

Fokal Kortikal Displazide Epilepsi Cerrahisi 8

Gönül Güvenç¹

Özet

Fokal kortikal displazi nöronal migrasyon bozuklukları içinde en sık görülen epilepsi ilişkili gelişimsel lezyondur. Özellikle çocukluk çağında en sık dirençli epilepsi sebebidir. Fokal kortikal displazi histopatolojik olarak korteksin dislaminasyonu zemininde gelişen atipik dev nöronlar ve heterotopia ile karakterizedir. Eğer manyetik rezonans görüntülemeye görüntülenebilir lezyon varsa cerrahi tedavi ile nöbetsizlik oranı %80'lere ulaşabilmektedir. Histopatolojik olarak var olmasına rağmen manyetik rezonans görüntülemeye görünür olmayan negatif olgularda cerrahi tedaviye rağmen nöbetsizlik oranı %30'lar dolayındadır.. Manyetik rezonans görüntüleme negatif olgular invaziv elektroensefalografi monitörizasyonu gerektirir. Günümüzde gelişmiş nörogörüntüleme yöntemleri ve güvenli cerrahi teknikler kullanılabilir olmakla birlikte halen fokal kortikal displazinin tedavisinde güçlükler devam etmektedir. Bu yazıda kortikal displazide cerrahi adayı hasta seçiminde kullanılan yöntemler ve cerrahi yaklaşımların gözden geçirilmesi amaçlandı.

1. Giriş

Nöronal migrasyon bozuklukları (NMB), bir çok spesifik moleküler bağlayıcılar , reseptörler, genlerin kontrolünde ilerleyen ve gestasyonun 7-24. haftaları arasında gerçekleşen, hücre çoğalması (nörogenesis), nöronal proliferasyon (nöroglial farklılaşma), nöronal migrasyon ve postmigratuar kortikal organizasyonun herhangi bir evresinde aksama sonucu meydana gelen malformasyonlardır (1). Doe ve Goodman tarafından 1985'de kortikal gelişimin evrenmesi tarif edilmiştir. Nöronal gelişimin her bir evresinin hiyerarjik bir düzenle gerçekleştiği , bu evrelerden herhangi birinde aksama olmadığı takdirde nöronal göçün sorunsuz bittiği belirtilmektedir (2,3).

Kortikal Displazi (FKD) ise NMB içinde epilepsi ile ilişkili, en sık görülen anomali alt grubudur. Epilepsi cerrahisi alanında özellikle

1 Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Muğla/ Türkiye, drgonul35@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9382-8610

ekstratemporal epilepside son derece önemli bir yeri vardır. Bunun nedeni, epilepsi hastalarında sık görülen lezyonlardan biri olmasıdır. Bununla birlikte günümüzde gelişmiş nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılabiliyor olmasına rağmen displastik korteksin sınırlarının tespitini yapmak güçtür. Aynı zamanda lezyonun fonksiyonel alanları içine alması ve yakın olması durumunda epileptojenik zonun tespiti ve cerrahisi zorlaşmakta bazende mümkün olmamaktadır. Epilepsi cerrahisi uygulamaları içinde hasta seçimi kriterleri, tanı yöntemleri, invaziv monitörizasyon gerektirmesi , cerrahi güçlüğü ve cerrahi sonuçları ile FKD tanılı hastalar en zor , daha az yüz güldürücü grubu oluşturur.

2. Embriyoloji ve Nöronal Migrasyon Bozukluklarının Sınıflaması

Gestasyonun 7. haftasında lateral ventrikül duvarında subependmal tabakada yer alan genç nöronların proliferasyonu başlar. Proliferasyonun başladığı bu tabakaya *germinal matriks* denir. Germinal matriksdeki başlangıç hücreleri nöron ve glialara döner. Fetüsün beynindeki nöron öncü hücrelerin başka bir hücreye dönüşmeden yaptıkları göçe *nöronal göç* denir. Nöronlar serebral korteksi oluşturmak için ventriküler zondan pial yüzeye kadar belli bir mesafeyi aşarlar. Nöronal migrasyon karışık bir süreçtir. Ardışık ve kimi zaman eş zamanlı aşamalarla seyreder. Her aşamaya özgü spesifik gen kontrolü altındadır. Hücre çoğalması aşaması gestasyonun 5-16.haftalar arasında, nöronal migrasyon aşaması 6-20.haftalar arasındadır. Sonra 16-24.haftalarda nöroglial farklılaşma aşamasına geçer ve 16-24.haftalarda postmigratuar kortikal organizasyon gerçekleşerek tamamlanmış olur. Tüm bu süreçte proteinler ve onları kontrol eden genler aktif rol oynar ve gestasyonun 7-24.haftalar arasında gerçekleşir. Bu sürecin zararlanması serebral kortikal gelişimsel malformasyon spektrumundaki oldukça geniş bir malformasyon grubuna neden olur. Genetik defektler, enfeksiyon, iskemi,maternal travma, toksinler, metabolizma hastalıkları ve açıklanamayan bir çok neden NMB'a sebep olabilir. Bu bozukluklar değişik histopatolojik lezyonlarla sonlanabilir.

Barkovich 1993'de gelişim sürecinin en erken aşamasındaki bozulmaya göre bir sınıflama tanımladı. 2012 'de genetiğe dayalı sınıflamayı tanımlayarak güncellediler. Devam eden keşifler nedeniyle genetiğe dayalı sınıflamanın sürekli revize edilmesi gerektiğini önerdiler (4,5,6).

Bu bakış açısıyla NMB üç ana başlık ve alt grupları şeklinde gruplanmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1: Nöronal Migrasyon Bozuklukları Sınıflaması (Barkovich, 1993)

NÖRONAL MİGRASYON BOZUKLUKLARI		
I -Anormal nöroglial proliferasyon	A-Azalmış proliferasyon	A 1 -Mikrosefali A2 - Polimikrogiri
	B-Artmış proliferasyon	B1- Megalensefali
	C-Düzensiz proliferasyon	C1-Kortikal displazi (Balon hücreli) C2-emimegalensefali
II-Anormal nöronal migrasyon	A-Lisensefali B-Heterotopya	
III-Anormal kortikal organizasyon	A-Skizensefali B-Polimikrogiri C- Kortikal displazi (Non-balon) D-Mikrodisgenezi	

Tüm bu malformasyonların gruplandığı tablolarda kortikal displazi için ilk yıllarda kortikal diplazi, kortikal disgenezi gibi tanımlamalar kullanıldı. Displazi terimi ilk defa 1971 yılında Taylor ve arkadaşları tarafından “ birinci molaküler tabaka hariç tüm tabakalarda düzensiz, kaotik, büyük aberan nöronların görülmesi ” olarak tanımlanmış ve halen yaygın şekilde kullanılmaktadır (7). Epilepsi cerrahisindeki özel yeri nedeniyle fokal kortikal displazinin üzerinde yoğunlaşılsa da, bu lezyonlar geçiş gösterebilen ve bir arada bulunabilen lezyonlardır. Rezeksiyon materyallerinin histopatolojik incelemelerinde özellikle FKD, heterotopi ve mikrodisgenezinin birlikte görüldüğü olgular sıktır.

3.Fokal Kortikal Displazi Histopatolojik Sınıflama

NMB oldukça geniş bir dizi histopatolojik anormallığı kapsar. Kortikal displazide histolojik tanı kriteri olarak saptanan bulgular, disorganizasyon zemininde görülen dismorfik nöronlar, balon hücreleri, atipik dev hücreler , immatür nöronlar ve heterotopik nöronlardır. Bunların hepsi bir arada olabileceği gibi yalnızca dislaminasyon yada bir kaçı bir arada görülebilir (8). Taylor epilepsi cerrahisi uygulanan 10 epileptik hastanın rezeksiyon materyalleri için, elle muayene veya çıplak gözle tespit edilemeyen ancak mikroskopik incelemelerde bir mikroskopik anormallik vardı diye belirtmiştir. Histolojik olarak büyük tuhaf nöronlar, vakaların çoğunda ilk kortikal tabaka

hariç tüm tabakalara dağılmıştı, vakalarda muhtemelen glial kökenli grotexs hücrelerde etkilenen korteksin altındaki beyaz akmaddede bulunuyordu, bu tür anormallik bir malformasyon gibi görünüyor, tuberoskleroza andırıyor diye rapor etmiştir. Yazısının sonunda ‘ bu kümelenmiş egzotik sinir hücresi popülasyonları belirli fokal epilepsi formlarının elektriksel ve klinik belirtilerinin temelini oluşturmaktadır’ diyerek ilk kortikal displazi teriminin tanımlamasını yapmıştır (9).

Palmini ve Lüders 2002’de kortikal gelişim anormalliklerinin dirençli epilepsinin önemli bir nedeni olduğunu ve genellikle cerrahi tedavi düşünülmesine yol açtığını belirterek, histopatolojik , görüntüleme ve mümkünse klinik/ elektrofizyolojik özellikleri içeren pratik bir sınıflandırma gerektiğini, böylelikle cerrahi stratejilerin belirlenebileceğini, tıbbi ve cerrahi prognozlarının öngörülebileceğini vurgulamışlardır. Bu tür bir sınıflandırma şemasında kortikal displazi sınıflanmasına vurgu yapmışlar ve öneri sunmuşlardır (10). Bu FKD sınıflandırması aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 2).

Tablo 2: Fokal Kortikal Displazi’de Palmini Sınıflaması

FOKAL KORTİKAL DİSPLAZİ	
Fokal Kortikal Displazi Tip 1	Fokal Kortikal Displazi Tip 2
Tip I A : Dislaminasyon	Tip II A : Dislaminasyon + Dismorfik nöronlar
Tip I B : Dislaminasyon + Dev/ İmmatür nöronlar	Tip II B : Dislaminasyon + Dismorfik nöronlar + Balon hücreleri

Palmini 2004 yılında epilepsi ilişkili kortikal displaziler ile ilgili sınıflandırma konusunda tutarlı bir terminoloji için zorluklar yaşandığını FKD ile ilgilenen epileptologlar, nöroradyologlar ve nöropatologların bu sorunu gözden geçirmeleri gerektiğini tekrar vurguladığı yazısında ; serebral kortekste karşılaşılan anormal hücreler için özel bir terminoloji gerektiğini, mikrodisejenezi teriminin terkedilmesini, FKD heterojen terimi altındaki histopatolojik özelliklerin basit bir sınıflandırma tekrar önermişlerdir. Palmini ve arkadaşlarının önerdiği bu sınıflama halen yaygın olarak kullanılmaktadır.

4.Klinik Özellikler

Çoğu malformasyonda olduğu gibi FKD insidansı bilinmemektedir. Gelişmiş nöroradyolojik yöntemlerinin kullanılmaya başlamasından önce FKD tanısı , çıkarılan cerrahi dokunun histopatolojik incelemesi ile konulabiliyordu. 7374 olguluk bir otopsi serisinde %1,7 ‘inde FKD bildirilmiştir . Epilepsili hastalarının % 46,5’inde saptanmıştır. Diğer

yandan kranial MRG’de kortikal displazis olan olguların %77-90’ı nöbetlere sahiptir. FKD’in klinik özelliklerine bakıldığında; displastik alan çok büyük olmadığı sürece ağır nörolojik kayıp olmaz. İlk cerrahi serilere bakıldığında, temporal lob cerrahisi daha fazla yapıldığından daha çok temporal lobda görüldüğüne dair kanı vardı. Ancak sonraki çalışmalarda frontal ve santral lobda sık görüldüğü bildirilmektedir (11,12,13). Ekstratemporal kortikal displazili hastalarda daha erken yaşta, daha dirençli nöbetler ve daha yüksek oranda mental retardasyon ve gelişim geriliği dikkat çekmektedir. Epilepsinin başlangıç yaşı ilk dekatda erken çocukluk dönemindedir. Daha ileri yaşda başlangıç nadirdir (14). Hastalarda birden fazla nöbet tipi görülebilir. Parsiyel nöbetler sıktır. Palmini’nin bir serisinde santral bölgedeki displazilerde tonik yada atonik düşme nöbetleri daha sık olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada %15,8 oranında status epileptikus bildirilmiştir. FKD en epileptojenik ve antiepileptik tedaviye dirençli lezyonlardır. Bu hastalarda yüksek oranda jeneralize tonik klonik nöbetlere dönüş görülebilir.

5.Fokal Kortikal Displazide Epilepsi Cerrahisi

Yukarıda da belirtildiği gibi , FKD çocukluk yaş grubunda epilepsiye neden olan , bu grupta en sık görülen gelişimsel anomalidir. Bu grup hem hasta seçimi hem de cerrahi tedavisi açısından en güç olan gruptur. Nöbet kontrolünde başarı doğru hasta seçimine bağlıdır. Doğru hasta seçiminde, lezyon ve epileptojenik zon ilişkisinin semiyolojik, elektrofizyolojik ve radyolojik olarak doğru tanımlanması ve cerrahi rezeksiyon sınırlarının fonksiyonel defisit yaratmayacak şekilde yapılabilir olmasıdır.

5.1.Preoperatif İncelemeler

Preoperatif değerlendirmede ilk aşama nöbetlerin klinik, semiyolojik değerlendirilmesi, displastik alanın elektrofizyolojik ve radyolojik olarak gösterilmesidir. Eğer yapısal radyolojik incelemeler nöbet semiyolojisi ve EEG ile uyumluysa cerrahiye aday kabul edilir. Yapılacak olan cerrahide hedef histolojik ve elektrofizyolojik olarak anormal korteksin yani lezyonel ve epileptojenik zonun haritalanmasıdır. Bu amaçla yapılan incelemeler şunlardır.

5.1.1.Uzun süreli video-EEG monitörizasyon

Epilepsiye sahip hastaların iktal ve interiktal skalp video-EEG monitörizasyonu tanıda altın standarttır. FKD’de skalp EEG aktivitesi devamlı, ritmik yavaş keskin ve diken şeklindedir (15). İktal deşarjların patognomonik olarak düşük amplitüdürlü hızlı ritimleri takiben orta amplitüdürlü ritmik aktivite gösterdiği ve bu bulgunun yüksek oranda epileptojenik

olduğu düşünülmüştür. Elektrokortikografi yapılırken displastik korteksin üzerinde devamlı diken dalga aktivitesi görülür. Bu bulgu tüm hastaların %67'sinde izlendiği bildirilmiştir (16). Bu durum kortikal tümörlerde görülmez. Bu bilgilerle nöbet başlangıç alanı lateralize ve lokalize edilir. Kortikal displazi dirençli parsiyel epilepsilerle ilişkilidir. Bu yüksek dereceli epileptojenik aktivitenin EEG karşılığını, intraoperatif elektrokortikografi sırasında doğrudan displastik alandan kaydedilen sürekli veya sık ritmik deşarjlarla tanımlandı. FGD'nin epileptojenik olduğunu ve bu intrinsik epileptojenik displastik kortikal dokunun intraoperatif elektrokortikografi ile tanımlanmasının en iyi nöbet kontrolü için eksizyonun kapsamını belirlemede kritik olduğu düşünüldü (17). Ritimli epileptiform deşarjlar bulunduğunda fokal kortikal displazi lezyonlarının mevcut olması muhtemeldir (18). Skalp elektrotları ile yapılan EEG epileptojenik alanı lokalize etmede yetersiz kaldığında invaziv EEG yapılmalıdır. Bu teknikde subdural grid ve strip elektrotlar kullanılarak, gerektiğinde derin elektrotlar epileptojenik olduğu düşünülen kortikal yüzeye yerleştirilir. Hastanın EEG ve video kayıtları bu elektrotlar aracılığı ile yapılır. Ayrıca bu teknikle ekstraoperatif olarak nöbet kaydı almaya, kortikal stimülasyonla fonksiyonel haritalamaya da olanak sağlar.

5.1.2. Görüntüleme yöntemleri

FGD değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) en sık kullanılan en yararlı görüntüleme yöntemidir. Ancak her türlü sekans kullanımına rağmen az olmayan sıklıkta lezyonu göstermede yetersiz kalabilir. Yapısal ve fonksiyonel MRG teknikleri ile kortikal displazi tanısı %50-70'lere ulaşır. Yüksek çözünürlüklü MRG teknikleri mutlaka gereklidir. Anormal giral yapılar, sulkusların yüzeyleşmesi, kortikal kalınlık artışı, gri beyaz cevher ayrımının bozulması, T2 ağırlıklı çekimlerde artmış subkortikal intensite en çok izlenen MRG bulgularıdır. Derin bir sulkusun içinde yer alan FGD tip II dahil olmak üzere ince FGD'ler genellikle gözden kaçırılır ve özel MRG dizilerin ve işleme yöntemlerinin kullanılmasını gerektirir. 7 Tesla MRI'nin ek değeri henüz kanıtlanmamıştır (19).

Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri arasında fonksiyonel MRG en çok kullanılandır. Non invaziv fonksiyonel haritalamaya olanak sağlar. Ayrıca cerrahi alan komşuluğundaki fonksiyonel korteks alanlarının belirlenmesinde kullanılır. Fonksiyonel MRG dışında SPECT, PET, ictal SPECT/MRG füzyonu olan SISCOM giderek artan oranda kullanılmaktadır (20).

Brazdil ve arkadaşları MRI-negatif fokal epilepsi hastalarında çeşitli ileri düzey fonksiyonel, metabolik ve yapısal nöro görüntüleme tekniklerinin

sonuçları arasındaki uyumu araştırmak üzere yaptıkları çalışmanın sonuçlarına bildirdiler. Çalışmalarında sırasıyla altı ileri düzey nörodiagnostik teknik uyguladılar (SISCOM, İktal FDG-PET, İKTAL f-MRG, postiktal difüzyon ağırlıklı görüntüleme, voxel tabanlı morfometri ve MRG spektroskopisi). İnvaziv EEG kayıtlarının çoğu nörogörüntülemenin anormal bulgular gösterdiği bölgede epileptojenik alanı ortaya çıkardığını, uyumlu olduğunu, bu verilerle cerrahi rezeksiyon yapıldığını ve cerrahinin nöbetsizlikle sonuçlandığını bildirdiler. Histopatolojik bulgular hafif fokal kortikal displazi gösterdiğini belirttiler (21). Son yıllarda FDG-PET/MR füzyon tekniği ile geliştirildiğinden FKD için, özellikle FKD tip 1 ve normal MRG'ye sahip hastalarda %98'e kadar daha yüksek hassasiyet sağlamıştır (22).

Magnetoensefalografi (MEG) korteks tarafından indüklenen manyetik alanın kaydedilmesiyle beynin elektriksel aktivitesini gösteren invaziv olmayan tekniktir. MEG ile MRG görüntüleri birleştirilerek , özellikle odak boyutunu değerlendirmede yararlı bulunmuştur (23).

5.2.Cerrahi yaklaşım

Cerrahi adayı kabul edilen hastalar önce MRG pozitif ve MRG negatif olarak gruplandırılır. MRG negatif olan hasta grubu cerrahi karar açısından en zor gruptur. MRG de FKD görünür olan grup ise cerrahi açıdan daha az komplikedir. Eğer bu hastaların, nöbet semiyolojisi, EEG, MRG bulguları ile korele ise cerrahi rezeksiyon planlanır. Burada sorun rezeksiyon sınırlarının planlanabilmesidir. Bu planlamayı epileptojenik zon ve fonksiyonel alanların ilişkisi belirler. Eğer belirlenen epileptojenik alan ve lezyon fonksiyonel alanla üst üste yada yakın ise rezeksiyon alanını invaziv monitörizasyon ve kortikal stimülasyon ile güvenli rezeksiyon sınırlarını belirlemek gerekir. MRG negatif vakalarda invaziv EEG video monitörizasyonu ve PET ile epileptojenik zon tespit edilmelidir. Her iki hasta grubunda rezeksiyon alanının tespitinin ardından bu bilginin ameliyat alanına aktarılması gerekir. Çünkü cerrahi esnasında tümörlerden farklı olarak displastik doku cerrahi sırasında normal beyin dokusundan ayırte edilmesi güç olabilir. Cerrahi esnasında bazı olgularda displastik alanlar, avasküler, normale göre daha yassı görünümde giruslar olarak ayırte edilebilir. Cerrahi esnasında anormal görünüm oranı %42 olarak bildirilmektedir (17). Yarıya yakın olguda cerrahi esnasında anormal görünüm tespit edilemez. FKD'de cerrahi teknik esas olarak displastik alanın subpial rezeksiyonudur. Eğer displastik lezyon fonksiyonel alanlar içinde de devam ediyorsa "multipl subpial transseksiyon (MST) tekniği kombine edilebilir.

Kortikal displazide diğerk bir sorun histopatolojik olarak anormal olan alanın , MRG'de ve hatta EEG'deki alanın dışına taşmasıdır. Bu hastalarda tespit edilen odak ve lezyon çıkarılsa bile tam nöbetsizlik sağlanamayabilir. Bu durumda aşamalı rezeksiyon yada ekstansif rezeksiyon yaklaşıma ihtiyaç duyulabilir. Bu yaklaşımda ilk aşamada invaziv monitörizasyon için subdural elektrotlar yerleştirilir, kraniotomi kapatılır hasta monitorizasyona alınır, tamamlandıktan sonra tekrar ameliyata alınır ve epileptik odak rezek edilir. Bu aşamada rezeksiyon alanı çevresine tekrar subdural elektrotlar yerleştirilir. Hasta ikinci kez invaziv monitörizasyona alınır. Bu sırada yeni epileptojenik alan tespit edilirse üçüncü aşamada tekrar ameliyata alınır, elektrotlar kaldırılır, rezeksiyon uygulanır. Ekstensif rezeksiyon tekniğinde ise rezeksiyon sınırlarında frozen örneği eşliğinde , örnekler normal beyin dokusu alanına ulaşana kadar rezeksiyona devam edilir yada peroperatif elektrokoktografik eşliğinde kayıtlarda tüm anormal aktivite alanlarını içine alacak şekilde rezeksiyon gerçekleştirilir (24). Rezektif cerrahi, lezyonun yeri, derecesi ve histopatolojik anormalliklerin kapsamına bağlı olarak, birçok medikal tedaviye dirençli hastada nöbet sıklığını ortadan kaldırabilir veya önemli ölçüde azaltabilir. En iyi sonuçlar, hem MRP'de görülebilen lezyonun hem de iktal elektroensefalografik aktivite gösteren kortikal alanların tam veya büyük ölçüde çıkarılması durumunda elde edilir. Bu, histopatolojik anormallik derecesi hafif ila orta derecede olduğunda veya lezyon temporal lobda olduğunda daha olasıdır. Daha şiddetli histopatolojik anormallikler ve merkezi insular veya çok loblu lezyonlar genellikle daha az olumlu sonuçlara yol açar. Çünkü ya görselleştirilen lezyonun büyük çıkarılması pratik değildir ya da lezyon mikroskopik olarak MRG'de gösterilenden daha geniştir. FKD ilişkili infantil spazmlar ve hemimegalensefali hastaları için çok loblu rezeksiyon veya hemisferektomi genellikle nöbet kontrolünde dramatik bir iyileşme ile ilişkilidir. Seçilmiş, inatçı düşme nöbetleri olan yaygın FKD'li hastalarda kallozotomi yapılabilir (25).

Cerrahi tedavi de lezyon rezeksiyonu, lobektomiler ve hatta hemisferektomiler yapılmaktadır. Daha sınırlı ameliyatlar yaşlı hastalarda, genellikle temporal lob içinde yer alan FKD tip I'de yapılmaktadır (26). Daha genç hastalar genellikle FKD tip II'ye sahiptir. Bu lezyonlar daha yaygın ve sıklıkla ekstraparotordaldir. Ekstraparotordal olarak sıklıkla frontal lobdadır. Bu durumda hemisfer dominansına göre lobektomiler planlanabilir. Literatüre göre rezeksiyon cerrahisi ile %60-80 nöbet kontrolü sağlanmaktadır. En iyi prognoz faktörü total rezeksiyondur. Total rezeksiyon tanımı MRG'de görülebilen lezyonun veya EEG ile belirlenen epileptik odakların total çıkarımıdır (27). Tüm bunlara rağmen FKD'de tam nöbetsizlik oranı %30-60 arasında değişmektedir. Eğer MRG'de lezyon varsa nöbetsizlik oranı

%80'lere ulaşabilmektedir. MRG negatif olgularda bu oran %30'lara kadar düşmektedir. Bir diğer prognoz faktörü PET'dir. Eğer PET'de hipometabolik alan varsa ve EEG , MRG , nöbet semiyolojisi ile uyumlu ise nöbetsizlik oranı %75, PET bulguları körele değilse %30 olarak bildirilmektedir (28). Sonuç olarak güvenli cerrahi tekniklere ve gelişmiş nörogörüntüleme yöntemlerine rağmen FKD'nin tedavisinde güçlükler devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Lois C, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. *Science*. 1996 Feb 16;271(5251):978-81. doi: 10.1126/science.271.5251.978. PMID: 8584933.
2. Doe CQ, Goodman CS. Early events in insect neurogenesis. I. Development and segmental differences in the pattern of neuronal precursor cells. *Dev Biol*. 1985 Sep;111(1):193-205. doi: 10.1016/0012-1606(85)90445-2. PMID: 4029506.
3. Doe CQ, Goodman CS. Early events in insect neurogenesis. II. The role of cell interactions and cell lineage in the determination of neuronal precursor cells. *Dev Biol*. 1985 Sep;111(1):206-19. doi: 10.1016/0012-1606(85)90446-4. PMID: 4029507.
4. Barkovich AJ, Lyon G, Evrard P. Formation, maturation, and disorders of white matter. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992 Mar-Apr;13(2):447-61. PMID: 1566710; PMCID: PMC8333207.
5. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*. 2012 May;135(Pt 5):1348-69. doi: 10.1093/brain/aws019. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22427329; PMCID: PMC3338922.
6. Rickert CH. Cortical dysplasia: neuropathological aspects. *Childs Nerv Syst*. 2006 Aug;22(8):821-6. doi: 10.1007/s00381-006-0126-3. Epub 2006 Jun 9. PMID: 16763857.
7. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971 Aug;34(4):369-87. doi: 10.1136/jnnp.34.4.369. PMID: 5096551; PMCID: PMC493805.
8. Palmini A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A, Tampieri D, Gloor P, Quesney F, Andermann E, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol*. 1995 Apr;37(4):476-87. doi: 10.1002/ana.410370410. PMID: 7717684.
9. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971 Aug;34(4):369-87. doi: 10.1136/jnnp.34.4.369. PMID: 5096551; PMCID: PMC493805.
10. Palmini A, Lüders HO. Classification issues in malformations caused by abnormalities of cortical development. *Neurosurg Clin N Am*. 2002 Jan;13(1):1-16, vii. doi: 10.1016/s1042-3680(02)80002-x. PMID: 11754312.

11. Fauser S, Huppertz HJ, Bast T, Strobl K, Pantazis G, Altenmueller DM, Feil B, Rona S, Kurth C, Rating D, Korinthenberg R, Steinhoff BJ, Volk B, Schulze-Bonhage A. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain*. 2006 Jul;129(Pt 7):1907-16. doi: 10.1093/brain/awl133. Epub 2006 May 19. PMID: 16714316.
12. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain*. 1995 Jun;118 (Pt 3):629-60. doi: 10.1093/brain/118.3.629. PMID: 7600083.
13. Gupta A, Carreño M, Wyllie E, Bingaman WE. Hemispheric malformations of cortical development. *Neurology*. 2004 Mar 23;62(6 Suppl 3):S20-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000119805.69632.33. PMID: 15037674.
14. Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Andermann E, Wright G. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol*. 1991 Dec;30(6):741-9. doi: 10.1002/ana.410300602. PMID: 1789691.
15. Fauser S, Huppertz HJ, Bast T, Strobl K, Pantazis G, Altenmueller DM, Feil B, Rona S, Kurth C, Rating D, Korinthenberg R, Steinhoff BJ, Volk B, Schulze-Bonhage A. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain*. 2006 Jul;129(Pt 7):1907-16. doi: 10.1093/brain/awl133. Epub 2006 May 19. PMID: 16714316.
16. Bautista JF, Foldvary-Schaefer N, Bingaman WE, Lüders HO. Focal cortical dysplasia and intractable epilepsy in adults: clinical, EEG, imaging, and surgical features. *Epilepsy Res*. 2003 Jun-Jul;55(1-2):131-6. doi: 10.1016/s0920-1211(03)00118-9. PMID: 12948622.
17. Palmini A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A, Tampieri D, Gloor P, Quesney F, Andermann E, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol*. 1995 Apr;37(4):476-87. doi: 10.1002/ana.410370410. PMID: 7717684.
18. Gambardella A, Palmini A, Andermann F, Dubeau F, Da Costa JC, Quesney LF, Andermann E, Olivier A. Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996 Apr;98(4):243-9. doi: 10.1016/0013-4694(95)00266-9. PMID: 8641147.
19. Urbach H, Kellner E, Kremers N, Blümcke I, Demerath T. MRI of focal cortical dysplasia. *Neuroradiology*. 2022 Mar;64(3):443-452. doi:

- 10.1007/s00234-021-02865-x. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34839379; PMCID: PMC8850246.
20. Zheng R, Chen R, Chen C, Yang Y, Ge Y, Ye L, Miao P, Jin B, Li H, Zhu J, Wang S, Huang K. Automated detection of focal cortical dysplasia based on magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Seizure*. 2024 Apr;117:126-132. doi: 10.1016/j.seizure.2024.02.009. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38417211.
21. Brázdil M, Mikl M, Chlebus P, Pazourková M, Novák Z, Chrastina J, Prásek J, Bolcák K, Fojtíková D, Horký J, Tomčík J, Lzicarová E, Rektor I. Combining advanced neuroimaging techniques in presurgical workup of non-lesional intractable epilepsy. *Epileptic Disord*. 2006 Sep;8(3):190-4. PMID: 16987739.
22. Salamon N, Kung J, Shaw SJ, Koo J, Koh S, Wu JY, Lerner JT, Sankar R, Shields WD, Engel J Jr, Fried I, Miyata H, Yong WH, Vinters HV, Mathern GW. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology*. 2008 Nov 11;71(20):1594-601. doi: 10.1212/01.wnl.0000334752.41807.2f. PMID: 19001249; PMCID: PMC2676967.
23. Bast T, Oezkan O, Rona S, Stippich C, Seitz A, Rupp A, Fauser S, Zentner J, Rating D, Scherg M. EEG and MEG source analysis of single and averaged interictal spikes reveals intrinsic epileptogenicity in focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2004 Jun;45(6):621-31. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.56503.x. PMID: 15144427.
24. Lüders H, Schuele SU. Epilepsy surgery in patients with malformations of cortical development. *Curr Opin Neurol*. 2006 Apr;19(2):169-74. doi: 10.1097/01.wco.0000218234.67840.cb. PMID: 16538092.
25. Palmini A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Paglioli E, Paglioli Neto E, et al. Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35 Suppl 6:S57-71. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb05989.x. PMID: 8206015.
26. Kim DW, Lee SK, Chu K, Park KI, Lee SY, Lee CH, Chung CK, Choe G, Kim JY. Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia. *Neurology*. 2009 Jan 20;72(3):211-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000327825.48731.c3. Epub 2008 Nov 12. PMID: 19005176.
27. Colombo N, Tassi L, Galli C, Citterio A, Lo Russo G, Scialfa G, Spreafico R. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Apr;24(4):724-33. PMID: 12695213; PMCID: PMC8148665.
28. Alexandre V Jr, Walz R, Bianchin MM, Velasco TR, Terra-Bustamante VC, Wichert-Ana L, Araújo D Jr, Machado HR, Assirati JA Jr, Carlot-

ti CG Jr, Santos AC, Serafini LN, Sakamoto AC. Seizure outcome after surgery for epilepsy due to focal cortical dysplastic lesions. *Seizure*. 2006 Sep;15(6):420-7. doi: 10.1016/j.seizure.2006.05.005. Epub 2006 Jun 19. PMID: 16787751.

