

UDK 616.831-009.11
DOI 10.7251/SCEPED1802003S
COBISS.RS-ID 7659032

ORIGINALNI ČLANAK

STRUKTURNE PROMJENE MOZGA KAO ETIOLOŠKI FAKTOR ZA NASTANAK CEREBRALNE PARALIZE

Aleksandra Serdar, Snežana Petrović-Tepić, Nina Marić

*Klinika za dječije bolesti, UKC RS Banja Luka
Bosna i Hercegovina*

Sažetak

Uvod: Cerebralna paraliza je hronični neprogresivni poremećaj motornih funkcija uzrokovan oštećenjem mozga u ranom razvojnom periodu. U dijagnozi cerebralne paralize magnetna rezonanca mozga je, gdje je god moguće, neuroslikovna pretraga prvog izbora. Ona može da pokaže strukturne promjene mozga koje su nastale kao posljedica različitih prenatalnih, perinatalnih i postnatalnih uticaja.

Materijal i metode: Studijom je obuhvaćeno 121 dijete, između 2 i 17 godina, praćenih od januara 2012. do januara 2017.godine na odjelu dječije neurologije Klinike za dječije bolesti Banja Luka, od toga 84 pacijenta sa cerebralnom paralizom i epilepsijom, a 33 pacijenta sa cerebralnom paralizom bez epilepsije, kojima su praćeni neuroslikovni nalazi u korelaciji sa tipom cerebralne paralize, udruženošću sa epilepsijom i elektroencefalografskim nalazima.

Rezultati: Urednu magnetnu rezonancu mozga u obe posmatrane grupe, imalo je samo 5,79% ispitanika. Najzastupljenije su bile fokusne promjene, zatim mješovite fokusne i difuzne promjene, dok su isključivo difuzne promjene najrjeđe. Najučestalije fokusne promjene su: periventrikularna leukomalacija, gliozna, agenezija i hipoplazija korpus kalozuma. Najučestalija difuzna promjena je atrofija. Nalaz strukturnih promjena visoko koreliše sa elektroencefalografskim promjenama, a skupa imaju veliki prognostički značaj.

Zaključak: Pored etiologije, sa nepovoljnom prognozom toka i ishoda bolesti kod djece sa cerebralnom paralizom i epilepsijom, udruženi su teže neurološko oštećenje (najviše spastička kvadripareza), teža mentalna retardacija, perzistiranje izrazitih epileptiformnih promjena u EEG nalazima i nepovoljna kontrola napada. To su ujedno i faktori koji povećavaju procenat recidiva u slučaju pokušaja obustave antiepileptičke terapije.

STRUCTURAL BRAIN DAMAGE AS ETHIOLOGICAL FACTOR FOR CEREBRAL PALSY

Aleksandra Serdar, Snežana Petrović Tepić, Nina Marić

University Children's Hospital, University Clinical Centre of the Republic of Srpska
Bosnia i Hercegovina

Abstract

Introduction: Cerebral palsy is a chronic non-progressive disorder of motor functions caused by brain damage in the early developmental period. In the diagnosis of cerebral palsy, the magnetic resonance of the brain, wherever is possible, is a neuroimaging method for the first choice. It can show structural changes in the brain resulting from various prenatal, perinatal and postnatal effects.

Material and Methods: The study included 121 children, between 2 and 17 years old, monitored from January 2012 to January 2017 at the Department of Child Neurology at the Banja Luka Children's Hospital, of which 84 patients with cerebral palsy and epilepsy, and 33 patients with cerebral paralysis without epilepsy, to which neuroimaging findings were observed in correlation with the type of cerebral palsy, association with epilepsy and electroencephalographic findings.

Results: The most important are the focus changes, mixed focus and diffuse changes, but only diffuse changes are the least common. The regular magnetic resonance of the brain in both observed groups was only 5.79% of the subjects. The most frequent focal changes are: periventricular leukomalacia, gliosis, agenesis/hypoplasia of corpus calosume, and focal hypoplasia. The most frequent diffuse change is cortical atrophy. The finding of structural changes is highly correlated with electroencephalographic changes, and together they have a large prognostic significance.

Conclusion: In addition to etiology, with unfavorable prognosis of the course and outcome of the disease in children with cerebral palsy and epilepsy, severe neurological damage (the most spastic quadriparasis), severe mental retardation, persistence of marked epileptiform changes in EEG findings and adverse control of attacks are associated. These are factors that increase the percentage of relapse in the event of an attempt to stop the antiepileptic therapy.

Uvod

Cerebralna paraliza (CP) je hronični neprogresivni poremećaj motornih funkcija uzrokovan oštećenjem mozga u ranom razvojnem periodu. Definicija koju koristi evropsko udruženje za praćenje cerebralne paralize (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) kaže: "cerebralna paraliza je grupa permanentnih, ali ne nepromjenljivih, poremećaja pokreta i/ili posturalne i motorne funkcije, koja je posljedica neprogresivnog

poremećaja i abnormalnosti nezrelog/mozga u razvoju”(1). Najčešće je posljedica teških moždanih oštećenja kod djece. Značaj bolesti nije samo medicinski, već ima veliki socijalni, psihološki i ekonomski uticaj na ukupni kvalitet života oboljelih i njihove okoline (2,3). Podaci o prevalenciji CP kreću se između 2 i 5 na 1000 rođenih, a u razvijenim zemljama prevalencija iznosi oko 2‰. Praćenje prevalencije CP u Evropi provodi se u okviru programa Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE), koji obuhvata 14 centara u 8 zemalja (1). Incidencija je znatno viša kod prijevremeno rođene djece i povećava se sa smanjenjem gestacijske starosti i porođajne mase. Prema podacima iz literature, incidencija CP je i do 70 puta viša kod djece porođajne mase manje od 1500 grama nego u djece porođajne mase više od 2500 grama. Incidencija i težina oštećenja u stalnom su porastu zbog poboljšanja medicinskih mjera koje su dovele do značajnog smanjenja smrtnosti djece niske gestacijske starosti, ali sa posljedično višim obolijevanjem od cerebralne paralize (4,5). Neprogresivni motorički deficit povezan je sa mentalnom retardacijom (30-60%), epilepsijom (32-64%), poremećajem vida (28%), te poremećajem razvoja govora (6). Najčešći uzroci CP su hipoksija i ishemija, niska porođajna masa, nedonešenost, intrauterine infekcije, te razvojne anomalije centralnog nervnog sistema (CNS). Za razvoj kliničke slike od važnosti je vrijeme i intenzitet djelovanja različitih uzroka (7). Perinatalna asfiksija tj. hipoksija i/ili ishemija ima najveći uticaj kod terminske novorođenčadi. Odgovorna je za pojavu CP u 10% do 20% djece (8). Sve je više dokaza da je perinatalna asfiksija samo djelomično odgovorna za pojavu CP. Rezultati više studija upućuju na to da 93% do 95% djece s Apgar skorom od 0 do 3 u 5. minuti nisu razvili CP. Neonatalna hipoksično ishemijska encefalopatija (HIE) obično se navodi kao uzrok CP kod terminske novorođenčadi s teškom perinatalnom asfiksijom (9,10), obično dovodi do oštećenja moždane kore, moždanog stabla i bazalnih ganglija s posljedičnom CP. Intrauterina infekcija i poremećaji koagulacije su takođe važni riziko faktori za nastanak CP. Najčešće se spominju citomegalo i herpes virus, te toksoplazmoza (14). Urođeni poremećaji kao uzrok CP obično se javljaju kod terminske novorođenčadi, a najčešće se radi o strukturnom oštećenju centralnog nervnog sistema (CNS). Novija saznanja upućuju na prenatalne, intrauterine događaje koji rezultiraju ranim oštećenjem mozga (11,12,13,14). Sve više je dokaza u prilog pretpostavke da poremećaji koji se javljaju tokom porođaja nisu uzrok nego zapravo posljedica niza prenatalnih poremećaja. Često postoji kombinacija prenatalnih uzroka poput urođenih poremećaja, sa perinatalnim uzrocima kao što je asfiksija pri porođaju. Spastička hemipareza kao oblik CP najčešće je uzrokovana in utero moždanim insultom, koji je najčešće izazvan tromboemboličkim poremećajima (15). Intrakranijalno krvarenje kod terminske novorođenčadi takođe može biti uzrok nastanka CP. Kod prijevremeno rođene djece perinatalna infekcija ima važnu ulogu u razvoju periventrikularne leukomalacije (PVL) i posljedičnom razvoju CP. Prematuritet je najvažniji faktor u razvoju CP (14). Od 5 do 15 % djece veoma niske porođajne težine razvija CP, najčešće u vezi sa posljedičnom periventrikularnom leukomalacijom. Klasifikacija CP se temelji na kliničkoj neurološkoj simptomatologiji, a razlikuju se tri osnovna oblika: spastički, ekstrapiramidni i ataksički, te miješani (16). Dijagnoza CP postavlja se isključivanjem drugih bolesti s motoričkim simptomima koji se javljaju u dojenačkoj

dobi. Osnovu dijagnoze čini kombinacija karakteristične anamneze i neurološkog nalaza. Preporuke Američke akademije za neurologiju i Uduženja za dječiju neurologiju za provođenje dijagnostičkih pretraga u djece sa CP :

1. NEUROSLIKOVNE PRETRAGE (MR/CT): Postoje čvrsti dokazi koji preporučuju neuroslikovnu obradu u evaluaciji djece s CP. Magnetna rezonanca mozga, gdje je kod moguće, neuroslikovna je pretraga prvog izbora.
2. METABOLIČKO I GENETIČKO TESTIRANJE: U djece s CP ne treba rutinski provoditi laboratorijsku obradu u smislu traganja za metaboličkim i genetskim poremećajima
3. U djece s hemiplegičnim tipom CP potrebno je razmotriti mogućnost testiranja na poremećaje koagulacije, s obzirom na povećanu incidenciju moždanih infarkta nepoznate etiologije viđenih na neuroslikovnim pretragama.
4. Pretrage u evaluaciji pridruženih poremećaja - ispitati mogućnost postojanja mentalne retardacije, smetnje vida, sluha i gutanja. Elektroencefalografiju (EEG) ne treba provoditi rutinski s ciljem traganja za etiologijom CP. EEG treba provesti u djece sa DCO i anamnezom ili fizikalnim nalazom koji upućuje na epileptičke napade.

Materijali i metode

Studija je retrospektivno-prospektivnog tipa kojom je obuhvaćeno ukupno 121 djetete, od kojih 75 muškog, a 46 ženskog pola, između 2 i 17 godina, kod kojih je dijagnoza CP sa ili bez epilepsije postavljena na odjelu neurologije Klinike za dječije bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci. Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija iz koje su izdvojeni pacijenti kod kojih je prethodno postavljena dijagnoza CP. Dijagnoza CP je postavljena u skladu sa preporukama Američke akademije za neurologiju (American Academy of Neurology), Društva za dječiju neurologiju (Child Neurology Society) i evropskog programa za praćenje cerebralne paralize (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe). Pacijenti su za ovu studiju praćeni u periodu od januara 2012. do januara 2017.godine na Odjeljenju dječije neurologije Klinike za dječije bolesti ili kroz neurološku ambulantu Klinike. Uzrast pacijenata u vrijeme uključivanja u studiju iznosio je najmanje dvije godine, a praćeni su najmanje 3 godine. Dijagnoza epilepsije je postavljena u skladu sa smjernicama Međunarodne lige za borbu protiv epilepsije (International League Against Epilepsy - ILAE) (33). Pacijenti su podijeljeni u dvije grupe prema prisustvu ili odsustvu epilepsije:

1. Sa CP i epilepsijom - 84 pacijenta
2. Sa CP bez epilepsije - 33 pacijenta

U radu su analizirane demografske i kliničke karakteristike bolesnika (uzrast, pol) i bolesti (tip cerebralne paralize), nalazi neuroslikanja (kompjuterizovana tomografija - KT ili magnetna rezonanca-MR mozga).

Prema tipu cerebralne paralize bolesnici su podijeljeni u 3 grupe, zavisno od pre-dominacije osnovnog deficita na:

1. spastički (parapareza/dipareza, hemipareza i kvadripareza)
2. ekstrapiramidni i
3. mješoviti i ostali

Kod svih ispitanika su načinjeni pregledi neuroslikanja (KT ili MR mozga), koji su prema dobijenim nalazima svrstani u 3 grupe: sa urednim nalazom, sa fokalnim ili difuznim abnormalnostima.

Statistička analiza

Kvalitativni podaci su prikazani kroz broj pojava i procentualnu zastupljenost. Kvalitativna obilježja su prikazana i pomoću unakrsnih tabela (u ovim tabelama n označava učestalost, a % označava procentualnu zastupljenost). Za prikaz kvantitativnih podataka korišteni su pokazatelji deskriptivne statistike (broj ispitanika, aritmetička sredina \pm standardna devijacija, medijana i interkvartilni interval, te ekstremne vrijednosti). Za upoređivanje srednjih vrednosti kvantitativnih obilježja prema ispitivanoj grupi korišten je neparametarski *Mann-Whitney U* test za dva nezavisna uzorka (jer posmatrana obilježja nemaju normalnu raspodjelu).

Za upoređivanje srednjih vrednosti kvantitativnih obilježja prema tipu dječije cerebralne oduzetosti korišten je ANOVA test za više nezavisnih uzoraka (jer posmatrana obilježja imaju normalnu raspodjelu). Normalnost raspodjele kod posmatranih obilježja je testirana *Kolmogorov-Smirnov*-im testom normalnosti. Kao statistički značajne uzimane su vrijednosti u kojima je $p < 0.05$. Statistički značajne p vrijednosti su označene "podebljanim" fontom.

Za statističku analizu, te tabelarne i grafičke prikaze rezultata korišten je *software*: IBM SPSS Statistics 21.0; MS Office Word 2010 i MS Office Excel 2010.

Ciljevi rada

1. Analizirati poznate perinatalne okolnosti kao moguće etiološke faktore za nastanak CP i epilepsije: gestacijsku starost, Apgar skor, porođajnu masu
2. Analizirati nalaze neuroslikanja KT/MR mozga, u odnosu na tip CP

Rezultati

Ovim istraživanjem obuhvaćena je grupa od 121 ispitanika sa cerebralnom paralizom, od kojih su 84 (69.42%) imali epilepsiju, a 37 ispitanika (30.58%) nisu imali epilepsiju. Od ispitanika koji su obuhvaćeni ovim istraživanjem, 61.98% su bili muškog pola, odnosno, 38.02% praćenih ispitanika su bili ženskog pola. Posmatrano prema tipu cere-

bralne paralize, paraparezu je imalo 23.97% ispitanika, hemiparezu 19.83% ispitanika, kvadriparezu 33.06% ispitanika, ekstrapiramidnu CP 5.79% ispitanika, dok je 17.36% ispitanika imalo mješovitu CP. Nije uočena statistički značajna razlika u strukturi tipova dječije cerebralne oduzetosti između ispitanika sa epilepsijom i ispitanika bez epilepsije.

Prosječna starosna dob kod ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem je bila 8.87 ± 4.56 godina. Najmlađi ispitanik je imao 2 godine, a nastariji 17 godina. Medijana starosne dobi kod ispitanika sa epilepsijom je bila 10.0 (6.0, 14.0) godina i oni su statistički značajno stariji od ispitanika bez epilepsije kojima je medijana starosne dobi iznosila 5.0 (2.5, 8.0) godina.

Najveći broj ispitanika (60.47%) rođeni su u terminu, 27.91% ispitanika su rođeni prije termina, a podgrupa od 11,63% ispitanika rođeni su ekstremno prije termina. Nisu uočene statistički značajne razlike u gestacionoj starosti između ispitanika sa CP i epilepsijom i ispitanika sa CP bez epilepsije. Nisu uočene statistički značajne razlike u gestacionoj starosti između ispitanika u zavisnosti od tipa dječije cerebralne oduzetosti.

Apgar skor od 7 ili manje, kao pokazatelj perinatalne asfiksije, imalo je 64,63% ispitanika, dok je 35,37% ispitanika imalo uredan Apgar skor (više od 7).

Nisu uočene statistički značajne razlike u Apgar skor u između ispitanika sa CP i epilepsijom i ispitanika sa CP bez epilepsije. Nisu uočene statistički značajne razlike u Apgar skor u između ispitanika u zavisnosti od tipa cerebralne paralize (Tabela 2.).

Porođajnu masu manju od od 2500 g imalo je 46,97% ispitanika, dok je 53,03% ispitanika imalo porođajnu masu 2500 g i više. Nisu uočene statistički značajne razlike između grupa sa različitom porođajnom masom u odnosu na pojavu epilepsije, niti u zavisnosti od tipa dječije cerebralne oduzetosti (Tabela 3.).

Prema nalazima magnetne rezonance mozga, najzastupljenije su fokusne (žarišne) promjene koje su zabilježene kod 53.72% ispitanika, zatim slijede fokusne i difuzne promjene (25.62% ispitanika), dok su isključivo difuzne promjene zabilježene kod 14.88% ispitanika.

Urednu magnetnu rezonancu mozga je imalo 5.79% ispitanika. Najučestalije fokusne promjene su: periventrikularna leukomalacija (22 ispitanika sa epilepsijom i 17 ispitanika bez epilepsije), gliozna (5 ispitanika sa epilepsijom), agenezija korpus kalozuma i hipoplazija korpus kalozuma (po 3 ispitanika sa epilepsijom). Najučestalija difuzna promjena je: atrofija (28 ispitanika sa epilepsijom i 9 ispitanika bez epilepsije).

Kod ispitanika sa epilepsijom je nađeno statistički značajno više fokusnih promjena, difuznih promjena i kombinovanih fokusnih i difuznih promjena na MR mozga nego kod ispitanika bez epilepsije. Kod ispitanika sa epilepsijom ni u jednom slučaju MR pregled mozga nije pokazao uredan nalaz, dok je kod ispitanika bez epilepsije svaki peti nalaz na magnetnoj rezonanci mozga bio uredan. Pomenute razlike su statistički značajne (Tabela 2.). Fokusne promjene na MR mozga su najzastupljenije kod ispitanika sa spastičkom CP (59.14%), od kojih 95.83% kod ispitanika sa hemiparezom. Difuzne promjene su najzastupljenije kod ispitanika sa ekstrapiramidnom CP (42.86%). Kombinovane fokalne i difuzne promjene su najzastupljenije kod ispitanika sa kvadriparezom (42.50%). Pomenute razlike su statistički značajne (Tabela 2.).

Razlike u prvom EEG nalazu između ispitanika prema nalazu magnetne rezonance (MR) mozga su statistički značajne. Kod ispitanika sa fokusnim promjenama opisanim na MR endokranijuma značajno je veća učestalost fokusnih EEG pomjena, dok je kod difuznih strukturnih promjena, značajno veća učestalost generalizovanih EEG promjena.

Kod ispitanika sa urednim MR mozga, značajno je veća učestalost urednih EEG nalaza nego kod postojanja strukturnih promjena na MR mozga (tabela 3). Kod ispitanika sa fokusnim promjenama na MR mozga je između prvog i trećeg EEG nalaza primjetno statistički značajno povećanje broja ispitanika sa nespecifičnim EEG promjenama, dok je primjetno i statistički značajno smanjenje broja ispitanika sa generalizovanim i/ili fokusnim EEG promjenama (Tabela 4.). Kod ispitanika sa difuznim MR promjenama nisu uočene statistički značajne razlike u prvom i kontrolnim EEG nalazima (Tabela 5.). Kod ispitanika sa postojanjem i fokusnih i difuznih MR promjena je između prvog i trećeg EEG nalaza je primjetno statistički značajno povećanje broja ispitanika sa nespecifičnim promjenama, dok je primjetno i statistički značajno smanjenje broja ispitanika sa generalizovanim i/ili fokusnim EEG promjenama.

Diskusija

Prema nalazima magnetne rezonance mozga, najzastupljenije su fokusne (žarišne) promjene, zatim slijede mješovite fokusne i difuzne promjene, dok su isključivo difuzne promjene najrjeđe zabilježene. Urednu magnetnu rezonancu mozga u obe posmatrane grupe, imalo je samo 5,79% ispitanika. Taj broj, iako mali, dovodi u pitanje kvalitet načinjenih pregleda, s obzirom da su rađeni na različitim MR aparatima, i interpretirani od strane različitih radiologa. Najučestalije fokusne promjene su: periventrikularna leukomalacija (22 ispitanika sa epilepsijom i 17 ispitanika bez epilepsije), gliozna (5 ispitanika sa epilepsijom), agenezija korpus kalozuma i hipoplazija korpus kalozuma (po 3 ispitanika sa epilepsijom). Najučestalija difuzna promjena je atrofija (28 ispitanika sa epilepsijom i 9 ispitanika bez epilepsije).

Kod ispitanika sa cerebralnom paralizom i epilepsijom je nađeno statistički značajno više fokusnih promjena, difuznih promjena i mješovitih fokusnih i difuznih promjena nego kod ispitanika sa CP bez epilepsije. Kod ispitanika sa CP i epilepsijom ni u jednom slučaju MR pregled mozga nije pokazao uredan nalaz, dok je kod ispitanika sa CP bez epilepsije skoro svaki peti nalaz na magnetnoj rezonanci mozga bio uredan. Kod te, skoro 1/5 djece sa DCO bez epilepsije, etiologija CP nije utvrđena. Prepostavljamo postojanje morfoloških uzročnih oštećenja, ali je za njihovu vizuelizaciju potrebni su bolji tehnički dijagnostički uslovi.

Fokusne promjene su, kako je i očekivano, statistički značajno zastupljenije kod ispitanika sa spastičkom CP (59,14%), i to najviše sa hemiparetičnom CP (95,83%) dok su difuzne promjene najzastupljenije kod ispitanika sa ekstrapiramidnom CP (42,86%). Mješovite fokusne i difuzne promjene su najzastupljenije kod ispitanika sa kvadriparezom (42,50%). Kod ispitanika sa fokusnim promjenama opisanim na MR endokranijuma statistički je značajno veća učestalost fokusnih pomjena u prvom EEG zapisu, dok

je kod difuznih strukturnih promjena, značajno veća učestalost generalizovanih EEG promjena. Kod ispitanika sa urednim MR mozga, statistički značajno je veća učestalost urednih EEG nalaza nego kod postojanja strukturnih promjena na MR mozga. Kod ispitanika sa urednim MR mozga, statistički značajno je veća učestalost urednih EEG nalaza u drugom i trećem EEG zapisu u odnosu na prvi, nego kod postojanja strukturnih promjena na MR mozga.

Kod difuznih promjena na MR mozga najznačajnije je poboljšanje EEG nalaza sa porastom učestalosti nespecifičnih promjena, umjesto ranije najzastupljenijih generalizovanih promjena. Razlike u drugom i trećem EEG nalazu između ispitanika u odnosu na nalaze magnetne rezonance mozga su statistički značajne. Kod ispitanika sa urednim MR i difuznim MR promjenama, nisu uočene statistički značajne razlike između prvog i narednih EEG nalaza. Kod ispitanika sa povoljnim terapijskim odgovorom na primjenjenu AE terapiju bile su zastupljenije fokusne promjene na MR mozga, dok su kod ispitanika sa lošijim efektom terapije zastupljenije mješovite fokusne i difuzne MR promjene. Kod ispitanika sa urednim MR mozga, statistički značajno je veća učestalost urednih EEG nalaza u drugom i trećem EEG zapisu nego kod postojanja strukturnih promjena na MR mozga.

Razlike u učestalosti napada kod ispitanika prema efektu terapije su statistički značajne. Ovi rezultati su posebno interesantni jer sugerišu veći uticaj strukturnih promjena od AET na početni i kasniji EEG zapis. I brojne druge studije su se bavile korelacijom između neuroslikovnih pretraga i CP i epilepsije. Slično kao u našoj studiji, i Gururaj i saradnici 2003. godine kao najčešće strukturne promjene na neuroslikovnim pretragama (KT i MR mozga) navode atrofiju mozga, periventrikularnu leukomalaciju (PVL), promjene na bazalnim ganglijama i multicističnu encefalopatiju (22). Samo tri ispitanika (5,4%) u grupi sa CP i epilepsijom i jedan (2,9%) u grupi sa CP bez epilepsije imali su uredan nalaz. Nasuprot tome, kod 80,4% djece u grupi sa epilepsijom bez CP neuroslikovnim pretragama nisu opisane strukturne promjene, što bi moglo govoriti u prilog njihove idiopatske ili vjerovatnije, kriptogene etiologije. I u ovoj, kao i drugim studijama, svakako postoje i drugi mogući razlozi, kao što su kvalitet i snaga neuroslikovnog pregleda i aparata, edukacija i iskustvo radiologa, te veoma rani uzrast pacijenta u kojem zbog nezrelosti mozga nije moguće jasno prikazivanje lezija mozga, iako strukturna oštećenja postoje. Russman i saradnici 2004. godine, analizirali su KT ili MR nalaze kod 1464 djece (19). U 77% KT nalaza opisane su abnormalnosti, za razliku od MR nalaza, kod kojih su abnormalnosti registrovane u 89%, što potvrđuje da je MR metoda izbora u dijagnostici strukturnih promjena na mozgu, mada zavisno od tipa strukturnih promjena, za neke i dalje ostaje KT metoda izbora. Među 682 analiziranih pacijenata sa CP, najveći broj ispitanika imao je stečene lezije, prvenstveno, kao i u našoj studiji, periventrikularnu leukomalaciju, zatim difuzne encefalopatske promjene, opisane strukturno kao difuzne atrofične promjene, potom fokalne ishemijsko-hemoragijske lezije, a rjeđe policističnu encefalomalaciju, traumatske i infektivne lezije. Urođene malformacije su u ovoj studiji takođe navedene na neuroslikovnim pretragama, iako se one po novim definicijama isključuju iz etiologije CP. Više su bile zastupljene kod terminske djece, najviše poremećaji kortikalne migracije, potom agenezija/hipoplazija

korpus kalozuma, dok su druge malformacije nađene u pojedinačnim slučajevima. S obzirom da je vrlo rijetko metaboličko ili genetičko oboljenje uzrok psihofizičke omećenosti u razvoju, zaključuju da je etiologiju CP najčešće moguće utvrditi na osnovu kliničke slike i rezultata neuroslikovnih pretraga. S obzirom da su neke malformacije često udružene sa specifičnim genetičkim poremećajima (npr. Lizencefalija i Miller-Dieker sindrom), u slučaju njihovog postojanja potrebno je i dalje genetičko ispitivanje. Većinom, ako se kliničkim pregledom i neuroslikovnim pretragama ne utvrdi etiologija bolesti, tek tada treba razmotriti metabološko ili genetičko ispitivanje. Mert je našao 86,2% patoloških nalaza na MR mozga kod djece sa dobrom kontrolom napada, a čak 92,6% patoloških nalaza u grupi sa slabom kontrolom napada (28). Među njima, najčešće su opisani nalazi hipoksičko-ishemijske encefalopatije (kod 45,1% ispitanika sa CP i 46,4% ispitanika sa CP i epilepsijom).

Carlson i saradnici u studiji iz 2003., analizirali su 146 djece sa CP, od kojih je 38% imalo i epilepsiju (24). Djeca sa malformacijama (20 ispitanika) i infekcijama CNS-a (10 ispitanika), pokazala su veću učestalost epilepsije, djeca sa oštećenjem sive mase (53 djece), podjednaku distribuciju sa i bez epilepsije (27:26), dok se kod djece sa oštećenjem bijele mase, epilepsija znatno rjeđe javljala (od 34 djece samo 8 je imalo i epilepsiju).

U studiji Zafeiriou i saradnika analizirano je 178 djece sa epilepsijom i CP, u odnosu na kontrolnu grupu od 150 djece sa epilepsijom bez CP, odnosno urednog motoričkog razvoja. U odnosu na polnu distribuciju, nije uočena statistički značajna razlika. Međutim, već u odnosu na uzrast djece u vrijeme početka napada, uočena je statistički značajna razlika, sa pojavom prvog napada u prvoj godini života kod 71,3% djece sa CP i epilepsijom u odnosu na samo 5,3% djece u kontrolnoj grupi. U odnosu na tip napada, u ispitivanoj grupi djece sa CP i epilepsijom dominirali su prosti parcijalni i generalizovani toničko-klonički (GTK) napadi, u odnosu na GTK i apsansne napade koji su dominirali u kontrolnoj grupi. Prema tipu epilepsije, u grupi djece sa CP i epilepsijom najzastupljenije (85,4%) bile su simptomatske, za lokalizaciju vezane epilepsije, u odnosu na 14,6% kriptogenih ili simptomatskih generalizovanih epilepsija, koje su dominirale u kontrolnoj grupi. Neonatalne konvulzije su prethodile epilepsiji kod 19,7% djece u ispitivanoj grupi, u odnosu na svega 7,3% u kontrolnoj, dok je razlika u pojavi epileptičkog statusa bez statističke značajnosti (6,7% u odnosu na 4,7% u kontrolnoj grupi). Poredeći EEG nalaze, procentualno su u kontrolnoj grupi značajno zastupljenije generalizovane (49,3%), zatim fokusne (43,3%) epileptiformne promjene i normalni nalazi (21,3%), u odnosu na dominantan procenat generalizovanih usporenja (48,9%) u grupi djece sa DCO i epilepsijom, te podjednaku distribuciju fokusnih i generalizovanih epileptiformnih pražnjenja (33%), zatim 22% fokusnih usporenja i 12,9% multifokusne epileptiformne aktivnosti (12,9%), uz samo 7,9% normalnih nalaza. Najčešće su kod djece sa CP i epilepsijom na neuroslikovnim pretragama bili zastupljeni kortikalna (32%), centralna (22,5%) ili kombinovana atrofija, a zatim infarkt mozga (15,7%), uz 9% urednih nalaza, za razliku od grupe sa epilepsijom bez CP, gdje je registrovano čak 82,7% normalnih nalaza, a samo 14,7 nalaza kortikalne atrofije (23). S obzirom na tako veliki procenat normalnih nalaza, očigledno su u grupi djece sa epilepsijom bez CP, poređena i djeca sa idiopatskim epilepsijama, sa grupom koja

ima CP i strukturne promjene, tj. simptomatsku epilepsiju, što dovodi u pitanje poredivost formiranih grupa, te baca sjenku na dizajn studije, i umanjuje snagu zaključaka međugrupnog poređenja. Singhi je 2003. analizirao nalaze CT mozga kod djece sa CP i epilepsijom i našao 61% izmijenjenih nalaza, najviše bilateralnih (73,8%), a 26,6% fokusnih promjena (26). Najviše izmijenjenih nalaza nađeno je kod hemiplegije i paraplegije (po 75%), potom kvadriplegije (57,4%). CT promjene kod hemiplegije su bile unilateralne u 60% slučajeva, dok su 93% ispitanika sa paraplegijom i kod 83% sa kvadriplegijom imali bilateralne promjene. I u ovoj studiji su najčešći nalazi bili cerebralna atrofija, potom infarkt. Najčešći nalaz kod ispitanika sa paraplegijom bila je periventrikularna leukomalacija, a kod hemiplegije infarkt, atrofija ili porencefalička cista. Delgado je 1996. godine, analizirajući KT ili MR nalaze kod grupe djece kojima je obustavljena antiepileptička terapija nakon 2-godišnje remisije, našao 45% urednih nalaza, 20% su imali fokusne, a 29% difuzne ili multifokusne promjene (30). U grupi djece koji su imali relaps tokom dvogodišnjeg praćenja, 44% je bilo sa urednim KT/MR nalazom, a u grupi djece sa patološkim nalazom, najviše (63%) je bilo djece sa fokusnim promjenama, a 29% sa difuznim ili multifokusnim promjenama. Rezultati ove studije pokazuju da djeca sa CP i epilepsijom imaju isti rizik od pojave recidiva napada poslije obustave antiepileptičke terapije kao i djeca koja imaju epilepsiju bez CP. Jedino je spastička hemipareza bila statistički značajno češće udružena sa rizikom od ponavljanih napada poslije obustave antiepileptičke terapije. Mada su pacijenti sa parcijalnim napadima imali veći procenat relapsa nego oni sa generalizovanim napadima, ta razlika nije dostigla statističku značajnost. Patološki EEG nalaz prije obustve terapije nije potvrđen kao odlučujući faktor za pojavu relapsa, mada su pacijenti sa multifokusnim EEG promjenama imali nešto višu tendenciju za pojavu relapsa. Uzrast pacijenata pri pojavi prvog napada, učestalost napada i vrijeme koje je bilo potrebno za postizanje kontrole napada, dužina trajanja relapsa, broj antiepileptika, pozitivna porodična anamneza na epilepsiju, te CT/MR nalazi mozga nisu imali prognostičku vrijednost. Ovo može biti rezultat poređenja malih uzoraka, odnosno grupa bolesnika, te su potrebna opsežnija ispitivanja.

Zaključak

Većina dostupnih studija pokazuje slične nalaze strukturnih promjena viđenih na neuroslikovnim pretragama kao u našoj studiji, a opisane razlike većinom su nastale usljed različitog dizajna pojedinih studija. Međutim, poredeći uticaj nađenih strukturnih promjena i uticaj primijenjene AET na poboljšanje u kontrolnim EEG zapisima u odnosu na prvi, čini se da je veći uticaj strukturnih promjena. To upućuje na veliki značaj utvrđivanja etiologije kod pacijenata sa CP i epilepsijom, koja igra veliku ulogu u prognozi toka i ishoda bolesti.

Pored etiologije, drugi faktori koji su udruženi sa nepovoljnom prognozom cjelokupnog toka i ishoda bolesti kod djece sa CP i epilepsijom, su teže neurološko oštećenje (najviše spastička kvadriplegija), teža mentalna retardacija, perzistiranje izrazitih

epileptiformnih promjena u EEG nalazima i nepovoljna kontrola napada. To su ujedno i faktori koji povećavaju procenat recidiva u slučaju pokušaja obustave antiepileptičke terapije.

Literatura

1. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:633
2. Jović, N. Epilepsije i dečija cerebralna oduzetost u: Cerebralna paraliza, razmere problema, pridruženi poremećaji, Specijalna bolnica za cerebralnu paralizu i razvojnu neurologiju, Beograd, 1998; 159-66.
3. Savić A, Milić-Rašić V: Cerebralna paraliza. Beograd; Zavod za udžbenike Beograd: 2017. 47-74.
4. Johnson A. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002;44(9):633-40.
5. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil.* 2006;28(4):183-91.
6. American Association on Mental Retardation. Mental retardation: Definition, classification and systems of supports. 9th ed. Annapolis; 1992.
7. Knežević-Pogančev M. Neurologija u pedijatriji. Beograd; Todra; 2008:7-31
8. Nelson KB, Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:507
9. Đinđić J, Obradović S. Monitoring of neurological parameters in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Мед Прегл* 2006;59(5-6):253-8.
10. Nelson KB. The epidemiology of cerebral palsy in term infants. *Ment Retard dev Disabil* 2002; 8:146.
11. Blickstein I. Cerebral palsy in multifoetal pregnancies. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44:352-5
12. Wiklund LM, Uvebrant P. Hemiplegic cerebral palsy: correlation between CT morphology and clinical findings. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:512
13. Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997; 278:207.
14. O'Shes TM. Cerebral palsy in very preterm infants: new epidemiological insights. *Ment. retard dev Disabil res Rev* 2002;8:135.
15. Stephenson, JBP. Cerebral palsy, In: Engel, J, Pedley TA (eds) *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia; Lippincot-Raven; 1998. 2571-77.
16. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(8):571-6.
17. Koman AL, Paterson Smith B, Shilt S. Cerebral palsy. *Lancet* 2004; 363:1619-31.
18. Foley J. Dyskinetic and dystonic cerebral palsy and birth. *Acta Paediatr* 1992; 81:57.
19. Russman BS, Ashwal S, Blasco PA, Miller G, Sandler A, Shevell M, Stevenson R. Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with cerebral palsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 62:851-63.
20. Peduzzi M, Defontaine E, Misson JP. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Revue Medicale de Liege* 2006; 61(4):237-9.

21. Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Tsikoulas I. Characteristics and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 1999;14(5):289-94.
22. Gururaj AK, Sztriha L, Bener A, Dawodu A, Eapen V. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Seizure* 2003; 12 (2):110-4.
23. Zelnik N, Konopnicki M, Bennett-Back O, Castel-Deutsch T, Tirosh E. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14 (1):67-72.
24. Carlsson M, Hagberg G, Olsson I. Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2003;45:371-6.
25. Wallace S. Epilepsy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:713-7.
26. Singhi P, Jagirdar S, Khandelwal N, Malhi P. Epilepsy in children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 2003;18(3):174-9.
27. Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39 (10):659-63.
28. Mert GG, Incecik F, Altunbasak S, Herguner O, Mert MK, Kiris N, Unal I. Factors affecting epilepsy development and epilepsy prognosis in cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2011;45(2):89-94.
29. Callaghan N, Garrett A, Goggin T. Withdrawal of anticonvulsant drugs in patients free of seizures for two years: a prospective study. *N Engl J Med* 1988;318:942-6.
30. Delgado MR, Rielo AR, Mills J et al. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. *Pediatrics* 1996; 97:192-7.
31. Senbil N, Sonel B, Faruk Aydin O, Kemal Y. Epileptic and non epileptic cerebral palsy: EEG and cranial imaging findings. *Brain Dev* 2002; 24:166-9.
32. A. Al-Sulaiman. Electroencephalographic findings in children with cerebral palsy: a study of 151 patients. *Functional Neurology* 2001;16(4):325-28.
33. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Vezina LG; ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric; Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy; *Epilepsia* 2009;50(9):2147-53.
34. Zivin L, Aimone Marsan C. Incidence and prognostic significance of epileptiform activity in the EEG of non-epileptic subjects. *Brain* 91;751:1968.
35. Garfinkle J, Shevell MI. Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011;44(2):88-96.

Prilozi

Tabela 1. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema nalazima na magnetnoj rezonanci mozga u odnosu na udruženost CP sa epilepsijom

Magnetna rezonanca mozga	Ispitivana grupa			
	Sa epilepsijom		Bez epilepsije	
	N	%	n	%
Uredna	0	0.00	7	18.92
Fokalne (žarišne) promjene	46	54.76	19	51.35
Difuzne promjene	15	17.86	3	8.11
Fokalne i difuzne promjene	23	27.38	8	21.62
Ukupno	84	100.00	37	100.00

Tabela 2. Učestalost i procentualna zastupljenost ispitanika prema nalazu na MR mozga u odnosu na tip cerebralne paralize

MR mozga	Tip cerebralne paralize									
	Parapareza		Hemipareza		Kvadripareza		Ekstrapiramidna		Mješovito	
	n	%	N	%	N	%	n	%	N	%
Uredna	4	13.79	0	0.00	2	5.00	0	0.00	1	4.76
Fokusne promjene	16	55.17	23	95.83	16	40.00	2	28.57	8	38.10
Difuzne promjene	2	6.90	0	0.00	5	12.50	3	42.86	8	38.10
Fok. i dif. Promjene	7	24.14	1	4.17	17	42.50	2	28.57	4	19.05
Ukupno	29	100.00	24	100.00	40	100.00	7	100.00	21	100.00

Tabela 3. Učestalost i procentualna zastupljenost karakteristika EEG nalaza kod ispitanika sa urednom MR mozga

EEG zapis kod ispitanika sa urednim nalazom MR mozga	Prvi		Drugi		Treći	
	N	%	n	%	N	%
Uredan	3	42.86	3	42.86	3	42.86
Generalizovane promjene	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Fokusne promjene	2	28.57	2	28.57	2	28.57
Generalizovane i fokusne promjene	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Nespecifične promjene	2	28.57	2	28.57	2	28.57
Ukupno	7	100.00	7	100.00	7	100.00

Tabela 4. Učestalost i procentualna zastupljenost EEG nalaza na 1., 2. i 3. EEG pregledu kod ispitanika sa fokusnim promjenama na MR mozga

EEG zapis kod ispitanika sa fokusnim promjenama na MR moz	Prvi		Drugi		Treći	
	N	%	n	%	N	%
Uredan	1	1.54	3	4.62	5	7.69
Generalizovane promjene	13	20.00	5	7.69	2	3.08
Fokusne promjene	31	47.69	33	50.77	17	26.15
Generalizovane i fokusne promjene	5	7.69	2	3.08	0	0.00
Nespecifične promjene	15	23.08	22	33.85	41	63.08
Ukupno	65	100.00	65	100.00	65	100.00

Tabela 5. Učestalost i procentualna zastupljenost EEG nalaza na 1., 2. i 3. EEG pregledu kod ispitanika sa difuznim promjenama na MR mozga

EEG zapis kod ispitanika sa difuznim promj. na MR mozga	Prvi		Drugi		Treći	
	N	%	n	%	N	%
Uredan	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Generalizovane promjene	8	44.44	4	22.22	3	16.67
Fokusne promjene	6	33.33	5	27.78	3	16.67
Generalizovane i fokusne promjene	1	5.56	1	5.56	1	5.56
Nespecifične promjene	3	16.67	8	44.44	11	61.11
Ukupno	18	100.00	18	100.00	18	100.00