

Demans ile Temporal Lob Epilepsisi Arasındaki İlişki

The Relationship between Dementia and Temporal Lobe Epilepsy

Öz

Temporal lob epilepsisi ve Alzheimer hastalığı (AH), hipokampus ve meziyal temporal yapılarda benzer bir fizyopatoloji sergiler. Her iki hastalıkta da klinik bulgulardan önce nöral ağ değişiklikleri mevcuttur. İki antite arasındaki bu benzerlik nedeniyle, çeşitli çalışmalarda nöbetler ve bunama arasında nasıl bir ilişki olduğu araştırılmıştır. Bu çalışmada ise, meziyal temporal sklerozlu bireylerin demansa daha yatkın olup olmadığı ve AH'nin epilepsiye yol açıp açmadığı sorularına cevap aranmıştır. Bu doğrultuda, biri uzun yıllardır epilepsi tedavisi görmekteyken demans tanısı alan, diğerine ise aynı anda hem epilepsi hem demans tanısı konan yetmişli yaşlardaki iki hastanın klinik bulguları ele alınmıştır. Diğer bir konu olarak da, AH'de nöbet görülme olasılığının oldukça yüksek olmasından doğan AH'nin nöbetlere yol açıp açmadığı sorusu ve bunun kognitif yıkımla olan ilişkisi, çeşitli çalışmalardan veriler ışığında tartışılmıştır. Ayrıca bu ilişki hızlanmış unutkanlık ve konsolidasyon bağlamında da ele alınmıştır.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı; demans; hipokampal skleroz; temporal lob epilepsisi

Abstract

Temporal lobe epilepsy and Alzheimer's disease (AD) are similar in their physiopathology in the hippocampus and mesial temporal structures. In both diseases, there are neural network changes before the clinical manifestations. Considering this similarity between the two entities, the relationship between seizures and dementia has been investigated in various studies. In the present study, we attempt to answer the questions of whether individuals with mesial temporal sclerosis are more likely to develop dementia and whether AD causes epilepsy. With this design, we discuss the clinical findings of two patients in their seventies, of whom one was diagnosed with dementia while under epilepsy treatment for many years and the other received a concurrent diagnosis of epilepsy and dementia. Furthermore, whether AD causes seizures as another question arising from the high probability of seizures in AD and its relationship to cognitive impairment are discussed in the light of data from various studies. This relationship is also discussed in the context of accelerated long-term forgetting and consolidation.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; hippocampal sclerosis; temporal lobe epilepsy

Erol Yıldırım¹, Kübra Soğukkanlı Kadak², Lütfü Hanoğlu³

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi, Psikoloji Bölümü; İstanbul Medipol Üniversitesi, Sinirbilim Anabilim Dalı

² İstanbul Medipol Üniversitesi, Sinirbilim Anabilim Dalı

³ İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı; İstanbul Medipol Üniversitesi, Sinirbilim Anabilim Dalı

Geliş/Received : 15.08.2020
Kabul/Accepted: 03.01.2021

DOI: 10.21673/anadoluklin.781043

Yazışma yazarı/Corresponding author

Erol Yıldırım

İstanbul Medipol Üniversitesi, İTBF, Psikoloji Bölümü, Kavacık Güney Kampüsü, Beykoz, İstanbul, Türkiye
E-posta: erolyildirim@gmail.com

ORCID

Erol Yıldırım: 0000-0002-0575-7278
Kübra S. Kadak: 0000-0002-9855-8859
Lütfü Hanoğlu: 0000-0003-4292-5717

GİRİŞ

Temporal lob epilepsisi (TLE) ve Alzheimer hastalığının (AH), hipokampus ve meziyal temporal yapılarıdaki fizyopatolojik süreçlerinin benzerliği son zamanlarda daha fazla dikkat çekmektedir. AH'nin erken döneminde hipokampus ve entorinal kortekste ortaya çıkan amiloid plakların ve nörofibriler yumakların TLE'lilerde de mevcut olduğu, pek çok çalışmada gösterilmiştir (1-4).

Diğer yandan, hipokampusun CA1 ve subikulum bölgelerindeki nöronal kayıp ve gliosis ile karakterize nöropatolojik bir bulgu (5) olan ve temporal lob nöbetlerinin nedenleri arasında ilk sırada yer alan hipokampal skleroz (HS), son yıllarda yaşlılardaki kognitif kötüleşmenin ve nörodejeneratif hastalıkların bir bileşeni olarak değerlendirilebilmektedir. HS görülen demans hastalarında (HSD) hipokampusa ek olarak amigdala ve entorinal kortekste de atrofi ve nöronal kayıp bildirilmiş (6), HSD'ye anoksik-iskemik hasarın ve nörodejeneratif nedenlerin yol açtığı belirtilmiştir (7,8).

Bu fizyopatolojik değişiklikler nörogörüntüleme de tespit edilmektedir. Manyetik rezonans (MR) volümetri her iki durumda da meziyal ve lateral temporal bölgelerde atrofi göstermektedir. Pozitron-emisyon tomografisi çalışmaları ile gösterilen bazal temporal bölgede hipometabolizma, AH ve TLE'de karakteristik bulgulardır (2,8).

Yapılan çalışmalarda hem AH'de hem de TLE'de fonksiyonel nöronal ağlarda önemli değişiklikler saptanmış, iki hastalıkta da klinik bulgulardan çok önce osilatuar ritmik aktiviteler ve nöral ağ hipersenkronizasyonları gibi, hem aktivasyon hem de deaktivasyon içerikli önemli nöral ağ değişiklikleri bildirilmiştir (2,3,9). Böylece son dönemde "Nöbetler bunamaya neden olur mu?" veya "Bunama nöbetlere neden olur mu?" veyahut da "Nöbetler ve bunama birbiriyle ilişkili olabilir mi?" gibi sorular gündeme gelmiştir (9-11). Bu çerçevede bazı araştırmacılarca epilepsinin kendi başına bir hastalık olmaktan ziyade bir semptom olarak düşünülebileceği ileri sürülmektedir (10).

Fizyopatolojilerindeki dikkat çekici benzerlikler nedeniyle, biri hayatın sonunda diğeri başında görülen bu iki klinik antite arasındaki ilişkilere dair cevaplanması gereken pek çok soru mevcuttur. Bu makalenin amacı, şu iki temel soruyu örnek vakalar ve klinik

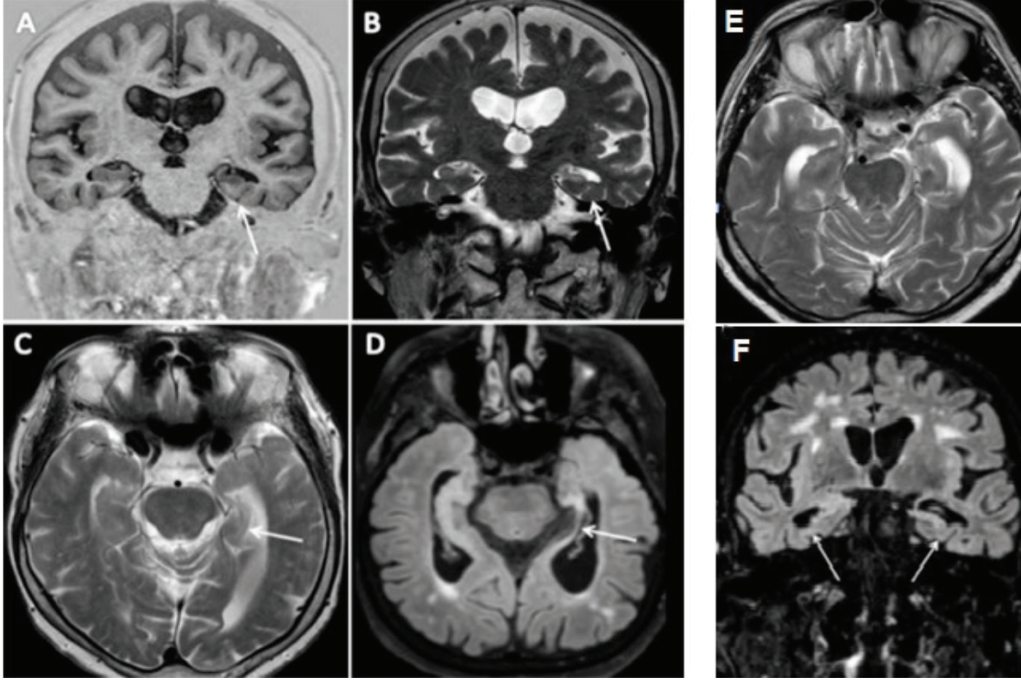
ilişki üzerinden tartışmaktır: (i) Normal popülasyona kıyasla meziyal temporal sklerozlu hastaların ileri yaşlarda demans geliştirme riski daha yüksek midir? (ii) AH, alta yatan fizyopatolojinin benzerliği nedeniyle epileptik nöbetlere yol açar mı ve bu nöbetler (veya subklinik aktivite) tedavi edilmezse hastadaki kognitif yıkım şiddetlenir mi?

TARTIŞMA

Birinci vaka 75 yaşında, sağ elini kullanan, evli, çocukluk döneminden itibaren epileptik nöbetler nedeniyle takip edilen bir kadın hasta idi. Hasta, son bir yılda gelişen unutkanlık şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Ailesi hastanın aynı şeyleri tekrar tekrar sorduğunu, eşyalarını kaybettiğini, bazen uykudan uyandıktan sonra bir süre etrafını tanımadığını ve işlevselliğinin giderek bozulduğunu bildirdi. Hastada, bazen korku hissi şeklinde bir auranın eşlik ettiği, başın sola dönmesi, donuklaşma ve çiğneme hareketleri şeklinde yaklaşık bir dakika süren bir nöbet paterni görülmekteydi. Nöbetin ardından postiktal konfüzyonu ve konuşma zorluğu da oluyordu.

Nörolojik muayene bulguları normaldi. Elektroensefalografide (EEG) evre 1 ve 2 uykuda sol temporal alanda sık aralıklarla 60-120 uV izole keskin ve diken dalga deşarjları saptandı. Uyanıklık döneminde aralıklı olarak sol temporal alanda 2-3 Hz 30-60 uV polimorfik delta aktivitesi ve sol temporal alanda izole keskin dalga deşarjları izlendi. MR görüntüleme de sol meziyal temporal sklerozla uyumlu olarak T1 ağırlıklı sekanslarda sol hipokampal atrofi, konfigürasyonda bozulma ve sinyal intensitesinde artış izlendi. Sağ hipokampusta hacim kaybı ve sinyal değişikliği izlenmemiş olup ayrıca yaygın kortikal atrofiler mevcuttu (Görsel 1). Floro-2-deoksiglukoz pozitron-emisyon tomografisi (FDG-PET) görüntülemesinde ise sol temporal lobda anterior, meziyal ve lateral kortekste belirgin hipometabolizma izlendi. Sol frontal korteks ve sol kaudat nükleusta da daha ılımlı hipometabolizma izlendi.

Nöropsikolojik değerlendirmede bellekte kayıt bozukluğuna ek olarak görsel algıda ve görsel-uzamsal ve yürütücü işlevlerde bozulma tespit edildi. Standartize Mini-Mental Test (SMMT) puanı 19, Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi öğrenme puanı 73, kendili-



Görsel 1. Vaka 1 ve 2'ye ait MR görüntüleri. **Vaka 1:** T1 ağırlıklı IR koronal (A); T2 ağırlıklı DRIVE koronal (B); T2 ağırlıklı TSE aksiyal (C); FLAIR 3D sagittal (temporal loba paralel aksiyal rekonstrüksiyon) MR görüntüleri (D): sol hipokampusun anormal morfolojisindeki azalmış hacim ve artmış T2 sinyali, internal mimaride kayıp, lateral ventrikülün anormal morfolojisindeki simetrik büyüme, internal mimaride kayıp. **Vaka 2:** T2 TSE aksiyal (E); FLAIR koronal (F) görüntüleri: iki taraflı azalmış hipokampal hacim, lateral ventriküllerde simetrik büyüme.

ğinden hatırlama puanı 6, toplam hatırlama puanı 6 idi. Bir dakikada 8 hayvan ismi söyleyebilen hasta, DSM-IV'e göre "Alzheimer tipi demans" tanısı aldı.

Klinik takipte tedaviye asetilkolinesteraz inhibitörü (Aİ) eklenmesiyle unutkanlıkta kısmi bir düzelme sağlandı. İki yıllık takip süresince klinik epileptik nöbetlerin giderek seyrekleşmesine karşın kognitif bozulmanın Aİ dozunun artırılmasına ve tedaviye mementin eklenmesine karşın progresse olduğu görüldü.

İkinci vaka ise 74 yaşında, sağ elini kullanan, evli bir erkek hasta idi ve baş dönmesi, unutkanlık ve dengeşizlik şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Hastanın ailesi, son 7 aydır yeni şeyleri öğrenmede giderek artan güçlük ve anlık amnestik ataklar tarif etti. Bilindiği kadarıyla epileptik nöbet öyküsü yoktu.

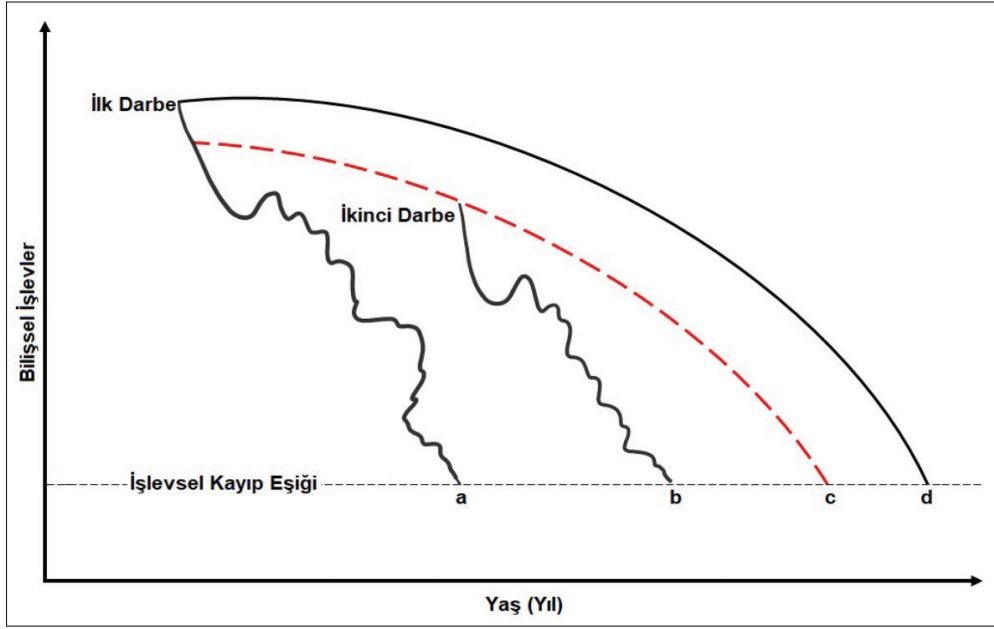
Nörolojik muayene bulguları normaldi. EEG'de sol temporal alanda hiperventilasyon sırasında her 5-15 saniyede bir 1-3 saniyelik 2-3 Hz 40-70 uV polimorfik delta aktivitesi izlendi. MR görüntülemeye ise, bilateral hipokampal atrofi ve sinyallerin hafif derecede arttığı görüldü (Görsel 1). FDG-PET'de solda ve bilateral meziyalde daha belirgin olmak üzere her iki temporal alanda hipometabolizma tespit edildi.

Nöropsikolojik değerlendirmede cevap inhibisyonu, sözel akıcılık, karmaşık dikkat gibi frontal işlevlerde etkilenme ile verbal ve nonverbal bellekte belirgin düzeyde etkilenme tespit edildi ve bir kognitif yıkım paterni olduğu düşünüldü. SMMT puanı 23, Öktem-SBST öğrenme puanı 61, kendiliğinden hatırlama puanı 0, tanıma puanı 7 ve toplam hatırlama puanı 7 idi. Bir dakikada 11 hayvan ismi söyleyebilen hasta, DSM-IV'e göre "Alzheimer tipi demans" tanısı aldı.

Lamotrigin ve Aİ tedavisine başlandıktan sonra hastanın nöbet benzeri unutkanlık ve baş dönmesi atakları ortadan kalktı; ancak unutkanlıkta ve günlük yaşamdaki işlevsellikte belirgin bir değişim gözlenmedi.

Normal popülasyona kıyasla meziyal temporal sklerozlu hastalarda ileri yaşlarda demans gelişme riski daha yüksek midir?

Gowers, daha 1881 kadar erken bir tarihte bazı durumlarda demans ve epilepsinin altında aynı bozukluğun yatmakta olabileceğini ima eden "epileptik demans" kavramını ortaya atmıştır (9). Epilepsinin bilişsel gerilemeye veya "epileptik demans"a yol açmadığından uzun süredir şüphe duyulmaktaydı.



Görsel 3. Bilişsel işlev ve yaş (yıl) grafiği. Görseldeki (a) eğrisi epilepsi hastalarındaki hızlı seyri, (b) ilk darbeden sonra "ikinci darbe" ile epilepsinin aldığı seyri, (c) eğrisi "ilk darbe"den sonra epilepsi hastalarındaki bilişsel seyri, (d) eğrisi normal yaşlanmadaki bilişsel seyri göstermektedir (20).

Epileptik yaşlılarda bilişsel bozukluğun daha yüksek oranlarda görülüyor olması, bu bireylerin demans ilerleme ihtimalinin daha mı fazla olduğunu sorgulamaktadır. Global kognitif bozulma genellikle kronik ilaca dirençli epilepsi (İDE) bağlamında bildirilmesine rağmen, bu hastaların ne kadarının ve hangilerinin risk altında olduğu bilinmemektedir (9,12,13).

İDE'li hastalarda yapılan klinik çalışmalar demansla epilepsi arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir. Martin ve ark. normal yaşlılarla kıyasladıkları bir grup İDE'li yaşlının tüm kognitif işlevlerde daha kötü performans sergilediğini bildirmiştir (14). Jokeith ve Ebner'in bulgu ve yorumları da otuz yıldan uzun süren epilepsinin bilişsel gerileme ile ilişkili olduğu yönündedir. Onlara göre dirençli TLE yavaş fakat süregelen bilişsel bozulma ile ilişkili olup epilepsi beyin fonksiyonlarının telafi kapasitesini zamanla tüketmektedir. Bununla birlikte, daha yüksek beyin rezervi göstergesi olarak ileri düzey eğitim, bilişsel gerilemeyi geciktirebilir (15).

Yine TLE'li 96 hastayı kontrol grubu ile kıyasladıkları kesitsel çalışmalarında Hermann ve ark., TLE'de üç ayrı bilişsel fenotip tanımlamıştır (16). TLE'li hastaların %47'sini oluşturan ilk grup, sağlıklı kontrollerle göre dil, yürütücü işlevler ve psikomotor hız gibi spesifik alanlarda minimal bir bozulma göstermiştir.

İkinci grupta, yani hastaların %24'ünde, özellikle bellekte hafif ve orta dereceli bozulma izlenmiştir. Hastaların %29'unu oluşturan üçüncü grupta ise bilişsel bozulma orta ve ileri düzeyde bulunmuş ve bunlar bellek, yürütücü işlevler ve görsel algı ile ilgili bozulmalar olarak kaydedilmiştir. Bu son gruptaki hastaların daha yaşlı, daha uzun süredir nöbet geçirmekte, daha fazla Aİ almakta ve diğer iki gruptaki bireylerden daha fazla anormal beyin hacmine sahip olduğu bildirilmiştir. Dört yıl sonra bu gruptaki hastalar, kognitif işlevlerde global bir bozulma göstermiştir.

Popülasyon temelli araştırmalar açısından bakıldığında, İngiltere ve Kanada'da yapılan bazı çalışmalarda kronik epilepsi ile AH arasında net bir epidemiyolojik bağ olduğu belirtilmiştir (8). van Duijn ve ark. ise vaka-kontrol çalışmalarında epileptik bireylerde AH tanısı alma riskinin nispeten arttığını göstermiştir (9,17). Ancak yeni sistematik metaanalizlerinde Subota ve ark., epilepsi ve demansın görülme sıklığına dair nüfus temelli çalışmaların yetersiz olup net bir ilişki ortaya koyamadığını belirtmiştir. Ayrıca, analize dahil edilen çalışmaların hiçbirinde demansla epilepsi için belirgin risk faktörleri de ortaya konmamıştır (11).

Sonuç olarak, kognitif kaybın özellikle TLE ile komorbid olarak ortaya çıktığı görülse de, bu bozulmanın

altında yatan mekanizmalar nöbet sıklığı gibi klinik faktörlerin ve eksitotoksitenin hücrel mekanizmalarının incelenmesine rağmen tam olarak anlaşılammıştır. Yine de komplike ve multifaktöriyel bir sürecin sözkonusu olduğu açıktır. Çalışmalarda HS, devam eden nöbet aktivitesi, antiepileptik ilaçların etkisi, cerrahi sonrası etkilenme, hipokampusta izlenen taupati, ilave kafa travmaları gibi pek çok faktörün bozulan bilişsel performans ile ilişkisine değinilmiştir (8,9).

Epilepsideki bilişsel kayıpla ilgili bazı açıklamalar bulunmaktadır (Görsel 3). Bilişsel gerilemenin ilerleyici olmaktan ziyade “kaskadik” olduğunu öne süren Helmstaedter ve Elger’e (18) göre; epilepsi başlangıçta nörogelişimsel bir kesilmeye neden olur, bunun sonucunda çocukta kognitif bir kayıp ortaya çıkar, ancak bu kayıp hastalığın sürmesiyle daha fazla artmaz (ilk darbe hipotezi). Gerçekten de sözel öğrenmenin yaşla ilişkili seyri incelendiğinde, erken başlangıçlı kronik TLE’li erişkin hastalarda bilişsel gerilemenin sağlıklı kontrollerdeki gerileme ile büyük ölçüde paralel olduğu görülür (c ve d eğrisi). Bununla birlikte sözkonusu kesilmeye bağlı olarak, epileptik hastalar normal insanlardan daha erken bir yaşta kendi “bilişsel zirve”lerine ulaşırlar (18). Düşük başlangıç seviyelerinden ötürü, epileptik hastaların bilişsel işlevleri yaşamın erken dönemlerinde bozulmuş olabilir; bu da yanlış bir şekilde ilerlemeci düşüş olarak yorumlanabilir (19). Ayrıca bu bireyler daha düşük bilişsel performansla başlayıp, işlevsel bozukluk veya demans için eşik değere daha erken ulaşırlar. HS’nin diğer patolojilere kıyasla bilişsel performansı daha fazla bozduğu gösterilmiştir; dolayısıyla kronik TLE’li hastalarda görülen şey ilerleyici bir bilişsel kayıptan ziyade hem gelişimsel bir engel, hem de zihinsel yaşlanmayla olumsuz etkileşim gösteren bilişsel bir bozulma niteliğindedir (18). Alternatif bir açıklama ise ilk darbe nörogelişimsel bir bozukluk veya travmatik beyin hasarı olduğunda epilepsinin ilkinden daha fazla sarmaya yol açan “ikinci darbe”yi oluşturduğu yönündedir (b eğrisi). Diğer bir açıklama ise zamanla epileptik kişilerde bilişsel gerilemenin seyrinin, hızlanmış bilişsel yaşlanma (a eğrisi) ile sağlıklı bireylerdekinden daha fazla sarmasıdır (9,20).

İlk açıklamadan ve araştırma bulgularından yola çıkılarak, epilepsiyi giderek ilerleyen bir hastalık olarak ele almak yerine epilepsinin beynin olgunlaşmasına ve

bilişsel gelişime nasıl etki ettiğine odaklanmak gerektiği belirtilmektedir. Uzun vadede epilepsi “erken bunama” riskini artırdığından risk altındaki hastalar belirlenmeli ve TLE’de en başta görülen bilişsel gerilemeye engel olmak için ek çaba gösterilmelidir (18).

Breuer’in bu fikri biraz daha işlediği ve yaşlanma sürecine adapte ettiği görülmektedir. Epilepsi başlangıcındaki erken etkilenme, ileriki yaşamda daha zayıf bilişsel kapasite ile ilişkilidir ve yedek kapasite kaybına işaret etmektedir. Normal yaşlanmanın beklenen değişimleriyle birlikte, bu durum bilişsel gerilemede çok özel bir sürece yol açabilir: hızlanmış bilişsel yaşlanma. Böylece bir “ilk darbe”den geçmiş olan epileptik hastada komorbid problemler geliştiğinde, epilepsinin zaten savunmasız ve rezervlerini kaybetmiş olan beyne etkisi plastisite kaybı ve “hızlanmış bilişsel yaşlanma” şeklinde tezahür etmektedir (13).

Breuer’e göre bu seyir iki türlü olabilir. Çocukluk dönemindeki epilepsilerin oluşturduğu etkilenmenin kümülatif sonuçları erişkin yaşamda kötü bilişsel sonuçlara yol açabilir. Burada birikim ve kronikliğin bir sonucu olarak izlenecek olan kademeli düşüş temel faktördür. Bu durum Gowers’ın geçmişte “epileptik demans” olarak adlandırdığı duruma benzer. Ancak, epilepsi/nöbetler ve bilişsel düşüşün biriken etkisi arasındaki ilişki birçok karıştırıcı faktörün varlığı nedeniyle kesin sonuçlara götüreceği şekilde ayırtılamaz (13). Bu “birikim-kroniklik modeli”nin yanı sıra, bilişsel gerileme için “ikinci darbe modeli” de sözkonusu olabilir. Bu senaryo daha çok “yedek kapasite” kavramı ya da beyin esnekliği kaybı ile ilgilidir. Yaşlanma süreçlerinde beyin, hastalığın ve epilepsinin altında yatan patolojinin etkisiyle, işlev telafisini daha az yapabilir hale gelmektedir (13).

Beyin nöronal plastisitesi yaşla birlikte azaldığından, erişkin ve geriyatrik başlangıçlı epilepsisi olan hastalar da bilişsel bozulma ve yine hızlanmış bilişsel yaşlanma riski altındadır. Ek olarak, geç başlangıçlı epilepsilerde komorbidite (özellikle inme ve diğer kardiyovasküler hastalıklar), metabolik bozukluklar, nöbetlere artan enflamatuvar yanıt ve çoklu ilaç kullanımı gibi pek çok faktör de bu süreçte etkili olabilir (9,13).

TLE’de önemli bellek bulgularından biri de “hızlanmış unutma” (İng. *accelerated long-term forgetting—ALF*) olgusudur. Araya zaman girmesiyle deneyimin etkisinin normalden daha hızlı azalması olarak

da tarif edilebilecek olan hızlanmış unutmama, konsolidasyon süreçleri ile ilişkilendirilmiştir ve öğrenilmiş bilginin hızlı unutulmasına işaret etmektedir (21). Halihazırda tartışmalı olsa da özellikle hipokampal yapısal hasar ve süregiden epileptik nöbet aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (22). Sen ve ark. bu tür uzun süreli bellek sorunlarının demans gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini ileri sürmüştür (9). Hızlanmış unutmamanın ayrıca AH ile ilgili ilk kognitif belirti olabileceği de vurgulanmaktadır (23). Yine Weston ve ark. hızlanmış uzun süreli unutmamanın otozomal dominant AH'nin erken presemptomatik bir özelliği olabileceğini ve bunun diğer amnestik bozukluklardan önce ortaya konabileceğini bildirmiştir (24). Konsolidasyon süreçleri ileride iki durum arasındaki klinik ilişkide önemli bir bağlantı teşkil edebilir. Bu nedenle halihazırda kullanılan bellek testlerinin, konsolidasyon süreçlerini ve hızlanmış unutmamayı değerlendirmek üzere yeniden düzenlenmesi önemli olabilir.

Vaka 1'de, çocukluk çağından beri devam eden temporal lob nöbetlerinin kognisyonu bozduğu ve yavaş yavaş hipokampal devreye zarar vererek Helmstaedter'in öne sürdüğü gibi progresif bellek kaybına yol açtığı, demansiyel süreci kolaylaştırdığı söylenebilir (18). Bu durum Avanzini ve ark.'ın yorumlarıyla da uyumludur (25). Ancak hastanın klinik tanısı sırasındaki yaşı 71'dir ki bu ortalama AH başlangıç yaşına kıyasla erken bir yaş değildir. Klinik seyirde dikkat çekici özelliklerden biri hastanın demansiyel sürecin erken evrelerinde asetilkolinesteraz ve N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti ile tedaviden bellek işlevleri bakımından yarar görmüş olmasıdır. Ancak klinik olarak bu etkinin diğer AH'lilerde olduğundan daha erken kaybolduğu kanısındayız. Yine epileptik nöbetler ciddi bir ilaç rejimi değişikliği olmaksızın demansiyel süreç ile azalma göstermiş hatta sonrasında tamamen durmuş olsa da, bunun klinik demans tablosuna bir etkisi olmamıştır.

AH altta yatan fizyopatolojinin benzerliği nedeniyle epileptik nöbetlere yol açar mı ve bu nöbetler (veya subklinik aktivite) tedavi edilmezse hastadaki kognitif yıkım şiddetlenir mi?

Sporadik AH'de nöbet insidansı normal popülasyona göre 5-10 kat fazlayken, erken başlangıçlı AH'de ellili yaşlarda bu oranın 87 kata kadar çıktığı belirtilmiştir

(26). AH'de, özellikle de amiloid prekürsör protein/beta amiloid geninde mutasyon meydana geldiğinde epilepsi riskinin arttığı sonucuna varılmıştır. Yine erken başlangıçlı AH ve presenilin-1 geninde mutasyon halinde yüksek epilepsi riski bildirilmiştir (11,27). AH'nin geç başlangıçlı epileptik nöbetler için ciddi bir risk faktörü olduğu açıktır. Ancak hastalardaki bilişsel bozukluklar ve ayrıca metodolojik problemler nedeniyle AH'de nöbet prevalansını kesin olarak bilmek güçtür. Bu güçlük göz önüne alındığında, literatürde bildirilen %0,5 ila 64'lük geniş aralık anlaşılır hale gelmektedir (2).

Vossel ve ark. 53 hasta içeren retrospektif, öncül çalışmalarında (28) epileptik nöbetleri de olan amnestik hafif bilişsel bozukluk (aHBB) hastalarının, epilepsisi olmayan aHBB hastalarına göre 6,8 yıl daha erken kognitif kötüleşme gösterdiğini bildirmiş, aynı zamanda subklinik epileptiform aktivitesi olan AH'li hastalarda da bilişsel gerilemenin daha erken başladığını göstermiştir. HBB ve AH'li hastalarda nöbet başlangıç zamanı, bilişsel düşüş başlangıcına yakın bir kümelenme ($p < 0,001$) göstermiştir. Nöbetlerin yarısı (%47) parsiyel nöbetler şeklinde ve yine yarısından fazlası (%55) nonkonvulsif olmuştur. Epileptik odaklar başka çalışmalarda da gösterildiği gibi ağırlıklı olarak tek taraflı ve temporal odaklı olmuştur (2,28,29). Daha sonra Cretin ve ark. (30), Vossel ve ark.'ın çalışmasını izleyerek "AH'nin epileptik varyantı" olarak adlandırmayı önerdikleri benzer bir grup hasta bildirmiş ve bu varyantın klinik özelliklerini şu şekilde tanımlamıştır: Altmış yaş civarında başlayan temporofrontal lob epilepsisinden oluşur ve 1 ila 10 yıl boyunca izole kalır. Daha sonra bellekle ilgili yakınmalar başlar ve HBB evresinde sporadik AH tanısı konur. Antiepileptik ajanlarla tedavi genellikle nöbetlerde azalma ve SMMT skorunda stabilite sağlasa da, herhangi bir öznel bilişsel rahatlama olmamaktadır.

Epileptik nöbetler AH progresyonunu hızlandırabilir ve AH'li hastaların dalgalanan bilişsel performansıyla ilgili bazı semptomları açıklayabilir. Vossel ve ark. epileptik nöbet öyküsü olmayan 33 AH'li hastayı bir gecelik video-EEG monitörizasyon ve eş zamanlı 1 saatlik MEG çekimi ile izleyip 19 sağlıklı kontrolle karşılaştırdığında hastaların %42,4'ünde subklinik epileptiform aktivite saptamıştır. Kontrollerde ise bu oran %10,5'te kalmıştır (31). Seri EEG çekimleri veya EEG monitörizasyonu, interiktal ve subklinik epilep-

tiform aktiviteyi saptamak için rutin EEG'den daha etkili görünmektedir (2,31). Meziyal temporal lobdaki epileptiform deşarjları güvenilir şekilde tespit edebilecek noninvaziv yöntemler geliştirilinceye kadar, epilepsinin geleneksel kafa derisi kayıtları kullanılarak doğru şekilde saptanması klinik bir sorun olmaya devam edecek gibi görünmektedir.

Multifaktöriyel nedenler, belirsiz klinik başlangıçlar ve epilepsinin epizodik fenotipiyle ilgili kimi hususlar bu iki bozukluğun doğru tespitini zorlaştırmaktadır. TLE demansı bazen yıllarca maskeleyebilir ve de konvülsif olmayan ya da hafif parsiyel nöbetler tanısı belirsizliğe yol açabilir. İleri yaşta demansı taklit eden epilepsi tanısı alan hastalara dair bildirimler mevcuttur (32,33). Tipik EEG bulgularının varlığında ya da klinik semptomlar açıkça epizodik hale geldiğinde veya aşırı davranışsal nöbetler halinde "epileptik psö-dodemans" tanısı konabilir; ama bu da AH'nin olası eş zamanlı varlığını maskeleyerek daha fazla hataya neden olabilir (26).

Gaitatzis ve ark. epilepsi komorbiditelerine dair çalışmalarında AH ve demansları "paylaşılan risk faktörü ilişkisi" çerçevesinde değerlendirmiştir. Bu ilişki, iki bağımsız durumun gelişimi için ortak bir risk faktörünün varlığından kaynaklanır ve bir durumun diğerinin mevcudiyetinde daha sık görülmesi suretiyle iki yönlüdür. Paylaşılan risk faktörü çevresel, yapısal, nörokimyasal (biyolojik) veya genetik olabilir (34).

Nöbetlerin ve bilişsel bozulmanın altında yatan nedenler belirlenememiş olmakla beraber amiloid kümelenme, nörofibriler yumaklar ve de limbik sistem ve diğer kortikal alanlardaki nöron kaybı gibi durumların eksitasyon-inhibisyon dengesinin bozulmasıyla ilgili olabileceğinden şüphelenilmektedir. Epileptik aktivite ve kronik eksitabiliteye yanıt olarak beyin şebekelerinin yeniden organizasyonu gibi telafi edici değişimler özellikle dentat girusta meydana gelir (1). Erken evre AH'de telafi edici yanıtlar ile bilişsel bozulma arasında bir ilişki bulunmaktadır; ancak nöbetlerin bilişsel yıkımla ilişkisi hala tartışılmaktadır (13,26). Bazı hastalarda AH'nin patomekanizması ve ilerlemesi, hipokampal ağları içeren epileptik nöbetlerle ilişkili olabilir. Hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar, AH'de amiloid birikiminde hipereksitasyonun rolü gibi, bu ilişkinin bazı temel unsurlarını açıklığa kavuşturmuştur (2,3,35). İnsan patolojisine dair çalışmalar

ise, Noebels'e göre tropik bir fırtınanın "ısı motoru"nu besleyen sıcaklığın ve nemin pozitif geri besleme döngüsü gibi, AH'li beyinde yüksek A β ile sinaptik hiperaktivite, hücre ölümü ve hipokampal yapılar içinde sinaptik yeniden örgütlenmenin patolojik bir aşamasının beslendiğini doğrulamaktadır (26).

EEG giderek kompüstasyonel sinirbilimin konusu haline gelmektedir. Bu da frekansların, mekânsal senkronizasyonun ve sinyallerin bilgi içeriğinin analizinde yeni yaklaşımların ortaya konabilmesi için yeni fırsatlar sağlamaktadır. Bu, hem TLE hem de HBB hastalarında belleğin bozulma mekanizmalarını aydınlatması hem de doğal olarak çeşitli tedavi seçenekleri sunması bakımından oldukça ümit vericidir (12).

Son zamanlarda aslında bir patolojik antite olarak tanımlanan HS, nöbet öyküsü olmayıp da bellek sorunları yaşayan yaşlı kişilerde gittikçe daha çok fark edilmektedir ve bu gözlem konu ile ilişkili başka bir pencere açmaktadır. Alttı yatan nedenlerin heterojenliği göze çarparken HSD'ye anoksik-iskemik hasarın ve nörodejeneratif nedenlerin yol açtığı belirtilmiştir (36). HS'nin tasnifi klinik görünümünün ve patolojik özelliklerinin belirsizliği nedeniyle oldukça zordur. HS, CA1 alanı ve hipokampusun subikulum alanlarında piramidal nöronların aşırı kaybı ve gliozisi ile karakterize olup sıklıkla AH ve frontotemporal demans (FTD) tablolarında görülmektedir. HS, tau-negatif ve *TAR DNA-binding protein 43* (TDP-43) ile giden FTD'de %75 oranında bildirilmiştir (6). HSD'yi klinik olarak ayırt etmek oldukça güçtür ve sıklıkla amnestik belirtiler görülmesi akla ilk olarak AH'yi getirmektedir (6). Bunun yanında hastalarda özbakımı ihmal, perseverasyon ve disinhibisyon gibi FTD ile ilişkili anormal davranışlar gözlenebilir. On dokuz HSD hastasından oluşan bir seride FTD ile ilişkili davranışsal belirtiler bildirilmiştir (37). Onyike ve ark. ise HSD vakalarında hem AH'yi düşündürecek ilerleyici amnestik demans hem de FTD'yi düşündürecek davranışsal belirtiler olduğunu belirtmiştir. Bunun yanında HSD'yi AH'den ayırt etmeyi sağlayacak klinik veriler henüz yetersiz olmakla birlikte HSD'de davranışsal belirtiler görülürken yürütücü işlevlerin göreceli olarak korunduğu düşünülmektedir (5).

Lozsadi ve ark. bizim ikinci vakamıza çok benzeyen; nöbetler, progresif kognitif yıkım ve hipokampal atrofi ile seyreden bir vaka bildirmiştir (38). Vakada

karbamazepin (600 mg/gün) kullanılarak hem nöbetlerde hem de unutkanlıkta azalma sağlanmıştır. Bizim vakamızda lamotrigin ve asetilkolinesteraz tedavisine başladıktan sonra unutmata ataklarında azalma olsa da unutkanlık şikayetlerinde belirgin bir düzelme olmamıştır. Kanaatimizce bizim vakamız, antiepileptik tedavi ile nöbet benzeri durumların ortadan kalkmasına karşın demansiyel tablonun düzelmemesi nedeniyle literatürde bildirilen, AH'yi taklit eden epileptik vakalardan ayrılmaktadır (32). Görülen nöroradyolojik bulgular HSD ile uyumludur. HSD ilk tanımlandığında AH ile ilintilendirilmekte iken, son zamanlarda FTD'nin bir alt sınıfı olarak değerlendirilmektedir. Bu çerçevede vakamızda bazı frontal işlevlerde belirgin düzeyde etkilenme olması, tablonun FTD'ye doğru ilerleyebileceğini de düşündürülebilir.

Yakın zamanda bu tablo, bir çalışma grubu tarafından altta yatan proteinopati üzerinden yeni bir nöropatolojik antite olarak tanımlanmıştır (39): "*limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy—LATE*". Keşfedilen genetik risk varyantları LATE'nin AH ile bazı patogenetik mekanizmaları paylaştığını, fakat aynı zamanda kendine özgü bazı mekanizmaları da olduğunu göstermektedir. LATE'nin doğası henüz yeterince anlaşılammıştır. Bu tablo toplum temelli otopsi kohortlarında beyinlerin %25'inde bildirilmiştir ve toplumun en yaşlı kesimi (kullanılan İngilizce tabirle "*older olds*") için risk oluşturmaktadır (39). Bu demografik grubun birçok ülkede hızla genişlediği göz önüne alındığında, LATE'nin halk sağlığı üzerindeki az bilinen ancak artan etkisi dikkate alınmalıdır.

SONUÇ

Her ne kadar ileri yaşlarda unutkanlık şikayeti demans ile ilişkilendirilse de unutkanlık epizodik ataklar şeklinde olduğunda akla epilepsi/subklinik deşarjlar gelmelidir. Nonkonvülsif sıklıkla tanınmayan nöbetler, AH'deki belleksele ve davranışsal belirtilerin giderek kötüleşmesine yol açabilir. Bu kişilerde antiepileptik tedavi epileptik aktivitenin AH'ye etkisini önleyebilir ve bilişsel performansı iyileştirebilir (2). Ayrıca ağ hipereksitabilitesi, daha genel olarak AH'de tedavi için olası bir hedef sunmaktadır. AH'li hastalarda epileptiform aktiviteyi saptamak için uzun süreli nörofizyolojik izlem gereklidir ve AH'de patolojik ağ hiperakti-

vitesinin kapsamı tam olarak bilinmemektedir. Klinik çalışmalarla AH'de aberan ağ aktivitesinin değerlendirilmesinin ve tedavi edilmesinin etkililiği araştırılmalı ve nöbetler, sessiz nörofizyolojik anormallikler veya ağ stabilizasyon stratejilerinden yararlanabilecek popülasyonların alt grupları tanımlanmalıdır (40). Levetirasetam gibi antiepileptikler dahil bu bozulmuş mekanizmayı düzeltecek ve nöromodülasyon da içerecek yeni tedavilerin hastalığın seyrini değiştirebileceği düşünülmektedir (3). Tedavi için en sık reçete edilen antiepileptiklerden olan lamotrigin ve levetirasetam ile elde edilen sonuçlar, fenitoin ile elde edilen sonuçlara göre daha iyi görünmektedir (28).

Bilim camiasının ilgisini yeni yeni çekmeye başlayan epilepsi ve dejeneratif demansiyel süreçler arasındaki tartışmalı ilişki, hem klinik açıdan hem de altta yatan mekanizmaların tanımlanması bakımından önemlidir. Multifaktöriyel nedenler, belirsiz klinik başlangıçlar ve epilepsinin epizodik fenotipiyle ilgili hususlar bu iki bozukluğun doğru tespitini zorlaştırmaktadır. Söz konusu üst üste binmiş fenomeninin bir komorbidite mi yoksa bir karşılıklı birbirini tetikleme mi olduğu henüz aydınlatılamamıştır. Bununla beraber bu klinik görünüm, AH ve epilepsideki nörodejeneratif fizyopatolojik süreçlerin benzerliği şeklinde yorumlanabilir. Bizim iki vakamızın hem klinik özellikleri hem de muhtemel fizyopatolojik süreçleri yukarıda arz edilen bilgi ve hipotezlerle tam uyuşmamaktadır. Tüm bunlar çok daha fazla klinik çalışmaya ve yeni yaklaşımlara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Chin J, Scharfman HE. Shared cognitive and behavioral impairments in epilepsy and Alzheimer's disease and potential underlying mechanisms. *Epilepsy Behav.* 2013;26(3):343–51.
2. Horváth A, Szűcs A, Barcs G, Noebels JL, Kamondi A. Epileptic seizures in Alzheimer disease: a review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016;30(2):186–92.
3. Palop JJ, Mucke L. Network abnormalities and interneu-

- ron dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(12):777–92.
4. Tai XY, Koepp M, Duncan JS, Fox N, Thompson P, Baxendale S, ve ark. Hyperphosphorylated tau in patients with refractory epilepsy correlates with cognitive decline: a study of temporal lobe resections. *Brain J Neurol*. 2016;139(9):2441–55.
 5. Leverenz JB, Agustin CM, Tsuang D, Peskind ER, Edland SD, Nochlin D, ve ark. Clinical and neuropathological characteristics of hippocampal sclerosis: a community-based study. *Arch Neurol*. 2002;59(7):1099–106.
 6. Onyike CU, Pletnikova O, Sloane KL, Sullivan C, Troncoso JC, Rabins PV. Hippocampal sclerosis dementia: an amnesic variant of frontotemporal degeneration. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(1):83–7.
 7. Probst A, Taylor KI, Tolnay M. Hippocampal sclerosis dementia: a reappraisal. *Acta Neuropathol*. 2007;114(4):335–45.
 8. Tai XY, Bernhardt B, Thom M, Thompson P, Baxendale S, Koepp M, ve ark. Review: neurodegenerative processes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical, pathological and neuroimaging evidence. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44(1):70–90.
 9. Sen A, Capelli V, Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain J Neurol*. 2018;141(6):1592–608.
 10. Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition—a bidirectional relationship? *Seizure*. 2017;49:83–9.
 11. Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(6):962–72.
 12. Höller Y, Trinka E. What do temporal lobe epilepsy and progressive mild cognitive impairment have in common? *Front Syst Neurosci*. 2014;8:58.
 13. Breuer LEM, Boon P, Bergmans JWM, Mess WH, Besseling RMH, de Louw A, ve ark. Cognitive deterioration in adult epilepsy: does accelerated cognitive ageing exist? *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;64:1–11.
 14. Martin R, Griffith HR, Sawrie S, Knowlton R, Faught E. Determining empirically based self-reported cognitive change: development of reliable change indices and standardized regression-based change norms for the multiple abilities self-report questionnaire in an epilepsy sample. *Epilepsy Behav*. 2006;8(1):239–45.
 15. Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(1):44–50.
 16. Hermann B, Seidenberg M, Lee EJ, Chan F, Rutecki P. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007;13(1):12–20.
 17. van Duijn CM, Stijnen T, Hofman A. Risk factors for Alzheimer’s disease: overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*. 1991;20(ek 2):S4–12.
 18. Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain J Neurol*. 2009;132(10):2822–30.
 19. Baxendale S, Heaney D, Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive consequences of childhood-onset temporal lobe epilepsy across the adult lifespan. *Neurology*. 2010;75(8):705–11.
 20. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *Lancet*. 2020;395(10225):735–48.
 21. Butler CR, Zeman AZ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain J Neurol*. 2008;131(9):2243–63.
 22. Elliott G, Isaac CL, Muhlert N. Measuring forgetting: a critical review of accelerated long-term forgetting studies. *Cortex*. 2014;54(100):16–32.
 23. Baker J, Zeman A. Accelerated long-term forgetting in epilepsy—and beyond. Erişim: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-45066-7_24.
 24. Weston PSJ, Nicholas JM, Henley SMD, Liang Y, Macpherson K, Donnachie E, ve ark. Accelerated long-term forgetting in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer’s disease: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):123–32.
 25. Avanzini G, Depaulis A, Tassinari A, de Curtis M. Do seizures and epileptic activity worsen epilepsy and deteriorate cognitive function? *Epilepsia*. 2013;54(ek 8):14–21.
 26. Noebels J. A perfect storm: converging paths of epilepsy and Alzheimer’s dementia intersect in the hippocampal formation. *Epilepsia*. 2011;52(ek 1):39–46.
 27. Velez-Pardo C, Arellano JI, Cardona-Gomez P, Del Rio MJ, Lopera F, De Felipe J. CA1 hippocampal neuronal loss in familial Alzheimer’s disease presenilin-1 E280A mutation is related to epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(7):751–6.
 28. Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, Shu H, Lee SE, Naasan G, ve ark. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(9):1158–66.

29. Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen RC. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epilepsy Behav.* 2009;14(1):118–20.
30. Cretin B, Sellal F, Philippi N, Bousiges O, Di Bitonto L, Martin-Hunyadi C, ve ark. Epileptic prodromal Alzheimer's disease, a retrospective study of 13 new cases: expanding the spectrum of Alzheimer's disease to an epileptic variant? *J Alzheimers Dis.* 2016;52(3):1125–33.
31. Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, Mizuiri D, Honma SM, Dowling AF, ve ark. Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2016;80(6):858–70.
32. Ito M, Echizenya N, Nemoto D, Kase M. A case series of epilepsy-derived memory impairment resembling Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009;23(4):406–9.
33. Tombini M, Koch G, Placidi F, Sancesario G, Marciani MG, Bernardi G. Temporal lobe epileptic activity mimicking dementia: a case report. *Eur J Neurol.* 2005;12(10):805–6.
34. Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia.* 2012;53(8):1282–93.
35. Barr WB. Do patients with temporal lobe epilepsy and cognitive decline have Alzheimer's disease or chronic traumatic encephalopathy (CTE)? *Epilepsy Curr.* 2017;17(2):96–8.
36. Bandopadhyay R, Liu JYW, Sisodiya SM, Thom M. A comparative study of the dentate gyrus in hippocampal sclerosis in epilepsy and dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014;40(2):177–90.
37. Blass DM, Hatanpaa KJ, Brandt J, Rao V, Steinberg M, Troncoso JC, ve ark. Dementia in hippocampal sclerosis resembles frontotemporal dementia more than Alzheimer disease. *Neurology.* 2004;63(3):492–7.
38. Lozsadi DA, Chadwick DW, Larner AJ. Late-onset temporal lobe epilepsy with unilateral mesial temporal sclerosis and cognitive decline: a diagnostic dilemma. *Seizure.* 2008;17(5):473–6.
39. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, ve ark. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain J Neurol.* 2019;142(6):1503–27.
40. Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol.* 2017;16(4):311–22.