



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**MESİAL TEMPORAL SKLEROZ VE TEMPORAL
LOB EPİLEPSİ CERRAHİSİ GEÇİREN
HASTALARDA MRG VE İŞİTMENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge VURAL

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

MESİAL TEMPORAL SKLEROZ VE TEMPORAL LOB EPİLEPSİ CERRAHİSİ GEÇİREN HASTALARDA MRG VE İŞİTMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge VURAL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan ÇAKIN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda eğitim sürecimi tamamlayıp nöroşirurji uzmanı olmamın haklı gururuyla;

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca yalnızca mesleki kimliğimi değil, hayata ve hekimliğe bakışımı da şekillendiren çok değerli hocalarım başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. M. Saim KAZAN olmak üzere, Prof. Dr. M. Recai TUNCER'e, Prof. Dr. S. Cem AÇIKBAŞ'a, Prof. Dr. Tanju UÇAR'a, Prof. Dr. Mahmut AKYÜZ'e, Prof. Dr. Murat ALTAŞ'a, Prof. Dr. Ethem T. GÖKSU'ya, Doç. Dr. Hakan ÇAKIN'a, Dr. Öğr. Üy. Ahmet ÖZAK'a, Öğr. Gör. Dr. Zafer ERDOĞAN'a, en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez aşamasında desteklerini esirgemeyen Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ebru APAYDIN DOĞAN'a, Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. A. Utku ŞENOL'a, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Levent RENDA'ya katkıları için teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık sürecimi birlikte yürüttüğüm, klinik yükü ve yoğun çalışma temposunu paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde ve ameliyathanede özveriyle görev yapan ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum bütün çalışma arkadaşlarıma ve bugüne kadar yoluma dokunan, katkı sunan, varlığıyla güç veren, bu sayfaya sığdıramayacağım herkese en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bugün olduğum kişi olmamı ve bugün bulunduğum noktaya ulaşmamı sağlayan, her zaman ve her koşulda desteklerini hiç esirgemeyen ve varlıklarıyla güç veren anneme, babama ve can kardeşim Müge'ye fedakarlıkları için minnettarım.

Bu süreçte özel teşekkürüm; uzmanlık eğitimi ve tez çalışmamın getirdiği yoğunluğa rağmen gösterdiği sabır, anlayış ve kesintisiz desteğiyle bu yolculuğu benim için hem sürdürülebilir hem de anlamlı kılan çok değerli hayat arkadaşım, hocam, meslektaşım Dr. Ş. Berat VURAL için. O olmasaydı, tüm bu sürecin çok daha zor ve yıpratıcı olacağı kuşkusuzdur.

Ve tabi ki en büyük teşekkürüm biricik oğlum Pamir'e. Birlikte geçirebileceğimiz pek çok zamanı çalışmaya ayırdığım dönemlerde gösterdiği sabır ve anlayış, benim için en kıymetli fedakarlıktır ve aynı zamanda asistanlık dönemimin en büyük kazanımlarından biri olarak kalacaktır.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	x
Şekiller Dizini	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Temporal Lob ve Mesial Yapılar	2
2.1.1. Makroanatomi	3
2.1.2. Mikroanatomi	5
2.1.3. Radyolojik Nöroanatomi	12
2.1.4. Cerrahi Nöroanatomi	15
2.1.5. Fonksiyonel Nöroanatomi	18
2.1.5.1. Temporal Lob	18
2.1.5.2. Hipokampus	22
2.1.5.3. Amigdala	24
2.2. İşitme	25
2.2.1. Anatomik Organizasyon	25
2.2.2. Fonksiyonel Organizasyon	31
2.2.3. Nörofizyoloji	34
2.2.3.1. Periferik İşitme Sistemi	34
2.2.3.2. Santral İşitme Sistemi	35
2.2.3.2.1. Beyin Sapı Düzeyi	35
2.2.3.2.2. Diensefalon Düzeyi	36
2.2.3.2.3. Serebral Korteks Düzeyi	37
2.3. Epilepsi	38
2.3.1. Tanım	38
2.3.2. Epidemiyoloji	38
2.3.3. Tarihçe	38
2.3.4. Patofizyoloji	39

2.3.5. Sınıflama	42
2.3.5.1. Anatomik Sınıflama	42
2.3.5.2. Etyolojik Sınıflama	43
2.3.5.3. Klinik Sınıflama	43
2.4. Mesial Temporal Skleroz	44
2.4.1. Genel Bilgiler	44
2.4.2. Etyoloji	46
2.4.3. Klinik	47
2.4.4. Tanısal Yaklaşımlar	47
2.4.4.1. Yapısal Görüntüleme Teknikleri	48
2.4.4.2. Fonksiyonel Görüntüleme Teknikleri	51
2.4.4.3. Yapısal ve Fonksiyonel Görüntüleme Tekniklerinin Birleşimi	55
2.4.4.4. Nörogörüntülemeye Yorum ve Sınırlılıklar	57
2.4.5. Cerrahi Tedavi Seçenekleri	57
2.4.5.1. Genel Bilgiler	57
2.4.5.2. Tarihçe	58
2.4.5.3. Cerrahi Planlama	60
2.4.5.4. Minimal İnvaziv Yaklaşımlar	62
2.4.5.4.1. Radyofrekans Termokoagülasyon	62
2.4.5.4.2. MRG Eşliğinde Lazer Ablasyon	63
2.4.5.4.3. Vagal Sinir Stimülasyonu	64
2.4.5.4.4. Hipokampal Derin Beyin Stimülasyonu	65
2.4.5.4.5. Anterior Talamik Nükleus Stimülasyonu	66
2.4.5.4.6. Kapalı Döngü Nörostimülasyon	67
2.4.5.4.7. Hipokampal Transeksiyon	68
2.4.5.4.8. Stereotaktik Radyocerrahi	68
2.4.5.4.9. Odaklanmış Ultrason	69
2.4.5.5. Rezektif Cerrahi Seçenekleri	69
2.4.5.5.1. Temporal Lobektomi	70
2.4.5.5.2. Kortikoamigdalohipokampektomi	70
2.4.5.5.3. Kortikoamigdaloektomi	70
2.4.5.5.4. Selektif Amigdalohipokampektomi	71
2.4.5.5.5. Parahipokampektomi	71
2.4.6. Cerrahi Teknik	72
2.4.6.1. Anterior Temporal Lobektomi/Amigdalohipokampektomi	72

2.4.6.2. Selektif Amigdalohipokampektomi	73
2.4.6.3. Parahipokampektomi	77
3. GEREÇ VE YÖNTEM	79
3.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay	79
3.2. Katılımcı Seçimi, Görüntüleme Kriterleri	82
3.3. Görüntüleme Protokolleri	84
3.4. VBM İş Akışı	90
3.5. Veri İşleme ve Güvenilirlik	97
3.6. İstatistiksel Yöntemler	98
4. BULGULAR	100
5. TARTIŞMA	108
5.1. Klinik Sonuçlar	108
5.2. VBM Ölçüm Sonuçları	113
6. SONUÇLAR	123
6.1. Özgün Değer	125
6.2. Limitasyonlar	126
6.3. Gelecek Çalışmalar için Öneriler	128
7. ÖZET	130
8. ABSTRACT	132
9. KAYNAKLAR	134
10. EKLER	159
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Onayı	159

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

MTLE	Mesial Temporal Lob Epilepsisi
HS	Hipokampal Skleroz
MTS	Mesial Temporal Skleroz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
VBM	Voksel-Tabanlı Morfometri
STG	Superior Temporal Girus
PT	Planum Temporale
PP	Planum Polare
ATL/AH	Anterior Temporal Lobektomi + Amigdalohipokampektomi
TTG	Transvers Temporal Girus
ITG	İnferior Temporal Girus
FG	Füziform Girus
PHG	Parahipokampal Girus
IKN	İnferior Koroidal Nokta
EK	Entorhinal Korteks
ICA	İnternal Karotis Arter
MCA	Orta Serebral Arter
PCA	Posterior Serebral Arter
AKA	Anterior Koroidal Arter
DG	Dentat Girus
MC	Mamiller Cisim
CA	Cornu Ammonis
TLE	Temporal Lob Epilepsisi

DWI	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
ADC	Görünür Difüzyon Katsayısı
ROI	Region of Interest
SAH	Selektif Amigdalohipokampektomi
MTG	Middle Temporal Girus
AH	Amigdalohipokampektomi
SinG	Singulat Girus
LG	Lingual Girus
BA	Brodmann Alanı
ACC	Anterior Singulat Korteks
MCC	Mid-Singulat Korteks
PCC	Posterior Singulat Korteks
RSC	Retrosplenial Korteks
MGN	Medial Genikülat Nükleus
STS	Superior Temporal Sulkus
LIP	Lateral Intrapariyetal Alan
VIP	Ventral Intrapariyetal Alan
Tpt	Temporal Pariyetotemporal Bölge
AG	Angular Girus
SMG	Supramarginal Girus
AVKN	Anteroventral Koklear Nükleus
PVKN	Posteroventral Koklear Nükleus
DKN	Dorsal Koklear Nükleus
MSO	Medial Superior Olivar Kompleks
LSO	Lateral Superior Olivar Kompleks

İK	İnferior Kollikulus
KN	Koklear Nükleus
SOC	Superior Olivar Kompleks
FDG-PET	Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DTI	Difüzyon Tensör Görüntüleme
FA	Fraksiyonel Anizotropi
MD	Ortalama Difüzyon
fMRG	Fonksiyonel MRG
ASL	Arteriyel Spin Labeling
EEG	Elektroensefalografi
iEEG	İnvaziv Elektroensefalografi
SEEG	Stereoelektroensefalografi
ECoG	Elektrokortikografi
MRS	MR Spektroskopi
NAA	N-asetil aspartat
Cho	Kolin
Cr	Kreatin
FKD	Fokal Kortikal Displazi
AEİ	Antiepileptik İlaç
LITT	Lazer İnterstisyel Termal Tedavi
RNS	Responsif Nörostimülasyon
RF-TC	Radyofrekans Termokoagülasyon
MRgLITT	MRG Eşliğinde Lazer Ablasyon
ATL	Anterior Temporal Lobektomi

VNS	Vagal Sinir Stimülasyonu
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi
DBS	Derin Beyin Stimülasyonu
Hip-DBS	Hipokampal DBS
STN	Subtalamik Nükleus
GPI	Globus Pallidus Internus
ANT	Anterior Talamik Nükleus
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi
HT	Hipokampal Transeksiyon
SRS	Stereotaktik Radyocerrahi
FUS	Odaklanmış Ultrason
CAH	Kortikoamigdalohipokampektomi
CA	Kortikoamigdalektomi
PHC	Parahipokampektomi
MPR	Multiplanar Reformasyon
SPM	Statistical Parametric Mapping
CAT12	Computational Anatomy Toolbox
SParG	Superior Pariyetal Girus
SMN	Sentromedian Nükleus

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Temporal lob giruslarının cerrahi sınıflaması	15
2.2. Temporal lob sulkuslarının cerrahi sınıflaması	15
2.3. Hipokampus bölümleri ve lokalizasyonları	17
2.4. MTS’de MRG bulguları	50
3.1. Preoperatif MRG segmentasyon kalite analizleri	88
3.2. Postoperatif MRG segmentasyon kalite analizleri	89
4.1. Hastalara ait demografik, klinik, patolojik ve cerrahi özelliklerin dağılımı	102
4.2. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistiksel bulgular	103
4.3. Sadece kontralateral değerlendirilen anatomik bölgelere ait istatistiksel veriler	106
4.4. Bilateral değerlendirilen anatomik bölgelere ait istatistiksel veriler	107

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hipokampal formasyon yapısı ve majör bağlantıları	8
2.2. MRG T1-ağırlıklı koronal kesit üzerinde anatomik yapılar	12
2.3. İşitme sistemindeki başlıca asendan yollar	32
2.4. İşitme sistemindeki başlıca desendan yollar	33
2.5. Mesial temporal skleroz oluşumu	41
2.6. MTS’de örnek MRG T2-ağırlıklı koronal kesit	50
3.1. İşitme şikâyeti değerlendirilme kriterleri	83
3.2. SPM üzerinde kullanılan CAT12 uygulama arayüzleri	91
3.3. CAT12 segmentasyon rapor örneği	93

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi, yineleyici epileptik nöbetlerle seyreden, kronik ve heterojen bir santral sinir sistemi hastalığıdır. Mesial temporal lob epilepsisi (MTLE), erişkinlerde en sık görülen farmakorezistan epilepsi alt tiplerinden biridir ve cerrahi tedavi için en iyi tanımlanmış sendromlardan birini oluşturur. MTLE olgularında en sık karşılaşılan patolojik zemin, hipokampal skleroz (HS) ile karakterize Mesial Temporal Skleroz (MTS) olup; bu durum, hipokampal nöronal kayıp, gliosis ve mesial temporal yapılarda hacimsel ve mikroyapısal değişikliklerle birliktedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); MTLE ve MTS tanısının konulmasında, preoperatif cerrahi planlamada ve postoperatif yapısal değişikliklerin izlenmesinde temel görüntüleme yöntemidir. Konvansiyonel MRG’de hipokampal atrofi ve T2/FLAIR hiperintensitesi, MTS için karakteristik bulgular olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte son yıllarda gelişen yüksek çözünürlüklü yapısal MRG, voksel-tabanlı morfometri (VBM) ve otomatik segmentasyon yöntemleri, hipokampusun ve eşlik eden kortikal-subkortikal yapıların nicel olarak değerlendirilebilmesine olanak tanımış; TLE’nin yalnızca fokal bir hipokampal patoloji değil, daha geniş bir nöroanatomik ağ hastalığı olduğunu ortaya koymuştur.

Temporal lob; hipokampus ve amigdalanın yanı sıra primer ve sekonder işitsel korteks, konuşma ile ilişkili alanlar ve multimodal entegrasyondan sorumlu birçok kortikal ve subkortikal bölgeyi içermektedir. Superior temporal girus (STG), Heschl girusu, planum temporale (PT) ve planum polare (PP) gibi yapılar; işitsel uyarıların kortikal düzeyde işlenmesi, fonem ayrımı, konuşmanın algılanması ve karmaşık seslerin analizinde kritik rol oynamaktadır. MTLE cerrahisi; özellikle anterior temporal lobektomi ve amigdalohipokampektomi (ATL/AH), bu anatomik yapıların komşuluğunda uygulanmakta, dolayısıyla yalnızca bellek ve dil gibi bilişsel işlevler üzerine değil, işitme ve işitsel işleme üzerinde de potansiyel etkilere yol açabilmektedir.

Literatürde MTLE cerrahisi sonrası nöropsikolojik profil, bellek ve dil fonksiyonları ayrıntılı biçimde incelenmiş olsa da işitme ve santral işitsel

işleme üzerindeki etkiler daha sınırlı sayıda çalışma ile değerlendirilmiştir. Çoğu klinik uygulamada odak, periferik işitme kaybı açısından temel odyolojik tarama ile sınırlı kalmakta; işitsel kortikal reorganizasyon, temporal lob asimetrisi, mesial yapıların ve ilişkili ağların yapısal değişiklikleri ile odyolojik bulguların birlikte ele alındığı bütüncül çalışmalar görece az sayıdadır. Özellikle MTS tanılı ve cerrahi geçiren hasta grubunda, MRG bulguları ile işitme parametreleri arasındaki ilişkinin sistematik olarak incelenmesi hem cerrahi planlama hem de postoperatif takip açısından klinik değere sahiptir.

Bu bağlamda, MTS tanısı ile MTLE cerrahisi uygulanan hastalarda, preoperatif ve postoperatif MRG bulgularının ve ileri odyolojik değerlendirmelerin birlikte analiz edilmesi; hem temporal lobun işitsel ağ içindeki rolünü daha iyi anlamaya, hem de cerrahi girişimlerin işitme üzerine olası etkilerini ortaya koymaya katkı sağlayacaktır. Ayrıca, hipokampal hacim değişiklikleri, eşlik eden atrofi paternleri ve beyaz cevher yollarındaki bozulmanın; işitme eşiği, konuşmayı ayırt etme skorları ve diğer ileri odyolojik parametrelerle ilişkisinin incelenmesi, MTS'li hastalarda yapısal ve fonksiyonel ilişkilere dair yeni veriler sunma potansiyeline sahiptir.

Bu tez çalışmasının genel amacı, MTS tanısı ile MTLE cerrahisi geçiren hastalarda, MRG bulgularının işitsel yollarındaki etkilerini incelemek ve cerrahi tedavinin işitme fonksiyonu üzerindeki olası etkilerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TEMPORAL LOB VE MESİAL YAPILAR

“Temporal” kelimesi Latince “tempus” (zaman) kelimesinden köken alır. Bazı kaynaklara göre yaş almanın işareti olan gri saçların erkeklerde ilk olarak temporal bölgede belirmesi zamanın bir göstergesi olarak görülürdü ve bu nedenle bu isim verilmiştir (1).

2.1.1. MAKROANATOMİ

Temporal lobun kortikal olarak bakıldığında dört yüzeyi mevcuttur. Bunlar; superior, inferior, lateral ve medial olarak sınıflandırılır.

Superior Yüzey:

Sylvian fissüre komşu olan bu kortikal alan, literatürde sıklıkla operküler yüzey ya da superior temporal düzlem olarak da adlandırılmaktadır. Önden arkaya doğru üç ana bileşenden oluşur: PP, Heschl girusu olarak da bilinen transvers temporal girus (TTG) ve PT. Bu yüzey, serebral hemisferin lateral konveksitesinden başlayarak Sylvian sisternanın derinlerine doğru uzanır ve temporal lob ile insula arasında yer alan inferior limitan sulkusa kadar devam eder (2).

Inferior Yüzey:

Bu yüzey lateralden mediale doğru üç ana girustan oluşur: inferior temporal girusun (ITG) inferior yüzeyi, füziform girus (FG) ve parahipokampal girus (PHG). ITG ile FG arasında lateral oksipitotemporal sulkus yer alırken; FG ile PHG arasındaki sınırı önde rhinal sulkus, daha posterior düzeyde ise kollateral sulkus (medial oksipitotemporal sulkus) belirler. Kollateral sulkus, lateral ventrikülün temporal boynuzu ve atriumun tabanında içe doğru bir kabarıklık oluşturarak sırasıyla; kollateral eminens ve kollateral trigon olarak adlandırılan yapıların ortaya çıkmasına neden olur (3).

Lateral Yüzey:

Yukarıda Sylvian fissür ile aşağıda kafa tabanının kemik yapıları ile sınırlanmıştır. Preoksipital çentik ile parietooksipital sulkusu birleştiren hayali bir çizgi olan lateral parietotemporal çizgi ile oksipital lobdan ayrılır. Sylvian fissürün posterior ucu ile lateral parietotemporal çizgiyi birleştiren dik hayali bir çizgi ile de parietal lobdan ayrılmaktadır. Lateral yüzey; birbirine paralel olarak yerleşmiş superior, middle ve inferior temporal giruslar ile bunları birbirinden ayıran superior ve inferior sulkuslardan oluşmaktadır.

Medial Yüzey:

Temporal lobun medial yüzeyi, farklı embriyolojik ve histolojik kökenden gelen yapıların bir arada bulunması ve diğer yüzeylere kıyasla farklı damar yapılarıyla komşuluğu nedeniyle oldukça karmaşık bir anatomi sergiler. Mesial temporal bölge anatomik olarak üç ana alt bölüme ayrılabilir: anterior, orta ve posterior kısım. Anterior bölüm; rhinal sulkus ve unkusun anterior ucundan başlayarak inferior koroidal noktaya (IKN) kadar uzanır; orta bölüm, IKN'den kuadrigeminal plak düzeyinde yer alan bazal parietotemporal sulkus seviyesine kadar devam eder (4). Anterior bölümün temelini unkus oluşturur. Amigdalayı içeren unkusun anterior kesimi, superomedial yönde ön sirkülasyon arterlerinden kaynaklanan perforan arterlerin beyne giriş yaptığı bölge olan anterior perforan substans ile komşudur. Unkusun posterior bölümü ise superior ve inferior olmak üzere ikiye ayrılır; superior parça derininde hipokampus başını barındırırken, inferior parça entorhinal korteksi (EK) oluşturur. Unkusun anterior bölümü, internal karotis arter (ICA) ile orta serebral arterin (MCA) proksimal segmentlerini içeren karotid sisternaya komşudur. Unkusun apeksi okülomotor sinir ile yakın ilişkidir; posterior bölümü ise posterior serebral arteri (PCA) içeren krural sistern ve krus serebri ile komşuluk gösterir. Her iki bölüm de anterior koroidal arterle (AKA) yakın anatomik ilişki içindedir. Bu bölgede cerrahi ve radyolojik açıdan kritik bir referans noktası, unkusun arka sınırının en üstünde yer alan IKN'dir; bu nokta, hemen tüm hemisferlerde AKA'nın temporal boynuza girdiği yer olarak kabul edilir (3, 5).

Temporal lobun medial kısımlarını oluşturan hipokampus, dentat girus (DG), amigdala ve PHG; limbik lobun bileşenleri olarak değerlendirilir. Birbirleriyle süreklilik gösteren bu yapılar, lateral yönde rhinal ve kollateral sulkus düzeyine kadar uzanır. DG, hipokampal formasyonun bir parçasıdır; forniks ise hipokampusun koroidal fissür tarafında seyreden majör efferent traktusudur. Limbik sistemin temel devrelerinden biri olan Papez devresinde, hipokampustan çıkan impulslar fimbria ve forniks üzerinden mamiller cisimlere (MC) iletilir. PHG'nin inferior ve medial yüzeyleri, diğer neokortikal yüzeylerle benzer histolojik özellikler gösterirken; superior yüzeyi üç katmanlı hipokampus ile neokorteks arasında bir geçiş bölgesi niteliğindedir. Bu yüzeyde, mediobazal

bölgenin önemli arteriyel besleyicileri olan PCA'nın perforan dalları izlenir. PHG'nin anterior kısmı, entorhinal korteks olarak adlandırılır ve hipokampal formasyonu neokorteks ile ilişkilendiren ana bağlantı bölgesi olarak kritik bir rol üstlenir. EK, perforan ve alveolar yollar aracılığıyla hipokampal formasyona kortikal girdilerin büyük kısmını iletir. Her ne kadar forniks, hipokampustan çıkan başlıca efferent yol olarak kabul edilse de hipokampus ve subikulumu ait önemli bir çıktı bileşeni de doğrudan EK'ye projekte olmaktadır (5).

Temporal boynuzun iç yapısına bakıldığında, biri tabanda ikisi medial duvarda olmak üzere üç belirgin yapı dikkat çeker. Tabanı oluşturan kollateral eminens; kollateral sulkusun temporal boynuz içine doğru yaptığı girinti sonucu ventrikül lümenine yansır. Medial duvarda ise hipokampus ve koroid pleksus öne çıkan yapılardır. İnce bir miyelinli lif tabakası olan alveus ile örtülü hipokampus; baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç bölüme ayrılır. Forniks ile talamus arasında, İKN'den başlayarak lateral ventrikülde foramen Monro'ya kadar uzanan koroidal fissür yer alır. Forniksin superomedialinde, koroidal fissür boyunca ventrikül lümenine dahil olmayan ancak bu düzeyde görülebilen yapı talamustur (3,5).

2.1.2. MİKROANATOMİ

Amigdala

Amigdala, limbik sistemin önemli alt yapılarından biridir ve temporal lobun medial kısmında, unkus adı verilen yapının içinde yer alır. Subkortikal bir çekirdek kompleksi olup, anatomik olarak ön beyin (prosencefalon) ve bazal ganglion sisteminin bir parçası olarak kabul edilse de bağlantıları büyük oranda limbik sistem yapılarıyla olduğu için genellikle bu sistemin içinde incelenir.

Amigdala, temporal lobun ön ucu (temporal pol) ile lateral ventrikülün alt boynuzunun ucu arasında bulunur. Bu konumu nedeniyle hem olfaktör sistemden hem de iç organlardan gelen bilgileri alır. Amigdala, başlıca iki önemli yol aracılığıyla diğer limbik yapılara bağlanır: dorsal yol ve ventral yol (6). Dorsal yol, stria terminalis olarak adlandırılır. Talamusun üst yüzeyi boyunca kaudat çekirdeğin gövdesine komşu ilerler ve amigdala ile hipotalamus ve septal bölge arasında bağlantı kurar. Ventral yol, ventral amigdalo-fugal yol olarak bilinir.

Bazal ön beyin bölgesinden geçerek amigdala ile hipotalamus ve talamusun dorsomedial çekirdeği arasında bağlantı sağlar. Bu bağlantılar hormonal ve otonom yanıtların düzenlenmesinde rol oynar. Amigdala ayrıca septal bölge üzerinden diğer limbik yapılarla ve dorsomedial talamus aracılığıyla prefrontal korteksle ilişkilidir. İki hemisferdeki amigdala çekirdekleri arasında bağlantı anterior komissür aracılığıyla sağlanır.

Hipokampal Formasyon

Hipokampal formasyon; insan beyninin temporal lobu içinde, medial kısımda bulunan ve lateral ventriküllere doğru uzanan kavisli bir yapıdır (7). Anatomik özellikleri detaylı tanımlanmış olmasına rağmen fonksiyonu ve fizyolojisi oldukça karmaşık olup hala tam olarak ortaya koyulamamıştır. Hatta beyin yapıları içerisinde en çok araştırma yapılan doku hipokampustur. Esas olarak hafıza, duygudurumu, konum ve yön bulma gibi işlevleri vardır (8).

Antik dönemde anatomistler, bu zarif yapının simetrik çift yapılu formunu, koç boynuzuna benzetmiş ve bu nedenle hipokampusa Latince “koç boynuzu” anlamına gelen “cornu ammonis” adını vermişlerdir. Hipokampus ismi ise ilk kez Bologna’lı anatomist Giulio Cesare Aranzi tarafından 1564 civarında kullanılmıştır (9). Aranzi, bu yapının morfolojik formunu, denizata ile benzer bulmuş ve bu benzetme modern terminolojiye yerleşmiştir. Cornu ammonis terimi ise günümüzde de hipokampusun alt gruplarının kısaltmalarında (CA1, CA2, CA3) yaşamaya devam etmektedir. İlk kez Lorente de No (1934) tarafından sistematik biçimde kullanılmıştır (10). Literatürde “hipokampus” terimi kimi zaman yalnızca CA alanlarını kapsayacak şekilde, kimi zaman da hipokampal formasyonun tüm bileşenlerini tanımlayacak şekilde kullanılmaktadır. Güncel nöroanatomik yaklaşım; hipokampus proper (asıl hipokampus) terimini, CA3, CA2 ve CA1 alanlarını içerecek biçimde tanımlar (10). Hipokampal formasyonun diğer bileşenleri ise; DG, subikulum, presubikulum, parasubikulum ve EK olarak sıralanır. Bu yapılar, anatomik olarak farklı olsalar da tek bir fonksiyonel sistem içerisinde bütünleşmişlerdir. Dolayısıyla, “hipokampus” terimi çoğunlukla bu geniş sistemin merkezi elemanı olarak kabul edilse de doğru terim “hipokampal formasyon” olmalıdır.

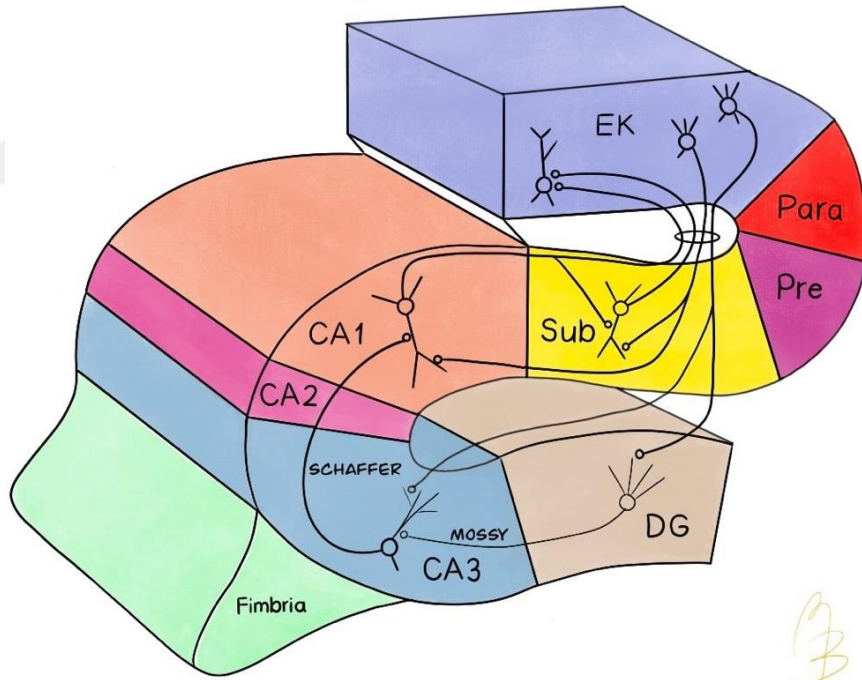
Hipokampus boyutları yaklaşık 5-8 cm'dir. Filogenetik olarak beynin en eski bölümlerinden biridir ve arkikorteks olarak da adlandırılır (11). İlk nicel MRG çalışmaları; hipokampal hacmin doğumdan sonraki ilk 2 yılda hızlı biçimde arttığını, daha sonra ise yavaşlamasına rağmen 8 yaş civarında plato yaptığını göstermiştir (12). Aynı zamanda sağ hipokampusun soldakinden genellikle daha büyük olduğu, cinsiyet farklarının toplam beyin hacmiyle düzeltilmesinden sonra ortadan kalktığını ve bireysel varyasyonların çok yüksek olduğunu belirtmişlerdir (13,14). Literatürde bildirilen toplam hipokampal hacimler farklı çalışmalar arasında değişmekte olup 3,324 mm³ (15) ile 4,200 mm³ (16) arasında değerler bildirilmiştir. Hacimsel analizler, hipokampusun tamamına ait ortalama değerler sunduğundan, fonksiyonel alt alan farklılıklarını maskeleyebilir.

Hipokampusta bilgi akışı büyük ölçüde tek yönlü bir seyir izler ve bu yön; EK'nin ikinci katmanından perforan yol ile DG → CA3'ten Schaffer kollateralleri ile → CA1 projeksiyonları → subikulum şeklinde klasik trisinaptik devre boyunca ilerler. CA1 ve subikulumdan çıkan efferent lifler, EK'nin derin katmanlarına geri döner. Dolayısıyla hipokampus; çoklu duyu modalitelerinden gelen, yüksek düzeyde işlenmiş neokortikal bilgilerin bütünleştirildiği nadir beyin bölgelerinden biridir ve benzersiz bir mikroskobik organizasyona sahiptir. Bu özellik, hipokampusu yalnızca bir bellek merkezinden öte, multimodal duysal entegrasyonun gerçekleştiği bir "nöral harmanlama" yapısı haline getirir (17,18).

Hipokampal formasyonun bir diğer dikkat çekici özelliği, DG hücrelerinin yaşam boyu yeni nöronlar oluşturabilme kapasitesidir (19). Bu yetişkin nörojenezi; hipokampal bilgi işleme süreçlerinde katkı sağlayabileceği gibi, nöronal onarım ve rejenerasyon açısından da önemli bir fizyolojik mekanizmadır. Bu mekanizma beraberinde bazı dezavantajlar getirmekte ve epileptogenezin de alt yapısını oluşturmaktadır.

EK, hipokampal formasyonun ana giriş ve çıkış kapısıdır. Neokorteksten gelen multimodal duysal bilginin hipokampus içine ilk aktarıldığı bölgedir. Aynı zamanda hipokampal çıktının da tekrar neokortekse iletiildiği ana kanal görevini görür. Bu anatomik konum, MTLE'de epileptojenik aktivitenin en sık başladığı bölge olmasıyla doğrudan ilişkilidir (20,21). EK, hipokampal formasyonun

katmanlı görünümü en belirgin olan tek bölgesidir. Nörokimyasal ve bağlantısal farklılıklara göre çeşitli alt bölümlere ayrılır, bu ayrışma fonksiyonel farklılaşma açısından önemlidir. Lateral EK; obje tanıma ve epizodik bellekten sorumlu iken, medial EK, mekânsal yönelim ile ilişkilidir. MTS olgularında özellikle EK'nin medial bölgesinde atrofi saptanması, uzamsal bellek bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir. EK'nin katman II nöronları, perforan yol aracılığıyla DG ve CA3 alanına projekte olur. Bu bağlantı, hipokampal formasyona primer kortikal veriyi sağlayan en önemli afferent yoldur. Katman II nöronları aynı zamanda EK'nin yüzeyinde entorhinal verrükalar isminde hücre adacıkları oluşturur. Katman III nöronları, CA1 ve subikulum bölgelerine projekte olur. Bu bağlantı perforan ve alvear yollar üzerinden gerçekleşir. Böylece EK hem doğrudan (CA1 ve subikulum) hem de dolaylı (DG ve CA3) yollardan hipokampusa bilgi iletir.



Hipokampal formasyon. EK, entorhinal korteks; Sub, subikulum; Pre, presubikulum; Para, parasubikulum; DG, dentat girus

Şekil 2.1. Hipokampal formasyon yapısı ve majör bağlantıları.

DG'nin granül hücreleri, CA3 alanına mossy fiber projeksiyonları yapar. Bu bağlantı, hipokampal devredeki ilk sinaptik geçişi oluşturur (1. Sinaps). Yosunsu lifler (mossy fiber), CA3'teki piramidal hücrelerin proksimal dendritlerinde yer alan dikenimsi çıkıntılara (thorny excrescences) güçlü fakat sınırlı sayıda sinapslar yapar. Yapılan çalışmalar, bu sinapsların çok sayıda aktif bölge ve yüksek mitokondri/ER yoğunluğu içerdiğini göstermiştir, yani metabolik olarak son derece aktif yapılardır (22). Bu morfolojik özellik, CA3 bölgesinin yüksek plastisite ve epileptiform uyarılabilirlik potansiyelini açıklar. DG anatomik olarak 3 katmanlı (trilaminar) kortikal bir yapıdır; moleküler katman, granül hücre katmanı ve polimorfik katman (hilus).

Lorente de No'nun önceden CA4 olarak adlandırdığı bölgenin aslında dentat girusun polimorfik katmanı olduğu ortaya çıktı ve bu bir yanlış isimlendirme olarak kabul edildi (23). DG "U" veya "V" şeklinde olup CA3 alanını kısmen çevreler. Granül hücre katmanının CA3'ün üstündeki kısmı "suprapiramidal blade", altındaki kısmı "infrapiramidal blade" olarak adlandırılır; tepe noktasına "crest" denir. Bu morfoloji, MTS olgularında DG'nin incelenmesi, hilus genişlemesi veya granül hücre dispersiyonu gibi karakteristik patolojilerin anatomik temelidir.

CA3 büyük piramidal nöronları, Schaffer kollateralleri aracılığıyla CA1 alanına projekte olur (2. Sinaps). Bu bağlantı, hipokampal devrenin ikinci aşamasıdır. Aynı zamanda CA3, komissural ve asosiyatif lifler ile her iki hemisferin hipokampal alanları arasında bağlantılar kurar; bu da bilateral entegrasyonu sağlar. Ancak insan beyinde hipokampal komissural bağlantılar (psalterium) çok sınırlıdır; her iki hemisferdeki hipokampal formasyonlar arasında doğrudan etkileşimin minimal olduğu gösterilmiştir (24). Bu, unilateral MTS olgularında karşı hemisferin fonksiyonel kompensasyon kapasitesinin neden sınırlı kaldığını açıklayabilir.

CA2; CA3 ile CA1 arasında dar bir şerittir; büyük hücre gövdeleri CA3'e benzer, ancak yosun lifi bağlantı dallanmaları içermez.

CA1 küçük piramidal hücreleri, subikulumda projekte olur (3. Sinaps). CA1, hipokampal devrenin çıkış kapısı olarak kabul edilir. Burada bilgi, EK'ye geri iletilmeden önce işlenmiş hale gelir.

Subikulum ve CA1, EK'nin derin katmanlarına (V-VI) geri projeksiyon yapar. Böylece hipokampal formasyonun kortiko-hipokampal-kortikal döngüsü ile devre tamamlanmış olur. Bu geri bağlantı, bellek ve uzamsal bilgi entegrasyonu süreçlerinde geri bildirim mekanizmasını sağlar (25). Subikulum, hipokampusun iki ana çıkış bölgesinden biridir, diğeri CA1'dir ve CA1'den daha fazla aksonal çıkış içerdiği düşünülmektedir (26). Bu bölge, CA1 ile EK arasında köprü işlevi görür; dolayısıyla limbik sistemin bilişsel (dorsal) ve emosyonel (ventral) yollarının birleşim noktasını oluşturur (27). Subikulum, presubikulum ve parasubikulum bazen "subiküler kompleks" olarak birlikte anılır; ancak her biri ayrı histolojik özelliklere sahip bağımsız alanlardır (28). Presubikulum; subikulumun hemen komşuluğundadır ve DG, hipokampus ve subikulumdan farklı olarak üçten fazla histolojik katman içerir. Parasubikulum ise kama şeklinde katman II'ye sahiptir. Bu iki bölge, hipokampal formasyonun entorhinal geçiş alanını oluşturur ve hipokampal-subiküler bilgi çıkışının kortikal entegrasyonunda rol oynar. Bu yapılar, fonksiyonel olarak posterior parahipokampal ağ içinde yer alır ve mekânsal yönelim sürecinde rol alır. MTS olgularında presubikulum ve parasubikulumda sekonder gliotik değişiklikler görülebilir; bu, hastalığın "hipokampal formasyon sınırlarını aşan" etkisini açıklar.

Girus ambiens (Brodmann 34) EK'nin dorsomedial kısmında yer alır ve belirgin bir çıkıntı oluşturur. Bu yapı aslında EK'nin bir alt alanıdır (29). Girus ambiens ile amigdala arasındaki sınır, sulkus semiannularis adında bir olukla belirlenir. EK'nin kaudal bölümünde, mesial temporal lobun anteromedial yüzeyinde belirgin unkal kıvrımlar (bulges) yer alır. En rostralde bulunan çıkıntı, amigdaloid kompleksin bir parçası olan unsinat girustur. Ortadaki çıkıntı, DG'nin medial kısmı olan Giacomini bandıdır. Ve en kaudalde bulunan çıkıntı, CA3 alanının bir parçası olan intralimbik girustur. Amigdal-hipokampal geçiş alanı (HATA), unsinat girus düzeyinde bulunur ve hipokampus ile amigdalanın anatomik köprüsünü oluşturur. Bu bölge, MTS olgularında patolojik olarak

sıklıkla etkilenir ve amigdalohipokampektomi cerrahilerinde rezeksiyon sınırının belirlenmesinde önemlidir.

Hipokampal formasyonun kaudal ucu, “Retzius girusları” (gyri Andreae Retzii) adı verilen küçük çıkıntılarla sonlanır; bu bölge ağırlıklı olarak CA1 ve kısmen subikulumdan oluşur. Daha derinde yer alan iki küçük yapı daha vardır; bunlar DG’nin en kaudal kısmında bulunan fasciola cinerea ve CA3’ün kaudal ucunda bulunan girus fasciolaris’tir (30,31).

Hipokampal formasyonun ince bir uzantısı, korpus kallozum’un splenium’u çevresinde devam eder ve “indusium griseum” adını alır. Bu yapı tüm memelilerde bulunur. İnsanda subikulum ve CA1 kalıntılarından oluşur (32). Klinik olarak doğrudan işlevsel öneme henüz sahip değilse de gelişimsel anatomi ve filogenetik açıdan önemlidir.

Parahipokampal Girus

Parahipokampal bölge; presubikulum, parasubikulum ve EK olmak üzere 3 alt yapıyı içerir. Bu yapılar, arkikorteks (3 katmanlı hipokampus) ile neokorteks (6 katmanlı korteks) arasında yer alan periarkikortikal geçiş zonlarıdır (33). EK, hipokampusa majör eksitator girdi sağlarken; presubikulum ve parasubikulum, EK ile subikulum arasında yer alır ve hipokampustan aldığı verileri neokortikal merkezlerle bütünleştirir. Dolayısıyla MTS’de EK ve parasubikulum dejenerasyonu, nöbetlerin neokortekse yayılımını kolaylaştırır.

PHG, insan beyinde karmaşık bir yapıdır; hem EK’yi (anterior kısmı) hem de perirhinal ve parahipokampal alanları (posterior kısmı) içerir.

2.1.3. RADYOLOJİK NÖROANATOMİ

İnsan hipokampal formasyonunun organizasyonuna dair doğrudan histolojik bilgi hala kısıtlıdır. Bu nedenle yüksek çözünürlüklü MRG çalışmaları çok değerlidir. Ayrıntılı tanımlamalar, Mai et al. (2015) ve Allen Enstitüsü atlaslarında verilmiştir. Bu atlaslar hipokampal alt alanların rostrokaudal düzlemde sınırlarını göstermektedir (34,35).

Superior, middle ve inferior temporal giruslar en iyi sagittal görüntülerde izlenir. Hipokampus en iyi, uzun aksına dik planda elde edilen koronal kesitlerde değerlendirilebilir. Bu amaçla ince kesitli IR (inversion recovery) veya 3 boyutlu yüksek çözünürlüklü T1-ağırlıklı görüntüler, yüksek çözünürlüklü T2-ağırlıklı görüntüler ve tüm beyni kapsayan koronal FLAIR sekanslarının kullanılması önerilmektedir (36). Koronal planda hipokampus, lateral ventrikülün temporal boynuzunun ve koroid fissürün hemen altında, tipik “denizati” formunda izlenir. PHG, DG’dan parahipokampal sulkus ile ayrılır; PHG’nin hemen inferolateralinde uzanan kollateral sulkus ise anatomik bir belirteçtir. Üç boyutlu konum olarak hipokampal formasyon, mesial temporal lobun ventromedial yüzeyinde, lateral ventrikülün temporal boynuzunun tabanında yer alır. Bu bölgedeki belirgin çıkıntı, hipokampal oluşumun makroskobik olarak gözlemlenebilen kısmıdır ve MRG’de hipokampal baş-gövde-kuyruk olarak tanımlanır. MTS hastalarında hacim kaybı en sık bu bölgede, özellikle baş kısmında izlenir. Temporal lob epilepsisi (TLE) olgularının yaklaşık %60-70’inde MTS ile uyumlu görüntüleme bulguları saptanır. İpsilateral fornikte atrofi ile birlikte komşu temporal boynuz ve/veya koroid fissürde genişleme eşliğinde küçülmüş hipokampal hacim tipiktir (36). İnternal hipokampal yapıların silinmesi ve buna eşlik eden anormal T2/FLAIR hiperintensitesi MTS için karakteristik kabul edilir; lezyon genellikle kontrast madde tutulumu göstermez. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye (DWI) artmış görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri ile birlikte hiperintensite izlenir.

kıvrımların silinmesi veya asimetrik belirginliğinin azalması gibi bulgularla MTS'nin morfolojik göstergesi olarak değerlendirilebilir.

EK'nin lateral sınırı değişkendir; kollateral sulkusun medial duvarından fundusa kadar uzanabilir (38). Bu değişkenlik nedeniyle MRG üzerinde entorhinal-perirhinal sınırının net olarak tanımlanması zordur. Entorhinal ve perirhinal kortekslerin doğru sınırlandırılması, yalnızca histolojik inceleme veya MRG-histoloji birlikteliği ile mümkündür (39). Bu bilgi, CAT12 tabanlı ROI (Region of Interest) analizlerinde entorhinal alanın segmentasyon hatalarını yorumlamak açısından önem arz etmektedir.

EK'nin yüzeyinde, katman II nöronlarının oluşturduğu entorhinal verrükalar isimli siğil benzeri yüzeyel çıkıntılar, EK'nin MRG'de dolaylı morfolojik göstergesidir. Bu verrükalar özellikle rostral EK'de belirgindir.

CA1-subikulum sınırı, CA3'ten gelen Schaffer kollaterallerinin bittiği noktada yer alır. Bu sınır, MRG'de CA1 atrofi sınırını ve subikulumun korunma derecesini ayırt etmede önemlidir.

Hipokampal formasyonun kaudal sınırında bulunan fasciola cinerea ve girus fasciolaris, MRG'de hipokampal kuyruk düzeyinde görülür ve hipokampal hacim ölçümlerinde arka sınırın tanımlanması açısından referans alınabilir.

2.1.4. CERRAHİ NÖROANATOMİ

19. yy nöroanatomistleri (Broca, Ecker, Foville) temporal lobu girus (T1-T5) ve sulkus (S1-S4) sistemiyle tanımlamışlardır. Bu yapılar cerrahi planlamada önemli referans noktalarıdır.

Girus	Anatomik Bölge	Konumu ve Özelliği
T1	Superior temporal girus (STG)	Üst sınırı Sylvian fissür, alt sınırı S1; işitsel korteksin bulunduğu bölge (Heschl girus)
T2	Middle temporal girus (MTG)	Selektif amigdalohipokampektomi (SAH) cerrahi giriş koridoru; trans-T2 yaklaşımda kortikotomi buradan yapılır
T3	İnferior temporal girus (ITG)	Görsel tanıma ve obje algısı ile ilişkili
T4	FG	T3 ile PHG arasında; yüz tanıma işleviyle ilişkili
T5	PHG	Hipokampusla yakın ilişkili; EK burada

Tablo 2.1. Temporal lob giruslarının cerrahi sınıflaması.

Bu 5 girusu ayıran 4 sulkus mevcuttur;

Sulkus	Anatomik Bölge	Konumu ve Özelliği
S1	Superior temporal sulkus	T1'in altında en derinde temporal boynuza uzanır; ventrikül için önemli landmark
S2	Middle temporal sulkus	T2 ile T3'ü ayırır
S3	İnferior temporal sulkus	T3 ile T4'ü ayırır
S4	Kollateral sulkus	T4 ile T5'i ayırır, hipokampus alt sınırını ve ventriküler "kollateral eminens" kabarıklığını oluşturur; PHG laterali için landmark

Tablo 2.2. Temporal lob sulkuslarının cerrahi sınıflaması.

Hipokampal kompleks: En medialde yerleşmiş girus (hipokampus proper + DG)

SAH sırasında T2 üzerinden yapılan kortikotomi, S1'in hemen altından yapılır. Kollateral fissür, hipokampusun alt sınırını verir; yanlışlıkla açılırsa parahipokampal bağlantılar zarar görebilir.

Mesial temporal yapıların tamamı epileptojenik ağ açısından kritik öneme sahiptir. Amigdalohipokampektomi (AH) sırasında rezeke edilen yapılar (hipokampus, amigdala, unkus, EK, PHG) burada detaylandırılacaktır.

Parahipokampal Girus (T5)

Hipokampusun altında yer alır. Lateral sınırını kollateral sulkus (S4), superior sınırını hipokampal sulkus belirler. Anterior kısmı temporal polün yaklaşık 2 cm gerisinde sonlanır. Gloor (1997) EK'yi; parahipokampusun ve unkusun arkasında kalan anterior kısmı olarak tanımlamıştır (40). EK hipokampusa giden ana kortikal giriş kapısı olduğu için cerrahide epileptik devreyi kırmak açısından bu bölgenin diseksiyonu esastır. PHG'nin posterior uzantısı ise, anterior kalkarin sulkus ile iki kola ayrılır; superior ve inferior. Superior dal singulat girusun (SinG) istmusu ile birleşir. İnferior dal ise; oksipital lobdaki lingual girusa (LG) dönüşür.

Unkus

Unkus koni şeklindedir ve mediale bakan yüzeyi; superiorda semilunar girus, ambient girus, unsinat girus, Giacomini bandı ve posterior apeks yerleşimli intralimbik girus gibi küçük alt giruslara ayrılır. Aslında hipokampus ve dentatın rostral ucu, unkusun çoğunu oluşturmak için mediale doğru bükülür. Unkusun anterosuperiorundaki semilunar girus, amigdala tarafından oluşturulur.

Unkusun rezeksiyonu sırasında PCA ve okülomotor sinir hemen pia altında seyreder. Bu nedenle cerrahi sırasında subpial diseksiyon şarttır.

Hipokampal Kompleks

Hipokampus proper (cornu ammonis), hipokampal sulkus etrafında döner. İki pial duvarı birbirine sıkıca yapışır ve hipokampusun vasküler yapılarını içerir.

Sulkusun superomedial duvarı DG tarafından oluşturulurken, subikulum ve hipokampus proper inferolateral duvarı oluşturur. Ventrikül açıkken; hipokampus, iç yüzeyinde belirgin bir kabartı olarak görünür ve üzeri alveus (ak madde lifleri) ve parlak ependimal bir tabaka ile kaplıdır. Hipokampus, serebral pedinkülün hemen lateralinde uzanır.

Baş (caput)	Kısa, temporal boynuz rostral uzantısını kaplar, unkusun büyük kısmını oluşturmak için medial olarak kıvrılır
Gövde (corpus)	Orta kısım
Kuyruk (cauda)	Arkaya ve yukarı kıvrılarak ventrikül trigonu ile birleşir

Tablo 2.3. Hipokampus bölümleri ve lokalizasyonları.

Hipokampusun lateralinde kollateral eminens, medialinde fimbria yer alır. Cerrahi sırasında IKN, hipokampal rezeksiyonun posterior sınırındır.

CA3 ve CA2 alanlarının neokorteksle doğrudan bağlantısı bulunmaz. CA1 ise, özellikle distal kısmında (subikulum sınırında), perirhinal (Brodmann 35-36) ve postrhinal kortekslerden gelen projeksiyonları alır. Aynı CA1 nöronları, perirhinal kortekse geri projeksiyon gönderir. Yani bu bağlantı çift yönlüdür (resiprokal loop) ve epileptiform aktivitenin kortikal yayılımında rol oynar. Cerrahi açıdan bu alan, anterior PHG ve EK düzeyinde yer alır; anterior temporal lob rezeksiyonu sırasında epileptojenik odakların sık bulunduğu “CA1-subikulum-rhinal köşe” bu anatomik zemine denk gelmektedir (41,42).

Fimbria

Fimbria, hipokampusun medial sınırı boyunca yatay olarak uzanır. DG’nin hemen üzerinde, fimbridentat sulkus ile ayrılmış bir ak madde bandıdır. Serbest kısmı koroidal fissürün alt kenarını oluşturur. Anteriora doğru; unkusun posterior girusu olan intralimbik girusa ulaşır. Posteriora doğru; spleniumun altında forniks haline gelir.

Koroid Pleksus

Koroid pleksus, her ikisi de temporal boynuzla doğru şişkin olduğu için hipokampusu kısmen kaplar ve ventrikülde çalışırken oryantasyon için önemli bir

cerrahi referans noktasıdır. Koroid fissürü dolduran endodermal ve pial bir tabaka olan tela koroideadan kaynaklanır. AKA'dan beslenir. Bu arter ventriküle IKN'den girer ve cerrahi rezeksiyonda bu bölge posterior sınır olarak kabul edilir. Koroid pleksus, intralimbik girusu görmek için posteriora devrilebilir. Koroid pleksusun inferiora doğru devrilmesi stria terminalis'i ortaya çıkarır ve superomedial retraksiyonu da fimbria ve hipokampusu ortaya çıkarır.

Girus ambiens ile amigdala arasındaki sınırdaki bulunan sulkus semiannularis adındaki oluk; amigdalo-hipokampal sınırın cerrahi planlamasında özellikle anterior temporal lob rezeksiyonlarında kritik bir anatomik referanstır.

Presubikulum, cerrahi anatomide subikulumun posterior sınırını belirler.

Entorhinal ve subikulum sınırlarının korunması bilişsel sonuçlar üzerinde öneminin yanında, CA1-EK hattının korunmasının da postoperatif bellek korunumu açısından kritik olduğuna dair çalışmalar vardır (43,44).

2.1.5. FONKSİYONEL NÖROANATOMİ

2.1.5.1. Temporal Lob

Temporal lob; işitsel algı, dil işleme, hafıza, yüz tanıma ve duygusal düzenleme gibi yüksek düzey bilişsel işlevlerin merkezi bir bileşenidir. Bu lobun kortikal alanları hem işitsel bilgi akışını hem de limbik sistemle ilişkili hafıza devrelerini bütünleştirir.

Inferior Temporal Alan (Brodmann Alanları 20 ve 21)

Inferior temporal alan, temporal lobun alt ve orta giruslarının büyük kısmını oluşturur. Bu bölge işitsel bilgi işleme ve dil algısı ile ilişkilidir ve fonksiyonel açıdan Wernicke alanının (BA 22) bir uzantısı olarak değerlendirilebilir. McGuire, Murray ve Shah (1993), bu alandaki disfonksiyonun işitsel halüsinasyonlarla ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (45). Ayrıca, Sprengelmeyer

ve ark. (1998), bu alanın yüz ifadelerinin duygusal içeriğini tanıma sürecinde diğer kortikal alanlarla birlikte rol oynadığını bildirmiştir (46).

Parahipokampal Girus (Brodmann Alanları 27, 28, 34, 35 ve 36)

PHG temporal lobun medial yüzeyinde yer alır ve sekiz bileşenden oluşur: piriform korteks (BA 27), periamigdaloid korteks, presubikulum, parasubikulum, EK (BA 28 ve 34), prorhinal korteks, perirhinal korteks (BA 35) ve parahipokampal korteks (BA 36). Bu bölgenin üst ve iç kısmında hipokampal formasyon yer alır ve DG, hipokampus ve subikulum (BA 48) yapılarından oluşur. Hipokampus, deklaratif bellek olarak bilinen uzun süreli belleğin bir türü için kritik önemdedir; bu bellek türü, olgusal (semantik) bilgilerle yaşam olaylarının zaman-mekân bağlamını (epizodik bellek) içerir. Bellek depolama işleminin esasen neokortekste gerçekleştiği düşünülse de hipokampus bu bilgilerin kaydedilmesi ve geri çağrılmasında anahtar rol oynar. Parahipokampal bölgenin en önemli yapılarından biri olan EK, serebral korteks ile hipokampus arasında ana giriş-çıkış istasyonu olarak görev yapar (47,48).

Füzyiform Girus (Brodmann Alanı 37)

FG, diğer adıyla oksipitotemporal girus; temporal ve oksipital lobların sınırında yer alır. Bu bölge; nesne adlandırma, görsel tanıma ve görsel belleğin sürdürülmesinde kritik rol oynar (49). FG, bir tür görsel sözlük gibi işlev görür; lezyonları anomik afazi ve leksikal agrafiye neden olabilir (50). Alzheimer hastalığında bu bölgedeki nörofibriler düğümler, görsel agnozi ve isimlendirme güçlükleriyle ilişkilendirilmiştir (51). Ayrıca FG, yüz tanıma için de temel bir alandır (52). Bu bölgenin hasarı, prosopagnozi (yüz körlüğü) olarak bilinen ve bireyin tanıdık yüzleri ayırt edemediği tabloya yol açabilir.

Temporal Pol (Brodmann Alanı 38)

Temporal pol, temporal lobun ön uç kısmında yer alır. Sol temporal pol, semantik işleme, konuşma anlama ve anlatı çözümlemesiyle ilişkilidir (53,54). Sağ temporal pol ise tanıdık sesleri ayırt etmede dilsel anlatıya duygusal içerik kazandırma süreçlerinde etkindir (55,56).

Her iki temporal pol de zihin kuramı (Theory of Mind, ToM) ve empati süreçlerine katılır (57). Bu sistem, bireyin kendi ve başkalarının zihinsel durumlarını anlayabilmesini sağlar.

İşitsel Korteks (Brodmann Alanları 41 ve 42)

İşitsel korteks, STG'nin tavanında yer alır ve işitme duyusunun ilk kortikal merkezidir. Bu bölge, sesin hem şiddetini hem de frekansını işler. Korteks tonotopik olarak organize; yüksek frekanslar korteksin bazal kısmında, düşük frekanslar ise apikal kısmında temsil edilir. Bu bölgenin bilateral hasarı saf sözcük sağırlığı olarak bilinen nadir bir tabloya yol açabilir; hastalar konuşmayı duyar ancak anlayamaz, diğer sesleri ise tanır (58). Bu tablo genellikle bilateral primer işitsel korteks hasarı veya bu alanların Wernicke bölgesiyle bağlantısının bozulması sonucu ortaya çıkar.

Wernicke Alanı (Brodmann Alanı 22)

Wernicke alanı, 19. yüzyılda Karl Wernicke tarafından tanımlanmış olup Brodmann Alanı (BA) 22'yi kapsar. Bu bölge, işitsel bilgilere anlam yükleme ve dil anlama süreçlerinin merkezidir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, konuşma ve dil anlayışının yalnızca bu bölgeyle sınırlı olmadığını; Broca alanı (BA 44, 45) ve temporal (BA 20, 21, 38) ile parietal bölgelerin de katıldığı daha geniş bir ağ içinde yürütüldüğünü göstermektedir (59,60). Bu nedenle dil işleme, “ventral dil akımı” olarak adlandırılan bir sistem aracılığıyla, işitsel girdiyi anlamsal temsile dönüştürür. Wernicke ve ilişkili bölgelerin hasarı akıcı tip afaziye (Wernicke afazisi) neden olur; hastalar akıcı ama anlamsız konuşur ve çevresindekileri anlayamazlar (61).

Singulat Korteks (Brodmann Alanları 23–33)

Singulat korteks; korpus kallozum ile singulat sulkus arasında, beynin medial yüzeyinde yer alır ve limbik sistemin bir parçasıdır. Duygusal işleme, ağrı algısı ve otobiyografik bellek süreçlerinde rol oynar. Vogt (2005), singulat korteksi dört alt bölgeye ayırmıştır:

- Anterior singulat korteks (ACC): Duygusal ve bilişsel kontrol, hata tespiti
- Mid-singulat korteks (MCC): Tepki seçimi
- Posterior singulat korteks (PCC): Kişisel yönelim ve otobiyografik hafıza
- Retrosplenial korteks (RSC): Bellek oluşumu ve geri çağırma

Bu alanların hasarı, özellikle RSC düzeyinde, retrograd amnezi ile ilişkilidir. Ayrıca singulat korteks; risk algısı, farkındalık ve duygusal düzenleme süreçlerine katkıda bulunur (62,63).

İnsular Korteks

İnsula; lateral fissürün derininde kıvrılmış bir yapı olup sensörimotor, duygusal ve dilsel işlevlerle ilişkilidir. İşitsel işlemlerde önemli bir multimodal entegrasyon merkezi olarak kabul edilmektedir. Özellikle duygusal içerikli seslerin işlenmesi, işitsel dikkat, temporal çözünürlük (hızlı akustik değişimleri ayırt etme), konuşmanın algılanması ve vestibuloakustik entegrasyon gibi birçok görevde rol alır (64,65). Hem primer hem de sekonder işitsel kortekslerle, ayrıca limbik ve frontal yapılara olan bağlantıları aracılığıyla işitsel girdilerin bilişsel ve duygusal yorumlanmasında kritik bir konumda yer alır (66). Posterior kısmı pariyetal lobun somatosensöriyel alanlarıyla, anterior kısmı ise amigdala, hipotalamus ve orbitofrontal korteks ile yoğun bağlantılar kurar. Anterior insula; yeme-içme davranışları, tiksinti ifadeleri, kusma refleksi ve duygusal yüz ifadeleriyle ilişkili motor programları düzenler (67). Ayrıca öz farkındalık, duygusal bilinç ve zaman algısı ile ilişkilidir (68). Dil açısından, Ojemann ve Whitaker (1978) insulanın frontal lobdaki klasik dil merkezlerine ek bir dil alanı olduğunu ve kelime seçimi (leksikal karar, semantik yargı) süreçlerine katkı sunduğunu belirtmiştir (69). İnsulada lezyon olduğunda global afazi vakaları bildirilmiştir (70). Konuşma üretimi ve algısında da görev alması nedeniyle özellikle sol insula lezyonlarının apraksi ve konuşma bozukluklarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (71).

2.1.5.2. Hipokampus

Hipokampusun ne yaptığı, bir nevi EK'nin ne yaptığına bağlıdır denilebilir. Bu yapının temel işlevini kortikal girdilerin yeniden kodlanması ve dönüştürülmesi üzerinden tanımlamıştır. EK, çok sayıda neokortikal ve limbik bölgeden gelen bilgiyi hipokampal formasyona ileten ana kapı niteliğindedir.

DG: Benzer deneyimlerin birbirinden ayrılmasını sağlayan mekanizmadan sorumludur (72). İşitsel girdileri de içeren duyuşal sahneleri bağlamsal ve mekânsal olarak birbirinden ayıran kapı olarak işlev görür (73).

CA3: Eksik girdilerden tam temsiller oluşturarak hatırlama doğruluğunu belirler. Ortamın yalnızca kısmet işitsel ipuçları mevcut olduğunda bile daha önce öğrenilmiş işitsel sahnelerin veya bağlamların geri çağırılmasına aracılık eden bir alt alan olarak yorumlanmaktadır (74).

CA1: Beklenen ve gözlenen deneyimler arasındaki farkı hesaplar hem kodlama hem geri çağırma evrelerinde aktiftir (75).

CA2: Sosyal hafıza ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Sosyal hafıza, bireylerin vokalizasyonları (işitme) ve kokuları gibi çoklu duyu girdilerinin bütünleştirilmesini gerektirir (76).

Subikulum /presubikulum / parasubikulum: Otobiyografik bellek, sahne oluşturma ve gelecek planlama görevlerinde sürekli aktive olmaktadır (77). Subikulum; CA1'den aldığı çıktıları entorhinal, perirhinal ve prefrontal kortekse ileten başlıca çıkış istasyonu olup, temporal işitsel asosiyasyon alanlarıyla yoğun bağlantıları üzerinden işitsel deneyimlerin uzamsal-epizodik bağlamla bütünleştirilmesi ve bu bilginin neokortikal ağlara dağıtılmasında kilit rol oynar (78).

EK: Fiziksel veya kavramsal mekanlarda kodlama paternleri sergiler (79). EK'nin işitsel kortekste saklanan çapraz-modalite (görsel-işitsel) ilişkisel anıların kodlanması için vazgeçilmez, erken konsolidasyon döneminde ise geri çağrılmaları için de gerekli bir arayüz yapı olduğunu ve işitsel bilginin mesial

temporal lob hafıza devrelerine aktarımında kritik rol oynadığını destekleyen çalışmalar mevcuttur (80).

Anterior hipokampus: Sahne imgelemi, kavramsal uzaklık gibi daha soyut ve bütüncül temsillerle ilişkili olup, bu soyut temsillerin modaliteden bağımsız (örneğin sözel-işitsel anlam içeriği, semantik uzaklık, karar verme sırasında seslerin kavramsal bağlamı gibi) kodlandığı, dolayısıyla işitsel anlam ve kavramsal çağrışımların da bu temsillerin bir parçası olduğu düşünülmektedir (81).

Posterior hipokampus: Fiziksel mekânda navigasyon ve detaylı uzamsal bellekle ilişkili olup, görsel girdi olmayan veya sınırlı olan durumlarda ses temelli navigasyon görevlerinde de parahipokampal-hipokampal ağın belirgin biçimde aktive olması, bu bölgenin işitsel uzamsal haritaların oluşturulmasına da katkı sunduğunu düşündürmektedir (82,83).

İstirahat ve uyku sırasında hipokampusta deneyimlerin yeniden oynatılması, kısa süreli belleklerin uzun süreli hale dönüşmesinde kritik rol oynar (84). Ancak uzun dönemli temsilin hipokampusta kalıcılığı hala tartışmalıdır; bazı bulgular, eski anıların dahi hipokampal yeniden yapılandırma gerektirdiğini göstermektedir (85).

Teorik Yaklaşımlar:

-Kognitif Harita Teorisi (1978): Hipokampus, mekânsal ilişkileri allosentrik (gözlemciden bağımsız) biçimde temsil eden bir içsel harita oluşturur. Bu temsil yalnızca fiziksel değil, kavramsal ve sosyal mekanlara da uygulanabilir (86).

-İndeksleme Teorisi (1985): Hipokampus bir anıyı doğrudan depolamaz; onun neokorteksteki bileşenlerinin konumlarını “indeks” olarak kaydeder. Bir ipucu sunulduğunda hipokampal indeks aktive olur ve ilişkili kortikal alanları yeniden uyararak bütün anının hatırlanmasını sağlar. Bu model, hipokampusun geniş afferent-efferent bağlantı ağıyla uyumludur ancak indeksin doğrudan kanıtı sınırlıdır (87).

-Standart Konsolidasyon Teorisi (1992): Hipokampus deklare edilebilir bellekleri kısa süreli olarak depolar, zamanla bu bilgiler neokortekse aktarılır. Bu modele

göre eski anılar hipokampustan bağımsız hale gelir ve hasar sonrası yalnızca yakın dönem retrograd amnezi görülür (88). Ancak birçok bilateral hipokampal lezyon olgusu, bu modele uymayan ömür boyu otobiyografik bellek kaybı göstermektedir (89).

-Çoklu İz Teorisi (1997): Her hatırlama eylemi sırasında hipokampusta yeni bir iz (trace) oluşur. Dolayısıyla bir anıya ait çoklu izler onu kısmi lezyonlardan korur. Ancak geniş lezyonlarda tüm otobiyografik bellek bozulur. Konsolidasyon sürecinde daha şematik temsillerin neokortekste saklandığını öne süren “iz transformasyon hipotezi” bu teoriyi tamamlar (90)(91).

-Sahne Konstrüksiyon Teorisi (2007): Hipokampusun temel görevi, 3 boyutlu sahne imgelemi inşa etmektir. Bu süreç hem geçmişin hatırlanması hem geleceğin hayal edilmesi hem de yeni kurguların oluşturulmasında ortaktır. Hipokampal hasar, özgül olarak sahne oluşturma yeteneğini bozar. Dolayısıyla hipokampal temsillerin egosantrik doğası, klasik “kognitif harita” kuramının “allosentrik” yaklaşımını tamamlayıcı niteliktedir (92).

-Bağlamsal Bağlama Teorisi (2019): Hipokampus karmaşık bağlamsal ilişkileri kalıcı biçimde saklar; unutma, kodlama sonrası dönemde interferans sonucu oluşur. Uyku, bu interferansa karşı koruyucu etki yaparak belleği güçlendirir (93).

2.1.5.3. Amigdala

Fonksiyonel açıdan çok sayıda kortikal ve subkortikal merkezle çift yönlü bağlantıları sayesinde duygusal değerlendirme, tehdit algısı ve buna eşlik eden otonom/somatik yanıtların entegrasyonunda bir istasyon gibi çalışır. Hipotalamus, beyin sapı otonom çekirdekleri, ventral tegmental alan, locus coeruleus, trigeminal çekirdekler, olfaktör bulbus/korteks, hipokampus ve laterodorsal tegmental çekirdek ile; ayrıca prefrontal ve orbitofrontal korteks, insula, SinG, piriform ve rhinal korteks gibi geniş bir kortikal ağ ile bağlantılıdır. Bu sayede çevreden gelen multimodal duyuşsal bilgiler, içsel durum ve bilişsel bağlamla eşleştirilerek “tehdit” ya da “ödül” değeri atanır; amigdala bu bilgiyi hem kortikal ağlara geri projekte eder hem de hipotalamus ve beyin sapı üzerinden otonom ve motor yanıtları tetikler (94).

Bazolateral amigdalanın serebral kortekse yönelik projeksiyonları; karar verme, dikkat ve bellek gibi bilişsel süreçlerin emosyonel içerikle modülasyonunda rol oynar. Hipotalamus ve beyin sapına giden projeksiyonlar aracılığıyla kısa süreli, keskin korku yanıtları ile uzun süreli, yaygın anksiyete durumlarının otonom ve hormonal bileşenlerini organize eder (94).

Deneyisel çalışmalarda amigdalanın elektriksel uyarımı, çiğneme ve yalama gibi otonom davranışları tetikleyebilir. Hayvan deneylerinde amigdala stimülasyonu öfke tepkisine neden olurken, çift taraflı çıkarılması sakinlik ve uysallıkla sonuçlanır. Benzer tepkiler hipotalamusun uyarılması veya lezyonlarında da görülebilir. Primatlarda anterior temporal lobun, özellikle amigdalanın çift taraflı çıkarılması “Klüver–Bucy sendromu” olarak bilinen davranış değişikliklerine yol açar. Bu durum hayvanlarda saldırganlığın azalması, nesneleri ağızla keşfetme davranışı ve uygunsuz cinsel tutumlarla kendini gösterir (6).

2.2. İŞİTME

2.2.1. ANATOMİK ORGANİZASYON

İşitsel korteks, temporal lobun üst yüzeyinde yer alan ve ses bilgisinin kortikal düzeyde ilk işlendiği bölgedir. Anatomik olarak bu alanlar; TTG (Heschl girusu), PT, PP ve STG’nin belirli kısımlarını içerir. Korteksin bu bölgesi; tonotopik düzenlemeye sahip primer alanlardan, çevresel işitsel alanlara doğru hiyerarşik bir organizasyon gösterir.

İnsan beyninde primer işitsel korteks (A1), genellikle Heschl girusunun üst yüzeyinde bulunur ve tüm işitsel işleme zincirinin başlangıç noktasıdır. Bu bölge, talamustaki medial genikülat nükleusun (MGN) ventral bölümünden (MGv) gelen liflerle doğrudan bağlantılıdır ve tonotopik haritalanma gösterir. A1 genellikle bir veya iki paralel bant biçiminde düzenlenmiştir; yüksek frekanslar posteriora, düşük frekanslar ise anteromedialde temsil edilir. A1’in hemen çevresinde yer alan belt alanları, MGN’nin daha az spesifik dorsal ve medial

kısımlarından girdi alır. Bu alanlar daha karmaşık ses özelliklerinin işlenmesinden sorumludur. Belt bölgesinin dış kısmında ise parabelt alanları yer alır; bunlar temporal lobun lateral yüzeyine kadar uzanır ve işitsel bilgiyi premotor, pariyetal ve prefrontal alanlarla bütünleştirir.

Histolojik olarak işitsel korteks, granüler neokorteks tipindedir. Özellikle A1 bölgesinde IV. tabaka belirgin şekilde gelişmiştir; bu tabaka, talamokortikal liflerin sonlandığı ana bölgedir. III. ve V. tabakalar ise komissural ve kortikofugal bağlantılarda görev alır. Korteksin bu katmanlı yapısı, sesin farklı bileşenlerinin (frekans, yön, zamanlama) ayrı nöronal alt gruplar tarafından işlenmesine olanak tanır. Ayrıca işitsel korteks, yalnızca alt düzey çekirdeklerden gelen girdilerle değil, aynı zamanda çok sayıda kortikokortikal bağlantı ile de organize olur. Bu organizasyon hem sesin frekans temelli ayrıştırılmasını hem de üst düzey ses tanıma süreçlerini mümkün kılar.

Diğer primatlardan farklı olarak insan işitsel korteksi, belirgin bir hemisferik asimetri gösterir. PT; primer korteksten gelen ham akustik sinyalleri daha anlamlı işitsel bilgilere dönüştürerek seslerin ayrıştırılması, konuşma seslerinin fonolojik olarak kategorize edilmesi ve farklı ses kaynaklarının ayrıştırılması gibi analitik işitsel işlemlerden sorumludur. Nitekim PT, insan dilinin işlenmesinde kritik bir rol oynayan Wernicke alanının çekirdek kısmını oluşturur ve belirgin hemisferik asimetri gösteren alanlardan biridir. Genellikle sol hemisferde daha geniştir ve bu lateralizasyon, dil ve fonem ayrımı gibi karmaşık işitsel işlemlerin anatomik temelini oluşturur. Sağ hemisfer ise müzikal tonlama ve melodi gibi temporal çözünürlük gerektiren özelliklerde baskındır (95). Bu nedenle temporal lobun işitsel kortikal organizasyonu hem yapısal asimetri hem de işlevsel uzmanlaşma bakımından insana özgü bir evrimsel farklılaşma göstermektedir.

İşitsel korteks, yalnızca sesin temel frekans çözümlemesini yapan bir yapı değildir; aynı zamanda duyuşal, motor, limbik ve multimodal sistemlerle yoğun bağlantılar kurarak karmaşık bilişsel işlevlerin temelini oluşturur. Hackett, bu bağlantıları topografik olarak tanımlamış ve özellikle belt ve parabelt bölgelerinin, temporal lobdan prefrontal, pariyetal, oksipital ve limbik yapılara uzanan bir ağ

oluşturduğunu belirtmiştir. Bu bağlantılar, temporal lobun işitsel merkezini beynin diğer sistemlerine entegre eden temel anatomik iskeleti meydana getirir (96).

Superior Temporal Korteks

Temporal lobda yer alan STG, işitsel korteksin ana yerleşim alanıdır ve özellikle rostral, kaudal, medial ve lateral sınırları boyunca geniş bağlantı ağlarına sahiptir. STG; insula, dorsal superior temporal sulkus (STS) ve PT ile yoğun şekilde iletişim halindedir. Rostral STG alanları, belt ve parabelt bölgelerinden girdi alır; bu bölgeler genellikle vokalizasyonların ve tür-spesifik seslerin işlendiği alanlardır. Kaudal STG ise multisensöriyel birleşim bölgelerine uzanır ve sesin mekânsal lokalizasyonu ile ilişkilidir. STG'nin medial kısmı insula ile, lateral kısmı ise STS aracılığıyla görsel ve somatosensöriyel alanlarla etkileşim halindedir. Bu anatomik düzen, işitsel girdilerin zamansal, mekânsal ve semantik bileşenlerinin farklı alt alanlarında eş zamanlı olarak işlenmesini sağlar (97).

Prefrontal ve Singulat Korteks

İşitsel korteksin prefrontal korteksle olan bağlantıları, özellikle rostral STG ve temporal pol düzeyinde belirgindir. Bu bağlantılar, rostral ventrolateral, orbitofrontal ve anterior singulat alanlarıyla çift yönlüdür. Rostral STG ve temporal pol; sosyal vokalizasyonlar, konuşma ve karmaşık ses örüntüleri için duyarlıdır. Kaudal STG ve PT ise uzamsal işitsel dikkat ve ses kaynağı konumlandırılmasıyla ilişkili dorsolateral prefrontal alanlara projekte olur. Bu çift yönlü bağlantılar; işitsel korteksin duygusal, bilişsel ve yürütücü işlevlerle bütünleşmesini sağlar. Özellikle sol prefrontal bağlantılar, insanlarda dilin semantik ve sentaktik çözümlemesinde temel rol oynar (97).

Posterior Pariyetal Korteks

Uzaysal farkındalık ve multimodal entegrasyonun merkezi olan posterior pariyetal korteks, işitsel sistemle yakından ilişkilidir. İşitsel korteks ile lateral intrapariyetal (LIP) ve ventral intrapariyetal (VIP) alanlar arasında topografik bağlantılar tanımlanmıştır. Bu projeksiyonlar özellikle temporal pariyetotemporal bölge (Tpt) ve kaudal belt bölgelerinden kaynaklanır. LIP ve VIP alanları, ses kaynaklarının uzamsal temsili ve görsel-motor koordinasyon süreçlerinde görev

alır. Bu sistem, dorsal işitsel yolun bir uzantısı olarak düşünülebilir; yani “nerede” bilgisini kodlayan kortikal devre, posterior pariyetal ağlar üzerinden premotor alanlara taşınır. Burada angular girus (AG) göze çarpmaktadır; beynin en önemli multimodal entegrasyon alanlarından biridir. İşitsel + görsel, işitsel + motor, işitsel + dikkat ve işitsel + hafıza bilgilerini bir araya getirir. Özellikle işitsel öğrenme ve işitsel hafıza görevlerinde bu entegrasyon gereklidir. İşitsel sistemin erken aşamaları (Heschl, PT) sesi fiziksel özellikleri açısından işler. AG ise, sesin kavramsal, anlamsal, dilsel yorumuna katkı sağlar (98). Bu bölgede bir diğer önemli yapı supramarginal girus (SMG) bulunmaktadır, AG’nin anteriorunda kalır ve fonolojik çözümleme, seslerin hecelere ya da kelimelere dönüştürülmesi ve işitsel kısa süreli bellek gibi süreçlerde merkezi rol oynar. İşitsel algıdan gelen ham ses bilgisini fonolojik temsile çevirir, bu da SMG’yi işitsel dil işleme ağının çekirdeği yapar (99). Aynı zamanda kısa süreli işitsel bellek depolama görevi görür ve sesli bilginin akustik izini tutar, gürültü içinde konuşmayı takip etme, ilgisiz sesleri bastırma ve işitsel bilginin görsel bilgiyle eşleştirilmesinde görev yapar; örneğin dudak okuma, sesin kaynağını görsel olarak belirleme, ses ve görüntü uyumsuzluklarının (McGurk etkisi (100)) çözülmesi gibi multimodal görevlerde aktiftir (101).

Oksipital Korteks

İşitsel ve görsel sistemler arasındaki doğrudan bağlantılar, özellikle belt ve parabelt alanların oksipital korteksin periferik görsel alanlarına projeksiyonu ile sağlanır. Çalışmalar; medial temporal bölge, V1 ve V2 bölgelerine yönelik bağlantılar göstererek multisensör entegrasyonun anatomik temelini ortaya koymuştur. Bu bağlantılar özellikle STS ve temporooksipital geçiş bölgelerinde yoğunlaşır. Nöral düzeyde; bu alanlar görsel hareket, yüz ifadeleri veya dudak hareketleri gibi görsel-işitsel korelasyonların kodlanmasında görev alır. Dolayısıyla oksipital bağlantılar, konuşma algısında “görsel ipuçlarının işitsel entegrasyonu” gibi karmaşık süreçlerin sinirsel alt yapısını destekler.

Bu bölgede yer alan LG, direkt işitsel korteks değildir fakat audiovizüel entegrasyon ve kompleks sahne analizi ile ilişkilidir. Her ne kadar LG esas olarak görsel işlemeye ilişkilendirilse de bu bölgenin işitsel süreçlerle dolaylı

bağlantıları olabileceği düşünülmektedir. Nitekim bazı çalışmalar LG'nin görsel-fonolojik ve sözel işlemlerde aktif rol aldığını göstermiştir (102). Ayrıca LG'nin multimodal entegrasyondaki önemi vurgulanmaktadır; erken gelişim döneminde işitsel, görsel ve somatosensöriyel girdileri bütünleştiren bir bölge olduğu, eğitilmiş müzisyenlerde üst düzey armonik ses işlemeyle ilişkili bulunduğu rapor edilmiştir (103). Doğuştan işitme engelli bireylerde LG'nin yapısal olarak geri kaldığının gösterilmesi de bu yapının işitsel uyaranlara duyarlı supramodal bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir (104).

Anterior Pariyetal Korteks

Anterior pariyetal alanlar, özellikle somatosensöriyel ve vestibüler sistemlerle ilişkili olup işitsel sistemle çift yönlü bağlantılara sahiptir. Yapılan çalışmalar, rostral STG'den posterior granüler insula ve somatosensöriyel alanlara projeksiyonlar olduğunu göstermiştir. Bu bağlantılar; sesin kaynak hareketiyle ilişkili somatik bilgileri entegre eder, vestibüler girdilerle denge ve yönelim algısını destekler, özellikle konuşma sırasında artiküler geribildirim mekanizmalarına katkı sağlar. Bu yönüyle anterior pariyetal ağ, işitsel sistemin bedensel farkındalık ve motor koordinasyonla birleştiği bir ara merkez işlevi görür (97).

Forniks ve Striatum

Forniks, klasik olarak limbik bellek ağının çıkış yoludur; ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, bu yapının işitsel epizodik hafıza, kelime öğrenme ve fonolojik kodlama süreçlerine de katkı sağladığını göstermiştir. Striatum ise işitsel zamanlama, ardışıklık öğrenimi ve işitsel-motor entegrasyon ile ilişkilidir. Özellikle putamen; ritim, tempo ve ses dizilerinin öngörülmesinde önemli bir rol üstlenir. STG'nin işitsel alanlarının çoğu, çekirdek bölgesi (core) dışında striatuma projekte olur. Bu bağlantılar tek yönlüdür; yani striatum STG'ye geri bağlantı göndermez. STG'den gelen sinyaller, kaudat ve putamenin belirli kısımlarında yoğunlaşır ve kabaca; ön (rostral) STG bölgeleri, striatumun ön ve alt (ventromedial) kısımlarına; arka (kaudal) STG bölgeleri ise arka ve üst (dorsal) bölgelere projekte olur. Çekirdek bölge ile doğrudan bağlantı bulunmaz; en güçlü bağlantılar parabelt ve rostral STG alanlarından gelir. Bu da yüksek

düzyey işitsel işlemenin striatum üzerinde daha etkili olduğunu gösterir. Ayrıca, işitsel korteksle bağlantılı prefrontal alanların da striatuma topografik olarak düzenli projeksiyonları vardır. Böylece işitsel, bilişsel ve motor bilgiler kortiko-striatal ağ içinde bütünleşir (97).

Amigdala

Amigdala, seslerin duygusal ve davranışsal anlamını çözümlemeye temel bir yapıdır. İşitsel sistemle olan bağlantıları sayesinde sesin sadece fiziksel özelliklerini değil, taşıdığı anlamı ve duygusal içeriği de işler. Özellikle lateral ve laterobazal çekirdekleri, MGN ile superior temporal korteksin yüksek düzey alanları (belt ve parabelt) arasında çift yönlü bağlantılar kurar.

Kaudal STG ve Tpt, amigdalanın laterobazal bölümüne projekte olurken; rostral STG ve temporal pol alanları, medial ve orbitofrontal ağlarla birlikte çalışarak sesin duygusal anlamını değerlendirir. Bu bağlantılar, sesin “ne olduğu” ve “ne hissettirdiği” bilgilerini birleştirir. Amigdala, en güçlü bağlantıları primer değil, yüksek seviye işitsel alanlardan alır; bu da duygusal ses işlemleninin algısal değil bilişsel-emosyonel düzeyde gerçekleştiğini gösterir. Ayrıca işitsel sistem, dokunsal ve vestibüler girdilerle de bütünleşir. Anterior pariyetal korteksteeki retroinsular ve granüler insula alanları, kaudal işitsel bölgelerle bağlantı kurarak audiotaktil entegrasyonu sağlar. Böylece sesler, beden konumu ve çevresel farkındalıkla birlikte yorumlanır.

Tüm bu bağlantılar, iki ana akış oluşturur. Dorsal akış (“nerede” yolu); sesin konumu ve hareketini işler, kaudal STG’den pariyetal ve prefrontal ağlara uzanır. Ventral akış (“ne” yolu); sesin kimliği ve anlamını çözümler, rostral STG’den temporal pol ve orbitofrontal kortekse ilerler. Bu iki yolun etkileşimi, dil, müzik ve duygusal ses algısı gibi üst düzey işitsel işlevlerin nöroanatomik temelini oluşturur (105).

2.2.2. FONKSİYONEL ORGANİZASYON

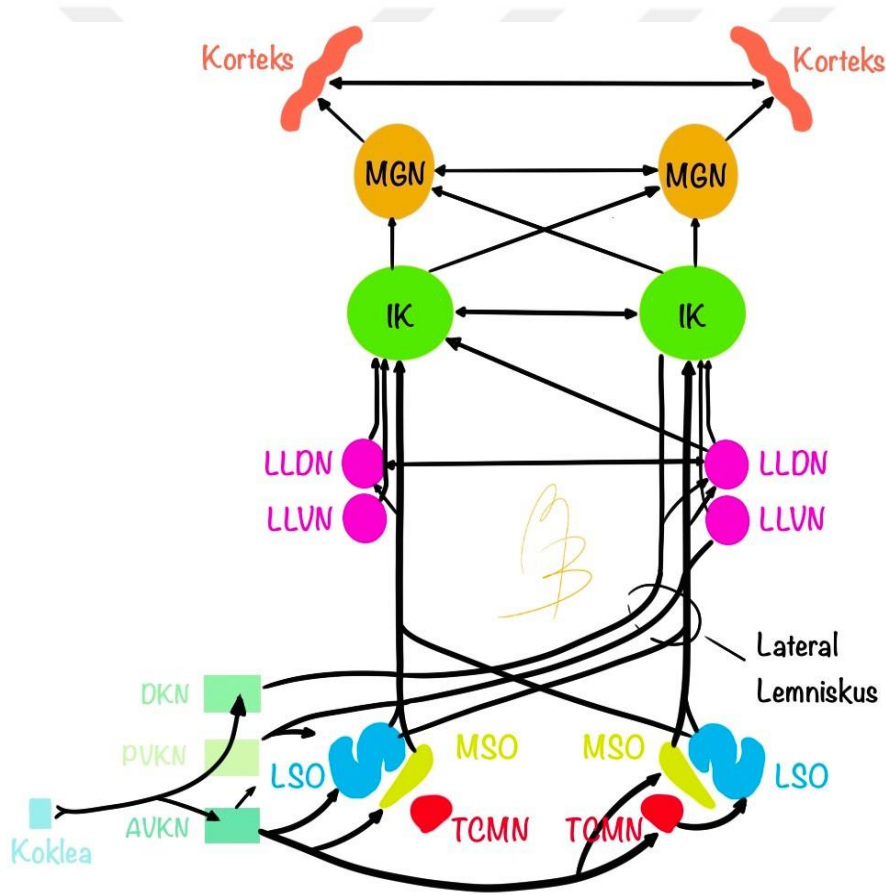
İşitsel sistem, ses dalgalarının fiziksel enerjisinin nöral sinyallere dönüştürülerek temporal lob korteksine iletiildiği karmaşık bir ağıdır. Bu sistem hem anatomik hem de fonksiyonel olarak hiyerarşik fakat paralel yollar içerir. Sesin frekans, zamanlama ve yön bileşenlerinin çözülmesi, bu çok katmanlı ağıın uyumlu çalışmasıyla sağlanır (97).

Ses dalgaları, dış kulak yoluyla toplanarak timpanik zara iletilir. Orta kulakta yer alan malleus, inkus ve stapes bu titreşimleri oval pencereye aktararak impedans uyumunu sağlar. Orta kulağın bu mekanik avantajı sayesinde, ses enerjisinin yaklaşık %35'i kokleaya iletilir. Koklea; 2,5 tur yapan spiral bir tüp olup 3 sıvı dolu bölmeden (skala vestibuli, media, timpan) oluşur. Bu yapının tabanında yer alan Korti organı, ses titreşimlerini elektriksel sinyallere dönüştüren iç ve dış tüylü hücreleri içerir. Dış tüylü hücrelerdeki prestin proteini ses enerjisini mekanik olarak geri besleyerek duyma eşliğini belirgin biçimde düşürür ve frekans çözünürlüğünü artırır.

Her bir işitsel sinir lifi, kokleada yer alan belirli bir frekans bölgesine özgü reseptörlerle bağlantılıdır. Bu lifler, sesin hem yer bilgisi hem de zaman bilgisi üzerinden kodlanmasını sağlar. Düşük frekanslarda (<1 kHz) faz kilitlemesi belirgindir; yüksek frekanslarda (>4-5 kHz) ise kodlama daha çok yer temelli hale gelir. Bu çift kodlama, temporal lobda yer alan üst düzey işitsel alanların frekans çözünürlüğü ile ritim-zamanlama çözünürlüğü arasında denge kurmasına olanak tanır.

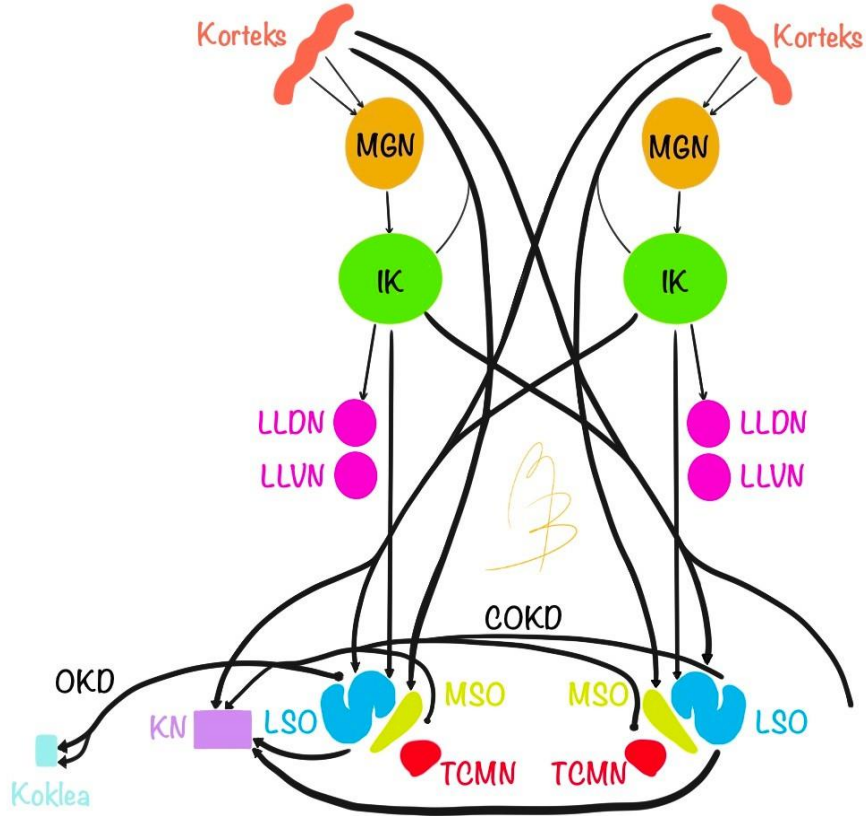
İşitsel sinir lifleri beyin sapına girdikten sonra anteroventral (AVKN), posteroventral (PVKN) ve dorsal (DKN) koklear çekirdeklere ayrılır. AVKN' den çıkan lifler medial ve lateral superior olivar (MSO, LSO) komplekse uzanarak, kulaktan gelen sinyallerin zaman ve şiddet farklarını karşılaştırır; bu mekanizma ses lokalizasyonunun temelidir (106). DKN ve PVKN ise spektral analizden sorumludur; özellikle DKN, karmaşık seslerin (örneğin insan sesi veya müzik) spektral işaretlerini çözümler. Tüm bu yollar lateral lemniskus üzerinden inferior kollikulus (IK)'a ulaşır. IK hem zamanlama hem frekans hem de uzamsal bilgiyi bütünleştirerek "işitsel nesne" düzeyinde temsil oluşturur (107). IK'den çıkan

lifler, talamustaki MGN üzerinden primer işitsel kortekse (A1) projekte olur. MGN tonotopik organizasyonun korunduğu bir röle merkezidir ve işitsel girdileri davranışsal öneme göre filtreler (108). A1, Heschl girusu'nda yer alır ve frekanslara göre düzenlenmiş tonotopik haritalar içerir. Posterior ve anterolateral uzantılar ise “işitsel nesne tanıma” (what pathway) ve “mekansal lokalizasyon” (where pathway) işlevlerini yürütür. Bu iki yol, temporal lobun STG ve PT bölgeleriyle yakından ilişkilidir.



İşitme sistemindeki başlıca asendan yollar. MGN, medial genikülat nükleus; IK, inferior kollikulus; LLDN, lateral lemniskusun dorsal nükleusu; LLVN, lateral lemniskusun ventral nükleusu; LSO, lateral superior olivar; MSO, medial superior olivar; TCMN; trapezoid cismin medial nükleusu; DKN, dorsal koklear nükleus; PVKN, posteroventral koklear nükleus; AVKN, anteroventral koklear nükleus;

Şekil 2.3. İşitme sistemindeki başlıca asendan yollar.



İşitme sistemindeki başlıca desendan yollar. MGN, medial genikulat nükleus; IK, inferior kollikulus; LLDN, lateral lemniskusun dorsal nükleusu; LLVN, lateral lemniskusun ventral nükleusu; LSO, lateral superior olivar; MSO, medial superior olivar; TCMN; trapezoid cismin medial nükleusu; KN, koklear nükleus; OKD, olivokoklear demet; COKD, çapraz yapan olivokoklear demet lifleri

Şekil 2.4. İşitme sistemindeki başlıca desendan yollar.

Sonuç olarak temporal lob, hem işitsel girdilerin frekans-zaman çözümlemesini hem de bu girdilerin dil, müzik ve çevresel ses algısına dönüştürülmesini sağlar. Bu entegrasyon, bilateral ancak baskın olarak sol temporal lob odaklıdır; özellikle PT ve posterior STG, dil ve ses algısında merkezi rol oynar. Temporal lobun bu fonksiyonel organizasyonu, lemniskal ve nonlemniskal yolların bütünleşik çalışmasıyla sağlanır (97).

2.2.3. NÖROFİZYOLOJİ

İşitme, akustik enerjinin sinirsel impulslara dönüştürüldüğü karmaşık bir nörofizyolojik süreçtir. Bu nedenle kulak, bir enerji dönüştürücü (transdüser) olarak tanımlanır. Anatomik olarak işitme sistemi iki ana bölüme ayrılır; periferik işitme sistemi ve santral işitme sistemi. Periferik işitme sistemi; dış kulak, orta kulak, iç kulak ve vestibülokoklear siniri içerir. Santral işitme sistemi ise; beyin sapı, talamus ve serebral kortekste yer alan işitsel yapılardan oluşur.

2.2.3.1. Periferik İşitme Sistemi

Dış kulak, pinna (aurikula) ve dış kulak kanalından (meatus) oluşur. Pinna, sesi toplar ve orta kulağa yönlendirir. Orta kulakta da ses dalgaları kulak zarını titreştirerek mekanik enerjiye dönüşür. Bu enerji, malleus, inkus ve stapes adlı kemikçik zinciri üzerinden iletilir. Stapes tabanı, vestibülün oval penceresine oturur ve iç kulağa doğru hareket eder. İç kulakta, stapesin hareketi oval pencereye aktarılır ve bu hareket, burada yer alan kokleada bulunan perilenf (skala vestibuli ve skala timpani) ve endolenf (skala media) sıvılarında dalga oluşturur. Böylece mekanik enerji hidrolik enerjiye dönüşür. Kokleadaki Korti organında bulunan tüy hücreleri (hair cells), bu dalgalanmalarla eğilir. Tüy hücrelerinin uçlarındaki stereosilyaların eğilmesi, potasyum iyonlarının hücre içine girmesine neden olur; böylece depolarizasyon gerçekleşir. Ardından kalsiyum iyonlarının girişine bağlı olarak glutamat salınır ve işitsel sinir lifleri uyarılır. Böylece; önce hidrolik enerjinin mekanik enerjiye, ardından mekanik enerjinin elektrokimyasal enerjiye dönüşmesi sağlanır ve sinirsel iletim başlar. Yaklaşık 30.000 koklear sinir lifi, iç kulaktan vestibülokoklear sinir aracılığıyla beyin sapına ulaşır. Kokleanın taban kısmı yüksek frekanslı, apeks kısmı ise düşük frekanslı seslere duyarlıdır. Bu özellik, tonotopik organizasyon olarak adlandırılır ve işitme sisteminin tüm merkezlerinde korunur.

2.2.3.2. Santral İşitme Sistemi

Santral işitme sistemi, işitsel bilginin beyin sapından serebral kortekse kadar iletimini sağlayan sinir yolları ve çekirdeklerden oluşur.

2.2.3.2.1. Beyin Sapı Düzeyi

Koklear Nükleus

Vestibülokoklear sinir, sinyali internal akustik kanaldan yaklaşık 17–18 mm taşıyarak pontoserebellar bileşkede beyin sapına girer. Burada sinir ikiye ayrılır; vestibüler ve koklear dallar. Tüm koklear lifler önce koklear çekirdekte (KN) sinaps yapar. Bu çekirdek; dorsal (posterior) ve ventral (anterior) koklear çekirdek olarak iki ana bölüme ayrılır. Dorsal kısımda piramidal hücreler, ventral kısımda da sferik, globüler ve ahtapot hücreleri olmak üzere 3 farklı hücre çeşidi bulunur. Bunlar farklı frekanslara duyarlıdır ve tonotopik organizasyonu korur.

Superior Olivar Kompleks

KN'den çıkan liflerin büyük kısmı trapezoid cisimde çapraz yaparak superior olivar komplekse (SOC) ulaşır. SOC, sesin her iki kulaktan gelen bilgilerini birleştirerek binöral işitmeyi sağlar. MSO kompleksi; düşük frekansların entegrasyonunda ve ses yönünü belirlemede rol alır. LSO kompleksi ise; yüksek frekanslı seslerin işlenmesinde etkindir. Her iki yapı birlikte, ses lokalizasyonu ve stapedius refleksinin kontrolünden sorumludur. Yüksek seslerde SOC, fasiyal sinir üzerinden stapedius kasına uyarı göndererek kokleayı aşırı titreşimden korur.

Lateral Lemniskus ve Inferior Kollikulus

Lateral lemniskus, KN ve SOC'dan çıkan altı ana lif demetinden oluşan bir traktustur ve bu yollar, mezensefalonda yer alan IK'ye ulaşır. Sonuçta liflerin büyük kısmı IK'de sonlanır ve IK, beyin sapının esas işitsel merkezidir; tonotopik

düzeni de sürdürür. İşitsel yol aynı zamanda IK'den SOC'a doğru ilerleyen geribildirim mekanizmasına da sahiptir. Bu yol olivo-koklear demet olarak adlandırılır, vestibülokoklear sinir aracılığıyla kokleaya geri ulaşır. Bu sistem, saç hücrelerinin duyarlılığını ayarlayarak işitsel yanıtı düzenler. Ayrıca akustik irkilme refleksini de düzenler. Bu refleks, ani seslere karşı istemsiz hızlı motor yanıtıdır; hiperakuzili bireylerde bu refleks aşırı duyarlıdır (109).

2.2.3.2.2. Diensefalon Düzeyi

İşitsel yolların talamustaki durağı MGN'dir. İşitsel iletişim zincirinin kortekse giden son istasyonudur. Bu nedenle MGN, işitsel bilginin beyin üst düzey kortikal merkezlerine aktarılmasında zorunlu ve vazgeçilmez bir düğüm noktasıdır. Dolayısıyla MGN olmadan primer işitsel korteks fonksiyonları başlayamaz. Bu yapı, IK'den gelen işitsel bilgiyi sublentiküler yol üzerinden temporal lobdaki işitsel merkezlere yönlendirir. Ayrıca bu nükleusun amigdala ve hipokampusla afferent ve efferent bağlantıları mevcuttur ve bu bağlantılar sesin emosyonel tonunun işlenmesi, tehdit edici seslere hızlı yanıt ve işitsel hafıza izlerinin güçlendirilmesi gibi fonksiyonları mümkün kılar. MGN üç alt bölüme ayrılır; ventral, medial ve dorsal. Ventral bölüm; tonotopik organizasyonu korur ve sesin kaynağı, konumu, başlangıç-bitiş zamanı, frekansı ve şiddetiyle ilgili bilgileri işler. Dorsal bölüm; işitsel dikkatin sürdürülmesinde rol oynar. Medial bölüm ise uyarıcı dikkat ve farkındalık süreçlerine katkıda bulunur.

Bu bölümde değerlendirilen bir diğer yapı MC; primer işitsel işleme bölgesi olmamakla birlikte, işitsel epizodik hafıza ve fonolojik öğrenme süreçleri açısından Papez devresi içinde kritik bir nod oluşturur. Hipokampus – forniks – MC hattı, işitsel girdilerin bağlamsal ve epizodik belleğe aktarılmasında rol oynar ve MC lezyonlarında işitsel kelime öğrenimi ve hatırlamanın bozulduğu gösterilmiştir (110).

2.2.3.2.3. Serebral Korteks Düzeyi

Primer İşitsel Korteks (BA 41–42)

Santral işitme yolu primer işitsel kortekste sonlanır. Bu alan, temporal lobun superiorunda yer alan TTG’de yer alır. Heschl giruslarının sayısı 1 ile 3 arasında değişken olabilir, ayrıca sağ ve sol arasında da farklılık gösterebilir. BA 41–42; sesin lokalizasyonu, algılanması ve frekans–şiddet ayırımından sorumludur. Bu korteks de tonotopik olarak organize; düşük frekanslar bir uçta, yüksek frekanslar diğer uçta temsil edilir. Bu alanın lezyonu işitsel farkındalığın kaybına yol açabilir, ancak beyin sapı refleksleri korunur (97).

Wernicke Alanı (BA 22)

Primer işitsel kortekste işlenen bilgiler, dominant hemisferdeki Wernicke alanına (STG’nin arka 2/3’ü ve PT) iletilir. Bu bölge, işitmenin asosiyasyon merkezi olarak da bilinir. PT genellikle sol hemisferde daha geniştir ve bu durum dil baskınlığı ile ilişkilidir. Bu bölge, işitsel bilgilere anlamsal içerik kazandırır. Hasarında Wernicke afazisi ortaya çıkar; ki bu durumda hastalar akıcı ancak anlamsız konuşur. Wernicke alanı ayrıca çok anlamlı sözcüklerin baskın anlamını seçmede de etkindir (111).

Broca Alanı (BA 44-45)

Wernicke alanı; arkuat fasikül aracılığıyla Broca alanı (BA 44–45), prefrontal korteks, AG (BA 39) ve SMG (BA 40) ile bağlantı kurar. Bu ağ, dilin anlama ve üretim süreçlerini bütünleştirir. Broca alanı, karmaşık gramatik yapıların çözülmesinde ve konuşma motor planlamasında görev alır.

2.3. EPİLEPSİ

2.3.1. TANIM

Epilepsi, beyindeki aşırı ve hipersenkron nöronal deşarjlara bağlı olarak ortaya çıkan paroksizmal nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla karakterize bir hastalıktır. Nonepileptik nöbetler genellikle kısa sürelidir ve tek bir uyarana bağlı olarak gelişir; buna karşın epilepsi, iki veya daha fazla uyarılmamış nöbetin görülmesiyle tanımlanır. Nöronların aşırı uyarılabilirliği (hipereksitabilite) ve nöral ağların hipersenkron aktivitesi nöbetlerin iki temel özelliğidir. Hipereksitabilite, uyarılma eşiğinin aşılmasıyla nöronal deşarjların tetiklenmesi anlamına gelir; başka bir ifadeyle, uyarıcı etkiler inhibitör mekanizmaları aştığında nöbet oluşur. Hipersenkroni ise çok sayıda nöronun eşzamanlı ve benzer hızda ateşlenmesiyle ortaya çıkar. Bu durumlarda nöronal inhibisyonun kaybı, uyarıcı hücrelerin aşırı aktivasyonu veya nörotransmitter dengesizliği epileptik aktiviteye yol açar (112).

2.3.2. EPİDEMİYOLOJİ

Epilepsi, tekrarlayıcı nöbetlere yatkınlıkla karakterize, dünyada nüfusun yaklaşık %0,6'sını etkileyen en yaygın ciddi nörolojik hastalıklardan biridir (113). Yaşam boyu epilepsi gelişme riski %3-4 olup (114), olguların %70'i fokal epilepsi grubuna girer. Bu fokal epilepsiler içinde en sık görüleni, olguların yaklaşık %60'ını oluşturan TLE'dir (115). TLE'nin en yaygın patolojik temeli ise hipokampal skleroz (HS) olup, yeni tanı konmuş erişkin fokal epilepsi olgularının yaklaşık %10 unda saptanır (116). Cerrahi rezeksiyon yapılan olguların yaklaşık 1/3'ünde HS tek başına, %1,5'ünde ise ek bir patolojiyle beraber görülmektedir (117).

2.3.3. TARİHÇE

HS ilk kez Bouchet ve Cazauvielh (1825) tarafından epilepsi hastalarının otopsilerinde tanımlanmış, Sommer (1880) ise CA1 bölgesindeki piramidal nöron kaybı ve gliosis ile karakterize bu lezyonu ayrıntılı biçimde betimlemiştir. Bugün, hipokampal sklerozun epilepsinin hem nedeni hem de sonucu olabileceği kabul edilmektedir (117).

2.3.4. PATOFİZYOLOJİ

TLE'de hipokampal bölgede görülen nöronal kayıp, gliotik değişiklikler, dentat yeniden yapılanması ve devre reorganizasyonu; epileptogenez sürecinin temel bileşenleridir (118).

Hipokampustaki trisinaptik devrelerin bütünlüğü, MTS'de bozulmakta; özellikle CA1-subikulum hattında nöronal kayıp ve bağlantı kesintisi görülmektedir. En belirgin nöronal kayıp; CA1 ve hilus (CA4) bölgelerinde görülür.

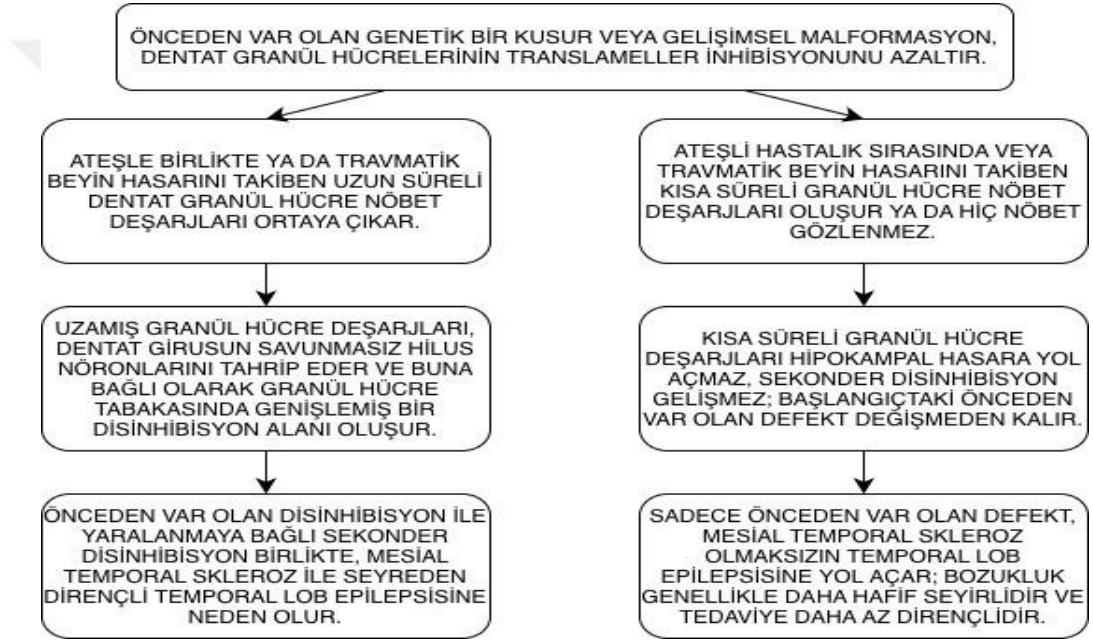
DG, hipokampal formasyonun başlıca giriş kapısıdır ve en güçlü kortikal girdisini EK'den perforan yol aracılığıyla alır (119). Bunun dışında presubikulum ve parasubikulumdan DG'ye uzanan zayıf projeksiyonlar da tanımlanmıştır (120). Ayrıca septal nükleuslardan gelen en güçlü subkortikal girdi, supramamiller çekirdekten gelen hipotalamik girdiler ve beyin sapı girdileri de hipokampal aktivitenin nöromodülasyonunu sağlar. Bu kompleks bağlantı ağı, MTS'de sıklıkla bozulmakta ve hipokampal eksitator-inhibitör dengesinin kaybı epileptiform aktiviteye zemin hazırlamaktadır (121,122,123,124). Hilus (polimorfik tabaka), DG granül hücre tabakası ile CA3 piramidal tabaka arasında yer alır. Yani EK → granül hücre → mossy hücre → CA3 yolunun merkezinde bulunur. Burada hem glutamaerjik (ekstrinsik uyarıcı) hem de GABAerjik (lokal inhibitör) hücreler bulunur. En belirgin ve işlevsel hücre tipi mossy hücrelerdir (125). Hilus yapısının dejenerasyonu özellikle MTS'de ileri evrelerde epileptik ağın yeniden yapılanmasına zemin hazırlar. MTS'de mossy hücre kaybı veya disfonksiyonu, DG hücrelerinin inhibisyonunu zayıflatır; bu da “dentat kapı teorisi”nin temelini oluşturur. Cerrahi olarak; bu bölgenin patolojik hiperaktivitesi, epileptik odak yayılımı için bir ara istasyon oluşturabilir (126). Her ne kadar glutamaerjik olsalar da mossy hücrelerinin net etkisi inhibitördür çünkü uyardıkları internöronlar üzerinden dolaylı olarak frenleyici bir etki oluştururlar. Bu “ feedforward inhibisyon loop”, epileptik aktivitenin yayılmasını önleyen kritik bir ağıdır (127).

CA3 bölgesi, DG'den gelen mossy fiber sinapslarıyla güçlü bir eksitator uyarı alır. Bu bağlantı koşullu ateşleyici olarak adlandırılır çünkü düşük frekansta salınım olasılığı düşüktür. Ancak kısa süreli uyarılarla çok sayıda CA3 nöronunu senkron biçiminde aktive edebilir (128). Bu sinaps, epileptik ağlarda görülen hipersenkronizasyonun yapısal temellerinden biridir (129). Bir mossy fiber, CA3 piramidal hücrelerinden 5-10 kat daha fazla internörona sinaps yapar. Bu bağlantılar feedforward inhibitör devreleri etkinleştirerek CA3 ağının zamansal ateşleme paternini kontrol eder. Ancak MTS veya epileptik sklerozda, bu internöronal dengenin bozulması; disinhibisyon ve hipereksitabiliteye yol açar (130). Özellikle postiktal dönemde, mossy fiberlerin hem glutamat hem de GABA içeren veziküller taşıyabildiği gösterilmiştir. Bu karma nörotransmisyon epileptik dokuda belirgindir (131). Bu durum MTS'de görülen "mossy fiber sprouting (MFS)" fenomeninin biyokimyasal karşılığıdır ve tekrarlayan epileptik aktivitenin kronikleşmesinde anahtar rol oynar.

Ayrıca distal CA3'te küçük bir grup piramidal hücre, mossy fiber girişi almadan çalışır (132). Bu hücreler yüksek frekansta ateşler ve asetilkolin tarafından etkilenirler; yani bazıları uyarılırken bazıları da baskılanır. Bu çift yönlü kolinerjik modülasyon, CA3 ağında desenkronizasyon oluşturabilir.

Bir diğer nokta da CA2. DG'den gelen mossy fiber sinapslarını alır, ancak bu bağlantılar CA3'e göre çok daha zayıf ve dikenli çıkıntılardan yoksundur (133). CA3'ten gelen rekürren lifler de CA2'ye sinaps yapar, ancak bu bağlantı güçlü feedforward inhibitör kontrol altındadır (134). CA2'nin bu yapısal izolasyonu, epileptik ağ içinde filtre görevi gördüğünü düşündürür. MTS dokusunda CA3 kaybı sonrası CA2 bu inhibitör dengeyi yitirir ve nöbet yayılımına geçit oluşturur. Ayrıca EK'den de güçlü distal eksitator girdi alır; bu bağlantı CA1 ve CA3'ten daha kuvvetlidir (135). Bu da TLE'de nöbet başlangıç hattı olarak tanımlanır. CA2'nin bir diğer özelliği ise, CA1 ve CA3'e göre daha hiperpolarizedir ve daha düşük uyarılabilirliğe sahiptir. Ancak oksitosin ve asetilkolin gibi nöromodülatörler bu hücreleri depolarize ederek ritmik burst aktivitesi başlatabilir (136). Bu nöromodülasyon, hipokampal ritimlerin ve sosyal bilişin düzenlenmesinde önemlidir. Epilepside artan oksitosin aktivitesi veya kolinerjik tonus değişiklikleri, CA2'nin tetikleyici bir mikro odak haline

gelmesine neden olabilir. Buna rağmen MTS'de CA2'nin sıklıkla korunduğu ve epileptik yapılanmaya karşı dirençli olduğu görülür. Bunun nedeni olarak, yüksek yoğunlukta plastisiteyi sınırlandıran ekstraselüler matriks yapısı içermesi düşünülebilir (137). Bir diğer nedenin de adenozin A1 reseptörlerinin CA2'de yoğun şekilde ekspresyonu olduğu düşünülür. Adenozin, epileptik dokuda antikonvülsan bir nöromodülatör olarak bilinir ve CA2'deki bu yüksek A1 ekspresyonu, bu bölgenin epileptik hiperaktiviteye karşı direncini açıklayabilir (138).



Şekil 2.5. Mesial temporal skleroz oluşumu.

2.3.5. SINIFLAMA

(ILAE 2025 Güncellemesi)

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE), 2017’de yayımlanan operasyonel nöbet sınıflamasını sahadan gelen veriler ışığında 2025 yılında güncellemiştir. Bu revizyon, temel çerçeveyi korumakla birlikte, terimlerin sadeleştirilmesi, bilinç kavramının yeniden tanımlanması ve semiyolojik sınıflamanın klinik kullanıma daha uygun hale getirilmesini amaçlamaktadır. Yeni sistemde “fokal”, “jeneralize”, “odağı bilinmeyen (fokal mi jeneralize mi belirsiz)” ve “sınıflandırılmayan” olmak üzere dört ana nöbet sınıfı korunmuştur. Ancak bilinç durumu artık “awareness” yerine “consciousness” kavramıyla tanımlanmış, motor/nonmotor ayrımı da yerini “gözlenebilir” ve “gözlenemez” belirtiler ayrımına bırakmıştır. Semiyolojik tanımlamada ilk belirti yerine nöbetin tüm seyri dikkate alınır hale gelmiştir. Bu değişiklikler özellikle MTS gibi fokal epilepsilerde nöbet ağlarının daha doğru şekilde tanımlanmasını ve cerrahi planlamada daha yüksek doğruluk sağlanmasını amaçlar (139).

ANATOMİK SINIFLAMA

Nöbetin başlangıcının yer aldığı beyin bölgesine göre yapılan klasik anatomik sınıflamada; frontal, parietal, oksipital ve temporal lob epilepsileri, insular epilepsi, piriform korteks kaynaklı epilepsi, serebellar ve dentritik patolojiyle ilişkili epilepsi yer alır.

TLE SINIFLAMALARI

2.3.5.1. Anatomik Sınıflama

TLE, epileptik odağın temporal lobun hangi bölgesinde bulunduğu göre iki ana gruba ayrılır. Ayrıca olfaktör ilişkili temporal epilepsiler, genetik ve nonlezyonel/idiyopatik temporal epilepsiler başlıkları da mevcuttur.

a. Mesial (medial/limbik) TLE (MTLE): Epileptik odağın hipokampus, amigdala, PHG gibi limbik yapılarda yer aldığı formdur. En sık nedeni HS’dir. HS terimi, genellikle MTLE ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Skleroz; yapısal küçülme, sertleşme ve nöron kaybı ile sekonder astrositik proliferasyonu tanımlar. Nöbetler

genellikle otomatizmalar, bilinç bozukluğu, epigastrik aura ve déjà vu gibi belirtilerle başlar. Cerrahi tedaviye en iyi yanıt bu grupta alınır.

- Hipokampal Epilepsi / HS
- Amigdala Kaynaklı TLE
- PHG Epilepsisi
- Unkal Epilepsi
- Limbik Sistem Yayılımı Gösteren Epilepsiler (hipokampus-amigdala-talamus devresi)

b. Lateral (neokortikal) TLE: Epileptik odağın temporal neokorteks, özellikle superior veya middle temporal girus bölgelerinde yer aldığı formdur. Nedenleri genellikle tümör, kortikal displazi, travma veya damar malformasyonlarıdır. İşitsel halüsinasyonlar, konuşma bozukluğu veya kompleks işitsel belirtiler görülebilir. Cerrahi sonuçlar MTLE'ye göre daha değişkendir.

2.3.5.2. Etiyolojik Sınıflama

ILAE'ye göre TLE, nedenlerine göre alt gruplara ayrılır:

- *Yapısal veya metabolik nedenli TLE:* HS, kortikal displazi, tümör (örneğin DNET, gangliogliom), travma, iskemik lezyonlar, gelişimsel anomaliler.
- *Genetik nedenli TLE:* Özellikle lateral temporal epilepsi alt grubunda otozomal dominant lateral temporal epilepsi (ADLTE) formu görülür ve LGI1 mutasyonu ile ilişkilidir.
- *Enfeksiyöz veya otoimmün nedenli TLE:* Limbik ensefalit, viral ensefalit sonrası epilepsi, paraneoplastik sendromlar.
- *İdiyopatik / Bilinmeyen nedenli TLE:* Görüntüleme bulgusu olmayan, temporal kaynaklı epilepsiler.

2.3.5.3. Klinik Sınıflama

TLE'nin klinik alt tipleri nöbet başlangıcı ve seyir özelliklerine göre tanımlanır.

- *Aura dönemi:* Artık ayrı bir nöbet tipi değildir. Teknik olarak belirli duyuşsal/bilişsel/otonom belirtilerle seyreden fokal bilinç korunmuş nöbet başlangıcı olarak kabul edilir. Epigastrik his, korku, déjà vu, işitsel veya olfaktör halüsinasyonlar.
- *Fokal Nöbet:* Fokal bilinç korunmuş nöbet, Fokal bilinç bozulmuş nöbet, Fokalden bilateral tonik-klonik nöbete ilerleyen nöbet (sekonder jeneralizasyon)
- *Jeneralize Nöbet:* Absans nöbetleri (tipik, atipik, myoklonik, göz kapağı miyoklonisi $\pm$ absans), Jeneralize tonik-klonik nöbet (myoklonik, absans), diğer jeneralize (myoklonik, klonik, negatif myoklonik, epileptik spazm, tonik, atonik, myoklonik-atonik).
- *Bilinmeyen:* Nöbet başlangıcının fokal mi jeneralize mi olduğu yeterli veriyle gösterilemiyorsa kullanılır. Bilinç korunmuş nöbet, Bilinç bozulmuş nöbet, Bilateral tonik-klonik nöbet
- *Sınıflandırılmamış:* Gözlem sınırlı, veriler çelişkili veya tanımlama yapılamadıysa kullanılır.

2.4. MESİAL TEMPORAL SKLEROZ

2.4.1. GENEL BİLGİLER

HS, genetik yatkınlık ve çeşitli patolojik olayların (febril status epileptikus, travma, enfeksiyon vb.) etkileşimi sonucu gelişen ve sıklıkla ilaç tedavisine dirençli epilepsiye yol açan bir süreçtir. Mikroskobik olarak bu süreç nöronal kayıp, gliosis, internöronal yeniden yapılanma ve nörotransmitter dengesizliği ile karakterizedir. Farklı nedenlerle başlayan ancak ortak nöronal yanıt mekanizmalarıyla şekillenen bir süreçtir. Klinik olarak, nöbet eşiğinin aşırı eksitabilite veya azalmış inhibisyon sonucu düşmesiyle başlar. Hipoksi, iskemi gibi kortikal hasar sonrası dönemi takiben, hipokampusta kalıcı yapısal ve işlevsel yeniden yapılanma gelişir (maladaptive plastisite). Bu değişiklikler, çoğu zaman nöbetleri baskılamak için geliştirilen kompensatuar adaptasyonlar olsa da sistemin stabilitesini azaltarak spontan nöbetlerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Sonuç

olarak hipokampal ağ, eksitator-inhibitör dengenin kırılanlaştığı, kronik ancak intermitan bir epileptik duruma dönüşür. Bu durum yalnızca nöbetlerle sınırlı değildir; aynı süreç bilişsel bozukluk, depresyon ve ilerleyici atrofi gibi komorbiditeleri de açıklar (140).

ILAE'ye göre; MTLE-HS tanısı için hipokampusun CA1 ve end-folium bölgelerinde belirgin nöron kaybı ve gliosis bulunması, buna karşın geçiş korteksinin görece korunmuş olması gerekmektedir. Bu genellikle amigdala, unkus ve PHG'yi içerir. HS, artık tek bir morfolojik antite değil, farklı nöronal kayıp paternleriyle seyreden heterojen bir hastalık grubu olarak kabul edilmektedir (141). ILAE sınıflaması güncel olarak 4 tip HS tanımlar (142,143):

1. *Tip 1 (Klasik HS):* Özellikle CA1 ve CA4'te yaygın nöronal kayıp. Tüm HS olgularının %60-80 ini oluşturur.
2. *Tip 2 (CA1 ağırlıklı HS):* Nöronal kayıp esas olarak CA1 bölgesinde belirgindir, diğer alanlar korunmuştur. %5-10 arasında görülür.
3. *Tip 3 (CA4/DG ağırlıklı HS):* Hücresel kayıp dentat girus ve CA4'te sınırlıdır, diğer alanlar sağlamdır. End-folium sklerozu diye de bilinir. %4-7 oranında görülür.

Non-HS varyantı: Belirgin nöronal kayıp olmaksızın yalnızca gliosis gözlenir.

Bu histopatolojik alt tiplerin radyolojik olarak da ayırt edilebilmesi, cerrahi planlama ve prognoz tahmini açısından büyük önem taşır. Özellikle cerrahi sonuçlarla yakından ilişkilidir. Tip 1 olgularda 2 yıl sonunda nöbetsizlik oranı yaklaşık %70, Tip 2 ve gliosis formlarında ise %40'ın altındadır (144). Yeni yüksek çözünürlüklü MRG teknikleri, bu alt tiplerin ameliyat öncesi dönemde ayrımını giderek mümkün kılmaktadır (145). ILAE tip 1 HS olguları, genellikle beş yaşından önce geçirilen febril konvülsiyonlar veya hipoksik-iskemik olaylar gibi erken dönemdeki tetikleyici beyin hasarlarıyla ilişkilidir. Bu hastalar, cerrahi sonrası nöbetsizlik oranı en yüksek gruptur ve klasik MTS formunu temsil eder. Tip 2 ve tip 3 formlarda nöbetsizlik oranı daha düşüktür ve sıklıkla çift patoloji veya yaygın kortikal displazi eşlik eder. Tip 3 olgular, özellikle Rasmussen ensefaliti veya neokortikal lezyonlarla birlikte görülebilir (146,147).

HS yalnızca hipokampusla sınırlı değildir; amigdala, EK, PHG ve hatta talamus düzeyinde de nöronal kayıp ve gliosis görülebilir (148). Talamik atrofi, cerrahi sonuçların kötü olacağına işaret eden önemli bir prediktördür (149). EEG epileptojenisite indeksinin (EI) epilepsi süresiyle artması, epileptojenik ağın zamanla hipokampus dışına yayıldığını göstermektedir (150).

2.4.2. ETYOLOJİ:

HS, genellikle erken yaşam döneminde geçirilen bir serebrovasküler hadise sonrası gelişir. Bu olaylar arasında; uzamış febril konvülsiyonlar (özellikle >30 dk), menenjit, ensefalit, travmatik beyin hasarı, otoimmün limbik ensefalit, nörosistiserkozis veya viral ensefalitler yer alır. Febril status epileptikus sonrası olguların yaklaşık %10'unda akut dönemde hipokampal T2 hiperintensitesi gelişir ve bunların çoğunda ilerleyen aylarda kalıcı skleroz oluşur (151). Bununla birlikte, bu tür nöbetler yaşayan çocukların çoğunda yalnızca hipokampal büyüme geriliği gözlenir; bu da yaşa özgü duyarlılık kavramını destekler (152).

Bir diğer taraftan HS sadece edinilmiş bir durum olmayabilir. Bazı olgularda genetik veya gelişimsel yatkınlık zemininde gelişir. SCN1A gen bölgesindeki varyantlar, hipokampal malformasyonlar veya malrotasyonlar gibi yapısal durumlar da HS için predispozan olabilir. MRG çalışmaları, HS hastalarının sağlıklı akrabalarında bile hipokampal hacim/asimetri değişiklikleri saptamıştır; bu durum “endofenotip” olarak adlandırılmaktadır (153).

DG'de granül hücre tabakasının dağılması, MTS'nin özgül mikroskopik bulgularındandır (154). Dispersiyon, erken başlangıçlı epilepsi ve febril nöbet öyküsü ile ilişkilidir (155). Süreç doğumsal migrasyon bozukluğu değil, nöbet sonrası edinilmiş reorganizasyon olarak kabul edilir.

HS, sıklıkla kortikal displazi, gangliogliom, DNET veya kavernom gibi ikinci bir patolojiyle birlikte bulunabilir (156). Bu olgularda yalnızca ekstrapetal lezyonun değil, sıklıkla birlikte bulunan sklerotik hipokampusun da çıkarılması, nöbetsizlik oranlarını belirgin artırır (157).

Bazı hastalarda HS'nin ilerleyici karakter gösterdiği bildirilmiştir (158). Bu hastalarda epileptik aktivite hipokampusta başlar, zamanla kontralateral

hipokampus ve limbik yapılara yayılabilir. Bu durum progresif epileptojenik nörodejenerasyon hipotezini desteklemektedir ve tekrarlayan epileptiform aktivitenin sinaptik ve glial düzeyde epileptogenezi pekiştirdiğini göstermektedir.

2.4.3. KLİNİK:

MTLE genellikle erken çocukluk döneminde geçirilen febril konvülsiyonlar, menenjit veya travma gibi bir öncül olaydan sonra, yıllar süren latent dönemin ardından ortaya çıkar (159).

En sık fokal bilinç bozukluğu ile seyreden nöbetler (kompleks parsiyel nöbetler) görülür. Nöbetler genellikle 1-2 dakikada başlar, 2-10 dakika sürer ve dışa yavaş progresyon gösterir (160).

Tipik olarak epigastrik yükselme hissi en sık gözlenen auralardan biridir. Bunun dışında olfaktör-gustatuar halüsinasyonlar, korku anksiyete öfke ve disfori gibi affektif belirtiler, déjà vu, jamais vu, déjà entendu gibi dismnestik belirtiler ve taşikardi piloereksiyon midriyazis apne gibi otonom bulgular da gözlenebilir. Oroalimenter (çiğneme, dudak şapırdatma) ve gestural (el ovuşturma, kıyafet çekiştirme) tipte otomatizmalar görülebilir ve genellikle ipsilateral belirgindir. Postiktal dönemde ise konfüzyon ve disfaziler (dominant lob tutulumunda), postiktal psikoz veya baş ağrısı olabilir. Bu nöbetler sıklıkla ilaçlara dirençlidir ve depresyon, anksiyete, psikotik belirtiler gibi psikiyatrik komorbiditeler sık görülür.

MTLE, limbik sistem kaynaklı bir epilepsi sendromudur (161). Klinik özellikler diğer temporal ve ekstrapetal odaklarla örtüşebilse de MRG'de HS'nin ve EEG'de mediobazal odak aktivitesinin saptanması tanıyı güçlendirir (162). FDG-PET (Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi) incelemelerinde hipokampus ve parahipokampal bölgede belirgin hipometabolizma gözlenmesi, lateral neokortikal epilepsiden ayıracıdır.

2.4.4. TANISAL YAKLAŞIMLAR

Günümüzde beyin görüntüleme yöntemleri genel olarak iki grupta sınıflandırılır. Yapısal görüntüleme; beynin anatomik yapısını ve morfolojik

özelliklerini gösterirken; fonksiyonel görüntüleme beynin fizyolojik etkinliğini, yani belirli durumlarda hangi bölgelerin aktif olduğunu ortaya koyar. Son yıllarda bu iki yaklaşım arasındaki sınır giderek silinmiş, yapısal ve fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin birleştirilmesiyle beynin hem yapısal hem de işlevsel düzeyde eşzamanlı olarak incelenebildiği karma görüntüleme teknikleri geliştirilmiştir. Böylece nörobilim; beynin anatomik ve dinamik süreçlerini bütüncül olarak değerlendirebilen yeni bir döneme girmiştir. Geleneksel olarak HS tanısı; hipokampal atrofi, artmış T2 sinyali ve iç mimarinin kaybı gibi üç temel radyolojik özelliğe dayanır. Ancak bu bulgular, histolojik değişimlerle her zaman paralel değildir ve özellikle alt alanlarla sınırlı nöronal kayıpları olan olgularda yetersiz kalabilir. Bu durum, sadece total hacim ölçümlerine dayanan analizlerin de neden bazı hastalarda yetersiz duyarlılık gösterdiğini açıklamaktadır (147).

2.4.4.1. Yapısal Görüntüleme Teknikleri

Bilgisayarlı Tomografi (BT) öncesi dönemde nörogörüntülemenin temel yöntemi klasik röntgen filmleriydi. Röntgen, yüksek yoğunluklu yapılar (örneğin kemikler) için uygun olsa da yumuşak dokuların görüntülenmesinde yetersiz kalıyordu. BT; röntgen teknolojisini geliştirerek dokuların, kemiklerin ve sıvıların farklı yoğunluklarına göre görüntülenmesini sağladı. Bu yöntem iki boyutlu kesitler üretir ve bu görüntüler dijital olarak üç boyutlu hale getirilebilir. BT'nin en önemli sınırlılıkları; yalnızca anatomik yapı hakkında bilgi verir, fizyolojik süreçleri göstermez, yumuşak dokuların çözünürlüğü düşüktür ve yeni gelişen lezyonlar erken dönemde görüntüde fark edilmeyebilir.

MRG, vücuttaki su moleküllerindeki protonların manyetik alan aracılığıyla yön değiştirmesi prensibine dayanır. Protonlardan yayılan sinyaller cihazın alıcı coil'leri tarafından toplanır ve üç boyutlu görüntülere dönüştürülür. MR görüntüleri T1 ve T2 ağırlıklı olmak üzere iki tiptir. T1 ağırlıklı görüntüler beyin korteksinin yapısal incelemesinde, T2 ağırlıklı görüntüler ise ödem, inflamasyon ve beyaz cevher lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. T1'de ventriküller siyah, T2'de beyaz görünür. MRG'nin avantajları arasında yüksek çözünürlüklü

yumuşak doku görüntüsü ve iyonizan radyasyon içermemesi yer alır. Dezavantajları ise yüksek maliyet, süre, kapalı alan nedeniyle hasta intoleransı ve vücutta cihaza uyumsuz metalik implantların bulunması durumudur (163).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

HS, MTLE’de nörogörüntüleme ile tanınabilen en yaygın patolojik değişikliktir. MRG’de HS’nin saptanması, cerrahi tedavi sonrası nöbet kontrolü açısından yüksek öngörü gücüne sahiptir. MRG, hipokampal formasyonun hacimsel değerlendirmesi açısından günümüzde en güvenilir ve yaygın yöntemdir. MTS tanısında; asimetrik atrofi, sinyal değişiklikleri ve yapısal deformasyonların belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Hipokampal gri ve beyaz madde hacimlerinin nicel ölçümünde kullanılır. Submilimetrik çözünürlüklü yüksek alan MR (7T) sayesinde hipokampal alt alanların (CA1-CA4, DG, subikulum) ayrıntılı segmentasyonu mümkün hale gelmiştir (164).

MRG kullanılarak yapılan hipokampal volumetri, hipokampal formasyonun nicel değerlendirilmesine olanak sağlamıştır ve MTS tanısında da önemli bir yere sahiptir (165,166). Volümetrik tahminlerin doğruluğu, MRG cihazlarının uzaysal çözünürlüğünün artması (167) ve otomatik segmentasyon algoritmalarının (ör. SPM, CAT12) gelişmesiyle belirgin biçimde artmıştır (168,169,170). Literatürde farklı hacimsel değerler bulunsa da bu farklılıklar; manyetik alan gücü, görüntüleme protokolü, çözünürlük ve segmentasyon algoritmasına bağlı olarak değişmektedir. Sonuç olarak HS yalnızca var-yok şeklinde değerlendirilmemeli, alt tiplerine göre sınıflandırılmalıdır. Bu yaklaşım hem tanısal doğruluğu hem de cerrahi planlamadaki öngörü değerini artırır. Özellikle MTS’ye bağlı TLE’de erken tanı ve doğru alt tip belirlemesi, nöbetsizlik oranlarını yükseltmekte ve postoperatif bilişsel kayıpları azaltmaktadır.



Şekil 2.6. MTS’de örnek MRG T2-ağırlıklı koronal kesit

T1 WI	• ↓ Hipokampus boyutu • Normal hipokampal gri-beyaz cevher ayrımının silinmesi • ± İpsilateral forniks ve MC atrofisi • Kantitatif hipokampal volumetri: ↑ MTS saptama sensitivitesi (özellikle bilateral MTS’de)
T2 WI	• Hipokampal atrofi • Normal internal hipokampal mimarinin silinmesi • ↑ Hipokampal sinyal intensitesi • ± İpsilateral forniks ve MC atrofisi, ipsilateral temporal boynuz dilatasyonu • ± Anormal hiperintensite, ipsilateral anterior temporal lobda volüm kaybı
FLAIR	• Anormal hipokampusta hiperintensite sinyali
DWI	• ↑ DWI’da hiperintensite (T2 parlama etkisi) • ↑ ADC’de artmış difüzyon
T1 WI C+	• Tutulum yok
MRS	• ↓ NAA hipokampus ve temporal lobda • ↓ NAA/Cho ve ↓ NAA/Cho+Cr MTS lehine • ± Laktat/lipid piki, 24 saatlik sürekli nöbetlerden sonra

Tablo 2.4. MTS’de MRG bulguları

Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI)

Fraksiyonel anizotropi (FA) ve ortalama difüzyon (MD) parametreleriyle akson ve miyelin bütünlüğü değerlendirilir. MTLE'de hipokampus çevresi ve temporal beyaz cevherde FA azalması, MD artışı; etkilenme ekstraporal uzun traktlara (longitudinal fasiküller, kapsüller, korpus kallozum) yayılır. Beyaz cevher ağındaki yaygın bozulma, postoperatif nüks ve uzun süreli nörokognitif etkilerle ilişkilidir (172).

2.4.4.2. Fonksiyonel Görüntüleme Teknikleri

Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri iki ana gruba ayrılır: uzaysal çözünürlük (spatial resolution) ve zamansal çözünürlük (temporal resolution) teknikleri. Uzaysal çözünürlük yöntemleri, beyindeki aktivitenin nerede gerçekleştiğini belirlerken; zamansal çözünürlük yöntemleri bir uyarının verilmesi ile beyin yanıtı arasındaki zaman farkını ölçer. Bu iki yaklaşım, beyin fonksiyonlarının farklı yönlerini incelemeye olanak sağlar. Fonksiyonel görüntüleme teknikleri, sinirsel etkinliğin hem konumsal hem de zamansal özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Her yöntemin kendine özgü avantajları ve sınırlılıkları bulunmaktadır.

Pozitron Emisyon Tomografisi (18F-FDG PET)

Uzaysal çözünürlük temelli bir tekniktir ve beyin glukoz metabolizmasına dayalı olarak aktivite bölgelerini gösterir. Bu yöntemin temel varsayımı, aktif beyin bölgelerinin daha fazla enerjiye gereksinim duyduğu ve dolayısıyla daha fazla glukoz tükettiğidir. Radyoaktif bir izotop glikoz molekülüne bağlanarak hastanın kan dolaşımına enjekte edilir. İzotop bozunmaya başladığında yayılan fotonlar cihaz tarafından algılanır ve üç boyutlu görüntüye dönüştürülür. β -amiloid ve tau birikimi gibi nöropatolojik belirteçleri görüntülemeye kullanılır; ayrıca glukoz metabolizması ölçümleriyle enerji tüketimi değerlendirilir (173).

Epileptik odaklarda interiktal dönemde hipometabolizma saptanır; bu odaklar epileptik doku disfonksiyonunu yansıtır. Temporal lob hipometabolizmasını saptamada duyarlılığı %80-90 civarındadır. MRG normal

olsa bile odak lateralizasyonu için değerlidir, ancak hipometabolik alan genellikle epileptik odağın ötesine uzandığı için cerrahi sınırı tek başına belirleyemez. İktal dönemde odakta hipermetabolizma görülür. Postiktal dönemde metabolizma zamanla yeniden azalır; en belirgin hipometabolizma 48 saat sonrasında görülür (172). Hipometabolizmanın yaygınlığı cerrahi prognozla ilişkilidir; yalnız anteromedial temporal hipometabolizma iyi, bilateral/ekstratemporal yaygın hipometabolizma kötü prognozla ilişkili. MRG negatif olgularda cerrahi kararını anlamlı oranda değiştirebilir; EEG ile birlikte yorumlanması zorunludur.

PET, beyin aktivitesi hakkında değerli veriler sağlar; ancak invaziv bir yöntem olması ve radyoaktif madde kullanımı nedeniyle dezavantajlar taşır. Günümüzde bu işlevler büyük ölçüde fMRG (Fonksiyonel MRG) ile yer değiştirmiştir. GABA, glutamat, opioid, dopamin gibi nörotransmitter sistemlerine yönelik radyoizleyicilerle epileptik odaklar daha dar ve spesifik alanlar olarak gösterilebiliyor olsa da henüz rutin kullanıma girmemiştir (172).

İstirahat Durumu fMRG (Resting State, RS-fMRG)

Epileptik odak ve genişleyen ağların bütünsel değerlendirilmesini sağlar. MTLE'de epileptojenik tarafta mesial temporal lobda ALFF (düşük frekanslı dalgalanmaların genliği) artışı, aynı zamanda ipsilateral ve kontralateral hemisferle bağlantı paternlerinde asimetri gösterilmiştir. Dinlenim durumu ağı (Default Mode Network-DMN) ve yürütücü ağdaki bağlantı bozulmaları, özellikle TLE hastalarında bilişsel ve yürütücü işlev bozukluklarıyla ilişkilidir (172).

ASL Perfüzyon MRG

ASL (arteriyel spin labeling), tamamen noninvaziv serebral kan akımı ölçümü; kontrast veya radyasyon gerektirmez. Epileptojenik bölgede iktal dönemde hiperperfüzyon, interiktal dönemde hipoperfüzyon gösterir. MTLE'de ipsilateral temporal lobda ve daha geniş ağlarda serebral kan akımı azalması ve asimetri; 18F-FDG PET ile iyi korelasyon bildirilmektedir (172).

Elektroensefalografi (EEG)

MRG ve PET'in sınırlı zaman çözünürlüğü nedeniyle doğrudan nöronal aktivite ölçümleri de büyük önem taşır. EEG, zamansal çözünürlük sağlayan bir yöntemdir. Kafa derisine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla nöronal elektriksel aktivite ölçülür. Denek bir uyarana maruz bırakıldığında, EEG cihazı beynin bu uyarana verdiği elektriksel yanıtı kaydeder ve zaman içindeki değişimleri grafiğe dönüştürür. EEG'nin avantajları arasında düşük maliyet, yaygın erişilebilirlik ve yüksek zamansal çözünürlük bulunur. Dezavantajları ise sınırlı uzaysal çözünürlük sağlaması ve beynin derin yapılarındaki aktivite hakkında yeterli bilgi verememesidir.

Cerrahi öncesi değerlendirme sürecinde EEG; MRG ve PET gibi noninvaziv yöntemlerle epileptojenik odağın belirlenemediği durumlarda intrakraniyal elektrot yerleştirilerek invaziv EEG (iEEG) kaydı yapılır. Bu yöntem, nöbet başlangıç bölgesinin ve yayılım paterninin doğrudan saptanmasına, ayrıca kortikal fonksiyonların haritalanmasına olanak tanır.

Yüzeyel EEG'de genellikle orta ve anterior temporal bölgelerde interiktal sivri dalga ve keskin dalga deşarjları izlenir (174). Temporal intermittan ritmik delta aktivitesi (TRIDA), MTLE için özgül bir bulgudur (175). Derin elektrot kayıtları; epileptik aktivitenin hipokampal yapılardan (özellikle CA1) başladığını doğrulamıştır (176). Yüksek frekanslı osilasyonlar, epileptojenik odağın güvenilir biyobelirteçleridir (177), interiktal spike birlikteliği ile beraber ise nöbet bölgesini daha hassas tanımlar (178).

İnvaziv Elektroensefalografi (iEEG)

Epilepsi cerrahisi öncesi hastalarda hipokampal yerel alan potansiyelleri ve tek nöron aktivitesi doğrudan kaydedilebilir (179). Bu veriler, TLE'de fokal aktivite kaynaklarını ve ağ senkronizasyon bozukluklarını saptamada altın standarttır. fMRG ile birlikte değerlendirildiğinde, fokal epileptojenik zon ile fonksiyonel bellek ağı ayrıştırılabilir. Günümüzde invaziv elektrot uygulamaları, epileptojenik zonun tanımlanamadığı, lateralizasyonun net olmadığı veya odak bölgesinin fonksiyonel (eloquent) kortekse komşu olduğu hastalarda tercih edilir.

Kullanılan elektrotlar 3 çeşittir: peg, strip ve grid. Elektrot yerleşimi; hastanın nöbet semiyolojisi, skalp EEG bulguları, nörogörüntüleme ve Wada testi gibi verilerin bütüncül analiziyle oluşturulan hipoteze dayalı bir yaklaşımla yapılır. Lateralizasyon belirginse tek taraflı, belirsizse bilateral implantasyon yapılır. Özellikle temporal odak şüphesi olan olgularda subtemporal, subfrontal ve interhemisferik bölgelere simetrik elektrot yerleşimi tercih edilir. (180,181,182) Takip sürecinde hastalar epilepsi monitörizasyon ünitesinde sürekli video-EEG kaydına alınır. Nöbet provokasyonu amacıyla ilaç kesimi, uyku yoksunluğu veya egzersiz uygulanabilir. Steroid ve antibiyotik tedavisi rutin olarak verilir. Yeterli kayıt elde edildiğinde elektrotlar çıkarılır ve gerekirse rezektif cerrahi uygulanır (183,184).

Subdural elektrot incelemesi yapılan hastalarda anlamlı oranda nöbet kontrolü veya belirgin azalma sağlanır. Ancak bu oran, noninvaziv bulgularla doğrudan rezeksiyon yapılan olgulara göre düşüktür; çoğunlukla epileptojenik zonun tam saptanamaması veya fonksiyonel kortekse komşuluğu nedeniyle kısıtlı rezeksiyondan kaynaklanır. Elektrotların kendisi de bazen geçici epileptiform aktivite oluşturabilir; bu nedenle postoperatif yakın nörolojik takip önemlidir. (185,186,187)

Stereoelektroensefalografi (SEEG)

SEEG yöntemi, 1950'lerde Talairach ve Bancaud tarafından Fransa'da geliştirilmiş olup, refrakter fokal epilepsilerde nöbet odağının invaziv olarak lokalizasyonunda güvenilir bir yöntemdir. Günümüzde Avrupa'da standart yaklaşım haline gelmiş ve Kuzey Amerika'da subdural grip ve strip elektrotlara alternatif olarak yaygın biçimde kullanılmaya başlanmıştır. SEEG, beynin derin yapılarındaki epileptojenik odakları 3 boyutlu biçimde analiz etmeyi amaçlar. Genellikle 10-20 adet derin elektrot; temporal, frontal veya perirolandik bölgelere stereotaktik olarak yerleştirilir. Her hastaya özgü hedefler, multidisipliner epilepsi konseyinde; klinik semiyoloji, video-EEG, MRG, PET/SPECT ve nöropsikolojik test sonuçları değerlendirilerek belirlenir.

Ameliyat sırasında cilt kesisinin ardından küçük burr hole açılır ve boltlar yerleştirilir. Elektrotlar planlanan derinliğe kadar ilerletilir ve her yerleştirme

sonrası kanama veya BOS kaçağı açısından kontrol edilir. Kanama durumunda irrigasyon uygulanır; durmayan vakalarda işlem sonlandırılır ve acil BT çekilir. Elektrot yerleştirme işlemi tamamlandıktan sonra elektrokortikografi (ECoG) kaydı alınarak temas noktalarının elektriksel aktivitesi kontrol edilir ve elektrotlar sabitlenir. Hasta anesteziye alındıktan sonra ince kesitli BT çekilerek elektrot pozisyonları doğrulanır ve olası hematomlar değerlendirilir. Ardından yoğun bakım ünitesinde bir gece, sonrasında epilepsi monitörizasyon ünitesinde ortalama 7-10 gün izlenir. Bu dönemde nöbetlerin kaydı alınır, antibiyotik profilaksisi sürdürülür ve menenjit açısından yakın takip yapılır (188). Elektrotlar genellikle yeterli veri toplandıktan sonra (yaklaşık 1-2 hafta içinde) çıkarılır. En sık görülen komplikasyonlar, subdural veya intraparakinkimal hematom, elektrot malpozisyonu ve nadiren enfeksiyondur. Çoğu vasküler yaralanma venöz kaynaklıdır ve mortalite $<0,5\%$ oranındadır. Kanama riskini azaltmak için damar haritalaması ve planlama yazılımında vasküler yapılardan kaçınmak önemlidir.

SEEG; minimal invaziv oluşu, yüksek anatomik doğruluğu ve düşük komplikasyon oranı sayesinde, ilaç tedavisine dirençli epilepsilerde nöbet odağının lokalizasyonu ve cerrahi stratejinin kişiselleştirilmesi için en güvenilir yöntemlerden biridir. Derin elektrotlardan elde edilen veriler, sonraki cerrahi girişimlerin temelini oluşturur (189).

2.4.4.3. Yapısal ve Fonksiyonel Görüntüleme Tekniklerinin Birleşimi

2000'li yıllardan itibaren, daha önce ayrı ayrı kullanılan yapısal ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri birleştirilmeye başlanmıştır.

MR Spektroskopi (MRS)

MRS'de NAA (N-asetil aspartat), Cho (Kolin) ve Cr (Kreatin) ölçülerek NAA/(Cho+Cr) ve NAA/Cr oranları hesaplanır. MTLE'de belirleyici spektral özellik; epileptojenik odakta muhtemel nöronal kayba sekonder azalmış NAA sinyalidir. Cho ve Cr pikleri çoğunlukla normal sınırlarda kalır. MTLE'de yapısal küçülme olmasa bile NAA oranlarındaki azalma ile lateralizasyon yapılabilir; belirli eşik değerlerin altı HS lehine kabul edilir. Kontralateral hipokampusta da

daha hafif metabolik bozulma saptanabilir. MTS’de NAA azalması yalnızca hipokampusla sınırlı olmayıp, ekstrapokampal ve hatta ekstrapokampal bölgelerde de yaygın metabolik değişiklikler saptanabilmekte, bu durum hastalığın ağ düzeyinde yayılımını yansıtmaktadır. Anormal MRS bulguları kötü cerrahi prognozla ilişkilidir (36,172).

Görev Temelli Fonksiyonel MRG (task-based fMRG)

fMRG, MRG’nin anatomik üstünlüklerini, PET’in fizyolojik değerlendirme avantajlarıyla birleştirir. Bu yöntem, beyindeki kan oksijenlenmesini ölçerek hem anatomik hem de fizyolojik bilgiyi aynı anda sunar. fMRG’nin başlıca avantajları arasında; PET taramalarında olduğu gibi intravenöz enjeksiyon gerektirmemesi ve tek bir inceleme ile hem uzaysal hem de zamansal çözünürlük verisi sağlayabilmesi yer alır. Bununla birlikte, yöntemin temel kısıtlılığı daha çok araştırma merkezleriyle sınırlı kalmasıdır. Kan oksijenlenme düzeyindeki değişimleri (BOLD sinyali) izleyerek hipokampal aktiviteyi dolaylı olarak ölçer. İstirahat veya görev bazlı fMRI, TLE’de fonksiyonel asimetriyi değerlendirmede sıklıkla kullanılır (190). Hasta kooperasyonunun zorunlu olması, görev tasarımının karmaşık olması ve tarama sürelerinin uzun olması dezavantajları arasındadır.

PET/MR

PET’in yüksek metabolik duyarlılığı ile MRG’nin yüksek mekânsal çözünürlüğünü tek seansta birleştirir. Özellikle MRG negatif TLE olgularında epileptik odakların saptanmasını ve cerrahi planlamayı güçlendirir; Fokal Kortikal Displazi (FKD) tip I-II gibi ince kortikal lezyonların yakalanma oranını belirgin artırır. Aynı anda alınan PET ve ASL verileri ile hem hipometabolizma hem hipoperfüzyon alanları eşleştirilebilir, lateralizasyon ve lokalizasyon doğruluğu yükselir. Metabolik ve fonksiyonel metrikler arasındaki “coupling” incelenerek HS’de ağ patofizyolojisi ve cerrahi prognozla ilişki kurulabilir (172).

2.4.4.5. Nörogörüntüleme Yorum ve Sınırlılıklar

Beyin artık “görülebilir” hale geldiği için, her düşünce veya davranışı görüntüde ışıık veren belirli bir bölgeyle ilişkilendirme eğilimi oluşmuştur. Ancak bir bölgenin aktif görünmesi, o işlevin yalnızca o alan tarafından yürütüldüğü anlamına gelmez. Beyin son derece karmaşık bir yapıdır ve tüm işleyişinin eksiksiz anlaşılması günümüz şartlarında olası görünmemektedir.

Nörogörüntüleme teknikleri, beynin gücünü anlamamızı sağlayan sürekli gelişen araçlardır. Bu yöntemler, beyin, dil ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkileri incelemede önemli rol oynar. Konuşma ve işitme alanında çalışan uzmanların, bu teknikleri tanınması; güncel araştırmaları doğru değerlendirebilmek açısından gereklidir.

Beyin işlevlerinin daha önce düşünöldüğü gibi doğrusal ve seri değil, paralel ve çok katmanlı bir biçimde yürüdüğü kabul edilmektedir. Gelişmiş nöroradyolojik yöntemler, bu karmaşık paralel organizasyonun anlaşılmasını sağlamış ve nörobilimin alt dallarını ortaya çıkarmıştır. Bu alt dallar arasında moleküler nörobilim, hücrel nörobilim, sistem nörobilimi, davranışsal nörobilim ve bilişsel nörobilim yer alır.

2.4.5. CERRAHİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

2.4.5.1. GENEL BİLGİLER

Epilepsi, dünya genelinde en sık görölen nörolojik hastalıklardan biri olup hastaların yaklaşık %20-30 kadarında antiepileptik ilaçlara (AEİ) rağmen nöbetler kontrol altına alınamaz. Bu ilaç tedavisine dirençli olgular, cerrahi tedaviyle nöbetsizlik şansı elde edebilen özel bir hasta grubunu oluşturur (191,192,193).

TLE, erişkinlerde en sık görölen ve cerrahiye en iyi yanıt veren epilepsi formudur (194,195). Epilepsi tedavisinde temel amaç, nöbetlerin kontrol altına alınması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Randomize kontrollü çalışmalar, cerrahi tedavinin medikal tedaviye göre açıkça üstünlüğünü

göstermiştir. Farmakorezistan MTLE’de, ilaç tedavisiyle uzun dönem nöbet kontrolü yalnızca %11 oranında sağlanabilirken, cerrahi rezeksiyonla %70-80 oranında nöbetsizlik elde edilmektedir (196). Medikal tedaviye dirençli olguların oranı yaklaşık %30 olup, bu grup için cerrahi ve nöromodülatör tedavi yöntemleri önemli bir alternatif oluşturmaktadır.

Hayvan modellerinde, erken dönemde hipokampal aktivitenin baskılanması epileptojenik yayılımı önlerken, geç müdahalenin etkisiz olduğu gösterilmiştir (197). Bu bulgular, gecikmiş cerrahinin epileptojenik ağ genişlemesi nedeniyle daha düşük başarı oranlarıyla ilişkili olabileceğini düşündürür (198).

2.4.5.2. TARİHÇE

Epilepsi cerrahisinin gelişimi, son yarım yüzyılda süregelen nöbet odağını belirleme çabalarının bir sonucu olarak şekillenmiştir. Günümüzde epilepsi cerrahisinin temel amacı; nöbet başlangıç bölgesi yani epileptojenik odağı, anatomik ve fonksiyonel olarak doğru biçimde tanımlayarak, bu odağın rezeksiyon, ablasyon veya nöromodülasyon yoluyla ortadan kaldırılması ya da kontrol altına alınmasıdır.

1950’li yıllarda epilepsiye yaklaşım, nöbetlerin beynin belirli bir bölgesinden kaynaklandığı fikrine dayanıyordu. O dönemde görüntüleme teknikleri sınırlı olduğundan epileptojenik odağın tanımlanması esas olarak elektrofizyolojik yöntemler aracılığıyla yapılabiliyordu. BT ve daha sonra MRG gibi noninvaziv tanı yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte anatomik odak lokalizasyonu daha belirgin hale gelmiş, böylece fokal epilepsi cerrahisi klinik uygulamada yaygınlaşmıştır.

1970’lerde TLE’de yapılan intrakraniyal EEG çalışmaları, nöbet başlangıcının çoğunlukla medial temporal yapılardan kaynaklandığını ortaya koymuştur. Bu gözlemler, klasik geniş temporal lobektomilerin yerini SAH yaklaşımlarına bırakmasına yol açmıştır. Ancak zaman içinde, her hastanın epileptik odağının kendine özgü olduğu ve temporal lobun mikro-ağ yapısı içinde birden fazla potansiyel epileptojenik odak bulunduğu anlaşılmıştır. Bu farkındalık,

epilepsinin yalnızca “fokal” bir bozukluk değil, dinamik bir nöronal hastalık olduğu yönündeki paradigmayı doğurmuştur.

Son 15-20 yıl içinde epilepsi cerrahisinde önemli bir değişim yaşanmıştır. Fokal bir odağın cerrahi olarak çıkarılması yerine, epileptik ağın modülasyonu veya fonksiyonel bütünlüğünün yeniden düzenlenmesi amaçlanmaktadır. 2000’li yıllar epilepsi tedavisinde kapalı devre uyarı sistemlerinin ve derin beyin stimülasyonunun klinik kullanıma girdiği dönem olmuştur. Talamus ve hipokampus gibi derin yapılara yerleştirilen elektrotlarla epileptik aktivitenin modülasyonu mümkün hale gelmiştir. Bu doğrultuda geliştirilen teknolojiler hem tanısal hem de tedavi edici kullanılmaktadır.

Epilepsi cerrahisinin günümüzdeki en büyük güçlüğü, nöbet başlangıç bölgesinin anatomik olarak kesin tanımlanabilmesi kısmıdır. Artan vaka karmaşıklığı, ileri düzey tanısal yöntemlerin birlikte kullanılmasını zorunlu kılmaktadır. PET, magnetoensefalografi (MEG), fonksiyonel MRG (fMRG-EEG) ve yüksek çözünürlüklü yapısal MRG kombinasyonu sayesinde her hasta için kişiselleştirilmiş epileptik devre haritaları oluşturmak artık mümkündür.

Son yıllarda ise lazer ablasyon, MRG eşliğinde termal ablasyon, fokus ultrason ve özellikle SEEG uygulamaları ve ablasyon için robotik sistemler epilepsi cerrahisinin minimal invaziv alanını şekillendirmektedir. Bu gelişmelerle birlikte, epilepsi cerrahisi artık yalnızca belirli bir alanın çıkarılmasına değil, epileptojenik ağın modülasyonuna ve fonksiyonel korunuma odaklanmıştır. Günümüzde beynin nöbet başlangıcı veya yayılımında rol alan herhangi bir bölgesi ulaşılabilir, modüle edilebilir veya ablasyon uygulanabilir hale gelmiştir. Dolayısıyla tedavinin başarısı, epileptik ağın doğru tanımlanması ve her hasta için uygun yöntemin seçilmesine bağlıdır.

Modern epilepsi tedavisinde, multidisipliner ekip çalışması esastır. Nörolog, beyin cerrahı, nöroradyolog, nöropsikolog ve nörofizyologların birlikte yürüttüğü multimodal değerlendirme süreci, her hastaya özgü epileptojenik ağın tanımlanmasına olanak verir. Bu sayede cerrahi planlama artık tek bir rezeksiyon modeli yerine, kişiye özgü nöromodülatuar stratejiler üzerine kurulmaktadır. Epilepsi cerrahisindeki bu evrim, teknolojinin kümülatif doğasını da yansıtır. Yeni

yöntemler eski fikirlerin devamı niteliğindedir ve bu gelişimler gelecekte uzun süreli, evde takip edilebilen implant sistemlerinin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır. Tüm bu yenilikler her ne kadar gelişme sağlasa da minimal invazivlik uğruna etkisiz rezeksiyonlardan kaçınılmalı ve klasik rezektif cerrahi tekniklerinde uzmanlık korunmalıdır.

2.4.5.3. CERRAHİ PLANLAMA

Epileptologlar ve beyin cerrahlarının birlikte yürüttüğü bir süreçtir. İlk aşamada epileptologlar, noninvaziv testlerle (video EEG, nöropsikolojik değerlendirme, MRG, PET, SPECT) epileptojenik ağı tanımlar. TLE'de sıklıkla hipokampus, amigdala ve temporal neokorteks odakları değerlendirilir. Radyolojik olarak, cerrahi öncesi hipokampal atrofi ve T2/FLAIR hiperintensitesi HS lehine bulgular olarak kabul edilir. Bu aşamada ROI belirleme, planlamanın temelini oluşturur. Görsel yorumlamadaki değişkenliği azaltmak için bilgisayar destekli nörogörüntüleme algoritmaları kullanılmaktadır. Son yıllarda CAT12, FreeSurfer ve VBM tabanlı volümetrik analizler, hipokampal alt alan atrofisini (özellikle CA1 ve subikulum) nicel olarak gösterebilmekte, cerrahi planlamada önem kazanmaktadır. Özellikle SPM (MATLAB tabanlı) ve FreeSurfer, gri madde hacmi, kortikal kalınlık, grifikasyon ve sulkus derinliği gibi yapısal ölçümleri otomatik olarak çıkarır. (199,200) Bu analizler, kortikal gelişim bozuklukları ve fokal displazilerin tespitinde yüksek duyarlılık sağlar (201). Ek olarak, DWI ve traktografi analizleri ile epileptik ağın yayılım yolları ve eloquant alanlarla ilişkisi belirlenebilir (202).

Elektrot İmplantasyonu:

Günümüzde 3 ana yöntemle yerleştirilmektedir; klasik çerçeveli (frame-based) sistemler (Talairach, Leksell), daha hızlı ancak doğruluğu sınırlı çerçevesiz (frameless) navigasyon sistemleri ve giderek yaygınlaşan robot destekli yaklaşımlar (ROSA, Neuromate). Robotik sistemler, insan hatasını azaltarak yüksek doğrulukla çoklu elektrot yerleşimine olanak sağlar (203,204,205,206). Planlama sürecinde sanal gerçeklik (VR) platformları, karmaşık 3D anatomik ilişkilerin sezgisel biçimde anlaşılmasını sağlarken; artırılmış gerçeklik (AR) sistemleri intraoperatif yönlendirmede kullanılabilir (207,208,209,210). Farklı

yazılımların yol açtığı iletişim ve veri bütünlüğü sorunlarını çözmek amacıyla geliştirilen bütünleşik planlama sistemleri, epileptolog ve cerrahların aynı 3D ortamda eşzamanlı çalışmasına imkân verir. Bu sistemlerin en gelişmiş örneği olan SYLVIVUS platformu; multimodal görüntüleme, traktografi ve anjiyografi verilerini tek bir sanal gerçeklik ortamında birleştirerek preoperatif planlama, implantasyon ve postoperatif doğrulama süreçlerini bütüncül bir yapıda sunar (211,212). Ameliyat sonrası dönemde elektrot konumları genellikle postoperatif BT ile doğrulanır ve otomatik segmentasyon algoritmalarıyla kayıtlı SEEG verileri eşleştirilerek epileptojenik ağın anatomik sınırları kesin olarak belirlenir (213).

Intraoperatif Nöronavigasyon:

Epilepsi cerrahisinde intraoperatif nöronavigasyon, epileptojenik odağın kesin lokalizasyonu ve cerrahi etkinliği artıran en önemli teknolojik gelişmelerden biridir. Başlangıçta temporal lobektomi ve kallozotomi gibi rezektif işlemleri kolaylaştırmak amacıyla kullanılan bu yöntem, günümüzde lazer interstisyel termal tedavi (LITT) ve responsif nörostimülasyon (RNS) gibi minimal invaziv yaklaşımların vazgeçilmez bileşenidir. Kafatasına sabitlenen frame-based sistemler milimetrik düzeyde doğruluk sağlar ancak işlem süresini uzatır ve hasta konforunu azaltır. Frameless sistemler, sabit çerçeveye ihtiyaç duymadan sensörler ve görüntü füzyonu kullanarak daha esnek çalışma imkânı sunar; kalibrasyon ile doğruluk oranı klasik sistemlere yaklaşır ve çoklu elektrot yerleşimini kolaylaştırır. Son yıllarda geliştirilen robotik nöronavigasyon sistemleri ise, insan hatasını azaltarak yüksek doğruluk ve hız sağlar; özellikle SEEG, RNS ve pediatrik epilepsi cerrahilerinde operasyon süresini önemli ölçüde kısaltır. Ancak yüksek maliyet, uzun eğitim süresi ve teknik arıza olasılığı bu teknolojinin sınırlayıcı unsurlarıdır. Bu teknolojiler, multimodal görüntüleme entegrasyonu ile epileptojenik zonun güvenli biçimde belirlenmesini ve komplikasyon oranlarının azalmasını sağlar. Sonuç olarak nöronavigasyon sistemleri epilepsi cerrahisinin tanısal ve terapötik boyutunda standardı yeniden tanımlamış; daha pratik, güvenli ve etkili cerrahilerin önünü açmıştır. (214,215,216)

2.4.5.4. MİNİMAL İNVAZİV YAKLAŞIMLAR

2.4.5.4.1. Radyofrekans Termokoagülasyon (RF-TC)

Radyofrekans termokoagülasyon; epileptojenik bölgenin doğrudan lezyonlanmasını hedefleyen, stereotaktik cerrahi prensiplerine dayalı minimal invaziv bir tedavi yöntemidir. Bu teknik, SEEG sırasında yerleştirilen derin elektrotların aynı zamanda termal lezyon oluşturmak amacıyla kullanılması esasına dayanır (217). Böylece, epileptojenik odağın hem fizyolojik olarak kaydedilmesi hem de hedefe yönelik olarak tedavi edilmesi mümkün olur. 2004 yılında Guenot ve arkadaşları, SEEG elektrotları üzerinden RF-TC uygulanabileceğini ilk kez göstermiştir. Bu yaklaşım, ilave elektrot implantasyonu ihtiyacını ortadan kaldırmış, epileptojenik bölgeye doğrudan termal lezyon uygulanmasını mümkün kılmıştır. Takip eden çalışmalarda, özellikle kortikal displaziler ve heterotopi olgularında anlamlı nöbet kontrolü sağlanmıştır (218). Cossu ve ark. 2014 yılında yayınladıkları bir çalışmada gri cevher heterotopili hastalarda %66,7 nöbetsizlik oranı bildirmiştir (219). 2015 yılında yayınladıkları 89 hastalık başka bir çalışmada da %50'nin üzerinde nöbet azalması elde etmiş; hipokampal skleroz ve kortikal displazi olgularının en iyi sonuç veren gruplar olduğunu belirtmiştir (220). RF-TC'nin temel avantajı, rezektif cerrahiye uygun olmayan ya da rezeksiyon öncesinde bekleme döneminde olan hastalarda palyatif veya köprü tedavi olarak uygulanabilmesidir. Bazı olgularda nöbet sıklığında azalma görülürken, bazı seçilmiş hastalarda uzun dönem nöbetsizlik (Engel I) rapor edilmiştir. SEEG kayıtları tamamlandıktan sonra, seçilen elektrot çiftleri arasında RF akımı verilerek hedef bölgede termal nekroz oluşturulur. Akım gücü genellikle 1,5-8,3 W, süre 40-60 sn, hedef sıcaklık 78-82 °C'dir. Lezyon boyutu yaklaşık 6 mm uzunluk x 3,5 mm çap şeklindedir. Ortalama 10 lezyon (1-33 arası) oluşturulur. Lezyonlar genellikle iktal başlangıç noktası, stimülasyonla nöbet üretebilen bölgeler veya intralezyonel yapılar arasında seçilir. Eloquent alana komşu bölgeler (<2 mm damar mesafesi) dışlanır. İşlem çoğunlukla anestezisiz uygulanır ve iyi tolere edilir. Genellikle güvenli bir işlemdir. Yaklaşık %10 hastada işlem sırasında geçici nöbet tetiklenebilir; nadiren ağrı veya lokal ödem gelişebilir. Ciddi kalıcı defisit riski düşüktür (<%1-2), genellikle eloquent

bölgelere yakın koagülasyonlarda görülür. Dolayısıyla SEEG kılavuzlu RF-TC, özellikle gri cevher heterotopisi, kortikal displazi ve medial temporal lob epilepsisi olgularında etkin, düşük morbiditeli bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmıştır. Gerçek zamanlı ısı ve lezyon hacmi takibi bulunmamakla birlikte, SEEG kayıtlarıyla doğrudan hedeflenmesi, bu yöntemi hem tanısal hem terapötik açıdan özgün kılar. Bu nedenle, RF-TC hem sınırlı odaklı epilepsilerde küratif hem de yaygın epileptik ağlarda palyatif bir seçenek olarak epilepsi cerrahisinin önemli bir parçası haline gelmiştir. (221, 222)

2.4.5.4.2. MRG Esliğinde Lazer Ablasyon (Laser-Induced Thermal Therapy – LITT)

MRG eşliğinde lazer ablasyon (MRgLITT); epilepsi cerrahisinde klasik açık cerrahilerin yüksek nöbet kontrolü sağlamasına rağmen; dil, bellek ve görsel alan defisitleri gibi morbiditelerle ilişkili olması nedeniyle son on yılda geliştirilmiş daha az invaziv bir alternatif olarak geliştirilmiş yöntemdir (223, 224). MRgLITT ilk kez Bown (1983) tarafından tanımlanmış, 1990’larda Jolesz ve Kahn tarafından MRG termografi ile gerçek zamanlı sıcaklık takibi sağlanınca klinik olarak uygulanabilir hale gelmiştir (225, 226, 227). Günümüzde iki sistem yaygındır: Medtronic Visualase (980 nm) ve Monteris NeuroBlate (1064 nm). Her ikisi de optik fiber üzerinden dokuya lazer enerjisi verip, MRG ile anlık sıcaklık haritaları üretir. MTS’de hedeflenen yapılar amigdalo-hipokampal kompleks ve sıkı gliotik-sklerotik değişikliklerdir. Epileptogenezde glial adenozin metabolizması, sitokin aracılı inflamasyon ve sinaptik reorganizasyon rol oynar. Bu bölgelerin selektif ablasyonu, epileptojenik aktivitenin durdurulmasını amaçlar ancak çevre limbik yapılar korunmalıdır (228). Bu teknik, klasik SAH’a kıyasla daha kısa hastanede kalış süresi, daha az kan kaybı ve daha düşük nöropsikolojik komplikasyon ile ilişkilidir (229). MRgLITT, anterior temporal lobektominin (ATL) %70-80, SAH’ın %65-75 nöbetsizlik oranlarına yakın sonuçlar vermektedir. Şu anda randomize, çok merkezli çalışmalar az olsa da MRgLITT; cerrahiye aday ama açık operasyon istemeyen MTS hastalarında güçlü bir ara seçenek olarak kabul edilmektedir. Özellikle tek taraflı MTS’de, EEG-PET uyumu ve kısmi bellek kaybı olan hastalar MRgLITT için ideal adaylardır (230).

2.4.5.4.3. Vagal Sinir Stimülasyonu (VNS)

VNS, ilaç tedavisine dirençli fokal veya jeneralize epilepsi olgularında özellikle de temporal lob kaynaklı nöbetlerde cerrahiye uygun olmayan veya ameliyat sonrası nöbetleri devam eden hastalarda kullanılan, nonfarmakolojik nöromodülasyon temelli bir tedavi yöntemidir. Cerrahi rezeksiyonun mümkün olmadığı veya yüksek nörolojik risk taşıdığı hastalarda nöbet sıklığını ve şiddetini azaltma, AEİ ihtiyacını düşürme ve yaşam kalitesini artırma potansiyeli yaratır. 1997 yılında FDA (Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından 12 yaş üzerindeki hastalarda onaylanmış olup, 2005 yılında kronik veya rekürren majör depresyon tedavisinde de onay almıştır. Günümüzde yakın zamanda, 4 yaş üzeri çocuklarda da kullanımı onaylanmıştır. Göğüs duvarına yerleştirilen bir jeneratörden çıkan elektriksel uyarıların, boyun düzeyindeki sol vagus sinirine sarılmış elektrotlar aracılığıyla iletilmesi prensibine dayanır. Bu uyarılar; afferent lifler aracılığıyla nükleus traktus solitarius üzerinden locus coeruleus, talamus, hipokampus ve limbik sisteme ulaşarak nöbet devrelerinde yaygın modülasyon oluşturur (231,232,233). Çalışmalar, bu mekanizmanın norepinefrin salınımını artırdığını, GABA ve serotonin düzeylerinde değişiklik yarattığını, kortikal aktiviteyi desenkronize ettiğini ve böylece epileptik deşarjların yayılımını azalttığını göstermiştir. Bu nedenle VNS, özellikle medial temporal yapılarla ilişkili epileptojenik ağların aktivitesini düzenleyerek TLE’de terapötik etki sağlar.

1938’de ve 1952’de, vagus siniri uyarımının kedi korteksinde EEG desenkronizasyonuna yol açtığı gösterilmiş, daha sonra 1992’de köpeklerde strikinle indüklenen motor nöbetlerin tekrarlayıcı vagal uyarım ile baskılanabildiği ve etkinin stimülasyon sonrası dönemde de sürdüğü bildirilmiştir (234,235,236). Ardından yapılan hayvan deneylerinde VNS’nin nöbet sıklığını azalttığı, kortikal kan akımını artırdığı ve nörotransmitter aktivitesini düzenlediği ortaya konmuştur. Bu olumlu sonuçların ardından 1988 yılında Penry ve Dean (237) tarafından ilk kez insanlarda uzun süreli VNS implantasyonu gerçekleştirilmiş ve kalıcı nöbet kontrolü sağlanmıştır. Klinik uygulamada kullanılan sistem, NeuroCybernetic Prosthesis (NCP) adıyla Cyberonics tarafından geliştirilmiş ve günümüzde LivaNova tarafından üretilmektedir. Sistem; bir jeneratör, stimülasyon kablosu (lead) ve vagus siniri çevresine sarılan

helikal elektrotlardan oluşur. Jeneratör, titanyum bir gövde içinde yer alan lityum pil içerir ve genellikle sol toraks duvarına subkutan olarak yerleştirilir. Elektrotlar mid-servikal düzeyde sol vagus siniri etrafına sarılır; bu bölge dallanmaların az olması nedeniyle tercih edilir. Sol tarafın seçilmesinin nedeni, sağ vagus sinirinin sinoatriyal düğüm üzerindeki doğrudan etkisinden dolayı bradikardi veya asistoli riskinin azaltılması nedeniyledir (238).

Çok merkezli prospektif çalışmalar, VNS tedavisi sonrasında nöbet sıklığında kısa dönemde %20-30, uzun dönemde %40-50 oranında azalma sağladığını göstermektedir. Ayrıca hastaların bir kısmında bilişsel fonksiyonlarda ve duygu durumunda iyileşme gözlenmiştir. VNS, özellikle TLE hastalarında; dominant hemisfer riski, bilateral tutulum veya nonlezyonel odak nedeniyle, rezektif cerrahiye alternatif bir tedavi seçeneği olarak yerini almıştır (239).

2.4.5.4.4. Hipokampal Derin Beyin Stimülasyonu (Hip-DBS)

Derin beyin stimülasyonu (DBS), son yıllarda ilaç tedavisine dirençli epilepsilerde giderek artan sıklıkta kullanılan bir nöromodülasyon yöntemidir. DBS uygulamaları hem subkortikal yapılara hem de kortikal derin yapılara yöneliktir. Özellikle hipokampal hedefli DBS, epileptik odağı doğrudan hedef olarak tam nöbet kontrolü sağlama potansiyeline sahiptir; buna karşın talamik uyarım genellikle palyatif etki göstermektedir (240). Hip-DBS, epilepside rezektif cerrahinin dezavantajını azaltmak amacıyla geliştirilen geri dönüşümlü, doku koruyucu bir tedavi yaklaşımıdır. DBS'nin etkisi, hedef bölgedeki aktivitenin tamamen baskılanmasından ziyade, bölgesel sinir ağı dinamiklerinin modülasyonu yoluyla gerçekleşir. Bu durum, Parkinson hastalığında subtalamik çekirdek (STN) veya globus pallidus internus (GPi) uyarımıyla motor semptomların düzelmesine benzer bir mekanizmadır. Hip-DBS'nin de benzer şekilde Papez devresi üzerindeki aktiviteyi modüle ederek nöbetleri engellediği düşünülmektedir. Hip-DBS uygulamaları 2000'li yılların başında Meksika ve Belçika ekipleri tarafından neredeyse eş zamanlı olarak bildirilmiştir (241,242). Ardından İsviçre ve Brezilya grupları tarafından hem açık döngü (open-loop) hem de kapalı döngü (closed-loop) sistemlerle yürütülen randomize kontrollü çalışmalar yayınlanmıştır (243,244). Özellikle Cukiert ve arkadaşlarının prospektif, randomize, çift kör

çalışmasında refrakter TLE'li hastaların %50'sinde nöbetsizlik elde edilmiştir (240).

Hip-DBS için uygun hasta grubu; temporal lob rezeksiyonuna uygun olmayan (bellek riski, bilateral odak, sistemik hastalık, hasta isteği, vb.) veya rezeksiyon sonrası rezidüel nöbetleri devam eden refrakter TLE'dir. Hip-DBS, klasik cerrahiye kıyasla daha düşük başarı sağlasa da minimal invaziv oluşu, reversibl oluşu ve bilişsel fonksiyonları koruma potansiyeli nedeniyle özellikle yüksek bilişsel riskli olgularda değerli bir seçenektir. Teknolojik gelişmelerle birlikte kapalı döngü sistemler ve biyobelirteç temelli adaptif uyarım modelleri, gelecekte Hip-DBS'nin etkinliğini daha da artırma potansiyeline sahiptir.

2.4.5.4.5. Anterior Talamik Nükleus Stimülasyonu (ANT-DBS)

ANT-DBS, ilaç tedavisine dirençli fokal epilepsilerde, özellikle de temporal lob kökenli nöbetlerde uygulanan, FDA onaylı nöromodülasyon yöntemlerinden biridir. ANT; Papez devresinin önemli bir bileşeni olup, hipokampus, MC, forniks, SinG ve prefrontal korteks arasında bilgi iletimi sağlar (245). Bu nedenle, talamusun ön çekirdeğinin elektriksel stimülasyonu, mesial temporal ağların senkronizasyonunu bozarak epileptik deşarjların yayılımını önlemeyi hedefler. Bu tedavi yaklaşımı; özellikle rezektif cerrahiye uygun olmayan veya bilateral temporal tutulum gösteren hastalarda, palyatif fakat uzun süreli nöbet kontrolü sağlayan bir yöntem olarak kabul edilir (246). ANT 4 alt çekirdekten oluşur; anteromedial, anteroventral, anterodorsal, dorsal süperfisyel. Bunların içinde anteroventral alt çekirdek, epilepsi cerrahisinde DBS hedefi olarak en sık seçilen bölgedir, çünkü mamillotalamik traktus yoluyla doğrudan hipokampal ve limbik ağlarla bağlantılıdır (247). Dolayısıyla ANT-DBS, TLE'de hipokampusu dolaylı olarak modüle eden bir yöntem olarak konumlanır. ANT-DBS'nin etkinliği en iyi biçimde SANTE çalışması ile gösterilmiştir (246). Bu çok merkezli randomize çalışmada, dirençli fokal epilepsili 110 hasta değerlendirilmiş ve uzun dönem takipte nöbet sıklığında %69'a varan azalma bildirilmiştir. Özellikle temporal lob odaklı epilepsiler bu tedaviden en çok fayda gören gruptur. Uzun dönem sonuçlarda; 2 yıllık takipte nöbet sıklığında %56 azalma, 5 yıllık takipte %69 azalma, nöbetsiz hasta oranı %14-18 olarak bildirilmiştir. Bu bulgular, ANT-

DBS'nin tam nöbetsizlik yerine anlamlı nöbet azaltımı sağladığını, ancak temporal lob kaynaklı odaklarda etkinliğin diğer bölgelere göre belirgin olduğunu göstermektedir. Cerrahi olarak uygulanması zor olabilir ancak doğru hedefleme ve uygun vasküler pencere seçimiyle yüksek güvenlik profiline sahiptir. Gelecekte, gelişmiş 3T MRG ve intraoperatif nörofizyolojik hedefleme yöntemleriyle ANT-DBS'nin hasta seçimi ve sonuçlarının daha da iyileştirilmesi beklenmektedir.

2.4.5.4.6. Kapalı Döngü Nörostimülasyon (Responsif Nörostimülasyon – RNS)

RNS, ilaç tedavisine dirençli fokal epilepsilerde, özellikle de rezeksiyon yapılamayan TLE'de kullanılan bir kapalı döngü (closed-loop) nöromodülasyon sistemidir (248). Bu sistem, elektrofizyolojik olarak tespit edilen epileptik aktiviteye anında elektriksel karşı uyarı uygulayarak nöbetin gelişmesini veya yayılmasını engeller. RNS sistemi, kafatasına yerleştirilen bir stimülatör ve buna bağlı derin veya kortikal elektrotlardan oluşur. Elektrotlar genellikle hipokampal ya da neokortikal epileptik odağa yerleştirilir. Sistem sürekli olarak ECoG verilerini analiz eder ve epileptiform aktivite saptandığında otomatik olarak elektriksel uyarı gönderir. RNS, MTLE hastalarında özel bir önem taşır. RNS pivotal çalışmasına katılan 191 hastanın yarısında nöbetler mesial temporal lobdan kaynaklanmıştır; bu grubun %73'ünde bilateral MTS mevcuttu. 2 yıllık izlemde nöbetlerde %55 azalma ve 9 yıllık uzun dönem takipte %70 kalıcı azalmanın yanında, %9 oranında implant enfeksiyonu, %2,6 oranında cerrahi alanda hematoma gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (249). Bir başka çalışmada da 6 yıllık takipte nöbet sıklığında %70 oranında azalma saplanmıştır (250). RNS tedavisi sonrasında nörolojik ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma olmamış, hatta mesial temporal olgularda sözel bellek performansında hafif artış gözlenmiştir (251). Yaşam kalitesi analizleri, tedavinin duygu durumunu ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini, intihar riski veya bilişsel gerileme oluşturmadığını göstermiştir (252). RNS ayrıca uzun süreli ambulator ECoG kaydı sağlayarak bireysel nöbet paternlerinin anlaşılmasına da katkı sağlar.

Sonuç olarak RNS, özellikle bilateral MTS veya dominant hemisfer tutulumunda veya eloquent korteks yerleşimli odaklarda, rezektif cerrahiye

alternatif veya tamamlayıcı, güvenli ve etkin bir nöromodülasyon seçeneği olarak gözükmetedir.

2.4.5.4.7. Hipokampal Transeksiyon (HT)

Hipokampal transeksiyon (HT), HS veya atrofi bulgusu olmayan MTLE cerrahi tedavisi için geliştirilmiş, bellek fonksiyonlarını korumayı amaçlayan minimal invaziv bir yöntemdir. Klasik ATL veya SAH, HS bulunan olgularda etkili olsa da normal yapıda gözlenen hipokampusta uygulandığında verbal bellek bozukluğu ve üst kadran görme alanı defekti gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. HT, hipokampusun çıkarılması yerine piramidal hücre tabakasının belirli aralıklarla kesilmesi prensibine dayanır. Bu işlem, longitudinal hipokampal devreleri kesintiye uğratarak epileptiform aktivite yayılımını durdurur; böylece epileptik odak devreleri parçalanır, ancak bellek işlevlerinden sorumlu nöronlar korunur. Bu yöntem özellikle MRG negatif MTLE olgularında veya tümörle ilişkili sekonder epileptogenez olgularında tercih edilir (253,254).

2.4.5.4.8. Stereotaktik Radyocerrahi (SRS)

SRS, ilaç tedavisine dirençli MTLE olan ve özellikle HS saptanan hastalarda, açık cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiye istemeyen olgular için geliştirilen noninvaziv bir tedavi alternatifidir. Radyocerrahinin radyobiyojik temeli, epileptojenik odakta DNA hasarı, mikrovasküler çevre modifikasyonu ve glial proliferasyon oluşturarak hücre ölümüne ya da nöronal uyarılabilirliğin azalmasına neden olmaktadır (255). Gamma Knife (GK) radyocerrahisi, stereotaktik görüntüleme rehberliğinde amigdala, anterior hipokampus (yaklaşık 2 cm) ve PHG'yi hedef alır. Radyocerrahinin dezavantajı, etkinin geç ortaya çıkması (genellikle 1-2 yıl içinde) ve radyasyona bağlı ödem ile görme alanı defektleri gibi komplikasyon riskleridir. Buna karşın, nörokognitif sonuçlar cerrahi ile benzerdir ve işlem sonrası iyileşme süresi çok daha kısadır (256). Sonuç olarak, özellikle yüksek cerrahi risk taşıyan veya açık cerrahiye istemeyen MTLE hastalarında umut verici, invaziv olmayan bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Gelecekte doz optimizasyonu, görüntüleme tabanlı hedefleme ve hasta seçim kriterlerinin geliştirilmesiyle etkinliğin artması ve komplikasyon oranlarının azalması beklenmektedir.

2.4.5.4.9. Odaklanmış Ultrason (Focused Ultrasound – FUS)

MRG eşliğinde odaklanmış ultrason (FUS), son yıllarda geliştirilen noninvaziv nöroşirürjikal yöntemlerden biridir. Bu teknik, kafatası üzerinden yönlendirilen yüksek yoğunluklu ses dalgaları (High-Intensity Focused Ultrasound, HIFU) ile hedeflenen beyin dokusunda termal ablasyon oluşturur. Böylece kraniyotomiye gerek kalmaksızın derin nöral yapılarda lezyon oluşturabilir (257). Teknolojinin ilk kullanımı 1950’lerde tanımlanmış olsa da o dönemde kafatasında enerji kaybı ve ısı artışı nedeniyle klinik uygulamaya girememiştir. Son 20 yılda geliştirilen faz düzeltme algoritmaları ve yüzlerce eleman içeren hemisferik transdüser sistemleri, enerjinin kafatasından geçişini mümkün kılmıştır (258). Bu sayede FUS; esansiyel tremor, Parkinson hastalığı ve obsesif kompulsif bozukluk gibi hastalıklarda klinik onay almış ve epilepsi tedavilerinde de araştırılmaktadır. Deneysel ve kadavra çalışmalarında hipokampus, amigdala, korpus kallozum gibi derin yapılarda ablasyon oluşturabilmiştir. Bu nedenle, özellikle MTS gibi derin yerleşimli epileptojenik odaklarda noninvaziv seçeneklerden biri olarak araştırılmaktadır. Radyocerrahi ve LITT gibi minimal invaziv ablasyon yöntemlerinin bir alternatifi olarak görülmektedir. Henüz epilepsi için onaylanmış klinik uygulama bulunmamakla birlikte, FUS’un cerrahi kesi gerektirmemesi, yüksek hedef doğruluğu, radyasyon içermemesi ve MRG eşliğinde gerçek zamanlı kontrol sağlaması; gelecekte MTS tedavisinde önemli bir potansiyel taşımaktadır. Ancak klinik uygulamaya geçiş için enerji geçiş verimliliği, kafa tabanı ısınması ve hedef hacim optimizasyonu gibi teknik engellerin aşılması gerekmektedir (259).

2.4.5.5. REZEKTİF CERRAHİ SEÇENEKLERİ

TLE rezektif cerrahisinde tedavi, epileptojenik odağın anatomik yerine göre farklı yaklaşımlar içerir. Temel amaç; nöbetlerden sorumlu dokunun eksizyonu ile nöbet kontrolünü sağlamak, ancak bilişsel fonksiyonları korumaktır. Ancak nöronal kayıp yalnızca hipokampusla sınırlı değildir; amigdala, EK ve PHG de etkilenir (260). Bu nedenle, geniş rezeksiyonlarda bu yapılar da çıkarıldığında cerrahi başarı oranı artar. Farmakorezistan olgularda en etkili tedavi ATL/AH’dır. Eğer klinik, EEG ve görüntüleme bulguları uyumluysa, ilk iki yılda %70 in

üzerinde nöbetsizlik oranı bildirilmiştir (261). Ancak uzun vadede bu oran 5 yılda %60'ın altına düşer. Başarılı sonuçların belirleyicileri arasında; epilepsi süresinin kısa olması, piriform ve EK'nin dahil edilmesi, temporal-frontal-limbik bağlantıların etkin şekilde kesilmesi yer alır (262).

Günümüzde temporal lob rezektif cerrahisi, 3 ana biçimde uygulanmaktadır; Temporal lobektomi, Kortikoamigdalohipokampektomi (CAH) ve selektif amigdalohipokampektomi (SAH).

2.4.5.5.1. Temporal Lobektomi ve Amigdalohipokampektomi

Klasik temporal lobektomi, temporal lobun (neokorteks + mesial yapılar) çıkarılmasını içerir. Günümüzde bu kadar geniş rezeksiyonlar oldukça nadir uygulanır. Modern sınıflandırmada bu terim, yerini “anterior temporal rezeksiyon” veya “kortikoamigdalohipokampektomi (CAH)” terimlerine bırakmıştır (263).

2.4.5.5.2. Kortikoamigdalohipokampektomi (CAH)

CAH, günümüzde birçok epilepsi merkezinde standart temporal rezeksiyon yöntemidir (264). ATL/AH veya diğer bir deyişle CAH, refrakter MTLE'de etkinliği düzey 1 kanıtlarla desteklenmiş cerrahi yöntemlerdir (265). Lazer ablasyon veya nörostimülasyon gibi minimal invaziv tekniklerin yükselişine rağmen, ATL/AH küratif epilepsi cerrahisinde önemini korumaktadır. Özellikle HS varlığında, uzun dönem nöbetsizlik oranı %60-80 civarındadır. Cerrahi, anterior temporal neokortikal rezeksiyon ve ardından mesial yapıların (amigdala + hipokampus) çıkarılmasını kapsar. Dominant hemisferde T1 rezeksiyonu, presantral sulkusun ötesine geçmez. Yaklaşık 3,5-4 cm'dir. Nondominant hemisferde ise santral sulkus hizasında yaklaşık 4-4,5 cm kadar yapılır. Neokortikal doku genelde en blok çıkarılır; ardından temporal boynuz açılarak mesial yapılar rezeke edilir.

2.4.5.5.3. Kortikoamigdaloepektomi (CA)

Bu yöntemde amigdala ve unkus çıkarılır; hipokampus korunur (266). Hipokampal formasyonun korunması, özellikle Wada testinde ipsilateral hafıza fonksiyonu yüksek çıkan veya ciddi kognitif risk taşıyan hastalarda tercih edilir.

CA, nöbet kontrolünde CAH'ye göre daha sınırlı etkilidir, ancak hafıza koruma avantajı sağlar (267).

2.4.5.5.4. Selektif Amigdalohipokampektomi (SAH)

Farmakorezistan MTLE olgularında, yalnızca mesial temporal yapıların selektif rezeksiyonu yüksek oranda nöbetsizlik sağlayabilir ve lateral korteksin korunmasıyla kognitif fonksiyonların korunması mümkün olur. Modern serilerde nöbetsizlik oranı %60-80 arasındadır (268). SAH; yalnızca epileptojenik mesial yapıları hedef alarak çevre temporal neokorteksi koruyan, daha minimal invaziv bir rezektif cerrahi yöntemdir (269). Günümüzde, birçok epilepsi merkezinde MTLE tedavisinde standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

SAH'ın tarihsel temeli Niemeyer'in (1958) transventriküler yaklaşımına uzanır, trans-T2 koridoru üzerinden temporal boynuza ulaşarak mesiotemporal yapıların subpial olarak çıkarılması esasına dayanır (270). Sonrasında Yaşargil'in transsylvian (1985), Hori'nin subtemporal (1993), Olivier (2000) ve Boling (2010) tarafından geliştirilen trans-T2 (transsulkal) ve keyhole yaklaşımları teknik gelişim sağlamıştır. Bu yöntemlerde amaç; hipokampus, amigdala, unkus, PHG ve EK'yi kapsayan epileptojenik ağı minimal invaziv biçimde çıkarmaktır.

2.4.5.5.5. Parahipokampektomi (PHC)

Parahipokampektomi (PHC) de farmakorezistan MTLE'de epileptik odağın selektif olarak ortadan kaldırılmasını hedefleyen daha minimal invaziv bir cerrahi yöntemdir. Bu teknik, özellikle hipokampus ile neokorteks arasındaki anormal bağlantıların kesilmesi yoluyla epileptik ağın desenkronizasyonunu amaçlar. Parahipokampal bölgenin epileptogenezdeki rolü hem deneysel hayvan modellerinde hem de insan çalışmalarında gösterilmiştir. Bu bölgedeki glutamaterjik devrelerin hipereksitabilitesi, HS'li olgularda nöbetlerin sürmesinde önemli bir etkidir. Dolayısıyla PHC; hipokampusun kendisini değil, onun epileptojenik girdilerini taşıyan parahipokampal korteksi hedef alır. Böylece hipokampal desenkronizasyon ve afferent devre deafferentasyonu yoluyla epileptik aktivitenin kesilmesi sağlanır (271,272).

Klasik ATL, TLE için standart yöntem olarak kabul edilse de SAH, neokortikal dokuyu koruyarak benzer nöbet kontrolü ve daha iyi nöropsikolojik sonuçlar sunması nedeniyle tercih edilmekle birlikte, SAH'ın transsylvian veya transkortikal yaklaşımlarla uygulanması durumunda optik radyasyo yaralanmaları ve verbal bellek kaybı gibi riskler de görülebilmektedir (268,273). Bu nedenle, hem epileptik dokunun etkili biçimde çıkarılmasını hem de bilişsel fonksiyonların korunmasını sağlayacak daha selektif tekniklerin geliştirilmesi hedeflenmiştir. PHC ise bu gereksinimden doğmuştur. Yöntem, SAH'ın doğal evrimi olarak tanımlanır ve cerrahi hedefi hipokampusun inferior-medial bağlantıları olan PHG'nin eksizyonudur. Bu yaklaşım, hipokampusun bütünlüğünü koruyarak epileptik ağı koparmayı amaçladığı için, özellikle verbal belleği korunmuş hastalarda önerilir (274,275).

2.4.6. CERRAHİ TEKNİK

2.4.6.1. Anterior Temporal Lobektomi / Amigdalohipokampektomi (ATL/AH)

Epilepsi cerrahisi multidisipliner bir süreçtir; anestezi, nörofizyoloji ve cerrahi ekip koordinasyonu esastır. Hasta supin pozisyonda, baş 45 derece karşı tarafa rotasyon verilir. Baş Mayfield başlık sistemi ile tespit edilir ve nöronavigasyon eşliğinde operasyona başlanır. Cilt insizyonu genellikle 'soru işareti' şeklindedir. Başlangıç noktası zigoma kökü önündedir; kulak arkasından yukarıya ve öne doğru uzanır. Bu insizyon; saç çizgisinde gizlenebilir, süperfiyel temporal arteri ve fasiyal siniri korur. Kraniyotomi, pterion ile zigoma kökü arasında planlanır; gerekirse posteriora üçüncü burr hole eklenebilir. Kraniyotomi sonrası anterior taban ve lateral temporal yüzey yeterince açığa çıkarılmalıdır. Dural flep anterior tabanlı olarak açılır. Lateral temporal korteks 4 cm kadar anteroposterior uzunlukta ekspozite edilmelidir. ECoG varsa nöbet odakları belirlenebilir. Lateral lobektomi, genellikle MTG üzerinden yapılır ve temporal polün 3,5-5 cm arkasından başlatılır. Dominant hemisferde 3,5-4 cm, nondominant hemisferde 4-5 cm olarak hesaplanır. Bu sınır, Meyer's loop ve optik radyasyonların korunması açısından kritik öneme sahiptir. Fazla posterior

rezeksiyon “pie in the sky” denilen kontralateral üst kuadrantanopsi riski taşır (276). Lateral kortikal rezeksiyon sonrası mikroskop altında mesial temporal yapılar ortaya çıkar. Hipokampus, temporal boynuzun medial duvarını oluşturur. Amigdala, unkusun ön kısmında yer alır ve genellikle hipokampus başıyla beraber çıkarılır. Rezeksiyon, subpial diseksiyon veya ultrasonik aspiratör ile yapılabilir. Pial sınırlar boyunca ilerlerken; okülomotor sinir, PCA, anterior koroidal arter ve İKN korunmalıdır. İKN, hipokampal baş ve gövde arasındaki sınırı belirler; aynı zamanda rezeksiyonun posterior limitini işaret eder (3). Rezeksiyon “anterior diskonneksiyon” (hipokampal baş), “medial diskonneksiyon” (parahipokampal baş) ve “posterior diskonneksiyon” (hipokampal kuyruk) aşamalarıyla tamamlanır. Alternatif olarak, hipokampal sulkus boyunca subpial diseksiyon yöntemi ile enblok rezeke edilen hipokampus elde edilebilir. Bu yaklaşım anatomik bütünlük sağlar ve histopatolojik incelemeyi kolaylaştırır (277). Kapanışta dura su geçirmez şekilde dikilir, ventrikül açıldığı için bu kısım önemlidir. Sonrasında katlar anatomik planlara göre kapatılır. Postoperatif dönemde hasta mevcut AEİ’lerine aynı şekilde devam eder. Cerrahide yapılmaması gereken ana unsurlar; kollateral sulkusun medialinden rezeke etmek (optik radyasyo hasarı), unkusun fazla superior rezeksiyonu (globus pallidus hasarı), krural veya ambient sisterne girmek (gereksiz ve riskli).

Sonuç olarak ATL/AH, MTLE’de en etkin ve en kanıtlanmış cerrahi yöntem olmaya devam etmektedir. Karmaşık anatomisine rağmen, doğru teknikle uygulandığında yüksek oranda nöbetsizlik, düşük morbidite ve iyi kozmetik sonuçlar sağlar. Ayrıca temporal lob tümörlerinde ve kafa tabanı cerrahisinde de sık kullanılan bir koridor oluşturur.

2.4.6.2. Selektif Amigdalohipokampektomi (SAH)

Genel anestezi altında, baş karşı tarafa 30 derece döndürülür, verteks hafif aşağı alınarak mesiotemporal bölgeye düz erişim sağlanır, ventrikülün posterior kısımlarının daha net görülmesini sağlar ve bu şekilde Mayfield başlıkla sabitlenir. Cerrahi pozisyon, hipokampal rezeksiyonun tam görüş altında yapılabilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Cilt kesisi, zigomatik ark hizasından başlayıp kulağın arkasına doğru posteriora, oradan da superior

temporal hattı izleyerek öne doğru uzanan soru işareti insizyonu şeklinde yapılır. Temporal kas ile birlikte anteriora doğru devrilir. Frontotemporal kemik flebi kaldırıldıktan sonra, temporal kemiğin inferior kısmı rongeur yardımıyla alınarak genişletilir. Bu geniş açıklık, gerekirse 16 kanallı elektrokortikografi (ECoG) yerleştirilmesine olanak tanır. Eğer ECoG planlanmıyorsa, minimal invaziv keyhole yaklaşımı tercih edilebilir (269). Dura, temporal lob yüzeyinden anteriora doğru yatırıldıktan sonra sulkal-giral anatomi belirlenir. Sylvian fissür, T1, T2 ve santral sulkus başlıca oryantasyon noktalarıdır. Kortikotomi hattı, T2 girusunun üst kenarından, S1 sulkusunun hemen altından başlar. Yaklaşık 2-3 cm genişliğinde bir kortikal pencere açılır. Posterior sınır, hemisferin dominansına göre belirlenir; dominant hemisferde presantral sulkus (yaklaşık 3,5 cm derinlikte), nondominant hemisferde santral sulkus (yaklaşık 4,5 cm derinlikte)'tur. İntraoperatif nöronavigasyon tüm aşamalarda, özellikle doğru kortikal tünel hattının belirlenmesi için büyük önem arz eder. Ultrasonik aspiratör, düşük ayarda kullanılarak yaklaşık 3-4 cm derinliğinde bir cerrahi koridor oluşturulur. Bu tünel, S1'in inferior duvarı boyunca temporal boynuz yönünde ilerletilir. Ependim tabakası görünür hale geldiğinde temporal boynuz tamamen ekspozite edilir. Ventrikül açıldığında 3 önemli anatomik çıkıntı görülür; inferolateral yüzde kollateral eminens, medialde hipokampus, aralarında ise lateral ventriküler sulkus yer alır. Ayrıca; koroid pleksus, erkenden tanımlanması gereken önemli bir ventrikül içi referans noktasıdır, ventrikülün medial duvarında tanımlanır ve anterior koroidal arterin girdiği IKN kısmı, unkusun posterior sınırını işaret eder. Koroid pleksusun önünde, ventrikülün medial duvarından kaynaklanan ise amigdala'dır. Tüm rezeksiyon subpial/endopial diseksiyon prensibine dayanmalıdır; bu sayede beyin sapı, okülomotor sinir, PCA gibi kritik yapılar korunur. Rezeksiyona, hipokampus ile kollateral eminens arasındaki lateral ventriküler sulkustan başlanır. PHG, hipokampal sulkus ile kollateral sulkus arasında subpial olarak boşaltılır. Bu diseksiyon, hipokampusu inferior bağlantısından ayırır ve hipokampusun inferolateral retraksiyonuna izin verir. Hipokampus, fimbria yönünde medialden diseke edilir ve ortalama 2 cm uzunluğunda hipokampal segment, en blok çıkarılır; gerekirse posterior kısmı parçalı olarak eksize edilir. Rezeksiyonun posterior sınırı, mezensefalon tektum

düzeyine kadardır. Unkus rezeksiyonu ise; anterior sınırı rhinal sulkus düzeyinde olup tüm unkusun subpial boşaltılmasını içerir. Unkal pia altındaki yapılardan PCA (P1 segmenti) ve okülomotor sinir, saydam şekilde görülebilir. Amigdala, genellikle subpial aspirasyon yöntemiyle parçalar halinde çıkarılır, bazen en blok alınabilir. Koroid pleksus ile kollateral sulkus arasında kalan tüm yapılar, pial yüzey korunarak rezeke edilir. Anterior sınır; rhinal sulkus, posterior sınır tektum, lateral sınır kollateral sulkus, medial sınır koroid pleksus'tur.

Subpial yaklaşım, ambient sistern içeriğinde yer alan PCA'nın P2 segmenti, okülomotor sinir ve ICA bifurkasyonu gibi yapılara zarar vermeden güvenli diseksiyon sağlar. P2 segmenti genellikle parahipokampal pia altında seyreder, okülomotor sinir unkal pia'ya yapışıktır, ICA ve bifurkasyonu, unkusun anteromedialinde yer alır. Bu nedenle tüm diseksiyon pial yüzeyin bütünlüğü korunarak yapılmalıdır (278).

Cerrahi başarının en önemli belirleyicilerinden biri intraoperatif görüntüleme sistemlerinin etkin kullanımıdır. Nöronavigasyon; kortikal giriş hattının, temporal boynuz trajeksiyonunun ve hipokampal rezeksiyon sınırlarının doğrulanmasında kullanılır (279). Özellikle dominant hemisferde, presantral ve santral sulkusların lokalizasyonu için nöronavigasyon elzendir. Vasküler varyasyonlarda navigasyon yanlış giral tanımlamaları önler. Bu sistemler ayrıca, hipokampusun posterior sınırını doğru belirleyerek fazla rezeksiyon riskini de önlemiş olur.

SAH'ın cerrahi başarısı; doğru anatomik planlama, nöronavigasyon desteği ve pial koruma tekniği ile doğrudan ilişkilidir. Tanrıverdi ve ark. (2008) ve Boling (2010), bu yöntemin düşük komplikasyon oranı, nöropsikolojik koruyuculuğu ve CAH'ye eşdeğer nöbetsizlik başarısı sunduğunu göstermişlerdir (268,269).

SAH Keyhole Tekniği

SAH'ın temel ilkesi, epileptik odak dışındaki beyin dokusunu korumak ve gereksiz kortikal hasarı en aza indirmektir. Bu düşünceden hareketle, cerrahi travmayı daha da azaltmak amacıyla "keyhole" yaklaşımı geliştirilmiştir. Keyhole SAH, klasik SAH'ın minimal invaziv varyantıdır; amaç, aynı mesial yapılara daha

küçük bir cerrahi pencere aracılığıyla ulaşmaktır (269). Keyhole yaklaşımı, yalnızca tanısı kesin olarak doğrulanmış MTLE olgularında uygulanmalıdır. Çünkü bu sınırlı erişim alanı nedeniyle ECoG uygulanamayacak olup, tanının yüksek doğrulukla preoperatif olarak belirlenmiş olmasını gerektirir. MRG'de mesial temporal veya HS bulgusu, EEG'de anterior temporal elektrotlarda interiktal dikenler, iktal dönemde ritmik teta aktivitesi ve klinik olarak tipik MTLE paterninde bilinç kaybı, bakış fiksasyonu, otomatizma ve postüral değişiklikler gibi verilerin uyumlu olması keyhole SAH uygulanabilmesi için şarttır. Bu 3 bulgunun örtüşmesi, cerrahın intrakraniyal elektrot yerleştirmeksizin tanıya güvenmesini sağlar. Boling, günümüzde çoğu olguda bu uyumun yeterli olduğunu ve invaziv monitörizasyon gereksiniminin azaldığını bildirmiştir (266,269).

Keyhole SAH, tamamen görüntüleme rehberli bir işlemdir. İntraoperatif nöronavigasyon, klasik SAH'a göre çok daha kritik bir rol oynar, çünkü cerrahi koridor dar olduğu için hataya tolerans minimumdur (279). Navigasyon sistemi hem kortikotomi hattının (T2) belirlenmesi hem de posterior sınırın (presantral veya santral sulkus) doğrulanmasını sağlar.

Cerrahi kesi kurvilineer bir hat şeklinde olup zigomatik ark hizasından başlar. Temporal kas yine aynı şekilde anteriora devrilir. Yaklaşık 3 cm çapında yuvarlak kemik açıklığı sağlanır. Bu açıklık; T2 üzerine, planlanan kortikotomi hattı merkezine denk gelecek şekilde konumlandırılmalıdır. Yumuşak doku retraksiyonu minimaldir. Küçük kemik açıklığı; kan kaybını, ağrı ve postoperatif ödemini azaltır, aynı zamanda kozmetik avantaj da sağlar. Keyhole SAH içeriği ve hedefleri klasik SAH ile aynıdır; tek fark, çalışma koridorunun dar olmasıdır. Kortikotomi, T2 üstünde S1'in hemen altından yapılır. Navigasyon yardımıyla, insizyonun dominant hemisferde presantral sulkusun nondominant hemisferde santral sulkusun anteriorunda kaldığı doğrulanır. Ardından klasik SAH'daki gibi temporal boynuz açılır, hipokampus-amigdala-unkus subpial diseksiyon ile çıkarılır. Operasyon mikroskop altında yürütülür; ultrasonik aspiratör, en düşük güç ayarında kullanılarak pial bütünlük korunur.

Bu yaklaşımın uygulanabilmesi için epileptik odağın yalnızca mesial yapılarda olduğuna dair güçlü klinik, EEG ve MRG bulguları bulunması gerekir. Bir diğer limitasyonu ise dar koridorda anatomik oryantasyonun zor olması sebebiyle cerrahi deneyim gerektirmesidir. İleri mikroteknik beceri şarttır. Sonuçlar, klasik SAH ile eşdeğer nöbetsizlik oranları, ancak daha kısa iyileşme süresi ve kozmetik üstünlük ile karakterizedir. Bu nedenle keyhole SAH; tanısı net, tek taraflı MTLE olgularında günümüzde tercih edilen minimal invaziv yaklaşımlardan biridir.

SAH, farmakorezistan MTLE’de en etkili cerrahi yaklaşımlardan biri olduğunu kanıtlamıştır. Mesial limbik yapıların epileptogenezdeki merkezi rolünü doğrudan hedefleyen bu yöntemle, transsylvian, subtemporal ve trans-T2 yaklaşımlar kullanılarak benzer şekilde mükemmel oranlarda nöbet kontrolü sağlanmıştır. Boling ve ark., TLE nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarının büyük çoğunluğunda SAH tekniğini kullandıklarını, CAH’ın ve CA’nın daha az sadece %10 civarında olguda yapıldığını bildirmiştir. Serilerde nöbetsizlik oranı %70-80 aralığında bildirilmiş, cerrahi morbidite son derece düşük olmuş ve ciddi nörolojik defisit ya da mortalite vakası görülmemiştir. SAH’ın en büyük avantajı epileptik odak olan mesiotemporal yapıların selektif olarak çıkarılması ve epileptogenez ile ilişkili olmayan neokortikal dokuların korunmasıdır. Bu yaklaşım hem cerrahi travmayı azaltmakta hem de postoperatif nöropsikolojik fonksiyonların korunmasına katkı sağlamaktadır. Cerrahi yaklaşımdaki çeşitli modifikasyonlar, benzer klinik başarı oranları ile cerrahın anatomik alışkanlığına göre seçilmelidir. Bu modifiye yaklaşımlar arasında nöbet kontrolü ve nöropsikolojik sonuçlar açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (268,280).

2.4.6.3. Parahipokampektomi (PHC)

Operasyon öncesi, nörofizyolojik kayıt alınacağı durumlarda benzodiazepin premedikasyonu kullanılmaz. Rutin anestezi monitörizasyon (arteriyel basınç, elektrokardiyografi [EKG], end-tidal CO₂, bispektral indeks [BIS], spirometre, sıcaklık, arteriyel gasometre, idrar çıkımı) genellikle vakaların çoğu için yeterli olur. Genel anestezi propofol (1,2-2 mg/kg) ve fentanil (2 µg/kg) ile indüklenir, kas gevşetici olarak sisatrakuryum (0,8-1 mg/kg) uygulanır. Hafif sedasyon

altında ropivakain ile skalp bloğu uygulanır. Anestezi idamesinde propofol (5-7 mg/kg/saat) ve fentanil (1,5-3 µg/kg/saat) kombinasyonu tercih edilir; %50 oksijen içinde N2O kullanılır. ETCO2 düzeyi 30-35 mmHg, BIS değeri 40-45 arasında tutulur. Dura açıldıktan sonra propofol 4-5 mg/kg/saat e düşürülür. ECoG sırasında anestezi derinliği azaltılarak BIS 55-65 aralığına getirilir (281). Fizyolojik monitörizasyon sürekli yapılır; arter basıncı, EKG, oksijen satürasyonu, end-tidal CO2, arter kan gazı, vücut ısısı, idrar çıkışı gibi kapsamlı izlem, serebral perfüzyonun stabil tutulmasını sağlar.

Hasta, tercihe göre lateral dekübit ya da pron pozisyonuna getirilir. Baş Mayfield başlıkla 90° rotasyon ile operasyon tarafı yukarı bakacak şekilde, yaklaşık 50° de ekstansiyon verilerek sabitlenir. Gerekirse masaya 4-10° trandelenburg eğimi verilerek temporal lobun bazal yüzeyine ulaşım kolaylaştırılır. Klasik olarak Falconer tipi dar bir soru işareti insizyonu uygulanır. Bu kesi, preauriküler bölgeden başlayarak zigomatik ark üzerinden superior temporal çizgiye uzanır. Alternatif olarak minimal invaziv uygulamalarda, 5 cm'lik preauriküler lineer kesi ve 3x2 cm'lik keyhole kraniyotomi tercih edilebilir. Kraniyotomi zigomatik arkın hemen üstünde konumlandırılır. Dura koagüle edilip kesilerek temporal tabanın pial yüzeyi açığa çıkarılır. Bu aşamada ambient sistern dikkatle açılarak beyin omurilik sıvısı yavaşça boşaltılır. Amaç, temporal lobu retrakte etmeden alan açmaktır. Burada dikkat edilmesi gereken, aspiratörün hiçbir şekilde tentoryum kenarına temas ettirilmemesidir; aksi takdirde troklear sinir yaralanabilir (274). Dura açıldıktan sonra bazal temporal yüzey, anterior ve posterior bölgeler ile inferior lateral korteks üzerinde ECoG elektrotları yerleştirilir. Elde edilen epileptiform aktivite bölgeleri steril harf etiketleriyle işaretlenir. Bu kayıtlar, parahipokampal diseksiyonun sınırlarını ve rezeksiyon derinliğini belirlemede yol göstericidir. PHG'ye bazal ekstrapial yaklaşımla, kollateral sulkus üzerinden ulaşılır. Tüm venöz drenaj damarları (örneğin inferior temporal ven) korunur; venöz drenajın zedelenmesi postoperatif ödem ve nöbet rekürrensine yol açabilir. Pia insizyonu sırasında arteriyel dallar da (özellikle PCA'nın pial dalları) dikkatle korunur. Parahipokampal korteksin kalınlığı ortalama 2-5 mm arasındadır. Eksizyon, No.6 veya No.8 aspiratör ya da düşük ayarlı ultrasonik aspiratör (CUSA) ile gerçekleştirilir. Rezeksiyon hattı

rhinal sulkustan başlayarak 4-5 cm posteriora uzanır. Cerrahide hipokampus, fimbria ve tentoryal kenar korunur; bu sayede limbik devrelerin merkezi yapıları hasar görmeden epileptojenik doku uzaklaştırılır (282). Aspirasyon tamamlandıktan sonra, postrezeksiyon ECoG kayıtları alınır. Olguların büyük bölümünde epileptiform aktivitenin tamamen kaybolduğu bildirilmiştir (281). Rezeksiyon tamamlandıktan sonra dura su geçirmez şekilde dikilir. Vakum dren genellikle gerekmez. Kas ve fasya anatomik katmanlarına uygun biçimde kapatılır. Cerrahi alanın minimal boyutu sayesinde postoperatif ağrı az ve kozmetik sonuçları iyidir. Erken postoperatif BT görülerek kontroller yapılır. Taburculuk süreleri genellikle 24-48 saattir. Postoperatif izlemde; 3., 6. ve 12. ay EEG kontrolleri, 6. ayda MRG kontrolü, 6. ve 24. ayda nöropsikolojik testler açısından kontroller yapılır. 12 ay boyunca nöbetsiz kalan hastalarda, yan etkisi en fazla veya etkinliği en düşük AEİ'den başlanarak doz azaltılır.

PHC cerrahi tekniği; hipokampusu anatomik olarak koruyarak epileptik ağrı kesilmesini sağlayan, düşük morbiditeli ve kısa operasyon süreli bir yöntemdir. Anatomik sadelik, sınırlı diseksiyon gereksinimi ve hipokampal fonksiyonların korunması, bu yöntemi bellek açısından riskli dominant hemisfer cerrahilerinde önemli bir alternatif haline getirmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE ETİK ONAY

Araştırma Modeli: Retrospektif Görüntüleme ve Klinik Korelasyon

Bu tez çalışması, TLE ve/veya MTS nedeniyle ATL/AH cerrahisi uygulanmış hastaların preoperatif ve postoperatif döneme ait radyolojik görüntüleme ve klinik sonuç verileri kullanılarak yürütülen, retrospektif, çok değişkenli, radyolojik ve klinik korelasyon temelli bir gözlemsel araştırmadır.

Çalışmanın birincil amacı, vokselle tabanlı morfometri (VBM) yöntemiyle elde edilen yapısal hacim değişikliklerini, özellikle mesial temporal yapılar

(hipokampus, amigdala, PHG) ve işitme ile ilgili olabilecek diğer anatomik bölgeler düzeyinde nicel olarak analiz etmektir. Bu analiz, cerrahi öncesi ve sonrası döneme ait yüksek çözünürlüklü Multiplanar Reformasyon (MPR) T1-ağırlıklı MRG üzerinden Statistical Parametric Mapping (SPM) üzerinden Computational Anatomy Toolbox (CAT12) uygulaması kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda preoperatif ve postoperatif değişiklikler; cerrahi ile çıkarılan ve cerrahiden etkilenebilecek yapıların simetrik kontralateral bölgelerdeki hacim farklılıkları ve işitme ile ilgili olabilecek kortikal-subkortikal alanlardaki yapıların hem ipsilateral hem de kontralateral hacimlerinde oluşan farklılıklar üzerinden değerlendirilmiştir.

İkincil amaç ise, cerrahi uygulanan bu hastaların klinik özelliklerini ve cerrahi sonrası elde edilen klinik sonuçları değerlendirmektir. Bu bağlamda; hastaların demografik verileri, nöbet başlangıç yaşları, preoperatif ve postoperatif nöbet sıklıkları, işitme sorunları, AEİ kullanımı, postoperatif nöbetsizlik oranları ve klinik öykülerine ait bilgiler detaylı analiz edilmiştir.

Bu yönüyle çalışma hem yapısal beyin hacim değişikliklerinin hem de klinik tedavi yanıtlarının birlikte değerlendirildiği bütüncül bir klinik-nöroradyolojik korelasyon çalışmasıdır. Araştırma retrospektif gözlemsel olarak gerçekleştirilmiş olup, etik kurul onayı alınmış; hasta mahremiyetinin ve kişisel verilerin korunmasının sağlanmasına yönelik tüm ulusal ve uluslararası düzenlemelere titizlikle uyulmuştur.

Uygulama Merkezi ve Zaman Aralığı

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji, Radyoloji ve Nöroloji Anabilim Dalları iş birliğiyle yürütülmüş olup, araştırmaya dahil edilen tüm nörogörüntüleme verileri ilgili merkezin arşiv kayıtlarından retrospektif olarak temin edilmiştir. MTS tanısı; klinik öykü, nörolojik muayene, nöbet semiyolojisi, uzun süreli video-EEG monitörizasyonu, MRG ve psikiyatrik değerlendirmeler de dahil olmak üzere multidisipliner epilepsi ekibi tarafından konulmuştur. Bütün MRG'ler aynı 3 Tesla MR (Siemens, Sectra, Erlangen Almanya) cihazında çekilmiştir. İncelenen görüntüler, standart klinik takip

kapsamında elde edilmiş ve bu görüntülere dijital ortamda SECTRA PACS (Picture Archiving and Communication System) ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Yazılımı (MIA-MED) üzerinden erişilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen olgular, Ocak 2017 ile Ocak 2025 tarihleri arasında tek taraflı MTS ön tanısı ile ATL/AH cerrahisi geçirmiş ve hem preoperatif hem de postoperatif dönemde yüksek çözünürlüklü MPR T1-ağırlıklı MRG protokolleriyle görüntülenmiş hastalardan oluşmaktadır. Postoperatif görüntüleme, cerrahiyi takiben ortalama 6 ay ile 92 ay arasında gerçekleştirilen kontrollere ait kayıtları kapsamaktadır. Postoperatif dönemde akut enflamasyon, ödem, hemoraji veya yabancı cisim nedeniyle değerlendirmeyi olumsuz etkileyebilecek durumları dışlamak adına ilk 6 ay içinde yapılan görüntülemeler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Klinik veriler (nöbet kontrol durumu, AEİ kullanımı gibi), ilgili hastaların MIA-MED kayıtlarından elde edilmiş olup, yalnızca radyolojik açıdan uygunluk kriterlerini sağlayan ve eksiksiz klinik veriye sahip dosyalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırma süreci boyunca tüm görüntüleme verileri tek bir merkezde değerlendirilmiş, analizler aynı yazılım altyapısı ve gözlemci standardizasyonu ile yürütülerek metodolojik homojenlik hedeflenmiştir.

Etik Kurul Onayı ve Verilere Erişim İzni

Bu tez çalışması, Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce etik kuruldan 29.05.2025 tarihli ve TBAEK – 554 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır (Bkz. Ek-1).

Çalışmada kullanılan klinik veriler ve tetkiklere, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği yazılı izni ile, yalnızca bilimsel amaçlı kullanım ve gizlilik verilerine uyulması koşuluyla erişilmiştir. Tüm veriler, kimlik bilgileri kaldırılarak anonimleştirilmiş; hasta mahremiyeti ve veri güvenliği, ulusal mevzuat ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun şekilde korunmuştur.

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ, GÖRÜNTÜLEME KRİTERLERİ

Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya; klinik, EEG ve görüntüleme bulguları doğrultusunda MTS ön tanısıyla cerrahi uygulanan ve preoperatif ile postoperatif yüksek çözünürlüklü MRG verileri bulunan hastalar dahil edilmiştir. Histopatolojik tanı farklılık gösterebilmekle birlikte, tüm hastalarda preoperatif değerlendirmede MTS klinik olarak ön planda düşünülmüş ve standart anterior temporal lob rezeksiyonu cerrahisi uygulanmıştır.

Dahil edilme kriterleri şunlardır:

- Preoperatif ve postoperatif 3D T1-ağırlıklı MRG'nin mevcut ve analiz edilebilir kalitede olması,
- Görüntülerin aynı 3 Tesla cihazla, benzer teknik parametrelerle elde edilmiş olması,
- Ameliyat sonrası en az 1 yıl takip edilmiş olması,
- Segmentasyon kalitesinin yeterli olması (CAT12 tarafından ölçülen IQR $\geq$ %86,7),
- Nöbet kontrolü ve klinik takip bilgilerine eksiksiz erişim sağlanabilmesi,
- 18 yaş ve üzeri bireyler olması.

Çalışma dahilinde yer alan tüm hastalar MTS tanısı ile ATL/AH cerrahisi geçirmişlerdir. Patoloji sonucu bazı hastalarda FKD şeklinde raporlanmış olup, bu durum; epileptojenik odağın aynı anatomik bölgede olması ve görüntüleme karşılaştırmalarının metodolojik tutarlılığı nedeniyle dahil edilme açısından engel teşkil etmemiştir.

Dışlanma Kriterleri

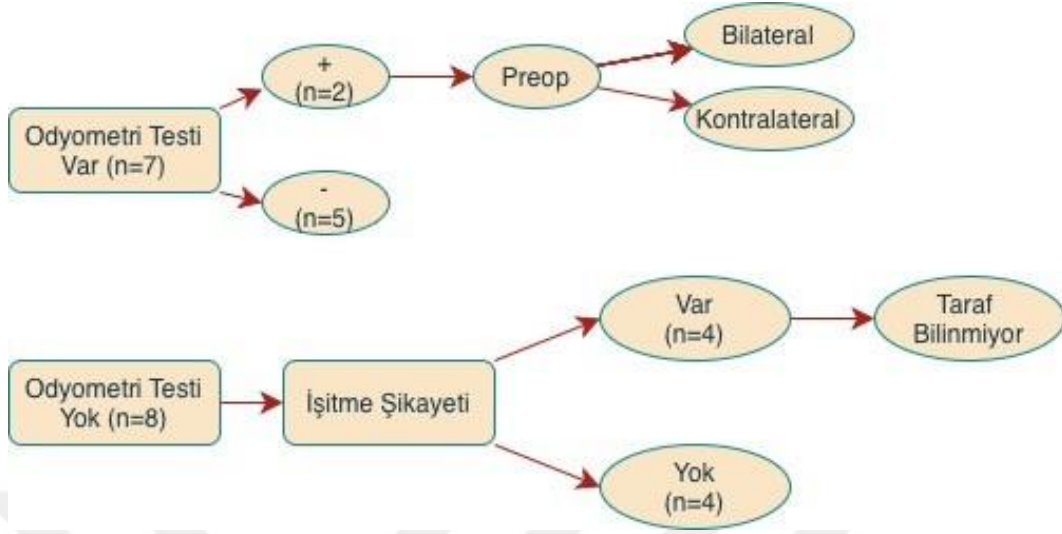
Aşağıdaki kriterlere uyan olgular çalışma dışı bırakılmıştır:

- Preoperatif veya postoperatif MRG'den herhangi birinin eksik olması,
- Postoperatif uygun MRG'nin ilk 6 ay içinde olması,
- Görüntüleme verilerinde ciddi hareket artefaktı veya metalik distorsiyon bulunması,
- Segmentasyon kalitesinin yetersiz olması (örneğin IQR $< 86,7$, noise < 90 , RMSE > 0.1),
- Kafa içi tümör, vasküler malformasyon veya yaygın atrofi gibi ek patolojilerin varlığı,
- Klinik verilerin eksikliği veya takip süresinin yetersiz olması,
- 18 yaş altı olgular.

Hastanemizin cerrahi kayıtları retrospektif olarak tarandığında; “temporal lobektomi” ve “amigdalohipokampektomi” cerrahi kodlarıyla yapılan sorgulamada, 18 yaşından büyük toplam 124 hasta saptanmıştır. Klinik kayıtlar incelendikten sonra, yalnızca MTS ön tanısıyla opere edilen 42 hasta çalışmaya aday olarak değerlendirilmiştir. Bu 42 hastadan, preoperatif ve postoperatif döneme ait T1-ağırlıklı MPR görüntülemesi bulunmayanlar dışlanmış ve segmentasyon işlemi 22 hastada gerçekleştirilmiştir. Ancak, segmentasyon kalitesinin homojen olması adına 7 hasta daha çalışma dışı bırakılmış ve sonuç olarak toplam 15 hasta nihai çalışma grubunu oluşturmuştur.

Patolojik tanı farklılıkları, görüntüleme ve cerrahi karar sürecine etki etmediği sürece dışlama nedeni olarak kabul edilmemiştir. Bu bağlamda nihai patoloji sonucu FKD gelen, ancak benzer cerrahi algoritma ile değerlendirilen ve MTS ile benzer klinik-görüntüleme korelasyonu sunan olgular dahil edilmiştir.

Çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle işitme testi bulunmayan hastaların dışlanması, çalışma grubunun örneklem büyüklüğünü belirgin biçimde azaltacağından, odyometrik değerlendirmesi bulunmayan hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir.



Şekil 3.1: İşitme şikâyeti değerlendirilme kriterleri

MRG Zamanlaması

Çalışmada her birey için hem preoperatif hem de postoperatif 3D T1-ağırlıklı MRG'ler kullanılmıştır. Postoperatif görüntülerin cerrahiden sonraki en az 6 ay içinde alınmış olması zorunlu tutulmuş, böylece akut postoperatif değişiklikler (ödem, gliotik doku, hacim geçici düzensizlikleri) analiz dışında bırakılmıştır.

3.3. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLLERİ

MRG Teknik Özellikler

Bu çalışmada kullanılan tüm yapısal MRG'ler, 3.0 Tesla manyetik alan gücüne sahip bir yüksek alan sisteminde elde edilmiştir. Yüksek manyetik alan gücü, sinyal-gürültü oranını (SNR) belirgin şekilde artırarak özellikle gri cevher ve beyaz cevher ayırımında daha yüksek kontrast ve segmentasyon doğruluğu sağlar. Bu nedenle 3T sistemler, morфометrik analizlerde ve VBM gibi sayısal hacim değerlendirmelerinde tercih edilmektedir (283,284).

Görüntüler, yüksek mekânsal çözünürlük sağlayan 3D T1-ağırlıklı volümetrik sekans ile elde edilmiş olup, ölçülen voksel boyutları yaklaşık $0.976 \times 0.976 \times 1.000 \text{ mm}^3$ düzeyindedir. Bu çözünürlük düzeyi hem kortikal yüzey modellemeleri hem de küçük anatomik yapıların hacim ölçümleri için uluslararası literatürde yeterli kabul edilen sınırlar içindedir (285). Görüntülerde kullanılan sekans parametreleri; düşük eko süresi (TE), uygun tekrarlama süresi (TR) ve inversiyon süresi (TI) ile doku kontrastını artıracak şekilde optimize edilmiştir.

Cihazda kullanılan çok kanallı kafa bobini, sinyal alım kapasitesini artırarak daha homojen görüntü elde edilmesini sağlamıştır. Görüntüleme sırasında bias field düzeltmeleri, otomatik shim ayarları ve alan homojenizasyonu gibi gelişmiş sistem özellikleri aktif edilmiştir. Bu teknik düzeltmeler, segmentasyon öncesi ön işleme (preprocessing) aşamalarının başarısını olumlu yönde etkiler ve doku sınıflandırmasındaki hata oranlarını azaltır. Elde edilen görüntüler; segmentasyon, normalizasyon ve yüzey rekonstrüksiyonu gibi ileri düzey yapısal analizlere uygun olacak şekilde artefaktlardan arındırılmış, yüksek kalitede veriler sunmuştur.

Bu teknik altyapı, çalışmanın metodolojik tutarlılığı açısından kritik olup, analizlerin hem içsel geçerliliğini hem de literatürle karşılaştırılabilirliğini artıran bir unsur olarak değerlendirilmiştir.

Kullanılan Sekanslar

Bu çalışmada yapısal morfometrik analizlerin temelini oluşturan görüntüler, yüksek çözünürlüklü kontrastsız üç boyutlu (3D) T1-ağırlıklı volümetrik MRG sekansları kullanılarak elde edilmiştir. T1-ağırlıklı görüntüler, gri cevher (GM), beyaz cevher (WM) ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) gibi anatomik dokuların kontrast ayrımını yüksek doğrulukla sağlayabilmesi nedeniyle VBM analizlerinde altın standart olarak kabul edilmektedir (285,286). Kullanılan 3D T1 sekansları, tüm beyin hacmini tek seferde ve izotropik voksel çözünürlüğüyle görüntüleyerek sonradan yapılacak segmentasyon ve yüzey modelleme işlemleri için gerekli mekânsal hassasiyeti sağlar.

Bu bağlamda; görüntüler multiplanar (sagittal, koronal ve aksiyel) yeniden formatlanabilir yapıda olacak şekilde, izotropik 1 mm³ voksel boyutunda, MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) sekansı temel alınarak elde edilmiştir. Bu sekans, özellikle beyin hacmi ölçümleri, kortikal kalınlık analizleri ve yüzey rekonstrüksiyon süreçleri için önerilen, düşük gürültü ve yüksek doku kontrastına sahip bir protokoldür (287).

Görüntüler, T1 sinyal kalitesinin korunması ve homojen manyetik alan sağlanması adına shim ve prescan düzeltmeleri yapılmış şekilde elde edilmiştir. Tüm çekimler kontrastsız, yüksek çözünürlüklü MPR T1-ağırlıklı sekanslar üzerinden gerçekleştirilmiştir. Elde edilen görüntüler daha sonra NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatına dönüştürülerek analiz öncesi ön işleme adımlarına hazırlanmıştır. Bu sekans parametrelerinin seçimi, CAT12 modülü ile gerçekleştirilecek gri cevher hacim ölçümü, kortikal yüzey modelleme ve diğer morfometrik analizlerin doğruluğunu doğrudan etkileyen temel bir ön koşuldur.

Görüntü Kalitesi ve Artefakt Dışlama

Segmentasyon sonrası verilerin güvenilirliği, morfometrik analizlerin geçerliliği açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, tüm yapısal MRG verileri MATLAB (The MathWorks, Inc.) uygulamasında SPM üzerinden CAT12 yazılımı ile segmentasyona tabi tutulduktan sonra, kalite ölçütlerine göre sistematik bir değerlendirmeye alınmıştır. Görüntülerin analize dahil edilip edilmeyeceği, CAT12 tarafından sağlanan bireysel kalite raporlarında yer alan çok boyutlu metrikler temelinde belirlenmiştir. Bu metrikler arasında genel kaliteyi yansıtan Image Quality Rating (IQR), görüntüdeki rastgele sinyal bozulmalarını ifade eden Noise, manyetik alan homojenliğindeki sapmaları düzeltme başarısını gösteren Bias, segmentasyon sonrası kortikal yüzey rekonstrüksiyonundaki yapısal bozulmaları ölçen Defect Area, ve oluşturulan yüzey modelinin anatomik yapıya ne kadar uyduğunu gösteren Root Mean Square Error (RMSE – Intensity/Position) yer almaktadır.

Analizlerin metodolojik doğruluğunu sağlamak amacıyla belirli kalite eşikleri (quality thresholds) tanımlanmış ve bu eşikleri karşılamayan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır. Buna göre, genel kalite skoru olan IQR değeri %85,8'in altında kalan görüntüler, segmentasyon kalitesi "B" düzeyinin altında kabul edildiği için dışlanmıştır. Aynı şekilde, %89,5 altında Noise değeri bulunan veriler, artmış sinyal gürültüsü nedeniyle analiz dışı bırakılmıştır. Kortikal yüzey segmentasyonunun bütünlüğünü yansıtan ölçütlerden Defect Area> %2 olan bireyler de yüzey morfolojisindeki bozulma nedeniyle hariç tutulmuştur. Ek olarak, oluşturulan yüzey modelinin gerçek anatomiyle örtüşmesini gösteren RMSE Position değeri> 0.1 mm olan veriler, preoperatif değerlendirmede modelleme uyumsuzluğu nedeniyle elenmiştir. Postoperatif MRG'lerin rezeksiyon kavitesi içermesi nedeniyle bu değer dahil edilmemiştir. Bu eşikler, daha homojen kalitede görüntüler üzerinde veri analizi hedeflenerek, CAT12'nin resmi kullanıcı belgelerine, metodolojik önerilere ve daha önce yayınlanmış morfometrik analiz çalışmaları ile uyumlu olarak belirlenmiştir (288,289,290).

Bu bütüncül dışlama stratejisi, segmentasyon ve yüzey rekonstrüksiyon işlemlerinin yüksek güvenilirlikle yürütülmesini sağlamakta; sonuçların geçerliliğini artırmaktadır. Böylece; çalışmaya dahil edilen görüntülerde metodolojik güvenilirlik, artefaktlardan arındırılmışlık ve analiz tutarlılığı sağlanmıştır.

Hasta	Resol*	Resol* 2	Noise **	Noise 2**	Bias ***	Bias 2 ***	Weighted Average (IQR) ****	Weighted Average (IQR) 2****	Defect Area *****	SI/ Position RMSE *****	Voksel Boyutu
sub03	%85,31	B	%95,33	A	%95,48	A	%86,94	B+	%0,32	0,070 / 0,064	0.97656 0.97656 1
sub11	%85,31	B	%96,67	A+	%96,05	A	%86,94	B+	%0,23	0,070 / 0,070	0.97656 0.97656 1
sub18	%85,31	B	%94,41	A	%94,43	A	%86,93	B+	%0,34	0,078 / 0,072	0.97656 0.97656 1
sub19	%85,31	B	%96,40	A	%94,83	A	%86,94	B+	%0,25	0,077 / 0,073	0.97656 0.97656 1
sub20	%85,31	B	%95,34	A	%94,58	A	%86,94	B+	%0,32	0,079 / 0,070	0.97656 0.97656 1
sub23	%85,31	B	%96,83	A+	%95,12	A	%86,94	B+	%0,25	0,069 / 0,065	0.97656 0.97656 1
sub24	%85,31	B	%91,76	A-	%95,49	A	%86,85	B+	%0,20	0,077 / 0,073	0.97656 0.97656 1
sub25	%85,31	B	%95,22	A	%95,26	A	%86,94	B+	%0,47	0,077 / 0,073	0.97656 0.97656 1
sub26	%85,31	B	%93,56	A	%96,23	A	%86,92	B+	%0,92	0,079 / 0,080	0.97656 0.97656 1
sub27	%85,31	B	%91,31	A-	%95,54	A	%86,82	B+	%0,28	0,071 / 0,070	0.97656 0.97656 1
sub32	%85,31	B	%95,02	A	%95,80	A	%86,94	B+	%0,05	0,071 / 0,065	0.97656 0.97656 1
sub33	%85,31	B	%90,90	A-	%95,12	A	%86,79	B+	%0,94	0,074 / 0,072	0.97656 0.97656 1
sub38	%85,31	B	%93,48	A	%94,86	A	%86,91	B+	%0,26	0,070 / 0,070	0.97656 0.97656 1
sub41	%85,31	B	%96,39	A	%95,45	A	%86,94	B+	%0,18	0,074 / 0,070	0.97656 0.97656 1
sub42	%85,31	B	%90,47	A-	%96,16	A	%86,75	B+	%0,53	0,073 / 0,067	0.97656 0.97656 1

Tablo 3.1. Preoperatif MRG segmentasyon kalite analizleri

Hasta	Resol*	Resol* 2	Noise **	Noise 2**	Bias ***	Bias 2***	Weighted Average (IQR) ****	Weighted Average (IQR) 2****	Defect Area *****	Voksel Boyutu
sub03	%85,31	B	%91,55	A-	%95,60	A	%86,84	B+	%0,70	0.97656 0.97656 1
sub11	%85,31	B	%95,08	A	%95,38	A	%86,94	B+	%0,97	0.97656 0.97656 1
sub18	%85,31	B	%89,95	B+	%93,49	A	%86,70	B+	%0,68	0.97656 0.97656 1
sub19	%85,31	B	%94,38	A	%94,06	A	%86,93	B+	%0,96	0.97656 0.97656 1
sub20	%85,31	B	%92,79	A-	%94,11	A	%86,90	B+	%0,77	0.97656 0.97656 1
sub23	%85,31	B	%91,60	A-	%94,69	A	%86,84	B+	%0,57	0.97656 0.97656 1
sub24	%85,31	B	%90,80	A-	%95,83	A	%86,79	B+	%0,52	0.97656 0.97656 1
sub25	%84,26	B	%89,93	B+	%97,65	A+	%85,81	B	%0,43	1.05469 1.05469 1
sub26	%85,31	B	%90,01	A-	%96,68	A+	%86,70	B+	%1,85	0.97656 0.97656 1
sub27	%84,26	B	%91,41	A-	%97,09	A+	%85,91	B	%0,71	1.05469 1.05469 1
sub32	%85,31	B	%89,59	B+	%95,66	A	%86,65	B	%0,85	0.97656 0.97656 1
sub33	%85,31	B	%90,99	A-	%96,09	A	%86,80	B+	%0,97	0.97656 0.97656 1
sub38	%85,31	B	%93,18	A-	%94,20	A	%86,91	B+	%1,13	0.97656 0.97656 1
sub41	%85,31	B	%89,95	B+	%94,89	A	%86,70	B+	%0,70	0.97656 0.97656 1
sub42	%85,31	B	%91,88	A-	%95,30	A	%86,86	B+	%0,95	0.97656 0.97656 1

Tablo 3.2. Postoperatif MRG segmentasyon kalite analizleri

*Surface Intensity/Position RMSE rezeksiyon kavitesi içerdiğinden, postoperatif görüntülemeler için dahil edilmemiştir.

* Resolution: Çözünürlük metriği. Yüzey rekonstrüksiyonu ve segmentasyon işlemlerinde kullanılan uzamsal çözünürlük. Resolution 2 ise; bu çözünürlük değerlerinin CAT12 sınıflamasına göre kalite kategorisini temsil etmektedir.

** Noise: Gürültü metriği. T1 görüntüsünde ölçülen sinyal-gürültü oranını yansıtmaktadır. Yüksek “noise” yüzdesi, görüntünün düşük gürültü içerdiğini ve segmentasyon işlemleri için uygun kalitede olduğunu gösterir. Noise 2 ise; bu değerlerin CAT12 sınıflamasına göre kalite kategorisini temsil etmektedir.

*** Bias: Yanlılık düzeltmesi metriği. Bu yüzde, MRG’de ışık yoğunluğu dengesizliğinin (bias field) düzeltilme başarısını gösterir. MR görüntülerinde oluşabilecek düşük frekanslı parlaklık varyasyonları, segmentasyon işlemlerini olumsuz etkileyebilir. Yüksek “bias” düzeltilme yüzdesi, bu tür ışıklandırma dengesizliklerinin başarılı bir şekilde ortadan kaldırıldığını ifade eder. Bias 2 ise; bu değerlerin CAT12 sınıflamasına göre kalite kategorisini temsil etmektedir.

**** Weighted Average (IQR): Görüntü segmentasyon kalitesine ilişkin çoklu ölçümlerin ağırlıklı ortalamasını ve interkuartil aralığını (IQR) temsil eder. Bu metrik; özellikle segmentasyon doğruluğu üzerinde etkili olan çözünürlük, gürültü ve yanlılık gibi parametreleri birlikte değerlendirir. Weighted Average (IQR) 2 ise; bu değerlerin CAT12 sınıflamasına göre kalite kategorisini temsil etmektedir.

***** Defect Area: Kortikal yüzey rekonstrüksiyonu sırasında oluşan topolojik kusurların toplam alanını yüzde olarak ifade eder. Bu oran, yüzeyin ne kadarının düzgün şekilde modellenemediğini gösterir. Düşük yüzde değerleri yüksek kaliteyi yansıtır.

***** Surface Intensity/Position RMSE: Yüzey rekonstrüksiyonundaki yoğunluk ve konumsal hata düzeylerini gösteren değerlerdir. Düşük RMSE değerleri yüzey modellenmesinin hem anatomik doğru yerleştirme hem de sinyal yoğunluğu açısından yüksek doğrulukla yapıldığını gösterir.

3.4. VBM İŞ AKIŞI

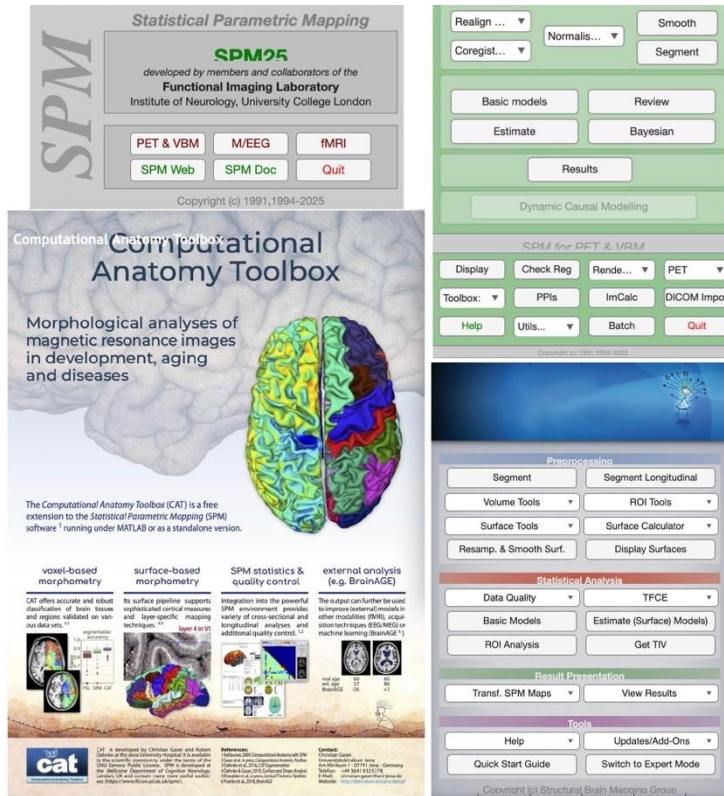
Görüntülerin Formatlanması ve Hazırlığı

Çalışmada kullanılan 3D T1-ağırlıklı yapısal beyin MRG’leri hastaneye ait SECTRA PACS arşivinden retrospektif olarak temin edilmiştir. Görüntüler başlangıçta DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatında olup, VBM analizlerine uygun hale getirilmek üzere NIfTI formatına dönüştürülmüştür. Bu dönüşüm sürecinde; hasta kimlik bilgileri gizlenmiş, yalnızca tek hacimli 3D T1 görüntüler seçilmiş ve anatomik hizalama hatalarına

karşı görsel denetim sağlanmıştır. DICOM'dan NifTI'ye dönüşüm işlemleri, MATLAB ortamında çalışan SPM25 (sürüm 25.01.02) ve CAT12 eklentisi (sürüm 12.9) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen .nii formatındaki veriler, her hastaya özgü kodlanmış klasörler altında organize edilmiş ve CAT12 GUI arayüzüne manuel olarak yüklenmiştir.

Görüntülerde ortalama $0.976 \times 0.976 \times 1.00 \text{ mm}^3$ voksel çözünürlüğü sağlanmış; bu da mesial temporal yapıların morfometrik ayrıştırılması açısından yeterli uzaysal çözünürlük düzeyini garanti etmiştir. CAT12 algoritmaları, görüntüleri otomatik olarak anterior komissür-posterior komissür (AC-PC) düzlemine hizalayarak oryantasyon tutarlılığını sağlamıştır.

Bu ön hazırlık süreci ile tüm görüntüler, analiz öncesi teknik artefaktlardan arındırılmış, segmente edilebilir ve normalize edilebilir bir veri formatına dönüştürülmüştür. Bu adım, segmentasyonun doğruluğu, tekrarlanabilirliği ve istatistiksel karşılaştırmalarda güvenilirliğin temelini oluşturur.



Şekil 3.2. SPM üzerinde kullanılan CAT12 uygulama arayüzleri.

SPM25 Aracılığıyla Ön İşleme Adımları

VBM analizinin temelini oluşturan ön işleme süreci, SPM25 yazılımı ve onunla entegre çalışan CAT12 eklentisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu süreç, yüksek çözünürlüklü yapısal T1-ağırlıklı MRG'ler üzerinde çok aşamalı bir veri standardizasyonu sağlar ve morfometrik karşılaştırmalar için gerekli altyapıyı oluşturur. Ön işleme aşağıdaki adımları içermektedir:

- Segmentasyon (GM/WM/CSF)

Her bir bireysel görüntü; gri cevher (GM), beyaz cevher (WM) ve BOS olmak üzere üç temel doku sınıfına ayrılmıştır. Segmentasyon işlemi, CAT12'nin geliştirilmiş Partial Volume Estimation (PVE) algoritması kullanılarak gerçekleştirilmiş, bu sayede gri ve beyaz cevher ayrımı alt kortikal bölgelerde dahi hassasiyetle sağlanmıştır. Ek olarak Bias Field Correction adı verilen düzeltme adımı ile intensite (yoğunluk) homojenliğini bozan alan sapmaları düzeltilmiştir.

- Normalizasyon (MNI152 uzayına)

Segmentasyon sonrası elde edilen bireysel doku haritaları, Montreal Neurological Institute (MNI152) koordinat sistemine göre normalize edilmiştir. CAT12, bu adımda DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) temelli yüksek hassasiyetli uzamsal deformasyon algoritmalarını kullanarak, her bireyin beyin anatomisini standart beyin yapısı ile hizalamıştır. Bu işlem, bireyler arası karşılaştırılabilirliği sağlar ve grup düzeyinde istatistiksel analizlerin yapılmasına olanak tanır.

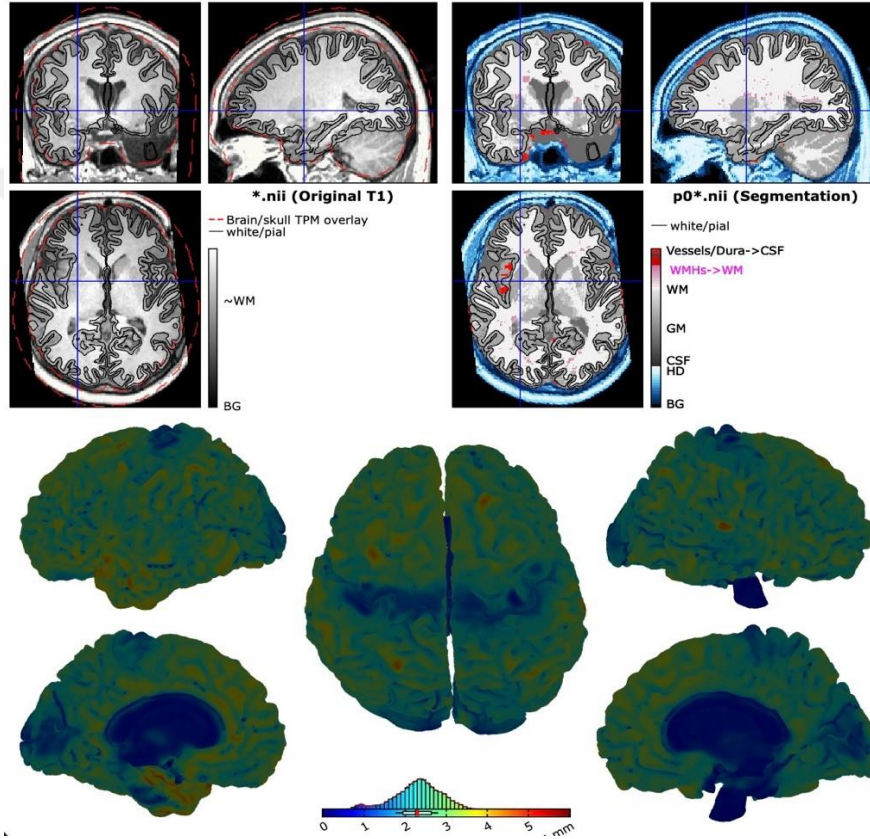
- Smoothing (FWHM 8mm önerilir)

Normalizasyonun ardından, gri cevher yoğunluk haritaları Gaussian kernel smoothing işlemi ile uzaysal olarak yumuşatılmıştır. Bu çalışmada, literatürle uyumlu olarak 8 mm tam genişlik-yarı maksimum (FWHM) değeri kullanılmıştır. Smoothing işlemi, hem anatomik varyasyonlara karşı dayanıklılık kazandırır hem de istatistiksel testlerde varyansın homojenleşmesini sağlayarak anlamlı sonuçların elde edilmesini kolaylaştırır (286).

CAT-Segmentation: /Users/ozgevural/Desktop/MTS - nii postop/19/t1_mprage_sag
 Version: OS / Matlab / SPM12 / CAT12 / seg: MAC / 25.1 / 25.01.02 / 12.9 (2577) / 1639
 Tissue Probability Map: ..ural/Documents/MATLAB/spm12/tpm/TPM.nii
 Optimized Shooting Registration to: ..s_MNI152NLin2009cAsym/Template_0_GS.nii
 affreg / APP / setCOM mni / default / COM
 biasstr medium / APRG
 LAS strength / Skull-Stripping: (WMH=WM) / optimal(1.00 0.30)
 WMH Correction / Int. Res.: 0.98x0.98x1.00 > 0.98x0.98x1.00 > 0.50³ mm³; 1.
 Voxel resolution (original > internal > PBT; vox):

Image and Preprocessing Quality:
 Resolution: 85.31% (B)
 Noise: 94.38% (A)
 Bias: 94.06% (A)
Weighted average (IQR): 86.93% (B+)
 Mean surface Euler number: 38
 Defect area: 0.96%
Processing time: 16:22 min

Volumes:
 CSF GM WM
 Absolute volume: 284 771 593 cm³
 Relative volume: 17.3 46.8 36.0 %
 TIV: 1649 cm³
Thickness: 2.41±0.59 mm



Şekil 3.3. CAT12 segmentasyon rapor örneği

Görüntü kalite değerlendirmesi, ön işleme sonrası CAT12 algoritması tarafından her bireyin verileri için otomatik olarak gerçekleştirilmiştir. Bu değerlendirme, CAT12 algoritmasının segmentasyon başarısını ve yüzey modellemesini objektif olarak puanladığı metrikleri içerir. Değerlendirilen ölçütler arasında genel kalite skoru (Image Quality Rating – IQR), sinyal gürültü oranını gösteren Noise, alan sapmalarını ölçen Bias, yüzey bütünlüğü için Defect Number, ve yüzey modelleme doğruluğunu ölçen Surface RMSE parametreleri

yer almaktadır. Belirlenen eşik değerlerin altında kalan veya artefakt içeren bireyler analiz dışı bırakılmıştır (detaylar için bkz. 3.3.3).

ROI Tabanlı Analiz

Bu çalışmada, cerrahi öncesi ve sonrası yapısal beyin değişikliklerini bölgesel düzeyde değerlendirebilmek amacıyla CAT12 uygulaması üzerinden ROI tabanlı analiz yöntemi kullanılmıştır. ROI analizi; belirli anatomik yapıların hacimsel özelliklerinin nicel olarak karşılaştırılmasına olanak sağlayarak hem cerrahi etkilerin hem de olası kompensatuar değişimlerin objektif değerlendirilmesine imkân tanır.

ROI analizleri, MATLAB uygulamasında SPM üzerine entegre edilmiş CAT12 modülü üzerinden gerçekleştirilmiştir. Segmentasyon sonrası elde edilen modülasyonlu haritalar, normalize edilerek MNI uzayına dönüştürülmüş ve atlaslarla tanımlanan bölgelerle karşılaştırılmıştır. CAT12, otomatik olarak her hastanın her bir ROI bölgesindeki gri ve beyaz cevher hacmini ayrı ayrı hesaplamış; bu veriler daha sonra ayrı hesaplanan her bölgenin gri ve beyaz cevher hacimlerinin toplanmasıyla “toplam doku hacmi” ne dönüştürülmüş ve grup düzeyinde karşılaştırmalı analizlerde kullanılmıştır.

COBRA (Conformal Brain Atlas): Sadece anatomik değil aynı zamanda işlevsel bağlantılara göre de beyin bölgelerini ayırır. Bu atlas, farklı beyin bölgeleri arasındaki bağlantı örüntülerine bakarak sınıflandırma yapar. Bu sayede işlevsel olarak ilişkili yapıların daha hassas şekilde analiz edilmesi hedeflenir. Özellikle derin beyin yapılarının morfometrik analizi için geliştirilmiş olup; hipokampus, forniks, mamiller cisim, striatum ve talamus gibi subkortikal yapıların detaylı sınıflandırılmasını içerir. MNI152 uzayına hizalıdır. CAT12 içinde daha çok temporal lob cerrahisi gibi subkortikal alanların değerlendirildiği çalışmalarda kullanılmaktadır. Anatomik detaylar açısından derin yapılarda yüksek hassasiyet sunar.

NMM (Neuromorphometrics Atlas): Uzman anatomistler tarafından manuel olarak etiketlenmiş yüksek çözünürlüklü beyin görüntülerine dayalıdır. Her bir

anatomik bölge ayrıntılı olarak tanımlanmış olup hem gri cevher hem de beyaz cevher hacimleri ayrı ayrı ölçülebilir. 100'den fazla anatomik bölgeyi içerir ve MNI152 uzayına uyumludur. CAT12 analizlerinde yüksek doğrulukla etiketlenmiş verileriyle özellikle amigdala, hipokampus, insula, PT ve PP gibi klinik açıdan önemli bölgelerdeki hacim değişimlerini değerlendirmek için tercih edilir. Klinik ve araştırma amaçlı çalışmalarda yaygın olarak tercih edilmektedir.

LPBA40 (LONI Probabilistic Brain Atlas): 40 sağlıklı yetişkine ait beyin MRG'lerinden elde edilen ortalama verilere dayalı olarak hazırlanmıştır. Bu atlas, beynin yaklaşık 56 farklı bölgesini içerir ve her bir bölgenin hangi alana ait olduğu, matematiksel olasılıklar üzerinden belirlenir. Bu yöntem, kişiler arası yapısal farklılıkların dikkate alınarak daha hassas analiz yapılmasına olanak tanır. MNI152 standardına göre hizalanmıştır. Kortikal girus düzeyinde detay sunması sayesinde özellikle giral yapıların hacim analizinde tercih edilmiştir.

Bu atlasların uygulanabilmesi için her bireyin beyin görüntüsü önce MNI152 adı verilen standart referans beyin uzayına dönüştürülür. MNI152, Montreal Nörolojik Enstitüsü tarafından 152 sağlıklı bireyin beyin MR görüntülerinin ortalaması alınarak oluşturulmuş bir şablondur. Bu şablon, farklı bireylerin beyin yapılarının aynı geometrik düzleme oturtulmasına olanak tanır. Böylece her bireyin anatomik verileri, atlaslarla uyumlu ve karşılaştırılabilir hale gelir. Bu 3 atlas da segmentasyon sonrası elde edilen verilerin, MNI152 uzayında anatomik bölgelere çakıştırılarak hacim hesaplamaları yapılmasına olanak sağlar. Her biri farklı anatomik detaylara odaklansa da CAT12 yazılımında uyumlu biçimde ROI tabanlı analizlerde kullanılmaktadır (291,292). Dolayısıyla inceleyeceğimiz bölgeler hangi atlasta verildiyse o atlası temel aldık ve detaylarında belirttik.

Hacim Farklılıklarının Nicel Karşılaştırması

Analiz aşamasında, cerrahi uygulanmamış kontralateral hemisferde yer alan anatomik yapılar için ameliyat öncesi ve sonrası döneme ait hacim ölçümleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Amaç; cerrahi ile rezeke edilen dokuların simetrik karşılıklarının zaman içinde gösterdiği potansiyel hacim değişimlerini inceleyerek

olası kompensatuar yapısal değişiklikleri ortaya koymaktır. Bu analiz kapsamında birinci basamakta; hipokampal formasyon ve bileşenleri (alveus, stratum, CA1, CA2-3, CA4, subikulum, fimbria), limbik sistem yapıları (EK, hipokampus, amigdala, PHG), temporal lob korteks bölgeleri (FG, STG, MTG, ITG) ve PP, temporal pol yapıları değerlendirmeye alınmıştır. Bu yapılar hem fonksiyonel önemi hem de literatürde bildirilen kompensatuar hacim artışları ile ilişkili potansiyel rolleri göz önünde bulundurularak seçilmiştir. Cerrahi yapılan taraf (ipsilateral), doğrudan cerrahi işlem ve doku rezeksiyonu nedeniyle bu alanların hacim ölçümlerinde doğrudan etkilenmiş olacağından bu aşamada değerlendirme dışı bırakılmıştır. Bu analiz, VBM yaklaşımının ilk basamağını oluşturmuş ve çıkarılan bölgelerin karşı taraflarındaki hacimsel tepkilerinin nesnel olarak incelenmesi hedeflenmiştir.

İkinci basamakta işitmeyle ilgisi bulunan ve rezeksiyondan mekanik olarak etkilenmeyecek hem ipsilateral hem de kontralateral olarak değerlendirilen anatomik yapılar çalışma kapsamına alınmıştır. Bu yapılar arasında primer ve sekonder işitme merkeziyle doğrudan ilişkili olan bölgelerin yanı sıra, işitme süreçlerinde dolaylı rol oynayabilecek limbik, talamik, pariyetal ve oksipital yapılar da yer almaktadır. Bu yaklaşım, cerrahi müdahale sonrası ortaya çıkabilecek nöroplastik değişimlerin yalnızca çıkarılan bölgelere komşu alanlarla sınırlı kalmayabileceği, aynı zamanda işitsel işleme ve bağlantısal bütünlük açısından daha geniş bir sinir ağına yayılabileceği varsayımına dayanmaktadır. Bu kapsamda analiz edilen bölgeler 15 başlıkta toparlandı: PT, TTG, insula ve alt segmentleri (anterior ve posterior), AG ve SMG, LG, SinG, prekuneus, superior pariyetal girus (SParG) gibi kortikal alanlarla birlikte; limbik yapılardan forniks, striatum ve MC, talamusun hem total hem proper ölçümü, sentromedian nükleus (SMN) ve MGN yapılarıdır. Bu yapıların değerlendirilmesinde hem işitme fonksiyonu ile olası ve doğrudan ilişkileri hem de cerrahi sonrası nöroplastisite potansiyelleri dikkate alınmıştır.

ROI analizleri sonucunda elde edilen hacimsel verilerde, anatomik bölgeler için ayrı ayrı hesaplanan gri cevher ve beyaz cevher değerleri birleştirilerek toplam doku hacmi hesaplanmıştır. Bu toplam değerler, analizlerin karşılaştırmalı

olarak yürütülebilmesi amacıyla kullanılmıştır. Anatomik yapıların değerlendirilmesinde, cerrahi olarak müdahale edilen taraf dikkate alınarak her hasta için ölçümler ipsilateral (cerrahi taraf) ve kontralateral (karşı taraf) olarak gruplandırılmıştır. Bu gruplandırma sayesinde hem cerrahi alan dışındaki yapısal değişiklikler hem de olası kompensatuar mekanizmalar daha sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmiştir. Her anatomik yapı için preoperatif ve postoperatif toplam hacim değerleri karşılaştırılmış ve istatistiksel analizler bu gruplaşma temelinde gerçekleştirilmiştir.

3.5. VERİ İŞLEME VE GÜVENİLİRLİK

Görüntülerin Körlenmiş Analizi

Bütün görüntü analizleri, olası önyargıları en aza indirmek amacıyla körleme yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Analizi yapan kişi; hastaların kimlik bilgileri, klinik sonuçları, ameliyat geçirdikleri taraf, tanı ve tedavi süreçleri gibi klinik bilgilere erişimi olmaksızın sadece görüntü hacim verileri üzerinde çalışmıştır. Bu amaçla her hastaya ait görüntü verileri, rastgele kodlanmış hasta numaralarıyla etiketlenmiş ve analiz sürecinde bu kodlar dışında herhangi bir tanımlayıcı bilgiye yer verilmemiştir. Körleme işlemi hem segmentasyon aşamasında hem de ROI tabanlı hacim ölçümlerinin yapılmasında titizlikle korunmuş, böylece analizlerin nesnel ve tarafsız biçimde yürütülmesi sağlanmıştır.

Veri Giriş ve Çıktı Kontrol Süreçleri

Tüm görüntü işleme ve hacimsel analiz işlemleri sırasında elde edilen verilerin doğruluğunu sağlamak amacıyla çift aşamalı kontrol süreci uygulanmıştır. İlk olarak; veri giriş aşamasında, segmentasyon sonrası elde edilen ROI hacim ölçümleri sistematik olarak kontrol edilmiş, olası eksik ya da hatalı etiketlemelerin önüne geçmek için her bir dosya çift araştırmacı tarafından gözden geçirilmiştir. İkinci olarak; veri çıktıları (ROI hacimleri, toplam hacim değerleri vb.), hem sayısal tutarlılık hem de beklenen anatomik dağılım açısından manuel

olarak kontrol edilmiştir. Analizlerde kullanılan .xml ve .txt formatlı çıktı dosyaları, Microsoft Excel ortamında düzenlenmiş ve SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programına aktarılmadan önce biçimsel ve istatistiksel tutarlılık açısından denetlenmiştir. Bu süreç, karşılaştırmalı analizlerin güvenilirliğini artırmak amacıyla uygulanmıştır. Veri kontrol adımları sırasında şüpheli görülen veya segmentasyon hatası içerdiği düşünülen vakalar yeniden analiz edilmiş veya çalışma dışı bırakılmıştır. Böylece çalışma güvenilirliği, veri kalitesini esas alan sistematik bir iş akışı ile desteklenmiştir.

Intra-rater ve Inter-rater değerlendirme

Çalışmada istatistiksel analiz öncesinde gerçekleştirilen veri giriş ve sınıflandırma işlemleri, birincil araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiş olup, yüksek hacimli sayısal verilerin güvenilirliğini artırmak amacıyla bağımsız bir ikinci gözlemci tarafından da gözden geçirilmiştir. Bu ikinci kontrol, manuel veri girişinde olası hataların önüne geçilmesi, ölçüm sonuçlarının tablolarla doğru eşleştirilmesi ve analiz öncesi verilerin doğruluğunun sağlanması amacıyla yapılmıştır. ROI analizleri tamamen otomatik bir segmentasyon ve hacim hesaplama algoritması olan CAT12 yazılımı ile gerçekleştirildiğinden, gözlemciler arası veya gözlemci içi ölçüm farklılıkları söz konusu olmamıştır. Bu nedenle, inter-rater veya intra-rater güvenilirlik analizine ihtiyaç duyulmamıştır.

3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Hacimsel Değişimin Normal Dağılım Analizi

Bu çalışmada hasta sayısının görece az olması ($n=15$) nedeniyle, verilerin normal dağılım varsayımını değerlendirmek amacıyla kullanılan klasik istatistiksel testlerin sonuçlarının istatistiksel gücü sınırlı kabul edilmiştir. Küçük örneklemelerde bu testlerin tip II hata olasılığı yüksek olduğundan, elde edilen sonuçlar dağılım hakkında kesin yargı vermek için yeterli görülmemektedir. Bu nedenle çalışmada, verilerin dağılım özellikleri parametrik test varsayımları açısından değerlendirilmeksizin, daha güvenilir sonuç sağlayan nonparametrik

istatistiksel yöntemler tercih edilmiştir. Yani, verilerin normal dağıldığı varsayımı yapılmamış, aksine küçük örneklem boyutu ve volümetrik ölçümlerin doğası gereği dağılımın normal olmadığı kabul edilmiştir. Bu bağlamda; devamlı değişkenler için dağılımın merkezi eğilimi ortanca (median) değeriyle, dağılım genişliği ise 25-75 persentil aralığı ile gösterilmiştir. Böylece verilerin merkezi eğilim ve yayılım özellikleri aşırı uç değerlerin etkisinden arındırılmış olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzde (%) biçiminde ifade edilmiştir.

Bağımlı Örneklerde Wilcoxon Testi

Preoperatif ve postoperatif dönemlerde aynı hastalara ait bölgesel beyin hacim ölçümleri karşılaştırıldığından, bu karşılaştırmalar bağımlı gruplar arasında yapılmıştır. Verilerin normal dağılım göstermediği varsayımı doğrultusunda, parametrik olmayan eşleştirilmiş grup analizleri için Wilcoxon Signed-Rank testi kullanılmıştır. Bu test, her bir anatomik bölgeye ait preoperatif ve postoperatif hacim değerleri arasındaki farkların yalnızca yönünü değil, aynı zamanda büyüklüğünü de dikkate alarak istatistiksel anlamlılık düzeyini hesaplamaktadır. Böylece, cerrahi öncesi ve sonrası döneme ait volümetrik değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirilmiştir. Elde edilen p değerleri, istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilen %5 anlamlılık sınırı ($p < 0.05$) ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 24.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Etki Büyüklüğü

Wilcoxon testi ile saptanan istatistiksel farkların klinik önemini değerlendirmek amacıyla etki büyüklüğü (r) hesaplanmıştır. Etki büyüklüğü, istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçların ne düzeyde önemli olduğunu göstermek için kullanılır ve $r = Z / \sqrt{n}$ formülü ile elde edilmiştir. Burada Z istatistiği Wilcoxon testinden, n ise toplam gözlem sayısından alınmıştır. Hesaplanan etki büyüklükleri, Cohen'in sınıflamasına göre yorumlanmıştır (293, 294):

- 0.10 - 0.29 : Küçük fark/etki
- 0.30 - 0.49 : Orta düzeyde fark/etki
- 0.50 - 0.69 : Büyük fark/etki
- 0.70 - 0.89 : Çok büyük fark/etki
- 0.90 - 1.00 : Aşırı büyük neredeyse mükemmel fark/etki

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 15 hastanın %60'ında (n=9) cerrahi girişim sağ hemisferde, %40'ında (n=6) ise sol hemisferde gerçekleştirilmiştir. Olguların tamamı dirençli epilepsisi olan hastalar olup, unilateral MTS ön tanısı ile opere edilmiştir. Bu hastaların %66,6'sı (n=10) kadın, %33,3'ü (n=5) erkektir. Bu 5 erkek hastanın %80'i (n=4) sağ taraflı cerrahi geçirmiştir. Kadın hastalarda bu oran %50 bulunmuştur.

Postoperatif odyometri testi olan hastaların (%46,66, n=7); %71,42'sinde (n=5) yapılan saf ses işitme testinde bir problem saptanmamıştır. Postoperatif odyometri testi bulunan ve sonuç işitme kaybı lehine raporlanan %28,57 hastada (n=2) işitme şikayetlerinin ameliyattan öncesinde de var olduğu belirlenmiştir. Postoperatif odyometri testi olmayan hastaların (%53,33, n=8); %50 oranında (n=4) işitme şikâyeti olduğu hasta tarafından beyan edilmiştir. Bu hastaların odyometri testi bulunmadığından işitme tarafı 'bilinmiyor' olarak yazılmıştır. İşitme testi olmayan kalan 4 hastada da (%50); işitme şikâyeti olmadığı beyan edilmiştir ve 'yok' olarak değerlendirilmiştir.

Tüm hastalar MTS ön tanısı ile cerrahiye alınmıştır. Ancak postoperatif patoloji değerlendirmesi sonucunda 2 hastada (%13,3) nihai tanı FKD olarak saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda gözlenen preoperatif nöbet semiyolojisi çeşitlilik göstermektedir. Hastaların %46,6'sında (n=7) dalma şeklinde, %40'ında (n=6) jeneralize tonik klonik vasıfta, %20'sinde (n=3) oroalimenter otomatizmalar ve 1 hastada da (%6,6) fokal motor nöbetler gözlenmekteydi. En sık izlenen nöbet tipi dalma tarzında bilinç değişikliği ile seyreden nöbetler olmuştur. Toplam olguların %20'si (n=3) birden fazla nöbet çeşidi tariflemekteydi ve %46,6'sında (n=7) aura mevcuttu.

Hastaların bildirilen nöbet başlangıcıyla ilgili olası tetikleyici faktörleri incelendiğinde; %33,3 (n=5) çocuklukta febril konvülsiyon ile başladığı, %20'sinde (n=3) yetişkin dönemde enfeksiyon sonrası (1 hastada COVID ile ilişkilendirilmiştir) veya antibiyotik kullanımından sonra başladığı belirlenmiştir. Ayrıca hastaların %20'si (n=3) hayatlarındaki stresli bir dönemden sonra nöbetlerin başladığını, 1 hasta da bebeklik döneminde travma sonrası nöbetlerin geliştiğini belirtmişlerdir. Hastaların %20'sinin (n=3) etyolojisine dair net bir bilgi veya anamnez bulunamamıştır.

Cerrahi etkinlik, postoperatif dönemde hastaların nöbet kontrolüne göre değerlendirilmiştir. Ameliyat sonrası hiç nöbet geçirmeyen hastalar cerrahi fayda %100 şeklinde sınıflandırılmıştır. Bu grupta toplam 13 hasta bulunmaktadır (%86,6). Geriye kalan 2 hasta (%13,3) ise, postoperatif dönemde nöbet geçirmeye devam etmiş ancak sıklığına %90 oranında azalma belirtmişlerdir. Bu 2 hasta da preoperatif dönemde günde en az 3-4 nöbet tanımlamaktaydı. Cerrahi faydası %100 olarak tanımlanan 13 hastanın %15,3'ü (n=2), ameliyat sonrası ilk 3-4 yıl boyunca tamamen nöbetsiz seyretmiş ancak AEİ dozlarının azaltılması sonrasında yeniden nöbet geçirmiştir. Her iki hastanın da ilaç tedavisi yeniden düzenlenmiş ve güncel takiplerinde en az 2 yıldır nöbetsiz oldukları bildirilmiştir. Bu sebeple %100 cerrahi fayda grubunda tutulmaktadır.

Kategori	Değişken	n	Yüzde %
Taraf	Sağ	9	60,0%
	Sol	6	40,0%
Cinsiyet	Erkek	5	33,33%
	Kadın	10	66,66%
Odyometri Testi	Var	7	46,66%
	Yok	8	53,33%
İşitme Sorunu	Var	6	40,00%
	Yok	9	60,00%
Patoloji	FKD	2	13,33%
	MTS	13	86,66%
Nöbet Tipi*	Aura	7	46,66%
	Dalma	7	46,66%
	Fokal	1	6,666%
	JTK	6	40,00%
	Oroalimenter	3	20,00%
Etyoloji	Antibiyotik/Enfeksiyon	3	20,00%
	Havale	5	33,33%
	Travma	1	6,666%
	Bilinmiyor	3	20,00%
	Stres	3	20,00%
Cerrahi Fayda %	100%	13	86,66%
	90%	2	13,33%

Tablo 4.1. Hastalara Ait Demografik, Klinik, Patolojik ve Cerrahi Özelliklerin Dağılımı

Notlar: Yüzdelere, aksi belirtilmedikçe toplam (n=15) üzerinden hesaplanmıştır.

* Nöbet Özellikleri alanında bir hastada birden fazla özellik bulunabileceğinden yüzdelere toplamı 100'ü aşabilir.

Kategori	Değişken	Değer
Postoperatif MRG Süresi (ay)	Ortanca (25-75 persentil)	14 (9-51)
İlk Nöbet Yaşı	Ortanca (25-75 persentil)	16 (2-25)
Operasyon Yaşı	Ortanca (25-75 persentil)	37 (23-42)
Preoperatif AEİ Çeşidi Sayısı	Ortanca (25-75 persentil)	3 (2-3)
Postoperatif AEİ Çeşidi Sayısı	Ortanca (25-75 persentil)	1 (1-2)
Preoperatif Nöbet Sıklığı (ay)	Ortanca (25-75 persentil)	30 (4-80)
Postoperatif Nöbet Sıklığı (ay)	Ortanca (25-75 persentil)	0 (0-0)

Tablo 4.2.: Sürekli Değişkenlere Ait Tanımlayıcı İstatistiksel Bulgular

Postoperatif analize uygun MRG süreleri 6 ile 92 ay arasında değişmekte olup; ortanca değer 14 ay, 25-75. persentil aralığı ise 9-51 ay olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 15 hastanın ilk nöbet yaşları 1 ile 49 yıl arasında değişmekte olup, ortanca değer 16 yıl, 25-75. persentil aralığı 2-25 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların yüzde 53,3'ünde (n=8) nöbetlerin 18 yaşından önce başladığı, yüzde 40'ında (n=6) ise nöbetlerin başlangıç yaşının 7 yaş ve altında olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda bu 6 hastanın %50'sinde (n=3) nöbet başlangıcının yaşamın ilk 1 yılında olduğu saptanmıştır. Ayrıca, 7 yaş ve altında nöbet başlangıcı olan 6 hastanın %83,3'ünde (n=5) febril konvülsiyon öyküsü, bir hastada ise kafa travması öyküsü mevcuttur. Febril konvülsiyon öyküsü olan tüm hastalar bu gruptadır. Bir diğer bulgu ise; nihai patoloji sonucu FKD gelen 2 hasta da hem erken başlangıçlı epilepsi hem de febril konvülsiyon öyküsüne sahiptir.

Hastaların opere edildiği yaşlar 19 ile 53 yıl arasında değişmekte olup; ortanca yaş 37 yıl, 25-75. persentil aralığı ise 23-42 yıl olarak hesaplanmıştır.

Preoperatif AEİ çeşidi sayısı 1 ile 4 arasında değişmekte olup; ortanca değer 3, 25-75. persentil aralığı 2-3'tür. Bu grupta yalnızca 1 hasta tek ilaç kullanmaktaydı. Postoperatif dönemde AEİ çeşidi sayısı ise 1 ile 4 arasında değişmekte olup; ortanca değer 1, 25-75. persentil aralığı 1-2 olarak bulunmuştur. Dört ilaç kullanan tek hasta, bu çalışmadan 1 yıl önce opere edilmiş olup henüz ilaç kesilme sürecine başlanmamıştır.

Preoperatif dönemde hastaların ayda geçirdiği ortalama nöbet sayıları, hasta beyanlarına göre 1 ile 150 arasında değişmekte olup; ortanca değer 30, 25-75. persentil aralığı ise 4-80 olarak belirlenmiştir.

Postoperatif nöbet sıklığı ise; hastaların %86,6'sında (n=13) nöbet görülmemesi nedeniyle 0 olarak kaydedilmiştir. Bu grup içerisinde yer alan 2 hastada, ameliyattan sırasıyla 3 ve 4 yıl sonra AEİ dozlarının azaltılmasıyla birlikte nöbet görülmüştür ve yukarıda açıklandığı üzere ilaç dozlarının yeniden düzenlenmesinin ardından her iki hastada da takiplerde en az 2 yıldır nöbetsizlik durumu devam etmektedir. Postoperatif dönemde nöbet geçirmeye devam eden 2 hasta (%13,3), çalışma grubunda preoperatif dönemde en sık nöbet geçiren bireylerdir. Bu hastalar ameliyat öncesinde günde en az 3-4 nöbet geçirirken, cerrahi sonrası dönemde nöbet sıklığı ayda 8-10 nöbete kadar gerilemiştir.

Cerrahi etkinlik, postoperatif dönemde hastaların nöbet kontrol durumu temel alınarak değerlendirilmiştir. Bu bağlamda, ameliyat sonrası hiç nöbet geçirmeyen hastalar “tam nöbet kontrolü” (cerrahi fayda %100) olarak kabul edilmiştir. Çalışmadaki 15 hastanın 13'ü (%86,6) bu grupta yer almıştır. Geriye kalan 2 hasta (%13,3) ise postoperatif dönemde nöbet geçirmeye devam etmiş olmakla birlikte, preoperatif dönemde günde 3-4 atak tanımlamalarına karşın nöbet sıklığında %90 oranında azalma bildirmiştir. Bu durum, klinik olarak anlamlı bir yanıt olarak değerlendirilmiş, ancak “kısmi nöbet kontrolü” (cerrahi fayda %90) şeklinde sınıflandırılmıştır. Tam nöbet kontrolü sağlanan 13 hastanın ikisinde (%15,3), ameliyat sonrası sırasıyla ilk 3-4 yıl boyunca mutlak nöbetsizlik sağlanmış, ancak AEİ dozlarının düşürülmesinin ardından nüks gözlenmiştir. Bu hastaların ilaç tedavileri yeniden düzenlenmiş ve güncel klinik takiplerinde en az iki yıldır nöbetsiz oldukları bildirilmiştir. Bu nedenle ilgili hastalar halen tam cerrahi yanıt grubunda kabul edilmiştir. Bu çalışmada klasik Engel sınıflaması veya ILAE sınıflaması gibi formal cerrahi sonuç değerlendirme sistemleri doğrudan uygulanmamış olsa da kullanılan değerlendirme biçimi bu sınıflamalarla kısmen örtüşmektedir. Cerrahi faydası %100 olan hastalar Engel Class I, %90 olanlar ise ILAE sınıf 3 şeklinde değerlendirilebilir. Klinik takip süresince AEİ dozlarının azaltılması ya da kesilmesinin, nöbet kontrolünü etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

ÖLÇÜMLER

Opere edilen tarafın karşı tarafı için yapılan hacim analizi kıyaslamalarında;

*Amigdalanın; hem COBRA atlası (p: 0,57) hem de NMM atlasına (p: 0,65) göre yapılan karşılaştırmalarında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

*COBRA atlas temelli kontralateral hipokampusun CA1, CA2-3 ve CA4 alt grup analizlerinde; **sadece CA2-3 bölgesinde anlamlı bir azalma** gözlenmiştir (p: 0,007).

*Hipokampusun; hem LPBA40 atlası (p: 0,05) hem de NMM atlası (p: 0,14) bazlı yapılan analizlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

*PHG'nin; hem LPBA40 atlası (p: 0,82) hem de NMM atlası (p: 0,61) bazlı yapılan analizlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

*COBRA atlas temelli subikulum ölçümünde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (p: 0,31)

Yine COBRA atlas baz alınarak ölçülen Cornu Ammonis'in alt tabaklarından alveus ve stratum için yapılan kontralateral hacimsel ölçümlerde ameliyat öncesi ve sonrası arasında; **alveus için anlamlı bir azalma** söz konusuyken (p: 0,02), stratum için anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

*EK, fimbria, FG ve temporal pol bölgeleri için kontralateral değerlendirilen karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla; p: 0,43, p: 0,1, p: 0,08, p: 0,78).

*STG, MTG ve ITG için yapılan hem NMM hem de LPBA40 atlas bazlı değerlendirmelerde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

***Kontralateral PP ve SMN için yapılan hacimsel ölçümlerde ameliyat sonrası, ameliyat öncesine göre anlamlı bir artış saptanmıştır (p: 0,02, p: 0,001).**

Anatomik Yapılar	Ameliyat Öncesi (Ortanca, 25- 75.persentil)	Ameliyat Sonrası (Ortanca, 25- 75.persentil)	P	Etki Büyükliği
Alveus (COBRA-K)	0.345 (0.325-0.401)	0.339 (0.311-0.368)	0.02	0.60
Stratum (COBRA-K)	0.512 (0.496-0.589)	0.520 (0.496-0.574)	0.28	
CA1 (COBRA-K)	0.961 (0.829-0.997)	0.934 (0.839-0.993)	0.96	
CA2-3 (COBRA-K)	0.148 (0.122-0.160)	0.133 (0.116-0.152)	0.007	0.70
CA4 (COBRA-K)	0.696 (0.651-0.767)	0.708 (0.626-0.789)	0.96	
Subikulum (COBRA-K)	0.322 (0.304-0.344)	0.312 (0.300-0.352)	0.31	
EK (NMM-K)	2.227 (1.919-2.402)	2.175 (1.941-2.300)	0.43	
Hipokampus (NMM-K)	3.564 (3.144-3.795)	3.509 (3.193-3.806)	0.14	
Amigdala (NMM-K)	0.903 (0.832-1.041)	0.932 (0.860-1.012)	0.65	
PHG (NMM-K)	3.532 (3.163-3.974)	3.517 (3.180-3.849)	0.61	
PHG (LPBA40)	5.997 (5.366-6.437)	6.036 (5.302-6.333)	0.82	
Fimbria (COBRA-K)	0.102 (0.090-0.113)	0.097 (0.085-0.106)	0.10	
FG (LPBA40-K)	11.319 (10.338-12.743)	11.538 (10.613-12.836)	0.08	
STG (NMM-K)	6.349 (6.034-7.996)	6.338 (6.067-7.836)	0.50	
STG (LPBA40)	22.170 (21.523-25.938)	22.519 (21.273-24.637)	0.26	
MTG (NMM-K)	15.288 (13.240-16.276)	13.903 (13.210-16.210)	0.43	
MTG (LPBA40)	23.080 (19.935-24.594)	22.198 (20.106-24.073)	0.33	
ITG (NMM-K)	12.668 (11.500-14.162)	12.983 (11.757-13.994)	0.65	
ITG (LPBA40)	19.280 (17.713-21.321)	19.698 (17.944-21.374)	1.0	
PP (NMM-K)	1.658 (1.545-2.009)	1.752 (1.515-1.910)	0.02	0.59
Temporal Pol (NMM-K)	9.362 (9.012-10.134)	9.549 (8.951-9.942)	0.78	

Tablo 4.3.: Sadece Kontralateral Değerlendirilen Anatomik Bölgelere Ait İstatistiksel Veriler

Ameliyat edilen tarafta, yani **ipsilateral** bölgede değerlendirilen analizlerde; **AG** ve **SMG** hacimlerinde **artış** saptanırken; **TTG**, **MGN**, **insula anterior**, **insula posterior** (ve dolayısıyla total insula volümü), **lingual girus**, **mamiller cisim**, **PT**, **talamus** ve **talamus proper** ölçümlerinde **azalma** saptanmıştır.

Forniks ve talamus striatum hacimleri ise hem ipsilateral hem de kontralateral tarafta anlamlı olarak azalmış bulundu (sırasıyla ipsilateral p: 0,002, p: 0,001, kontralateral p:0.002 p: 0,04).

Anatomik Yapılar	Taraf	Ameliyat Öncesi (Ortanca, 25- 75.persentil)	Ameliyat Sonrası (Ortanca, 25- 75.persentil)	p	Etki Büyükliği
PT (NMM)	İpsilateral	1.788 (1.618-1.973)	1.547 (1.484-2.026)	0.006	0.70
	Kontralateral	1.806 (1.576-2.335)	1.852 (1.603-2.205)	0.73	
TTG (NMM)	İpsilateral	1.283 (0.927-1.412)	1.097 (0.893-1.212)	0.006	0.70
	Kontralateral	1.352 (1.106-1.723)	1.421 (1.114-1.605)	0.28	
İnsula (LPBA40)	İpsilateral	6.765 (6.029-7.453)	5.971 (4.904-6.852)	0.001	0.87
	Kontralateral	6.610 (6.420-8.003)	6.863 (6.370-7.789)	0.06	
İnsula Anterior (NMM)	İpsilateral	3.817 (3.563-4.348)	3.623 (3.085-3.910)	0.002	0.81
	Kontralateral	4.003 (3.736-4.796)	4.001 (3.705-4.627)	0.08	
İnsula Posterior (NMM)	İpsilateral	1.924 (1.859-2.276)	1.608 (1.378-1.943)	0.001	0.87
	Kontralateral	2.083 (1.756-2.531)	2.046 (1.706-2.359)	0.09	
AG (LPBA40)	İpsilateral	14.034 (13.114-15.746)	14.101 (12.808-15.334)	0.01	0.66
	Kontralateral	15.977 (12.993-16.818)	15.956 (13.323-16.794)	0.82	
SMG (LPBA40)	İpsilateral	10.766 (10.047-12.190)	10.810 (9.232-12.063)	0.01	0.66
	Kontralateral	11.651 (9.099-12.500)	11.130 (9.097-12.330)	0.50	
Lingual Girus (LPBA40)	İpsilateral	12.245 (11.003-13.843)	11.944 (10.487-13.442)	0.01	0.66
	Kontralateral	13.484 (11.693-14.518)	13.407 (11.543-14.413)	0.73	
Forniks (COBRA)	İpsilateral	0.349 (0.263-0.408)	0.295 (0.206-0.338)	0.002	0.81
	Kontralateral	0.403 (0.365-0.438)	0.372 (0.349-0.408)	0.002	
Striatum (COBRA)	İpsilateral	8.946 (8.120-9.965)	8.288 (7.149-9.258)	0.001	0.87
	Kontralateral	9.240 (8.216-10.293)	9.125 (8.124-9.655)	0.04	
Mamiller Cisim	İpsilateral	0.040 (0.035-0.042)	0.032 (0.030-0.035)	0.001	0.88
	Kontralateral	0.033 (0.031-0.041)	0.039 (0.033-0.042)	0.50	
Talamus (COBRA)	İpsilateral	5.634 (5.289-5.975)	5.339 (4.878-5.801)	0.001	0.84
	Kontralateral	6.216 (5.593-6.490)	6.122 (5.634-6.552)	0.19	
Talamus Proper (NMM)	İpsilateral	6.919 (6.619-7.480)	6.518 (6.013-7.202)	0.001	0.87
	Kontralateral	7.926 (6.834-7.969)	7.567 (7.266-8.205)	0.46	
SMN	İpsilateral	0.024 (0.018-0.031)	0.019 (0.016-0.030)	0.78	0.87
	Kontralateral	0.025 (0.021-0.029)	0.032 (0.028-0.039)	0.001	
MGN	İpsilateral	1.230 (1.071-1.326)	1.013 (0.918-1.217)	0.001	0.87
	Kontralateral	1.385 (1.211-1.441)	1.401 (1.201-1.499)	0.09	
Singulat Girus (LPBA40)	İpsilateral	12.812 (11.304-13.521)	12.479 (11.201-13.131)	0.08	
	Kontralateral	12.966 (11.280-13.787)	12.380 (11.115-13.178)	0.28	
Prekuneus (LPBA40)	İpsilateral	9.231 (8.350-10.537)	9.017 (8.209-10.290)	0.31	
	Kontralateral	9.326 (8.463-11.037)	9.670 (8.495-10.374)	0.78	
SParG (LPBA40)	İpsilateral	20.361 (19.042-24.601)	19.969 (18.686-23.723)	0.23	
	Kontralateral	21.423 (19.165-23.942)	20.905 (19.092-23.929)	0.69	

Tablo 4.4.: Bilateral Değerlendirilen Anatomik Bölgelere Ait İstatistiksel Veriler

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, dirençli epilepsisi olan MTS ön tanısı ile cerrahi girişim (ATL/AH) uygulanan 15 hastada hem klinik hem de VBM yöntemiyle elde edilen yapısal hacim değişiklikleri değerlendirilmiştir. Bu bulgular klinik ve yapısal hacim değişiklikleri olarak iki temel başlık altında yorumlanabilir.

5.1. KLİNİK SONUÇLAR

Çalışmamızdaki hastalarda sağ taraflı MTS oranı (%60) sol taraflı MTS'den daha yüksek bulunmuştur, literatürde benzer oranlar bulunmakla beraber (295), sol taraflı MTS'nin daha yüksek bulunduğu çalışmalar da mevcuttur (296,297). Kadın hasta oranımız (%66,6) erkeklerden daha yüksek bulunmuştur, literatürde de kadın hasta sayısı çeşitli çalışmalarda bir miktar yüksek bulunmuştur (296, 298). Analizimize dahil edilen hastalarda cerrahi lateralizasyonun cinsiyetle ilişkili bir dağılım gösterdiği izlenmiştir. Erkek hastaların büyük çoğunluğunda (%80) cerrahinin sağ hemisferde uygulanmış olması, erkeklerde epileptojenik odakların sağ temporal lobda daha sık lokalize olabileceğini düşündürse de bu dağılımın küçük örneklem etkisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını değerlendirebilmek adına, radyolojik nedenlerle dışlanan hastalar da dahil edilerek tüm cerrahi kayıtlar tekrar incelenmiştir. Bu daha geniş veri kümesine göre (n=42); 18 erkek hastanın 11'ine (%61,1) sağ, 7'sine (%38,9) sol taraf kaynaklı epilepsi cerrahisi uygulanmış; 24 kadın hastada ise sağ ve sol taraf dağılımı eşit şekilde gerçekleşmiştir. Bu bulgular; erkeklerde sağ taraf odaklarının bir miktar daha sık olabileceğini düşündürse de dağılımın genel olarak cinsiyete göre anlamlı bir sapma göstermediği ve örneklem büyüklüğünün sınırlayıcı etkisi olduğu dikkate alınmalıdır. Literatürde de cerrahi lateralizasyonun cinsiyetle anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu net biçimde ortaya koyan güçlü kanıtlar bulunmamaktadır (296). Bu nedenle; gözlenen farklılıklar dikkat çekici olsa da genellenebilir sonuçlar çıkarmak için daha geniş örneklemelerle yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Postoperatif odyometri testi bulunan hastaların (n=7) çoğunda (%71,42) işitme kaybı saptanmamış olması ve hasta beyanına dayalı sonuçlarda da işitme

şikayeti olanların (n=4) %75'inin şikayetlerinin ameliyat öncesinde de var olması, cerrahinin primer işitme fonksiyonlarını doğrudan bozmadığını düşündürebilir. Diğer yandan; saptanan az sayıdaki vakada ise (n=2) kaybın cerrahi öncesinde de mevcut olduğunun görülmesi, gözlenen kaybın cerrahiye bağlı gelişmediği izlenimini güçlendirmektedir. Test yapılmayan hastalarda işitme durumu hasta beyanına dayanmaktadır ve bu durum değerlendirmeyi kısıtlamaktadır. Bir diğer husus ise hasta grubunun %53,3'ünde postoperatif dönemde odyometrik değerlendirme yapılmamış olması, genel sonuçların yorumu açısından önemli bir sınırlılıktır. Bu grupta yer alan hastaların yarısı işitme şikayeti bildirirken, diğer yarısında böyle bir şikayet bulunmamaktadır. Ancak bu beyanların objektif testlerle desteklenmemesi, sonuçların subjektif bildirimlere dayanmasına neden olmuştur. Bu durum, cerrahi öncesi işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesinde rutin odyometrik testlerin gerekliliğini ortaya koymakta ve ileriye dönük çalışmalarda standartlaştırılmış objektif test kullanımının önemine işaret etmektedir. Ayrıca saf ses odyometri testi işitmenin yalnızca temel ses algısı boyutunu ölçmekte; işitsel işlemenin daha karmaşık merkezi düzeydeki bileşenlerini kapsamamaktadır. Bu nedenle, primer işitsel korteks doğrudan cerrahi alanda yer almasa da işitmeyle ilgili çok sayıda yapı dolaylı yollarla etkilenebilir. Bu da saf ses işitme testi normal gelse bile; işitsel algı, işitsel dikkat ya da işitsel bellek gibi daha yüksek düzey işitsel işlevlerde farklılıklara yol açabilir. Bu bağlamda, çalışmamızda odaklanılan bölgeler sadece işitme sinyallerinin doğrudan işlendiği primer alanlarla sınırlı kalmamış; dolaylı yollarla işitme ağında yer alan geniş bir nöral ağ da hacimsel olarak değerlendirilmiştir. Ancak bu değişikliklerin klasik odyometri gibi temel testlerde saptanamayabileceği, daha ileri düzey işitsel bilişsel testlerin kullanılması gerektiği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Literatürde MTS/MTLE nedenli cerrahi geçiren hastalarda işitmenin değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcut olup sonuçları net bir çerçeveye oturtulamamıştır. Bunun nedeni son geldiğimiz noktada merkezi işitsel işleme yolağının tüm beyne yayılan oldukça karmaşık ve çok yönlü bir yapıda olmasıdır. Tüm cerrahi geçiren hastalarda subkortikal düzeyde işitsel yolakta dolaylı bir cerrahi etki olduğunu düşündüren Báez-Martín ve ark. 2014'te yayınladıkları

makalede, Jacobson ve ark. 1990 yılındaki hipotezlerini destekler biçimde epileptojenik dokunun çıkarılmasıyla beraber desenkronize edici etkinin ortadan kaldırıldığı görüşü savunulmuştur (299,300). Bu çalışmaların temel katkısı, primer işitsel yolakla doğrudan ilişkili olmayan temporal yapıların çıkarılmasının erken işitsel işlemlenin elektrofizyolojik göstergelerini değiştirdiğini göstermesidir (301). Literatür hem HS'nin hem de uzun süreli epilepsi yükünün temporal sıralama, dikotik dinleme, hızlı işitsel bilgi çözümleme ve değişen işitsel uyaranlara yanıt verme gibi santral işitsel işlemlenin alt alanlarında belirgin performans düşüşüne veya artışına yol açabileceğinden bahsetmektedir (302,303). Bu durum, hem epileptik aktivitenin uzun süreli etkileri hem limbik sistem ve işitsel korteks etkileşimleri hem de kullanılan AEİ'lerin inhibitör yönlü etkileri ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızda bulduğumuz volümetrik değişiklikler, hem cerrahi sonrası ortaya çıkan bölgesel işitsel ağ etkilenmelerini hem de literatürde tanımlanan işitsel işleme değişikliklerini nicel olarak desteklemektedir.

En sık izlenen nöbet tipi (%46,6) dalma tarzında bilinç değişikliği ile seyreden nöbetler olmuştur. Bu durum, MTLE'nin tipik klinik yansımalarından biri olarak değerlendirilmiştir. ILAE'ye göre sınıflandıracak olursak en sık gözlenen nöbet tipi fokal ve bozulmuş bilinçle birlikte gözlenen nöbet kategorisidir (298). Çalışmamızda sekonder jeneralizasyon oranları %40, aura eşlik eden vakaların oranı ise %46,6 bulunmuştur ve literatür bulgularıyla benzerdir (304). Bununla birlikte, bazı hastalarda birden fazla nöbet tipi tariflenmesi ve auraya eşlik eden semptomların varlığı, klinik tabloda bireyler arası belirgin heterojenliği işaret etmektedir. Bu çeşitlilik, epileptojenik odakların yaygınlığı veya nöral ağ etkileniminin derecesiyle ilişkili olabilir ve cerrahi planlamada elektrofizyolojik ve görüntüleme verilerinin birlikte değerlendirilmesini gerekli kılar (305).

Postoperatif görüntüleme zamanlaması, hacim değişikliklerinin değerlendirilmesinde belirleyici faktörlerden biridir. Bu çalışmada, postoperatif MRG'lerin çekim zamanları 6 ile 92 ay arasında değişiklik göstermektedir. Ortanca görüntüleme zamanı 14 ay olsa da 25-75.persentil aralığının 9-51 ay gibi geniş bir spektrumda olması, özellikle kontralateral kompensatuar değişiklikler gibi zamanla gelişmesi beklenen morfolojik süreçlerin homojen biçimde

değerlendirilememesine neden olabilir. Erken postoperatif dönemde atrofi, ödem ya da gliotik değişikliklerin devam ediyor olması muhtemelken; daha geç dönemlerde sinaptogenez, nöronal plastisite ve reorganizasyon gibi süreçlerin daha belirgin hale gelmesi beklenir. Ancak bazı beyin bölgelerinin hacim değişimlerinin postoperatif ilk aylarda daha hızlı olduğu, sonrasında stabil seyrettiği çalışmalar da yayınlanmıştır (306). Fakat erken çekilen görüntülerde kompensasyonun henüz gelişmemiş olma ihtimali, geç görüntülemeye göre hacim artışı gözlemlenmemesine yol açabilir. Bu durum, volümetrik analizlerin zamana duyarlılığını vurgulamakta ve bulguların yorumlanmasında bu heterojenliğin göz önünde bulundurulmasını zorunlu kılmaktadır. Özellikle kompensatuar hacim artışlarının değerlendirildiği kontralateral yapılarda, zaman faktörü kontrol edilmediğinde bulguların olduğundan zayıf görünmesi riski de doğmaktadır. Bu nedenle, benzer çalışmalarda postoperatif görüntüleme için sabit bir zaman noktası belirlenmesi önerilmekte; ya da zaman faktörü istatistiksel modellerde kovaryat olarak kontrol edilmelidir.

Çalışmadaki hastaların ortalama operasyon yaşı 37'dir ve global değerlerle benzerdir (298). Epileptik nöbetlerin başlangıç yaşının geniş dağılımı (1–49 yıl), MTS ve temporal lob epilepsisinin heterojen yapısını yansıtmaktadır. Hastaların yüzde 53,3'ünde (n=8) nöbetlerin ilk olarak 18 yaş altında başladığı, yüzde 40'ında (n=6) ise nöbetlerin 7 yaş ve altında başladığı saptanmıştır. Aynı zamanda bu 6 hastanın %50'sinde (n=3) nöbet başlangıcı yaşamın ilk 1 yılında olmuştur. Bu durum, erken başlangıçlı epilepsilerin çalışmadaki hasta grubunda önemli bir oran oluşturduğunu ve gelişimsel veya yapısal nedenlerin epileptogenez sürecinde belirleyici rol oynayabileceğini göstermektedir. Özellikle yaşamın ilk yıllarında başlayan epilepsilerde temporal lobun matürasyon süreci henüz tamamlanmadığı için hipokampal yapıların tekrarlayan nöbet aktivitesine karşı daha hassas olduğu bilinmektedir ve bu da ilerleyen yıllarda mesial temporal yapılarda sklerotik değişikliklerin gelişmesine zemin hazırlayabilir (307,308). Bir diğer nokta; sadece 2 bireyde (%13,3) nihai patolojik tanı fokal kortikal displazi, diğerleri hipokampal skleroz şeklinde raporlanmış ve FKD'lerin ikisi de bu erken başlangıçlı hasta grubunda bulunmaktadır. Literatürde de FKD'de nöbetler genellikle çocukluk döneminde başlamakta olup, büyük serilerde ortalama başlangıç yaşının 8 yaş

civarı olduğu, olguların çoğunda ise 6 yaş öncesi başlangıç bildirilmektedir (309). Geniş ölçekli MTS/MTLE cerrahisi serilerinde HS ile birlikte FKD %5-40 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (117,141). Ayrıca 7 yaş ve altında nöbet başlangıcı olan 6 hastanın %83,33'ünde (n=5) febril konvülsiyon öyküsü, birinde ise kafa travması öyküsü mevcuttur ve çalışmada febril konvülsiyon öyküsü olan hastaların tamamı bu gruptadır. Drexler ve ark. 2024 yılında yayınladığı 1119 hastayı içeren çok merkezli retrospektif çalışmada bu oran %18,3 bulunmuştur (298). Bizim çalışmamızda bu oran %33,3 ile biraz daha yüksektir. Febril konvülsiyon öyküsü, özellikle mesial temporal yapılarda HS gelişimiyle ilişki göstermektedir (310). Tekrarlayıcı veya uzun süren febril nöbetlerin hipokampal nöronlarda nekroz, gliotik değişim ve hacim kaybına yol açarak ilerleyen yıllarda kronik epileptik odak oluşturabileceği bilinmektedir (311). Bir diğer nokta ise; nöbet başlangıç yaşının ortanca 16 yıl olması literatürle paralel olup (298), hasta grubunun genel olarak uzun süreli epilepsi öyküsüne sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, medikal tedaviye rağmen nöbet kontrolünün sağlanamadığı ve cerrahiye genellikle ileri yaşta başvurulduğu dirençli olgularla uyumludur.

Çalışmada; preoperatif dönemde hastaların büyük çoğunluğunun birden fazla AEİ kullandığı, yalnızca 1 hastanın monoterapi ile izlendiği görülmüştür. Ortanca AEİ sayısının preoperatifte 3 iken postoperatifte 1'e gerilemesi, cerrahinin nöbet kontrolüne olan katkısının yanı sıra farmakolojik yükte belirgin bir azalmaya olanak sağladığını göstermektedir. Bu durum hem ilaç yan etkilerinin azaltılması hem de yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından klinik olarak anlamlıdır.

Preoperatif dönemde hastalardaki oldukça geniş bir aralıkta seyreden nöbet sıklığı dikkat çekicidir. Ayda 1 ila 50 arasında değişen nöbet sayılarının ortanca değeri 30 olup, hastaların önemli bir bölümünün yüksek frekansta nöbet geçirdiği anlaşılmaktadır. Bu durum, çalışmaya dahil edilen bireylerin ciddi oranda dirençli epilepsi profiline sahip olduğunu göstermektedir. Postoperatif izlemde ise tam nöbet kontrolü sağlanan hastaların (%86,6) içinde yer alan 2 hastada AEİ doz azaltımı sonrası geçici nöbet aktivitesi bildirilmesi, cerrahinin uzun dönem etkisinin korunabilirliğini ve AEİ düzenlenmesinin nöbet kontrolündeki kritik

rolünü ortaya koymaktadır. Postoperatif dönemde nöbet geçirmeye devam eden diğer 2 hastanın ise cerrahi öncesinde en yüksek nöbet sıklığına sahip bireyler olması, bu hastalarda epileptojenik odağın yaygınlığı ya da nöronal ağ bağlantılarındaki farklılıklar gibi biyolojik faktörlerin cerrahi başarıyı sınırlayabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu hastalarda dahi cerrahi sonrası nöbet sıklığında ciddi bir azalma sağlanmış, bu da cerrahinin kısmi ancak anlamlı bir fayda sunduğunu göstermektedir. Bu bulgular literatürde bildirilen yüksek cerrahi başarı oranlarıyla paraleldir. Drexler ve ark. benchmark çalışmasındaki küresel verilere göre 1 yıl sonundaki nöbetsizlik oranları ortalama %75 civarındadır (298) ve iyi seçilmiş hasta gruplarında klasik ATL/AH cerrahisinin nöbet kontrolü açısından etkin bir tedavi seçeneği olduğunu bir kez daha desteklemektedir.

5.2. VBM ÖLÇÜM SONUÇLARI

Operasyon öncesi bu bölgelerin değerlerinin normal bireylerle kıyaslanmaması ya da cerrahi sonrası değerleri sağlıklı bireylerle kıyaslanmaması nedeniyle bu azalma ya da artışlar atrofi ya da hipertrofi olarak isimlendirilmemiştir.

Kontralateral Değerlendirilen Grup:

İlk grup için değerlendirecek olursak; cerrahi uygulanmayan kontralateral hemisferde yer alan bazı yapıların çoğu için preoperatif ve postoperatif hacim karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Bunlardan özellikle kontralateral amigdala, hipokampus ve PHG 2 ayrı atlasla segmente edilmiş, hacimsel değerlerin her ikisinde de anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Literatürde; kontralateral hipokampus için anlamlı hacimsel değişiklik bulmayan çalışmalar ve azalma yerine artış bulan çalışmalar gibi değişken sonuçlar mevcuttur (312,313,314). Kontralateral amigdala hacmini nicel olarak değerlendiren ve preoperatif-postoperatif lineer karşılaştırma yapan çalışma bulunmamaktadır; mevcut longitudinal seriler daha çok hipokampus, talamus, forniks ve kortikal yapılara odaklanmıştır. Ayrıca yine aynı şekilde

kontralateral superior, middle ve inferior temporal girus hacimleri 2 ayrı atlas temelinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür ve literatürde bu hacimleri kontralateral spesifik olarak ölçen bir çalışmaya rastlamadık. Bu açıdan, çalışmamızda kontralateral amigdalanın ve temporal neokorteksin hacimsel olarak korunmuş bulunması literatürdeki boşluğu dolduran özgün bir gözlem niteliğindedir.

Alveus: Arnold ve ark. cerrahi sonrası iki yıllık izlemde ipsilateral insula, FG ve diğer temporal bölge katlarında belirgin kortikal inceltme; ayrıca kontralateral hipokampusta da anatomik inceltme olduğunu bildirmiştir (315). Bu durum, kontralateral alveus hacmindeki azalmanın, benzer şekilde uzaktaki bölgelerde de görülen dejeneratif etkilere paralel olabileceğini düşündürmektedir. Burada bizim sonuçlarımız, özellikle limbik output yolları bakımından özgün bir değişiklik göstermektedir. Yani, genel olarak epilepsi cerrahisi sonrasında görülen uzak yapı etkilerinin bir bileşeni olarak, kontralateral alveus hacmindeki azalma da değerlendirilmelidir. Unilateral MTS nedeniyle cerrahi geçiren hastalarda kontralateral alveus hacmindeki azalma literatürde daha önce rapor edilmemiş yeni bir bulgudur. Mevcut çalışmalar, kontralateral hipokampal yapıların hem cerrahi öncesi hem de sonrası farklı şekillerde etkilendiğini göstermektedir. Alveus hacmindeki azalmanın, hipokampal çıkış yolundaki dejenerasyon veya bağlantı yeniden yapılanımı mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmelidir. Veyahut cerrahi öncesi nöbet kontrolünde etkin iken, operasyon sonrası nöbetlerin kesilmesiyle normal hacmine dönmüş olabileceği yönünde yorumlanabilir. Bu bağlamda ileri çalışmalarda kontralateral hipokampal beyaz cevher yapıları ayrıntılı incelenmeli, yapısal değişimler fonksiyonel sonuçlarla ilişkilendirilmelidir. Özellikle bizim çalışmamızda forniksin de bilateral olarak hacminin cerrahi sonrası azalma göstermesi, cerrahinin uzak limbik yapılardaki sekonder değişiklikleri tetiklediğini düşündürmektedir.

CA2-3: Son yıllarda hipokampal alt alanların otomatik segmentasyonu, MTLE’de tanısal doğruluğu artırmak için önemli bir araç olsa da literatürde cerrahi öncesi ve sonrasına ait spesifik olarak kontralateral bu alt birimlerin hacmini ölçen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda; alt hipokampal yapı analizlerinde, kontralateral CA1 ve CA4 bölgelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir hacim

değişikliği saptanmamıştır. Buna karşılık, kontralateral CA2-3 alt bölgesinde postoperatif dönemde anlamlı düzeyde hacim azalması gözlenmiştir ($p=0.007$). Ameliyat sonrası dönemde saptanan bu azalma, yapının nöroplastisite süreçlerinden etkilendiğini gösterebilir. Aynı zamanda etki büyüklüğünün 0,70 gibi yüksek bir düzeyde olmasıyla da dikkat çekmektedir. CA2-3 bölgesi, hipokampusun hem epileptogenez hem de bellek işlevleri açısından kritik alt alanlarından biridir. Her ne kadar CA1 ve CA4 gibi alanlara kıyasla daha az çalışılmış olsa da CA2 hem intrahipokampal devrelerin hem de ekstrapokampal bağlantıların önemli bir bileşenidir ve epileptik yayılım yollarında merkezi bir rol oynayabilir. Cerrahiden sonra epileptik aktivitenin baskılanması bu bölgenin işlevsel yükünü azaltabilir. Operasyon öncesi CA2 değerlerinin normal bireylerle kıyaslanmaması ya da cerrahi sonrası değerleri sağlıklı bireylerle kıyaslanmaması nedeniyle bu azalma atrofi olarak isimlendirilmemiştir. Fernandes ve ark. 2014 yılında 47 hastada yaptıkları manuel ölçümlü çalışmada hastalarda kontralateral hipokampusun total volümünde cerrahiden ortalama 4 yıl sonra görsel olarak tespit edilemeyen ancak manuel volumetri ile saptanan anlamlı bir düşüş göstermişlerdir (316). 2006 yılında yapılan bir başka longitudinal analizde kontralateral hipokampusta anlamlı bir azalma tespit etmemişlerdir. Ancak bu çalışma cerrahiden ortalama 6 ay sonraki MR görüntüleri üzerinden yapılmıştır (317). Yakın zamanda yayınlanan Buecheler ve ark. yaptığı çalışmada tüm bu bulguların aksine kontralateral hipokampus hacminde artış saptamışlar ve bunu nöroplastisite lehine değerlendirmişlerdir. Sadece fokal ya da bilateral tonik klonik nöbet öykülü hastalarda hipokampal atrofi bulgularından bahsedilmiştir (314). Bonilha ve ark. yaptığı preoperatif MRG değerlendirmesinde kontralateral hipokampustaki atrofının ipsilateralden farklı olarak daha çok posterior baş ve gövde bölgelerinde olması dikkat çekiciydi (318). Çünkü hipokampusun bu bölgeleri daha çok CA1, CA2 ve CA3'ü içermektedirken daha az sıklıkla CA4 ve subikulumu içerir (319). Bu da nöbet tiplerinin hipokampusun farklı alt tiplerini etkiliyor olabileceği fikrini doğruyor. Bizim çalışmamıza baktığımızda, total kontralateral hipokampus değerlerinde ameliyat öncesi ve sonrası herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun nedeni hasta sayısının az olması veya postoperatif MRG sürelerinin değişken olması nedeniyle olabilir. Ayrıca

hastalarımızın %46,6'sı tonik klonik vasıfta nöbet tariflemiş olup hacim değişikliği çıkmamış olması, hastaların nöbet tiplerine göre ayırmadan analiz edilmesi nedeni ile de ilgili olabilir. Buecheler ve ark. bulduğu bir diğer sonuç ise MTS'li hastalarda preoperatif kontralateral hipokampusun hipertrofik olmasıdır (314). 120 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bu çalışma sonucuna göre değerlendirilecek olursa; CA2-3 bölgesinde bulduğumuz bu azalma, epileptik uyarılarla zaten hipertrofi gelişmiş olan bir bölge ise deafferentasyon sonucu belki de normal haline dönmesi anlamına gelebilir.

Planum Polare: Çalışmamızda, hastalarda kontralateral planum polare hacminde postoperatif dönemde anlamlı artış saptanmış ve bu artışın etki büyüklüğü orta düzeyde (Cohens $d = 0,59$) bulunmuştur. Bu bulgu, genel olarak epilepsi cerrahisi literatüründe daha sık bildirilen atrofi paternlerinden farklı olarak, kontralateral işitsel-asosiyasyon korteksinde yapısal bir hipertrofi/plastisite yanıtına işaret ediyor olabilir. Bildiğimiz kadarıyla, MTS/MTLE cerrahisi sonrası uzaktaki kortikal bölgelerde cerrahi sonrası kortikal kalınlık artışı daha önce başka bölgeler için gösterilmiştir ancak planum polare için tanımlanmış özgül bir hacim artışı bulunmamaktadır.

Bilateral Değerlendirilen Grup:

Bilateral, işitmeye ilgili olabilecek dahil ettiğimiz total 15 başlıktan 12 tanesinde anlamlı değişiklikler bulunmuştur. Ve bunlardan 2 tanesinde forniks ve striatumda bilateral hacim azalması, 2 tanesinde AG ve SMG'de ipsilateral hacim artışı, 1 tanesinde sentromedian nükleusta kontralateral hacim artışı ve kalanlarda ise ipsilateral hacim azalması gözlenmiştir. Genel olarak literatürde bu bölümlerin hacim ölçümleri çoğunlukla cerrahi öncesi sağlıklı hastalarla kıyaslanmış, cerrahi öncesi ve sonrası longitudinal çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır (320,321,322).

TTG: İlk işitsel kodlamayı gerçekleştirir, PT'ye gönderir, PT'de daha yüksek seviye fonolojik analiz yapılır. Bu nedenle TTG hacmindeki azalma, işitsel işlemlenin sonraki basamaklarında kompensatuar reorganizasyon süreçlerini tetikleyebilir. TTG aynı zamanda iki kulaktan gelen girdileri karşılaştırarak; sesin yönünün belirlenmesi, ses kaynağının lokalizasyonu ve ortamdaki birden fazla sesin birbirinden ayrıştırılması gibi işitsel uzamsal işlevlere de katkı sağlar.

Nitekim, temporal lobun primer işitsel alanını içeren hasarlarının karşı taraftaki kulaktan gelen seslerin lokalizasyonunda güçlüğe yol açtığı daha önce raporlanmıştır (323). Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda cerrahi sonrası kontralateral tarafta anlamlı değişim olmamasıyla beraber ipsilateral TTG hacmindeki belirgin azalma ($p = 0.006$) dikkat çekicidir. Söz konusu hacim azalması, işitsel girdide azalmayı yansıtabilir; bu da o tarafta işitsel kodlama ve uzamsal işitme bileşenlerinde bozulma riskini akla getirmektedir. Literatürde Arnold ve ark. 2023 yılında yayınladıkları çalışmada cerrahi sonrası ipsilateral TTG’de anlamlı kortikal incelme gözlemlediklerini bildirmişlerdir, çalışmamız da buna paralel katkı sağlayarak nicel verilerle desteklemektedir (315).

Planum Temporale: TTG’nin hemen arkasında yer alan ve sekonder işitsel korteks işlevi gören bölge olup fonksiyonel görüntüleme bulguları, PT’nin temel olarak erken düzey işitsel işlemeye katıldığını, dilsel anlam çözümlemesi gibi daha yüksek düzeydeki işlevlerin ise AG gibi multimodal asosiyasyon alanlarında yürütüldüğünü göstermektedir (324). Bildiğimiz kadarıyla, daha önce spesifik olarak PT hacmini preoperatif ve postoperatif dönemde karşılaştıran bir çalışma rapor edilmemiştir. Çalışmamızda, TTG’de olduğu gibi PT hacminde de cerrahi sonrasında ipsilateral tarafta anlamlı bir azalma saptanmış olup kontralateral tarafta belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Primer ve sekonder işitsel kortekslerdeki bu paralel hacim kayıpları, ilgili hemisferde işitsel girdinin ilk çözümlemesi ve fonolojik analizi kapasitesinin zayıfladığını düşündürmektedir. Bu durum, işitsel algının özellikle etkilenen taraftaki bileşenlerinde performans düşüşüne yol açabileceği gibi, beynin bu kaybı telafi etmek üzere diğer bölgelerinde yeniden yapılanmayı tetiklemesiyle de sonuçlanabilir. Nitekim, bulgularımız üst düzey işitsel-dilsel merkezlerde böyle bir reorganizasyon olasılığını desteklemektedir.

Serimizde, kontralateral planum polare hacmindeki artışın, özellikle ipsilateral PT ve TTG hacimlerinde saptanan azalma ile birlikte değerlendirilmesi, primer ve erken işitsel merkezlerdeki yapısal yükün bir kısmının karşı hemisferdeki yüksek düzey işitsel-asosiyasyon alanlarına devredildiği yönünde bir açıklama yapmak için yeterli olmasa da sadece PP’de hacim artışı saptamış olmamız, literatürde tanımlanan “hiyerarşik işitsel plastisite” modeli ile uyumludur (325,326).

AG: Angular girusun ipsilateral hacim artışının sebebi; sesin kavramsal, anlamsal ve dilsel yorumuna katkı sağlaması ve bu nedenle işitsel korteksin alt seviyeleri zarar gördüğünde (TTG ve PT) AG üst düzey işitsel işleme, semantik çıkarım ve sözlü ifadeyi işleme gibi görevleri daha fazla üstlenmiş olabilir (327). Bu da bulgularımızdaki hacim artışını açıklayabilecek kompensatuar bir mekanizma olup, işitsel bellek için telafi edici bir plastisite olarak yorumlanabilir.

SMG: SMG'nin işitsel bilginin görsel bilgiyle eşleştirilmesinde görev yapması nedeniyle; hacmindeki artış, işitsel eksikliği görsel kanallarla telafi etme mekanizmasını yansıtabilir.

Hem AG hem de SMG, klasik primer işitme korteksinin ötesinde yer alan yüksek düzey multimodal entegrasyon merkezleridir ve işitsel girdinin daha kompleks bilişsel temsillere dönüştürülmesinde kritik rol oynarlar. Bu iki bölgede de görülen ipsilateral hacim artışı, primer ve sekonder işitsel kortekslerde görülen hacim kaybının ardından parietal işitsel-bilişsel ağların bu yükü devralmasıyla ilişkili olduğu düşünülebilir. Liao ve ark., cerrahi öncesi ve sonrası fonksiyonel bağlantısallık değişimlerini inceledikleri longitudinal çalışmada, özellikle Angular girus ve SMG alanlarına karşılık gelen temporoparietal bileşke içerisinde cerrahi sonuçla ilişkili anlamlı reorganizasyon olduğunu göstermiştir (328). Aynı çalışmada ayrıca sağ subkallozal korteks ile sol SMG arasındaki bağlantının cerrahi sonuçlar ile ilişkili anlamlı farklılık gösterdiği belirtilmiş, böylece SMG'nin de postoperatif ağ dinamiklerinde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. 2013 yılında yapılan yüksek örneklemli bir çalışmada da yüzeysel hacim ölçüm yöntemleriyle ipsilateral LinG ve SMG'de anlamlı morfolojik değişiklikler saptanmıştır (329). Arnold ve ark. 2023'te yaptıkları çalışmada yine pek çok bölgede kortikal incelme belirtirken SMG'de kalınlaşma bildirmişlerdir (315). Dolayısıyla, bulgularımız ameliyat sonrası dönemde meydana gelen reorganizasyonun volümetrik düzeyde karşılığı olup olmadığı hakkında yorum yapmamıza olanak tanıyabilir.

MGN: Çalışmamızda ipsilateral MGN'de anlamlı hacim azalması saptanması, temporal lob epilepsisinde bilinen talamokortikal ve limbik ağ bozukluklarıyla uyumlu çok bileşenli bir mekanizmayı düşündürmektedir. İlk olarak, cerrahi

sırasında hipokampus ve amigdalaya çıkış yollarının kesilmesine bağlı deafferentasyon, talamik çekirdekte dejenerasyonla sonuçlanabilir; bu mekanizma epilepsi cerrahisi sonrası talamik volüm kaybını açıklayan klasik “Wallerian dejenerasyon” modelidir (330,331,332). İkinci olarak, MGN’nin primer işitsel korteks ve PT ile oluşturduğu talamokortikal geribildirim döngüsünün ipsilateral kortikal hacim kaybı ile zayıflaması, talamik çekirdeğin uyarı girdisini ve fonksiyonel yükünü zayıflatarak zaman içinde hacim azalmasına yol açıyor olabilir. Eğer temel işitsel bölgelerin (TTG, PT) hacmindeki azalma MGN’den gelen işitsel girdideki azalma ise, MGN’deki hacim azalması da buraya gelen işitsel girdinin azalması şeklinde yorumlanarak işitmenin etkilendiğini gösterebilir.

Talamus: Lopez ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı, 25 merkezli ve opere olmamış 804 hasta 1625 sağlıklı bireyle yaptıkları çalışmada dikkat çekici bir bulgu; beyin atrofisinin ipsilateral hipokampustan başlayarak bilateral neokortikal bölgelere ve ayrıca bilateral talamusa doğru ilerliyor gibi görünmesiydi (297); ki bu talamus hacmindeki azalma, HS’de sık görülen bir bulgu olmakla beraber çalışmamızda da operasyondan sonra ipsilateral talamus hacminin ciddi şekilde azalmaya devam ettiği görülmüştür. Etki büyüklüğü 0,84 gibi yüksek bir değerdir. Ayrıca CAT12’nin kullandığı NMM atlasındaki “talamus proper” olarak tanımlanan tüm majör çekirdekleri içeren birleşik talamik hacimde de anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ve bunun da etki büyüklüğü 0,87 bulunmuştur.

Hastalarda farklı nöbet tiplerinin görülmesinin nedeni hala tam olarak bilinmemektedir. Talamik atrofi bu hastalarda en yaygın gözlenen ekstraparal anormallik olup, kortiko-subkortikal bağlantısallıktaki bozulmalarla ilişkilidir ve cerrahi sonrası olumsuz sonuçlarla bağlantılı olduğu düşünülen çalışmalar mevcuttur (149, 333). Birçok yayın, özellikle talamusun temporal lob nöbetlerinin yayılımında rol aldığını göstermektedir ve bu talamik ağ değişikliklerinin ameliyat öncesinde de oluşmuş olabileceği düşüncesi yaygındır (333). Talamusun temporal lob başlangıçlı nöbetlerin yayılımını modüle etmesi ve biliş sırasında kortikal senkronizasyonu artırması, jeneralize tonik klonik nöbetlerin jeneralizasyonunda talamik disfonksiyonun etkili olabileceğini düşündürmüştür (334,335). Bernhardt ve ark. yaptığı çalışmada, talamik atrofideki şiddet, epilepsi

süresi uzadıkça arttığı ve febril konvülsiyon öyküsü olan hastalarda daha belirgin hale geldiği gözlemlenmiştir (335).

Forniks ve Striatum: Çalışmamızda hem forniks hem de striatal yapılar bilateral olarak anlamlı hacim azalması göstermiştir. Striatumdaki azalma ipsilateral tarafta daha belirgin olup ($p = 0,001$) yüksek etki büyüklüğüne (Cohens $d = 0,87$) ulaşmıştır. Fornikte gözlenen hacim kaybı, epilepsi cerrahisi sonrasında bu yapıda belirgin atrofi gelişebileceğini bildiren önceki çalışmalarla da desteklenmektedir (313). MTLE'nin yalnızca hipokampusla sınırlı olmayıp ilişkili limbik yapıları (forniks, talamus) da içerdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (336). Ayrıca, TLE hastalarında bazal ganglia çekirdeklerinde ipsilateral hacim kaybı saptandığını gösteren yapısal görüntüleme çalışmaları da bildirilmiştir (337). Bizim gözlemlerimiz de hipokampal çıkış yollarındaki dejenerasyon ile birlikte talamostriatal bağlantıların tutulmasını içeren geniş kapsamlı bir patolojik yayılım paternine işaret ediyor olabilir ve bulguların ameliyat sonrasında da devam etmesi, bu yapılarda sekonder ve transsinaptik dejenerasyonun rol oynadığını düşündürmektedir.

Mamiller Cisim: Çalışmamızda mamiller cisimde gözlenen ipsilateral hacim azalması, MTLE'de sık tanımlanan transsinaptik dejenerasyon modelini desteklemekte olup, hipokampal cerrahi sonrası fornikal girdinin kaybına bağlı hızlanan bir dejenerasyon süreci ile uyumlu olabilir. Bu süreç aynı zamanda işitsel epizodik hafızanın limbik bileşenlerinde cerrahi sonrası devam eden yeniden yapılanmanın nöroanatomik karşılığı olabilir. Cho ve ark. 2022 yılında yaptığı, unilateral TLE ve HS tanısı olan 69 hasta ve 40 sağlıklı kontrol ile yaptıkları preoperatif MRG çalışmasında hastaların %26'sında MC atrofisine rastlamışlar (338). Literatürde ameliyat öncesi ve sonrası MC'yi hacimsel olarak değerlendiren bir adet çalışmaya rastlanmıştır ve bu çalışmada %35 hacim azalması raporlamışlardır (313). Ayrıca MRgLITT sonrası da ipsilateral MC hacim azalması gerçekleştiğini belirten ve daha iyi nöbet sonuçları ile ilişkilendirilen bir çalışma da mevcuttur (339). Bizim çalışmamızda literatüre paralel olarak ipsilateral tarafta MC hacminin cerrahi sonrası azaldığını göstermektedir. Yani mevcut tabloda TLE ipsilateral MC azalmasına neden oluyor ve bu azalma cerrahiden sonra da devam ediyor gibi görünmektedir.

Sentromedian Nükleus: DBS çalışmalarında bu çekirdeğin epileptik ağın modülasyonu için önemli odak olduğu ve özellikle jeneralize nöbetlerde aktivasyon gösterdiği bildirilmiştir (340). Bildiğimiz kadarıyla, MTS nedeniyle yapılan rezektif cerrahi sonrası kontralateral SMN’de hacim artışını gösteren herhangi bir çalışma literatürde bildirilmemiştir; bu nedenle bizim bulgumuz, talamokortikal ağ plastisitesine işaret eden yeni ve özgün bir gözlem olarak yorumlanmalıdır.

Lingual Girus: Epilepsi literatüründe, lingual girusta cerrahi sonrası yapısal değişiklikler gözlenebileceği bildirilmiştir. Örneğin, bir çalışmada, temporal lob epilepsi hastalarında ATL sonrasında ipsilateral lingual girusta belirgin kortikal inceltme saptanmıştır (341). Li ve ark. 2021’de yayınladığı 10 hasta içeren bir çalışmada ipsilateral lingual girusta 3.ayda anlamlı gri madde volüm azalması izlenmiş fakat sonrasında ek bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (312). Epilepsi cerrahisi sonrasında lingual girusta gözlemlediğimiz ipsilateral hacim azalması bulgusu, yine benzer şekilde yorumlanabilir. Cerrahi ile hedef alınan epileptojenik bölgenin çıkarılması, lingual girus da dahil olmak üzere geniş bir sinir ağına beklenmedik bir şekilde yansımış olabilir. Lingual girusun işitsel ve limbik sistemlerle bağlantılı olduğu düşünüldüğünde, temporal lob rezeksiyonu bu bağlantı yollarını keserek ilgili kortikal bölgelerde ikincil yapısal ya da işlevsel değişimlere yol açabilir. Temporal lobektomi geçiren olgularda yapılan PET çalışmalarında, oksipital kortekste ameliyat sonrasında anlamlı hipometabolizma saptanmıştır (342). Oksipital korteks doğrudan cerrahiye maruz kalmamasına rağmen ortaya çıkan bu hipometabolizmanın, cerrahiyle kesilen sinir yollarına bağlı deafferentasyon etkisinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Bu deafferentasyon, temporal lobdan lingual girusa ulaşan görsel-işitsel sinyallerin kesilmesiyle oluşan kullanım azalmasını veya transnöronal dejenerasyonu yansıtır olabilir. Sonuç olarak, epilepsi cerrahisi sonrasında lingual girusta izlenen hacim daralması, ilgili bölgede işlevsel bağlantı kaybına bağlı plastisite sürecinin bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Bu bulgu, lingual girusun işitsel biliş ve multimodal ağlardaki yeri nedeniyle, cerrahi müdahalelerden sekonder etkilendiğini düşündürmektedir. Böylece epilepsi cerrahisiyle ortaya çıkan klinik

değişimlerin sadece lokal değil, bağlantılı uzak beyin bölgelerinde de yapısal izler bırakabileceği anlaşılmaktadır.

Insula: Insula hacminin cerrahiden sonra da değişmeye devam ediyor olması ilgi çekici bir bulgudur. Çalışmamızda insula hacminin hem total hem de anterior ve posterior alt bölümler düzeyinde ipsilateral olarak anlamlı şekilde azaldığı ve bu azalmanın etki büyüklüklerinin 0.8'in üzerinde olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, insulanın yapısal bütünlüğünün epilepsi cerrahisi sonrası belirgin şekilde etkilendiğini göstermektedir ve insulanın işitsel sistemdeki işlevsel yükünün azalmış olabileceğini düşündürülebilir. Zira cerrahi sonrası hacmi azalmaya devam ediyor görünmektedir. İpsilateral insulanın kortikal kalınlığının azalmaya devam ettiğini belirten çalışmalar vardır (306,315).

Anterior insula; dikkat, bilişsel kontrol ve affektif değerlendirme gibi daha üst düzey işitsel görevlerde etkinken, posterior insula daha çok primer işitsel korteksten gelen girdilerin entegrasyonu ve zamanlama çözünürlüğü ile ilişkilidir (343). Bu nedenle her iki alt bölgedeki hacim azalması, özellikle konuşmanın zamanlamasının takibi, duygusal seslerin ayrıştırılması ve gürültülü ortamlarda sesin ayrıştırılması gibi süreçlerde zayıflamaya neden olabilir. İnsular dejenerasyon hem epilepsi nedenli hem cerrahi nedenli olabilir, bu da işitsel dikkat ve affektif ses algısı gibi fonksiyonlarda zayıflamaya zemin hazırlayabilir. Özellikle insulanın temporal lob ve talamus ile olan bağlantıları göz önüne alındığında, bu hacim kaybı işitsel ağlarda sekonder veya transsinaptik dejenerasyon sürecine işaret edebilir. Ayrıca, insular hacim kaybının sadece total değil, fonksiyonel açıdan ayrılmış alt alanlarda da belirgin olması, işitsel işlemin farklı düzeylerinde etkilenme potansiyelini güçlendirmektedir. Bu nedenle insula hacmindeki cerrahi sonrası azalma, epilepsi cerrahisinin işitsel ağ üzerindeki etkilerinin hem doğrudan cerrahiye bağlı hem de ağ düzeyinde yaygın dejenerasyonun parçası olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, insulanın epileptik ağlardaki merkezi konumu ve işitsel bilişsel işlevlerle olan bağlantısı açısından klinik olarak dikkate değerdir.

Hem ipsilateral hem de kontralateral anlamlı değişiklik gözlenmeyen bölümler ise; SinG, Prekuneus ve SParG'dir. Literatürde VBM ile nicel değerlerin karşılaştırıldığı çalışma gözlenmemiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçları birkaç temel noktada özetlenebilir. Öncelikle; MTS nedeniyle ATL/AH uygulanan hastalarda cerrahinin yalnızca epileptojenik odağı çıkarmakla sınırlı bir girişim olmadığını, geniş bir limbik-talamokortikal-işitsel ağ üzerinde dinamik ve zaman içinde devam eden yapısal değişiklikler yarattığını söylemek mümkündür. Klinik veriler; nöbet kontrolü ve AEİ yükünde belirgin düzelme olduğunu, buna karşın saf ses odyometrisi ve hasta beyanlarının beyin düzeyindeki bu karmaşık yeniden yapılanmadaki işitsel hadiseleri yakalamakta yetersiz kalabileceğini göstermektedir.

VBM sonuçları; işitsel sistemin hiyerarşik yapısına son derece uyumlu, katmanlı bir değişim paternini ortaya koymuştur. Alt düzeyde MGN ile primer ve sekonder işitsel korteksler (TTG, PT) düzeyinde hacim kaybı, buna karşılık daha üst düzey multimodal entegrasyon merkezleri olan angular girus ve supramarginal girusta ipsilateral hacim artışı saptanmıştır. Bu örüntü; işitsel girdiyi taşıyan alt istasyonların yükünün azalmasına karşın, işitsel bilgiyi anlam, dil, dikkat gibi multimodal parametrelerde işleyen üst merkezlerin görece daha fazla devreye girdiği, kompensatuar bir plastisiteyi işaret etmektedir. Benzer şekilde planum polare ve sentromedian nükleus gibi yapılarda gözlenen hacim artışı da ağın farklı noktalarının kaybı telafi etmek üzere yeniden ağırlıklandırıldığını düşündürmektedir. Bu tablo, işitmenin sadece kulak, beyin sapı ve korteksten ibaret lineer bir hat değil; temporal, limbik, pariyetal ve talamik istasyonlara yayılmış çok katmanlı bir ağ fonksiyonu olduğunu bir kez daha görünür kılmaktadır.

Kontralateral hemisfer bulguları da epilepsinin ve cerrahinin tek taraflı bir süreç olmadığını ortaya koymaktadır. Kontralateral hipokampus ve amigdalanın total hacminde anlamlı değişiklik görülmemekle birlikte, CA2-3 gibi belirli alt

alanlarda saptanan hacim kaybı; alveus, forniks ve striatum gibi bağlantı yollarındaki bilateral hacim azalması ve kontralateral planum polare ve SMN'deki hacim artışı, beynin cerrahi sonrası yalnızca lezyon tarafını değil, tüm limbik ve talamokortikal ağı yeniden organize ettiğini düşündürmektedir. Bu açıdan bakıldığında, MTLE yalnızca “tek taraflı hipokampal skleroz” değil; talamus, bazal ganglionlar, mamiller cisim ve bağlantı yollarını içeren, yaygın ve zamana yayılan bir ağ hastalığı olarak görünmektedir. Cerrahi bu ağı sıfırlayan bir müdahaleden çok, yeniden kalibre eden bir müdahale gibi davranmakta; bazı yapılarda dejenerasyon hızlanırken, bazı noktalarda kompensatuar artış ortaya çıkmaktadır.

Insula, lingual girus ve talamus gibi işitsel korteks tanımının dışında kalan ama işitsel-bilişsel süreçlere ve epileptik ağ dinamiklerine katkıda bulunan yapılardaki değişiklikler de bu bütüncül tabloyu tamamlamaktadır. İpsilateral insulada hem total hem anterior ve posterior alt bölümlerde saptanan belirgin hacim azalması; işitsel dikkat, affektif ses işleme ve zamanlama çözünürlüğü gibi daha yüksek düzey işlevlerde zayıflama riskine işaret etmektedir. Lingual girusta gözlenen hacim kaybı, temporookipital bağlantıların kesilmesine bağlı sekonder deafferentasyon veya transsinaptik dejenerasyonun yapısal karşılığı olabilir. Talamus ve mamiller cisimdeki hacim kaybı ile forniks ve Striatumdaki bilateral azalma ise, epilepsi cerrahisinin limbik döngü ve talamostriatal ağ üzerinde yeniden yapılanma başlattığını veya var olan epileptik etkinin devam ettiğini göstermektedir. Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, işitsel sistemdeki değişimlerin yalnızca duymayı değil; işitsel bellek, dikkat, duygusal tonlama ve multimodal entegrasyonu da içine alan geniş bir bilişsel spektrum üzerinde etkili olabileceği anlaşılmaktadır.

Tüm bu veriler, saf ses odyometrisinin tek başına cerrahi sonrası işitsel etkileri değerlendirmede yetersiz kalacağını ortaya koymaktadır. Cerrahi öncesi ve sonrası dönemde odyometrik testlerin sistematik olarak uygulanması bir gereklilik olarak görülmekle birlikte; bu çalışmanın asıl mesajı bunun ötesine geçilmesi ihtiyacıdır. Temporal çözünürlük, dikotik dinleme, gürültüde konuşma tanıma gibi ileri düzey işitsel testlerin özellikle epilepsi cerrahisi uygulanan merkezlerde standart değerlendirme paketine eklenmesi, saptadığımız yapısal

reorganizasyonun fonksiyonel karşılığını görebilmemize olanak sağlayacak ve nöroplastisiteyi anlamamıza katkıda bulunacaktır.

6.1. ÖZGÜN DEĞER

TLE cerrahisinin işitme ve santral işitsel işleme üzerine olan etkileri literatürde az sayıda ve uzun yıllar öncesinde araştırılmış olup; dikotik dinleme, temporal çözünürlük ve gürültüde konuşma tanıma gibi ileri işitsel testlerle araştırılmıştır (299,300,303,344). Ancak bu testlerin bölgesel hacimlerle korelasyonu ve sayısal verilerle desteklendiğini gösteren bir çalışma bulunamamıştır. Literatür taramalarımız, MTS/MTLE hastalarında özellikle PT asimetrisi, STG ve temporal neokorteks, talamus ve insular atrofi paternlerini gösteren çeşitli volümetrik çalışmalar bulunduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bu çalışmalar çoğunlukla cerrahi öncesi kesitsel analizlere odaklanmakta ya da daha genel birkaç anatomik bölgelerin longitudinal hacim analiz verilerini paylaşmaktadır. İşitsel ağın özgül alt bileşenlerinde (Heschl girusu, planum temporale, Angular girus, SMG, MGN, LinG gibi) ameliyat öncesi ve sonrası bilateral hacim değişimlerini sistematik olarak inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yönüyle, çalışmamız MTS cerrahisi sonrası primer ve sekonder işitsel işleme ağında ortaya çıkan yapısal değişiklikleri detaylı biçimde ortaya koyan ilk otomatik VBM segmentasyonlu longitudinal volümetrik değerlendirmelerden biridir. Ayrıca hem artış (AG, SMG, PP, SMN) hem de azalma (PT, TTG, insula, MGN, striatum, forniks, LinG) gösteren ROI'leri eşzamanlı incelemesi bakımından literatürdeki mevcut verilerden ayrılmaktadır.

Tüm bu bulgular, hipokampus çıkarıldıktan sonra dinamik süreçlerin devam ettiğini göstermektedir. Ayrıca bazı yapılarda cerrahi öncesi MTLE'nin etkisi olduğu düşünülen atrofik bölgelerde ameliyat sonrasında da hacim kaybının artarak devam etmesi yalnızca devam eden nöbetlerle ilişkili olmadığını, nöbetsiz dönemlerde dahi TLE hastalarında beyin hacim kaybının altında yatan patolojik bir mekanizmanın sürdüğünü göstermektedir. Bu aşamada aklımızın bir köşesinde AEİ'lerin etkisini de bulundurmamız gerektiği unutulmamalıdır.

6.2. LİMİTASYONLAR

Bu çalışmanın bulguları, MTS ve TLE cerrahisi sonrası işitsel ve limbik ağdaki yapısal değişikliklere dair özgün bir perspektif sunsa da sonuçların yorumlanmasında dikkate alınması gereken bazı önemli kısıtlılıklar bulunmaktadır. Her şeyden önce çalışma tasarımı retrospektiftir ve örneklem büyüklüğü sınırlıdır. Bu durum hem istatistiksel gücü kısıtlamakta hem de özellikle alt grup analizleri (sağ/sol cerrahi, kadın/erkek, dominant/nondominant hemisfer) açısından genellenebilirliği azaltmaktadır. Ayrıca çalışma tek merkezli olup, hasta seçimi klinik ve radyolojik uygunluk kriterlerine göre yapılmıştır; bu da olası bir seçim yanlılığına yol açarak sonuçların daha geniş MTLE/MTS popülasyonuna doğrudan genellenmesini kısıtlayabilir.

İkinci olarak; işitme değerlendirmesi tam anlamıyla standartlaştırılmış değildir. Hastaların bir kısmında cerrahi öncesi veya sonrası saf ses odyometrisi hiç yapılmamış, bazı hastalarda ise yalnızca hasta beyanına dayanan subjektif işitme şikayetleri kayıt altına alınmıştır. Bu sebeple işitme problemine yol açıp açmadığına dair bir kanıya varılamamıştır. Bu nedenle VBM ile saptanan yapısal değişikliklerin doğrudan ve nicel biçimde işitsel performansla korele edilmesi mümkün olmamıştır. Çalışma, işitsel ağ üzerindeki yapısal yeniden yapılanmayı ayrıntılı biçimde ortaya koymakta; ancak bu yeniden yapılanmanın klinik işitsel fonksiyonlara yansımaları yalnızca dolaylı, literatür destekli yorumlarla tartışabilmektedir.

Üçüncü olarak; MRG çekim zamanlamasındaki heterojenite de önemli bir sınırlılıktır. Postoperatif MRG'ler 6 ile 92 ay arasında geniş bir zaman dilimine yayılmakta olup, ortanca süre 14 ay olsa da 25.-75. persentil aralığı oldukça geniştir. Bu durum, özellikle zamanla gelişen süreçler açısından bulguların homojen şekilde değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Erken dönemde çekilen MRG'lerde henüz oturmamış kompensatuar değişiklikler saptanmamış olabilirken, çok geç dönemde çekilenlerde ise cerrahiden bağımsız olarak hastalığın doğal seyri veya yaşlanma etkisiyle örtüşen değişiklikler izlenmiş olabilir. Bu çalışma tasarımında zaman faktörü tam olarak kontrol edilememiştir.

olduğundan, bazı volümetrik bulguların erken cerrahi etkisi ya da geç reorganizasyon olup olmadığı kesin olarak ayrıştırılamamaktadır.

Dördüncü olarak; VBM metodolojisine özgü teknik kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmada kullanılan otomatik segmentasyon ve atlas temelli ROI yaklaşımı, özellikle küçük derin çekirdekler ve ince komissural yapılarda kısmi hacim etkilerine ve segmentasyon hatalarına duyarlıdır. Ayrıca MTS'li hastaların hacimleri cerrahi öncesi ve sonrası kendi içinde karşılaştırılmış ancak sağlıklı kontrol grubuna karşı yapısal kıyaslama yapılmamıştır; bu nedenle hacim değişiklikleri atrofi veya hipertrofi olarak adlandırılmamış, azalma/artma şeklinde rapor edilmiştir. Bu tutum metodolojik olarak temkinli olsa da yorum yaparken hastalığın doğal seyrine ve yaşlanma sürecine ilişkin ayrımı zorlaştırmaktadır.

Beşinci olarak; çalışma tek bir görüntüleme modalitesine dayanmaktadır. DTI, fMRG, PET ya da kortikal kalınlık/yüzeysel morfometrik gibi ek yöntemlerin kullanılmamış olması, saptanan volümetrik değişikliklerin altta yatan fonksiyonel bağlantısallık ile doğrudan ilişkilendirilmesinde kısıtlılık yaratmaktadır. Bazı bölgelerde saptanan değişikliklerin Wallerian dejenerasyon, transsinaptik atrofi, kompensatuar plastisite veya ilaç etkisi gibi mekanizmalar arasında ayrıştırılması ancak spekülatif düzeyde yapılabilmektedir.

Son olarak; AEİ kullanımı ve değişiklikleri potansiyel bir değişken olarak varlığını sürdürmektedir. Çalışmada, cerrahi sonrası AEİ sayısının anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiş olsa da hem preoperatif hem postoperatif dönemde kullanılan ilaçların tipi, dozu ve süreleri ayrıntılı farmakolojik modellemeyle analiz edilmemiştir. Oysa AEİ'lerin serebral hacim, kortikal kalınlık ve fonksiyonel ağlar üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle gözlenen bazı hacimsel değişikliklerin ne ölçüde cerrahinin doğrudan sonucu ne ölçüde uzun dönem epilepsi yükünü veya AEİ etkilerini yansıttığı tam olarak ayrıştırılamamaktadır.

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen; çalışma MTS/MTLE cerrahisi sonrası primer ve sekonder işitsel korteks, pariyetal işitsel alanlar, talamik işitsel çekirdekler ve limbik yapıların birlikte incelendiği nadir longitudinal volümetrik değerlendirmelerden biri olarak, işitmenin yalnızca periferik eşiğe indirgenmemesi gerektiğini, epilepsi cerrahisinin işitsel ağ ve ilişkili limbik-

talamokortikal sistem üzerinde karmaşık ve zaman içinde evrilen etkiler yarattığını göstermesi bakımından anlamlı bir katkı sunmaktadır. Bu nedenle bulgular, burada belirtilen metodolojik ve klinik sınırlılıklar göz önünde tutularak yorumlanmalı ve ileride daha geniş, prospektif, yanlılığı azaltacak ve zamansal ilişkilere daha fazla açıklık getirecek multimodal çalışmalar için hipotez üreten bir temel olarak değerlendirilmelidir.

6.3. GELECEK ÇALIŞMALAR İÇİN ÖNERİLER

Gelecekte yapılabilecek çalışmalar açısından bu tezin en önemli katkılarından biri, MTS/MTLE cerrahisini yalnızca hipokampal bir rezeksiyon olarak değil, hipokampusun bağlı olduğu limbik-talamokortikal-işitsel ağın bütüncül yeniden yapılanması bağlamında ele alınabilir olduğunu göstermesidir. Bu perspektif, ileride hem görüntüleme protokollerinin hem de cerrahi planlamanın bağlantısal bir zeminde yeniden tasarlanmasına imkan tanıyacaktır. İlk adımda; daha geniş ve prospektif kohortlarda, standartlaştırılmış bir zaman çizelgesine sahip preoperatif ve postoperatif MRG'lerin; saf ses odyometriye ek olarak ileri işitsel testlerle birlikte tekrarlanması gereklidir. Böylece, bu tezde gösterilen bölgesel hacim değişimlerinin spesifik işitsel test performanslarıyla doğrudan ilişkilendirilebildiği, yapısal ve fonksiyonel korelasyon analizleri yapılabilecek ve işitsel ağ plastisitesinin klinik karşılığı daha net ortaya konabilecektir.

Görüntüleme yöntemleri açısından da MRG tabanlı VBM ile sınırlı kalmayan multimodal yaklaşımlar önem kazanmaktadır. İleri nörogörüntüleme teknikleriyle, bu çalışmada gösterdiğimiz hacimsel değişikliklerin hem beyaz cevher bağlantıları hem de fonksiyonel bağlantısalılığı birlikte değerlendirilebilir. Aynı zamanda AEİ'lerin çalışma tasarımlarına dahil edilmesi, cerrahiye atfedilen hacim değişiklikleri ile ilaç etkilerini ayırt etmeye yardımcı olacaktır.

Daha ileri bir düzeyde, tüm hipokampal bağlantıların daha ayrıntılı çözülmesi, hipokampusun ve ona bağlı ağların dijital olarak modellenmesine temel oluşturacaktır. Günümüzdeki modeller (345) hala nispeten kaba morfometrik verilere dayansa da gelecekte bu verilerin bireysel düzeyde bağlantısal haritalama ve işlevsel modellemeyle birleştirilmesi mümkündür. Bu

yaklaşım; klasik statik nöroanatomiden, devre temelli fonksiyonel nöroanatomiyeye geçişin anahtarı niteliğindedir. Nöronal düzeydeki anatomik bütünlüğün makro düzeydeki volümetrik ve bağlantısal verilerle entegre edilmesi; epilepsi, demans ve diğer bilişsel bozuklukların devre bazlı çözümlenmesine zemin hazırlayacaktır. Bu çalışmanın ortaya koyduğu; hipokampal rezeksiyonun işitsel korteks, pariyetal işitsel alanlar ve talamik çekirdeklerle ilişkili hacim değişiklikleri, ileride hipokampus merkezli dijital modellerde dikkate alınması gereken periferik noktalar olarak değerlendirilebilir.

Hipokampal nöroanatomideki bu ilerlemeler, nöroşirurjikal ve nörogörüntüleme yaklaşımlarına doğrudan yansımaya sahiptir. Epilepsi cerrahisinde hipokampal bağlantıların kişiye özel modellerle analiz edilmesi, rezeksiyon sınırlarının yalnızca anatomik değil fonksiyonel olarak da optimize edilmesine olanak sağlayacak ve epilepsiyi anlamamıza bir adım daha yaklaştıracaktır. Aynı şekilde, nörodejeneratif hastalıklarda nöron tipine veya alt alan bazlı kayıp paternlerinin dijital takibi, erken tanı biyobelirteçlerinin geliştirilmesine ekstra katkı da sağlayabilir. Yapay zeka destekli anatomik modelleme; MRG tabanlı volümetrik analizleri mikroanatomik simülasyonlar ve bağlantısal ağ analizi ile birleştirerek, translasyonel nörobilim için farklı bir yön sağlama potansiyeline sahiptir.

Sonuç olarak; geleceğin hipokampal ve işitsel nöroanatomisi, klasik tanımlayıcı histolojiden ve morfolojiden dijital bağlantısal modellemeye ve dinamik ağ analizine doğru evrilmektedir. Amaç artık yalnızca hipokampusu veya tek tek ROI'leri tanımlamak değil; bu yapıların işlevini, patolojik değişimlerini ve cerrahi hedeflenebilirliğini bütüncül bir ağ perspektifinden anlamaktır. Bu çalışma, MTS/MTLE cerrahisi sonrası işitsel ağ ve limbik-talamokortikal sistemdeki yeniden yapılanmanın nicel verilerini sunarak, gelecekteki bu ağ temelli modellerin klinik ve deneysel zeminini güçlendiren bir ara basamak olarak değerlendirilebilir.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, mesial temporal skleroz (MTS) tanısı ile rezektif cerrahi uygulanan hastalarda, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile işitsel ağ yapılarındaki hacimsel değişiklikleri ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırarak nicel olarak incelemek ve bu bulguları işitme ve santral işitsel işleme açısından tartışmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif longitudinal çalışmaya; MTS tanısı ile anterior temporal lobektomi ve amigdalohipokampektomi uygulanan ve hem preoperatif hem de postoperatif döneme ait uygun kalitede 3T beyin MR görüntüleri bulunan erişkin hastalar dahil edildi. MRG verileri, SPM25 üzerinde çalışan CAT12 yazılımı ile işlenerek, her hasta için ameliyat öncesi ve sonrası döneme ait cerrahi bölge ve işitsel ağla ilişkili olabilecek toplam 35 kortikal ve subkortikal bölgenin hacimsel ölçümleri elde edildi. Aynı hastalara ait preoperatif ve postoperatif bölgesel beyin hacimleri karşılaştırıldı. Bağımlı ölçümlere yönelik parametrik olmayan analizler için Wilcoxon Signed-Rank testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 15 hastada yapılan preoperatif-postoperatif volümetrik karşılaştırmada, kontralateral hipokampal alt alan analizinde yalnızca CA2-3 bölgesinde ve alveusta anlamlı hacim azalması saptandı. Kontralateral tarafta ayrıca planum polare ve sentromedian nükleus bölgelerinde ameliyat sonrası dönemde hacim artışı izlendi. İpsilateral bölgede angular girus ve supramarginal girus hacimlerinde artış gözlenirken; transvers temporal girus, medial genikülat nükleus, anterior ve posterior insula (toplam insula hacmi), lingual girus, mamiller cisim, planum temporale ve talamus ölçümlerinde anlamlı hacim azalması bulundu. Forniks ve striatum hacimleri ise hem ipsilateral hem de kontralateral anlamlı olarak azalmıştı.

Sonuç: Bu çalışmada, mesial temporal lob epilepsi (MTLE) cerrahisi sonrası primer işitsel yapılar olan transvers temporal girus ve medial genikülat nükleusta ipsilateral hacim azalması gözlenirken; işitsel-bilişsel entegrasyonda görev alan angular girus ve supramarginal girusta hacim artışı saptanmıştır. Bu bulgu, işitmenin temel duyuşal bileşenlerinde bir azalma olurken, üst düzey

anlamsal ve fonolojik işleme alanlarında nöroplastik bir yanıt geliştiğini düşündürmektedir. Kontralateral hipokampal CA2-3, alveus, planum polare ve sentromedian nükleus bölgelerindeki hacim değişiklikleri, karşı hemisferinde postoperatif etkilenebileceğine işaret etmektedir. Forniks ve striatum gibi bağlantı bölgelerindeki bilateral hacim kayıpları ise yaygın ağ etkisini desteklemektedir. Bulgular, MTLE cerrahisinin sadece hedef bölgelere değil, işitsel ve limbik ağlar dahil daha geniş bir nöroanatomik sisteme etki ettiğini göstermektedir. Bu nedenle yalnızca saf ses odyometrisi değil, ileri işitsel işleme testleri ile fonksiyonel değerlendirmelerin de entegre edilmesi klinik açıdan önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mesial temporal skleroz, Temporal lob epilepsisi, VBM, Nöroplastisite, İşitsel işleme, Beyin hacim analizi, Epilepsi cerrahisi, Anterior temporal lobektomi

8. ABSTRACT

Evaluation of MRI and Auditory Function in Patients Undergoing Surgery for Mesial Temporal Sclerosis and Temporal Lobe Epilepsy

Objective: The aim of this study is to quantitatively investigate volumetric changes in auditory network structures using magnetic resonance imaging (MRI) in patients who underwent resective surgery for mesial temporal sclerosis (MTS), by comparing preoperative and postoperative findings, and to discuss their implications in terms of hearing and central auditory processing.

Materials and Methods: This retrospective longitudinal study included adult patients diagnosed with mesial temporal sclerosis (MTS) who underwent anterior temporal lobectomy and amygdalohippocampectomy, and who had high-quality 3T brain MRI scans available from both preoperative and postoperative periods. MRI data were processed using the CAT12 toolbox running on SPM25, and volumetric measurements of 35 cortical and subcortical regions related to the surgical area and the auditory network were obtained for each patient. Preoperative and postoperative regional brain volumes of the same patients were compared. For the analysis of dependent measurements, the non-parametric Wilcoxon Signed-Rank test was used.

Results: In the preoperative and postoperative volumetric comparison of the 15 included patients, a significant volume reduction was observed only in the CA2-3 subregion and the alveus within the contralateral hippocampal subfields analysis. Additionally, postoperative volume increases were detected in the contralateral planum polare and centromedian nucleus. On the ipsilateral side, increased volumes were observed in the angular gyrus and supramarginal gyrus, whereas significant reductions were found in the transvers temporal gyrus, medial geniculate nucleus, anterior and posterior insula (including total insular volume), lingual gyrus, mammillary body, planum temporale, and thalamus. Notably, both ipsilateral and contralateral reductions were identified in the fornix and striatum volumes.

Conclusion: In our study, ipsilateral volume reductions were observed in the primary auditory structures -namely, the transvers temporal gyrus and medial geniculate nucleus- following mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) surgery, while volume increases were found in the angular gyrus and supramarginal gyrus, regions involved in auditory-cognitive integration. This pattern suggests a neuroplastic response in higher-level semantic and phonological processing areas, compensating for reductions in basic auditory components. Volume changes in contralateral hippocampal CA2-3, alveus, planum polare, and centromedian nucleus indicate possible postoperative effects on the opposite hemisphere. Bilateral volume losses in connecting structures such as the fornix and striatum support the presence of widespread network involvement. These findings imply that MTLE surgery impacts not only the targeted mesial regions but also broader auditory and limbic networks. Therefore, incorporating advanced auditory processing assessments alongside pure tone audiometry is of clinical importance for a comprehensive functional evaluation.

Key Words: Mesial temporal sclerosis, Temporal lobe epilepsy, Voxel-based morphometry (VBM), Neuroplasticity, Auditory processing, Brain volume analysis, Epilepsy surgery, Anterior temporal lobectomy

9. KAYNAKLAR

- (1) Dublin AB, Al-Dhahir MA. Anatomy, Head and Neck, Temporal Region. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29494103
- (2) Delion M, Mercier P, Brassier G. Arteries and Veins of the Sylvian Fissure and Insula: Microsurgical Anatomy. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2016;(43):185-216. doi:10.1007/978-3-319-21359-0_7
- (3) Wen HT, Rhoton AL Jr, de Oliveira E, et al. Microsurgical anatomy of the temporal lobe: part 1: mesial temporal lobe anatomy and its vascular relationships as applied to amygdalohippocampectomy. *Neurosurgery.* 1999;45(3):549-592. doi:10.1097/00006123-199909000-00028
- (4) Tanrioer N, Kucukyuruk B, Ulu MO, et al. Microsurgical anatomy of the cisternal anterior choroidal artery with special emphasis on the preoptic and postoptic subdivisions. *J Neurosurg.* 2014;120(5):1217-1228. doi:10.3171/2014.1.JNS131325
- (5) Rhoton AL Jr. The cerebrum. *Neurosurgery.* 2002;51(4 Suppl):S1-S51. doi:10.1097/00006123-200210001-00002
- (6) Hendelman M.D., W. (2005). Atlas of Functional Neuroanatomy (2nd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781420037814>
- (7) Amaral DG, Insausti R: Hippocampal formation. Paxinos G (ed). The Human Nervous System. California Academic Press Inc., 1990
- (8) Isaacson RL: Unsolved mysteries: The hippocampus. *Behav Cogn Neurosci Rev* 1(2):87-107, 2002
- (9) Turgut V, Candar E, Demircubuk I, Sengul G. Julius Caesar Arantius (Aranzi) (1530-1589): insights into the fourth ventricle, hippocampus and eye muscles. *Neurol Sci.* 2025;46(10):5451-5455. doi:10.1007/s10072-025-08312-6
- (10) Lorente De Nó, R. (1934). *Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system.* <https://psycnet.apa.org/record/1935-01111-001>
- (11) Songur A, Özen OA, Sarsılmaz M: Hipokampus. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 21(5):427-431, 2001
- (12) Utsunomiya H, Takano K, Okazaki M, Mitsudome A. Development of the temporal lobe in infants and children: analysis by MR-based volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20(4):717-723.
- (13) Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, Lange N, Rajapakse JC, Kaysen D, Vauss YC, Rapoport JL (1996) Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4-18 years. *J Comp Neurol* 366:223-230

- (14) Lynch KM, Shi Y, Toga AW, Clark KA, Pediatric Imaging, Neurocognition and Genetics Study (2019) Hippocampal shape maturation in childhood and adolescence. *Cereb Cortex* 29:3651-3655
- (15) Pruessner JC, Li LM, Serles W, Pruessner M, Collins DL, Kabani N, Lupien S, Evans AC (2000) Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex* 10: 433-442
- (16) Morey RA, Petty CM, Xu Y, Hayes JP, Wagner HR, 2nd Lewis DV, LaBar KS, Styner M, McCarthy G (2009) A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. *Neuroimage* 45:855-866
- (17) Lavenex P, Amaral DG (2000) Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus* 10:420-430.
- (18) Burwell RD, Witter MP (2002) Basic Anatomy of the Parahippocampal Region in Monkeys and Rats. Oxford: Oxford University Press.
- (19) Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998;4(11):1313-1317. doi:10.1038/3305
- (20) Witter MP, Doan TP, Jacobsen B, Nilssen ES, Ohara S (2017) Architecture of the entorhinal cortex a review of entorhinal anatomy in the rodents with some comparative notes. *Front Syst Neurosci* 11:46
- (21) Nilssen ES, Doan TP, Nigro MJ, Ohara S, Witter MP (2019) Neurons and networks in the entorhinal cortex: a reappraisal of the lateral and medial entorhinal subdivisions mediating parallel cortical pathways. *Hippocampus* 29:1238-1254
- (22) Rollenhagen A, Satzler K, Rodriguez EP, Jonas P, Frotscher M, Lübke JHR (2007) Structural determinants of transmission at large hippocampal mossy fiber synapses. *Journal of Neuroscience* 27:10434-10444
- (23) Blackstad TW (1956) Commissural connections of the hippocampal region in the rat, with special reference to their mode of termination. *J Comp Neurol* 105:417-537
- (24) Postans M, Parker GD, Lundell H, Ptito M, Hamandi K, Gray WP, Aggleton JP, Dyrby TB, Jones DK, Winter M (2020) Uncovering a role for the dorsal hippocampal commissure in recognition memory. *Cereb Cortex* 30:1001-1015
- (25) Morris, Richard, and others (eds) (2024) *The Hippocampus Book*, 2 edn, New York, NY: Oxford University Press.
- (26) Roy DS, Kitamura T, Okuyama T, Ogawa SK, Sun C, Obata Y, Yoshiki A, Tonegawa S (2017) Distinct neural circuits for the formation and retrieval of episodic memories. *Cell* 170:1000-1012, e19
- (27) Aggleton JP, Christiansen K (2015) The subiculum: the heart of the extended hippocampal system. *Progress in Brain Research* 219:65-82

- (28) Insausti R, Munoz-Lopez M, Insausti AM, Artacho-Perula E (2017) The human periallocortex: layer pattern in presubiculum parasubiculum and entorhinal cortex: a review. *Front Neuroanat* 11:84
- (29) Insausti R, Corcoles-Parada M, Ubero MM, Rodado A, Insausti AM, Munoz-Lopez M (2019) Cytoarchitectonic areas of the gyrus ambiens in the human brain. *Front Neuroanat* 13:21
- (30) Duvernoy HM (1988) *The Human Hippocampus*. München: J.F. Bergman
- (31) Insausti R, Amaral DG (2012) *Hippocampal Formation*. San Diego: Academic Press
- (32) Bobic Rasonja M, Oreskovic D, Knezovic V, Pogledic I, Pupacic D, Vuksic M, Brugger PC, Prayer D, Petanjek Z, Jovanov Milosevic N (2019) Histological and MRI study of the development of the human indusium griseum. *Cereb Cortex* 29:4709-4724
- (33) Ishihara Y, Fukuda T (2016) Immunohistochemical investigation of the internal structure of the mouse subiculum. *Neuroscience* 337:242-266
- (34) Mai J, Majtanik M, Paxinos G (2015) *Atlas of the Human Brain*. Academic Press
- (35) Ding SL, Royall JJ, Sunkin SM, Ng L, Facer BA, Lesnar P, Guillozet-Bongaarts A, McMurray B, Szafer A, Dolbeare TA, Stevens A, Tirrell L, Benner T, Caldejon S, Dalley RA, Dee N, Lau C, Nyhus J, Reding M, Riley ZL, et al. (2016) Comprehensive cellular-resolution atlas of the adult human brain. *J Comp Neurol* 524:3127-3481
- (36) Osborn AG. *Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy*. 1. ed. Amirsys Pub; 2013.
- (37) Gertz SD, Lindenberg R., Piavis GW (1972) Structural variations in the rostral human hippocampus. *Johns Hopkins Med J* 130:367-376
- (38) Insausti R, Juottonen K, Soininen H, Insausti AM, Partanen K, Vainio P, Laakso MP, Pitkanen A (1998) MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *Am J Neuroradiol* 19:659-671
- (39) Yushkevich PA, et al. (2021) Three-dimensional mapping of the neurofibrillary tangle burden in the human medial temporal lobe. *Brain* 144(9):2784-2797
- (40) Gloor P. *The Temporal Lobe and Limbic System*. New York: Oxford University Press; 1997
- (41) Pikkarainen M, Ronkko S, Savander V, Insausti R, Pitkanen A (1999) Projections from the lateral, basal, and accessory basal nuclei of the amygdala to the hippocampal formation in rat. *J Comp Neurol* 403:229-260
- (42) Pirker S, Schwarzer C, Wieselthaler A, Sieghart W, Sperk G (2000) GABA(A) receptors: immunocytochemical distribution of 13 subunits in the adult rat brain. *Neuroscience* 101:815-850
- (43) Amaral DG, Lavenex P (2007) Hippocampal neuroanatomy. In: *The Hippocampus Book* (Andersen P, Morris RGM, Amaral DG, Bliss TV, O'Keefe J, eds), pp 37-114. Oxford: Oxford University Press

- (44) Rolls ET, Kesner RP (2006) A computational theory of hippocampal function, and empirical tests of the theory. *Prog Neurobiol* 79:1-48
- (45) McGuire PK, Murray RM, Shah GMS (1993). Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *The Lancet*, 342(8873), 703-706
- (46) Sprengelmeyer R, Rausch M, Eysel UT, Przuntek H (1998). Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 265(1409), 1927-1931
- (47) Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (2007). *Neuroscience: Exploring the brain*. Baltimore MD: Lippincott Williams & Wilkins
- (48) Blumenfeld H (2010). *Neuroanatomy through clinical cases*. Sunderland MA: Sinauer Associates
- (49) Tanaka K (1997). Mechanisms of visual object recognition: Monkey and human studies. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(4), 523-529
- (50) Foundas AL, Daniels SK, Vasterling JJ (1998). Anomia: Case studies with lesion localization. *Neurocase*, 4(1), 35-43
- (51) Thangavel R, Sahu SK, Van Hoesen GW, Zaheer A (2008). Modular and laminar pathology of Brodmann's area 37 in Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 152(1), 5055
- (52) Blonder LX, Smith CD, Davis CE, Kesler ML, Garrity TF, Avison MJ, Andersen AH (2004). Regional brain response to faces of humans and dogs. *Cognitive Brain Research*, 20(3), 384-394
- (53) Collins J, Montal V, Hochberg D, Quimby M, Mandelli ML, Makris N, Dickerson BC (2017). Focal temporal pole atrophy and network degeneration in semantic variant primary progressive aphasia. *Brain*, 140(2), 457-471
- (54) Giraud AL, Kell C, Thierfelder C, Sterzer P, Russ MO, Preibisch C, Kleinschmidt A (2004). Contributions of sensory input, auditory search and verbal comprehension to cortical activity during speech processing. *Cerebral Cortex*, 14(3), 247-255
- (55) Dupont S (2002). Investigating temporal pole function by functional imaging. *Epileptic Disorders*, 4(1), 17-22
- (56) Nakamura K, Kawashima R, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Kojima S (2001). Neural substrates for recognition of familiar voices: A PET study. *Neuropsychologia*, 39(10), 1047-1054
- (57) Völlm BA, Taylor AN, Richardson P, Corcoran R, Stirling J, McKie S, Elliot R (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: A functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*, 29(1), 90-98
- (58) Papathanasiou I, Coppens P, Potagas C (2013). *Aphasia and related neurogenic communication disorders*. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning.
- (59) Hickok G, Poeppel D (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5) 393-402

- (60) Poeppel D, Idsardi WJ, Van Wassenhove V (2008). Speech perception at the interface of neurobiology and linguistics. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1493), 1071-1086
- (61) Halpern H, Goldfarb R (2013). *Language and motor speech disorders in adults*. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning
- (62) Vogt BA (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(7), 533-544
- (63) Kozlovskiy SA, Vartanov AV, Nikonova EY, Pyasik MM, Velichkovsky BM (2012). The cingulate cortex and human memory processes. *Psychology in Russia*, 5, 231-243
- (64) Bamiou DE, Musiek FE, Luxon LM. The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing. Literature review. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003;42(2):143-154. doi:10.1016/s0165-0173(03)00172-3
- (65) Zhang Y, Zhou W, Wang S, et al. The Roles of Subdivisions of Human Insula in Emotion Perception and Auditory Processing. *Cereb Cortex.* 2019;29(2):517-528. doi:10.1093/cercor/bhx334
- (66) Remedios R, Logothetis NK, Kayser C. An auditory region in the primate insular cortex responding preferentially to vocal communication sounds. *J Neurosci.* 2009;29(4):1034-1045. doi:10.1523/JNEUROSCI.4089-08.2009
- (67) Jezzini A, Caruana F, Stoianov I, Gallese V, Rizzolatti G (2012). Functional organization of the insula and inner perisylvian regions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(25), 10077-10082
- (68) Craig AD (2009). How do you feel – now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 59-70
- (69) Ojemann GA, Whitaker HA. Language localization and variability. *Brain Lang.* 1978;6(2):239-260. doi:10.1016/0093-934x(78)90061-5
- (70) Shuren J (1993). Insula and aphasia. *Journal of Neurology*, 240(4), 216-218
- (71) Dronkers NF. A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature.* 1996;384(6605):159-161. doi:10.1038/384159a0
- (72) Sahay A, Scobie KN, Hill AS, O'Carroll CM, Kheirbek MA, Burghardt NS, Fenton AA, Dranovsky A, Hen R (2011) Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* 472:466-470
- (73) Kesner RP. An analysis of dentate gyrus function (an update). *Behav Brain Res.* 2018;354:84-91. doi:10.1016/j.bbr.2017.07.033
- (74) Rolls ET (2013) The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Frontiers in Systems Neuroscience* 7:74
- (75) Lisman J, Buzsaki G, Eichenbaum H, Nadel L, Ranganath C, Redish AD (2017) Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. *Nature Neuroscience* 20:1434-1447

- (76) Hitti FL, Siegelbaum SA (2014) The hippocampal CA2 region is essential for social memory. *Nature* 508:88-92
- (77) Zeidman P, Maguire EA (2016) Anterior hippocampus: the anatomy of perception, imagination and episodic memory. *Nat Rev Neurosci*, 17(3), 173-182. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.24>
- (78) O'Mara S. Controlling hippocampal output: the central role of subiculum in hippocampal information processing. *Behav Brain Res*. 2006;174(2):304-312. doi:10.1016/j.bbr.2006.08.018
- (79) Doeller CF, Barry C, Burgess N (2010) Evidence for grid cells in a human memory network. *Nature* 463:657-661
- (80) Chen X, Guo Y, Feng J, et al. Encoding and retrieval of artificial visuoauditory memory traces in the auditory cortex requires the entorhinal cortex. *J Neurosci*. 2013;33(24):9963-9974. doi:10.1523/JNEUROSCI.4078-12.2013
- (81) Morton NW, Zippi EL, Noh SM, Preston AR. Semantic Knowledge of Famous People and Places Is Represented in Hippocampus and Distinct Cortical Networks. *J Neurosci*. 2021;41(12):2762-2779. doi:10.1523/JNEUROSCI.2034-19.2021
- (82) Poppenk J, Evensmoen HR, Moscovitch M, Nadel L (2013) Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends Cogn Sci* 17:230-240
- (83) Clemenson GD, Maselli A, Fiannaca AJ, Miller A, Gonzalez-Franco M. Rethinking GPS navigation: creating cognitive maps through auditory clues. *Sci Rep*. 2021;11(1):7764. Published 2021 Apr 8. doi:10.1038/s41598-021-87148-4
- (84) Diekelmann S, Born J (2010) The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 11:114-126
- (85) Barry DN, Maguire EA (2019) Remote memory and the hippocampus: a constructive critique. *Trends Cogn Sci*, 23(2), 128-142, <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.11.005>
- (86) O'Keefe J, Nadel L (1978) *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Clarendon Press
- (87) Teyler TJ, DiScenna P (1985) The role of hippocampus in memory: a hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, 9(3), 377-389
- (88) Ribot T (1891) *Les malades de la memoire*. Bailliere. Paris.
- (89) Squire LR, Ojemann J, Miezin F, Petersen S, Videen T, Raichle M (1992) Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89, 1837-1841 <https://doi.org/10.1073/pnas.89.5.1837>
- (90) Nadel L, Moscovitch M (1997) Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 7(2), 217-227
- (91) Winocur G, Moscovitch M (2011) Memory transformation and systems consolidation. *J Int Neuropsychol Soc*, 17(5), 766-780, <https://doi.org/10.1017/S1355617711000683>
- (92) Hassabis D, Maguire EA. Deconstructing episodic memory with construction. *Trends Cogn Sci*. 2007;11(7):299-306. doi:10.1016/j.tics.2007.05.001

- (93) Yonelinas AP, Ranganath C, Ekstrom AD, Wiltgen BJ (2019) A contextual binding theory of episodic memory: systems consolidation reconsidered. *Nat Rev Neurosci*, 20(6), 364-375, <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0150-4>
- (94) Bala Ganesh KSVA, Panda P, H Makwana A, Gopalakrishna PK, Prameela Rani K, Vishnumukkala T. Unraveling the amygdala: A review of its anatomy and functions. *Bioinformation*. 2024;20(11):1588-1592. Published 2024 Nov 30. doi:10.6026/9732063002001588
- (95) Zatorre RJ, Belin P, Penhune VB (2002). Structure and function of auditory cortex: music and speech. *Trends Cogn Sci* 6:37-46
- (96) Hackett TA. Anatomical organization of the auditory cortex. *J Am Acad Audiol*. 2008;19(10):774-779. doi:10.3766/jaaa.19.10.5
- (97) Pickles, JO (2015). Auditory Pathways: Anatomy and Physiology. In: Celesia GG, Hickok G (eds), *The Human Auditory System: Fundamental Organization and Clinical Disorders*. Handbook of Clinical Neurology, Vol.129, Elsevier
- (98) Seghier ML. The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist*. 2013;19(1):43-61. doi:10.1177/1073858412440596
- (99) Deschamps I, Baum SR, Gracco VL. On the role of the supramarginal gyrus in phonological processing and verbal working memory: evidence from rTMS studies. *Neuropsychologia*. 2014;53:39-46. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.015
- (100) McGurk H, MacDonald J. Hearing lips and seeing voices. *Nature*. 1976;264(5588):746-748. doi:10.1038/264746a0
- (101) Oberhuber M, Hope TMH, Seghier ML, et al. Four Functionally Distinct Regions in the Left Supramarginal Gyrus Support Word Processing. *Cereb Cortex*. 2016;26(11):4212-4226. doi:10.1093/cercor/bhw251
- (102) Burton MW, Locasto PC, Krebs-Noble D, Gullapalli RP. A systematic investigation of the functional neuroanatomy of auditory and visual phonological processing. *Neuroimage*. 2005;26(3):647-661. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.024
- (103) Liu Y, Huang Q, Hosseini T, Hou J. Differences in structural brain morphometry between musicians and non-musicians. *Front Hum Neurosci*. 2025;19:1638813. Published 2025 Oct 30. doi:10.3389/fnhum.2025.1638813
- (104) Tae WS. Reduced Gray Matter Volume of Auditory Cortical and Subcortical Areas in Congenitally Deaf Adolescents: A Voxel-Based Morphometric Study. *Investig Magn Reson Imaging*. 2015 Mar;19(1):1-9. <https://doi.org/10.13104/imri.2015.19.1.1>
- (105) Hackett TA. Anatomic organization of the auditory cortex. *Handb Clin Neurol*. 2015;129:27-53. doi:10.1016/B978-0-444-62630-1.00002-0
- (106) Grothe B, Pecka M, McAlpine D (2010). Mechanisms of sound localization in mammals. *Physiol Rev* 90:983-1012

- (107) Pollak GD (2012). Circuits for processing dynamic interaural intensity disparities in the inferior colliculus. *Hear Res* 288:47-57
- (108) Lee CC, Sherman SM (2011). On the classification of pathways in the auditory midbrain, thalamus, and cortex. *Hear Res* 276:79-87
- (109) Davis M, Gendelman DS, Tischler MD, Gendelman PM (1982). A primary acoustic startle circuit: Lesion and stimulation studies. *Journal of Neuroscience*, 2(6), 791-805
- (110) Tsivilis D, Vann SD, Denby C, et al. A disproportionate role for the fornix and mammillary bodies in recall versus recognition memory. *Nat Neurosci*. 2008;11(7):834-842. doi:10.1038/nn.2149
- (111) Harpaz Y, Levkovitz Y, Lavidor M (2009). Lexical ambiguity resolution in Wernicke's area and its right homologue. *Cortex*, 45(9), 1097-1103
- (112) Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(6):a022426. Published 2015 Jun 1. doi:10.1101/cshperspect.a022426
- (113) Beghi E (2020) The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 54:185-191
- (114) Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EKT, Katri N, Cascino G, Hauser WA (2011)
- (115) Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M (1998) Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 51:1256-1262
- (116) Van Paesschen W, Duncan JS, Stevens JM, Connolly A (1998) Longitudinal quantitative hippocampal magnetic resonance imaging study of adults with newly diagnosed partial seizures: one-year follow-up results. *Epilepsia* 39:633-639
- (117) Blümcke I, et al. (2017) Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Eng J Med* 377:1648-1656
- (118) Morris, Richard, and others (eds) (2024) *The Hippocampus Book*, 2 edn, New York, NY: Oxford University Press.
- (119) Steward O, Scoville SA (1976) Cells of origin of entorhinal cortical afferents to the hippocampus and fascia dentata of the rat. *J Comp Neurol* 169:285-314
- (120) Köhler C (1985) Intrinsic projections of the retrohippocampal region in the rat brain: I. The subicular complex. *J Comp Neurol* 236:504-522
- (121) Amaral DG, Kurz J (1985) An analysis of the origins of the cholinergic and non-cholinergic septal projections to the hippocampal formation of the rat. *J Comp Neurol* 240:37-59
- (122) Vertes RP (2015) Major diencephalic inputs to the hippocampus: supramammillary nucleus and nucleus reuniens: circuitry and function. *Prog Brain Res* 219:121-144

- (123) Swanson LW, Hartman BK (1975) The central adrenergic system: an immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine-B- hydroxylase as a marker. *J Comp Neurol* 163:467-506
- (124) van Groen T, Miettinen P, Kadish I (2003) The entorhinal cortex of the mouse: organization of the projection to the hippocampal formation. *Hippocampus* 13:133-149
- (125) Amaral (1978) A golgi study of cell types in the hilar region of the hippocampus in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 182:851-914
- (126) Scharfman HE (1993) Characteristics of spontaneous and evoked EPSPs recorded from dentate spiny hilar cells in rat hippocampal slices. *Journal of Neurophysiology* 70:742-757
- (127) Jinde S, Zsiros V, Jiang Z, Nakao K, Pickel J, Kohno K, Belforte JE, Nakazawa K (2012) Hilar mossy cell degeneration causes transient dentate granule cell hyperexcitability and impaired pattern separation. *Neuron* 76:1189-1200
- (128) Vyleta NP, Jonas P (2014) Loose coupling between Ca²⁺ channels and release sensors at a plastic hippocampal synapse. *Science* 343:665-670
- (129) McBain CJ (2008) Differential mechanisms of transmission and plasticity at mossy fiber synapses. *Progress in Brain Research* 169:225-240
- (130) Sun Y, Grieco SF, Holmes TC, Xu X (2017b) Local and long-range circuit connections to hilar mossy cells in the dentate gyrus. *Eneuro* 4:ENEURO.0097-17.2017
- (131) Beltran JQ, Gutierrez R (2012) Co-release of glutamate and GABA from single, identified mossy fibre giant boutons. *Journal of physiology* 590:4789-4800
- (132) Hunt DL, Linaro D, Si B, Romani S, Spruston N (2018) A novel pyramidal cell type promotes sharp-wave synchronization in the hippocampus. *Nature Neuroscience* 21:985-995
- (133) Kohara K, Pignatelli M, Rivest AJ, Jung H-Y, Kitamura T, Suh J, Frank D, Kajikawa K, Mise N, Obata Y, et al. (2014) Cell type-specific genetic and optogenetic tools reveal hippocampal CA2 circuits. *Nature Neuroscience* 17:269-279
- (134) Chevaleyre V, Siegelbaum SA (2010) Strong CA2 pyramidal neuron synapses define a powerful disinaptic cortico-hippocampal loop. *Neuron* 66:560-572
- (135) Srinivas KV, Buss EW, Sun Q, Santoro B, Takahashi H, Nicholson DA, Siegelbaum SA (2017) The dendrites of CA2 and CA1 pyramidal neurons differentially regulate information flow in the cortico-hippocampal circuit. *Journal of Neuroscience* 37:3276-3293
- (136) Robert V, Therreau L, Davatolhagh MF, Bernardo-Garcia FJ, Clements KN, Chevaleyre V, Piskorowski RA (2020) The mechanisms shaping CA2 pyramidal neuron action potential bursting induced by muscarinic acetylcholine receptor activation. *Journal of General Physiology* 152:e201912462
- (137) Brückner G, Grosche J, Hartlage-Rübsamen M, Schmidt S, Schachner M (2003) Region and lamina-specific distribution of extracellular matrix proteoglycans, hyaluronan

and tenascin-R in the mouse hippocampal formation. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 26:37-50

- (138) Simons SB, Caruana DA, Zhao M, Dudek SM (2012) Caffeine-induced synaptic potentiation in hippocampal CA2 neurons. *Nature Neuroscience* 15:23-25
- (139) Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2025;66(6):1804-1823. doi:10.1111/epi.18338
- (140) Helmstaedter C, Witt J-A (2017) Epilepsy and cognition: a bidirectional relationship? *Seizure* 49:83-89
- (141) Blümcke I, et al. (2013) International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a task force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 54:1315-1329
- (142) Fisher PD, Sperber EF, Moshé SL. Hippocampal sclerosis revisited. *Brain Dev.* 1998;20(8):563-573. doi:10.1016/s0387-7604(98)00069-2
- (143) Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014;40(5):520-543. doi:10.1111/nan.12150
- (144) Thom M, Liagkouras I, Elliot KJ, Martinian L, Harkness W, McEvoy A, Caboclo LO, Sisodiya SM (2010) Reliability of patterns of hippocampal sclerosis as predictors of postsurgical outcome. *Epilepsia* 51:1801-1808
- (145) Sone D, Sato N, Maikusa N, Ota M, Sumida K, Yokoyama K, Kimura Y, Imabayashi E, Watanabe Y, Watanabe M, et al. (2016) Automated subfield volumetric analysis of hippocampus in temporal lobe epilepsy using high-resolution T2-weighted MR imaging. *NeuroImage Clin* 12:57-64
- (146) Blumcke I, Cross JH, Spreafico R. The international consensus classification for hippocampal sclerosis: an important step towards accurate prognosis. *Lancet Neurol.* 2013;12(9):844-846. doi:10.1016/S1474-4422(13)70175-3
- (147) Middlebrooks EH, et al. Radiologic Classification of Hippocampal Sclerosis in Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2024;45:1185–1193.
- (148) Barron DS, Fox PM, Laird AR, Robinson JL, Fox PT (2012) Thalamic medial dorsal nucleus atrophy in medial temporal lobe epilepsy: a VBM meta-analysis
- (149) Keller SS, Richardson MP, Schoene-Bake J-C, O’Muircheartaigh J, Elkommos S, Kreilkamp B, Goh YY, Marson A, Elger C, Weber B (2015) Thalamotemporal alteration and postoperative seizures in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 77:760-774
- (150) Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F (2008) Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain* 131:1818-1830
- (151) Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, et al. (2014) Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol* 75:178-185

- (152) Davies KG, Hermann BP, Dohan FC, Foley KT, Bush AJ, Wyler AR (1996) Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy, and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res* 24:119-126
- (153) Long L, Galovic M, Chen Y, Postma T, Vos SB, Xiao F, Wu W, Song Y, Huang S, Koepp M, et al.(2020) Shared hippocampal abnormalities in sporadic temporal lobe epilepsy patients and their siblings. *Epilepsia* 61:735-746
- (154) Houser CR (1990) Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 535:195-204
- (155) Duarte JTC, Jardim AP, Comper SM, De Marchi LR, Gaça LB, Garcia MTFC, Sandim GB, Assunção-Leme IB, Carrete H, Centeno RS, et al. (2018) The impact of epilepsy duration in a series of patients with mesial temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 147:51-57
- (156) Blümcke I, et al. (2017) Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Eng J Med* 377:1648-1656
- (157) Li LM, Cendes F, Duncan JS, Shorvon SD, Berkovic SF, et al.(1999) Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. *Brain* 122:799-805
- (158) Briellmann RS, Berkovic SF, Syngeniotis A, King MA, Jackson GD (2002) Seizure-associated hippocampal volume loss: a longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 51:641-644
- (159) French JA, Williamson PD, Thadani VM, DarceyTM, Mattson RH, Spencer SS, Spencer DD (1993) Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 34:774-780
- (160) Chowdhury FA, Silva R, Whatley B, Walker MC (2021) Localisation in focal epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol* 21:481-491
- (161) Tatum WO IV. Mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2012;29(5):356-365
- (162) Wieser HG; ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004;45(6):695-714
- (163) Imbesi SG (2009). *Neuroradiology: Diagnostic imaging strategies*. In J. Corey-Bloom & R. David (Eds.), *Clinical adult neurology* (pp. 53-77). New York, NY:Demos Medical
- (164) Dalton MA, Zeidman P, Barry DN, Williams E, Maguire EA (2017) Segmenting subregions of the human hippocampus on structural magnetic resonance image scans: an illustrated tutorial. *Brain Neurosci Adv*, 1, 2398212817701448
- (165) Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brian PC, Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E (1997) Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 49:786-794

- (166) Juottonen K, Laakso MP, Insausti R, Lehtovirta M, Pitkanen A, Partanen K, Soininen H (1998) Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 19:15-22
- (167) Geuze E, Vermetten E, Bremner JD (2005) MR-based in vivo hippocampal volumetrics:1. Review of methodologies currently employed. *Mol Psychiatry* 10:147-159
- (168) Dale AM, Fischl B, Sereno MI (1999) Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9:179-194
- (169) Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E (2010) Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage* 53:1-15
- (170) Sakamoto R, Marano C, Miller MI, Lyketsos CG, Li Y, Mori S, Oishi K, Adni A (2019) Cloud-based brain magnetic resonance image segmentation and parcellation system for individualized prediction of cognitive worsening. *J Healthc Eng* 2019:9507193
- (171) Mesial Temporal Sclerosis. In: *Diagnostic Imaging: Brain*. Elsevier; 2016:924-927. doi:[10.1016/B978-0-323-37754-6.50276-1](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37754-6.50276-1)
- (172) Zhang, C., Shang, K., Wang, J., Zang, Y., Lu, J. (2023). Research Applications of Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance (PET/MR) Imaging in Epilepsy. In: Lu, J., Zhao, G. (eds) *PET/MR: Functional and Molecular Imaging of Neurological Diseases and Neurosciences*. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-19-9902-4_10
- (173) Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, McCarthy J, Stern A, Christensen J, Ances BM (2016) Tau and Abeta imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*, 8(338), 338ra366. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf2362>
- (174) Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, Spencer DD, Mattson RH (1993) Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 34:781-787
- (175) Di Gennaro G, Quarato PP, Onorati P, Colazza GB, Mari F, Grammaldo LG, Ciccarelli O, Meldolesi NG, Sebastiano F, Manfredi M, et al. (2003) Localizing significance of temporal lintermittent rhythmic delta activity (TIRDA) in drug-resistant focal epilepsy. *Clin Neurophysiol* 114:70-78
- (176) King D, Spencer S (1995) Invasive electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 12:32-45
- (177) Zijlmans M, Jiruska P, Zelmann R, Leijten FSS, Jeffreys JGR, Gotman J (2012) High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Ann Neurol* 71:169-178
- (178) Ren L, Kucewicz MT, Cimbalknik J, Matsumoto JY, Brinkmann BH, Hu W, Marsh WR, Meyer FB, Stead SM, Worrell GA (2015) Gamma oscillations precede interictal epileptiform spikes in the seizure onset zone. *Neurology* 84:602-608

- (179) Reif PS, Strzelczyk A, Rosenow F (2016) The history of invasive EEG evaluation in epilepsy patients. *Seizure*, 41, 191-195
- (180) Dubeau F, McLachlan RS. Invasive electrographic recording techniques in temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2000;27(Suppl 1):S29-S34, discussion S50-S52
- (181) Olivier A, Gloor P, Andermann F, Quesney LF. The place of stereotactic depth electrode recording in epilepsy. *Appl Neurophysiol* 1985;48(1-6):395-399
- (182) Arya R, Mangano FT, Horn PS, Holland KD, Rose DF, Glauser TA. Adverse events related to extraoperative invasive EEG monitoring with subdural grid electrodes: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2013;54(5):828-839
- (183) Wiggins GC, Elisevich K, Smith BJ. Morbidity and infection in combined subdural grid and strip electrode investigation for intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 1999;37(1):73-80
- (184) Araki T, Otsubo H, Makino Y, et al. Efficacy of dexamethasone on cerebral swelling and seizures during subdural grid EEG recording in children. *Epilepsia* 2006;47(1):176-180
- (185) Ansari SF, Maher CO, Tubbs RS, Terry CL, Cohen-Gadol AA. Surgery for extratemporal non-lesional epilepsy in adults: an outcome meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;152(8):1299-1305
- (186) Cohen-Gadol AA, Wilhelmi BG, Collignon F, et al. Long-term outcome of epilepsy surgery among 399 patients with nonlesional seizure foci including mesial temporal lobe sclerosis. *J Neurosurg* 2006;104(4):513-524
- (187) Mocco J, Komotar RJ, Ladouceur AK, Zacharia BE, Goodman RR, McKhann GM II. Radiographic characteristics fail to predict clinical course after subdural electrode placement. *Neurosurgery* 2006;58(1):120-125, discussion 120-125
- (188) Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, et al. Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. *StereoElectroEncephaloGraphy. Indications, results, complications and therapeutic applications in a series of 100 consecutive cases. Stereotact Funct Neurosurg* 2001;77(1-4):29-32
- (189) Podkorytova I, Hoes K, Lega B. Stereo-encephalography versus subdural electrodes for seizures localization. *Neurosurg Clin N Am* 2016;27(1):97-109
- (190) Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K (1992) Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89(13), 5951-5955. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.13.5951>
- (191) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Eng J Med* 2000;342(5):314-319
- (192) Engel J Jr, Wiebe S, Frensh J, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. American Epilepsy Society. American Association of Neurological Surgeons. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical

- resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003;60(4):538-547
- (193) Engel J Jr, McDermott Mp, Wiebe S, et al. Early Randomized Surgical Epilepsy Trial (ERSET) Study Group. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012;307(9):922-930
- (194) Wieber S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345(5):311-318
- (195) Wiebe S. Effectiveness and safety of epilepsy surgery: what is evidence? *CNS Spectr* 2004;9(2):120-122, 126-132
- (196) Jehi L, Jette N. Not all that glitters is gold: a guide to surgical trials in epilepsy. *Epilepsia Open* 2016;1(1-2):22-36
- (197) Sheybani L, Birot G, Contestabile A, Seeck M, Kiss JZ, Schaller K, Michel CM, Quairiaux C (2018) Electrophysiological evidence for the development of a self-sustained large-scale epileptic network in the kainate mouse model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 38:3776-3791
- (198) Gleichgerricht E, Drane DL, Keller SS, Davis KA, Gross R, Willie JT, Pedersen N, Bezenac C de, Jensen J, Kuzniecky R, et al.(2022) Association between anatomical location of surgically induced lesions and postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 98:E141-E151
- (199) Fischl B, Salat DH, Busa E, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33(3):341-355
- (200) Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage* 2012;62(2):774-781
- (201) Kini LG, Gee JC, Litt B. Computational analysis in epilepsy neuroimaging: a survey of features and methods. *Neuroimage Clin* 2016;11:515-529
- (202) Soares JM, Marques P, Alves V, Sousa N. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Front Neurosci* 2013;7:31
- (203) Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. 1st ed. New York: Thieme; 1988
- (204) Roessler K, Sommer B, Merkel A, et al. A frameless stereotactic implantation technique for depth electrodes in refractory epilepsy using intraoperative magnetic resonance imaging. *World Neurosurg* 2016;94:206-210
- (205) Varma TRK, Eldridge P. Use of the NeuroMate stereotactic robot in a frameless model for functional neurosurgery. *Int J Med Robot* 2006;2(2):107-113
- (206) Serletis D, Bulacio J, Bingaman W, Najm I, Gonzalez-Martinez J. The stereotactic approach for mapping epileptic networks: a prospective study of 200 patients. *J Neurosurg* 2014;44(3):235-245

- (207) Kockro RA, Serra L, Tseng-Tsai Y, et al. Planning and simulation of neurosurgery in virtual reality environment. *Neurosurgery* 2000;46(1):118-135, discussion 135-137
- (208) Ferroli P, Tringali G, Acerbi F, et al. Advanced 3-dimensional planning in neurosurgery. *Neurosurgery* 2013;72(January, Suppl 1):54-62
- (209) Zeng B, Meng F, Ding H, Wang G. A surgical robot with augmented reality visualization for stereoelectroencephalography electrode implantation. *Int J CARS* 2017;12(8):1355-1368
- (210) Guha D, Alotaibi NM, Nguyen N, Gupta S, McFaul C, Yang VXD. Augmented reality in neurosurgery: a review of current concepts and emerging applications. *Can J Neurol Sci* 2017;44(3):235-245
- (211) Cardinale F, Casaceli G, Raneri F, Miller J, Lo Russo G. Implantation of stereo-electroencephalography electrodes: a systematic review. *J Clin Neurophysiol* 2016;33(6):490-502
- (212) Higuera-Esteban A, Delgado-Martínez I, Serrano L, et al. SYLVIVUS: A multimodal and multidisciplinary platform for epilepsy surgery. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021;203:106042. doi:10.1016/j.cmpb.2021.106042
- (213) Arnulfo G, Narizzano M, Cardinale F, Fato MM, Palva JM. Automatic segmentation of deep intracerebral electrodes in computed tomography scans. *BMC Bioinformatics* 2015;16(1):99
- (214) Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Thompson S, et al. Technique, results, and complications related to robot-assisted stereoelectroencephalography. *Neurosurgery* 2016;78(2):169-180
- (215) Brandmeir NJ, Savaliya S, Rohatgi P, Sather M. The comparative accuracy of the ROSA stereotactic robot across a wide range of clinical applications and registration techniques. *J Robot Surg* 2018;12(1):157-163
- (216) Miller BA, Salehi A, Limbrick DD Jr, Smyth MD. Applications of a robotic stereotactic arm for pediatric epilepsy and neurooncology surgery. *J Neurosurg Pediatr* 2017;20(4):364-370
- (217) Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguire F, Sindou M. SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: feasibility, safety, and preliminary results. *Epilepsia* 2004;45(11):1368-1374
- (218) Catenoix H, Mauguire F, Guenot M, et al. SEEG-guided thermocoagulations: a palliative treatment of nonoperable partial epilepsies. *Neurology* 2008;71(21):1719-1726
- (219) Cossu M, Fuschillo D, Cardinale F, et al. Stereo-EEG-guided radio-frequency thermocoagulations of epileptic grey-matter nodular heterotopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(6):611-617

- (220) Cossu M, Fuschillo D, Casaceli G, et al. Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in the epileptogenic zone: a retrospective study on 89 cases. *J Neurosurg* 2015;123(6):1358-1367
- (221) Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound* 2001;13(2):129-147
- (222) Bourdillon P, Isnard J, Catenoix H, et al. Stereo-electro-encephalography-guided radiofrequency thermocoagulation: from in vitro and in vivo data to technical guidelines. *World Neurosurg* 2016;94:73-79
- (223) LaRiviere MJ, Gross RE. Stereotactic laser ablation for medically intractable epilepsy: the next generation of minimally invasive epilepsy surgery. *Front Surg* 2016;3:64
- (224) Diaz R, Ivan ME, Hanft S, et al. Laser interstitial thermal therapy: lighting the way to a new treatment option in neurosurgery. *Neurosurgery* 2016;79(Suppl 1):S3-S7
- (225) Bown SG. Phototherapy in tumors. *World J Surg* 1983;7(6):700-709
- (226) Jolesz FA, Bleier AR, Jakab P, Ruenzel PW, Huttel K, Jako GJ. MR imaging of laser-tissue interactions. *Radiology* 1988;168(1):249-253
- (227) Kahn T, Bettag M, Ulrich F, et al. MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of cerebral neoplasms. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18(4):519-532
- (228) O'Dell CM, Das A, Wallace G IV, Ray SK, Banik NL. Understanding the basic mechanisms underlying seizures in mesial temporal lobe epilepsy and possible therapeutic targets: a review. *J Neurosci Res* 2012;90(5):913-924
- (229) Willie JT, Laxpati NG, Drane DL, et al. Real-time magnetic resonance-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 2014;74(6):569-584, discussion 584-585
- (230) Gross RE, Willie JT, Drane DL. The role of stereotactic laser amygdalohippocampotomy in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* 2016;27(1):37-50
- (231) Roosevelt RW, Smith DC, Clough RW, Jensen RA, Browning RA. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Res* 2006;1119(1):124-132
- (232) Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995;20(3):221-227
- (233) Vonck K, De Herdt V, Bosman T, Dedeurwaerdere S, Van Laere K, Boon P. Thalamic and limbic involvement in the mechanism of action of vagus nerve stimulation, a SPECT study. *Seizure* 2008;17(8):699-706
- (234) Bailey P, Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve with a note on the effects of low pressure on the cortical electrogram. *J Neurophysiol* 1938;1:405-412

- (235) Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952;4(3):357-361
- (236) Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 1992;33(6):1005-1012
- (237) Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31(Suppl 2):S40-S43
- (238) Baumgartner J, Gretchen V. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. In: Winn HR, ed. *Youmans Neurological Surgery*. Vol 6. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011:806-812
- (239) Milby AH, Halpern CH, Baltuch GH. Vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy. *Neurotherapeutics* 2009;6(2):228-237
- (240) Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Mariani PP, Bezerra DF. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy: a prospective, controlled, randomized, double-blind study. *Epilepsia* 2017;58(10):1728-1733
- (241) Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G, Carillo-Ruiz JD. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia* 2007;48(10):1895-1903
- (242) Boon P, Vonck K, De Herdt V, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(8):1551-1560
- (243) Boex C, Seeck M, Vulliemoz S, et al. Chronic deep brain stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2011;20(6):485-490
- (244) Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a prospective cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2014;23(1):6-9
- (245) Child ND, Benarroch EE. Anterior nucleus of the thalamus: functional organization and clinical implications. *Neurology* 2013;81(21):1869-1876
- (246) Fisher R, Salanova V, Witt T, et al; SANTE Study Group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(5):899-908
- (247) Möttönen T, Katisko J, Haapasalo J, et al. Defining the anterior nucleus of the thalamus (ANT) as a deep brain stimulation target in refractory epilepsy: delineation using 3 T MRI and intraoperative microelectrode recording. *Neuroimage Clin* 2015;7:823-829
- (248) Sun FT, Morrell MJ. Closed-loop neurostimulation: the clinical experience. *Neurotherapeutics* 2014;11(3):553-563
- (249) Morrell MJ; RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011;77(13):1295-1304

- (250) Geller EB, Skarpaas TL, Gross RE, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2017;58(6):994-1004
- (251) Loring DW, Kapur R, Meador KJ, Morrell MJ. Differential neuropsychological outcomes following targeted responsive neurostimulation for parital-onset epilepsy. *Epilepsia* 2015;56(1):1836-1844
- (252) Meador KJ, Kapur R, Loring DW, Kanner AM, Morrell MJ; RNS System Pivotal Trial Investigators. Quality of life and mood in patients with medically intractable epilepsy treated with targeted responsive neurostimulation. *Epilepsy Behav* 2015;45:242-247
- (253) Uda T, Morino M, Ito H, et al. Transsylvian hippocampal transection for mesial temporal lobe epilepsy: surgical indications, procedure, and postoperative seizure and memory outcomes. *J Neurosurg* 2013;119(5):1098-1104
- (254) Shimizu H, Kawai K, Sunaga S, Sugano H, Yamada T. Hippocampal transection for treatment of left temporal lobe epilepsy with preservation of verbal memory. *J Clin Neurosci* 2006;13(3):322-328
- (255) Santacrose A, Kamp MA, Budach W, Hanggi D. Radiobiology of radiosurgery for the central nervous system. *BioMed Res Int* 2013;2013:362761
- (256) Barbaro NM, Quigg M, Ward MM, et al. Radiosurgery versus open surgery for mesial temporal lobe epilepsy: The randomized, controlled ROSE trial. *Epilepsia* 2018;59(6):1198-1207
- (257) Monteith S, Snell J, Eames M, Kassell NF, Kelly E, Gwinn R. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound for temporal lobe epilepsy: a laboratory feasibility study. *J Neurosurg* 2016;125(6):1557-1564
- (258) Clement GT, Hynynen K. A non-invasive method for focusing ultrasound through the human skull. *Phys Med Biol* 2002;47(8):1219-1236
- (259) Labate A, Bertino S, Morabito R, Smorto C, Militi A, Cammaroto S, Anfusio C, et al. MR-Guided Focused Ultrasound for Refractory Epilepsy: Where Are We Now? *J Clin Med*. 2023 Nov 13;12(22):7070. doi: 10.3390/jcm12227070. PMID: 38002683; PMCID: PMC10672423
- (260) Yilmazer-Hanke DM, Wolf HK, Schramm J, Elger CE, Wiestler OD, Blümcke I (2000) Subregional pathology of the amygdala complex and entorhinal region in surgical specimens from patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 59:907-920
- (261) Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, Ebner A (2005) Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome
- (262) Gleichgerrcht E, Drane DL, Keller SS, Davis KA, Gross R, Willie JT, Pedersen N, Bezenac C de, Jensen J, Kuzniecky R, et al. (2022) Association between anatomical

- location of surgically induced lesions and postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 98:E141-E151
- (263) Olivier A. Temporal resections in the surgical treatment of epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1992;5:175-188
- (264) Silbergeld DL, Ojemann GA. The tailored temporal lobectomy. *Neurosurg Clin N Am* 1993;4(2):273-281
- (265) Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Extent of medial temporal resection on outcome from anterior temporal lobectomy: a randomized prospective study. *Neurosurgery* 1995;37(5):982-990, discussion 990-991
- (266) Boling W, Longoni N, Palade A, Moran M, Brick J. Surgery for temporal lobe epilepsy. *W V Med J* 2006;102(6):18-21
- (267) Kim HI, Olivier A, Jones-Gotman M, Primrose D, Andermann F. Corticoamygdectomy in memory-impaired patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992;58(1-4):162-167
- (268) Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, Andermann F, Dubeau F. Long-term seizure outcome after mesial temporal lobe epilepsy surgery: corticoamygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2008;108(3):517-524
- (269) Boling W. Minimal Access keyhole surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurosci* 2010;17(9):1180-1184
- (270) Niemeyer P. The transventricular amygdalo-hippocampectomy in temporal lobe epilepsy. In: Baldwin M, Bailey P, eds. *Temporal Lobe Epilepsy*. Springfield, IL: CC Thomas; 1958:461-482
- (271) Bertram EH. Functional anatomy of spontaneous seizures in a rat model of limbic epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(1):95-105
- (272) de Curtis M, Pare D. The rhinal cortices: a wall of inhibition between the neocortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol* 2004;74(2):101-110
- (273) Bujarski KA, Hirashima F, Roberts DW, et al. Long-term seizure, cognitive, and psychiatric outcome following trans-middle temporal gyrus amygdalohippocampectomy and standard temporal lobectomy. *J Neurosurg* 2013;119(1):16-23
- (274) Kucukyuruk B, Richardson RM, Wen HT, Fernandez-Miranda JC, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the temporal lobe and its implications on temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Res Treat* 2012;2012:769825
- (275) Spencer SS, Spencer DD. Entorhinal-hippocampal interactions in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(4):721-727
- (276) Choi C, Rubino PA, Fernandez-Miranda JC, Abe H, Rhoton AL Jr. Meyer's loop and the optic radiations in the transsylvian approach to the mediobasal temporal lobe. *Neurosurgery* 2006;59(4, Suppl 2):ONS228-ONS235, discussion ONS235-ONS236
- (277) Wyker A. Technique of temporal lobectomy. In: Rengachary SS, Wilkins RH, eds. *Neurosurgical Operative Atlas Vol 4*. Rolling Meadows, IL: AANS; 1995:131-138

- (278) Yasargil MG, Teddy PJ, Roth P. Selective amygdalo-hippocampectomy: operative anatomy and surgical technique. In: Symon L, Brihaye J, Guidette B, eds. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, Vol. 12. New York: Springer-Wien; 1985
- (279) Boling WW, Olivier A. Image guided keyhole craniotomy for selective amygdalo-hippocampectomy. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 7):333
- (280) Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2003;98(4):751-763
- (281) Alonso Vanegas MA. Parahippocampectomy: A New Surgical Technique for Temporal Lobe Epilepsy. In: *Techniques in Epilepsy Surgery*. Cambridge Univ Press, 2019
- (282) Panuccio G, D'Antuono M, de Guzman P, De Lannoy L, Biagini G, Avoli M. In vitro ictogenesis and parahippocampal networks in a rodent model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2010;39(3):372-380
- (283) Stonnington, C. M., et al. (2008). Interpreting scan data acquired from different MR scanners: A study in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 39(3), 1180–1185. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.066>
- (284) Tardif, C. L., et al. (2010). Advanced MRI acquisition and analysis techniques in the study of neurodegenerative disorders. *Neurological Research International*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/897491>
- (285) Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 62(2), 774–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
- (286) Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *NeuroImage*, 11(6), 805–821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- (287) Mugler, J. P., & Brookeman, J. R. (1990). Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magnetic Resonance in Medicine*, 15(1), 152–157. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910150117>
- (288) Gaser, C., & Dahnke, R. (2022). **CAT12 Toolbox Manual**. Jena University Hospital, Departments of Psychiatry and Neurology. <https://neuro.uni-jena.de/cat12>
- (289) Dahnke, R., Yotter, R. A., & Gaser, C. (2013). **Cortical thickness and central surface estimation**. *NeuroImage*, 65, 336–348. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.050>

- (290) Shen, D., Wu, G., & Suk, H.-I. (2017). Deep learning in medical image analysis. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 19, 221–248. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071516-044442>
- (291) Evans AC, Janke AL, Collins DL, Baillet S. Brain templates and atlases. *Neuroimage*. 2012;62(2):911-922. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.024
- (292) Gaser C, Dahnke R, Thompson PM, Kurth F, Luders E, The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. CAT: a computational anatomy toolbox for the analysis of structural MRI data. *Gigascience*. 2024;13:giae049. doi:10.1093/gigascience/giae049
- (293) Cohen, J. (2013). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. routledge.
- (294) Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen*. 2012;141(1):2-18. doi:10.1037/a0024338
- (295) Leal-Conceição E, Muxfeldt Bianchin M, Vendramini Borelli W, et al. Memory changes in patients with hippocampal sclerosis submitted to surgery to treat mesial temporal lobe epilepsy. *Neurologia (Engl Ed)*. 2024;39(5):399-407. doi:10.1016/j.nrleng.2021.07.007
- (296) Baxendale S. Sex differences in the pre and postoperative neuropsychological function of epilepsy surgery candidates. *Clin Neuropsychol*. 2024;38(6):1441-1453. doi:10.1080/13854046.2023.2281706
- (297) Lopez SM, Aksman LM, Oxtoby NP, et al. Event-based modeling in temporal lobe epilepsy demonstrates progressive atrophy from cross-sectional data. *Epilepsia*. 2022;63(8):2081-2095. doi:10.1111/epi.17316
- (298) Drexler R, Ricklefs FL, Ben-Haim S, et al. Defining benchmark outcomes for mesial temporal lobe epilepsy surgery: A global multicenter analysis of 1119 cases. *Epilepsia*. 2024;65(5):1333-1345. doi:10.1111/epi.17923
- (299) Báez-Martín MM, Morales-Chacón LM, García-Maeso I, et al. Temporal lobe epilepsy surgery modulates the activity of auditory pathway. *Epilepsy Res*. 2014;108(4):748-754. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.02.017
- (300) Jacobson GP, Privitera M, Neils JR, Grayson AS, Yeh HS. The effects of anterior temporal lobectomy (ATL) on the middle-latency auditory evoked potential (MLAEP). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;75(3):230-241. doi:10.1016/0013-4694(90)90176-k
- (301) Báez-Martín MM, Morales-Chacón LM, García-Maeso I, et al. Relation of Structural and Functional Changes in Auditory and Visual Pathways after Temporal Lobe Epilepsy Surgery. *Behav Sci (Basel)*. 2018;8(10):92. Published 2018 Oct 12. doi:10.3390/bs8100092

- (302) Meneguello J, Leonhardt FD, Pereira LD. Auditory processing in patients with temporal lobe epilepsy. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(4):496-504. doi:10.1016/s1808-8694(15)30995-2
- (303) Collard, M., Lesser, R., Lüders, H., Dinner, D., Morris, H., Hahn, J., & Rothner, A. Four dichotic speech tests before and after temporal lobectomy.. *Ear and hearing.* 1986; 7 6. <https://doi.org/10.1097/00003446-198612000-00004>.
- (304) Nowak A, Bala A. Occult focal cortical dysplasia may predict poor outcome of surgery for drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257678. Published 2021 Sep 30. doi:10.1371/journal.pone.0257678
- (305) Hines K, Wu C. Epilepsy Networks and Their Surgical Relevance. *Brain Sci.* 2023;14(1):31. Published 2023 Dec 28. doi:10.3390/brainsci14010031
- (306) Li W, Jiang Y, Qin Y, et al. Dynamic gray matter and intrinsic activity changes after epilepsy surgery. *Acta Neurol Scand.* 2021;143(3):261-270. doi:10.1111/ane.13361
- (307) Joo, J.; Yang, W.S.; Koh, H.J. Hippocampal Development and Epilepsy: Insights from Organoid Models. *Brain Sci.* 2025, 15, 1231, <https://doi.org/10.3390/brainsci15111231>.
- (308) Thom M, Eriksson S, Martinian L, et al. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68(8):928-938. doi:10.1097/NEN.0b013e3181b05d67
- (309) Rácz A, Müller AM, Schwerdt J, Becker A, Vatter H, Elger CE. Age at epilepsy onset in patients with focal cortical dysplasias, gangliogliomas and dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Seizure.* 2018;58:82-89. doi:10.1016/j.seizure.2018.04.002
- (310) Bender RA, Dubé C, Baram TZ. Febrile seizures and mechanisms of epileptogenesis: insights from an animal model. *Adv Exp Med Biol.* 2004;548:213-225. doi:10.1007/978-1-4757-6376-8_15
- (311) Al Sufiani F, Ang LC. Neuropathology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat.* 2012;2012:624519. doi:10.1155/2012/624519
- (312) Li W, Jiang Y, Qin Y, et al. Structural and functional reorganization of contralateral hippocampus after temporal lobe epilepsy surgery. *Neuroimage Clin.* 2021;31:102714. doi:10.1016/j.nicl.2021.102714
- (313) Elliott CA, Gross DW, Wheatley BM, Beaulieu C, Sankar T. Longitudinal hippocampal and extra-hippocampal microstructural and macrostructural changes following temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* 2018;140:128-137. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.01.008
- (314) Velicky Buecheler M, Zubal R, Terziev R, et al. Longitudinal changes in hippocampal morphology before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Brain Commun.* 2025;7(6):fcf416. Published 2025 Oct 24. doi:10.1093/braincomms/fcaf416

- (315) Arnold TC, Kini LG, Bernabei JM, et al. Remote effects of temporal lobe epilepsy surgery: Long-term morphological changes after surgical resection. *Epilepsia Open*. 2023;8(2):559-570. doi:10.1002/epi4.12733
- (316) Fernandes DA, Yasuda CL, Lopes TM, et al. Long-term postoperative atrophy of contralateral hippocampus and cognitive function in unilateral refractory MTLE with unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2014;36:108-114. doi:10.1016/j.yebeh.2014.04.028
- (317) Noulhiane M, Samson S, Clémenceau S, Dormont D, Baulac M, Hasboun D. A volumetric MRI study of the hippocampus and the parahippocampal region after unilateral medial temporal lobe resection. *J Neurosci Methods*. 2006;156(1-2):293-304. doi:10.1016/j.jneumeth.2006.02.021
- (318) Bonilha L, Halford JJ, Morgan PS, Edwards JC. Hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy: the 'generator' and 'receiver'. *Acta Neurol Scand*. 2012;125(2):105-110. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01510.x
- (319) Dekeyser S, De Kock I, Nikoubashman O, et al. "Unforgettable" - a pictorial essay on anatomy and pathology of the hippocampus. *Insights Imaging*. 2017;8(2):199-212. doi:10.1007/s13244-016-0541-2
- (320) Pulsipher DT, Seidenberg M, Morton JJ, Geary E, Parrish J, Hermann B. MRI volume loss of subcortical structures in unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007;11(3):442-449. doi:10.1016/j.yebeh.2007.08.007
- (321) Keller SS, Roberts N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature. *Epilepsia*. 2008;49(5):741-757. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01485.x
- (322) Alvim MK, Coan AC, Campos BM, et al. Progression of gray matter atrophy in seizure-free patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(4):621-629. doi:10.1111/epi.13334
- (323) Mangold SA, Das JM. Neuroanatomy, Cortical Primary Auditory Area. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554521/>
- (324) Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Rao SM, Cox RW. Function of the left planum temporale in auditory and linguistic processing. *Brain*. 1996;119 (Pt 4):1239-1247. doi:10.1093/brain/119.4.1239
- (325) Sharpee TO, Atencio CA, Schreiner CE. Hierarchical representations in the auditory cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 2011;21(5):761-767. doi:10.1016/j.conb.2011.05.027
- (326) Kral A, Sharma A. Developmental neuroplasticity after cochlear implantation. *Trends Neurosci*. 2012;35(2):111-122. doi:10.1016/j.tins.2011.09.004

- (327) Seghier ML. The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist*. 2013;19(1):43-61. doi:10.1177/1073858412440596
- (328) Liao W, Ji GJ, Xu Q, et al. Functional Connectome before and following Temporal Lobectomy in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Sci Rep*. 2016;6:23153. Published 2016 Mar 22. doi:10.1038/srep23153
- (329) Leiberg K, de Tisi J, Duncan JS, et al. Effects of anterior temporal lobe resection on cortical morphology. *Cortex*. 2023;166:233-242. doi:10.1016/j.cortex.2023.04.018
- (330) Concha L, Beaulieu C, Wheatley BM, Gross DW. Bilateral white matter diffusion changes persist after epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2007;48(5):931-940. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01006.x
- (331) Faber J, Schoene-Bake JC, Trautner P, von Lehe M, Elger CE, Weber B. Progressive fiber tract affections after temporal lobe surgery. *Epilepsia*. 2013;54(4):e53-e57. doi:10.1111/epi.12077
- (332) Pustina D, Doucet G, Evans J, et al. Distinct types of white matter changes are observed after anterior temporal lobectomy in epilepsy. *PLoS One*. 2014;9(8):e104211. Published 2014 Aug 4. doi:10.1371/journal.pone.0104211
- (333) He X, Doucet GE, Pustina D, Sperling MR, Sharan AD, Tracy JI. Presurgical thalamic "hubness" predicts surgical outcome in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2017;88(24):2285-2293. doi:10.1212/WNL.0000000000004035
- (334) Caciagli L, Allen LA, He X, et al. Thalamus and focal to bilateral seizures: A multiscale cognitive imaging study. *Neurology*. 2020;95(17):e2427-e2441. doi:10.1212/WNL.0000000000010645
- (335) Bernhardt BC, Bernasconi N, Kim H, Bernasconi A. Mapping thalamocortical network pathology in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2012;78(2):129-136. doi:10.1212/WNL.0b013e31823efd0d
- (336) Kuzniecky R, Bilir E, Gilliam F, Faught E, Martin R, Hugg J. Quantitative MRI in temporal lobe epilepsy: evidence for fornix atrophy. *Neurology*. 1999;53(3):496-501. doi:10.1212/wnl.53.3.496
- (337) Peng, SJ., Harnod, T., Tsai, JZ. *et al.* Evaluation of subcortical grey matter abnormalities in patients with MRI-negative cortical epilepsy determined through structural and tensor magnetic resonance imaging. *BMC Neurol* **14**, 104 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-104>
- (338) Cho KH, Lee HJ, Lee DA, Park KM. Mammillary Body Atrophy in Temporal Lobe Epilepsy With Hippocampal Sclerosis. *J Clin Neurol*. 2022;18(6):635-641. doi:10.3988/jcn.2022.18.6.635
- (339) Grewal, S. S., Gupta, V., Vibhute, P., Shih, J. J., Tatum, W. O., & Wharen, R. E. (2018). Mammillary body changes and seizure outcome after laser interstitial thermal therapy of the mesial temporal lobe. *Epilepsy Research*, *141*, 19-22.

- (340) Zillgitt AJ, Haykal MA, Chehab A, Staudt MD. Centromedian thalamic neuromodulation for the treatment of idiopathic generalized epilepsy. *Front Hum Neurosci*. 2022;16:907716. Published 2022 Aug 3. doi:10.3389/fnhum.2022.907716
- (341) Galovic M, de Tisi J, McEvoy AW, et al. Resective surgery prevents progressive cortical thinning in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2020;143(11):3262-3272. doi:10.1093/brain/awaa284
- (342) Wong FC, Swartz BE, Gee M, Mandelkern M. Occipital hypometabolism demonstrated by positron emission tomography after temporal lobectomy for refractory epilepsy. *J Neuroophthalmol*. 2004;24(1):19-23. doi:10.1097/00041327-200403000-00004
- (343) Ghaziri J, Tucholka A, Girard G, et al. The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula. *Cereb Cortex*. 2017;27(2):1216-1228. doi:10.1093/cercor/bhv308
- (344) Berlin, C., Lowe-Bell, S., Jannetta, P., & Kline, D. Central auditory deficits after temporal lobectomy.. *Archives of otolaryngology*. 1972; 96 1. <https://doi.org/10.1001/archotol.1972.00770090042003>.
- (345) Yu GJ, Bouteiller JC, Berger TW (2020) Topographic organization of correlation along the longitudinal and transverse axes in rat hippocampal CA3 due to excitatory afferents. *Front Comput Neurosci* 14:588881

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Onayı

Kişisel Verileri Koruma Kanunu Kapsamında Çıkartılmıştır.

