
Epilepsinin Neden Olduğu Bilişsel Bozukluk

Dr. Yasemin BİÇER GÖMCELİ *, Prof. Dr. Erhan BİLİR*

Demans; bellek, lisan, soyut düşünme, problem çözme, yönelim, praksi gibi bilişsel işlevlerde ilerleyici yıkım, sosyal yaşam ve entellektüel işlevsellikte kayıp ile giden bir tablodur. Bilişsel fonksiyonlar, oryantasyon ve bellek fonksiyonları da dahil olmak üzere, bilmeye ve kavramaya ait bütün yetenekleri yani algılama, dikkat, yargılama, soyutlama, hesaplama, zeka ve gerçeği değerlendirme yetilerini kapsar.

Bellek fonksiyonunda rol alan en önemli yapılar hipokampus, parahipokampus, entorinal korteks ve peririnal kortekstir. Hipokampus yeni bilgilerin depolanmasında korteksin bitişik alanlarıyla bağlantılı rol oynamaktadır. Prefrontal korteks ve inferior temporal korteksin de bellek işlevlerinde görevi vardır. Anterior ve posterior hipokampusun farklı rolleri olduğu öne sürülmekte olup, rostral hipokampusun epizodik bellek şifrenmesinde, kaudal bölgenin ise epizodik bellek fonksiyonuyla aktive olduğu gösterilmiştir. Parahipokampusun ise hipokampus ve korteks arasında aracı görevi olduğu bildirilmektedir (Collie ve Maruff 2000).

Belleğin organizasyonunda üç ana işlem söz konusudur:

1. Belleğe alma: Kodlama ve ilişkilendirme,
2. Depolama: Kalıcı hale getirme ve yeniden yapılandırma,
3. Hatırlama: Tarama ve geri çağırma.

Demans tablosunda ilk ve en göze çarpan bulgu bellek kusuru olup, tüm bilişsel fonksiyonlar hastalığın progresyonu ile değişen oranlarda etkilenir. Demans statik, rekürren, epizodik olabileceği gibi klinik gidişin özelliği, demans tablosuna yol açan etiyolojik faktörle yakından ilişkilidir. Demans tanısı büyük ölçüde klinik belirti ve semptomlara dayanır. Sistemik ve nörolojik muayene yanısıra nöropsikolojik değerlendirme çok önemlidir. Ayrıca görüntüleme yöntemleri (BT, MRI, SPECT, PET), elektrofizyolojik değerlendirmeler (EEG, P300) (Verleger ve ark. 1991), BOS incelemesi demansif tablolarda tanı ve ayırıcı tanı da yardımcı yöntemlerdir.

Bilişsel fonksiyonlardaki global bozukluk, epilepsiyi de içeren birçok hastalıkla ilişkili, doğrudan sonuç veya eşlik eden tablo şeklinde izlenebilir. Epilepside bilişsel yıkımdan ilk kez 1861'de Reynolds söz etmiştir. Nöbetler arasında hastalarının bilişsel

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

durumlarını değerlendirerek, 2/3'ünde hafif, 1/7'sinde ise belirgin derecede etkilenme olduğunu bildirmiştir. Ardından 1881'de Gowers epilepsinin en ciddi ve korkulan komplikasyonu olarak bellek kusurları, entellektüel kayıplar, dikkat ve davranış bozukluklarını tanımlamıştır. Lennox'un 1941'de yayımladığı seride 1600 hastanın yalnızca birinde önemli bilişsel bozukluk mevcuttu. Böylece Lennox epilepsinin ancak eşlik eden faktörler (genetik- çevresel etkenler, kafa travması, anti-epileptik ilaçlar) aracılı olarak bilişsel fonksiyonları etkileyebileceğini öne sürmüştür. Bu ilk araştırmalar sonradan gelenlere ışık tutmuş olup, epileptik olgularda kognisyonun daha ayrıntılı testler ile değerlendirilmesini ve bilişsel bozuklukların daha anlaşılır hale gelmesini sağlamıştır. P 300 çalışmalarını epilepside bilişsel bozuklukların ortaya konmasında nöropsikolojik testlere elektrofizyolojik olarak objektif bir destek sağlamaktadır. Gerçekten de nöropsikolojik testlerdeki performans kaybına ek olarak temporal lob epilepsisinde en belirgin olmak üzere epileptik olgularda P300 latanslarının uzadığı görülmüştür (Albert ve ark. 1981).

Epilepsi ve demans ilişkisi temel olarak 2 ana başlıkta incelenebilir (Tablo 1).

Epilepside bilişsel fonksiyonlardaki bozukluklar birçok nedenden kaynaklanabilir (Tablo 2).

Epileptik Değişkenlere Bağlı Demans

Epileptik olgularda nöbet başlangıç yaşı bilişsel yıkım açısından önem taşımaktadır. Dickmen ve arkadaşları, jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbet öyküsü olan ve başlangıç yaşları 5 yaş altı ve 5 yaş üstü olarak belirtilen 2 grup hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 5 yaş altında başlangıç gösteren grupta belirgin bilişsel yıkım olduğunu öne sürmüşlerdir (Dickmen ve ark. 1975). O'Leary ve arkadaşlarının çocukluk çağı JTK nöbetleri üzerindeki çalışmaları da aynı sonucu vermiştir (O'Leary ve ark. 1981).

JTK nöbetler ile başlangıç yaşının ilişkisi bu kadar net ifade edilirken, parsiyel nöbetler ile ilişkisi tartışmalıdır. Kompleks parsiyel nöbetlerin (KPN) prototipi olan temporal lob epilepsilerinde (TLE) yaştan ziyade nöbet geçirme süresinin bilişsel hasarla ilişkisinden söz edilmektedir. Jokiet ve Ebner dirençli TLE öyküsü olan 209 hastanın glo-

Tablo1. Epilepsi ve demans ilişkisi

1. Epilepsiye bağlı demans
2. Epilepsi ve demansın birlikte bulunduğu durumlar
a. Demanslı olgularda epileptik nöbetler (Alzheimer hastalığı, Pick hastalığı, Lewy-body demansı, talamik dejenerasyon gibi)
b. Epileptik sendromlarda demans (Progresif myoklonik epilepsiler)
c. Demans ve epilepsinin birarada izlendiği herediter, infeksiyöz ve dejeneratif hastalıklar (Down sendromu, Creutzfeldt-Jacob hastalığı, Huntington hastalığı, dentatorubropallusidiyan atrofi)

Tablo 2. Epilepside bilişsel bozukluk nedenleri

1. Epileptik değişkenlere bağlı
a. Nöbet başlangıç yaşı, süresi, sıklığı, ve tipi
b. Epileptik fokus (Semptomatik epilepsi,mezial temporal sklerozis)
c. İktal-interiktal EEG anormallikleri
d. Nöbete sekonder kafa travması
2. Tedaviye bağlı
a. Antiepileptik ilaçlar
b. Cerrahi tedavi

bal bilişsel fonksiyonları psikometrik ölçümlerden Tam ölçekli zeka katsayısı (Full scale IQ; FSIQ) ve Weshler'in erişkin zeka ölçeğinin düzenlenmiş Alman versiyonunu kullanarak; kavrama, benzerlikler, sayı sembolleri, resim tamamlama ve hesap tasarımları gibi becerileri ile değerlendirilmişlerdir (Jokeit ve Ebner 1999). Tüm olguların yaş ve seks, ilk nöbet yaşı, epilepsi süresi, interiktal epileptiform deşarj sıklığı, kullandıkları ilaçlar ve süreleri, öğrenim durumları kaydedilmiş olup, hastalar nöbet süresi değişkenine göre nöbet süresi 15 yılın altında, 15-30 yıl ve 30 yıl üzerinde olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. İlk aşamada eğitim seviyesi ve epilepsi süresinin psikometrik zekanın en iyi göstergesi olduğu düşünülmüştür. Çalışmada, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında yalnız uzun süreli (30 yıl üzerinde) dirençli TLE hastalarında psikometrik zekada yıkım olduğu izlenmiştir. Ayrıca daha yüksek eğitim düzeyi olan hastaların FSIQ ortalamasının düşük eğitimlilere göre daha uzun

süre korunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmanın sonucunda, yüksek bilişsel fonksiyonların belirleyicisi olarak yüksek eğitimsel edinimin, inatçı TLE olgularında bilişsel yıkımın başlangıcını erteleyebileceği öne sürülmüştür. Çalışmaya dahil edilen 209 hastanın 127'sine anterior temporal lobektomi yapılmış olup bunların 85'inde sonraki 6 aylık takiplerinde nöbet gelişmediği izlenmiştir. Bu nöbetsiz olguların FSIQ testleri tekrarlandığında az da olsa anlamlı düzelme olduğu izlenilmiş olup, ancak, uzun epileptik nöbet süresinin bu düzelmeyi aksi yönde etkilediği sonucuna varılmıştır. Tüm bunlar gözönüne alındığında epilepsinin erken ve radikal tedavisinin dirençli TLE'li olgularda normal bilişsel fonksiyonu koruyabileceği iddia edilmiştir. TLE'li olgularda fokal ve sekonder jeneralize nöbetlerin sıklığı, anormal interiktal beyin aktivitesi, morfolojik lezyonlar ve antiepileptik medikasyon gibi faktörlerin herbirinin ayrı ayrı bilişsel fonksiyonları etkilediği ve fonksiyonel beyin rezervini tükettiği ölçüde semptomların geliştiği öne sürülmektedir. İnsan beyninin fonksiyonel rezerv geliştirdiği ve aşamalı nöronal kayıpla başede-bilmek için plastisite, reorganizasyon ve verimliliği artırmayı sağlayabileceği bu yedek kapasiteyi kullandığı öne sürülmektedir (Meier-Ruge ve ark. 1991). Gerçekten de Alzheimer hastalığı ve parkinson hastalığı gibi dejeneratif beyin hastalıkları üzerinde yapılan araştırmalarda fonksiyonel azalmanın yalnızca önemli miktarda parankim hasarı olduğunda ortaya çıktığı görülmüştür (Boone ve ark. 1992). Benzer tablonun dirençli epilepsi olgularında da izlendiği ve bilişsel yıkımın nöronal kayıpla ilişkisi olduğu fikri özellikle anterior temporal lobektomi (ATL) olgularında patolojik incelemelerle destek bulmuştur. ATL spesmenlerindeki reaktif mikroglialar, nöronal kayıp, dentritik uzantıların dansitesinde azalma, dentritik ödem, senil plaklar TLE olgularında nöronal hasarın süregelen nöbet aktivitesi ile devam ettiğini düşündürmektedir (Multani ve ark. 1994, Beach ve ark. 1995). İlginç olarak nöbet öyküsünün süresi ile epileptojenik alandan uzak dentritik uzantıların yoğunluğundaki azalma arasında korelasyondan söz edilmektedir (Multani ve ark. 1994). Fonksiyonel rezervin genişlemesi ve böylece beyin fonksiyonlarının zarar görme ihtimali kişilerarası önemli ölçüde değişebilir, bu nedenle tüm epileptik olgularda bilişsel yıkım gelişmiyor olabilir.

Senil plaklar (SP) Alzheimer hastalığının karakteristik patolojik lezyonlarından birisi olup, aynı zamanda yaşa bağlı olarak demansif olmayan olgularda da izlenebilmektedir. Mackenzie ve arkadaşları, 101 TLE olgusunun patolojik spesmenlerinin 10'unda tipik SP olduğunu görmüşlerdir ancak bu olguların hiçbirinde ne Alzheimer hastalığı ile ilgili diğer patolojik bulgular ne de nöropsikolojik testlerinde demansa dair kanıt bulunamamıştır. Demansif ve epileptik olmayan otopsi kontrolleri ile karşılaştırıldığında SP varlığının epileptik olgularda anlamlı derecede fazla olduğu ve SP sıklığının yaşla pozitif korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar epileptiklerdeki bu plak formasyonunun nöbet aktivitesinin etkisi ile amiloid 4 üretiminin artışı neticesinde gelişebileceği fikrini öne sürmüşlerdir (Mackenzie ve Miller 1994). Gerçekten de daha önceki otopsi çalışmalarında ölümden önceki 24 saatte geçirilen nöbet ile postmortem beyin dokusunda APP770 mRNA artışı arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (Burke ve ark. 1990). Breier ve Jokiet, dirençli TLE'li olgularda nöbet öyküsünün süresi ile hipokampal volüm ve temporal lob metabolizmasındaki anormal azalmanın ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (Breier ve ark. 1997, Jokiet ve ark. 1998).

Her ne kadar epilepsi öyküsünün süresi uzadıkça bilişsel fonksiyonların bozukluğu belirginleşse de, Kalviainen ve arkadaşları henüz yeni tanı almış olgularda da benzer bozukluklar olabileceğini ortaya koymuşlardır. Bilinen beyin patolojisi olmayan henüz yeni tanı almış ve tedavisiz 74 epileptik olgunun %30'unda ortalama dikkat ve bellek skorları normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hafif te olsa anlamlı disfonksiyon olduğu görülmüştür (Kalviainen ve ark. 1992). Bellek bozuklukları başta trase kodlanmasındaki yavaşlama ve dikkat eksikliği ile ilişkili görünmekte iken, testlerle hipokampal disfonksiyona işaret eden depolama görevinde de defisitler olduğu ortaya çıkarılmıştır. Sonuç olarak dirençli TLE yavaş fakat devamlı bir bilişsel kötüleşme ile ilişkilidir.

Epilepsi öyküsünün süresi kadar her bir nöbetin süresi, nöbet sıklığı ve yayılma paterni de önemlidir. Nöbetin yayılma paterninin beyin metabolik dengesini bozduğu, bu nedenle de sık nöbet geçirenlerde bilişsel yıkımın daha belirgin izlendiği öne sürülmektedir (Savic ve ark. 1997).

Epileptik nöbetin etiyojisi ve nöbet tipi de epileptik demans gelişiminde önemli faktörlerdir. Lokalize beyin hastalığına bağlı semptomatik epilepsiler (tümör, enfeksiyon, iskemi gibi) lezyonun lokalizasyonuna bağlı olmak üzere nedeni bilinmeyen epileptik durumlardan daha fazla kognitif ve intellektüel bozukluk gelişimine neden olurlar (Bourgeois ve ark. 1983). Klove ve Matthews 3 grup hastaya (1. grup: epilepsi ve beyinde lokalize patoloji ; 2. grup: yalnız epilepsi; 3. grup: yalnız beyinde lokalize patoloji mevcut) uyguladıkları testlerde en kötü skoru 1. grubun aldığını görmüşlerdir. Araştırmanın sonucunda, önceden mevcut olan beyin hasarı ne kadar açık bir etken olursa olsun epilepsinin olaya katkısının gözardı edilemeyeceği ileri sürülmüştür (Klove ve Matthews 1966). TLE olgularında meziyal temporal lob epilepsisi (MTLE) ayrıcalıklı bir öneme sahiptir. MTLE olgularında bilişsel performansın, MTLE olmayan TLE'li olgulara göre daha çok etkilendiği düşünülmektedir. Gerçekten de yapılan çalışmalar bunu desteklemektedir. Herman ve arkadaşlarının 107 TLE'li cerrahi olgusunu kapsayan araştırmalarında kranial MRI ile tanımlanan ve patolojik olarak konfirme edilen 66 hipokampal sklerozis olgusunda, skleroz olmayanlar ile karşılaştırıldığında dil, vizüospasial beceri, zeka ve akademik başarı parametrelerinde yaygın bilişsel hasar izlenirken; dikkat ve konsantrasyon ve ekseküatif fonksiyonlar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (Hermann BP ve ark. 1997). Nöbetin parsiyel veya jeneralize oluşunda bilişsel performans etkisi tartışılmaktadır. Nöbet tipine göre sınıflandırılmış (basit parsiyel, kompleks parsiyel, primer ve sekonder jeneralize) 350 olguya Weshler'in erişkin zeka ölçeği uygulanmış ve yalnız parsiyel epilepsili olguların, dikkat, visüospasial problem çözme ve sıralama yeteneklerinin hem primer hem de sekonder jeneralize nöbetli olgulardan anlamlı ölçüde daha iyi olduğu ortaya konmuştur (Giordiani ve ark. 1985). Dodrill ise özellikle status epileptikus veya toplam 100'ün üzerinde nöbet öyküsünün JTK nöbetli hastalarda tüm bilişsel alanlarda belirgin performans kaybına neden olduğunu ifade etmiştir (Dodrill 1986).

Jeneralize nöbetlerin kognisyon üzerine daha olumsuz etki etmesi akla yatkın bir görüş olmakla beraber, bazı araştırmacılar, bellek kusurlarının

daha ziyade TLE'li olgularda izlenirken; dikkat-konsantrasyon, yüksek kortikal fonksiyonlar ve özellikle de lisan fonksiyonlarına dair bozuklukların jeneralize nöbetlerde daha çok izlendiğini iddia etmektedirler (Mungas ve ark. 1985).

TLE'de sağ ve sol lokalizasyonun bilişsel fonksiyonları farklı şekilde etkilediği yönündeki görüşler de bir başka tartışma konusudur. Sol temporal fokusun verbal bellek, soyut düşünce, lisan, mental aritmetik performans; sağ temporal fokusun ise nonverbal bellek, vizüel bellek, vizüospasial öğrenme gibi fonksiyonlarla ilişkili olduğundan söz edilmektedir. Delaney ve arkadaşları sağ-sol TLE ve frontal lob epilepsili olgularda yaptıkları araştırmalarda gerçekten de sağ TLE'li olgularda nonverbal, sol TLE'lerde verbal bellek kusurları izlenirken, frontal lob lokalizasyonlu olgular kontrol sağlıklı olgulardan belirgin farklılık göstermemiştir (Delaney ve ark. 1980). Bazı TLE olgularında tek taraflı lokalizasyon ve anormal deşarjlar olmasına rağmen hem verbal hem vizüospasial bellek kusurlarının birlikteliği karşı temporal lobun da etkilendiğini düşündürür. Ayrıca her iki temporal lobun etkilendiği ve özellikle bilateral temporal deşarjların izlendiği olgularda bellek kusurları çok daha belirgindir (Weiskrantz 1986). Frontal lob epilepsilerinde de bellek kusurları özellikle de amnestik tablolar izlenebilir. Bilişsel testler ile SPECT (99 mTc HMPAO) bulgularının karşılaştırıldığı bir araştırmada, sağ frontal lob lokalizasyonunda hipoperfüzyon izlenen hasta grubunda global amnezi olduğu izlenirken, temporal lokalizasyondaki hipoperfüzyonun relatif olarak daha iyi bellek kusurları ile birliktelik gösterdiği dikkat çekmiştir (Verhoeff ve ark. 1992). EEG bulguları nöbetin tipi ve deşarjların lokalizasyonu konusunda bulgular verebileceği gibi, epileptik deşarjlar selektif veya birçok bilişsel bozukluk ile paralellik gösterebilir. EEG kayıtları sırasında yapılan formal testler ile geçici bilişsel bozukluklar tespit edilebilir ve özellikle de bellek ve dil testleri daha sensitiftir. İktal aktivitenin basit parsiyel nöbetler dışında geçici bilinç ve bilişsel bozukluğa neden olduğu tartışmasız bir gerçektir. Jeneralize 3 Hz diken dalga deşarjların özellikle de 3 sn üzerinde süreyle izlendiği durumlarda klinik olarak da demonstre edilebilen geçici bilişsel bozukluklar izlenmekle beraber, çok daha kısa süreli hatta fokal

interiktal epileptiform deşarjların da benzer anormalliklere neden olabileceği iddia edilmiştir (Binnie ve Marston 1992). Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda interiktal anormalliklerin böyle bir etkisinin olmadığı sadece subklinik iktal deşarjların kognisyonu etkileyebileceği bildirilmiştir. Bu araştırmalardan birinde video-EEG monitörizasyon sırasında nöropsikolojik testlere tabi tutulan hastaların bu esnadaki motor hız-uyanıklık, mental hız-dikkat ve bellek fonksiyonları değerlendirilmiştir. Olguların 11'inde testler sırasında kısa nonkonvulziv nöbetlerin varlığı, 11 olguda ise interiktal epileptiform EEG bulguları izlenmiştir. Gruplar arasında bilişsel performans karşılaştırıldığında nöbet sayısı ile uyanıklığın bozulması ve iktal periyod ile bellek bozukluğu arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır (Aldenkamp ve Vermeulen 2002). Daha geniş olgu içeren çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Dört gruba ayrılan (Grup I: Kontrol, Grup II: İnteriktal epileptiform deşarjları olmayan, Grup III: İnteriktal epileptiform deşarjları olan, Grup IV: Subklinik nöbetleri olan) toplam 100 olgunun dahil edildiği bir araştırmada da bilişsel performansın en belirgin olarak nöbet aktivitesi izlenen Grup IV olgularda bozulduğu, interiktal epileptiform deşarjların yalnızca bu etkiye katkıda bulunduğu gözlenmiştir (Aldenkamp ve ark. 1996).

Primer veya sekonder jeneralize nöbetlerde belirgin olmak üzere kafa travmaları da epileptik olgularda demans gelişimine katkıda bulunmaktadır. Trimble'in epileptik demanslar ile ilgili çalışmasında kafa travmasının mental yıkıma en çok katkıda bulunan faktör olduğu bildirilmiştir (Trimble 1988). Özellikle medikal destek gerektiren kafa travmaları epileptik demans için öncelikli risk faktörleri arasında bulunmaktadır (Jokeit and Ebner 1999).

Epilepsi tedavisi ile ilişkili demans:

Epileptik olgularda bilişsel ve davranışsal anormalliklerin gelişiminin değerlendirilmesinde altın standart 'tedavisiz başlangıç noktası ve tedavi esnasındaki performansın karşılaştırılmasıdır. Bununla beraber epileptik olgularda ilaç etkileri epilepsi veya nöbet etkisinden bağımsız değildir. Son dönem çalışmalar kontrolsüz nöbetlerin etkisinin ilaçların yan etkilerinden çok daha önemli

olduğu ve iyi nöbet kontrolü ile bu yan etkilerin maskelenebileceği yönündedir (Aldekamp 2001). Antiepileptik ilaçların (AEİ) yüksek dozda, yüksek serum konsantrasyonunda, hızlı şekilde başlama ile uzun süreli ve özellikle de politerapi şeklinde kullanımları bilişsel fonksiyonları olumsuz yönde etkilemektedir. Antiepileptik ilaçların nöronal iritabiliteyi azaltırken aynı zamanda nöronal eksitabiliteyi de azalttığı bilinmektedir. Hemen hemen tüm antiepileptik ilaçlar kognisyonu etkilese de en fazla fenitoin ve fenobarbitalin rolü olduğu düşünülmektedir. Bu iki ilaç öncelikle bellek, perseptüel algılama, motor koordinasyon ve dikkat bozukluğuna neden olmaktadır. İlk kez 1961'de Roseman'ın tanımladığı bu tablo, 1966'da Rosen tarafından çeşitli nedenlerle fenitoin kullanımının kesildiği 20 hastasında okul performanslarının hızla arttığı görülerek 'dilantin demansı' olarak tanımlanmıştır (Trimble 1988). Klasik antiepileptik ajanların bilişsel fonksiyonlara etkilerinin karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda fenitoin, fenobarbital ve primidonu daha az sıklıkla valproik asit ve en nadir olarak da karbamazepinin izlediği bildirilmektedir. Fenobarbital ve fenitoina bağlı serum folik asit düzeylerindeki düşüş ve folat metabolizması bozuklukları bu tablo ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Gerçekten de kognitif fonksiyonlara daha az etkili olan karbamazepin ve valproik asit serum folik asit düzeylerine de minimal etkilidir (Turnbull ve ark. 1982). Klasik antiepileptik ilaçlardan karbamazepinin kognisyon üzerine etkilerinin minimal olduğu, hatta bazı çalışmalarda olumlu etkisi olduğu öne sürülse de (Thompson ve Trimble 1982), son çalışmalarda karbamazepin ve yeni antiepileptik ilaçlardan gabapentinin olumsuz etkilerinden söz edilmektedir. Sağlıklı 23 kontrol olgusunda 1200 mg/gün karbamazepin ve 3600 mg/gün gabapentin oniki hafta kullanılarak test-retest yöntemiyle nöropsikolojik ve bilişsel ölçümleri yapılmıştır. Hem karbamazepin hem gabapentin kullanan olguların EEG'lerinde belirgin alfa frekans yavaşlaması ve bilişsel test değerlendirmeleri sonucunda da belirgin performans bozukluğu olduğu görülmüştür (Salinsky ve ark. 2002). Yeni AEİ'lerden vigabatrinin kognisyon üzerine olumsuz etkisinin minimal olduğu öne sürülse de Grunewald ve arkadaşlarının araştırmalarında yirmi haftalık kullanım

sonrasında öğrenme testlerinin tümünde anlamlı düşüş olduğu görülmüştür (Grunewald ve ark. 1994). En az bilişsel fonksiyon bozukluğu yapan antiepileptik ilaçların tiagabin, lamotrijin ve okskarbazepin olduğu öne sürülmektedir.

Kontrollü güç epilepsiler uzun süreli ve politerapi şeklinde ilaç kullanımı anlamına gelmekte olup, antiepileptik ajanlar zaten beyin hasarına veya başka bir patolojiye bağlı çeşitli fonksiyon bozukluklarının görüldüğü epilepsi hastasına ekstra bir yük getirmektedir. Olguların çoğunda bu etkiler geçicidir. Dirençli TLE'lerde özellikle politerapi kullanımını zorunluluğu olan olguların video-EEG monitorizasyon merkezlerine refere edilmesi ve erken epileptik cerrahi seçeneği hatırdta tutulmalıdır.

ATL, dirençli TLE olgularında özellikle de mezial temporal lob epilepsilerinde gün geçtikçe daha çok rağbet gören ve tedavi edebilir olduğu düşünülen bir cerrahi yöntemidir. Bununla beraber özellikle sol ATL sonrası olguların bir kısmında yeni verbal bilgi kodlanmasında akut dönem sonrası önemli ölçüde bozukluk olduğu izlenmektedir. Ayrıca bu olgular konfrontasyon, adlandırma ve diğer yeni edinilen dil yeteneklerinde bozulma riski taşırlar. Bellek defisiti bu dil kusurundan bağımsızdır (Bell ve Davies 1998). Seidenberg ve arkadaşları sol mezial TLE'li olgularda önemli bir bilişsel etkilenme izlenmezken sol non-mezial TLE'li olgularda dil ve bellek kusurlarının geliştiğini ve verbal öğrenmede %29-35 oranında gerileme olduğunu saptamışlardır (Seidenberg ve ark. 1996). Bu kusurların çıkarılan hipokampal nöron sayısı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

ATL sonrası psikometrik zekada düzelmeye olduğu daha önceki araştırmalarda izlenmekle beraber son yıllarda yapılan çalışmalarda ATL'yi takiben distal ekstratemporal beyin alanlarındaki elektrofizyolojik normalizasyonun, eksekütf fonksiyon-

larda düzelmeye sonuçlanabileceği yönünde yorumlar yapılmıştır ('Nociferous kortex' hipotezi). 174 ATL'li olguya Wisconsin card sorting test, Trails B ve kontrollü oral kelime ilişkisi testleri yapılmıştır. Cerrahi sonrası nöbetsiz olgularda verbal akıcılığın belirgin düzeldiği izlenirken cerrahi tarafı veya nöbetsizlik ile Trails B ve Wisconsin card sorting test arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgular, cerrahiye takiben ekstrapokampal metabolik normalizasyonun demansla edilebileceği araştırmalar ile ilgili tartışmaları gündeme getirmiştir (Martin ve ark. 2000).

YORUM

Epilepsi tekrarlayan ataklarla seyreden kronik bir hastalıktır. Hastaların çoğunda bilişsel fonksiyonlar eski performansını koruyabilmesine rağmen, dirençli epilepsiler genellikle bu derece şanslı değildirler. Bilişsel fonksiyonlarda global bozulma olarak kısaca tanımlanabilen demansın hafif ve daha ağır görünümleri epilepsinin mutlak bir sonucu olmasa da epileptik olguların önemli bir kısmında karşımıza çıkmaktadır. Her birinin katkısı farklı düzeyde olsa da epileptik olgularda demans; erken başlangıç yaşı, sık nöbetler ve interiktal anormalliklere bağlı beyin anormal elektriksel aktivitesi, AEİ gibi zararlı nörokimyasal ajanlar ve nöbete sekonder kafa travmalarının nörodejeneratif etkilerinin kümülasyonu sonucu gelişmektedir. Tüm bu etkenler fonksiyonel beyin rezervinin şaşırtacak kadar genç yaşta tükenmesi olasılığını doğurmaktadır.

Sonuç olarak; epileptik olgularda tedaviye erken başlanılmasının ve özellikle dirençli epilepsilerde tedavi planı yapılırken, cerrahi ile radikal çözüm şansının tüm bu yıkımın önüne geçerek hastanın yaşam kalitesinin arttırılabileceği olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

Albert ML, Butters N, Brandt J (1981) Patterns of remote memory in amnesic and demanted patients. Arch Neurol, 38:495-500.

Aldenkamp AP, Overweg J, Gutter T ve ark. (1996) Effect of epilepsy, seizures and epileptiform EEG discharges on cognitive function. Acta Neurol Scand, 93:253-259.

Aldenkamp AP (2001) Cognitive and behavioural assessment in

clinical trials: when should they be done? Epilepsy Res, 45:155-157.

Aldenkamp AP, Vermeulen J (2002) Effects of antiepileptics drugs on cognition. Rev Neurol, 34:851-856.

Beach TG, Woodhurst WB, Mac Donald DB ve ark. (1995) Reactive microglia in hippocampal sclerosis associated with human temporal lobe epilepsy. Neurosci Lett, 19:27-23.

- Bell BD, Davies KG (1998) Anterior temporal lobectomy, Hippocampal sclerosis and memory: recent neuropsychological findings. *Neuropsychol Rev*, 8:25-41.
- Binnie CD, Marston D (1992) Cognitive correlates of interictal discharges. *Epilepsia*, 33(Suppl 6):11-17.
- Boone KB, Miller BL, Lesser IM ve ark. (1992) Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. *Arch Neurol*, 49:549-554.
- Bourgeois BFD, Prenskey AL, Palkes HS (1983) Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. *Ann Neurol*, 14:438-444.
- Breier JL, Mullani NA, Thomas AB ve ark. (1997) Effects of duration of epilepsy on the uncoupling of metabolism and blood flow in complex partial seizures. *Neurology*, 48:1047-1053.
- Burke WJ, O'Malley KL, Chung HD ve ark. (1991) Effect of pre and postmortem variables on specific mRNA levels in human brain. *Brain Res Mol Brain Res*, 11:37-41.
- Collie A, Maruff P (2000) The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev*, 24:365-374.
- Delaney RC, Mattson RH, Novelly RA (1980) Memory function in focal epilepsy: a comparison of nonsurgical unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex*, 16:103-117.
- Dickman S, Matthews CG, Harley JP (1975) The effect of early versus late onset of major motor epilepsy upon cognitive intellectual function. *Epilepsia*, 16:73-81.
- Dodrill CB (1986) Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 27:399-411.
- Giordani B, Berent S, Sackellares JC ve ark. (1985) Intelligence test performance of patients with partial and generalized seizures. *Epilepsia*, 26:37-41.
- Grunewald RA, Thompson PJ, Corcoran R ve ark. (1994) Effects of vigabatrin on partial seizures and cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57:1057-1063.
- Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J ve ark. (1997) Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 54:369-376.
- Jokeit H, Ebner A (1999) Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67:44-50.
- Jokeit H, Ebner A, Arnould S ve ark. (1998) Bilateral depressions of hippocampal volume, glucose metabolism and wada hemispheric memory performance are related to the duration of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 39(Suppl 2):35.
- Kalviainen R, Aikia M, Helkala EL ve ark. (1992) Memory and attention in newly diagnosed epileptic seizure disorder. *Seizure*, 1:255-262.
- Klove H, Matthews CG (1966) Psychometric and adaptive abilities in epilepsy with different etiology. *Epilepsia*, 7:330-338.
- Mackenzie IR, Miller LA (1994) Senile plaques in temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol (Berl)*, 87:504-510.
- Martin RC, Sawrie SM, Edwards R ve ark. (2000) Investigation of executive function change following anterior temporal lobectomy: selective normalization of verbal fluency. *Neuropsychology*, 14:501-508.
- Meier-Ruge W, Hunziker O, Iwagolff P (1991) Senile dementia: a threshold phenomenon of normal aging? A contribution to the functional reserve hypothesis of the brain. *Ann NY Acad Sci*, 621:104-118.
- Multani P, Myers RH, Blume HW ve ark. (1994) Neocortical dentritic pathology in human partial epilepsy: a quantitative golgi study. *Epilepsia*, 35:728-736.
- Mungas D, Ehlers C, Walton N ve ark. (1985) Verbal learning differences in epileptic patients with left and right temporal lobe foci. *Epilepsia*, 26:340-345.
- O'Leary DS, Seidenberg M, Berent S ve ark. (1981) Effects of age of onset of tonic-clonic seizures on neuropsychological performance in children. *Epilepsia*, 22:197-204.
- Salinsky MC, Binder LM, Oken BS ve ark. (2002) Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia*, 43:482-490.
- Savic I, Altshuler L, Baxter L ve ark. (1997) Pattern of interictal hypometabolism in PET scans with fludeoxyglucose F 18 reflects prior seizure types in patients with mesial temporal lobe seizures. *Arch Neurol*, 54:129-136.
- Seidenberg M, Hermann BP, Dohan FC ve ark. (1996) Hippocampal sclerosis and verbal encoding ability following anterior temporal lobectomy. *Neuropsychologia*, 34:69-708.
- Thompson PJ, Trimble MR (1982) Comparative effects of anti-convulsant drugs on cognitive functioning. *Br J Clin Pract (Suppl 18)*:154-156.
- Trimble MR (1988) Cognitive hazards of seizure disorders. *Epilepsia*, 29(Suppl 1):19-24.
- Turnbull DM, Rawlings MD, Weightman D ve ark. (1982) A comparison of phenytoin and valproate in previously untreated epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45:55-59.
- Verhoeff NP, Aldenkamp AP, Overweg J ve ark. (1992) Memory complaints, memory disorders and focus localization in patients with partial epilepsy. *Seizure*, 1:149-156.
- Verleger R, Neukater W, Kumpf D ve ark. (1991) On the reasons for the delay of P300 latency in healthy elderly subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 79:488-502.
- Weiskrantz L (1986) Some aspects of memory functions and the temporal lobes. *Acta Neurol Scand (Suppl 109)*:69-74.