

**T.C.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı**

**KOMPLEKS PARSIYEL EPİLEPSİDEKİ KOGNİTİF  
BOZUKLUKLARDA  
HİPOKAMPAL ATROFİNİN ROLÜ**

**Dr. KEZBAN GÜLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. GALİP AKHAN**

**2005-İSPARTA**

## ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, sevgi ve saygı çerçevesinde birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum başta tez danışman hocam Prof. Dr. Galip AKHAN ve anabilim dalı başkanımız değerli hocam Doç. Dr. Süleyman KUTLUHAN'a, eğitim hayatımda ve tezimdaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Serpil DEMİRCİ'ye, beş yıl boyunca desteğini bizden esirgemeyen, hoşgörü sahibi değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince sonsuz destek ve katkıları ile, hiçbir yardımı benden esirgemeyerek tezime ışık tutan, değerli insan Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Orhan OYAR'a sonsuz teşekkürler.

Beş yılımı severek paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, nöroloji servisi çalışanlarına, radyoloji teknisyenlerine, eğitim hayatım boyunca gösterdikleri sonsuz sevgi ve destekleri ile bugünlere ulaşmamı sağlayan sevgili anne ve babama çok teşekkür ederim.

**İÇİNDEKİLER**

	Önsöz	ii
	İçindekiler	iii
1.	GİRİŞ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1.	Epilepsi	3
2.1.1.	Temporal Lobun Kompleks Parsiyel Nöbetleri	5
2.1.1.1.	Kognitif Semptomlar	6
2.1.1.2.	Psikomotor Aktivite	6
2.1.1.3.	Psikosensorial Fenomenler	6
2.1.1.4.	Affektif Bozukluklar	7
2.1.1.5.	Otonom Aktivite	7
2.1.2.	Mezial Temporal Lob Epilepsi Sendromu	8
2.1.3.	Temporal Lob Epilepsisinde Anatomik Fیزیopatoloji	9
2.2.	Epilepsi ve Kognisyon	11
2.2.1.	Nöbetlerin Kognisyona Etkisi	13
2.2.2.	Antiepileptik İlaçların Kognisyona Etkisi	14
2.2.3.	Temporal Lobektominin Kognitif Riskleri	15
2.2.4.	Dirençli Nöbetlerin Kognitif Riskleri	16
2.2.5.	Vagal Sinir Stimülasyonunun Kognitif Etkileri	16
2.3.	Bellek ve Bellek Bozuklukları	16
2.3.1.	Mezial Temporal Lob Epilepsisinde Bellek	19
2.3.2.	Epilepside Kognitif Bozukluklar	21
2.3.3.	Epilepside Nöropsikolojik Değerlendirme	23
2.4.	Epilepside Nörogörüntüleme	27
2.4.1.	Hipokampal Volumetri	29
3.	MATERYAL VE METOD	31
4.	BULGULAR	34
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ	42
6.	ÖZET	47
7.	SUMMARY	48
8.	KAYNAKLAR	49

## GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi, merkezi sinir sisteminde farklı bozukluklarla ortaya çıkan anormal, tekrarlayıcı ve aşırı nöronal deşarjla karakterize bir durumdur. Nöroloji pratiğinde; çocukluk ve ergenlik çağında en sık, erişkinlerde ise beyin damar hastalıklarının ardından, ikinci sıklıkta rastlanan bir hastalık olarak bilinmektedir (1, 2).

Epilepsi her yaşta, değişik coğrafi bölgelerde ve sosyoekonomik şartlardaki bireyleri etkiler. Epilepsi insidansı, herhangi bir tetikleyici faktörün eşlik etmediği nöbetler için gelişmiş ülkelerde 4-7/10000 olarak bildirilmektedir (3). Epilepsi insidans çalışmalarında gelişmiş ülkelere göre gelişmekte olan ülkelerde insidans daha yüksek olarak bulunmuştur (4,5). Aktif epilepsi prevalansı ise binde 4-10 arasında değişmektedir (4).

Epileptik nöbetlerin sınıflandırılması nöbetlerin nedeni, rekürrens oranı ve farklı nöbet türlerinin tedaviye verdikleri yanıtları belirleme açısından oldukça faydalıdır. Bazı nöbet türleri medikal tedaviye çok iyi yanıt verirken, bazıları da cerrahiden yararlanır. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliği'nin (ILAE) 1981 yılında yayınladığı sınıflandırma sistemine göre nöbetler parsiyel ve jeneralize olmak üzere iki geniş gruba ayrılır (6). Parsiyel nöbetler; basit parsiyel (şuurda bozulma olmaksızın görülen nöbetler) ve kompleks parsiyel (şuurda bozulma ile birlikte olan nöbetler) şeklinde alt gruplara ayrılır (4,7).

Parsiyel nöbetlerin % 50'den fazlasını oluşturan temporal lob nöbetleri; zengin ve ilginç semptomatolojisi nedeniyle üzerinde en çok araştırma yapılan parsiyel epilepsi türünü oluşturur (2). Temporal lob orijinli epilepsi nöbetleri; öykü, iktal semptomlar, elektroensefalografi (EEG) ve nörogörüntüleme bulguları, nöropsikolojik özellikleri ve altta yatan nöropatolojik durumlardaki önemli heterojenite ile karakterizedir (8).

Farklı bir sendrom olarak önerilen mezial temporal lob epilepsi (MTLE) sendromunda hipokampal skleroz tanımlayıcı karakteristik özelliştir. MTLE sendromu içinde nöropsikolojik tablo ve sendrom ile uyumlu kognitif özellikler bulunur (9,10). Odak soldaysa sözel, sağdaysa görsel modalitede bellek defektleri görülebilir, ancak belirgin ve yaygın kognitif defektlerin varlığı MTLE 'de görülmez (11). Bellek bozuklukları nöbetlerin sıklaşması ile birlikte giderek ilerler.

Eğer nöbetler kontrol altında tutulursa bellek düzelir. Bu yüzden hastaların nöropsikolojik değerlendirmesi detaylı bir şekilde yapılmalıdır (12).

Nöropsikolojik değerlendirme hipokampal hücre hasarının derecesi ile bağlantılı olarak tutulan hemisferde bellek ile ilişkili fonksiyon bozuklukları gösterir (13). Birçok çalışmada, dirençli temporal lob epilepsili (TLE) hastalarda nöropatolojik bulguların, cerrahi sonrası prognozun, nöropsikolojik bulguların ve postoperatif bellek bozukluğunun derecesinin, volumetrik inceleme ile hipokampusta saptanan bozukluğun derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9 -15).

Volumetrik inceleme zaman ve emek harcanması gerektiren bir yöntemdir. Birçok olguda uygun görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı koşullarda, kalitatif görsel değerlendirme unilateral hipokampus atrofisini saptamada yeterli olabilmektedir (16-17). Volumetrik incelemenin en önemli kullanım alanı klinik araştırmalardır. Volüm ölçümleri hipokampus atrofisinin görsel olarak derecelendirilmesi ile sağlanacak bilgi yerine, objektif sayısal değerler sağlar (18). Böylece nöropsikolojik bulguların, cerrahi sonrası prognozun, postoperatif bellek bozukluğunun derecesinin saptanmasına olanak verir. Klinik çalışmalar için istatistiksel değerlendirme yapılmasını kolaylaştırır.

Başta bellek bozukluğu olmak üzere, epileptik nöbetlere eşlik eden kognitif bozukluklar, bazen nöbetlerin kendisinden daha yıkıcı olabilir (19). Epileptik hastalarda kognitif bozukluk ile ilgili araştırmalar olmasına rağmen, kompleks parsiyel tip epilepside sık görülen kognitif bozuklukların hipokampal atrofi ile arasındaki ilişkiyi araştıran tatmin edici çalışma yoktur. Çalışmamızın amacı kompleks parsiyel epilepsilerde kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi ve hipokampal atrofünün kognitif fonksiyonlardaki rolünün saptanmasıdır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epilepsi

Epilepsi sözcüğü Grekçe'deki 'epilepsia'dan türer ve nöbet anlamına gelir. Epilepsi beyindeki nöronların artmış uyarılabilirliğinden (nöronal hipereksitabilite) kaynaklanan, şuur değişiklikleri ile birlikte olan ya da olmayan, motor, duyuşal, otonomik ya da psişik semptomlarla karakterize bir klinik durumdur (2,4,20).

Normal koşullar altında nöronal deşarj ritmiktir ve tekrarlayıcı eksitatör ve inhibitör etkileşimlerin bir sonucudur. Epilepsi nöbeti gri maddedeki artmış, hızlı ve lokal elektriksel boşalımlardan köken alır. Nöbetler zaman içinde her hasta için, belli bir paternde, genellikle spontan olarak veya bazen tetikleyen faktörlere bağı olarak tekrarlar (4,7,8).

Epilepsi herhangi tetikleyici faktörün eşlik etmediğı iki ya da daha fazla tekrarlayan nöbetlerle karakterizedir (4). Nöbetler arasında hasta genellikle normal yaşantısını sürdürür. Nöbet aralıkları ve tipleri son derece değışken olmakla birlikte, aynı hastada genellikle aynı bir veya belli birkaç nöbet tipi tekrarlama eğilimi gösterir (2).

Epilepsi insidansı toplumdandan topluma değışmekle birlikte, genellikle yılda yüzbinde 40-70 olarak bildirilmektedir (3). Doğumdan sonraki ilk birkaç ayda insidans en yüksektir. Erişkin yaşamda insidans daha düşük olarak stabil bir seyir izler, yaşlanma ile birlikte insidans yeniden artar (2-4).

Epilepsilerin %50-60'ı 16 yaşından önce başlar. İnsanların yaklaşık olarak % 6-9'u yaşamlarının bir döneminde en azından bir kez nöbet geçirir (4). Aktif epilepsi prevalansı ise binde 4-10 olarak verilmektedir (2-5). Yaşam boyu kümülatif insidans yaklaşık %3 olarak saptanmıştır (2). Bu farklılık epilepsinin bazı hastalarda geçici bir doğası olmasından kaynaklanmaktadır.

Beyinde eksitasyonun temel göstergesi eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP), inhibisyonun temel göstergesi ise inhibitör post sinaptik potansiyellerdir (IPSP). Epilepsinin temelinde bu fizyolojik değışiklikler yatmaktadır (4). Glutamat en önemli exitatör nörotransmitter, gabaaminobutirik asit (GABA) en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Primer jeneralize nöbetlerde GABAerjik inhibisyon

kaybı ‘fasilitatör’ rol oynar. Artmış glutamaterjik exitasyon da diğerk bir potansiyel epileptojenik mekanizma olarak bilinmektedir (21,22).

Epileptojenik odak olarak adlandırılan bölgede ‘pacemaker’ hücreler yer almaktadır. Bu hücreler tam olarak bilinmeyen nedenlerle, artmış uyarılma ve anormal ateşlenme özelliğı gösterirler (2). Epileptik bir nöbet sırasında beyindeki nöronların hipersenkron ve repetitif aktivasyonu söz konusudur.

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Birliğı 1981 yılında yayınladığı sınıflandırma sistemine göre nöbetler parsiyel ve jeneralize olmak üzere 2 geniş gruba ayrılır (6). Korteksin sınırlı bir alanından kaynaklanan nöbetler parsiyel nöbetler olarak, başlangıcından itibaren simetrik ve senkron olarak tüm korteksi tutan nöbetler jeneralize nöbetler olarak isimlendirilir (4).

Parsiyel nöbetler; şuurda bozulma olmaksızın görülen basit parsiyel nöbetler ve şuurda bozulma ile birlikte olan kompleks parsiyel nöbetler olmak üzere iki gruba ayrılır (23). Burada şuur dış stimuluslara hastanın cevabı ve uyanıklığın derecesi olarak tarif edilir. Eğer hasta nöbetin bir bölümünde ya da nöbet sırasında amnezik ise nöbet genellikle kompleks parsiyel nöbet olarak tanımlanır.

Parsiyel nöbetlerin başlangıç bulguları; nöbetin başladığı bölge hakkında ipucu verir. Basit parsiyel nöbetlerde bilinç değışikliğı olmaz. Motor, duysal, otonomik ya da psikişik belirtilerle karakterizedir (7). Psikişik semptomlarla seyreden basit parsiyel nöbetlerde ‘deja vu’, ‘jamais vu’ gibi bellek bozuklukları ya da korku ve sinirlenme gibi affektif semptomlar ortaya çıkar (20). Bu durumlarda kompleks parsiyel nöbetlerden ayırım zor olabilir. Kompleks parsiyel nöbetlerde hastalar tarafından ikaz edici bulgu olarak tariflenen semptomlar ‘aura’ olarak isimlendirilir. Kompleks parsiyel nöbetleri basit parsiyel nöbetlerden ayıran en önemli özellik bilinçte değışikliklerin olmasıdır (8).

Parsiyel olarak başlayan nöbet tüm beyne yayıldığı zaman sekonder jeneralize olan parsiyel nöbet olarak isimlendirilir (24). Sekonder jeneralize nöbetler genellikle tonik-kloniktir. Fakat jeneralizasyon fazı sıklıkla asimetric postür, hemikonvulzif aktivite ya da baş ve gözlerin deviasyonu şeklinde başlar.

Kompleks parsiyel nöbetler, basit parsiyel nöbetler sırasında veya sonrasında gelişen bilinç kaybı ile karakterizedir (23). Bazı durumlarda bilinç kaybı nöbetin başında meydana gelir ve bu sırada nöbetin tek bulgusu olabilir. Bazen de bilinç

kaybını takiben otomatizmalar ortaya çıkar ve sekonder jeneralizasyon bile gözlenebilir.

Beyin fonksiyonlarının dinamik yapısı göz önüne alındığında beynin anatomik olarak loblara bölünmesi yetersiz kalmaktadır (2). Karmaşık entegrasyonları olan nöral yollar yapay anatomik sınırlarla örtüşmediğinden epileptik nöbetlerin klinik profillerinin belirlenmesinde anatomik bölümlenimin yeterli bir kriter olamayacağı ve klinik belirtilerin çok değişken olabilen yayılım patternleri sonucunda ortaya çıktığı unutulmamalıdır (8). Bu nedenle korteksin çeşitli bölgelerinden benzer özellik gösteren nöbetler ortaya çıkabilmekte, ya da aynı kortikal odaktan birbirinden farklı nöbetler kaynaklanabilmektedir.

### **2.1.1. Temporal Lobun Kompleks Parsiyel Nöbetleri**

Temporal lob nöbetleri parsiyel nöbetlerin %50'den fazlasını oluşturur (2,25). 'Temporal lob nöbeti' ve psikomotor nöbet terimleri, kompleks parsiyel nöbet tanımı yerine kullanılabilen uygun bir tanım değildir (4). Pek çok kompleks parsiyel nöbet temporal lob dışındaki bir odaktan kaynaklanır ve çoğu zaman temporal loba yayılım gösterir. Bazen de temporal lobdan kaynaklanan nöbetler ekstratemporal alanlara yayılabilir. Kompleks parsiyel nöbetler sırasında temporal ve frontal lob aktivasyonu sıklıkla gözlenir ve frontal lob kaynaklı kompleks parsiyel nöbetlerde çoğu kez epileptik aktivitenin temporal lobdan kaynaklandığı zannedilir. Aslında frontal ve temporal loblar arasında varolan yoğun bağlantılar düşünüldüğünde bu sonuç çok şaşırtıcı değildir. Kompleks parsiyel nöbetler aslında aynı başlık altında toplanan bir dizi hastalık grubudur (2,8).

Kompleks parsiyel nöbetler her yaşta görülebilir. Kompleks parsiyel nöbetlerin tanınmasındaki en önemli faktör nöbet sırasında veya öncesinde gelişen bilinç bozukluğu veya kaybidir. Bilinç değişikliği 'rüya hali' gibi algılanır (26). Hasta alışılmadık bir şeylerin olduğunu fark eder, rüyayı dışarıdan izliyormuş gibidir. Bilinç değişikliğine kognitif semptomlar, psikomotor aktivite, psikosensoryel fenomenler, affektif bozukluklar, otonom aktivite eşlik eder. Bu özellikler aşağıda belirtilmiştir.



### **2.1.1.1. Kognitif Semptomlar**

Rüya hali sırasında depersonalizasyon veya çevreden kopma hissi ile giden ani başlangıçlı yabancılaşma duygusu olabilir. ‘Deja vu’ veya ‘jamais vu’ görülebilir (20). Gerçeğin rüya gibi algılandığı derealizasyon veya otoskopi görülebilir. Kompleks parsiyel nöbetler sırasında dinsel mistik duyguların alevlenmesi görülebilir. Bu durum postiktal döneme taşkınlık veya cinnet derecesinde taşınabilir. Zaman algısında değişiklik veya rekürren bir düşüncenin kendini ön plana çıkardığı zorlu düşünme şeklinde kognitif değişiklikler de olabilir. Bazı hastalarda iktal veya postiktal dönemde şizofreni benzeri semptomlar görülebilir (25). Diğerlerinde ise nöbet aktivitesinin devam etmesi mental yıkıma neden olabilir. Nöbetin başında konuşmada duraklama görülebilir veya hasta disfazik ya da dizartik olabilir (26-27).

### **2.1.1.2. Psikomotor Aktivite**

Bilinç kaybı sırasında otomatik stereotipik hareketler gözlenebilir. Yalanma, çiğneme, üstünü başını çekiştirme veya kaşınma, okşama gibi hareketler de olabilir. Unilateral tonik postür, nöbet odağının karşı tarafında distonik postür veya baş ve gövdede bir tarafa dönme meydana gelebilir. Nadiren de hasta nöbet öncesinde başlamış olduğu harekete nöbet sırasında da devam edebilir (28). Yürüme, koşma, soyunma, ellerle arama hareketi veya kalabalığın ortasında idrar yapma gibi karmaşık davranışlar ender olarak görülebilir. Bazen yoğun korku hissi nedeni ile hastalar tehlikeyi önlemeye veya kaçmaya çalışıyormuş gibi davranabilirler. Bir odadaki eşyaların yerini değiştirme, araba kullanma birkaç blok öteye yürüme gibi amaca yönelik görülen daha karmaşık aktiviteler bazen bildirilmektedir (27-29). Bu aktiviteler transient global amneziye benzerlik gösterir.

### **2.1.1.3. Psikosensorial Fenomenler**

Hallüsinasyonlar ve algı bozuklukları şeklinde iki tür bozukluk görülebilir. (30,31). Vizüel hallüsinasyonlar genellikle ışık çakmaları veya ışık topları şeklinde elementer karakterdedir. Bazen manzara veya insan figuru şeklinde kompleks

stereotipik görsel hallüsinasyonlar da meydana gelebilir (32). İşitsel hallüsinasyonlar sırasında genellikle hışırtı veya zil sesi algılanmakla birlikte tanıdık ya da yabancı insan sesleri şeklinde hallüsinasyonlar olabilir. Atak sırasındaki konuşmaların ayrıntılarını hasta daha sonra hatırlayabilir veya unutabilir. Koku hallüsinasyonları genellikle şiddetli ve rahatsız edicidir, ancak bazen hoş kokular da hissedilebilir. Hareket hallüsinasyonları, özellikle vertigo çok rahatsız edici olabilir. Atak sırasında beden boyutlarında değişme, objelerin olduğundan büyük veya küçük görünmesi şeklinde algı bozuklukları olabilir (33).

#### **2.1.1.4. Affektif Bozukluklar**

Kompleks parsiyel nöbetler sırasında yoğun bir korku veya dehşet hissi olabilir. Bu fenomenler stereotiptir ve hastanın her atağında ortaya çıkar. Daha ender olarak mutsuzluk veya sevinç, ağlama şeklinde olan dakristik nöbetler, gülme şeklinde olan jelastik nöbetler ya da yoğun zevk alma hissi şeklinde deneyimler de görülebilir (20)

#### **2.1.1.5. Otonom Aktivite**

Kompleks parsiyel nöbetlerin başında mideden yükselen sıkıntı-gaz hissi, çarpıntı hissi veya karında gerginlik şeklinde epigastrik yakınmalar olabilir. Abdominal veya viseral ağrı görülmesi pek olağan değildir. Ancak bazen kompleks parsiyel nöbetlerin tek bulgusu olabilir (23-25). Diğer otonomik belirtilerden bazıları solgunluk, yüzde kızarma, terleme, piloereksiyon, pupiller dilatasyon ya da konstriksiyon ve aşırı tükürük salgılamadır. Bazen abdominal hisler göğse doğru yükselir ve bu yakınmaya düzensiz solunum, taşikardi ve piloereksiyon eşlik edebilir. Genital bölge ile ilgili erotik algılar ve cinsel uyarılma da bildirilmiştir (20).

### 2.1.2. Mezial Temporal Lob Epilepsi Sendromu

Mezial temporal lob epilepsisinin karakteristik klinik şekilleri hipokampal skleroz ile birlikte (34,35). İlk nöbetler genellikle geç çocukluk çağı ya da erken adolesan döneminde görülür. Özgeçmişte febril konvülzyon öyküsü ve pozitif aile öyküsüne sık rastlanır.

Başlangıç iktal olay bir kompleks parsiyel nöbet ya da jeneralize bir konvülzyon olabilir. Başlangıçta bir aura; epigastrik duyum hissi, bulantı, korku gibi bir emosyonel bozukluk, diğer otonomik, emosyonel, psişik semptomlar veya gustatuar duyumlar olabilir (23).

Kompleks parsiyel nöbetler sıklıkla hareketsiz olarak sabit bir noktaya bakma şeklinde başlar. Dudağını şapırdatma, çiğneme gibi oroalimenter otomatizmalar eşlik eder (4). İktal ya da postiktal dönemde gestural otomatizm de sık görülür. İktal başlangıcın kontrlateralinde üst extremitede distonik postür görülür. Nöbetin başlangıcında baş deviasyonu genellikle nöbet foküsüne ipsilateraldir. Nöbetin geç döneminde baş deviasyonu nöbet foküsüne kontrlateraldir ve sıklıkla jeneralizasyondan hemen önce görülmektedir (25).

Postiktal disfazi nöbetin lisanın dominant merkezinden kaynaklandığına işaret eder (36). Sıklıkla uzamış bir postiktal durumla birlikte. Vizüel persepsiyonda değişiklikler (makropsi, mikropsi), bellek değişiklikleri (deja vu, jamais vu) görülebilir. Postiktal periyotta hasta amnezik olabilir (23).

Nöbetler tipik olarak 1-2 dakika sürer, geçici postiktal oryantasyon bozukluğu vardır. Aura genellikle hatırlanmaz. Nöbetler nadiren sekonder jeneralize olur. Bazı hastalarda hiçbir zaman sekonder jeneralizasyon görülmez. Nöbetler başlangıçta antiepileptik medikasyon ile kontrol edilirken, birkaç yıl sonra medikal olarak tedaviye dirençli hale gelir (2,37).

Nörolojik muayene bellek bozuklukları dışında genelde normaldir. Bellek bozuklukları nöbetlerin sıklaşması ile birlikte giderek ilerler (12). Eğer nöbetler kontrol altında tutulursa bellek düzelir. MTLE'nin yüksek oranda depresyon ve psikoz ile birlikte olması tartışmalıdır (29).

Hipokampal skleroz MTLE'nin patolojik substratıdır. Hipokampal skleroz esas olarak CA1 bölgesi, dentat girus ve hilar bölgeyi tutan, rölatif olarak CA2

bölgesinin korunduğu hipokampal nöron kaybı ile karakterizedir (38-40). Hipokampal sklerozun nedeni bilinmemektedir, ancak tekrarlayan nöbetler geçici hipokampal iskemiye tetikler. Yıllarca tekrarlayan nöbetler sonucu hipokampal nöron kaybı meydana gelir. Hipokampal skleroz kronik TLE’de sebep değil, sonuçtur (41). Hipokampal sklerozun etyolojisinde zor doğum, febril konvülsyon öyküsü, erken başlangıçlı nöbetler, status epileptikus, geçirilmiş serebral travma gibi faktörler bulunur (34,35).

Mezial temporal lob epilepsi sendromlu hastalarda interiktal EEG bulguları tek taraflı ya da bilateral bağımsız anterior temporal diken dalga aktivitesinin görülmesidir. Bölgesel temporal yavaş dalga aktivitesi hastaların yarısında görülür ve lateralizasyon değeri vardır (14).

Mezial temporal lob epilepsisinde yüksek rezolüsyonlu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hipokampal atrofi görülür (42-45). İnteriktal pozitron emisyon tomografi (PET) aynı taraf temporal lobunda hipometabolizmayı, interiktal basit foton yayma tomografisi (SPECT) temporal hipoperfüzyonu gösterir (46). Proton manyetik MR spektroskopisi (MRS) sklerotik mezial temporal alanda N-asetil aspartatda azalma gösterir (47,48). Nöropsikolojik değerlendirme hipokampal hücre hasarının derecesi ile bağlantılı olarak tutulan hemisferde hafıza ile ilişkili fonksiyon bozuklukları gösterir (49).

Mezial temporal lob epilepsi sendromlu hastalar epilepsi cerrahisi için çok uygun hastalardır (50). Anterior temporal lob rezeksiyonları ile hastaların %90’ında nöbetler ortadan kalkar. MTLE sendromlu hastaların medikal tedavisinde monoterapi olarak karbamazepin uygun bir ilaç olarak görülmektedir (2,4,23). Yüksek dozlara çıkmak gerekebilir. Valproat, gabapentin, lamotrijin ek tedavi olarak denenebilir. Polifarmasi ile başarı şansı yüksek değildir (33).

### **2.1.3. Temporal Lob Epilepsisinde Anatomik Fizyopatoloji**

Parsiyel epilepsi iyi gelişmiş bir nöral şebekedeki aralıklı fizyolojik bozukluğu yansıtır. Bu olayların bir çoğu interiktal dönem sırasında gösterilebilse de, açık bir nöbete geçiş sırasında çok daha belirginleşir (21).

İnteriktal durumun temel belirteci EEG’de aralıklı fokal diken ve yavaş dalga kompleksi olarak görülür. Bu olay, patolojik hipersenkron biçimde yanıt veren mekansal olarak ayrı bir alan içindeki birçok nöronun toplanmış alan potansiyellerini temsil etmektedir. Karşılıklı olarak oluşan aksiyon potansiyelleri akson boyunca taşınır. Böylece dikenin oluşmasına katılan hücre ve ona komşu hücreler arasında kısa, ancak şiddetli yüksek frekanslı bir bağlantı oluşmuş olur. Yerel nöronlar arası havuza yayılan rekürren kollateraller de aktive olur ve lokal inhibitör yanıtlar meydana getirirler. Bu durum, epileptik odakta, EEG’ye yavaş dalga potansiyeli olarak yansıyan membran hiperpolarizasyonuna yol açar (22) . Bu hiperpolarizasyon periyodu yeni gelişen eksitator girdilere karşı 200-400 msn kadar süren göreceli refrakter periyodu içerir. Bu elektriksel olaylar, zamansal ve mekansal olarak kendilerini sınırlandırdıkları ve klasik klinik semptomlarla ilişkili ve klasik klinik semptomlarla ilişkili olmadıklarından ‘interiktal’ olarak adlandırılırlar. Bununla birlikte interiktal fizyolojik bozukluklar, nörolojik fonksiyonların çeşitli yönlerini etkileyebilmektedir (28).

Limbik sistemdeki diken ve yavaş dalga potansiyelleri anıların pekiştirilmesi için gerekli olan normal işlemleri engelleyebilir. Bellek bozukluğu ve psikiyatrik semptomlara yol açacak şekilde, deneyimin, ona karşı gelen affektif durumlarla uygun şekilde bağlantılandırılmasını bozabilir (52).

SPECT ve PET sıklıkla nöbet odağında veya çevresinde aralıklı veya sürekli bir metabolik hipoaktivite alanı gösterirler. Bu hipometabolizma rekürren inhibitör yolların aktivasyonuna bağlı olarak fonksiyonel bir depresyonu yansıtır olabilir. Fokal hipometabolizma için olası olan bir diğer açıklama ise kontrateral bölge ile karşılaştırıldığında epileptik alandaki toplam nöron sayısında azalma olabileceği varsayımdır. Bu gözlemler her iki durumda da TLE’deki nöbet odağının ‘interiktal dönem’ boyunca aralıklı veya sürekli olarak anormal durumda olduğunu göstermektedir (51-53).

‘Tutuşurma fenomeni’ni ilk kez Graham Goddard parsiyel nöbeti ve nöbet odak gelişimini açıklayan bir model olarak tanımlamıştır (54). Tutuşurma paradigmasında, hayvan beyninin değişik yapılarının içine yerleştirilen elektrodlarla başlangıçta bir nöbeti tetiklemeyecek kadar zayıf akımlar verilir. Ancak, tekrarlayan eşik altı stimülasyon sonunda bir lokal nöbeti tetikler. Aynı düzeyde daha fazla

stimülasyon kendini sürdüren bir odak meydana getirir ve ekzojen stimülasyon yokluğunda da epileptik deşarjların ortaya çıkışına neden olur. Bu tür nöbetler yayılıp, sekonder jeneralize nöbetlere yol açabilir. Tutuşturma işlemi boyunca, nöbet oluşturmak için ihtiyaç duyulan eşik stimülasyonda aşamalı bir azalma görülür. Tutuşturmanın altında yatan fizyolojik fenomenlerden biri de uzun süreli potansiyalizasyon olabilir .

Limbik yapılar beynin tutuşturmaya karşı en duyarlı kısımlarıdır. Bu da TLE'nin neden bu kadar yaygın bir epilepsi formu olduğunu açıklar. Tutuşturmaya yatkınlıkta kayda değer düzeyde bir bireysel değişkenlik söz konusu olabilir. Genetik yatkınlıklar muhtemelen insan TLE'sinin ortaya çıkmasında da rol oynamaktadır (51-54).

Ayna ve evlat odak fenomenleri de tutuşturma ile ilişkili olabilirler. Ayna fenomeninde, temporal lobda epileptojenik fokal bir lezyonu olan hastalarda kontrlateral homotopik beyin bölgesinde bağımsız bir epileptojenik odak gelişir. Evlat odak fenomeninde ise, yapısal anomaliye ipsilateral bağımsız temporo limbik nöbetler üreten non-temporal fokal yapısal lezyonlar gelişir. Bu durum da TLE hastalarında paradoksal, ancak göreceli olarak sık görülen, paryetal ve oksipital loblardaki yapısal lezyonların nedenini açıklar (55).

## **2.2. Epilepsi ve Kognisyon**

Kognitif fonksiyon terimi bireyin davranışının koordine edilmesinde, çevreden gelen bilgileri analiz etme ve kullanabilme kapasitesini tarif etmek için kullanılan bir terimdir. Bellek, algı, dikkat, okuma gibi kompleks yetenekleri içerir.

Epilepsinin bilişsel fonksiyonları etkileyebileceği düşüncesi interiktal deşarjların masum olmadığı varsayımından kaynaklanır. İzole kortikal epileptiform deşarjların duyuşal sinyal prosesini inhibe ettiği gösterilmiştir (51). Ayrıca interiktal dikenlerin görsel algı reaksiyon zamanını uzattığı saptanmıştır (52).

Temporal lob epilepsisinde elde olunan veriler ilginçtir. Maymunlarda izole hipokampal formasyon lezyonları önemli davranış değişiklikleri yaratmıştır. Epilepsi cerrahisi uygulanan 131 hastalık bir seride (94 lezyoner, 37 kriptojenik epilepsi ve 36 kontrol) TLE hastalarında öğrenme ve bellek bozukluğunun

lezyondan çok, fokal deşarjin yerine bağlı olduğu düşünölmüştür. Bu deşarjların ratlarda hipokampal odaklarda sinaptik plastisiteyi bozduğu ve uzun süreli potansiyalizasyonu etkileyerek, bellek işlevlerini yavaşlattığı saptanmıştır. Etkilenmenin NMDA reseptörleri üzerinden olabileceği düşünölmekte ve ketamin (NMDA kanal blokörü) ile düzelmesi bir kanıt olarak gösterilmektedir (56-57).

Ayrıca parahipokampal bölge cerrahisi geçiren dirençli epilepsi cerrahisi olgularında uzamsal belleğin ciddi olarak bozulması, medial temporal lob lezyonu olanlarda otobiyografik bellek testlerinin etkilenmesi TLE'de bilişsel fonksiyon kaybını desteklemektedir (58-59).

Materyal spesifik belleğin klasik modeline göre; sol hipokampus lezyonu ya da rezeksiyonu verbal hafızada bozukluk meydana getirirken, sağ hipokampus lezyonu ya da rezeksiyonu vizüel hafızada bozukluk oluşturur. Bununla birlikte son çalışmalar göstermiştir ki; bellek fonksiyonu ve hipokampal patoloji arasındaki ilişki, MRG'de sol hipokampal atrofi hastalarda sağ hipokampal atrofi olanlara göre daha belirgindir (60-61).

Klinik nöropsikoloji kognitif bozukluğın tanınması ve günlük yaşantıdaki etkilerinin belirlenmesi ile ilgilenir. Ayrıca epilepsili hastaların bellek ve lisan eğitimi gibi fonksiyonel eğitim programlarına öncülük eder.

Epilepsili hastaların çoğunda normal kognitif fonksiyonları bulunmasına rağmen, epilepsili hastalar kognitif defisitler için yüksek risk altındadır. Bazı hastalarda kognitif problemler nöbetlerin kendisinden daha fazla yıkıcı olabilir (62).

Kognitif fonksiyon primer olarak kortikal süreçlere dayanır. Beynin informasyonları doğru işleme ve davranışları programlama kapasitesi olarak tanımlanır. Ayrıca problemleri çözebilme yeteneğini, informasyonları hatırlama ve dikkatin odaklanmasını içerir. Epilepsi iktal ve interiktal beyin disfonksiyonunu içerir ve açıktır ki; kognitif bozukluk sekonder semptom olarak gelişebilir (51-52). DSM-IV'e göre epilepsideki en sık kognitif bozukluk, ılımlı nörokognitif bozukluktur (55).

Araştırmalar göstermiştir ki; epilepsideki kognitif bozukluktaki dominant alanlar reaksiyon zamanında yavaşlama, bellek bozukluğu ve dikkat eksikliğidir (63,64).

Tablo1. Epilepside kognisyonu etkileyen faktörler

<p><b>1-Premorbid ve Nöbetle İlgili Olmayan Faktörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Nöbetlerin başlamasından önce edinilmiş serebral lezyonlar</li> <li>-Hereditate öyküsü</li> <li>-Psikososyal etkiler</li> </ul>
<p><b>2-Nöbetle İlişkili Faktörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Etyoloji ( nöbet öncesi kafa travması öyküsü gibi)</li> <li>-Nöbetlerin başlangıç yaşı</li> <li>-Nöbetlerin tipi, sıklığı, süresi</li> <li>-Uzamış ya da tekrarlayan nöbetlere bağlı strüktürel beyin hasarı</li> <li>-İntraiktal ve interiktal fizyolojik disfonksiyonla indüklenen nöbetler</li> <li>-Epilepsinin süresi</li> </ul>
<p><b>3- Tedavi ile İlişkili Faktörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Antiepileptik ajanlar</li> <li>-Epilepsi cerrahisi sekeli</li> </ul>

Epilepsi hastalarının çoğu, önemli derecede değişkenlik göstermekle beraber normal zekaya sahiptir. Herediter faktörler zekayı etkiler. Örneğin; maternal IQ çocuğun IQ'sunun tahmininde en etkili faktördür. Depresyon ya da olumsuz çevresel faktörler gibi psikososyal faktörler de kognisyonu olumsuz etkiler (29,65).

### 2.2.1. Nöbetlerin Kognisyona Etkisi

Semptomatik epilepsilerin kognisyona olumsuz etkileri idiyopatik epilepsilerden daha fazladır. Bazı epilepsi sendromları (Lennox-Gastaut sendromu gibi) kognisyonu diğerlerinden (juvenil myoklonik epilepsi gibi) daha fazla olumsuz etkiler. Erken yaşta başlayan epilepsilerde kognitif bozukluklar daha sık görülür. Nöbetlerin sık olması, süresi ve ciddiyeti (status epileptikus) daha fazla kognitif risk ile ilişkilidir. Uzun süreli refrakter TLE progressif kognitif yıkım ve hipokampal hasar ile ilişkilidir (12). İnteriktal dikenler transient kognitif bozukluk meydana getirir. İktal afazi örneğinde olduğu gibi nöbetler negatif fenomen oluşturabilir.



Postiktal kognitif bozukluk siktır, bazı hastalarda saatler, bazen günlerce sürebilir (27).

### 2.2.2. Antiepileptik İlaçların Kognisyona Etkisi

İdeal antiepileptik ilaç nöronal exitabilite ve kognitif fonksiyonları etkilemeden nöronal iritabiliteyi azaltmalıdır. Polifarmasi, yüksek antiepileptik ilaç dozları, yüksek ilaç serum seviyeleri kognitif yan etki riskini arttırır. Bununla birlikte antiepileptik ilaçların serum düzeyleri standart terapötik sınırlarda olduğu ve monoterapide kullanıldıkları zaman, ilaçlara bağlı kognitif yan etkiler ılımlı derecede görülür. Nöbetlerin kontrol altına alınması ile birlikte kognitif bozukluklarda düzelme görülür. Böylece antiepileptik ilaçların kognitif yan etkileri kompanse edilmiş olur (65).

Antiepileptik ajanların kognitif etkileri dikkat, uyanıklık, psikomotor hızda bozukluk ve diğer kognitif fonksiyonlardaki sekonder etkilerdir . Antiepileptik ilaçların kognitif yan etkileri karşılaştırıldığında; karbamazepin, fenitoin ve valproatın benzer kognitif yan etkileri olduğu görülmüştür. Fenobarbitalin fenitoin, valproat ve karbamazepinden daha fazla olumsuz kognitif yan etkileri bulunur. (37,65)

Karbamazepin gabapentin ve lamotrijin ile karşılaştırıldığında, gabapentin karbamazepinden istatistiksel olarak %26 oranında daha iyi performansa sahip iken, lamotrijin tedavisinin karbamazepinden %48 oranında daha olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür (65,66).

Sağlıklı yetişkinlerde yapılan tek kör, randomize çalışmalarda topiramatin gabapentin ve lamotrijinden belirgin derecede daha fazla kognitif yan etki yarattığı gösterilmiştir. Buna örnek olarak kelime bulma güçlüğü verilebilir. Eğer topiramatin titrasyon hızı 25 ya da 50 mg/gün /hafta şeklinde dozaj uygun şekilde ayarlanırsa, kognitif yan etkisi valproattan hafif derecede daha fazladır (67).

Yaşlılar, çocuklar ve fetus antiepileptik ilaçların yan etkileri açısından yüksek risk altındadır. Yaşlılarda farmakokinetik ve farmakodinamik mekanizmalar farklı ilaçların kognitif etkilerinin artmasında etkilidir. Maalesef, yaşlılarda antiepileptik ilaçların kognitif etkilerini inceleyen çalışmalar çok azdır. Genç erişkinlerdeki

çalışmalarda; fenitoin, karbamazepin ve valproatın etkilerinin yaşlılarla benzer olduğu bulunmuştur. Sağlıklı yaşlı bireylerde yapılan bir çalışmada gabapentinin kognitif yan etkilerinin karbamazepinden daha az olduğu gözlenmiştir (68). Spektrumun diğer ucunda, çocukların antiepileptik ilaç etkilerinin bellek ve dikkat üzerindeki etkilerinin nöronal gelişim süresinin üzerine eklenmesi sebebi ile, kognitif yan etkiler için artmış risk altında olduğu görülür. Bundan başka uterin dönemde çocuğun kognitif ve davranışsal gelişimine etkileri kesin değildir, hayvan çalışmalarında gösterilmiştir ki, gebelikte antiepileptik ilaç kullanımı, fetüste kognitif yıkıma neden olur (69).

Kognitif yan etkilerin azaltılması için altta yatan hastalığın tedavisi, antiepileptik ilaçların düşük dozda başlanması, mümkünse monoterapi uygulanması, yavaş titrasyon, fenobarbital gibi yüksek riskli olanlardan kaçınılması, olumsuz farmakokinetik etkileşimlerden kaçınılması, en iyi şekilde nöbet kontrolü için tüm faktörlerin dengelenmesi gerekir.

### **2.2.3.Temporal Lobektominin Kognitif Riskleri**

Temporal lobektomi sonrası görülen kognitif bozukluklar arasında isimlendirme güçlüğü (lisan dominant hemisfer), verbal bellekte azalma (lisan dominant hemisfer) ve amnezi görülür (58). Modern preoperatif değerlendirme yöntemleri ile amnezi gibi kognitif bozuklukların görülme riski azalmıştır. Cerrahinin riski, devam eden nöbetlerin kognisyon, yaşam kalitesi, yaralanma ve ölüm gibi risklerine karşı dengelenmelidir (59).

'Lisan dominant hemisfer'in çıkarılması; temporal lobektomi sonrası kognitif defisit riskini arttırır. Diğer risk faktörleri arasında cerrahi planlanan tarafta mezial temporal sklerozun bulunmaması, yüksek preoperatif verbal bellek, fonksiyonel ölçümlerin ters yöndeki asimetrisi (rn: WADA testi, PET scan, manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) sayılabilir (70,71).

#### **2.2.4. Dirençli Nöbetlerin Kognitif Riskleri**

Dirençli nöbetler yaşam kalitesinde bozulma ve açıklanamayan ani ölümlerle ilişkilidir. Uzun yıllar devam eden iyi kontrol altına alınmamış kompleks parsiyel nöbetler artmış hipokampal atrofi ve kognitif yıkım ile birlikte (65,72). Randomize çift kör bir çalışmada gösterilmiştir ki; dirençli TLE'si olan ve temporal lobektomi uygulanan hastaların %25'inde nöbetler kontrol altına alınmış ve yaşam kalitelerinde artma gözlenmiştir (50).

#### **2.2.5. Vagal Sinir Stimülasyonunun Kognitif Etkileri**

Vagal sinir stimülasyonu (VGS) dirençli epilepsilerde önerilen yeni bir tedavi yöntemidir. İşlem oldukça güvenli olup, yan etki riski de düşüktür. Kognitif fonksiyonlarda olumsuz etki yapmaz. Bazı çalışmalarda VGS'nun olumlu etkiler meydana getirdiği bildirilmiştir. Fakat resektif epilepsi cerrahisinin tersine, nöbetlerin tam olarak geçme düşüktür (65,73).

### **2.3. Bellek ve Bellek Bozuklukları**

Bellek; düşüncelerimizi, algılarımızı ve deneyimlerimizi bir arada tutan yapıştırıcıdır. Belleğin benzersiz bir özelliği onun zamansal boyutudur. Bu durum onu 'şimdi' ve 'burada' ile ilgili his, emosyon ve düşüncelerden ayırır. Bellek zaman içinde geriye yolculuk yapmak için kullanılabilir. Bilginin önce farkına varılır, yani duyu organları aracılığı ile algılanır, ardından kaydedilir, yani tanınması ve assosiyede edilmesi için daha ileri işlem görür ve sonunda multifokal anatomik bölgelere 'engramlar' şeklinde depolanır (53).

Kısa süreli bellek 'primer bellek' olarak da adlandırılır. Bazıları da kısa süreli belleği fazla işlevi olan 'çalışma belleği' olarak tanımlar, diğer taraftan uzun süreli bellek ya da sekonder bellek kısa süreli bellek dışındaki tüm bellek sistemleri olarak özetlenebilir. Kısa süreli bellek ağırlıklı olarak frontoparyetal nöral şebekenin kontrolünde olan bir dikkat işlevi iken, uzun süreli açık veya epizodik bellek limbik şebekenin kontrolündedir (74).

Belleğin zamana dayalı sınıflaması genel kabul görmüşken, içeriğe dayalı ayırım daha tartışmalıdır. Episodik bellek, semantik bellek, ifade edilir bellek, açık ve örtük bellek, procedural bellek, hazırlama ve koşullama, bellek içeriğini temel olarak yapılan ayırım ile ilgili yapılan bazı terimlerin bir kısmıdır (75). Bellek sistemleri ile ilgili özellikler Tablo 2’de verilmiştir.

Squire ve Zola episodik ve semantik belleği, ifade edilir belleğin iki alt grubu olarak kabul eder. Episodik belleğin kişisel olaylarla, semantik belleğin genel gerçeklerle ilişkili olduğu görüşünü savunur. Seçici olarak semantik ve episodik amnezili hastaların varlığı bu belleklerin ayrı ayrı var olduğunu destekler. Örneğin, ağırlıklı olarak sağ frontotemporal bölgede hasarı olan hastaların episodik olayları geri çağıramadıkları, daha çok sol hemisfer hasarı olanların ise, semantik bilgiye ulaşmada güçlük çektikleri gözlenmiştir (76).

Prosedural bellek kategorisi motor becerilerin edinilmesinin incelenmesi ile tanımlanmıştır. Muhtemelen dorsolateral prefrontal korteksin de katılması ile, temel olarak serebellum ve bazal ganglionlarda yerleşmiş olabilir (77).

Örtük bellek bilinçli hatırlamadan bağımsız olan bellektir. Bellek göreceli olarak daha hızlı ve daha iyi yapılan işler aracılığı ile anımsanır. Amigdala ile ilişkilendirilen korku koşullanması dışında, örtük öğrenme limbik olmayan yapılar aracılığı ile gerçekleşiyor gibi gözükmektedir. Bunlar neokortikal yapılar olabildiği gibi serebellum ve bazal ganglionlarda da bulunabilir (53,77).

Tablo 2 Bellek sistemleri

<b>Sistem</b>	<b>Özellikleri</b>
<b>Kısa Süreli</b>	Uyarandan sonra araya giren bir çelici olmaksızın hemen işleyen bellek, kapasitesi sınırlıdır, hatırlama hızlıdır Sayı menzili gibi
<b>Uzun Süreli</b>	Kısa süreli olmayan bellek, kapasitesi sınırsız, unutma hızı yavaş
<b>Bildirici (dekleratif)</b>	Olguya dayalı bellek (şunu biliyorum ki...)
<b>Anlamsal (semantik)</b>	Genel bilgi belleği, dünya olayları(referans belleği) olarak da adlandırılır.
<b>Olaysal (episodik)</b>	Süregiden otobiyografik olaylar belleği(çalışma belleği ile ilişkili; bazı sınıflandırmalarda kısa süreli bellek formu olarak geçer)
<b>İşlemsel (procedural)</b>	Beceri belleği ya da değiştirilebilir kognitif süreçler (bazı sınıflandırmalarda işlemsel bellek örtük bellek başlığı altında yer alır)
<b>Örtük (implicit)</b>	Amnezide korunur. Klasik koşullandırmayı içerir. İşlemsel belleğin bir tipidir. Bilinçli işleme gerektirmeyen testlerle ortaya konabilir.
<b>Açık (explicit)</b>	Bildirici belleğin bir tipidir. Bazı sınıflandırmalarda bildirici bellek olarak tanımlanır. Geçmişteki olayların bilinçli olarak hatırlanması.
<b>Hatırlama</b>	
<b>Geri çağırma (retriaval)</b>	Uzun süreli bellek traselerinin aktivasyonu Frontal-subkortikal döngülere bağlı
<b>Tanıma (recognition)</b>	Önceden öğrenilmiş bilginin saptanabilme yeteneği. Başlangıçtaki bilgi deposuna ve hippocampal-hipotalamik- talamik sisteme bağlı

Ayırt edici en önemli özellik; epizodik belleğin açık, yani başka bir deyimle bireyin edinme ve hatırlama sürecinin farkında olması, buna karşılık hazırlama ve beceri öğrenmenin örtük, yani bireyin edinme sürecinin, hatta böyle bir bilgiye sahip olduğunun bile farkında olmamasıdır. Limbik bölgedeki lezyonlar epizodik belleği bozar, ancak hatırlama ve koşullamayı etkilemez (78).

Bellek beyinde tek bir merkezden değil, dağınık bir ağ sistemi tarafından kontrol edilir. Kalıcı bellek kaydı yapmak, kısa süreli bellekten bilgiyi uzun süreli depoya aktarmada başta hipokampus ve amigdala olmak üzere limbik yapılar aracılık eder. Uzun süreli bellek deposunda saklanmakta olan bilginin yeniden organizasyonu ve sağlamlaştırılması süreci için gene hipokampuslar gereklidir (75).

Bilginin kaydedilmesi sırasında dorsomedial talamik çekirdeklerin de rolü vardır. Öğrenilmiş şeyin hatırlanması gerektiğinde, uzun süreli bellek deposunu tarayarak gerekli bilgiyi bulup çıkarma ve geri getirerek hatırlama işlevi için frontal yönetici/yürütücü sistem rol oynar. Temporolimbik bellek sistemleri sağlam olduğu halde bu bilgiye ulaşım, geri getirmesi sorunlu olan hastalar, hatırlanacak şeyi kendiliğinden hatırlayamadıkları halde, onu ‘tanıyarak hatırlama’dan bulabilirler, yani kendilerine sunulan seçenekler içinden doğru bilgiyi hemen tanırlar ya da kendiliklerinden ona ulaşım, hatırlamadıkları halde, ipucu verilirse hatırlayabilirler (75-78).

### **2.3.1. Mezial Temporal Lob Epilepsisinde Bellek**

Mezial temporal lob epilepsisi tutulan mezial temporal lob (MTL) disfonksiyonu ile ilgili olarak bellek bozuklukları ile birlikte bulunur. MTL bellek sistemi yeni olaylarla ilgili belleğin temelini oluşturan deklaratif bellek için gereklidir. Bu sistem hipokampal bölge (subikulum, CA alanları, dentat gyrus) ve major inputları hipokampal bölgeye ulaştıran parahipokampal bölgeleri ( parahipokampal ve peririnal korteks) içerir.

Lezyon çalışmaları göstermiştir ki; sol ve sağ temporo mezial yapılar sırası ile verbal ve vizüospasyal bellek için gereklidir. Dominant mezial temporal sklerozlu (MTS) hastalarda verbal bellek anomalileri bulunurken, nondominant fokuslu hastalarda vizüospasyal bellek bozuklukları görülür. Bu materyal spesifik bellek

bozuklukları nöbet fokusunun lateralizasyonunda, performans ve verbal IQ'daki farklardan daha güvenilir indikatörler olabilir (13-14,49,66).

Dikkatli preoperatif incelemeye rağmen, cerrahi rezeksiyondan sonra önceden mevcut olan bellek bozuklukları kötüleşebilir. Nöbet fokusu ile aynı tarafta MRG hacim kriterleri ile en az hipokampal hasarı olan hastalarda, preoperatif bellek bozuklukları en az derecede görülür, fakat postoperatif bellek fonksiyonunda bozukluk fazla olur (58). Tersine başlangıçta ileri derecede MTS olan hastalarda, cerrahi sonrası hafızada çok az bir kötüleşme görülürken, bazı vakalarda iyileşme de olabilir. İlk bulgu göstermektedir ki; eğer hipokampal hasar sınırlı ise, anterior ya da posterior bölgede, diğer ipsilateral MTL alanları kompanse edebilme özelliğindedir. Kontralateral MTL ya da diğer bölgeler, hasarın yeterince geniş ve uzun süreli olduğu vakalarda, bellek fonksiyonlarının normal kabul edilmesine sebep olabilirler (65-66).

Son zamanlarda, epilepsili hastalarda belleğin lokalizasyonu ve dil fonksiyonu için intrakarotid amobarbital testi (WADA testi) ve implante elektrodlarla olan intrakranial monitorizasyon gibi invazif işlemler uygulanmaktadır. Intrakarotid amobarbital testi lisan dominansının testi olarak geliştirilmiştir, fakat bellek fonksiyonunun tayininde de sıklıkla kullanılır. Bu test materyal spesifik bellek bozuklukların, verbal ya da vizüospasyal ayırımında sınırlıdır. Intrakarotid amobarbitalin postoperatif bellek bozukluklarının tahminindeki güvenilirliği hem anatomik açıdan, hem de klinik açıdan sorgulanmıştır. Intrakarotid amobarbitalin diğer sınırlandırıcı özellikleri detaylı olması, zaman alması ve zayıf spasyel resolüsyondur. Test boyunca tüm hemisfer anestezi altındadır. En fazla genel lisan ve bellek bozukluklarının lateralizasyonu saptanabilir (36,79-80).

Mezial temporal lob epilepsisi cerrahi tedavisi mümkün kabul edilen bir hastalıktır. Semptom kompleksi arasında psikolojik durum MTLE'nin karakterize edilmesinde düşünülmüş ve sendrom ile uygun olan ve olmayan kognitif özellikler teklif edilmiştir. Özellikle psikometrik tanımlanmış materyal spesifik bellek bozukluklarının varlığı ya da intrakarotid amobarbital testi boyunca kontralateral temporal lob perfüzyonunda azalma, MTLE'nin diagnostik özellikleri olarak düşünülmüştür. Bununla birlikte jeneralize ve diffüz nöropsikolojik bozukluk MTLE sendromu için bir kontrendikasyon olarak görülür (9,12,66). Pozitif

diagnostik özellikler dikkate alınrsa, hipokampal patoloji ve bellek fonksiyonu arasındaki ilişki ispatlanmıştır (15,81-83). Özellikle preoperatif olarak psikometrik olarak tayin edilmiş bellek bozukluğu olan hastalarda hipokampal bütünlük pek çok nöropatolojik özellik ile ilişkilidir. Örnek olarak kantitatif olarak saptanmış hipokampal nöron kaybının derecesi ve patterni, MRG de hipokampal volüm kaybının ölçümleri verilebilir (84-88).

İlave olarak intrakarotid amobarbital testi boyunca saptanmış resekte edilecek temporal lobdaki bellek bozukluğu, kantitatif hipokampal volüm ölçümü ile ilişkilidir. Bununla birlikte; anterior temporal lobektomiyi takiben, postoperatif bellek kaybının preoperatif bellek kaybına göre derecesi, resekte edilmiş hipokampal yapının patolojik durumu ile ters ilişkilidir (71).

Kronik TLE'de nöropsikolojik problemler arasında en az bellek kadar etkilenmiş pek çok kognitif yetenek bulunur. Diffüz kognitif morbidite, kötü kontrol edilmiş epilepsinin potansiyel kümülatif nörobiyolojik sonuçlarını içeren çeşitli faktörlerin sonucudur. Kognitif morbiditenin derecesi ile TLE süresi arasında belirgin ilişki vardır (12,61,89). Yüksek eğitim seviyesi, mesleki hüner, artmış zihinsel aktivite plastisite ya da nöroproteksiyonu arttırabilir, böylece hastalık etkilerinin ortaya çıkmasını geciktirebilir.

Bilateral simetrik hipokampal atrofi major depressif bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu, şizofreni gibi çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilidir (33). Ek olarak; amigdala volüm anomalilerinin depresyon ve şizofreni gibi farklı psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (90).

### **2.3.2. Epilepside Kognitif Bozukluklar**

Kognitif bozukluk, çocuk ve erişkinlerde epilepsinin sık karşılaşılan sonuçlarından biridir. Mental fonksiyonlarda ve dikkat, bellek, lisan gibi spesifik kognitif fonksiyonlardaki bozukluklar nöbetlerin kendisinden daha yıkıcı olabilir. Genel olarak epilepsideki kognitif bozukluklar etyoloji, başlangıç yaşı, epilepsinin tipi, nöbet tipi, nöbet sıklığı, süresi, ciddiyeti, antiepileptik tedavi gibi pek çok faktöre bağlı olarak gelişir (55,65).



Yetişkin epilepsili nöropsikolojik çalışmaların çoğu, fokal epilepsili hastalarla ilgilidir. Fokal epilepsilerdeki lokalize strüktürel ya da fonksiyonel lezyonların varlığı, nöropsikolojinin metodolojik ve teorik komponentlerini karşılar. Beyinde hipokampus gibi belirli bölgelerdeki strüktürel lezyonlar ve MTLE'deki yüksek prevalans, nöropsikolojik olarak üzerinde en çok çalışılmış epilepsi tipi olmasını sağlamıştır (91).

Özellikle yetişkinlerde gelişen epileptik nöbetler sıklıkla edinilmiş beyin patolojileri sonucudur. Bu patoloji nöbet başlangıç bölgesini belirler ve aynı zamanda bulunduğu beyin bölgesinde kognitif fonksiyonların bozulmasına sebep olur (60,65). Nöbet başlangıç zonu ve fonksiyonel defisite sebep olan strüktürel lezyon aynı bölgede lokalize olmayabilir. Fonksiyonel olarak sessiz bölgeden yayılım gösteren ( frontal lob gibi ) nöbetler lezyonun ( sağ lateral temporal lobdaki düşük grade'li tümör gibi) lokalizasyonu için atipik olabilecek nöropsikolojik defisitlere sebep olabilir (64).

Sonuç olarak; belirli bir kognitif defisit mutlaka strüktürel bir lezyonu ya da nöbet başlangıç zonunu lokalize etmeyebilir. Epilepsilerde etyolojinin kognisyona etkisi patolojinin lokalizasyonuna ve yayılımına, ıktal başlangıç zonuna, nöbetlerin yayılım patterni ve sıklığına eşlik eder. Eşlik eden faktörler, kognitif fonksiyonda sıklıkla spesifik etyolojiden daha büyük öneme sahiptir (92).

Mezial temporal lob epilepsisi nadiren antiepileptik ilaçlarla yeterli kontrol altına alınabilir. Bu yüzden MTLE'li hastalar epilepsi cerrahisi için adaydır. Nöropsikolojik tanı geniş kapsamlı cerrahi öncesi çalışmaya aittir, bu yüzden MTLE'de nöropsikoloji çok iyi araştırılmıştır (50)..

Mezial temporal lob epilepsili hastaların çoğunda önde gelen semptomlar materyal spesifik ve de hipokampustaki strüktürel lezyonlara bağlı olarak gelişen episodik bellekteki non spesifik bozukluklardır. Lisan dominant hemisferdeki MTLE'li hastalarda kelime bulma defisitleri sıklıkla göze çarpar. Bundan başka; MTLE'ye tipik olarak ılımlı derecede zeka, akademik başarı, lisan ve vizüospasyel fonksiyonlardaki bozukluklar eşlik eder (9,14,49,66). Prefrontal lob fonksiyonları (dikkat ve yönetici fonksiyonlar) eşlik edebilir. Sekonder jeneralize tonik klonik nöbetleri olan MTLE'i hastalar global intellektüel ve prefrontal lob fonksiyonlardaki spesifik bozukluklar için önemli derecede risk altındadır. Jeneralize tonik klonik

nöbetleri olan MTLE'li hastalarda, prefrontal metabolik bozukluklar olabilir. Bu metabolik bozukluklar intellektüel bozukluklara ve yönetici fonksiyonlardaki gerilemelere eşlik eder. PET scan çalışmalarında sol temporolateral mesial hipometabolik bölgeler, sol taraflı MTLE'de tanıya yardımcıdır. Prefrontal hipometabolik zonların varlığı, sekonder jeneralize tonik klonik nöbetlerin varlığı ile ilişkilidir (24).

Son zamanlarda gösterilmiştir ki; nöbetlerin kontrol altına alınması prefrontal metabolizmanın ve ilgili nöropsikolojik testlerdeki performansın normalleşmesine sebep olur (93).

Kronik refrakter TLE'sine eşlik eden ilerleyici kognitif bozukluk riski yüksek olmasına rağmen, MTLE'li hastalarda demans çok nadir bir fenomendir. Bununla beraber; uzun süreli epilepsi hastaları (>30yıl), nöropsikolojik testlerde daha kısa süreli epilepsi hastalarından kötü performans göstermişlerdir (12,19).

### **2.3.3. Epilepside Nöropsikolojik Değerlendirme**

Epileptik hastaların normallere oranla belirgin kognitif defektler gösterdikleri bilinmektedir. Bu defektler yapısal lezyonlarla bir ölçüde açıklanmakla birlikte, gösterilebilen bir yapısal lezyonu bulunmayan olgularda da kognitif defektlerin varlığına dikkat çekmiştir (55).

Epilepside nöropsikolojik değerlendirme; fonksiyonel defisit alanlarını dokümente etmek için, serebral dominansa karar vermek için, konuşmanın lateralizasyon çalışmalarında (WADA testi), cerrahi sonrası görülebilecek nöropsikolojik defisitleri önceden saptamak için gereklidir.

Kognitif fonksiyonların saptanmasında kullanılan metodlarda tahminlerin sadece klinik izlenimlere göre yapıldığı ilk dönemlerden bu yana önemli gelişmeler olmuştur. Zeka testlerinin ve nöropsikolojik test bataryalarının gelişmesi, bellek testlerinin ve spesifik kognitif fonksiyon testlerinin yapılması, klinisyenlere ve araştırmacılara çeşitli seçim imkanları sağlar.

Epileptik hastalarda yapılan pek çok test, kognitif fonksiyonların genel mekanizmalarını normal ve anormal kişilerde araştıran psikologlardan alınmıştır. Pek çok çalışmacı kognitif fonksiyon modellerinde farklı teoriler ortaya koymuştur.

Bu da kullanılan test metodlarında farklılığa sebep olmuştur. Deneysel kognitif psikolojide görüş birliğinin olmaması, testlerin klinik uygulamalarına yansımıştır.

Testlerin seçilmesi klinik gözlem, hastanın şikayetleri ve araştırma merkezinin ilgisine göre yönlendirilir. Epileptik hastalardaki kognitif fonksiyonların saptanması 3 alanda yapılır: zeka, bellek, spesifik kognitif fonksiyonlar (76,78,94).

Temporal lob işitsel korteksi, görsel assosiasyon korteksi, heteromodal assosiasyon korteksi ve medial olarak yerleşen limbik ve paralimbik yapıları içerirler. Sol temporal lob ayrıca Wernicke alanını da içerir. Adlandırma ve dil anlama testleri sol temporal lobun ve bağlantılarının bütünlüğünü test etmek amacı ile kullanılabilir. Limbik ve paralimbik bölgelerin bütünlüğü sözel ve sözel olmayan bellek testleri ile belirlenebilir. Temporal lobun görsel assosiasyon alanlarını ya da bunların beyin diğer bölümleri ile bağlantılarını etkileyen bilateral lezyonlar görsel amnezi, görsel anomi, prosopagnozi, akromatopsi, nesne agnozisi ve agrafisiz aleksiye neden olabilir (10).

Temporal lob epilepsi hastaları dil ve bellek bozukluklarına oldukça yatkındır. Bazı çalışmalar, sol TLE'li hastalarda kelime listesi öğrenme testlerinde, ipucu ile hatırlama ve semantik kodlamada sabit, uzun süreli hatalar görülürken, sağ TLE'li hastaların non-verbal bellek testlerinde yetersiz olabileceklerini göstermiştir (79,95). TLE hastalarından oluşan bir alt grup saatler, hatta günler içindeki yeni bilginin normal biçimde akılda tutulduğu, daha uzak zaman dönemlerine ait bilgi için amnezi varlığı ile karakterize, bir hızlanmış unutma tipi sergilerler. Bu hızlanmış unutma nöbetin yeni bilginin uzun süreli pekiştirilmesi üzerine bozucu etkilerini yansıtır olabilir.

Bilişsel işlevlerden ilki olan dikkat ve uyanıklık; içeriden ve dışarıdan gelen uyarıcıların korteksi bombardımana tutması ile sağlanır; buna aracılık eden yapılar ve anatomik mekanizmalar da beyin sapında çıkıcı retiküler aktivatör sistem ve talamusun yaygın projeksiyon sistemidir. 'Basit dikkat' becerisi, anlık bellek veya çok kısa süreli bellek olarak da düşünülebilir. Bunu, 'dikkat menzili' diye de söyleyebiliriz. Belli bir anda belli miktarda bilgiyi akılda tutma anlamına gelir. Kişinin bu yeteneğine sayı mezili testleri ile bakılabilir. Bunun için karşımızdaki hastaya 1'den 9'a kadar olan sayılar, önceden belirlenmiş ve karışık bir sıra ile söylenir ve bu sayıları hastanın da aynı sıra ile tekrarlaması beklenir (örneğin 5

sayılı bir dizi: 6-4-3-9-2). Önce 4 sayılı bir dizi ile başlanıp hasta başardıkça, bir sayı arttırılarak, 8 sayılı bir diziye kadar çıkılabilir. Burada önemli bir nokta; bu dizileri saniyede bir sayı hızı ile okumaktır. Bundan daha yavaş ya da daha hızlı okunursa, karşıdaki kişi dikkat becerisi dışında başka stratejiler geliştirebilir. İleri doğru sayı menzili normal yetişkinlerde ortalama 5 ile 7 sayılı bir dizi arasında değişir. Geriye doğru sayı menziline de hastanın kendisine okunan diziyi, son sayıdan başlayıp sıra ile başa doğru söylemesi beklenir. Burada da 3 sayılı bir dizi ile başlanıp, hasta başardıkça bir sayı arttırılarak 7 sayılı bir diziye kadar çıkılabilir. Normal yetişkinlerde geriye doğru sayı menzili ortalama olarak 4-5 sayılı bir dizidir. Gene normalde bir insanın ileriye ve geriye doğru sayı menzilleri arasında 1 ya da 2 sayılı bir fark bulunur. Bu test bir bellek testi değil, bir dikkat testidir. Yaşa bağlı bir azalma beklenmeyeceği gibi, amnezik hastalar da bu testte normal performans gösterirler. Sayı menzili testlerinde kullanılacak diziler, WAIS ya da WMS gibi birçok test bataryasında hazır olarak bulunabilir (78).

Karmaşık dikkat işlevleri dediğimiz zaman, dikkatin sürdürülmesini temel alan işlevleri anlarız. Bunun bozulması durumunda dikkatin sürdürülmesinde bozulma, perseverasyonlar, dikkatin kolayca dağılabilir oluşu, enterferansa karşı dirençte azalma, bir anda ortaya çıkan ama o an için uygun olmayan tepki eğilimini bastırabilme güçlüğü ortaya çıkar. Karmaşık dikkate dayanan bu işlevlere yürütücü ya da yönetici işlevler denir. İnsanın bağımsız ve amaçlı davranışları başarı ile yürütmesine hizmet eden yönetici işlevlere frontal lob aracılık eder. Prefrontal korteksin ya da bağlantılarının hasarlanması durumunda ortaya çıkan yürütücü ya da yönetici işlev bozukluklarına 'Diseksekutif Sendrom' denilir.

Karmaşık dikkat işlevlerinin değerlendirilmesinde kullanılan test akıcılık veya kategori adlandırma testidir. Burada hastadan 1 dakika boyunca belli bir kategoriden kelimeler söylemesi beklenir; örneğin kendisine 1 dakika boyunca hayvan isimleri sayması söylenir. Normal bir insan, bir söylediği hayvan ismini tekrar söylemeden ve farklı hayvan kategorileri arasında dolaşarak (örneğin kuşlar, balıklar, vb) en az 20-22 hayvan adı sayabilir; bunu yaparken de 1 dakika içinde bir ya da en çok iki kez 5 saniye duraklayabilir.

Gene aynı işlev için geriye doğru sayma testleri yapılabilir. Zorluk derecesi hastanın eğitim düzeyine göre ayarlanarak; örneğin 100'den 7 çıkararak geriye

doğru sayması istenebilir. Karmaşık dikkat işlevlerindeki bir bozulma, bu tür testlerde, normal bir insana göre farklılıklar şeklinde hemen kendini belli eder (76).

Sol hemisfer sözel becerilere aracılık ettiği için sözel bellek sol hemisferle, görsel bellek ise sağ hemisferle ilişkilidir. Bu nedenle belleği her iki modalitede ayrı ayrı değerlendirmek uygun olur. Yeni öğrenmenin değerlendirilmesinde kayıt, uzun süreli depolama, geri getirip hatırlama süreçlerine ayrı ayrı bakılmalı, sözel ve görsel bellekler bu süreçler açısından karşılaştırılmalıdır (91).

Sözel belleğe kelime listesi öğrenme yolu ile bakılabilir (AVLT) (21). Burada önemli bir nokta, kelime listesinde kullanılacak kelime sayısının, insanın dikkat menziline fazla olmasıdır. Hastaya 15 kelimedenden oluşan bir liste, her kelime 1 saniye ara ile okunarak 6 kere verilir. Her seferinde hasta aklında kalan kelimeleri söyler. Hastanın, listenin kendisine her verilişinde doğru hatırlayarak söylediği kelimelere 1 puan verilir. Böylece hastanın öğrenme hızı ve öğrenme becerisi değerlendirilir.

Başka testlerin yapıldığı bir yarım saat ardan sonra uzun süreli belleğe bakılır. Uzun süreli bellekte kendiliğinden hatırlama ve tanıyarak hatırlama süreçlerine ayrı ayrı bakmak, eğer bir bozulma varsa, bize bu bozulmanın kayıta mı, yoksa geri getirmede mi olduğunu gösterecektir. Kayıttaki bozulma bizi limbik bölgelerdeki patolojiye, buna karşılık hedef bilgiye ulaşım onu uyarmayı gerektiren geri getirme sürecindeki bozulma ise frontal karmaşık dikkat sisteminde bir patolojiye götürebileceği için bu ayırımı yapmak önemlidir.

Kendiliğinden hatırlamaya bakmak için öğrenme denemelerini izleyerek başka denemelerin verildiği bir yarım saat geçirildikten sonra, o kelime listesinden hatırlayabildiği kelimeleri söylemesi istenir. Bellek sorunu olmayan normal bir insan, bu durumda kelimelerin tümünü ya da 1 veya 2 eksikliğini hatırlar. Hatırlayamadığı kelimeleri tanıyarak hatırlamasına bakılır. Bunun için bu kelimeler kendisine seçenekler halinde sunulur (54-55).

Görsel belleğin değerlendirilmesinde hastaya gösterilen şeklin önce bakarak, ardından bakmadan ve bir dizi test uygulanarak geçirilen süreden sonra tekrar çizilmesi istenerek bakılır (Rey- karmaşık figur).

Dikkatin mekana yöneltilmesi sağ hemisfer lezyonlarında zedelenir. Nasıl sol hemisfer dil ile ilişkin becerilerde baskın rol oynuyorsa, sağ hemisferde dikkatin

mekana yönltilmesinde baskındır. Sol hemisfer dikkatin yalnızca sağ mekan yarısına yönlendirilmesinde rol oynar; sağ hemisfer ise hem sol hem de sağ mekan yarısına dikkatin yönlendirilmesini düzenler. Bu nedenle sol hemisfer lezyonlarında mekansal dikkat bozulmadığı halde sağ hemisfer lezyonlarında dikkatin sol mekan yarısına yönltilmesi zedelenir. Böylece hastalar önlerindeki şekli kopye edecekleri zaman, sadece sağ yarısını çizip, sol yarısını ihmal edebilirler. ‘İhmal fenomeni’denilen bu olgu, hastanın yazılı cümlenin yalnızca sağ yarısını okuması, ya da kendisi yazarken sayfanın sol tarafını kullanmaması şeklinde kendini gösterebilir.

Karmaşık algı; daha çok karmaşık görsel algı bozulmaları ile ortaya çıkan yapılandırma becerisi (visüokonstruktif işlev) bozukluğunu değerlendiren testlerle yapılabilir. Yapılandırma hem karmaşık algı işlevlerine, hem de motor koordinasyona dayanan bir beceridir. Özellikle sağ hemisfer lezyonlarına duyarlıdır. Karmaşık şekilleri kopye ederek çizme, çubuklarla ya da küplerle yapılmış desenlerin aynısını oluşturma testleri ile bakılır. Sağ hemisfer lezyonlarında hasta bu şekillerin dış çerçevesini yanlış oluşturur, rotasyonlar yapar; sol hemisfer lezyonlarında dış çerçeve doğru oluşturulur, ama iç detaylarda hatalar yapılır. Bu beceriye bir küp –ev’i ya da Luria’nın 4 kollu yıldızı kopye etmesi istenerek bakılabilir (75-78,91).

Görsel uzamsal işlevler nöropsikiyatrik değerlendirmede önemlidir. Görsel uzamsal işlevlerin kapsamına algı, sözel olmayan bellek, konstrüksiyonel işlevler, mekanların, insanların, nesnelerin görsel olarak tanınması girer. En ağır görsel uzamsal bozukluk sağ hemisfer işlev bozukluğu ile ortaya çıkar. Görsel uzamsal dikkat bozukluklarına simge ve şekil iptal etme (figure cancellation), ayrıca çizgi yönünü belirleme testleri ile bakılabilir (75,77).

#### **2.4. Epilepside Nörogörüntüleme**

Nörogörüntülemenin önemli oduğu epilepsi hastaları:

1-İlk nöbetle başvuran hastalar

2-Kronik medikal tedaviye dirençli fokal epilepsiler.

İlk nöbette nörogörüntüleme intrakranial hemoraji, ensefalit, infarkt, kitle lezyonları tümör gibi acil tedavi gerektirebilecek, altta yatan sebebi saptamada önemlidir (96). Bilgisayarlı Tomografi (BT) acil durumlarda, MRG'den daha rahat ulaşılabilirdiği için ilk basamakta kullanılır. Yukarıda sayılan patolojileri saptamada yararlı olmasına rağmen MTS, kavernom, fokal kortikal displazi gibi lezyonları saptamada yetersizdir (85).

Görüntüleme metodları spesifik durumlara göre seçilir. Örneğin fokal başlangıç olmadan gelişen, yeni başlangıçlı jeneralize tonik klonik nöbetlerde standart kranial MRG ya da kranial BT ile primer lezyon dışlanabilir. Tersine medikal tedaviye dirençli fokal epilepsilerde, epilepsi cerrahisi düşünülen hastalarda, epileptojenik zonu ve bunun sınırlarını saptamada ayrıntılı görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır (46).

Manyetik rezonans görüntüleme epileptik beyindeki strüktürel patolojileri sıklıkla tanımlar. Son yıllarda gelişen teknikler ile (image acquisition ve data processing) MRG ile tanımlanan lezyonları olan hastaların oranı artmıştır (87,97). Nörogörüntüleme normal olduğunda ve epilepsi sendromu kriptojenik olarak tanımlandığında, spesifik MRG tekniklerinin kullanılması önemlidir. Spesifik MRG teknikleri ile MTS'un saptanma oranı %45 iken, standart MRG ile 123 fokal epilepsili hastanın sadece %7'sinde MTS saptanmıştır (88). Genel olarak standart MRG ile lezyon saptanmayan hastaların %85'inde spesifik MRG teknikleri ile lezyonlar saptanmıştır.

Epilepsi hastalarında MRG, 5mm'den ince kesit kalınlığındaki aksiyel T1, T2 ve FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) görüntüleri içerir. TLE için ilave olarak, hipokampusun uzun eksenine dik olan koronal 3mm T1, T2 ve FLAIR görüntüler eklenir. T1 ağırlıklı inversiyon recovery (IR) sekansları gri-beyaz cevher arasındaki kontrastı daha iyi gösterir ve hipokampusun iç yapılarının daha iyi analiz edilmesini sağlar. Bir mm kesit kalınlığındaki yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı görüntüler, sadece volümetrik analiz için gereklidir ve visüel analiz için iptal edilebilir. Skleroz için FLAIR görüntülerinin T2 ağırlıklı görüntülerden daha yüksek sensitivitesi vardır (16,98-100).

Yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı, kesit kalınlığı 1 mm olan gradient echo sekansları sadece extratemporal lob epilepsisi için önerilir. Böylece görüntü

kalitesinde kayıp olmadan verilerin yörüngesel planlarda rekonstrüksiyonu sağlanır ve hafif fokal kortikal displazinin saptanmasına yardımcı olur. Ek olarak 3mm kesit kalınlığındaki IR sekansları gri-beyaz cevher kontrastına bağlı olarak kortikal displazi ya da heterotopinin saptanmasını sağlar. FLAIR görüntülerdeki resolüsyonun artması tümör ve post-travmatik skarların saptanmasını kolaylaştırır (46,101-102).

Temporal lob epilepside MRG ile saptanan en sık strüktürel anomali MTS'dur (88). Bunu tümörler ve infarkt, vasküler malformasyonlar ve inflamatuvar lezyonlar gibi diğer etyolojik faktörler izler. MTS'un en sık formu sadece hipokampal formasyon ile sınırlıdır. Yüzaltmışsekiz vakalık bir seride, sadece %12'sinde ilave olarak amigdalalarda da skleroz görülmüştür (90).

Manyetik rezonans görüntülemenin MTS'u saptamadaki sensitivitesi IR sekanslarında %86, T1 ağırlıklı görsel değerlendirmede %90, kantitatif volumetride %97'dir (45). Koronal kesitler MTS'da hipokampusta volüm kaybını gösterir (85-88,98,100).

#### **2.4.1. Hipokampal Volümetri**

Hipokampus sklerozu dirençli TLE'de en sık görülen nöropatolojik bulgudur. Hipokampus sklerozunun başlıca MRG görüntüleme bulguları nöronal kayıp, gliozisi yansıtan atrofi ve T2 ağırlıklı incelemelerde yüksek sinyal yoğunluğudur. Ayrıca son zamanlarda hipokampusun internal morfolojik yapısında kayıp ve baş bölgesindeki dijitalasyonlarda silinme de güvenilir bulgular olarak tanımlanmaktadır. Diğer bulgular; ipsilateral forniks ve mamiller cisim atrofisi, bitişik parahipokampus girusunda kollateral beyaz maddede incelleme, temporal neokortekste gri- beyaz madde sınırının bulanıklaşması, temporal boynuzda genişleme oldukça değişkenlik gösteren ve klinik olarak önemleri tartışmalı olan bulgulardır (17-18). MRG tekniklerindeki gelişmeler (IR, FLAIR) görsel değerlendirmenin duyarlılığını arttırmıştır. Bununla birlikte hipokampustaki atrofünün hafif derecede olduğu veya bilateral hipokampus atrofisi şüphesi olan hastalarda görsel değerlendirme ile karar vermek zor olabilir. Hipokampus volüm ölçümlerinin bu hastaları belirlemede daha duyarlı ve özgün bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır (16,40).



Volümetrik incelemenin en önemli kullanım alanı klinik araştırmalardır. Birçok çalışmada, dirençli TLE’li hastalarda nöropatolojik bulguların, cerrahi sonrası prognozunu, nöropsikolojik bulguların ve postoperatif bellek bozukluğunun derecesinin, volümetrik inceleme ile hipokampusta saptanan bozukluğun derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81-82,103). Kantitatif ve objektif sayısal değerler, patolojik durumların nörobiyolojik temellerini araştırmak için planlanan bir çok çalışma için önemlidir. Hipokampus volüm ölçümleri epilepsi hastaları dışında Alzheimer hastalığı, amnestik sendromlar, şizofreni ile ilgili araştırmalarda da kullanılmaktadır.

Hipokampus volüm ölçümleri için bazı teknik koşulların sağlanması gereklidir. Hipokampus volüm ölçümlerinin doğruluğu büyük oranda ölçümün yapıldığı görüntülerin kalitesine bağlıdır.

Hipokampus küçük bir yapı olduğu için volüm ölçümü için kullanılan görüntüler yüksek resolsyonlu olmalıdır (101). Spasyal resolsyon, yüksek kontrastlı yapıları birbirinden ayırt etme yeteneğidir. İnce kesitlerin kullanılması parsiyel volüm hatalarını en aza indirir. Hipokampus volüm ölçümlerinde hataları %5’in altına düşürmek için en az 10-12 koronal kesitin ( bu 3mm kesit kalınlığı ile uygundur) kullanılması gerektiğini vurgulanmıştır. Son çalışmalarda kesit kalınlığının yaklaşık 1.5 mm olması gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca görüntüler hipokampus uzun eksenine dik (oblik koronal plan) olarak elde edilmelidir. IR sekansları konvansiyonel spin echo tekniklerine göre daha iyi T1 ağırlıklı kontrast sağlayarak, gri-beyaz madde ayırımını arttırır. Bu zellik hipokampus iç yapısının incelenmesini kolaylaştırarak, özellikle volüm ölçümleri sırasında anatomik sınırların belirlenmesinde subjektifliği en aza indirir (17-18,86).

## MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza; SDÜ Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D. epilepsi polikliniğine başvuran hastalardan, klinik ve elektrofizyolojik bulgulara dayanılarak kompleks parsiyel epilepsi tanısı konan 28 olgu alınmıştır. Kognitif bozukluğa sebep olabilecek ek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların 11'i (%39,3) erkek, 17'si (% 60.7) kadındır. Yaş dağılımı 19-45 ve yaş ortalaması 27.11 (standart sapma 9.0)'dir. Araştırma süresi içinde temporal loba yönelik belirlenen protokol ile kranial MRG incelemeleri tamamlanmış ve kognitif fonksiyonları değerlendirmek amacı ile epilepsi hastaları için seçilmiş nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır.

Araştırma sırasında, hastadan ve yakınlarından alınan detaylı anamnez ve hastaların daha önceki kayıtlarının yardımı ile toplanan bilgiler ışığında eğitim, nöbet süresi, nöbet sıklığı, kullandığı ilaçlar, febril konvülzyon öyküsü, EEG bulguları kaydedilmiştir. Hastaların EEG'leri Galileo Dijital EEG Cihazı ile uluslar arası standart 10-20 sistemi ile çekilmiştir.

Kontrol grubu; yaş, eğitim ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu 22 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Olguların 7'si (%32.8) erkek, 15 olgu (% 68.2) kadındı. Yaşları 20 ile 42 arasında değişmekteydi. (ort.yaş:30,8, standart sapması 7,70).

### **Nöropsikolojik test bataryası**

Hastalara kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi amacı ile mini-mental state examination (MMSE), serebral dominans testi, Rey-karmaşık figür testi, işitsel-sözel öğrenme testi, mantıksal bellek testi, sayı menzili, simge/şekil iptali, konstrüksiyon ve çizgilerin yönünü belirleme testlerinden oluşan bir dizi nöropsikolojik test uygulanmıştır (104-109).

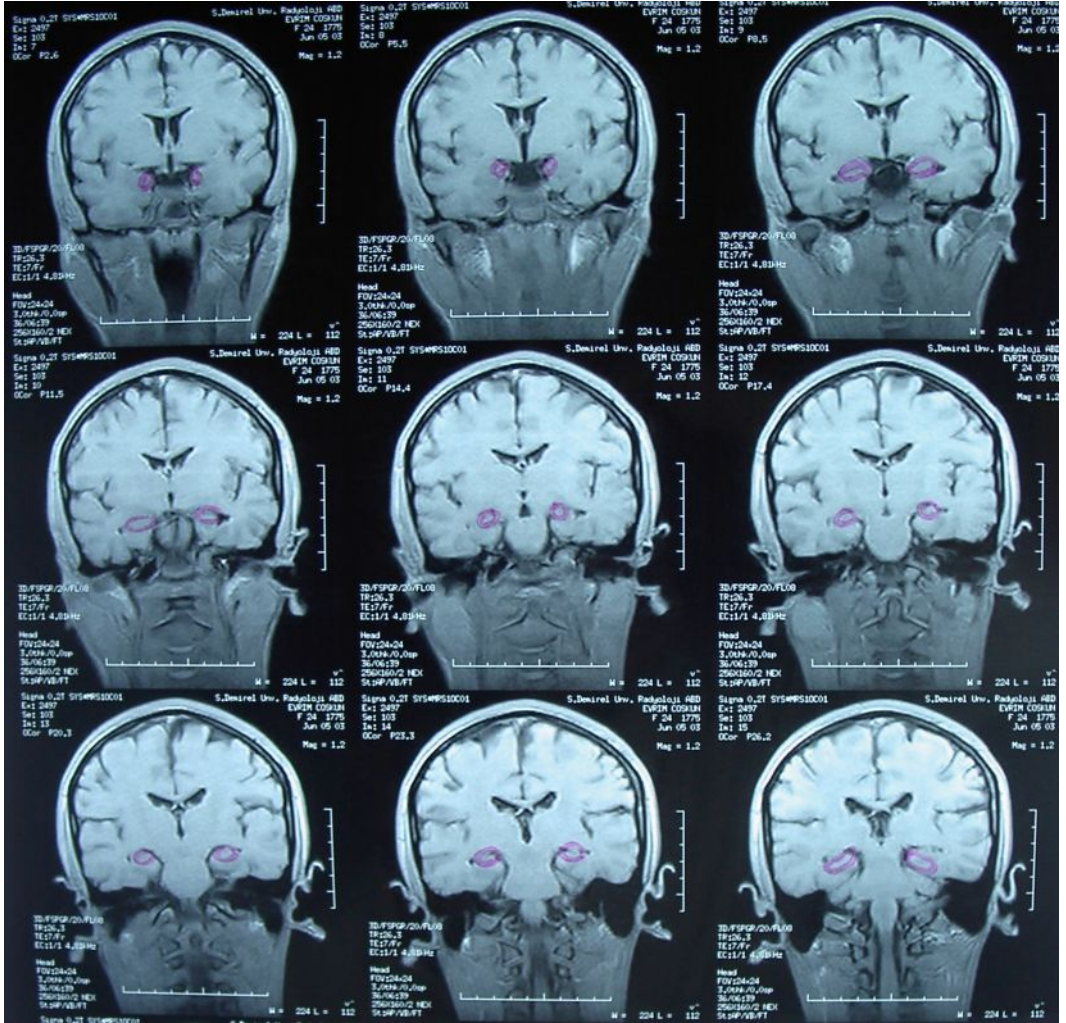
### **MRG İncelemeleri**

MRG incelemeleri 0,2 Tesla GE Profile-i cihazı ile yapılmıştır. Koronal kesitler hipokampus uzun eksenine dik bir düzlemde 3D FSPGR yöntemi ile 3mm kesit kalınlığında, 256x160 matrixte alınmıştır.

### **Volüm ölçümleri**

Volüm ölçümleri oblik koronal 3D FSPGR görüntülerinde hipokampus başı, kuyruk ve gövde kısımlarını içeren 3 mm kalınlıkta, aralıksız 10-15 arası kesit üzerinde yapılmıştır. Görüntüler 3 kat büyütüldükten sonra hipokampus sınırları el ile çizilmiş, izleyerek her bir kesit ölçümü otomatik olarak bilgisayar programı ile hesaplanmıştır. Her bir taraf için tüm kesit ölçümlerinin toplamının kesit kalınlığı ile çarpılması ile total hipokampus volümleri hesaplanmıştır (Cavalieri kuralı).

Hipokampusun sınırlarını lateral ventrikülün inferior boynuzu ile unkusun yüzeyini birleştiren düz horizontal çizgi ile karar vermeye çalışılmıştır. Gövde ve kuyruk bölümlerinin sınırlarının belirlenmesi baş bölününe göre daha kolaydır. Lateralde temporal boynuz, medialde unkal ve ambien sistem, üstte koroidal fissür, altta parahipokampal girusun beyaz maddesi ile subikulum arasındaki gri-beyaz madde bileşkesi sınır işaretleri olarak kullanılmıştır (Resim 1).



**Resim 1.** Önden arkaya doğru alın kesitlerde hipokampusun sınırları görülmektedir.

## BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen kompleks parsiyel nöbeti olan 28 hasta ve 22 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu klinik ve demografik özellikler açısından değerlendirildi. İki grup arasında cinsiyet, yaş ve eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan bir fark saptanmadı (sırası ile  $p=0.585$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0.360$ ).

Eğitim durumuna göre bakıldığında; 11 (%39.3) hasta ilköğretim, 11 (%39.3) hasta lise, 6 (%21.4) hasta üniversite mezunu idi. Kontrol grubunda ise; 5 (%22.7) olgu ilköğretim, 9 (%40.9) olgu lise, 8 (%36.4) olgu üniversite mezunu idi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki klinik ve demografik özellikler tablo 3’de özetlenmiştir.

Hasta grubunda ortalama nöbet süresi 11,4 yıl (min:1 yıl, max:34 yıl) olup 13 (%46.4) hastada 10 yıldan fazla, 8 (%28.6) hastada 0-5 yıl arası, 7 (%25) hastada ise 5-10 yıl arası olarak bulundu.

Nöbet sıklığı 8 (%28.6) hastada yılda 1-2, 7 (%25) hastada ayda 1-2, 5 (%17.9) hastada 2-3 ayda bir, 5 (%17.9) hastada haftada birden fazla, 3 (%10.7) hastada haftada bir nöbet şeklinde idi.

Febril konvülzyon öyküsü yirmi (%71.4) hastada saptandı. Serebral dominans açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda 23 (%82.1) hasta sağ elini, 5 (%17.9) hasta sol elini, kontrol grubunda ise 19 (%86.4) olgu sağ, 3 (%13.6) olgu sol elini kullanmaktaydı. İki grup arasında serebral dominans açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ( $p=0,686$ ).

Hastaların kullandığı antiepileptik ilaçlar arasında değerlendirildiğinde 15 (%53.6) hasta karbamazepin, 2 (%7.1) hasta valproik asit, 2 (%7.1) hasta lamotrigin, 1 (%3.6) hasta okskarbazepin, 4 (%14.3) hasta karbamazepin + valproik asit, 4 (%14.3) hasta karbamazepin+lamotrijin kullanmakta idi.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubundaki klinik ve demografik özellikler

	<b>Hasta grubu n(%)</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>p</b>
<b>Hasta sayısı</b>	28	22	
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	11/17	7/15	0.585
<b>Yaş</b>	27.11 ± 9.0	30.8 ± 7.7	0.006
<b>Eğitim</b>			
<b>İlköğretim</b>	11 (39.3)	5 (22.7)	0.360
<b>Lise</b>	11 (39.3)	9 (40.9)	
<b>Üniversite</b>	6 (21.4)	8 (36.4)	
<b>Nöbet süresi</b>			
<b>0-5 yıl</b>	8 (28.6)		
<b>5-10 yıl</b>	7 (25.0)		
<b>&gt;10 yıl</b>	13 (46.4)		
<b>Nöbet sıklığı</b>			
<b>1-2/yıl</b>	8 (28.6)		
<b>1-2/ay</b>	7 (25.0)		
<b>1 /2-3 ay</b>	5 (17.9)		
<b>1/ hafta</b>	3 (10.7)		
<b>&gt; 1/hafta</b>	5 (17.9)		
<b>Febril nöbet öyküsü</b>			
<b>Var</b>	20 (71.4)		
<b>Serebral dominans</b>			
<b>Sağ</b>	23 (82.1)	19 (86.4)	0.686
<b>Sol</b>	5 (17.9)	3 (13.6)	
<b>İlaçlar</b>			
<b>CBZ</b>	15 (53.6)		
<b>VA</b>	2 (7.10)		
<b>LTJ</b>	2 (7.10)		
<b>OCBZ</b>	1 (3.60)		
<b>CBZ+VA</b>	4 (14.3)		
<b>CBZ+LTJ</b>	4 (14.3)		

(CBZ: karbamazepin, VA: valproik asit, LTJ: lamotrijin, OCBZ: okskarbazepin)

Hasta ve kontrol gruplarına uygulanan nöropsikolojik test skorları Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Sonuçlar tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Epilepsi ve kontrol gruplarındaki nöropsikolojik test sonuçları

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
MMSE	28.3 ± 2.6	29.4 ± 1.5	0.023
İşitsel-Sözel Öğrenme			
Anlık bellek skoru	6.5 ± 2.0	8.3 ± 1.8	0.002
Toplam öğrenme skoru	47.5 ± 10.0	54.8 ± 6.5	0.005
Geciktirilmiş hatırlama skoru	7.3 ± 3.8	9.9 ± 2.5	0.008
Rey karmaşık figür			
Kopye	31.3 ± 8.4	33.09 ± 6.78	0.148
Erken hatırlama	19.7 ± 8.5	22.55 ± 7.42	0.014
Geç hatırlama	16.8 ± 8.5	24.27 ± 7.92	0.003
Mantıksal bellek			
Erken hatırlama	19.6 ± 6.8	30.1 ± 6.8	0.000
Geç hatırlama	15.5 ± 6.1	26.2 ± 6.9	0.000
Sayı menzili			
İleri	9.2 ± 2.9	11.5 ± 3.3	0.024
Geri	6.0 ± 2.9	6.41 ± 2.3	0.562
Sözel akıcılık			
Hayvanlar	16.9 ± 4.6	21.0 ± 5.0	0.003
K+A+S	24.9 ± 9.3	36.3 ± 8.9	0.000
Görsel uzamsal işlev			
Şekil iptali (sn)	187.8 ± 57.9	139.2 ± 29.7	0.003
Çizgi yönünü belirleme	17.1 ± 5.5	24.7 ± 2.6	0.000
Konstrüksiyon	7.5 ± 1.5	7.9 ± 0.4	0.237

MMSE: Mini mental state examination

Kognitif işlevlerde kaba bir tarama ölçütü olarak kullanılan mini mental state examination (MMSE) testi skorları hasta ve kontrol grubunda anlamlı derecede

farklı bulunmuştur ( $p=0.023$ ). Bu bulgu epilepsideki ılımlı kognitif bozukluk ile uyumludur.

Bellek alt testlerinin tümünde hasta grubunun kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdiği saptanmıştır. Sözel bellek erimi normal olmasına karşın hasta grubunun kontrol grubuna göre toplam öğrenme skoru daha düşüktür. Yine hasta grubunda hem anlık hem de geç hatırlamada daha düşük puanlar elde edilmiştir. Bu sonuç bize hasta grubundaki öğrenme hızı ve öğrenme becerisindeki azalmayı göstermektedir.

Görsel belleği değerlendirmek amacı ile yapılan Rey karmaşık figure testinde; geç hatırlamada hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur ( $p=0.003$ ). Bakarak çizmede anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p=0.148$ ).

Hasta ve kontrol gruplarına mantıksal belleği değerlendirmek amacı ile uygulanan hikaye hatırlama testlerinde, erken ve geç hatırlamada her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur ( $p=0.000$ ).

Sayı menzili testi ile değerlendirilen dikkat fonksiyonu, hasta ve kontrol grubu arasında değerlendirildiğinde istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p=0.562$ ).

Karmaşık dikkat fonksiyonlarına yönelik yapılan sözel akıcılık testinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur ( $p=0.000$ ).

Ayrıca görsel uzamsal işlevleri değerlendiren simge/şekil iptali ve çizgilerin yönünü belirleme hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur (sırası ile  $p=0.003$ ,  $p=0.000$ ).

Konstruksiyon testinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p=0.237$ ).

Hasta ve kontrol grupları arasında MRG'de ölçülen hipokampal volüm değerleri Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubu hipokampus volümleri (HV) karşılaştırması

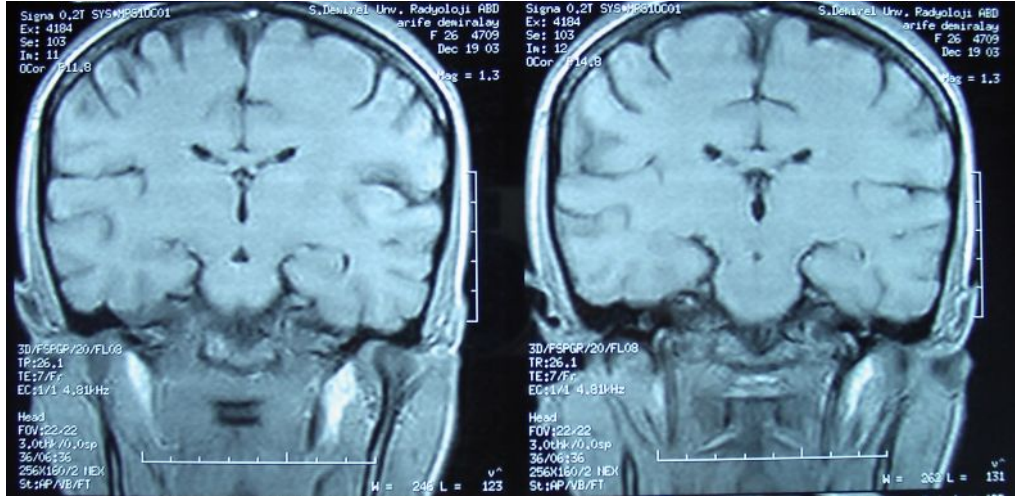
	Epilepsi	Kontrol	P değeri
Sağ HV (mm <sup>3</sup> )	2751.76 ± 204.54	3316.141 ± 262.58	0.000
Sol HV(mm <sup>3</sup> )	2830.80 ± 233.70	2949.791 ± 250.90	0.000

HV: Hipokampus volumu

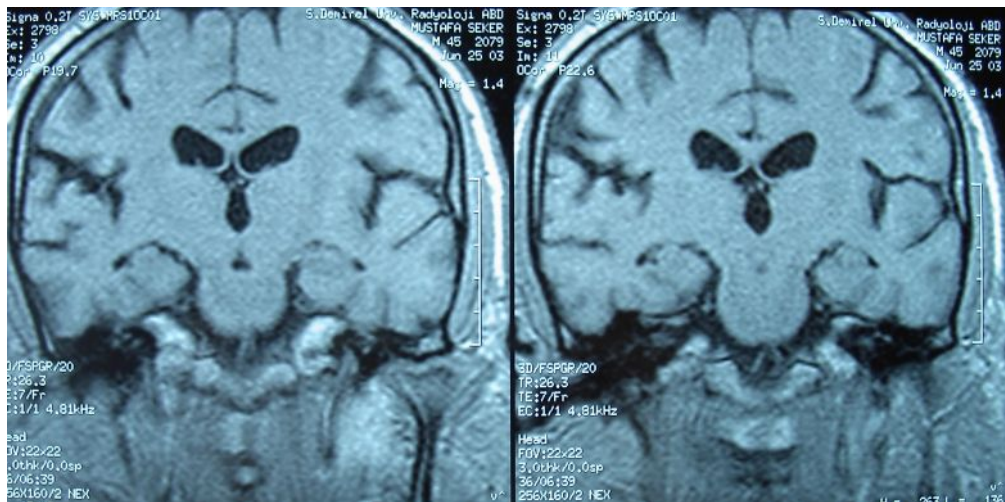


Kompleks parsiyel epilepsili hastalardaki sağ ve sol hipokampus volum değerlerinde, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.000$ ).

Hipokampal atrofinin saptanması için önce normal grubun sağ ve sol hipokampal volum ortalamaları alınmış ve standart sapmanın iki katının çıkartılması sonucuyla eşik değeri bulunmuştur. Eşik değerinin altındaki hipokampal volum değerleri hipokampal atrofi olarak değerlendirilmiştir. Buna göre 15 hastada bilateral atrofi, 2 hastada sadece sağ hipokampal atrofi tespit edilmiştir. Normal hipokampus görünümüleri resim 2’de, hipokampal atrofi görünümüleri resim 3’de görülmektedir.



**Resim 2.** Sağlıklı erişkinlerde normal hipokampus görünümüleri izlenmektedir.



**Resim 3.** Mezial temporal lob epilepsideki hipokampal atrofi görünümüleri izlenmektedir.

0-5 yıl arası nöbet öyküsü olan 8 hastadan 4 (%50) hastada, 5-10 yıl arası nöbet öyküsü olan 7 hastadan 3 (%42.9) hastada, 10 yıldan uzun süredir nöbeti olan 13 hastadan 10 (%77) hastada hipokampal atrofi saptanmıştır.

Nöbet sıklığı yılda 1-2 olan 8 hastadan 5 (%63) hastada, ayda 1-2 nöbeti olan 7 hastadan 3 (%42.9) hastada, 2-3 ayda bir nöbeti olan 5 hastadan 3 (%60) hastada, haftada bir nöbeti olan 3 hastadan 2 (%67) hastada, haftada birden fazla nöbeti olan 5 hastanın hepsinde hipokampal atrofi bulunmuştur.

Bilateral hipokampal atrofisi olan hastalar ile hipokampal atrofisi olmayan hastaların nöropsikolojik test sonuçları t testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 6).

Nöbet süresinin kognitif fonksiyonlara etkisini araştırmak için çalışma grubumuzu on yıldan uzun süredir nöbet geçirenler ve on yıldan kısa süredir nöbet geçirenler olarak iki gruba ayırdık. Her iki grubun nöropsikolojik test sonuçları t testi ile karşılaştırıldı. On yıldan uzun süredir nöbet öyküsü olan hastalarda görsel bellek ve dikkat fonksiyonlarında anlamlı istatistiksel fark bulundu (sırası ile  $p=0.000$ ,  $p=0.001$ ) (Tablo7).

Tablo 6. Hipokampal atrofi olan ve olmayan hastaların nöropsikolojik test sonuçlarının karşılaştırılması

Hipokampal atrofi	Bilateral	Yok	p
MMSE	28 ± 2.9	29.0 ± 1.8	0.14
İşitsel-Sözel Öğrenme			
Anlık bellek skoru	6.5 ± 2.1	6.6 ± 1.8	0.41
Toplam öğrenme skoru	46.7 ± 10.2	50.1 ± 9.6	0.20
Geciktirilmiş hatırlama skoru	7.4 ± 4.2	7.7 ± 2.8	0.40
Rey karmaşık figür			
Kopye	31.1 ± 9.0	34.5 ± 1.7	0.08
Erken hatırlama	20.3 ± 9.3	20.8 ± 6.2	0.43
Geç hatırlama	17.3 ± 9.3	18.1 ± 6.7	0.39
Mantıksal bellek			
Erken hatırlama	19.2 ± 7.8	20.0 ± 5.9	0.798
Geç hatırlama	14.7 ± 7.2	16.1 ± 4.7	0.485
Sayı menzili			
İleri	9.0 ± 2.9	9.6 ± 2.9	0.29
Geri	5.8 ± 3.2	7 ± 2.2	0.13
Sözel akıcılık			
Hayvanlar	16.1 ± 2.9	18.7 ± 5.6	0.09
K+A+S	23.3 ± 6.9	26.8 ± 11.9	0.264
Görsel uzamsal işlev			
Şekil iptali(sn)	185.1 ± 62.8	178.63 ± 48.6	0.38
Çizgi yönünü belirleme	17.2 ± 5.8	18.0 ± 4.3	0.34
Konstrüksiyon	7.3 ± 1.8	8.0 ± 0.0	0.08

MMSE: Mini mental state examination

Tablo 7: Nöbet süresinin nöropsikolojik test sonuçlarına olan etkisinin karşılaştırılması

Hastalık süresi (10 yıl )	Uzun	Kısa	p
MMSE	27.9 ± 3.0	28.8 ± 1.9	0.176
İşitsel-Sözel Öğrenme			
Anlık bellek skoru	6.3 ± 1.9	6.7 ± 2.0	0.285
Toplam öğrenme skoru	45.9 ± 8.6	49.1 ± 11.1	0.202
Geç hatırlama	5.9 ± 3.1	8.5 ± 4.0	0.033
Rey karmaşıkfigure			
Kopye	25.6 ± 10.2	35.2± 1.3	0.009
Erken hatırlama	14.8 ± 6.2	24.8 ± 7.2	0.000
Geç hatırlama	11.9 ± 5.4	21.8 ± 8.1	0.000
Mantıksal bellek			
Erken hatırlama	18.2 ± 6.9	21.0 ± 6.6	0.421
Geç hatırlama	13.6 ± 5.6	17.4 ± 6.2	0.146
Digit span			
İleri	7.6 ± 2.0	10.7 ± 2.8	0.001
Geri	4.7± 2.5	7.4 ± 2.7	0.006
Sözel akıcılık			
Hayvanlar	15.8 ± 3.3	18.0 ± 5.4	0.104
K+A+S	21.9 ± 9.6	28.0 ± 8.1	0.056
Görsel uzamsal işlev			
Şekil iptal etme(sn)	198.6 ± 66.1	172.9 ± 43.6	0.125
Çizgi yönünü belirleme	14.6 ± 4.8	19.6 ± 4.9	0.005
Konstrüksiyon	6.9 ± 1.9	8.0 ± 0.0	0.029

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızın amacı kompleks parsiyel epilepsi hastalarındaki kognitif bozuklukların incelenmesi ve bu bozuklukların hipokampal atrofi ile ilişkisinin saptanmasıdır.

Bellek, dikkat, lisan gibi spesifik kognitif fonksiyonlardaki bozulmalar epilepsi hastalarında nöbetlerin kendisinden daha yıkıcı olabilir. Bellek bozuklukları nöbetlerin sıklaşması ile birlikte giderek ilerler (12). Eğer nöbetler kontrol altında tutulursa bellek düzelir. Bu yüzden epileptik hastalardaki nöropsikolojik değerlendirme ayrıntılı ve dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Sol medial temporal lob ve sözel bellek ile sağ medial temporal lob ve görsel bellek arasındaki ilişki çalışmalarda bildirilmiştir (13-14,49,61,66).

Çalışmamızda kompleks parsiyel epilepsi nöbetleri olan hasta grubuna uygulanan nöropsikolojik test sonuçları arasında, kabaca mental durum muayenesini değerlendiren mini mental test skorları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur. Temporal lob kökenli parsiyel epilepsi hastalarında, belirgin semptom olmadan yapılan ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme ile hafif derecede kognitif bozukluk saptanabilir. Bu bulgu TLE’de sık görülen hipokampal atrofi ile ilgili olabilir. Literatürde hafif kognitif bozukluk olan hastalarda, sağ ve sol hipokampus arasında normalde olan asimetrinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (81).

Çalışmamızda sözel belleği değerlendiren işitsel sözel öğrenme (kelime listesi öğrenme) testinde anlık bellek, toplam öğrenme ve geciktirilmiş hatırlama puanları hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Bu hasta grubundaki verbal hafızadaki bozukluğu, aynı zamanda öğrenme hızı ve becerisindeki azalmayı göstermektedir. Interferans testinde hasta grubu  $7.3 \pm 3.8$  kelimeyi hatırlarken, kontrol grubu  $7.1 \pm 1.9$  kelimeyi hatırlayabilmiştir. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Görsel belleği değerlendiren Rey Osterricht kompleks figur çiziminde geç hatırlamada her iki grup arasındaki anlamlı istatistiksel fark saptandı ( $p = 0.003$ ). Bu bulgular literatürde TLE’deki bellek bozuklukları ile uyumludur (19,24,49,60).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında mantıksal belleği değerlendiren hikaye hatırlama testinde erken ve geç hatırlamada her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu. Literatürde TLE'li hastalarda hikaye hatırlama testinde bozukluk bildirilmiştir (66). Test sonuçları sağ ve sol TLE'li hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (95).

Kompleks parsiyel nöbetler temporal lob dışındaki diğer kortikal alanlardan da kaynaklanabilir. Frontal lob kaynaklı kompleks parsiyel nöbetler orbitofrontal, mezial frontal, frontopolar ve dorsal lateral bölgelerden kaynaklanır. Bununla birlikte MTLE ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalarda prefrontal yapılarıdaki fonksiyonel bozukluk sık olarak görülür.

Prefrontal korteksin ya da bağlantılarının hasarlanması durumunda, karmaşık dikkate dayanan yürütücü ya da yönetici işlevlerde bozukluklar görülür. Çalışmamızdaki hasta grubundaki karmaşık dikkat fonksiyonlarını değerlendiren sözel akıcılık veya kategori adlandırma testinde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark bulundu. Bu bulgu literatürde kompleks parsiyel epilepsideki kognitif bozukluklar ile uyumludur (13).

Basit dikkat fonksiyonunu değerlendiren sayı menzili testinde hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmadı. Literatürde kompleks parsiyel epilepsilerde dikkat bozukluklarının bellek bozuklukları kadar baskın olmadığı bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçların, kognitif fonksiyonlardan özellikle dikkat üzerine olumsuz etkileri vardır (63).

Görsel uzamsal işlevler sağ hemisfer işlev bozukluğu ile ortaya çıkar. Bazı hastalarda hemisferik lezyonun karşı tarafının ihmali dışında ayrıca lateralize olmayan bir dikkat bozukluğu da izlenir. Bu durum frontal lob bozukluklarında yaygın serebral bozukluklarda (yaygın beyaz cevher değişiklikleri) görülür ve hastadan birçok harf ve simge bulunan sayfada belli bir hedefi işaretlemesi istenerek istenebilir.

Çalışmamızda visuospanyel fonksiyonları değerlendiren simge ve şekil iptal etme, ayrıca çizgilerin yönünü belirleme testleri sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı istatistiksel fark bulundu. Hasta grubunda konstrüksiyona yönelik yapılan değerlendirme sonucu kontrol grubu ile arasında

fark bulunmadı. Bu bulgular literatürde frontal ve temporal lob kökenli kompleks parsiyel epilepsideki kognitif bozukluklarla uyumlu idi (13,61,66,91,95).

Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan hipokampal volum ölçümlerinin karşılaştırılmasında, sağ ve sol hipokampus volumleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. (Sağ HV için  $p=0.000$ , sol HV için  $p=0.000$ ). Literatürde MTLE'de MRG'de o tarafta hipokampal atrofi bildirilmiştir (42-49). Ayrıca bilateral simetrik hipokampal atrofi major depressif bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu, şizofreni gibi çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarla da ilişkili olabilir. Hipokampustaki bozukluğun hafif derecede olduğu veya bilateral hipokampus atrofisi şüphesi olan hastalarda görsel değerlendirme ile karar vermek güç olabilir. Hipokampus volum ölçümlerinin bu hastaları belirlemede daha duyarlı ve özgül bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır (16-18,44-48).

Çalışmamızdaki kompleks parsiyel epilepsili hastalardan hipokampal atrofisi saptananların nöropsikolojik test sonuçları, hipokampal atrofi bulunmayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Literatürde; dirençli TLE'li hastalardaki nöropsikolojik bulguların, volumetrik inceleme ile hipokampusta saptanan atrofi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49-50,58,81-85).

Sol hipokampal atrofi ile verbal hafıza bozuklukları ve sağ hipokampal atrofi ile vizüel hafıza bozuklukları arasında yakın ilişki bulunur (13-15). Sol hipokampal atrofisi olan hastaların işitsel-sözel öğrenme testinde, sağ hipokampal atrofilili hastaların Rey- karmaşık figur testinde bozukluk bulunur (30,49,61).

Dikkat fonksiyonunu değerlendirmek için yapılan sayı menzili ve sözel akıcılık testerinde ve vizüospasyel fonksiyonları değerlendiren testlerde (çizgi yönünü belirleme, simge-şekil iptal) hipokampal atrofi ile ilişki bulunmamıştır. Bu bize hipokampal volum değerlerinin sadece bellek fonksiyonlarında rolü olduğunu, dikkat, vizüospasyel fonksiyonlar gibi diğer fonksiyonlarda rolü olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte Aikia ve arkadaşları bellek bozukluğu ve hipokampal volum kaybı arasında bir ilişki bulamamıştır (61).

Bulgular arasındaki değişkenlik hipokampus volum ölçümlerindeki merkezler arasındaki teknik farklılıktan, sağ ve sol hipokampus volumleri için bildirilen normal değerlerin merkezler arasında farklılık göstermesinden kaynaklanabilir. Bir

merkezin ölçümlerde kendi içindeki tutarlılığı merkezler arasındaki uyuşmaya göre daha önemlidir.

Bir diğer neden, epilepside kognitif fonksiyonların hipokampal patoloji yanında, çok sayıda faktör tarafından etkilenmesidir. Bunlar arasında nöbetlerinin başlama yaşı, nöbet tipi, nöbetlerin süresi ve ciddiyeti, nöbet sıklığı, nöbet aktivitesi ve yayılımı, nöbetlerin başlangıcından önce edinilmiş lezyonlar, antiepileptik tedavi, psikososyal faktörler ve eşlik eden psikiyatrik bozukluklar gelir (13,65-66). MTLE'nin hipokampal sistemdeki hasara bağlı bellek bozuklukları ile ilişkisi iyi bilinse de, birçok çalışmada hipokampal atrofının diğer klinik faktörlerle birlikteliği karışıklığa yol açmıştır.

Her bir faktörün ayrı ayrı katkısını tespit etmek zordur. Bu yüzden yaş ve eğitim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmayan hasta ve kontrol grubu arasında nöropsikojik değerlendirme ve hipokampal volüm ölçümleri yapılmıştır.

Çalışmamızda epilepsi süresinin kognitif fonksiyonlara olan etkisinin değerlendirilmesi amacıyla; 10 yıldan daha uzun süredir kompleks parsiyel nöbet öyküsü olan hastalarla, 10 yıldan kısa süredir nöbet geçiren hastaların nöropsikolojik test sonuçları karşılaştırıldı. 10 yıldan uzun süredir nöbet öyküsü olan hastalarda dikkat ve görsel bellek fonksiyonlarında belirgin bozukluk saptandı. Literatürde uzun süreli dirençli TLE'nin progressif kognitif yıkım ve hipokampal hasar ile ilişkisi bildirilmiştir (19,61,89).

Bizim çalışmamızda da nöbet süresi uzun olan ve nöbet sıklığı fazla olan hastalarda hipokampal atrofının daha sık eşlik ettiği görülmüştür. Nöbet süresi 0-5 yıl olan hastaların %50'sinde hipokampal atrofi saptanmış, 10 yıldan uzun süredir nöbeti olan hastalarda bu oran %77 olarak bulunmuştur. Ayrıca yılda 1-2 nöbet geçiren hastaların % 63'ünde hipokampal atrofi bulunmuş, haftada birden fazla nöbet geçiren hastaların ise tamamında hipokampal atrofının eşlik ettiği görülmüştür.

Hipokampal atrofi epilepsinin süresi ile artmaktadır (72,88,97). Uzun süreli epilepsilerdeki jeneralize tonik klonik ve kompleks parsiyel nöbetlerin sayısı ile hipokampal atrofının ilişkisi tüm çalışmalarda olmamakla birlikte, bazı çalışmalarda ilişkili bulunmuştur (72,88,99). Bazı çocuklarda sık olmayan nöbetlerde de hipokampal volumdeki azalma gösterilmiştir (102). Nöbetlere ek olarak, altta yatan



hastalık ya da subklinik epileptojenik süreç nöronal hasara katkıda bulunabilir. Bununla birlikte çalışmaların daha geniş hasta grupları arasında yapılmamış olması sınırlayıcı bir özelliktir. Epilepsi süresi ve hipokampal atrofi arasındaki ilişki dirençli nöbetlerin etkisinden çok, altta yatan epilepsi sendromunun ciddiyetini gösterir.

Çalışmamızda hipokampal atrofi nöbet süresi ve nöbet sıklığı ile ilişkili bulunmuş, kompleks parsiyel epilepsideki kognitif bozukluklarla ilişkili bulunmamıştır.

Sonuç olarak kompleks parsiyel epilepsilerdeki kognitif bozukluklar; daha önceden kazanılmış serebral lezyonlar, herediter özellikler, psikososyal faktörlerden; nöbet tipi, süresi, sıklığı ve kullanılan antiepileptik ilaçlara kadar değişen çeşitli faktörlerden etkilenir. Hipokampal atrofi kognitif fonksiyon bozukluğunda rol oynayan tek faktör değildir.

## ÖZET

### **Kompleks Parsiyel Epilepsideki Kognitif Bozukluklarda Hipokampal Atrofinin Rolü**

Kognitif bozukluk erişkinlerde epilepsinin sık karşılaşılan sonuçlarından biridir. Bellek, dikkat, lisan gibi spesifik kognitif fonksiyonlardaki bozukluklar, epileptik hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler.

Epilepsideki kognitif bozukluk epilepsinin tipi, nöbet süresi, başlangıç yaşı, antiepileptik tedavi gibi pek çok faktörden etkilenir. Dirençli TLE'li hastalarda nöropsikolojik bulguların ve bellek bozukluğunun derecesi, MRG'de ölçüm metodları ile saptanan hipokampal volum azalması ile ilişkilidir. Çalışmamızın amacı, kompleks parsiyel epilepsideki kognitif bozukluklarda hipokampal atrofinin rolünün saptanmasıdır.

Çalışmaya klinik ve elektrofizyolojik bulgulara dayanılarak kompleks parsiyel epilepsi tanısı konan 28 hasta dahil edildi. Olguların tümü nöropsikolojik test bataryası ve temporal loba yönelik çekilen kranial MRG'da hipokampus volumetrik ölçümleri ile değerlendirildi.

Kompleks parsiyel epilepsi hastalarının nöropsikolojik test sonuçları sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hasta grubunda bellek testlerinde belirgin olan kognitif bozukluk saptandı.

Hasta ve kontrol grubu arasında hipokampus volum değerleri karşılaştırıldığında, anlamlı istatistiksel fark bulundu. Hipokampal atrofinin nöbet süresi uzun ve nöbet sıklığı ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

Hipokampal atrofi saptanan ve saptanmayan hastaların nöropsikolojik test sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. On yıldan uzun süredir nöbet öyküsü olanların, on yıldan kısa süre nöbet öyküsü olanlara göre nöropsikolojik test sonuçlarında anlamlı istatistiksel fark saptandı.

Sonuç olarak kompleks parsiyel epilepsideki bellek bozukluklarının orijini multifaktoriyeldir. Hipokampal atrofi kompleks parsiyel epilepsideki kognitif bozuklukları etkileyen tek faktör değildir.

**Anahtar kelimeler:** Kompleks parsiyel epilepsi, kognitif bozukluk, hipokampal atrofi

## SUMMARY

### **The Role of Hippocampal Atrophy on Cognitive Impairment in Complex Partial Epilepsy**

Cognitive impairments are frequent consequences of epilepsy in adults. Deficits in specific cognitive functions, such as memory, attention and language may affect the quality of life in epileptic patients.

Cognitive impairment in epilepsy results from various interacting factors; such as etiology, age of onset, type of epilepsy, seizure frequency, seizure duration, duration of epilepsy and medication. In refractory temporal lobe epilepsy, the degree of memory impairment and neuropsychiatric findings is associated with magnetic resonance imaging-based measures of hippocampal volume reduction. The aim of this study is to identify the role of hippocampal atrophy on cognitive impairment in complex partial seizures.

Twenty-eight patients, diagnosed as complex partial epilepsy according to clinical and electrophysiological findings, are included in the study. All were evaluated by neuropsychological test battery. Hippocampal volumetric measurements were also done.

The results of neuropsychological tests of epilepsy patients are compared with control group. A clear difference in neuropsychological findings, especially in memory function, is determined in epilepsy patients.

When we compare hippocampal volume measurements between epilepsy patients and control group, statistically significant difference is found. We observed that; hippocampal atrophy is associated with seizure duration and frequency.

The results of neuropsychological tests are compared in patients with and without hippocampal atrophy. No significant statistical difference determined. When we compare the results of neuropsychological test scores of patients who have epileptic seizures longer than 10 years and less than 10 years, significant statistical difference was obtained.

As a result; the origin of memory impairment in complex partial seizures is multifactorial. The role of hippocampal atrophy is not the only factor affecting cognitive impairments in complex partial epilepsy.

**Key Words:** Complex partial epilepsy, cognitive impairment, hippocampal atrophy.

**KAYNAKLAR**

1. ILAE Commission Report . Definition of epilepsy. *Epilepsia* 44(6):15-16,2003.
2. Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A. Epilepsi. Öge E, (ed). *Nöroloji*, I.Baskı. İstanbul:Nobel tıp kitabevleri , 279-284, 2004.
3. ILAE Commission Report. Epidemiology. *Epilepsia* 44(6):17-18,2003.
4. Bora İ. Epilepsi. Oğul E, (ed). *Klinik nöroloji*, I.Baskı. İstanbul:Nobel ve Güneş, 131-132, 2002.
5. Hatoo S, Sander J. The epidemiology of epilepsy and learning disability. *Epilepsia* 42 (1):6-9,2001.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22:489-501, 1981.
7. Sander JW, Hart YM. *Epilepsy: questions and answers*. Hampshire, Merit Publishing International,1999.
8. Luciano D. Partial seizures of frontal and temporal origin. *Neurol Clin* 11(4):805-822, 1993.
9. Glosser G, Deutsch K.G, Cole C.L, Corwin J, Saykın J.A. Differential lateralization of memory discrimination and response bias in temporal lobe epilepsy patients. *Journal of the International Neuropsychological Society* 4:502-511, 1998.
10. Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K. Neuropsychological characteristics of the mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 54(4):369-376, 1997.
11. Loiseau P, Strube E, Signoret J. *Epilepsy, Behaviour and Cognitive Function*. Triemle R.M. (ed). *Memory and epilepsy*. Britain, John Wiley and Sons, 165-170, 1987.
12. Jokeit H., Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: A cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:44-50,1997.
13. Aleisso A., Damasceno B.P, Camargo C, Kobayashi E, Guerreiro C.A.M. and Cendes F. Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy. *Epilepsy & Behaviour* 5: 22-27, 2004.
14. Moser DJ, Bauer RM, Gilmore RL, Dede DE, Fennell EB, Algina JJ, Jakus R, Roper SN, Zawacki TM, Cohen RA. Electroencephalographic, volumetric, and neuropsychological indicators of seizure focus lateralization in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*.57(5):707-712; 2000.
15. John D, Catherine T. Research network on socioeconomic status and health. *Memory function and hippocampal formation volume*. Summary prepared by Sonia J. Lupien in coloboration with the Allostatic Load Working Group,1997.
16. Hakyemez B, Yücel K, Bora İ., Parlak M. Temporal lob epilepsili olgularda kalitatif ve kantitatif MRG bulgularının klinik tanı değeri. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 9:157-165, 2003.

17. Kınay D, Yetiş H, Tolun R., Gürses C, Baykan B, Gökyiğit A. Sağlıklı erişkinlerde hipokampus volüm ölçümleri: Geçerlilik çalışması. *Türk Nöroloji Dergisi* 7(2); 3-11, 2001.
18. Kınay D, Gürses C, Tuncay R, Yetiş H, Tolun R, Baykan B, Gökyiğit A. Dirençli temporal lob epilepsisinde hipokampus volüm ölçümleri: görsel değerlendirme ile karşılaştırma. *Türk Nöroloji Dergisi* 7(2): 13-24, 2001.
19. Oyegbile T.O, Dow C, Jones J, Bell B, Rutecki P, Sheth R, Seidenberg M, Hermann B.P. The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology* 62:1742-1763, 2004.
20. Gilroy J. *Basic Neurology*. 3<sup>rd</sup> ed. Detroit, McGraw-Hill,85-117,2002.
21. Dam M, Gram L. *Comprehensive Epileptology*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Raven Press, 1990.
22. Martin CH, The collective electrical behaviour of cortical neurons: The electroencephalogram and the mechanism of epilepsy. *Principles of Neural Science*. Amsterdam, Elsevier Science Publishing Co,777-79,1991.
23. Peter D, Complex partial seizures. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. J. Engel (ed). Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 557-564, 1997.
24. Prevey L.M, Delaney C.R, Cramer J.A, Mattson H.R. and VA Epilepsy Cooperative Study 264 Group. Complex partial and secondarily generalized seizure patients: cognitive functioning prior to treatment with antiepileptic medication. *Epilepsy Research* 30:1-9, 1998.
25. Murro M.A. Complex partial seizures. *E medicine* 74:1-15,2002.
26. Restak R. Complex partial seizures present diagnostic challenge. *Psychiatric Times* 12: 9-10, 2004.
27. Boylan S. Periictal behavioral and cognitive changes. *Epilepsy and Behaviour* 26: 3-16, 2002.
28. Colin B. Cognitive performance, subtle seizures and the EEG. *Epilepsia* 42:16-18, 2001.
29. Piazzini A, Canger R. Depression and anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsia* 42(1): 29-31, 2001.
30. Van Elst T.L, Krishnamoorthy E.S, Baumer D, Selai C, Von Gunten A, Gene cos N, Ebert D, Triemle M.R. Psychopathological profile in patients with severe bilateral hippocampal atrophy and temporal lobe epilepsy: evidence in support of the Geschwind syndrome? *Epilepsy and Behaviour* 4: 291-297, 2003.
31. Schepepers M, Kerr M. *Epilepsy and Behaviour*. *Current Opinion Psychiatry* 17: 203-207, 2004.
32. Bulen J. Cognitive function and epilepsy. *Epilepsy in Young People*. Ross E, (ed). D. Chadwick and R.Crawford, 1987.
33. Stagno S. Psychiatric aspects of epilepsy. In Wyllie Ed.: *The treatment of epilepsy: Principles and Practise*. Williams andWilkins, Baltimore, 1131-1144,1996.
34. Silvia O, Patricia S, Damian C, Brenda G, Walter S. Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in Hispanic patients. *Epilepsy and Behaviour* 6: 717-22, 2003.

35. Jefferis G, Hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy: cause or consequence? Greenfield's Neuropathology. 6<sup>th</sup> ed. London, Arnold, 931-971,1997.
36. Woermann F.G, Jokeit H, Luerding R. Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology* 61:699-701, 2003.
37. Shulman B.M, Barr W. Treatment of memory disorders in epilepsy. *Epilepsy and Behaviour* 3 : 30-34, 2004.
38. Hogan Edward R, Bucholz R, Joshi S. Hippocampal deformation-based shape analysis in epilepsy and unilateral mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 44(6):800-806, 2003.
39. Paeschen V, Conelly A, King MD, Jackson GD, Duncan JS. The spectrum of hippocampal sclerosis: a quantitative magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 41(1): 41-51, 1997.
40. Cheon J, Chang K, Kim H. MR of hippocampal sclerosis: comparison of qualitative and quantitative assessments. *AJNR Am J Neuroradiol* 19; 465-468, 1998.
41. Mathern W.G, Babb L.T., Armstrong L.D. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, Engel J, (ed.). Hippocampal sclerosis, I<sup>st</sup> ed..Philadelphia, Lippincott-Raven publishers, 1997.
42. Maru E., Kanda M, Ashida H. Functional and morphological changes in the hippocampal neuronal circuits associated with epileptic seizures. *Epilepsia* 43:44-49, 2002.
43. Quigg M, Bertram E, Theodore J. Longitudinal distribution of hippocampal atrophy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 27:101-110, 1997.
44. Woermann F, Barker G, Birnie K. Regional changes in hippocampal T2 relaxation and volume: A quantitative magnetic resonance imaging study of hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:656-664,1998.
45. Kuzniecky R.I., Bilir E, Gilliam F. Multimodality MRI in mesial temporal sclerosis: Relative sensitivity and specificity. *Neurology* 49:774-778, 1997.
46. Vollmar C, Noachtar S. Neuroimaging in Epilepsy. *Turkish Journal of Neurology* 10: 185-200, 2004.
47. Cendes F, Caramanos Z, Andermann F. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann Neurol*. 42:737-746, 1997
48. Martin R.C, Sawrie S, Hugg J. Cognitive correlates of H MRSI detected hippocampal abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 53: 2052-2058, 1999.
49. Golby J.A, Poldrack A.R, Illes J, Chen D, Desmond EJ, Gabrieli DE. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia* 43: 855-863, 2002.
50. Jutila L, Immonen A, Mervaala E. Long term outcome of temporal lobe epilepsy surgery: analyses of 140 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:486-794, 2002.

51. Binnie D.C. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Neurology* 2: 725-730, 2003.
52. Aldenkamp AP, Overweg J, Gutter Th, Beun AM, Diepman L, Mulder OG: Effect of epilepsy, seizures and epileptiform EEG discharges on cognitive function. *Acta Neurol Scand* 93: 253-259, 1996.
53. Mesulam Marsel M. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology* 2nd ed. Oxford University Press Inc, 2000.
54. Goddard G. The Kindling Model of Epilepsy. *Trends Neurosci*, 275-279, 1983.
55. Morrell F. Secondary epileptogenesis in man. *Arch Neurol* 42: 318-335, 1985.
56. Miller L.A, Munoz G, Finmore M. Hippocampal sclerosis and human memory. *Archives of Neurology* 50: 391, 1993.
57. Helmstaedter C, Elger C.E. Cognitive impairment in temporal lobe epilepsy. *The Lancet* 355:1018-1019, 2000.
58. Stroup E, Langfitt J, Berg M. Predicting verbal memory decline following anterior temporal lobectomy. *Neurology* 60: 1266-1273, 2003.
59. Sencer S, Kınay D, Gürses C, Kurt B, Poyanlı A, Gökyiğit A, Tolun R. Cerrahi uygulanan mezial temporal skleroz olgularında klinik ve MRG bulgular. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 9:171-175, 2003.
60. Golby J, Poldrack A, Illes J, Chen D, Desmond E, Gabrieli DE. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia* 43: 855-863, 2002.
61. Aikia M, Salmenpera T, Partanen K, Kalviainen R. Verbal memory in newly diagnosed patients with chronic left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behaviour* 2: 20-27, 2001.
62. Mısırlı H, Erkal H, Erkal K.İ, Erenoğlu N. Evaluation of psychosocial problems of patients with epilepsy by means of the Washington psychosocial seizure inventory. *Epilepsia* 8: 75-86, 2002.
63. Steela F, Maciel A.J. Attentional disorders in patients with complex partial epilepsy. *Arch Neurol-Psych* 61(2): 282, 2003.
64. Helmstaedter C, Kurthen M, Luxe S, Reuber M. Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 54: 425-432, 2003.
65. Meador J.K. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 58: 21-26, 2002.
66. Hermann P.B, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 54:4, 1997.
67. Mula M, Trimble M, Sander J. The role of hippocampal sclerosis in topiramate-related depression and cognitive deficits in people with epilepsy. *Epilepsia* 44: 1573-1577, 2003.
68. Helmstaedter C, Kurthen M. Memory and epilepsy: characteristics, course and influence of drugs and surgery. *Current Opinion Neurol* 14; 211-216, 2001.

69. Meador K. Cognitive effects of epilepsy and of antiepileptic medications. In: Wyllie ed. *The treatment of epilepsy: principles and practise*. 3 rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams andWilkins, 1215-1225, 2001.
70. Barr W, Morrison C, Zaaroff C, Devinsky O. Use of the brief visuospatial memory test-revised (BVMT-R) in neuropsychological evaluation of epilepsy surgery candidates. *Epilepsy and Behaviour* 5:175-179, 2004.
71. Hermann BP, Wyler AR. Effects of anterior temporal lobectomy on language function: a controlled study. *Ann Neurol* 23: 585-588, 1998.
72. Kalviainen R, Salmenpera T, Partanen K. Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 50:1377-1382, 1998.
73. Labar D, Murphy J, Tecoma E. Vagus nerve stimulation for medication resistant generalized epilepsy. *Neurology* 52: 1510-1512, 1999.
74. Helmstaedter C, Elger C.E. Behavioral markers for self and other attribution of memory: a study in patients with temporal lobe epilepsy and healthy volunteers. *Epilepsy Research* 41; 235-243, 2000.
75. Lezak MD: *Neuropsychological Assessment*. 3rd edition, Oxford University Pres, New York, 1995.
76. Squire L, Zola: Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:13515-13522,1996.
77. Cummings L.J, Triemble R.M. *Concise Guide to Neuropsychiatry and Behavioral Neurology*, 2 nd ed.Washington, American Psychiatric Publishing Inc, 2002.
78. Rausch R, Langfitt T.J. *Neuropsychological Evaluation-Adults. Epilepsy:A Comphrehensive Textbook*,Engel J (ed). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 977-986, 1997.
79. Duppont et al. Bilateral hemisferic alteration of memory processes in right medial temporal lobe epilepsy. *J.Neurol., Neurosurg., Psychiatry* 73: 487-485, 2002.
80. Haverkamp F, Hasisch C, Mayer H, Noeker M. Evidence of a spesific vulnerability for deficient sequential cognitive information processing in epilepsy.*J Child Neurol* 16: 901-905, 2001.
81. Mega S.M, Small W.G, Felix J, Manese M. Hippocampal atrophy in persons with age-associated memory impairment: volumetry within a common space. *Psychomatic medicine* 64: 487-492, 2002.
82. Van Petten C. Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia* 42 :1394-1413, 2004.
83. Grundman M, Jack R. Clifford, Petersen C.R. Hippocampal volume is associated with memory but not cognitive performance in patients with mild cognitive impairment. *Journal of Molecular Neuroscience* 20: 241-248, 2003.
84. Lanorello N, Kim H.J, Williamson A. A retrospective analysis of hippocampal pathology in human temporal lobe epilepsy: Evidence for distinctive patient subcategories. *Epilepsia* 44 :677-678, 2003.



85. Kuzniecky R, Burgard S, Bilir E, Morawetz R. Qualitative MRI segmentation in mesial temporal sclerosis: clinical correlations. *Epilepsia* 37: 433-439,1996.
86. Hasboun D, Chantome M, Zouaoui A. MR determination of hippocampal volume: comparison of three methods. *AJNR Am J Neuroradiol* 17: 1091-1098, 1996.
87. Scahill R, Frost C, Jenkins R, Whitwell K. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging *Arch Neurol* 60(7):989-994,2003.
88. Tasch E, Cendes F, Li LM. Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 45:568-576,1999.
89. Hermann B. Tracking the consequences of chronic epilepsy on cognition. *Epilepsy Currents* 4:118, 2004.
90. Salmenpera T, Kalviainen R, Partanen K. Hippocampal and amygdaloid damage in partial epilepsy. A cross-sectional MRI study of 241 patients. *Epilepsy Research* 46: 69-82, 2001.
91. Ossetin J. Methods and problems in the assessment of cognitive function in epileptic patients, In: Triemle R.M. *Epilepsy, Behaviour and Cognitive Function*. 1st ed. London, John Wiley and Sons, 9-22, 1988.
92. Mathern W.G, Babb L.T, Pretorius K.J, Melendez M. The pathophysiologic relationships between lesion pathology, intracranial ictal EEG onsets, and hippocampal neuron losses in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 21:133-147, 1995.
93. Patrizia L, Moraes M, Torres L. Clinical and neuroimaging features of good and poor seizure control patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal atrophy. *Epilepsia* 44: 807-814, 2003.
94. Aldenkamp P.A. Cognitive and behavioural assessment in clinical trials: when should they be done? *Epilepsy Research* 45: 155-157, 2001.
95. Loring D, Hermann B, Lee P. The memory assessment scales and lateralized temporal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Psychology*, 56; 563-570, 2000.
96. Duncan S.C. Neuroimaging methods to evaluate the etiology and consequences of epilepsy. *Epilepsy Research* 50:131-140, 2002.
97. Theodore WH, Bhatia S, Hatta J. Hippocampal atrophy, epilepsy duration and febrile seizures in patients with partial seizures. *Neurology* 52:132-6,1999.
98. Watson C, Cendes F, Fuert D. Specificity of volumetric magnetic resonance imaging in detecting hippocampal sclerosis. *Archives of Neurology* 54:67-73,1997.
99. Sparaki MW, Kopylev L, De Carli C, Gaillard WD, Fazilat S. Relationship of seizure frequency and hippocampus volume and metabolism in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 41:1227-9,2000
100. Kobayashi E, Agostino M.D, Cendes L, Berkovic S.F. Hippocampal atrophy and T2-weighted signal changes in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 60: 405-409, 2003.
101. Jack CR MRI – based hippocampal volume measurements in epilepsy. *Epilepsia* 35: 21-29, 1994.

102. Lawson JA, Vogrin S, Bleasel AF. Predictors of hippocampal, cerebral and cerebellar volume reduction in childhood epilepsy. *Epilepsia* 41:2450-5,2000
103. Sawrie M.S, Martin Roy C. Knowlton R. Relationship among hippocampal volumetry, proton magnetic resonance spectroscopy and verbal memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 42:1403-1407, 2001.
104. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-Mental State': a practical for grading cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 12:189-198,1975.
105. Rey A. L'examen clinique en psychologie. Presses Universitaires de France, Paris, 1970.
106. Delis D, Kramer J, Kaplan E, Ober B. The California verbal learning test. The Psychological Corporation, San Antonio, Texas, 1987.
107. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised Manual. San Antonio, Tex: Psychological Corporation,1987.
108. Weintraub S, Mesulam M-M. Visual hemispatial inattention: stimulus parameters and exploratory strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:1481-1488, 1988.
109. Benton AL, Varney NR, Hamsher KD. Visuospatial judgment: a clinical test. *Arch Neurol* 34:364-367, 1978.