

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ELEKTROENSEFALOGRAFİK FOKAL EPİLEPTİK  
DEŞARJLAR VE JENERALİZASYON BELİRTEÇLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Demet ARSLAN  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Abdülcemal ÖZCAN**

**MALATYA – 2009**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	IV
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER .....	4
EPİLEPSİ .....	4
ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG).....	6
NÖRONAL POTANSİYELLER .....	8
SİNAPS YAPISI VE FONKSİYONLARI.....	13
NÖRONAL ENTEGRASYON VE İMPULS İLETİMİ .....	14
NÖROTRANSMİTTERLER .....	18
NÖRONAL UYARILABİLİRLİK.....	21
EPİLEPSİ FİZYOPATOLOJİSİ - EPİLEPTOGENEZ .....	22
GEREÇ VE YÖNTEM .....	34
GEREÇ .....	34
YÖNTEM.....	35
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA.....	56
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
ÖZET.....	68
SUMMARY .....	70
KAYNAKLAR .....	72

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İyonotropik glutamat reseptörleri

Şekil 2. Paroksizmal depolarizan şift

Şekil 3. Paroksizmal depolarizan şift

Şekil 4. Epileptik bir EEG işaretinde nöbetten 3 saniye önce zaman-frekans karakteristiği

Şekil 5. Epileptik bir EEG işaretinin tam nöbet anında zaman-frekans karakteristiği

Şekil 6. Epileptik EEG’de çıkan dikenlerin EEG trasesinde zaman-frekans karakteristiği

Şekil 7. Sağlıklı bir denekten alınan bir EEG örneğinin zaman-frekans karakteristiği

Şekil 8. Tipik bir spike aktivitenin nöbete yol açmayan jeneralizasyonunun faz ve enerji senkronizasyon karakteristikleri

Şekil 9. Epileptik olmayan bir EEG segmentinin faz ve enerji senkronizasyon karakteristikleri

Şekil 10. Spike içeren tipik bir EEG segmentinin faz ve enerji senkronizasyon karakteristikleri

Şekil 11. Epileptik olmayan bir EEG segmentinin faz ve enerji senkronizasyon karakteristikleri

Şekil 12. Epileptik EEG’de çıkan tek bir dikenin zaman-frekans karakteristiği

Şekil 13. Epileptik bir EEG işaretinde nöbetten yaklaşık 50 dakika önce ortaya çıkan dikenlerden ve bu dikenler öncesi süreçten 2,5 saniye süreli epokların zamansal ve spektral karakteristikleri

Şekil 14. Nöbetten 23 saniye önce, 21 saniye önce ve hemen nöbet öncesi diken içeren çok kısa EEG epokları ve bunların zaman-frekans karakteristikleri

Şekil 15. Epileptik olmayan ve farklı deneklerden alınmış diken örnekleri ve bunların zaman-frekans karakteristikleri

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AHP	: After hiperpolarizasyon
AMPA	: Alfa amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionat
AP	: Aksiyon potansiyeli
ATP	: Adenozin trifosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kalsiyum
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
Cl	: Klor
EEG	: Elektroensefalografi
EPSP	: Eksitator postsinaptik potansiyel
GABA	: Gama amino bütirik asit
IPSP	: İnhibitör postsinaptik potansiyel
ISPG	: Uluslararası nöbet tahmin grubu
K	: Potasyum
Mg	: Magnezyum
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Na	: Sodyum
NMDA	: N-methyl-D aspartate
PDS	: Paroksizmal depolarizasyon şift
Zn	: Çinko

## GİRİŞ

Epileptik boşalmalar beyindeki bir grup nöronda kendiliğinden ortaya çıkan normal dışı, senkronize ve yüksek frekanslı elektriksel dalgalanmalardır. Bu boşalmalar süre ile sınırlıdır ve geçici özellik taşır (1). Normal dışı elektrik aktiviteye sahip bu hücre grubuna "epileptojenik odak" denir (2). Epileptik boşalmalar, ne zaman olacağı kestirilemeyen, geçici tarzda şuur kaybı, hareket, duyu, otonomik ve psikiyatrik vb bozukluklar ile karakterize klinik tablolara yol açabilir. Bu klinik tabloya epileptik nöbet denir (3). Epileptik boşalmaların oluştuğu birincil bölge ve yayıldığı beyin bölgeleri epileptik nöbetin semptomlarını belirler. Motor korteksin tutulması konvülsiyonlara, hipotalamusun tutulması periferik otonomik belirtilere, üst beyin sapında retiküler formasyonun tutulması ise bilinç kaybına neden olur (1). Epileptik nöbetler farklı zamanlarda iki ve daha fazla sayıda tekrar ettiğinde epilepsi tanısı alır (4).

Epilepsi dünyada inmeden sonra ikinci en yaygın nörolojik hastalıktır. Hastaların %65'inde ilaç tedavisi ile %10'unda cerrahi tedavi ile nöbetler kontrol altına alınabilmektedir. Sağlık ve takip sistemleri gelişmiş ülkelerde dahi epileptik hastaların % 20-25'inde uygun ve güncel tedavi yaklaşımlarına rağmen nöbetler kontrol edilemez. Bu hastalarda nöbete bağlı ciddi hasarlar oluşur, nöbet beklentisi günlük hayatlarında belirsizliklere yol açar ve tüm bunlar hastaların yaşam kalitesini önemli oranda azaltır.

Özellikle güncel ve uygun tüm yaklaşımlara rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan hastalarda, genelde ise tüm epileptik hastalarda nöbetin önceden klinik ve/veya elektrofizyolojik ipuçları ile tahmin edilmesi düşüncesi heyecan vericidir ve bununla ilgili araştırmalar birkaç on yıldır artarak devam etmektedir. Temel amaç gelecek nöbetin engellenmesidir. Nöbetin hafif geçirilmesi veya istenilen ortamda geçirilmesi de tedavi planlamasında önemlidir. İster nöbetin engellenmesi, isterse diğerleri olsun temel amaç hemen nöbet öncesinde müdahaleye imkan sağlayan bir zamanı hastaya ve hastayı tedavi eden sağlık personeline kazandırmaktır. Bir erken uyarı yöntemi, önceden uyarı mekanizması epilepsi hastalarının tedavisini farklı boyutlara taşıyabilir (5).

Epileptik nöbetlerden önce, nöbetin gelişini haber veren klinik belirtiler (prodrom) konusu üstte anlatılan amaç doğrultusunda çokça araştırılmış, bazı hastalarda ortak belirtiler olduğu belirlenmiştir. İrritabilite, depresyon, baş ağrısı, konfüzyon, epigastrik his, disfori önemli sayılabilecek uyarıcı prodrom semptomlarından birkaçıdır. Fakat bu semptomların her birinin nöbeti tahmin etmekte çok değerli olmadıkları görülmüştür. Çalışmalarda bu tür klinik belirtilerle tahmin oranları % 6,2-29 arasında bulunmuştur (6; 7; 8). Nöbet öncesi dönemde otonomik değişiklikler olduğu, nöbetten 10 dakika öncesinde beyin kan akımında artış, beynin oksijen kullanımında artış, kalp hızında değişiklikler olduğu gösterilmiştir. (9; 10; 11; 12; 13; 14), Delamont ve ark.'ları nöbet öncesinde kalpte parasempatik aktivite artışının sekonder jeneralize nöbetler için bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (13). Leutmezer ve ark.'ları da kalp hızındaki değişikliklerin belirteç değeri taşıdığını söylemektedir (15)

Epilepsi tanısında ve takibinde en faydalı laboratuvar testi elektroensefalografi (EEG)'dir (16). EEG tanı yanı sıra epileptik odağın ve nöbet tiplerinin belirlenmesinde de kullanılır. Bu inceleme yöntemi beynin yapısal özelliklerini değil, çekim anındaki işlevsel durumunu yansıtır. Bu nedenle yapısal görüntüleme yöntemlerindeki (BT, MRG gibi) gelişmelere rağmen halen önemini korumaktadır. Özellikle yapısal inceleme yöntemlerine yansıyan bir patolojik bulgunun olmadığı durumlarda EEG'nin önemi daha da artmaktadır (17).

EEG'de klasik inceleme iki temel üzerine oturur: devamlı olarak kaydedilen "zemin aktivitesi" ve bu aktivite zemininde görülen epizodik değişiklikler. Normal zemin aktivitesi genellikle simetriktir. Bu aktivite yaşla ve uyku-uyanıklık, dikkat gibi beynin farklı işlevsel durumlarında görülme oranları değişen dört frekans bandındaki dalgalardan oluşur. Delta dalgaları 1-3/sn, teta dalgaları 4-8/sn, alfa dalgaları 8-14/sn ve

beta dalgaları 14 ve üstü/sn frekansında dalgalar (18). Epileptik hastaların EEG'lerinde hem nöbetler sırasında (iktal), hem de nöbetler arası (interiktal) dönemde normalden farklı bulgular saptanır. Bunlar epileptiform elektriksel boşalmalar ve epileptik olmayan değişiklikler olarak sınıflandırılır. İnteriktal epileptiform boşalmalar genellikle diken veya keskin dalga aktivitesi şeklindedir. Ani başlar ve sonlanır, frekans ve genlik olarak zemin aktivitesinden ayrılırlar. Diken aktivitesinin süresi 20-70 ms, keskin dalga aktivitesinin süresi ise 70-200 ms'dir. Dikenler ile keskin dalgalar arasında yapay bir ayırım vardır ve genellikle tanı açısından her ikisi de aynı anlamı taşır. İnteriktal epileptiform deşarjlar fokal veya jeneralize olabilir. Fokal epileptiform aktivite genellikle kısa sürelidir, daima zemin aktivitesinin genliğini aşar ve elektronegatifdir. Fokal aktivite genellikle bir veya birkaç elektrot alanı ile sınırlı bir bölgede kaydedilir. Jeneralize epileptiform aktivitede epileptiform boşalmalar, her iki beyin yarıküresinin tümünde veya tama yakınında görülürler. Beyin yarıkürelerinin birbirine karşılık (homolog) alanlarında eş zamanlı olarak ortaya çıkması, aynı şekilde görülmesi ve simetrik olmasıyla fokal epileptiform aktiviteden ayrılırlar (19; 20).

EEG'deki dinamik değişikliklerin incelenmesi ile nöbetlerin önceden tahmin edilmesi, klinik belirtilerle nöbetin tahmin edilmesi fikrine göre daha fazla araştırılmış bir konudur. EEG değişikliklerine dayalı böyle bir yöntem ile nöbet önleme sistemleri geliştirilebilir. Tedavi yaklaşımları yerini önleyici yöntemlere bırakabilir. Nöbet tahmin edildiğinde infüzyon pompası ile antiepileptik ilaç infüzyonu yapılarak nöbet kontrolü sağlanabilir veya fokal stimülasyon ile nöbet sıklığı azaltılabilir (21; 15). Bu tür yöntemler sürekli ve uzunca süre antiepileptik ilaç kullanılmasının istenmeyen yan etkilerinden de hastaları korur (22). İşaret işleme tekniklerindeki gelişmeler beyin ve epilepsi araştırmalarını hızlandırmıştır. Fakat beyin dalgalarının modellenmesi için yapılan çok fazla sayıda çalışmaya rağmen, EEG işaretlerinin birçok karakteristik özelliği hâlâ tam olarak anlaşılammıştır (23).

Bizim amacımız beyin dalgaları üzerinden nöbet tahmini yapabilmektir. Bunun için EEG'deki diken dalgaların elektriksel niceliğini ve nasıl jeneralize olduğunu, elektriksel olarak jeneralizasyon öncesi özel bir örüntü ortaya koyup koymadıklarını inceledik. Bu amaçla değişik elektriksel algoritmalar uyguladık.

## GENEL BİLGİLER

### EPİLEPSİ

Epilepsi tüm dünyada yaygın bir hastalıktır. Tüm etnik gruplarda, her iki cinsten ve her yaşta görülür (24). Prevalansı gelişmekte olan ülkelerde % 0,3-4,2 sanayileşmiş ülkelerde %0,1-1,7 arasındadır (25; 26).

Epilepsi antik çağlardan beri bilinmektedir (27). Epilepsi kelimesi Yunanca tutulmak ve yakalanmak anlamı olan kelimelerinden türetilmiştir (2). Epilepsi ile ilgili ilk bilgiye MÖ 2080 tarihli Hamurabi Kanunlarında rastlanır (28). Epilepsilerin klinik özellikleri çoğu zaman korku uyandırmış, erken dönemlerde dualar, kötü ruhların uzaklaştırılması, kan akıtma gibi farklı tedavi yöntemleri uygulanmıştır (11). 1870’de H. Jackson vaka gözlemlerine dayanarak epilepsinin ilk modern tanımlamasını yapmıştır. Jackson’a göre epilepsi, sinir dokusunun zaman zaman ortaya çıkan, aşırı, anormal deşarjına bağlıdır. Bu deşarjlar değişik şiddetlerde, her yaşta, her türlü ortamda görülebilir. 19. yüzyılın sonunda daha sinir hücrelerinin elektrik aktivite gösterdiği bilinmeden önce yapılan bu tanımlama bugün bile geçerliliğini korumaktadır (29).

Dünya Sağlık Örgütü epilepsiyi serebral nöronların aşırı deşarjına bağlı tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize, çeşitli etiyolojilerle gelişen kronik bir beyin hastalığı olarak tanımlamaktadır (4). Klinik bulguların çeşitliliği nedeniyle terminolojik bir güçlük vardır. Konvülsiyon terimi tekrarlayıcı, istemsiz kas kasılmasını tanımlar ve sadece duyu deği-



şikliği veya bilinç değişikliğinden oluşan paroksizmal bir tabloyu içermez. Nöbet genel bir terim olarak tercih edilebilir, çünkü farklı klinik görünümleri kapsar. Motor veya konvülsif nöbet, duyuşsal nöbet veya psişik nöbet terimleri kullanılabilir (2). Epilepsi, tekrarlayıcı epileptik nöbetlerle ayırt edilen kronik bir nörolojik durumu anlatır. Bu tanıma göre bir tek epileptik nöbet epilepsi oluşturmaz. Epileptik sendromlar bir arada oluşan belirtiler ve semptomlar topluluğudur. Bu bulgu ve semptomlar nöbetin tipini, tekrarlama sıklığını, nörolojik bulgularını ve nöroradyolojik özelliklerini içerir. Bir sendromun birden çok nedeni ve değişik sonuçları olabilir. Bazı epileptik sendromlar klinik-EEG bulgularının ortak olması yanı sıra, belirgin ölçüde ortak seyir gösterir (3; 30).

### **Epilepsilerin sınıflandırılması**

Epilepsiler etiyolojilerine göre 3 gruba ayrılır; Tanımlanabilen bir nedeni olan semptomatik epilepsi, şüphelenilen ancak gizli bir nedeni olan kriptojenik epilepsi, kalıtım dışında saptanabilir bir nedeni olmayan idiyopatik epilepsi (4).

Epilepsi sendromu, başlangıç yaşı, nöbet özellikleri, klinik seyri, EEG bulguları açısından ortak özellikler gösteren durumlar için kullanılmaktadır. Bu kavram etiyolojik bir benzerliği gerektirmez. Bu tanım kapsamında etiyolojik tanısı belirlenmiş olan durumlara epilepsi, belirlenmemiş olanlara epilepsi sendromu denir.

Lokalizasyon temelinde epilepsiler fokal epilepsiler ve jeneralize epilepsiler olarak iki ana başlıkta toplanır. Fokal nöbet, bir hemisferdeki bir grup sinir hücrelerinin aşırı deşarjı ile ortaya çıkar, başlangıç semptomları klinik veya elektroensefalografik olarak o bölgenin işlevsel özellikleri ile ilgilidir. Epileptik deşarjların çevre sinir dokusuna yayılması ile nöbetin klinik görünümünde değişiklikler olur. Fokal nöbetler sırasında bilinç açık kalıyor ve nöbet sonradan anımsanıyorsa basit fokal nöbet, nöbet sırasında bilinç bulanıklığı oluyor ya da nöbet sonradan anımsanmıyorsa kompleks fokal nöbet adı verilir. İktal deşarjların yayılma potansiyeli nedeniyle klinik olarak bir nöbet, farklı nöbet tiplerinin peş peşe gelmesinden oluşabilir. Örneğin, değişik epigastrik duyumsama tarzında duyumsal bir semptomdan oluşan basit fokal nöbeti, bilinç bulanıklığı ve otomatik bazı hareketlerden oluşan kompleks semptomlu fokal bir nöbet izleyebilir. Hatta bu tablo yaygın kasılmalarla karakterize, bilinç kaybı olan (grand mal) büyük nöbetle sonlanabilir. Böyle bir nöbet sekonder jeneralize fokal nöbet olarak adlandırılır.

Kompleks fokal nöbetlerde bilinç bulanıklığının nedeni epileptik deşarjların baskın hemisfer temporal bölgeye yayılmasıdır.

Klinik ve EEG'ik olarak başlangıcından itibaren beyin iki tarafını da aynı anda etkileyen nöbetlere primer jeneralize nöbet adı verilir. Bu tür nöbetlerin en yaygın tanınan örnekleri absans nöbetleri ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetlerdir. Jeneralize nöbetler, tonik, klonik ve atonik biçimlerde de görülebilir.

Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneği (*International League Against Epilepsy: ILAE*) epileptik nöbetleri şu şekilde sınıflandırmıştır (31):

- Parsiyel Nöbetler:
  - ✓ Basit parsiyel nöbetler (bilinç tutulumu yok): motor semptomlu, duyumsal ya da duyuşsal semptomlu, otonomik semptomlu, psişik semptomlu
  - ✓ Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç tutulumu var): başlangıcı basit parsiyel olup sonradan bilinç tutulumu olanlar, bilinç tutulumu ile başlayanlar
  - ✓ Sekonder jeneralizasyon gösteren parsiyel nöbetler
- Jeneralize nöbetler:
  - ✓ Absans nöbetleri
  - ✓ Miyoklonik nöbetler
  - ✓ Klonik nöbetler
  - ✓ Tonik nöbetler
  - ✓ Tonik-klonik nöbetler
  - ✓ Atonik nöbetler
- Sınıflandırılmayan epilepsi nöbetleri (32):

## **ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG)**

### **Elektroensefalografinin gelişimi**

Epileptolojide EEG'nin önemi büyüktür ve epileptoloji bu anlamda EEG öncesi ve sonrası olmak üzere iki döneme ayrılır. EEG alanında ilk araştırmalar 1875'de Caton tarafından yapılmıştır. Richard Caton (1842-1926) Liverpool'da yaşamış bir fizikçidir ve elektrofizyolojik fenomenlerle ilgilenmiştir. Özellikle tavşan ve maymunlarda beyin yarıkürelerinin elektriksel aktiviteleri üzerine çalışmış, EEG'yi oluşturan potansiyelleri bulmuştur. İnsanda EEG çalışmaları ise ilk kez Birinci Dünya Savaşı sonrasında büyük

kafa kemik defektleri olan kişilerde yapılmıştır. Edelman 1924'te galvanometre ile beyinden gelen osilasyonu göstermiştir. Berger 1925 yılında EEG kayıtlaması için kafa kemiklerinde defekte gerek olmadığını fark etmiştir. O'na göre kemik defekti olsa da hastada duramaterin belli bir kalınlığı ve buna eklenen postoperatif skarlar zaten mevcuttur, eğer engel olduğu düşünülecekse bu yapılar da kafa kemikleri kadar engeldir. O halde EEG kaydı sağlam kafatası ya da skalp (saçlı deri) üstünden de yapılabilir.

Bir nöropsikiyatrist olan Hans Berger (1873-1941) bir anlamda insan EEG'sinin mucididir. İnsan EEG'si üzerine çalışmalarına 1920 yılında başlamış, 1926-1929 yılları arasında alfa dalgalarının görüldüğü kayıtlar elde etmiştir. Almanca *elektroenkephalogram* terimini ilk kullanan araştırmacıdır. *Enkephalo* Yunancada *encephalo*'ya karşılık gelir. 1929 yılında ilk EEG trasesini rapor etmiştir. Klinik elektroensefalografide en önemli gelişme ise EEG'nin 1934'de epileptik hastaların incelenmesinde kullanılmaya başlanmasıdır. 1950'li yıllara gelindiğinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir inceleme yöntemi olmuştur. 1950'li yılların ilk yarısında bütün üniversite hastanelerinde, 1950'lerin sonlarında ise diğer bir çok hastanede EEG cihazları kullanılmaya başlanmıştır.

EEG'de dalga analizi de yine ilk kez Berger tarafından 1932'li yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. Berger bu konuda fizikçi Dietsch'den yardım almıştır. Dietsch EEG'nin bazı bölümlerinde *Fourier* analizini kullanmıştır. Daha sonra bu konuda Grass ve Gibbs (1938) ve Knott ve Gibbs (1939) çalışmalar yapmıştır. Massachuset Enstitüsünden Gullemin ve öğrencisi Albert Grass dalga analizinde öncü araştırmacılarıdır.

1950'lerde otomatik frekans analiz yöntemleri geliştirilmeye başlanmıştır fakat bu yöntemler genellikle rutin EEG'lerde kullanılmamıştır. 1960'larda klinik ve deneysel EEG çalışmaları en üst noktasına ulaşmıştır. Bu dönemde EEG ile uğraşan kişiler daha çok otomatik data analizleri ile ilgilenmişlerdir. Bu dönem öncesinde data analizlerinde Berger ve Dietsch (1932) yöntemleri kullanılmaktaydı. Cooley ve Tukey (1965) spektral EEG temelini oluşturan Fast Fourier Analizini bulmuşlardır.

Ülkemizde EEG çalışmaları ise 1950'li yıllarda başlamıştır (33).

### **Elektroensefalografinin fizyolojik prensipleri**

EEG sinyallerinin kaynağı temelde beyin korteksidir. Spontan EEG aktivitesi milyonlarca kortikal nöronda eksitator ve inhibitör sinaptik potansiyellerin toplamı tara-

findan oluşturulan ekstrasellüler alandaki akımları yansıtır. Her bir aksiyon potansiyeli direkt olarak EEG aktivitesine katkıda bulunmaz. Konvansiyonel bir EEG kaydı, saçlı derinin altında, kortekste süre giden sinaptik aktiviteden kaynaklanan voltaj değişim alanlarının uzaysal dağılımının zaman içindeki sürekli grafiğidir.

Saçlı deriden kaydedilen bir EEG, beynin elektriksel aktivitesinin yalnızca sınırlı, düşük çözünürlüklü bir görünümüdür. Bir deşarjın EEG'de belirmesi için nispeten geniş korteks alanlarının benzer, senkronize aktivite göstermesi gereklidir.

Kortikal yüzeydeki spontan voltaj dalgalanmaları 100 ile 1000  $\mu\text{V}$  aralığındadır, fakat saçlı deride bu 10<sup>3</sup>100  $\mu\text{V}$ 'tur. Uyanıklık EEG aktivite örüntüsü, en belirgin olarak oksipital alanlar üzerinde bulunan 8<sup>12</sup> Hz'lik sinüsoidal osilasyonlardan oluşur ve alfa ritmi olarak adlandırılır. 12 Hz'den daha yüksek olan beta aktivitesi normal olarak frontal alanlar üzerinde görülür. 8 Hz'den yavaş aktivite; delta aktivitesi (1<sup>3</sup>Hz) ve teta aktivitesi (4<sup>7</sup>Hz) olarak ikiye ayrılır (34).

Verilerin hastadan toplanarak elektroansefalografi cihazına aktarılması EEG elektrotundan başlar. Elektrotlar uluslararası 10<sup>20</sup> sistemine göre saçlı deriye standart lokalizasyonlarda simetrik olarak her iki yana yerleştirilir (35). Her bir elektrot çifti arasındaki potansiyel farkı kaydedilir (34).

EEG incelemelerinde en çok interiktal epileptiform boşalım olup olmadığı araştırılır. Bu boşalımın şu şekilde özetlenebilir.

- Keskin dalga; süre giden zemin aktivitesini kesintiye uğratan, görünüşü itibariyle ondan ayrı duran bir dalgadır. 70<sup>200</sup> ms süreli keskin bu dalgayı sıklıkla artçı bir yavaş dalga izler.
- Diken dalga; keskin dalga kriterlerini karşılayan fakat süresi daha kısa (20<sup>70</sup>ms) olan dalgalardır (35).

## NÖRONAL POTANSİYELLER

Hücre membranının içi ile dışı arasındaki potansiyel farkına transmembran potansiyeli denir. Bazı hücre membranlarında seçici geçirgen özellik vardır. Bunu membranı iç yüzden dış yüze kat eden özelleşmiş iyon kanalları ve sodyum-potasyum pompası sağlar. Membran potansiyeli için başlıca 3 durum söz konusudur:

- İstirahat transmembran potansiyeli.

- Elektrotonik potansiyel
- Aksiyon potansiyeli (AP)

### **Elektrotonik potansiyel**

Membranda lokal iyon akımlarının sonucu oluşan, membranın o bölgesine sınırlı olan ve yayılmayan potansiyellerdir. Bu lokal akımlar, istirahat membran potansiyelini eşik değere yükseltecek eksitatör, yada istirahat membran potansiyelini olduğundan daha elektronegatif kılarak aksiyon potansiyeli tetiklenmesini zorlaştıracak inhibitör vasıfta olabilir (36). Elektrotonik potansiyel, membran üzerindeki iyon kanallarının açılmasına neden olmayan membran potansiyeli değişiklikleridir. Yani aksiyon potansiyeli dışında membranda meydana gelen elektriksel değişiklikleri ifade eder. Nöronun pasif elektriksel özelliğidir (37).

### **İstirahat transmembran potansiyeli**

Hücre içi ile dışı arasında iyon konsantrasyonları farklıdır. Hücre içinde başlıca negatif yük (anyon) hücre membranını geçemeyecek hacimde olan proteinlerdir, başlıca pozitif yük ise (katyon) potasyumdur. Hücre dışı sıvıda başlıca anyon klor, katyon da sodyumdur. İstirahat durumunda ölçülen transmembran potansiyeli, seçici geçirgenliği olan hücre membranının içinde ve dışında toplanan elektronegatif ve elektropozitif bu yükler arasındaki potansiyel farkıdır. Normal durumda bu potansiyel farkı hücre içi elektronegatif olacak şekildedir.

Hücre membranında her iyonun içeriden dışarı yada dışarıdan içeri taşınması için özelleşmiş kanallar mevcuttur. Bu iyon kanalları başlıca iki tiptedir:

- Sürekli açık olan kanallar; istirahat membran potansiyelini oluşturan iyon akımını sağlayan kanallardır.
- Kontrollü şekilde açılıp kapanan (kapı kontrollü) kanallar; belirli bir voltaj düzeyi ile, bir ligandın bağlanması ile yada mekanik uyarı ile açılıp kapanırlar. Voltaj kapılı kanallar aksiyon potansiyelinin oluşumunda ve iletiminde rol oynar.

Bir iyonun membrandan geçişini üç faktör belirler:

Hücre içi ve dışı arasında, o iyonun farklı konsantrasyonlarda bulunmasından kaynaklanan ve iyonları yüksek konsantrasyonlu oldukları kompartımandan düşük konsantrasyonda oldukları kompartımana göçe zorlayan konsantrasyon gradyanı.

İyonun elektronegatif yada elektropozitif yüklü olmasından kaynaklanan ve bu yük sebebi ile iyonu elektronegatif olan hücre içine çeken yada elektropozitif olan hücre dışına iten elektriksel gradyan.

Membranın o iyon için geçirgenliği yani iyon kanalının iletkenliği (36). Glial hücre membranı istirahat durumunda sadece  $K^+$  için geçirgendir. Nöronların membran potansiyeli istirahat durumunda üç iyonla geçirgendir (38).

#### ***Potasyum iyonunun hareketi:***

Potasyumun hücre içi konsantrasyonu hücre dışı konsantrasyonundan fazladır. Bu ozmotik durum potasyumun hücre dışına (konsantrasyon gradyanının yönü) sızmasını gerektirir.

Hücre içi elektronegatif yüklüdür, potasyum iyonu ise elektropozitif yüklüdür. Bu elektriksel durum potasyum iyonunun hücre içine doğru (elektriksel gradyan doğrultusu) sızmasını gerektirir. İstirahatta açık olan potasyum kanallarının iletkenliği yüksektir. Potasyum iyonu için konsantrasyon gradyanı ile elektriksel gradyan ters yönlüdür.

Potasyum, konsantrasyon gradyanı yönünde kendi kanallarından hücre dışına sızmaya başlar. Zamanla konsantrasyon gradyanı düşer ve bununla ilintili olarak potasyum iyonu ile pozitif yük hücre dışına transfer olduğu için hücre içi elektronegativite artar. Zıt yükler birbirini çeker prensibi gereğince potasyumun hücre dışına sızması engellenir. Ayrıca, dışarı sızan potasyum hücre dışındaki elektropozitiviteyi artırır ve bir aşamadan sonra bu elektropozitivite de potasyumun hücre dışına çıkmasına mani olur (aynı yükler birbirini iter). İşte bu durumda potasyum iyon akımı için ozmotik iş, elektriksel işe eşit hale gelir ve membrandan net potasyum geçişi sıfırlanır. Potasyum iyon akımı için ozmotik işin elektriksel işe eşit olduğu sırada membranın iki yüzü arasında ölçülen potansiyel farkı, potasyum denge potansiyeli olarak bilinir (yaklaşık  $-75$  mV).

#### ***Sodyum iyonunun hareketi***

Sodyumun hücre dışı konsantrasyonu hücre içi konsantrasyonundan fazladır. Bu nedenle ozmotik iş, sodyum iyonunun hücre içine doğru (konsantrasyon gradyanı yönünde) sızmasını gerektirir. Hücre içi elektronegatif yüklüdür, sodyum iyonu ise elektropozitiftir. Bu nedenle, elektriksel iş sodyum iyonunun hücre içine doğru (elektriksel gradyan doğrultusunda) sızmasını gerektirir.

İstirahatta açık olan sodyum kanallarının iletkenliği düşüktür.

Sodyum konsantrasyon gradyanı ve elektriksel gradyan doğrultusunda büyük oranda hücre içine girmek isteyecektir. Ancak, istirahatta açık olan sodyum kanallarının iletkenliğinin az olması, sodyumun hücre içine göçünü sınırlandırır. Net etki, hücre içine az miktarda sodyum iyonunun diffüzyonudur. Hücre içine bu şekilde az miktarda sızan sodyum, membran potansiyelini potasyum denge potansiyeli olan  $-75$  mV'tan daha pozitif bir değere taşır ( $-60$  mV) (36).

Hücre membranının  $K^+$  geçirgenliği  $Na^+$  'dan daha yüksektir. Bu nedenle hücre dışına  $K^+$  çıkışı tekrar başlar. Böylece negatif istirahat membran potansiyeli korunmuş olur.

Sonuçta istirahat membran potansiyeli, açık iyon kanallarının neden olduğu iyon akımlarının ortak oluşturduğu denge tarafından belirlenir.

$Na^+$  ve  $K^+$  aktif olarak pompa ile kontrol edilirken, hücre aktif klor ( $Cl^-$ ) pompasına sahip değilse;  $Cl^-$  dengesi membran potansiyeli tarafından belirlenir. Birçok nöron-da  $Cl^-$  sekonder aktif transport ile hücre dışına taşınır (38).

Hücre içi ve hücre dışı arasında klor iyonlarının pasif olarak dağıldığı kabul edilirse;

Potasyum ve sodyum iyonlarının elektriksel ve konsantrasyon gradyanları doğrultusunda ve iyon kanallarının iletkenliğinin izin verdiği oranda hücre içi hücre dışı arasında paylaşımı sonucunda oluşan bu transmembran potansiyeli istirahat membran potansiyelidir. Hücreden hücreye değişmekle birlikte, istirahat membran potansiyeli yaklaşık  $-60$  mV'tur (36).

$Na^+$  iyonlarının hücre içine girişinin  $K^+$  çıkışı ile dengelenmesi devamlılığı mümkün olmayan bir durumdur. Hücre içinde ve dışında iyon dengelerinin tersine dönmesine yol açar (38).

İstirahat membran potansiyelinin  $-60$  mV düzeyinde korunması için; içeri sızmaya devam eden sodyum iyonunun sürekli olarak hücre dışına taşınması gerekir. Bu işi ATP tüketerek çalışan sodyum-potasyum pompası üstlenmiştir. Bu pompa, hücre içerisinden 3 sodyum molekülünü hücre dışına taşırken, 2 potasyum molekülünü de hücre içerisine geri alır.

## Aksiyon potansiyeli oluşumu ve iletimi

Aksiyon potansiyeli voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanallarından iyon akımları ile oluşur. Bir iyon kanalının voltaj kapılı olması, o kanalın; belirli bir transmembran potansiyeli düzeyinde açılarak iyon geçişine izin verdiği anlamına gelir (36).

Membranın depolarizasyonu voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  kanallarının açılmasına neden olur.  $\text{Na}^+$  iyonlarının hücre içine girişi membranın depolarizasyon derecesini artırır, bu da daha fazla  $\text{Na}^+$  kanalının açılmasına neden olur (39). Sodyumun hücre içine girişi, voltaj kapılı sodyum kanallarının kapanması ile son bulur. Ardından voltaj kapılı potasyum kanalları açılarak potasyum iyonlarının bu kanallardan hücre dışına çıkması sağlanır. Hücre içinde yüksek konsantrasyonda olan potasyum, buna bir de (sodyum iyonu girişi ile) hücre içinin elektropozitif olması faktörü eklenince hızla hücre dışına çıkar. Böylece, sodyum girişi ile depolarize olan membran, potasyum çıkışı ile repolarize olmaya başlar. Hatta potasyum çıkışı, repolarizasyon sırasında transmembran potansiyelini bir süre istirahattaki değerinin de altına taşır (hiperpolarizasyon) (36).

Bu sırada bazı  $\text{Na}^+$  kanallarının inaktif durumda olması ve  $\text{K}^+$  kanallarının hala açık kalması nedeniyle refrakter dönem oluşur. Refrakter dönem ikiye ayrılır:

- Absolut (mutlak) refrakter dönem: Herhangi büyüklükteki bir uyarı ile nöronu tekrar uyarmak olası değildir.
- Relatif (görel) refrakter dönem: Normalde gerekenden daha yüksek bir uyarı ile yeni bir aksiyon potansiyeli başlatılabilir (39).

Depolarizasyon ve repolarizasyon fırtınasının ardından, sodyum potasyum elektrojenik pompası, hücre içindeki fazla sodyumu hücre dışına taşıyıp, potasyumu geri alarak, iyon paylaşımını aksiyon potansiyeli oluşmadan önceki haline getirir (36).

Hücre içine  $\text{Ca}^{++}$  girişi kendi başına depolarizasyonu arttırıcı bir faktör olarak görev yapar. Bazı hücrelerde bulunan  $\text{Ca}^{++}$  duyarlı  $\text{K}^+$  kanalları ise  $\text{Ca}^{++}$  düzeyinin artışı ile depolarizasyonu azaltıcı yönde etkili olur.

Aksiyon potansiyelinin oluşumunda hep ya da hiç kuralı geçerlidir. Membranı eşik altında depolarize eden hiçbir uyarı aksiyon potansiyeli oluşturamazken, eşik değeri aşan depolarizasyon uyarıları hep aynı genlikte aksiyon potansiyeli oluşturur (39).



## SİNAPS YAPISI VE FONKSİYONLARI

Sinapslarda impuls aşırımı elektriksel ya da kimyasal yolla olur.

Elektriksel sinapslarda impuls aşırımı çok daha hızlıdır. Bu tip sinapslar beyinsapı, retina ve beyin korteksinde vardır. İki nöron arasında gap junction denen kanallar aracılığı ile serbest iyon hareketi elektrik akımına ve uyarılmaya neden olur. Presinaptik nöronda oluşan akımın bir kısmı bu kanallardan postsinaptik nörona akar ve böylelikle nöronal senkronizasyon için zemin hazırlanır. Bu akım postsinaptik nöron membranında pozitif yük sağlar, eğer depolarizasyon eşik değeri geçerse voltaj kapılı iyon kanalları açılır ve aksiyon potansiyeli oluşur.

Kimyasal sinapslar daha sık rastlanan sinaps tipidir ve impuls aşırımı nörotransmitter aracılığıyla olur. Transmitter madde sentezlenmesi, depolanması ve serbestlenmesinin gerçekleştiği presinaptik bölge, nörotransmitterin salındığı sinaptik aralık ile sinyal alan ve ileten özelleşmiş alt bölümlerin bulunduğu postsinaptik bölgeden oluşur. Postsinaptik bölgede bulunan reseptörler iyonotropik ve metabotropik olmak üzere iki gruptur:

- İyonotropik reseptörler: İyon kanallarının direk olarak açılmasını kontrol ederler. Yapıları içinde ligand kapılı iyon kanalları içerirler. Her zaman eksitatördürler. Hızlı bilgi işleme bu reseptörlerle olur
- Metabotropik reseptörler: İkinci haberciler üzerinden dolaylı olarak iyon kanallarını kontrol eder. Daha yavaş etki ederler. Merkezi sinir sistemindeki bilinen tüm metabotropik reseptörler G proteinlerine birleşmişlerdir. Eksitatör ya da nadiren inhibitör olabilirler.

### Postsinaptik potansiyeller

Nörotransmitter postsinaptik zardaki reseptörüne bağlandığı zaman, postsinaptik hücrede elektriksel veya metabolik sinyallerin başlatır. Uyarıcı bir sinaps nöronu uyardığında, nöron zarı bir iki saniye süreyle  $Na^{+}$  a geçirgen hale gelir. Nöron zarının bu bölgesinde çok kısa bir süre için yerel elektrik akımı, yani eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) ortaya çıkar ve ani başlayan bu potansiyel uzun bir süre içinde giderek azalır. İstirahat zar potansiyeli tekrar oluşur. Hücreye  $Ca^{++}$  girişiyle de EPSP oluşabilir.

EPSP'nin bir aksiyon potansiyeline dönüşmesini engelleyen olaylardan biri nörotransmitterlerin sinaptik yarıktan geri alınması ya da parçalanmasıdır.

Bir nöronda tek bir EPSP aksiyon potansiyeli oluşturamaz. Hücre istirahat zar potansiyeli normal değerin üzerine çıkıp eşik değere yaklaşmış, ancak ateşleme düzeyine ulaşamamışsa bu nörona gelen başka uyarıcı sinyal nöronu kolayca uyarabilir. Membran istirahat potansiyelinin genliğinin büyümesi için 2 yol vardır:

- Birçok terminalden eş zamanlı deşarjların olması
- Aynı terminalden kısa aralıklarla deşarjın tekrarlanması (40).

Bazı nörotransmitterler postsinaptik zarda hiperpolarizasyona yol açarak uyarılabilirliği azaltabilirler. Özellikle  $Cl^-$ 'un hücre içine geçişindeki artış veya  $K^+$ 'un hücre dışına çıkışı o bölgedeki negatif yükü çok artırır ve sonuçta hiperpolarizasyon gerçekleşir. Bu durum inhibitör postsinaptik potansiyel (IPSP) olarak bilinir ve postsinaptik nöronda inhibisyona neden olur.

Sinaptik potansiyelin oluşturacağı etkinin hangi biçimde ortaya çıkacağını presinaptik nörondan salınan nörotransmitter tipi ve postsinaptik hücrede bulunan iyon kanalları belirler.

## NÖRONAL ENTEGRASYON VE İMPULS İLETİMİ

Sinapslar bir nöron ile postsinaptik komşu hücrenin dentriti, soması ve aksonları arasında bağlantılar kurulmasıyla oluşur. Bir sinir hücresindeki aksiyon potansiyeli komşu hücreye sinapslar aracılığıyla iletilir. Presinaptik sonlanmaların %80-95'i dendritler üzerinde, %5-20'si soma üzerindedir. Bu durum aşırıdır en önemli yolağın dendritler olduğunu göstermektedir.

Bir nöronun sinaptik girişe nasıl yanıt vereceği o hücrenin ***bütünleştirme ve ateşlenme*** zonundaki farklı tip voltaj kapılı kanalların oranı ile belirlenir. Nöronların bütünleştirici fonksiyonlarının somato-dentritik dağılım ve voltaj kapılı iyon kanal özelliklerine bağlı olduğu bilinmektedir. Son çalışmalar dendritler boyunca ilerleyen aksiyon potansiyelinin birçok nöromodülatör tarafından değiştirilebildiğini göstermektedir (41).

Uyarıcı glutamerjik sinapslar ağırlıklı olarak beynin gri maddesindeki dentritlerde, inhibitör sinapslar ise çoğunlukla nöronların gövdesinde yerleşmiştir (42).

Dendritler aksiyon potansiyeli oluşturmaktan daha çok, elektrotonik sinyalleri toplar ve hücre gövdesinde değerlendirilmesini sağlar. Dendritte oluşan eksitator akımlar ilk akson segmentine ulaşırken hücre gövdesinden geçmek zorundadırlar. Hücre gövdesindeki inhibitör etkiler  $Cl^-$  kanallarını açar ve  $Cl^-$  akımını artırırken, yayılmakta olan eksitator akımlardan oluşan depolarizasyonu azaltırlar. Sonuç olarak, tetikleme bölgesinde eksitator akımın etkisi azalır.

Akso-aksonik sinapsların post-sinaptik hücrenin tetikleme bölgesi üzerinde herhangi bir etkisi bulunmaz. Daha çok post-sinaptik nöronun transmitter salınımını kontrol ederler.

Sinyallerin dendritlerden aşağıya inmesi pasif bir süreç değildir. Birçok dendrit, ligand kontrollü kanallar dışında, voltaj kontrollü  $Na^+$ ,  $K^+$  ve  $Ca^{++}$  kanalları da içerir. Voltaj kontrollü  $Na^+$  ve  $Ca^{++}$  kanallarının bir görevi de EPSP'leri yükseltmektir.

Bazı nöronların dendritlerinde lokal tetikleme bölgesi olarak işlev görecektarında voltaj kontrollü kanal bulunmaktadır. Bu bölgeler dendritin farklı bölgelerinden gelen zayıf sinyalleri güçlendirir. Bir hücrenin birkaç dendritik tetikleme bölgesi bulunuyorsa, her biri eksitator ve inhibitör sinyalleri toplayarak eşik seviyesini geçiyorsa aksiyon potansiyeli geliştirebilir. Burada oluşan aksiyon potansiyeli hücre gövdesine ve akson tepeciğine elektrotonik olarak ilerler ve diğer sinyaller ile entegre edilir (43).

Sonuçta bir nörona ulaşan farklı sinyaller birbirini destekleyebilir veya etkilerini azaltabilir. Nörona gelen pozitif ve negatif sinyallerin toplamı uyarıcı eşik değerden yüksekse bir nöron ateşlenir.

İyon akımının daha kolay sağlandığı akson tepeciğindeki düşük eşikten dolayı, nöronal depolarizasyon veya hiperpolarizasyon dalgaları ilk önce nöronun bu bölgesinde ortaya çıkar (41).

Merkezi sinir sistemindeki her nöron sürekli bir biçimde diğer nöronlar tarafından sinyal bombardımanına tutulmaktadır. Birbiriyle yarışan bu sinyallerin post-sinaptik nöron tarafından entegre edilmesi işlevine **nöronal entegrasyon** denmektedir. Nöronal entegrasyon, tetikleme bölgesine pasif olarak yayılan sinaptik potansiyellerin toplamıdır ve nöronun iki pasif membran özelliğinden etkilenir:

- Zaman sabiti: Temporal (zamansal) sumasyonu etkiler. Uzun zaman sabiti olan nöronlarda sumasyon kapasitesi yüksektir.

- Uzunluk sabiti: Depolarize edici akım pasif olarak yayıldıkça azalır. Uzunluk sabiti büyük olan hücrelerde sinyaller tetikleme bölgesine en küçük azalma ile ulaşırlar. Tek bir sinaptik potansiyel tetikleme bölgesinde ateşleme yapamayacağından farklı bölgelerdeki potansiyeller toplanmalıdır (spasyal sumasyon) (43).

Dendrit ve akson boyunca sinyallerin şiddeti mesafe kat ettikçe azalır. Bir postsinaptik nöron çeşitli presinaptik nöronlardan aynı zamanda impulslar alır. Bu EPSP'lerin toplanmasına uzaysal (spasyal) sumasyon denir. Uygun aralıklarla aynı presinaptik sinapstan deşarjlar alır ve bu EPSP'ler toplanırsa zamansal (temporal) sumasyon ortaya çıkmış olur (41).

Dendritik voltaj kontrollü kanallar ayrıca akson tepesi tarafından geliştirilen aksiyon potansiyellerin dendritik ağın uç noktalarına kadar tersine taşınmasında katkıda bulunurlar. Bu tersine taşınma işlemi çoğunlukla voltaj kontrollü  $Na^+$  kanalları aracılığı ile olur. Bu geri yayılmanın önemi tam olarak bilinmemesine rağmen, NMDA reseptöründeki voltaja bağımlı  $Mg^{++}$  bloğunu etkileyerek akımı düzenleyebileceği düşünülmektedir (43).

### **Aksiyon potansiyelinin yayılımı**

Her hücre membran potansiyeline sahiptir. Ancak, sadece kas ve sinir hücreleri oluşturdukları elektriksel sinyalleri hızlı bir şekilde uzun mesafeler boyunca yayabilir (37).

Nöronlarda aksiyon potansiyeli olduğu noktadan proksimale yada distale tek bir yönde yayılır. Aksiyon potansiyeli miyelinsiz aksonlar üzerinde farklı, miyelinli aksonlar üzerinde farklı yayılır.

Transmembran potansiyel bir noktada voltaj kapılı sodyum kanallarını açacak düzeye ulaşınca, kanallar açılır, hücre içine sodyum iyonu (pozitif yük) girer. Bu pozitif yük aksiyon potansiyelinin iletildiği yönde hücre içinden ilerler ve bir diğer noktadaki transmembran potansiyelini voltaj kapılı sodyum kanallarını açacak eşik düzeye değiştirir. Bu kanalların açılması ile hücre içine yeniden sodyum iyonu (pozitif yük) girer ve aksiyon potansiyeli rejenere olur.

Aksiyon potansiyeli miyelinsiz sinirler üzerinde küçük adımlarla ve her adımda rejenere olarak yayılır. Bu tür bir iletim, bazı duysal modaliteler ve özellikle motor işlevler için ihtiyaç duyulan hızda değildir. O nedenle organizma aksiyon potansiyeli ya-

yılımını bir takım tedbirlerle hızlandırır. Miyelinsiz aksonlarda aksiyon potansiyeli aşırımının yavaş olması başlıca 2 faktöre bağlıdır:

- Aksonların çapı incedir, bu nedenle iç dirençleri yüksektir.
- Aksiyon potansiyelinin iletilebilmesi için çok sık aralıklar ile rejenere edilmesi gerekmektedir.

Miyelinsiz bir aksonun çapı artırılırsa iç direncini azalır ve bu şekilde akson içi ileti (pozitif iyon transferi) daha etkin kılınabilir. Böylelikle aksiyon potansiyelinin çok sık rejenere edilmesi gereği ortadan kalkar ve zamandan tasarruf edilmiş olur. Ancak; böyle bir ileti iyileştirmesi için sadece akson çapını arttırmak yetmez. Çünkü bu amaca hizmet edebilmesi için tek bir aksonun çapının oldukça fazla arttırılması gerekir. Bu da, içinde yüzlerce akson bulunduran periferik sinirler için imkânsız gibidir. Organizma, ihtiyaç duyduğu hızlı aksiyon potansiyeli iletimini aksonlarının çapını biraz arttırarak ve daha önemlisi aksonu miyelin kılıf ile kaplayarak sağlar. Miyelin lipid yapıda yalıtkan bir kılıftır. Periferik sinir sisteminde Schwann hücreleri tarafından yapılan, aksonu çepeçevre saran miyelin kılıf Ranvier düğümü adı verilen ve yaklaşık uzunluğundaki aralıklarla segmenter bir yapıdadır. Yani Ranvier düğümünde aksolemma çıplaktır ve bu bölgede voltaj kapılı sodyum kanalı yoğunluğu çok yüksektir. Miyelinli aksonlar Ranvier düğümlerindeki voltaj kapılı kanallardan hücre içine çok hızlı sodyum iyonu girmesi ile depolarize olurlar. İki Ranvier düğümü arası internod olarak bilinir (yaklaşık 1 mm uzunluğunda). Burada aksolemma miyelin kılıf ile çepeçevre sarılmıştır.

Miyelinsiz sinir liflerinden farklı olarak, miyelinli sinir lifleri sadece Ranvier düğümünde voltaj kapılı sodyum kanallarının açılması ile depolarize olurlar. Bir  $\mu$  genişliğindeki Ranvier düğümlerinde membran, dar yüzeyi (düşük kapasitans) ve yüksek sodyum kanal yoğunluğu (yüksek sodyum iyon kondüktansı) sebebiyle hızla depolarize olur (zaman sabiti kısa). Başka bir deyişle, yalıtkan miyelin kılıf arasında kalmış dar Ranvier düğümleri sayesinde, aksiyon potansiyeli iletilirken depolarize olması gereken membran yüzeyi sınırlandırılmış olur.

Miyelinli sinirlerin çapı, miyelinsiz olanlara kıyasla daha kalındır. Bu sebeple miyelinli sinirlerin iç dirençleri daha düşüktür. Bu sayede Ranvier düğümü hizasında hücre içine giren pozitif yük giriş noktasından daha uzağa taşınabilir. Bu taşınma sırasında pozitif yük miyelin gibi bir yalıtkan ile kaplı akson segmentinin içinde seyrederek (internod). Miyelin kılıf hücre içinde taşınmakta olan pozitif yükün membrandan hücre

dışına sızmasına mani olur. Böylelikle hücre içine girmiş olan pozitif yük daha uzun mesafelere, ciddi bir kayba uğramaksızın iletilebilir (mesafe sabiti uzun).

Ranvier düğümü hizasında hücre içine giren pozitif yük, bir sonraki Ranvier düğümü hizasında transmembran potansiyelini eşik değere taşıyarak buradaki voltaj kapılı sodyum kanallarını açar ve aksiyon potansiyelini rejenere eder. Bir Ranvier düğümünden diğerine sıçrayıcı adımlar ile aksiyon potansiyelini rejenere ederek ilerleyen bu ileti *saltator* ileti olarak adlandırılır (36). Saltator ileti, depolarizasyon yayılmasının hızını arttırırken, aynı zamanda iyonik dengenin sadece boğumlar bölgesinde bozulmasına, dolayısıyla da bozulan dengenin düzeltilmesi için Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> pompasının daha az çalışmasına ve enerji tasarrufuna neden olur (44).

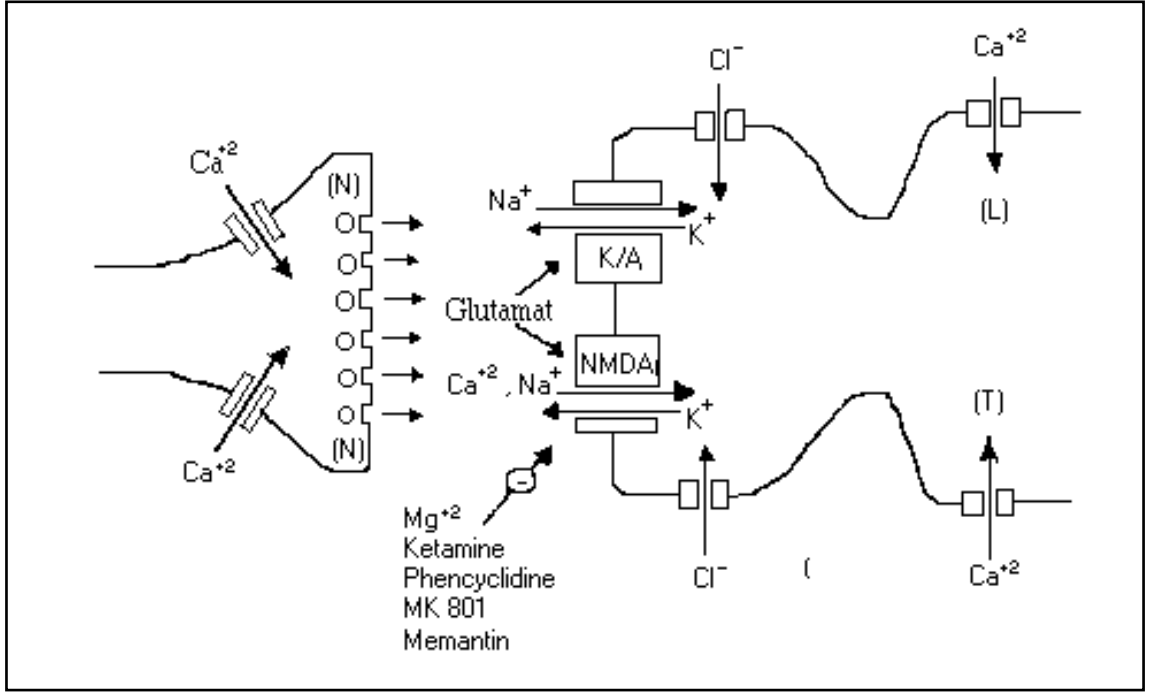
Bu sıçrayıcı ileti sayesinde aksiyon potansiyeli miyelinli aksonlar üzerinde ihtiyaç duyulan hızda iletilmiş olur (36).

## NÖROTRANSMİTTERLER

### Glutamat

Merkezi sinir sistemi genelinde ana eksitatör transmitterdir. Sentezi direk olarak glikozdan veya daha önce kullanılmış, parçalanmış ve geri emilmiş glutamat ürünü glutamin'den yapılır. Glutamat metabolize edilemez de presinaptik nöron tarafından geri alınabilir. GABA'nın öncülüdür (45). En önemli eksitatör nörotransmitterler olan glutamat ve aspartat postsinaptik hücre yüzeyindeki etkilerini belirli reseptörlerle etkileşime girerek oluştururlar. Bu reseptörler iyonotropik ve metabotropik olarak ikiye ayrılır (46).

İyonotropik reseptörler hızlı eksitatör sinaptik transmisyonlardan sorumlu iken, metabotropik reseptörler sinaptik modülasyonda önemli rol oynar (47). İyonotropik reseptörler seçici bağlandıkları maddelere göre N-methyl-D aspartate (NMDA), alfa amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionat (AMPA) ve Kainat olmak üzere 3'e ayrılır (Şekil 1) (48).



Şekil 1. İyonotropik reseptörler (Kaynak Türk Nöroşirürji Dergisi, 2005, 15 (1):33-38)

Bu reseptörlerin Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ve Ca<sup>++</sup>'a geçirgenlikleri farklıdır. AMPA ve Kainat reseptörleri Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> geçişine izin verirler. Bu kanallardan hızlı iyon geçişi EPSP'nin hızlı erken tepe noktasını oluşturur. NMDA reseptörleri Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> iyonları dışında Ca<sup>++</sup> geçişine de izin verir. EPSP'nin geç komponentine katkıda bulunur (48). Epileptik nöbetlerin uzunluğu ve devamlılığında sorumlu reseptörler NMDA reseptörleridir (49). NMDA reseptörlerinin açılması için hem glutamatin olması hem de membran depolarizasyonu gerekmektedir (48).

NMDA reseptörleri başlıca 6 bölge içerir:

- 1) NMDA ve diğer agonist tanıma bölgesi; Reseptör içindeki iyon kanalının açılmasını sağlayarak normal eksitator etkinin oluşmasını sağlar.
- 2) Katyon bağlanma bölgesi; kanal içinde yer alır, buraya Mg<sup>+</sup> bağlanır ve membran boyunca olan iyon akımını bloke eder. Mg<sup>+</sup>'un etkisi agonist ve voltaj bağımlıdır. Yani iyon kapısı olarak işleyen reseptörü istirahat membran potansiyeli (-70mV) durumunda bloke eder. Reseptör tekrarlayan, uzun süreli uyarılarla (NMDA tanıma bölgesine sürekli bağlanan agonistlerin varlığında) depolarize edilmeye başladığında ve membran potansiyeli -30 mV düzeylerine ulaştığı zaman Mg<sup>+</sup>'un etkisi kaybolarak iyon kapısı açılır.
- 3) Glisin bağlanma bölgesi; Santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter olarak çalışan glisin paradoksal olarak NMDA reseptörünün etkinliğini, dolayısıyla da eksitator iletiyi güçlendirir.

- 4) Poliamin bağlanma bölgesi; bu bölgenin işlevi, glisin gibi reseptörün aracılık ettiği yanıtı arttırmaktır. Buna karşılık her iki bölgede normal durumlarda tam olarak aktif değildir
- 5) Çinko bağlanma bölgesi; Bu bölge inhibitör etki gösterir.  $Zn^{++}$  blokajı da voltaj bağımlıdır
- 6) Kanal antagonist bağlanma bölgesi

NMDA reseptörleri hipokampus (stratum radiatum), striatum, talamus ve beyin ve serebellar korteksde yüksek dansitede bulunur. AMPA reseptörlerinin dağılımı da NMDA reseptörlerine benzer ancak NMDA reseptörleri serebellumda granüler hücre tabakasında yoğun iken AMPA reseptörleri moleküler tabakada daha fazladır. Kainat reseptörleri ise hipokampusda (stratum lucidum), neokorteksin iç ve dış tabakalarında bulunurlar (50).

Glutamat'ın metabotropik reseptörleri ise iyon kanallarından ziyade, ikincil mesajcı sistemi üzerinden, özellikle de fosfolipaz-C üzerinden etkinlik gösterir (1). Endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını sağlar. Kalsiyum kanallarını potansiyelize eder ve potasyum kanallarını engeller. Farklı metabotropik reseptör alt tipleri, nöronal eksitabiliteyi, sinaptik plastisiteyi, nörotransmitter salınımını ve glial fonksiyonları düzenler (51).

## **GABA**

Merkezi sinir sistemi genelinde ana inhibitör nörotransmitterdir ve nöronların yaklaşık 1/3'ünde inhibitör aracı olarak rol alır (52). Glutamat'tan glutamat dekarboksilaz enzimi aracılığıyla sentezlenir. Sinaptik aralıktaki görevi sona erdikten sonra ya presinaptik uçtan geri alınarak veziküllerde depolanır veya GABA-transaminaz ile metabolize edilir (53). GABA reseptörleri de iyonotropik ve metabotropik reseptör özelliklerine sahiptir. GABA-A ve GABA-C iyonotropik, GABA-B ise metabotropik reseptörlerdir (48). GABA-A; genellikle postsinaptik yerleşimli olup, agonisti tarafından uyarıldığında, klor geçirgenliği artar ve hücre hiperpolarize olarak inhibe edilir (54). GABA-B reseptörleri; hem presinaptik hem de postsinaptik yerleşimli olup, agonist tarafından uyarıldığında G-proteinleri aracılıklı olarak potasyum aşırımını artırır, kalsiyum aşırımını azaltır ve hiperpolarizasyona sebep olur (55). Genellikle GABAerjik uçlarda otoreseptör olarak bulunur ve GABA salınımını inhibe eder.



GABA-A ve GABA-B reseptörleri MSS’de yaygın olarak bulunurken, GABA-C reseptörleri daha çok retinada bulunur. Genel olarak GABA reseptörleri en çok hipokampus, beyin korteksi ve serebellumda bulunur (48)

### **Glisin**

Medulla spinalisin ana inhibitörüdür (56). Glisin reseptörüne bağlandığında klor iyonlarının hücre içine akışı artar ve oluşan hiperpolarizasyonla hücrenin uyarılabilirliği azaltılmış olur. Bununla birlikte glisin NMDA reseptörlerine bağlandığında burada oluşan etkiyi artıracığından, hem eksitator hem de inhibitör etkili bir nörotransmitter olduğu unutulmamalıdır (48).

## **NÖRONAL UYARILABİLİRLİK**

### **Uyarılabilirliğe (eksitabiliteye) yol açan temel nörofizyoloji ve nörokimya**

Nöronal uyarılabilirlikte nihai hedef aksiyon potansiyelidir.

Hipereksitabl durum eksitator sinaptik nörotransmisyonun artması, inhibitör sinaptik nörotransmisyonun azalması, voltaj kapılı iyon kanallarında değişim veya intrasellüler veya ekstrasellüler iyon konsantrasyonlarında membran depolarizasyonu lehine değişim olması gibi sebeplerden kaynaklanır. Hipereksitabl durum postsinaptik nöronda temporal sumasyona izin veren birkaç eşik altı eksitator uyarı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Epilepsi ile ilgili olarak, glutamat ve GABA sinaptik aralıktan aktif geri alım ile temizlenir. Glutamat ve GABA’nın taşıyıcıları hem nöronlarda hem de glialarda (başlıca astrositlerde) bulunur.

### **Bir tek nöronun uyarılabilirliğinin yönetimi**

Nöronal aktivitenin karmaşıklığı bir veya daha fazla hücre bölgesinde elektriksel aktivasyonun çeşitli mekanizmalarla kontrol edilmesinden kaynaklanır. Nöron içinde (intrinsik), hücre çevresinde veya komşu nöronlar, glia ve vasküler endotelial hücreler gibi ekstrasellüler boşluktaki (ekstrinsik) bu mekanizmalar nöron uyarılabilirliğini değiştirebilir.

### ***İntrinsik faktörler***

*Voltaj veya ligand kapılı kanalların tip, sayı ve dağılımı:* Bu transmembran potansiyelindeki değişikliğin oranını ve derecesini etkiler. Örneğin voltaj kapılı sodyum kanalı aksiyon potansiyelinin hızlı depolarizasyon fazında etkilidir. Ligand kapılı kanallar arasında GABA reseptör kompleksi hiperpolarize hücrelerde klor iyonunun hücre içine akışını kontrol eder.

*Reseptörlerin biyokimyasal modifikasyonu:* NMDA reseptörünün fosforilasyonu  $Ca^{++}$ 'a geçirgenliği artırır, eksitabilitenin artmasıyla sonuçlanır.

*İkinci mesajcı sistemlerin aktivasyonu:* cGMP aktivasyonu  $K^+$  kanallarının açılmasına ve eksitabilitenin azalmasına yol açar.

*Gen ekspresyonunun düzenlenmesi*

### ***Ekstrinsik faktörler:***

*Ekstrasellüler boşluk volümündeki değişiklikler* nedeniyle iyon konsantrasyonunda değişiklikler.

*Sinaptik sonlanmanın remodelingi:* Afferent akson terminalinin hedef hücre gövdesine yaklaşması ile iyonların içeri girme ihtimali artar. Pre ve post sinaptik elementlerin etkisi daha da artar. Ek olarak yüksek frekanslı stimülasyon patlamaları gibi önceki sinaptik deneyimler bu sinapslarda uyarılabilirlikleri yani etkiyi artırır.

*Glial hücreler tarafından transmitter metabolizmasının düzenlenmesi;* glutamat gibi eksitator bir transmitterin glial hücreler tarafından geri alınmasıyla uyarılabilirlik azalır.

*Nöronların sıralı diziler halinde olması* nöronal eksitabilitenin daha iyi kontrolünü sağlar. En temel nöronal ağ örneği en iyi çalışılmış olan dentat gyrus ve hipokampustür (57).

## **EPİLEPSİ FİZYOPATOLOJİSİ - EPİLEPTOGENEZ**

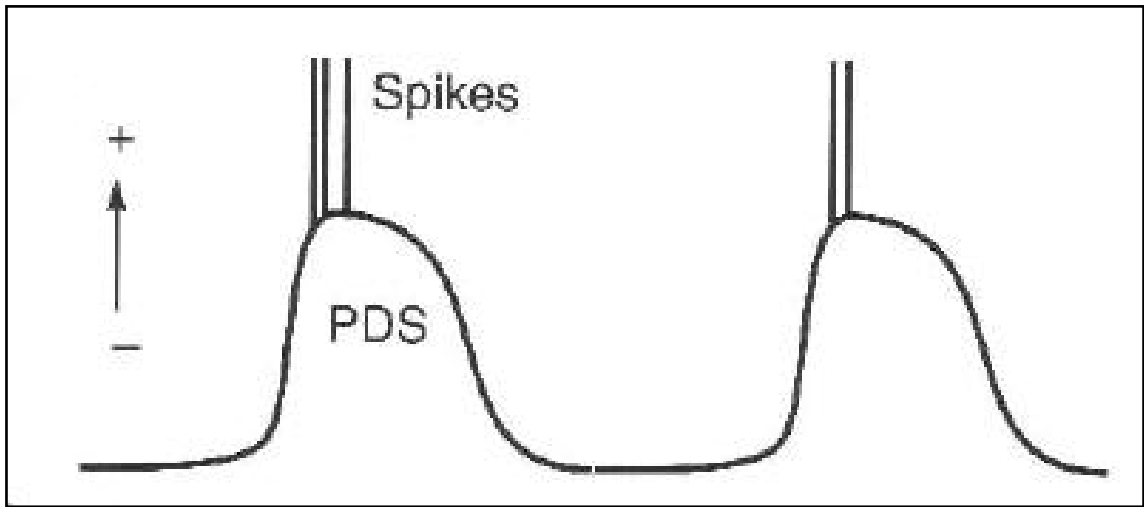
Epileptik nöbet fizyolojik olarak santral sinir sistemi fonksiyonunun ani, paroksizmal, yüksek veya düşük frekanslı, yüksek voltajlı elektrik deşarjı ile sonuçlanan değişikliklerdir. Bu deşarj beyin korteksinin herhangi bir yerindeki veya subkortikal yapılardaki uyarılabilir nöron topluluğunun bir araya gelmesi ile oluşur (3).

Epileptogenez bir beyin hasarı sonrası beyindeki hücrel ve moleküler değişikliklere bağlı olarak eksitabilitenin artması ve tekrarlayıcı spontan nöbetlerin görölmesi olarak tanımlanabilir (58). Genetik malformasyon, kafa travması, inme veya enfeksiyon gibi bir hasarı takiben epileptogenez oluşumu için klinik olarak sessiz bir dönem olmakta sonra kendiliğinden tekrarlayan nöbetler ortaya çıkmaktadır (59)

Örneğin kafa travması geçiren hastaların yaklaşık %50'sinde epilepsi gelişmiştir. Hastaların büyük bir kısmında nöbet olaydan aylar veya yıllar sonra ortaya çıkmıştır. Bu sessiz dönem nöronal ağda aşamalı değişime yol açan bazı epileptojenik olayların olduğunu gösterir. Bu değişiklikler inhibitör ara nöronların nekrozunda gecikme veya kendisini uyaran aksonal kollateral filizlenmeyi içerir.

Epileptogenezin en önemli deneysel modeli kindling'dir. Hikampüs, amigdala gibi elektriksel ard değarjların oluştuğu beyinin bazı bölgelerine yapılan elektriksel veya kimyasal subkonvulsif uyarılar, stimölasyonla uyarılan bazen de spontan klinik nöbetlere yol açar. Eksitabilitedeki bu değişiklikler kalıcı ve uzun süreli biyokimyasal ve/veya yapısal değişiklikleri içerir. Kindling olayının altında yatan mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir (57).

Epilepsi ve epileptik nöbetlerin patogenezini anlamada önemli ilerlemeler olmasına rağmen, insan epilepsisinin hücrel temeli hala aydınlatılamamıştır (60). Sinaps dışı olaylar, hücre kaybı, değişmiş reseptör yapımı, hücrel düzeyde anatomik değişiklikler, presinaptik sonlanmadaki aşırı uyarılma ve hatalı sinaptogenez gibi birçok mekanizmanın epileptogenezde rol aldığı düşünölmektedir.



Şekil 2. Paroksizmal depolarizan şift

Epilepsi oluşum mekanizmalarına yaklaşım idiyopatik ve semptomatik/kriptojenik epilepsiler için farklıdır.

İdiyopatik epilepsilerde daha çok beyin gelişiminin erken devrelerinde oluşan genetik bir defekt sorumlu tutulurken semptomatik epilepsiler için saptanan ya da saptanamayan yapısal bir lezyonun varlığı kabul edilir. Bu lezyonlar;

- Dendritik dallanmanın oluşumunu bozarak dikensi çıkıntıları ortadan kaldırır ve eksitator sinapsları akson tepciğine yaklaştırabilirler.
- İyon kanallarında yeni bir organizasyona neden olabilirler.
- Sinaptik terminalleri tahrip ederek geriye kalan aksonların yeniden filizlenmesine ve nöronal senkronizasyona yol açacak tekrarlayıcı kollateral eksitasyonlara yol açabilirler.
- Senkronizasyonun yani eş zamanlı ateşlemenin güçlenmesine neden olabilirler.

Afferent girdilerde yapısal veya fonksiyonel değişimler spesifik transmitterlerin kullanımını değiştirir. Reseptörlerin tekrar yapılanmasına neden olurlar (up yada down regülasyon). Moleküler düzeyde proteinlerin konfigürasyonundaki değişimler presinaptik ve postsinaptik  $Ca^{++}$  iyon dengesini değiştirerek sinaptik bağlantıları etkiler. Sonuçta iyonik mikro çevrede değişen su ve pH dengesi nöronal enerji metabolizmasını değiştirir. Eşlik eden glial doku değişimleri sonucunda transmitterin deaktivasyonu bozulur ve nöronal ateşleme örüntüleri farklılaşır (58).

Epilepside aynı anda pek çok nöron grubunun hipersenkron boşalmaları, bu elektrokimyasal olaya katılan sinir sisteminin bölgesine göre klinik belirtiler verir. Normalden fazla elektrik aktiviteye sahip bu hücre grubuna epileptojenik odak denir. Normal sinir dokusunda deşarjın komşu hücre gruplarına yayılmasını engelleyen kimyasal ve nöral inhibitör yollar, anormal güçlü olan epileptik deşarj karşısında etkisiz kalır (2). Bu nöronların niçin anormal deşarj yaptıkları sorusu hala tam olarak açıklanamamış değildir. Kortikal epileptojenik nöronların hipersensitif oldukları, sitoplazmik membran permeabilitelerinin artmış olduğu, kronik olarak böyle kaldıkları bilinmektedir (61).

Nöbetler beyinde inhibitör sürece oranla eksitator süreçte artma sırasında meydana gelirler. Ancak absans nöbetler aşırı ve düzensiz inhibisyondan kaynaklanmaktadır. Beynin devam eden fonksiyonları sürekli ve simultane bir şekilde eksitator ve inhibitör süreçleri uyarır. Normal eksitasyon sisteminde rol alan 100'ün üzerinde

nörotransmitter ve nöromodülatör bilinmektedir. Bunlar arasında glutamat en önemli eksitator nörotransmitter; GABA ise en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Nöronal membran potansiyeli, glutamat, GABA ve çok sayıda diğer nöromodülatör madde ile belirlenen eksitator olayların dengesine bağlıdır.

Epileptik fokus içinde glutamik asitin azalmış olduğunun gösterilmesine rağmen, denervasyon süpersensitivitesi nedeniyle nöronal eksitasyonun başladığı da epileptogeneizde öne sürülen bir hipotezdir.

Nöbet başladığında ekstraselüler  $K^+$  aktivitesi artmış olarak saptanır.  $K^+$ 'un tersine ekstraselüler  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  ve  $Na^+$  nöbet sırasında düşük olarak saptanır. Nörona ulaşan presinaptik nöron terminallerinin azalmasının sinaptik inhibisyonun bozulmasına neden olarak sinaptik eksitasyonla sonuçlanacağı, ileri sürülen bir başka mekanizmadır. Jeneralize nöbet gelişiminde nöbetlerin başlamasından sorumlu subkortikal bir yapının bulunduğu, bu yapının olayları başlattığı ileri sürülmüştür. Bir diğer teori de uyarılabilirlik artışının tüm korteks yüzeyinde birden meydana geldiği şeklindedir. Başka bir hipotez de beyin korteksi içinde zaman zaman yer değiştiren odağın varlığıdır.

Nöbet bulguları normal eksitabilitesi olan normal beyin dokusunun tutulumu sonucu ortaya çıkar. Nöronlar uyarılabilir hücrelerdir. Bu nedenle nöbetlerin tek bir nöron veya bir grup nöronun uyarılabilirliğindeki değişme sonucu ortaya çıktığını kabul etmek anlamlıdır. Bu görüş nöbetlerin erken deneysel çalışmalarında hakim olan görüştür. Epileptik nöronlar fonksiyonel özellikleri değişmiş hücrelerdir. Temel özellikleri aşırı uyarılabilir olmaları ve normal hücrelerde görülmeyen yüksek frekanslı ve kısa süreli deşarjlar oluşturmalarıdır. Bunlara burst (hızlı ardışık ateşlenme) adı verilir. Hızlı ardışık ateşlenmeler sırasında membran potansiyelinde uzun süreli depolarizasyon oluşur. Nöbet fokusu içindeki her bir nöronun paroksizmal depolarizasyon şifti (PDS) olarak adlandırılan stereotipik ve senkronize elektriksel bir cevabı vardır. PDS'ler bir dizi aksiyon potansiyelini tetikleyen ani, büyük ( $20\text{-}40\text{mV}$ ), uzun süreli ( $50\text{-}200\text{ ms}$ ) depolarizasyonlardır. PDS'yi bir after hiperpolarizasyon izler. PDS'ler ve after hiperpolarizasyon (AHP) nöronun interensek membran özellikleri (voltaj bağımlı  $Na^+$ ,  $K^+$  ve  $Ca^{++}$  kanalları) ile eksitator (glutamaterjik) ve inhibitör (GABAerjik) nöronlar tarafından şekillendirilir. Depolarizasyon fazı esas olarak AMPA (alfa amino-3 hidroksi 5-metilizoksazol 4-propionat) gibi eksitator glutamat aracılı kanallar ve NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör kanalları ve voltaj bağımlı  $Ca^{++}$  kanallarının aktivasyonu sonucu meydana gelir. NMDA reseptör kanalları eksitabiliteyi özellikle arttırır, çünkü

katkısı membran depolarizasyonu ile artar ve  $Ca^{++}$  'un nöron içine geçmesine olanak sağlar. Nöronların çoğu normal şartlar altında PDS davranışı göstermese de bazıları (CA3 bölgesindeki hipokampal piramidal nöronlar) gösterir. Benzer olarak tipik bir kortikal piramidal nöronun eksitator uyarıya normal cevabı eksitator postsnaptik potansiyel (EPSP) ve bunu izleyen inhibitör postsnaptik potansiyeldir (IPSP). Bu nedenle PDS'ler tipik bir kortikal devrede gözlenen normal depolarizasyon ve hiperpolarizasyon komponentlerinin kaba bir egzejerasyonu olarak değerlendirilebilir. After hiperpolarizasyon PDS'nin süresini sınırlar ve bunun tedricen kaybolması klinik nöbetin başlamasında en önemli faktördür. After hiperpolarizasyon primer olarak kalsiyum ve voltaj bağımlı  $K^+$  kanalları ve GABA-aracılı klorür ( $GABA^-A$ ) ve  $K^+$  ( $GABA^-B$ ) iletkenleri tarafından başlatılır. Bu alternan depolarizasyon ve hiperpolarizasyon gelen sinaptik aktivite ile düzenlenir. Pek çok başka faktör de nöbet fokusunda nöronların eksitabilitesini etkiler. Örnekleri, glianın  $K^+$  homeostazisi ve nörotransmitter alımına katkısı, membran iyon pompasının aşırı elektiriksel aktivite sonucu biriken iyonları ortamdanda uzaklaştırmasıdır. Elektiriksel aktiviteye eşlik eden ekstrasellüler potasyum, nöronları depolarize eder ve eksitabiliteyi artırır. Normal şartlar altında glial hücrelerin alımı ile bu potasyum tamponlanır. Nöbet fokusundaki glianın fonksiyonunun normal olup olmadığı bilinmemektedir. Glia ağları arasında sinyal veren kalsiyum nöbeti başlatmada bir faktör olabilir. Pek çok faktör PDS'ye ve after hiperpolarizasyona değişen derecelerde katkıda bulunur.

Anormal elektiriksel aktivite nöbet fokusunu oluşturan 1000 veya o civarda nöronla sınırlı ise klinik bulgu ortaya çıkmaz. Bu ufak nöronal topluluğun senkronize aktivitesi bazen yüzeyde EEG ile interiktal spike veya diken şeklinde saptanır. İnteriktal dönemde anormal aktivite after-hiperpolarizasyonla sınırlanmıştır. After-hiperpolarizasyon GABAerjik internöronların ileri ve geri inhibisyonuna bağımlıdır. Bu devre güçlü bir inhibitör çevre oluşturur. Fokal bir nöbetin gelişimi sırasında çevre inhibisyonu aşılar ve after-hiperpolarizasyon tedricen azalarak nöbet başlar ve orijinal fokusun ötesine yayılır. Tek tek nöronlarda membran repolarizasyonu olmaz ve neredeyse devamlı yüksek frekanslı aksiyon potansiyelleri ortaya çıkar. Çevresel inhibisyonun ortadan kalkmasının nedenleri araştırılmış ve değişik faktörler saptanmıştır. En önemli faktör GABAerjik aşırımın çok labil olmasıdır. İnternöronlar değişken olarak kalmakla birlikte yoğun deşarjlar GABA cevabında yetersizliğe neden olur. Bu labil davranışın GABA salınımında (presnaptik mekanizmalar) veya GABAerjik

reseptörlerdeki (postsnaptik mekanizmalar) değişikliklere mi bağlı olduğu açık değildir. Çevre inhibisyon kaybını etkileyen diğer faktörler dendritik yapıdaki kronik değişiklikler, reseptör ve kanalların yoğunluğu veya ekstrasellüler iyonlardır. Uzun süreli aksiyon potansiyeli deşarjları beynin uzak bölgelerine iletilir, bunlar da nöbet odaklarındaki nöronlara geri iletimde bulunur (Geri iletim-back propagation). Neokorteks ve talamus arasındaki resiprokal bağlantılar bu açıdan önemli olabilir. Çevresel inhibisyon yıkılmasına neden olan mekanizmaların anlaşılmasına rağmen nöbetin oluş zamanını neyin belirlediği bilinmemektedir. Bazı hastalarda stress uykusuzluk gibi klinik faktörler nöbetleri tetiklerse de yaygın kortikal kolinerjik, noradrenerjik veya serotoninerjik projeksiyonlar, bazı vakalarda önemli düzenleyici rol oynarlar. Diğerlerinde yanıp sönen ışıklar gibi duyuşsal uyarılar nöbeti tetikleyebilir. Bu da bazı devrelerde tekrarlayan eksitasyonun eksitabilitede frekans bağımlı bir değişikliğe neden olduğunu düşündürür. Frekans bağımlı olarak hem NMDA reseptör aktivitesi, hem de labil GABAerjik inhibisyon değişikliği, ağ uyarılabilirliğinde bir tek olası hücreşel mekanizmayı düşündürmektedir (62).

### **Fokal Nöbetin Başlangıcında ve Yayılımında Temel Mekanizmalar**

Nöbet sırasında meydana gelen hipersenkron deşarjlar korteksin çok farklı bölgelerinde başlar ve komşu alanlara yayılır. Nöbetin başlangıcı eş zamanlı oluşan iki farklı olayla karakterizedir:

- Yüksek frekanslı aksiyon potansiyeli hızlı ardışık ateşlenmeleri.
- Nöron topluluğunun hipersenkronizasyonu.

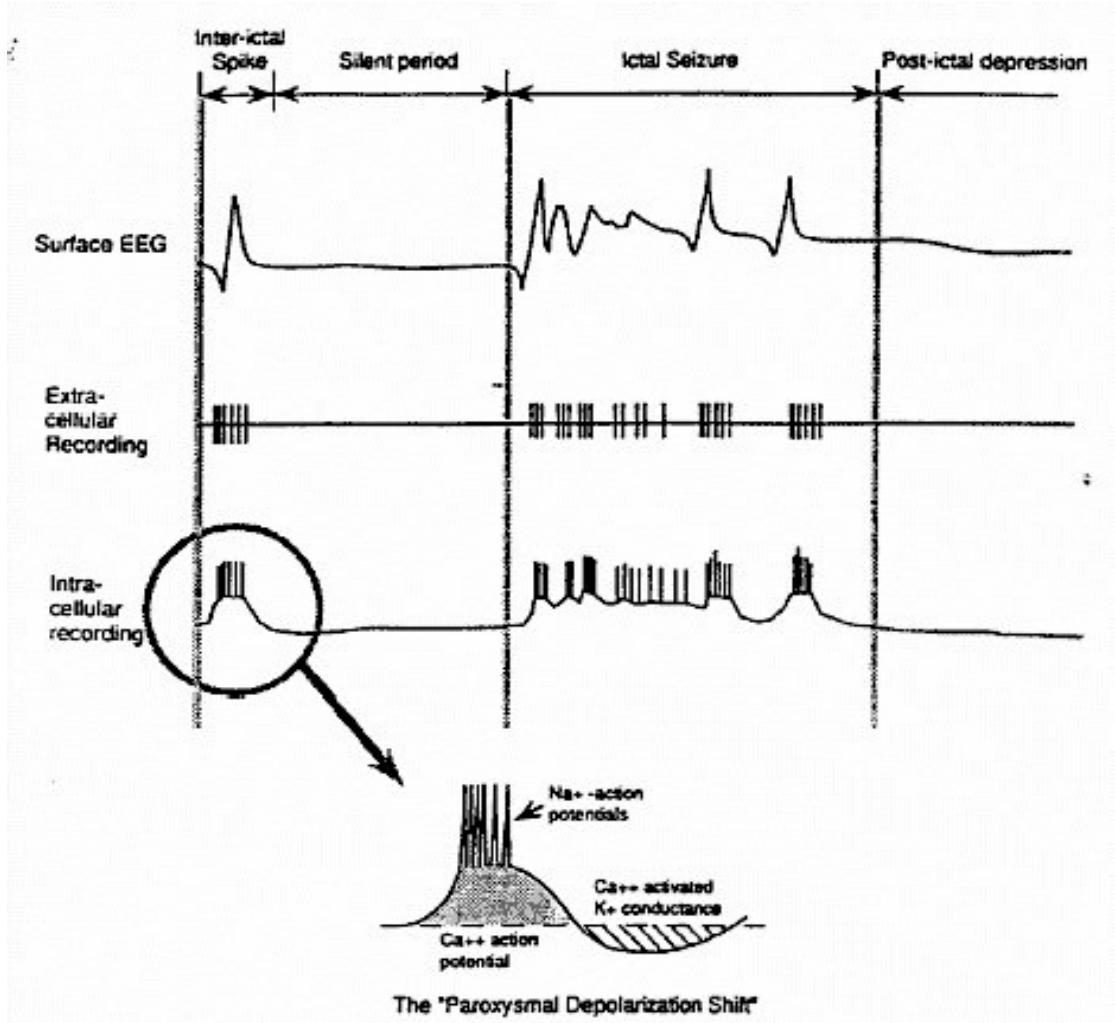
Yeterli sayıdaki nöronda oluşan senkronize patlamaların EEG'deki karşılığı *spike*'dir (diken). Tek bir nöron düzeyinde, devamlı nöronal depolarizasyon ile oluşan epileptik aktivite aksiyon potansiyeli patlamaları ile sonuçlanır. Aksiyon potansiyeli patlamalarının sonlanmasıyla depolarizasyon fazında plato benzeri görünüm ortaya çıkar, ardından hızlı repolarizasyon ve hiperpolarizasyon olur. Bu ardışıklığa *paroksizmal depolarizan şift* (PDS) denir. Nöron membranının rölatif olarak uzamış depolarizasyonu sonucu ortaya çıkan hızlı ardışık ateşlenme aktivite sırasında ekstrasellüler  $Ca^{++}$  hücre içine girer.

Bu olay voltaj bağımlı  $Na^+$  kanallarının açılmasına ve hücre içine  $Na^+$  girmesine dolayısıyla da repetitif aksiyon potansiyelinin yayılmasına yol açar. Sonraki

hiperpolarizasyon GABA reseptörü aracılığıyla, hücre tipine göre  $Cl^-$  girer veya  $K^+$  çıkar.

Fokal nöbetin beyin içinde yayılması çevredeki nöronların yeterli aktivasyonu-  
la olur. Bu durum çevresel inhibisyonun azalmasına ve nöbetin yayılmasına yol açar.  
Nöbet aktivitesi lokal kortikal bağlantılar yoluyla komşu alanlara ve korus kallozum  
gibi uzun asosiyasyon yollarıyla daha uzak alanlara yayılır. Hızlı ardışık ateşlenme ak-  
tivitesinin yayılımı normalde hiperpolarizasyon ve inhibitör nöronların oluşturduğu çev-  
resel inhibisyon bölgesi tarafından önlenir. Yeterli aktivasyon olduğunda çevresel nö-  
ronlar birkaç mekanizma ile ateşlenir.

- Ekstrasellüler  $K^+$  artışı,  $K^+$ 'un dışarı akışı hiperpolarizasyonu sınırlayacak iken bu sınırlama ortadan kalkar.
- Presinaptik terminalde  $Ca^{++}$  birikimi nörotransmitter salınımının artmasına yol açar.



Şekil 3.Paroksizmal depolarizan şift



- Depolarizasyon, eksitatör aminoasit reseptörlerinden NMDA reseptör aktivasyonunu indükler, daha fazla  $Ca^{++}$  hücre içine girer ve nöronal aktivasyona yol açar.

### **İnhibisyon ve Eksitasyonda Değişiklikler Nasıl Olmaktadır?**

Merkezi sinir sistemi anormalliği olan hastaların takiplerinden anladığımız tekrarlayan nöbetlerin sınırlı kaldığıdır.

Etyolojideki büyük farklılıklara rağmen kortikal nöronlardaki senkronize hızlı ardışık ateşlenmeler yüzeyden bakıldığında benzer fenotipe sahiptir. Nöbetlerin fenotipi odağın lokalizasyonuna ve ateşlenen nöronların fonksiyonlarına göre değişiklik gösterebilir.

Entorhinal-dentat-hipokampal lob iyi organize olmuş ve en basit devrelerden olduğu için, limbik sistem deneysel epilepsi modellerinde sıkça çalışılmaktadır. Bu araştırmalar 2 teoriyi düşündürmüştür, hipokampus fokal nöbete neden olan odaklar arasında en sık rastlanandır, hipereksitabl bir yapıya sahip olabilir. İlk teori; selektif internöron kaybı en önemli ana nöron olan dentat granül hücrelerindeki normal ileri ve geri inhibisyonu azaltır. Diğer teori; hasarlanmayı izleyen sinaptik reorganizasyon ve aksonal filizlenme yoluyla komşu dentat granül hücreleri arasında rekürren eksitatör bağlantıların meydana gelmesidir. Şimdiye kadar, GABAerjik nöronların kaybı, eksitatör nöronların inhibitör aranonları stimüle etmesi gerekirken, aksine dentat granül hücreleri inhibe ettiği görüşü hakimdir. Bu görüş hipereksitabilite mekanizmasını tam olarak açıklayamamaktadır. Muhtemelen epileptik beyinde sinerjik etki göstererek bir arada bulunmaktadır (57).

Nöbet aktivitesinin yayılımı normal kortikal devreleri içerir. Eğer nöbet fokusundaki aktivite yeterli yoğunlukta ise (deşarj hızı saniyede 1000'e ulaştığı zaman) elektiriksel uyarı beynin diğer bölgelerine yayılır. Fokustan nöbet aktivitesinin yayılımı normal kortikal aktivite ile aynı yolları izler. Primer motor ve duyuşal korteksler pial yüzeyden beyaz cevhere kadar vertikal kolonlar şeklinde organize olmuştur. Duyuşal kortekse majör input talamustan gelir ve 4. tabakada sonlanır. Output hücreleri ise 5. tabakadadır. Talamus ve korteks resiprokal kortikal yollarla bağlanmıştır. Komşu sulkuslar arasında intrakortikal bağlantılar U lifleri ile interhemisferik bağlantılar ise korpus kallosum yolu ile olur. Böylelikle talamokortikal, subkortikal ve transkallosal yollar nöbet yayılımında rol alır. Nöbet aktivitesi lif yolları ile aynı hemisferin komşu

kısımlarına veya corpus callosum yolu ile karşı hemisfere yayılır. Her iki hemisfer de tutulduğunda nöbet sekonder jeneralize olur. Hasta bu noktada genellikle şuurunu kaybeder. Nöbet yayılımı sıklıkla birkaç saniye içinde olursa da birkaç dakikayı da alabilir. Nöbet yayılmaya başladığında hasta aura hisseder. Eğer nöbet kortekste yavaş yayılıyorsa klinik semptomlarda ilerleme olur (Jaksonien yayılım). Bazen fokal nöbetler hiçbir ön bulgu olmadan hızla yayılır. Neokortikal kökenli nöbetlerde limbik sistem kökenli nöbetlere (özellikle hipokampus ve amigdala) oranla hızlı sekonder jeneralizasyon karakteristiktir. Nöbeti neyin sonlandırdığı kesin olarak bilinmemektedir. Halihazırda tek belirgin sonuç, nöbetlerin metabolik iflas sonucu sonlanmadığıdır. Eksitator sinapslar hızlı olarak tekrarlayan uyarılar alırsa, postsinaptik nöron önce yüksek frekansta deşarj yapar. Fakat saniyeler geçtikçe frekans gittikçe azalır. Sinaps iletimindeki bu yorgunluk sayesinde bir bölge aşırı uyarıldığı zaman bir süre sonra eksitabilitesini kaybeder. Bu olay nöbetin sonlanması açısından önemlidir (40; 62).

Tipik sekonder jeneralize tonik klonik bir nöbetin ilk 30 saniyesinde tutulan bölgelerde uzun süreli depolarizasyon meydana gelir ve sürekli aksiyon potansiyeli ateşlenir. Bu durum, PDS'yi izleyen after hiperpolarizasyonun kaybı ile ilgilidir. Bu dönem kas kontraksiyonunun tonik fazı ile ilgili olup, inen yollar beyin sapı ve korddaki motor nöronları uyardığında ortaya çıkar. Nöbet ilerledikçe, nöronlar repolarize olmaya başlar ve after hiperpolarizasyon tekrar ortaya çıkar. Bu depolarizasyon, repolarizasyon döngüleri nöbetin klonik fazına tekabül eder. Nöbetin bu evresini genellikle azalmış elektiriksel aktivite (postiktal dönem) izler ve konfüzyon, uyku hali ve hemiparezi gibi nörolojik defisitler (Todd paralizi) klinik tabloya eşlik eder.

Teorik olarak nöbet fokusu uzun süre aktif olursa, komissural bağlantılar yolu ile karşı hemisferin eşdeğer kortikal alanlarında kalıcı sekonder bir fokus gelişimine neden olur (mirror fokus). Bu fenomenin nedeni kesin belli değildir. Hayvanlardaki kindling fenomenine benzer olabilir. Bunda tekrarlayan nonkonvulsif uyarı kalıcı bir epileptik fokus oluşturur. Mirror fokuste ışık mikroskopu ile kalıcı bir morfolojik değişiklik saptanmaz. Mirror fokus EGG'de primer lezyonun saptanmasında karışıklığa neden olabilirse de insanda kronik nöbet nedeni olduğuna ilişkin hiçbir kanıt yoktur. Hayvan modelleri ve insanlarda son zamanlarda gelişen epilepsi cerrahisi yöntemleri, nöbetlerin patogenezini anlamamıza yardımcı olmasına rağmen, neden kortikal tek bir nöronun anormal deşarj yaptığı halen yeterince açık değildir (62).

EEG analiziyle muhtemel nöbete ait gizli bilgilerin araştırılması yani nöbet tahmini çalışmaları 1970'li yıllara kadar uzanmaktadır. Fizik, matematik, jeofizik, meteoroloji ve ekonomi gibi diğer bilim alanlarında görülen ekstrem olayların tahminiyle ilgili yapılan çalışmalar nöbet tahmini alanında da kullanılmaya başlandı. (63).

1970 ve 1980li yıllarda nöbet tahmini daha çok lineer analiz tekniklerine örneğin patern tanıma, spektral datanın analitik işlemleri ve EEG datusının otoregresif modeline dayanıyordu (64). Bu dönemde yapılan çalışmaların birçoğunda nöbetten hemen birkaç saniye-dakika öncesindeki EEG karakteristikleri ile nöbet tahmini yapılabildiği gösterilmişti. Yine bu dönemde birçok çalışmada interiktal dikenlerin ilişkileri de araştırılmış, bazı araştırmacılar nöbetten önce dikenlerin azaldığını ya da kaybolduğunu bildirmişlerdir. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda bu fenomen teyit edilmemiştir (65).

1990'lardan itibaren lineer analiz tekniklerine ilave olarak nonlineer dinamik teorilere dayanan metotlar, örneğin kısa süreli Lyapunov eksponenti, gömülü korelasyon boyutu, entropi ve korelasyon dansite gibi teknikler de kullanılmaya başlamıştır. Bu nonlineer ölçümler beynin kompleks dinamik elektriksel davranışlarını gösterse de bunları yorumlamakta karşılaşılan zorluklar daha yeni metotların geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu metodların çoğunluğu tek bir beyin bölgesinden ölçülen univaryant ölçümlere dayanmaktaydı ve beyin bölgeleri arasındaki ilişkiyi göstermiyordu.

Buna karşın epileptojenik sürecin dağımık bir nöral ağ içindeki nöronal senkronizasyondaki değişikliklerle yakın ilişkisi iyi bilinen bir durumdur ve bu nedenle beynin çok farklı bölgelerinden kaydedilen sinyallerin arasındaki ilişkilerin araştırılması gerekmektedir. (spasyo-temporal dinamikler). Böylece son 10 yılda araştırmacılar bivaryant ve daha çok multivaryant ölçümü mümkün kılan matematiksel algoritmalar geliştirdiler. Bu analiz teknikleri birçok beyin bölgesinde ortaya çıkan senkron aktiviteyi değerlendirebiliyor, faz senkronizasyonunu ölçebiliyor, kros korelasyon yapabiliyor, iki veya daha fazla kanalda geniş Lyapunov eksponentlerinin farkını değerlendirebiliyordu.

Önceki çalışmaların büyük çoğunluğu intrakranial EEG kayıtlarına dayanıyor-ken daha sonraki araştırmacılar saçlı deri EEG kayıtları ile araştırma yapmaya başlamışlardır.

Bu dönemlerde yapılan çalışmalar şunu büyük oranda ortaya koymuştur ki epileptik nöbet (epileptik deşarj) normal EEG'de aniden ortaya çıkan rastgele bir durum değildir. Epileptik nöbetten önce beyinde deşarjı haber veren önemli değişiklikler ol-

maktadır. Fakat nöbeti tahmin konusundaki yaklaşımların hemen tümü olayın farklı bir boyutunu ele almakta, tüm süreci net olarak ortaya koyan bir teknik henüz bulunmamaktadır. Nöbeti başlatıcı dinamiklerle onu engelleyici dinamiklerin aynı anda EEG dinamiğinde bulunduğu düşünüldüğünde ve her bir hasta için bu dinamiklerin paterninin farklı olduğu hesaba katıldığında nöbet tahmini algoritmalarının hassas ölçüm yapması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bireysel farklılıkların yanı sıra EEG kayıt teknikleri ve hastanın kullandığı ilaçların etkileri de dinamik EEG datalarının arasına gizlenmiştir ve bu da sonuçların özenli değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Tüm bunlar nöbet öncesi EEG’de bir bulgunun varlığını gösterse de bu değişikliğin paterni henüz net değildir (63).

2000 yılından bu yana bu konu uluslararası nöbet tahmin grubu (ISPG) tarafından daha sistemli bir şekilde gözden geçirilmektedir. Bu grubun 2002 yılında yaptığı ilk toplantı sonrasında farklı analiz tekniklerinin uygulandığı ve gözden geçirildiği 8 çalışma 2005 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları birbirleriyle uyumlu görünmemekte, 4 çalışmada nöbet tahmini konusunda olumsuz sonuç alındığı, 3’ünde olumlu sonuç alındığı, 1’inde ise uygulanan tekniğe bağlı olarak hem olumlu hem de olumsuz sonuç alındığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda pozitif sonuç bildirenler nöbetin tam vakitini değil, nöbetten saatler önce nöbet ortaya çıkabileceğinin tahmin edilebileceğini bildirmektedirler. Bu çalışma grubu denenmiş olan bütün EEG analiz tekniklerinin yaygın klinik uygulamalarda henüz kullanılmaya uygun olmadığı sonucuna varmıştır (66).

Nöbet tahmin analiz tekniklerindeki önemli sorunlardan bir tanesi EEG datalarının nasıl ve ne şekilde toplanacağı ile ilgilidir. Hangi EEG datası iktal durumu uzaysal ve zamansal anlamda en iyi gösterebilir? İktal sinyallerin kaydedildiği bölgelere uzak beyin bölgelerinin normal görünümü EEG kayıtlarının da incelemeye dahil edilmesi analiz tekniklerinin hassasiyetini artırabilmektedir. Fakat bu teknik, nöbetin başladığı bölgenin önceden belirlenmesini zorunlu kılar. Yine kaç bölgenin kaydının yapılacağı bu çalışmalarda bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Bu da büyük oranda iktal sürecin önceden bilinmesiyle ilintili bir durum gibi görünmektedir. Beynin tüm bölgelerinden alınan kayıtların aynı anda incelenmesi en güvenilir yol olarak görünmekle birlikte bu ancak son yıllarda çok güçlü bilgisayarların bireysel kullanımı ile mümkün olmuştur. Nitekim bu tarzda çok fazla beyin bölgesine ait sinyallerin aynı anda işlendiği son çalışmaların bazıları ilginç bir şekilde, epileptik odak olarak belirlenen bölgenin dışındaki başka bir elektrot bölgesinin umulmadık şekilde nöbet aktivitesiyle ilişkisi olduğunu

ortaya çıkarmıştır. Bu umulmayan sonuç iktal bölge dışındaki beyin bölgelerinin de epileptik bir ağ anlamında epileptogenezdeki önemini ortaya koymuştur (67).

Üstte sıralanan bu bulgular nöbet tahmini için yapılan EEG incelemelerinde kullanılacak elektrot sayısından daha çok elektrotların hangi bölgeye yerleştirileceğini önemli hale getirmektedir (63).

Nöbet tahmini için yapılan çalışmaların büyük kısmında interiktal bir dönem tanımlamaktadır, ancak incelemede kontrol için alınan epokların bu interiktal dönemin neresinden alınacağını belirlemede netlik yoktur. Bu da o çalışmaların standardizasyonunu büyük oranda azaltmaktadır.

Maiwalt ve arkadaşları 1998 ile 2003 yılları arasında yapılmış 14 çalışmayı gözden geçirdiklerinde çalışmaların yarısında nöbet tahmininin interiktal kontrol sinyalleriyle karşılaştığını belirlemişlerdir (68).

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

### **GEREÇ**

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü Klinik Nörofizyoloji birimi EEG l aboratuvarı arşivinde yapılan taramada, 2001-2009 yılları arasında incelemesi yapılmış fokal epilepsili yetişkin hastalardan 8'inin ve epileptik olmayan 5'inin EEG kayıtları retrospektif olarak incelemeye alındı. Bu 8 hastanın nöbetlerinin kaynağı heterojendi. Hastaların 5'i erkek, 3'ü kadındı ve yaşları 25-45 arasında (ort 35 ) değişiyordu. EEG kayıt süreleri 3-48 saat arasında değişiyordu. Hastaların yalnızca uyanıklık dönemi EEG kayıtlarında inceleme yapıldı. Hastalardan 2'sinde EEG kaydı sırasında klinik nöbet gözlenmişti ve klinik nöbetle eşzamanlı olarak EEG kaydında iktal değişiklikler saptanmıştı. 6 hastada klinik nöbet gözlenmemişti. Bir hastada 3, diğerinde 2 klinik nöbet olmuştu ve bu nöbetler uyanıklıkta ortaya çıkmıştı.

Bu l aboratuvarında EEG kayıtları saçlı deriden yüzeyel olarak yapılmakta, kayıt elektrotları uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilmektedir. EEG kayıtları 32 kanal, 200Hz  rnekleme frekansı olan Grass Telefactor EEG Review and Analysis versiyon 2,10 model dijital video EEG sistemi kullanılarak kaydedilmektedir. Yazılım olarak Twin 2, 0 programı kullanılmaktadır.

## YÖNTEM

Epilepsi birçok etiyolojik mekanizmayı içeren fokal veya yaygın deşarjlar nedeniyle ortaya çıkan klinik nöbetlerle karakterize, nöronal sistemin sağlıklı olması halidir.

Beynin bu anormal durumu birçok açıdan araştırılmıştır. EEG işaretinden yararlanarak da birçok araştırma yapılmıştır (69; 70; 71). Ancak bu araştırmalara rağmen henüz bu konuda yeterli bir sonuç alınmamıştır. Bu konuyu EEG üzerinden araştırmak için beyin çalışma mekanizmasını iyi anlamak, EEG işaretini iyi tanımak ve en önemlisi de işaret işleme metotlarını iyi bilmek gerekir.

Biz bu araştırmayı yaparken kendimize şu soruları sorduk:

- Epileptik bir EEG’de nöbetler arası (interiktal) işaret ile sağlıklı bir EEG’deki işaret bir birinden ayırt edilebilir mi?
- Eğer ayırt edilebiliyorsa epileptik veriler bize epileptik bölgenin yeri ve durumu hakkında bilgi verebilir mi?
- Bu veriler ışığında nöbet zamanı önceden tahmin edilebilir mi?

Bu açıdan EEG analizi önemli olduğu kadar aynı zamanda kritiktir. Kullanılan veya üretilen analiz tekniğinde hata payı minimum düzeyde olmalıdır. Klasik yöntemlerden modern yöntemlere kadar tüm analiz işlemlerinde EEG işareti için en temel karakteristik tanımlaması “*durağan olmayan, kararsız veya kaotik ve çok bileşenli bir işaret*”tir şeklindedir.

*Durağanlık gerektiren analiz tekniklerinde* EEG işareti üzerine kayan bir pencere konulmakta, pencerede kalan işaret parçası durağan veya yarı durağan kabul edilerek inceleme yapılmaktadır (72). Bazı çalışmalarda ise nöbet durumuna yaklaştıkça EEG işaretinin kendi içerisinde *faz döngüsünün değişimi veya evrimi* incelenmiştir (73). Kimi çalışmalarda ise bu fazın gene kendi içerisinde (bir *sitten* -kayıt bölgesinden alınan işaret) zaman ilerledikçe *senkronizasyonunun* nasıl değiştiğini incelenmiş ve değişim oranı kullanılarak nöbet hakkında bazı veriler elde edilmiştir (74; 75)

Bazı çalışmalarda EEG işaretinin siteler arası *faz senkronizasyonunun* değişimi incelenmiştir (76). EEG işaretinin kaotik bir işaret olması dolayısıyla, bu işaretin *kaotiklik endeksi* kısa süreli *Lyapunov eksponenti*, *gizli korelasyon boyutu*, *entropi* gibi metotlar kullanarak incelenmiş ve nöbetten saatler öncesinde nöbet tahmininde bulun-

maya çalışılmıştır (74; 77; 78). İnvaziv EEG kaydından yararlanan çalışmalardan bazıları epilepsi nöbetini 3 saat önceden ve noninvaziv EEG'den yararlanan bazı çalışmalarda 30 dakika öncesinden tespit edilebildiğini ifade etmişlerdir (74; 75)

Klinik bulgulara ve işaret işlemeye dayalı yapılan bu çalışmalar ışığında EEG işaretini incelediğimizde epileptik EEG'de *spike* (diken) diye adlandırılan farklı formatta küçük enerji deşarjlarından kaynaklanan dalgacık komplekslerinin olduğunu görmekteyiz. Diken dalgacıkları sağlıklı bir kişiden yapılan EEG kaydında da bulunabilir. Ancak epileptik olan ile sağlıklı kişiden kaydedilen dikenlerin formatlarının farklı olabileceği düşünülmektedir. Bu dalgacıklar bazen jeneralize olurlar bazen de olmazlar.

Literatürde dikenlerin karakteristik analizine dayalı çalışmaların yetersiz olduğu tespit edildi ve bu açıdan EEG'de çıkan dikenlerin analizinin yararlı olacağı düşünüldü.

Bu çalışmayı yaparken şunlar sorgulandı ve araştırılmaya çalışıldı:

Öncelikle diken nedir? Nasıl bir dalgacık kompleksidir? Dikenin ortaya çıkmasında ne tür mekanizmalar ve nasıl rol oynarlar? EEG ile nöbet tahmin algoritmalarında olduğu gibi, diken ortaya çıkmadan 1-2 sn öncesinde EEG işaretinde bir öncüle sahip mi ve bu tespit edilebilir mi? Dikenlerin karakteristik yapısından EEG'nin o anki durumu hakkında bilgi edinebilir mi? EEG'de nöbet ortaya çıkartan deşarja doğru ilerledikçe bu dikenlerin karakteristik yapısında bir değişim-dönüşüm oluyor mu?

Bu ve benzeri sorulara cevap aramak için diken dalgacıklarının karakteristiği işaret işleme teknikleri kullanarak birçok açıdan incelmeye alındı.

Bu çalışmada kullanılan işaret işleme metotları şöyle özetlenebilir:

Beynin nöronal sistemi tarafından üretilip saçlı deri yüzeyine yansıyan elektrik enerjisi (*EEG işareti*) frekans bandı sınırlı, durağan olmayan, birçok bileşeni olan ve üstelik içinden iletiği biyolojik ortamdan da birçok gürültü çeşidi de karışmış bir işarettir.

Bu karmaşık işareti genel anlamda aşağıdaki gibi ifade edebiliriz;

$$x(t) = \hat{x}(t) + n(t) \quad (1)$$

Burada  $x(t)$  yüzey EEG si ve  $\hat{x}(t)$  nöronal sistemin ürettiği çok bileşenli işarettir.  $n(t)$  ise işarete karışmış toplam gürültüyü ifade eder. Nöronal sistem tarafından yürü-



tülen işleme göre bu karmaşık işaretin genliği, fazı/frekansı modüle edildiğinden zamanla değişim gösterebilmektedir.

EEG kayıtları doğal olarak reel işaretlerdir. Bu tür işaretlerin daha detaylı incelenmesi ve işlenebilmesi için (özellikle işaretin fazından söz edebilmek için) işaretin analitik formda (yani kompleks) olması gerekir. EEG işaretini kompleks forma dönüştürmek için Hilbert transformu kullanıldı ve kompleks EEG işaretimiz:

$$s(t) = x(t) + jx_h(t) \quad (2)$$

şekline dönüştü. Burada  $x_h(t)$  işaretin sanal kısmıdır,  $x(t)$  nin Hilbert transformu alınarak elde edildi.

Gürültüsüz bir kompleks işarete anlık genlik,  $A(t)$ , ve anlık faz,  $\phi(t)$ , işarete ve dolayısıyla işareti üreten sisteme özgüdürler. Gürültülü bir ortamda ise bu iki terim, içinde barındırdığı gürültü oranına bağlı olarak (işaretin gürültüye oranı; SNR olarak ifade edilir), işaret gürültü içerisinde gömülmüş olabilir. Dolayısıyla bu durumda işaretin genliğini ve fazını tanımlamak oldukça zordur. Ancak istatistiksel yöntemlerle işaret kısmen gürültüden arındırılabilir.

Gürültülü şartlar altında kompleks EEG işareti genel anlamda aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$s(t) = A(t)e^{j\phi(t)} + n(t) \quad (3)$$

Gürültüsüz bir ortamda işaretin faz terimi  $\phi(t)$  genellikle kompleks işaret kendi modülüne (yani mutlak genliğine) bölünerek elde edilir şöyle ki: faz terimi

$$e^{j\phi(t)} = \frac{s(t)}{|s(t)|} \quad (4)$$

ve işaretin anlık fazı

$$\phi(t) = \ln \frac{s(t)}{|s(t)|} \quad (5)$$

şeklinde elde edilir.

EEG gibi durağan olmayan kompleks işaretleri analiz ederken

- işaretin genliğinden
- işaretin fazından

- işaretin hem genlik hem de fazını içeren enerji değişim ve dönüşümünden
- ve/veya bu parametrelerin türevlerinden yararlanılabilir.

Bir işareti analiz ederken işaret işleme tekniklerinden analiz amacına göre en uygun olanı seçilir ve olduğu gibi veya bazen de amaca göre modifiye ederek uygulanır. Bu araştırmada işaret işleme teknikleri içerisinde zaman-frekans tekniklerinden olan kısa süreli *Fourier dönüşümü*, *dalgacık analizi*, *Wigner dağılımı* gibi modern yöntemlerin kullanılmasının daha yararlı olacağı düşünüldü. Bunun yanı sıra *faz kitlemesi*, *faz ve enerji senkronizasyonu* gibi analiz teknikleri kullanılmasının da araştırmamızı detaylandıracağını düşündük. Ayrıca *zamansal*, *spektral ve uzaysal koherans teknikleri* ve kaotik sistemlerin kaotiklik derecesini ölçmek için kullanılan *maksimum Lyapunov Exponentini* de EEG analizi için kullanmak mümkündür.

İşaretin fazını kullanarak, içerisinde aynı fazda olma (in phase), ters fazda olma (out of phase) ve faz kilitlenmesi (phase-locking; PL) gibi durumları yansıtan faz senkronizasyon endeksi (phase synchronisation index) elde edilerek EEG kantifiye edildi. Burada faz senkronizasyonu endeksi iki proses veya işaret arasındaki faz benzerlik şiddetini vermektedir. Eğer bu endeks (1) ise sistemler aynı fazda, (0) ise ters fazda ve belli bir zaman dilimi için (0) ile (1) aralığında sabit bir değere eşit olursa bu durumda da faz kilitlenmesi olmuştur denir. Yani iki proses bu süreçte paralel iş yapmaktadırlar. İşaret fazları ile ilgili bu süreçler nöbet tahmini üzerinde yapılan çalışmalarda anlatılmıştır (66). Bu süreç olay ilişkili işaretlerinin analizinde de kullanılmıştır (67; 68)

Mamafih, uğraşılan proses (EEG işareti) çok miktarda gürültünün karıştığı bir prosesdir. Dolayısıyla faza karışan gürültü etkisini minimize etmek için kayıtlarımızda örnekleme zamanı olan 0.005 saniye (1 örnek) yerine 0.075 saniyede (15 örnek) kaydedilen örneklerin faz ortalaması alındı. Böylece gürültülü EEG işaretinin fazları arasındaki senkronizasyon endeksi aşağıdaki gibi ifade edildi:

$$\phi_{x,y}(t) = \exp(-j \left| \sum_{i=1}^N \phi_x(t) - \sum_{i=1}^N \phi_y(t) \right|); \quad \phi_{x,y}(t) \in [0, 1] \quad (6)$$

Aynı şekilde işaretin genliğinden de 0.075 saniye (15 örnek) alınarak içerdikleri ortalama enerji hesaplanarak aşağıdaki gibi enerji senkronizasyon endeksi elde edildi.

$$E_{x,y}(t) = \exp(-j \left| \sum_{i=1}^N s_x(t) - \sum_{i=1}^N s_y(t) \right|); \quad E_{x,y}(t) \in [0, 1] \quad (7)$$

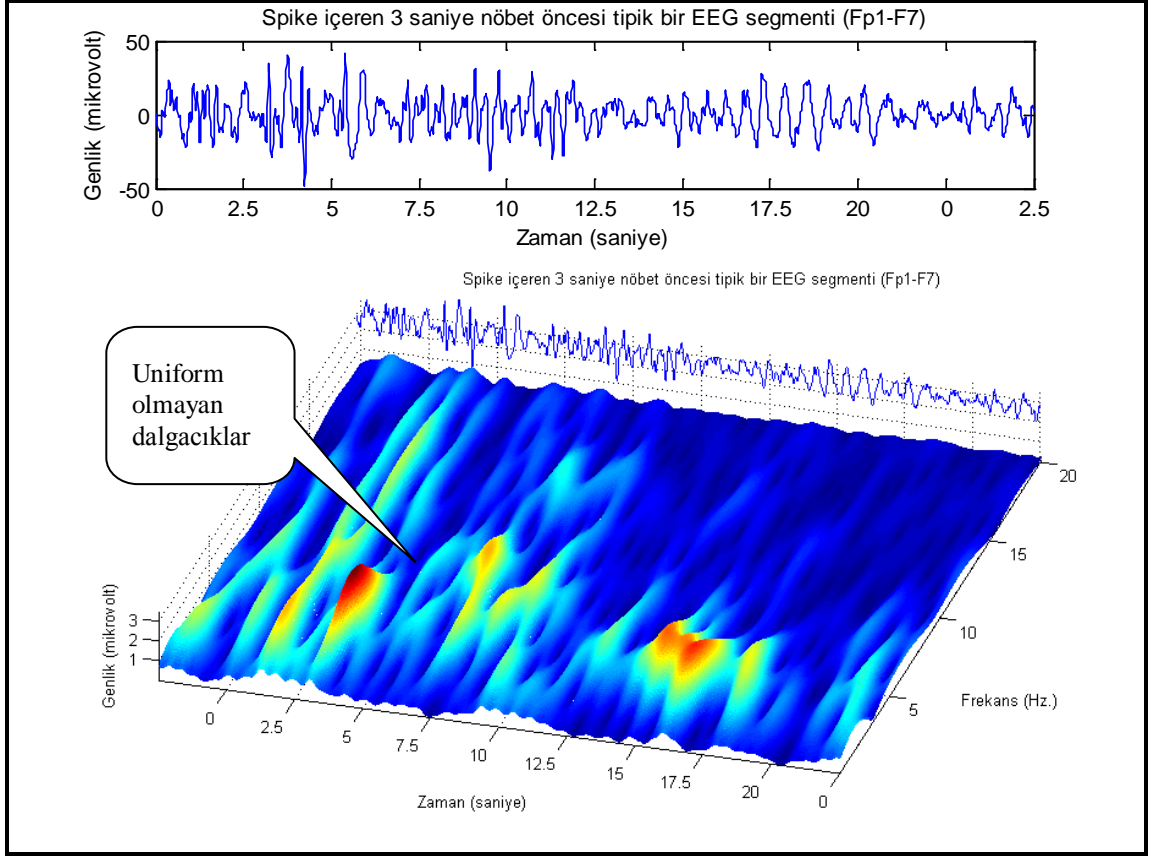
Bu iki denklem ile elde edilen sonuçlar incelemeye alındı.

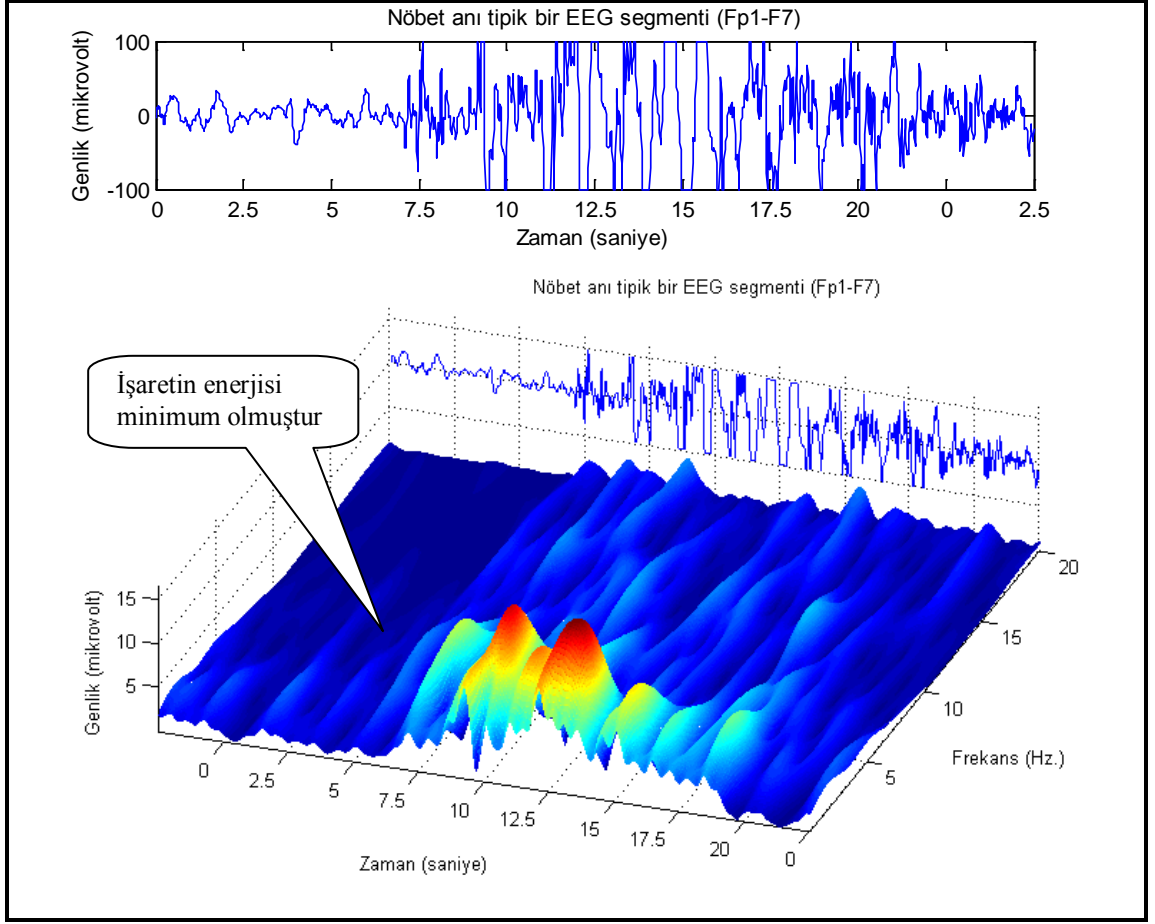
Ayrıca bu çalışmada, daha öncede değinildiği gibi, EEG işareti içerisinde ortaya çıkan diken işaretleri zaman, frekans ve zaman-frekans domeynlerinde incelendi. EEG'deki dikenlerin tam olarak ortaya çıkması için öncelikle işareti sentetik olarak oluşturulan diken formatı ile konvolusyonu alınarak filtrelendi. Frekans analizi için Hızlı Fourier Dönüşümü (Fast Fourier Transform; FFT) ve zaman-frekans analizi için de Sürekli Dalgacık Dönüşümü (Continuous Wavelet Transform; WT) kullanıldı. Ana dalgacık olarak da efektif süresi kısaltılmış Morlet dalgacığı kullanıldı. Elde edilen sonuçlar zaman, faz, frekans ve genlik gibi bir çok açıdan incelendi ve değerlendirildi.

## **BULGULAR**

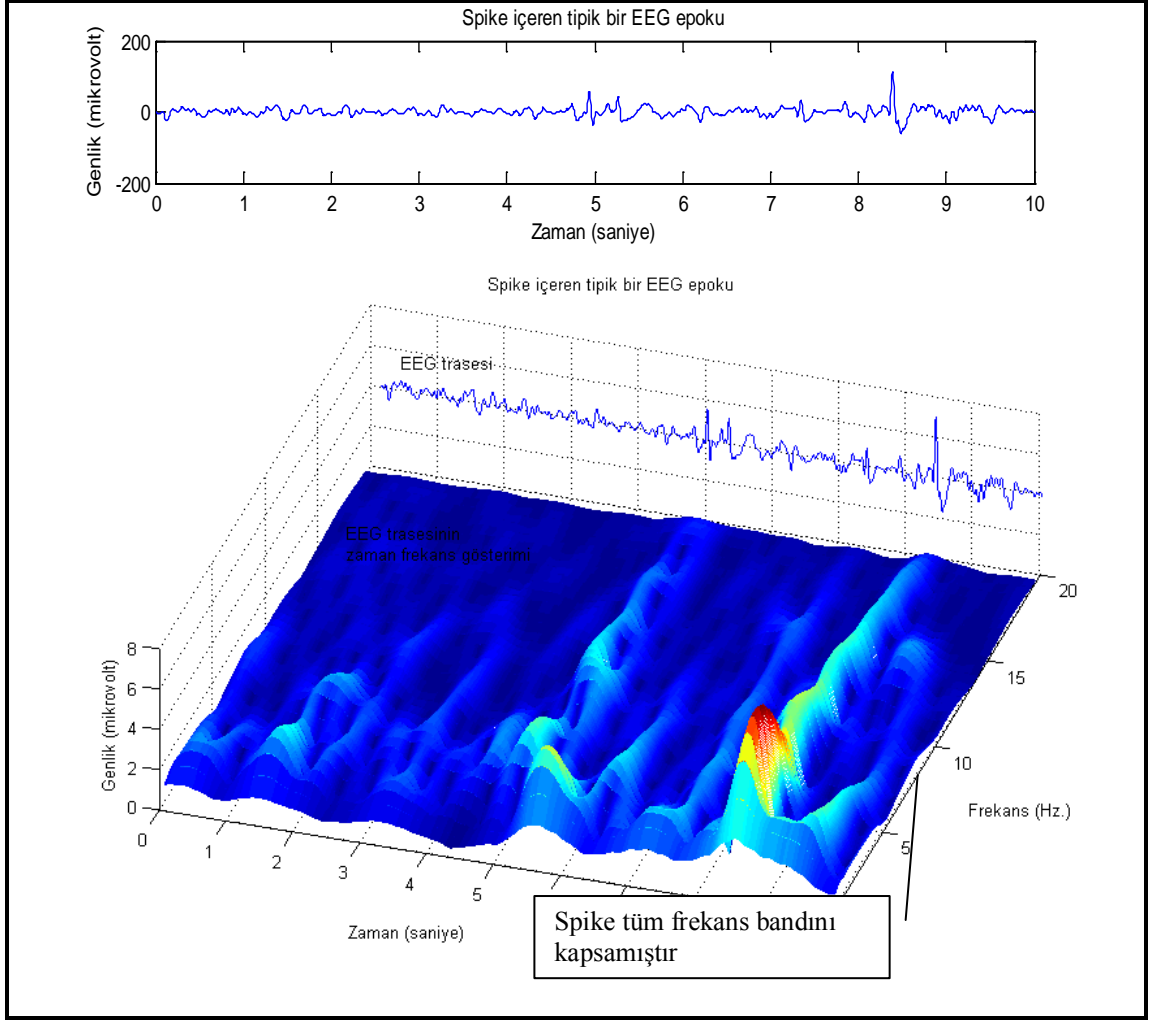
Yapılan çalışmanın daha iyi anlaşılabilmesi ve yukarıda sorulan soruların cevaplarını araştırmak için yöntem bölümünde değinilen yöntemlerle çok sayıda EEG işareti birçok açıdan incelendi. Bu incelenen sonuçlardan bazıları örnek olarak bu bölümde tek tek analiz edilecektir.

Öncelikle ilk aşamada epileptik bir EEG’de nöbete yaklaşırken ve tam nöbet anı, ve sağlıklı bir EEG segmenti görüntülerinden başlanarak inceleme yapıldı (Şekil 4-7). Şekil 4’de epileptik bir hastanın 16 kanal 10-20 sistem ile kayıtlanmış bir EEG segmenti görülmektedir. Bu segment gibi bir çok EEG segmentini incelediğimizde epileptik nöbet anını diken karakteristiğinden yararlanarak önceden tahmin etmenin bu aşamada imkansız olduğu düşünüldü. Ancak nöbet zamanına kısa bir süre kala (bir dakikadan daha kısa bir süre) EEG trasesindeki dikenlerin formatlarının ve sıklığının değiştiği görüldü. Nöbet anına yaklaşırken işaretin nasıl bir değişim içerisine girdiğini daha yakından izlemek için bu epileptik EEG’nin (Fp1-F7) sitinden ardışık alınan iki örneğin zaman-frekans gösterimleri incelendi ve sonra da aynı sitten kayıtlanan sağlıklı bir denekten alınan EEG örneği ile karşılaştırıldı.

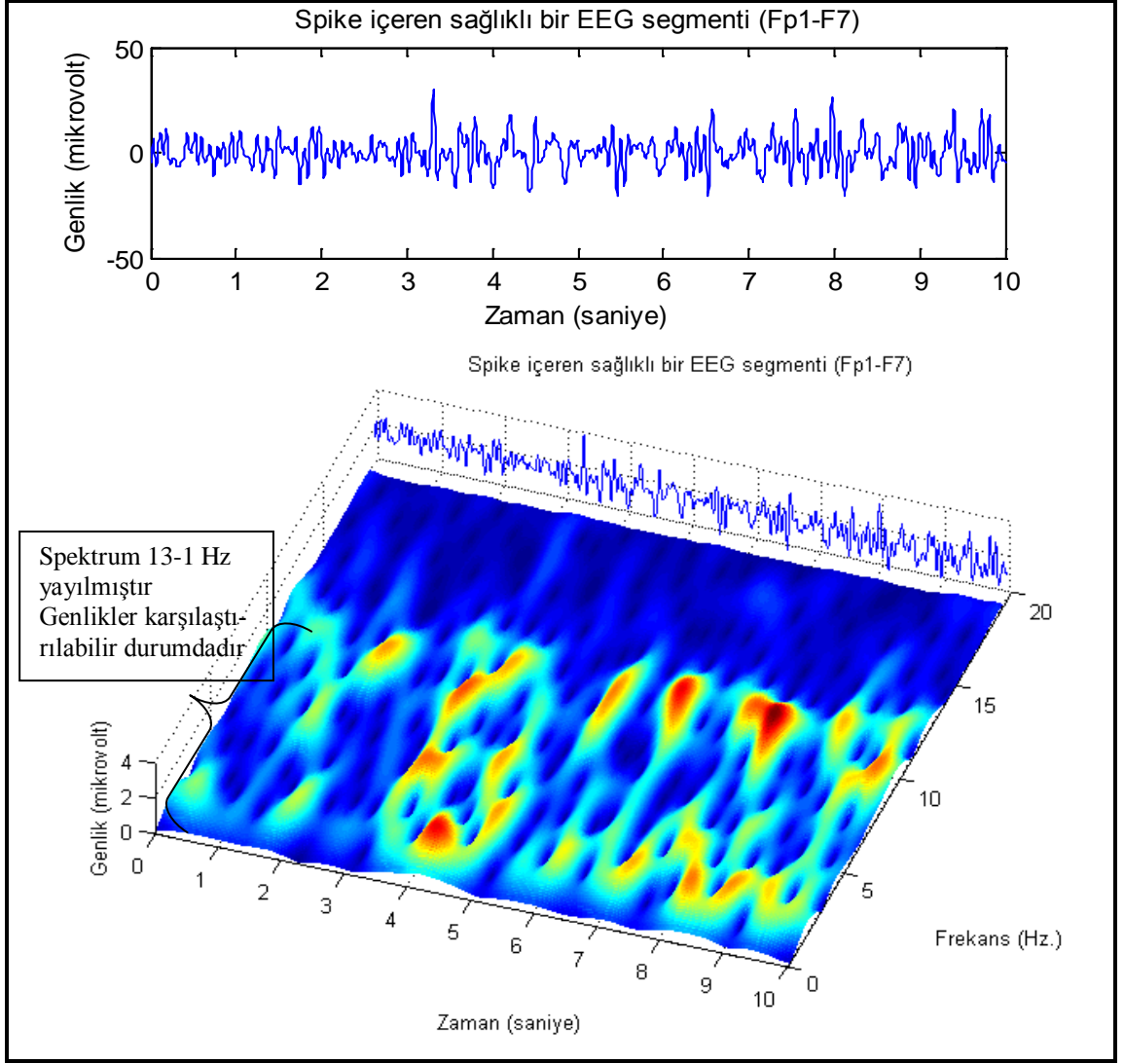




Şekil 5. Epileptik bir EEG işaretinde tam nöbet anında zaman-frekans karakteristiğinde nasıl bir değişim olduğu gösterilmiştir. Görüldüğü gibi nöbet anında EEG işaretinin genliği aşırı bir şekilde büyümüşür. Nöbet sırasında işaret bileşenleri uniform değildir. Ayrıca hemen nöbet öncesinde işaretin anlık genliği minimum düzeye düşmüştür.



Şekil 6. Epileptik EEG’de çıkan dikenlerin EEG trasesinde zaman-frekans karakteristiği. Görüldüğü gibi dikenler 30-40 Hz’lerden başlayarak 1 Hz’e kadar tüm frekans spektrumunu içermektedir. Doğal olarak düşük frekanslarda genlik yüksek frekanslara göre daha büyüktür



Şekil 7. Sağlıklı bir denekten alınan bir EEG örneğinin zaman-frekans karakteristiği. Sağlıklı bir EEG’de spektrumun büyük oranda 0-13 Hz aralığında kaldığı gözlenmektedir. Bileşen enerjileri bu dar bantta serpiştirilmiştir. Ayrıca 12 Hz ve 4 Hz civarı başta olmak üzere spektrumdaki bileşenlerin genlikleri/enerjileri karşılaştırılabilir durumdadır

Şekillerden de görüldüğü gibi epileptik EEG ile sağlıklı bir EEG farklı karakteristikler sergilemektedirler.

Epileptik bir EEG için bu karakteristikler şu şekilde özetlenebilir;

- Genlik daha yüksektir.
- Frekans bandı daha yüksek değerlere çıkabilmektedir (Örneğin 35 Hz kadar).
- Nöbet anı yaklaştıkça EEG işaretinin içerdiği enerji tüm sitlerde düşmektedir.
- Nöbet anı yaklaştıkça fokal olarak tanımlanan sitlerde enerji daha da belirgin bir şekilde düşmektedir.
- Nöbet anı ve sonrasında da tüm sitlerde enerji seviyesi aşırı bir şekilde artış göstermektedir.



Sağlıklı bir EEG için bu karakteristikler şu şekilde özetlenebilir;

- Genlik epileptik EEG ye göre daha düşüktür.
- Frekans bandı epileptik EEG ye göre daha düşüktür. Örneğin 12-15 Hz değerlerinin altındadır.

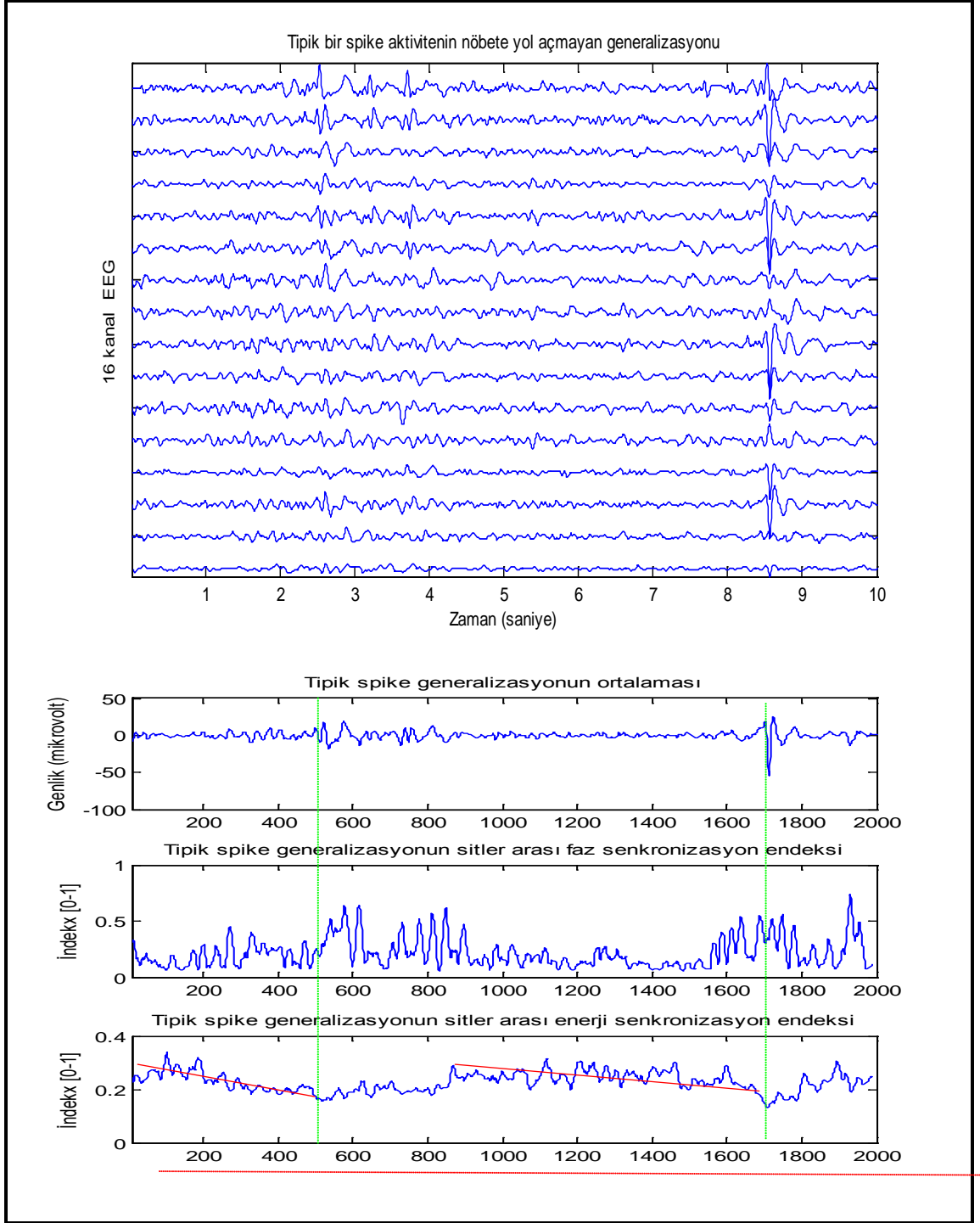
Bu aşamadan sonra EEG işaretinin faz ve enerji senkronizasyonu bir kaç örnekle değerlendirildi (Şekil 8-11). Bu örneklerden üçü epileptik EEG'yi (birinci örnekte az, orta derecede ve çok jeneralize olmuş dikenler mevcut; ikinci örnekte daha sık jeneralize olmuş dikenler ve en son örnekte de daha geniş bir EEG segmenti dikkate alınmış) ve biri de sağlıklı EEG'yi göstermektedir. Bu örneklerde önce zaman domeyninde 16 kanal EEG ve altlarında bu EEG'lerin analiz grafikleri gösterilmiştir. Bu analiz grafiklerinde üstteki trase 16 EEG sitinin ortalama işareti, ortadaki bu 16 EEG işaretlerinin fazları arasındaki senkronizasyon ve en alttaki trase de yine bu 16 kanal EEG işaretlerinin arasındaki enerji senkronizasyonu görülmektedir.

Şekillerden de görüldüğü gibi epileptik EEG'de:

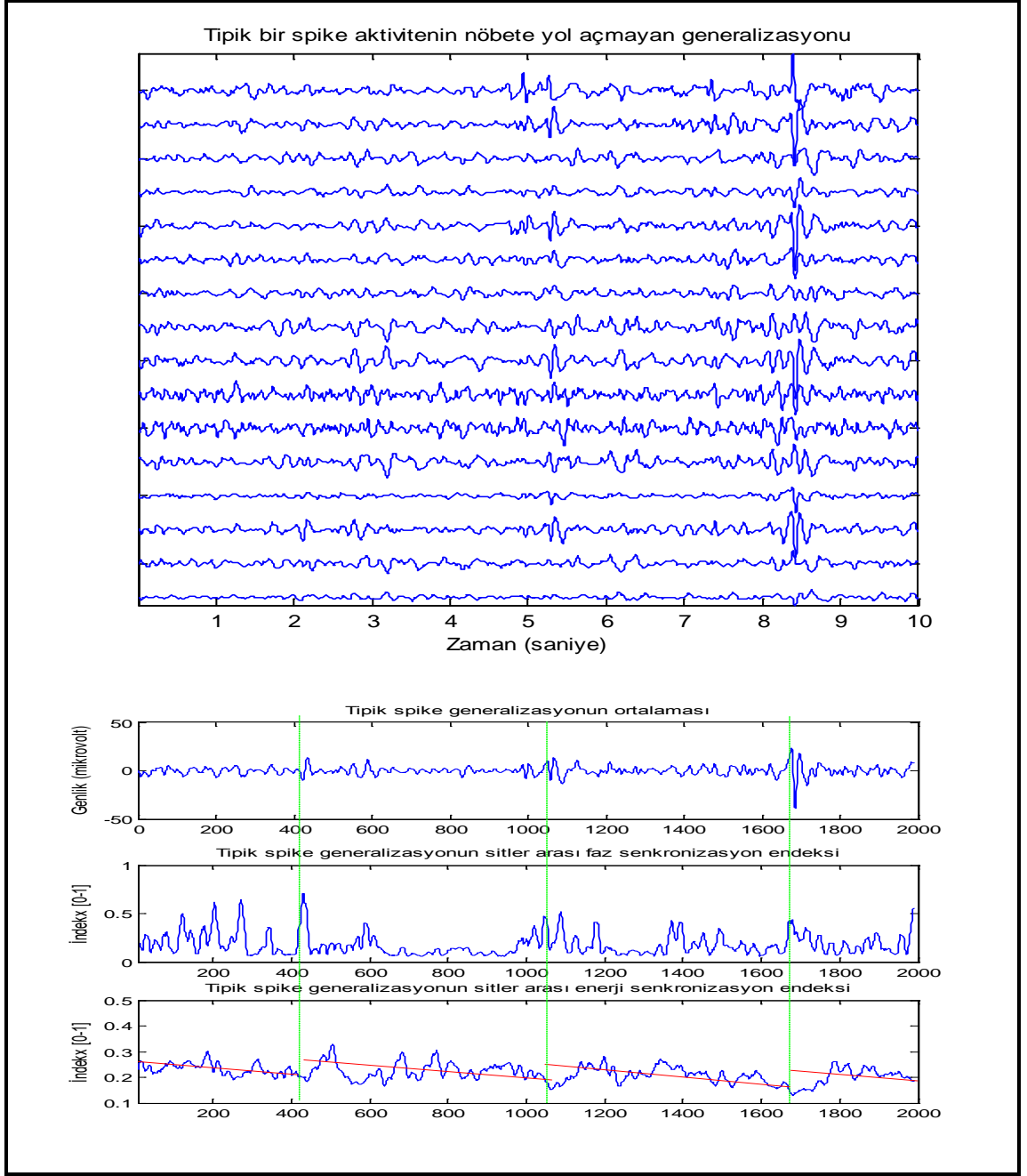
- EEG işaretinin ortalaması nöbet tahmini konusunda bariz bir bilgi verememektedir.
- Faz senkronizasyon endeksi de (kısa süreli bir değişim dikkate alındığından) net bir bilgi vermemektedir. Ancak genede bir uzman tarafından dikkatlice bakıldığında spike'dan hemen önce, spike zamanı ve sonrasında senkronizasyonun değerinin ortalama bazında daha düşük olduğu görülür.
- Enerji senkronizasyonu ise belli bir değerden (0.4 den daha küçük) başlayarak 0.2 ye kadar düşmektedir. Bu düşük değere her yaklaşımında bir spike jeneralizasyonu hareketi ile bu endeks yeniden daha yüksek seviyelere çıkmaktadır.
- Enerji jeneralizasyonun eğrisi uzun bir dönem gözlemlendiğinde nöbet yaklaştıkça dereceli olarak 0.2 değerinin altına da düşmektedir.
- Enerji jeneralizasyonun eğrisi 0.1 civarına düştüğünde klinik nöbet görülmektedir.

Şekillerden de görüldüğü gibi sağlıklı EEG'de:

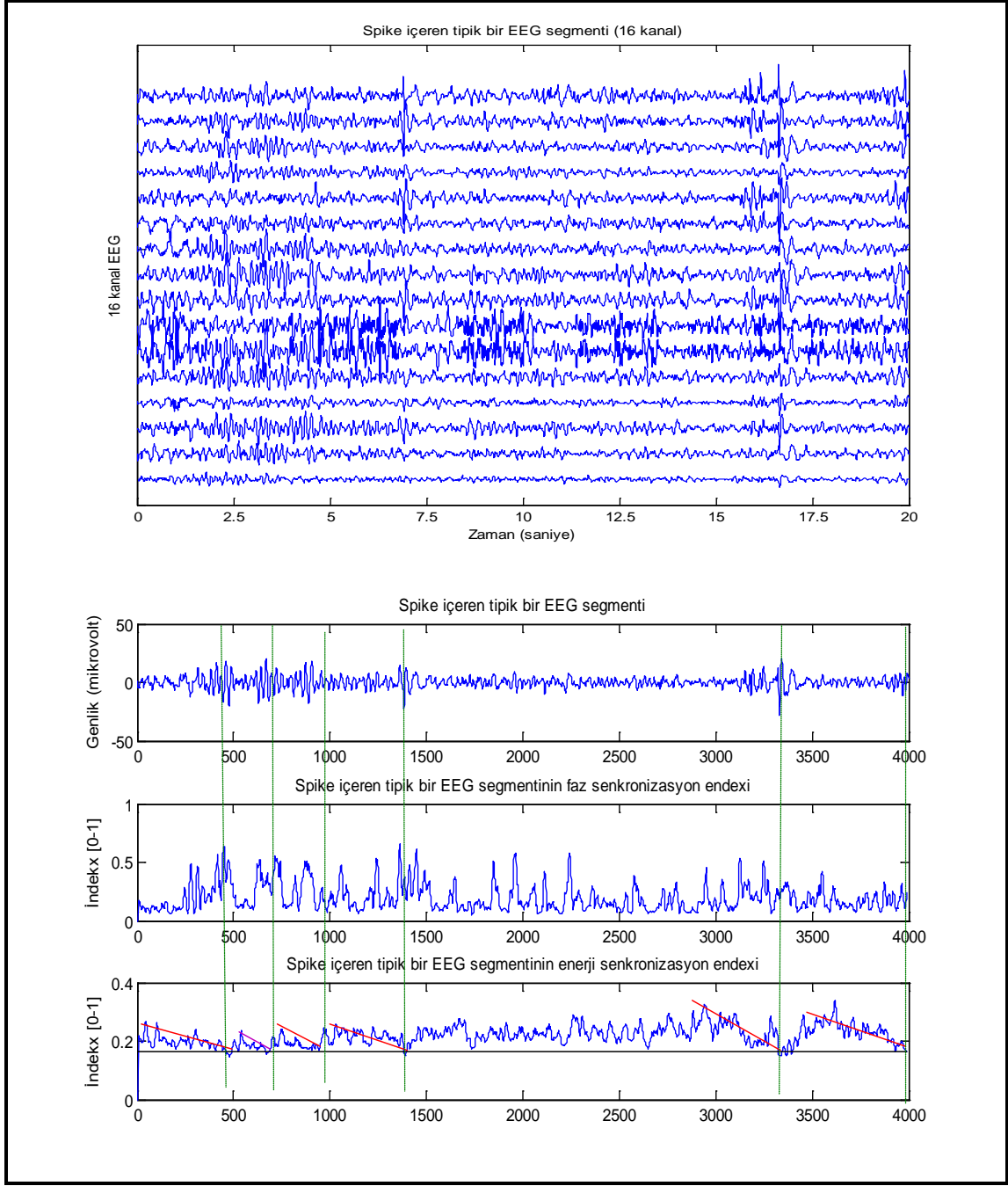
- Faz senkronizasyonu epileptik EEG'ye göre daha homojen bir yapı göstermektedir.
- Enerji senkronizasyon endeksi daima 0.2 değerinin üzerinde seyretmektedir.
- Enerji senkronizasyon endeksi epileptik EEG'ye göre düşme eğilimi göstermemektedir.



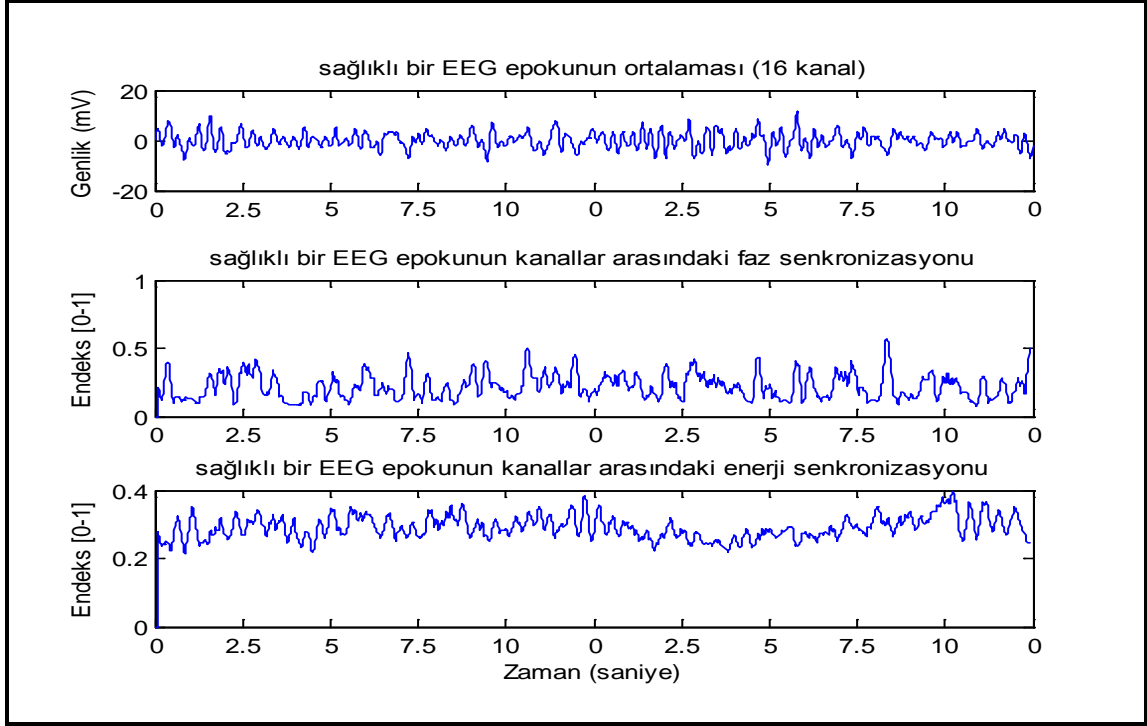
Şekil 8. Şekilde kısmen jeneralize olmuş ve hemen hemen tam jeneralize olmuş diken içeren epileptik bir EEG segmenti gösterilmiştir. Görüldüğü gibi diken anı ve dikenden hemen sonra tüm sitlerin faz senkronizasyon endeksi yükselmiştir. Ancak bu endeks ikinci bir dikenin başlama anına kadar yavaş yavaş düşmektedir. Bu karakteristik enerji senkronizasyon endeksinde daha da belirgin bir şekilde kendini göstermiştir. İlginçtir ki enerji senkronizasyonu 0.2'nin altına düştüğünde EEG'de jeneralize diken çıkmasının olasılığı oldukça artmaktadır.



Şekil 9. Epileptik olmayan bir EEG segmentinin faz ve enerji senkronizasyon karakteristikleri gösterilmiştir. Görüldüğü gibi bu iki senkronizasyon endeksi de epileptik EEG'ye göre daha uniformdur. Enerji senkronizasyonu hiç bir zaman 0.2'nin altına düşmemektedir.



Şekil 10. Şekil 8 ve 9 da gösterilen karakteristik yapı prosesin daha iyi anlaşılabilmesi için tekrarlanmıştır. Bu şekilden görülüyor ki dikenin ortaya çıkması ve dolayısıyla EEG'nin dikenler öncesinde sitler arası asenkronizasyonu tamamıyla gelişigüzeledir. Yani asenkron olma eğilimi değişebilmektedir.

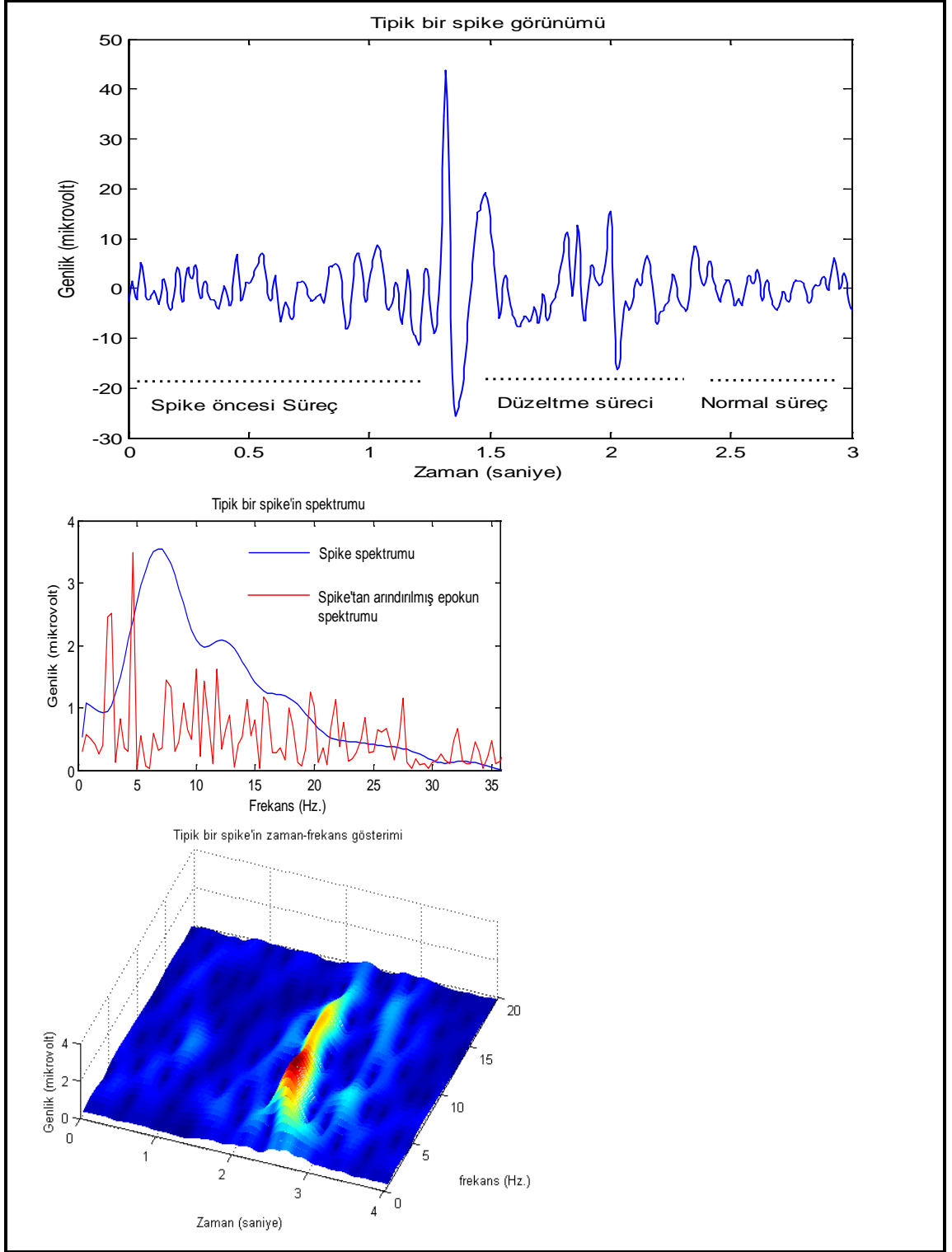


Şekil 11. Epileptik olmayan bir EEG segmentinin faz ve enerji senkronizasyon karakteristikleri gösterilmiştir. Görüldüğü gibi bu iki senkronizasyon endeksi de epileptik EEG'ye göre daha uniformdur. Enerji senkronizasyonu hiç bir zaman 0.2'nin altına düşmemektedir.

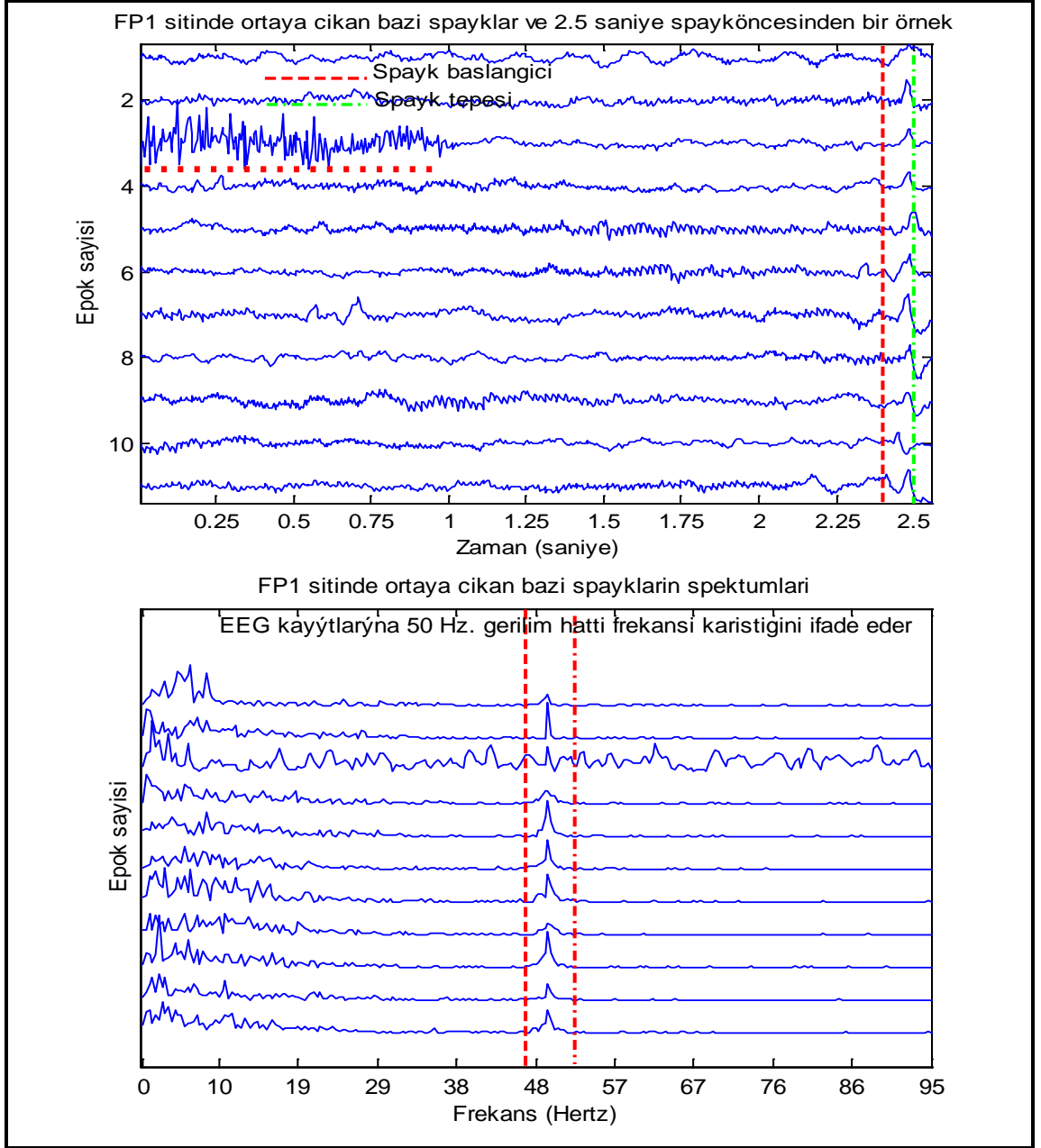
Bu bulgulardan yola çıkarak acaba diken formatın kendisi bize nöbet tahmini hakkında bilgi verebilir mi? diye diken formatları araştırıldı. Bu durumda öncelikle diken nedir? Nasıl bir dalgadır? Hangi karakteristik yapıya sahiptir? gibi soruların cevabı şekillerle açıklamaya çalışıldı. Bir spike işareti şekil 12'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi zaman domeyninde bu işaretin karakteristiğini global olarak ifade edersek bir dalgalı kompleks ve ardından da daha düşük frekanslı bir normalleşme periyodu görülmektedir. Şekil 12'de bu tipik işaretin spektrumu da verilmiştir. Görüldüğü gibi işaretin ani çıkışından dolayı dalgalığın spektrumu 1-35 Hz frekans bandını kapsamaktadır. Daha modern bir analiz tekniği olan Wavelet dalgalı tekniği ile işaretin zaman-frekans gösterimi analiz edildiğinde bu işaretin karakteristiği daha net olarak görülmektedir. Şekil 12'de işaretin enerji harmonisi 25 Hz civarında başlayıp çok kısa sürede 1 Hz civarına düşerek sürecini tamamlamıştır (0.25 saniye kadar). Bu demektir ki bu mekanizma veya mekanizmanın bir parçasında/bölümünde bir şekilde bir enerji birikimi olmuştur ve bu enerji bir anda deşarj olarak veya deşarj edilerek sistem normal konuma geçmiştir. Diğer bir deyişle diken bir normalleştirme hareketi gibi görülmektedir.

Şekil 13'te bir epileptik hastanın Fp1-F7 sitinden kayıt edilen EEG'de nöbetten yaklaşık 50 dakika öncesinde ard arda geçen dikenler ve bu dikenlerin öncesi 2.5 sn süreli epoklar olarak gösterilmiştir ve bu dikenlerin spektrumları da şekil 13'te verilmiş-

tir. Bu grafiklerden de görüldüğü gibi diken öncesi evrede dikenin ortaya çıkacağını gösteren herhangi bir işaret tespit etmek şu aşama ve şartlarda mümkün olmamıştır. Daha önce verilen diken öncesi dönemin zaman-frekans karakteristikleri de (şekil 4-6) tamamıyla geliş güzel bir yapıda olduğunu görsel olarak bize sunmuştu. Ancak bu iki boyutlu karakteristik yapı spektral olarak toparlandığında şu görülmektedir; İşaretin enerjisi en düşük seviyeye düştükten sonra (yani işaretle ortaya çıkması gereken enerji sistemde birikmiştir) sistem tuttuğu bu minik enerjiyi deşarj yoluyla ortaya çıkarmakta ve kendini düzeltmektedir.

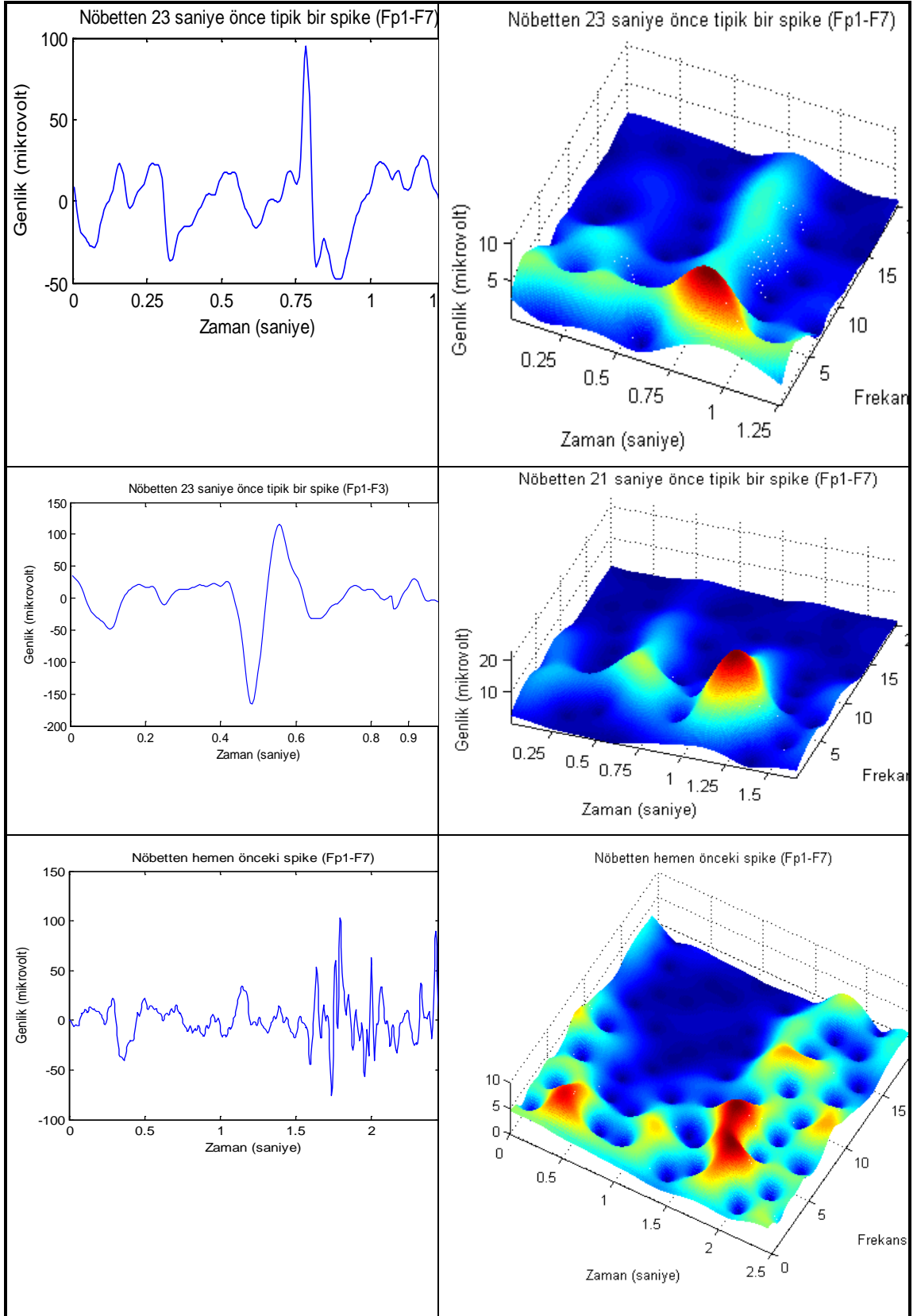


Şekil 12 Epileptik EEG'de çıkan tek bir dikenin zaman-frekans karakteristiği. Bir dikenin frekansının yüksek frekanstan (20-30 Hz. ) başlayarak çok düşük frekanslara kesintisiz bir şekilde tüm frkansları içerdiği net bir şekilde görülmektedir.

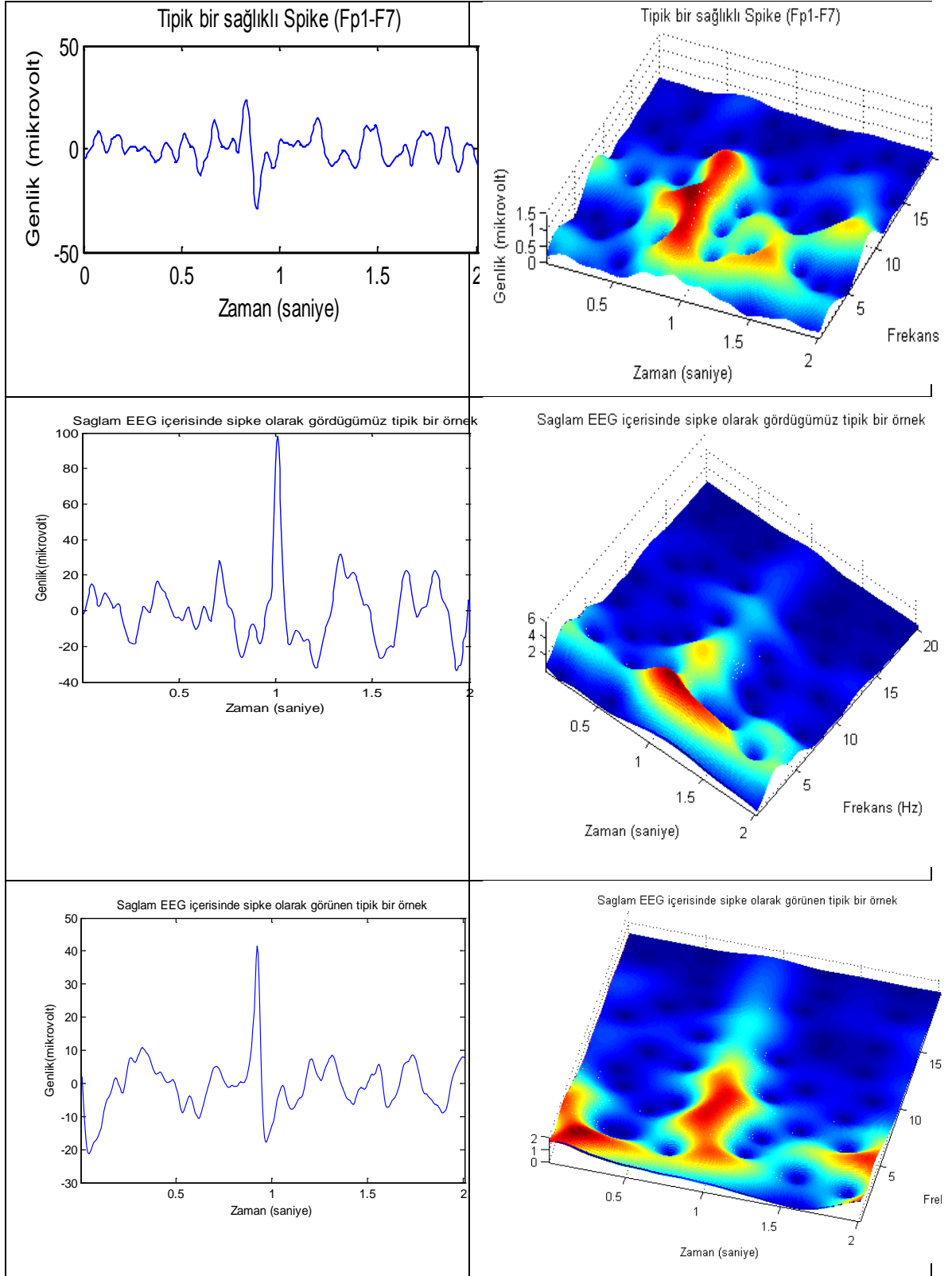


Şekil 13. Bu şekilde üstte epileptik bir EEG işaretinden nöbetten yaklaşık 50 dakika önce ardı ardına ortaya çıkan dikenlerden 11 diken ve bu dikenler öncesi süreçten 2,5 saniye süreli epoklar gösterilmiştir. Altta ise bu EEG epoklarının spektumları gösterilmiştir. Spektrumda 50 Hz enerji hattı frekansı ortaya çıkmıştır. Görüldüğü gibi epokların zamansal ve spektral karakteristikleri aynı sitden alınmalarına karşın benzerlik göstermemektedir ve epileptik süreçle ilgili zamansal veya spektral hiç bir marker bu aşamada tespit edilememektedir.





Şekil 14. Bu şekilde nöbetten 23 saniye önce, 21 saniye önce ve hemen nöbet öncesi diken içeren çok kısa EEG epokları ve bunların zaman-frekans karakteristikleri gösterilmiştir. Görüldüğü gibi nöbet yaklaştıkça diken karakteristikleri farklılık ve düzensizlik gösterebilmektedir.



Şekil 15. Şekilde epileptik olmayan ve farklı deneklerden alınmış diken örnekleri ve bunların zaman-frekans karakteristikleri gösterilmiştir. Görüldüğü gibi epileptik dikenden farklılık göstermektedir. Epileptik dikenler diken kompleksi karakteristiği gösteriyorken epileptik olmayan kısa süreli harmoniksel bileşik (ortadaki şekil) veya *çirpsel* bileşik (en alttaki şekil) işaret karakteristiğini göstermektedirler.

Çalışmamız sonucunda elde edilen diken ve diken formatındaki dalgacıkların zaman-frekans karakteristiklerine bakıldığında epileptik ve epileptik olmayan EEG’de görünen dikenlerin farklı karakteristiğe sahip oldukları görülmektedir (Şekil 14-15).

Elde edilen figürlere bakıldığında epileptik bir EEG’de çıkan diken için:

- Diken genliği daha yüksektir.
- Diken frekans spektrumu 0 dan yaklaşık 35 Hz kadar olan tüm frekansları içermektedir.
- Diken süresi 20 ms ile 70 ms arasındadır.
- Nöbete yaklaştıkça 1-5 Hz bandındaki genliğin yükselmektedir.

Epileptik olmayan EEG’de çıkan diken için:

- Diken genliği epileptik olandan daha düşüktür.
- Diken 0 ile 13 Hz arasında sadece belli frekanstaki harmonikleri içerir.
- Diken süresi epileptik olanına göre daha uzundur.

Bu bulgular ışığında epileptik ve non-epileptik dalgacıkların mekanizmalarının farklı olabileceği düşünülmektedir.

## TARTIŞMA

Yaklaşık her 100 kişiden biri epileptiktir ve tüm dünyada 50 milyona yakın epilepsi hastası olduğu tahmin edilmektedir. Fokal ya da jeneralize epilepsili hastaların 2/3'ü uygun antiepileptik ilaç tedavisi ile normal yaşamlarını sürdürebilmektedir, yine yaklaşık 1/10 hasta epilepsi cerrahisinden yarar görmektedir. Fakat etkinliği fazla birçok yeni antiepileptik ilacın kullanılmaya başlanmasına ve sofistike cerrahi tekniklere rağmen hâlâ yaklaşık her 4 epilepsi hastasından birinde yeterli, tatmin edici nöbet kontrolü sağlanamamaktadır. Bu tür hastalarda nöbet kontrolündeki başarısızlık kadar özellikle çoklu ve/veya yüksek doz antiepileptik ilaç tedavilerinin olumsuz yan etkileri de hastaların yaşam kalitesini kötüleştirmektedir.

Tedaviye dirençli epilepsi hastalarındaki bu tür sorunlar ilaç tedavisinden farklı ve kolay uygulanabilir tedavi seçeneklerinin araştırılmasını gündeme getirmiştir. Son 20-30 yılda sinyal işleme algoritmalarında önemli gelişmelerin olması, yüksek hızda ve küçük hacimli bilgi işleme düzeneklerinin kişisel kullanıma girmesi beyin dalgalarının incelenmesinde araştırmacılara yeni ufuklar açmıştır. Böylece beyin dalgalarının lineer ve nonlineer olarak daha kapsamlı bir şekilde incelenebilmesi mümkün olmuştur.

Klinik nöbete yol açan EEG'ik paroksizmal deşarjların öncesindeki sinyallerin karakteristikleri daha detaylı bir şekilde incelenebilmekte ve nöbet öncesi dönemde bulunabilecek olası sinyal farklılıkları saptanmaya çalışılmaktadır. EEG'ik olarak, gerçek

zamanlı ve basit bir uyarı sistemi ile gelecek nöbetin tahmin edilmesinin olası yararları şunlar olabilir;

- a) Kişi nöbet için uygun pozisyon veya yer seçerek kazalardan veya travmalardan korunabilir
- b) Kısa etki süreli antiepileptik ilaç olarak nöbetin gelmesini engelleyebilir
- c) Beyin içine yerleştirilmiş elektrotlarla gelecek olan deşarjı engelleyici sinyaller verilebilir
- d) Beyin içine yerleştirilmiş mikro kateterlerle nöbetin başladığı beyin bölgesine antiepileptik ilaç verilebilir.

Tüm bu yaklaşımlar epilepsi tedavisinde çığır açıcıdır ve uygulanabildiğinde epileptik hastaların yaşam kalitesinde ciddi iyileşmeler sağlayabilir (63).

Nöbetin dakikalar-saatler öncesinde tahmin edilebilmesi düşüncesi heyecan vericidir ve bu düşünce genel anlamda epileptik hastaların kendi nöbetlerini tahmin edebildikleri bildirimine dayanmaktadır. Epileptik hastaların bir kısmı auradan farklı olarak nöbetten dakikalar-saatler önce (premonitory faz) nöbeti tahmin edebildikleri bir dönem olduğunu bildirmektedir (72; 79).

Epilepsi hastaların bir kısmı nöbet öncesi dönemde irritabilite, depresyon, baş ağrısı, konfüzyon, epigastrik his, disfori gibi klinik belirtileri olduğunu (6; 7; 8), kalp hızında değişiklikler gibi otonomik belirtilerle (14) nöbetlerinden saatler önce auradan farklı şekilde nöbetlerinin başlayacağını hissediyor olduklarını bildirmektedir. Yine epilepsili hastalarda nöbet öncesi dönemde beyin kan akımında artış (9), beyin oksijen kullanımında artış (11) saptanmıştır. Hatta bazı kompleks parsiyel nöbetli hastalar hissettikleri nöbetlerini çeşitli yollarla engelleyebildiklerini belirtmektedirler (80).

Epileptik deşarjların gelişimi konusunda temelde iki yaklaşım söz konusudur. İlk yaklaşıma göre nöbet bir geçiş dönemi olmaksızın birdenbire ortaya çıkmaktadır (81). Bu düşünceye göre EEG'de nöbet öncesi herhangi bir dinamik değişiklik saptanamaz. Bu daha çok primer jeneralize epilepside nöbetin oluşumu için düşünülen bir senaryodur. Buna karşın daha çok fokal epilepsiler için düşünülen senaryo farklıdır. Bu modelde nöbet önceden tahminini olası kılan EEG'de dinamik değişikliklerin olduğu tedrici bir geçişten sonra ortaya çıkmaktadır. Fakat çalışmalar yalnızca fokal nöbetlerde değil primer jeneralize nöbetlerde de nöbet başlangıcı öncesinde EEG'de değişiklikler olduğunu göstermektedir.

EEG'ik inceleme ile nöbet tahmini çalışmaları 1970'li yıllarda daha çok lineer analiz tekniklerine dayanıyordu ve çalışmaların birçoğunda nöbetten hemen birkaç saniye-dakika öncesindeki EEG karakteristikleri ile nöbet tahmini yapılabildiği gösterilmişti. Bu dönemde ki bazı çalışmalarda interiktal dikenlerin ilişkileri de araştırılmış, bazı araştırmacılar nöbetten önce dikenlerin azaldığını ya da kaybolduğunu bildirmişlerdir. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda bu fenomen teyit edilmemiştir (65).

Nöbet tahmin incelemelerinde son 20 yılda lineer analiz tekniklerine ilave olarak nonlineer dinamik teorilere dayanan metotlarda kullanılmaya başlamıştır. Nonlineer ölçümler beynin kompleks dinamik elektriksel davranışlarını ortaya çıkartıyor olmakla birlikte bunları yorumlamakta karşılaşılan zorluklar daha yeni metotların geliştirilmesini zorunlu kılmıştır.

Epileptojenik sürecin dağınık bir nöral ağ içindeki nöronal senkronizasyondaki değişikliklerle yakın ilişkisi iyi bilinir. Bu nedenle beynin çok farklı bölgelerinden kaydedilen sinyallerin arasındaki ilişkilerin araştırılması gerekmektedir. (spasyo-temporal dinamikler). Bundan dolayı araştırmacılar bivaryant ve daha çok multivaryant ölçümü mümkün kılan matematiksel algoritmalar geliştirdiler. Bu analiz teknikleri birçok beyin bölgesinde ortaya çıkan senkron aktiviteyi değerlendirebiliyor, faz senkronizasyonunu ölçebiliyor, kros korelasyon yapabiliyor, iki veya daha fazla kanalda geniş Lyapunov eksponentlerinin farkını değerlendirebiliyordu.

Son dönemde yapılan çalışmaların ortaya koyduğu en temel bulgu epileptik nöbetin (epileptik deşarj) normal EEG'de aniden ortaya çıkan rastgele bir durum olmadığıdır. Yani epileptik nöbetten önce beyinde deşarjı haber veren önemli değişiklikler olmaktadır. Fakat ne olmaktadır? Nöbeti tahmin konusunu inceleyen araştırmacılar olayın farklı bir boyutunu ele almakta, tüm süreci net olarak ortaya koyan bir teknik henüz bulunmamaktadır.

Nöbeti başlatıcı nöral dinamiklerle onu engelleyici dinamikleri EEG'nin aynı anda içerdiği düşünüldüğünde ve her bir hasta için bu dinamiklerin paterninin farklı olduğu hesaba katıldığında, nöbet tahmini algoritmalarının hassas ölçüm yapması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bireysel farklılıkların yanı sıra EEG kayıt teknikleri ve hastanın kullandığı ilaçların etkileri de dinamik EEG datalarının arasına gizlenmiştir ve bu da sonuçların özenli değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Tüm bunlar nöbet ön-

cesi EEG'de bir bulgunun varlığını gösterse de bu değişikliğin paterni henüz net değildir (63).

Uluslararası nöbet tahmin grubunun (ISPG) yaptığı ilk toplantı sonrasında farklı analiz tekniklerinin uygulandığı ve gözden geçirildiği 8 çalışma 2005 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları birbirleriyle uyumlu görünmediğini bildiren grup, denenmiş olan bütün EEG analiz tekniklerinin yaygın klinik uygulamalarda henüz kullanılmaya uygun olmadığı sonucuna varmıştır (66).

Nöbet tahmin analiz tekniklerindeki önemli sorunlardan bir tanesi hangi bölgeden alınan EEG datasının iktal durumu uzaysal ve zamansal anlamda en iyi gösterebileceğidir? İktal sinyallerin kaydedildiği bölgelere uzak beyin bölgelerinin normal görünümlü EEG kayıtlarının da incelemeye dahil edilmesi hatta beynin tüm bölgelerinden alınan kayıtların aynı anda incelenmesi en güvenilir yol olarak görünmekle birlikte bu ancak son yıllarda çok güçlü bilgisayarların bireysel kullanımı ile mümkün olmuştur. Nitekim çok fazla beyin bölgesine ait sinyallerin aynı anda işlendiği son çalışmaların bazıları ilginç bir şekilde, epileptik odak olarak belirlenen bölgenin dışındaki başka bir elektrot bölgesinin umulmadık şekilde nöbet aktivitesiyle ilişkisi olduğunu ortaya çıkarılmıştır. Bu umulmayan sonuç iktal bölge dışındaki beyin bölgelerinin de epileptik bir ağ anlamında epileptogenezdeki önemini ortaya koymuştur (67).

şu anda her bir hasta için her bir nöbet durumunda uygulanacak bir nöbet tahmin algoritmasından bahsedilemez. Farklı beyin bölgelerinden kaynaklanan nöbetlerde farklı algoritmaların daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Yine aynı hastada, aynı nöbet tipinde kombine algoritmaların uygulanmasının daha iyi olacağı belirtilmektedir (79).

Nöbet tahmini çalışmalarında interiktal ve iktal dikenlerin karakteristikleri ve bunların nöbet tahminindeki rolleri konusu ilk zamanlarda yoğun bir şekilde araştırılmakla birlikte daha sonraları nonlinear inceleme yöntemlerinde yoğunlaşılması nedeniyle bu konu kısmen ihmal edilmiş görünmektedir. Halbuki üstte de anlatıldığı şekilde bilgi işlem olanaklarındaki ilerlemeler ve nonlinear algoritmaların kapsamlı bir şekilde uygulanabildiği, aynı anda çok değişkenli karşılaştırmaları ve korelasyonları yapabilen yazılımların ortaya çıkmasıyla bu konular tekrar araştırılmaya değer bulunabilir. Biz de bu çalışmada fokal epilepsili hastaların interiktal diken ve iktal deşarjlarının karakteristiklerini ve bunların prediktibilite değerini araştırdık.

Deneyisel epilepsi modellerinde ve fokal insan nöbetlerindeki deşarjlar yüksek amplitütlü ( $>50\text{mv}$ ), hızlı EEG'ik geçişlerdir. İnteriktal dikenler olarak adlandırılırlar ve bunları takiben birkaç yüz milisaniye süren yavaş dalga ortaya çıkar (82). İnteriktal dikenler çok hızlı geçenler (50 ms'den daha kısa süreli senkroniteler) ve daha yavaşlar (50-200 ms süreli) olarak tasnif edilirler. Birinciler spike (diken), ikinciler sharp (keskin) olarak adlandırılırlar (83)

İnteriktal dikenlerin periyodik olarak, sıklıkla kümeler halinde görüldükleri, ya lokalize kaldıkları ya da subkortikal yapılar vasıtasıyla ikincil yayılım gösterdikleri bilinmektedir.

Nöbet aktiviteleri arasında görülen interiktal dikenler basitçe bir preiktal fenomen olarak düşünülmez ya da tersine iktal deşarjlar interiktal dikenlerin zorlamasının, güçlenmesinin bir sonucu olarak düşünülmez. Kısmen farklı nöronal mekanizmaların aracılık ettiği tümüyle farklı bir EEG paterni olarak kabul edilir. Temel soru iktal deşarjların oluşumunda, iktal geçişte interiktal dikenlerin yol açıcı ya da önleyici bir rolü var mıdır? (84)

Çalışmamızda, tanımlanmış interiktal dikenlerin yanısıra iktal döneme yaklaştıkça deforme olmuş olarak nitelendirebileceğimiz diken formları ile beraber salınımsal formata yakın dalgacıklar artmaktadır. Nöbet anından hemen önce, belki de nöbeti tetikleyen diken formuna bakıldığında, dikenin üzerine uniform olmayan bir titreşimin süperimpoze olduğunu görmekteyiz (Şekil 14).

Çalışmamızda bu elektriksel aktiviteye sistemsel olarak baktığımızda, interiktal dönemde ve hemen nöbet öncesi alınan diken örneklerinin zaman-frekans paterninden şunu görüyoruz. Yüzeysel kayıtlanan bir dikende 0-35 Hz frekans bandındaki tüm harmonikler 50 ms saniye süreyle ortaya çıkmaktadırlar. Bu bileşenlerin genliği düşük frekanstan yüksek frekanslara doğru gittikçe kademeli olarak düşmektedir. Ancak bu genliklerin tamamı toplandığında, zaman ekseninde bu toplam genliğin 50 mV'dan büyük olduğu açıkça görülmektedir. İnteriktal dikenin zaman frekans domeynindeki karakteristik yapısının bir özelliği de interiktal dikenin yüksek frekanstan başlaması ve hareketini yavaş frekanslı bileşen ile bitirmesidir. Yine interiktal dikenin ortaya çıktığı süreçte interiktal dikenin içerdiği spektral enerji o anda EEG'deki diğer tüm aktiviteden daha fazladır. İnteriktal dikenin öncesinde zaman frekans paterninde dikenin ortaya çıkacağına dair bir patern algılanamaktadır. Bu durumda beyinde oluşan süreçleri dikkate



almaksızın sadece dışarıdan interiktal diken öncesi patternden interiktal dikenin ortaya çıkmasının tesadüfi olacağını söylemekle yetiniriz. Nöbet anına yaklaştıkça interiktal dikenin düşük frekanslardaki bileşenin genliğinde anormal yükselmeler de gözlemek mümkündür. Ayrıca preiktal dikende de dikenin zaman frekans karakterinin interiktal dikene göre tamamen bozulduğunu ve bir çok non-uniform enerjinin karıştığını görmek mümkündür (Şekil 14).

Epileptik olmayan dikenlerin zaman-frekans formatlarına bakıldığında bu dikenlerin epileptik olan dikenlerden farklı karakteristik yapıları olduğunu açıkça görebilmekteyiz. İnteriktal dikenlerde 0'dan 35 Hz'e kadar tüm frekanslar mevcut iken non-epileptik dikenlerde spektrumun birkaç farklı frekansta konsantre olduğunu görmekteyiz. Yani bu diken görünümünde olan dalgacıklar için şunu söyleyebiliriz; Esasen bilgi işleme ile alakalı farklı birkaç frekanstaki harmonikler çok kısa bir süre için (diken sürecinden daha büyük) senkron olmaktadır veya başka bir deyişle koherent duruma geçmektedir. Bazen de bu senkron olmuş harmonikler *çirpsel* bir yapı sergilemektedirler ki bu da ilginç bir durumdur (Şekil 14 ve 15). Bu senkron olma durumu belki de o anki bilgi işlemenin bir gereğidir. Yüzeysel elektrot kayıtlarından tespit ettiğimiz bu karakteristik yapıların değişikliği ve farklılığı, mekanizmalarının ve işlevlerinin farklı olduğuna dair bilgi vermektedirler.

Bu gözlemlerimizi daha iyi anlamak için literatüre baktığımızda aşağıda da ayrıntısını sunacağımız şu bilgi ile karşılaşmaktayız; İnteriktal dikenler epileptik kortikal alan içindeki birçok jeneratörden kaynaklanmaktadır ve her interiktal dikenin şekli birbirinden farklıdır.

İnteriktal dikenler kortikal nöronal topluluğun senkron ve aşırı deşarjının ekstrasellüler karşılığıdır. Tek bir interiktal diken yavaş bir depolarizasyon potansiyeline süperimpoze olmuş, 200-500Hz, aksiyon potansiyellerinin hızlı ardışık ateşlenmesine karşılık gelen potansiyel kayıdır. PDS iki kısma ayrılabilir: başlangıçta kısa süreli(50-100msn) aksiyon potansiyeli hızlı ardışık ateşlenmesi olur, bunu takiben bu primer deşarjla bağlantılı uzamış, tekrarlayıcı sinaptik geri bildirimle bağlı ikincil deşarjlar ortaya çıkar. PDS'nin başlangıçtaki hızlı ardışık ateşlenmesi bir sinaptik aktiviteye bağlı değildir, bu olayın hücre içi intrinsik membran iletim özelliklerine bağlı, uzamış rejeneratif bir potansiyelin aktivasyonu olduğu birçok delille gösterilmiştir. Normal eksitabilite durumlarında farklı kortikal bölgelerdeki belirli nöronlar intrinsik olarak bu tarz hızlı ardışık ateşlenme aktivitesi jenerere edebilirler. Bu şekilde fizyolojik olarak hızlı

ardışık ateşlenme üreten nöronlar hipokampüste CA1-CA3'te, neokortekte 5. tabakada, priform kortekte derin tabakalarda bulunmaktadır. Bu tabakaların yanı sıra başka kortikal nöronlar da (CA1deki kimi nöron toplulukları, priform kortexin yüzeyel tabakaları ve entorinal kortexin derin tabakaları) eksitasyonları arttığında veya inhibisyonları zayıfladığında hızlı ardışık ateşlenme davranışı gösterebilirler. Nonpileptik olarak değerlendirilen EEG keskin dalgaları hipokampus gibi belirli bölgelerde fizyolojik hızlı ardışık ateşleyen nöronların aktivitesi olarak görülebilir.

İnteriktal dikenleri nonpileptik dalgalardan ayıran kriterler şunlardır: nonpileptik dikenler daha irregülerdir, şekilleri daha komplekstir, daha küçük amplitüdü ve uzun sürelidirler (84). Hem fizyolojik hızlı ardışık ateşlenen deşarjlar hem de muhtemelen PDS'nin primer hızlı ardışık ateşlemelerini ortaya çıkaran membran iletim karakteristikleri değişik nöron topluluklarında farklıdır. Hipokampusta, neokortekte, entorinal kortekte ve priform korteksteki piramidal nöronlarda  $Ca^{++}$  akımı daha çok önemlidir. Ve bu bölgelerde PDS'den sorumlu olarak yüksek voltajlı  $Ca^{++}$  dikenleri görülür. Kalsiyum kanal blokerleri ile bu bölgelerde PDS oluşumları azaltılabilmiş veya engellenmiştir. CA1 ve hipokampal nöronlarda ve korteks 5. tabakada ise  $Na^{+}$  iletimi PDS'den sorumlu tutulmaktadır. Epileptogenez sırasında eksitabilite arttığı zaman nöronlarda spontan eşik altı boşalım artar ve bu postsinaptik potansiyelde zamansal-uzaysal olarak artışa yola açar ve bu potansiyellerin konverjansı bir depolarizasyon başlatır ve bu da tek bir nöron veya nöron topluluğunda intrinsik rejeneratif (Ca veya Na ) potansiyel aktivasyonunu tetikleyebilir. Birçok çalışmada akut epilepsi modellerinde tek bir PDS'nin eksitator sinaptik potansiyellerin tedrici sumasyonu ile başlatıldığı gösterilmiştir. PDS bir kez başladığında nonsinaptik mekanizmalarla ya da yakın nöronlar arası sinaptik bağlantılarla hızlı ve etkili nöronal senkronizasyon ortaya çıkartılabilir. Hipokampus CA3 bölgesi gibi belirli beyin bölgelerinde çok güçlü rekürren eksitator bağlantılar vardır ve bu bölgelerde tek bir nöronun hızlı ardışık ateşlenme aktivitesi nöron topluluğunda senkronize deşarj başlatabilir. Bu modele göre az sayıdaki bir nöron topluluğunda bu primer intrinsik hızlı ardışık ateşlenme aktivasyonu inhibe edilemezse çevre nöronları uyarır ve bu uyarı tekrar kendilerine rekürren sinaptik eksitasyon olarak geri döner ve bu da PDS'nin geç döneminde görülen uzamış membran depolarizasyonunu ortaya çıkarır. İnhibisyonun bloke edildiği durumlarda rekürren eksitasyon uzar ve tekrarlırsa başka bir interiktal deşarj formuna geçiş olur (85).

Jeneralize epilepsideki diken dalga jenerasyonundan, inhibisyonun katkıda bulunduğu senkron nöronal aktivasyon sorumludur. Kortikal temel nöronların senkronizasyonu, bir rebound fenomeni olarak lokal inhibitör internöronların aktivasyonu ile ortaya çıkan geçici membran hiperpolarizasyon cevabına yol açarlar (86).

Hem GABAerjik nöronlar arasındaki hem de GABAerjik ve temel nöronlar arasındaki resiprokal ilişkiler sayesinde gama ranjındaki hızlı kortikal aktivite, yüksek frekanslı (100-500Hz) osilatuar aktivite ve *ripple*'leri ortaya çıkartmaktadır (87; 88).

Epileptik hastalarda *ripple*'ların interiktal dikenlerin jenerasyonu olduğu bölgelerde çok sık olarak görülebileceği ifade edilmektedir. Özellikle interiktal dikenin ilk görüldüğü bölgede görülmekte olup, bu dikenlerin sekonder yayıldığı diğer bölgelerde görülmemektedir. Kortikal nöronlar arasındaki gap junctionlar *ripple* oluşumunu kolaylaştırılmaktadır (84).

Hipokampus nöronlarının sinaptik ileti olmaksızın yüksek oranda senkron spontan deşarjlar jenerasyonu ettikleri gözlemiştir ve bu senkron epileptiform olayın jenerasyonunda non sinaptik hücresel bağlantının primer rolü olduğu ortaya konmuştur. Gap junction yoluyla iktal deşarjlar sırasında olan bu nöronal senkronizasyonun interiktal deşarjların jenerasyonunda da rol aldığı düşünülmektedir (89).

PDS sırasındaki hızlı ardışık ateşlenme aktivitesi ile ilişkili transmembran iyon ve su hareketi nöronlarda ve glialarda şişmeye yol açar. Bu da sonuçta ekstrasellüler mesafeyi azaltır ve nöronlarla gliaları birbirine yaklaştırır. Bu şekilde nöronlar arasındaki efatik ilişki ile etkileşim artar. Paroksizmal nöronal deşarjlar sırasında komşu nöronlar arasındaki direkt eksitasyonun fasiliteasyonu nöronlarda senkronizasyonu başlatır, bu özellikle hipokampus gibi nöronların çok sıkı olduğu kortikal bölgelerde ortaya çıkar. Ekstrasellüler mesafedeki azalma ekstrasellüler  $K^+$ 'u artırır ki hem iktal hem de interiktal deşarjlar sırasında ekstrasellüler  $K^+$  miktarında artış olduğu gösterilmiştir. İnteriktal dikenleri sonlandıran kütleli senkron nöronal deşarjla ilgili geçici bir depresyondur. Buna da senkronize postinteriktal diken inhibisyonu denmektedir. Bu postinteriktal diken inhibisyonunun düzeyini nörotransmitter aracılı inhibisyondaki artış ve intrasellüler ve ekstrasellüler çevredeki değişiklikler belirler. Postinteriktal diken inhibisyonu interiktal dikenlerin periyodisitesinden sorumlu olabilir (90).

EEG epilepsi tanısında patolojiyi ortaya koymada çok önemlidir, fakat interiktal patolojileri jeneren eden kortikal bölgelerin topografisini belirlemedeki kullanımı azdır (84).

İnteriktal dikenler epileptik kortikal alan içindeki birçok jeneratörden kaynaklandıkları için her interiktal dikenin şekli birbirinden farklıdır. Temporal lob epilepsisinde uzaysal ve zamansal olarak birbirinden ayrı, amplitüt ve süreleri farklı birçok interiktal diken saptanmıştır (91). Nadiren bir veya daha çok jeneratör eş zamanlı ateşleme yapıyor. Kortikal irrtatif alan ile iktal başlatıcı alan birbirinden farklıdır. İkisine birden epileptik zon denir. İrritatif zon her zaman iktal başlatıcı zondan daha büyük olmakla birlikte bu iki bölgenin birbirine oranı değişebilir. İrritatif zon sadece diken üretirken, iktal zon her zaman iktal durumu başlatan deşarjlar üretir. Nöbet başlangıcı EEG'de desenkronizasyonla ilişkili, bu da derin elektrot kayıtlarında yüksek frekanslı hızlı dikenlerin artışı ile koreledir (92). Diken kantifikasyon çalışmalarında interiktal dikenlerin nöbetin hemen öncesinde sonlandığı gösterilmiştir ve frekansı nöbetten önce ya azalmakta ya da hiç değişmemektedir. Antiepileptik ilaçlar nöbet sayısını azaltırken veya tamamen yok ederken interiktal dikenlere etkisi pek fazla değildir. Özellikle karbamazepin ve fenitoin gibi fokal epilepside etkili ilaçlar interiktal dikenlerin frekansında değişmeye yol açmaksızın morfolojisinde değişikliğe yol açarken, barbitürat gibi geniş spektrumlu antiepileptik ilaçlar interiktal epileptiform aktiviteyi de azaltırlar (93). Epilepsi cerrahisinde iktal başlatıcı zon dışındaki bölgenin alınması gerekmemektedir (94). İnteriktal dikenlerin nöbet gelişimine direkt etkisi zayıftır. Dikenlerin oranı gelen nöbetten ziyade geçmiş nöbetlerin göstergesidir. İnteriktal diken çalışmalarında görülmüştür ki; interiktal dikenler çeşitli mekanizmalar yoluyla kortikal sistemin eksitasyonunu düşürme amaçlı bir sürecin karşılığıdır. İnteriktal dikenler nöbetin provakasyonunu engellemek için nöral ağın aşırı çalışmasıyla ortaya çıkmaktadır (84).

Çalışmamızın sonucunda öncelikle içerisinde dikenlerin olduğu EEG işaretinin zaman-frekans karakteristiği ortaya konuldu ve nöbet anına yaklaştıkça işaretin içerdiği enerji miktarının yavaş yavaş düşüş gösterdiği, bu düşüşün özellikle belirli kayıt bölgelerinde daha fazla olduğu açıkça gösterildi. Kayıt bölgeleri arasında zamansal ve uzaysal faz ve enerji senkronizasyon endeksinin de düştüğü gözlemlendi. Ayrıca kayıt bölgeleri arasında EEG işaretinin faz ve enerji senkronizasyondaki düşme eğilimleri, nöbete yol açmayan dikenlerin kısmi veya tam jeneralize olmaları halinden önce de tespit edildi. Ancak diken jeneralizasyonundan önce, 0.2 ve altına düşen senkronizasyon endeksi

değerinin nöbete yol açmayan diken jeneralizasyonundan hemen sonra eski değerine, 0.4-0.5 civarına tekrar çıktığı gözlemlendi. Ki bu fenomeni sunulan şekillerde açık bir şekilde görmek mümkündür (Şekil 8-11). Her jeneralizasyon öncesinde tespit edilen bu senkronizasyon endeksindeki düşme eğilimi uniform değildir, yani düşme eğilimi bazen hızlı bazen de yavaş olabilmektedir. Bu da muhtemelen o süreçte beyinde işlenen bilgi yoğunluğu ve türüyle ve belki de tahmin edilemeyen başka nöral süreçlerle ilgili olabilir. Epileptik EEG’de görülen bu karakteristik yapı epileptik olmayan bir EEG’ninki ile karşılaştırıldığında benzer duruma rastlanmadı. Yani epileptik olmayan EEG’de böyle bir düşüş yoktu ve enerji senkronizasyon endeksi hiç bir zaman 0.2 değerinin altına düşmedi (Şekil 11). Bu karakteristik yapı çalışmaya dahil edilen sağlam deneklerin tümünün EEG’sinde gözlemlendi.

Sistemsel olarak çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulguları değerlendirecek olursak aşağıdaki teoriler üretilebilir:

- 1) .Beyin bir elektromanyetik sistem olarak düşünüldüğünde, beynin işleyişi sırasında sistemdeki küçük ve/veya büyük ölçekli anormal yapıların sistemin işlevsel yapısını etkilediklerini, bilgi işleme sırasında dolaşan bir kısım enerjinin bir şekilde bu anormal yapılarda tutulduğunu ve dolayısıyla anormal bir elektrik alanı (lokal veya genel) oluşturduklarını (bu elektrik alan aynı zamanda elektrik alanın dualı olan magnetik alanı da bereberinde oluşturur) düşünebiliriz. Sistemin bu durumdan etkilendiğini ve bundan kurtulmak için kontrol mekanizmasının (eksitasyon veya inhibisyon şeklinde) devreye girdiğini, sistemin bu olağan dışı durumdan tekrar normale geçişi için gereğini yaptığını düşünebiliriz. EEG de görülen dikenleri bu kontrol mekanizmasının bir yansıması olarak düşünebiliriz.
- 2) Oluşan bu anormal elektrik alan bazen bir kaç komşu bölgede de elektrik alanları oluşturabilmektedir, yani bir birimin deşarjı ile ortaya çıkan enerjinin etkisiyle (belki de elektrik alanları arasında yük atlaması şeklinde) diğer bölgelerde de bu deşarjın jeneralize olduğunu ifade etmek de mümkündür. Bu jeneralize yük deşarjlarının daha şiddetli ve daha fazla jeneralize ve senkronize olması durumunda da nöbetlerin ortaya çıktığını düşünebiliriz.
- 3) Sistemin daha fazla yük tuttuğu (elektrik alanı oluşturduğu) durumu ise hemen nöbetten önce sistemden dışarıya çıkan enerjinin en düşük duruma geçmesinden anlıyoruz. Bazı çalışmalarda yaklaşık olarak nöbetten 20 dakika öncesinden

bařladıđı bildirilen bu enerji dūřuřünün nōbet tahmini için bir markır olarak kullanılabileceđi rapor edilmiřtir (71).

- 4) Beyin bir elektromanyetik sistem olarak dūřunūldūđunde **diken**, beyinde her enerji azalmasında enerji sağlayan mekanizmaların devreye sokularak işlevlerin sūrdürölme çabasının bir karşılığı, bir gōstergesi midir? Beyin işlevlerinin sağlıklı bir şekilde sūrdürebilmesi için gerekli enerji kaynaklarının sağlanamadığı ya da beyin enerji ihtiyacının birdenbire arttığı durumlarda, beyin kontrol mekanizması devreye girmekte, enerjinin sisteme girişini çok hızlıca (turbo) sağlamak için bir düzeltme hareketi yapmaktadır. Diken bunun bir yansıması, gōstergesidir. Dikenin böyle bir işlevin karşılığı olduğu dūřünölürse, nōbet deşarjı için de şöyle bir önermede bulunulabilir: Birincil kontrol mekanizmasının yetersiz kaldığı durumda, daha şiddetli ve yıkıcı bir düzeltme çabası.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz beyin dalgaları üzerinden nöbet tahmininde önemli olduğunu düşündüğümüz EEG'deki *diken* dalgaların elektriksel niceliğini ve nasıl jeneralize olduğunu, elektriksel olarak jeneralizasyon öncesi özel bir örüntü ortaya koyup koymadıklarını inceledik. Bu amaçla değişik elektriksel algoritmalar uyguladık.

Çalışmamızın sonucunda dikenlerin zaman-frekans karakteristiğini ortaya koyduk ve nöbet anına yaklaştıkça işaretin içerdiği enerji miktarının yavaş yavaş düşüş gösterdiğini, bu düşüşün özellikle belirli kayıt bölgelerinde daha fazla olduğunu saptadık. Kayıt bölgeleri arasında zamansal ve uzaysal faz ve enerji senkronizasyon endeksinin de düştüğünü gözledik. Kayıt bölgeleri arasındaki EEG işaretinin faz ve enerji senkronizasyondaki düşme eğilimlerinin, nöbete yol açmayan dikenlerin kısmi veya tam jeneralize olmaları halinden önce ortaya çıktığını tespit ettik. Ancak diken jeneralizasyonundan önce, 0.2 ve altına düşen senkronizasyon endeksi değerinin nöbete yol açmayan diken jeneralizasyonundan hemen sonra eski değerine, 0.4-0.5 civarına tekrar çıktığını saptadık. Epileptik EEG'de görülen üstte anlatılan karakteristik yapıya epileptik olmayan bir EEG'de rastlamadık. Yani epileptik olmayan EEG'de böyle bir düşüş yoktu ve enerji senkronizasyon endeksi hiç bir zaman 0.2 değerinin altına düşmüyordu.

## ÖZET

Epilepsi dünyada inmeden sonra ikinci en yaygın nörolojik hastalıktır. Sağlık ve takip sistemleri gelişmiş ülkelerde dahi epileptik hastaların % 20-25'inde uygun ve güncel tedavi yaklaşımlarına rağmen nöbetler kontrol edilemez. Bu hastalarda genelde ise tüm epileptik hastalarda nöbetin önceden klinik ve/veya elektrofizyolojik ipuçları ile tahmin edilmesi düşüncesi heyecan vericidir ve bununla ilgili araştırmalar birkaç on yıldır artarak devam etmektedir. Temel amaç bir erken uyarı yöntemi ile gelecek nöbetin engellenmesidir. Nöbetin hafif geçirilmesi veya istenilen ortamda geçirilmesi de tedavi planlamasında önemlidir.

Bizde beyin dalgaları üzerinden nöbet tahmininde önemli olduğunu düşündüğümüz EEG'deki *diken* dalgaların elektriksel niceliğini ve nasıl jeneralize olduğunu, elektriksel olarak jeneralizasyon öncesi özel bir örüntü ortaya koyup koymadıklarını inceledik. Bu amaçla değişik elektriksel algoritmalar uyguladık.

Çalışmamızın sonucunda;

- Öncelikle içerisinde dikenlerin olduğu EEG işaretinin zaman-frekans karakteristiğini ortaya koyduk ve nöbet anına yaklaştıkça işaretin içerdiği enerji miktarının yavaş yavaş düşüş gösterdiğini, bu düşüşün özellikle belirli kayıt bölgelerinde daha fazla olduğunu saptadık.
- Kayıt bölgeleri arasında zamansal ve uzaysal faz ve enerji sekronizasyon endeksinin de düştüğünü gözledik. Kayıt bölgeleri arasındaki EEG işaretinin faz ve enerji senkronizasyondaki düşme eğilimlerinin, nöbete yol açmayan dikenlerin kısmi veya tam jeneralize olmaları halinden önce ortaya çıktığını tespit ettik.
- Ancak diken jeneralizasyonundan önce, 0.2 ve altına düşen senkronizasyon endeksi değerinin nöbete yol açmayan diken jeneralizasyonundan hemen sonra eski değerine, 0.4-0.5 civarına tekrar çıktığını saptadık.
- Epileptik EEG'de görülen üstte anlatılan karakteristik yapıya epileptik olmayan bir EEG'de rastlamadık. Yani epileptik olmayan EEG'de böyle bir düşüş yoktu ve enerji senkronizasyon endeksi hiç bir zaman 0.2 değerinin altına düşmüyordu.
- Beyni bir elektromanyetik sistem olarak kabul ederek, sistemsel olarak çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgulardan EEG'de görülen dikenleri, sistemdeki küçük ve/veya büyük ölçekli anormal yapıların sistemin işlevsel yapısına etkisini engellemeye dönük kontrol mekanizmasının (eksitasyon veya inhibisyon şeklinde)



bir yansıması olarak yorumladık. bir diğere deyişle beyin bir elektromanyetik sistem olarak düşünöldüğünde *dikeni*, beyinde her enerji azalmasında enerji sağlayan mekanizmaların devreye sokularak işlevlerin sürdürölme çabasının bir karşılığı, bir göstergesi olarak yorumladık? Acaba beyin, işlevlerinin sağlıklı bir şekilde sürdürebilmesi için gerekli enerji kaynaklarının sağlanamadığı ya da enerji ihtiyacının birdenbire arttığı durumlarda, kontrol mekanizmalarının devreye girmesi ile, enerjinin sisteme girişini çok hızlıca (turbo) sağlamak için bir düzeltme hareketi mi yapmaktadır? Biz dikenini bunun bir yansıması, bir göstergesi olarak düşündük.

- Dikenin böyle bir işlevin karşılığı olduğı düşünölürse, nöbet deşarjı için de şöyle bir önermede bulunulabilir: Birincil kontrol mekanizmasının yetersiz kaldığı durumda, daha şiddetli ve yıkıcı bir düzeltme çabası.

Sonuçta dikenin, EEG ile nöbet tahmin algoritmalarında yeniden ve daha ayrıntılı bir şekilde dikkate alınması gerektiğini düşünölüyoruz.

## SUMMARY

Following the stroke, epilepsy is the second wide-ranging neurological disease in the world. In spite of the valuable and updated treatment approaches, even in the countries in those the health care and patient management systems are well developed, the seizures are not controlled in 20-35% of patients. The concept of estimation of seizure before occurrence through clinical and/or electrophysiological signs manifested in such patients is challenging and in the last few decades the research in this direction is increasingly continuing. Herein, the main purpose is to prevent seizures by an early alarming system. However a safe seizure or a seizure at a desired place is important in the planning of the treatment.

Using the electromagnetic brain waves that we have considered as important in seizure prediction, a variety of signal processing algorithms were conducted on the EEG for investigation of the electrical properties of spikes emerged in the EEG in terms of how they do generalize, either there is an marker or particular pattern before their generalization.

In this study, firstly the time-frequency characteristic of EEG and the spikes were represented. It was found that as the seizure time approaches the energy content of the electrical signal is gradually reduces until the occurrence of seizure. This reduction was much evident in the particular sites that were considered as epileptic focus.

The temporal and spatial synchronization between the recording sites were quantified in terms of signal's phase and energy content. A nonuniform reduction in the phase and energy synchronisation index was observed before the partial or absolute spike generalization those were not leading to seizure. It was found that the energy synchronisation index is decay to below 0.2 just before the emergence of spike generalization and after the generalization this index was raises back to its normal value; around 0.3-0.4. Interestingly these characteristics found in the epileptic EEG was not encountered in the nonepileptic EEG.

From an alternative point of view, if the whole brain medium considered as an electromagnetic system, one may consider that minor and/or major abnormal structures within the brain might have affected the function of the system and this had reflected into the EEG records. The spikes found in the EEG, in this case, may be consid-

ered as the reflections of the controlling mechanism (in the form of excitation or inhibition) for preventing the brain from unexpected circumstances. In other words, in case of considering the brain is an electromagnetic system each time of the reduction observed in the energy index we thought that the structures that provides energy for brain functioning are controlled somehow with the involvement of the controlling mechanisms. If this is the case, we wonder if the the required energy sources for sustaining brain functioning in a reliable way dos not function well or the need for energy is extremely increased? is the energy provided to the system is a rapid correcting action? Therefore we have considered the spikes are the sign of the struggle of brain for maintaining its function reflected into EEG.

If the occurrence of spikes could be considered as a result of such a process, a speculation for the occurrence of seizure may be made: The seizure is the reflection of a secondary controlling mechanism in case of the failure or insufficiency of the primary controlling mechanism.

The results found in this study implied that, the markers attached to spikes need to be considered in the seizure prediction algorithms based on EEG.

## KAYNAKLAR

1. Gepdiremen, A. Santral Sinir Sistemi'nde Sinaptik İleti. *Dahili Tıp Bilimleri farmakoloji Özel sayısı*. 2005, Cilt 1, 44, s. 1-4.
2. Ropper, Allan H. Epilepsi ve Diğer Nöbetli Hastalıklar. [yazan] Allan H Ropper ve Robert H Brown. [dü.] Murat Emre. [çev.] Betül Baykan ve Candan Gürses. *Adams and Victor's Principles of Neurology, Türkçe*. Ankara : Ali Aktaş, 2006, Cilt 1, 16, s. 271-301.
3. Engel, J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy : Report of the ILAE Task Force. *Epilepsia*. 2001, Cilt 42, s. 796-803.
4. Theodore, W H ve Porter, R J. *Epilepsi 100 Temel Madde*. [çev.] H Ekmekçi ve O Çalıyurt. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri, 2001.
5. Litt, B ve Echauz, J. Prediction of epileptic seizures. *Lancet Neurology*. 2002, Cilt 1, s. 22-30.
6. Hughes J, Devinsky O, Feldmann E, Bromfield E. Premonitory symptoms in epilepsy. *Seizure*. 1993, Cilt 2, s. 201-203.
7. Rajna P, Clemens B, Csibri E, Dobos E, Geregely A, Gottschal M. Hungarian multicentre epidemiologic study of the warning and initial symptoms (prodrome, aura) of epileptic seizures. *Seizure*. 1997, Cilt 6, s. 361-368.
8. Schulze-Bonhage A, Kurth C, Carius A, Steinhoff BJ, Mayer T. Seizure anticipation by patients with focal and generalized epilepsy: a multicentre assessment of premonitory symptoms. *Epilepsy Research*. 2006, Cilt 70, s. 83-88.
9. Weinand, M E, et al. Cerebral blood flow and temporal lobe epileptogenicity. *Journal of Neurosurgery*. 1997, Cilt 86, s. 226-232.
10. Baumgartner, C, et al. Preictal SPECT in temporal lobe epilepsy: regional cerebral blood flow is increased prior to electroencephalography-seizure onset. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1998, Cilt 39, s. 978-982.
11. Adelson, P D, et al. Noninvasive continuous monitoring of cerebral oxygenation periictally using near-infrared spectroscopy: a preliminary report. *Epilepsia*. 1999, Cilt 40, s. 1484-1489.
12. Federico, P, et al. Functional MRI of the pre-ictal state. *Brain*. 2005, Cilt 128, s. 1811-7.
13. Delamont, R, Julu, P ve Jamal, G. Changes in a measure of cardiac vagal activity before and after epileptic seizures. *Epilepsy Research*. 1999, Cilt 35, s. 87-94.
14. Kerem, D H ve Geva, A B. Forecasting epilepsy from the heart rate signal. *Med Biol Eng Comput*. 2005, Cilt 43, s. 230-9.
15. Leutmezer, F, et al. Electrocardiographic Changes at the Onset of Epileptic Seizures. *Epilepsia*. 2003, Cilt 44, 3, s. 348-354.
16. Trescher, W H ve Lesser, Ronald P. Epilepsiler. [yazan] Walter G Bradley, et al. [dü.] Ersin Tan ve Sevim Erdem Özdamar. [çev.] Neşe Dericioğlu. *Neurology in Clinical Practice*. İstanbul : Veri Medikal Yayıncılık, 2008, Cilt 2, 71, s. 1909-1946.

17. Baykan, B. Elektroensefalografi. [yazan] E Öge. *Nöroloji*. istanbul : İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2004, 18-2, s. 137-142.
18. Khalil, B A ve Misulis, K E. *Atlas of EEG & Seizure Semiology*. Philadelphia,Pennsylvania : Elsevier, 2006. s. 39-56.
19. Gökçil, Z. Epilepside Elektroensefalografi. [yazan] İ Bora, S N Yeni ve C Gürses. *Epilepsi*. s.l. : Nobel Tıp Kitabevleri, 2008, 38, s. 475-500.
20. Öztekin, M F. Elektroensefalografi (EEG). *Dahili Tıp Bilimleri Nöroloji Dergisi*. 2004, s. 107-109.
21. M, Morrell. Brain stimulation for epilepsy: can scheduled or responsive neurostimulation stop seizures? [Review]. *Current Opinion in Neurology*. 2006, Cilt 19, s. 164-166.
22. Stein AG, Eder HG, Blum DE, Drachev A, Fisher RS. An automated drug delivery system for focal epilepsy. *Epilepsy Research*. 2000, Cilt 39, s. 103-114.
23. Artan, R B ve Yazgan, E. SEEG verilerinden yüksek dereceli istatistikler ve izgelerkullanarak epileptik atak tespiti. *İTÜ dergisi/dmühendislik*. 2008, Cilt 7, 6, s. 102-111.
24. Yeni, S N. Epilepsi Epidemiyolojisi. *Journal of Neurology-Special Topics*. 2008, Cilt 1, 2, s. 9-16.
25. Goodridge, D M ve Shorvon, S D. Epileptic seizures in a population of 6000. I Demography diagnosis and classification and role of the hospital services.. , :641-644. *British Medical Journal*. 1983, Cilt 287, s. 641-644.
26. Shorvon, S D ve Farmer, P J. Epilepsy in developing countries: A review of epidemiological, sociocultural and treatment aspects. *Epilepsia*. 1988, Cilt 29 (Suppl.I), s. 36-54.
27. Federico, P, et al. Functional MRI of the pre-ictal state. *Brain*. 2005, Cilt 128, s. 1811-7.
28. Eşkazan, Esat. Tarihte Epilepsi ve Epileptolojinin Kısa Tarihçesi. [yazan] İbrahim Bora. [dü.] İbrahim Bora, Naz Yeni ve Candan Gürses. *Epilepsi*. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi, 2008, 1, s. 3-12.
29. Browne, R T ve Feldman, R G. *Epilepsy Diagnosis and Management*. Boston : Little,Brown and Company, 1983. s. 1-10.
30. Blume, W T, Luders, H O ve Mizrahi, E. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. [dü.] P A Schwartzkroin ve S D Shorvon. *Epilepsia*. 2001, Cilt 42, 9, s. 1212-1218.
31. CCTILAE, Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures *Epilepsia*. 1981, Cilt 22, 4, s. 489-501.
32. CCTILAE, Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1985, Cilt 26, s. 268-278.
33. Kutlu, G. EEG'nin Tarihçesi. [dü.] M Demirci. *Sinaps*. 2000, 13, s. 1-12.
34. Emerson, Ronald G ve Pedley, Timothy A. Klinik Nörofizyoloji. [yazan] Walter G Bradley, et al. [dü.] Ersin Tan ve Sevim Erdem Özdamar. [çev.] Özgür Bilgin ve Deniz

- Borucu. *Neurology in Clinical Practice*. İstanbul : Veri Medikal Yayıncılık, 2008, Cilt 1, 35, s. 455-482.
35. Quigg, M. *EEG Pearls*. [çev.] O Doğu. Ankara : Güneş Kitabevi, 2008.
36. Baslo, B. *Transmembran Potansiyelleri*. İstanbul : Türk EEG-EMG Derneği, 2002.
37. Koester, J ve Siegelbaum, S A. Nöronun Pasif Elektriksel Özellikleri. [yazan] E R Kandel, J H Schwartz ve T M Jessell. [çev.] E O Köylü. *PRINCIPLES OF NEURAL SCIENCE*. s.l. : McGraw-Hill Professional, 2000, 8, s. 140-149.
38. Koester, J; Siegelbaum, S A. Membran Potansiyeli. [yazan] E R Kandel, J H Schwartz ve T M Jessell. [çev.] E O Köylü. *PRINCIPLES OF NEURAL SCIENCE*. s.l. : McGraw-Hill Professional, 2000, 7.
39. Koester, J; Siegelbaum, S A. Aksiyon Potansiyeli. [yazan] E R Kandel, J H Schwartz ve T M Jessell. [çev.] E O Köylü. *PRINCIPLES OF NEURAL SCIENCE*. s.l. : McGraw-Hill Professional, 2000, 9, s. 150-174.
40. Guyton, A C. Sinir Sisteminin Organizasyonu;Sinapsların Temel Fonksiyonları. [çev.] N Gökhan ve H çavuşoğlu. *Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi, 1986, Cilt 2.
41. Kaya, M. Nöronal Uyarılabilirliğin Kontrolü: Uyarıcı ve İnhibe Edici Sinaptik Geçiş. [yazan] İbrahim Bora, Naz Yeni ve Candan Gürses. *Epilepsi*. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi, 2008, 2, s. 15-28.
42. Meldrum, B S. Glutamate as a neurotransmitter in the brain:review of physiology and pathology. *Journal of Nutrition*. 2000, Cilt 130, S4, s. 1007-1015.
43. Kandel, E R ve Siegelbaum, S A. Sinaptik Entegrasyon. [yazan] E R Kandel, J H Schwartz ve T M Jessell. *PRINCIPLES OF NEURAL SCIENCE*. s.l. : McGraw-Hill Professional, 2000, 12.
44. Guyton, A C. Membran Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyeli. [çev.] N Gökhan ve H çavuşoğlu. *Tıbbi Fizyoloji*. s.l. : Nobel Tıp Kitabevi, 1986, Cilt 1.
45. RHS, Carpenter. *Neurophysiology*. London : Oxford University Pres, 1997. s. 43-54.
46. Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW. The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1989, Cilt 29, s. 365-402.
47. Charon, R. Narrative and medicine. *The New England Journal of Medicine*. 2004, Cilt 350, s. 862-864.
48. Erdoğan, S ve Yüksel, N. Nörotransmitter Sistemler ve Psikofarmakolojisi. [yazan] S Karakaş. *Kognitif Nörobilimler*. Ankara : MN Medikal&NobelTıp Kitap Sarayı, 2008, 9, s. 201-244.
49. Liu L, Wong TP, Poza MF, Lingenhoehl K, Wang Y, Sheng M, Auberson YP, Wang YT. Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science*. 2004, Cilt 304, 5673, s. 1021-4.
50. Görgülü, A ve Kırış, T. Eksitator Aminoasidler ve Eksitotoksisite. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2005, Cilt 15, 1, s. 33-38.
51. Charon, R. Reading, writing and doctoring: literature and medicine. *American J medical science*. 2000, Cilt 319, s. :285-291.

52. Stone, T W. *Neurpharmacology*. New York : WH Freeman and Company Ltd, 1995. s. 46-64.
53. Leonard, B E. *Fundamentals of psychopharmacology*. s.l. : Chichester: John Wiley and Sons Ltd, 1994. s. 1-47.
54. Rawlins, P K. Intrathecal baclofen therapy over 10 years. *British Journal of Neuroscience Nursing*. 2004, Cilt 36, s. 322-327.
55. Nicoll, R A. My close encounter with GABA (B) receptors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2004, Cilt 68, s. 1667-74.
56. Parsons, C G, Danysz, W ve Quack, G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: An update. *Drug News Perspect*. 1998, Cilt 11, s. 523-69.
57. Subcommittee, Student & Resident Education. Basic Mechanisms Underlying Seizures and Epilepsy. [book auth.] E B Bromfield, J E Cavazos and J I Sirven. *An Introduction to Epilepsy (elektronik sürüm)*. s.l. : Michael A. Rogawski, 2006.
58. Şahiner, T. Epilepside Temel Mekanizmalar. [yazan] İbrahim Bora, Naz Yeni ve Candan Gürses. *Epilepsi*. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi, 2008, 3, s. 29-36.
59. Sutula, T P, Hagen, J ve Pitkanen, A. Do epileptic seizures damage the brain? *Current Opinion in Neurology*. 2003, Cilt 16, s. 189-95.
60. McNamara, J O. Emerging insights into the genesis of epilepsy. *Nature*. 1999, Cilt 399, s. 15-22.
61. Laidlaw, M V ve Laidlaw, J. *People with Epilepsy: How to Help Them*. s.l. : Churchill Livingstone , 1984. s. 67.
62. Subutay Öztekin, Neşe. Epilepsi Fizyopatolojisi. *Dahili Tıp Bilimleri Nöroloji Dergisi*. 2004, Cilt 2, 2, s. 97-101.
63. Lehnertz, K, et al. State-of-the-Art of Seizure Prediction. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2007, Cilt 24, 2, s. 147-153.
64. Lopes da Silva, F H. EEG analysis: theory and practice. [yazan] E Niedermayer ve F H Lopes da Silva. *Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Baltimore : Urban and Schwarzenberg, 1987, s. 871-897.
65. Mormann, F, Elger, C E ve Lehnertz, K. Seizure anticipation: from algorithms to clinical practice. *Current Opinion in Neurology*. 2006, Cilt 19, s. 187-193.
66. Lehnertz, K ve Litt, B. The First International Collaborative Workshop on Seizure Prediction: summary and data description. *Clinical Neurophysiology*. 2005, Cilt 116, s. 493-505.
67. Wendling, F, Hernandez, A ve Bellanger, J J. Interictal to ictal transition in human temporal lobe epilepsy: insights from a computational model of intracerebral EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2005, Cilt 22, s. 343-356.
68. Maiwald, T, Winterhalder, M ve Aschenbrenner-Scheibe, R. Comparison of three nonlinear seizure prediction methods by means of the seizure prediction characteristic. *Physica D*. 2004, Cilt 194, s. 357-368.
69. Ouyang, G, et al. Application of wavelet-based similarity analysis to epileptic seizures prediction. *Computers in Biology and Medicine*. 2007, Cilt 37, s. 430-437.

70. Le Van Quyen, M, et al. Characterizing Neurodynamic Changes Before Seizures. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2001, Cilt 18, 3, s. 191-208.
71. Li, D, et al. Seizure anticipation, states of consciousness and marginal predictability in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*. 2005, Cilt 68, s. 9-18.
72. Drury, I, et al. Seizure prediction using scalp electroencephalogram. *Experimental Neurology*. 2003, Cilt 184, s. 9-18.
73. Le Van Quyen, M, et al. Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neural synchrony. *J of Neurosci Methods*. 2001, Cilt 111, s. 83-98.
74. Iasemidis, L D, et al. Long-term prospective on-line real-time seizure prediction. *Clinical Neurophysiology*. 2005, Cilt 116, 3, s. 532-544.
75. Pang, Z ve Liu, D. Seizure Prediction Using a Dynamic Model with Hidden Variable. *IEEE Xplore*. 2008, s. 506-509.
76. Le Van Quyen, M, et al. Preictal state identification by synchronization changes in long-term. *Clinical Neurophysiology*. 2005, Cilt 116, s. 559-568.
77. Jerger, K K, et al. Early Seizure Detection. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2001, Cilt 18, 3, s. 259-268.
78. Chaovalitwongse, W, Pardalos, P M ve Prokopyev, O A. EEG Classification in Epilepsy. *Annals of Operations Research* . 2004, s. 1-31.
79. Lehnertz, K, et al. Seizure prediction by nonlinear EEG analysis. *Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 2003, Cilt 22, 1, s. 57-63.
80. Prichard, P B, Holstrom, W L ve Giacinto, J. Self-abatement of complex partial seizures. *Annals of Neurology*. 1985, Cilt 18, s. 265-267.
81. Lopes da Silva, F H, Blanes, W ve Kalitzin, S N. Epilepsies as dynamical diseases of brain systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity. *Epilepsia*. 2003, Cilt 44, supp12, s. 72-83.
82. de Curtis, M, Radici, C ve Forti, M. Cellular mechanisms underlying spontaneous interictal spikes in a model of focal cortical epileptogenesis. *Neuroscience*. 1999, Cilt 88, s. 107-117.
83. Walczac, T S ve Walczac, P. Interictal EEG . [yazan] J Engel Jr. [dü.] J Engel Jr ve T A Pedley. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. New York : Raven Press, 1997, s. 831-848.
84. de Curtis, M ve Avanzini, G. Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Progress in Neurobiology*. 2001, Cilt 63, 5, s. 541-567.
85. Traub, R D, et al. On the structure of ictal events in vitro. *Epilepsia*. 1996, Cilt 37, s. 879-891.
86. de Curtis, M ve Avanzini, G. Thalamic regulation of epileptic spike and wave discharges . *Functional neurology* . 1994, Cilt 9, s. 307-326.
87. Buzsaki, G, et al. High-frequency network oscillations in the hippocampus. *Science*. 1992, Cilt 1025-1027, s. 1025-1027.
88. Worrell, G A, et al. High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy. *Brain*. 2004, Cilt 127, s. 1496-1506.



89. Jefferys, J G R. Nonsynaptic modulation of neuronal activity in the brain: electric currents and extracellular ions. *Physiological Reviews* . 1995, Cilt 75, s. 689–723.
90. Perez-Velazquez, J L ve Carlen, P L. Gap junctions, synchrony and seizures. *Trends in Neurosciences* . 2000, Cilt 68–74, s. 68–74.
91. Lüders, H O, Engel Jr, J ve Munari, C. General principles. In *Surgical Treatment of the Epilepsies*. [dü.] J Engel Jr. New York : Raven Press, 1993, s. 137–153.
92. Jung, W Y, Pacia, S V ve Devinsky, O. Neocortical temporal lobe epilepsy: intracranial EEG and surgical outcome. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1999, Cilt 16, s. 419–425.
93. Duncan, J S. Antiepileptic drugs and the EEG. *Epilepsia*. 1987, Cilt 28, s. 259–266.
94. Wyllie, E, Ulders, H O ve Morris, H H. Clinical outcome after complete or partial resection for intractable epilepsies . *Neurology*. 1987, Cilt 37, s. 1634–1641.