

Epilepsisi Olan Hastalarda Serebellum Malformasyonları

Cerebellar Malformations in Patients with Epilepsy

Yüksel KAPLAN, Erol ÖKSÜZ*

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ve *Nöroşirürji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, epilepsili hastalarda serebellumun yapısal anormalliklerinin sıklığını saptamak ve bu hastalarda epilepsinin klinik özelliklerini analiz etmek amacıyla yapıldı.

Yöntem: Eylül 2006 ile Eylül 2007 yılları arasında nöroloji ve nöroşirürji polikliniklerine başvuran ve epilepsisi olan, ardışık 73 hasta incelendi. Bu hastalar içinde serebellumda patolojik bulgusu olanlar çalışma kapsamında değerlendirildi.

Bulgular: Bu 73 hastanın 6'sında (%8,2) epilepsiyi birlikte serebelluma ait patolojik bulgu mevcuttu. Hastaların tümü erkekti ve yaşları 18 ile 41 arasındaydı. Üç hastada parsiyel başlangıçlı sekonder jeneralize, 1 hastada kompleks parsiyel tipte nöbetler, 1 hastada jeneralize tonik-klonik ve absans tipi nöbetler ve 1 hastada parsiyel başlangıçlı sekonder jeneralize nöbetlerle birlikte absans tipi nöbetler vardı. Bir hastada febril konvülsiyon öyküsü alınıyordu. İki hastanın mental retardasyonu vardı. Bu hastaların kranyal magnetik rezonans görüntülemelerinde serebellumda farklı lokalizasyon ve tiplerde malformasyonlar olduğu saptandı. Ek olarak, iki olguda serebral kortikal malformasyonlar da eşlik etmekteydi.

Sonuç: Başlıca hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, serebellumun epileptik nöbet aktivitesi üzerinde inhibitör etkisi olduğunu göstermektedir. Ayrıca hem hayvan hem insanda yapılan çalışmalar, serebellumun stimülasyonunun nöbet aktivitesini düzelttiğini veya nöbet süresini kısalttığını göstermektedir. Epilepsilerin patogeneziyle serebellum ve serebellum patolojileri arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için daha fazla sayıda hastayı içeren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2008; 45: 2-5*)

Anahtar Kelimeler: Epilepsi; serebellar patolojiler; serebellar hipoplazi

ABSTRACT

Objective: This study was performed to determine the frequency of structural cerebellar abnormalities in patients with epilepsy. We also aimed to analyze the clinical characteristics of epilepsy in these patients.

Method: Seventy three consecutive patients with epilepsy admitted to the outpatient clinics in our Departments of Neurology and Neurosurgery between September 2006 and September 2007 were evaluated. The patients who had structural cerebellar abnormalities were identified.

Results: Out of 73 patients, 6 (8.2 %) had epilepsy and cerebellar abnormalities. All patients were male. The ages of the patients ranged from 18 to 41 years.

Partial seizures with secondary generalisation in 3 patients, complex partial seizure in 1 patient, generalized tonic-clonic and absence seizures in 1 patient and partial seizures with secondary generalisation and absence seizures in 1 patient were present. There was a febrile convulsion in the past medical history of one patient. Two patients had mental retardation. In these patients, magnetic resonance imaging of the brain revealed cerebellar malformations in different types and locations. In addition, accompanying cerebral cortical malformations were also present in two patients.

Discussion: An inhibitory effect of the cerebellum over seizure activity was demonstrated predominantly in animal models. Moreover, both animal and human studies demonstrated that cerebellar stimulation improves or shortens seizure activity. Larger, more comprehensive studies are needed to clarify the relationship between the pathogenesis of epilepsy and cerebellum or structural abnormalities of the cerebellum. (*Archives of Neuropsychiatry 2008; 45: 2-5*)

Key words: Epilepsy, cerebellar malformations, cerebellar hypoplasia

Giriş

Temelde bir motor organ olan serebellum, hareketlerin koordinasyonundan, özellikle beceri gerektiren istemli hareketlerden, postür ve yürüyüşün kontrolünden ve kas tonusunun düzenlenmesinden sorumludur. Serebellumun hem kendi iç organizasyonunda hem de serebral korteksin asosiyasyon alanlarıyla oldukça karmaşık fizyolojik ve anatomik afferent/ efferent bağlantıları vardır (1).

Klinik, nöropatolojik ve fonksiyonel nöroradyolojik çalışmalar serebellumun sadece motor fonksiyonların koordine edilmesinde değil aynı zamanda davranış, emosyonel ve kognitif işlevlerin de düzenlenmesinde rol oynadığını göstermektedir. Serebellum bellek, vizyospasyal işlevler, dil fonksiyonları, dikkat ve emosyonel durumun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (1). Bu fonksiyonlarının yanı sıra hem hastalarda hem de hayvan modellerinde serebellumun epileptik nöbetlerin inhibisyonunda ve kontrol edilmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (2). Serebellum disfonksiyonu

ile epileptik nöbetler arasındaki patofizyolojik mekanizmalar net olarak anlaşılammış olsa da posterior fossa malformasyonları ile epilepsinin birliktelik gösterebildiği ve bu birlikteliğin sık görüldüğü bildirilmektedir (2).

Serebellar lezyonu olan hastalarda epilepsinin yanı sıra değişen derecelerde mental etkilenme ve psikiyatrik bozukluklar da görülebilmektedir (2).

Bu çalışma, epilepsili hastalarda serebelluma ait yapısal anormalliklerin sıklığını saptamak ve bu hastalarda epilepsinin klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Hastalar ve Yöntem

Nöroloji polikliniğimizde Eylül 2006 ile Eylül 2007 tarihleri arasında epilepsi tanısı ile izlenen hastalar içinden aşağıdaki kriterlere göre seçilen, ardışık 73 epileptik hasta çalışmaya alındı. Bu çalışmaya nöroşürji polikliniğine epileptik nöbetler ve/veya serebellar patolojiler nedeniyle başvuran hastalar da dahil edildi.

Hastaların çalışmaya alınma veya dışlanma kriterleri: 1.18 yaşından büyük olmak, 2. öykü, klinik bulgular ve elektrofizyolojik veriler sonucunda epilepsi tanısının en az bir yıldır kesinleşmiş olması veya hastaların bu nedenle tedavi görüyor olmaları, 3. Kranyal magnetik rezonans görüntülemelerinin (MRG) epilepsi protokolüne göre yapılmış veya posterior fossa yapılarının değerlendirilmesine olanak sağlayacak kalitede çekilmiş olması, 4. epilepsi dışında kronik seyirli başka tıbbi sorunun ve/veya nörolojik hastalığın olmaması.

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalara çalışma içeriği hakkında bilgi verildi ve onamları alındı. Hastalarda yaş, cinsiyet, epileptik nöbetlerin başlangıç yaşı, nöbetlerin tipi, kullanılmakta olan anti-epileptik ilaçlar, öz ve soy geçmiş özellikleri, elektroensefalogram (EEG), nörolojik muayene ve kranyal görüntüleme bulguları kaydedildi.

Sonuçlar

Çalışmaya alınan 73 hastanın (41 erkek, 32 kadın) yaş ortalaması 32,7 yıl (dağılım: 18-41) idi.

Bu 73 hastanın 6'sında (%8,2) epilepsiye serebellar bir patoloji eşlik etmekteydi.

Olguların klinik özellikleri: Olguların tümü erkek hasta ve yaşları 18 ile 41 arasındaydı.

Epileptik nöbetlerin başlangıcı 1 ile 19 yaş arasında değişmekteydi. 3 hastada parsiyel başlangıçlı sekonder jeneralize, 1 hastada kompleks parsiyel nöbetler, 1 hastada jeneralize tonik-klonik ve absans tipi nöbetler, ve 1 hastada parsiyel başlangıçlı sekonder jeneralize nöbetlerle birlikte absans tipi nöbetler vardı. 2 hasta okskarbazepin, 1 hasta karbamazepin, 2 hasta valproik asit kullanıyor, 1 hasta ise daha önce uzun süre anti-epileptik ilaç kullanmış fakat başvuru sırasında herhangi bir ilaç kullanmıyordu.

Hastaların özgeçmiş sorgulamalarında 1 hastada tekrarlayıcı karakterde febril konvulzyon geçirme öyküsü alınıyordu. Soy geçmiş sorgulamalarında bir özellik yoktu. İki hastada hafif mental retardasyon eşlik etmekteydi. Hastaların klinik ve radyolojik bulguları tablo 1'de özetlendi.

EEG bulguları: EEG çekimleri 32 kanallı Nihon Kohden/Neurofax-9000 dijital EEG cihazı ile 20-25 dakika istirahat halinde, üç dakika süreyle hiperventilasyon ve fotik stimülasyon uygulanarak gerçekleştirildi. Elektrodlar 10-20 sistemine göre yerleştirildi. Hastaların çalışma amacıyla görüldükleri sırada çekilen rutin interiktal EEG bulguları değerlendirmeye alındı.

Temel aktivite tüm hastalarda normaldi. Bir hastada (olgu 6) sol frontotemporal bölgede sürekli yüksek amplitüdü diken-yavaş dalga aktivitesi mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların klinik ve radyolojik bulguları

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6
Cinsiyet (K/E)	E	E	E	E	E	E
Yaş (yıl)	18	41	21	23	24	25
Nöbetlerin başlangıç yaşı	1	15	18	17	10	19
Nöbetlerin tipi	PSJ	JTK+A	PSJ	PSJ	PSJ+A	KPN
Kullanılan anti-epileptik tedaviler	CBZ	-	OCBZ	OCBZ	VA	VA
Nöbet sıklığı	nöbetsiz	JTK, yılda 1-2	yılda 2-3	3-4 ayda 1	nöbetsiz	değişken
	2 yıldan beri	A, 2-3 ayda 1			1 yıldır	3-4 ayda 1 bazen ayda 1-2
Özgeçmiş özellikleri	FK	-	-	-	-	-
Nörolojik muayene bulguları	MR	MR	ataksi	ataksi	normal	normal
	dismetri	nistagmus				
	disdiadokinezi	tremor, ataksi				
EEG bulguları						
Zemin aktivitesi	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Patolojik bulgu	-	-	-	-	-	+
Kraniyal MRG bulguları	sağ serebellar AK	Ağır hipoplazi	unilateral	unilateral	posterior	vermiş
	vermiş hipoplazisi	şizensefali	hipoplazi	hipoplazi	fossada	hipoplazisi
	PNH				AK	

(PSJ: parsiyel başlangıçlı sekonder jeneralize tonik-klonik, JTK: jeneralize tonik-klonik, A: absans, KPN: kompleks parsiyel nöbetler, FK: febril konvulzyon, MR: mental retardasyon, AK: araknoid kist, PNH: periventriküler nodüler heterotopi, VA: valproik asit, OCBZ: okskarbazepin CBZ: karbamazepin)

Kranyal MRG ve nörolojik muayene bulguları: Olgu 1'in nörolojik muayenesinde hafif mental retardasyonla birlikte sağda daha belirgin olmak üzere iki yanlı dismetri ve disdiadokokinezi bulguları vardı. Kranyal MRG'de sağda daha belirgin iki yanlı serebellar hemisferlerde hipoplaziye yol açan araknoid kist, serebellar vermiste hipoplazi ve ek olarak iki yanlı periventriküler nodüler heterotopi bulguları vardı (Resim 1).

Olgu 2'nin nörolojik muayenesinde hafif mental retardasyon, hızlı fazlı bakış yönüne vuran nistagmus, iki yanlı entansiyonel tremor ve hafif ataksi mevcuttu. Kranyal MRG'sinde sol temporal lob medialinde şizensefaliyle birlikte serebellumun ileri derecede hipoplazik olduğu saptandı (Resim 2).

Olgu 3 ve 4'ün nörolojik muayenelerinde ataksi dışında patolojik bulgu yoktu. Bu olgularda unilateral sağ serebellar hipoplazi mevcuttu. Vermis, beyin sapı ve diğer serebellar hemisfer normal görünümdeydi.

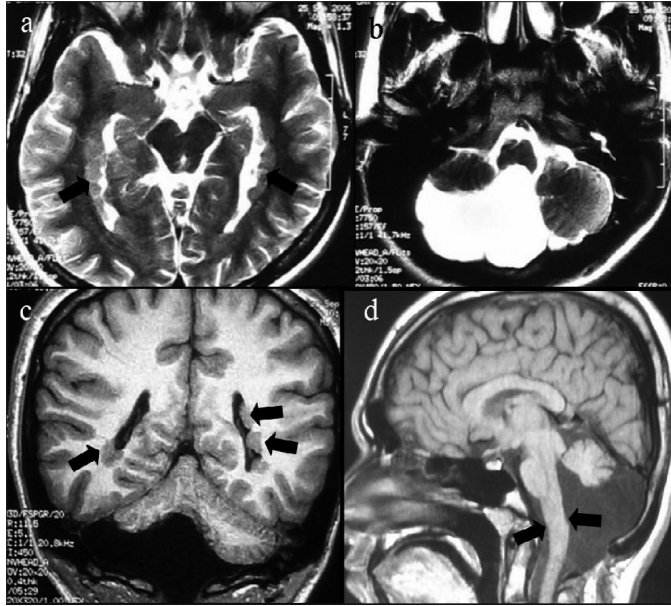
Olgu 5 ve 6'nın nörolojik muayenesi normal sınırlardaydı. Olgu 5'te posterior fossada izole araknoid kist, olgu 6'da ise izole vermis hipoplazisi olduğu saptandı. Bu hastalarda ek bir patolojik bulgu eşlik etmiyordu.

Tartışma

Bu çalışmada, epilepsisi olan hastalarda serebellar malformasyon sıklığı %8,2 olarak saptandı.

Bu olgularda serebellum malformasyonlarına ek olarak ilk 2 olguda potansiyel epileptojenik oldukları iyi bilinen şizensefali ve periventriküler nodüler heterotopi gibi kortikal gelişim anomalileri de eşlik etmekteydi.

Posterior fossa yapıları gestasyonun erken dönemlerinde gelişir. Beyin sapının şekillenmesi 3-8 haftalar arasında başlar. Serebellumun gelişimi gestasyonun 5. haftasında başlar ve 16. haftada



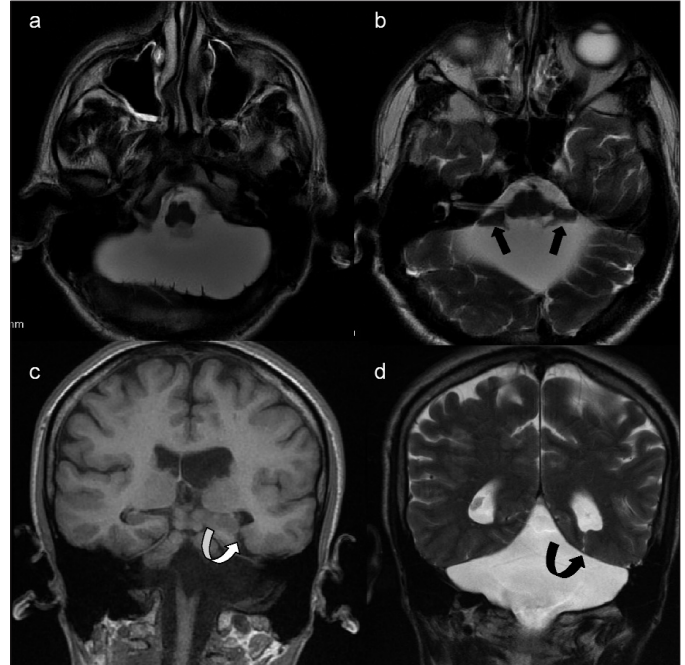
Resim 1-a-b. Transvers T2A kesitlerde iki yanlı periventriküler nodüler heterotopi ve sağda daha belirgin iki yanlı serebellar hemisferlerde hipoplaziye yol açan araknoid kist izlenmektedir. **c.** Koronal T1A kesitte (SPGRIR) gri madenin nodüler heterotopisi ve sağ serebellar hemisferin displazisi görülmektedir (ok) **d.** Beyin sapının normal büyüklükte olduğu izlenmektedir (ok)

bütünüyle tamamlanır (3). Posterior fossa malformasyonlarıyla epilepsi birlikteliğinin sık görüldüğü bildirilmektedir (2).

Başlıca hayvan modellerinde yapılan çalışmalar serebellum nöbet aktivitesi üzerinde inhibitör etkisi olduğunu göstermektedir. Ayrıca hem hayvan hem insan çalışmalarında serebellumun stimülasyonunun nöbet aktivitesini düzelttiği veya nöbet süresini kısalttığı gösterilmiştir (2,4). Bu nedenle serebellar lezyonların başlı başına epileptojenik özellikte olabileceği ileri sürülmektedir (2).

Recio ve arkadaşları 2288 hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında epilepsisi olan hastalarda serebellar lezyonların sıklığını 4,3/1000 olarak saptamışlardır (4). Bizim çalışmamızda bu oranı çok daha yüksek bulmamız çalışma düzenimizin prospektif olması, çalışmaya nöroşirürji bölümünün de dahil edilmiş olması ve intrakranyal bir lezyon varlığında hastaların daha çok nöroşirürji uzmanına başvurma eğilimi gibi ülkemize özgü yaklaşımdan kaynaklanmış olabilir. Posterior fossa malformasyonu olan 54 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada epilepsinin görülme sıklığı %40,7 olarak bildirilmiştir (5).

Permaggiani ve arkadaşları vermiş, diffüz veya unilateral tipte ve sadece serebellar hipoplazisi olan 28 hastayı gözden geçirdikleri çalışmalarında epilepsi sıklığını %35,7 olarak saptamışlardır (2). Bu hastalarda nöbetlerin %80 oranında parsiyel, %20 oranında jeneralize tipte olduğu belirtilmiştir. Bu olgularda %60 oranında parsiyel başlangıçlı sekonder jeneralize ve %30 oranında kompleks parsiyel tipte nöbetlerin olduğu saptanmıştır. Bizim 1 olgumuzda KPN, 4 olgumuzda parsiyel başlangıçlı sekonder jeneralize tipte nöbetler ve bu olgulardan birinde ek olarak absans tipi nöbetler vardı. Bu çalışmada olduğu gibi bizim bir olgumuzda da jeneralize tonik klonik ve absans tipi nöbetler bir aradaydı. Bu çalışmanın önemli



Resim 2-a-b. Posterior fossa orta ve üst düzeylerinden geçen transvers T2A kesitlerde serebellar hemisferlerin ileri derecede hipoplazik, vermisin tamamen eksik olduğu izleniyor **c.** koronal T1A kesitte medial temporal lob inferiorundaki şizensefali izlenmekte. **d.** koronal T2A kesitte hem serebellumun büyük ölçüde eksik olduğu hem de şizensefali izlenmekte (ok)

sonuçlarından biri epilepsi oluşumunun serebellar hipoplazinin tipinden etkilenmediğini fakat aile öyküsüyle anlamlı ilişki gösterdiğini saptamış olmasıdır. Araştırmacılar bu bulgularını; epileptik nöbetlerin inhibe edilmesi ve kontrolünde serebellumun önemli rolü olabileceği, bu serebellar anomalilerin başlı başına potansiyel epileptojenik özellikte olabilecekleri, diğer bir yandan epileptik hastalarda nöbetlerin gelişiminde etkili olan genetik faktörlerin serebellar patolojisi olan hastalarda epilepsiyeye yatkınlığı arttırmakta etkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

Serebellum, sadece motor fonksiyonların koordine edilmesinde değil aynı zamanda davranış, emosyonel ve kognitif fonksiyonların düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. Sonuç olarak, bu hastalarda epilepsinin yanı sıra psikomotor gelişim bozuklukları ve bizim iki olgumuzda da gözlediğimiz gibi hastadan hastaya değişen düzeylerde olduğu bildirilen mental retardasyon eşlik edebilmektedir (2). Fakat bu iki olgumuzda serebellar patolojilerin yanı sıra mental retardasyonun eşlik edebileceği bilinen supratentoriyel yerleşimli iki farklı kortikal gelişim anomalisinin daha olması nedeniyle mental retardasyonun hangi durumdan kaynaklandığını net olarak ayırt etmek güçtür.

Serebellar patolojisi olan hastalarda bazı psikiyatrik bozuklukların da eşlik edebileceği bildirilmektedir (2). Fakat biz bu çalışmada hastalarımızı bu yönüyle değerlendirmedik.

Serebellumun fonksiyonları ve bu fonksiyonların mekanizmaları anatomistler ve fizyologlar tarafından ayrıntılı olarak araştırıl-

mıştır. Çalışmalar çok miktarda veri birikimine yol açmış; bu da serebellumun organizasyonu ile onun afferent ve efferent bağlantılarının ve fizyolojik işlevlerinin karmaşıklığını göstermiştir. Serebellum fonksiyonlarının anlaşılır bir açıklaması artık mümkün görünmektedir, ancak bazı istisnalar dışında, serebellar hastalık semptomlarının her birini bu organın temel anatomik ve fonksiyonel birimlerinin bozulmasıyla doğrudan ilişkilendirmek halâ olası değildir (1).

Serebellum ve serebelluma ait patolojilerin epilepsinin patogeneziyle olan ilişkisinin daha net anlaşılması için daha fazla sayıda ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Cengiz B, Baysal Al. İnkoordinasyon ve diğer serebellar fonksiyon bozuklukları. Adams and Victor's Principles of Neurology kitabı. Sekizinci baskı. Emre M, çev editörü. İstanbul: Güneş kitabevi; 2006.
2. Parmeggiani A, Posar A, Scaduto MC ve ark. Epilepsy, intelligence, and psychiatric disorders in patients with cerebellar hypoplasia. J Child Neurol 2003; 18: 1-4.
3. Smith AS, Levine D, Barnes PD ve ark. Magnetic resonance imaging of the kinked fetal brain stem. J Ultrasound Med 2005; 24: 1697-1709.
4. Recio MV, Gallagher MJ, McLean MJ ve ark. Clinical features of epilepsy in patients with cerebellar structural abnormalities in a referral center. Epilepsy Research 2007; 76: 1-5.
5. Parmeggiani A, Posar A, Scaduto MC ve ark. Posterior fossa malformations and epilepsy. J Child Neurol 1999; 14: 113-117.