

Tek Taraflı Mezial Temporal Sklerozda Karşı Taraf Hipokampüsün Volüm Değerlendirmesi

Volumetric Evaluation of Contralateral Hippocampus in Unilateral Mesial Temporal Sclerosis

 Ayşegül Sarsılmaz

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Mezial temporal skleroz (MTS), temporal lob epilepsilerinde, epilepsi odağı ile aynı taraf hipokampus ve ilişkili limbik yapılarda gliozis ve atrofi ile karakterizedir. Biz çalışmamızda, tek taraflı MTS izlenen olgularda, normal sinyal özelliği gösteren karşı taraf hipokampusta volüm değişikliği olup olmadığını araştırdık.

Yöntemler: 2008-2010 tarihleri arasında radyoloji kliniğine, TLE tanısı ile görüntüleme amaçlı başvuran olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Tek taraflı MTS saptanan ve başka odakta EEG bulgusu olmayan, 69 olgu (35 erkek, 34 kadın) seçildi. Baş ağrısı şikayeti ile başvuran, nörolojik muayenesi normal saptanan ve kranyal MRG tetkiki yapılan 49 olgu (20 erkek, 29 kadın) kontrol grubu olarak seçildi. Hasta grubunda, görüntüleme olarak normal olduğu düşünülen taraf ve kontrol grubunda her iki taraf hipokampus volümü, alan hesabı ile değerlendirildi. Tüm olguların görüntülemesi, 1.5T magnet sistemde, 8 kanallı kafa koili ile yapıldı.

Bulgular: Hasta grubunda yaş dağılımı 8-58 yaş, kontrol grubunda 15-49 yaş arasındaydı. 35 erkek, 34 kadın olgunun, 29'unda sağda, 40'ında solda MTS saptanmıştır. İncelemeye alınan olguların hipokampal alan ortalama dağılımı incelendiğinde; hasta grubu olguların normal taraftaki hipokampal alan ortalaması, kontrol grubu hipokampal alan ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç: Tek taraflı MTS olgularında, son yıllarda, normal kabul edilen tarafta ve hipokampus dışı bölgelerde beyaz ve gri cevherde de volüm değişikliği olabileceği savunulmaktadır. Çalışmamızın sonucu, son yıllarda savunulan görüşleri desteklemekte olup, bu ve benzer çalışmaların, epilepsi olguları, nörodegeneratif hastalıklar ve doğal yaşlanma süreci ile limbik sistemdeki fonksiyonel ve anatomik değişiklikleri anlama yolunda katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, mezial temporal skleroz, manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

ABSTRACT

Objective: In temporal lobe epilepsies (TLE), mesial temporal sclerosis (MTS) is characterized by gliosis and atrophy in the ipsilateral hippocampus of epilepsy center and associated limbic structures. This study aimed to examine whether there was a volumetric change in the contralateral hippocampus showing normal signal characteristics in patients with unilateral MTS.

Methods: The patients diagnosed of TLE and applied to radiology clinic between 2008 and 2010 for visualization, were evaluated retrospectively. 69 patients (35 males, 34 females) with unilateral MTS and no EEG in other focus were selected as the treatment group. 49 patients (20 males, 29 females), who applied to the clinic due to headache complaint, underwent cranial MRI and diagnosed of normal in neurological examination, were selected as the control group. The hippocampus volume of both sides in the control group and the side thought to be normal during visualization in the treatment group was evaluated using the area calculation method. The visualization of all patients were performed in 1.5T magnet system.

Results: Patients' age range was 8-58 years in the treatment group and 15-49 years in the control group. MTS was diagnosed in the right side of 29 patients and in the left side of 40 patients. The mean hippocampal area in the normal side of the patients in treatment group was statistically significantly lower than the mean hippocampal area of the patients in control group ($p < 0.05$).

Conclusion: It is argued in recent years that there may be volumetric changes in white and gray matter on the normal accepted side and non-hippocampal regions of patients with unilateral MTS. This study results support the views advocated in recent years. It is thought that this study and similar studies will contribute to understand functional and anatomic changes in epilepsy cases, neurodegenerative diseases, natural aging process and limbic system.

Keywords: Epilepsy, mesial temporal sclerosis, magnetic resonance imaging (MRI)

Geliş tarihi/Received: 06.02.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 24.04.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşegül Sarsılmaz, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Telefon/Phone: +90 532 302 01 24 **E-posta/E-mail:** aysegulsar@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-3517-4433



Atıf/Citation: Sarsılmaz A, Tek Taraflı Mezial Temporal Sklerozda Karşı Taraf Hipokampüsün Volüm Değerlendirmesi. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:41-6.
<https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2018.20180206065259>

GİRİŞ

Temporal lob epilepsileri en sık görülen parsiyel epilepsi grubudur. Mezial temporal skleroz (MTS), temporal lob epilepsilerinde (TLE), hipokampus, mamillar cisim (body) ve fornix gibi ilişkili limbik yapılarda gliozis ve atrofi ile karakterize en sık rastlanan radyolojik bulgudur (1-3). Mezial temporal lob epilepsisi (MTLE) ile aynı tarafta izlenen hipokampus atrofisine, karşı tarafın da eşlik edebileceği ve karşı taraf hipokampusta deformasyon görülebileceğine dair görüşler ve son yıllarda bildirilen çalışmalar bulunmaktadır (3-6). Hipokampus ve limbik yapılara ait değişiklikler öncelikle dikkate alınmakla beraber, son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ipsilateral/kontralateral ekstra hipokampal ve ekstraparotal bölgelerde, subiculum medial yüzü ve unsinat girus inferior yüzünde deformasyon ve atrofik değişiklikler olduğu bildirilmiştir (7-10). Ekstra hipokampal ve ekstra temporal atrofisinin altta yatan mekanizması tam olarak anlaşılammakla beraber, esas olarak nöron kaybı olarak tanımlanabilir. Ancak, nöron hasarının daha önceki hasara mı bağlı olduğu, yoksa tekrarlayan nöbetler sonucu mu geliştiği tartışmalıdır (10-16).

Biz bu çalışmamızda, MTLE ile aynı tarafta hipokampus atrofisi, gliozis; MTS izlenen olgularda, karşı tarafta, normal sinyal özelliği gösteren hipokampusta volüm değişikliği olup olmadığını araştırdık.

YÖNTEM

Retrospektif olarak yapılan çalışmamızda, hastanemiz radyoloji kliniğine, 2008-2010 tarihleri arasında TLE tanısı ile başvuran ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tek taraflı MTS saptanan ve MTS ile elektroensefalografi (EEG) bulguları korelasyon gösteren, başka odakta EEG bulgusu olmayan 69 olgu (35 erkek, 34 kadın) hasta grubu olarak seçildi. Hasta grubuna, en az 5 yıl boyunca TLE tanısı ile takip edilen ve başka nörolojik veya psikiyatrik bulgusu olmayan olgular dahil edildi. Baş ağrısı şikayeti ile başvuran, nörolojik muayenesi normal saptanan, kronik veya konjenital hastalık, travma ve operasyon öyküsü olmayan ve kraniyal MRG tetkiki yapılan 49 olgu (20 erkek, 29 kadın) kontrol grubu olarak seçildi. Hasta ve kontrol grubunun tamamı dominant yön olarak sağ elini kullanıyordu.

Olguların görüntüleri, 8 yıllık deneyimi olan nöroradyolog tarafından farklı zamanlarda 2 kez değerlendirildi. Hasta grubunda, MTS saptanmayan, görüntüleme olarak normal

olduğu düşünülen taraf ve kontrol grubunda her iki taraf hipokampus volümü, alan hesabı ile ölçüldü.

Tüm olguların görüntülenmesinde, 1,5T magnet sistemde, 8 kanallı kafa koili kullanıldı. Kontrol grubunun görüntülenmesi, rutin kraniyal görüntüleme protokolü ile yapıldı; sagittal planda T1 ağırlıklı spin echo (ECO) (TR: 480 ms, TE: 13 ms, kalınlık 5 mm, aralık 6 mm, matriks 256x256, aksiyel planda T2 ağırlıklı turbo spin echo (TSE), aksiyel planda FLAIR, aksiyel planda diffüzyon ağırlıklı görüntüler, aksiyel planda T2 gradient echo, hipokampusa paralel, koronal planda, T2 ağırlıklı SE, (TR: 3000 ms, TE: 80 ms, 3 mm kalınlıkta, matriks: 256x256). Epilepsi tanısı bilinen hasta olgu grubuna, epilepsi protokolü (rutin görüntüleme protokolünün yanı sıra T1 inversion recovery (TI: 400 koronal kesitler eklenerek) uygulandı. Her iki grup MRG protokolünde yer alan, hipokampusa paralel, koronal planda, T2 ağırlıklı SE kesitler volüm hesaplamak için kullanıldı.

Birçok çalışmada "region of interest" veya "voxel based analysis" metodu veya bu ikisinin kombinasyonu ile volüm hesaplaması yapılmıştır. Biz, her kesitte beyin parankimini- gri cevheri- manuel olarak çizdik. İki konvansiyonel sekansta, koronal T2 ağırlıklı, anterior-posterior komissür hattına paralel (TR: 8500 ms, TE: 107 ms, kesit kalınlığı: 5,0 mm, kesit aralığı; 1,5 mm field of view (FOV): 240 mm, matrix: 256x256, NEX: 1, T1 sagittal, TR:2000 ms, TE: 3,42 ms, flip angle: 15, FOV: 245 mm, kesit kalınlığı 1 mm ve kesit aralığı 0, matrix size: 256x256, NEX:1) iş istasyonuna gönderildi ve önceki çalışmalarla benzer şekilde anatomik landmarklar kullanarak hipokampusu çizdik ve ardışık kesitlerden alan hesabı ile toplam volümü hesapladık. Ölçümlerin yapıldığı ilk kesit amigdala ile hipokampusun ayrıldığı lateral ventrikül inferior hornuna doğru uzanan uncinat girustan başladı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 for Windows paket programında %95 güvenle yapıldı. Değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında independent sample t-test istatistiksel analizi kullanıldı. P>0,05 istatistiksel olarak anlamsız, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta grubunda yaş dağılımı 8-58 yaş, kontrol grubunda 15-49 yaş arasında değişiyordu. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve yaş dağılımı tablo 1'de özetlenmiştir.

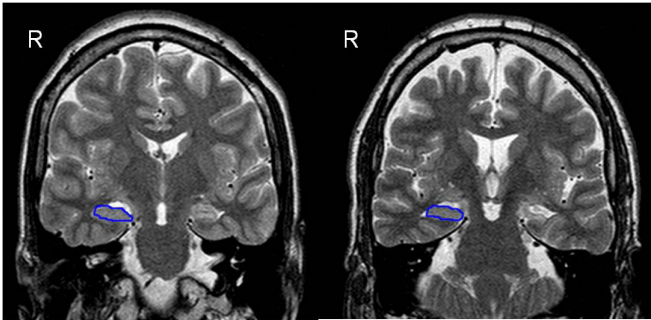
35 erkek, 34 kadın olgunun, 29'unda sağda, 40'ında solda MTS saptanmıştır. Cinsiyet ve MTS yönü arasında anlamlı fark bulunmadı. Resim 1'de sağda normal hipokampus (siyah ok) izlenirken, solda hipokampus gövde ve kuyruk kesiminde T2 sinyal artımı ve volüm kaybı, MTS ile uyumlu bulgular izlenmektedir (beyaz ok). Solda MTS saptanan olguda, hipokampus düzeyinden geçen kesitlerde, patolojik sinyal özelliği göstermeyen ve EEG bulgusu saptanmayan, normal kabul edilen hipokampus düzeyinden yapılan ardışık alan ölçümleri Resim 2'de gösterilmektedir.

Olguların ve kontrol grubunun yaş ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 1, Grafik 1)

İncelemeye alınan olguların hipokampal alan ortalama dağılımı incelendiğinde; hasta grubu olguların normal taraftaki hipokampal alan ortalaması, kontrol grubu hipokampal alan ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). (Tablo 2, Grafik 2).

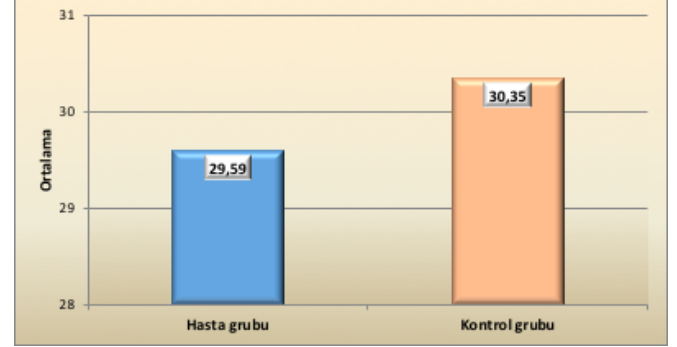


Resim 1: Sağda normal hipokampus (siyah ok) izlenirken, solda hipokampus gövde ve kuyruk kesiminde T2 sinyal artımı ve volüm kaybı: mezial temporal skleroz ile uyumlu bulgular izlenmektedir (beyaz ok)

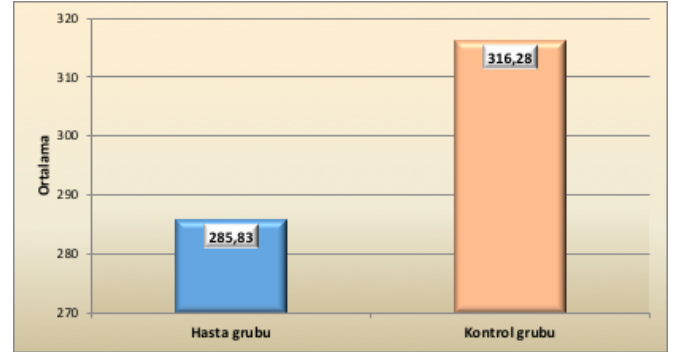


Resim 2: Solda mezial temporal skleroz saptanan olguda, patolojik sinyal özelliği göstermeyen ve elektroensefalografi bulgusu saptanmayan, normal kabul edilen sağ taraftaki hipokampus düzeyinden yapılan ardışık alan ölçümleri, hipokampus gövde düzeyinden geçen 2 kesit

Hasta olgu grubunda nöbet odağı karşı tarafta ve kontrol grubunda, hipokampal düzeyde, amigdala da patolojik sinyal saptanmadı. Ayrıca kontrol grubunda subkortikal yerleşimli izlenen, milimetrik boyutta non-spesifik T2 sinyal odakları dışında bulgu izlenmedi.



Grafik 1: Hasta ve kontrol grubu olguların yaş ortalaması dağılımı



Grafik 2: Hasta ve kontrol grubu olguların hipokampal alan (cm²) ortalaması dağılımı

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubu olguların yaş ortalaması dağılımı

	n	Ort.±SS	Min.	Maks.	p
Hasta grubu	69	29,59±11,15	8	58	
Kontrol grubu	49	30,35±8,85	15	49	0,695
Toplam	118	29,91±10,22	8	58	

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubu olguların hipokampal alan (cm²) ortalaması dağılımı

	n	Ort.±SS	Min.	Maks.	p
Hasta grubu	69	285,83±43,32	182	415,4	
Kontrol grubu	98	316,28±49,18	187,3	494,7	0,001
Toplam	167	303,7±49,07	182	494,7	

SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

TARTIŞMA

Hipokampus, temporal lobun mediyal kesiminde yer alan, lateral ventrikül temporal hornu ile yakın komşulukta gri cevher katmanıdır (1). Hipokampus, singulat girus, hipotalamus ve amigdala birlikte "limbik sistem" komponentleridir. Filogenetik açıdan en eski beyin kısımlarındandır. Fonksiyonları bellek, uzaysal öğrenme, navigasyon ve duygulanım ile ilişkilidir. Hipokampus, amigdala ile birlikte duygusal bellek ve cinsel kimlik ve davranış modelinde etkilidir. Hipokampus ve amigdala hacmi, yaşta bağımsız bireysel farklılıklar göstermektedir. Bunun yanı sıra, sağ ve sol el kullanımına göre volüm asimetrisi gösterdiği düşünülmektedir. İlk zamanlar kabul edilen normal yaşlanma süreciyle birlikte hacim kaybına uğradığı görüşü ise son çalışmalarda kabul görmemektedir (9,13,14).

Son çalışmalarda, MTS'de, aynı taraf hipokampus yanı sıra, amigdala, fornix, entorinal korteks ve parahipokampal bölge, talamus, bazal ganglionlar, temporal polde ve serebellumda da volüm değişiklikleri görüldüğü bildirilmiştir (10,16). Volüm kaybının fizyopatolojisine ilişkin değişik teoriler vardır. Ağırlıklı olarak anterior hipokampus ve entorinal kortekste olmak üzere, mezial temporal lob atrofisi, entorinal-hipokampal bağlantıların kesintiye uğraması ile açıklanabilir (15,16). Mezial temporal lob atrofisini, hipokampus ve entorinal korteks arasındaki nöronal kayıp ile açıklamak ta akla yatkındır (15,16). Entorinal korteks, perirhinal korteks ve parahipokampal bölgeden uyarıları alır ve dentat girus, hipokampusun CA1-CA3 alanlarına, subikuluma iletir. Atrofiyi açıklayan diğer bir teori, bu yolak boyunca nörotransmitterlerin, özellikle GABA'nın dağılımı ile ilgili değişiklikleri sorumlu tutmaktadır (15,16).

Unilateral MTS olgularında, aynı taraf limbik alan yanı sıra, frontal lob, insula, parietookspital korteks ve serebellum gibi ekstralimbik/ekstra hipokampal bölge gri cevherde de değişiklikler görülebilir(6,7,9). Son zamanlarda, MTS kaynaklı temporal epilepsilerde, amigdala ve hipokampustaki değişikliklerin, nöbet odağı ile aynı tarafta sınırlı olmadığı, nöbet odağının karşı tarafında, temporal pol, hipokampus, parahipokampal girus düzeyinde de hacim değişiklikleri olduğu savunulmaktadır (12).

Marsh ve ark.'nın (17) çalışması, ilk yıllarda genel kabul görmese de TLE olgularında bilateral frontoparietal bölgede gri ve beyaz cevherde volüm kaybı olduğunu ilk iddia eden çalışmalardandır (17). Son dekadda, her

iki serebral hemisfer beyaz cevherde de değişikliklerin olduğunu bildirilmektedir.

Günümüz yaklaşımı bilateral değişiklikleri kabul etme eğilimi göstermekle beraber, bunun aksini gösteren, nöbet odağı karşı tarafında hipokampusta hacim değişikliği olmadığını iddia eden yeni tarihli çalışmalar da bulunmaktadır (18). Ancak, aynı çalışmada volüm değişikliği izlenmemekle beraber, fonksiyonel değişikliklerin görülebileceği de savunulmaktadır (18). Ayrıca, TLE'lerin de, erkeklerde ipsilateral frontal hipometabolizma görülürken, kadınlarda kontralateral temporal hipometabolizma saptandığını da bildirilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Biz, olgu grubumuz sınırlı olmakla beraber, cinsiyet ile ilişkili farklılık ve anlamlı bulgu saptamadık.

Çalışmamıza, EEG ile tek taraflı olduğu kesin kanıtlanmış olgular dahil edildi. Literatürde, EEG bulgusu tek taraflı olmayan olgularda, T2 sinyal değişikliği izlenmeden her iki hipokampusta volüm değişiklikleri bildirilmiştir (12). EEG bulgusu olmadan, volüm değişikliği bildiren çalışmalar daha azdır. Ayrıca, amigdala ve hipokampusun normal bireylerde de asimetric olduğuna, sağ amigdala ve hipokampusun daha volüminöz olduğuna ilişkin yayınlar bulunmaktadır (13,14,19). Çalışma grubumuzda, 40 olgunun normal sağ hipokampusunu, 29 olgunun normal sol hipokampusunu değerlendirdik. Daha volüminöz kabul edilen sağ hipokampus sayısı, grubumuzda daha fazlaydı. Bu nedenle, bizim sonuçlarımızı, yapısal asimetrinin etkilemediğini düşünüyoruz.

Hipokampus ve gri cevher volümünde, kullanılan ilaçlara da bağlı değişiklikler olabileceği düşünülmektedir (20). Kronik antipsikotik kullanan şizofrenler ve psikotik hastalığı olanlarda, normal gruba göre hipokampus volümünün azaldığı, ancak diğer düzeylerde kortikal kalınlıkta ve beyaz cevherde herhangi bir değişimin izlenmediği gösterilmiştir (21). Bu durumun, kullanılan ilaçlara bağlı olabileceği belirtilmekle beraber, bireysel, yapısal farklılığın etken olup olmadığı açıklanamamıştır. Bununla birlikte, antipsikotik ve bazı psikiyatrik ilaçların hipokampus volümünü etkileyebileceği kabul görmektedir. Olgularımızda ve kontrol grubunda psikiyatrik hastalık ve buna bağlı ilaç kullanım öyküsü bulunmuyordu.

Çalışmamızda, genç erişkin dönemde başlayan ve en az 5 yıl nöbet öyküsü olan olgular çalışmaya dahil edilmekle birlikte, kullandıkları antiepileptik ilaçlar ve nöbet sıklığı

açısından grup homojen değildi. Ayrıca, hasta olgu grubu, nöbet alt tiplerine göre ayrılmamıştı. Bu sayılan faktörler sınırlayıcı olmakla birlikte, kullanılan antiepileptikler ve nöbet alt grupları ile hipokampus volümü, kortikal volüm arasında ilişkiyi tanımlayan kesin literatür bilgisi henüz bulunmamaktadır.

Son yıllarda, MRG'de, volümetrik T1 ağırlıklı kesitler rutin görüntülemeye yer almakla beraber, olguların görüntüleme yapıldığı tarihlerde protokolümüzde bu seri yer almamaktaydı. Çalışmamız retrospektif olduğundan, rutin kullandığımız, 3 mm ince kesitlerle taradığımız koronal planda, T2 ağırlıklı görüntüleri, alan ölçerek volüm hesaplamak için kullandık. T1 ağırlıklı görüntülerin anatomik detay ve sınırları göstermede üstünlüğü bilinmektedir (22). Ancak, kontrol ve hasta olgu grubu için, aynı parametreler ve kısıtlamalar söz konusu olduğundan bunun sonuçlarımızı etkilemediğini düşünüyoruz.

Tüm olgu grubumuzda, nöbet öyküsü erken yaşta başlamıştı. Erken yaşta nöbet başlangıcı olan olgularda, amigdala ve hipokampusa ilişkin asimetriyi, nöbet sıklığı ve buna bağlı serebral matürasyonda değişikliklerle açıklayan ve daha sık görülebileceği yönünde görüş bildiren çalışmalar bulunmaktadır (23). Bu görüş, normal sayılan karşı taraf hipokampusta izlenen volüm kaybı için de açıklayıcı olabilir. Ancak sonuçlar, daha geniş sayıda olgu grubunda depresyon, libido, anksiyete hastalıkları gibi epilepsiye eşlik edebilen ve limbik sistemi etkileyen diğer faktörlerin de göz önüne alındığı prospektif çalışma ile desteklenmelidir (14, 24-27).

SONUÇ

Sonuç olarak; MTS, TLE'lerinde en sık rastlanan nedenler arasındadır. Tek taraflı MTS olgularında, son yıllarda, normal kabul edilen tarafta ve hipokampus dışı bölgelerde de volüm değişikliği olabileceği savunulmaktadır. Hipokampus, limbik sistemin, bellek, öğrenme ve duygulanımla ilişkili önemli komponentidir. Temporal epilepsi olguları, nörodejeneratif hastalıklar ve doğal yaşlanma sürecine ait bilişsel, ruhsal değişikliklerin fizyopatolojisini anlama ve tanımlamada, radyolojik görüntüleme henüz makroskopik boyutta ve yolun başındadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, son yıllarda savunulan görüşleri desteklemekte olup, bu ve benzer çalışmaların, limbik sisteme ait fonksiyonel ve anatomik değişiklikleri anlama yolunda katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği, yerel etik kurulundan alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. İzci Y, Erbaş C. Hipokampus:Yapısı ve Fonksiyonları. Türk Nöroşir Derg 2015;25:287-95.
2. Hogan RE, Wang L, Bertrand ME, Willmore JL, Bucholz RD, et al. MRI-based high dimensional hippocampal mapping in mesial temporal lobe epilepsy. Brain 2004;127:1731-40.
3. Hogan RE, Bucholz RD, Choudhuri I, Mark KE, Butler CS, et al. Shape analysis of hippocampal surface structure in patients with unilateral mesial temporal sclerosis. Journal of digital imaging. 2000; 113: 39-42.
4. Bernasconi N, Bernasconi AZ, Caramanos Z, Antel SB, Andermann F, et al. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. Brain 2003;126:462-9.
5. Alhusaini S, Doherty CP, Scanlon C, Ronan L, Maguire S, et al. A cross-sectional MRI study of brain regional atrophy and clinical characteristics of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Epilepsy Research 2012;99:156-66.
6. Keller SS, Mackay CE, Barrick TR, Wiesmann UC, Howard MA, et al. Voxel-based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. Neuroimage 2002;16:23-31.
7. Szabo CA, Lancaster JL, Lee S, Xiong JH, Cook C, et al. MR Imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in temporal lobe epilepsy. Am J Neuroradiol 2006;32:1857-61.
8. Labate A, Cerasa A, Aguglia U, Mumoli L, Quattrone A, et al. Voxel-based morphometry of sporadic epileptic patients with mesiotemporal sclerosis. Epilepsia 2010;51:506-10.
9. Diniz PRB, Velasco TR, Salmon CEG, Sakamoto AC, Leite JP, et al. Extratemporal damage in temporal lobe epilepsy: Magnetic transfer adds information to volumetric MR imaging. Am J Neuroradiol 2011;32:1857-61.
10. Seidenberg M, Kelly KG, Parrish J, Geary E, Dow C, et al. Ipsilateral and contralateral MRI volumetric abnormalities in chronic unilateral temporal lobe epilepsy and their clinical correlates. Epilepsia 2005;46:420-30.
11. Araujo D, Santos AC, Velasco TR, Wichert-Ana L, Terra-Bustamante VC, et al. Volumetric evidence of bilateral damage in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2006;47:1354-9.
12. Hakyemez B, Yücel K, Bora İ, Parlak M. Temporal lob epilepsili olgularda kalitatif ve kantitatif MRG bulgularının klinik tanı değeri. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2003;9:157-65.
13. Glasper ER, Gould E. Sexual experience restores age related decline in adult neurogenesis and hippocampal function. Hippocampus 2013;23:303-12.
14. Silva I, Lin K, Jackowski AP, Centeno RS, Pinto ML, et al. Absence of gender effect on amygdala volume in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behavior 2010;19:501-3.

15. Bonilha L, Halford JJ, Morgan PS, Edwards JC. Hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy: the generator and receiver. *Acta Neurol Scand* 2012;125:105-10.
16. Morgan VL, Rogers BP, Sonmezturk HH, Gore JC, Khalil BA. Cross hippocampal influence in mesial temporal lobe epilepsy measured with high temporal resolution functional magnetic resonance imaging. *Epilepsia* 2011;52:1741-9.
17. Marsh L, Morrell MJ, Shear PK, Sullivan EV, Freeman H, et al. Cortical and hippocampal volume deficits in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:576-87.
18. Noulhiane M, Samson S, Cl'ementeau S, Dormont D, Baulac M, Hasboun D. A volumetric MRI study of the hippocampus and the parahippocampal region after unilateral medial temporal lobe resection. *Journal of Neuroscience Methods* 2006;156:293-304.
19. Gamss RP, Slasky SE, Bello JA, Miller TS, Shinnar S. Prevalance of hippocampal malrotation in a population without seizures. *Am J Neurol* 2009;30:1571-3.
20. Jones LD, Payne ME, Messer DF, Beyer JL, MacFall JR, et al. Temporal lobe volume in bipolar disorder: Relationship with diagnosis and antipsychotic medication use. *J Affect Disord* 2009;114:50-7.
21. Murakami M, Takao H, Abe O, Yamasue H, Sasaki H, et al. Cortical thickness, gray matter volume, and white matter anisotropy and diffusivity in schizophrenia. *Neuroradiology* 2011;53:859-66.
22. Strandberg M, Larsson EM, Backman S, Kallen K. Pre-surgical epilepsy evaluation using 3T MRI. Do surface coils provide additional information? *Epileptic Disord* 2008;10:83-92.
23. Berg AT, Pardoe HR, Fulbright RK, Schuele SU, Jackson GD. Hippocampal size anomalies in a community-based cohort with childhood onset. *Neurology* 2011;76:1415-21.
24. Shamim S, Hasler G, Liew C, Sato S, Theodore WH. Temporal lobe epilepsy, depression, and hippocampal volume. *Epilepsia* 2009;50:1067-71.
25. Li X, Coyle D, Maguire L, Watson DR, McGinnity TM. Gray matter concentration and effective connectivity changes in Alzheimer's disease: a longitudinal structural MRI study. *Neuroradiology* 2011;53:733-48.
26. O'Brien CE, Bowden SC, Bardenhagen FJ, Cook MJ. Neuropsychological correlates of hippocampal and rhinal cortex volumes in patients with mesial temporal sclerosis. *Hippocampus* 2003;13:892-904.