

Epilepside Bilişim: Multimodal Olaya Bağlı Potansiyel Çalışması

Dilara NUZUMLALI*, Korkut YALTKAYA*, Sibel ÖZKAYNAK*

ÖZET

Bu çalışmada, 52 epileptik olgudan kayıtlanan multimodal olaya bağlı potansiyel (OBP) komponentlerinin nöbet tipi, EEG bulguları, hastalık süresi ve kullanılan antiepileptik ilaçlarla ilişkileri araştırılmıştır. Olgulardan elde edilen veriler, benzer yaş grubundan 19 normal kontrol ile karşılaştırılmıştır. Epileptik olgularda bütün OBP modalitelerinde önemli derecede bozukluklar saptanmıştır. Bütün nöbet tiplerinde ve sürelerinde N2 ve P3 latansında uzama ve harekete bağlı kortikal potansiyellerin (MRCP) latansında belirgin kısalma saptanırken; beklentisel negatif değişim (CNV) ve MRCP amplitüdü en belirgin olarak, kombine ilaç kullanımından etkilenmiştir. P3 latansı, tek ya da kombine ilaç alanlarda uzarken; MRCP latansı, hem ilaç kullanan hem de kullanmayanlarda kısalmıştır. EEG'nin paroksizmal olduğu olgularda MRCP latansında uzama bulunmuştur. Bu bulgular; nöbet tipi, süresi, EEG özellikleri ve antiepileptik tedavinin, OBP'i değişik derecelerde etkilediğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, bilişim, olaya bağlı potansiyeller

Düşünen Adam; 1993, 6 (3):45-49

SUMMARY

In this study, multimodal event related potentials (ERP) were recorded from 52 epileptic patients to determine a possible relationship between ERP components and certain characteristics of this population, i.e., seizure type, EEG findings, duration of the disease and type of anticonvulsant treatment. Electrophysiological findings were compared with those obtained in nineteen normal subjects, age matched with the patient's group. Epileptic patients had significant abnormalities in all ERP modalities. Mean N2 and P3 latencies were significantly prolonged and mean latency of motor related cortical potential (MRCP) were significantly shortened in all seizure type and duration of disease. The most significant effect was shown on CNV components and amplitude of MRCP in those receiving more than one anticonvulsant. Patients on anticonvulsant monotherapy and polytherapy had longer P3 latency. Shortening of latency in MRCP was shown both in those receiving and not receiving medication. Patients with paroxysmal electroencephalographic discharges had shortening of latency in MRCP and in those with local electroencephalographic discharges had prolongation of latencies in N2 and P3. The results suggest that different ERP components are affected by different variables, i.e., seizure type, EEG findings, duration of the disease and type of anticonvulsant therapy.

Key words: Epilepsy, cognition, event related potentials

GİRİŞ

Epilepsi ile bilişsel işlev bozukluğu arasındaki bağlantı 19. yüzyıldan beri araştırılmakta olup (1861'de Reynolds, 1885'de Gowers ve 1899'da Binswan-

ger), uzun yıllar boyunca epileptik olgularda görülen mental bozulmanın, iktal aktivitenin patolojik sekeli olduğu öne sürülmüştür (1). Modern çalışmaların başlangıcını ise 1940'larda EEG'nin yaygın olarak kullanıma girmesi oluşturmuştur. Bu dönemde

* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Gibbs, psikomotor epilepsisi olan ve EEG'de temporal lop anormallığı gösteren olgularında psikiyatrik bozuklukların daha sık olduğunu bildirmiştir. Lennox ise 1942'de "*epilepsideki mental bozulmanın nedeni; beyin hasarı, ilaçlar ve çevresel etkenlerdir*" diyerek, daha geniş bir yaklaşımla pek çok önemli faktörün birlikte rol oynadığına dikkat çekmiştir (2).

Günümüzde epilepsi ile bilişsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki, tartışmasız olarak kabul edilmektedir. Ancak bilişsel bozukluktan epilepsiye ve olguya ait hangi değişkenin daha çok sorumlu olduğu bu bozukluğun saptanma yöntemleriyle ilgili çalışmalar sürdürülmektedir.

Son yıllarda; normal ve bilişsel işlev bozukluğu olan kişilerde, bilişimin altında yatan beyin mekanizmalarının araştırılması amacıyla duysal uyarıların ayırımı ve kategorizasyonu gibi bilgiye dayanan "olaya bağlı potansiyeller-OBP (Event Related Potentials-ERP)" sık olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, epileptik olgulardan elde edilen N1, P2, N2, P3, görsel ve elektriksel buyruksal uyarılarla elde edilen "*beklentisel negatif değişim (Contingent Negative Variation-CNV İ-G ve CNV İ-E)*" ve "*hareketle ilgili kortikal potansiyeller (Motor Related Cortical Potentials-MRCP)*" şeklindeki multimodel OBP komponentlerinin; nöbet tipi, EEG bulguları, hastalık süresi ve kullanılan antikonvülzan ilaçlarla ilişkileri araştırılmıştır.

YÖNTEM

52 epileptik olgu (30 kadın, 22 erkek) üzerinde çalışıldı. Olguların ortalama yaşı 26 ± 12.8 olup hiçbirinde önemli kafa travması, konjenital yapısal bozukluk, nöroşirürjikal operasyon, alkol ya da ilaç alışkanlığı, psikiyatrik hastalık ve epilepsi dışında santral sinir sistemi hastalığı öyküsü bulunmuyordu. Testler uygulandığı sırada olguların hiçbirisi antiepileptik dışında ilaç kullanmıyordu.

Nöbet tipi, olguların 25'inde primer jeneralize tonik-klonik (PJ), 17'sinde kompleks parsiyel (KP), 9'unda sekonder jeneralizasyon gösteren basit parsiyel (BP) nöbetleri olup 1'inde sınıflandırılmadı. Nöbetlerin başlangıcından bu yana geçen süre; 17 olguda 5 yıldan az, 13 olguda 5-10 yıl arası, 18 olguda ise 10

Tablo 1. Epileptik olguların özellikleri

Yaş	26±12.8
Nöbet tipi	
Primer jeneralize tonik-klonik	25
Basit parsiyel (sekonder jeneralizasyon gösteren)	9
Kompleks parsiyel	17
Sınıflandırılmayan	1
Hastalık süresi	
5 yıldan az	
5-10 yıl arası	17
10 yıldan uzun	13
Bilinmeyen	18
	4
EEG	
Normal	21
Paroksizmal bozukluk	15
Fokal bozukluk	11
Antiepileptik sağaltım	
Tek ilaç	
Karbamazepin	23
Difenilhidantoin	8
Valproik asit	3
Kombine ilaç	
Karbamazepin+Fenobarbital	6
Difenilhidantoin+Fenobarbital	3
İlaç kullanmayan	9

yıldan daha uzundu. EEG; 21 olguda normal, 15 olguda jeneralize paroksizmal, 11 olguda fokal bozukluk gösteriyordu. 23 olgu karbamazepin, 8 olgu difenilhidantoin, 3 olgu valproik asit olmak üzere tek antiepileptik ilaç alırken; 9 olgu karbamazepin+fenobarbital ya da difenilhidantoin+fenobarbital şeklinde kombine ilaç kullanıyordu. 9 olgu ise, testler uygulandığı sırada hiçbir antiepileptik ilaç almıyordu. Antiepileptik serum düzeyi, ölçüldüğü 21 olgunun 17'sinde normal, 4'ünde düşük düzeylerde bulundu. Diğer olguların hiçbirinde ilaç intoksikasyonunun klinik belirtileri bulunmuyordu. Geçirilen son nöbet ile çalışmanın yapıldığı zaman arası en az 48 saat idi. Olguların Tablo 1'de özetlenmiştir. Ortalama yaşı 28.9 ± 11.4 olan, nörolojik ve psikiyatrik muayeneleri normal 19 kişi (10 erkek, 9 kadın), kontrol grubu olarak seçildi.

OBP kayıtlaması ve komponentlerinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntem, daha önce yaptığımız çalışmamızda ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (3). N1, P2, N2 ve P3, işitsel "*oddball paradigm*" kullanılarak, Fz ve Cz; CNV İ-G, koşullandırıcı uyarı işitsel, buyruksal uyarı dama tahtası şeklinde görsel uyarı kullanılarak Fz, Cz ve Pz; CNV İ-E, buyruksal uyarı olarak el bileğinden elektriksel uyarı

verilerek aynı elektrot konumlarından ve MRCP, harekete kilitli geri ortalama yöntemi kullanılarak, Cz, C3 ve C4 elektrot konumlarından kayıtları.

Epileptik olgulardan elde edilen OBP verilerinin normal kontrollerle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Nöbet tipi: PJ ve KP nöbetleri olan olgularda N2 ve P3 latanslarında hem Fz (sırasıyla PJ'de $p<0.05$ ve 0.05 , KP'de $p<0.05$ ve 0.001) hem de Cz (sırasıyla PJ'de $p<0.0005$ ve 0.05 , KP'de $p<0.01$ ve 0.05) elektrot konumlarında normal kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı uzama saptandı. P3 amplitüdü ise sadece PJ'de Fz elektrot konumunda belirgin düşme göstermekte olup ($p<0.005$), KP'de normal sınırlarda bulundu.

CNV komponentleri, nöbet tipinden göreceli olarak daha az etkilenmekte olup; KP'de, Fz elektrot konumunda negatif ard-etki (PAE) amplitüdü ($p<0.05$) ve Cz elektrot konumunda negatif kaymanın maksimum amplitüdü (Max μV) normallerden daha düşük bulundu ($p<0.05$). CNV İ-E, nöbet tipinden etkilenmedi.

MRCP'in motor hareket öncesi gözlenen negatif kayma (MÖ) süresi, her iki nöbet tipinde, bütün elektrot konumlarında (Cz, C3 ve C4) anlamlı kısalma gösterdi (bütün elektrot konumlarında PJ'de $p<0.005$, KP'de $p<0.0001$).

EEG: EEG'nin normal olduğu epileptik olgularda Fz ve Cz elektrot konumlarında N2 (sırasıyla $p<0.005$ ve 0.001) ve P3 (sırasıyla $p<0.0001$ ve 0.0005) latansları uzun, Fz elektrot konumunda P3 amplitüdü düşük ($p<0.05$) bulunurken; EEG'nin jeneralize paroksizmal bozukluk gösterdiği olgularda Cz'de N2 latansı uzun ($p<0.05$), Fz ve Cz'de P3 latansı uzun ($p<0.01$). EEG'nin normal olduğu olgularda; CNV İ-G'in, Cz'de PINV ve Max amplitüdü (her ikisi de $p<0.05$), Fz ve Pz'de ise sadece Max amplitüdü belirgin düşme gösterdi (sırasıyla $p<0.001$ ve 0.05). EEG'nin paroksizmal ve fokal bozukluk gösterdiği olgularda ise CNV İ-G ve İ-E komponentleri normal sınırlarda bulundu.

MRCP'in MÖ komponentlerinin latansı, EEG'nin paroksizmal ve normal olduğu olgularda bütün elektrot konumlarında anlamlı derecede kısaydı (paroksizmal EEG'de hepsinde $p<0.001$, normal EEG'de sırasıyla $p<0.005$, 0.001 ve 0.005).

Nöbet süresi: Nöbet başlangıcının 5 yıldan kısa ve 10 yıldan uzun olduğu olgu gruplarında Fz ve Cz'de hem N2 (5 yıldan az olanlarda $p<0.05$, 0.001 ; 10 yıldan uzun olanlarda $p<0.05$, 0.001) hem de P3 (hepsinde $p<0.05$) latanslarında uzama saptanırken; 5-10 yıldan beri nöbeti olanlarda yalnızca P3 latansında uzama görüldü (sırasıyla $p<0.05$ ve 0.01) P3 amplitüdü, yalnızca 5 yıldan az zamandan beri nöbetleri olanlarda ve Fz elektrot konumunda daha düşüktü ($p<0.005$).

5 yıldan daha uzun zamandan beri nöbetleri olan olgularda saptanan tek CNV patolojisi, CNV İ-G'de Cz elektrot konumunda Max amplitüde düşme ($p<0.05$) olup; daha az zamandan beri nöbet geçirenlerde CNV komponentleri normal sınırlarda bulunmuştur.

MRCP'in MÖ komponentinin amplitüdü, nöbet süresinden etkilenmediği halde; latansı, bütün elektrot konumlarında ve bütün olgu gruplarında anlamlı kısalma göstermiştir (5 yıldan kısa: hepsinde $p<0.05$, 5-10 yıl arası: hepsinde $p<0.0000$, 10 yıldan uzun: sırasıyla $p<0.01$, 0.005 ve 0.01).

İlaç: Tek ilaç kullanan olgu grubunda, N2 latansı Cz elektrot konumunda belirgin uzama ($p<0.0005$) gösterirken, ilaç kullanmayanlarda normal sınırlarda bulunmuştur. P3 latansı ise her iki elektrot konumunda da hem tek hem de kombine ilaç alanlarda uzamıştır (tek ilaç: $p<0.005$, kombine: $p<0.001$). P3 amplitüdü kombine ilaç alanlarda Cz ($p<0.05$), ilaç almayanlarda Fz ($p<0.05$) elektrot konumlarında daha düşük bulunmuştur.

Kombine ilaç kullananlarda CNV İ-G'in Fz ve Cz'de PINV amplitüdü (ikisinde de $p<0.05$), yine Fz ve Cz'de Max amplitüdü (sırasıyla $p<0.005$), Cz'de PAE amplitüdü ($p<0.01$), Cz ve Pz'de Max amplitüdü (sırasıyla $p<0.05$ ve 0.01) belirgin olarak düşük bulundu. Tek ilaç alan ve ilaç kullanmayanlarda ise CNV patolojisi saptanmadı.

MRCP'in MÖ komponentinin amplitüdü yalnızca kombine ilaç kullananlarda, bütün elektrot konumlarında belirgin düşme gösterirken (sırasıyla $p<0.05$, 0.005 ve 0.05); latansı, bütün olgu gruplarında kısa bulundu (tek ilaç alanlarda; sırasıyla $p<0.001$, 0.0005, 0.001; kombine ilaç alanlarda: hepsinde $p<0.05$; ilaç kullanmayanlarda: sırasıyla $p<0.001$, 0.001 ve 0.01).

TARTIŞMA

Çalışmamızda bir grup epileptik olgunun bilişsel işlevlerinin nörofizyolojik değerlendirmesinde önemli derecede bozukluklar saptanmıştır. N2 ve P3 latanslarında bütün nöbet tiplerinde saptanan uzama, daha önceki araştırmacıların sonuçlarıyla uyum göstermektedir (4,5). İntrakranial kayıtlamalarda en yüksek amplitüdü P3 jeneratörünün medial temporal lobe olduğunu destekler (8). Meador ve ark. (9), temporal lobe nöbetleri olan olgularda hippokampusu yerleştirilen bipolar elektrotlarla kaydettikleri limbik uyarılmış potansiyellerin, elektrokortikografi ile saptanan unilaterale odakla aynı tarafta ya bulunmadığını ya da karşı tarafa göre belirgin amplitüd düşüklüğü gösterdiğini bildirmişlerdir.

Puce ve Bladin (10), temporal lobe epilepsisi olan olgularında limbik uyarılmış potansiyellerde, önceki yazarlarla aynı bulguları saptadıkları halde, saçlı deriden yapılan kayıtlamada elde edilen P3'lerde latans ya da amplitüd değişikliği bulamamışlardır. Limbik P3'ün saçlı deriye hacim iletimiyle yansımaları, bu jeneratörün hem derinde bulunması hem de P3'ün diğer jeneratörlerinden gelen ve olasılıkla dispersiyon oluşturan etkileri nedeniyle azalmaktadır.

Primer jeneralize nöbetleri olan olgularımızda P3 amplitüdünde düşme saptandığı halde, temporal lobe patolojisinin bir belirtisi olan, kompleks parsiyel nöbet geçiren olgularımızda amplitüdün normallerden farklılık göstermemesi de bu görüşü desteklemektedir. Çünkü, P3 amplitüdündeki düşme, bireysel P3'lerde jitterin artması ya da P3'ü oluşturan nöral jeneratörlerin senkronizasyon bozukluğuna bağlanmaktadır (11) ve olası jeneratörlerden yalnızca birinde oluşan bozukluk, saçlı deriden kayıtlanan P3 amplitüdünde değişiklik oluşturmayabilir, tersine jitter azalacağından amplitüdde yükselme bile beklenebilir.

Triantafyllou ve ark. (4), EEG'nin normal olduğu olgularda N2 ve P3 latansında uzamanın daha az belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise EEG'si normal olan olgularda belirgin N2, P3, CNV ve MRCP patolojisi saptandı. Bunun nedeni, EEG'nin genel olarak da bilindiği gibi, hacim iletimi için uygun olmayan asenkron, derin yapılardan kaynaklanan ve hızlı boşalmaları göstermede yetersiz kalması olabilir. Diğer bir neden ise; olgularımızın elektroensefalografik olarak serial inceleme yerine çoğunlukla tek bir EEG ile değerlendirilmiş olmasıdır. Böylece seyrek oluşan epileptik boşalmaları saptanamamış olabilir.

Nöbet süresi 5 yıldan az olanlarda da 10 yıldan uzun olanlarda da N2 ve P3 latansında uzama olduğu halde, P3 amplitüdünün sadece 5 yıldan az zamandır nöbet geçirenlerde düşük olması da çelişkili bir bulgu gibi görünmekle birlikte, Dodrill'in (12) belirtildiği gibi bilişsel işlev bozukluğunun gelişmesinde, hastalığın süresinden çok nöbetli geçirilen yılların sayısı daha önemlidir. Gerçekten olguların bazılarının yıllar boyu hiç nöbet geçirmeden, diğerleri sık nöbet geçirebilmektedir.

Tek antiepileptik kullanan olgularda OBP parametrelerinden N2, P3 ve MÖ latansında patoloji görülürken, kombine ilaç alanlarda, diğer değişkenlerden (nöbet tipi, süresi, EEG ve tek ilaç kullanımı gibi) pek etkilenmeyen, MÖ potansiyelinin amplitüdünde düşme ve CNV İ-G ve İ-E değişkenlerinde de önemli bozukluklar saptanmıştır. Epileptik ve normal kişilerde yapılan çalışmalar, bütün antiepileptik ilaçların (normallerde bile) bilişsel işlevleri bozduğunu göstermiştir (4,13,14). Serum düzeyleri normal sınırlarda olsa bile görülebilen bu etki, birden fazla ilaç kullanımında, ilaç sayısına paralel olarak artmaktadır. Belli başlı antiepileptiklerin bilişsel işlev bozucu etkileri oldukça benzerlik göstermekte olup, fenobarbital'de biraz daha fazladır (13,14).

Bizim birden fazla ilaç kullanan olgularımızın tümünde difenilhidantoin+fenobarbital ya da karbamazepin+fenobarbital şeklinde ikili kombinasyon uygulanmaktaydı. Bu ikili ilaç kombinasyonu bile hem tüm OBP parametrelerinde bozulmaya yol açan tek değişken olup, bilişsel işlevleri en çok bozan değişken olarak kabul edilebilir.

Sonuç olarak, nöbet tipi, süresi, EEG özellikleri ve antiepileptik sağaltımdan, her biri farklı derecelerde etkilendiğinden, epileptik olgularda bilişsel işlevlerin dökümanite edilmesi konusunda multimodal OBK kullanımının özgün olmasa bile duyarlı bir yöntem olduğunu ileri sürebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Aldenkamp AP, Gutter TH, Beun AM: The effect of seizure activity and paroxysmal electroencephalographic discharges on cognition. *Acta Neurologica Scandinavica Suppl. Future Research in Epileptology* 86:111-121, 1992.
2. Trimble MR: Personality disturbances in epilepsy. *Neurology* 33:1332-1334, 1983.
3. Yaltkaya K, Nuzumlalı D: Olaya bağlı potansiyeller (ERP). *Ege Nörolojik Bilimler Dergisi* (Baskıda).
4. Triantafyllou NI, Zalonis I, Kokotis P, Anthracopoulos M, Saffas A, Malliara S, Hamburger HL, Papageorgiou C: Cognition in epilepsy: a multichannel event related (P300) study. *Acta Neurol Scand* 86:462-465, 1992.
5. Naganuma Y, Konishi T, Hongou K, Murakami M, Yamatani M, Okada T: P300 latencies in epileptic children: the differences among various epileptic syndromes. *No To Hattatsu* 23(3):259-264, 1991.
6. Halgren E, Squires NK, Wilson CHL, Rohrbough JW, Babb THL, Crandall PH: Endogenous potentials generated in the

human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 210:803-805, 1980.

7. Smith ME, Halgren E, Sokolik M, Baudena P, Musolino A, Liegeois-Chauvel C, Chauvel P: The intracranial topograph of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 76:235-248, 1990.
8. Okada YC, Kaufman L, Williamson SJ: The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 55:417-426, 1983.
9. Meador KJ, Loring DW, King DW, Gallagher BB, Gould MJ, Flanigin HF, Smith JR: Limbic evoked potentials predict site of epileptic focus. *Neurology* 37:494-497, 1987.
10. Puce A, Bladin PF: Scalp and limbic P3 event-related potentials in the assessment of patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 32(5):629-634, 1991.
11. Meador KJ, Hammond EJ, Loring DW, Allen M, Bowers D, Heilman KM: Cognivite evoked potentials and disorders of recent memory. *Neurology* 37:526-529, 1987.
12. Dodrill CB: The relationship of neurophysiological abilities to seizure factors and to surgery for epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl Future Research in Epileptology* 86:106-110, 1992.
13. Meador KJ, Loring DW, Allen ME, Zamrini EY, Moore EE, Abney OL, King DW: Comparative cognitive effects of carbamazepine and phenytoin in healthy adults. *Neurology* 41:1537-1540, 1991.
14. Meador KJ, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, King DW: Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology* 40:391-394, 1990.