

DERLEME

Gönül Bambal¹
Duygu Çakıl²
Fatih Ekici²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli
²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp
Fakültesi Fizyoloji AD, Tokat

Yazışma Adresi:

Gönül Bambal
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji AD. 41380 Kocaeli
Tel: 0262 2231724
Email: gonulbambal@gmail.com

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Epilepsi Oluşum Mekanizmaları

ÖZET

Epilepsi yaygın görülen ciddi nörolojik hastalıklardan biridir. Epileptik nöbetler aşırı senkron ve devamlı boşalım yapan bir grup nöronun kaynaklanmaktadır. Epileptik nöbet; beyindeki anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteden dolayı oluşan geçici semptomlara verilen addır. Epilepsi ise; epileptik nöbet oluşturmaya kalıcı bir yatkınlık ile karakterize olan beyin hastalığıdır. Epileptogenez; spontan nöbetlerin oluşmasına neden olan moleküler ve hücrel değişikliklerinin kaskadının tetiklenmesi ile sonuçlanan beyin hasarı sürecini ifade etmektedir. Nöbet oluşumuna yol açan yaygın faktörler; hipoglisemi, hiponatremi, hipokalsemi gibi metabolik anormallikler, akut nörolojik hasara neden olan menenjit, inme, kafa travması gibi durumlar, nöbet eşliğini düşüren ilaçlar, alkol yoksunluğu ve çocuklarda yüksek ateştir.

Anahtar Kelimer: Epilepsi, nöbet, epileptogenez

Mechanisms of the Occurrence of Epilepsy

ABSTRACT

Epilepsy is a common serious neurological disorder. Epileptic seizures arise from an excessively synchronous and sustained discharge of a group of neurons. Epileptic seizure in the brain due to abnormal excessive or synchronous neuronal activity which is the name given to the temporary symptoms. Epilepsy is a disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures. Epileptogenesis refers to a process in which a brain-damaging insult triggers a cascade of molecular and cellular changes that eventually lead to the occurrence of spontaneous seizures. Common factors leading to the formation of seizure are metabolic abnormalities such as hypoglycemia, hyponatremia, hypocalcaemia, causing acute neurological insult such as meningitis, stroke, head trauma, prescribed medication that lowers seizure threshold, alcohol withdrawal and high fever in children.

Key words: Epilepsy, seizure, epileptogenesis

GİRİŞ

Epilepsi, dünyada %1 prevalansa sahip olduğu öngörülen, yaygın ve ciddi nörolojik bir bozukluktur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2009 verileri dünyada yaklaşık 50 milyon epilepsili hasta olduğunu bildirmektedir. Epilepsi insidansı çocukluk çağında ve yaşlılıkta en yüksek düzeydeyken, erken erişkinlikte daha düşüktür (1). İlk olarak 1960'larda uluslararası epilepsi uzmanlarının bir araya gelmeleriyle epileptik nöbetlerin sınıflandırılmasının temelleri atılmıştır. Klinik bilgiler ve elektroensefalografi değişikliklerine göre epilepsiler basitçe jeneralize nöbetler (tonik klonik, miyoklonik, absans gibi), parsiyel nöbetler (basit parsiyel, kompleks parsiyel gibi) ve sınıflandırılmayan nöbetler (uykuda oluşan bazı tonik klonik nöbetler gibi) olarak ayrılırlar (2).

Uluslararası Epilepsiyle Savaş Derneğinin (International League Against Epilepsy-ILAE) uzun yıllar süren çalışmaları sonucunda, 1989 yılında epilepsi ve epileptik sendromlar; nöbet tipi, etyolojisi, nöbeti uyaran faktörler, başlangıç yaşı, tedavi seçimi gibi faktörleri de kapsayacak şekilde yeniden sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamada iki ana grup bulunmaktadır: İlk gruptaki epileptik sendromlar jeneralize epilepsileri, diğer grupta ise lokalizasyonla ilişkili epilepsileri içermektedir. Gerek jeneralize gerekse lokalizasyonla ilişkili epilepsiler kendi içlerinde nedene yönelik olarak idiopatik (primer), semptomatik veya kriptojenik olarak ayrılırlar. İdiopatik epilepsilerde herediter yatkınlık dışında altta yatan herhangi bir patolojik süreç yoktur. Semptomatik epilepsilerin ise bilinen veya şüphelenilen bir merkezi sinir sistemi bozukluğuna bağlı olarak geliştiği kabul edilir. Semptomatik olduğu düşünüldüğü halde sebebi bulunamayan epilepsilere de "kriptojenik epilepsiler" denir (3).

Epileptik bir nöbet, beyindeki anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteden dolayı oluşan geçici semptomlara verilen addır. Epilepsi nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçları ile epileptik nöbet oluşturmaya kalıcı bir yatkınlık ile karakterize olan beyin hastalığıdır. Epilepsi tanımı en az bir epileptik nöbetin ortaya çıkmasını gerektirmektedir (4). Epileptogenezis, spontan nöbetlerin oluşmasına neden olan moleküler ve hücresel değişiklikler kaskadının tetiklenmesi ile sonuçlanan beyin hasarı sürecini ifade etmektedir (5). Nöbetler epilepsinin karakteristiği olan devamlı tekrarlayan nöbetli hastalıklardan kaynaklanabilmekle birlikte; hipoglisemi, hiponatremi ve normal beyin metabolizmasındaki bunlara benzer geçici değişikliklere bağlı da oluşabilmektedir. Nöbet oluşumuna yol açan yaygın faktörler; metabolik anormallikler (hipoglisemi ve hiperglisemi, hiponatremi, hipokalsemi vs.), alkol yoksunluğu, akut nörolojik hasar (menenjit,

ensefalit gibi infeksiyonlar, inme, kafa travması), teofilin, trisiklik antidepresanlar gibi nöbet eşiğini düşüren ilaçlar ve çocuklarda yüksek ateştir. Epilepsiye yatkın serebral nöronların fonksiyonunun veya yapısının (makroskopik veya mikroskopik) değişmesine neden olan herhangi bir süreç epilepsiye eğilimi artırmaktadır. Epilepsiye neden olabilen bazı yapısal beyin hastalıklarını konjenital (heterotopiler, kortikal displazi), dejeneratif (Alzheimer hastalığı), enfeksiyöz (menenjit, ensefalit, abse), travma, tümör, vasküler (vasküler malformasyon, inme, subaraknoid hemoraji) şeklinde özetleyebiliriz (6).

Epileptogenezden sorumlu hücreler mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılmamıştır. Tüm epilepsi nöbetlerinde aynı mekanizmadan söz edilmemekle birlikte hepsinde artmış nöronal uyarılabilirlik ve senkronite gibi ortak özellikler mevcuttur. Epileptojenik odak adını verdiğimiz beyin bölgelerindeki hücreler tam açıklanamayan nedenlerle artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliği gösterirler ve etraflarındaki normal hücreleri de bu duruma ortak ederler (7). Bazı epileptik sendromlarda genetik faktörlerin rolü gösterilmiştir. Örneğin, gen mutasyonları anormal iyonik kanal fonksiyonlarına yol açabilmekte ve anormal ağ bağlantılarını fazladan etkileyebilmektedir (8). Fakat monogenetik kalıtım şekilleri tanımlananlar (otozomal X'e bağlı, mitokondrial) hariç tutulursa, genetik analizler, fenotipik ve genotipik heterojenitenin işe karışması nedeniyle, epileptik sendromların kalıtım özelliklerini açıklamakta çoğu kez yetersiz kalmaktadır (9). Birçok epileptik durum için kompleks veya poligenik kalıtım söz konusudur.

Tek gen epilepsilerinin çoğu, nöronal iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (Tablo 1) (10). İyon kanallarındaki mutasyonlar eksitator ve inhibitör nörotransmisyonun etkinliğinin değişmesine yol açmakta; bunun sonucunda eksitator nörotransmisyonun artmasına ya da inhibitör fonksiyonun kaybına neden olmaktadır. İyon kanallarının dışında GABAerjik sisteme ait genetik bozukluklar da tespit edilmiştir. γ -aminobütirik asid (GABA) beyindeki nöronal eksitabilitenin ana inhibitörüdür bu etkisini $GABA_A$ ve $GABA_B$ reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir (11). $GABA$ 'nın $GABA_A$ reseptörüne bağlanması, kanalın açılmasına yol açarak klor iyonunun hücre içine girmesine izin vermektedir. Bu da nöronal elektriksel aktivitenin hızlı bir şekilde inhibisyonunu sağlamaktadır (12). $GABA$ 'nın $GABA_B$ reseptörüne bağlanması ise potasyum akımını arttırmakta, kalsiyum iyon girişini azaltmakta ve diğer nörotransmitterlerin presinaptik salınımını inhibe etmektedir (13). $GABA_A$ iletimindeki azalmanın in vitro ortamda memeli

neokorteksinde epileptiform aktiviteye neden olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, epilepsi gelişimi esnasında GABA_A reseptörlerinin aşırı eksprese olduğu bulunmuştur. GABA_B reseptörlerinin ise epilepsi ve nöbetlerdeki rolü net değildir. Bu reseptörler primer jeneralize epilepsiler ile ilişkilendirilmiştir ancak fokal epilepsilerdeki rolleri tartışmalıdır. GABA_B reseptörlerinin blokajı in vivoda odyojenik nöbetlere duyarlı sıçanlarda nöbetlerin oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte GABA_B agonisti baklofenin prokonvulsan özelliği de gösterilmiştir (14).

Tablo 1. Epilepsideki kanal mutasyonları

İyon kanalı	Gen	Fenotip	Kalıtım
Sodyum	SCN1B	GEFS+	Tek gen
	SCN1A	GEFS+/SMEI	Tek gen
	SCN2A	BFNIC	Tek gen
Potasyum	KCNQ2	BFNIC	Tek gen
	KCNQ3	BFNIC	Tek gen
	KCND2	mTLE	Bilinmiyor
Klor	CLCN2	IGE	Tek gen
Kalsiyum	CACNA1A	CPS, GTCS	Tek gen
	CACNA1H	CAE, IGE	Kompleks
	CACNB4	IGE	Kompleks
Asetilkolin reseptörü	CHRNA4	ADNFLE	Tek gen
	CHRNA2	ADNFLE	Tek gen
	CHRN2	ADNFLE	Tek gen
GABA reseptörü	GABRG2	CAE/GEFS+FS	Tek gen
	GABRA1	ADJME,CAE	Tek gen

(ADNFLE: Otozomal dominant nokturnal frontal lobe epilepsi, BFNC: Benign ailesel neonatal konvulsyonlar, BFNIC: benign ailesel infantil konvulsyonlar, GEFS+: Febril nöbetli jeneralize epilepsi, SMEI: Süt çocukluğu dönemi şiddetli miyoklonik epilepsi, CPS: Kompleks parsiyel nöbetler, GTCS: Jeneralize tonik klonik nöbetler, mTLE: Mesial temporal lobe epilepsisi, ADJME: Otozomal dominant juvenil miyoklonik epilepsi, CAE: Çocukluk çağı absans epilepsisi)

Sekonder epilepsi sendromlarında glutamaterjik sistem önemli bir yer tutmaktadır. Birçok epilepsi çeşidinin aşırı glutamaterjik sinaptik iletim bozukluğundan kaynaklanabileceği öngörülmektedir (15). Glutamat, beyindeki en önemli eksitator nörotransmitterdir (16). Sekiz adet metabotropik glutamat reseptörü (mGluR) bilinmektedir. Bu reseptörler, heterolog ekspresyon sistemlerindeki sinyal ileti mekanizmaları, sekans homologları ve farmakolojileri temel alınarak, üç grupta sınıflandırılmaktadır. Grup I, ikinci haberci sistemi olan diaçilgliserol ve inozitol trifosfatı oluşturan fosfolipaz C'yi aktive eden, Gαq proteinle kaplı olan mGluR1 ve mGluR5'i içermektedir. Grup II mGluR2 ve mGluR3 altiplerinden oluşmakta iken, grup III mGluR4, 6, 7 ve 8 alt tiplerinden oluşmaktadır. Hem grup II hem de grup III mGluR'leri Gai proteini ile kaplıdır ve in vivo çalışmalarda iyon kanallarını düzenlediği gösterilmiştir (17).

Glutamatın veya iyonotropik glutamat reseptör agonistlerinin, beyin kesitlerinde ve hayvanlarda

konvulsif ve nonkonvulsif nöbetlere neden olduğu bildirilmektedir. Üstelik epilepsili hastalardaki gibi epileptik havyan modellerinde de glutamat ve aspartatın düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (15). Epilepsinin kindling modelinde biyokimyasal ve elektrofizyolojik fonksiyonel ölçümler ile grup I reseptörlerinin upregüle olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kompleks parsiyel nöbetli hastaların hipokampusunda mGluR5'inde up regülasyonun olduğu bildirilmiştir. Aksine, pilokarpinle indüklenmiş status epileptikuslu kronik epileptik sıçanlarda hipokampal grup II mGluR'lerinde down regülasyonun olduğu gözlenmiştir. Kindled sıçanların hipokampal dilimlerinde grup III mGluR'lerinde bir down regülasyonun olduğu da bildirilmiştir (18).

Temporal lob yapıları, özellikle hipokampus, amigdala ve piriform korteks, nöbet oluşturan veya epileptogenezisi tetikleyen beyin hasarına en duyarlı olan beyin yapılarıdır (19). Hipokampus medial septal alandan yoğun kolinerjik innervasyon almaktadır. Hipokampal dilimlerde de muskarinik asetilkolin (Ach) reseptörlerinin aktivasyonunun senkronize nöronal boşalım paterni oluşturduğu gösterilmiştir. Nikotinik Ach reseptör aktivasyonunun, hem eksitator hem de inhibitör modulatorleri etkileyebileceği öne sürülmektedir. Nörokimyasal deliller presinaptik Ach reseptörlerinin aktivasyonunun Ach, GABA ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımını arttıracak şekilde göstermektedir (20). Entorinal korteks, bazal ön beyinden gelen zengin kolinerjik innervasyona sahiptir. Son zamanlarda klinik ve deneysel veriler entorinal korteksdeki kolinerjik aktivitenin epileptiform boşalmaları devam ettirebileceğine ve artırabileceğine dikkat çekmektedir. Kolinerjik modülasyondaki değişikliklerin epileptik temporal korteksde nöbetleri başlatabileceği de belirtilmiştir. Birçok araştırmacı tarafından kolinerjik baskılanmayı takiben, artmış bir nöbet hassasiyeti veya artmış bir hipokampal nöbet aktivitesi bulunmuştur. (21-26). Yapılan araştırmalar neticesinde; epilepsi sendromlarının çeşitliliğin yanı sıra, epilepsinin patofizyolojisinin karmaşık olduğu ve epilepsi genlerinin tam olarak karakterize edilemediği ortaya çıkmaktadır. Nöbetlerin nasıl/neden ortaya çıktığı, bu nöbetlerin diğer beyin yapılarını nasıl etkilediği ve epilepsinin önlenmesinde yada tedavisinde en etkin tedavinin nasıl olacağı gibi henüz cevaplanmamış birçok sorunun var olduğu dikkat çekmektedir. Dolayısıyla moleküler genetik, farmakogenomik, görüntüleme teknikleri ve hücrel fizyoloji gibi tekniklerin kullanıldığı çalışmalarda, yeni hedef moleküllerin keşfedilmesi sonucunda epilepsi tedavisinde yeni yaklaşımların ortaya konması epilepsi hastalarının yaşam kalitesininin daha da artırılmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Zupec-Kania BA, Spellman E. An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy. *Nutr Clin Pract* 2009;23(6):589–96.
2. Altay EE, Bilir E. Demans ve epilepsi. *Demans Dizisi* 1999;4:116–128.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30(4): 389–399.
4. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470-2.
5. Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;14(1):16-25.
6. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. *Dis Mon* 2003;49(7):426-78.
7. Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A. Nöroloji. Ed: Öge EA, Epilepsi, 2. Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:279-308.
8. Stafstrom CE. Epilepsy: a review of selected clinical syndromes and advances in basic science. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26(8):983-1004.
9. Stafstrom CE. Severe epilepsy syndromes of early childhood: the link between genetics and pathophysiology with a focus on SCN1A mutations. *J Child Neurol* 2009;24(8 Suppl):15S-23S.
10. Sánchez-Carpintero Abad R, Sanmartí Vilaplana FX, Serratosa Fernández JM. Genetic causes of epilepsy. *Neurologist* 2007;13(6 Suppl 1):S47-51.
11. Kang JQ, Macdonald RL. Making sense of nonsense GABA(A) receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends Mol Med* 2009;15(9):430-8.
12. Dibbens LM, Harkin LA, Richards M, et al. The role of neuronal GABA(A) receptor subunit mutations in idiopathic generalized epilepsies. *Neurosci Lett* 2009;453(3):162-5.
13. Wallace R. Mutations in GABA-receptor genes cause human epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1(4):212.
14. Teichgräber LA, Lehmann TN, Meencke HJ, Weiss T, Nitsch R, Deisz RA. Impaired function of GABA(B) receptors in tissues from pharmacoresistant epilepsy patients. *Epilepsia* 2009;50(7):1697–1716.
15. Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Res* 2006; 71(1):1–22.
16. Moldrich RX, Chapman AG, De Sarro G, Meldrum BS. Glutamate metabotropic receptors as targets for drug therapy in epilepsy. *Eur J Pharmacol* 2003;476(1-2):3-16.
17. Ritzén A, Mathiesen JM, Thomsen C. Molecular pharmacology and therapeutic prospects of metabotropic glutamate receptor allosteric modulators. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;97(4):202-13.
18. Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics* 2007;4(1):18-61.
19. Aroniadou-Anderjaska V, Fritsch B, Qashu F, Braga MF. Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Res* 2008;78(2-3):102-16.
20. Roshan-Milani, S, Ferrigan L, Khoshnood MJ, Davies CH, Cobb SR. Regulation of epileptiform activity in hippocampus by nicotinic acetylcholine receptor activation. *Epilepsy Res* 2003;56(1):51-65.
21. Zimmerman G, Njunting M, Ivens S, et al. Acetylcholine-induced seizure-like activity and modified cholinergic gene expression in chronically epileptic rats. *Eur J Neurosci* 2008;27(4):965-75.
22. Kokaia M, Ferencz I, Leanza G, et al. Immunolesioning of basal forebrain cholinergic neurons facilitates hippocampal kindling and perturbs neurotrophin messenger RNA regulation. *Neuroscience* 1996; 70(2):313–327.
23. Ferencz I, Kokaia M, Keep M, et al. Effects of cholinergic denervation on seizure development and neurotrophin messenger RNA regulation in rapid hippocampal kindling. *Neuroscience* 1997; 80(2):389–399.
24. Silveira DC, Holmes GL, Schachter SC, Geula C, Schomer DL. Increased susceptibility to generalized seizures after immunolesions of the basal forebrain cholinergic neurons in rats. *Brain Res* 2000; 878(1-2):223–227.
25. Ferencz I, Leanza G, Nanobashvili A, Kokaia Z, Kokaia M, Lindvall O. Septal cholinergic neurons suppress seizure development in hippocampal kindling in rats: Comparison with noradrenergic neurons. *Neuroscience* 2001; 102(4):819–832.
26. Craig LA, Hong NS, Kopp J, McDonald RJ. Reduced cholinergic status in hippocampus produces spatial memory deficits when combined with kainic acid induced seizures. *Hippocampus* 2008;18(11):1112-21.