

Epilepsi ve Kognisyon

Doç. Dr. Türker Şahiner
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İletişim:

Doç. Dr. Türker Şahiner
PAÜTF Nöroloji Anabilim Dalı
Doktorlar Caddesi 20100, DENİZLİ
Telefon: 258 2110095
Fax: 258 2410095
e-posta: tsahiner@hotmail.com

EPİLEPSİ ve KOGNİSYON

Epileptik nöbetlerin bilişsel fonksiyonları nasıl etkilediği çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur. Ancak nöbetlerin tipi, sıklığı, idiyopatik veya kriptojenik olma özellikleri çalışmaları metodolojik açıdan çelişkili hale getirmektedir. Antiepileptik tedavinin çeşitliliği doz farklılığı ve polifarmasi konuyu büsbütün karmaşıklaştırır. Epilepsinin bilişsel fonksiyonları etkileyebileceği düşüncesi interiktal deşarjların masum olmadığı varsayımından kaynaklanır. Gerçekten de izole kortikal epileptiform deşarjın duysal sinyal prosesini inhibe ettiği gösterilmiştir.²⁵ Ayrıca benzer şekilde insanda interiktal dikenlerin görsel algı reaksiyon zamanını uzattığı saptanmıştır.²⁷ İnteriktal deşarjların içinde bilişsel fonksiyonları en çok etkileyen 3 Hz'lik diken dalga deşarjlarıdır. Sol hemisfer interiktal deşarjlarının verbal, sağdakilerin ise verbal olmayan el fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir.⁴ İyi prognozlu sentrotemporal dikenlerin olduğu benign çocukluk çağı epilepsisinde (rolandik epilepsi) dahi IQ, vizüel algı, yakın hafıza, psikiyatrik durum ve ince motor performans etkilenmektedir. IQ seviyesi EEG'deki diken deşarj sıklığı ile koreledir. İlginç olarak nöbet sıklığı ve lateralizasyon IQ seviyesini etkilememektedir.³⁷ Temporal lob epilepsilerinde elde olunan veriler de ilginçtir. Maymunlarda izole hipokampal formasyon lezyonları önemli davranış değişiklikleri yaratmıştır.² Epilepsi cerrahisi uygulanan 131 hastalık bir seride (94 lezyonel, 37 kriptojenik epilepsi ve 36 kontrol) TLE hastalarında öğrenme ve bellek bozukluğu lezyondan çok fokal deşarjın yerine bağlı olduğu düşünülmüştür.¹⁴ Bu deşarjların ratlarda hipokampal odaklarda sinaptik plastisiteyi bozduğu ve uzun süreli potansiyalizasyonu (LTP) etkileyerek bellek işlevlerini yavaşlattığı saptanmıştır. Etkilenmenin NMDA reseptörleri üzerinden olabileceği düşünülmekte ve ketamin (NMDA kanal blokörü) ile düzelmesi bir kanıt olarak gösterilmektedir.³ Ayrıca parahipokampal bölge cerrahisi geçiren dirençli epilepsi olgularında uzamsal belleğin ciddi olarak bozulması,⁵ medial temporal lob lezyonu olanlarda otobi-

yografik epizodik bellek testlerinin etkilenmesi³⁶ temporal lob epilepsisinde bilişsel fonksiyon kaybını desteklemektedir.

Kognisyon bozukluğu olan grupta sık yapılan hata epilepsi overdiagnose'dur yani tanının abartılmasıdır. Özellikle kognisyon bozukluğuna bağlı gelişen davranış bozuklukları epileptik nöbetler ile karıştırılmaktadır. Polifarmasi uygulandığında durum büsbütün karışmaktadır. Epileptik kişide kognisyon bozukluğuna karar vermek multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Gelişmiş olan ülkelerdeki epilepsi takip ekibinde nörolog, psikiyatrist, psikolog, branş hemşiresi, pratisyen hekim ve hastaya sosyal açıdan destek verebilecek gönüllüler bulunur. Epilepsi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda International League Against Epilepsy (ILAE) hastanın en az iki veya daha fazla sayıda nöbet geçirmesini, ve nöbetlerin bilinen bir nedenle uyarılmış olmamasını çalışmaya asgaride kabul etme kriterleri olarak kabul etmiştir. Bu tanımlama çalışmalara alınabilecek hasta yelpazesinin ne denli geniş olabileceğini gösterir. Epidemiyolojik çalışmalar içinde en dikkat çekici olanlar mental retardasyon (MR) ve epilepsi ilişkisini irdeleyenlerdir. MR hastaların %33'ünde epilepsi görülür ve hastaların %25'inde 22 yaşa değin epileptik ilk nöbeti saptanır.⁸ Hastaların %20'si ya antiepileptik ilaç kullanmış ya da kullanmaktadır. MR ne kadar şiddetli ise epileptik nöbet olasılığı o kadar artmaktadır.⁹ Aberdeen çalışmasında ve diğer çalışmalarda IQ 50'nin altında olan hastaların %50'si en az bir kez nöbet geçirmiştir. MR ve epilepsinin birlikte en sık görüldüğü iki sendrom; Down (Trisomi 21) ve Frajil X sendromudur. Down sendromunda epilepsi prevalansı. % 1. ile %10 arasında değişir.^{13,30} Down sendromunda epilepsi görülme sıklığı yaşla birlikte artar^{33,9} ve 55 yaşın üstünde pik yapmaktadır. Down sendromlularda Alzheimer hastalığı da bu dönemden sonra sıklaşır. Down sendromunda nöronal dansite azalması, nöronal tabakalanmada anormallik, dendritik spine disgenезisi, primitif sinaptik folliküller epileptik lezyonlarda da sık görülür. Down sendromunda myoklonik nöbetlerin görülmesi

ve progresif myoklonik epilepside de (Unverricht-Lundborg) 21. kromozomda defekt bulunması epilepsi Down sendromu ilişkisinin bir diğer kanıtıdır. Down sendromlu hastaların %20'sinde epilepsi ve Alzheimer birlikte başlar ve Alzheimer tanısı alan Down sendromluların %53'ünde epilepsi görülür.¹⁸ Bütün bunlar Down sendromu, Epilepsi ve Alzheimer Hastalığı arasındaki ilişkiyi akla getirmekte ve bilişsel fonksiyon kaybı ile epilepsinin ortak bir genetik kontrol altında olabileceğini düşündürmektedir. 351 Down sendromu ve epilepsi olgusunda (Kontrol grubu:Aynı yaşta epilepsi olmayan Down sendromu) Adaptive Behaviour Scale (ABS) uygulandığında 35 yaşın üstündeki epilepsili olgularda skorum anlamlı düşük olduğu görülmüştür.⁷ Geç başlangıçlı epilepsinin, Alzheimer tipi demansiyel sürecin bir bulgusu olabileceği düşünülmüştür.

Frajl X sendromunda epilepsi ve MR birlikteliği %20 olarak verilmiştir.³² Bilişsel fonksiyonlar progresif olarak yıklanmaktadır ve bu durumun epilepsi ile ilişkisi net değildir. Epilepsili bir olguda bilişsel fonksiyon kaybından şüphe varsa öncelikle duysal algılama bozuklukları, hipotiroidi ve psikiyatrik bozuklukların (depresyona bağlı pseudo-demans) olmadığından emin olmak gereklidir. Epilepside kognisyon bozukluğu entellektüel yıkım olarak kendisini gösterir. Yıkımın düzeyini kalıtım, beyin hasarı, nöbetlerin tipi, antiepileptik ilaçlar ve psikososyal faktörler belirler.¹⁷ Ailenin ve çevrenin yaklaşımı da önem taşır. Dirençli epileptik nöbetler ile IQ arasında negatif ilişki vardır. Kognisyon bozukluğu kendini davranış bozukluğu olarak da gösterebilir. Normal zekalı çocuklarda interiktal davranış bozukluğu insidansı %25'dir.²⁴ Hiperaktivite, agresyon (kendine, objelere veya başkalarına) ve geri çekilme en sık örneklerdir. Ancak tabloya mental retardasyonun eklenmesi durumu değiştirmez.¹⁰ Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır. Çoğu çalışmada kontrol grubu bulunmamaktadır. Yaş, cins, zeka düzeyi, iletişim yetileri, antiepileptik tedavileri farklı olmayan ve kontrol grubu bulunan

300 hastadan oluşan bir çalışmada epilepsi ve davranış bozukluğu ilişkisi saptanmamıştır.¹¹ Epilepsi, antiepileptik ilaçlar ve kognisyon ilişkisi konunun bir başka tartışma boyutunu yaratır. Vermeulen³⁴ 25 yılda yapılmış 90 çalışmayı gözden geçirdiğinde metodoloji, tasarım ve analiz açısından çalışmaların yetersiz kaldığı sonucuna ulaşmıştır. Ancak çalışmaların çoğunda fenobarbitalin bellek ve konsantrasyona; difenilhidantoinin dikkat, problem çözme, görsel motor yetilere; karbamazepinin konsantrasyona negatif etkide bulunduğu iddia edilmektedir. Valproik asitin ise kognisyonda minimal bozulmaya yol açtığı kabul edilir.^{6,5} İlaç-serum düzeyi ile ilişkili az sayıda yayın vardır. İlaçların yüksek serum konsantrasyonunun test performansını bozduğu gösterilmiştir.³¹ GABA etkisini arttıran ilaçların (fenobarbital, valproik asit, gabapentin, tiagabine, vigabatrin) glutamat etkisini azaltanlara göre (felbamat ve lamotrigine) kognisyonu daha az etkilediği düşünülür. Topiramate dual etkili olup, GABA etkisini artırır ve glutamat etkisini azaltır ve kognisyon üzerine doz bağımsız olarak orta derecede negatif etki gösterir.^{12,6} Lamotrigine interiktal deşajları baskılar ve EEG bulguları üzerine olumlu etkilidir. Bu nedenle de bilişsel işlevleri çok az bozduğu iddia edilmiştir.^{21,2} Vigabatrin ise özellikle infantil spazmlı çocuklarda kognisyon üzerine olumlu etkide bulunmuştur.¹⁵ Tedavi sonlandırıldıktan sonra bilişsel işlevlerin durumu ise çok az çalışmaya konu olmuştur. Aldenkamp¹ difenilhidantoinin kesildikten sonra da negatif etkisinin sürdüğünü göstermiştir. Çok yeni olarak valproik asit için reversibl akut gelişen demans tablosu yarattığı şeklinde yayınlar bildirilmiştir. Ancak bunlar izole hasta örnekleri olup idiosenkrazi olarak kabul edilmektedir. Sorumlu metabolitin delta-2-valproik asit olduğu ileri sürülmüştür.^{19,20,28} Sadece EEG bulgusu olan ancak nöbeti olmayan bireylerde valproik asidin öğrenme üzerine etkin olmadığı gösterilmiştir.²³ Sonuç olarak genel eğilim epilepsi ve kognisyon bozukluğunun bir arada bulunduğu durumdur. Sadece nöbetler değil belki de daha fazla etkin olan interiktal deşajlardır.

İlaçlar durumu daha da karmaşık hale getirmektedir. Sosyal çevre ve psikolojik durum olumsuz bilişsel tabloyu pekiştirmektedir. Ancak ileriye yönelik kontrol grubu olan standart hale getirilmiş olgulardan oluşan çalışmalara da gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aldenkamp AP, Alpherts WJ, Bilenno G et al. Withdrawal antiepileptic medication in children "effects on cognitive function": The Multicenter Holmfrid Study. *Neurology*-1993; 43(1):41-50.
2. Beason-Held LL, Rosene DL, Killiany RJ, et al. Hippocampal formation lesions produce memory impairment in the rhesus monkey. *Hippocampus*-1999; 9(5):562-574.
3. Beck H, Goussakov İY, Lie A, et al. Synaptic plasticity in the human dentate gyrus. *J Neurosci*-2000; 15;20(18):7080-7086.
4. Binnie CD, Marston D. Cognitive correlates of interictal discharges. *Epilepsia*-1992; 33:Suppl 6:S11-17.
5. Bohbot VD; Allen JJ; Nadel L. Memory deficits characterized by patterns of lesions to the hippocampus and parahippocampal cortex. *Ann N Y Acad Sci*-2000; 911:355-368.
6. Brown ER. Interictal cognitive changes in epilepsy. *Semin Neurol*-1991; 11(2):167-174.
7. Collacott RA. Epilepsy, dementia and adaptive behaviour in Down's syndrome. *J Intell Dis Res*-1993; 37:153-160.
8. Corbett JA. Epilepsy and mental retardation. *Proceedings of the 6th International Symposium on Epilepsy*. 1st edition, Raven Press, London-1983; 207-214.
9. Corbett JA, Trimble MR, Nicol TC. Epilepsy and its treatment in children. 1st edition, Plenum Press, New-York-1988; 369-394.
10. Corbett JA. *Epidemiology of Child Psychiatry*. 1st edition, Academic Press, London- 1978.
11. Deb S, Hunter D. Psychopathology of people with mental handicap and epilepsy: I. Maladaptive behaviour. *Br J Psychiatry*-1991; 159:822-826.
12. Gerber PE, Hamiwka L, Connolly MB et al. Factors associated with behavioural and cognitive abnormalities in children receiving topiramate. *Pediatr Neurol*-2000; 22(3):200-203.
13. Gibbs EL, Gibbs FA Hirsch W. Rarity of 14- and 6- per second positive spiking among Mongoloids. *Neurology*-1964; 14:581-583.
14. Giovagnoli AR, Avanzini G. Learning and memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy: relation to the presence, type, and location of brain lesion. *Epilepsia*- 1999; 40(7):904-911.
15. Jambaque I, Chiron C, Dumas C, et al. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res* 2000 Feb ; 38 (2-3) : 151-60.
16. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*-1999; 53(5 suppl 2):S53-67
17. Lennox WJ. Brain injury: drugs and environment as causes of mental decay in epileptics. *Am J Psychiatry*-1942; 99:174-180.
18. Lott IT, Lai F. Dementia in Down Syndrome: Observations from a neurology clinic. *Appl Res Ment Retard*-1982; 3:233-239.
19. Masmoudi K, Gras-Champel V, Bonnet I et al. Dementia and extrapyramidal problems caused by long-term valproic acid. *Therapie*-2000; 55(5): 629-634.
20. Masmoudi K, Gras-Champel V, Bonnet I, et al. Dementia and extrapyramidal problems caused by long term valproic acid. *Therapie*-2000; 55(5):629-34.
21. Meador KJ, Baker GA. Behavioural and cognitive effects of lamotrigine. *J Child Neurol*-1997; 12:44-47.
22. Mojs E, Galas-Zgorzalewicz B, Streinborn B. Neuropsychological aspects of cognitive functioning in epileptic children and adolescents treated with lamotrigine. *Neurol Neurochir Pol* 2000 ; 33 Suppl 1 : 153-6.
23. Ronen GM, Richards JE, Cunningham C et al. Can sodium valproate improve learning in children with epileptiform bursts but without clinical seizures. *Dev Med Child Neurol*-2000; 42(11):751-755.
24. Rutter M, Graham P, Yule W. *Clinics in Developmental Medicine*. 1st edition, Heinemann, London-1970; 35-36.
25. Schwartzkroin PA, Van Duijn H, Prince DA. Effects of projected cortical epileptiform discharges on field potentials in the cat cuneate nucleus. *Exp Neurol*-1974; 43:88-105. (Schwartzkoin, 1974).
26. Shewmon DA, Erwin RJ. The effect of focal interictal spikes on perception and reaction time. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*-1988; 69:319-337.
27. Shewmon DA, Erwin RJ. Transient impairment of visual perception induced by single interictal occipital spikes. *J Clin Exp Neuropsychol*-1989; 11:675-691. (Shewmon ve Erwin 1988-1989)
28. Straussberg R, Kivity S, Weitz R et al. Reversible cortical atrophy and cognitive decline induced by valproic acid. *Europ J Pediatr Neurol*-1998; 2(4):213-218.
29. Tangye SR. The EEG and incidence of epilepsy in Down's syndrome. *J Ment Defic Res*-1979; 24:17-24.
30. Tatsuno M, Hayashi M, Iwanoto H et al. Epilepsy and childhood Down syndrome. *Brain Dev*-1984; 6:37-44.
31. Thompson PJ, Trimble MR. Anticonvulsant serum levels: relationship to impairments of cognitive functioning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1983; 46(3):227-233.
32. Turk J, Hagerman RJ, Barnicoat A, et al. The fragile X

- syndrome. Mental health in Mental retardation: Recent advances and practices. 1st edition, Cambridge University Press, Cambridge-1994; 135-154.
33. Veall RM. The prevalance of epilepsy among Mongols related to age. J Ment Defic Res-1974; 18:99-106.
 34. Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. Epilepsy Res-1995; 22 (2):65-95.
 35. Vining EP. ognitive dysfunction associated with antiepileptic drug therapy. pilepsia-1987; 28(suppl 2):18-22.
 36. Viscontas IV; McAndrews MP; Moscovitch M. Remote episodic memory deficits in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. J Neurosci-2000; 1:20(15):5853-5857. (Visvcontas 2000)
 37. Weglage J, Densky A, Pietsch M, et al. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. Dev Med Child Neurol-1997; 39(10):646-51.