

Meziyal Temporal Skleroz

İbrahim Bora*

ÖZET. Epilepsi ve meziyal temporal yapıların hasarı arasındaki ilişki uzun zamandan beri bilinmektedir. Meziyal temporal skleroz (MTS) dirençli parsiyel epilepsili hastaların temporal loblarında en sık görülen patolojik değişikliktir. Bu makalede nöbetlerin nedeni ya da sonucu olarak görülen MTS'daki patolojik değişiklikler ve klinik tablo gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler .Hipopampus .epilepsi.

Mesial Temporal Sclerosis

SUMMARY. A relationship between epilepsy and damage to mesial temporal structures has long been recognized. Mesial temporal sclerosis (MTS) is the most common pathological alteration in the temporal lob of patients with intractable partial epilepsy. This review article have clarified pathological changes seen in MTS represent the cause or the effect of seizures.

Key Words .Hipopampus .epilepsy.

Ammon boynuzu sklerozu, hipokampal skleroz yada daha sıklıkla kullanılan meziyal temporal skleroz (MTS) dirençli parsiyel epilepsili hastaların temporal lobunda en sık olarak görülen patolojik değişikliktir^{1,2,3}. Hipokampusu ve sıklıkla amigdala, unkus, parahipokampal girus gibi diğer mesial temporal yapıları tutan nöron kaybı ve gliozise işaret eder⁴. Sıklıkla kompleks parsiyel nöbetlerle (KPN) birlikte. Bu olguların temporal lob örneklerindeki MTS insidansı önceki çalışmalarda % 50-60 oranlarında tespit edilirken⁵ FDG-PET kullanılarak yapılan son araştırmalarda % 79 gibi yüksek olarak bulunmuştur⁶.

MTS, uygun değerlendirme ile Ammon boynuzunun 6 bölgesinin en az 4'ünde ve hipokampusta nöron kaybı % 50 ya da daha fazla olduğu zaman tespit edilir⁷.

Erken çocukluk döneminde uzamış febril konvülsiyon öyküsü olanlarda^{8,9,10}, uzun süredir epileptik nöbet geçirenlerde ve status epileptikus'lu hastalarda sıklıkla görülmektedir⁴.

MTS da hipokampusun CA₁, CA₃ ve hilusunu (CA₄) etkileyen gliozis ve nöron kaybı vardır. CA₂ ve dentate granül hücreleri ise rölatif olarak korunmuştur^{7,11}. Daha az sıklıkla da "end folium sklerozu" görülebilir. Burada hilus ve CA₃ piramidal hücre kaybı vardır. CA₁ piramidal hücreler ise yaşamaktadır¹².

Makroskopik olarak hipokampus büzülmüş dens bir görüntüye sahiptir ve atrofik görünümündedir. MTS üzerine yapılan çalışmalarda heyecan verici gelişmeler eksperimental epilepsi modellerinde ve insan temporal lob epilepsisinde hipokampusda sinaptik reorganizasyonun gösterilmesi ile başlamıştır^{13,14}.

Sıçanlarda kainik asidin intraventriküler olarak verilmesi hipokampusda esas olarak CA₃ ve hilar nöronları harap eder ve MTS'un iyi bir modeli oluşur. CA₁ stratum radiatumunda ve innerdentate moleküler tabakada sinaptik dansitede bir azalma ile birlikte olan bu prosedürden sonra bu bölgede 6-8 hafta içersinde yeni sinapslar oluşur¹⁵. Bu modelde dentate hilus ve CA₃ destrüksiyonu keza mossy liflerinin filizlenmesi ile birlikte.

Represa ve ark. normal sıçanlarda supragranüler tabakada mossy liflerinde filizlenme bulamazken,

* Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroloji ABD

Geliş Tarihi: 7.3.1994

Kabul Tarihi: 13.10.1994

MTS modeli oluşturdukları sıçanlarda supragranüler tabakada mossy liflerinin filizlenmesini yansıtan, kainik asidin bağlanması artma ve koyu bir Timm (+) band bulmuşlardır¹⁶.

Yine Represa ve ark. postmortem çalışmalarda epileptik çocuklarda CA₃ bölgesinde ve area dentata'da mossy liflerinde artma saptamışlardır¹⁷. Daha sonra Sutula ve ark. dirençli kompleks parsiyel nöbetleri nedeni ile opere edilen hastaların temporal loblarının supragranüler ve innerdentate moleküler tabakalarında yoğun olarak mossy lifleri sinaptik terminalleri ve yoğun bir Timm boyanması bulmuşlardır¹⁸.

Yine son zamanlarda sıçanlarda eksperimental olarak oluşturulan Limbik nöbetlerin ilk saati içerisinde dentate granül hücrelerinde Nerve Growth Factor (NGF) messenger RNA'nın (mRNA), hipokampus, amigdala ve piriform korteksde ise Brain derived nörotrofik faktör (BDNF) mRNA'nın arttığı tespit edilmiştir¹⁹. NGF antikorumlarının intrahipokampal enjeksiyonu mossy liflerinin filizlenmesini inhibe eder.

Ultrastrüktürel çalışmalarda eksperimental olarak oluşturulan nöbetlerde CA₁ ve CA₃ bölgelerinde mitokondrilerde şişme, dendritlerde şişme ve genişleme görülmüştür. Bu ödemli alanlar yoğun olarak intramitokondrial Ca⁺⁺ ile doludur. Hasarın nasıl ortaya çıktığı hakkında speküle edilen bir çok mekanizma vardır.

Eksitator amino asitler tarafından direkt olarak reseptör kanalları stimule edilir ve Na⁺ a karşı post sinaptik membran permeabilitesi artar ve depolarizasyona yol açan Na⁺ un bir sonucu olarak voltaja bağımlı kanallar açılır ve Ca⁺⁺ hücre içine girer. Na⁺ ve Ca⁺⁺ un hücre içine girmeleri mitokondrial fonksiyon bozukluğu, protease ve lipase aktivasyonu ve serbest radikallerin aktivasyonuna neden olur. Bu faktörlerin herbiri hücreler için Lethal'dir.

Niçin CA₁, CA₃ ve CA₄ nöronları hasara uğrarken CA₂ ve dentate granül hücrelerinin kısmen korunduğu sorusu MTS patogenezi teorilerinin esasını teşkil etmektedir. CA₂ nöronları, dentate granül hücrelerinden minimal mossy lifleri uyarıları alırlar. Bu da kısmi korunmayı açıklayabilir. Glutamate reseptörlerinin dağılımı da önemli olabilir.

Calbindin, parvalbumin ve Chromogranin A gibi Ca⁺⁺ a bağlanan proteinler protektif etki sağlayabilirler. Bu proteinler CA₂ ve dentate granül hücrelerinde yüksek miktarlardadır²⁰. Şu ana kadar olan konseptte göre nöbetler MTS'un hem nedeni hem de sonucudur. Nöbet aktivitesi herhangi bir nedenle başlar. entorhinal korteks yolu ile potansiyeller hipokampusu ulaşır. Bu DG hücreler ve diğer hipokampal hücrelerin stimülasyonuna yol

açar. DG hücreler mossy liflerini CA₃ nöronlarına gönderirler orada Glutamatın serbestlenmesine yol açarlar. Giderek CA₃ ve sonunda da CA₁ de hücre ölümü olur.

Nöbetler mossy liflerinin filizlenmesine yol açan NGF serbestlenmesine neden olur. Bunun sonucunda DG hücreleri sürekli eksite olur ve sürekli nöbetlere yol açarlar.

- MTS'u olan hastalarda görülen karakteristik semptomlar kompleksi mesial temporal lob epilepsi sendromu (MTLE) olarak ifade edilmektedir²¹. MTLE sendromunda: 1 öyküde komplike febril konvulzasyonların ve ailede epilepsi anamnezinin yüksek insidansı vardır. Başlangıç genellikle yaşamın ilk dekadının ortasından sonradır. Başlangıçtan sonra bazen nöbetler birkaç yıl ara vermektedir. Bu nöbetler genellikle dirençli olmaktadır. Sıklıkla depresyon şeklinde interiktal davranış bozuklukları görülmektedir.

Aura genellikle vardır. En sıklıkla epigastrik duyum hissi, otomatik ve psişik semptomlar, emosyonel bozukluklar, olfaktuar ve gustatuar duyum hissi şeklindedir. Nöbetler bir durgunluk hali ya da bir noktaya bakma şeklinde başlayabilir. Oroalimenter ve kompleks otomatizm siktir. Post iktal dönemde genellikle orientasyon bozukluğu, yakın hafıza bozukluğu, amnezi, eğer nöbet lisan ile ilişkili dominant hemisferden başlarsa disfazi görülür.

Nörolojik muayene genellikle normaldir. Yakın hafıza bozukluğu görülebilir. EEG de unilateral ya da bilateral bağımsız anterior temporal diken dalgalar, bir mesial temporal alanda gelip geçici ya da sürekli ritmik yavaşlama. Derin elektrodlar ile iktal dönemde, sıklıkla yüksek amplitüdü ritmik diken ya da keskin dalga aktivite daha az sıklıkla da düşük voltajlı hızlı aktivite ya da süpresyon aktiviteleri görülür.

- İteriktal olarak FDG-PET ile sıklıkla ipsilateral talamusu ve bazal çekirdekleri de tutan temporal lob hipometabolizmi.

İteriktal SPECT'de genellikle temporal lob hipoperfüzyonu ve ictal SPECT'de karakteristik hipo ve hiperperfüzyon paternleri.

- Kontralateral intrakarotid Na⁺ amobarbital enjeksiyonu ile amnezi ve nörofizyolojik testlerle hafıza bozukluğu ortaya çıkarılması.

MRI da, lezyon tarafında hipokampusun küçük ve atrofik görülmesi ve aynı tarafta temporal horn'da genişleme tanımı koydurur²².

MTLE'si cerrahi olarak tedavi edilen epileptik sendromların prototipidir. Sadece ABD'de bugün için 100.000'in üzerinde cerrahi tedavi için potansiyel aday vardır ve her yıl bu sayıya 5000 yeni epileptik hasta katılmaktadır. Cerrahi tedavi sonrası bu hastaların % 70-80'inde kompleks

parsiyel nöbetler ortadan kalkmaktadır. Sonuçlar yaşam kalitesinin yükselmesi açısından da oldukça başarılıdır. 1992 yılında yapılan 2. Uluslararası Palm Desert Epilepsi Cerrahisi Kongresinde beynin son 10 yılı ele alınmış ve epilepsi cerrahisinde görülen önemli değişiklikler tartışılmıştır. 1986'dan 1990'a kadar olan dönemde cerrahi prosedür uygulanan 8234 olgu ele alınmıştır. Bu olgulardan 4862'sine (% 59) anterior temporal lobektomi, 569'una (% 7) ise amigdala-hipokampektomi uygulanmış ve post operatif yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir²¹. Sonuç olarak teknolojik olarak ve iyi eğitilmiş personelin bulunduğu epilepsi merkezlerinde ve de iyi seçilmiş MTS'lu olguların cerrahi tedavi sonuçları halen oldukça başarılı olarak görülmektedir.

Doç. Dr. İbrahim BORA
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji ABD
Tel: 4428400
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Sperling MR, Wilson G, Engel J et al: Magnetic resonance imaging in intractable partial epilepsy: Correlative studies. *Ann Neurol* 20:57-62, 1986.
2. Brooks BS, King DW, El Gammal T et al: MR Imaging in patients with intractable complex partial epileptic seizures. *AJNR* 11:93-99, 1990.
3. Lesser RP, Modic MT, Weinstein MA et al: Magnetic resonance imaging (1.5 Tesla) in patients with intractable focal epilepsy. *Arch Neurol* 43:367-371, 1986.
4. Pringle CE, Blume WT, Munoz DG, Leung LS: Pathogenesis of mesial temporal sclerosis. *Can J Neurol Sci* 20:184-193, 1993.
5. Corwllis JAN, Meldrum TS: *Epileptis in Blackwood W. Corellis JAN (eds): S. Greenfield Neuropathology. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc. 921-950, 1984.*
6. Engel J, Brown WJ, Kuhl DE et al: Pathological findings underlying focal temporal lobe metabolism in partial epilepsy. *Ann Neurol* 12:518-528, 1982.
7. Babb TL, Brown WJ: Pathologic findings in epilepsy. In: Engel J Jr. ed. *Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press, 520-524, 1987.*
8. Meencke HJ, Veith G: Hippocampal sclerosis in epilepsy. In: Luders HO ed. *Epilepsy surgery. New York: Raven Press. 705-715, 1991.*
9. Falconer MA, Serafetinides EA, Corsellis JAN: Etiology and Pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 10:233-240, 1964.
10. Sagar HJ, Oxbury JM: Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: Correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol* 22:334-340, 1987.
11. Sutula TP: Experimental models of temporal lobe epilepsy: New insights from the study of kindling and synaptic reorganization. *Epilepsia*. 31:545-554, 1990.
12. L-Brutan CJ: *The Neuropathology of temporal lobe epilepsy. New York: Oxford University Press 1988.*
13. Nadler JV, Perry BW, Cotman CW: Selective reinnervation of hippocampal area CA₁ and the fascial dentata after destruction of CA₃ and CA₄ afferents with kainic acid. *Brain Res* 182:1-9, 1980.
14. de Lanerolle NC, Kim JH, Robbins RJ, Spencer D: Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 495:387-395, 1989.
15. Nadler JV, Perry BW, Gentry C, Cotman CW: Loss and reacquisition of hippocampal synapses after selective destruction of CA₃-CA₄ afferents with kainic acid. *Brain Res* 191:387-403, 1980.
16. Represa A, Tremblay E, Ben-Ari Y: Kainate binding sites in the hippocampal mossy fibres: Localization and plasticity. *Neuroscience* 20:739-748, 1987.
17. Represa A, Robain O, Tremblay E, Ben-Ari Y: Hippocampal plasticity in childhood epilepsy. *Neurosci Lett*. 99:351-355, 1989.
18. Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L: Mossy fibre synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 26:321-330, 1989.
19. Gall CM, Isackson PJ: Limbic seizures increase neuronal production of messenger RNA for nerve growth factor. *Science* 245:758-761, 1989.
20. Sloviter RS: Calcium binding protein (calbindin-D_{28k}) and parvalbumin immunocytochemistry: localization in the rat hippocampus with specific reference to the selective vulnerability of hippocampal neurons to seizure activity. *J Comp Neurol* 280:183-196, 1989.
21. Engel J: Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the second International PALM Desert Conference on the Surgical Treatment of the epilepsies (1992). *Neurol* 43:1612-1617, 1993.
22. Wieser HG, Engel J, Williamson PD, Babb TL, Gloor P: Surgically remediable temporal lobe syndromes. In: Engel J ed. *Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press, p. 49-63, 1993.*