

Serebral Palsi ve Epilepsi: Klinik-Elektrografik-Radyolojik Prognostik Özellikler

Dişad TÜRKDOĞAN

Marmara Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul

Adnan DAĞÇINAR

Marmara Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul

Sennur ZAIMOĞLU

Marmara Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul

Zehra YILMAZ

Marmara Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul

M. Mehmet ÖZEK

Marmara Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul

İletişim:

Prof. Dr. M. Mehmet ÖZEK

email: mozek@turk.net

Serebral Palsi ve Epilepsi: Klinik-Elektrografik-Radyolojik Prognostik Özellikler

ÖZET Serebral palsi (SP) ve epilepsi birlikteliği yüksek orandadır. Erken yaşta başlayan nöbetler, SP'ye bağlı psikomotor gelişim ve bilişsel yetilerdeki geriliği artırabilir. Bu çalışmada SP'li ve epileptik 41 ve epileptik 56 olgunun klinik nöbet özellikleri, etyoloji, nörolojik ve nöropsikolojik muayene bulguları, interiktal EEG, kraniyel magnetik rezonans görüntüleme (MRG) verileri ve nöbetlerin medikal tedaviye cevabi karşılaştırıldı. SP'li epileptik çocuklarda

nöbetlerin, diğer epileptik çocuklara göre daha erken yaşta başladığı bulundu ($p>0.002$). Infantil spazm SP'li çocuklarda belirgin artmıştı ($p<0.002$). EEG ve MRG anomalileri açısından 2 grup arasında fark yoktu. SP varlığı epileptik nöbetlerin medikal tedavi ile kontrolü için bir risk oluşturmamaktaydı (OO:1.40, GA:0.82-2.39). SP'li çocuklarda bilişsel yetiler ve nöromotor gelişim diğer epileptik çocuklara göre belirgin gerilik göstermekteydi. Sonuç olarak, SP, erken yaşta başlayan epilepsi -özellikle infantil spazm- ve daha ağır gelişimsel-bilişsel gerilikle birliktedir, ancak medikal tedavi için risk oluşturmaz.

Anahtar Kelimeler: Serebral palsi, epilepsi, erken yaştaki nöbetler. nöbet prognozu

Cerebral Palsy And Epilepsy: Clinical, Electrophysiological, Radiological and Prognostic Features

ABSTRACT Cerebral palsy (CP) is usually associated with epilepsy. Early onset of seizures in patients with CP may increase motor disability or cognitive dysfunction which occurs secondary to CP. We compared clinical seizure types, etiology, neurological, neuropsychological, interictal EEG and cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings and response to medical therapy in 41 children with CP and epilepsy and 56 control cases with epilepsy. Cognitive dysfunction and motor retardation was

more prominent in patients CP than the controls. Age onset of epilepsy in children with CP was earlier than the controls. Infantile spasms was significantly more common in patients with CP compared to control patients ($p<0.002$). Neither EEG nor MRI findings were significantly different in the groups. CP was not a risk factor for medical intractability (OO:1.40, GA:0.82-2.39). CP is related to severe neurodevelopmental and cognitive dysfunction and early onset of epilepsy, especially infantile spasms; however the presence of CP is not associated with poor epilepsy outcome.

Key Words: Cerebral palsy, Epilepsy early onset of seizures, seizure prognosis

GİRİŞ

Serebral palsi (SP) klinik tablosunu başlıca motor, mental-bilişsel işlev kaybı ve epilepsi oluşturmaktadır. SP, epilepsi gelişimi için riskli bir guruptur. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda %25-80 oranlarında SP ile epileptik nöbet birlikteliği belirlenmiştir.¹⁻³ Beyin özürürlü çocukta epileptik nöbetlerin klinik ve elektrofizyolojik tanısı güçlük oluşturabilir. Değişik hareket bozuklukları ve yapısal beyin hasarına bağlı epileptiform potansiyeller ayrıntılı incelemeleri gerektirebilir.⁴ Epileptik nöbetler genellikle yaşamın ilk yıllarında başlar ve medikal tedavi ile tam kontrol altına alınamayabilir.⁵ Bu tür nöbetler yaşam kalitesini olumsuz etkiler.

Bu çalışmada SP'li epileptik çocukların etyolojik, klinik, prognostik özellikleri, SP olmayan epileptik çocukların bulguları ile karşılaştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubunu, Temmuz 1996 - Haziran 1999 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, Çocuk Nörolojisi ve Çocuk Psikiyatrisi polikliniğinden izlenen 97 epileptik olgu oluşturdu. Olgular 2 alt guruba incelendi: 1. grup, epileptik nöbeti olan 41 SP olgusundan oluşmaktaydı. 2. grupta ise SP

olmayan 56 epilepsi olgusu vardı. Veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Epileptik nöbetler ILAE 1981⁶ ve epilepsi/epileptik sendromlar ILAE 1989⁷ sınıflandırmalarına göre tasnif edildi. Kullanılan antiepileptik ilaç (AEİ) sayısı monoterapi (tek ilaç) ve politerapi (2 veya 2'den fazla ilaç) olarak ayrıldı. AEİ tedavisine direnç, literatürde pediatrik epileptik olgular için tanımlanmış kriterlere göre belirlendi.⁸ Tedaviye cevaplı olgular, bu kriterlere uymayan ve en az 6 aydır aynı ilaç/ilaçları almakta olup bu süre içinde nöbetsiz kalan olgulardan oluşmaktaydı.

Elektroensefalografi (EEG) incelemesi Nihon Kohden Neurofax aleti ile 18 kanalda uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilen yüzeyel elektrodlarla bipolar ve referansiyel montajlar kullanılarak yapıldı. EEG anomalisi olarak epileptojen aktivite (diken, çoğul diken, diken-dalga kompleksleri ve keskin dalga) ve bu aktivite (eşlik ettiği fokal/jeneralize yavaşlamalar dikkate alındı. Bulgular normal, fokal/multifokal (1 veya 2 hemisferde 3 ve üzerinde epileptojen aktivite) ve jeneralize olarak sınıflandırıldı. Tüm olguların son 3 ay içindeki interiktal yüzeyel EEG incelemeleri dikkate alındı.

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinde sagittal planda SE T1, aksiyal planda FSE PD-T2 ve SE T1, koronal planda FSE T2 imajları elde edildi. Bulgular normal, fokal/unilateral ve yaygın olarak sınıflandırıldı.

Klinik-elektrofizyolojik ve MRG bulguları ile idiyopatik epilepsi düşündürmeyen olgularda etyoloji saptamak amacıyla rutin biyokimyasal ve ayrıntılı metabolik inceleme (serum-idrar aminoasitleri, idrarda organik asit, arteriyel laktik

ve pirüvik asit, anyon açığı, serum amonyak düzeyleri ve bazı olgularda beyin omirilik sıvısı glisin düzeyi, serum çok uzun zincirli yağ asitleri ve serbest karnitin düzeyleri) yapıldı.

Olguların gelişim ve bilişsel düzeyleri Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) ve Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WÇZÖ-R) kullanılarak değerlendirildi.^{9, 10}

Bulguların ortalama değerleri t testi, oranları ki-kare (Pearson testi, Yates düzeltmesi ile) ve beklenen değer/değerlerin <5 olduğu durumlarda Fisher exact testi ile değerlendirildi. Risk oranını belirlemek için Odds oranı (OO) ve % 95 güven aralığı (GA) hesaplandı.

BULGULAR

Olguların demografik verileri ve klinik nöbet özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1). 1. gruptaki olguların 21'i spastik tetraparezi, 14'ü spastik hemiparezi, 4'ü spastik diparezi ve 3'ü mikst SP idi. Nöbet başlangıç yaşı, SP grubunda, diğer gruba göre anlamlı olarak daha küçük olmakla beraber (p<0.002), nöbet (jeneralize ve parsiyel) ve epilepsi türü arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Ancak jeneralize epilepsi sınıflandırması içinde infantil spazm alt grubu SP'li çocuklarda anlamlı artış göstermekteydi (sırasıyla SP'li 9 olgu, SP olmayan grupta 3 olgu, p<0.002).

Epileptik nöbet ve /veya SP etyolojisinde etkili olabileceği düşünülen risk faktörleri tablo 2'de gösterilmiştir. Prenatal risk faktörlerinin, SP grubunda anlamlı fazla olduğu izlenmektedir (p<0.002). Yaşamın 1. haftasından sonra gerçekleşen etkenler ise SP olmayan grupta daha fazlaydı (p<0.001).

	Yaş	Nöbet Başlangıç Yaşı	Nöbet Şekli		Epilepsi Çeşidi	
			Jeneralize	Parsiyel	Jeneralize	Parsiyel
1. Grup n= 41 (25 E, 16 K)	7.41±7.03	1.99±2.90*	19	22	19(S)	22(S)
2. Grup n=56 (38 E, 18 K)	10.49±5.31	4.29±3.38	26	40	23(S) 3(İ,K) 10(İ,K)	30(S)

*p<0.002, S: Semptomatik, İ: İdiyopatik, K: Kriptojenik

Tablo 1: Olguların demografik, klinik verileri

	Prenatal / Genetik	Perinatal	Postnatal	Bilinmeyen
Grup 1	Gelişimsel anomali (6) Vasküler (3) Prematürite / düşük doğum tartısı (9) Nörokutan displazi (1)	Perinatal asfiksi (11) Kernikterus (1) İnfeksiyon (2)	İnfeksiyon (2) Travma (1) Vasküler (1)	4
Grup 2	Genetik (1) Vasküler (1) Prematürite / düşük doğum tartısı (1) Gelişimsel anomali (3)	Perinatal asfiksi (10) İnfeksiyon (1)	İnfeksiyon (2) Travma (2) Tümör (6) Vasküler (1)	27

Olgu Sayısı

Tablo 2: Epilepsi etyolojisinin gruplara göre dağılımı

	Normal Gelişim	Gelişim geriliği		
		Hafif	Orta	İleri
Grup 1	4*	9	9**	17#
Grup 2	24	13	2	8

* p<0.0005, **p<0.005, #p<0.02

Tablo 3: Olguların bilişsel yeti / nöropsikolojik gelişim değerlendirmesi

	EEG			MRG		
	Normal	Fokal/Multifokal	Yaygın	Normal	Fokal/ Tek taraflı	Yaygın
Grup 1	7	24	10	19	13	9
Grup 2	1	36	19	26	19	11

Tablo 4: Olguların EEG ve MRG bulguları.

Nöropsikolojik bulgular tablo 3'de özetlenmiştir. SP'li epileptik çocuklarda belirgin bilişsel yetiler/nöromotor gelişim geriliği (özellikle orta ve ağır derecede) vardı.

EEG anomalisi (fokal/mültifokal ya da jeneralize) ve kraniyel MRG (fokal/unilateral ya da jeneralize) bulguları açısından 2 grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4).

Metabolik incelemelerde hiç bir olguda anomali saptanmadı. SP'li epileptik çocukların 19'u monoterapi, 17'si politerapi almaktaydı. Diğer 5 olgunun ise tedavisi kesilmişti. Diğer gurupta ise 26 olgu monoterapi, 21 olgu da politerapi almaktaydı. Bu tedavi oranları açısından 2 grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). 1. gruptaki olguların 16'sı (%39), 2. gruptaki olguların 24'ü (%42.8) ilaca cevaplıydı ve fark anlamlı değildi ($p>0.05$). SP tipi ile nöbet kontrolü arasında anlamlı bir ilişki yoktu. SP varlığı ilaca direnç ya da nöbet kontrolsüzlüğü için bir risk oluşturmamaktaydı (OO:1.40, GA:0.82-2.39)

TARTIŞMA

SP'li olgularımızda, başlıca belirgin özellikler, nöbetlerin erken yaşta başlaması ve epileptik spazm türü nöbetlerin fazla olması idi. İlk 18 ayda başlayan ve 'katastrofik infantil epilepsi' grubunu oluşturan epilepsi/epileptik sendromlar, SP, özellikle spastik hemiparezi ve tetraparezi alt gurupları için iyi bilinen özelliklerdir.^{11,12} Bu alt guruplarda genel olarak epilepsi insidansı daha fazladır. Çalışmamızda alt guruplar sayısal olarak homojen olmamakla birlikte, çoğunluğunu spastik tetraparezi ve diparezi olguları oluşturmaktaydı.

SP'li olgularımızda, epilepsi/SP etyolojisinde etken olduğu düşünülen risk faktörleri içinde prenatal etkenler ön sıradaydı; perinatal döneme ait risk faktörleri bu grup için anlamlı bir fark oluşturmamaktaydı. Ağır prematürite ve asfiktik doğum SP için önemli bir risk faktörü olarak düşünülmekle beraber, geniş popülasyonlu çalışmalarda SP olgularının büyük çoğunluğunda bu iki etkenin de var olmadığı bulundu.¹³ Son yıllarda gelişimsel anomalilerin SP ve/veya epilepsi oluşumunda etken olabileceği yaygınlık kazanan bir görüştür.¹²

Mental-bilişsel yetilerde gerilik SP sendromunun majör bulgularından biridir. Epilepsi, bu sorunu daha da artıran bir faktördür.⁵

Çalışmamızda SP olgularında gelişim ve bilişsel yetilerdeki gerilik ile epilepsi varlığı arasındaki nedensel ilişki varlığı kesin değildir. Gelişimi olumsuz etkileyebilecek medikal tedaviye dirençli nöbetler açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Öte yandan önemli bir risk faktörü olan erken yaşta başlayan katastrofik nöbetler SP grubumuzda anlamlı artış göstermektedir.

SP'li olgularda EEG bulgularının varlığı ve bunların klinik nöbet aktivitesi oluşumu ya da devamı için prediktif rolü tartışmalı bir konudur. Fokal ya da yaygın epileptojen aktivite, klinik nöbeti olan ya da olmayan olgularda sık rastlanan bir bulgudur.¹⁴ Tümünde klinik nöbet olan olgularımızın çoğunluğunda EEG anomalisi izlendi. Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan epileptik hastaların her iki grupta da çoğunluğu oluşturması, süregelen EEG anomalilerinin varlığı ile uyumludur. Tedavi ile EEG bulgularının düzelmesi iyi prognoz kriteri olarak kabul edilmektedir.¹⁵ Benzer olarak MRG anomalileri varlığı medikal tedavi için risk oluşturan bir diğer faktördür.¹⁵ SP olan ve olmayan epileptik olguların MRG bulgularının (normal/anormal) dağılımı benzer olmakla beraber, anomali oranının fazlalığı medikal tedaviye dirençli olguların çoğunluğu oluşturmasıyla açıklanabilir.

Nöbet kontrolü açısından oldukça eşit bir dağılım gösteren gruplarımızın karşılaştırması, SP varlığının nöbet prognozu açısından bir risk oluşturmadığını gösterdi. Bir kohort çalışmada 5 yıllık nöbetsizlik yüzdesinin mental geriliği olan olgularda %56, mental geriliğe ilaveten SP'li olgularda ise %47 olduğu belirlendi.¹⁶ SP, mental gerilik varlığında da nöbet için ek bir risk oluşturmamaktadır. Erken yaşta başlayan SP'li olguların nöbetlerinin, erişkin dönemde başlayan nöbetlere göre direnç oluşturma oranı daha yüksek olmakla beraber¹⁷, kontrol grubumuzda da dirençli olgu sayısının oldukça yüksek olması ve bu olguların nöbetlerinin ortalama 5 yaşta başlaması, SP varlığının direnç gelişimi için risk faktörü olmamasını açıklayabilir.

Sonuç olarak, SP, erken yaşta başlayan epilepsi -özellikle infantil spazm- ve gelişimsel-bilişsel gerilikle birlikte, ancak medikal tedavi için risk oluşturmaz.

KAYNAKLAR

- 1- Krageloh-Mann I, Hagberg G, Meisner C, et al. Bilateral spastic cerebral palsy-a comparative study between south-west Germany and estern Sweden. I: Clinical patterns and disabilities. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:1037-47.
- 2- Murphy CC, Yearing-Allsopp M, Decoufle P, Drews CD. Prevalance of cerebral palsy among ten-year-old children in metropolitan Atlanta, 1985 through 1987. *J Pediatr* 1993;123:13-20.
- 3- Nakada Y. An epidemiological survey of severely mentally and physically disabled children in Okinawa. *Brain Dev* 1993;15:113-8.
- 4- Aicardi J. Epilepsy in brain-injured children. A review. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:191-202.
- 5- Brodtkorb E. The diversity of epilepsy in adults with severe developmental disabilities: age at seizure onset and other prognostic factors. *Seizure* 1994;3:277-85.
- 6- Commission on Classification and Terminology of the ILAE: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
- 7- Commission on Classification and Terminology of the ILAE: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- 8- Gilman JT, Duchowny M, Jayakar P, Resnick TJ. Medical intractability in children evaluated for epilepsy surgery. *Neurology* 1994;44:1341-3.
- 9- Savaşır I, Sezgin N, Erol N. Ankara Gelişim Tarama Tarama Envanteri El Kitabı. Türk Psikologlar Derneği. Ankara 1998.
- 10- Savaşır I, Şahin N. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R). Türk Psikologlar Derneği. Ankara 1995.
- 11- Menkes JH, Sankar R. Perinatal asphyxia and trauma in Menkes JH (ed). *Textbook of Child Neurology* (5th ed). Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, pp 325-78.
- 12- Nelson KB. Cerebral palsy in Swaiman KF (ed). *Pediatric Neurology: Principles and Practice Vol 1*. St Louis: The C.V. Mosby Comp., 1989, pp:363-71.
- 13- Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986;315:81-8.
- 14- Nogueira de Melo A, Niedermeyer E. The EEG in infantile brain damage, cerebral palsy and minor cerebral dysfunctions of childhood in Niedermeyer E (ed). *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields* (3rd ed). Baltimore. Williams Wilkins 1993, pp 373-82.
- 15- Aicardi J. *Epilepsy in Children: The International Review of Child Neurology*. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven Publishers,1994, pp 381-93.
- 16- Goulden KJ, Shinnar S, Koller H, et al. Epilepsy in children with mental retardation: a cohort study. *Epilepsia* 1991;32:690-7.
- 17- Brodtkorb E. The diversity of epilepsy in adults with severe developmental disabilities: age at seizure onset and other prognostic factors. *Seizure*. 1994;3:277-85

