

Mesial temporallapsepilepsi – en kirurgisk sygdom?

Klinisk assistent Vibeke Sejer Hansen & overlæge Per C. Sidenius

Aarhus Universitetshospital, Århus Sygehus, Neurologisk Afdeling

Der er i Danmark mindst 4.000 personer, som på trods af behandling har hyppige og invaliderende epileptiske anfald. En del af disse kan behandles operativt med fjernelse af den epileptogene læsion. Over halvdelen af de opererede epilepsipatienter har temporallapsepilepsi (TLE). Hos hovedparten befinder focus sig mesialt i temporallappen, og hos størstedelen kan der ved efterfølgende patologisk undersøgelse konstateres forandringer i form af hippocampussklerose (HS). HS kan påvises noninvasivt ved MR-skanning. Patienter med HS er erfaringsmæssigt vanskelige at behandle medicinsk, og HS er den bedste markør for anfaldsfrihed efter operation. Mesial temporallapsepilepsi (MTLE) med hippocampussklerose er en svært invaliderende sygdom, hvor dogmet, at epilepsi bør behandles medicinsk, ofte kommer til kort. Vi vil i denne artikel beskrive disse patienter, og hermed sætte fokus på en sygdom, hvor kirurgiske overvejelser bør indgå langt tidligere, end det sker i dag.

Den tilgængelige viden om MTLE stammer langt overvejende fra studier af patienter med medicinsk behandlingsrefraktær epilepsi, det vil sige patienter, der er udredt med henblik på kirurgisk behandling. De kliniske karakteristika særligt med hensyn til sværhedsgrad og prognose er derfor ikke nødvendigvis repræsentative for hele populationen. I en netop udgivet rapport [1] fra International League Against Epilepsy (ILAE) gennemgås den eksisterende viden om MTLE med HS, og det fremgår af rapporten, at der er store huller i den aktuelle viden og behov for intensiveret forskning på området.

Epidemiologi

To tredjedele af voksne patienter med nydiagnosticeret epilepsi har fokal epilepsi, og af denne gruppe har over halvdelen temporallapsepilepsi. Der skelnes mellem TLE med focus i de mesiale dele af temporallappen, som udgør to tredjedele af alle tilfælde, og neokortical eller lateral TLE, som udgør en tredjedel. Af andre epilepsiformer med focus i temporallappen kan nævnes familiær TLS og autosomal dominant TLE, som begge er benigne familiære epilepsiformer.

Forekomsten af HS blandt patienter med MTLE kendes ikke, da der ikke foreligger populationsundersøgelser. Blandt patienter med refraktær epilepsi under kirurgiudredning er fundet forekomster på op til 70% [2], mens der ved undersøgelser af bredere patientkategorier er påvist HS hos hhv. 13% og 25% [3, 4]. Disse undersøgelser baseres imidlertid på

kvalitative vurderinger af MR-billederne, og den reelle forekomst er derfor muligvis større.

HS ses også hos børn, men formentlig knap så hyppigt som hos voksne, og optræder ofte samtidig med andre læsioner som f.eks. migrationsdefekter.

Ætiologi

HS er det hyppigste fund ved MTLE, som herudover kan være forårsaget af udviklingsanomalier, benigne eller maligne tumorer, vaskulære malformationer, cerebral infektion, traume eller cerebrovaskulær sygdom. HS viser sig ved et karakteristisk mønster af nervecelletab og gliose i hippocampus. Synaptisk reorganisering af de resterende neuroner giver anledning til hypersynkronisering – basis for epileptiske anfald. HS er som regel unilateral, men kan være til stede bilateralt og er da overvejende asymmetrisk.

Feberkræmper er den hyppigst forekommende disponerende faktor [5], men også forekomsten af fødsels- og hovedtraumer, encephalitis og meningitis er øget hos patienter med MTLE og HS. Hos en mindre gruppe af patienter kan ikke påvises disponerende faktorer. Ca. 10% af patienterne har epilepsi i familien [5, 6], og der er også blandt familiemedlemmer øget forekomst af feberkræmper.

Skade på hippocampus kan give kognitive skader, hovedsagelig forstyrrelser i hukommelsen, særlig korttidshukommelsen. Tværsektionsstudier har peget på, at der sker skade på hippocampus i takt med anfaldsaktiviteten, men resultaterne har langt fra været samstemmende. De sidste par år er der imidlertid blevet publiceret to longitudinelle studier, som tyder på, at der sker progredierende skade i takt med anfaldsaktiviteten, men de har begge kun involveret et beskedent antal patienter [7].

Klinik

Grundlaget for den kliniske epilepsidiagnose er, at anfaldsfænomener afspejler aktivering af specifikke cerebrale områder. De senere års studier af anfaldsfænomener har undersøgt patientgrupper, udvalgt på basis af, at de har opnået anfaldsfrihed efter operation [5, 8]. Dette ud fra en antagelse om, at det bortopererede område må inkludere focus. Dette giver homogene, men meget selekterede patientgrupper, og betyder samtidig, at oplysningerne ikke nødvendigvis kan overføres til hele populationen af patienter med MTLE.

Begreberne komplekse fokale anfald og temporallapsanfald bruges fejlagtigt ofte synonymt. Temporallapsanfald kan være simple eller komplekse med eller uden sekundær generalisering, medens komplekse anfald ikke altid har fokus i temporallappen.

Mesial TLE debuterer som regel i skolealderen eller tidlig voksenalder. Der kan forekomme simple fokale anfald i årene

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

op til epilepsidiagnosen stilles, hvilket typisk sker i forbindelse med komplekse eller generaliserede anfald. Den dominerende anfaldstype er kompleks fokale anfald ofte forudgået af en aura. Auraer forekommer også isoleret som simple anfald.

Det hyppigste aurfænomen er abdominal aura ofte i form af en opadstigende fornemmelse i epigastriet, snurren eller ubehag [5, 6, 8]. Andre aurfænomener er angst, lugt- eller smagshallucinationer og déjà vu-oplevelser eventuelt i kombination. Autonome symptomer i form af pupildilatation, kvalme, bleghed eller rødmen er hyppige.

Ved starten af det komplekse fokale anfald stopper patienten typisk op, kigger sig eventuelt omkring, heraf udtrykket *the motionless stare*. Herefter kan ses orale automatismer (smasken, synken, bøvsen), repetitive automatismer af overekstremiteter (pillen, fumlens) (oftest ipsilateralt til focus), samt hyppigt dystoni af kontralaterale overekstremitet ledsaget af sløret bevidsthed. Der ses hos en del af patienterne hoveddrejning, i starten af anfaldet er den typisk ipsilateral til focus, som et sent fænomen umiddelbart inden sekundær generalisering typisk kontralateral til fokus [9]. Der kan forekomme formet tale (oftest ved anfald med udgangspunkt i nondominante hemisfære) eller uforståelige lyde i forbindelse med anfald. Sekundær generalisering ses ofte, men status er formentlig relativ sjælden. Post-iktal ses sædvanligvis en længerevarende konfusionsperiode, eventuelt ledsaget af post-iktal afasi ved anfald udgået fra sprogdominante hemisfære. Der er som regel amnesi for anfaldet.

Det mest karakteristiske for MTLE er abdominal aura efterfulgt af orale automatismer, men intet isoleret symptom er specifikt for MTLE. Ovenstående anfaldsmønster er hyppigere forekommende ved denne epilepsiform end ved de hyppigste differentialdiagnostiske muligheder, lateral TLE og frontallapseelepsi (Figur 1). Det kliniske billede ved lateral TLE er mindre velbeskrevet end ved MTLE. Der er et betydeligt overlap i de kliniske manifestationer, muligvis betinget af hurtig impulsspredning til de mesiale dele af temporallappen. Visse symptomer er specielt værdifulde ved skelnen mellem de forskellige former for komplekse fokale anfald, navnlig hvis flere af symptomerne er til stede samtidig (Tabel 1).

Diagnose

En præcis diagnose tidligt i forløbet er specielt vigtig i forhold til rådgivning om prognosen. Diagnosen baseres på kliniske oplysninger, elektroencefalografi (EEG) og billeddiagnostik.

Patienter med MTLE og hippocampussklerose har:

- øget familier forekomst af epilepsi og feberkræmper
- øget forekomst af risikofaktorer, særligt feberkræmper
- tidlig epilepsidebut
- atrofi af hippocampus og øget T2-signal ved MR-cerebrum
- øget risiko for medicinsk behandlingsresistens
- god prognose efter operation

MTLE = mesial temporallapseelepsi

Figur 1. Mesial temporallapseelepsi og hippocampussklerose.

Tabel 1. Differentialdiagnostik ved kompleks partielle anfald.

Symptomer	Mesial TLE	Neokortikal TLE	Frontallapseelepsi
Epigastrisk aura	++	–	–
Angst	++	–	+
Autonome symptomer	+++	+	+
Lugt/smagshallucinationer	++	+	–
Psykisk aura (f.eks. déjà vu)	+	++	–
Auditive hallucinationer	–	++	–
Orale automatismer	+++	++	+
Udtalt motorisk komponent	–	+	+++
Anfaldsvarighed >1 min	+++	++	+
Postiktal konfusion	+++	+++	–
Ophobede anfald	–	–	++
Natlige anfald	+	+	+++

TLE = temporallapseelepsi

+++ = meget hyppigt, ++ = hyppigt, + = kan ses, – = sjældent

Ifølge en nyligt udgivet rapport fra ILAE er det eneste nødvendige kriterium for diagnosen den typiske anfaldsfænomologi, som beskrevet ovenfor [1], mens andre oplysninger er med til at styrke en korrekt diagnose.

Klinik

Som beskrevet ovenfor er der tegn som er typiske for et anfald med fokus mesialt i temporallappen, men der foreligger ikke aktuelt diagnostiske kriterier. De fleste patienter med MTLE vil have normal neurologisk undersøgelse, og en sådan vil som regel ikke bidrage til diagnostikken. Ved neuropsykologisk undersøgelse vil der undertiden kunne påvises lateraliserede kognitive udfald.

Elektroencefalografi

Da focus ved mesial temporallapseelepsi ligger dybt i temporallappen, er det ofte ikke muligt at identificere fokus med almindeligt overflade-EEG. Et enkelt rutine-EEG vil således kun afsløre specifikke forandringer hos halvdelen. Med gentagne undersøgelser og kontinuerlige optagelser (video-EEG) inklusive søvn kan der ses forandringer hos 70-80%. Det hyppigste interiktale EEG-fund ved mesial TLE er *spikes* og *sharp waves* anterotemporalt. Bilateral (uafhængig) aktivitet ses ikke sjældent [5].

Billeddiagnostik

Billeddiagnostik har fået en større og større rolle i udredningen af epilepsi i takt med, at flere og flere af de såkaldt kryptogene epilepsier har vist sig at have en strukturel årsag. Imidlertid indgår billeddannende undersøgelser ikke i den aktuelle klassifikation af epilepsiformer. Ved MR-skanning påvises HS ved ipsilateral atrofi af hippocampus og forøget signal på T2-vægtede billeder. Der er siden starten af 1990'erne udviklet kvantitative metoder, som med stor sensitivitet og specificitet kan påvise hippocampussklerose. MR-skanning med kvantitative målinger af hippocampus bør foretages ved mistanke om MTLE.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Patienter med mesial temporallapsepilepsi, som har fortsatte anfald på trods af behandling med tre antiepileptika i maksimalt tolerable doser, bør viderehenvises med henblik på kirurgisk vurdering inden for to år, efter diagnosen stilles.

Differentialdiagnose

MTLE skal primært skelnes fra nonpileptiske tilstande, dernæst fra epilepsi med focus i andre regioner. Simple fokale anfald kan imitere dyspepsi eller psykisk lidelse som f.eks. angstanfald. MTLE skal skelnes fra TLE med fokus i neocortex og fra epilepsi med ekstratemporalt focus, og her kan som nævnt specielt skelnen fra frontallapsanfald være vanskelig.

Behandling

Medicinsk

Den medicinske behandling af temporallapsepilepsi adskiller sig ikke fra behandlingen af andre former for fokal epilepsi, men det er vigtigt at understrege, at hvis patienten ikke bliver anfaldsfri på det tredje antiepileptikum er chancen for at opnå anfaldsfrihed medicinsk forsvindende lille [10].

Kirurgisk

Kirurgisk behandling af behandlingsresistent temporallapsepilepsi har i et randomiseret studie vist sig betydeligt mere effektivt end medicinsk behandling [2]. Andelen af patienter med frihed for anfald med bevidsthedspåvirkning var et år efter operationen 58% mod 8% i den medicinsk behandlede gruppe.

I retrospektive studier er påvist anfaldsfrihed hos 70-90%. Også børn kan opereres og ofte med godt resultat. Faktorer som har vist sig at medføre en god prognose efter operation er ensidig hippocampussklerose, tidlig debutalder og forekomst af feberkrampe [6].

Prognose

Medicinsk behandlingsresistens forekommer med betydelig større hyppighed hos patienter med HS end hos patienter uden. I to nyere studier af patienter med fokal epilepsi var kun hhv. 11% og 42% af patienterne med HS anfaldsfri mod hhv. 36% og 59% blandt patienter uden [3, 4].

Patienter med behandlingsrefraktær TLE får tiltagende hukkommelsesproblemer, som også synes mere udtalte ved tilstedeværelse af HS.

Det er imidlertid et kontroversielt spørgsmål, hvorvidt progressionen er relateret til selve anfaldene, eller om den er en del af den tilgrundliggende lidelse.

Endelig er der markant forhøjet forekomst af depression hos patienter med TLE, specielt hos de behandlingsrefraktære. Patienter med HS har sandsynligvis større risiko for udvikling af depression end patienter med neokortikal TLE.

Konklusion

Mesial temporallapsepilepsi med hippocampussklerose er en veldefineret sygdoms enhed, hvor medicinsk behandling ofte svigter. Ukontrolleret epilepsi er en invaliderende sygdom, både hvad angår morbiditet og livskvalitet. Undersøgelser peger på, at de epileptiske anfald følges af skade på cerebrale strukturer, specielt hippocampus. Effektiviteten af kirurgisk behandling er veldokumenteret. En del patienter med medicinsk behandlingsresistent epilepsi kan ved tidlig identifikation og tilbud om kirurgi spares for mange års invaliderende anfald.

Korrespondance: *Vibeke Sejer Hansen*, Neurologisk Afdeling, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C.
E-mail: vibeke@akhphd.au.dk

Antaget: 6. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004;45:695-714.
2. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Eng J Med* 2001;345:311-8.
3. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001;42:357-62.
4. Semah F, Picot M-C, Adam C et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-62.
5. French JA, Williamson PD, Thadani VM. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993;34:774-80.
6. Janszky J, Schulz R, Ebner A. Clinical features and surgical outcome of medial temporal lobe epilepsy with a history of complex febrile convulsions. *Epilepsy Res* 2003;55:1-8.
7. Brielmann RS, Berkovic SF, Syngeniotis A. Seizure-associated hippocampal volume loss: a longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002;51:641-4.
8. Gil-Nagel A, Risinger M. Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997;120:183-92.
9. Williamson PD, Thadani VM, French JA. Medial temporal lobe epilepsy: videotape analysis of objective clinical seizure characteristics. *Epilepsia* 1998;39:1182-8.
10. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Eng J Med* 2000;342:314-9.