

Demans ve Epilepsi

Dr. Ebru Erbayat ALTAY*, Doç. Dr. Erhan BİLİR*

Demans, beynin entellektüel ve kognitif fonksiyonlarının ilerleyici yıkımıdır. Bir yandan sadece beynin primer dejeneratif bir hastalık grubunu oluştururken; diğer yandan pek çok nörolojik ya da metabolik, toksik, sistemik ve travmatik bozukluklarda görülebilen bir klinik tabloyu da meydana getirir.

Epileptik nöbet, beyinde bir nöron grubunun aşırı deşarjı, elektrofizyolojik anormalliği sonucunda oluşan bir klinik görünümdür. Bu klinik tablo bilinç düzeyinde değişiklik, motor, duyuşal, otonomik veya psikiş olayları içeren ani ve geçici anormal fenomenleri kapsar. Epilepsi de, primer olarak beynin bilinen hiçbir hasarı veya risk faktörü olmadan ortaya çıkabildiği gibi, altta yatan başka nörolojik, sistemik, metabolik, toksik veya travmatik nedenlere sekonder olarak meydana gelebilir.

Klinik bilgiler ve elektroensefalografi (EEG) 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 ayrılır.

Bu iki hastalık grubunun birlikteliğini, primer veya nörolojik bir anormallikle ortaya çıkan demanslı hastalardaki epileptik nöbetler ve tersine bazı epilepsi sendromlarında izlenen demans kliniği olarak ayrı ayrı incelemek doğru olacaktır. Bu yazıda ayrıca bunların dışındaki bazı herediter ve metabolik hastalıklarda demans ve epilepsi birbirinden bağımsız veya ilişkili klinik bulgular olarak ortaya çıkabildiği için bu hastalıklardan da kısaca bahsedilecektir (Tablo 1).

PRİMER DEJENERATİF DEMANS SENDROMLARINDA EPİLEPSİ

Bu gruptaki demans sendromlarının başında, tüm demansların yarısından fazlasından sorumlu olan Alzheimer hastalığı (AD) gelir. Diğerleri ise, non-Alzheimer tip difüz serebral kortikal atrofi, Lewy-body demansı, Pick hastalığı, non-Alzheimer tip mesolimbokortikal demans ve talamik dejenerasyondur (Adams ve ark. 1997).

Alzheimer Hastalığı ve Epilepsi

65 yaşın altında (presenil dönem) demans prevalansı %0.1 iken 65 yaşından sonra bu oran %10'a ulaşır. Bu hastaların yarısında en azından orta derecede demans vardır. Demanslı tüm olguların yaklaşık %50'sinden fazlasında ise beyindeki diagnostik nöropatolojik değişikliklerle birlikte Alzheimer hastalığı görülür. Bu tanısal değişiklikler; diffüz serebral atrofi, korteks ve hipokampus-ta nörofibriler yumaklar, senil plaklar ve yine bu

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

Tablo 1. Epilepsi ve demansın beraber görülebileceği hastalıkların sınıflaması

1. Primer dejeneratif demanslar ve epilepsi
a- Alzheimer hastalığı
b- Non-Alzheimer tip diffuz serebral kortikal atrofiler
c- Pick hastalığı
d- Lewy-body demansı
e- Mesolimbokortikal demans
f- Talamik dejenerasyon
2. Nörolojik bir anormallikle ortaya çıkan demans sendromları ve epilepsi
a- Huntington hastalığı
b- Dentatorubral-pallidolusyan dejenerasyon
3. Primer epilepsi sendromları ve demans progresif miyoklonik epilepsiler
- Unverricht-Lundborg hastalığı
- MERRF (Miyoklonik epilepsi ve ragged red fibers)
- Lafora hastalığı
- Nöronal seroid lipofuskinosis, Kufs hastalığı
- Sialidosis
4. Hereditör, metabolik ve infeksiyöz hastalıklarda demans ve epilepsi
a- Down sendromu
b- Jakob-Creutzfeldt hastalığı

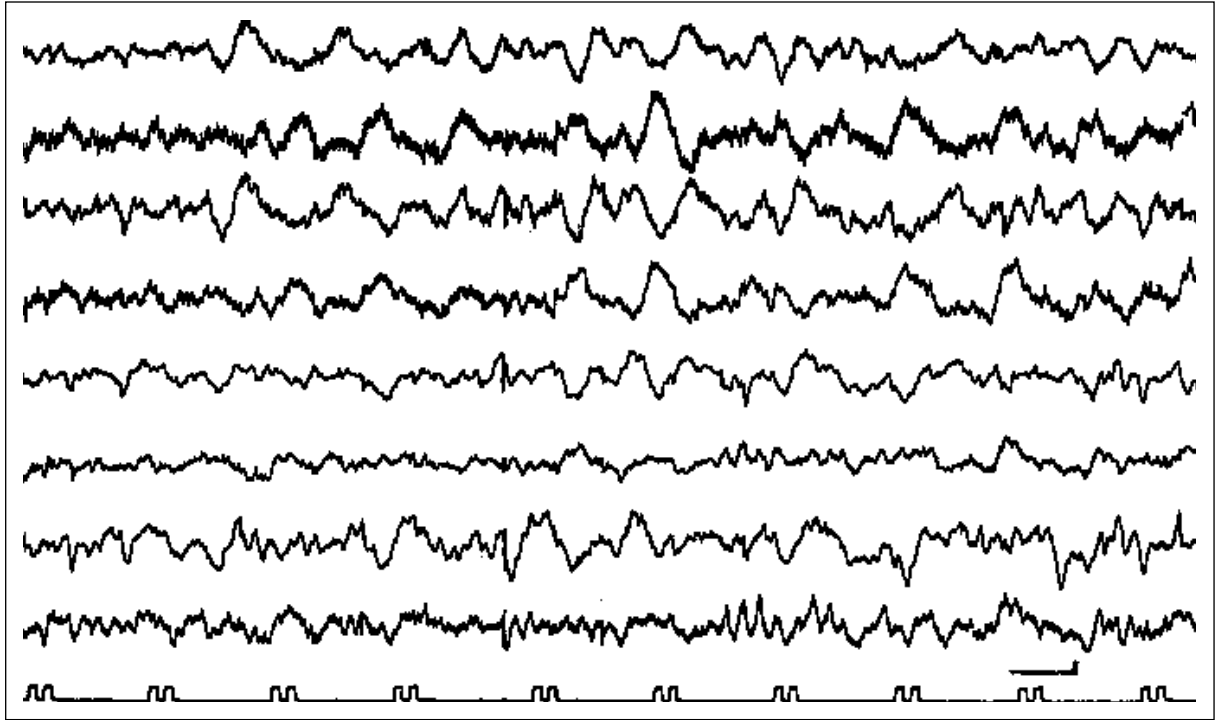
bölgelerde granülovakuoler dejenerasyondur (Sulkava 1982).

Bugün Alzheimer tanısı senil veya presenil dönemde olsun, 1986'da kurulmuş bir konsorsiyum olan "CERAD" (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) kriterleri gözönüne alınarak yapılır (Morris 1997). Bu grubun oluşturduğu tam kriterleri klinik, nörofizyolojik ve nöropatolojik değerlendirmeler temeline dayanır. Bu kriterleri taşıyan hastalar Alzheimer hastalığı olarak düşünülür ve kesin tanı postmortem histopatolojik incelemelerle yapılır (Welsh-Bohmer ve Mohs 1997, Mirra ve ark. 1997).

Alzheimer hastalığının patogenezinde öne sürülmüş başta genetik ve kromozomal olmak üzere pek çok mekanizmanın yaşlı populasyonda ilk kez ortaya çıkan epilepsi hastalarında da görülmesi bu iki hastalığın birlikteliği üzerine ilgiyi arttırmış ve bu durumun bir tesadüf olmadığını düşündürmüştür. Gerçekten epilepsi sendromları hayatın ilk 2 dekatında ve 6-7'nci

dekatlarında en sık ortaya çıkar. Serebrovasküler hastalık, intrakraniyal kitleler gibi bazı risk faktörlerinin artması ileri yaşlarda görülen epileptik nöbetlerin çoğundan sorumludur. Yapılan bir çalışmada 60 yaşından sonra nöbet geçiren hastaların %77'sinde etiyolojik faktör tespit edilmiştir. Serebrovasküler hastalık en sık nedeni oluştururken (%30), tümörler %11'ini, ve Alzheimer hastalığı ise %7'sini oluşturmuştur (Forsgren ve ark. 1996). Bu sonuçlar daha önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlara benzerdir (Daniele ve ark. 1989, Forsgren 1990). Demanslı yaşlı popülasyonda epilepsi insidansı üzerine yapılmış çalışmalar çok azdır. Alzheimer tip demanslı hastalarda epilepsi prevalansı değişik çalışmalarda %10-22 arasında bulunmuştur (Sjogren ve ark. 1952, Hauser ve ark. 1986, Pearce ve Miller 1973). Bu hastalarda jeneralize nöbetler hayatın son 6 ayında daha sık iken basit parsiyel veya kompleks parsiyel nöbetler genellikle hastalığın daha erken dönemlerinde ortaya çıkmıştır. Nöbet geçiren demanslı hastaların, nöbet geçirmeyen demanslı kontrol grubuna göre daha genç oldukları ve muayenelerinde daha önemli kognitif fonksiyon bozuklukları olduğu saptanmıştır. Ancak bu kognitif bozukluk epilepsiye değil demansın daha şiddetli olmasına ve kullanmakta oldukları nöroleptik ilaçların yüksek dozlarına bağlanmıştır (McAreavey ve ark. 1992).

İleri yaş grubu için spesifik nöbet insidansı özellikle serebral tümörlerin, serebrovasküler hastalıkların, travmaların ve toksik-metabolik ensefalopatilerin sıklığında artışa bağlı olsa da 60 yaşından sonra başlayan nöbetlerin 1/3 - 2/3'ünde etiyoloji saptanamayabilir. Yaşlı insanlarda primer jeneralize epilepsinin oldukça az olduğu düşünülürse, etiyolojileri saptanamayan nöbetli yaşlı hastaların çoğunda, bilinmeyen epileptojenik potansiyelle birlikte diğer yaşa bağlı hastalıkların bulunduğu düşünülür. Zaman zaman Alzheimer hastalığı geç başlangıçlı nöbetlerin bir nedeni olarak gösterilmiştir. Bu hastalıkta hipokampal ve neokortikal bölgelerdeki nöronal ve glial değişikliklerin epileptojenezis için varsayılan bir yapı olduğu düşünülmüştür. Bunun için yapılan bir çalışmada ilerlemiş Alzheimer hastalığının yeni başlayan jeneralize tonik klonik nöbetler için bir risk faktörü olduğu desteklenmiştir. Bu hastaların %16'sında nöbet gelişmiş ve bu nöbetler hastalığın ileri dönem-



ekil 1. 75 ya nda erkek hasta, 3 y ld r ilerleyen demansiyel bulgular var. EEG de uyan kl lk, zemin aktivitesinde alfa ritmi kaybolmu , yerini devaml 2-3 Hz, 30-90 μ V polimorfik delta aktivitesi ve seyrek olarak 4-7 Hz daha d k amplit d l teta dalgalar alm t r.

lerinde ortaya çıkmıştır (Romanelli ve ark. 1990). Ancak daha sonraki çalışmalarda spontan nöbetlerin Alzheimer hastalığının ileri dönemlerinde daha az geliştiği, tersine erken yaşta başlayan demanslarda hastaların nöbete daha eğilimli olduğu bildirilmiştir (Mendez ve ark. 1994).

Alzheimer hastalığında epileptik nöbetlerin EEG anormallikleriyle korelasyonunu yapmak güçtür. Sık olarak Alzheimer tipi demanslarda hastalığın seyri boyunca EEG'nin progresif bozulması gösterilirken bunu desteklemeyen veriler de elde edilmiştir. Bunun yanında bu hastalarda normal alfa aktivitesi azalırken yaygın delta ve teta aktivitesinin arttığı (Şekil 1), ancak EEG bulguları düzelme gösteren hastaların da bir alt grup olup olamayacağı açıklanamamıştır. Zemin aktivitesindeki yavaşlamalara epileptiform dikenler, keskin dalgalar, fokal asimetrik anormallikler ve trifazik dalgalar da eklenebilir. Bu tip demanslı hastaların küçük bir grubunda EEG aktivitesindeki düzelme nedeniyle EEG'nin monoton bir yavaşlama şeklinde progresyon göstermediği söylenebilir. EEG değerlendirmeleriyle de Alzheimer tipi demans, Alzheimer tipi senil demans ve normal yaşlı bireyler ayrılamaz. Ancak

linik değerlendirme şüphede bırakmışsa EEG bulguları Alzheimer hastalığını destekleyebilir. Normal EEG, dinç ve sağlıklı yaşlılarda, hasta grubundan 4 kat daha sıktır ve diffüz delta yavaşlaması, trifazik dalgalar normallerde hiç görülmez. Dikkati çeken başka bir bulgu da, özellikle delta aktivitesi şeklindeki daha ciddi EEG değişikliklerinin hipokampustaki nöron kaybı ve granülovakuoler orandaki artışla iyi korelasyon göstermesidir. Bu korelasyon içcik indeksi veya granülovakuoler indeksten ziyade nöron dantitesindeki azalma iledir. Benzer bir ilişki Alzheimer tipi demanslılarda temporal korteks biyopsilerinde de bulunmuştur. Neokortikal nöron sayısında ve nüklear volümdeki azalmanın demans şiddetiyle korele olduğu bildirilmiştir (Rae-Grant ve ark. 1987).

Alzheimer hastalığının tanısal histopatolojik belirleyicileri arasında nörofibriler yumaklar ve nöritik plaklar ilk sıradadır. Nörofibriler yumaklar, primer bir iskelet proteini olan hiperfosforile tau'dan oluşur. Difüz amiloid depozitleri beyin üzerine serpiştirilmiştir; olgun nöritik plak amiloid proteinin yoğunlaştırılmış çekirdeğini içerir. Bu amiloidin büyük bir kısmı geniş amiloid

öncü protein molekülünden proteolitik bir ayrılma ile oluşan 42 aminoasitlik bir peptiddir. Bu peptid beta-amiloiddir ve nöronal disfonksiyona yol açan olayları başlattığı düşünülen nörotoksik elemanları içerir. Normal şartlarda çözünebilir az miktarda beta-amiloid dolaşımında bulunur. Alzheimer hastalığı için belirleyici olan 14., 1. ve 21. kromozomda mutasyonları olan bireylerde ise kandaki beta-amiloid düzeyleri sporadik Alzheimer'lılara göre yüksektir. Sporadik Alzheimer hastalarındaki beta-amiloid düzeyleri de demansı olmayan bireylerden farklı değildir. Kanda beta-amiloid düzeylerinin ölçümü familial Alzheimer hastalığının tanısını koymada çok yararlı olmasına rağmen kullanılabilirliği kısıtlıdır ve kullanılsa da çoğu geç başlangıçlı ve nonfamilial Alzheimer hastalarında tanısız olmaz (Growdon 1999).

Serebral amiloid anjiyopati (SAA), leptomeningeal ve kortikal damarlarda amiloid proteinlerin depolanması sonucunda gelişir (Scholz 1938, Pantelakis 1954). Yaşlanma sürecinde ve Alzheimer hastalığında beta-amiloid vasküler duvarlarda ve beyin parankiminde senil plaklar olarak birikir (Glennner ve ark. 1984, Wong ve ark. 1985, Coria ve ark. 1987, Yamaguchi ve ark. 1992). Serebral amiloid anjiyopatide, beta-amiloid kollajeni uzaklaştırır ve kontraktıl elemanların yerine geçer. Böylece damar duvarı zayıflar ve elastikiyeti azalır (Leblanc ve ark. 1992). Sporadik ve geç başlangıçlı familial Alzheimer hastalığı açısından serebral amiloid anjiyopatinin derecesi ve apolipoprotein E ϵ 4 arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda apolipoprotein E ϵ 4 geninin beta-amiloid vasküler birikimini artırdığı ve şiddetli SAA'nın da nöronal kayıba yol açtığı gösterilmiş ve bunun da Alzheimer hastalığının patolojik derecesini etkileyen en önemli iki faktör olduğu düşünülmüştür. SAA derecesi ve nöronal kayıp arasındaki korelasyon temporal ve frontal lobda en belirgindir (Greenberg ve ark. 1995, Premkumar ve ark. 1996, Zarow ve ark. 1997). Apolipoprotein E ϵ 4 genini taşıyan bireylerde kafa travması bile beta-amiloid öncü proteinin artmasına, dolayısıyla beta-amiloid birikmesine neden olabilir (Pfeffer ve ark. 1987, Martin ve ark. 1987).

Son yıllarda senil plaklar şeklindeki beta-amiloid birikimi temporal lob epilepsilerinde de tanımlanmıştır (Mackenzie ve Miller 1994, Mackenzie

ve ark. 1996, Gouras ve ark. 1997). Senil plakların Alzheimer hastalığına özgü olmadığı, demans olmadan yaşın ilerlemesiyle ortaya çıkabileceği ve temporal lob epilepsili hastalarda da yaşla birlikte görülebileceği öne sürülmüştür. Bir çalışmada dirençli temporal lob epilepsisi nedeniyle opere edilmiş hastaların temporal lobektomi kesitlerinde %10 oranında beta-amiloidde immün reaksiyon gösteren senil plaklar bulunmuştur (Gouras ve ark. 1997). Bu çalışmada ilginç olarak senil plak bulunan bazı temporal lob epilepsili hastaların 40 yaşın altında olduğu dikkati çekmiştir. Beta-amiloidlerin çoğu diffüz senil plaklar halindeyken nörofibriler yumaklar nadiren görülmüştür. Senil plakları olan epileptik hastaların hiçbirisinde operasyon öncesi tespit edilmiş bir demans belirtisi saptanmamıştır. Ayrıca senil plağı olan temporal lob epilepsileri ile, olmayanlar arasında da epilepsi şiddeti bakımından bir fark bulunmamıştır. Gouras ve arkadaşlarının bu çalışmasında epilepside de apolipoprotein E ϵ 4 genotipi ile beta-amiloid birikiminin ilişkili olduğu açıklanmış ve bu birikimin yaşlılığa veya demansa özgü olmadığı, apolipoprotein E ϵ 4 allelinin bir klinik görünümü olduğu açığa çıkmıştır.

Alzheimer hastalığı, sporadik veya familial olabilen ve familial olgularda kromozom 14, 19 ve 21'de genetik bağlantısı olduğu gösterilmiş bir hastalıktır. Bu konudaki çalışmalarda da erken başlangıçlı Alzheimer hastalığında 21. kromozomda amiloid prekürsör proteini kodlayan gende bir mutasyon olduğu açıklanmıştır (Goate ve ark. 1991, Murrel ve ark. 1991, Chartier-Harlin ve ark. 1991). Başka ailelerde de erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı için genetik belirleyiciler 14. kromozomda bulunmuştur (Schellenberg ve ark. 1992, Van Broeckhoven ve ark. 1992). Yapılan çoğu çalışmalar da 14. kromozom mutasyonu olan hastalarda epilepsinin nadir görüldüğü üzerinedir (Foncin ve ark. 1985, Martin ve ark. 1991). Ancak bunun aksine bu hastaların nöbetlere duyarlı olduklarını, özellikle de hastalığın ileri dönemlerinde miyoklonus görülme oranının arttığını bildiren çalışmalar da vardır (Hauser ve ark. 1986, Frommelt ve ark. 1991, Campion ve ark. 1995). Hatta Campion ve arkadaşlarının sonuçlarına göre, 14. kromozoma bağlı Alzheimer hastalığı olan ailelerde epilepsi özel bir klinik görünüm sergileyebilir. Erken

başlangıçlı (4. ve 5. dekatlarda), 14. kromozoma bağlı olarak geçiş gösteren Alzheimer hastalarında miyoklonusun sık ve kognitif gerilemeyle birlikte erken görüldüğünü saptayan çalışmalar da vardır. Bu nedenle ayırıcı tanıda Jakob-Creutzfeldt hastalığını, daha genç olgular için progresif miyoklonus epilepsilerinden MERRF (miyoklonus epilepsi ve ragged-red fibers) hastalığını, Kuff's hastalığını ve daha nadir olarak geç başlangıçlı Lafora hastalığını düşünmek gerekir (Haltia ve ark. 1994, Lampe ve ark. 1994, Bird 1994, Berkovic ve ark. 1993).

Sporadik, 21. kromozoma bağlı olarak erken başlangıçlı ve 19. kromozoma bağlı geç başlangıçlı familial Alzheimer olgularında, apolipoprotein E ϵ 4 allelinin bulunması Alzheimer tip demans için iyi bilinen bir risk faktörüdür (Selkoe 1991, Van Duijn ve ark. 1991). Apolipoprotein E ϵ 4 allelinin bulunduğu bu hastalarda bellek ile ilgili fonksiyonların daha çok etkilendiği ve bunun da özellikle bu proteinin hipokampusu etkilemesiyle meydana geldiği bildirilmiştir (Lehtovirta ve ark. 1996). Bu çalışmada hastaların %10'unda nöbet görülmesine rağmen bunların hepsi bir kez ortaya çıkan nöbetlerdi ve nöbeti telkin edecek EEG bulguları yoktu. Miyoklonus da sadece %2 oranında görülmüştü. Bu yayınlar da miyoklonusun en çok erken başlangıçlı ve 14. kromozoma bağlı olarak geçiş gösteren Alzheimer hastalarında görüldüğünü desteklemektedir.

Alzheimer hastalığı ve epilepsinin hiç de küçümsemeyecek derecede bir arada bulunması nedeniyle nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri özellikle beyin manyetik rezonans incelemeleri (MRI) bu iki hastalık grubunda karşılaştırılmıştır. Alzheimer hastalığında hipokampus, hipokampal formasyon, parahipokampal yapılar gibi medial temporal lob oluşumlarındaki bölgesel atrofinin volümetrik ölçümü, bu hastaları normal sağlıklı bireylerden ayırmada güvenilir bir yol olarak görünmektedir (Seab ve ark. 1988, Kesslak ve ark. 1991, Jack ve ark. 1992, Frisoni ve ark. 1994a, Lehercy ve ark. 1994, Frisoni ve ark. 1996b, Bilir ve ark. 1998). Orta ve ağır Alzheimer hastalarında medial temporal lobun lineer ölçümleri bu çalışmalarda oldukça hassas bir parametre olarak bulunmuştur. Hastalığın hafif dönemlerinde de en hassas ölçüm lateral ventriküle ait temporal horn

genişliğinin, dolayısıyla hipokampal atrofinin lineer ölçümüdür (Frisoni ve ark. 1996). Temporal lob epilepsisinde de en sık saptanan patolojik bulgu hipokampal sklerozdur. Bu bölgede özellikle CA1, CA3 ve CA4 (cornu ammonis) alanlarındaki piramidal hücre kaybı belirgindir. AD'de ise hipokampusun CA1, CA2, CA3, CA4 olmak üzere daha yaygın piramidal hücre kaybı vardır. Glial hücreler, özellikle astrositler bu bölgelerde artış gösterir. Nöronal hücre kaybı %50'den az ise hipokampal volümdeki azalma hipokampal hücre kaybıyla paraleldir (Lencz ve ark. 1992). Hipokampal gri cevherdeki doku anormalliğinin diğer bir kantitatif ölçüm yolu olan MRI'daki T2 relaksasyon zamanı dirençli temporal lob epilepsilerinin %70-79'unda uzamış olarak bulunmuştur. Epileptik hipokampusdaki bu değer beyin omurilik sıvısı (BOS) içeriğinin, gliozisin artışına veya ilaç etkisine bağlı olabilir (Jackson ve ark. 1993, Kuzniecky ve ark. 1997). Hipokampal volüm kaybıyla birlikte T2 relaksasyon zamanında uzama Alzheimer'lı hastalarda da rapor edilmiştir (Kirsh ve ark. 1992, Laakso ve ark. 1996). Alzheimer hastalığındaki hipokampal atrofinin histopatolojik bulguları da temporal lob epilepsisindeki gibi piramidal hücre kaybına, astrositlerde mikroglia ve oligodendrositlerde artış, nörofibriler yumaklar ve senil plakların birikmesi eşlik eder. Ancak MRI verileri ile iki hastalık grubunda hipokampal atrofi derecesi benzerlik göstermesine rağmen, T2 relaksasyon zamanında uzama temporal lob epilepsisinde Alzheimer hastalığından çok daha belirgindir (Pitkanen ve ark. 1996).

Diğer dejeneratif demans sendromları arasında henüz epilepsi ile ilişkisini ortaya koyacak kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bunların içinde parkinsonizm bulgularıyla seyreden diğer dejeneratif demans sendromlarında, L-dopa tedavisi sırasında miyoklonus ve jeneralize nöbetlere rastlanmış ve tedavinin kesilerek valproat başlanmasıyla nöbetler önlenmiştir (Yoshida ve ark. 1993).

NÖROLOJİK BİR ANORMALLİKLE ORTAYA ÇIKAN DEMANS SENDROMLARINDA EPİLEPSİ

Huntington Koresi ve Epilepsi

Huntington koresi, 4. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş bir genle otozomal dominant geçiş

gösteren, koreatetoz ve demansla karakterize progresif seyirli bir hastalıktır. Hastalıktaki temel patolojinin genetik olarak yanlış kodlanan CAG üçlüsünün tekrar etmesi, glutaminin glutamat reseptörlerini aşırı uyarmasıyla ortaya çıktığı öne sürülmüştür (Fischer 1997). Bilateral kaudat çekirdeklerin baş kısmında, putamende ileri derecede; frontal ve temporal bölgelerde orta derecede atrofi karakteristik bulgulardır. Hastalığın yetişkin formu 4. ve 5. dekatlarda başlarken juvenil formu 20 yaşından önce gelişir ve koreiden çok serebellar ataksi, davranış değişiklikleri, epileptik nöbetler, bradikinezi, rijidite ve distoni mental bozulmaya eşlik eder (Byers ve ark. 1973). Bununla birlikte hastalığın rijid formu (Westphal varyantı) da yetişkinde görülebilir (Young ve ark. 1986).

Juvenil Huntington hastalığında müsküler rijiditenin erken demans için; başlangıç yaşının da epileptik atak için en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Brakenridge 1980). Bu çalışmada müsküler rijiditesi olan hastalarda olmayanlara göre en az iki kat daha fazla erken dönemde demans gelişmiş ve hastalığın başlangıç yaşının erken olması epileptik nöbet riskini arttırmıştır. Başka bir çalışmada da juvenil Huntington olgularında koreyle birlikte rijiditenin belirgin olduğu hastalarda erken demansın, miyoklonik nöbetlerin ve tremorun hastalığın seyri boyunca görüldüğünü ortaya koymuştur. Bu olguları da rijid juvenil Huntington hastalığı olarak bir klinik varyant şeklinde değerlendirmiştir (Siesling ve ark. 1997).

Yetişkin form Huntington hastalığında epileptik nöbet insidansı üzerine ayrıntılı bir araştırma henüz yoktur. Bir çalışmada klinik olarak kesin Huntington hastalığı olan iki erkek kardeşte yıllar sonra miyoklonus gelişmiştir. Bu hastaların EEG'lerinde, nöbetleri olmamasına rağmen primer jeneralize epilepsiyle uyumlu bulgular tespit edilmişti. Bu hastalarda miyoklonus valproik asit tedavisiyle kontrol altına alınmıştır (Vogel ve ark. 1991)

Son yıllarda glutamat ve aspartatın nöronal hücreleri aşırı uyarması ve kuinolinik asit gibi selektif nöron ölümüne neden olan endojen ekzitotoksik maddelerin araştırılması Huntigton hastalığı ve epilepsinin patogenezinde rolleri olduğunu düşündürmektedir (Schwarcz ve ark. 1984, Stone ve ark. 1987)

Dentorubral-pallidoluysian Dejenerasyon ve Epilepsi

En çok Japonya'dan bildirilmiş serebellar ataksi, koreatetoz, distoni, miyoklonus parkinsonizm, epilepsi ve demansla seyreden nadir familial bir hastalıktır. Huntington hastalığında sorumlu tutulan yanlış kodlanmış gen, bu hastalıkta 12. kromozomda tespit edilmiştir (Iizuka ve Hirovano 1984, Potter ve ark. 1995, Nielsen ve ark. 1996). Japonya'dan bildirilen 22 hastalık bir seride, 17 hastada zemin aktivitesinde bozulma, 14 hastada epileptik nöbetle birlikte EEG'de çoğu atipik diken-dalga kompleksi olmak üzere epileptiform paternler tespit edilmiştir. 18 hastada yavaş dalga burstleri, 6 hastada fotosensitif progresif miyoklonik epilepsi sendromu gelişmiştir. EEG'deki bu anormallikler progresif miyoklonik epilepsi sendromu olan grupta ataksi ve epilepsisi olan gruba göre daha fazla bulunmuştur (Inazuki ve ark. 1989).

PRİMER EPİLEPSİ SENDROMLARINDA DEMANS

Progresif Miyoklonik Epilepsiler ve Demans

Progresif miyoklonik epilepsi (PME), her yaşta ama en sık geç çocukluk ve adölesan dönemde başlayabilen, miyoklonik nöbetler, tonik-klonik nöbetler, ataksi ve demans başta olmak üzere ilerleyici nörolojik disfonksiyon ile karakterize bir sendromdur. Çoğu spesifik genetik bozukluklar olmak üzere değişik nedenlerle ortaya çıkabilir ve tüm epilepsilerin %1'inden sorumludur. PME'nin prototipik nedenlerinden biri otozomal resesif geçişli Unverricht-Lundborg hastalığıdır. Özellikle serebellum, medial talamus ve spinal kordda nöronal kayıp ve gliosis görülür. Miyoklonik veya tonik-klonik nöbetler 8-13 yaşlarında başlar. Hareketle, stresle ve duysal uyarılarla ortaya çıkabilir. Nöbetlerin kontrolü zordur ve genetik olarak daha az etkilenenlerde hastalığın ilerlemesiyle geç dönemde hafif derecede ataksi ve demans gelişir (Berkovic 1997).

PME'nin sık nedenlerinden biri de familial veya sporadik olabilen MERRF (miyoklonik epilepsi ve ragged-red fibers) sendromudur. Özellikle dentat nükleus ve inferior olivada dejenerasyon belirgindir ve dinlenim halindeki kasta fosfokreatinin ve inorganik fosfat oranı düşüktür. Her yaşta ortaya çıkabilir, miyoklonus, tonik-klonik

nöbetler, demans ve ataksi, daha az olmak üzere de miyopati, nöropati, sağırılık ve optik atrofi görülür. Mitokondriyal bir hastalığın klinik görünümü olarak da açığa çıkabilir (Berkovic ve ark. 1986). Klinik kötüleşmenin derecesiyle orantılı olarak EEG'de zemin aktivitesinde ilerleyici bir yavaşlama görülür, jeneralize diken-dalga, polidiken dalga kompleksleri (2-5 Hz) vardır (Berkovic 1997). Alzheimer hastalığı belirtileri gösteren 3. dekatta iki hastada PME tanımlanmış ve bu hastalarda yetişkin dönemde ortaya çıkabilecek Kufs hastalığı ve MERRF sendromu düşünülmüştür (Melanson ve ark. 1997).

Nöronal seroid lipofuskinosis lizozomlarda anormal miktarlarda lipopigment birikimiyle karakterize bir PME sendromudur. Hastalığın geç infantil formları (2.5-4 ve 5-7 yaşlarında başlayan), juvenil ve yetişkin formu vardır. Yetişkin formu olan Kufs hastalığı 30 yaşlarında başlar; demans, ekstrapiramidal ve serebellar bulgular ilk belirtidir. EEG'de hızlı diken-dalga deşarjları ve fotosensitivite izlenir (Berkovic 1997). Hızlı ilerleyen demansla başvuran 32 yaşında bir hastada son bir yılında miyoklonik epilepsi ve jeneralize nöbetler ortaya çıkmış ve bu hastada dev uyarılmış potansiyeller, fotosensitivite, duysal bir uyararla tetiklenen nöbetler bildirilmiştir (Donnet ve ark. 1992).

Lafora hastalığı ve sialidosis de diğer nadir görülen PME sendromlarından. Bu hastalıklar çocukluk döneminde ortaya çıkarlar ve kognitif fonksiyonlarında bozulma görülmez (Berkovic 1997).

HEREDİTER VE İNFEKSİYÖZ HASTALIKLARDA DEMANS VE EPİLEPSİ

Down Sendromu

İntrauterin mayoz sırasında 21. kromozomun ayrılmaması veya dengesiz translokasyon nedeniyle oluşan, büyümenin gecikmesi, değişik derecelerde mental gerilik, hipotoni ve tipik yüz görünümüleriyle karakterize bir sendromdur. Down sendromlu çocuklarda epilepsinin tahmini insidansı %1.4 olarak bildirilmiştir. Bu oran genel populasyonda tahmin edilen epilepsi insidansından biraz daha yüksektir (Tatsuno ve ark. 1984). Ayrıca yaşın ilerlemesiyle birlikte Down sendromundaki epilepsi prevalansı artar, 35 yaşın üstünde %12.2'ye ulaşır (Veall 1974). Bu hastalarda nöbetlerin, hayatın ilk bir yılında ve 3.

dekatında olmak üzere iki pik yaptığı bildirilmiştir (Pueschel ve ark. 1991). Bu iki pikin hayatın ilk yılındaki erken medikal komplikasyonlara (hipoksik iskemik ensefalopati, konjenital kalp hastalığı gibi) ve 30'lu yaşlarına ulaşan tüm Down sendromlu hastalarda tipik nöropatolojik değişikliklerle birlikte Alzheimer hastalığına bağlı olduğu düşünülmüştür (Cutler ve ark. 1985). Daha sonraki bir çalışmada da Down sendromlu hastaların erken Alzheimer hastalığı için yüksek derecede risk grubu oluşturduğu ortaya konmuştur (Tyler ve Shank 1996). Her iki yaş grubunda da bilinen veya bilinmeyen bir nedenle jeneralize tonik-klonik nöbetler görülebilir; miyoklonik nöbetler ve infantil spazmlar daha sıktır. Parsiyel nöbetler genellikle tanımlanmış bir etiyoloji ile birlikte ortaya çıkar. Startle epilepsi grubu içindeki refleks nöbetler de Down sendromlu hastalarda sık görülür. 2.5-24 yaşları arasında ortaya çıkabilir ve bu hastalarda genellikle Down sendromundan başka bir neden yoktur. Refleks nöbetler en sık işitsel veya taktıl bir uyararla oluşur (Pueschel ve Louis 1993).

Down sendromunda yetişkin veya geç yaşta başlayan epilepsinin nöbet tipleri ve prognozu üzerine çok az çalışma vardır. Wisniewski ve arkadaşları (1985) nöropatolojik olarak Alzheimer hastalığı tanısı konmuş 7 Down sendromlu hastada nöbetlerin kognitif bozulmanın başlamasından ortalama 4 yıl sonra geliştiğini ve yaklaşık 1.5 yıl sonra da bu hastaların kaybedildiğini bildirmişlerdir. 35 yaşın üzerinde 96 Down sendromlu başka bir çalışmada 49 hastada demans tespit edilmiş ve bunların da 41'inde (%83) mental bozulmanın başlamasından sonra epileptik nöbetler meydana gelmiştir. Bu nöbetler genellikle jeneralize tonik-klonik nöbetler, nadiren kompleks parsiyel nöbetler şeklinde ve 7 hastada miyoklonus şeklinde ortaya çıkmıştır. Bu çalışmadaki epilepsisi olmayan hastaların 35'inde spesifik olmayan EEG değişiklikleri gözlenmiştir (Lai ve Williams 1989). Benzer sonuçlar daha sonradan Evenhuis'un çalışmasında da bulunmuştur (Evenhuis 1990). Down sendromlu hastalarda geç başlangıçlı epilepsilerin Alzheimer hastalığı ile ilişkisi 378 yetişkin Down sendromlu geniş bir çalışmada da ortaya konmuştur (Collacott 1993). Bu hastalarda uyanırken ortaya çıkan miyoklonik jerklerin ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerin EEG'de jener-

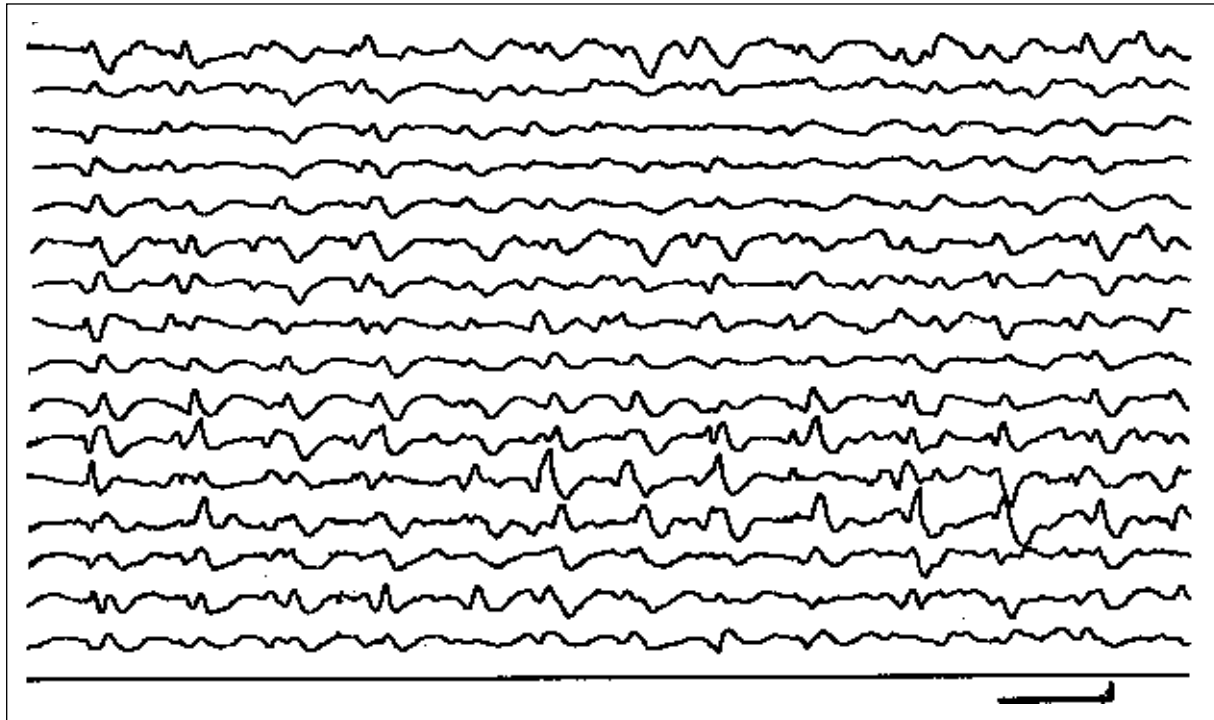
alize diken- dalga ile ortaya çıktığı, progresif bir demansla birlikte olduğu gösterilmiştir. Familyal Alzheimer demansının ve progresif miyoklonik epilepsinin de (Unvericht-Lundborg tipi) 21. kromozoma bağlı olduğuna dikkat çekilmiştir (Li ve ark. 1995). Ayrıca geç başlangıçlı jeneralize epileptik miyoklonus 61 yaşındaki Down sendromlu ve Alzheimer'lı bir hastada bildirilmiştir (Genton ve Paglia 1994).

Creutzfeldt - Jakob Hastalığı

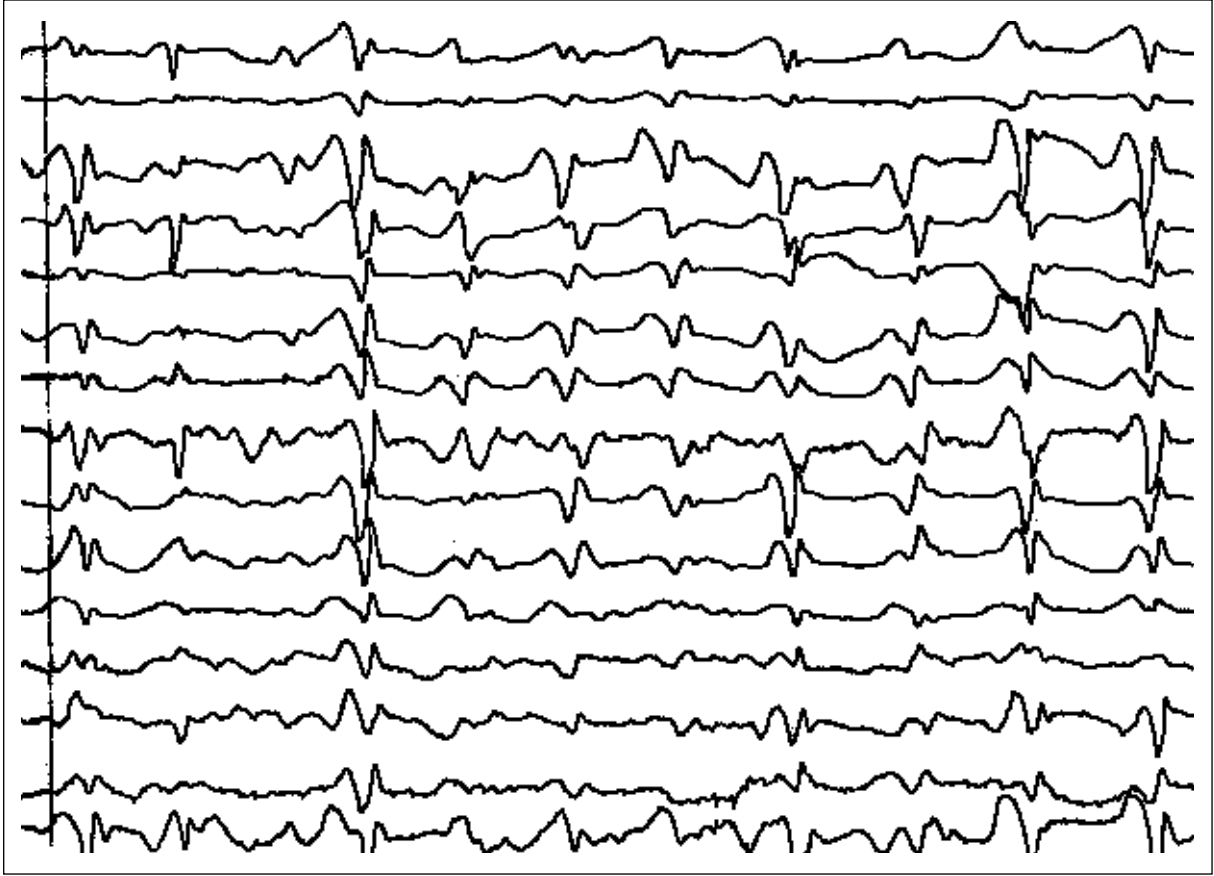
Önceleri santral sinir sisteminin dejeneratif bir hastalığı olarak düşünülen ancak daha sonra beyin muhtemelen bir yavaş virus enfeksiyonuyla aktarılabilen bir ajana bağlı olarak gelişen enfeksiyöz bir hastalıktır. Hızlı ilerleyen demans, serebellar ataksi, diffüz miyoklonik jerkler ve diğer görsel ya da nörolojik anormalliklerle seyrederek. Temel nöropatolojik değişiklikler serebellar ve serebellar kortekste, belirgin derecede vakuolizasyonun eşlik ettiği gliosis ve nöronal kayıptır. Bu nedenle "subakut spongiform ensefalopati" olarak da adlandırılır (Adams ve ark. 1997). Hastalığın ilk evresi, ilerleyici demans veya beyin değişik bölgelerinin etkilendiğini

düşündüren fokal semptomlarla karakterizedir. Daha sonraki dönemde fokal belirtiler kaybolmaya başlar, bilateral rijidite, piramidal belirtiler ve yaygın miyoklonus ortaya çıkar. En sonunda hasta yatağa bağımlı hale gelir, rijidite artar ve ekstremitelerde kuvvetsizliği belirginleşerek ölüme götürür (Markand 1990).

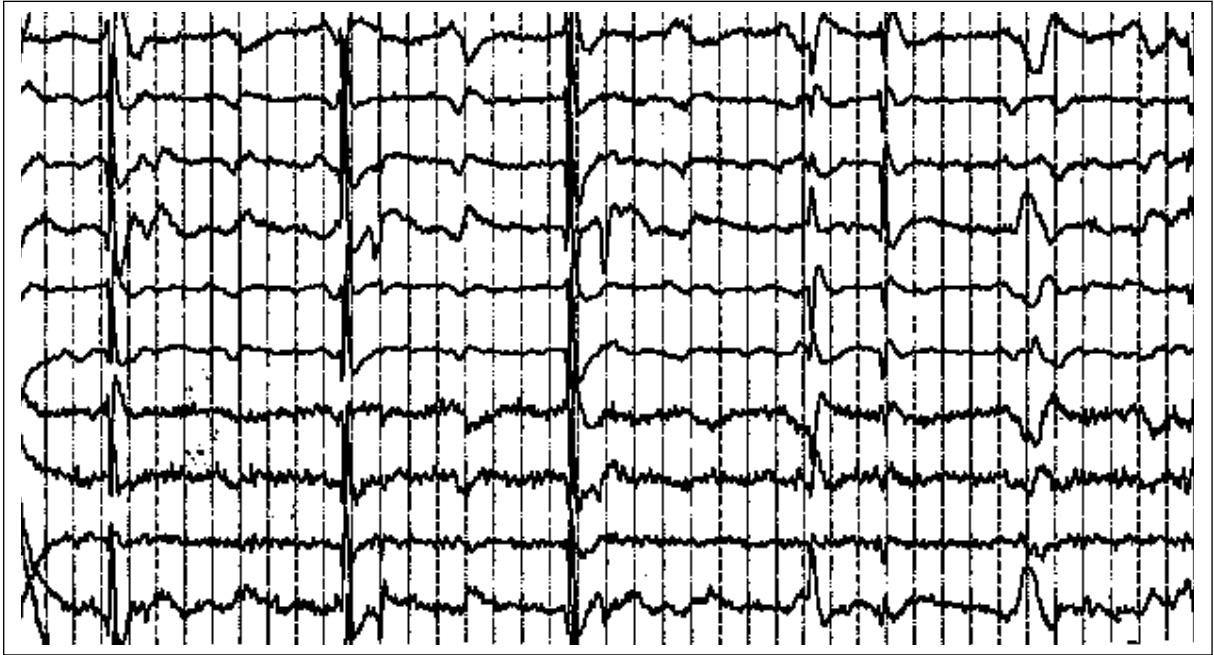
Creutzfeldt - Jakob hastalığında klinik tanıya EEG'nin katkısı büyüktür. Hastalığın ilk döneminde EEG değişikliği, zemin aktivitesinde bozulma ve yaygın yavaş dalgaların (delta ve teta aktivitesi) ortaya çıkmasıyla izlenen jeneralize yavaş aktivite şeklindedir. Başlangıçta bu yavaşlamalar lateralize edici keskin dalgalar ya da frontal veya oksipital bölgelerde yavaşlamalar şeklinde olabilir. Hastalığın daha sonraki döneminde EEG periyodik bilateral senkron deşarjlara dönüşür (Markand 1990). Bu periyodik potansiyeller 300 μ V amplitüdüne kadar ulaşan difazik veya trifazik keskin dalgalar şeklindedir, hastalık ilerledikçe multifazik ya da polispike biçiminde daha kompleks deşarjlar halinde açığa çıkabilir (Aguglia ve ark. 1987). Periyodik komplekslerin sıklığı 1 Hz veya altında olabilir. Miyoklonik jerkler bu potansiyellerden birkaç milisaniye



ekil 2. 60 ya nda bayan hasta, 1 ayd r h z l ilerleyen demansiyel bulgular var. st ekstremitelerinde miyoklonik jerkleri olmas zerine erken d nemdeki ilk EEG si Jakob-Creutzfeldt hastal ile uyumlu olup, 0,7 sn de bir tekrarlayan ve sa hemisferde belirgin unilateral periyodik keskin dalgalar saptand .



ekil 3. Aynı hastanın 3 hafta sonraki EEG'si tanıyı desteklemiştir. Periyodik jeneralize keskin dalgalar her iki hemisferde de (bilateral) gözleniyor.



ekil 4. Aynı hasta, başlangıçtan 7 ay sonraki kontrolünde durumu oldukça kötüleşti. EEG'de periyodik jeneralize keskin dalgaların amplitudları artmış, periyodik aralıklarındaki bozulmuş ve hafif seyrelmiştir.

önce veya sonra senkron olarak ortaya çıkabilir. Creutzfeldt - Jakob hastalığındaki periyodik komplekslerin son döneme kadar devam ettiği bildirilirken (Burger ve ark. 1972), bazı araştırmacılar hastalığın ilerlemesiyle bu deşarjların sıklığında azalma olduğunu göstermişlerdir (Aguglia ve ark. 1987). Kliniğimizde takip ettiğimiz bir hastamızın erken dönemdeki unilateral periyodik deşarjları birkaç hafta içinde bilateral olmuştu (Şekil 2, Şekil 3). Hastanın kliniği giderek kötüleşti ve EEG'deki periyodik kompleksler daha büyük amplitüdü, daha seyrek olarak izlendi (Şekil 4).

EEG'deki bu tipik değişiklikler 27 kişilik bir hasta grubunda %75-94 oranında görülmüştür (Chiofalo ve ark. 1980). Periyodik kompleks deşarjlar hasta uyanık iken daha iyi görülür, uykuda ise yavaş aktivite daha belirgindir ve hasta uyarılırsa periyodik keskin dalgalar ortaya çıkarılır (Jonkman ve Ponsen 1981).

Creutzfeldt - Jakob hastalığındaki periyodik deşarjların virusun neden olduğu membran füzyonuyla birleşmiş nöronlardan kaynaklandığı düşünülmektedir ve benzer EEG paternleri nadiren diğer ensefalopatilerde de (serebral anoksi gibi) görülebilir (Traub ve Pedley 1981, Nilsson ve ark. 1972). Bazı çalışmalarda hızlı ilerleyen Alzheimer demansında da benzer EEG değişiklikleri tanımlanmıştır (Watson 1979, Ehle ve Johnson 1977). Ancak Alzheimer hastalığında benzer keskin dalgalar olsa da bunların tekrarlayıcı olmasına rağmen tam bir periyodisite göstermedikleri kabul edilmektedir (Markand 1990).

Demans ve epilepsinin bir arada olduğu daha pek çok herediter, infeksiyöz ve metabolik hastalıklar bulunabilir (herpes simpleks ensefaliti, nörosifiliz, hipotiroidizm, alkolizm gibi). Tüm bu hastalıklarla ilgili ileri çalışmalar demans ve epilepsinin nasıl ve ne koşullarda bir arada bulunabileceği konusunda ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

- Adams RD, Victor M, Ropper AH (1997) Degenerative disease of the nervous system. Principles of Neurology, 6. baskı, McGraw-Hill Companies, Inc, s.1046-1107.
- Aguglia U, Farnarier G, Tinuper P ve ark. (1987) Subacute spongiform encephalopathy with periodic paroxysmal activities: Clinical evolution and serial EEG findings in 20 cases. Clin Electroencephalogr, 18:147-158.
- Berkovic SF (1997) Progressive myoclonus epilepsies. Epilepsy: A Comprehensive Textbook, J Engel, TA Pedley (Ed), Lippincott-Raven Publishers, s. 2555-2568.
- Berkovic SF, Andermann F, Carpenter S ve ark. (1986) Progressive myoclonus epilepsies: Specific causes and diagnosis. N Engl J Med, 315: 296-305.
- Berkovic SF, Cochiu J, Andermann E ve ark. (1993) Progressive myoclonus epilepsies: Clinical and genetic aspects. Epilepsia, 34(Suppl 3):19-30.
- Bilir E, Craven W, Hugg J ve ark. (1998) Volumetric MRI of the limbic system: Anatomic determinants. Neuroradiology, 40:138-144.
- Bird TD (1994) Familial Alzheimer's disease. Ann Neurol, 36: 335-336.
- Brackenridge CJ (1980) Factors influencing dementia and epilepsy in Huntington's disease of early onset. Acta Neurol Scand, 62:305-311.
- Burger L, Rowan J, Goldenshon E (1972) Creutzfeldt-Jakob Disease. Arch Neurol, 26:428-433.
- Byers RK, Gilles FH, Fung G (1973) Huntington's disease in children: Neuropathologic study of four cases. Neurology, 23:561.
- Campion D, Brice A, Hannequin D ve ark. (1995) A Large pedigree with early-onset Alzheimer's disease: Clinical, neuropathologic and genetic characterization. Neurology, 45:80-85.
- Chartier-Harlin MC, Cawford F, Houlden H ve ark. (1991) Early onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the β -amyloid precursor gene. Nature, 353: 844-845.
- Chiofalo N, Fuentes A ve Galvez S (1980) Serial EEG findings in 27 cases of Creutzfeldt-Jakob Disease. Arch Neurol, 37:143-145.
- Collacott RA (1993) Epilepsy, dementia and adaptive behaviour in Down's syndrome. J Intellect Disabil Res, 37:153-160.
- Coria F, Casteno EM, Frangione B (1987) Brain amyloid in normal aging and cerebral amyloid angiopathy is antigenically related to Alzheimer's disease B-protein. Am J Pathol, 129:422-428.
- Cutler NR, Heston LL, Davies P ve ark. (1985) Alzheimer's disease and Down syndrome: New insights. Ann Intern Med, 103:566-578.
- Daniele O, Mattaliano A, Tassinari CA ve ark. (1989) Epileptic seizures and cerebrovascular disease. Acta Neurol Scand, 80:17-22.
- Donnet A, Habib M, Pellissier JF ve ark. (1992) Kufs' disease presenting as progressive dementia with late-onset generalized seizures: A clinicopathological and electrophysiological study. Epilepsia, 33(1):65-74.
- Ehle AL, Johnson PC (1977) Rapidly evolving EEG changes in a case of Alzheimer's disease. Ann Neurol, 1: 593-595.

- Evenhuis HM (1990) The natural history of dementia in Down's syndrome. *Arch Neurol*, 47:263-267.
- Fischer KM (1997) Etiology of (CAG) n triplet repeat neurodegenerative disease such as Huntington's disease is connected to stimulation of glutamate receptors. *Med Hypotheses*, 48:393-398.
- Foncin JF, Salmon D, Supino-Viterbo V ve ark. (1985) Demence presenile d'Alzheimer transmise dans une famille é tendue. *Rev Neurol (Paris)*, 141:194-202.
- Forsgren L (1990) Prospective incidence study and clinical characterization of seizures in newly referred adults. *Epilepsia*, 31(3): 292-301.
- Forsgren L, Bucht G, Eriksson S ve ark. (1996) Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: A prospective population-based study. *Epilepsia*, 37(3): 224-229.
- Frisoni GB, Bianchetti A, Geroldi C ve ark. (1994a) Measures of medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57: 1438-1439.
- Frisoni GB, Beltramello A, Weiss C ve ark. (1994b) Usefulness of simple measures of temporal lobe atrophy in probable Alzheimer's disease. *Dementia*, 7:15-22.
- Frisoni GB, Weiss C, Geroldi C ve ark. (1996) Linear measures of atrophy in mild Alzheimer's disease. *AJNR*, 17:913-923.
- Frommelt P, Schnabel R, Kühne W ve ark. (1991) Familial Alzheimer's disease: A large multigeneration German kindred. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 5:36-43.
- Genton P, Paglia G (1994) Epilepsie myoclonique sénile? Myoclonies épileptiques d'apparition tardive dans le syndrome de Down. *Epilepsies*, 1:5-11.
- Glennier GG, Wong CW, Quaranta V ve ark. (1984) The amyloid deposits in Alzheimer's disease: Their nature and pathogenesis. *Appl Pathol*, 2:357-69.
- Goate AM, Cartier-Harlin MC, Mullan M ve ark. (1991) Segregation of missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349:704-706.
- Gouras GK, Relkin NR, Gandy S ve ark. (1997) Increased apolipoprotein E ϵ 4 in epilepsy with senile plaques. *Ann Neurol*, 41:402-404.
- Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JPG ve ark. (1995) Apolipoprotein E ϵ 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol*, 38:254-259.
- Growdon JH (1999) Biomarkers of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 56:281-283.
- Haltia M, Viitanen M, Sulkava R ve ark. (1994) Chromosome 14-encoded Alzheimer's disease: Genetic and clinicopathological description. *Ann Neurol*, 36: 362-267.
- Hauser WA, Morris ML, Heston LL ve ark. (1986) Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 36:1226-1230.
- Iizuka R, Hirovano K (1984) Dentorubro-pallidoluyisan atrophy: A clinico-pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47:1288.
- Inazuki G, Baba K, Naito H (1989) Electroencephalographic findings of hereditary dentorubral-pallidoluyisan atrophy (DRPLA). *Jpn J Psychiatry Neurol*, 43:213-220.
- Jack CR, Petersen RC, O'Brien PC ve ark. (1992) MR_based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, 42:183-188.
- Jackson GD, Connelly A, Duncan JS ve ark. (1993) Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy. Increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. *Neurology*, 43:1793-1799.
- Jonkman E, Ponsen L (1981) A review of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Electrophysiol Technol*, 7:68-79.
- Kesslak JP, Nalcioğlu O, Cotman CW (1991) Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*, 41:51-54.
- Kirsh SJ, Jacobs RW, Butcher LL ve ark. (1992) Prolongation of magnetic resonance T2 time in hippocampus of human patients marks the presence and severity of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 134:187-190.
- Kuzniecky RI, Bilir E, Gilliam F ve ark. (1997) Multimodality MRI in mesial temporal sclerosis: Relative sensitivity and specificity. *Neurology*, 49:774-778.
- Laakso MP, Partanen K, Soiminen H ve ark. (1996) MR T2 relaxometry in Alzheimer's disease and age-associated memory impairment. *Neurobiol Aging*, 17:535-540.
- Lai F ve Williams RS (1989) Prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol*, 46: 849-853.
- Lampe TH, Bird TD, Nochlin D ve ark. (1994) Phenotype of chromosome 14-linked familial Alzheimer's disease in a large kindred. *Ann Neurol*, 36:368-378.
- Leblanc R, Haddad G, Rabitaille Y (1992) Cerebral hemorrhage from amyloid angiopathy and coronary thrombolysis. *Neurosurgery*, 31:586-590.
- Lehercy S, Baulac M, Chiras J ve ark. (1994) Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *AJNR*, 15:929-937.
- Lehtovirta M, Soiminen H, Helisalmi S ve ark. (1996) Clinical and neuropsychological characteristics in familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 46:413-419.
- Lencz T, McCarthy G, Bronen RA ve ark. (1992) Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurol*, 31:629-637.
- Li LM, O Donoghue MF, Sander JW (1995) Myoclonic epilepsy of late onset in trisomy 21. *Arg Neuropsiquiatr*, 53:792-794.

- Mackenzie IRA, Miller LA (1994) Senile plaques in temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol*, 87:504-510.
- Mackenzie IRA, McLachlan RS, Kubu CS ve ark. (1996) Prospective neuropsychological assessment of nondemented patients with biopsy proven senile plaques. *Neurology*, 46:425-29.
- Markand N (1990) Organic brain syndromes and dementia. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, 2. baskı, DD Daly, TA Pedley (Ed), New York, Raven Press, s.401-423.
- Martin EM, Wilson RE, Penn RU ve ark. (1987) Cortical biopsy results in Alzheimer's disease: Correlation with cognitive deficits. *Neurology*, 37:1201-1204.
- Martin JJ, Gheuens J, Bruyland M ve ark. (1991) Early-onset Alzheimer's disease in 2 large Belgian families. *Neurology*, 41:62-68.
- Mc Areavey MJ, Ballinger BR, Fenton GW (1992) Epileptic seizures in elderly patients with dementia. *Epilepsia*, 33:657-660.
- Melanson M, Nalbantoğlu J, Berkovic S ve ark. (1997) Progressive myoclonus epilepsy in young adults with neuropathologic features of Alzheimer's disease. *Neurology*, 49:1732-1733.
- Mendez MF, Catanzaro P, Doss RC ve ark. (1994) Seizures in Alzheimer's disease: Clinicopathologic study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 7:230-233.
- Mirra SS, Gearing M, Nash F (1997) Neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 49 (Suppl 3):14-16.
- Morris JC (1997) Clinical assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 49(Suppl 3):7-10.
- Murrel J, Farlow M, Ghetti B ve ark. (1991) A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science*, 254:97-99.
- Nielsen JE, Srensen SA, Hasholt L ve ark. (1996) Dentatorubral-pallidoluyisian atrophy. Clinical features of a five generation Danish family. *Mov Disord*, 11:533-41.
- Nilsson BY, Olsson Y, Sourander P (1972) Electroencephalographic and histopathological changes resembling Jakob-Creutzfeldt disease after transient cerebral ischemia due to cardiac arrest. *Acta Neurol Scand*, 48:416-426.
- Pantelakis S (1954) Un type particulier d'angiopathie sénile du système nerveux central. l'angiopathie congophile. Topographic et fréquence. *Monatschr Psychiatr Neurol*, 128:219-56.
- Pearce J, Miller E (1973) Clinical aspects of dementia. London, Bailliere Tindall.
- Pfeffer RI, Ififi AA, Chance JM (1987) Prevalence of Alzheimer's disease in a retirement community. *Am J Epidemiol*, 125:420-36.
- Pitkanen A, Laakso M, Kalviainen R ve ark. (1996) Severity of hippocampal atrophy correlates with the prolongation of MRI T2 relaxation time in temporal lobe epilepsy but not in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46:1724-30.
- Potter NT, Meyer MA, Zimmerman AW ve ark. (1995) Molecular and clinical findings in a family with dentatorubra pallidoluyisian atrophy. *Ann Neurol*, 37:273-277.
- Premkumar DRD, Cohen DL, Hedera P ve ark. (1996) Apolipoprotein E ε4 alleles in cerebral amyloid angiopathy and cerebrovascular pathology associated with Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 148:2089-2095.
- Pueschel SM, Louis S, McKnight P (1991) Seizure disorders in Down syndrome. *Arch Neurol*, 48:318-320.
- Pueschel SM, Louis S (1993) Reflex seizures in Down syndrome. *Childs Nerv Syst*, 9:23-24.
- Rae-Grant A, Blume W, Lau C ve ark. (1987) The electroencephalogram in Alzheimer-type dementia: A sequential study correlating the electroencephalogram with psychometric and quantitative pathologic data. *Arch Neurol*, 44:50-54.
- Romanelli MF, Moris JC, Ashkin K ve ark. (1990) Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch Neurol*, 47:847-850.
- Schellenberg GD, Bird T, Wijsman E ve ark. (1992) Genetic linkage evidence for familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science*, 258:668-671.
- Scholz W (1938) Studien zur pathologie der hirngefässe. II. Die drüsige Entartung der Hirnarterien und Kapillaren. *Z Gesamte Neurol Psychiatr*, 162: 694-715. *Trends Neurosci*, 1993;16:403-409.
- Schwarcz R, Foster AC, French ED ve ark. (1984) Excitotoxic models for neurodegenerative disorders. *Life Sci*, 35:19-32.
- Seab JP, Jagust WJ, Wong STS ve ark. (1988) Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med*, 8:200-208.
- Selkoe DJ (1991) The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*, 6:487-498.
- Sjogren T, Sjogren H, Lindgren AGH (1952) Morbus Alzheimer and morbus Pick: A genetic, clinical and pathoanatomical study. *Acta Psychiatr Neurol Scand*, (Suppl) 82:75-93.
- Siesling S, Vegter van der Vlis M, Roos RA (1997) Juvenile Huntington disease in the Netherlands. *Pediatr Neurol*, 17:37-43.
- Stone TW, Connick JM, Winn P ve ark. (1987) Endogenous excitotoxic agents. *Ciba Found Symp*, 126: 204-220.
- Sulkava R (1982) Alzheimer's disease and senile dementia of Alzheimer type. *Acta Neurol Scand*, 65:636-650.
- Tatsuno M, Hayashi M, Iwamoto H ve ark. (1984) Epilepsy in childhood Down syndrome. *Brain Dev*, 6:37-44.
- Traub RD, Pedley TA (1981) Virus induced electronic coupling hypothesis of the mechanism of periodic EEG discharges in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 10: 405-410.

- Tyler CV Jr, Shank JC (1996) Dementia and Down syndrome. *J Fam Pract*, 42:6, 619-621.
- Van Broeckhoven C, Backhovens H, Cruts M ve ark. (1992) Mapping of a gene predisposing to early-onset Alzheimer's disease to chromosome 14q24.3. *Nat Genet*, 2:335-339.
- Van Dujin CM, Hendricks L, Cruts M ve ark. (1991) Amyloid precursor protein gene mutation in early onset Alzheimer's disease. *Lancet*, 377:978.
- Veall RM (1974) The prevalence of epilepsy among mongols related to age. *Ment Def Res*, 18:99-106.
- Vogel CM, Drury I, Terry LC ve ark. (1991) Myoclonus in adult Huntington's disease. *Ann Neurol*, 29:213-215.
- Watson CP (1979) Clinical similarity of Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*, 6:368-369.
- Welsh-Bohmer KA, Mohs RC (1997) Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 49 (Suppl 3):11-13.
- Wisniewski KE, Dalton AJ, McLachlan DRC ve ark. (1985) Alzheimer's Disease in Down syndrome: Clinicopathologic studies. *Neurology*, 35:957-961.
- Wong CW, Quaranta V, Glonner GG (1985) Neuritic plaques and cerebrovascular amyloid in Alzheimer disease antigenically related. *Proc Natl Acad Sci*, 82:8729-8732.
- Yamaguchi H, Yamazaki T, Lemere CA ve ark. (1992) Beta amyloid is focally deposited within the outer basement membrane in the amyloid angiopathy of Alzheimer's disease: An immunoelectron microscopic study. *Am J Pathol*, 141:249-259.
- Yoshida K, Moriwaka F, Matsuura T ve ark. (1993) Myoclonus and seizures in a patient with parkinsonism: induction by levodopa and its confirmation on SEPs. *Jpn J Psychiatr Neurol*, 47:621-625.
- Young AB, Shoolson I, Penney JB ve ark. (1986) Huntington's disease in Venezuela: Neurologic features and functional decline. *Neurology*, 36:244.
- Zarow C, Zaias B, Lyness SA ve ark. (1997) Cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer disease is associated with apolipoprotein E4 and cortical neuron loss. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 13:1-8.