyumayan NEPO tanılı hastaların aktivasyon oranları daha önceki çalışmalarda değerlendirilmemiş bir konudur. Bu nedenle daha önceki raporlarla bir karşılaştırma yapılamadı ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da UD-EEG'de uyumayan epilepsili hastalarda, uyumayan NEPO tanılı hastalardan daha fazla aktivasyon oranının saptanması beklenen bir durumdur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1) Bu çalışmada epilepsi ön tanısıyla refere edilen ya da polikliniğimize kendisi başvuran, interiktal dönemde çekilen bir R-EEG'siolan ve sonucunda anlamlı patoloji saptanmayarak UD-EEG kaydı alınan hastalar dört gruba ayrılarak incelenmiştir.

2) Hastaların klinik, nörolojik muayene, MRG ve EEG bulguları beraber değerlendirilerek kesin tanıları konulmuştur.

3) Epilepsi tanılı UD-EEG kaydında uyuyarak uyku ve uyanıklık kaydı alınan hastalar 1. grup, kayıta uyumayarak sadece uyanıklık kaydı alınan epilepsili hastalar 2. grup, nonepileptik paroksizmal olay tanılı kayıtlı uyuyan hastalar 3. grup, kayıta uyumayan hastalar 4. grup olarak incelenmiştir.

4) Grup 1'de tanımlanan hasta sayısı 235'dir, Hastaların 111'i (% 47,2) kadın, 124'ü (%52,8) erkektir. Yaş aralığı 4-76 (ortalama 26,9 $\pm$ 11,6) yıldır.

5) Grup 1'deki hastaların 37'si çocuk, 198'i erişkindir.

6) Grup 1'deki çocuk hastaların 1 tanesi 4 yaşında, 2 tanesi 5 yaşındadır. Diğer hastaların yaşı 10 - 17 yıl arasındadır. Çocuk hastaların yaş dağılımı;

4-10 yıl; 3 (%8)

10-15 yıl; 8 (%22)

15-17 yıl;12 (%32)

Yaşı 17 yıl olanlar 14 (%38) hastadan oluşmaktadır.

7) Grup 1'deki hastalardan %18'i takibimizdeki, %82'si yeni tanı epilepsi hastalarını oluşturmaktadır.

8) Grup 1'deki hastaların soygeçmişlerine bakıldığında epilepsiye genetik yatkınlık açısından ailesinde epilepsi olan 66 (%28,1) hasta tespit edilmiştir. Özgeçmişlerine bakıldığında epilepsi için risk faktörü oluşturabilecek febril konvülsiyon öyküsü 41 hastada (%17,4) tespit edilmiştir.

9) Grup 1'de 163 (%69,4) hasta AEİ kullanmaktadır ve AEİ kullanan hastalardan 112'si (%68,7) monoterapi, 46'sı (%28,2) ikili politerapi, 5'i (%3,1) üçlü politerapi kullanmaktadır.

10) Grup 1'de 190 (%80,9) hastaya tam, 45 (%19,1) hastaya kısmi UD yapılmıştır.

11) Grup 1'deki çocukların 25'ine (%67,6) tam UD, 12'sine (%32,4) kısmi UD yapılmıştır.

12) Grup 1'de tam UD yapılan çocukların yaşları 10- 17 (ortalama $15,52 \pm 1,82$) yıl olduğu saptanmıştır. kısmi UD yapılan çocukların yaşları 4-17 (ortalama $12,5 \pm 5,05$) yıl olduğu saptanmıştır. Kısmi UD yapılan çocukların uykusuzluk süreleri 18-22 (ortalama $20,17 \pm 1,64$) saat olduğu saptanmıştır.

13) Grup 1'de erişkinlerin 165'ine (%83,3) tam, 33'üne (%16,7) kısmi UD yapılmıştır.

14) Grup 1'de 50 hastaya (%21,3) jeneralize epilepsi, 156 hastaya (%66,4) fokal epilepsi, 29 hastaya (%12,3) ise sendrom ayrımı yapılamamış ve fokal jeneralize ayrımı yapılamayan epilepsi tanısı konmuştur.

15) Grup 1'de fokal epilepsili hastaların özgeçmişlerinde 106 (%67,9) hastada herhangi bilinen bir risk faktörü saptanmazken 50 (%32,1) hastada risk faktörü mevcuttur. Bunlarından 16 (%10,5) hastada febril konvülziyon, 14 (%8,9) hastada kafa travması öyküsü veya SSS cerrahisi öyküsü, 6 (%3,8) hastada hipoksik doğum, 2 (%1,2) hastada geçirilmiş SSS enfeksiyonu, 1 (%0,6) hastada kömür zehirlenmesine bağlı hipoksi, 11 (%7,1) hastada kombine risk faktörleri tespit edilmiştir.

16) Grup 1'de fokal epilepsi hastalarının kranial MRG/BT bulguları incelendiğinde, 115 (%74) hastada ya normal MR/BT bulguları ya da epilepsiyle ilişkisiz bulgular (normal nörogörüntüleme 95, anlamlı patoloji olmayan 20 hasta) gözlenmiştir, 41 (%26) hastada ise epilepsiyle ilişkili olabilecek patolojik nörogörüntüleme bulguları saptanmıştır.

17) Grup 1'de UD-EEG'de %41,7 oranında interiktal epileptiform deşarj saptanırken, %31,9 normal, %26,4 nonspesifik/diğer aktiviteler saptanmıştır.

18) Grup 1'de UD-EEG'nin sensitivitesi (İİED tespit edilme oranı) %41, 7 saptanmıştır.

19) Grup 1'de jeneralize epilepsili hastalarda İİED saptanma oranı (aktivasyon oranı) fokal ve/ veya fokal- jeneralize ayrımı yapılamayan epilepsilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek (sırasıyla %56, %39,7 ve %27,6) bulunmuştur.

20) Grup 1'deki hastaların erişkin ya da çocuk olması, soygeçmişde ailede epilepsi varlığı, özgeçmişde febril konvülziyon varlığı, epilepsi tipi, antiepileptik

kullanma, kullanılan antiepileptiğin cinsi ve sayısı, epilepsi için risk faktörleri bulunması ve nörogörüntüleme patoloji olmasının UD-EEG aktivasyonunu etkilemediği tespit edilmiştir. Sadece epilepsi tipinin UD-EEG aktivasyonunda istatistiksel olarak anlamlı rol oynadığı tespit edilmiştir.

21) Grup 1’de UD-EEG için kullanılan UD süresi ve R-EEG’deki normal veya spesifik olmayan bulguların UD-EEG bulgularına etkisi değerlendirildiğinde bu değişkenlerin UD-EEG aktivasyonunu etkilemediği tespit edilmiştir.

22) Grup 1’deki hastalarda saptanan İİED’nin uyku/ uyanıklık/ uyku ve uyanıklığın her ikisinde (kombine) şeklinde ortaya çıkış zamanı incelendiğinde sadece uykuda %34, sadece uyanıklıkta %25, hem uyku hem de uyanıklık dönemlerinin her ikisinde birden %41 hastada İİED saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da en az uyanıklık traselerinde en sık da uyku ve uyanıklığın her ikisinde ortaya çıktığı görülmüştür.

23) Grup 1’deki hastalar fokal/ jeneralize/ fokal-jeneralize ayrımı yapılamayanlar şeklinde alt gruplara ayrılarak incelendiğinde de saptanan İİED’lerin uyku ve/ veya uyanıklıktaki dağılımına bakıldığında; İİED’lerin saptandığı dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

24) Kesin tanısı epilepsi olup UD-EEG kaydında uyuyan hastalar grup 2 olarak sınıflandırılmıştır. Grup 2’de tanımlanan hasta sayısı 33’idi. Hastaların 17’si (%51,5) kadın, 16’sı (%48,5) erkekti. Hastaların yaş aralığı 8-54 (ortalama $29,36 \pm 11,1$) yıldır.

25) Grup 2’deki hastaların 2’si (%6) çocuk, 31’i (%94) erişkindi.

26) Grup 2’de UD-EEG’de İİED tespit edilme (aktivasyon) oranı %24,2 saptanmıştır.

27) Grup 1 ve grup 2’nin aktivasyon oranları karşılaştırılmıştır. Grup 1’de aktivasyon oranı %41,7 saptanırken, grup 2’de %24,2 saptanmıştır. Grup 1’de daha fazla aktivasyon gözlenmiştir, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Buna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da hastanın UD-EEG kaydında uyuması EEG verimini artırıyor şeklinde bir sonuç çıkarılabilir.

28) Grup 1 ve 2’nin yaş ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir.

29) Kesin tanısı non epileptik paroksizmal olay olup UD-EEG kaydında uyuyan hastalar grup 3 olarak sınıflandırılmıştır. Grup 3’de tanımlanan hasta sayısı 263’idi. Hastaların 171’i (%65) kadın, 92’si (%35) erkekti. Yaş aralığı 7-72 (ortalama 29,74 $\pm$ 14,7) yıldır.

30) Grup 3’de hastaların 41’i (%15,5) çocuk, 222’si (%84,5) erişkindi.

31) Grup 3’deki hastaların alt sınıflarına bakıldığında en sık (%36) psikojen nonepileptik nöbet, 2. sıklıkda (%34) senkop olduğu saptanmıştır.

32) Grup 3’deki hastaların detaylı alt grup incelemesinde; psikojen nonepileptik nöbet %36, senkop %34, epileptik nöbet dışı nedenlerle oluşan vertigo %7, paroksizmal kognitif bozukluklar %5, uyku bozukluğu %4, migren ve diğer baş ağrıları %4, nonspesifik duyuşal semptomlar, GİA, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, distoni, lingual diskinezi, hemifasial spazm, tik bozuklukları, hipnik ve diğer epileptik olmayan miyoklonuslar, tinnitus, kusma ve karın ağrısı atakları, hipoglisemik atak şeklindeki diğer bozukluklar %10 oranında tespit edilmiştir.

33) Grup 3’de UD-EEG’de İİED saptanma oranının %4,6 olduğu tespit edilmiştir

34) Bu durumda grup 3’de UD-EEG’nin İİED’leri saptamada spesifikliğı (epileptik olmayanları belirleme oranı) %95,4 olarak saptanmıştır.

35) Grup 1 ve grup 3’ün aktivasyon oranları karşılaştırılmıştır. Grup 1 için UD-EEG’nin sensitivitesi %41,7 saptanırken, grup 3’de UD-EEG’nin spesifitesi %95,4 bulunmuş oldu. Epilepsili hastalarda İİED’lerin saptanmasında UD-EEG’nin spesifitesinin sensitivitesinden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgularla epilepsi hastaları için tanısal bir test olarak UD-EEG’nin kritik bir rolü olduğunu düşünmekteyiz.

36) Grup 1 ve 3’ün yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiş olup cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır.

37) Grup 4’de tanımlanan hasta sayısı 35’idi. Hastaların 29’u (%82,9) kadın, 6’sı (%17,1) erkekti. Olguların yaş aralığı 12-73 (ortalama 36,49 $\pm$ 16,4) yıldır.

38) Grup 4’de hastaların 41’i (%15,5) çocuk, 222’si (%84,5) erişkindi.

39) Grup 4’deki hastaların alt sınıflamalarına bakıldığında en sık (%43) psikojen nonepileptik nöbet, 2. sıklıkda (%26) senkop olduğu saptanmıştır. Diğer alt gruplar ise epileptik nöbet dışı nedenlerle oluşan vertigo (%8), nedeni açıklanamayan paroksizmal kognitif bozukluklar (%3), uyku bozukluğu (%3), nonspesifik duyuşal

semptomlar, hipoglisemik atak, huzursuz bacak sendromu ve primer progresif afazi şeklindeki diğer bozukluklar (%17) olarak tespit edilmiştir.

40) Grup 4’de UD-EEG’ de İİED saptanma oranının %8,6 olduğu tespit edilmiştir.

41) Bu durumda grup 4’de UD-EEG’nin İİED’leri saptamada spesifikliğı (epileptik olmayanları belirleme oranı) %91,4 olarak saptanmıştır.

42) Grup 2 ve grup 4’ün aktivasyon oranları karşılaştırılmıştır. Grup 2’de %24,2 saptanırken, grup 4’de %8,6 saptanmıştır. Beklenildiğı gibi epilepsili hastalarda aktivasyon oranı daha fazlaydı, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

43) Grup 2 ve 4’ün yaş ve cinsiyet dağılımlarının istatistiksel olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır. Grup 4 ‘dekilerin çoğunluğunu kadınlar oluştururken, grup 2’ dekilerin kadın-erkek dağılımı arasında belirgin bir farklılık yoktur. Grup 4’ dekilerin yaş aralığı 12-73 (ortalama 36,49), grup 2 ‘dekilerin yaş aralığı 8-54 (ortalama 29,36) yıldır.

Sonuç olarak; Uyku deprivasyonu epilepsi için tanıda şüphenin olduğu durumlarda, kolayca uygulanabilecek yararlı ve spesifikliğı yüksek bir aktivasyon metodudur. Bu protokolün özellikle jeneralize epilepsi şüphesi varlığında tanıya daha fazla destek olacağı görüşündeyiz. Ayrıca hasta UD-EEG kaydı esnasında uyumasa bile tanıya yardımcı bulgular saptanabilmekle birlikte mümkünse kaydın uzatılarak uykunun da yakalanmaya çalışılması aktivasyonda ek katkılar sağlayabilir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı saptamamış olsak da AEİ kullanan jeneralize epilepsili hastalarda daha az oranda aktivasyon saptanmıştır.

Yüksek spesifitesi ve sensitivitesi dışında UD-EEG’nin daha birçok faydası vardır. Bunlardan biri artefakt konusudur. Özellikle küçük çocuklarda ve mental retarde hastalarda EEG kaydı sırasında pek çok artefakt oluşabilmektedir. Uyku deprivasyonu sonrası alınan kayıtlarda ve özellikle uyku traselerinde hem bu artefaktlar en aza indirilir.

Ancak dikkate alınması gereken bir konu da şudur ki; UD-EEG öncesinde çocuklar başta olmak üzere kişileri uykusuz bırakmak zordur. Uykusuz veya yetersiz uykuyla geçen bir gecenin ardından gelen gün hem hastalara hem de aile fertlerine ek bir yük oluşturabilir. UD-EEG yapılan çocuklar ve onların ebevyenleri ile yapılan bir anket çalışmasında ailelerin en sık zorlandıkları konunun çekimden önceki gece

çocuklarını uyanık tutmak olmakla birlikte, kendilerinin de çocukları ile beraber uyanık kaldıklarını, sabah EEG kaydı için hastaneye giderken araba kullanırken yorgun hissettiklerini, ayrıca araba kullanırken de çocuklarını uyanık tutmaya devam etmek zorunda kaldıklarını, çekim günü yorgun oldukları için işe gidemediklerini bildirmişlerdir (401).

Ayrıca şunu da unutmamak gerekir ki epilepsili hastalarda uyku deprivasyonu, sendroma özgün şekilde nöbetleri tetikleyebilir. Özellikle JME hastalarında sıklıkla tetiklerken, hastanede yatan ilaca dirençli parsiyel epilepsili hastalarda daha az etki eder (260).

Dolayısıyla UD-EEG istenecek hastalar seçilirken dikkatli ve seçici davranmak gerektiği bununla birlikte hasta ve aileyle görüşülerek karar verilmesi gerektiği de unutulmamalıdır.

Çalışmamızın kısıtlılığı olarak çalışmamızda hastaların rutin poliklinik kontrollerinde EEG istekleri yapılmıştır ve çoğu zaman istemle çekim de aynı gün içinde yapılamamıştır ve hastalar hem R-EEG hem de UD-EEG çekim tarihlerine kadar ek bir süre daha beklemişlerdir. Bu nedenlerle son nöbet ve EEG kaydı arasındaki süreye net bir şekilde ulaşamamıştır.

Yine benzer sebeplerle R-EEG ile UD-EEG arası süre en fazla 180 gündür. Bu süreçte hasta ile ilgi öngörülemez bir çok değişken gelişmiş olabilir (AEİ dozunun veya antiepileptik kendisinin değişimi gibi).

Epilepsi tanısı uzun süre takiplerden sonra bile yanlış konulabilir. Çalışmamızın kısıtlayıcı bir başka yönü de hastalarımızın çoğu takibimizde olmayan, yeni tanı alan epilepsi hastalarıdır.

Yine çalışmamızın başka bir kısıtlayıcı tarafı çoğunluğu retropsektif olarak yaptığımız çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların bir kısmı antiepileptik kullanıyorken bir kısmı kullanmıyordu. Dolayısıyla AEİ'lerin önceden ön görülemez etkileri çalışmamızın verilerini etkilemiş olabilir.

Yine değinilmesi gereken bir başka konu da R-EEG kaydı kliniğimizde en az 15 dk sürerken UD-EEG kaydı 90 dk sürmektedir. Örneklem etkisinden kurtulmak için yapılması gereken R-EEG ile UD-EEG'nin sürelerinin eşit olmasına çalışmaktır, bu çalışmamızın bir başka kısıtlılığıydı ve çalışmamız retrospektif bir çalışma

olduğundan bu sağlanamamıştır. Dolayısıyla saptadığımız aktivasyon oranının belki de bir kısmı kayıt süresinin uzunluğundan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda R-EEG ile UD-EEG arası süre en az 1 gün en çok 180 gün olmuştur. Metodolojik olarak literatürde vurgulanan; geçirilen nöbetle UD-EEG arasındaki zamanlamadır. 2002 yılında ILAE'nin de önerilerinde belirttiği gibi uygun olan, tanıda R-EEG destek vermiyorsa, UD-EEG kayıtlarının mümkün olan en kısa zamanda yapılmasıdır (106). Gandelman- Marton, UD-EEG için en iyi kayıt zamanının nöbeti takiben 3 gün içinde olduğunu belirtmiştir. 3 günden sonra aktivasyon oranı düşmektedir (323). Bu veri R-EEG için de 24 saat olarak geçerlidir (132). Ancak retrospektif çalışmaların kısıtlılığı olarak çalışmamızda olduğu gibi zaman sınırlamasına gidilememiştir.

Son olarak karşılaştırma yapılan grupların yaş dağılımları arasında (2.-4. grup arasında), cinsiyet dağılımları arasında (1.-3. ve 2.-4. grup arasında) ve grup hasta sayıları arasında (1. grupta; 235- 2. grupta; 33, 3. grupta;-263, 4. grupta; 35 hasta vardı) fark olması ve bu bahsedilen grupların arasında cinsiyet ve yaş dağılımlarının istatistiksel olarak birbiriyle uyum göstermemesi çalışmamızın retrospektif oluşu nedeniyle kısıtlayıcı bir başka tarafıdır.

Tüm bunlar göz önüne alındığında gelecekte yapılacak çalışmalarda alınacak kayıtlar AEİ kullanmayan hasta popülasyonunda, son nöbet tarihinden sonra ilk 3 gün hatta ilk 24 saat içinde olmalı ve R-EEG ile UD-EEG arasına ek değişkenler girmeden bu iki kayıt arasında mümkün olan en kısa süre bırakılarak alınmalıdır. Yine UD-EEG'nin objektif olarak sağladığı katkıyı net bir şekilde söyleyebilmek için, örneklem etkisinden kurtulmak amacıyla yapılacak olan R-EEG ile UD-EEG'nin sürelerinin eşit tutulması ve kayıtlanacak ikinci bir R-EEG aktivasyon oranıyla UD-EEG aktivasyon oranlarının karşılaştırılması olmalıdır. Aynı zamanda karşılaştırılan grupların olgu sayılarının, cinsiyet ve yaş dağılımlarının da birbiriyle uyumlu olmasına dikkat edilmelidir. Tüm bu şartlar da gelecekte yapılacak çalışmaların prospektif nitelik taşımasıyla gerçekleştirilebilir.

Daha önce yapılan çalışmaları da göz önüne alırsak özellikle erişkinlerde kısmi uyku deprivasyonu ile tam uyku deprivasyonunu karşılaştıran prospektif çalışmalar bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda bu bulguya yer verdik ve çalışmamızda her ne kadar uyku deprivasyonu süresiyle EEG aktivasyonu arasında

istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmasa da tam UD ile daha fazla aktivasyon sağlandığı görülmüştür. Dolayısıyla kısmi UD'nun erişkinlerde etkinliğini araştıran, tam UD ile benzer bir aktivatör olup olmadığını kanıtlayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Kısmi ve tam UD'nin farklı epilepsi tiplerinde, erişkin, adölesan ve çocuklarda etkilerini karşılaştıran çalışmalar yapılmalıdır.

Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde, UD-EEG'nin standart bir yöntem olarak EEG laboratuvarlarında kullanımı için gelecekte yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Eşkazan E. Epilepsi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
2. Stol M. Epilepsy in Babylonia. Groningen: STYX Publications; 1993.
3. Baydur S. Antik Felsefe. Kranz W, editor. İstanbul: Pulhan Matbaası; 1948.
4. Manyam BV. Epilepsy in ancient India. *Epilepsia*. 1992;33(3):473-5.
5. Sites W. Epilepsy: historical overview February; 2001. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs168/en/>.
6. Jackson J. Selected Writings. Arts & Boeve Nijmegen. 1996;1:94.
7. Çevik M, Kurşun, O. Nöbetler ve epilepsi. 1 ed. In: Hauser S, editor. İstanbul: Nobel Matbacılık; 2009.
8. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
9. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy—a review. *Epilepsy research*. 2009;85(1):31-45.
10. 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(4):489-501.
11. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
12. Luders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39(9):1006-13.
13. Engel J, Jr., International League Against E. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.
14. Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47(9):1558-68.
15. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
16. Scheffer IE, Berkovic SF, Capovilla G, Connolly MB. The organization of the epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. ILAE website. 2014.
17. Epilepsy ILA. Seizure Classification 2014 [updated 15.07.2015]. Available from: www.epilepsydiagnosis.org/seizure/seizure-classification-groupoverview.html.
18. Kınay DÖ, Ç. Epilepsi Sendromlarının Sınıflaması, Sık Rastlanan Bazı Epilepsi Sendromları Ve Refleks Epilepsiler. 1 ed. Emre M, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitap Evleri; 2013.
19. Gökçil Z. Epilepside Elektroensefalografi. Bora I, Yeni S.N, Gürses, C, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
20. Bate L, Gardiner M. Genetics of inherited epilepsies. *Epileptic Disord*. 1999;1(1):7-19.
21. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of the epilepsies. *Curr Opin Neurol*. 1999;12(2):177-82.

22. Annegers JF. Epidemiology and genetics of epilepsy. *Neurol Clin.* 1994;12(1):15-29.
23. Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology.* 2002;59(9 Suppl 5):S21-6.
24. Morrell F. Secondary epileptogenesis in man. *Arch Neurol.* 1985;42(4):318-35.
25. Tan E, Özdamar, SE. . Sistemik Hastalıkların Erişkinlerde Nörolojik Komplikasyonları, Epilepsiler. 5 ed. Bradley W, Daroff, R, Fenichel G, Jankovic, J, editor. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008.
26. Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia.* 2000;41(1):2-9.
27. Camfield P, Camfield, C, Kurlemann, G. Febrile Seizures. 3 ed. In: Roger J, Bureau, M, Dravet, CH, Genton, P, Tassinari, CA, Wolf, P, editor. Malaysia: John Libbey& Co Ltd; 2002.
28. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ.* 1991;303(6814):1373-6.
29. Verity CM. Do seizures damage the brain? The epidemiological evidence. *Arch Dis Child.* 1998;78(1):78-84.
30. Falconer MA, Serafetinides EA, Corsellis JA. Etiology and Pathogenesis of Temporal Lobe Epilepsy. *Arch Neurol.* 1964;10:233-48.
31. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia.* 2010;51(4):671-5.
32. Benbadis SR. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF EPILEPSY. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology.* 2007;13(4, Epilepsy):48-70.
33. Chadwick D, Smith D. The misdiagnosis of epilepsy. *BMJ.* 2002;324(7336):495-6.
34. Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *QJM.* 1999;92(1):15-23.
35. Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurol Scand.* 2011;124(4):223-37.
36. Iddon P, Chapman M, Willis S, Parvin G, Atkinson K, Brodie C, et al. The prevalence and implications of a misdiagnosis of epilepsy: Pamela Iddon and colleagues describe a systematic review that found that care staff and family carers may misinterpret epileptic and non-epileptic events. *Learning Disability Practice.* 2010;13(7):26-31.
37. Tabatabaei SS, Delbari A, Salman-Roghani R, Shahgholi L, Fadayevatan R, Mokhber N, et al. Seizures and epilepsy in elderly patients of an urban area of Iran: clinical manifestation, differential diagnosis, etiology, and epilepsy subtypes. *Neurol Sci.* 2013;34(8):1441-6.
38. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology.* 2004;62(5 Suppl 2):S24-9.
39. Ertuğrul S, Aydın, M. Epileptik olmayan paroksizmal bozukluklar. *J Curr Pediatrics.* 2005;3(2):90-4.
40. Saygi S. De Novo Psychogenic Nonepileptic Seizures After Epilepsy Surgery: A Case Report. *Journal of Neurological Sciences (Turkish).* 2005;24(2):170-7.

41. Benbadis S. Psychogenic non-epileptic seizures. Wyllie E, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
42. Benbadis SR, O'Neill E, Tatum WO, Heriaud L. Outcome of Prolonged Video-EEG Monitoring at a Typical Referral Epilepsy Center. *Epilepsia*. 2004;45(9):1150-3.
43. Auxemery Y, Hubsch C, Fidelle G. [Psychogenic non epileptic seizures: a review]. *Encephale*. 2011;37(2):153-8.
44. Bodde NM, Brooks JL, Baker GA, Boon PA, Hendriksen JG, Mulder OG, et al. Psychogenic non-epileptic seizures--definition, etiology, treatment and prognostic issues: a critical review. *Seizure*. 2009;18(8):543-53.
45. Scott D. Recognition and diagnostic aspects of nonepileptic seizures, Pseudoseizures. Riley T, Roy, A editor. Baltimore: Williams&Wilkins; 1982.
46. Behrouz R, Heriaud L, Benbadis SR. Late-onset psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2006;8(3):649-50.
47. Duncan R, Oto M, Martin E, Pelosi A. Late onset psychogenic nonepileptic attacks. *Neurology*. 2006;66(11):1644-7.
48. Fisher RS, Chan DW, Bare M, Lesser RP. Capillary prolactin measurement for diagnosis of seizures. *Ann Neurol*. 1991;29(2):187-90.
49. Drake Jr ME, Pakalnis A, Phillips BB. Neuropsychological and psychiatric correlates of intractable pseudoseizures. *Seizure*. 1992;1(1):11-3.
50. Kalogjera-Sackellares D, Sackellares JC. Personality profiles of patients with pseudoseizures. *Seizure*. 1997;6(1):1-7.
51. Benbadis SR. How many patients with pseudoseizures receive antiepileptic drugs prior to diagnosis? *Eur Neurol*. 1999;41(2):114-5.
52. Benbadis SR. A spell in the epilepsy clinic and a history of "chronic pain" or "fibromyalgia" independently predict a diagnosis of psychogenic seizures. *Epilepsy Behav*. 2005;6(2):264-5.
53. Benbadis SR, Lancman ME, King LM, Swanson SJ. Preictal pseudosleep: a new finding in psychogenic seizures. *Neurology*. 1996;47(1):63-7.
54. Lesser RP. Psychogenic Seizures. *Neurology*. 1996;46(6):1499-507.
55. Avbersek A, Sisodiya S. Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(7):719-25.
56. Benbadis SR. Hypergraphia and the diagnosis of psychogenic attacks. *Neurology*. 2006;67(5):904.
57. Betts T. Pseudoseizures: seizures that are not epilepsy. *Lancet*. 1990;336(8708):163-4.
58. Bergen D, Ristanovic R. Weeping as a common element of pseudoseizures. *Arch Neurol*. 1993;50(10):1059-60.
59. Varlı K. Yalancı Epileptik Nöbetler. *Klinik Psikiyatri*. 1999;2(2):101-4.
60. Sen A, Scott C, Sisodiya SM. Stertorous breathing is a reliably identified sign that helps in the differentiation of epileptic from psychogenic non-epileptic convulsions: an audit. *Epilepsy Res*. 2007;77(1):62-4.
61. Patel H, Dunn DW, Austin JK, Doss JL, LaFrance WC, Jr., Plioplys S, et al. Psychogenic nonepileptic seizures (pseudoseizures). *Pediatr Rev*. 2011;32(6):e66-72.
62. Binnie C. Electroencephalography. A Textbook of Epilepsy'de. third ed. Laidlaw J, Richens, A, Oxley, J editor. Great Britain: Churchill Livingstone Inc; 1988.

63. Fowle AJ, Binnie CD. Uses and abuses of the EEG in epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 3:S10-8.
64. Devinsky O, Sato S, Kufta CV, Ito B, Rose DF, Theodore WH, et al. Electroencephalographic studies of simple partial seizures with subdural electrode recordings. *Neurology*. 1989;39(4):527-33.
65. Benbadis SR. The EEG in nonepileptic seizures. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(4):340-52.
66. Karaağaç N, Uludüz, D, editor. *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
67. Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, van der Velde EA, Roos RA. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol*. 1991;238(1):39-43.
68. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman ML, Lee MA, et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):142-8.
69. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002;347(12):878-85.
70. Johnston M. Conditions that mimic seizures. In: Behrman R, Kliegman, RM, Jenson, HB, editor. Philadelphia: WB Saunders; 2004.
71. Aminoff MJ, Scheinman MM, Griffin JC, Herre JM. Electrocerebral accompaniments of syncope associated with malignant ventricular arrhythmias. *Ann Intern Med*. 1988;108(6):791-6.
72. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):181-4.
73. Badawy RA, Jackson GD. Cortical excitability in migraine and epilepsy: a common feature? *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2012;29(3):244-9.
74. Berger M, Speckmann EJ, Pape H, Gorji A. Spreading depression enhances human neocortical excitability in vitro. *Cephalalgia*. 2008;28(5):558-62.
75. Gorji A, Speckmann EJ. Spreading depression enhances the spontaneous epileptiform activity in human neocortical tissues. *European Journal of Neuroscience*. 2004;19(12):3371-4.
76. Panayiotopoulos CP. Difficulties in differentiating migraine and epilepsy based on clinical and EEG findings. *Migraine and epilepsy*. 1987;31-46.
77. Schon F, Blau JN. Post-epileptic headache and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(9):1148-52.
78. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia*. 1993;34(3):493-521.
79. Andermann F. Migraine-epilepsy relationships. *Epilepsy Res*. 1987;1(4):213-26.
80. Laplante P, Saint-Hilaire JM, Bouvier G. Headache as an epileptic manifestation. *Neurology*. 1983;33(11):1493-5.
81. Fanella M, Fattouch J, Casciato S, Lapenta L, Morano A, Egeo G, et al. Ictal epileptic headache as “subtle” symptom in generalized idiopathic epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(4):e67-e70.
82. Bazil CW. Migraine and epilepsy. *Neurol Clin*. 1994;12(1):115-28.

83. Isler H, Wieser H, Egli M. Hemicrania epileptica: synchronous ipsilateral ictal headache with migraine features. *Migraine and epilepsy* Butterworth, Boston. 1987;249-63.
84. Guerrini R, Ferrari A, Battaglia A, Salvadori P, Bonanni P. Occipitotemporal seizures with ictus emeticus induced by intermittent photic stimulation. *Neurology*. 1994;44(2):253-9.
85. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15(1):15-21.
86. Guillemainault C, Gelb M. Clinical aspects and features of cataplexy. *Adv Neurol*. 1995;67:65-77.
87. Krahn LE, Boeve BF, Olson EJ, Herold DL, Silber MH. A standardized test for cataplexy. *Sleep Med*. 2000;1(2):125-30.
88. Johnston M. Conditions that mimic seizures. *Nelson's Textbook of Pediatrics* 17th ed Philadelphia, PA: WB Saunders. 2004:2009-12.
89. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy & Behavior*. 2009;15(1):15-21.
90. Parkes J. The parasomnias. *The Lancet*. 1986;328(8514):1021-5.
91. Montagna P, Liguori R, Zucconi M, Sforza E, Lugaresi A, Cirignotta F, et al. Physiological hypnic myoclonus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988;70(2):172-6.
92. Quinette P, Guillery-Girard B, Dayan J, de la Sayette V, Marquis S, Viader F, et al. What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain*. 2006;129(7):1640-58.
93. Han S, Kim S, Kim J, Park C, Yun M, Heo J. Hemodynamic changes in limb shaking TIA associated with anterior cerebral artery stenosis. *Neurology*. 2004;63(8):1519-21.
94. Gil-Nagel A, Risinger MW. Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1997;120(1):183-92.
95. Saygi S, Spencer SS, Scheyer R, Katz A, Mattson R, Spencer DD. Differentiation of temporal lobe ictal behavior associated with hippocampal sclerosis and tumors of temporal lobe. *Epilepsia*. 1994;35(4):737-42.
96. Benbadis S, Chen S, Melo M, editors. **THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SEIZURES IN THE ICU: A VIDEO-EEG STUDY**. *EPILEPSIA*; 2008: WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA.
97. Türk Nöroloji Derneği Epilepsi Çalışma Grubu. *Epİlepsi Rehberi*. 2012.
98. Beghi E, De Maria G, Gobbi G, Veneselli E. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(s5):2-8.
99. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34(4):592-6.
100. Beghi E, De Maria G, Gobbi G, Veneselli E. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 5:2-8.
101. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure A quantitative review. *Neurology*. 1991;41(7):965-.

102. E B. Prognosis of first seizure. In: Jallon P, editor. Paris: John Libbey Eurotext; 2003.
103. Stefan H, Halász P, Gil-Nagel A, Shorvon S, Bauer G, Ben-Menachem E, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of epilepsy. *European Journal of Neurology*. 2001;8(6):519-39.
104. Gibbs F, Davis H, Lennox W. The electro-encephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1935;34(6):1133.
105. Smith S. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(suppl 2):ii2-ii7.
106. Flink R, Pedersen B, Guekht A, Malmgren K, Michelucci R, Neville B, et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2002;106(1):1-7.
107. Baldin E, Hauser WA, Buchhalter JR, Hesdorffer DC, Ottman R. Yield of epileptiform electroencephalogram abnormalities in incident unprovoked seizures: A population-based study. *Epilepsia*. 2014;55(9):1389-98.
108. Goodin DS, Aminoff MJ, Laxer KD. Detection of epileptiform activity by different noninvasive EEG methods in complex partial epilepsy. *Annals of neurology*. 1990;27(3):330-4.
109. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia*. 1987;28(4):331-4.
110. Blume WT. Current trends in electroencephalography. *Current opinion in neurology*. 2001;14(2):193-7.
111. Marsan CA, Zivin L. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia*. 1970;11(4):361-81.
112. Gregory RP, Oates T, Merry RT. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;86(1):75-7.
113. Bilgin Ö, Borucu, D. Elektroensefalografi ve Uyandırılmış Potansiyeller. In: Tan E, Özdamar, S editor. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2009.
114. Pedley TA. Interictal epileptiform discharges: discriminating characteristics and clinical correlations. *American Journal of EEG Technology*. 1980;20(3):101-19.
115. Abraham K, Marsan CA. Patterns of cortical discharges and their relation to routine scalp electroencephalography. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1958;10(3):447-61.
116. Cooper R, Winter A, Crow H, Walter WG. Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1965;18(3):217-28.
117. Gambardella A, Gotman J, Cendes F, Andermann F. Focal intermittent delta activity in patients with mesiotemporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus. *Epilepsia*. 1995;36(2):122-9.
118. Farrell M, Vinters, HV. General neuropathology of epilepsy. In: Engel J, Pedley, TA, editor. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
119. Gilmore PC, Brenner RP. Correlation of EEG, computerized tomography, and clinical findings: study of 100 patients with focal delta activity. *Archives of neurology*. 1981;38(6):371-2.

120. Reiher J, Beaudry M, Leduc C. Temporal intermittent rhythmic delta activity (TIRDA) in the diagnosis of complex partial epilepsy: sensitivity, specificity and predictive value. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1989;16(4):398-401.
121. Normand MM, Wszolek ZK, Klass DW. Temporal intermittent rhythmic delta activity in electroencephalograms. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1995;12(3):280-4.
122. Geyer J, Bilir E, Faught R, Kuzniecky R, Gilliam F. Significance of interictal temporal lobe delta activity for localization of the primary epileptogenic region. *Neurology*. 1999;52(1):202-.
123. Westmoreland B. Benign EEG variants and patterns of uncertain clinical significance. *Current practice of clinical electroencephalography: Raven Press New York, NY*; 1990. p. 243-52.
124. Walczak TS, Radtke RA, Lewis DV. Accuracy and interobserver reliability of scalp ictal EEG. *Neurology*. 1992;42(12):2279-.
125. Emerson R, D'Souza BJ, Vining EP, Holden KR, Mellits ED, Freeman JM. Stopping medication in children with epilepsy: predictors of outcome. *New England Journal of Medicine*. 1981;304(19):1125-9.
126. Shinnar S, Vining EP, Mellits ED, D'Souza BJ, Holden K, Baumgardner RA, et al. Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures: a prospective study. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(16):976-80.
127. Callaghan N, Garrett A, Goggin T. Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of seizures for two years. *New England Journal of Medicine*. 1988;318(15):942-6.
128. Hopkins A, Garman A, Clarke C, Royal TRUOT, Physicians CO. The first seizure in adult life: value of clinical features, electroencephalography, and computerised tomographic scanning in prediction of seizure recurrence. *The Lancet*. 1988;331(8588):721-6.
129. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Petix M, Maytal J, Kang H, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics*. 1990;85(6):1076-85.
130. van Donselaar CA, Schimsheimer R-J, Geerts AT, Declerck AC. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Archives of neurology*. 1992;49(3):231-7.
131. Musicco M, Beghi E, Bordo B, Viani F, Hauser W, Nicolosi A, et al. Randomized Clinical-Trial on the Efficacy of Antiepileptic Drugs in Reducing the Risk of Relapse after a 1st Unprovoked Tonic-Clonic Seizure. *Neurology*. 1993;43(3):478-83.
132. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *The Lancet*. 1998;352(9133):1007-11.
133. Pillai J, Sperling MR. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(s1):14-22.
134. Buchthal F, Svensmark O, Simonsen H. Relation of EEG and seizures to phenobarbital in serum. *Archives of neurology*. 1968;19(6):567-72.

135. Duncan JS. Antiepileptic drugs and the electroencephalogram. *Epilepsia*. 1987;28(3):259-66.
136. Bennett D. Spike-wave complexes in "normal" flying personnel. *Aerospace medicine*. 1967;38(12):1276-82.
137. Eeg-Olofsson O, Petersén I, Selldén U. The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Paroxysmal activity. *Neuropadiatrie*. 1971;2(4):375-404.
138. Cavazzuti G, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia*. 1980;21(1):43-55.
139. Bridgers SL. Epileptiform abnormalities discovered on electroencephalographic screening of psychiatric inpatients. *Archives of neurology*. 1987;44(3):312-6.
140. Zivin L, Marsan CA. INCIDENCE AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF? EPILEPTIFORM? ACTIVITY IN THE EEG OF NON-EPILEPTIC SUBJECTS. *Brain*. 1968;91(4):751-78.
141. Kellaway P. The incidence, significance and natural history of spike foci in children. *Current clinical neurophysiology Update on EEG and evoked potentials: Elsevier/North-Holland Amsterdam*; 1980. p. 151-75.
142. Smith JM, Kellaway P. The natural history and clinical correlates of occipital foci in children. *Neurological and electroencephalographic correlative studies in infancy: Grune and Stratton, Inc N. Y*; 1964. p. 230-49.
143. Ehle A, Jones MG. Clinical correlates of midline spikes: an analysis of 21 patients. *Archives of neurology*. 1981;38(6):355-7.
144. G S, editor Prognostic significance of epileptiform discharges in eeg of non-epileptic subjects during photic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 1971: Elsevier Sci Ireland Ltd Customer Relations Manager, Bay 15, Shannon Industrial Estate Co, Clare, Ireland.
145. Metrakos JD, Metrakos, K. The epidemiology of epilepsy: a workshop. 14 ed. Alter M, Hauser, W.A., editor. Washington, D.C.: US Government Printing Office; 1972.
146. Gregory R, Oates T, Merry R. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1993;86(1):75-7.
147. So EL, Ruggles KH, Ahmann PA, Olson KA. Prognosis of photoparoxysmal response in nonepileptic patients. *Neurology*. 1993;43(9):1719-.
148. Tyler HR. Neurological complications of dialysis, transplantation, and other forms of treatment in chronic uremia. *Neurology*. 1965;15(12):1081-.
149. Noriega-Sanchez A, Martinez-Maldonado M, Haiffe RM. Clinical and electroencephalographic changes in progressive uremic encephalopathy. *Neurology*. 1978;28(7):667-.
150. Chokroverty S, Gandhi V. Electroencephalograms in patients with progressive dialytic encephalopathy. *Clinical EEG (electroencephalography)*. 1982;13(2):122-7.
151. Primavera A, Brusa G, Novello P. Thyrotoxic encephalopathy and recurrent seizures. *European neurology*. 1990;30(4):186-8.
152. Henchey R, Cibula J, Helveston W, Malone J, Gilmore R. Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology*. 1995;45(5):977-81.

153. Thomas SV. Neurological aspects of eclampsia. *Journal of the neurological sciences*. 1998;155(1):37-43.
154. Hughes JR. EEG in uremia. *American Journal of EEG Technology*. 1984;24(1):1-10.
155. Niedermeyer E. *Epilepsy guide: diagnosis and treatment of epileptic seizure disorders*: Urban & Schwarzenberg; 1983.
156. Helmchen H, Kanowski S. EEG changes under Lithium (Li) treatment. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1971;30(3):269.
157. Itil TM, Soldatos C. Epileptogenic side effects of psychotropic drugs: practical recommendations. *JAMA*. 1980;244(13):1460-3.
158. Wikler A, Fraser HF, Isbell H, Pescor FT. Electroencephalograms during cycles of addiction to barbiturates in man. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1955;7(1):1-13.
159. Wuft MH. The barbiturate withdrawal syndrome. A clinical and electroencephalographic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1959;14(suppl):1-173.
160. Daly D, Markand, ON. *Focal brain lesions*. 2 ed. Daly D, Pedley, TA., editor. New York: Raven Press; 1990.
161. Beaussart M. [Benign epilepsy of children with rolandic paroxysmal electroencephalographic foci]. *Pediatrie*. 1974;30(3):249-63.
162. Derneği TUT. *Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları*. Baklan B, editor. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2011.
163. Öztürk O. *Ruh sağlığı ve hastalıkları*. 5 ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1994.
164. Gillin J, Zoltoski, RK, Pascual, RS. Basic science of sleep. 6 ed. In: Kaplan HI SB, editor. *Baltimore: Williams&Wilkins*; 1995.
165. Kayalı M. *Uyku ve uyku bozuklukları*. In: Yüksel N, editor. Ankara: Hatiboglu Yayınevi; 1995. 308-38 p.
166. Russo MB. Normal sleep, sleep physiology, and sleep deprivation: general principles. *E-medicine com*. 2004;28.
167. Lloyd G. *Hippocrates, the sacred disease, aphorisms, and prognosis*. Hippocratic Writings Boston: Penguin. 1983:206-51.
168. Temkin O. *The falling sickness: a history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology*: JHU Press; 1994.
169. Charcot J. *Les épilepsies and les épileptiques*. Alcan. 1880;Vol. I(Lecons du mardi a` la Salpetriere. *Prog Med (Paris)*).
170. Gowers WR. *Epilepsy and other chronic convulsive diseases: their causes, symptoms & treatment*: William Wood & Company; 1885.
171. Langdon-Down M, Brain WR. Time of day in relation to convulsions in epilepsy. *The Lancet*. 1929;213(5516):1029-32.
172. Patry FL. The relation of time of day, sleep, and other factors to the incidence of epileptic seizures. *American Journal of Psychiatry*. 1931;87(5):789-813.
173. Féré C. *Les épilepsies et les épileptiques*: Alcan; 1890.
174. Janz D. [Matutinal epilepsies; comparison with nocturnal and sleep epilepsies]. *Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr*. 1953;191(1):73-98.
175. Janz D. The Grand Mai épilepsies and the Sleeping-Waking Cycle. *Epilepsia*. 1962;3(1):69-109.

176. Janz D. Epilepsy and the sleeping-waking cycle. *Handbook of clinical neurology*. 1974;15:457-90.
177. Gastaut H, Tassinari C. Triggering Mechanisms in Epilepsy The Electroclinical Point of View. *Epilepsia*. 1966;7(2):85-138.
178. Billiard M. Epilepsies and the sleep-wake cycle. Sleep and epilepsy Academic Press, New York. 1982:269-86.
179. Gibberd F, Bateson M. Sleep epilepsy: its pattern and prognosis. *BMJ*. 1974;2(5916):403-5.
180. D'Alessandro R, Guarino M, Greco G, Bassein L. Risk of seizures while awake in pure sleep epilepsies A prospective study. *Neurology*. 2004;62(2):254-7.
181. Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2006;23(1):4-20.
182. Crespel A, Coubes P, Baldy-Moulinier M. Sleep influence on seizures and epilepsy effects on sleep in partial frontal and temporal lobe epilepsies. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111:S54-S9.
183. Herman S, Walczak T, Bazil C. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle Differences by seizure onset site. *Neurology*. 2001;56(11):1453-9.
184. Jobst BC, Williamson PD, Neuschwander TB, Darcey TM, Thadani VM, Roberts DW. Secondarily generalized seizures in mesial temporal epilepsy: clinical characteristics, lateralizing signs, and association with sleep-wake cycle. *Epilepsia*. 2001;42(10):1279-87.
185. Pavlova MK, Shea SA, Bromfield EB. Day/night patterns of focal seizures. *Epilepsy & Behavior*. 2004;5(1):44-9.
186. Quigg M, Straume M, Menaker M, Bertam EH. Temporal distribution of partial seizures: comparison of an animal model with human partial epilepsy. *Annals of neurology*. 1998;43(6):748-55.
187. Hofstra WA, Spetgens WP, Leijten FS, van Rijen PC, Gosselaar P, van der Palen J, et al. Diurnal rhythms in seizures detected by intracranial electrocorticographic monitoring: an observational study. *Epilepsy & Behavior*. 2009;14(4):617-21.
188. Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep*. 2002;25(8):899-904.
189. Mai R, Sartori I, Francione S, Tassi L, Castana L, Cardinale F, et al. Sleep-related hyperkinetic seizures: always a frontal onset? *Neurological Sciences*. 2005;26(3):s220-s4.
190. Gibbs EL, Gibbs FA. Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1947;26:366-76.
191. Penfield W, Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. 1954.
192. Rossi G, Colicchio G, Pola P. Interictal epileptic activity during sleep: a stereo-EEG study in patients with partial epilepsy. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1984;58(2):97-106.
193. Da Silva AM, Aarts J, Binnie C, Laxminarayan R, Da Silva FL, Meijer J, et al. The circadian distribution of interictal epileptiform EEG activity. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1984;58(1):1-13.

194. Declerck A. Interaction sleep and epilepsy. *European neurology*. 1986;25(Suppl. 2):117-27.
195. Burr W, Körner E, Stefan H. Circadian distribution of generalized spike-wave activity in relation to sleep. *Epilepsy research Supplement*. 1991;2:121.
196. Degen R, Degen, HE. Sleep and sleep deprivation in epileptology. Degen R, Niedermeyer, E., editor. Amsterdam: Elsevier; 1984.
197. Engel J, Pedley, TA. *Epilepsy a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
198. Roger J, Rey M, Bureau M, Dravet C. Apport de l'EEG de sommeil en épileptologie: bilan d'une étude portant sur une année. *Revue d'électroencéphalographie et de neurophysiologie clinique*. 1986;16(3):249-55.
199. Gotman J, Marciani M. Electroencephalographic spiking activity, drug levels, and seizure occurrence in epileptic patients. *Annals of neurology*. 1985;17(6):597-603.
200. Kikuchi S. An electroencephalographic study of nocturnal sleep in temporal lobe epilepsy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1969;23(1):59-81.
201. Niedermeyer E, Rocca U. The diagnostic significance of sleep electroencephalograms in temporal lobe epilepsy. *European neurology*. 1972;7(1-2):119-29.
202. Angeleri F. Partial epilepsies and nocturnal sleep. *Sleep*. 1974;196:203.
203. Daskalov D. INFLUENCE OF STAGES OF NOCTURNAL SLEEP ON ACTIVITY OF A TEMPORAL EPILEPTOGENIC FOCUS-CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY. *SOVIET NEUROLOGY AND PSYCHIATRY*. 1975;8(2):37-45.
204. Bittner-Manicka M. Investigations on the mechanism of nocturnal epilepsy. *Journal of neurology*. 1976;211(2):169-81.
205. Degen R, Degen H, Marshall C. The activating effect of sleep EEGs in epileptic patients with epileptic activity in their waking EEGs. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie (Zurich, Switzerland)*. 1985;137(2):5-13.
206. Montplaisir J, Laverdière M, Saint-Hilaire J-M, Rouleau I. Nocturnal sleep recording in partial epilepsy: a study with depth electrodes. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1987;4(4):383-8.
207. Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1991;41(2 Part 1):290-7.
208. Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep*. 1997;20(12):1105-10.
209. Ferrillo F, Beelke M, De Carli F, Cossu M, Munari C, Rosadini G, et al. Sleep-EEG modulation of interictal epileptiform discharges in adult partial epilepsy: a spectral analysis study. *Clinical neurophysiology*. 2000;111(5):916-23.
210. Klein KM, Knake S, Hamer HM, Ziegler A, Oertel WH, Rosenow F. Sleep but not hyperventilation increases the sensitivity of the EEG in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*. 2003;56(1):43-9.
211. Gloor P, Tsai C, Haddad F. An assessment of the value of sleep-electroencephalography for the diagnosis of temporal lobe epilepsy. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1958;10(4):633-48.

212. Lieb JP, Joseph JP, Engel J, Walker J, Crandall PH. Sleep state and seizure foci related to depth spike activity in patients with temporal lobe epilepsy. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1980;49(5):538-57.
213. Clemens Z, Janszky J, Szűcs A, Békésy M, Clemens B, Halász P. Interictal epileptic spiking during sleep and wakefulness in mesial temporal lobe epilepsy: a comparative study of scalp and foramen ovale electrodes. *Epilepsia*. 2003;44(2):186-92.
214. Sammaritano M, Saint-Hilaire J. Modification of sleep organization in patients with extra-temporal lobe epilepsy. *Epilepsy*. 1997;38(s8).
215. Nobili L, Baglietto M, Beelke M, De Carli F, De Negri E, Rosadini G, et al. Modulation of sleep interictal epileptiform discharges in partial epilepsy of childhood. *Clinical neurophysiology*. 1999;110(5):839-45.
216. Nobili L, Ferrillo F, Baglietto M, Beelke M, De Carli F, De Negri E, et al. Relationship of sleep interictal epileptiform discharges to sigma activity (12–16 Hz) in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. *Clinical neurophysiology*. 1999;110(1):39-46.
217. Gastaut H, Broughton R. A clinical and polygraphic study of episodic phenomena during sleep. *Recent advances in biological psychiatry*. 1965;7:197-221.
218. Ross JJ, Johnson LC, Walter RD. Spike and wave discharges during stages of sleep. *Archives of neurology*. 1966;14(4):399-407.
219. Passouant P. [Absence or Petit Mal. Clinical and physiopathological problems]. *Revista espanola de oto-neuro-oftalmologia y neurocirugia*. 1970;29(167):11-28.
220. Stevens J, Kodama H, Lonsbury B, Mills L. Ultradian characteristics of spontaneous seizures discharges recorded by radio telemetry in man. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1971;31(4):313-25.
221. Sato S, Dreifuss FE, Penry JK. The effect of sleep on spike-wave discharges in absence seizures. *Neurology*. 1973;23(12):1335-45.
222. Horita H, Uchida E, Maekawa K. Circadian rhythm of regular spike-wave discharges in childhood absence epilepsy. *Brain Dev*. 1991;13(3):200-2.
223. Halasz P, Terzano MG, Parrino L. Spike-wave discharge and the microstructure of sleep-wake continuum in idiopathic generalised epilepsy. *Neurophysiol Clin*. 2002;32(1):38-53.
224. Montplaisir J, Laverdiere M, Saint-Hilaire JM. Sleep and epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1985;37:215-39.
225. Christian W. Bioelektrische Charakteristik tagesperiodisch gebundener Verlaufsformen epileptischer Erkrankungen. *Journal of Neurology*. 1960;181(4):413-44.
226. Christian W. Schlaf-Wach-Periodik bei Schlaf-und Aufwachepilepsien. *Nervenarzt*. 1961;32(1):961.
227. Jovanovic UJ. [Natural sleep as the best provocation method in epileptics]. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr*. 1966;98(2):244-57.
228. Jovanovic UJ. [The sleep behavior of epileptics. I. Sleep duration, sleep depth and special features of sleep periods]. *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1967;190(2):159-98.
229. Jovanovic UJ. [The sleep behavior of epileptics. II. Elements of EEG, vegetative system and motor activity]. *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1967;191(4):257-90.
230. Dinner DS. Effect of sleep on epilepsy. *Journal of clinical neurophysiology*. 2002;19(6):504-13.

231. Li C-L, Jasper H, Henderson L. The effect of arousal mechanisms on various forms of abnormality in the electroencephalogram. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1952;4(4):513-26.
232. Steriade M, Contreras D, Amzica F. Synchronized sleep oscillations and their paroxysmal developments. *Trends in neurosciences*. 1994;17(5):201-7.
233. Shouse M, Farber P, Staba R. Physiological basis: how NREM sleep components can promote and REM sleep components can suppress seizure discharge propagation. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111:S9-S18.
234. Chokroverty S. Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects. Boston: Butterworth-Heinemann; 1995.
235. Engel Jr J. Basic mechanisms of epilepsy. *Seizures and Epilepsy* Philadelphia: FA Davis Company. 1989;102.
236. Kellaway P. Sleep and epilepsy. *Epilepsia*. 1985;26 Suppl 1:S15-30.
237. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*. 1993;262(5134):679-85.
238. Alarcon G, Guy C, Binnie C, Walker S, Elwes R, Polkey C. Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994;57(4):435-49.
239. Mitler MM, Dement WC, Dinges DF. Sleep medicine, public policy, and public health. *Principles and practice of sleep medicine* 3rd ed Philadelphia: WB Saunders. 2000:580-8.
240. Calvo J. Amygdaloid kindling during wakefulness and paradoxical sleep in the cat. 1. Inhibitory influence of paradoxical sleep on kindling development. *Epilepsy research*. 1991;9(2):113-20.
241. Tassinari C, Michelucci R, Forti A, Salvi F, Plasmati R, Rubboli G, et al. The electrical status epilepticus syndrome. *Epilepsy Research Supplement*. 1991;6:111-5.
242. Avanzini G, Panzica F, De Curtis M. The role of the thalamus in vigilance and epileptogenic mechanisms. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111:S19-S26.
243. Steriade M. The corticothalamic system in sleep. *Front Biosci*. 2003;8:d878-d99.
244. Niedermeyer E. Awakening epilepsy ('Aufwach-Epilepsie') revisited. *Epilepsy Res Suppl*. 1991;2:37-42.
245. Shouse M, Scordato J, Farber P. Sleep and arousal mechanisms in experimental epilepsy: epileptic components of NREM and antiepileptic components of REM sleep. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 2004;10(2):117-21.
246. Salih F, Khatami R, Steinheimer S, Kretz R, Schmitz B, Grosse P. A Hypothesis for How Non-REM Sleep Might Promote Seizures in Partial Epilepsies: A Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Epilepsia*. 2007;48(8):1538-42.
247. Patrick G, Gilbert JA. Studies from the psychological laboratory of the University of Iowa: On the effects of loss of sleep. *Psychological Review*. 1896;3(5):469-83.
248. Bennett D, Mattson R, Ziter F, Calverley J, Liske E, Pratt K. Sleep deprivation: neurological and electroencephalographic effects. *Aerospace medicine*. 1964;35:888-90.
249. Gunderson CH, Dunne PB, Feyer TL. Sleep deprivation seizures. *Neurology*. 1973;23(7):678-86.

250. Bennett DR. Sleep deprivation and major motor convulsions. *Neurology*. 1963;13(11):953-.
251. Friis ML, Lund M. Stress convulsions. *Archives of neurology*. 1974;31(3):155-9.
252. Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, Fountain NB. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2000;41(12):1534-9.
253. Rajna P, Veres J. Correlations between night sleep duration and seizure frequency in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34(3):574-9.
254. Haut SR, Hall CB, Masur J, Lipton RB. Seizure occurrence Precipitants and prediction. *Neurology*. 2007;69(20):1905-10.
255. Weinberg MH. FATIGUE AS A PRECIPITATING FACTOR IN LATENT EPILEPSY. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1945;101(3):251-6.
256. Pratt KL, Mattson RH, Weikers NJ, Williams R. EEG activation of epileptics following sleep deprivation: a prospective study of 114 cases. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1968;24(1):11-5.
257. Neugebauer R, Paik M, Hauser WA, Nadel E, Leppik I, Susser M. Stressful life events and with seizure frequency in patients epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35(2):336-43.
258. Spatt J, Langbauer G, Mamoli B. Subjective perception of seizure precipitants: results of a questionnaire study. *Seizure*. 1998;7(5):391-5.
259. Bixler E. Sleep and society: an epidemiological perspective. *Sleep Medicine*. 2009;10:S3-S6.
260. Malow B, Passaro E, Milling C, Minecan D, Levy K. Sleep deprivation does not affect seizure frequency during inpatient video-EEG monitoring. *Neurology*. 2002;59(9):1371-4.
261. Perry L, DeWolfe, JL. Epilepsy and Sleep: Sleep Hygiene and Obstructive Sleep Apnea, Sleep Deprivation, Circadian Patterns and Epilepsy Surgery. *J Neurol Disord Stroke*. 2014;2(5):p1088.
262. Grahnstedt S. Sleep deprivation and kindled seizures. *Experimental neurology*. 1986;92(1):248-60.
263. Santos R, Carlini E. Central responses to cholinergic drugs of REM sleep deprived rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1988;29(2):217-21.
264. Vale N, Leite J. Decreased susceptibility to local anesthetics-induced convulsions after paradoxical sleep deprivation. *Psychopharmacology*. 1988;94(1):138-40.
265. Drinkenburg W, Coenen A, Vossen J, Van Luijckelaar E. Sleep deprivation and spike-wave discharges in epileptic rats. *Sleep*. 1995;18(4):252-6.
266. Cohen HB, Dement WC. Sleep: changes in threshold to electroconvulsive shock in rats after deprivation of "paradoxical" phase. *Science*. 1965;150(3701):1318-9.
267. Cohen HB, Duncan RF, Dement WC. Sleep: The effect of electroconvulsive shock in cats deprived of REM sleep. *Science*. 1967;156(3782):1646-8.
268. Shouse M. Sleep deprivation increases susceptibility to kindled and penicillin seizure events during all waking and sleep states in cats. *Sleep*. 1988;11(2):162-71.
269. Shouse M, Sterman M. Acute sleep deprivation reduces amygdala-kindled seizure thresholds in cats. *Experimental neurology*. 1982;78(3):716-27.
270. Kumar P, Raju T. Seizure susceptibility decreases with enhancement of rapid eye movement sleep. *Brain research*. 2001;922(2):299-304.

271. Mallick BN, Singh A. REM sleep loss increases brain excitability: Role of noradrenalin and its mechanism of action. *Sleep medicine reviews*. 2011;15(3):165-78.
272. Giorgi FS, Guida M, Caciagli L, Maestri M, Carnicelli L, Bonanni E, et al. What is the role for EEG after sleep deprivation in the diagnosis of epilepsy? Issues, controversies, and future directions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014;47:533-48.
273. Kujirai T, Caramia M, Rothwell JC, Day B, Thompson P, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of physiology*. 1993;471(1):501-19.
274. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *The Journal of physiology*. 1996;496(3):873-81.
275. Rothwell J, Day B, Thompson P, Kujirai T. Short latency intracortical inhibition: one of the most popular tools in human motor neurophysiology. *The Journal of physiology*. 2009;587(1):11-2.
276. Scalise A, Desiato MT, Gigli GL, Romigi A, Tombini M, Marciani MG, et al. Increasing cortical excitability: a possible explanation for the proconvulsant role of sleep deprivation. *Sleep*. 2006;29(12):1595-8.
277. Kreuzer P, Langguth B, Popp R, Raster R, Busch V, Frank E, et al. Reduced intra-cortical inhibition after sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study. *Neurosci Lett*. 2011;493(3):63-6.
278. Manganotti P, Bongiovanni L, Fuggetta G, Zanette G, Fiaschi A. Effects of sleep deprivation on cortical excitability in patients affected by juvenile myoclonic epilepsy: a combined transcranial magnetic stimulation and EEG study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006;77(1):56-60.
279. Badawy R, Curatolo J, Newton M, Berkovic S, Macdonell R. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy Syndrome-specific effects. *Neurology*. 2006;67(6):1018-22.
280. Rodin E. Sleep deprivation and epileptological implications. *Epilepsy research Supplement*. 1991;2:265-73.
281. Del Felice A, Fiaschi A, Bongiovanni GL, Savazzi S, Manganotti P. The sleep-deprived brain in normals and patients with juvenile myoclonic epilepsy: a perturbational approach to measuring cortical reactivity. *Epilepsy research*. 2011;96(1):123-31.
282. Placidi F, Zannino S, Albanese M, Romigi A, Izzi F, Marciani MG, et al. Increased cortical excitability after selective REM sleep deprivation in healthy humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Sleep medicine*. 2013;14(3):288-92.
283. Degen R. A study of the diagnostic value of waking and sleep EEGs after sleep deprivation in epileptic patients on anticonvulsive therapy. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1980;49(5):577-84.
284. Rowan AJ, Veldhuisen RJ, Nagelkerke NJ. Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in epilepsy. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1982;54(4):357-64.
285. Kimura J, Shibasaki H. Recent Advances in Clinical Neurophysiology: Proceedings of the Xth International Congress of EMG and Clinical

Neurophysiology, Kyoto, Japan, 15-19 October 1995: Elsevier Science Health Science Division; 1996.

286. Molaie M, Cruz A. The effect of sleep deprivation on the rate of focal interictal epileptiform discharges. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1988;70(4):288-92.
287. Drake Jr M, Pakalnis A, Phillips B, Denio L. Sleep and sleep deprived EEG in partial and generalized epilepsy. *Acta Neurologica Belgica*. 1989;90(1):11-9.
288. Rodin E, Luby E, Gottlieb J. The electroencephalogram during prolonged experimental sleep deprivation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1962;14(4):544-51.
289. Welch L, Stevens J. Clinical value of the electroencephalogram following sleep deprivation. *Aerospace medicine*. 1971;42(3):349-51.
290. Berti Ceroni G, Sabattini L, Gambi D, Lugaesi E. [Effects of "sleep deprivation" in epileptics]. *Riv Neurol*. 1967;37(3):305-20.
291. Degen R, Degen H-E. A comparative study of the diagnostic value of drug-induced sleep EEGs and sleep EEGs following sleep deprivation in patients with complex partial seizures. *Journal of neurology*. 1981;225(2):85-93.
292. Degen R, Degen HE. The diagnostic value of the sleep EEG with and without sleep deprivation in patients with atypical absences. *Epilepsia*. 1983;24(5):557-66.
293. Veldhuizen R, Binnie C, Beintema D. The effect of sleep deprivation on the EEG in epilepsy. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1983;55(5):505-12.
294. Degen R, Degen H-E, Reker M. Sleep EEG with or without sleep deprivation? *European neurology*. 1987;26(1):51-9.
295. Degen R, Degen H. Sleep and sleep deprivation in epileptology. *Epilepsy Research Supplement*. 1990;2:235-60.
296. Marinig R, Pauletto G, Dolso P, Valente M, Bergonzi P. Sleep and sleep deprivation as EEG activating methods. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111:S47-S53.
297. Peraita-Adrados R, Gutierrez-Solana L, Ruiz-Falcó M, García-Peñas J. Nap polygraphic recordings after partial sleep deprivation in patients with suspected epileptic seizures. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2001;31(1):34-9.
298. Mattson RH, Pratt KL, Calverley JR. Electroencephalograms of epileptics following sleep deprivation. *Archives of neurology*. 1965;13(3):310-5.
299. Schwarz JR, Zangemeister WH. The diagnostic value of the short sleep EEG and other provocative methods following sleep deprivation. *Journal of neurology*. 1978;218(3):179-86.
300. Tartara A, Moglia A, Manni R, Corbellini C. EEG findings and sleep deprivation. *Eur Neurol*. 1980;19(5):330-4.
301. Roth B, Nevsímalová S, Rothová N. Activation of EEG recordings by graded sleep deprivation. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie (Zurich, Switzerland)*. 1985;137(3):17-38.
302. Logothetis J, Milonas I, Bostantzopoulou S. Sleep deprivation as a method of EEG activation. *European neurology*. 1986;25(Suppl. 2):134-40.
303. Klingler D, Trägner H, Deisenhammer E. The nature of the influence of sleep deprivation on the EEG. *Epilepsy research Supplement*. 1990;2:231-4.

304. So EL, Ruggles KH, Ahmann PA, Trudeau P, Weatherford K. Yield of sphenoidal recording in sleep-deprived outpatients. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1994;11(2):226-30.
305. Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1998;15(1):69-75.
306. DeRoos ST, Chillag KL, Keeler M, Gilbert DL. Effects of sleep deprivation on the pediatric electroencephalogram. *Pediatrics*. 2009;123(2):703-8.
307. Geller MR, Gourdji N, Christoff N, Fox E. The Effects of Sleep Deprivation on the EEGs of Epileptic Children. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1969;11(6):771-6.
308. Scollo-Lavizzari G, Pralle W, Radue E. Comparative study of efficacy of waking and sleep recordings following sleep deprivation as an activation method in the diagnosis of epilepsy. *European neurology*. 1977;15(3):121-3.
309. Halász P, Filakovszky J, Vargha A, Bagdy G. Effect of sleep deprivation on spike-wave discharges in idiopathic generalised epilepsy: a 4× 24 h continuous long term EEG monitoring study. *Epilepsy research*. 2002;51(1):123-32.
310. Oldani A, Zucconi M, Smirne S, Ferini-Strambi L. The neurophysiological evaluation of nocturnal frontal lobe epilepsy. *Seizure*. 1998;7(4):317-20.
311. Liporace J, Tatum IV W, Morris III GL, French J. Clinical utility of sleep-deprived versus computer-assisted ambulatory 16-channel EEG in epilepsy patients: a multi-center study. *Epilepsy research*. 1998;32(3):357-62.
312. Bergonzi P, Chiurulla C, Cianchetti C. [Deprivation of phase IV sleep in epileptic persons]. *Rivista di neurologia*. 1971;42(6):506-12.
313. Aguglia U, Gambardella A, Le Piane E, De Sarro G, Zappia M, Quattrone A. Chlorpromazine versus sleep deprivation in activation of EEG in adult-onset partial epilepsy. *Journal of neurology*. 1994;241(10):605-10.
314. Rumpl E, Lorenzi E, Bauer G, Hengl W. [The value of EEG after sleep deprivation (author's transl)]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*. 1977;8(4):205-9.
315. Sherwin I, Hooge JP. Comparative effectiveness of natural sleep and methohexital Provocative tests in electroencephalography. *Neurology*. 1973;23(9):973-.
316. Roupakiotis S, Gatzonis S, Triantafyllou N, Mantouvalos V, Chioni A, Zournas C, et al. The usefulness of sleep and sleep deprivation as activating methods in electroencephalographic recording Contribution to a long-standing discussion. *Seizure*. 2000;9(8):580-4.
317. Giorgi FS, Maestri M, Guida M, Di Coscio E, Carnicelli L, Perini D, et al. Controversial issues on EEG after sleep deprivation for the diagnosis of epilepsy. *Epilepsy research and treatment*. 2013;2013.
318. Bora I, Yeni S.N. EEG Atlası. Istanbul: Nobel Tip Kitabevi; 2012. 182 p.
319. Gilmore RL. American-electroencephalographic-society guidelines in electroencephalography, evoked-potentials, and polysomnography. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1994;11(1):1-142.
320. Medicine AAoS, Iber C. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

321. Noachtar S, Binnie C, Ebersole J, Manguiere F, Sakamoto A, Westmoreland B. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and clinical neurophysiology Supplement*. 1999(52):21-41.
322. Lüders H, Noachtar S. *Atlas and classification of electroencephalography*: Saunders; 2000.
323. Gandelman-Marton R, Theitler J. When should a sleep-deprived EEG be performed following a presumed first seizure in adults? *Acta Neurol Scand*. 2011;124(3):202-5.
324. Roupakiotis SC, Gatzonis SD, Triantafyllou N, Mantouvalos V, Chioni A, Zournas C, et al. The usefulness of sleep and sleep deprivation as activating methods in electroencephalographic recording: contribution to a long-standing discussion. *Seizure*. 2000;9(8):580-4.
325. Giorgi FS, Perini D, Maestri M, Guida M, Pizzanelli C, Caserta A, et al. Usefulness of a simple sleep-deprived EEG protocol for epilepsy diagnosis in de novo subjects. *Clinical Neurophysiology*. 2013;124(11):2101-7.
326. Leach JP, Stephen LJ, Salveta C, Brodie MJ. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(9):1040-2.
327. Ashrafi MR, Mohammadi M, Tafarroji J, Shabanian R, Salamati P, Zamani GR. Melatonin versus chloral hydrate for recording sleep EEG. *European journal of paediatric neurology*. 2010;14(3):235-8.
328. Gustafsson G, Brostrom A, Ulander M, Vrethem M, Svanborg E. Occurrence of epileptiform discharges and sleep during EEG recordings in children after melatonin intake versus sleep-deprivation. *Clin Neurophysiol*. 2014.
329. Wassmer E, Fogarty M, Page A, Johnson K, Quin E, Seri S, et al. Melatonin as a sedation substitute for diagnostic procedures: MRI and EEG. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2001;43(02):136-.
330. Sander J, Shamdeen MG, Gottschling S, Gortner L, Graber S, Meyer S. Melatonin does not influence sleep deprivation electroencephalogram recordings in children. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):675-9.
331. Michel V, Mazzola L, Lemesle M, Vercueil L. Long-term EEG in adults: sleep-deprived EEG (SDE), ambulatory EEG (Amb-EEG) and long-term video-EEG recording (LTVER). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2015;45(1):47-64.
332. Sousa NAdC, Sousa PdS, Garzon E, Sakamoto AC, Braga NI, Yacubian EMT. EEG recording after sleep deprivation in a series of patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2005;63(2B):383-8.
333. Aktekin B. 1 ed. Bora I, Yeni S.N, Gürses, C, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
334. Domzal T, Zalejski S. [Effect of insomnia on the electroencephalographic pattern in epilepsy]. *Neurol Neurochir Pol*. 1969;3(6):685-91.
335. Bechinger D, Kriebel J, Schlager M. [EEG following sleep deprivation--an important tool for diagnosis of epileptic seizures (author's transl)]. *Zeitschrift fur Neurologie*. 1973;205(3):193-206.

336. Thomaides T, Kerezoudi E, Chaudhuri K, Cheropoulos C. Study of EEGs following 24-hour sleep deprivation in patients with posttraumatic epilepsy. *European neurology*. 1992;32(2):79-82.
337. Carpay J, Weerd Ad, Schimsheimer R, Stroink H, Brouwer O, Peters A, et al. The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizures. *Epilepsia*. 1997;38(5):595-9.
338. Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2003;34(3):140-4.
339. Scollo-Lavizzari G, Pralle W, De La Cruz N. Activation effects of sleep deprivation and sleep in seizure patients. An electroencephalographic study. *Eur Neurol*. 1975;13(1):1-5.
340. Herigstad A, Michler RP, Sand T, Todnem K. [EEG after sleep deprivation in patients with suspected epilepsy]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2001;121(29):3387-90.
341. Shahar E, Genizi J, Ravid S, Schiff A. The complementary value of sleep-deprived EEG in childhood onset epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(4):308-12.
342. Gilbert DL, Gartside PS. Factors affecting the yield of pediatric EEGs in clinical practice. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41(1):25-32.
343. Gilbert DL, DeRoos S, Bare MA. Does sleep or sleep deprivation increase epileptiform discharges in pediatric electroencephalograms? *Pediatrics*. 2004;114(3):658-62.
344. Giorgi FS, Maestri M, Guida M, Di Coscio E, Carnicelli L, Perini D, et al. Controversial issues on EEG after sleep deprivation for the diagnosis of epilepsy. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:614685.
345. White P, Dyken M, Grant P, Jackson L. Electroencephalographic abnormalities during sleep as related to the temporal distribution of seizures. *Epilepsia*. 1962;3(2):167-74.
346. Tartara A, Moglia A, Manni R, Corbellini C. EEG findings and sleep deprivation. *European neurology*. 1980;19(5):330-4.
347. Ritter G, Becker A, Duensing F. Zum diagnostischen Wert des EEGs nach Schlafentzug. *Nervenarzt*. 1977;48:365-8.
348. Marciani MG, Spanedda F, Bassetti MA, Maschio M, Gigli GL, Mattia D, et al. Effect of lamotrigine on EEG paroxysmal abnormalities and background activity: a computerized analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 1996;42(5):621-7.
349. Placidi F, Tombini M, Romigi A, Bianchi L, Izzi F, Sperli F, et al. Topiramate: effect on EEG interictal abnormalities and background activity in patients affected by focal epilepsy. *Epilepsy research*. 2004;58(1):43-52.
350. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology*. 1999;54(5 Suppl 1):S16-24.
351. Placidi F, Mattia D, Romigi A, Bassetti M, Spanedda F, Marciani M. Gabapentin-induced modulation of interictal epileptiform activity related to different vigilance levels. *Clinical neurophysiology*. 2000;111(9):1637-42.
352. Bonanni E, Galli R, Gori S, Pasquali L, Maestri M, Iudice A, et al. Neurophysiological evaluation of vigilance in epileptic patients on monotherapy with lamotrigine. *Clinical neurophysiology*. 2001;112(6):1018-22.
353. Bonanni E, Galli R, Maestri M, Pizzanelli C, Fabbrini M, Manca ML, et al. Daytime sleepiness in epilepsy patients receiving topiramate monotherapy. *Epilepsia*. 2004;45(4):333-7.

354. Jain SV, Glauser TA. Effects of epilepsy treatments on sleep architecture and daytime sleepiness: An evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia*. 2014;55(1):26-37.
355. Harding G, Herrick C, Jeavons P. A controlled study of the effect of sodium valproate on photosensitive epilepsy and its prognosis. *Epilepsia*. 1978;19(6):555-65.
356. Villarreal H, Wilder B, Willmore L, Bauman A, Hammond E, Bruni J. Effect of valproic acid on spike and wave discharges in patients with absence seizures. *Neurology*. 1978;28(9):886-.
357. Bruni J, Wilder B, Bauman A, Willmore L. Clinical efficacy and long-term effects of valproic acid therapy on spike-and-wave discharges. *Neurology*. 1980;30(1):42-.
358. Bazil CW PT. General principles. Neurophysiological effects of antiepileptic drugs. In: Levy RH MR, Meldrum BS, Perucca E, editor. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
359. Pryse-Phillips W, Jeavons P. Effect-of Carbamazepine (Tegretol) on the Electroencephalograph and Ward Behaviour of Patients with Chronic Epilepsy. *Epilepsia*. 1970;11(3):263-73.
360. Sato S, White BG, Penry JK, Dreifuss FE, Sackellares JC, Kupferberg HJ. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology*. 1982;32(2):157-.
361. Binnie C, Boas W, Kasteleijn-Nolste-Trenite D, Korte R, Meijer J, Meinardi H, et al. Acute effects of lamotrigine (BW430C) in persons with epilepsy. *Epilepsia*. 1986;27(3):248-54.
362. Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, et al. Practice parameter: Evaluating a first nonfebrile seizure in children Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2000;55(5):616-23.
363. Gomez JG, Arciniegas E, Torres J. Prevalence of epilepsy in Bogota, Colombia. *Neurology*. 1978;28(1):90-5.
364. Sander J, Shorvon S. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1987;50(7):829-39.
365. Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, Doherty L. Prevalence of the epilepsies in children and adolescents. *Epilepsia*. 1989;30(1):94-106.
366. Forsgren L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. *Epilepsia*. 1992;33(3):450-8.
367. Placencia M, Sander J, Roman M, Madera A, Crespo F, Cascante S, et al. The characteristics of epilepsy in a largely untreated population in rural Ecuador. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994;57(3):320-5.
368. Sawhney I, Lekhra O, Shashi J, Prabhakar S, Chopra J. Evaluation of epilepsy management in a developing country: a prospective study of 407 patients. *Acta neurologica scandinavica*. 1996;94(1):19-23.
369. Gastaut H, Gomez-Almanzar M, Taury M. The enforced nap: a simple effective method of inducing sleep activation in epileptics. *Epilepsy Research Supplement*. 1990;2:31-6.

370. Elligson R, Blume W, Ferris G, Lombroso C, Tharp B, Torres F. Guideline two: minimum technical standards for pediatric electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 1994;11:6-9.
371. Liamsuwan S, Grattan-Smith P, Fagan E, Bleasel A, Antony J. The value of partial sleep deprivation as a routine measure in pediatric electroencephalography. *Journal of child neurology*. 2000;15(1):26-9.
372. Barzaghi N, Gatti G, Manni R, Galimberti C, Zucca C, Tartara A, et al. Time-dependent pharmacodynamic effects of phenobarbital in humans. *Therapeutic drug monitoring*. 1989;11(6):661-6.
373. Kubicki S, Scheuler W, Wittenbecher H. Short-term sleep EEG recordings after partial sleep deprivation as a routine procedure in order to uncover epileptic phenomena: an evaluation of 719 EEG recordings. *Epilepsy research Supplement*. 1990;2:217-30.
374. Gastaut H G-AM, Taury M. . The enforced nap: a simple effective method of inducing sleep activation in epileptics. 2. ed. In: Degen R, and Rodin, EA., editor. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1991.
375. Michel V, Mazzola L, Lemesle M, Vercueil L. Long-term EEG in adults: sleep-deprived EEG (SDE), ambulatory EEG (Amb-EEG) and long-term video-EEG recording (LTVER). *Neurophysiol Clin*. 2015;45(1):47-64.
376. Hamelin S, Vercueil L. EEG prolongé après privation de sommeil: réalisation le matin ou l'après midi. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;18.
377. Bergonzi P, Chiurulla C, Cianchetti C, Quattrini G. Effetti della REM deprivation negli epilettici (attività patologica EEG, fasi e cicli del sonno). *Riv Pat Nerv Ment*. 1972;93:49-59.
378. Bergonzi P, Mazza S, Mennuni G, Zolo P. Selective sleep deprivation (Stage 4) in epileptic patients with partial seizures. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria*. 1975.
379. Bechinger D, Kornhuber H, editors. SLEEP-DEPRIVATION EEG IN CHILDHOOD. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 1976: ELSEVIER SCI IRELAND LTD CUSTOMER RELATIONS MANAGER, BAY 15, SHANNON INDUSTRIAL ESTATE CO, CLARE, IRELAND.
380. El-Ad B, Neufeld MY, Korczyn AD. Should sleep EEG record always be performed after sleep deprivation? *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1994;90(4):313-5.
381. Méndez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2001;18(2):106-27.
382. Borkowski WJ, Ellington RJ, Sverdrup EK. Effect of sleep deprivation on the EEG of learning-impaired children with absence seizures. *Clinical EEG and Neuroscience*. 1992;23(2):62-4.
383. DellaBadia Jr J, Bell WL, Keyes Jr JW, Mathews VP, Glazier SS. Assessment and cost comparison of sleep-deprived EEG, MRI and PET in the prediction of surgical treatment for epilepsy. *Seizure*. 2002;11(5):303-9.
384. Nowack WJ. Epilepsy: a costly misdiagnosis. *Clin Electroencephalogr*. 1997;28(4):225-8.
385. Martin RC, Gilliam FG, Kilgore M, Faught E, Kuzniecky R. Improved health care resource utilization following video-EEG-confirmed diagnosis of nonepileptic psychogenic seizures. *Seizure*. 1998;7(5):385-90.

386. Bradley WG. Neurology in clinical practice: principles of diagnosis and management: Taylor & Francis; 2004.
387. LaFrance WC, Jr., Benbadis SR. Avoiding the costs of unrecognized psychological nonepileptic seizures. *Neurology*. 2006;66(11):1620-1.
388. Oguni H. Diagnosis and treatment of epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(s8):13-6.
389. Herrlin K-M. EEG with photic stimulation: a study of children with manifest or suspected epilepsy. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1954;6:573-89.
390. Brandt S. THE ELECTROENCEPHALOGRAPHIC PATTERNS IN YOUNG HEALTHY CHILDREN FROM 0 TO FIVE YEARS OF AGE: Their Practical Use in Daily Clinical Electroencephalography. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1955;30(1-2):77-89.
391. Penuel H, Corbin F, Bickford RG. Studies of the electroencephalogram of normal children: comparison of visual and automatic frequency analyses. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1955;7(1):15-28.
392. Doose H, Gerken H, Volzke E. Genetics of centrencephalic epilepsy in childhood. *Epilepsia*. 1968;9(2):107-15.
393. Okubo Y, Matsuura M, Asai T, Asai K, Kato M, Kojima T, et al. A follow-up study of healthy children with epileptiform EEG discharges. *Journal of Epilepsy*. 1993;6(4):250-6.
394. Sam MC, So EL. Significance of epileptiform discharges in patients without epilepsy in the community. *Epilepsia*. 2001;42(10):1273-8.
395. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Electroencephalographic classification of epileptic patients and control subjects. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1943;50(2):111-28.
396. Kooi KA, Guverner AM, Tupper CJ, Bagchi B. Electroencephalographic patterns of the temporal region in normal adults. *Neurology*. 1964.
397. Jabbari B, Russo MB, Russo ML. Electroencephalogram of asymptomatic adult subjects. *Clinical neurophysiology*. 2000;111(1):102-5.
398. Iida N, Okada S, Tsuboi T. EEG abnormalities in nonepileptic patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1985;39(1):43-58.
399. So EL. Interictal epileptiform discharges in persons without a history of seizures: what do they mean? *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2010;27(4):229-38.
400. Deisenhammer E, Klingler D, Trägner H. Epileptic seizures in alcoholism and diagnostic value of EEG after sleep deprivation. *Epilepsia*. 1984;25(4):526-30.
401. Nijhof SL, Bakker AL, Van Nieuwenhuizen O, Oostrom K, Van Huffelen AC. Is the Sleep-deprivation EEG a Burden for Both Child and Parent? *Epilepsia*. 2005;46(8):1328-9.