

Hipokampal Skleroza Bağlı Mesial Temporal Lob Epilepsili Hastalarda Hipokampus ve Ekstrahipokampal Alanlardaki Volumetrik Değişikliklerin Etiyolojik ve Klinik Faktörler ile İlişkisi

The Relationship Between Volumetric Changes of Hippocampal and Extrahippocampal Areas and Etiological and Clinical Factors in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis

Şehnaz BAŞARAN,^a
Ayşe KUTLU,^b
Yonca ANIK,^c
Hüsnü EFENDİ,^b
Sezer Şener KOMSUOĞLU^b

^aNöroloji Kliniği,
Kocaeli Derince
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bNöroloji AD,
^cRadyoloji AD,
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kocaeli

Geliş Tarihi/Received: 02.01.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 31.03.2014

Bu çalışma, 48. Ulusal Nöroloji Kongresi
(16-22 Kasım 2012, Antalya)'nde
sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Şehnaz BAŞARAN
Kocaeli Derince
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, Kocaeli,
TÜRKİYE/TURKEY
basaranehna@yahoo.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı, hipokampal skleroza bağlı mesial temporal lob epilepsili (MTLE-HS) hastalarda hipokampal ve ekstrahipokampal alanları manyetik rezonans volumetri (MRV) yöntemiyle incelemek ve volumetrik değişikliklerin etiyolojik ve klinik faktörlerle ilişkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 14 sol ve 14 sağ MTLE-HS'li 28 hasta ve 36 sağlıklı kontrol olmak üzere, toplam 64 kişi dâhil edildi. Üç grup arasında hipokampus, amigdala, parahipokampal girus (PHG), talamus, serebellum volumleri ve korpus kallozum (KK) volumü karşılaştırıldı. Hasta grubundaki volumetrik ölçümler, etiyolojik nedenler ve klinik faktörlere göre karşılaştırılarak incelendi. **Bulgular:** Çalışmamızda bilateral hipokampus, amigdala, PHG ve talamus volumlerinin 3 grup arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği belirlendi. Serebellum volumleri ve KK volumü arasında ise 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi. Hem sağ hem de sol MTLE'li hastalarda ipsilateral hipokampus, amigdala, PHG ve talamus volumlerinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu saptandı. Hasta grubunda, febril konvulsiyon öyküsü olanlarda sol hipokampus ve bilateral talamus volumleri anlamlı olarak daha düşük saptandı. Nöbet sıklığı ile sol hipokampus, sol amigdala ve sol serebellum volumleri ile arasında negatif yönde korelasyon saptanırken, hastalık süresi ile sol PHG ve sol talamus volumleri arasında negatif yönde korelasyon izlendi. **Sonuç:** MTLE-HS'li hastalarda atrofik değişiklikler yalnızca hipokampusu sınırlı olmayıp, parahipokampal ve ekstrahipokampal alanlarda da görülebilir. Febril konvulsiyon öyküsü, artmış nöbet sıklığı ve uzamış hastalık süresi bu değişiklikler ile ilişkili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, temporal lob; hipokampus; manyetik rezonans görüntüleme; risk faktörleri

ABSTRACT Objective: To investigate the volumetric changes in hippocampal and extrahippocampal regions by using magnetic resonance volumetry (MRV), and to explore the relation between these volumetric changes and etiological and clinical factors among patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS). **Material and Methods:** The study group consisted of 64 subjects [28 patients (14 right, 14 left MTLE-HS) and 36 healthy controls]. Hippocampus, amygdala, parahippocampal gyrus (PHG), thalamus, cerebellum and corpus callosum (CC) volumes were compared among and within three groups. Volumetric measurements were investigated according to the comparison of etiological and clinical factors in the patient group. **Results:** Bilateral hippocampus, amygdala, parahippocampal gyrus and thalamus volumes were significantly different whereas corpus callosum and cerebellar volumes were not significantly different among three groups. In the comparison of volumetric changes within each group, ipsilateral hippocampal, amygdala, parahippocampal gyrus and thalamus volumes were smaller in right and left MTLE-HS patients compared to the controls. In patients with history of febrile convulsions (FC), left hippocampus and bilateral thalamic volumes were found significantly smaller than the patients without history of FC. A negative correlation was found between seizure frequency and left hippocampus, left amygdala and left cerebellum volumes whereas duration of epilepsy was negatively correlated with left PHG and left thalamic volumes. **Conclusion:** Atrophic changes are not only limited to the hippocampus but also can expand to parahippocampal and extrahippocampal regions in patients with MTLE-HS. History of FC, increased seizure frequency, and duration of epilepsy may be related factors with these changes.

Key Words: Epilepsy, temporal lobe; hippocampus; magnetic resonance imaging; risk factors

doi: 10.5336/medsci.2014-38642

Copyright © 2014 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2014;34(4):353-62

Mesial temporal lob epilepsisi (MTLE), erişkin yaş grubunda medikal tedaviye dirençli nöbetlerin en yaygın görüldüğü epileptik bir sendromdur.¹ Mesial temporal bölgeden kaynaklanan nöbetlerin etiolojisinde en sık neden hipokampal skleroz olup, diğer nedenler arasında, tümör ve tümör benzeri yer kaplayıcı lezyonlar, vasküler anomaliler ve kortikal gelişim bozuklukları yer alabilir.²

Hipokampal skleroz ile ilişkili MTLE'de (MTLE-HS) geç çocukluk ve erken adolesan dönemde başlayan nöbetler başlangıçta antiepileptik ajanlara yanıt verirken, zamanla tedaviye dirençli hale gelebilmektedir.³ Medikal tedaviye dirençli vakaların yaklaşık %80-90'ında cerrahi tedavi ile nöbetlerin kontrol altına alınabilmesi, hastalığın erken tanısını önemli hale getirmektedir.⁴ MTLE-HS tanısında; klinik, elektroensefalografik ve nöroradyolojik incelemeler yol gösterici olmakla birlikte, hastalığın en karakteristik bulgusu manyetik rezonans görüntüleme de saptanan hipokampal atrofidir.⁵

MTLE-HS'de hipokampal atrofinin tanısal önemi olmasına rağmen, atrofik değişikliklere zemin hazırlayan etiyojik nedenler ve klinik faktörler halen net olarak anlaşılammıştır. Hastalığın patogenezinin yönelik çalışmalarda, febril konvülsiyon (FK) başta olmak üzere; kafa travması, hipoksik iskemik hasar ve intrakraniyal enfeksiyonlar gibi başlangıç hasarına neden olan presipitan faktörlerin hipokampal hücrelerde nöronal organizasyonu bozarak düzensiz bir yeniden yapılanmaya neden oldukları ve bu sürecin hipokampal atrofiye zemin hazırlayabileceği bildirilmiştir.^{6,7} Öte yandan bazı çalışmalarda, hipokampal atrofinin, artmış nöbet sıklığı, erken nöbet başlangıç yaşı ve uzamış hastalık süresi gibi klinik faktörlerle ilişkili olarak kronik dönemde de meydana gelebileceği öne sürülmektedir.^{8,9}

MTLE-HS ile ilişkili klinik araştırmalarda, uzun yıllar ağırlıklı olarak hipokampal yapı üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak, son yıllarda manyetik rezonans volumetri (MRV) ve voksel karşılaştırmalı morfometri (VBM) gibi gelişmiş radyolojik yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda, MTLE-HS'deki atrofinin sadece hipokampusa sınırlı olmadığı, hipokampus ile yapısal ve fonksiyonel yönden bağ-

lantılı parahipokampal ve ekstrapokampal alanlarda da atrofik değişikliklerin görülebileceği bildirilmiştir.^{10,11} Bu çalışmalarda, nöbet odağının hem ipsilateralinde hem de kontrolateralinde yer alan limbik yapılar (amigdala, forniks, entorinal korteks), talamus, serebellum, ve frontal ve oksipital loba ait alanlarda anlamlı düzeyde gri madde kaybı ortaya çıkabileceği gösterilmiştir.^{11,12} Bazı araştırmalarda, MTLE-HS hastalarında hipokampal ve ekstrapokampal alanlardaki atrofik değişikliklerin presipitan faktörler tarafından tetiklendiği, bazıları ise bu değişikliklerin uzamış hastalık süresi, erken nöbet başlangıç yaşı, artmış nöbet sıklığı gibi nedenlere bağlı olarak kronik dönemde meydana gelebileceği ileri sürülmektedir.^{11,12,13} Ancak bu teorilerin hiçbirisi kesinlik kazanmamış ve gerek hipokampal gerekse de ekstrapokampal yapılardaki atrofik değişikliklerin presipitan faktörlerin direk bir sonucu olarak erken evrede mi, yoksa rekürren nöbetlerin kümülatif etkisi ile kronik dönemde mi meydana geldiği konusunda kesin görüş birliği sağlanamamıştır.

MTLE-HS'de hipokampal atrofiye neden olabilecek faktörleri inceleyen farklı çalışmalar olmasına rağmen, nöroradyolojik olarak hem hipokampal hem de ekstrapokampal alanları MRV tekniği ile bütünüyle bir arada değerlendiren ve etiyojideki inisiyal presipitan faktörler ve nöbete ilişkin klinik faktörleri volumetrik değişikliklerle ilişkilendiren çalışmaların sayısı oldukça kısıtlıdır.

Bu çalışmada, MTLE-HS hastalarında hipokampal ve ekstrapokampal yapılardaki değişiklikler, klinik çalışmalarda objektif bir yöntem olduğu gösterilmiş olan MRV tekniği ile bir arada incelenmiş, ve bu değişikliklerin FK, kafa travması öyküsü, intrakraniyal enfeksiyonlar gibi presipitan faktörlerin yanısıra, hastalık süresi, nöbet başlangıç yaşı, nöbet sıklığı gibi klinik faktörler ile ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği Epilepsi birimine 2007-2011 yılları arasında başvuran ve klinik, elektrofizyolojik, nöroradyolojik değerlendirmeler doğrultusunda, Uluslararası Epilepsi Birliği (ILAE) sınıflamasında

belirtilen kriterlere uygun olarak MTLE-HS tanısı alan, 14 sol MTLE-HS'li, 14 sağ MTLE-HS'li toplam 28 hasta ve 36 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 64 kişi dâhil edildi.¹

Başvuru anında tüm hastaların ayrıntılı öyküleri alındı. Öyküde, hastaların eğitim süresi, dominant eli, mesleki durumu, yaşadığı yer, alışkanlıkları, ailede epilepsi ve psikiyatrik hastalık öyküsü olup olmadığı, FK, intrakraniyal enfeksiyon, yer kaplayıcı lezyon, neonatal komplikasyon ve kafa travması öyküsü, nöbet başlangıç yaşı, hastalık süresi, son 1 yıl içerisindeki nöbet sıklığı ayrıntılı olarak sorgulanarak kayıt edildi. Hasta grubu 18-55 yaş arası, klinik, elektroensefalografik, nöroradyolojik yöntemlerle unilateral MTLE-HS tanısı alan bireylerden oluşturuldu. Hasta grubunun seçiminde, epilepsi hastalığı dışında akut/kronik hastalık hikâyesi olan hastalar ve bilateral HS tanısı ile takip edilen MTLE'li bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu, 18-55 yaş arası, akut/kronik sistemik, nörolojik, psikiyatrik hastalık, ilaç veya madde bağımlılığı öyküsü olmayan, son üç ayda herhangi bir nedenle sağlık kurumuna başvurmamış, yaş ve cins olarak benzer sağlıklı gönüllülerden oluşturuldu. Araştırma öncesi Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır.

MANYETİK REZONANS VOLUMETRİ (MRV) İNCELEMESİ

Hastalar ve sağlıklı kontrollerin MRV incelemeleri, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı 3 Tesla MRG ünitesinde (Philips Achieva Intera Release, Eindhoven, The Netherlands), 8 kanallı head coil ile hasta supin pozisyonda yatırılarak gerçekleştirilmiştir.

HİPOKAMPAL VE EKSTRAHİPOKAMPAL ALANLARIN MRV TEKNİĞİ İLE ÖLÇÜMLERİ

Hipokampus, amigdala ve serebelluma ait volumetrik ölçümler iki yanlı, koronal planda, T1 IR sekansında (TR=4052 ms, TE=15 ms, IT=400 ms, matriks büyüklüğü x boyut=400x252, FOV=230 mm, kesit kalınlığı= kesit aralığı olmaksızın 3 mm) değerlendirilmiştir.

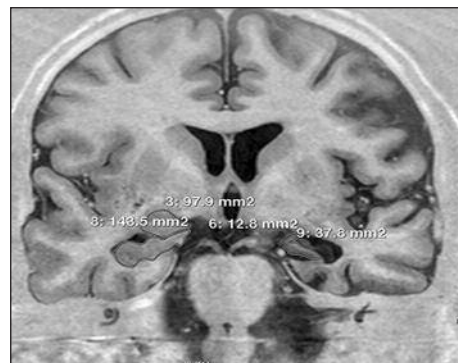
Hipokampusun ve amigdalanın volumetrik ölçümünde Watson ve ark. ile Jack tarafından belir-

lenen nöroanatomik sınırlar esas alınmıştır. Hipokampusun, koronal plandaki ölçümünde medial (iç) sınır: subikulum ile parahipokampal girus arası, posterior (arka) sınır: krus fornixin alt ucu, lateral sınır: lateral ventrikülün temporal hornu, anterior (ön) sınır: lateral ventrikülün inferior hornu olarak kabul edilmiştir (Resim 1).^{14,15}

Amigdalanın koronal plandaki volumetrik ölçümünde posterior (arka) sınır: alveusun superiorunda gri maddenin görüntülediği kısımdan itibaren, hipokampusun baş kısmının lateralinde olacak şekilde, superior (üst) sınır: entorinal sulkusun lateralinden insulanın inferior kısmına doğru seyreden horizontal çizgiden, inferior ve lateral (alt ve dış) sınır: lateral ventrikülün inferior hornu olarak kabul edilmiştir.^{14,15}

Serebellumun koronal plandaki volumetrik ölçümünde serebellar hemisferler, vermis yapısı hariç tutularak, sağ ve sol olmak üzere ayrı ayrı değerlendirilmiştir.¹⁶

Talamus volumleri, aksiyel PD/T2 sekansında, sağ ve sol olmak üzere iki yanlı (TR=500 ms, TE=16 ms, matriks büyüklüğü x boyut= 152x101, FOV=230 mm, kesit kalınlığı=kesit aralığı olmaksızın 3 mm) ölçülmüştür. Talamusun volumetrik olarak değerlendirilmesinde anatomik sınırlar; lateral (dış) sınır: kapsula internanın arka bacağı, superior (üst) sınır: peritalamik beyaz cevher, inferior (alt) sınır: anterior ve posterior kommisür, posterior (arka) sınır: medial ve lateral genikülat cisimler, medial (iç) sınır: intertalamik adhezyon olarak kabul edilmiştir.¹⁶



RESİM 1: Sol hipokampal sklerozaya bağlı mesial temporal lob epilepsili bir hastada koronal planda tek kesitte hipokampus ve amigdala volumünün ölçümü.

Parahipokampal girus volumleri, sagittal planda, T2 sekansında (TR= 1000 msn, TE= 80 msn, matriks büyüklüğü x boyut=460x403, FOV= 230 mm, kesit kalınlığı = kesit aralığı olmaksızın 3 mm) ölçülmüştür. Parahipokampal girusun sagittal plandaki volumetrik ölçümü entorinal korteks, posterior parahipokampal girus ve peririnal korteksi içerecek şekilde yapılmıştır.¹⁷

Korpus kallozuma ait volumetrik ölçümler, T2 sekansında, mid-sagittal planda (TR= 1000 msn, TE= 80 msn, matriks büyüklüğü x boyut=460x403, FOV= 230 mm, kesit kalınlığı=3 mm) tek kesitte olacak şekilde değerlendirilmiştir.¹⁸

VOLUMETRİK ÖLÇÜMLERİN ANALİZİ

Manyetik rezonans görüntüleme elde edilen tüm görüntüler postprocessing ayrı bir iş istasyonuna aktarıldı (Release 2.5.3.0 2007-12-03 Philips medical Systems Netherlands B.V). Hasta ve kontrol grubuna ait klinik detaylar bilinmeksizin ölçümler, birbirinden habersiz iki ayrı radyolog tarafından gerçekleştirildi. Volumetrik ölçümler için ilk olarak, hipokampus, amigdala, talamus, parahipokampal girus, korpus kallozum ve serebelluma ait tüm kesitler manuel yöntemle işaretlenerek bu yapıların alanları ölçüldü. Ardından her kesitte ölçülen alanların toplamı kesit kalınlığı (x 3 mm) ile çarpılarak bu yapılara ait normalize edilmemiş, yani ham verilere ait volumetrik değerler (raw data volumleri) belirlendi.

Her bireyde baş büyüklüğü farklı olabileceği için, hipokampal ve ekstrapokampal yapılara ait düzeltilmiş volumler, MRV çalışmalarında kabul edilmiş olan aşağıdaki normalizasyon formülüne göre tekrar hesaplandı.^{19,20}

Düzeltilmiş volum = [(Tüm olguların ortalama intrakraniyal alanı/olgunun intrakraniyal alanı) x Olgunun raw data volumü]

Normalizasyon formülünde yer alan intrakraniyal alanın ölçümünde hasta ve kontrol grubunun MRG'de koronal IR sekansında anterior komissüre ait tek bir kesit belirlenerek bu kesitte total intrakraniyal alan ölçüldü. Tüm olguların intrakraniyal alanı hesaplanarak olgunun intrakraniyal alanına bölündü, bu değerler manuel yöntemle ölçtüğümüz raw data volumü ile çarpılması da, her hastada ayrı

ayrı düzeltilmiş volum değerlerinin formüle göre hesaplanmasını sağladı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmanın istatistik analizinde, SPSS 13.0 (Chicago, IL, ABD) istatistik paket programı kullanıldı. Veriler ortalama ± standart sapma olarak, veya sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Hasta ve kontrol gruplarındaki değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığını test etmek için Shapiro-Wilks, Kolmogorov-Smirnov Lilliefors testleri uygulandı. Kontrol grubu ve MTLE-HS şeklindeki ikili grup karşılaştırmalarında; normal dağılıma uyan sürekli değişkenler Student-t testi ile, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Sınıflandırılmış değişkenlere ise ki kare veya Fisher'in kesin ki kare testleri uygulandı. Volumetrik analizlerin sağ MTLE-HS, sol MTLE-HS ve kontrol grubu şeklindeki üçlü karşılaştırmalarında; normal dağılım gösteren volumler için one-way ANOVA testi ve post-hoc Tukey testleri kullanıldı. Normal dağılıma uymayan volumetrik ölçümler için ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Hasta grubunda, volumetrik ölçümler, FK öyküsü ile kafa travması öyküsü olan ve olmayan hastalarda student t testi, veya eğer volumler normal dağılım göstermiyorsa, Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Hasta grubunda volumetrik ölçümler ile hastalık süresi, nöbet başlangıç yaşı ve son bir yıl içerisindeki nöbet sıklığı gibi klinik faktörler arasındaki bağıntılar, Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile incelendi. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 18-55 arası değişen ve yaş ortalaması 32,5±10,2 yıl olan 28 hasta, ve yaşları 18-55 arasında değişen ve yaş ortalaması 35,1±8,9 yıl olan 36 sağlıklı kontrol olmak üzere, toplam 64 kişi alındı. Hastaların 12'si kadın (%43), 16'sı erkek (%57) olup, olguların 14'ünde sağ, 14'ünde sol MTLE-HS tanısı mevcuttu. Kontrol grubunda ise hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu olan 15 erkek ve 21 kadın, toplam 36 sağlıklı gönüllü mevcuttu.

Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri incelendiğinde, hastalık sahibi olmalarına rağmen çalışan kişi oranının hasta grubunda anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlendi. Yaş, cinsiyet, eğitim süresi ve alkol kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık mevcut değildi. Sigara kullanımının kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptandı (Tablo 1).

MTLE-HS tanısı alan hastaların klinik özellikleri ve nöbet oluşumundaki risk faktörleri incelendiğinde 12 hastada (% 43) FK öyküsü, ve 9 hastada (%32) kafa travması öyküsü olduğu belirlendi. Hasta gruplarının hiçbirinde neonatal komplikasyon, intrakraniyal enfeksiyon ve ailede epilepsi öyküsü saptanmadı. Hastaların nöbet özellikleri incelendiğinde; nöbet başlangıç yaşı ortalama 17,5±11 yıl, hastalık süresi 15,3±9,4 yıl, son 1 yıldaki ortalama nöbet sıklığı 40,2±34,5 şeklindeydi (Tablo 2).

Çalışmamızda, sağ MTLE-HS, sol MTLE-HS ve kontrol grubundaki hipokampal ve ekstrapokampal yapılara ait MRV ölçümleri karşılaştırıldı; sağ serebellar volum, sol serebellar volum ve korpus kallozum volumü dışındaki tüm volumlerin üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği belirlendi (Tablo 3). Grup içi karşılaştırmalarda, hem sağ hem de sol MTLE-HS hastalarında kontrol grubuna göre ipsilateral hipokampus, amigdala, parahipokampal girus ve talamus volumlerinde anlamlı oranda düşüklük olduğu izlendi. Ayrıca sol MTLE-HS grubunda, kont-

TABLO 2: Hasta grubunda etiyolojik ve klinik özellikler.

Klinik Özellikler	Tüm hastalar (n=28)
Febril konvülsiyon öyküsü (sayı,%)	12 (%43)
Yer kaplayıcı lezyon (sayı, %)	0 (%0)
İntrakraniyal enfeksiyon öyküsü (sayı, %)	0 (%0)
Kafa travması öyküsü (sayı, %)	9 (%32)
Nöbet başlangıç yaşı, yıl, ortalama±SS	17,5±11
Hastalık süresi, yıl, ortalama±SS	15,3±9,4
Nöbet sıklığı (son bir yıldaki nöbet sayısı), ortalama±SS	40,2±34,5

SS: Standart sapma.

ralateral hipokampus ve parahipokampal girus volumleri ve sağ MTLE-HS grubunda kontralateral parahipokampus volumü kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 3).

MTLE-HS'li 28 hastada, hipokampal ve ekstrapokampal alanlardaki volumetrik ölçüm değerleri ile etiyolojik faktörler arasında bir ilişki olup olmadığı incelendiğinde; FK öyküsü olan hastalarda sol hipokampus ve bilateral talamus volumlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi (Tablo 4). Kafa travması öyküsü ile volumetrik ölçümler arasında ise herhangi bir ilişki mevcut değildi (Tablo 5).

Nöbete ilişkin klinik faktörler ve MR-volumetrik ölçümler arasındaki ilişki incelendiğinde ise sol hipokampus, sol amigdala ve sol serebellumun volumetrik değişiklikleri ve artmış nöbet sıklığı arasında istatistiksel anlamlı olarak negatif yönde korelasyon saptandı. Uzamış hastalık öyküsü ise sol parahipokampal girus ve sol talamus volumleri ile negatif korelasyona sahipti (Tablo 6). Nöbet başlangıç yaşı ile hipokampal ve ekstrapokampal yapılara ait MRV değerleri arasında ise pozitif veya negatif yönde herhangi bir korelasyon mevcut değildi (Tablo 6).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, unilateral MTLE-HS hastalarında hipokampal atrofiye ek olarak hipokampus ile yapısal ve fonksiyonel yönden ilişkili ekstrapokampal alanlarda da atrofik değişikliklerin görülebileceği, ve bu değişikliklerin FK öyküsü, uzamış hastalık süresi ve artmış nöbet sıklığı ile ilişkili olabileceği belirlenmiştir.

TABLO 1: Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.

	Hasta (n=28)	Kontrol (n=36)	p
Yaş (yıl)	32,5±10,2	35,1±8,9	0,289
Cinsiyet (Erkek, %)	16 (%57)	15 (%42)	0,219
Eğitim süresi (yıl)	8,8 ± 3,6	10,1 ± 3,8	0,179
Dominant el (sağ, %)	25 (%89)	34 (%94)	0,646
Mesleki durum			
Çalışıyor	14 (%50)	6 (%17)	
Çalışmıyor	13 (%46)	30 (%83)	0,006
Hastalığı nedeniyle işten çıkarılmış	1 (%4)	0 (%0)	
Sigara	8 (%29)	19 (%53)	0,052
Alkol	0 (%0)	3 (%8)	0,250
Ailede epilepsi öyküsü	0 (%0)	0(%0)	-
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	4 (%14)	0(%0)	0,032

TABLO 3: Sağ hipokampal skleroza bağlı mesial temporal lob epilepsisi (MTLE-HS), sol MTLE-HS ve kontrol gruplarındaki hipokampal ve ekstrapokampal yapıların manyetik rezonans volumetrik ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Sağ MTLE-HS (n=14)	Sol MTLE-HS (n=14)	Kontrol (n=36)	p	
Sağ hipokampus	1356,2±450,8	1891,3±427,8	2270,2±381,8	<0,001	Sağ MTLE-HS- Sol MTLE-HS p=0,003 Sağ MTLE-HS-Kontrol p<0,001 Sol MTLE-HS-Kontrol p=0,012
Sol hipokampus	2008,9 (987,4- 27363,6)	675,6 (258,3-1694,7)	2210,7 (1498,3-3057,7)	<0,001	Sağ MTLE-HS- Sol MTLE-HS p<0,001 Sağ MTLE-HS-Kontrol p=0,12 Sol MTLE-HS-Kontrol p<0,001
Sağ amigdala	352,1±49,2	476,0±89,9	446,5±42,7	<0,001	Sağ MTLE-HS- Sol MTLE-HS p<0,001 Sağ MTLE-HS-Kontrol p<0,001 Sol MTLE-HS-Kontrol p=0,239
Sol amigdala	405,8 (274,7-488,1)	316,6 (76,6-537,7)	430,7 (324,9-530,9)	0,002	Sağ MTLE-HS- Sol MTLE-HS p=0,035 Sağ MTLE-HS-Kontrol p=0,09 Sol MTLE-HS-Kontrol p=0,001
Korpus kallozum	6778,1±1404,3	6382,6±1771,1	6587,9±1156,9	0,509	
Sağ parahipokampal girus	414,6±55,4	470,2±71,9	574,7±74,7	<0,001	Sağ MTLE-HS- Sol MTLE-HS p=0,101 Sağ MTLE-HS-Kontrol p<0,001 Sol MTLE-HS-Kontrol p<0,001
Sol parahipokampal girus	462,1±71,9	416,7±67,2	573,4±71,9	<0,001	Sağ MTLE-HS- Sol MTLE-HS p=0,215 Sağ MTLE-HS-Kontrol p<0,001 Sol MTLE-HS-Kontrol p<0,001
Sağ talamus	1829,4±159,2	1967,2±207,9	2046,7±249,1	0,012	Sağ MTLE-HS- Sol MTLE-HS p=0,242 Sağ MTLE-HS-Kontrol p=0,009 Sol MTLE-HS-Kontrol p=0,502
Sol talamus	1871,0±195,2	1759,7±208,0	1978,3±257,9	0,014	Sağ MTLE-HS- Sol MTLE-HS p=0,429 Sağ MTLE-HS-Kontrol p=0,324 Sol MTLE-HS-Kontrol p=0,013
Sağ serebellum	73032,2±8663,6	65112,6±14887,3	68856,5±8181,9	0,123	
Sol serebellum	73369,6 (56955,3-90445,0)	66309,9 (22381,7-76242,7)	68522,5 (43820,7-82935,9)	0,126	

TABLO 4: Hasta grubunda febril konvulsiyon öyküsü olan ve olmayan hastalarda volumetrik ölçümlerin karşılaştırılması.

	FK (+) (n=12)	FK (-) (n=16)	p
Sağ hipokampus	1489,5±519,9	1724,4±494,8	0,235
Sol hipokampus	846,9 (297,3-2104,0)	1713,6 (259,3-2763,6)	0,030
Sağ amigdala	405,5±103,1	420,5±91,5	0,688
Sol amigdala	348,3 (216,7-458,1)	376,7 (76,6-537,7)	0,802
Korpus kallozum	6214,9±1543,7	6854,4±1652,0	0,298
Sağ parahipokampal girus	449,3±42,7	437,3±84,8	0,660
Sol parahipokampal girus	416,1±55,8	456,9±79,5	0,141
Sağ talamus	1817,4±195,7	1958,9±176,2	0,050
Sol talamus	1710,4±173,1	1894,1±197,3	0,016
Sağ serebellum	65267,7±16296,7	71925,9±8448,4	0,171
Sol serebellum	70591,7 (22381,7-82341,6)	69461,8 (54025,8-90445,0)	0,318

FK: Febril konvulsiyon.

TABLO 5: Hasta grubunda kafa travması öyküsü olan ve olmayan hastalarda volumetrik ölçümlerin karşılaştırılması.

	Kafa travması (+) (n=9)	Kafa travması (-) (n=19)	p
Sağ hipokampus	1889,1±411,7	1498,0±512,9	0,056
Sol hipokampus	1694,7 (268,3-2675,7)	1250,9 (397,3-2763,6)	0,749
Sağ amigdala	453,2±93,1	395,6±92,6	0,137
Sol amigdala	397,0 (76,7-488,1)	355,0 (216,7-537,7)	0,605
Korpus kallozum	7047,9±1843,7	6358,9±1441,7	0,290
Sağ parahipokampal girus	444,7±101,1	441,2±51,1	0,905
Sol parahipokampal girus	459,9±97,2	429,7±57,4	0,308
Sağ talamus	1977,1±221,3	1860,9±174,9	0,144
Sol talamus	1856,3±265,4	1796,0±176,3	0,480
Sağ serebellum	66638,8±17868,9	70225,2±9612,2	0,493
Sol serebellum	66690,1 (22381,7-90445,0)	71466,0 (47001,6-82341,6)	0,863

Araştırmalarda, hipokampus ve hipokampus dışı yapılarda meydana gelen hücresel kaybın rekürren nöbetlere bağlı serebral reorganizasyon sonucu meydana geldiği ileri sürülmüştür.²¹ Bazı çalışmalarda ise uzamış FK, kafa travması, perinatal hipoksi gibi inisiyal presipitan hasara yol açan faktörlerin hipokampus ile bağlantılı yapılarda dis-konneksiyon yaratarak volumetrik azalmaya neden

olduğu bildirilmiştir.^{11,12} Ancak patofizyolojik olarak MTLE'deki hipokampal ve ekstrapokampal hasar sürecinin nasıl meydana geldiği ve bu süreçte yer alan etiyolojik ve klinik faktörlerin ne olduğu tam olarak kesinlik kazanmamıştır.

Mesial temporal lob epilepsisinde, hipokampus ile ilişkili yapılardaki değişiklikler rutin radyolojik yöntemler ile saptanamamaktadır. MTLE'de ekstrapokampal alanlardaki volumetrik azalma, ilk kez yüksek çözünürlüklü MRG ile yapılan manuel morfolometrik ölçümlerde ve mesial temporal lobun segmentasyon analizlerinde gösterilmiştir.^{13,22} Ancak bu çalışmalarda sadece hipokampus ile anatomik komşuluğu olan ekstrapokampal limbik yapılara yoğunlaşmıştır. Son yıllarda ise MRV ve VBM gibi daha gelişmiş yöntemlerin kullanılması ile, MTLE'de farklı kortikal ve subkortikal alanlarda da volumetrik değişikliklerin görülebileceği bildirilmiştir.^{10,23,24} Nöropatolojik ve morfolometrik çalışmalarda ise MTLE'deki volumetrik değişikliklerin ağırlıklı olarak sklerotik hipokam-

TABLO 6: Hasta grubunda hipokampal ve ekstrapokampal volumlerin klinik faktörler ile ilişkisi.

	Nöbet başlangıç yaşı	Hastalık süresi	Nöbet sıklığı
Sağ hipokampus	(r= -0,054) (p= 0,786)	(r= 0,219) (p= 0,264)	(r= -0,139) (p= 0,481)
Sol hipokampus	(r= -0,057) (p= 0,772)	(r= -0,245) (p=0,209)	(r= -0,425) (p= 0,024)
Sağ amigdala	(r= 0,106) (p= 0,590)	(r= 0,443) (p=0,065)	(r= -0,142) (p= 0,472)
Sol amigdala	(r= -0,054) (p= 0,786)	(r=0,116) (p=0,557)	(r= -0,390) (p= 0,040)
Korpus kallozum	(r= 0,122) (p= 0,537)	(r=0,058) (p=0,770)	(r= -0,373) (p= 0,052)
Sağ parahipokampal girus	(r= 0,260) (p= 0,181)	(r=0,330) (p=0,086)	(r= -0,064) (p= 0,745)
Sol parahipokampal girus	(r= 0,326) (p= 0,09)	(r= -0,478) (p=0,01)	(r= -0,349) (p= 0,069)
Sağ talamus	(r= 0,309) (p= 0,109)	(r= -0,103) (p= 0,604)	(r= 0,163) (p= 0,407)
Sol talamus	(r= 0,210) (p= 0,283)	(r= -0,404) (p= 0,033)	(r= 0,088) (p= 0,656)
Sağ serebellum	(r= -0,266) (p= 0,172)	(r= -0,114) (p= 0,565)	(r= -0,329) (p= 0,088)
Sol serebellum	(r= -0,201) (p=0,305)	(r= -0,157) (p= 0,426)	(r= -0,384) (p= 0,044)

pusun ipsilateralinde görüldüğü ileri sürülmüştür.²⁵ Cendes ve ark. tarafından, MTLE hastalarının %50-76'sında hipokampal atrofiye ipsilateral amigdala atrofisinin de eşlik edebileceği bildirilmiştir.⁹ Tedaviye dirençli temporal lob epilepsisi tanısı alan bireylerin MRV incelemelerinde ise, hipokampal atrofi olan bireylerin amigdala volumlerinin de düşük olduğu tespit edilmiştir.¹⁰ Benzer bir şekilde Ferreira ve ark. tarafından, hipokampal atrofi olan 115 hastanın %37'sinde ipsilateral parahipokampal girus (PHG) atrofi görülebileceği bildirilmiştir.²⁶ Yine bilateral talamus volumlerinin incelendiği iki ayrı çalışmada, sklerotik hipokampusun ipsilateralindeki talamik yapılarda hücresel kayıp ve atrofi ile uyumlu bulgular elde edilmiştir.^{27,28} Çalışmamızda da, her iki hasta grubunda ipsilateral amigdala, PHG ve talamus volumlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu izlendi. MTLE tanılı bireylerde, intrakranial elektrotlarla yapılan elektroensefalografik incelemelerinde ipsilateral ekstrapokampal atrofinin hipokampal deşarjların yayılımını sağlayan devreler üzerinden gerçekleştiği bildirilmiştir.²⁹ Bu nedenle bulgularımız, hipokampus kaynaklı deşarjların mesial temporal devreler üzerinden ipsilateral temporolimbik yapıları etkileyebileceğini gösteren literatürdeki diğer çalışmaları destekler nitelikteydi.^{9,24,27}

Çalışmamızda hipokampusun ipsilateralindeki yapılardaki volumetrik değişikliklere ek olarak, sağ MTLE grubunda kontralateral hipokampus, sol MTLE'de ise kontralateral hipokampus ve PHG volumünde düşüklük olduğu belirlendi. Çalışmamıza benzer bir şekilde, Quigg ve ark. tarafından yapılan iki ayrı çalışmada unilateral MTLE'de kontralateral hipokampal volumlerin anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır.^{30,31} Deneysel ve klinik araştırmalarda, MTLE'deki unilateral hipokampal deşarjların, dorsal hipokampal kommisür aracılığı ile kontralateral hipokampusa yayılarak atrofik değişikliklere katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür.³² Çalışmamızda kontrolateral parahipokampal atrofinin sol MTLE'de görülmesi, dominant hemisferin sahip olduğu zengin bağlantılar sayesinde sol hipokampal deşarjların karşı hemisferi daha yoğun bir şekilde etkilemesine bağlı olabilir.²⁵

Çalışmamızda, komplike FK öyküsü ve artmış nöbet sıklığının sol hipokampal volumlerdeki azalma ile ilişkili olduğu saptanırken, hastalık süresi ve nöbet başlangıç yaşı ile hipokampal volumler arası herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Yapılan araştırmalarda, MTLE hastalarının yaklaşık %87'sinde başlangıç hasarına neden olabilecek presipitan bir faktörün var olduğu, bunlar arasında da en sık febril nöbetlerin hipokampal atrofi oluşumunda rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.^{6,10} Bazı görüşler ise febril nöbetlerin aksine, uzamış hastalık süresi ve artmış nöbet sıklığının hipokampal atrofi ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.^{8,9} Ancak hipokampustaki volem kaybının esas olarak başlangıçtaki febril konvülsiyonlarla mı, yoksa rekürren nöbetlerle mi oluştuğu konusu halen netlik kazanmamıştır.¹⁰ Bazı görüşler iki sürecin de ortak olarak hipokampal atrofiye katkıda bulunduğunu desteklemektedir.³³ Çalışmamızda da benzer şekilde hipokampusa ait volumetrik ölçümler ile hem FK öyküsü hem de artmış nöbet sıklığı arasında ters yönde bir ilişki olduğu izlenmiştir.

Çalışmamızda uzamış hastalık süresinin sol PHG volumü ile negatif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamıza benzer bir şekilde MTLE-HS tanısı alan hastaların MRV ile değerlendirildiği bir çalışmada, 20 yıldan daha uzun süreli hastalık öyküsü olan bireylerde PHG volumlerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptanmış, ve bu nedenle MTLE-HS saptanan kişilerde PHG alanının da incelenmesi gerektiği ileri sürülmüştür.²⁶

Çalışmamızda artmış nöbet sıklığı ile sol amigdala volumü arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Amigdala volumü ve nöbet özellikleri arasındaki ilişki konusunda literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Morfometrik analizlerin yapıldığı MRV çalışmalarının bazılarında hipokampus, amigdala ve entorinal korteksteki atrofik değişikliklerin uzamış hastalık süresi ve artmış nöbet sıklığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{8,34} Buna karşın Cendes ve ark. tarafından amigdala volumlerinin ağırlıklı olarak FK öyküsü olan bireylerde düşük olduğu iddia edilmiştir.³⁵ Başka bir çalışmada ise klinik veya etiyolojik faktörler ile amigdala volumleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.¹⁰ Bronnen ve ark., literatürdeki bu farklı sonuçların MRV

yöntemlerindeki farklı anatomik ve teknik ölçüm metodlarından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir.³⁶ Ancak çalışmamızda, yaş, cinsiyet, baş büyüklüğü gibi farklılıkları ortadan kaldıracak şekilde tüm volumetrik ölçümlerin normalize edilmesi ve gruplar arasında düzeltilmiş volumlere ait değişikliklerin incelenmesi, çalışmamızı literatürdeki diğer çalışmalardan üstün kılabilecek özellikler arasında gösterilebilir.

Çalışmamızda, artmış nöbet sıklığının sol amigdalanın yanı sıra sol serebellar volumlerle de negatif yönde korelasyona sahip olduğu tespit edildi. Yapılan araştırmalarda MTLE'de görülen serebellar dejenerasyonun, febril nöbetler, uzamış hastalık süresi, fenitoin kullanımı ve artmış nöbet sıklığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.¹⁰ MRV ve SPECT yöntemi ile serebellar ölçümlerin yapıldığı bir çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde artmış nöbet sıklığının serebellar atrofi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.³⁷ Normal şartlarda serebellumun, epileptik deşarjlar sırasında nöbet odağını inhibe edici etkisi olduğu bilinmektedir.³⁸ Bu hastalarda nöbet sıklığının fazla olması, kronik dönemde serebellumun, serebrocerebellar yolaklar aracılığı ile ipsilateral veya kontrolateral atrofiye uğramasına neden olabilir. Bu duruma da serebellar diaskizi adı verilmektedir.^{38,39} Çalışmamızda,

özellikle artmış nöbet sıklığı ve sol serebellar volumlerdeki azalma arasındaki ilişki, kronik dönemde atrofi ile sonuçlanan serebellar diaskizinin dolaylı bir habercisi olabilir.

Epilepsi modeli oluşturulan ratlarda, febril nöbetlerin ve artmış nöbet sıklığının talamusta hücre kaybına neden olabileceği deneysel olarak gösterilmiştir.⁴⁰ Klinik çalışmalarda FK öyküsü, uzamış hastalık süresi ve rekürren nöbetlerin MTLE'li bireylerde görülen talamik atrofi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{10,28,40} Bizim çalışmamızda da, FK öyküsünün sağ ve sol talamus volumleri, uzamış hastalık süresinin ise sol talamus volumlerindeki azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bulgularımız, klinik ve deneysel çalışmalarda ispatlanan febril nöbetlerin ve rekürren hipokampal deşarjların mamillotalamik devreler aracılığı ile talamusu da etkileyebileceği görüşünü bir kez daha destekler niteliktedir.^{27,40}

Sonuç olarak; çalışmamızda MTLE-HS'li hastalardaki atrofik değişikliklerin yalnızca hipokampusu sınırlı olmadığı, hipokampus dışındaki bazı ekstrapokampal alanlarda da atrofik değişiklikler görülebileceği gösterilmiştir. FK öyküsü, artmış nöbet sıklığı ve uzamış hastalık süresi hipokampal ve ekstrapokampal değişiklikler ile ilişkili olabilir.

KAYNAKLAR

1. Wieser HG; ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004;45(6):695-714.
2. Panayitopoulos CP. Symptomatic and cryptogenic (probably symptomatic) focal epilepsies. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. 2nd ed. New York: Springer Health Care; 2010. p.435-97.
3. Hufnagel A, Elger CE, Pels H, Zentner J, Wolf HK, Schramm J, et al. Prognostic significance of ictal and interictal epileptiform activity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(6):1146-53.
4. Wieser HG, Engel J Jr, Williamson PD, Babb TL. Surgically remediable temporal lobe syndromes. In: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of The Epilepsies*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993. p.49-63.
5. Engel J Jr, Williamson PD, Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy. In: Engel J Jr, Peddley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.2417-26.
6. Sokol DK, Demyer WE, Edwards-Brown M, Sanders S, Garg B. From swelling to sclerosis: acute change in mesial hippocampus after prolonged febrile seizure. *Seizure* 2003;12(4):237-40.
7. Lewis DV. Losing neurons: selective vulnerability and mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 7):39-44.
8. Salmenperä T, Kälviäinen R, Partanen K, Pitkänen A. Hippocampal and amygdaloid damage in partial epilepsy: a cross-sectional MRI study of 241 patients. *Epilepsy Res* 2001;46(1):69-82.
9. Cendes F, Andermann F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Watson C, et al. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993;43(4):719-25.
10. Szabó CA, Lancaster JL, Lee S, Xiong JH, Cook C, Mayes BN, et al. MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(10):2155-60.
11. Bonilha L, Edwards JC, Kinsman SL, Morgan PS, Fridriksson J, Rorden C, et al. Extrahippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(4):519-28.
12. Riederer F, Lanzenberger R, Kaya M, Prayer D, Serles W, Baumgartner C. Network atrophy in temporal lobe epilepsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology* 2008;71(6):419-25.

13. Bonilha L, Kobayashi E, Rorden C, Cendes F, Li LM. Medial temporal lobe atrophy in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(12):1627-30.
14. Watson C, Andermann F, Gloor P, Jones-Gotman M, Peters T, Evans A, et al. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992;42(9):1743-50.
15. Jack CR Jr. MRI-based hippocampal volume measurements in epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(6):21-9.
16. Szabó CA, Lancaster JL, Xiong J, Cook C, Fox P. MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in normal persons. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(4):644-7.
17. Burgmans S, van Boxtel MP, van den Berg KE, Gronenschild EH, Jacobs HI, Jolles J, et al. The posterior parahippocampal gyrus is preferentially affected in age-related memory decline. *Neurobiol Aging* 2011;32(9):1572-8.
18. Luders E, Narr KL, Zaidel E, Thompson PM, Jancke L, Toga AW. Parasagittal asymmetries of the corpus callosum. *Cereb Cortex* 2006;16(3):346-54.
19. Watson C, Jack CR Jr, Cendes F. Volumetric magnetic resonance imaging. Clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997;54(12):1521-31.
20. Insausti R, Juottonen K, Soininen H, Insausti AM, Partanen K, Vainio P, et al. MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(4):659-71.
21. Cascino GD. A cerebral network reflecting reorganization in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Curr* 2006;6(2):46-8.
22. Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain* 2003;126(Pt 2):462-9.
23. Braga B, Yasuda CL, Cendes F. White matter atrophy in patients with mesial temporal lobe epilepsy: Voxel-based morphometry analysis of T1- and T2-weighted MR images. *Radiol Res Pract* 2012;2012:481378. doi: 10.1155/2012/481378.
24. Pail M, Brázdil M, Marecek R, Mikl M. An optimized voxel-based morphometric study of gray matter changes in patients with left-sided and right-sided mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis (MTLE/HS). *Epilepsia* 2010;51(4):511-8.
25. Bonilha L, Rorden C, Halford JJ, Eckert M, Apenzeller S, Cendes F, et al. Asymmetrical extra-hippocampal grey matter loss related to hippocampal atrophy in patients with medial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(3):286-94.
26. Ferreira NF, de Oliveira V, Amaral L, Mendonça R, Lima SS. Analysis of parahippocampal gyrus in 115 patients with hippocampal sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3B):707-11.
27. Dreifuss S, Vingerhoets FJ, Lazeyras F, Andino SG, Spinelli L, Delavelle J, et al. Volumetric measurements of subcortical nuclei in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;57(9):1636-41.
28. Natsume J, Bernasconi N, Andermann F, Bernasconi A. MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2003;60(8):1296-300.
29. Wennberg R, Arruda F, Quesney LF, Olivier A. Preeminence of extrahippocampal structures in the generation of mesial temporal seizures: evidence from human depth electrode recordings. *Epilepsia* 2002;43(7):716-26.
30. Quigg M, Bertram EH, Jackson T. Longitudinal distribution of hippocampal atrophy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;27(2):101-10.
31. Quigg M, Bertram EH, Jackson T, Laws E. Volumetric magnetic resonance imaging evidence of bilateral hippocampal atrophy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(5):588-94.
32. Wang Y, Toprani S, Tang Y, Vrabcic T, Durand DM. Mechanism of highly synchronized bilateral hippocampal activity. *Exp Neurol* 2014 Jan;251:101-11. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.11.014.
33. Cendes F, Kobayashi E, Cendes IL, Andermann F, Andermann E. Familial temporal lobe epilepsies. In: Engel J Jr, ed. *Epilepsy A Comprehensive Textbook*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.2487-94.
34. Kälviäinen R, Salmenperä T. Do recurrent seizures cause neuronal damage? A series of studies with MRI volumetry in adults with partial epilepsy. *Prog Brain Res* 2002;135:279-95.
35. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology* 1993;43(6):1083-7.
36. Bronen RA, Fulbright RK, Kim JH, Spencer SS, Spencer DD, al-Rodhan NR. Regional distribution of MR findings in hippocampal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16(6):1193-200.
37. Bohnen NI, O'Brien TJ, Mullan BP, So EL. Cerebellar changes in partial seizures: clinical correlations of quantitative SPECT and MRI analysis. *Epilepsia* 1998;39(6):640-50.
38. Sandok EK, O'Brien TJ, Jack CR, So EL. Significance of cerebellar atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study. *Epilepsia* 2000;41(10):1315-20.
39. Meyer JS, Obara K, Muramatsu K. Diaschisis. *Neurol Res* 1993;15(6):362-6.
40. Bertram EH, Zhang DX, Mangan P, Fountain N, Rempel D. Functional anatomy of limbic epilepsy: a proposal for central synchronization of a diffusely hyperexcitable network. *Epilepsy Res* 1998;32(1-2):194-205.