

**T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEMPORAL LOB EPİLEPSİLİ HASTALARDA  
DİFÜZYON MR'IN LATERALİZASYONDAKİ DEĞERİ,  
KLİNİK VE EEG BULGULARIYLA KORELASYONU**

**Dr. Ayhan DOĞAN  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Temel TOMBUL**

**VAN-2007**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
1. ÖNSÖZ.....	3
2. ÖZET.....	4
3. SUMMMARY.....	6
4. GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
5. GENEL BİLGİLER.....	10
5.1 Epilepsi Tanımı.....	10
5.2 Epilepsi Epidemiyolojisi.....	10
5.3 Epilepsinin Etyolojisi.....	10
5.4 Epilepside Sınıflama.....	11
5.5 Temporal Lob Epilepsisi.....	15
5.6 Hipokampusun Anatomisi.....	17
5.7 Hipokampusun Histolojisi.....	18
5.8 Hipokampusun Fonksiyonları.....	19
5.9 Hipokampusun Afferent ve Efferent Bağlantıları....	19
5.10 Hipokampal Sklerozun Etyopatogenezi.....	20
5.11 Temporal Lob Epilepsisinde Klinik.....	28
5.12 Temporal Lob Epilepsisinde İktal.....	31
Semptomatolojik Lateralizasyon Bulguları	
5.13 Temporal Lob Epilepsisinde EEG Bulguları.....	35
5.14 Temporal Lob Epilepsisinde Cerrahi Tedavi .....	36
5.15 Difüzyon MR .....	39
6. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
7. BULGULAR.....	44
8. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	54
9. KAYNAKLAR.....	63
10. ÖZGEÇMİŞ.....	79

## 1. ÖNSÖZ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalında, asistanlık eğitimimim döneminde ve çalışmalarımda, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığımız başta Anabilim Dalı Başkanım ve tez danışmanım olan Doç. Dr. Temel TOMBUL'a, tayin nedeniyle aramızdan ayrılan servisimizin kurucusu Doç. Dr. Ömer ANLAR'a ve asistanlığımızın da bir kısmının beraber geçtiği Yrd. Doç. Dr. Refah SAYIN'a saygı ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca tez çalışmam sırasında, bilgi, görüş ve yardımları dolayısıyla Doç. Dr. Özkan ÜNAL'a da teşekkür ederim.

Dahiliye, Psikiyatri, Çocuk Nörolojisi rotasyonlarındaki değerli hocalarıma, istatistiksel analizlerin yapılmasında ki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK'e, birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, Nöroloji ABD klinik çalışanları ve Nörofizyoloji Laboratuvarı çalışanlarına, her zaman desteğini gördüğüm eşim Yıldız DOĞAN'a, sabırları için oğlum Abdurrahman Taha ve Muhammed Emin'e teşekkür ederim.

## 2. ÖZET

Temporal lob epilepsisi parsiyel epilepsilerin en sık rastlanan tipidir. Hastaların yaklaşık %20'si medikal tedaviye dirençli olup cerrahi tedavi gerekmektedir. Cerrahi tedavi ile nöbetler ya tamamen ortadan kalkmakta ya da nöbetlerin sıklık ve şiddetinde önemli derecede azalma olmaktadır. Bu hastaların cerrahi öncesi değerlendirilmesinde, nöbet başlangıcının tetiklendiği ve patolojik bulguların görüldüğü, epileptik beyin bölgesinin tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Değerlendirmenin ana zeminini, nöbet semiyolojisi, MRG ve EEG oluşturmaktadır.

Skalp EEG'si ile epileptik odak saptanamadığı durumlarda kortikal veya derin elektrotlar ya da sfenoidal, nasofarengeal gibi ek elektrotlar kullanılarak kayıt yapılması gerekmektedir. Son yıllarda invazif EEG yöntemlerinin morbiditesinden kaçınmak, zaman ve maliyetten kazanmak, daha çok hastaya cerrahi şansı tanımak için epileptik odak tespitinde noninvazif görüntüleme yöntemleri önem kazanmıştır. Bu yöntemler arasında SPECT, PET, fMRI, SİSCOM, MRG, MRS, Difüzyon MR sayılabilir. Çalışmamızda Difüzyon MR'ın lateralizasyona katkısı ve bilateral temporal lob anormalliğinin tesbitinde Difüzyon MR'ın rolü araştırılmıştır.

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğ'in'de temporal lob epilepsisi tanısı ile takip edilmekte olan hastalar alınmış olup tanı; anamnez, klinik muayene bulguları, EEG, video EEG ve Kranial MR incelemelerine dayanılarak konuldu. 26 hastanın 14'ü kadın, 12'si erkekti ve yaş ortalaması 29 idi. Kontrol grubu ise 5'i erkek, 15'i kadın olmak üzere toplam 20 kişiden oluşuyordu ve yaş ortalaması 29 idi. Her iki grupta ortalama difüzyon değerleri, koronal planda hipokampustan elde edilerek karşılaştırıldı.

Hastalarda, EEG ile %84'ünde fokal EEG anormalliği, Kranial MRI'da %23'ünde hipokampal skleroz veya atrofi, Difüzyon MR'la ise %73'ünde hipokampal bölge anormalliği saptanmıştır. EEG lateralizasyonu zemininde belirlenen ipsilateral hipokampal ADC değerleri, kontrlateral taraf ve kontrol grubunun aynı taraf ADC değerlerinden anlamlı derecede daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Kontrlateral taraf ADC'si ile kontrol grubunun aynı taraf ADC değerleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Epileptik odakla uyumlu olarak, Difüzyon MR'la hastaların %55'inde doğru lateralizasyon saptanmıştır. Kranial MR'da bu oran %10 olarak bulundu. Ayrıca Kranial MR'da bilateral hipokampal anormallik

görülmezken, Difüzyon MR'la hastaların %19'unda bilateral değişiklikler tesbit ettik.

Sonuç olarak, Difüzyon MR'ın temporal lob epilepsili hastaların nöbet lateralizasyonu aşamasında, Konvansiyonel MR'ın yetersiz olduğu ve epilepsi cerrahisi sonucunu etkileyebilecek bitemporal anormallik gibi durumların tesbitinde etkin bir yöntem olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte, daha çok sayıda hastanın katıldığı, ek elektrot veya invazif elektrofizyolojik kayıtların kullanıldığı ve postoperatif cerrahi materyalin sonuçlarıyla karşılaştırmaların yapıldığı çalışmalarla, eldeki verilerin değerlendirilmesi daha sağlıklı olacaktır.

### 3. SUMMARY

#### THE VALUE OF DIFUSION WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IN LATERALIZATION IN PATIENTS WITH TEMPORAL LOBE EPILEPSY AND THE CORELATION OF IT WITH CLINIC AND EEG FINDINGS

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common type of partial epilepsies. Approximately, %20 of patients are resistant to medical treatment therefore they need surgical treatment. Seizures either stops completely or their frequency and intensity decreases considerably after surgical treatment. When these patients were evaluated in the pre-surgical period, it was found that the seizure onset was prompted and pathological findings were present. We aimed at determining epileptic area of the brain. The ground for evaluation was based on seizure semiology, MRG and EEG. In cases when epileptic focus could not be determined by Scalp EEG, cortical and deep electrodes or additional electrodes such as sphenoidal and nasopharyngeal electrodes should be used in order to record. Recently, noninvasive monitoring methods proved to be important in determining the epileptic focus in order to avoid the morbidity of invasive EEG methods in order to save time and money and to give surgical opportunity to more patients. Among these methods we can count SPECT, PET, fMRI, SISCOM, MRG, MR Spectroscopy and Difusion MR. In our study we examined contribution of Diffusion MR to the lateralization and the role of Diffusion MR in determining bilateral lobe abnormality.

In our study, we selected patients with TLE who were diagnosed in University of Yüzüncü Yıl Medical Faculty Research Hospital Neurology Outpatient Clinic based on history, clinic examination findings, EEG, video EEG and Cranial MR studies. We selected 26 patients (14 female, 12 male- mean age 29 years). 20 healthy people served as controls (5 male, 15 female- mean age 29 years). In both groups ADC (Apparent Diffusion Coefficient) values which were obtained from hippocampus in coronal plane were compared.

We determined focal EEG abnormality in %84 of patients by EEG, hippocampal sclerosis or atrophy in %23 of patients by Cranial MRI and hippocampal zone abnormality in %73 of patients by Diffusion MR. Ipsilateral hippocampal ADC values which were determined in the basis of EEG lateralization

were considerably higher than the contralateral side values and the same side values of controls ( $p < 0,001$ ). There was not a significant difference between the contralateral side ADC values of patients and controls ( $p > 0,05$ ). In accordance with epileptic focus, correct lateralization was achieved in %55 of patients by Diffusion MR and %10 of patients by Cranial MR. Moreover, we could not find hippocampal abnormality in Cranial MR but determined bilateral changes in %19 of patients by Diffusion MR.

It is concluded that Diffusion MR is an effective method in seizure lateralization in patients with temporal lobe epilepsy and in determining such abnormalities as bitemporal abnormality which can affect the result of epileptic surgery. However, it will be more rational to evaluate the obtained data with studies in which more patients will participate additional electrodes and invasive electrophysiologic records are used and comparisous are made with the results of postoperative surgical material.

#### 4. GİRİŞ VE AMAÇ

Temporal lob epilepsisi (TLE), yetişkin hastalarda görülen en yaygın semptomatik parsiyel epilepsi türüdür. Hastaların yaklaşık %20'sinde, medikal tedaviye dirençlilik nedeniyle cerrahi tedavi endikasyonu konulmakta olup, cerrahi sonucu hastalar da %60-90 oranında etkili kür sağlanmaktadır.

Cerrahi öncesi değerlendirmede TLE'nin teyit edilmesiyle birlikte epileptik odak lokalizasyonu yapılmaktadır. Doğru lokalizasyon ve lateralizasyon hem cerrahi başarı için hem de gereksiz morbiditeden kaçınmak için son derece önemlidir. Operasyon sahasının kararı primer olarak klinik özellikler, EEG ve konvansiyonel MRI bilgilerine dayanır. Bu kaynaklardan elde edilen sonuçlar önemli olmakla birlikte cerrahiye karar verirken ilave tetkikler gerekir. Bunlar; Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Single Foton Emisyon Tomografisi (SPECT), nöropsikiyatrik değerlendirme ve bazı vakalarda WADA testi'dir. Her bir test cerrahiye uygunluk için, epileptik fokus hakkında değerli bilgiler sağlar. Testlerin ayrı ayrı ve kombine edilerek değerlendirilmesiyle varılan sonuç hem birbirleriyle hem de elektrofizyolojik verilerle uyumlu olmalıdır.

Hipokampal skleroz (HS) TLE'li hastalarda en yaygın patolojik bulgu olup cerrahi serilerdeki vakaların %50-70'inde tesbit edilmektedir, ultrastrüktürel değişiklikler nöronal kayıp ve extraselüler disorganizasyon ile karakterizedir. HS tipik olarak her iki hemisferi eşit etkileyebilen tek taraflı bir süreçtir. Patolojik çalışmalar, temporal lobdaki anormalliklerin hipokampusu aştığını, daha geniş alanların tutulduğunu göstermiştir ayrıca bilateral temporal lob tutulumu sık rastlanan bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme suyun mikroskopik hareketini görüntüler ve ADC haritası ölçülen difüzyonun mutlak değerine karşılık gelir. Kısıtlanmış difüzyonda ki düşük ADC değerleri hücre şişmesine, sitoskeletal motilite değişikliklerine ve su moleküllerinin serbest hareketinin kısıtlanmasına bağlanmaktadır. Extraselüler suda, doku kavitasyonunda ve gliozisde ki artış sonucunda da difüzyon yükselmektedir.



Bu çalışmanın amacı temporal lobdan kaynaklanan epilepsisi olan hastalarda klinik bulgular, EEG, Kranial MRI ve Difüzyon MR'ın nöbet lokalizasyon ve lateralizasyonuna katkılarını belirlemek ayrıca Difüzyon MR'ın unilateral ve bilateral temporal lob anormalliklerinin saptanmasındaki değerini araştırmaktır.

## **5. GENEL BİLGİLER**

### **5.1. Epilepsi tanımı:**

Epilepsi: çeşitli etyolojik faktörlere bağlı olarak serebral nöronların aşırı deşarjının yol açtığı, klinik ve elektrofizyolojik bulguların birlikte izlendiği, tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir kronik beyin sendromudur (1,2). Normal koşullar altında, nöronal deşarj ritmiktir ve tekrarlayıcı eksitator ve inhibitör etkileşimlerin bir sonucudur (3). Epilepsi muhtemelen aşırı glutamat ve aspartat salınımı ile artmış N-metil-D Aspartat (NMDA) reseptör aktivitesi sonucu lokal parosismal deşarjı başlatan relatif olarak büyük bir hücre popülasyonunun fonksiyon bozukluğu sonucu gelişir (4,5).

### **5.2. Epidemiyoloji:**

Epilepsinin prevalansı 1000 kişilik popülasyonda 5-10'dur. Yıllık insidans hızında 100 000'de 40 ila 70 arasında değişmektedir (6). Yaş grupları, kırsal ya da kentsel kesimde yaşamak, sosyoekonomik düzey, epilepsi insidansını etkilemektedir. Irksal ve coğrafi farklılık bulunamamıştır. Lennox (1947) insidansın her iki cinste eşit olduğunu bildirmiştir. Gowers'ın (1901) gözlemlerine göre hastaların %57'sinde nöbetler noktürnal, %80'inde diürnal nitelik taşımaktadır (7). Epilepsi tüm yaş gruplarında görülebilir, hastaların 2/3 ünde nöbetler çocukluk veya adolesan döneminde ortaya çıkar (8).

### **5.3. Etyoloji:**

Epilepsi, genetik veya edinsel bir hastalık olarak değerlendirilmekle birlikte günümüzde multifaktöryel olduğu kabul görmektedir (9). Epilepsi hastalarının %50'sinde nöbetlere neden olabilecek nörolojik bir bozukluk saptanamaz. İdiyopatik vakalarda genetik bir yatkınlık sözkonusudur ve hastalar primer jeneralize tipte nöbet geçirirler. Bu genetik geçiş özelliğinde, genin penetransı erken çocukluk döneminde %14 iken, geç çocukluk döneminde %50' nin üzerine çıkar ve erişkin dönemde yeniden düşük seviyelere döner (3,4).

**Kronik epileptik nöbetlerin kronolojik olarak en sık nedenleri:** (148)

**İlk hafta:** Perinatal asfiksi, perinatal travma, serebral malformasyonlar, hipokalsemi, hipoglisemi ve diğer metabolik nedenler.

**İkinci hafta:** MSS infeksiyonları, hipokalsemi, kernikterus ve serebral malformasyonlar.

**3 hafta-3 ay:** MSS infeksiyonları, subdural koleksiyon, serebral malformasyonlar.

**3 ay-2 yaş:** Febril konvülsiyon, MSS infeksiyonları, serebral inme, serebrovasküler hastalıklar, metabolik nedenler, nörokutanöz hastalıklar.

**3-10 yaş:** Lokalizasyonla ilgili ve idiyopatik jeneralize epilepsiler, serebral inme sekeli, travma, metabolik nedenler, nörokutanöz hastalık, MSS infeksiyonu, intoksikasyon, tümör.

**11-20 Yaş:** İdiyopatik jeneralize epilepsiler, travma, serebral inme sekeli, MSS infeksiyonları, arteriyovenöz malformasyon (AVM), tümörler.

**21-40 yaş:** Travma, tümör, AVM, kronik alkolizm.

**41-60 yaş:** Tümör, travma, serebrovasküler hastalıklar, kronik alkolizm.

**60 yaş üstü:** Ateroskleroz, tümör (primer ve metastaz)

#### **5.4. Epilepsilerin sınıflandırılması:**

Epilepside 2 tip sınıflama yaygın olarak kullanılmaktadır: nöbetlerin sınıflaması, epilepsi ve sendromların sınıflaması. Nöbetlerin sınıflaması 1970'li yıllardan beri kullanılmakta olup, 1981'de Uluslararası Epilepsiyle Savaş Ligi (ILAE) tarafından yeniden gözden geçirilmiştir. Bu sınıflandırmada, patojik, anatomik, fizyolojik nedenler göz önüne alınmaksızın, EEG ve klinik bulgulara göre nöbetler sınıflandırılmıştır (5).

#### **Tablo 1: ILAE tarafından bildirilen epileptik nöbetlerin klasifikasyonu (1981) (5)**

##### **I-Parsiyel ( fokal, lokal) nöbetler**

A) Basit parsiyel nöbetler (Bilinç bozukluğu bulunmaz)

a) Motor semptomlarla seyreden

b) Somatosensoriyel veya özel sensoriyel semptomlarla seyreden

- c) Otonomik semptom ve bulgularla seyreden
- d) Psikişik semptomlarla seyreden

## B) Kompleks parsiyel nöbetler (Bilinç bozukluğu bulunur)

1. Basit parsiyel nöbet şeklinde başlayıp daha sonra bilinç bozukluğu ile seyreden
  - a) Otomatizmler olmayan
  - b) Otomatizmler olan
2. Başlangıçta bilinç kaybının olduğu nöbetler
  - a) Otomatizmler olmayan
  - b) Otomatizmler olan

## C) Sekonder olarak jeneralize olan parsiyel nöbetler

- a) Jeneralize olan basit parsiyel nöbetler
- b) Jeneralize olan kompleks parsiyel nöbetler
- c) Basit parsiyel şeklinde başlayıp önce kompleks parsiyel, sonra jeneralize olan nöbetler

## II- Jeneralize nöbetler

- 1) Tonik klonik nöbetler
- 2) Absans nöbetler
- 3) Myoklonik nöbetler
- 4) Klonik nöbetler
- 5) Tonik nöbetler
- 6) Atonik nöbetler

## III- Sınıflandırılmayan nöbetler

Parsiyel nöbetler üç büyük kategoride toplanır (10,5)

1. Basit Parsiyel Nöbetler: Bilinç kaybının olmadığı, fokal epileptik aktivite vardır. Klinik olarak beyinden kaynaklandığı yere göre motor, duyuşal, otonomik, psikişik belirtilerle karakterizedir. (10).

2. Kompleks Parsiyel Nöbetler: Aura, bilinç bozukluğu ve otomatizmalar olmak üzere üç komponenti vardır (11). Kompleks parsiyel nöbetler yaklaşık olarak hastaların %70-80'inde temporal lobdan kaynaklanırlar, %20-30'u ise ekstratemporal kaynaklıdır (12).

3. Sekonder Jeneralizasyon Gösteren Parsiyel Nöbetler: Herhangi bir kortikal alandan kaynaklanan basit veya kompleks parsiyel nöbetler diğer bölgelere yayılarak, sekonder jeneralize epileptik nöbetlerin gelişmesine neden olurlar. Bu yayılım; frontal, temporal, parietooksipital bölgelerden kaynaklanan

nöbetlerin, klinik ve EEG özellikleri ile birlikte, nöbet tipleri arasında ayrımı zorlaştırır (11).

Epilepsi ve sendromlarını sınıflandırılması ilk kez 1985 yılında ortaya atılmış ve 1989 yılında gözden geçirilerek ilaveler yapılmıştır. Bu sınıflamada yetişkin hastalarda gözlenen epilepsiler, çoğunlukla semptomatik ya da kriptojenik TLE, frontal, parietal ve oksipital lob epilepsisi başlığı altında toplanmıştır (10,175).

**Tablo 2: Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflaması (1989) (175)**

**A. Lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel)**

1. İdiyopatik (yaş ile ilgili ataklar)

- Sentrot temporal dikenle benign çocukluk epilepsisi
- Oksipital paroksizmlerle çocukluk epilepsisi
- Primer okuma epilepsisi

2. Semptomatik

- Çocukluğun kronik progresif epilepsia parsiyalis kontüniya (Kojewnikow sendromu)
- Özel, tarz ve tesbit edicilerle oluşan nöbetlerle karakterize sendromlar

Bu seyrek durumlar dışında, semptomatik sınıf, başlıca nöbet tipleri ile diğer klinik görünümleri ve anatomik lokalizasyon ve etyolojileri ile büyük bireysel farklılıklar gösteren sendromları kapsar (Temporal lop epilepsiler, frontal lop epilepsiler, parietal lop epilepsiler, oksipital lop epilepsiler).

3 Kriptojenik: Semptomatik ama etiyolojisi bilinmeyen epilepsilerdir

**B. Jeneralize epilepsi ve sendromlar**

1. İdiyopatik (yaş ile ilgili )

- Benign neonatal familyal konvülziyonlar
- Benign neonatal konvülziyonlar
- Bebekliğin benign myoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)

- Juvenil absans epilepsi
  - Juvenil myoklonik epilepsi (impulsif petit mal)
  - Uyanma sırasında, jeneralize tonik-klonik konvülsiyonla epilepsi
  - Daha fazla tanımlanamamış diğer idyopatik jeneralize epilepsiler
2. Kriptojenik veya semptomatik (yaşa göre)
- West sendromu
  - Lennox-Gastaut sendromu
  - Myoklonik astatik epilepsi
3. Semptomatik
- a. Nonspesifik etyoloji
- Erken myoklonik ensefalopati
  - Süpresyon burst ile bebekliğin erken epileptik ensefalopatisi
  - Henüz tanımlanamamış diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
- b. Spesifik etyoloji

### **C. Fokal veya jeneralize olup olmadıkları belirlenemeyen epilepsiler ve sendromlar**

1. Fokal ve jeneralize nöbetler birlikte
- Neonatal nöbetler
  - Bebekliğin şiddetli myoklonik epilepsisi
  - Yavaş dalga uykusu sırasında kesiksiz diken dalga ile epilepsiler
  - Kazanılmış epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
  - Henüz iyi tanımlanmamış diğer epilepsiler
2. Belirli fokal veya jeneralize bulgusu olmayanlar.

### **D. Özel Sendromlar**

1. Febril konvülsiyonlar
2. İzole nöbetler veya izole status epileptikus

3. Sadece alkol, ilaç, eklampsi, nonketotik hiperglisemi gibi akutmetabolik veya toksik durumlarda görülen nöbetler
4. Spesifik etiyojili semptomatik jeneralize epilepsiler

### **5.5. TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİ**

Temporal lobun beynin diğer loblarına göre epileptojenitesi yüksektir. Epileptojenitesi limbik alanın anatomofizyolojik özelliklerine ve neokortikal, limbik bölgeyi etkileyen patolojilerine bağlıdır (10,13).

Temporal lobun çok sayıda işlevi olup başlıca; konuşma, emosyon, bellek, koku, tat, işitme, motor ve otonomik fonksiyonlardan sorumludur (13). Motor ve otonomik işlevlerden, limbik yapılar, basal ganglionlar ve benzer şekilde hipotalamusla olan yoğun bağlantıları rol oynarlar (13,10).

Temporal lob kaynaklı kompleks parsiyel nöbetleri; Weisner 1988 yılında derin EEG kayıtları temel alınarak 5 grup altında sınıflandırmıştır (12,11).

- 1-Hipokampal - amygdal veya tempobazal
- 2-Temporopolar veya amygdalopolar
- 3- Lateral temporal neokortikal
- 4-Opercular - insular
- 5-Frontobazal – singulat

#### **Hipokampal - Amygdal Nöbetler :**

Temporal lob kaynaklı kompleks parsiyel epilepsili hastalar arasında en sık görülen tipdir. Aura' nın bu hastaların % 80'inde meydana geldiği ve en sıklıkla; epigastrik duyuların, "deja vu" ve korkunun görüldüğü rapor edilmiştir. Bilinç başlangıçta genelde korunmuştur. Fakat deşarjın karşı tarafa yayılması ile bilinç kaybı olur. Oroalimenter ve gestural otomatizmler, özellikle nöbet deşarjının yayılması ile meydana gelir.

#### **Temporal-polar nöbetler:**

Klinik olarak, hipokampal-amygdal nöbetlerine benzer ayrıca nöbetin erken döneminde otonomik belirtiler ve oraalimenter otomatizmler sık olarak ortaya çıkar. Bu tipte işitsel hallüsinasyonlar nadir görülür.

#### **Lateral temporal neokortikal nöbetler:**

İşitsel, vestibuler ve kompleks görsel hallüsinasyonlarla karakterizedir.

### **Operkular-insular nöbetler:**

En belirgin semptomlar; İşitsel hallüsinasyonlar, visceral auralar ve viseromotor fenomendir.

### **Frontobazal-singulat nöbetler:**

Bilinç kaybı ve motor otomatizmler belirgindir. Bu bölgeden kaynaklanan nöbetlerin arkaya doğru yayılarak mezial temporal yapıları etkilemelerinden dolayı, temporal lob kaynaklı kompleks parsiyel nöbetlerin alt grubu olarak sınıflandırılması gereklidir.

Weisner 1988 yılında bu sınıflandırmanın daha iyi anlaşılabilmesi için, klinik olarak temporal lob kaynaklı kompleks parsiyel epilepsileri iki gruba ayırmıştır (14,11).

1-Primer olarak, temporal lob başlangıçlı nöbetler

2-Ani ve belirgin olarak temporal loba yayılmış olan, temporal lob yapıların dışından kaynaklanan nöbetler.

1989'da en son kabul edilen sınıflamada ise;

**1. Mezial Temporal Epilepsi:** Epileptojenitesi çok yüksek olan hipokampus, amigdala ve diğer limbik yapılardan kaynaklanır. Hipokampal skleroz sıktır. Yetişken çağının en yaygın formudur (13,10).

**2. Lateral (Neokortikal) Temporal Epilepsi:** Genellikle tümör, skar dokusu, vasküler malformasyon, konjenital kistler, displaziler gibi spesifik lezyonlarla karakterizedir. Neokortikal yapılardan kaynaklanan deşajlar, mezial yapılarla yayılmaya büyük eğilim gösterdiğinden, bu nöbetlerin mezial temporal yapılardan kaynaklanan nöbetlerden klinik olarak ayırımı çok güçtür (13).

TLE'de önemli bir konu, nöbetin nereden başladığı sorusudur. Çoğu gözlemci nöbet başlangıç yerinin hipokampus olduğunu düşünmektedir. Temporal lobektomi yapılan hastalarla ilgili çalışmalar, postoperatif dönemde önemli derecede nöbet azalması olduğunu göstermektedir. İlaveten hipokampal rezeksiyon yapılan hastalar, yapılmayanlarla kıyaslanınca, nöbet sıklığında daha fazla azalma olmaktadır. Hatta cerrahi sonrası nöbetleri devam eden çoğu vaka da yeni bir girişimle, kalan hipokampus dokusu alınarak tedavi sağlanmıştır. Bu çalışmalar, hipokampusun nöbet deşajlarını başlatan nöronları içerdiğini düşündürmektedir (15).



## 5.6. HIPOKAMPUSUN ANATOMİSİ (16,17,18,19)

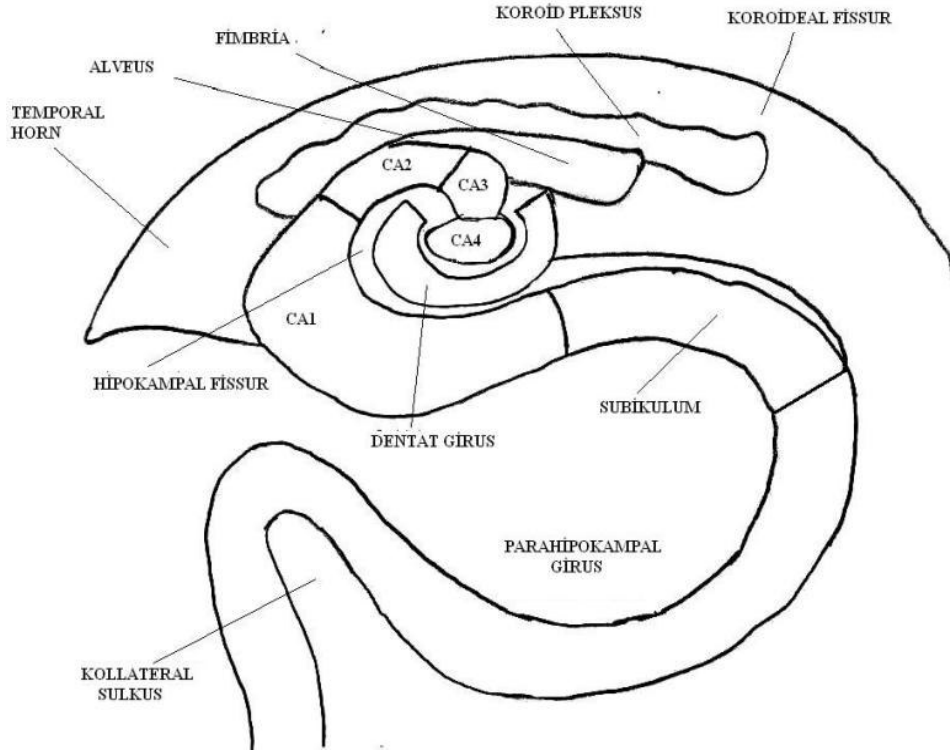
Hipokampal formasyon medial temporal lobta bulunan bileşik bir yapıdır. Cornu Ammonis (Ammon boynuzu), dentat girus ve subikulum'dan oluşur. Cornu Ammonis, temporal hornun inferomedial duvarını oluşturur. Dentat Girus morfolojik olarak en medial yerleşimli olup lateralinde Cornu Ammonis ile devamlılık gösterir. C şeklindeki Cornu Ammonisin inferiorunda, Subikulum yerleşmiş olup medialinde de devamlılık halindedir ve hipokampal sulkusun lateral ucunu çevreler. Subikulum, Parahipokampal girusun superior ve medial kısmını oluşturur.

Hipokampal Formasyon önden arkaya doğru: Baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç ana bölüme ayrılabilir. Baş kısmı, en anterior bölümdür ve Amygdaloid Nükleusun altında ve posteriorundadır. Gövde kısmı, temporal lobun en medial kısmında, beyinsapı etrafında inkomplet gri madde halkası oluşturur. Kuyruk kısmı splenium etrafında dönüp, kompleks anatomik yapısı nedeniyle özel bir öneme sahiptir.

Cornu Ammonis ventriküler yüzünde uzanan axonal liflerin oluşturduğu, ince beyaz cevher tabakasından oluşan traktusa Alveus ismi verilmektedir. Bu lifler medialde birleşerek Fimbria adı verilen bir bantı oluştururlar. Bu bant Hipokampal Formasyonun medialinde uzandıktan sonra Hipokampusun kuyruğu düzeyinde Fornix'lerin kruslarını oluşturur. Fornix Hipokampal formasyonu hipotalamus ve diğer yapılarla birleştiren kompakt lif demetleridir. Herbir Fornix krusu splenium altında posteriora ve superiora doğru dönerek, talamusun posterior yüzü boyunca uzanır. İki krus birleşerek korpus'u oluşturur.

Fornix korpusu hemen korpus kallosumun altında seyreder. İki krusu birleştiren transvers liflere Komissura Fornix denilir. Bu lifler çaprazlaşarak iki tarafın Hipokampal Formasyonunu birleştirir. Herbir Fornix kolumn'unun liflerinin yarısı anterior komissurun posteriorundan geçerek mamiller cisimciğe, anterior talamik nükleusa ve mesensefalon tegmentumuna uzanır. Fornikal liflerin diğer yarısı anterior komissur superiorundan septal, lateral preoptik, diagonal bant ve anterior hipotalamik nükleuslara doğru uzanır.

**Şekil 1: Hipokampusun anatomisi**



### **5.7. HİPOKAMPUSUN HİSTOLOJİSİ**

Hipokampus 4 alana ayrılır. Cornu Ammonis 1(CA1), CA2, CA3 ,CA4 CA1 subikuluma bitişik olup, CA3 ise dentat girusa en yakın olan alandır (20).

Parahipokampal girusun kortikal yapısı, 6 tabakadan oluşmuştur. Hipokampusa doğru geçildiğinde, bu 6 tabakalı yapıdan, 3 tabakalı yapıya doğru tedrici bir geçiş vardır. Subikulum, 6 tabakalı yapıdan 3 tabakalı yapıya doğru bir geçiş bölgesidir (20).

Hipokampus daha basit bir organizasyona ve daha az sayıda selüler katmana sahiptir. Cornu Ammonis ve Dentat Girus'taki 3 katlı hücre tabakası dıştan içe doğru sırasıyla;

1. Superfisyel moleküler tabaka: birbirleriyle etkileşen küçük nöronlardan, akson ve dentritlerden oluşmuştur. Bu sinaptik tabaka, dentat girus ve neokortekse ait moleküler tabakayla devam eder.

2. Piramidal hücre tabakası: hipokampusun temel hücreleri olan büyük piramidal nöronlardan oluşmuştur. Bu hücrelerin dentritleri moleküler tabakaya, aksonları ise alveusa, daha sonra fimbria aracılığıyla fornikse geçer(20).

3. İç polimorfik tabaka: alveusun altındadır. Akson, dentrit ve internöronlardan oluşur (20).

Dentat Girus'taki Piramidal Tabaka'nın yerini, Granüler tabaka almıştır. Granüler hücrelerin efferent aksonları "Mossy" lifleri olarak adlandırılır ve Cornu Ammonis'in CA2 ve CA3 bölgelerindeki piramidal hücrelerle sinaps yapan bir sürü dal verir (21,16).

### **5.8. HIPOKAMPUSUN FONKSİYONLARI**

Hipokampal Formasyonun yakın hafıza üzerinde önemli rolü vardır. Beyin sapının retiküler formasyonunu etkileyerek, tüm santral sinir sistemini değişik uyarılara karşı sensitize eder. Bu sensitizasyon bazı uyarılar için supresif yönde olabilir. Hipokampal Formasyon objelerin uzaysal ilişkilerini, amgydaloid nükleus ise vizüel ve taktil hafıza ile olayların emosyonel yönlerini hatırlama ile ilgilidir. Hipokampal Formasyon limbik sistem ve diğer serebral kortikal bölgeler ile ilişkilidir. Bilateral hasarlanmasında ve bağlantılarındaki zedelenmelerde yakın hafıza ile ilgili problemlerin (Retrograd amnezi) yanısıra öğrenme zorluğuda (Anterograd amnezi) ortaya çıkmaktadır (19,22).

Herhangi bir sebeple olan serebral anokside, bilateral hipokampal piramidal hücrelerde ölüm meydana gelir. Bundan dolayı birkaç dakikadan uzun süren kardiyak arrestli hastalarda, defektif bir bellekle karşılaşmaktadır (21).

Alzheimer hastalığındada erken dönemde, hipokampusta dejenerasyon olmakta daha geç dönemde ise, yoğun bir neokortikal atrofi görülmektedir (21).

### **5.9. HIPOKAMPUSUN AFFERENT VE EFFERENT BAĞLANTILARI**

Hipokampal formasyonun temel afferent yolu Perforan pathway'dir. Entorhinal kortexten kaynaklanıp, subikulum'u perfore ederek dentat girusta sonlanan glutaminerjik liflerin oluşturduğu pathway'dir. Dentat girustan CA4 ve CA3 bölgelerine uzanan Mossy lifleri glutaminerjiktir. CA4 ve CA3

bölümlerinden orjinlenen Schaffer kollateralleri, CA1 bölgesindeki nöronların dentritleri ile birleşir. CA1 den çıkan lifler Hipokampal formasyonun temel outputunu oluşturur (19,22).

### **Hipokampus afferent bağlantıları (21,23).**

1. Entorhinal alandan lifler alır. Hipokampusa gelen liflerin en büyük grubunu oluşturur.
2. Septal nükleustan gelen lifler vardır.
3. Singulat girustan lifler geçer.
4. Dentat girus ve parahipokampal girustan kaynaklanan lifler de hipokampusa geçer.
5. Hipokampal komissur yoluyla, kontralateral hipokampustan lifler alır.
6. Retiküler formasyondan, noradrenerjik lifler alır.
7. Meynert'in bazal nükleusundan kolinerjik lifler alır.

### **Hipokampusun efferent bağlantıları:**

1. Hipokampal korteksteiki piramidal nöronlar, dentat korteksteiki granüler nöronlarla sinaps yapar.
2. Hipokampal piramidal aksonlar, hipokampusun yüzeyinde alveusu oluştururlar. Alveus, hipokampal korteksten fimbria olarak ayrılır. Onun aksonları, forniks aracılığıyla hipotalamusa geçer (24).
3. Hipokampus ve subikulumdan orjin alan myelinli liflerden oluşan forniks, 1 milyondan fazla lif içerir. Forniks, hipokampal formasyonun en fazla efferent bağlantıyı sağlayan yoludur (21,23).
- 4- Bazı aksonlar, hipokampal komissürlerle, karşı hipokampusa geçer.

## **5.10. HİPOKAMPAL SKLEROZUN ETYOPATOGENEZİ**

1880'de Sommer tarafından epilepsili hastalarda, hipokampustaki nöropatolojik değişikliklerin gösterilmesi, bu bölgenin nöbet aktivitesi oluşumundaki önemi üzerine ilk vurgu olmuştur. Takip eden çalışmalar ışığında asimmetrik hipokampal atrofinin, epilepsiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür ve hipokampal

nöron kaybının kompleks parsiyel nöbetlerle bağlantılı olduğu görüşü yaygın olarak işlenmiştir (15).

TLE'de sıklıkla gözlenen hipokampal nöron kaybı için, Hipokampal skleroz, mezial temporal skleroz, Ammon boynuzu sklerozu gibi bir çok terim kullanılmıştır. Bunların hepsi epileptik beyinde, nöronal kaybı ve glial yer değiştirmeyi ifade eder (25).

Her ne kadar bu terimler eşanlamlı olarak kullanılsa da, patolojik açıdan mesial temporal skleroz da; hipokampus, amygdala ve komşu entorinal kortekste nöronal hücre kaybı ve astrosit proliferasyonu olurken (14,26), hipokampal skleroz'da; dentat gyrus, subikulum ve CA1-CA4 bölümleri etkilenmektedir. Ammon's horn sklerozunda ise benzer patolojik değişiklikler sadece CA1-CA4 sektörlerini içermektedir (14)

MTLE'li hastalardaki temporal lobektomi serilerinde belirlenen en yaygın nöropatolojik lezyon hipokampal skleroz (HS) veya Ammon's horn sklerozudur (AHS). Diğer major patolojiler, lezyonla ilişkili TLE olarak gruplanır (27,28) ve vasküler malformasyonlar, kortikal gelişim malformasyonları ve glio-nöral tümörleri içerir (29). Hastaların %9-12'sinde (27,28) birden fazla epileptojenik patoloji mevcuttur ve bu durum dual patoloji vakaları olarak sayılır.

Temporal lobektomi numunelerinde belirlenen yaygın patolojiler:

1. Hipokampal skleroz
2. Lezyonla ilişkili epilepsi (tümörler, vasküler ve kortikal malformasyonlar)
3. Enflamatuvar, travmatik, hipoksik-iskemik lezyonlar
4. Nöbet sekeli olan durum ve lezyonlar
5. Dual patoloji (patolojik lezyonların kombinasyonu)

Hipokampal skleroz, tipik olarak her iki hemisferi eşit etkileyebilen tek taraflı bir süreçtir (30), genellikle hücre kaybı bölgesel değişkenlik göstermekle birlikte hipokampusun tamamını kapsar (31). Bruton tarafından tanımlanan klasik HS'da, astrositik gliozis yanında CA1 alt bölgesinde ve hilar bölgede (CA4 piramidal hücreleri de içine alan) selektif piramidal hücre kaybı görülür. CA2'nin piramidal hücreleri ve dentat granül hücreleri daha rezistan görünmektedir (27).

Şiddetli HS'da tüm hipokampal alt bölgelerde, dentat girusun granül hücrelerini de içeren totale yakın nöron kaybı görülür (32). End folium gliozis olarak tanımlanan HS paterni cerrahi vakaların %3-4'ünde görülür (27) ve nöronal hücre kaybı hilusa sınırlıdır. Hipokampal atrofi paterni, preoperatif MR'da daha zor tesbit edilir ve klasik HS'a göre daha geç başlayan epilepsilerle ilişkilendirilir ve kötü post-op nöbet sonucu vardır (33).

Kantitatif histolojik çalışmalar HS serilerinde yapılmış olup, patolojik grade'leme HS'da nöron kaybının şiddetine göre kategorize edilmiştir, örneğin grade I HS: CA1'de %10'dan az nöronal kayıp, grade IV HS'da tüm alt bölgelerde %50'den fazla kayıp vardır (34). Bu tip analizler, epilepsi başlangıç yaşı, nöbet süresi (35) ve nörogörüntüleme özellikleri gibi klinik parametrelerle patolojik korelasyona izin veren kullanışlılığı kanıtlanmış analizlerdir. Bu grade'ler, ardışık nörogörüntüleme çalışmalarında bazen rapor edilen, hipokampal atrofiye gidişe ayna tutan grade I' den grade IV' e kadar HS' un progresif değerlendirmesini de yansıtır (36,37). Daha üretici ve doğru kantitatif veri sağlayan, HS'da nöronal kayıp ve gliozisi kantite edici daha katı stereolojik metodlar da kullanılmıştır ve bu metodlar kantitatif MR analizi ile iyi korelasyon sağlamaktadır.

Önemli sitolojik değişiklikler immunohistokimya, elektron mikroskopi ve confocal görüntüleme teknikleri kullanılarak HS'da yaşayan nöronlar gösterilmiştir. (38). Bunlar, bu nöronların dallanmaları, anormal dentritik nodüler şişlikleri ve end folial hücrelerde nörofilament kümeleşmesi ve genişlemelerini içerir (31,38). Bu özellikler, primer hücrel anomaliden ziyade reorganize hipokampusta değişmiş konnektiviteye bağlı sekonder veya adaptif hücrel değişiklikleri ortaya koyar.

Nöron kaybı ve gliozis, amigdala ve parahipokampal girusu da içeren komşu limbik yapılarda da olabilir (39). Bu durum mesial temporal skleroz (MTS) olarak kabul edilir. Entorinal korteksin III. tabakasında nöron kaybı HS'a komşu bazı vakalarda da gösterilmiştir (40). Tabaka III entorinal nöronlar subikulum ve CA1' e uzanır, bu kaybın nöbetlerin primer ve sekonder etkilerini yansıtır yansıtmadığı kesin değildir. Herhangi bir temporal neokorteks nöronal kaybının kapsamı, hipokampal hasarın şiddeti ile ilişkilidir (27). Yine neokortikal nöron kaybı, kortikal tabaka II ve III' ü daha fazla etkileyerek tabakaya spesifik gibi görünmektedir (41).

### **Spesifik Nöronal Yaralanabilirlik**

HS'da temel piramidal hücrelerin kaybı kesindir, fakat güncel çalışmalar, hipokampusun intrinsek döngüsü ve nöbet yayılmasını etkileyebilen hipokampal formasyondaki internöronların, spesifik subsetlerinin rezistansı veya yaralanabilirliği üzerine odaklanmıştır. Birçok internöron, nörotransmitter GABA içerir; fakat konnektiviteyi, kalsiyum bağlayıcı protein içeriği ve nörotransmitter reseptör yapısına göre gruplara ayrılırlar (42).

Nöropeptid Y (NPY) ve somatostatin salan inhibitör internöronlar, normalde hilusta boldur ve dentat girusun dış moleküler tabakasında yoğun fibril pleksusu oluşturur. İmmunohistokimya kullanarak, hilumda selektif somatostatin ve NPY selektif kaybı HS'da gösterilmiştir. NPY içeren aksonlar, HS'da dentat moleküler seviyede reorganize olur (43) ve granül hücrelerinde NPY'nin ektopik yer alışı nöbetleri takiben gözlenir (44). Bu durum, epileptojenik hipokampusta, NPY inhibitor mekanizmaların esnekliğini gösterir. Ancak, insitu hibridasyon kullanan güncel bir kantitatif çalışma NPY ve somatostatin hücrelerinin hastalık sürecinde spesifik olarak hedeflenmeden ve total hücre kaybı oranında kaybolduğunu öne sürmektedir. (45)

Kalsiyum bağlayıcı proteinler (CBP), calbindin D-28-K (CB), parvalbumin (PV) ve calretinin (CR); HS'da inhibitor hipokampal internöronların değişik subsetlerini işaretler ve bu hücrelerin rezistansı ve hassaslığı direkt olarak hipokampal epileptogenezi etkileyebilir. CB pozitif hücreler temel hücrelerin dentritik bölgelerinde esas olarak inhibisyonda yer alırken CR pozitif internöronlar muhtemelen diğer internöronları selektif olarak innerve eder (46). Bu hücreler immunohistokimyasal teknikler kullanılarak kolayca belirlenebilir. Erken bir çalışma, HS'da CB ve PV immunreaktif nöronların yaşadığını öne sürmektedir (47). Daha güncel kantitatif çalışmalar toplam hücre kaybı ile orantısız olarak CA4 alt bölgesinde PV immunoreaktif nöronların selektif kaybını göstermektedirler. (48). Bu da CA4 internöronlarının gecikmiş maturasyonunun onları hayatın erken dönemlerinde dış etkenlere daha hassas hale dönüştürdüğünü düşündürmektedir. Hiler parvalbumin ve somatostatin internöronlarının kaybı da not edilmiştir ve hayvan modellerinde status epileptikus sonrası kronik nöbet gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (49).

CBP'ler inhibitör hücelere sınırlı değildir ve dentat girustaki glutamaterjik granül hüceleri de normalde CB için immunreaktiftir. Ancak HS'da granül hücelerinde CB kaybı da rapor edilmiştir. Granül hüceleri tipik olarak HS'da diğer temel hücelere göre hasara daha rezistandır ve çelişkili olarak, CB kaybının gerçekte bu hüceleri, kalsiyumla ilişkili hasardan koruduğu öne sürülmektedir. HS'da dentat girustaki CB pozitif internöronların dağılımının bir çalışmada diğer kontrollerden farklı olmadığı gösterildiği halde, bu hücelerin sinapsları, dentritik ağacın modifikasyonu ve artmış CB varlığı ile hücre gövdelerinin genişlemeleri not edilmektedir (46). Bu sitolojik değişiklikler, HS'da CB hücelerinin metabolik oranında artışı düşündürmektedir. CR hüceleri, HS'da anormal dağılım göstermez (38) fakat, artmış sayıda CR pozitif nöron, Cajal-Retzius hüceleri, bazı HS hastalarında gösterilmiştir (50). Ancak diğer bir çalışmada, HS'da dentat girusta CR pozitif hücelerde önemli azalma sklerozun şiddetiyle korele olarak vakaların çoğunda gösterilmiştir (30). Ancak tüm çalışmalar, HS'da dentat girusun molekuler seviyesinde CR pozitif aksonal ağda genişlemeyi doğrulamıştır (46,50). Bu fibriller, granül hücelerinde eksitator supramamiller pathway sonlanmasını gösterir ve bu gözlem artmış eksitasyonu yansıtabilir (46). Ancak paradoksal olarak, son zamanlarda, CBP ile sersemletilmiş farelerde yapılan çalışmalarda, bu proteinlerin yokluğunun epilepside internöron sayısı ve eksitotoksik hücre kaybını etkilemediği gösterilmiştir. (43). Ayrıca, TLE de patomekanizmalarda, internöronlarla bu proteinlerin dağılımı konusunda karar verilememiştir.

### **Granül Hücre Dağılımı:**

HS'da dentat girusun molekuler seviyesinde granül hücelerinin dağılımı (GHD) ve dezorganizasyonu gözlemi ilk olarak Houser tarafından detaylı olarak tanımlanmıştır. Dağılmış granül hüceleri, molekuler seviyede düzensiz bir sınır görünümü veren, normalde kompakt hücre tabakasından ayrılması şeklinde görülür. Bazı vakalarda, granül hücre tabakasının derin (hiler) sınırı da hastalıktır. Sonuçta, HS'da hücre tabakası, kontrol deneklerdeki 100 mikrona karşılık TLE hastalarında 180 mikron ortalama genişlik ile genişlemiş olarak görülür. Bu dağılmış hüceler sıklıkla uzar ve fuziform şekilde göç eden nöronları andıran şekilde görülür. Daha nadiren, bilaminer granül hücre aranjmanı gözlenir veya granül hücelerinin yuvaları



hulumda olur. HS cerrahi vakalarında GHD sıklığı %34-45 arasında değişir (51,52,53).

GHD'nin nöron göçünde, primer anormal veya altta yatan hipokampal malformasyonu yansıttığı öne sürülmektedir (52). Bilateral Hipokampal içerik ve skleroz veya nöbet öyküsü olmaksızın GHD'nin kortikal malformasyonla ilişkili olduğu, gösterilen vakalar vardır (54). İnsan HS'da GHD'nin varlığı bu nöronların yaralanabilir olduğu hayatın erken dönemlerinde febril konvulziyon gibi epileptik olaylarla koreledir (52-55). GHD varlığının HS numunelerinde Hipokampal nöronal kaybın şiddeti ile korele olduğu da gösterilmiştir (31). Bu da, GHD'nin primer anomaliden ziyade HS'un üst olgusu olduğunu düşündürmektedir, belki de granül hücrelerinin göçü, nöbet veya diğer hücreyel sinyaller boyunca salınan nörotropinlerce etkilenmektedir (55).

Pilokarpin modeli gibi epilepsinin hayvan modellerinde anormal göç eden granül hücrelerinin yeni oluşan hücreler olduğu, nörogenesisin nöbetlerce uyarıldığını düşündürecek deliller vardır (56). Güncel çalışmalar, insan erişkin granül hücrelerinde rejenerasyonun olduğunu (57) ve nöronal progenitör hücrelerin dentat girustan izole edildiğini doğrulamıştır (58). Prekürsör hücre havuzunun önemli fizyolojik rolleri olabilir, ancak nöbetlerle uyarılan insan epilepsisinde, artmış oranda granül hücre nörogenesisinin, HS'da gözlenen reorganizasyon ve anormal hücre lokalizasyonuna yol açacak şekilde oluştuğu mantıklıdır.

İnsan HS'da elektrofizyolojik çalışmalar, sınırlı granül hücre popülasyonlarında bir grubun anormal eksitabilite gösterdiğini ortaya koymuştur (59).

#### **Aberran Aksonal Reorganizasyon ( yosunlu fibril yeşermesi )**

1974'de Golgi teknikleri kullanılarak, Scheibel ve arkadaşları, epilepsili hastalardan alınan Hipokampal numunelerde, dentat girusun moleküler tabakasına kadar çıkan granüler hücre nöronlarında aberran aksonlar belirlediler (60). Eksitator glutamaterjik yosunlu fibril yolunun reorganizasyonu, kronik nöbet gelişiminde bir anahtar olay olarak uzun zamandır kabul edilmektedir (61). Ancak daha güncel deneysel bulgular, yosunlu fibril yeşermesi önlendiğinde, bunun spontan rekürren nöbet oluşum sürecinde yararlı olmadığını (62) ve Hipokampal nöbetlerde tek önemli faktör olmadığını (49) ortaya koymuştur. İnsan HS numunelerinde yosunlu fibril

yeşermesi, hem feed-back hem de feed-forward eksitasyonda CA1 piramidal nöronlar ve apikal dentritlerle sinaps yapan diğer granül hücrelerin aberran innervasyonları ile sonuçlanır (63). Ayrıca aberran yosunlu fibriller de yeni inhibitör döngülerin kurulduğunu gösterir şekilde internöronları da innerve eder (64). Dentat girusun supragranüler tabakasında yosunlu fibril yeşermesi, dinorfin immunohistokimyası (65) veya çinkodan zengin yosun fibril sinaptik uçları gösteren Timms histokimyasal metodu (63) kullanılarak gösterilebilir. Yosunlu fibril yeşermesi, epilepsinin indüklediği hedef hücre kaybı ile sonuçlanır. Ancak, hayvan modellerinde muhtemelen nörotrofik faktörlerle regüle olan (67), hipokampal hücre kaybının bağımsızlığı ve ateşlenmeyi (66) takip eden dört hafta boyunca oluşan erken bir olay olabilir.

### **HS'da adaptif reorganizasyon- nörotransmitter sistemleri**

Nörotransmitter reseptörlerin dağılımındaki değişkenlik TLE'de hipokampusun hipereksitabilitesinde patojenik bir mekanizma olarak yaygın şekilde araştırılmaktadır. GABA hipotezi, inhibitör GABA'erjik geçişdeki defisitinin nöbetleri kapsadığını öne sürmektedir. GABA-A ve daha az da GABA-B reseptör alt tipi varlığı ve re-uptake mekanizmaları insan HS dokularında çalışılmıştır. İnsan dokularında, fonksiyon ve reseptör sayısında değişikliklere, antiepileptik ilaç tedavilerinin ilave dağılımı da göz önüne alınmalıdır. İnsan HS'unda immunohistokimyasal yöntemler kullanılarak, GABA-A reseptör kaybını değerlendirirken, toplam nöronal kaybın sonuçları da dikkate alınmalıdır (68). Ancak, GABA-A reseptörünü inceleyen otoradyografik çalışmalar, reseptörlerin kesin seviyelerinin Hipokampal nöronlarda azaldığını öne sürmektedir (69). Toplam hücre kaybı kapsamındaki, otoradyografi kullanan birçok güncel çalışma, benzodiazepin reseptörlerindeki azalmayı göstermiştir (70). HS'da kalan granül hücrelerinde özellikle GABA-A alfa 2 alt ünitesinin ( az olarak da alfa 1, beta 2,3 ve gama 2 alt ünitleri) selektif up-regülesyonu; HS'da bu nörotransmitter sistemlerinin potansiyel esnekliğini yansıtacak şekilde, selektif sub-unit antikörleri ile immunhistokimya kullanılarak gösterilmiştir (71). GABA-A reseptörleri normalde iki alfa ve iki beta alt-ünitesinden ve ayrıca bir gama, delta veya epsilon ünitesinden oluşur. İnsan epilepsisinde, granül hücrelerindeki sub-unitlerin artışı, fonksiyone

ünitelerin toplamıyla ilişkilidir. Ancak granül hücrelerinde reseptör alt ünitelerinin koordine varlığı normal olarak gösterilmiştir (72).

GABA-B reseptör değişiklikleri de insan HS dokusunda gösterilmiştir. GABA-B1 reseptörlerinin artmış varlığı, HS vakalarında subikulumda, yaşayan CA1 nöronlarında, yükseltilmiş reseptör bağlaması ile in-situ hibridasyon ve otoradyografi teknikleri kullanılarak saptanmıştır (73). Daha güncel bir çalışma ise, HS'da granül hücrelerde GABA-B de azalmayı ortaya koymuştur. Antagonist 3H-CGP62349 ile işaretlenen GABA-B reseptörlerinde yapılan in vitro çalışmada HS hastalarında hilum ve CA3 de reseptörlerde azalma gösterilmiştir (74).

### **HS patogenezi ve gelişimsel görünüm:**

HS'un intrensek döngüsündeki değişiklikler ve hücre kaybı hakkında tahmin ettirici paternler vardır. Ancak, hücre kaybı ve hipokampal reorganizasyon başlangıcı için kritik faktörler hala net değildir ve HS'un etiyolojisi hala anlaşılmasız kalmıştır.

Hayatın erken yıllarındaki, önemli bir serebral travma, başlangıcı presipite eden bir hasar, febril konvulziyon veya uzamış nöbet, HS' lu hastaların retrospektif çalışmalarında vakaların 1/3 ve 1/2 sinde rapor edilmiştir. Hasar hipotezi, bu travmanın hipokampusu irreversibl olarak hasarlandığını veya değiştirdiğini ve latent bir dönemi takiben, HS progresyonu için bir şablon olarak davrandığını savunur. Başlangıcı presipite eden hasar, 7 yaşından önce oluştuğunda, gösterilen şiddetli nöronal kayıp ile, hasar yaşa spesifik gibi görünmektedir (35). Diğer bir önemli soru da progresif nöron kaybının, zaman içinde devam eden nöbet ve toplam hasarın bir sonucu olarak, hipokampusta oluşup oluşmadığıdır. Seri görüntüleme kullanarak yeni tanı almış epilepsili hastalarda yapılan bir çalışmada, progresif hipokampal hasar mevcut değildi (75). Bir başka MR çalışmasında, Hipokampal hasar direkt olarak hastanın geçirdiği jeneralize nöbet sayısı ile ilişkiliydi (76). Tekrarlayan nöbetlerin insanlarda progresif hipokampal nöron kaybı ürettiğine dair deneysel kanıtlar vardır (77). Nöron kaybı paternleri, rekürren nöbete karşılık, uzamış nöbeti (status) takip ederek, bireyin yaşıyla değişebilir; ancak hipokampal nöron kaybına tekrarlayan nöbetlerin rölatif dağılımı aydınlatılmak üzere kalmıştır (78).

Daha güncel dikkatler, febril nöbet ve HS' a predispozisyon oluşturan primer anomali olarak, hipokampusun altta yatan kötü gelişimi üzerine odaklanmıştır.

Famlyal febril konvulziyonlu ailelerde yapılan bir MR çalışmasında, kk bir hipokampal anomali tesbit edilmiş (79) ve HS, hipokampusun izole malformasyonları olan hastalarda rapor edilmiştir (80). Hipokampusun izole malformasyonları, HS yokluğunda, temporal lob epilepsili hastalarda görülür ve anormal hipokampal oryantasyon ile temel hücre tabakalarında anormal kıvrımları kapsamaktadır. Ayrıca, hipokampusta CR-pozitif Cajal-Retzius hücrelerinin anormal persistansı, HS numunelerinde rapor edilmiştir (31,50). Reelin protein sekresyonu ile Cajal-Retzius hücreleri, beyin gelişiminde, nöronal organizasyonda kritik rol oynar. (81). Yüksek sayıda Cajal-Retzius hücreleri, febril nöbet öyküsü ile HS'lularda özellikle görülür. Yaşamın erken dönemlerinde gerçekleşen bir hasar, normal hipokampal gelişim ve maturasyonu bozar (aşırı Cajal-Retzius hücresinin bir manifestasyonu). HS sıklıkla düşük grade glio-nöronal tümörler, vasküler malformasyonlar ve daha şiddetli veya bariz kortikal malformasyonlar (82,83) ile ilişkili olarak mikrodisjenezis (84) olarak adlandırılan neokortekste hafif sito-arkitektural malformasyonlarla ilişkili olarak görülür. Dual patolojili vakalarda ikinci lezyon olmaksızın, HS'lu vakalarında olduğundan daha fazla şiddetli, hipokampal temel hücre kaybı olur (85). Bu vakalarda, epileptojenik ekstra hipokampal lezyon, hipokampal nöronal kaybı alevlendirir ve burada hipokampal skleroz ikincil olaydır. Dual patolojili hastalarda lezyon ve anormal hipokampusun çıkarılması nöbet kontrolünde en iyi sonucu sağlar (78), bu da, ikinci patoloji olsa dahi temporal lob nöbetlerinde hipokampusun rolünü vurgular.

### **5.11. TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİNDE KLİNİK**

Temporal loba ait kompleks parsiyel nöbetlerde %20-90 oranında aura görülür. Hastanın nöbetine ait hatırladığı auralar aslında basit parsiyel nöbetlerdir. Auradan sonra hastanın bilincinin değişik komponentleri etkilenir, dış uyanarlara yanıt veremezler ve nöbet sırasında olanları hatırlamazlar (13,86,87,10). Auradan sonra sırasıyla: donakalım, orolimentoter otomatizmalar, repetitif el otomatizmaları, çevreye bakınma ve tüm vücut hareketleri görülür (13,86). Ancak bu sırada iki veya daha fazla semptom nöbetlerin %77'sinde oluşurken, üç veya daha fazla semptom nöbetlerin %32'inde gözlenir (86). Nöbetler donakalım ile başlayabileceği gibi direkt otomatizmalarla da başlayabilir (13,86).

**Aura:**

Bir kompleks parsiyel nöbetin ilk bulgusu olabilir. Aura basit parsiyel nöbet gibi izole meydana gelebilir. Genelde birkaç saniye gibi kısa sürer. Nadiren bazı vakalarda dakikalar, saatler veya günler kadar devam eden uzamış auralar olabilir. Hastalar sıklıkla aurayı tarif edebilir veya hatırlayabilirler. Aura tipik olarak; vegetatif, psişik, otonomik ve konuşma bozukluğu semptomlarını içerir. Auranın en önemli özelliği, hastalarda görülen aura semptomunun hep aynı olmasıdır (11)

**Aura:**

Vegetatif semptomlar; yükselen epigastrik his, kendini uçacak gibi hissetmesi, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, hapsirme hissi, vücudunda sıcaklık ve uyuşukluk hissi ve göğsünde sıkışma hissi gibi semptomları içerir (11).

Psişik semptomlar; Bu belirtilerin bilinç bozukluğu olmaksızın oluşmaları nadirdir. Kognitif: zaman algılama bozuklukları, rüya halleri, gerçek değilmiş hissi, depersonalizasyon şeklinde tanımlanır. Affektif: aşırı zevk, korku, hiddet, değersizlik hissi gibi tanımlanır. Sebepsiz öfke patlamaları olur ve sıklıkla çabuk yatıştır. Korku ve dehşet en sık karşılaşılan bulgular olup, hiç uyaran olmaksızın aniden başlar ve birlikte otonomik bulgulara sıklıkla rastlanır. Jelastik (gülme) nöbetlerde, izlenen gülme affektif bir belirti olarak kabul edilmemelidir, çünkü bunlar gerçekte hiçbir affekt taşımazlar ve boş gülmelerdir. Dimnezik: hafızanın etkilenmesi, zamanın algılanmasında değişme, rüya hali, geri dönüşler, olayları daha önce yaşamış olma hissi (deja vu) veya daha önce olmuş bir olayın hiç olmamış gibi olması (jamais vu) olabilir. Bazen zorlu düşünce ile hasta panoramik vizyon denilen geçmiş hayatından kesitleri hızla hatırlar. İllüzyonlar: algılamada etkilenme vardır. Objeler deforme görülür, ölçülerde değişimler objenin olduğundan daha büyük ve daha küçük algılanması (makropsi, mikropsi), uzaklıkta değişimler, seste distorsiyon (mikroakuzi, makroakuzi) tanımlanır. Bazende değişik algılama kişinin kendi bedeni ile ilgilidir; bir ekstremitelerini daha büyük, daha küçük, daha ağırmiş gibi hissedebilir. Hallüsünasyonlar: herhangi bir dış uyaran olmaksızın ortaya çıkar ve somatosensoriyel, görsel, işitsel, koku ve tad varsanılları şeklinde olabilir. Nöbet primitif reseptif alandan başlarsa nöbet te yanıp sönen ışıklar gibi, primitif olur ancak asosiyasyon korteksini etkilerse daha

iyi yapılanmış varsanlar, insan yüzleri, tablolar, konuşmalar, müzik şeklinde olabilir. Bu algılamanın karakteri normal veya distorsiyone olabilir (88,89).

**Konuşma bozukluğu:** Konuşmanın tamamen kesilmesi, disfazi ve dizartriye içerir.(11)

**Otonomik semptomlar:** Solukluk, terleme, yüzde kızarma, piloereksiyon, pupiller dilatasyon, epigastrik duyular, kusma , karın gurultusu ve inkontinans görülür. Genelde bilinç kaybıyla birlikte görülmelerine rağmen, bazen hastanın etrafının farkında olabildiği ve yanıt verebildiği nöbetlerde izlenebilir. EKG kayıtları yapılan pekçok nöbette subklinik olarak sinüs taşikardisine rastlanabilir. Aritmi veya bradiaritmiler olabilir (90).

### **Bilinç bozukluğu:**

Atak sırasında ya da nöbetin başlangıcında meydana gelir. Genelde hasta hareketsiz bir biçimde gözleri bir noktaya bakma şeklinde gelişir. Hastanın o anda etrafında olup bitenden haberi yoktur. Sorulan sorulara yanıt veremez (7,11).

### **Otomatizm:**

Epileptik nöbette genelde bilinç bozukluğu sırasında meydana gelen az veya çok koordine olmuş, istem dışı motor aktivite olarak tarif edilebilir. Otomatizmler bilinç bozukluğu sırasında ya da sonrasında meydana gelir (7,11).

Otomatizmler genelde altı kategoride incelenir (11):

**1-Oroalimenter:** Yutkunma, çiğneme, ağız şapırdatma ve dudaklarını yalama gibi yüz, ağız motor hareketlerini içerir.

**2-Mimikler:** Korku, öfkelenme, sevinç ve gülme gibi yüzde bu emosyonel durumları ifade eden mimik hareketlerinin görülmesidir.

**3-Jestler:** Ellerini ovalama, parmakları ile ritmik olarak bir yere vurma, elleriyle elbiseleri ile oynama, çekiştirme ve çıkarmaya çalışma ve el parmakları ile stereotipik hareketler yapmaktır.

**4-Ambulatuvar otomatizmler:** Koşma, yürüme ve dönme gibi otomatizmleri içerir.

**5-Verbal otomatizmler:** Anlamsız sesler çıkarma, mırıldanma, ıslık çalma, aynı sözcükleri defalarca tekrar etmek, kurmuş olduğu cümleyi defalarca tekrar etme gibi otomatizmleri içerir

**6-Responsive otomatizmler:** Çevreden gelen impulslara anlamsız cevap verme şeklinde görülür

Penry ve Dreyfuss otomatizmi 3 ana grupta sınıflandırmıştır (91). 1.Grup; otomatizm internal stimülasyonla başlar. Bunlar serbest kalma (release) fenomeni olarak yorumlanırlar. Dudak şapırdatma, yutkunma, çiğneme gibi hareketler bu gruba girer. 2.Grupta; otomatizm eksternal stimulustan kaynaklanır. Örneğin hasta çimdiklendiğinde, eline bir fincan tutuşturulduğunda otomatizm başlar. 3. Grupta; bilinç kaybının öncesinde yapmakta olduğu kompleks davranışlara devam eder. Örneğin nöbet öncesinde yemek yiyorsa nöbet sırasında çiğnemeye devam eder.

İktal otomatizm, sıklıkla tekrarlayan basit hareketlerden oluşur ve daha kompleks hareketlere doğru progresyon gösterir. Amaçlılık gösterebilir, unilateral olduğu zaman nöbetin başladığı hemisfer hakkında ipucu verebilir (92).

#### **5.12. TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİNDE İKTAL SEMPTOMATOLOJİK LATERALİZASYON BULGULARI**

Son yıllarda nöbetlerin uzun süreli video/EEG monitorizasyonu ile incelenmesi semptom ve bulguların daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (93). Temporal lob kompleks parsiyel nöbetlerinin klinik lateralizasyonu, nöbetlerin daha iyi anlaşılmasına ve cerrahi tedavi uygulanacak olgularda, epileptojenik fokusun lateralizasyonunun belirlenmesine yardımcı olur. Ayrıca elektrofizyolojik, radyolojik ve nöropsikolojik değerlendirmelere katkıda bulunur. Zaman alıcı, pahalı ve bazı komplikasyonları bulunan invaziv elektrod kullanarak yapılan monitorizasyona gerek kalmayabilir (94,93). EEG, nöropsikolojik ve radyolojik bulguların klinik bulgular ile desteklenmesi cerrahi sonrası prognozu etkiler. Bu nedenle nöbet bulgularının çok iyi değerlendirilmesi önerilir. Hasta nöbet sırasında iyi gözlemlenmelidir. Bu sayede bazı semptomların ve motor fenomenlerin klinik lateralizasyon değeri olduğu ortaya çıkar (93).

Lateralizan bulgular genellikle tanımlayıcıdır ve hasta sayısının az olması nedeniyle, istatistiklerinin hesaplanması zordur. Az sayıda seri, lateralizan bulguyu gözlemcilerle doğrulamıştır ve gözlemciler arası uzlaşısı sadece birkaç çalışmada vardır (95). Ayrıca, seçilen hastaların, genelde iyi tariflenmemesi ve lateralizan

bulguları olmayan hasta sayılarının belli olmaması nedeniyle, istatistiki analizleri zordur (96).

Auranın, kompleks parsiyel nöbetlerde ilk semptom olmasına rağmen, nöbetin nereden başladığını gösteren lokalizasyon çalışmaları sonuçsuz kalmıştır. Örneğin; yükselen epigastrik his, temporal lob kompleks parsiyel nöbetlerinde sık görülmesine rağmen, ekstraparalel kaynaklı nöbetlerde de ortaya çıktığı bildirilmektedir. Ayrıca sağ ve sol hemisferden başladığını gösteren klinik lateralizasyon değeri de güvenilir değildir. Lateralizasyon çalışmalarında nöbet sırasındaki bazı otomatizmalar ve diğer motor fenomenlerin daha önemli bir rolü vardır (97,98).

Temporal lobdan kaynaklanan kompleks parsiyel nöbetlerde; lateralizasyon değeri olduğu bilinen bazı iktal semptomatolojik belirti ve bulguların en sık görülen ve güvenilir olanları; tek taraflı el otomatizm ile birlikte karşı üst ekstremitede distonik postür veya tonik kasılma, baş ve gözlerin versif veya nonversif hareketleri, iktal konuşma, postiktal disfazi ve daha nadir görülen postiktal parezi, iktal kusma, tek taraflı göz kırpma ve ağız kenarının bir tarafa çekilmesidir (26,97,98).

Unilateral distonik postür; temporal lob kompleks parsiyel nöbetlerinde sıkça rastlanan bir klinik bulgudur. Nöbet başlangıcının karşı hemisferde olduğunu belirten doğru bir lateralizasyon işaretidir (86,97). Son yıllarda ekstraparalel lob kaynaklı kompleks parsiyel nöbetlerde de görülebileceği belirtilmektedir (97). Ancak temporal lob kaynaklı kompleks parsiyel nöbetlerde distonik postür sırasında, diğer ekstremitede el otomatizması görülürken ekstraparalel nöbetlerde böyle bir beraberlik yoktur (86).

El otomatizması genellikle her iki üst ekstremitede başlar. Devamı sırasında, bir tarafta ekstremitede distonisi ile kesilir, ancak diğer tarafta el otomatizması devam eder (99). Distonik postür vücudun bir tarafındaki kolun veya bacağın 5 saniyeden uzun süren, kuvvetli ve doğal olmayan postürüdür. Distalde daha belirgindir. Tipik olarak parmaklarda ekstansiyon, metokarpofarengal eklemlerde ve bilekte fleksiyon oluşur. Dirsek fleksiyon ya da ekstansiyonda iken supinasyon ve pronasyon şeklinde rotasyon oluşur. Bir çok hastada aynı



ekstremitelerde koreatetozis ve 2-3 Hz kaba bir tremor görülür. Hastaların büyük kısmında nöbet başlangıcında oluşur (100,86).

Tüm hastalarda distonik postür iktal deşarjın karşı tarafında olmaktadır. Subdural kayıtlarda iktal aktivitenin bazal temporal lobda maksimum olduğu, o sırada temporal lob lateral yüzünde yayılma minimal olmasına rağmen suprasilvian alana yayıldığı sırada oluşmaktadır. Deneysel çalışmalar, distonik postür sırasında iktal aktivitenin ventral striatum ve palliduma yayıldığını göstermiştir. Deşarjlar amigdala ve hipokampusdan fornix ve stria terminalis yoluyla yayılır (101).

Deşarjların premotor alanlar, suplemer motor alan, lateral premotor alan veya anterior striatuma yayılması da distonik postür oluşturabilir ama bu alanların kortikal stimülasyonu ile tipik distonik postür oluşturulamamıştır (102). İktal SPECT çalışmaları da bazal ganglia yayılımını desteklemektedir. Ekstratemporal lob kaynaklı kompleks parsiyel nöbetlerde distonik postür mekanizması benzer olabilir ama farklı özellikte olması striatumdan ziyade serebral alanların sorumlu olduğunu düşündürmektedir (86,97).

Baş ve gözlerin versif ve nonversif hareketleri: Versif hareket, baş ve gözlerin zorlu, ısrarlı ve istemsiz tonik veya klonik deviasyonunu tanımlamak için kullanılır. Nonversif hareket ise, baş veya gözlerin bir tarafa doğru kuvvetli olmayan ve istemli gibi görünen deviasyonudur (97). Temporal lob kaynaklı kompleks parsiyel nöbetlerde, versif hareketler nöbet başlangıcının karşı hemisferde olduğunu gösterir (103). Genellikle nöbetin geç döneminde olur ve sekonder jeneralizasyondan hemen önce başlar (97,95,104). Nöbetin erken döneminde ortaya çıkan ilk baş hareketi genellikle nonversiftir ve önemli lateralizasyon göstergesidir. Nonversif baş ve göz hareketleri, nöbetin başlangıcı ile aynı taraftadır (93).

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre temporal lob kompleks parsiyel nöbetlerinde iktal konuşma ve özellikle postiktal disfazinin önemli lateralizasyon değeri vardır (10). İktal konuşma, nöbet sırasında açıkça anlaşılabilen, tekrarlayıcı olan veya olmayan konuşmadır. Kompleks iktal konuşma, kuvvetli bir biçimde epileptik fokusun nondominant başlangıçlı temporal lob kompleks parsiyel nöbetlerinde olduğunu doğrulamaktadır (86,105,98). İktal ve postiktal disfazi ise kesin olarak dominat hemisferde bir fokusa işaret eder (10,105,106). Temporal

fokuslu olmayan hiçbir hastada postiktal dil bozukluğu bulunmamaktadır (10,107,98). Dominant olmayan temporal lob başlangıçlı hastalarda, postiktalden interiktal döneme hızlı bir geçiş olmaktadır (86,105). Nöbet sırasında anlamsız sesler çıkarma şeklindeki vokalizasyonların lateralizasyon ve lokalizasyon değeri yoktur. Konuşmanın durması ve dizartrin de klinik lateralizasyon değeri açık değildir (106). Postiktal dil bozukluğunun gösterilmesinde "Okumada Gecikme Testi" nin pratik değeri vardır. Lateralizasyon değeri %100 civarındadır. Hastadan nöbet sırasında başlayıp nöbet sonrasında devam etmek üzere bir cümle parçasını doğru ve açık olarak yüksek sesle okuması istenmektedir. Nöbet dilin dominant olmadığı hemisferden başlamışsa, hasta okuma parçasını doğru olarak nöbet bitiminden itibaren ilk 60 saniye içinde okuyabilmektedir. Nöbet dominant hemisferden başlamışsa, nöbet bitiminin 60. saniyesinden sonra okuyabilmektedir. Ayrıca hastada postiktal parafazinin olması da dominant temporal lob lokalizasyonunu gösterir (107).

İktal Kusma; İktal kusmanın çocukluk çağının benign oksipital lob epilepsisinde sık ortaya çıktığı iyi bilinmektedir (108). Paroksizmal kusmanın nöbet belirtisi olduğunu göstereci iki özellik; epileptik hastada bilinç kaybı olduğundan dolayı, kusma öncesinde bulantı meydana gelmez ve kusma ile birlikte otomatizmler görülebilir. İktal kusma nondominant temporal lob başlangıçlı nöbetlerde veya buraya yayılan deşarjlar sonucu olmaktadır .

Göz kırpma; Kompleks parsiyel nöbetlerde genellikle simetrik görülmesine rağmen, nadiren nöbet foküsüne ipsilateral olarak tek taraflı ortaya çıktığı bildirilmektedir. Tek taraflı göz kırpıştırma, sadece temporal lob kaynaklı kompleks parsiyel nöbetlerde değil, özellikle frontal olmak üzere ekstratemporal kompleks parsiyel nöbetlerde de görülmektedir. Nöbet başlamasından itibaren ortalama 10 saniye içinde ve bilinç değişikliğinin olduğu dönemde orta çıkan, tek taraflı göz kırpma hareketinin aynı taraflı epileptik foküsü işaret edebileceği belirtilmektedir (93).

Bilincin korunduğu temporal lob kompleks parsiyel nöbetleri de bildirilmiştir (109). Otomatizmalarla seyreden bu nöbetler, nondominant temporal başlangıca işaret etmektedir ve sağ temporal başlangıçlı epilepsilerde %10 oranında görülebileceği düşünülmektedir (86). Otomatizmaların oluşmasında bilinç kaybı şart

görülmemektedir. Bilinç kaybının genellikle nöbet sırasında her iki hemisferin etkilenmesiyle ortaya çıktığı bilinmektedir. Ancak iktal aktivitenin karşı hemisfere yayılmadan bilinç kaybının ortaya çıktığı nöbetlerde tanımlanmıştır (110).

### **5.13. TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİNDE EEG BULGULARI**

Rutin EEG, uyku deprivasyonlu, uzun süreli EEG, poligrafik EEG, video da çift görüntü kayıtlı elektrokortikografi, stereo elektroensefalografi şeklinde tekniklerle çekimler yapılabilir. Klasik EEG en az yirmi dakika istirahat halinde çekim, hiperventilasyon ve intermittan fotik stimülasyon gibi aktivasyon yöntemlerinin rutin kullanımı ve negatif bulgu olduğunda uyku EEG'si çekilmesi şeklinde uygulanır. Bu interiktal EEG'ler çekim esnasında klinik nöbetin görülmesiyle değerli bir bütünlük kazanır. Uzun süreli monitorize EEG, tanı ve tedavisi problemlili vakalarda gerekli bir yöntemdir (111).

Uzun süreli yüzeyel monitorize EEG ile yapılan çalışmalarda, basit parsiyel nöbetli hastaların %80-90'ında EEG patolojisi saptanır. İnteriktal dönemde %40-80 hastada fokal diken ve keskin dalga aktivitesi, %50 hastada fokal paroksizmal ritmik aktiviteler saptanır. Fokal hipersenkroni, fokal diken ve keskin dalga aktivitesi olmadan da görülebilir ve bu, interiktal lokalizasyonu saptamak için önemli bir bulgudur. İnteriktal fokal yavaş dalga aktivitesi fokal nöbeti olan hastaların %75'inde bulunur. Bunların kortikal hasara, kortikal supresyona ve fokal epileptik nöbete bağlı olduğu düşünülür. Uyku kaydı ve uyku deprivasyon çalışmaları temporal lob epilepsili hastalarda fokal diken ve keskin dalga aktivitesi gösterebilmektedir. Uyanıklıkta kompleks parsiyel epilepsilerin %50'si interiktal dönemde normal EEG bulgusu verir (112).

KPN'de iktal EEG farklı görünümsergileyebilir. En yaygın bulgu, devamlı diken veya keskin dalga ritimleri ve ritmik yavaşlamadır. Bir başka bulgu EEG amplitüdünde artıştır. Bir grup hastada unilateraleveya bilateral ritmik yavaş dalgalar görülürken diğer bir grup hastada 10-30 Hz'lik hızlı aktivite görülür. Diken-dalga kompleksleri ve diğer epileptiform deşarjlar da görülebilir. EEG anormallikleri, fokal, uni veya bilateral olabilir. KPN sırasında hastaların %10-30'unda yüzey kayıtlama ile anormallik saptanmayabilir (113,114). Epileptojenik temporal lobdaki nöbet aktivitesi esnasında kaydedilen EEG'de, ritmik 5-7 Hz

keskin teta dalgası tipiktir ve postiktal lateralize delta ritmi de, nöbet odağının tesbitinde değerli bilgiler verir (115). İktal skalp EEG'de görülen hızlı ritmik keskin dalgalar ve postiktal yavaşlama, MTLE'li hastalarda neokortikal TLE'li hastalara göre, daha sıklıkla görülmekle birlikte, bilateral nöbet aktivitesi neokortikal TLE'li hastalarda daha sık ve erken görülmektedir (116). Her ne kadar iktal dönemdeki EEG bulgusu çok çeşitli olsada, postiktal EEG sabittir, tipik patern jeneralize ya da lokalize delta aktivitesidir (1).

#### **5.14. TEMPORAL LOB EPİLEPSİSİNDE CERRAHİ TEDAVİ**

TLE düşünülen hastaların öncelikle medikal tedavisi planlanmalıdır. Medikal tedavide ilk seçenek genellikle karbamazepindir. Hastaların yaklaşık % 20'sinde tedaviye rağmen nöbetler devam etmektedir (87,10). Bu hastalar sıklıkla birden çok antiepileptik ilacı yüksek dozda kullanmak zorunda olup; gerek devam eden nöbetleri, gerekse yüksek dozdaki ilaçların yan etkileri nedeniyle, düşük yaşam kalitesine sahiptirler (87,117). Cerrahi tedavi ile nöbetler ya tamamen ortadan kalkmakta ya da nöbetlerin sıklık ve şiddetinde önemli derecede azalma olmaktadır (87,118,119)

Cerrahi öncesinde, hastalarda mutlaka tıbbi tedaviye dirençli olduğu tespit edilmelidir. Nonepileptik nöbetleri olan ve tedaviye uyumsuz hastalar dirençli epilepsi izlenimi verebilir (120). En az 2 yıl süreyle 2 uygun antiepileptik ilaç monoterapisi ve 1 kombine ilaç tedavisine rağmen, nöbetlerin devamı, dirençlilikte esastır. Monoterapi için kullanılan ilaçlar karbamazepin, valproat ve fenitoinden biri olmalıdır. Bu ilaçların dozları hastaların tolere edemeyecekleri yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar artırılmalıdır. Bu şekilde kullanılan standart antiepileptiklerden en az ikisine yanıt alınmaması dirençli epilepsi tanısı koydurur (121).

Epilepsi cerrahisi, dirençli parsiyel nöbetleri olan seçilmiş hastalarda, alternatif ve etkin bir tedavi şeklidir. Bu hastaların cerrahi öncesi değerlendirilmesinde, nöbet başlangıcının tetiklendiği ve patolojik bulguların görüldüğü, epileptik beyin bölgesinin tespit edilmesi amaçlanmaktadır (122).

Epilepsi merkezine başvuran hastaların önce noninvaziv incelemeleri yapılır. Bunlar ayrıntılı hikaye, fizik ve nörolojik muayene, nöroradyolojik tetkikler, nöropsikolojik testler ve uzun süreli video/EEG monitorizasyonu içerir (87).

Hastalarda doğumdan başlayarak ayrıntılı hikaye alınmalıdır. Ayrıca nöbetlerinin sıklık, süre, şiddet ve klinik özellikleri kronolojik sırayla öğrenilir. Nöbetleri arttırıcı faktör olup olmadığı, farklı ilaçlara yanıtı ve yeterli ilaç kullanıp kullanmadığı araştırılır. Nöbetlerin iyi tanımı nöbet başlangıcının lokalizasyonu için önemli ipuçları sağlayabilir (100,86).

MTLE'nin patolojik substratı hipokampal skleroz olduğundan en değerli şey bu lezyonu preoperatif olarak saptayabilecek tetkiktir. 1990'lı yıllardan itibaren hipokampal skleroz güvenli olarak Kranial MRI ile tesbit edilebilmektedir (16,17). Hastalardaki, MRI ile tanımlanan unilateral MTS veya başka bir strüktürel anormalliğin elektroklinik korelasyonu gereklidir. Cerrahi tedaviyi takiben nöbetsiz olan hastaların yaklaşık % 80'inde unilateral MTS, düşük gradeli glial neoplazm veya kavernöz hemanjiom gösterilmiştir (122).

Nöbet başlangıcının lokalize ve lateralize edilemediğinde, non invazif değerlendirmelerden SPECT (single photon emission tomography ), önemli bir klinik uygulama ve teşhis aracı olarak karşımıza çıkmaktadır (123). İnteriktal görüntülemelerde, epileptojenik zon bölgesinde fokal hipoperfüzyon görülmektedir (124). Temporal lob epilepsili hastalarda yapılan iktal SPECT çalışmalarında ise fokal hiperperfüzyon saptanmıştır. (125).

PET (positron emission tomography) ile yapılan çalışmalarda TLE'li hastaların %70'inde interiktal hipometabolizma alanları saptanmıştır. PET'in spesifitesi yüksek olup yanlış lokalizasyon ve lateralizasyon oranı %5'in altındadır. SPECT daha çok merkezde bulunmasına rağmen PET'ten daha az duyarlı ve spesifiktir (87). Ayrıca iktal SPECT'in çözünürlüğü PET'ten daha düşüktür (124).

Magnetoensefalografinin (MEG) son yıllarda mezial ve lateral temporal nöbetleri başlangıçta ayırt edebildiği iddia edilmektedir. Ancak MEG, EEG ile beraber değerlendirildiğinde anlamlıdır (126). MEG sisteminin gelişmesiyle birlikte, 200-300'ün üzerinde kanal kullanılmakta olup, aynı zamanda temas gerektirmemesi, noninvazif olması ve tek bir çekimle tüm kortexte hızlı kayıtlama sağlaması, avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır (127).

Nöropsikolojik değerlendirme cerrahi öncesi incelemenin standard bölümlerindedir. Bu testler konuşmanın, belleğin, entellektüel fonksiyonların, duyuusal algılamının ve kişilik yapısının değerlendirilmesini sağlar. Bu sayede

kognitif fonksiyonların bozulduğu alanlarla nöbet odağı arasında bir ilişki mevcuttur (87,128).

Cerrahi öncesi noninvaziv incelemelerin en önemli kısmını uzun süreli video-EEG monitorizasyon oluşturur. Bu kayıtlar nöbet semptomatolojisi ve lokalizasyon anlayışına büyük yenilik getirmiştir. Monitorizasyonun amacı hastanın nöbetlerini görmek, epilepsiyi sınıflamak veya psödonöbetlerin ayrımını yapmaktır (129,130). Video/EEG monitorizasyonla klinik, interiktal ve iktal EEG bulgularıyla lokalizasyon yapılmışsa, bu hastalar cerrahi aday olarak değerlendirilir. Ancak elde edilen video/EEG monitorizasyon bulgularının Kranial MRI ile de uyumlu olması gereklidir (118,119).

Bu aşamadan sonra hastalarda cerrahi planlanıyorsa bilateral karotis anjiyografisi ve bilateral intrakarotis sodyum amobarbital testi (WADA) yapılır. Anjiyografi ile hemisferlerin damar yapısı incelenir ve vasküler anormallikler ortaya konur. Bu yolla hem dominant hemisfer tayin edilir, hem de hemisfer disfonksiyonu hakkında bilgi sahibi olunur (87).

Elde edilen video-EEG monitorizasyon, Kranial MRI, WADA testi ve nöropsikolojik testler ile kesin olarak tek bir odağa lokalizasyon yapılırsa cerrahi planlanabilir. Ancak noninvaziv testlerle kesin lokalizasyon yapılamayan ya da bulgular arasında herhangi bir uyumsuzluk olan hastalarda intrakranial monitorizasyon planlanabilir (131).

İntrakranial monitorizasyonda, önceki incelemeler doğrultusunda nöbet odağı olabilecek alanlara, derin elektrodlar, subdural strip, grid ya da epidural strip elektrodlar, foramen ovale elektrodları ya da bunların kombinasyonları yerleştirilir (87,131). Derin elektrodlar stereotaktik olarak hipokampus içine yerleştirilir. Kesin lokalizasyon için en başarılı elektrodlardır. Subdural ve epidural strip elektrodlar için burr holl, grid elektrodlar için kraniotomi açılır. İntrakranial elektrotlarda, kas artefaktları olmaz ve derin beyin yapılarından oldukça lokalize, düşük amplitüdü ve hızlı frekanslı deşarjların kayıt edilmesine olanak sağlar (131).

Cerrahi öncesi ameliyathanede veya epilepsi monitorizasyon odasında duyarlı kortikal alanların fonksiyonel görüntülemesi yapılabilir. Subdural strip ya da grid elektrodlar kullanılarak elektriksel uyarılarla hastanın klinik belirtileri

görülünceye kadar uyarılır. Lisan fonksiyonu, motor ve duyuşal fonksiyonlar hakkında önemli bilgiler sağlanabilir (87,131).

Ayrıca kortikal rezeksiyon öncesi ve sonrasında elektrokortikografi (ECoG) yapılarak rezeksiyon sınırları belirlenebilir. ECoG sayesinde kortikal yüzeylerden veya bir kavitedeki derin yapılardan kayıtlar yapılabilir. ECoG nin özellikle neokortikal epilepsilerde yararı olabilir (87,131).

Anterior temporal lobektomi (ATL) TLE li hastalarda en sık yapılan ve en başarılı sonuçlar alınan cerrahi yöntemidir. Mezial temporal başlangıçlı kesin olan nöbetlerde selektif hipokampektomi tercih eden merkezlerde vardır (87,16). ATL sonrası cerrahi başarı %62-96 arasındadır (118). Cerrahi sonrası hastaların çoğu cerrahi öncesine göre daha az ilaç kullanırlar ve hatta operasyonu takiben iki yıl nöbetsiz kalan hastalarda, antiepileptik tedavi kesilebilir (87).

### 5.15. DİFÜZYON MR

MR görüntüleme ile difüzyon ölçümünün altında yatan matematik ve fizik prensipler herhangi bir MR visible maddeye uygulanabilir. Bununla birlikte birçok MR görüntüleme proton görüntüleme değildir. Klinik proton görüntüleme büyük oranda su görüntüleme olduğu için difüzyon ağırlıklı görüntüleme suyun mikroskopik hareketini görüntüler. Görüntüleri değişen alan güçlü gradientler ile elde ederek, bir apparent diffusion coefficient (ADC) hesaplanabilir. Bu da manyetik alan ve gradientin gücünden bağımsız olarak suyun translasyonel hareketi için kantitatif bir ölçüm sağlar (132).

Difüzyon MR'da kullanılan bazı teknik yöntemler vardır. Bunlar:

**DAG(Difüzyon ağırlıklı görüntüleme):**Görüntü oluşumunda difüzyonun yönü ve büyüklüğü yanı sıra T2 sinyali de rol oynamaktadır.

**Trace DAG:** Her yöndeki (x,y,z) difüzyon vektörlerinden elde edilen sinyallerin postprocessing işleme tabi tutularak, ortak bir sinyalin elde edildiği bir difüzyon yöntemidir. Bu yöntemde difüzyonun yön bağımlılığı ortadan kalkmaktadır ve görüntü, difüzyonun büyüklüğüne ve T2 sinyaline bağılı olarak oluşmaktadır.(133)

**b değeri:** Difüzyon duyarlılığı oluşturan gradyentin, gücünü, uygulama aralığını ve süresini ifade eder. Zaman parametrelerine ve puls amplitüdüne bağılı

olarak sinyal kaybının derecesini etkileyen bir faktördür. b değeri 0 veya 1000' i aşan bir aralıkta kullanılabilir. Bu değerin yüksek tutulması, difüzyon duyarlılığını artıracak ve görüntü üzerindeki etkisini daha belirginleştirecektir (133).

**ADC map (difüzyon katsayı haritası):** Bu görüntüler pixel tabanında elde edilen verilerin işlenmesi ile oluşturulan sentetik imajlardır. Difüzyonun yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. Sinyal difüzyonun büyüklüğüne bağlıdır. ADC haritası ölçülen difüzyonun mutlak değerine karşılık gelir. Buna göre kısıtlanmış difüzyonda düşük ADC değerleri ve dolayısıyla düşük sinyal değerleri elde edilir (133).

Difüzyon katsayısı ısı ve moleküllerin fiziksel karakteristiğine bağlıdır. Su gibi küçük moleküller yüksek difüzyon katsayısına, protein gibi yüksek moleküller ise düşük difüzyon katsayısına sahiptir.

Beyin dokusunda suyun difüzyon hızı, su moleküllerinin daha serbest difüze olduğu beyin omurilik sıvısının (BOS) 1/3 ü kadardır. Beyaz cevher ADC değeri yaklaşık  $0.6 \mu\text{m}^2/\text{msn}$ , gri cevher ADC değeri yaklaşık olarak  $0,7 \mu\text{m}^2/\text{msn}$  olarak ölçülmektedir (180). Beyinde görünür difüzyon izotropik (tüm yönlerde aynı) değil; özellikle beyaz cevherde olmak üzere anizotropiktir (farklı yönlerde değişken) (134). Gri cevherdekinin aksine beyaz cevher güçlü yönsel çeşitliliğe sahiptir. Gerçekte beyaz cevher ADC'si fiberlere dik ölçüldüğünde daha düşük, fiberlerin yönüne paralele ölçüldüğünde ise daha yüksek bulunmaktadır (135). Muhtemelen aksonal yöne ve myelinizasyona ek olarak aksonalemmelik akım, hücre dışı bulk akım, kapiller kan akımı ve hücre içi akım gibi diğer fizyolojik olaylarda beyaz cevher anizotropisine katkıda bulunmaktadır.

Difüzyon ağırlıklı görüntülerin en önemli dezavatajı anatomik detayın konvansiyonel sekanslara göre yetersiz olmasıdır. Bu nedenle lezyonlar değerlendirirken mutlaka, konvansiyonel MR sekansları ile birlikte değerlendirilmelidir (136).

Özellikle kafa tabanı düzeyinde paranazal sinüsler ve temporal kemiklere yakın alanlarda manyetik duyarlılığa bağlı oluşan anatomik distorsiyon artefaktları görüntülerde ciddi bozulmalara yol açmaktadır. Ancak artefaktlar kemik hava ara yüzeyinde görüldüğünden tanınmamaları kolaydır. Diğer bir artefakt nedeni hasta hareketidir. DAG mikroskopik düzeyde sıvı hareketinin ölçtüğü için hasta



hareketlerine oldukça duyarlıdır. Küçükte olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozmakta ve ADC ölçümlerinin güvenilirliğini azaltmaktadır (137). İzole edilmemiş gradientlere bağlı oluşan eddy akımları ciddi distorsiyonlara neden olmaktadır (136).

Difüzyondaki azalmanın, hücre membranlarındaki geçişten ziyade, azalmış extraselüler aralık nedeniyle hücrelerin çevresindeki difüzyon yolları boyunca meydana gelen difüzyonun azalması olduğu öne sürülmektedir (138). Ayrıca extraselüler kompartımanın tortiozitesindeki artış ve vizkozitesindeki değişiklikler kısıtlanmış su difüzyonunun nedeni olabilir. Normal su difüzyonu için anahtar komponent olan enerji bağımlı homoestazis de tartışma konusudur. Bu düşünce selektif bir Na-K ATPaz inhibitörü olan Quabain'nin veriliminin rat korteksinde ADC düşüşüne yol açtığını gösteren çalışmalar ile desteklenmiştir (139). Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde sinyal intensite artışı Na-K ATPaz aktivitesi ile bağlantılıdır. Olasılıkla ADC'deki düşme; perfüzyondaki azalmayı ve bunun sonucunda azalan ATP miktarının Na-K ATPaz enzim aktivitesinin sürdürülmesi için gerekli seviyenin altına düşmesini yansıtmaktadır (140). Ciddi hipoglisemi %40'dan fazla düşüşe neden olmaktadır. Yine kortikal yayılan depresyon veya nöbet benzeri aktivite gibi depolarizasyonun, tamamen geri dönüşümlü ADC düşüşüne neden olduğu rapor edilmiştir (141). Hayvanlarda, pilokarpin veya kainik asit kullanılarak oluşturulan status epileptikusta serebral korteks, hipokampus, amigdala ve medial talamusta difüzyonun azaldığı gösterilmiştir (142,143). TLE'li hastalarda iktal ve erken postiktal dönemdeki, ADC azalması, epileptojenik bölgede çok daha belirgindir (144).

Hücre dışı su da, doku kaviteyonunun da ve gliozis de ki artış sonucunda difüzyon yükselir (145). Ayrıca hipokampal sklerozu olan hastaların, hipokampusunda interiktal dönemde ADC'nin arttığı raporlanmıştır. İktal ve postiktal ADC azalması sitotoksik ödeme bağlanırken, interiktal dönemde ADC'nin artışı gri maddedeki nöronal kaybı yansıtmaktadır (146,147).

## 6. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğ'in'de temporal lob epilepsisi tanısı ile takip edilmekte olan hastalar alınmıştır. Tanı; anamnez, klinik muayene bulguları, EEG, video EEG ve Kranial MR incelemelerine dayanılarak konulmuştur.

Hasta grubu 26 kişiden oluşmakta olup, 14 (%54)'ü kadın 12 (%46)'si erkekti ve yaşları 15-54 arasında (ortalama  $29,9 \pm 10,8$  ) idi. Kontrol grubu ise Kranial MR'ları ve nörolojik muayeneleri normal olarak değerlendirilen 5 (%25 )'i erkek, 15 (%75 )'i kadın olmak üzere toplam 20 kişiydi ve yaşları 15-48 (ortalama  $29,8 \pm 10,8$  ) arasındaydı.

Olgulara, Neurofax 11 Analog EEG cihazı ile 10-20 sistemine göre uygun elektrotlar yerleştirilerek rutin EEG, gerekirse uyku deprivasyonlu ve/veya uyku EEG'si incelemesi yapıldı. 3 hastaya da 32 kanallı La Monte amplifikatörü ve Harmoni Software ile çalışan Stellate System digital EEG cihazı ile, uzun süreli video EEG monitörizasyonu uygulandı. Kayıtlar sırasında temporal lobu gören elektrotlarda izlenen; diken, keskin dalga, diken ve yavaş dalga kompleksi, keskin yavaş dalga, yavaş dalga ve bunların kombinasyonu epileptik aktivite olarak değerlendirildi. Hastaların kapsamlı ve ayrıntılı klinik ve EEG incelemeleriyle, nöbetin başladığı loba ait lokalizasyon ve lateralizasyonları yapıldı.

MR incelemelerinde 1,5 T gücünde, Siemens Magnetom Symphony (Siemens, Erlangen, Germany) cihazı ile ve standart kafa koilleri kullanılmıştır. Kranial MR sonuçları retrospektif incelemeyle elde edildiği için, poliklinik kayıtlarında ki 0,3 T MRG ve dış merkezlerde çekilen Kranial MR sonuçları da değerlendirmeye alınmıştır. Hipokampal atrofi, temporal horn genişlemesi, T2 veya FLAIR sekanslardaki hiperintensiteye, görsel değerlendirmede dikkat edilmiştir.

Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleri, koronal spin eko eko-planar (SE EPI) görüntüleme ile elde edildi. Eko-planar difüzyon kısaca "trace difüzyon" olup, kullanılması önerilen protokoldür. Trace difüzyonda 0, 1000 s/mm<sup>2</sup> b değerleri kullanılarak, x, y ve z yönlerindeki üç gradyentin ortalaması alınmaktadır. Protokolün teknik parametreleri; TR 3600 msn, TE 107 msn, NEX 2, matriks büyüklüğü 128x128, FOV 220 mm, kesit kalınlığı 5mm ve kesit aralığı 0,5 mm idi. DA görüntüler ve ADC haritaları standart yazılım kullanılarak elde edilmiştir.

ADC değerlerini hesaplamak için ROI (region of interest)'ler, ADC haritaları üzerinde yerleştirildi. ROI alanı yaklaşık olarak 12 piksel/39 mm<sup>2</sup> olarak alındı. ROI yöntemi ile ADC değerlerinin hesaplanması için ADC haritasının piksel değerinden doğrudan ölçme yöntemi kullanıldı. Örneğin bir ADC haritasından elde ettiğimiz ROI değeri 87,15 ise bu “10<sup>-5</sup> mm<sup>2</sup>/sn” ile çarpıldı. Hastalarda ve kontrol grubunda, bilateral olarak ADC değerleri hipokampal bölgeden ölçülürken, BOS mesafesinin dışarında bırakılmasına özen gösterildi. Hastaların hepsinde, son nöbetini 24 saat veya daha öncesinde geçirmişti.

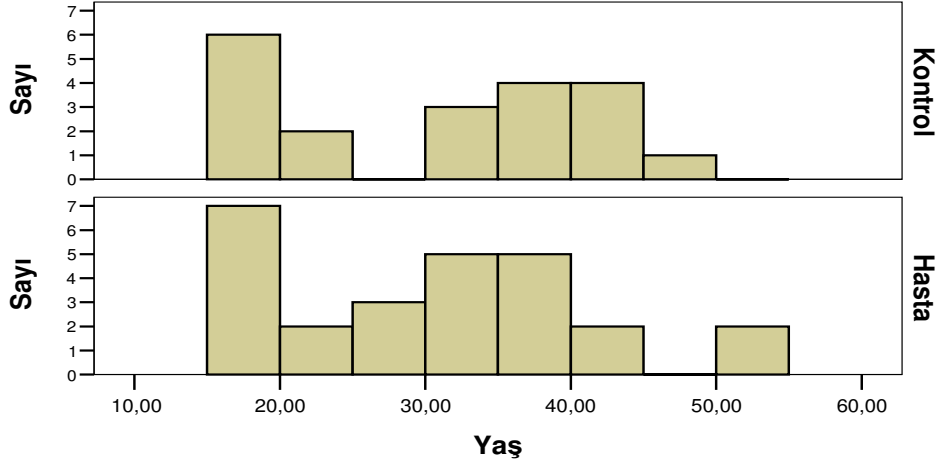
### **İstatiksel Analiz**

Çalışmadan elde edilen sonuçlar, önce SPSS 13.0 paket programı kullanılarak bilgisayar ortamına aktarıldı ve istatiksel analizlerin tümü, bu program kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi. Hasta ve kontrol grubunun, kendi içinde sağ-sol değerlerinin karşılaştırması için Paired-Samples T testi ve gruplar arası karşılaştırma içinde Independent-Samples T testi kullanıldı. ADC değerleriyle, MR, EEG ve klinik lateralizasyon arasındaki ilişki, Spearman Korelasyon testi ile değerlendirildi. Yine aynı testle; yaş, cinsiyet, epilepsi başlangıç yaşı, süresi, nöbet sıklığı, febril konvülsiyon, status ile ADC değerleri ilişkisine bakıldı. Tüm karşılaştırmalar için p<0,05 değeri “istatistiksel açıdan anlamlı” olarak yorumlandı.

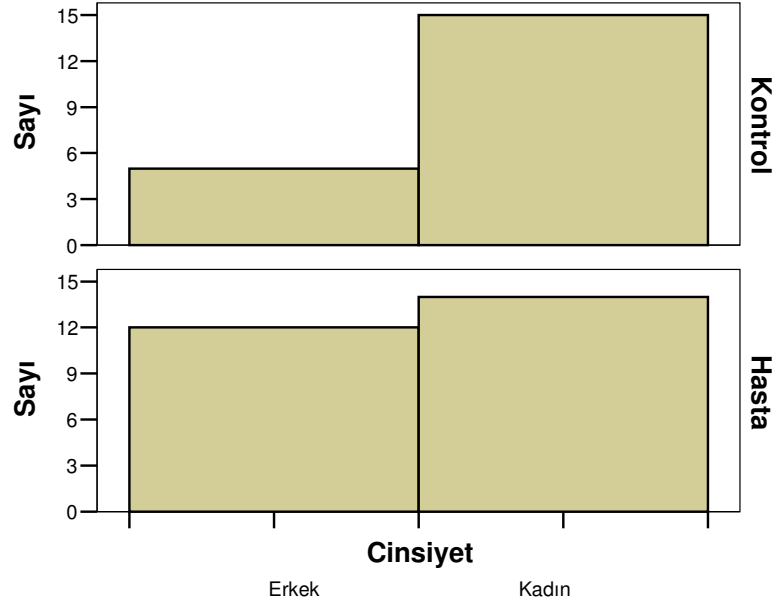
## 7. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3: Hasta ve kontrol grubu yaş dağılımı**

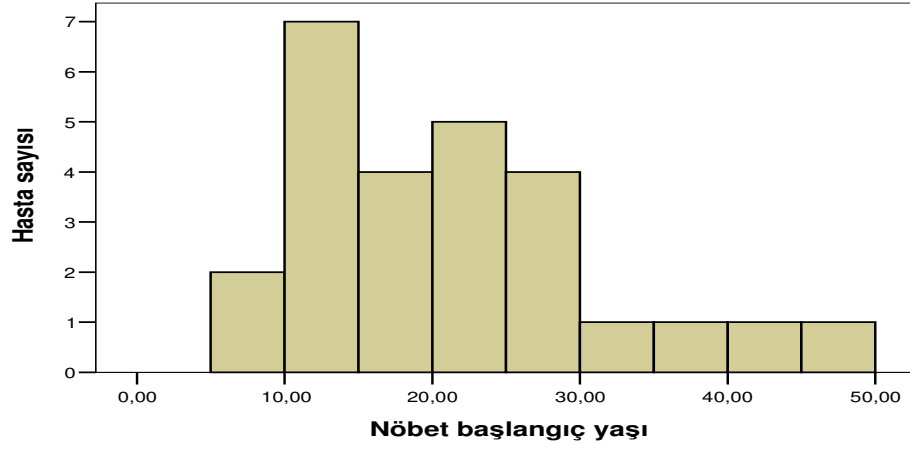


**Tablo 4: Hasta ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı**

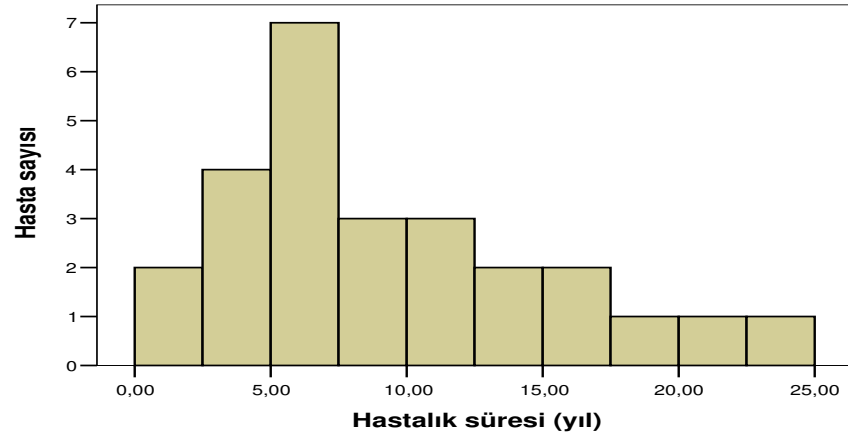


Hastaların 13'ünde (% 50) nöbet başlama yaşı, 20'nin altındaydı ve ortalama hastalık süreside 9 yıldı. 5 hastada (%19) geçirilmiş febril konvülsiyon, 13 hastada (%50) status, 17 hastada da (%65) sekonder jeneralize nöbet saptanmıştı ve ortalama nöbet sıklığı ayda 3'tü.

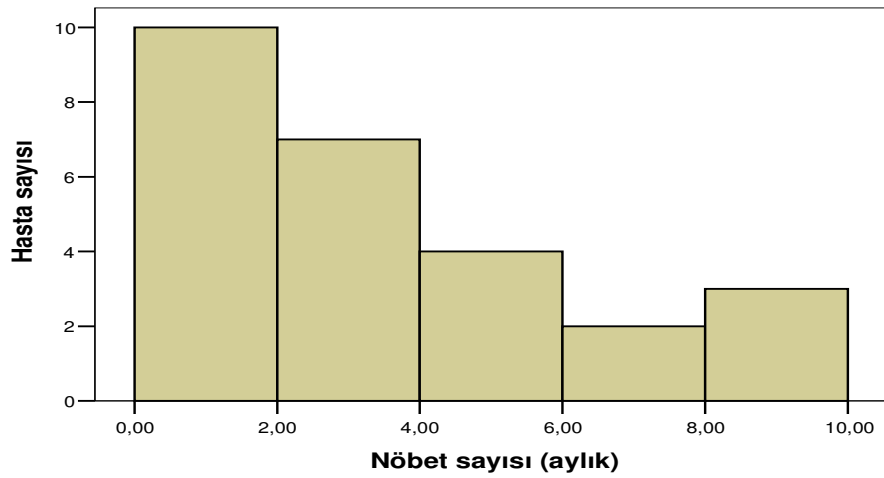
**Tablo 5: Hastaların nöbet başlangıç yaşları**



**Tablo 6: Hastalık süreleri**



**Tablo 7: Nöbet sıklığı**



İncelemeler sonrasında hastaların iktal lateralizasyon özellikleriyle; 9 hastanın nöbetlerinin (%34,6) sağ, 14 hastanın (%53,8) sol, 2 hastanın da bilateral (%7,7) temporal bölgeden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bir hastanın ise (%3,8) lokalizasyon ve lateralizasyonu yapılamamıştır. Klinik lateralizasyon oranı %88 olarak bulunmuş olup, EEG kayıtlarında saptanan lateralizasyonla karşılaştırıldığında hastaların %46'sında uyumlu bulunmuştur.

İnteriktal ve video EEG'ler değerlendirildiğinde, epileptik aktivite; 6 hastada sağ temporalden (%23,1), 14 hastada sol temporalden (%53,8) ve 2 hastada da bitemporal bölgeden kaynaklanmaktaydı (%7,7). 4 hastada ise (%15,4) lokalizasyon ve lateralizasyon saptanamamıştır.

Hastalarda epilepsi protokolüne göre çekilen Kranial MR; 20 hastada (%77) normal olup, sağda 4 hastanın (%15,4) 3'ünde temporal bölgede hipokampal atrofi ve 1'inde hipokampal skleroz, solda 2 hastanın (%7,7) 1'inde hipokampal atrofi ve 1'inde de hipokampal skleroz vardı. MR'ın lezyonu lateralize etme oranı %23 olarak belirlenmiştir. MR'daki lateralizasyon, EEG'deki lateralizasyonla karşılaştırıldığında, hastaların %10'unda uyumlu olarak bulunmuştur.

Klinik ve EEG (Spearman  $r = -0,132$   $p = 0,519$ ), EEG ve Kranial MR (Spearman  $r = -0,049$   $p = 0,812$ ) ve klinikle Kranial MR arasında (Spearman  $r = -0,142$   $p = 0,490$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

**Tablo 8: Klinik ve EEG lateralizasyonu**

		EEG				Toplam
		Normal	Sağ	Sol	Bitemporal	
Klinik	Yok	0	1	0	0	1
	Sağ	0	3	5	1	9
	Sol	4	0	9	1	14
	Bilateral	0	2	0	0	2
Toplam		4	6	14	2	26

**Tablo 9: Kranial MR ve EEG lateralizasyonu**

		EEG				Toplam
		Normal	Sağ	Sol	Bitemporal	
Kranial MR	Normal	2	6	10	2	20
	Sağ	2	0	2	0	4
	Sol	0	0	2	0	2
Toplam		4	6	14	2	26

**Tablo 10: Kranial MR ve Klinik lateralizasyonu**

		Klinik				Toplam
		Yok	Sağ	Sol	Bilateral	
Kranial MR	Normal	1	6	11	2	20
	Sağ	0	2	2	0	4
	Sol	0	1	1	0	2
Toplam		1	9	14	2	26

**Tablo 11: Hastaların özellikleri, lateralizasyon ve ADC değerleri**

Hasta no	Cins	Yaş	Klinik	E	E	G	Kranial M R	ADC ( $\times 10^{-5}$ mm <sup>2</sup> /sn)	
								Sağ	Sol
1	♂	19	Yok		Sağ		Normal	103,8	87,1
2	♂	27	Sol		Sol		Normal	94,5	98,8
3	♀	18	Sol		Sol		Normal	87,3	106,7
4	♀	34	Sağ		Sağ		Normal	100,1	86,7
5	♀	18	Sol		Sol		Normal	91,8	101,8
6	♀	38	Sol		Sol		Normal	88	97,2
7	♀	15	Bilat.		Sağ		Normal	90,9	83,9
8	♂	32	Sol		Sol		Sol	95,1	116,6
9	♀	20	Sağ		Sol		Normal	83,7	88,1
10	♀	30	Sağ		Sol		Normal	106	86,7
11	♀	34	Sol		Sol		Normal	84,6	101,4
12	♂	38	Sol		Normal		Normal	84,9	89,7
13	♀	33	Sağ		Sol		Sağ	90,3	81,1
14	♂	18	Sağ		Sağ		Normal	86,1	81,8
15	♀	51	Sol		Sol		Normal	84,9	94,3
16	♂	40	Sağ		Bitemporal		Normal	88,7	80,1
17	♂	38	Sol		Normal		Sağ	107	93,2
18	♀	54	Sol		Sol		Normal	84,7	92,3
19	♀	17	Sağ		Sol		Sağ	100,5	86,9
20	♀	40	Bilat.		Sağ		Normal	98,9	82,9
21	♂	20	Sol		Normal		Sağ	88,8	81,7
22	♂	38	Sol		Normal		Normal	85,7	90
23	♀	26	Sağ		Sol		Sol	87,8	116,3
24	♂	28	Sağ		Sağ		Normal	104,9	93
25	♂	16	Sol		Bitemporal		Normal	90,1	102,8
26	♂	35	Sol		Sol		Normal	83,5	99,1



Kontrol grubunda, sağ hipokampustan ölçülen ADC değeri ortalaması 85,74  $\pm 2,54 \times 10^{-5}$  mm<sup>2</sup>/sn ve solda ise 86,23 $\pm 2,84 \times 10^{-5}$  mm<sup>2</sup>/sn olup kontrol grubu ortalama ADC'si 85,98 $\pm 2,67$  idi. Sol hipokampus ADC değeri sağa göre daha büyüktü ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

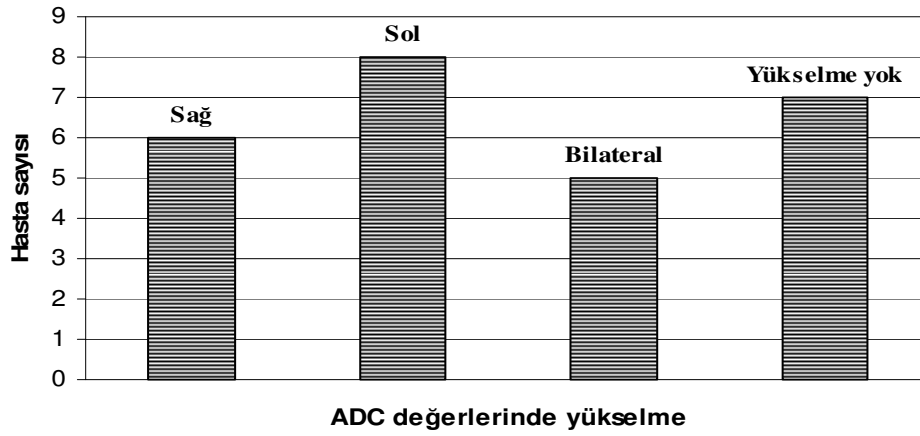
**Tablo 12: Kontrol grubu özellikleri ve ADC değerleri**

H a s t a n	C i n s o	Y a ş	ADC ( $\times 10^{-5}$ mm <sup>2</sup> /sn)	
			Sağ	Sol
1	♀	40	86	88,8
2	♂	23	87,3	87,1
3	♀	48	88,3	88,3
4	♀	33	87,6	88,8
5	♀	30	87,3	89,3
6	♀	15	83,5	84,1
7	♀	15	90,4	92,5
8	♀	31	88,2	83,7
9	♀	40	81,3	84,6
10	♂	23	84,6	86,8
11	♂	37	81,4	85,2
12	♀	42	84	85,5
13	♂	42	89,3	83,2
14	♀	37	83,1	88
15	♀	15	83,8	88,3
16	♀	19	85	86
17	♂	15	85,3	83,5
18	♀	35	84,8	80,8
19	♀	36	88,4	82,3
20	♀	19	85,1	87,8

Kontrol grubunun sağ ve sol hipokampusundan ölçülen ortalama değerlerin +2SD üzerinde yükselme gösterenler epileptik taraf olarak kabul edilerek, sağ tarafta  $90,83 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ , sol tarafta ise  $91,92 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$  sınır olarak belirlendi.

Kontrol grubunda sağda ve solda belirlenen sınır değerlere göre; 6 hastada (%23) sağda, 8 hastada (%31) solda olmak üzere %54 oranında lateralizasyon sağlanmıştır. 5 hastada (%19) ise bilateral ADC değerlerinde yükselme saptanmış olup, 7 hastada (%27) ise yükselme tespit edilmemiştir.

**Tablo 13: ADC değerlerinde yükselme olan hastalar**



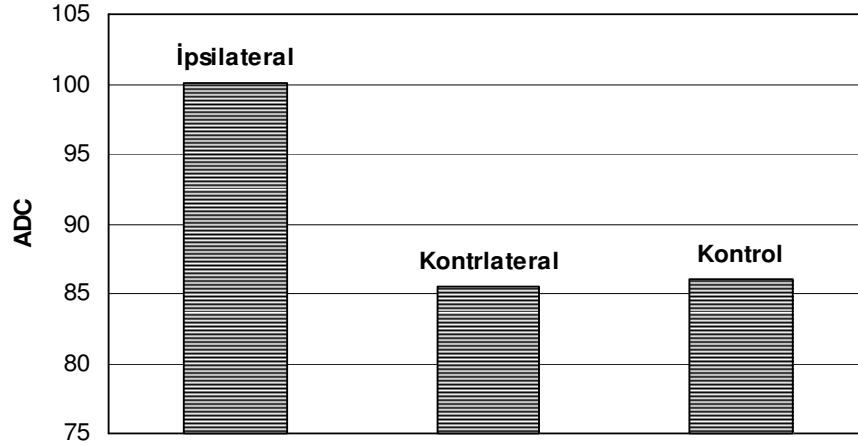
Hasta grubunda, skalp EEG ve/veya video EEG bulgularına dayanarak 6'sı sağda, 14'ünde solda olmak üzere 20 hastada (%77) epileptik odak belirlenmiştir. 3 hastada (%15) odakla ilişkili olarak ölçülen ADC değerinde yükselme tespit edilmemiş olup, 4 hasta (%20) ise lateralize olmakla birlikte ADC değerleri bilateral yükselme göstermiştir. 2 hastada (%10) da EEG lateralizasyonu, ADC yüksekliği olan hipokampusu kontrateral taraf olarak belirledi. Bu nedenle epileptik odak tespit edilen 20 hastadan ADC ölçümüyle lateralize olan hasta sayısı 11 olarak belirlenmiştir ve epileptik odakla ilişkili olarak doğru lateralizasyon oranı %55 bulunmuştur. Bu zeminde ölçülen ipsilateral ADC değeri ortalaması  $100,09 \pm 7,15 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ , kontrateral ADC ortalaması ise  $85,58 \pm 1,83 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$  idi. İpsilateral ve kontrateral ADC değerlerinin, kontrol grubunun aynı taraf ADC ölçüleriyle istatistiki olarak karşılaştırılmasıyla elde edilen değerler tablo 14'de gösterilmiştir.

**Tablo 14: Hasta ipsilateral, kontrlateral ve kontrol grubu ortalama ADC değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.**

İpsilateral - Kontrlateral	p<0,001
İpsilateral - Kontrol	p<0,001
Kontrlateral - Kontrol	P>0,05

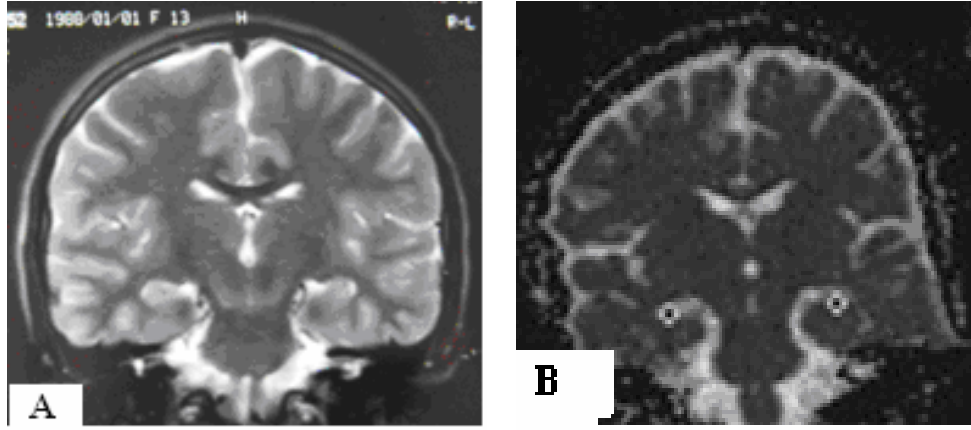
İpsilateral temporal lobdan elde edilen ADC değeri kontrlateralden elde edilen değerle karşılaştırıldığında %14,5 kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise %14,1 oranında artış saptanmıştır.

**Tablo 15: Hasta ve kontrol grubu ADC değerleri ortalamaları**

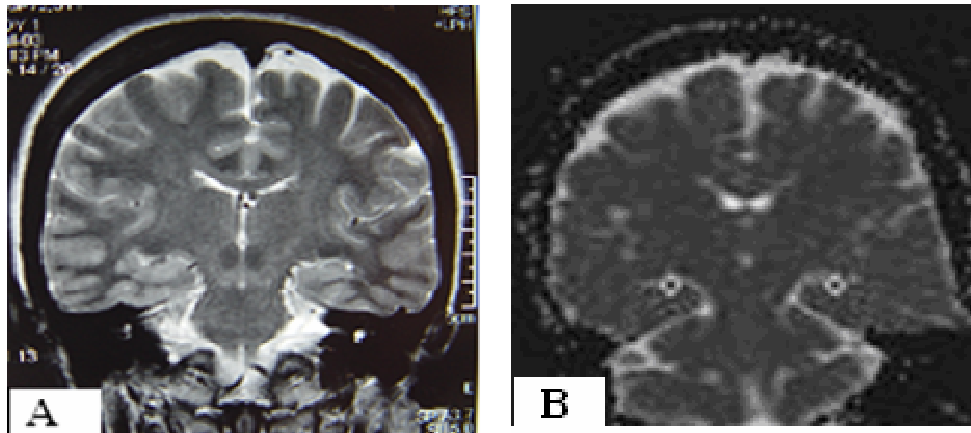


İktal lateralizasyon özellikleriyle, ipsilateral (Spearman  $r = -0,643$   $p = 0,033$ ) ve kontrlateral (Spearman  $r = -0,628$   $p = 0,039$ ) ADC değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. İktal lateralizasyon özellikleri sağ tarafı gösteren hastalarda, ipsilateral ve kontrlateral ADC değerleri, sol tarafı gösterenlere göre daha yüksek bulunmuştur.

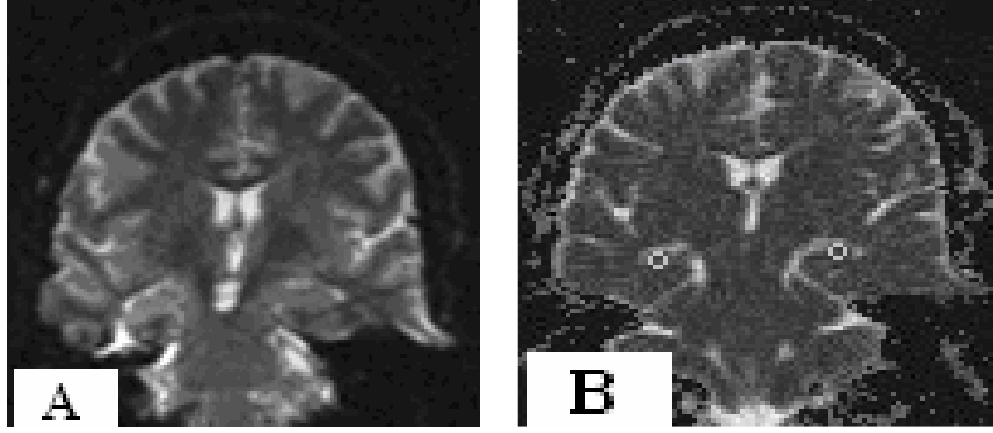
İpsilateral ve kontrlateral ADC değerleriyle yaş, cinsiyet, epilepsi başlangıç yaşı, süresi, nöbet sıklığı, febril konvülsiyon, status arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktu ( $p > 0,05$ ).



**Şekil 2:** 18 yaşında sol taraf TLE' li bayan hastanın; (A) normal görünümlü hipokampusunun koronal T2 kesiti, (B) aynı koronal kesit seviyesinde sağ ve sol taraf ROI yerleşimi (12 pixel) görülmektedir. Sol taraf ADC ( $106,7 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) değeri, sağ taraf ADC ( $87,3 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )' den yüksek bulunmuştur.



**Şekil 3:** 34 yaşında sağ taraf TLE' li bayan hastanın; (A) koronal T2 kesitinde hipokampus normal olarak izlenmiştir, (B) aynı hastanın ADC haritasında sağ ve sol taraf ROI yerleşimi görülmektedir. Sağ taraf ADC ( $100,1 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) değeri, sol taraf ADC ( $86,7 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )' den yüksek bulunmuştur.



**Şekil 4:**38 yaşındaki TLE'li erkek hastanın, (A) Beyin MR'ında sağ hipokampal atrofi görülmektedir, (B) ADC ölçümünde, sağda daha yüksek olmak üzere bilateral yükselme tespit edilmiştir. Sağ taraf ADC ( $107 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ), sol taraf ADC ( $93,2 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ )

## 8. TARTIŞMA VE SONUÇ

Temporal lob epilepsisi yetişkinlerde en sık görülen parsiyel epilepsi türüdür. Medial temporal lob epilepsisinde ki gross patolojiyi mezial temporal skleroz oluşturur. Mezial temporal sklerozu (MTS) olan hastaların çocukluk döneminde, febril konvülsiyon geçirme, status epileptikus, intrakranial enfeksiyon, kafa travması, ailede epilepsi varlığı öyküsüne sıklıkla rastlanmaktadır (149). MTS'deki hücre kaybı ve gliosis, konvansiyonel MRI ile tespit edilebilmekle birlikte kantitatif inceleme yöntemleri daha sensitif bir şekilde hipokampal patolojiyi belirlemektedir.

TLE'li hastaların yaklaşık %80'inde medikal tedaviyle nöbetler kontrol altına alınırken %20'si medikal tedaviye dirençli olup cerrahi adayı olmaktadır. Cerrahi tedavinin başarısı büyük oranda epileptik odağın doğru lokalizasyonuna bağlıdır (150). Rasyonel cerrahi öncesi değerlendirmede iktal başlangıç tarafı, epileptojenik alan ve epileptik beyin bölgesi altında yatan patoloji belirlenmelidir. Ayrıca yabancı doku lezyonları ve unilateral mesial temporal skleroz gibi strüktürel anormalliklerin epileptojenitesi, elektroklinik korelasyonla teyit edilmelidir (122).

Cerrahi öncesi değerlendirmede detaylı ve özel inceleme sağlayan birtakım teknikler kullanılmaktadır. Bunlar arasında epilepsi prokolüne uygun kesitler alınan MRG, nörofizyolojik testler, interiktal ve iktal EEG/video EEG kayıtlarına ilaveten uygun hastalarda; SPECT, PET, fMRI, SİSCOM, strip ve grid elektrotlarla invazif kayıtlar veya EcoG gibi, ileri inceleme teknikleri yer almaktadır (151,152). Ayrıca noninvazif değerlendirmelerden MR Spektroskopi, MR Volümetri ve Difüzyon MR da katkısı olan yöntemlerdendir. Bununla birlikte cerrahi öncesi değerlendirmenin ana zeminini, nöbet semiyolojisi, MRG ve EEG oluşturmaktadır.

Bu değerlendirmelerde kullanılan tekniklerin birtakım sınırlamaları vardır. İnvazif kayıtlarda sınırlı alan taraması nedeniyle epileptojenik zonun yanlış lokalizasyon riski bulunmaktadır. İntraserebral hemoraji, enfeksiyon, artmış intrakranial basınç ve nadiren de olsa mortalite riski taşımaktadır. fMRI serebral kan akımındaki iktal değişiklikleri belirlemede birlikte sık nöbet geçiren hastalarda uygulanma imkanı olması ve hareket artefaktları nedeniyle pratik kullanımı zordur. PET incelemesi pahalı donanımlar gerektirmektedir bu yüzden sınırlı sayıda merkezde bulunmaktadır. İktal SPECT'te ise hastanın nöbet anının belirlenip uygun zamanda enjeksiyonun uygulanması gibi dezavantajlar bulunmaktadır. SİSCOM'da

SPECT'e benzer bir uygulama olup, yine aynı dezavantajlar burada da sözkonusudur. MRG, TLE'li hastalarda mesial temporal skleroz ve epileptik odağa konu olan diğer doku lezyonlarını göstermekle birlikte, daha güncel yöntemlerin ortaya çıkmasıyla daha önceden "MRG negatif " olarak değerlendirilen vakalarda anlamlı anormalliklerin olduğu bulunmuştur. Anormal hipokampusun daha güvenilir, duyarlılığı yüksek, kantitatif yöntemlerle değerlendirilmesi lateralizasyona katkı sağlayacaktır ve dolayısıyla cerrahi tedavinin başarısını artıracaktır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ilk defa 1954'te tanımlanmış olup, 1975'te Peter Mansfield DAG'ın temelini oluşturan ekoplanar görüntülemeyi geliştirmiştir. İnsanlardaki ilk klinik uygulama akut serebral iskeminin tanımlanmasıdır (153). Hipokampal sklerozu olan hastalarda da, hipokampal bölgede interiktal ADC değerlerinde artış olduğu belirtilmiştir (146,147). Difüzyon artışının kronik enfarktta görülene benzer şekilde, extraselüler alanın genişlemesine sekonder olduğu düşünülmektedir..

Çalışmamızda 26 TLE'li hastanın hipokampal bölgelerinden ölçülen ADC değerleri, aynı taraf kontrol grubu ortalama ADC'si +2SD dışında olanlar anlamlı kabul edilmek üzere, 6 hasta sağda, 8 hasta solda ve 5 hasta da bilateral olmak üzere toplam 19 hastada (%73) ADC değerlerinde yükselme saptanmıştır. Bu bulgumuz EEG/video-EEG kaydı ile saptanan lateralizasyonla kıyaslandığında vakaların %55'inde uyumlu, %10'unda ise uyumsuz tarafa lokalizeydi. Kontrol grubu sağ-sol hipokampus ADC değerleri ( $85,74 \pm 2,54 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ,  $86,23 \pm 2,84 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) arasında belirgin farklılık bulunmadı. Hastalarda bakılan ipsilateral taraf ADC'si ( $100,09 \pm 7,15 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ), kontralateral tarafına ( $85,58 \pm 1,83 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) göre yaklaşık %15 oranında yükselme göstermişti. Ancak, kontralateral hipokampus ile kontrol grubu ortalama ADC değerleri arasında anlamlı fark yoktu. İktal lateralizasyon özellikleri, EEG kayıtlarında saptanan lateralizasyonla karşılaştırıldığında hastaların %46'sında uyumlu bulunmuştur. Kranial MR'ın lezyonu lateralize etme oranı %23 olarak belirlenmiş olup, MR'daki lateralizasyon EEG'deki lateralizasyonla karşılaştırıldığında, hastaların %10'unda uyumlu idi.

TLE'li hastalarda hipokampus, nöbetlerin oluşumunda ve yayılmasında çok önemli bir role sahiptir. Medikal tedaviye dirençli TLE hastalarında hipokampal skleroz en yaygın strüktürel anormallik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda

hipokampal bölgenin ve lateralizasyonun değerlendirilmesine yönelik olarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır (154,155,156,157,158,159,160,146,147).

Hugg ve arkadaşları (147) medikal tedaviye dirençli unilateral mezial temporal lob epilepsi hastası 8 hasta ve 5 kişilik kontrol grubunda yaptıkları incelemede; epileptik fokusu EEG ile belirlemişler ve MR volümetri ile teyit etmişlerdir. İpsilateral hipokampustaki ADC ( $96 \pm 4 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ), kontralateral hipokampusla karşılaştırıldığında ( $88 \pm 4 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) yaklaşık %10 oranında yükselmiş ancak kontralateral hipokampus ile kontrol grubu ortalama ADC değerleri arasında fark bulamamışlar.

Weishmann ve arkadaşlarının (146) MRG'de tespit edilen HS'un difüzyon değişiklikleriyle ilişkisini inceledikleri bir çalışmada, HS olanlarda ( $113 \pm 17 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ), HS olmayanlarda ( $94 \pm 13 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ), kontrol grubunda ( $91 \pm 3 \times 10^{-5} \text{ mm}^2$ ) değerlerini bulmuşlar ve HS olan grubun ADC değerlerinin, olmayanlara ve kontrol grubuna göre yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Yoo ve arkadaşlarının (154) yaptığı çalışmada medikal tedaviye dirençli, MRG'de unilateral hipokampal sklerozu olan 18 hastanın 16'sına anterior temporal lobektomi uygulanmış. Bu hastaların cerrahi spesmenlerinde HS tespit etmişler. Cerrahi öncesi lateralizasyon aşamasında ipsilateral hipokampus ADC'sinin kontralateral bölgeden yaklaşık %10 oranında yüksek olduğunu belirlemişler, ayrıca normal görünümüne kontralateral hipokampus ADC'sinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark olduğunu ( $p < 0,045$ ) bulmuşlardır. Difüzyon ölçümü ile hastaların tamamının lateralizasyonunu sağlamışlardır.

Kantarcı ve arkadaşlarının (157), Difüzyon MR ve MR spektroskopinin (MRS) cerrahi adayları 40 TLE'li hastadaki lateralizasyon yeteneklerinin de karşılaştırdıkları bir çalışmada, kontrol grubu ADC değerlerinden  $\pm 1\text{SD}$  sapma gösterenler kendi içinde sağ ve sol taraf olarak ayırmışlar ve epileptojenik odakla ilişkili olarak, cerrahi ile de teyit edilerek hastaların %80'inde lateralizasyon sağlanmış, %15 i lateralize edilememiş, %5'inde de kontralateral lateralizasyon olduğunu göstermişler. Ameliyat sonucu cerrahi spesmenlerinde, 28 hastada MTS, 3 hastada tümör, 3 hastada kavernoöz hemangiom ve 2 hastada gelişimsel malformasyon bulmuşlar. Çalışmalarındaki MRS sonuçlarında gözönüne alarak,



Difüzyon MR'ın lateralizasyon yeteneğinin MRS'den daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Assaf ve arkadaşlarının (160), anamnez, EEG/video-EEG, MRG ile teşhis koydukları 12 unilateral TLE hastasında yaptıkları çalışmada 12 hastanın 8'i (%66) kontrol grubu ortalamasının  $\pm 2SD$  sapma dışında tespit etmişler, kontrol grubunun aynı tarafı ile karşılaştırıldığında,  $\pm 2SD$  sapma dışında kalan 5 hasta (%42) bulmuşlar. 6 hastanın MRG ve ADC lateralizasyonu uyumluymuş, 4 hastanın ise 2'sini Difüzyon MR, 2'sini ise MRG ile lateralize edip birbirlerini tamamlayıcı özelliklerini tespit etmişler ve 2 hastada hem Difüzyon MR hem de MRG'i normal olarak değerlendirmişler.

Londono ve arkadaşlarının (156), kompleks parsiyel nöbetleri olan 23 TLE hastasında, anamnez, EEG/videoEEG, MRS, PET, SPECT incelemeleri gibi klinik testlerle 3 hastada sağda, 6 hastada solda lateralizasyon sağlamışlar. Klinik testler ve MRG 5 hastada, klinik testler ve ADC ölçümü 5 hastada, klinik testler, MRG ve ADC 7 hastada uyumlu bulmuşlar. Ayrıca 9 normal görünümlü MR'ı olan hipokampusta ADC değerlerini anormal olarak tespit etmişler. MRG ve ADC ortak olarak kullanıldığında klinik lateralizasyon ile olan uyumun, teknikler ayrı ayrı kullanıldığında meydana gelen uyumdan daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır.

Lee JH. ve arkadaşları (158) MRG'de HS saptanan 20 MTLE hastasında, ADC değerinin daha yüksek olduğu tarafın anormal olduğunu kabul ettiklerinde, interiktal ADC' nin genel doğru lateralizasyon oranının %100 olduğunu belirtmişlerdir.

Düzel ve arkadaşları (155) nöbet semiyolojisi, EEG/video EEG, MRG, nöropsikolojik testlerle teşhisi konan 23 TLE hastasının 13'ünde MRG ile saptanan HS tespit etmişler. İnteriktal ve iktal skalp EEG kayıtları baz alınarak saptanan epileptojenik odağa göre belirlenen ipsilateral ADC değerleri, HS olan hastalarda kontrlateralden anlamlı olarak yüksek bulunmuş, HS olmayan hastalarda ise ipsilateral ve kontrlateral ADC değerleri arasında anlamlı fark bulamamışlar. Kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, HS olanların ipsilateral değerleri anlamlı yükseklik göstermekle birlikte, HS olmayanların ipsilateral değerlerinin anlamlı farkı bulunamamış. Kontrilateral değerlerle, kontrol grubu arasında ise anlamlı fark tespit etmemişler.

Wehner ve arkadaşlarının (159) 9'u sağa, 13'ü sola lateralize, olmak üzere 22 medikal tedaviye dirençli ve temporal lobektomi olacak hasta üzerinde çalışma yapmışlar. Hastaların 14'ünde MRG'de hipokampal atrofi tespit etmişler ve rezeke edilmiş hipokampus patolojik incelemesinde skleroz ve gliosis bulmuşlardır. Bu çalışmada rezeke tarafta ( $118.02 \pm 12.05 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ), kontrlateralde ( $108.91 \pm 8.44 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ), kontrol grubunda ( $100.94 \pm 8.55 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) değerlerini saptamışlar. Konvansiyonel MR'ın nonlateralize olduğu 8 hastada ADC değerlerinin, kontrlateralden farklı olmadığını görmüşler ve interiktal ADC ölçümünün sadece standart temporal lob protokol MRG üzerinde hipokampal atrofi olan hastalarda, lateralizasyonu teyit ettiğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, TLE hastalarının ipsilateral hipokampusundan ölçülen ADC değerlerinin, kontrlateral taraftan ve kontrol grubundan daha yüksek olduğunu saptadık. Ulaştığımız sonuçlar literatürdeki çalışmalarla uygunluk göstermektedir. Literatürdeki çalışmaların hepsi incelendiğinde, ipsilateral taraf ADC'si kontrlateral tarafa göre (%8 - %17 arası) ortalama olarak %12 oranında yükseldiği ve ipsilateral taraf ADC'si kontrol grubuna göre de (%9 - %19 arası) ortalama olarak %15 oranında yükseldiği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu oranlar her ikisi içinde ortalama %15 idi.

Çalışmaların bir kısmında (158,159,146) kontrlateral normal görünümlü hipokampusun ortalama ADC değeri, sağlıklı gönüllülerdeki hipokampus değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Fakat bu fark istatistiki olarak anlam taşımamaktadır. Sadece Yoo ve arkadaşları, kontrlateral tarafta kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı ( $p < 0,045$ ) yükseklik tespit etmişlerdir. Assaf ve arkadaşlarının çalışmasında ise kontrlateral hipokampal bölgeden ölçülen ADC değerini sağlıklı gönüllülerdeki değerden düşük olarak tespit etmişlerdir. Sonuçlardaki bu farklılıklar seçilen hasta özelliklerinden ve çalışma protokolünden kaynaklanıyor olması muhtemeldir. Bizim çalışmamızda kontrlateral taraf ADC değeriyle, kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu.

Hipokampal bölgedeki ADC ölçümleri, çeşitli yayınlarda farklılıklar göstermesinde, farklı sekans ve haritalama, veri analizi ve ölçüm teknikleri, farklı cihaz ve görüntüleme parametreleri kullanılması ve birtakım hasta özellikleri rol oynamaktadır. Özellikle ROI'nin yerleştirilme yeri ve şekli ADC değerlerini belirgin

etkilemektedir. Çalışmamızda BOS'un parsiyel volüm etkisini azaltmak için ROI değerini 12 piksel olarak belirledik.

İskemi ve epilepsi modellerinde, ilk etaptaki ADC azalmasının nöronal şişmeden, ikinci etaptaki ADC artışlarının ise nöronal nekroz, gliosis ve genişletilmiş ekstrasellular boşluğu içeren mikro yapısal zarardan kaynaklandığı düşünülmektedir. ADC artışının bir başka muhtemel sebebi de sklerotik hipokampusun olduğu bölgelerde daha fazla BOS boşluğu olması nedeniyle ortaya çıkan kısmi volüm etkisidir. Bu durum Pierpaoli (161) tarafından kortikal gri madde ADC ölçümlerinin, kortikal sulkusların BOS'a yakın proksimitesinden dolayı güvenilir olmadığı belirtilerek vurgulanmıştır. Ölçümlerin aksiyel planda gerçekleştirilmesi, artmış kısmi volüm etkisine yolaçmaktadır. Hipokampusun ideal olarak değerlendirileceği yer koronal plan olduğu belirtilmiş olup bizde çalışmamızda koronal planda ölçüm yaptık.

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda iktal ADC'lerin epileptojenik fokusda; akut postiktal depresyon, interiktal normalizasyon ve daha sonra kronik elevasyonun şeklinde bir evrim modeli çizdiği ortaya çıkarılmıştır. (162,143).

Hayvan modelleri göstermiştir ki iskemideki ADC azalması, kritik perfüzyon eşliğinin altında enerji yetersizliğiyle beraber hücre şişmesiyle ilişkilidir (163). Hayvan epilepsi modellerinde ki difüzyon araştırmaları da, nöbet aktivitesiyle ilişkili sınırlı difüzyon olduğu ve basit nöbet kaynaklı hücre membran değişikliklerinin, iyon dengesizliklerinin oldukça geçici olduğu kaydedilmektedir. Bu bulguyla tutarlı olarak, Zhong ve arkadaşları (164) 0,1 saniyelik tek 10-pulse kortikal elektriksel stimulustan sonra ADC'de yüzde 4'lük bir azalma tespit ettiler. Şoklar dakikada bir kere tekrarlandığında azalma %7-8 oranında oluyordu. Bu bulgular, hafif ADC azalmalarının kısa, nöbet benzeri nöronal depolarizasyonlar ile dahi bulunabileceğini göstermektedir.

Status epileptikus (SE) esnasında da, ADC'de azalmalar görülmüştür. Bu değişiklikler genellikle su moleküllerinin hareket hürriyetini kısıtlayan sitoskeletal motilitedeki değişiklikler ve hücre şişmesine atfedilir. SE esnasında görülen, glutaminerjik NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun başlattığı eksitator disregülasyon, masif bir kalsiyum akımına yol açar. Bunun sonucunda nöron hasarı veya ölümü olur. Hasarlı hücrelerden intracelüler olarak depolanmış glutamate

salınır ve bu da ilave aşırı eksitasyona sebep olurlar. Hücre şişmesini nörotoksik olaylar izler. Nöbetler esnasından en büyük aktivasyonu gösteren yapılar aynı zamanda en şiddetli nöronal hasarı (165) sergileyen yapılardır. Bu durumu eksitotoksik hücre şişmesi (166) yansıtmaktadır.

Cox ve arkadaşları (167) artmış sinyal yoğunluğu ve hipokampusun şişmesinin HS'un gelişiminde ilk adım olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Düşük ADC'li dokunun iyileşmesi ilginçtir çünkü bu durum bu değişiklikleri kaçınılmaz bir şekilde hücre ölümünün takip etmeyeceğini (168) ve bazı difüzyon anormallikleri formlarının reversible olduğunu ima eder. Kim ve arkadaşları (169), kompleks parsiyel status epileptikusu ve sekonder jeneralizasyonu olan 2 yaşında bir kız çocuğu için MRG değişiklikleri ve hipokampusta geçici olarak %14 oranında azalmış ADC tanımlamışlardır. 18 ay boyunca takip edilen hastanın parsiyel nöbetleri devam etmiş olup, şişmenin rezolüsyonu ve hipokampal atrofi olmaksızın rezidüel sinyal değişikliği göstermiştir. Ayrıca nonkonvulsif status epileptikusu olan bir hastada etkilenmiş sol temporoparietal kortekste etkilenmemiş tarafla kıyaslandığında %18'lik bir azalma olduğu tespit edilmiştir (170).

HS'un epilepsiye neden olup olmadığı ya da nöbetlerin veya başka sebeplerin HS'a neden olup olmadığı hala tartışılmakla birlikte, araştırmalar devam etmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalarda ki en büyük eksiklik, yeni teşhis konan TLE'li hastaların premorbid dönemdeki etyoloji veya etyolojilerin saptanmasıyla birlikte, uzun süreli takiplerin neticesinde elde edilecek olan nöbet sıklığı, nöbet tipi, status, hastalık süresi, başlangıç yaşı gibi parametrelerin sürece katkısını değerlendirilmesiyle elde edilen verilerin az olmasıdır.

Genelde görsel inceleme unilateral veya asimetric hipokampal formasyon atrofisini tanımlamak için yeterli olmakla birlikte bilateral hipokampal atrofisinin saptanması oldukça güçtür. Bir otopsi serisinde (171), TLE hastalarının %27'sinin bilateral hipokampal sklerozu olduğu bulunmasına rağmen, MRG bu hastaları belirlemede her zaman etkili değildir (172). Weishmann ve arkadaşlarının (146) çalışmasında MRG incelemesinde 3 hastada (%21) bilateral HS saptanmış olup, ADC ölçümü ile 5 hastada (%36) bilateral yükselme olduğunu tespit etmişlerdir. Biz görsel yolla hiçbir hastamızda bilateral hipokampal atrofi saptamadık. Hasta

grubundaki ADC değerlerini, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda 5 hastada (%19) bilateral yükselme saptadık.

Potansiyel olarak, gri madde yapılarına ve medial temporal loba bağlı subkortikal beyaz maddeye olan nöbet propogasyonu, daha yoğun morfolojik değişiklikler için temel olabilir (173). Seidenberg ve arkadaşlarının (174) çalışması göstermiştir ki, beyaz madde ve gri madde değişiklikleri epileptik beyin dokusuna kontrlateral ve ipsilateral olarak meydana gelebilir. Morfolojik değişimlerle korelasyona sahip faktörler; uzak semptomatik etyoloji, erken nöbet başlangıç yaşı, uzun epilepsi süreci ve nöbet sıklığında artıştır. Bu sonuç, nöbetin progresif etkileriyle birlikte etyolojik insult'un yapısal değişikliklere katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki hastaların, kontrol grubu baz alınarak karşılaştırıldığında %73'ünde ADC değerlerinde yükselme, epileptik odağa göre de %55'inde lateralizasyon tespit ettik. Yoo ve Lee (154,158) çalışmalarında bizimki ve diğer benzer çalışmalardan daha yüksek olmak üzere %100 lateralizasyon sağlamışlardır. Buradaki yüksek oranları seçilen hastaların hepsinin HS'u olanlardan oluşmasına bağlamak uygun olacaktır. Kantarcı ve arkadaşlarının (157) çalışmasında lateralizasyon oranını %80 olarak bulmuşlardır. Sonucu da diğer çalışmalardan farklı olarak cerrahi ile teyit etmişlerdir ve ayrıca anlamlı ADC yükselmesi olan hastaları, kontrollere göre  $\pm 1SD$  dışında kalan grup olarak belirlemişlerdir. %80 olarak belirlenen oran, bizim çalışmamızda ki sonuçtan daha yüksektir. Kantarcı'nın hasta grubunun medikal tedaviye dirençli cerrahi uygulanacak vakalardan oluşması tekniğin başarı oranını artırmıştır ve burada ADC anormalliği  $\pm 1SD$  dışında kalanlar olarak tanımlanarak farklı bir kriter uygulamışlardır. Assaf ve arkadaşlarının (160) 12 TLE hastasındaki hipokampal difüzyon ölçümleri, sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında %66'sında anormallik bulunmuş olup, epileptik odağa göre ise %42 oranında lateralizasyon sağlamışlardır. Bu oranlar bizim çalışmamızda ki oranlara göre hafif düşüktür. Burada muhtemelen hasta özellikleriyle birlikte, vaka sayısının az olması rol oynamaktadır. Bizim çalışmamız, TLE'li hastaların hepsinin dirençli ve MRG'ye göre kesin HS olan hastalardan oluşmaması ve temel inceleme tetkikleriyle hastaların değerlendirilmesi noktasında Assaf'ın çalışmasına benzerlik göstermektedir.

Kranial MR incelemelerimiz retrospektif, difüzyon MR incelemelerimiz prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamızda ki hastaların, poliklinik dosyalarında 1,5 T, epilepsi protokolüne göre çekilmiş sonuçlarını kullanmaya özen göstermekle birlikte, bir kısım hastalara daha önceden hastanemizde mevcut olan 0,3 T Kranial MR ile görüntüleme yapılmış olması ve başka merkezlerde çekilen MRG sonuçlarının da kayıtlarda yer alması muhtemeldir. Kranial MR lateralizasyon sonuçlarının, benzer çalışmalardaki oranlardan düşük bulunmasını bu gibi nedenlere bağlamak uygun olacaktır.

Sonuç olarak; epilepsi cerrahisi öncesi değerlendirmede doğru epileptojenik odağı saptamak son derece önemlidir. Cerrahi öncesi değerlendirmenin ana zeminini, nöbet semiyolojisi, MRG ve EEG oluşturmaktadır. Hipokampustaki nöronal kaybı gösteren atrofik hipokampusun ameliyat öncesi gösterilmesinde konvansiyonel MRG önemli bir rol oynar. Bununla beraber, HS'nin düzgün lateralizasyonu aşamasında MRG yetersiz kaldığında, hipokampal hücre kaybını gösteren kantitatif ve aynı zamanda noninvazif bir yöntem olarak Difüzyon MR tercih edilebilir. Medikal tedaviye dirençli olduğu halde MRG negatif olan veya bilateral hipokampal anormallik nedeniyle HS tespitinde güçlük çekilen hastaların değerlendirilmesinde ve doğru lateralizasyonun sağlanmasında Difüzyon MR önemli bir yere sahiptir. Difüzyonun kantitatif ölçümünün, TLE'li hastalarda, anormal hipokampusun karakterizasyonu, identifikasyonu ve histopatolojik dayanakların belirlenmesinde bağımsız bir parametre olarak katkı sağladığı kanaatindeyiz. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar daha fazla hasta sayısının olduğu, birtakım klinik parametrelerle ve postoperatif cerrahi materyalin patolojik sonucuyla korele edildiği çalışmalarla daha anlamlı hale gelecektir.

## 9. KAYNAKLAR

1. Trescher WH, Lesser RP. The epilepsies. İn: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM (eds). Neurology in clinical practice USA 1996 pp 1625-1654.
2. Aydıngöz Ü, Cila A. Manyetik rezonans görüntülemenin çocukluk çağı epilepsilerinin değerlendirilmesindeki yeri. Radyoloji ve tıbbi görüntüleme dergisi 1993;3:37-47.
3. Sloviter RS: The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 35:639-645, 1994.
4. Pringle CE, Blume WT, Munoz DG: Pathogenesis of mesial temporal sclerosis. Can J. Neurol Sci 20:184-187. 1993.
5. Epilepsia 1981 Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic; 22:489-492, 1981.
6. Macdonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD (2000) The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. Brain 123 ( Pt 4), 665-676.
7. Forster FM, Booker HE. The epilepsies and convulsive disorders. İn: Joynt RJ (ed). Clinical neurology USA 1992 pp 1-40.
8. Hauser WA: Seizure disorders. The changes with age. Epilepsia 33 (Suppl 4):6-10, 1992.
9. Engel J. Seizures and Epilepsy. Philadelphia: F.A. Davis company. 1989:3.
10. Braedley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD: Neurology in clinical practice: The Epilepsies. Third edition. Butterworth-Heineman 225 Wildwood Avenue 2000, S: 1745-80
11. Duncan JS, Shorvon SD, Fish DR. Clinical epilepsy. Churchill livingstone, New york 1995 pp 25-51, 103-173.
12. Cockerell OC, Shorvon SD. Epilepsy: Clinical features. Current medical literature LTD 1996 pp 197-209.
13. Bilir E: Temporal lob epilepsisi. GÜTF Nöroloji ABD seminerleri. 1997

14. Kuzniecky RI, Jackson GD, Duvernoy HM. Magnetic resonance in epilepsy: Brain anatomy and temporal lobe epilepsy. (3 nd ed) Raven Press New York, 1995;pp:49-182.
15. Swanson H Thomas. The pathophysiology of human mesial temporal lobe epilepsy. J. Clin Neurophysiol. 12:2-22, 1995.
16. Thomas P. Naidich. Hippocampal formation and related structures of the limbic lobe: Anatomic-MR correlation; Part 1. Surface features and coronal sections. Radiology 1987;162:747-754
17. Thomas P. Naidich. Hippocampal formation and related structures of the limbic lobe: Anatomic-MR correlation; Part 2. Sagittal sections. Radiology 1987; 162:755-761
18. Leighton P. Mark. Anatomic Moment; Hippocampal anatomy and pathologic alterations on conventional MR images. AJNR 1993;14:1237-1240
19. Leighton P. Mark. Anatomic Moment; Limbic connections. AJNR 1995; 16:1303-1306
20. Cook MJ, Fish DR, Shorvon SD, Straughan K, Stevens M. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. Brain 115:1001-1015, 1992
21. Barr L Mumory, John A Kiernan. Limbic system: The human nervous system. Altıncı baskı. Murray Barr (ed) JB Lippincott, Philadelphia 1993, s:278-290.
22. Arthur C. Guyton Textbook of Medical Physiology. W.B. Saunders 1986;56:971-984
23. Snell Richard. The reticular formation and the limbic system: Clinical neuroanatomy for medical students. Üçüncü baskı. Richard Snell (ed) Little, Brown and Company, Boston 1992 s: 217-321
24. De Myer William. Cerebrum: Neuroanatomy. İkinci baskı. William De Myer (ed) Williams& Wilkins, Baltimore 1988, s:283-285
25. Cendes F, Anderman F, Gloor P, Jones Gotman M, Watson C, Melanson D, Olivier A, Peters T, Lopes Cendes I, Leroux G. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. Neurology 43:719-725, 1993



26. Zupanc ML. Neuroimaging in the evaluation of children and adolescents with intractable epilepsy: I. Magnetic resonance imaging and the substrates of epilepsy. *Pediatr Neurol* 1997;17:19-26.
27. Bruton CJ. *The Neuropathology of Temporal Lobe Epilepsy*. Oxford University Press, Maudsley Monographs, 1988.
28. Blumcke I, Beck H, Lie A, Wiestler OD. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1999;36:205-223.
29. Wolf HK, Campos MG, Zentner J et al. Surgical pathology of temporal lobe epilepsy. Experience with 216 cases. *J Neurol Exp Neurol* 1993;52:499-506.
30. Briellmann RS, Jackson GD, Mitchell LA et al. Occurrence of hippocampal sclerosis: Is one hemisphere or gender more vulnerable. *Epilepsia* 1999;40:1816-1820
31. Thom M, Sisodiya SM, Beckett A et al. Cytoarchitectural abnormalities in hippocampal sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 510-519.
32. Chun JJM, Shatz CJ. Interstitial cells of the adult neocortical white matter are the remnant of the early generated subplate neuron population. *J Comp Neurol*. 1989;282:555-569
33. Van Paesschen W, Revesz T. Hippocampal Sclerosis. In: *Neuropathology Of Epilepsy*. (Ed F Scaravilli), pp. 505-578. World Scientific, Singapore,1997.
34. Wyler AR, Dohan FC, Sweitzer JB, Berry AD. A grading system for mesial temporal pathology (hippocampal sclerosis) from anterior temporal lobectomy. *J Epilepsy* 1992;5:220-225.
35. Davies KG, Hermann BP, Curtis-Dohan F et al. Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res* 1996;24:119-126.
36. Van Paesschen W, Duncan JS, Stevens JM et al. Longitudinal quantitative hippocampal magnetic resonance imaging study of adults with newly diagnosed partial seizures: one year follow up results. *Epilepsia* 1998;38: 633-639.
37. Nohria V, Lee N, Tien RD. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in progression: a case report. *Epilepsia* 1994;35:1332-1336.

38. Blumcke I, Zusratter W, Schewe JC et al. Cellular pathology of hilar neurones in Ammon's horn sclerosis. *J Comp Neurol* 1999;414:437-453.
39. Yilmazer-Hanke DM, Wolf HK, Schramm J et al. Subregional pathology of the amygdala complex and Entorhinal region in surgical specimens from patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:907-920
40. Du F, Whetsell WO Jr, Abou-Khalil B. Preferential neuronal loss in layer III of the entorhinal cortex in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1993;16:223-233
41. Thom M, Holton JL, D'arrigo C et al. Microdysgenesis with abnormal cortical myelinated fibres in temporal lobe epilepsy: a histopathological study with calbindin D-28-K immunohistochemistry. *Neuropathol App Neurobiol* 2000;26:251-257
42. Freund TF, Buzsaki G. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 1996;6:347-740
43. Bouillieret V, Schwaller B, Schurmans S et al. Neurodegenerative and morphogenic changes in a mouse model of temporal lobe epilepsy do not depend on the expression of the calcium binding proteins parvalbumin, calbindin or calretinin. *Neurosci* 2000;97:47-58.
44. Vezzani A, Sperk G, Colmers WF. Neuropeptide Y: emerging evidence for a functional role in seizure modulation. *Trends Neurosci* 1999;22:25-30.
45. Sundstrom LE, Brana C, Gatherer M et al. Somatostatin and neuropeptide Y synthesizing neurons in the fascia dentata of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain* 2001;124:688-697
46. Magloczky ZS, Wittner L Borhegyi ZS et al. Changes in the distribution and connectivity of interneurons in the epileptic human dentate gyrus. *Neuroscience* 2000; 96:7-25
47. Sloviter RS, Sollas AL, Barbaro NM, Laxer KD. Calcium binding proteins (Calbindin D-28 -K) and parvalbumin immunocytochemistry in the normal and epileptic human hippocampus. *J Comp Neurol* 1991;308:381-396.

48. Zhu-Q, Armstrong DL, Hamilton WJ et al. Disproportionate loss of CA4 Parvalbumin immunoreactive interneurons in patients with amon's horn sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:988-998
49. Gorter JA, Vanvliet EA, Aronica E, Lopes DA Silva FH. Progression of spontaneous seizures after status epilepticus is associated with mossy fibre sprouting and extensive bilateral loss of hilar parvalbumin and somatostatin immunoreactive neurones. *Eur J Neurosci* 2001;13:657-669.
50. Blumcke I, Beck H, Nitsch R et al. Preservation of calretinin immunoreactive neurones in the hippocampus of epilepsy patients with amon's horn sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:329-341
51. Houser CR. Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1990;535:195-204.
52. Houser CR, Swartz BE, Walsh GO et al. Granule cell disorganisation in the dentate gyrus: possible alterations of neuronal migration in human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1992; Suppl 9:41-48
53. Lurton D, Sundstrom L, Brana C et al. Possible mechanisms inducing granule cell dispersion in humans with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;26:351-361.
54. Harding B, Thom M. Bilateral hippocampal granule cell dispersion: autopsy study of three infants. *Neuropathol App Neurobiol* 2001;27:245-251.
55. Lurton D, El Bahh B, Sundstrom L et al. Granule cell dispersion is correlated with early epileptic events in human temporal lobe epilepsy. *J Neurolog Sci* 1998;154:133-136.
56. Parent JM, Tada E, Fike JR, Lowenstein DH. Inhibition of dentate granule cell neurogenesis with brain irradiation does not prevent seizure-induced mossy fibre synaptic reorganisation in the rat. *J Neurosci* 1999;19:4508-4519.
57. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T et al. Neurogenesis in the adult hippocampus *Nat Med* 1998;373:593-618.
58. Singh Roy N, Wang S, Jiang L et al. In vitro neurogenesis by progenitor cells isolated from the adult human hippocampus. *Nat Med* 2000;6:271-277.

59. Dietrich D et al. 1999 Two electrophysiologically distinct types of granule cells in epileptic human hippocampus. *Neuroscience* 1999;90:1197-1206.
60. Scheibel ME, Crandall PH, Scheibel AB. The hippocampal-dentate complex in temporal lobe epilepsy. A golgi study. *Epilepsia* 1974;15:55-80.
61. Sutula T, Cascino G, Cavazos J et al. Mossy fibre synaptic reorganization in the temporal lobe. *Ann Neurol* 1989;26:321-330
62. Longo BM, Mello LE. Effect of long-term spontaneous recurrent seizures or reinduction of status epilepticus on the development of supragranular mossy fibre sprouting. *Epilepsy Res* 1999;36:233-241
63. Babb TL, Kupfer WR, Pretorius JK et al. Synaptic reorganization by mossy fibres in human epileptic fascia dentata. *Neurosci* 1991;42:351-363
64. Kotti T, Riekkinen PJ, Miettinen R. Characterisation of target cells for aberrant mossy fibre collaterals in the dentate gyrus of the epileptic rat. *Exp Neurol* 1997;146:323-330.
65. Houser CR, Miyashiro JE, Swartz BE et al. Altered patterns of dynorphin immunoreactivity suggest mossy fibre reorganisation in human hippocampal epilepsy. *J Neurosci* 1990;10:167-182.
66. Elmer E, Kokaia Z, Ferencz I, Lindvall O. Delayed kindling development after rapidly recurring seizures: relation to mossy fibre sprouting and neurotrophin, GAP-43 and dynorphin gene expression. *Brain Res* 1996;712:19-34.
67. Adams B, Sazgar M, Osehobo P et al. Nerve growth factor accelerates seizure development, enhances mossy fibre sprouting and attenuates seizure-induced decreases in neuronal density in the kindling model of epilepsy. *J Neurosci* 1997;17:5288-5296.
68. Wolf HK, Spanle M, Muller MB et al. Hippocampal loss of GABA A receptor alpha subunit in patients with chronic pharmaco-resistant epilepsies. *Acta Neuropathol* 1994;88:313-319.
69. Hand KSP, Baird VH, Van Paesschen MJ et al. Central benzodiazepine receptor autoradiography in hippocampal sclerosis. *Br J Pharmacol* 1997;122:358-364.

70. Sata Y, Matsuda K, Mihara T et al. Quantitative analysis of benzodiazepine receptors in temporal lobe epilepsy: 125I flomazenil autoradiographic study of surgically resected specimens. *Epilepsia* 2002;43:1039-1048.
71. Loup F, Wieser HG, Yonekawa Y et al. Selective alterations in GABA A receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy *J Neurosci* 2000; 20:5401-5419.
72. Brooks-Kayal AR, Shumate MD, Jin H et al. Human Neuronal-GABAA receptors: Co-ordinated subunit mRNA expression and functional correlates in individual dentate granule cells. *J Neurosci* 1999;19:8312-8318.
73. Billinton A, Baird VH, Thom M et al. GABA B1 mRNA expression in hippocampal sclerosis associated with human temporal lobe epilepsy. *Brain Res Mol Brain Res* 2001;86:84-89.
74. Princiville AP, Duncan JD, Thom M, Bowery NG. Studies of GABAB receptors labelled with 3HCGP62349 in hippocampus resected from patients with temporal lobe epilepsy. *Br J Pharmacol* 2002;136:1099-1106.
75. Liu RS, Lemieux L, Bell SG et al. The structural consequences of newly diagnosed seizures *Ann Neurol* 2002;52:573-580.
76. Briellmann RS, Berkovic SF, Syngeniotis A et al. Seizure-associated hippocampal volumes loss: A longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002;51:641-644.
77. Kotloski R, Lynch M, Lauersdorf S, Sutula T. Repeated brief seizures induces progressive hippocampal neurone loss and memory deficits. *Prog Brain Res* 2002;135:95-110.
78. Holmes GL. Seizure induced neuronal injury. Animal data. *Neurology* 2002;59:S 3-6.
79. Fernandez G, Effenberger O, Vinz B et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology* 1998;50:909-917.
80. Baulac M, De Grissac N, Hasboun D et al. Hippocampal developmental changes in patients with partial epilepsy: Magnetic resonance imaging and clinical aspects. *Ann Neurol* 1998;44:223-233.

81. D'arcangelo G, Miao GG, Chen SC et al. A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature* 1995;374: 719-723.
82. Cendes F, Cook MJ, Watson C et al. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology* 1995;45:2058-2064.
83. Li LM, Cendes F, Andermann F et al. Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. *Brain* 1999;122:799-805.
84. Hardiman O, Burke T, Phillips J et al. Microdysgenesis in resected temporal neocortex. *Neurology* 1988;38:1041-1047.
85. Levesque MF, Nakasato N, Vinters HV, Babb TL. Surgical treatment of limbic epilepsy associated with extrahippocampal lesions: the problem of dual pathology. *J Neurosurg* 1991;75:364.
86. Bilir E: Temporal lob kompleks parsiyel nöbetlerde klinik lateralizasyon bulguları. GÜTF Nöroloji ABD seminerleri, 1997.
87. Bilir E: Epilepsi cerrahi tedavisinde gelişmeler. *Türk Nörol Derg*; 1-2:26-33, 1998.
88. Dreifuss FE. Classification of Seizures. In Mogens Dam, Lennart Gram *Comprehensive Epileptology*. Raven Press, New York 1990:77-86.
89. Fish DR. Psychic seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA, Eds, *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:543-548.
90. Liporace JD, Sperling MR. Simple autonomic seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:549-55.
91. Delgado-Escueta A.V., Swartz B.: Clinical and CCTV-EEG evaluation in presurgical work - up of temporal and frontal lobe epilepsies. *Epilepsy Res.* 5 (supply): 37 – 54, 1992.
92. Garcia P.A., Laxer K.D.: Phosphorous magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 35:217-221,1994.
93. Bilir E. Temporal lob kaynaklı kompleks parsiyel nöbetlerinde klinik laterizasyon bulguları. I. Ulusal Epilepsi Kongresi Kitabı 1998 pp 21-28.

94. Zupanc ML. Neuroimaging in the evaluation of children and adolescents with intractable epilepsy: II. Neuroimaging and pediatric epilepsy surgery. *Pediatr Neurol* 1997;17:111-121.
95. Chee MW, Kotagal P, Van Ness PC, Gragg L, Murphy D, Lüders HO. Lateralizing signs in intractable partial epilepsy: blinded multiple-observer analysis. *Neurology* 1993;43:2519–2525.
96. Palmini A, Gloor P. The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study. *Neurology* 1992;42:801–8.
97. Bleasel A, Kotagal P, Kankirawatana P, Rybicki L: Lateralization value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 38 (2):168-174, 1997
98. Yen DJ, Su MS, Yiu CH, et al: Ictal speech manifestation in temporal lobe epilepsy: A video/EEG study. *Epilepsia* 37 (1): 45-49, 1996
99. Kotagal P, Lüders P, Williams G, et al: Psychomotor seizures of temporal lobe onset: analysis of symptom clusters and sequences. *Epilepsy Res.* 20: 49-67, 1995
100. Bilir E: Dirençli parsiyel epilepsilerde EEG ve video görüntüleme. GÜTF Nöroloji ABD seminerleri, 1996
101. Kotagal P, Lüders H, Morris HH,: Dystonic posturing in temporal lobe seizures (Reply to letter). *Neurology* 39:1271-2, 1989
102. Kotagal P, Lüders H, Morris HH, et al: Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: A new lateralizing sign. *Neurology* 39:196-201, 1989
103. McLachlan R.S. The significance of head and eye turning in seizures. *Neurology* 1987; 37:1617-1619.
104. Jayakar P, Duchowny M, Resnick T, et al. İctal head deviation: Lateralizing significance of the pattern of epileptic seizures. *Neurology* 1986;36: 606-611
105. Fakhoury T, Abou - Khalil B, Peguero E: Differentiating clinical features of right and left temporal lobe seizures. *Epilepsia* 35 (5):1038-44, 1994
106. Koerner M, Laxer K: Ictal speech, postictal language dysfunction and seizure lateralization. *Neurology* 46:45-48, 1988

107. Privitera M, Kohler C, Cahill W, Yeh HS: Postictal language dysfunction in patients with right or bilateral hemispheric language localization. *Epilepsia* 37 (10):936-41, 1996
108. Newton R, Aicardi J. Clinical findings in children with occipital spike-wave complexes suppressed by eye-opening. *Neurology* 1983;33:1526-1529.
109. Ebner A, Dinner DS, Noactar S, Luder H: Automatisms with preserved responsiveness: a lateralizing sign in psychomotor seizures. *Neurology* 45 (1):61-64, 1995
110. Gloor P, Olivier A, Ives J: Loss of consciousness in temporal lobe seizures: Observations obtained with stereotaxic depth electrode recordings and stimulations. In: Canger R, Angeleri F, Penry JK, eds. *Advances in epileptology. Xth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press 349-53, 1980
111. Arman F. *Epilepsi, Klinik Tanı ve Tedavi*. Arkadaş Tıp kitapları, Sermet matbaası. Kırklareli 1987 pp 185-195.
112. Adams R, Victor M. *Principles of neurology*. Fourt Edition. New York Mc Graw- Hill, 1989, pp 249-272.
113. Cascino GD, Trennery MR, Sharbrough FW, et al. Depth electrode studies in temporal lobe epilepsy: relation to magnetic resonance imaging and operative outcome. *Epilepsia* 36(3):230-5, 1995.
114. Ebersole JS, Pacia SV. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. *Epilepsia*. 37(4):386-99, 1996.
115. Jan MM, Sadler M, Rahey SR. Lateralized postictal EEG delta predicts the side of seizure surgery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(3): 402–405.
116. O'Brien TJ, Kilpatrick CJ, Murrie V, Vogrin S, Morris K, Cook MJ. Temporal lobe epilepsy caused by mesial temporal sclerosis and temporal neocortical lesions: a clinical and electroencephalographic study of 46 pathologically proven cases. *Brain* 1996;119:2133–2141.
117. Gilliam F, Kuzniecky R, Meador K, Martin R, Sawrie S, Viikinsalo M, Morawetz R, Faught E: Patient oriented outcome assesment after temporal lobectomy for refractory epilepsy. *Neurology* 53:687-694, 1999
118. Gilliam F, Faught E, Martin R, Bowling S, Bilir E, Thomas J, Morawetz R, Kuzniecky R: Predictive value of MRI-identified mesial temporal



sclerosis outcome in temporal lobe epilepsy: an intent to treat analysis. *Epilepsia* 41 (8):963-966, 2000

119. Gilliam F, Bowling S, Bilir E, Thomas J, Faught E, Morawetz R, Palmer C, Hugg J, Kuzniecky R: Association of combined MRI, interictal EEG, and ictal EEG results with outcome and pathology after temporal lobectomy. *Epilepsia* 38 (2):315-320, 1997

120. Lindsay J, Ounsted C, Richards P. Long-term outcome in children with temporal lobe seizures, IV: genetic factors, febrile convulsions and remission of seizures. *Dev Med Child Neurol.* 1980;22:429-440.

121. Mattson RH. Drug treatment of uncontrolled seizures, Theodore WH ed. *Surgical Treatment of Epilepsy*, second ed. New York: Elsevier, 1992;29-35.

122. Cascino, G.D., 1996. Selection of candidates for surgical treatment of epilepsy. In Cascino G.D., Jack Jr., C.R., (Eds.), *Neuroimaging in Epilepsy: Principles and Practice*. Butterworth-Heinemann, Boston, pp. 209–218

123. O'Brien, T.J., So, E.L., Mullan, B.P., et al., 1998. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 50, 445–454.

124. Spencer, S., 1994. The relative contributions of MRI, SPECT and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia* 35, S72–S89.

125. Ho, S.S., Berkovic, S.F., Berlangieri, S.U., et al., 1995. Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 37, 738–745.

126. Baumgarther C, Patariaia E, Lindinger G, Deecke L: Magnetoencephalography in focal epilepsy. *Epilepsia* 41 (Suppl. 3):39-47, 2000

127. Patariaia E, Baumgartner C, Lindinger G, Deecke L. Magnetoencephalography in presurgical epilepsy evaluation. *Neurosurg Rev* 2002;25:141-59; discussion 60-1.

128. Sawrie SM, Martin RC, Kuzniecky R, Faught E, Morawetz R, Jamil F, Viikinsalo M, Gilliam F: Subjective versus objective memory change after temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 53:1511-17,1999

129. Mothersill IW, Hilfiker P, Kramer G: Twenty years of ictal EEG-EMG. *Epilepsia* 41 (Suppl. 3):19-23, 2000

130. Ried S, Hilfiker P, Mothersill IW, Kramer G: From clinical observation to long-term monitoring: Diagnostic developments in conservative epileptology. *Epilepsia* 41 (Suppl. 3):2-9, 2000
131. Zumsteg D., Wieser HG: Presurgical evaluation: Current role of invasive EEG. *Epilepsia* 41 (Suppl. 3):55-60, 2000
132. Moseley ME, Butts K, Yenari MA, Marks M, de Crespigny A. Clinical aspects of diffusion weighted imaging. *NMR Biomed* 1995;8:387-396.
133. Uyar O., Gülsay U.K.: Tıbbi Görüntüleme Fiziği, Süleyman Demirel Ü. Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD., 339-355, Tisamat Basım, Isparta, 2003.
134. Pamela SW, Ellen GP, Gilberto GR. *Radiology* 2000;217:331-345.
135. Douek P., Turner R, Pekar J, Patronas N, Le Bihan D. MR color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:923-929.
136. Gelal F., Callı C., Kitis O., Yunten N.: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging, *Nöroloji Bilimleri Dergisi*.;18:1-11, 2001.
137. Gray L.: Overview of diffusion imaging, *MRI Clin North Am.*;6: 125-138, 1998
138. Latour LL, Svoboda K, Mitra PP, Sotak CH. Time-dependent diffusion of water in biological model system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91: 1229-1233.
139. Benveniste H, Hedlund LW, Johnson GA. Mechanism of detection of acute cerebral ischemia in rats by diffusion-weighted magnetic resonance microscopy. *Stroke* 1992;23:746-754.
140. Mintorowich J, Yang GY, Shimizu H, Kucharczyk J, Chan PH, Weinstein PR. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of acute focal cerebral ischemia: comparison of signal intensity with changes in brain water and Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPase activity. *J cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 332-336
141. Filippi CG, Edgar MA, Ulug AM, Prowda JC, Heier LA, Zimmerman RD. Appearance of meningioma of diffusion-weighted images: correlating diffusions constants with histopathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:65-72, January 2001.

142. Zhong J, Petroff OA, Prichard JW, et al. Changes in water diffusion and relaxation properties of rat cerebrum during status epilepticus. *Magn Reson Med* 1993;30:241–246.
143. Fabene PF, Marzola P, Sbarbati A, et al. Magnetic resonance imaging of changes elicited by status epilepticus in the rat brain: diffusion-weighted and T2-weighted images, regional blood volume maps, and direct correlation with tissue and cell damage. *Neuroimage* 2003;18:375–389.
144. Hufnagel A, Weber J, Marks S, et al. Brain diffusion after single seizures. *Epilepsia* 2003;44:54–63.
145. Marks M, Tong DC, Beaulieu C, Albers GW, de Crespigny A, Moseley ME. Evaluation of early reperfusion and i.v. tPA therapy using diffusion- and perfusion weighted MRI. *Neurology* 52:1792-1798, 1999.
146. Wieshmann UC, Clark CA, Symms MR, et al. Water diffusion in the human hippocampus in epilepsy. *Magn Reson Imaging* 1999;17:29-36
147. Hugg JW, Butterworth EJ, Kuzniecky RI. Diffusion mapping applied to mesial temporal lobe epilepsy: preliminary observations. *Neurology* 1999;53:173-6
148. Chevrie JJ, Aicardi J, Convulsive Disorders in the first year of life: Etiologic Factors. *Epilepsia*;18:489-495, 1977.
149. Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg.* 1995;82:220-227
150. De Lorenzo R.L: The epilepsies, *Neurology in clinical practice USA* 2:1443 -1473,1991.
151. Baumgartner C., M. Brazdil, C. Binnie, O. de la Lande, M. Dam, C. Munari, J. Majkowski, C. Polkey, A. Russi, J. Schramm, H. Stefan , H.G. Wieser, A. Ylinen: Pre-surgical evaluation for epilepsy surgery –European Standards *Eur. J. Neurol* 7:119-122, 2000
152. Clusmann H, Kral T, Schramm J.: Present Practice and Perspective of Evaluation and Surgery for Temporal Lobe Epilepsy. *Zentralbl Neurochir* 67: 165-182, 2006

153. Warach S, Gaa J, Siewert B, et al. Acute human stroke studied by whole brain echo-planar diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37:231-41.
154. Yoo SY, Chang K-H, Song IC, et al. Apparent diffusion coefficient value of the hippocampus in patients with hippocampal sclerosis and in healthy volunteers. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:809–812.
155. Duzel E, Kaufmann J, Guderian S, et al. Measures of hippocampal volumes, diffusion and 1H MRS metabolic abnormalities in temporal lobe epilepsy provide partially complementary information. *Eur J Neurol* 2004;11:195–205.
156. Londono A, Castillo M, Lee YZ, Smith JK. Apparent diffusion coefficient measurements in the hippocampi in patients with temporal lobe seizures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1582–1586.
157. Kantarci K, Shin C, Britton JW, So EL, Cascino GD, Jack CR Jr. Comparative diagnostic utility of 1H MRS and DWI in evaluation of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2002;58:1745–1753.
158. Lee JH, Chung CK, Song IC, Chang KH, Kim HJ. Limited utility of interictal apparent diffusion coefficient in the evaluation of hippocampal sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2004;110:53–58.
159. Wehner T, Lapresto E, Tkach J, Liu P, Bingaman W, Prayson RA, Ruggieri P, Diehl B. The value of interictal diffusion-weighted imaging in lateralizing temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2007;68:122-7.
160. Assaf BA, Mohamed FB, Abou-Khaled KJ, et al. Diffusion tensor imaging of the hippocampal formation in temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1857–1862.
161. Pierpaoli C, Alger JR, Righini A, et al. High temporal resolution diffusion MRI of global cerebral ischemia and reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:892–905
162. Righini A, Pierpaoli C, Alger JR, Di Chiro G. Brain parenchyma apparent diffusion coefficient alterations associated with experimental complex partial status epilepticus. *Magn Reson Imaging* 1994;12:865–871

163. Hajnal JV, Doran M, Hall AS, et al. MR imaging of anisotropically restricted diffusion of water in the nervous system: technical, anatomic and pathologic considerations. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:1-18.
164. Zhong J, Petroff OA, Pleban LA, et al. Reversible, reproducible reduction of brain water apparent diffusion coefficient by cortical electroshocks. *Magn Reson Med* 1997;37:1-6.
165. M.J. Fernandes, C. Dube, S. Boyet, C. Marescaux, A. Nehlig, Correlation between hypermetabolism and neuronal damage during P. van Eijsden et al. / *Brain Research* 1030 (2004) 11–18 17 status epilepticus induced by lithium and pilocarpine in immature and adult rats, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 19 (1999) 195–209.
166. Handforth, D.M. Treiman, Functional mapping of the early stages of status epilepticus: a <sup>14</sup>C-2-deoxyglucose study in the lithium–pilocarpine model in rat, *Neuroscience* 64 (1995) 1057–1073.
167. Cox JE, Mathews VP, Santos CC, Elster AD (1995) Seizure-induced transient hippocampal abnormalities on MR: correlation with positron emission tomography and electroencephalography. *AJNR* 16:1736–1738
168. Wiesmann UC, Symms MR, Shorvon SD (1997) Diffusion changes in status epilepticus. *Lancet* 350: 493–494
169. Kim JA, Chung JI, Yoon PH, et al (2001) Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion-weighted imaging. *AJNR* 22:1149–1160
170. Flacke S, Wullner U, Keller E, et al. Reversible changes in echo planar perfusion and diffusion weighted MRI in status epilepticus. *Neuroradiology* 2000;42:92-5
171. Meencke HI, Veith G, Lund S. Bilateral hippocampal sclerosis and secondary epileptogenesis. *Epilepsy Res Suppl* 1996;12:335-42.
172. Jack CR Jr., Trenerry MR, Casciuc GD, Sharbrough FW, So EL, O'Brien PC. Bilaterally symmetric hippocampi and surgical outcome [see comments]. *Neurology* 1995;45:1353-58.
173. Cendes F. Progressive hippocampal and extrahippocampal atrophy in drug resistant epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005;18:173–177.

174. Seidenberg M, Kelly KG, Parrish J, Geary E, Dow C, Rutecki P, Hermann B. Ipsilateral and contralateral MRI volumetric abnormalities in chronic unilateral temporal lobe epilepsy and their clinical correlates. *Epilepsia* 2005;46:420–430

175. Commission on Classification and Terminology of International League Against Epilepsy: Proposal for a revised classification of epilepsies and epileptic syndromes, *Epilepsia*;30:389-395, 1989.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

07.06.1971 tarihinde Kayseri’de doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Kayseri’de tamamladım. 1996 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesin’den mezun oldum. İlk görev yerim Turhal 4 No’lu Sağlık Ocağı olup burada 3,5 yıl çalıştım. İkinci görev yerim olan Kayseri İncesu Merkez Sağlık Ocağında da 2 yıl kadar çalıştım. 2001 yılında evlendim ve askerliğimi yaptım. Aynı yıl TUS’u kazanmam nedeniyle Yüzüncü Yıl Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalındaki Uzmanlık eğitimine başladım. 2 ve 6 yaşında olmak üzere 2 erkek çocuk sahibiyim.









