

Epilepside görsel uyarılmış kortikal cevaplar

Nurhan İLHAN, Orhan DEMİR, Bülent Oğuz GENÇ, Emine GENÇ

Selçuk Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Epilepside VEP çalışmalarının birbirini pek tutmayan bulgular verdiği görülmektedir. Farklı tekniklerin kullanılması, vaka sayılarının nisbeten az olması bu durumu açıklayabilir.

Bu çalışmada, EEG'de fotosensitif (FS) cevabı olan 24 ve 21 diğer epilepsi vakası VEP incelemesine alındı. VEP çekimlerinde pattern-reversal stimulus uygulandı. VEP amplitüd değerlerinin normal kontrol grubununkilerden farklı olmadığı, latans değerlerinin ise ilaç kullansın veya kullanmasın FS olmayan diğer epilepsi grubunda uzadığı görüldü. FS grupta latans normal bulundu. FS grubunda ilaç etkisinin (valproik asit ve karbamazepin) de, diğer gruptan farklı olarak VEP latansına yansıdığı izlenimi edinildi. Sonuçların FS vakalarda farklı bir patogenetik mekanizmaya işaret edebileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, görsel uyarılmış kortikal cevaplar, VEP.

GİRİŞ

Epilepside VEP bulguları ile ilgili literatür bilgileri birhayli çelişkilidir.

Cennacek ve Ciganek (1962) epileptik hastalarda görsel uyarılmış kortikal cevapların (visual evoked potentials: VEP) amplitüdünü normallere göre düşük bulmuştur (1). Lücking ve ark. (1970) bu bulgularda büyük ölçüdeki değişkenliğe işaret etmektedirler (2). Broughtan ve ark (1969) ise fotosensitif epilepside amplitüdün arttığını söylemektedirler (3). Amplitüd konusundaki birbirine karşıt bilgiler, latans ko-

SUMMARY

Visual evoked potentials in epilepsy

In the literature, results of VEP studies in epilepsy appear to be controversial. This picture is likely due to the technique diversely used and the relatively small number of the patients groups. Pattern-reversal VEP are recorded in 24 patients with photosensitive (FS) discharges in EEG, and other 21 patients with epilepsy. VEP amplitudes show no differences from those of normal control groups.

P100 mean latency of non-fotosensitive group is not prolonged in the patients who are un-dermedication, nor is it in the ones who have not been administered the drugs (valproic acide and carbamazepine) yet.

The latency is founded to be normal in FS groups. The impression that the effects of the drugs on VEP reflect differently in this group is eliceted. It is considered that the results may indicate different pathogenetical mechanisim in FS group.

Key Words: Epilepsy, Visual evoked potential, VEP.

nusunda da görülmektedir. Faught ve Lee (1984) fotosensitif epilepside VEP P100 latansının kısalmış olduğunu bildirirken (4) Mervaala ve ark (1985) jeneralize epilepside latansın uzadığını söylemektedirler (5). Diğer taraftan antiepileptik ilaçların VEP latans ve amplitüd üzerine etkilerine ilişkin bilgilerde de farklılıklar vardır.

Bu çalışma epileptik vakalarda VEP değişikliklerinin ve kullanılan antiepileptiklerin etkisinin olup olmadığını araştırmak amacıyla yapıldı.

Haberleşme Adresi: Doç. Dr. Nurhan İLHAN, S.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim Dalı, KONYA

Geliş tarihi : 07.06.1996

Kabul tarihi : 23.01.1997

MATERYAL VE METOD

Vakalar: S.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Epilepsi Polikliniğinde, 1994-95 yıllarında izlenen 45 epileptik vaka çalışmaya alındı. Bu hastaların 24'ü en az altı aydır ilaç kullanmakta idi. 21'i ise henüz ilaç başlanmamış hastalardı. EEG incelemelerinde fotosensitif deşarjlar görülen (24 vaka) ve görülmeyen diğer vakalar olarak; henüz hiç ilaç başlanmamış olanlar ve daha önceden ilaç tedavisinde olanlar olarak gruplara ayrılan vakaların yaş dağılımlarına uygun kontrol grupları oluşturuldu. (Yaş dağılımı ile ilgili bilgiler Tablo-1'de verilmiştir). Vakaların 15'inde BT incelemesi yapıldı. Tümünde normal BT bulguları görüldü.

Yöntem: EEG'leri Medelec DC Compact cihazında çekilen vakaların, normal kontrol vakalarıyla birlikte, VEP incelemeleri için Nihon-Kohden Neuropack Four cihazı kullanıldı. VEP çekimleri yarı karanlık odada, % 80 kontrast, 1.04 derece görüş açısı ayarlanarak O1, O2 elektrodlarında (C2 referens) monoküler kayıtlama ile yapıldı. Elde edilen traselerde P100 dalgasının latansı ve N1-P100 amplitüdü ölçüldü. Bulunan değerler yukarıda sözü edilen gruplara göre ayrılıp istatistik olarak analiz edildi. İstatistik analizlerde t testi ve lineer regresyon uygulandı.

BULGULAR

Her bir grubun yaşları ile bu gruplara uygunyaşta oluşturulan kontrol gruplarının yaşları arasındaki istatistik sonuçlar Tablo-1'de görülmektedir.

IA- Tüm Epilepsi grubunun VEP P100 latans (n=90) ortalaması 108.45 ± 6.77 ; normal kontrol grubunun (n=54) 105.03 ± 7.88 msn bulundu (p:0.006).

IB- Tüm epilepsi grubunun amplitüd değerleri (ort: 14.55 ± 7.39) ile normal kontrol grubunkiler (ort: 15.93 ± 9.39) arasında fark bulunmadı (p:0.66).

IIA- Fotosensitif (FS) epilepsi (n:48) P100 ortalama latans 106.45 ± 7.77 ; kontrol grubununki 105.84 ± 7.54 msn bulundu (p:0.69).

IIB- FS epilepsi grubunun ortalama amplitüdü 12.81 ± 5.79 ; kontrol grubununki 14.38 ± 8.43 msn bulundu (p:0.28).

IIIA- Diğer epilepsi grubunda (n:42) ortalama latans 110.61 ± 4.68 ; kontrol grubunda 106.37 ± 7.16 msn idi (p:0.002).

IIIB- Diğer epilepsi grubunun ortalama amplitüdü 16.57 ± 8.558 ; kontrol grubununki ise 15.79 ± 8.9 msn idi (p:0.68).

IVA- Hiç ilaç almamış FS epilepsi grubunda (n:20) ortalama latans 104.2 ± 5.48 ; kontrol grubunda 105.77 ± 7.52 msn (p:0.53) bulundu.

IVB- İlaç almakta olan FS epilepsi grubunda (n:28) latans ortalama 108.06 ± 8.8 ; kontrol grubunda 107.06 ± 6.76 msn idi (p:0.64).

VA- Hiç ilaç almamış diğer epilepsi grubunda (n:22) latans ortalama 109.86 ± 4.17 ; kontrol grubunda 104.52 ± 7.32 msn bulundu (p:0.0059).

Tablo 1. Her bir grubun yaşlarının kendi normal kontrol gruplarının yaşları ile istatistik karşılaştırılması sonuçları.

Epilepsi Grupları	n	p değeri	Kontrol Grubu
I. Epilepsi G	45	0.98	27
II. Fotosensitif (FS) ep.	24	0.88	24
III. Diğer ep.	21	0.92	21
IV. Hiç ilaç almamış FS ep.	10	0.97	10
V. İlaç almakta olan FS ep.	14	1	14
VI. Hiç İlaç almamış diğer ep.	11	0.9	11
VII. İlaç almakta olan diğer ep.	10	0.94	10

VB- Hiç ilaç almamış diğer epilepsi grubunda (n:22) amplitüd ortalaması 22.54 ± 11.32 ; kontrol grubunda 23.18 ± 12.2 msn bulundu (p:0.9).

VI- İlaç almakta olan diğer epilepsililerde latans ortalama 111.45 ± 4.95 ; kontrol grubunda 108.79 ± 6.81 msn bulundu (p:0.17).

VII- Hiç ilaç almamış diğer epilepsi grubunda (n:22) 109.86 ± 4.17 olan latans ortalaması, ilaç almakta olan grupta 111.45 ± 4.95 msn olmuştur (p:27).

VIII- Hiç ilaç almamış FS epilepsi grubunda (n:20) latans ortalama 104.2 ± 5.48 iken, ilaç kullanmakta olan FS epilepsi grubunda (n:28) 108.06 ± 8.8 oldu (p:0.08).

IX- FS epilepsi grubunda (n:8) 106.45 ± 7.7 bulunan latans ortalaması, diğer epilepsi grubunda (n:42) 110.61 ± 4.68 msn bulundu (p:0.003).

XA- Normal kontrol grubu (n:54) P100 latans ortalaması 105.03 ± 7.88 ; üst sınır (ort \pm 2SD) 120.79 olarak tesbit edildi.

XB- Normal kontrol grubu (n:54) amplitüdü ortalaması 15.93 ± 9.39 msn olarak bulundu.

XI- 10-20 yaş arası kontrol grubu (n:40) latans ortalaması 108.3 ± 7 (üst sınır:122.3); 21-30 yaş arası kontrol grubu (n:24) latans ortalaması 96.52 ± 4.56 ; (üst sınır:105.64) olarak bulundu (p:0.0000008). 32-48 yaş grubunda (n:18) ortalama latans 96.3 ± 3.87 olarak bulundu. Bu grup değerlerinin gerek 10-20 yaş, gerekse 21-30 yaş grub değerleriyle istatistik anlamda farklılığı yoktu (p:0.8).

XII- Bütün grupların:

a) Yaşları P100 latans

b) Yaşları ile amplitüt değerleri arasında yapılan lineer regresyon test sonuçları Tablo-II'de toplu olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

Epileptik vakalarda VEP incelemelerinin ilk kez 1962'de Cennacek ve Ciganek tarafından yapıldığını görmekteyiz. Bu yazarlar amplitüdün normale göre

Tablo 2. Yaş- P100 latans ve Yaş - amplitüd değerleri arasında Lineer regreasyon testi sonuçları

Gruplar	n	Yaş-Latans için r katsayısı	Yaş-amplitüd için r katsayısı
1- Epilepsi (Tüm Vakalar)	45	0.11	0.32
Kontrol	27	0.48	0.45
2. Fotosensitif (FS) ep. grup.	24	0.14	0.54
Kontrol grupları	24	0.50	0.49
3. Diğer epilepsi grubu	21	0.39	0.19
Kontrol grupları	21	0.54	0.48
4. Hiç ilaç almamış FS ep.	10	0.58	0.7
Kontrol grupları	10	0.84	0.55
5. İlaç almakta olan FS ep.	14	0.16	0.5
Kontrol grupları	14	0.57	0.4
6. Hiç ilaç almamış Diğer grup.	11	0.22	0.04
Kontrol grupları	11	0.60	0.6
7. İlaç almakta olan Diğer ep.	10	0.47	0.46
Kontrol grupları	10	0.50	0.42

düşüğünü söylemektedirler (1). Broughton ve ark daha sonraları (1969) fotosensitif (FS) epilepside amplitüdün normale göre yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir (3). Lucking ve ark (1970)'da bulgularında büyük ölçüde değişkenlik olduğuna dikkati çekiyorlar (2).

Sunulan çalışmada tüm epileptiklerin VEP amplitüdü değerlendirildiğinde normala göre fark bulunmadığı (P:0.66) gibi FS cevabı olan grup içinde sonuçlar normalden farklı değildi (P:0.28). Bu bakımdan sonuçlar yukarıda söz edilen araştırmacıları destekleyici olmamıştır. Epileptiklerde VEP konusunda bu ilk dönem araştırmaları zaten flaş stimulusla yapıldığından sunulan çalışma sonuçlarıyla karşılaştırmak güçleşmektedir. Pattörn reversal stimulus ile benzeri teknik kullanılarak yapılan çalışmalarla karşılaştırmak daha doğru olacaktır. Bu arada amplitüt değerleri bütün grup ve alt gruplarda normal gruplara göre hiçbir fark göstermediği için sadece latansa ilişkin bulgular tartışılacaktır.

Faught ve Lee (1984) 18 FS epilepsisi olan vaka P100 latansını normale göre kısa bulmuşlardır (4). Mervaala ve ark (1985) 20 FS ve diğer (jeneralize konvülziyon, parsiyel kompleks nöbetleri olan) epileptik vakalarda, sunduğumuz çalışmadaki tekniğe uygun VEP kayıtları yapmışlardır. Bu yazarlar FS epilepsili olan 13 hastada P100 latansının uzamış olduğunu söylemektedirler (5). Faught ve Lee siyah-beyaz TV ekranı kullanıp, iki göz açık kayıtlama yapmışlardır. Görüleceği üzere farklı sonuçların temelinde ilk akla gelen kullanılan farklı teknikler olmaktadır. Ayrıca yazarların vaka sayılarının güvenli istatistik sonuçlar için çok tatminkar olduğu herhalde kolayca söylenemez. Daha sonraları 1991'de Donath'ın 72 yetişkin epileptik hastada yaptığı çalışma, sayı olarak daha tatminkardı. Bu yazar P100 latansının uzadığını bildirmektedir. Donath vakaları nöbetlerin sıklığına göre 3'e ayırarak tedavi sonuçları ile VEP bulguları arasında ilişki aramıştır. Yazar nöbet sıklığı fazla olan vakalarda VEP anormalliklerinin fazla

olduğunu söylemektedir (6). Tüm epilepsi grubumuzda VEP latansı uzamış bulundu (P:0.006). Bu sonuca FS vakaların katkısının olmadığı görülüyor. Çünkü bu grupta latans normal kontrol grubununki ile hemen hemen aynı idi (P:0.69). Mervaala ve ark.'nın (1985) bulgularına uymamaktadır. Diğer epilepsi grubunun latansı ise uzun olup (P:0.002) tüm grubun latans değerinin uzun oluşunu tayin ettiği anlaşılıyor. Donath'ın (1991) vakalarının çalışmamızdaki 'Diğer epilepsi grubu' ndakilere benzer vakalar olması da dikkate alınır, diğer epilepsilerde (FS cevabı olan grubun dışındaki epilepsilerde) VEP latansının uzadığını literatürle birlikte söyleyebiliriz. Bu sonuç FS cevabının temelindeki mekanizmanın, VEP latansının uzamasına neden olmadığını düşündürmektedir.

P100 latansı üzerine ilaçların etkisinin olup olmadığı literatürde önemli bir tartışma konusu olarak belirmektedir. Bilgiler karbamazepinin P100 latansını uzattığı yönündedir (7-9). Mervaala ve ark (1989) karbamazepin monoterapisinin özellikle santral duysal yollarda reversible impuls iletim yavaşlamasına neden olduğunu yazmaktadır (7). Valproik asidin etkisine gelince, Faught ve Lee (1984) bu ilacın latansı kısalttığını söylemektedirler (4). Harding ve ark (1985) da, gönüllü normal deneklerde valproik asidin VEP üzerine hiçbir etkisinin bulunmadığı kanısına varmıştır (10). Sunduğumuz çalışmada alınan 45 epilepsi vakasının 13'ünde monoterapi olarak karbamazepin, 8'inde valproik asit kullanılıyordu.

Işık uyarısının klinik nöbete ve/ya da elektroensefalografik cevaba neden olması, FS cevabı olan bu vakalarda öyle anlaşılıyor ki araştırmacıların VEP'te değişiklik olup olmadığı konusunda merakına neden olmaktadır. Gerçekten yukarıda yazılanlardan anlaşılacağı gibi klinik veya elektroensefalografik fotosensitif (FS) vakalarda VEP incelemesine özel önem verildiği söylenebilir. Buna rağmen yapılan çalışmalar fotosensitivitenin patogenezi açıklanmış değildir. Mervaala'nın bildirdiğine göre (1985) Naquet ve ark (1982) fronto-

rolandik ve oksipital korteksin fotik cevabın oluşundaki rolü üzerinde durmuştur (5). Mervaala ve ark (1985) klinik ve EEG'k fotosensitifliğin patogenetik mekanizmalarının açık olmadığını söylemektedir (5).

Bulgular bölümünde görüleceği üzere, bu ilaçlardan hangisini kullanırsa kullansın, ya da henüz hiç ilaç kullanmamış olsun FS alt gruplarının P100 latansları normalden hiç farklı değildi. Diğer epilepsi grubunda ise, hem hiç ilaç almamış alt grupta, hem de ilaç almakta olan grupta hemen aynı derecede normalden farklı ölçüde latans uzamıştır. Tüm (FS ve diğer) valproik asit kullananların P100 latansları ile tüm karbamazepin kullananların P100 latansları da farklı değildi (p:0.8). Bu t testi karşılaştırmalarına göre gerek karbamazepin gerek valproik asitin latans üzerine ne FS grupta ne de diğer epilepsi grubunda önemli bir etki göstermediği kanısı doğmaktadır. İlaç etkisi yönünden FS gruptaki bu farklı durum t testi sonuçlarından sonra Lineer regresyon testleriyle de dikkati çekmektedir.

Gerçekten Lineer regresyon testi daha ilgi çekici sonuçlar sergilemiştir. Normal kontrol gruplarının hepsinde yaş-latans arasında orta derecede korelasyon (r:0.5 veya >0.5) görülmektedir. Epilepsili gruplarda bu korelasyonun iyice zayıfladığı anlaşılıyor. "Diğer epilepsi" grubunda ilaç alındığında korelasyonun tekrar düzeldiği, FS epilepsi grubunda ise ilaç alındığında korelasyonun bozulduğuna işaret eden bulgular, vigabatrinin epilepsideki uzamış latansı düzelttiğine ilişkin bilgileri hatırlatmaktadır. Hammond ve Wilden (1985) bu ilacın VEP üzerine etkisi olmadığını söylerken (11), Mervaala ve ark (1989) diğer bir ilaçtan bu ilaca

geçildiğinde latansın kısalacağını söylemektedirler (7). Cosi ve ark (1989) tedavi öncesi uzamış bulunan latansın bu ilaç kullanımıyla kısalma eğilimi gösterdiğini bildirmekte ve yazarlar bu durumu "normalizasyon" diye nitelemektedirler (12). Bu çalışmalarda epilepsi türleri ile olan ilişkiye rastlanamamıştır. Sunduğumuz çalışmada, vigabatrin verilen hasta yoktur. Fakat valproik asit ve karbamazepin kullanımının FS epilepsi grubundaki kontrol grubundakiyle aynı olan korelasyonu bozduğu; diğer epilepsi grubunda ise önceden bozulmuş korelasyonu normal kontrol grubununkiyle aynılaştırdığını düşündüren sonuçlar (normalizasyon?) belirlemektedir. burada bir noktaya işaret etmek yararlı olacaktır. P100 latansının 10-20 yaş grubunda daha büyük yaş gruplarına göre çok farklı oluşu (p:0.0000) kontrol gruplarının uygun oluşturulmasında özel bir titizliği gerektirdiğini vurgulamaktadır. Diğer ilaç, epilepsi türü vb faktörlerin etkisini araştırırken yaş faktörü ekarte edilmelidir. Bu çalışmada bu konuya titizlik gösterildiği söylenebilir.

Sonuç olarak bu çalışma: a) FS cevabı olan epileptik vakalarda, diğer epilepsilerden farklı olarak VEP latansının normal kaldığını gösteren, b) FS grubunun valproik asit ve karbamazepinden, diğer epilepsilerden farklı etkilendiğini düşündüren bulgular elde edilmiştir.

Diğer epilepsi grubunda valproik asit ve karbamazepin uzamış bulunan VEP latansını kısaltmaktadır. Bu bulgu bu ilaçların farklı etki mekanizmaları olsa da sonuçta vigabatrine benzer olarak VEP latansında "normalizasyona" yol açtığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cennacek J, Cıganek L. The cortical electroencephalographic response to light stimulator in epilepsy. *Epilepsia*, 1962, 3, 303-14.
2. Lücking CH, Creutzfeldt OD- Heinemann U. Visual evoked potentials of patients with epilepsy and of a control group. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 1970, 29, 557-66.
3. Broughton R, Meler-Ewent KH, Ebe M. Evoked visual, somatosensory and retinal potentials in photosensitive epilepsy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*. 1969, 27, 373-86.
4. Fautz E, Lee SO. Pattern reversal visual evoked potentials in photosensitive epilepsy. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*. 1984, 59, 125-33.

5. Mervaala E, Keranen T, Penttila M, Pertanon V, Riekkinen P. Pattern-reversal VEP and cortical SEP latency prolongations in epilepsy. *Epilepsia*. 1985, 26, 441-5.
6. Donath V. Pattern reversal VEP in epilepsy (a prognostical tool?). *Homeostasis*; 1991, 1, 33-8.
7. Mervaala E, Portanen J, Nousiainen U, Sivenius J, Riekkinen P. Electrophysiologic effect of alfa-Vinyl GABA and Carbamazepine. *Epilepsia*; 1989, 30 (2) 189-93.
8. Arslan OŞ. ve ark. Epilepsili Çocuklarda Görsel Uyarılmış Potansiyeller Üzerine Karbamazepin Tedavisinin Etkileri. *T. Oft. Gaz.* 1993. 23, 126-9.
9. Selçuki D ve ark. Karbamazepin, Difenilhidantion ve Sodyum Valproatın Multimodal Uyarılmış Potansiyeller Üzerine Etkileri. *Nöroloji*. XXII, 1995, 1, 81-5.
10. Harding GFA, Alford CA, Powell TE. The effect of sodium valproate on sleep, reaction times, and visual evoked potentials in normal subjects. *Epilepsia* 1985, 26, 597-601.
11. Hammond EJ, Wilda BJ. Effect of gamma-vinyl GABA on human pattern evoked visual potentials. *Neurology*. 1985, 35, 1801-3.
12. Cosi V, Callieco C, Calimberti A, Manni R, Tartara A, Mumford J, Perucca E. Effect of vigabatrin on evoked potentials in epileptic patients. *Br.J.Clin.Pharmac* 1989, 27, 61-8.