

## RINGKASAN

### A. Latar belakang

Epilepsi merupakan kelainan otak kronik yang ditandai oleh serangan kejang spontan berulang, adanya predisposisi dengan disertai gagalnya fungsi neurobiologi, kognitif, psikologi dan sosial.(ILAE, 2005) Di seluruh dunia jumlah penderita penyandang epilepsi mencapai 40-50 juta atau 0,5-1% dari populasi umum. Rata-rata prevalensi epilepsi aktif di dunia 8,2/1000 penduduk, dan 50% nya merupakan pasien dengan serangan parsial (16 pasien dengan serangan parsial kompleks aktif pada 6000 populasi). Serangan parsial berasal dari lobus temporalis ditemukan pada sekitar 60-70% kasus.

Epilepsi Lobus Temporalis Mesial (ELTM) merupakan salah satu bentuk epilepsi pada dewasa yang sering menjadi epilepsi intractabel. Hampir 20% dari seluruh pasien epilepsi merupakan epilepsi intractabel. Di Indonesia jumlah penyandang epilepsi sekitar 1,1 juta dari 220 juta penduduk (bila diasumsikan jumlah penderita epilepsi 0,5% dari populasi umum), dengan 276 sampai 386 ribu merupakan epilepsi intractabel (refrakter) terhadap *anti epileptic drug* (AED). Komorbiditas dan mortalitas penyakit ini cukup tinggi.

Sklerosis hipokampus merupakan penyebab tersering ELT intractabel, yang memberikan hasil cukup memuaskan dengan terapi pembedahan, hampir 65% akan bebas kejang, sedangkan 10-15% tidak terjadi peningkatan kejang. (Engel, et al., 2003; Wiebe, et al., 2001) Terapi pembedahan ini membutuhkan ketepatan diagnosis dalam menentukan lokasi dan lateralisasi zona epileptogenesis supaya memberikan hasil pasca operasi yang lebih baik, yang didapat dari diagnosis elektroklinis, didukung pencitraan yang tepat. Sekitar 20-30% pasien epilepsi fokal intractabel tidak dapat terdeteksi dengan pemeriksaan MRI standar (normal).

Pemeriksaan MRI kualitatif standar (hiperintensitas pada T2 dan FLAIR), mempunyai akurasi yang cukup tinggi, tetapi tidak dapat mendiagnosis pada kasus-kasus nonlesional, lesi simetris bilateral, lesi dengan lateralisasi tidak jelas atau meragukan. Pada kasus-kasus MRI standar yang tidak dapat memberikan kesimpulan, dilakukan pemeriksaan PET dan SPECT yang telah dianggap reliabel oleh *International League Against Epilepsy* (ILAE). Pemeriksaan ini belum tersedia luas dan biaya pemeriksaan relatif mahal. Bila secara *imaging* non invasif tidak ditemukan adanya stigmata sklerosis temporal mesial, akan dilakukan monitoring invasif dengan elektroda intrakranial untuk menentukan lokasi kejang antara jaringan neokortek dan temporal mesial. Tindakan ini dirasakan lebih sulit pada kasus-kasus epilepsi dengan MRI-normal.

Berbagai penelitian MRI kuantitatif non invasif dilakukan untuk meningkatkan akurasi dalam mendiagnosis sklerosis hipokampus, termasuk DTI dan MT, yang dikorelasikan dengan berbagai perubahan seluler dan molekuler dengan pemeriksaan histopatologi.

Penelitian menunjukkan pemeriksaan MRI kuantitatif DTI (*mean diffusivity*/ MD dan FA) dan rasio MT, dapat digunakan untuk menentukan lokasi dan lateralisasi substrat epileptogenik yang dapat dibuktikan secara histopatologi. Tetapi korelasi MD, FA dengan histopatologi seperti *axonal sprouting* baru diteliti pada hewan coba, belum dilakukan pada manusia.

Pemeriksaan MRI multiparametrik DTI dan MT diperkirakan dapat menambah akurasi diagnosis sklerosis hipokampus. Belum ada penelitian uji diagnostik DTI dan MT dalam mendeteksi sklerosis hipokampus yang pemeriksaan MRInya normal.

## **B. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah menilai peran pemeriksaan MRI DTI (MD dan FA) dan MT (rasio MT) dalam mendeteksi sklerosis hipokampus pada Epilepsi Lobus Temporalis Mesial Intraktabel dengan MRI-normal serta menganalisis nilai diagnostik MD, FA dan rasio MT, sebagai metode diagnosis non invasif sklerosis hipokampus yang diukur dari derajat *neuronal loss*, *gliosis* dan *axonal sprouting*.

## **C. Metode Penelitian**

Rancangan penelitian adalah penelitian observasional analitik, dengan desain uji diagnostik. Desain ini digunakan untuk menilai kemampuan pemeriksaan MRI kuantitatif dengan DTI (MD dan FA) dan rasio MT dalam mengidentifikasi sklerosis hipokampus pada epilepsi lobus temporalis (ELT) dengan MRI normal dengan baku emas histopatologi. Histopatologi sklerosis hipokampus dinilai dari *neuronal loss*, *gliosis* dan *axonal sprouting* dengan pengecatan imunohistokimia NeuN, GFAP dan Neuropeptide Y (NPY). Pada penelitian ini dinilai akurasi MD, FA dan rasio MT dalam mendeteksi *neuronal loss*, *gliosis* dan *axonal sprouting*, meliputi sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif. Disamping itu juga menilai korelasi MD, FA, rasio MT dengan *neuronal loss*, *gliosis* dan *axonal sprouting* serta menghitung dan membandingkan *Area Under Curve* (AUC) *Receiver Operator Curve* (ROC) MD, FA dan rasio MT dalam mendeteksi *neuronal loss*, *gliosis* dan *axonal sprouting*.

Populasi target penelitian ini adalah penderita epilepsi lobus temporalis mesial. Populasi terjangkau adalah penderita epilepsi lobus temporalis mesial yang didiagnosis secara elektroklinis, menjalani pemeriksaan MRI di RS Elisabeth dan RSUP dr Kariadi Semarang dan menjalani terapi pembedahan di RSUP dr. Kariadi Semarang dan RS Telogorejo Semarang.

Pada penelitian ini sampel yang digunakan adalah penderita epilepsi lobus temporalis mesial yang didiagnosis secara elektroklinis berdasarkan kriteria ILAE: 1) semiologi

konsisten dengan ELTM, biasanya berupa: *epigastric*, *autonomic*, atau *psychic auras* diikuti *behavioral arrest*, *progressive clouding of consciousness*, *oroalimentary* dan *manual automatisms*, serta *autonomic phenomena*; 2) unilateral atau bilateral anterior dan *mesial temporal interictal spikes*; 3) video *electroencephalogram* monitoring dengan onset *seizure* khususnya berasal dari lobus temporalis; 4) TLE intraktabel yang didefinisikan sebagai gagal respon 2 *antiepileptic drug* (AED) setelah dicoba secara adekuat (dilakukan oleh spesialis bedah saraf, spesialis saraf), pemeriksaan MRI (standar, DTI dan MT) di RS Elisabeth dan RSUP dr. Kariadi Semarang, serta menjalani terapi pembedahan di RS dr. Kariadi Semarang dan RS Telogorejo Semarang, yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut:

- a. Umur  $\geq 7$  tahun
- b. Memenuhi syarat pemeriksaan MRI (tidak menderita klaustrofobi)
- c. Tersedia spesimen hipokampus dari pembedahan untuk pemeriksaan histopatologi
- d. Bersedia mengikuti penelitian

*Drop out* bila spesimen histopatologi tidak dapat dianalisis

Pemilihan subjek penelitian dilakukan dengan metode *consecutive sampling*, yaitu berdasarkan kedatangan penderita ELT untuk melakukan pemeriksaan di RS dr Kariadi dan RS Telogorejo Semarang. Penderita yang memenuhi kriteria penelitian akan digunakan sebagai subyek penelitian.

## **D. Hasil Penelitian**

### **1. Karakteristik klinis**

Selama periode penelitian didapatkan 23 orang dengan ELTM intraktabel dan 10 subyek sehat (non ELTM). Seluruh subyek mendapatkan pemeriksaan MRI standar, MRI DTI dan MRI MT, dan menjalani pembedahan. Kelompok sehat tanpa riwayat ELTM sebanyak 10 orang dan tidak dilakukan operasi. Teknik operasi *Selective Amigdalo Hippocampectomy* (SAH) dilakukan pada sebanyak 10 subyek, dan *Anterior Temporal Lobectomy* (ATL) pada 13 subyek.

Rerata umur kelompok ELTM adalah 24 tahun, termuda 14 tahun dan tertua 41 tahun, dan terbanyak masuk dalam kelompok umur  $\leq 20$  tahun sebanyak 11 orang (47,78%). Rerata usia pada kelompok sehat non ELTM usia 31 tahun (dengan rentang 26-36 tahun). Rerata usia kelompok kontrol lebih tua dibandingkan kelompok ELTM, dengan uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna ( $p=0,19$ ). Jenis kelamin subyek dengan ELTM sebanyak 12 orang perempuan (52,17%) dan laki-laki 11 orang (47,83%). Jenis kelamin kelompok kontrol sebagian besar adalah perempuan sebanyak 70% dan laki-laki 30%. Riwayat pendidikan subyek, SLB 1 orang (4,35%), SLTP 7 orang (30,43%). Tingkat pendidikan SMA

keatas sampai S2 sebanyak 15 orang (65,22%). Sedangkan pada kelompok kontrol, semuanya berpendidikan S1.

Rerata lama sakit subyek adalah 12,9 tahun dengan rentang 2-32 tahun. Rerata onset pada usia 11,1 tahun dengan rentang onset termuda 1 tahun dan tertua onset pada usia 22 tahun. Sebagian besar subyek tidak bekerja sebanyak 65,22%. Tingkat kecerdasan subyek dinilai dari IQ sebagian besar berada pada rentang 90-109 (rata-rata) sebanyak 34,78% dan  $\leq 69$  ditemukan pada 4orang (17,39%).

Pemeriksaan MRI standar didapatkan 11 orang (47,83%) dengan sklerosis hipokampus, 10 orang T2 tampak normal (43,48%), 1 displasia, 1 heterotopia. Lateralisasi pemeriksaan T2 MRI dengan sklerosis hipokampus ke kanan 4, ke kiri 6, 10 tidak jelas, bilateral 1, 2 kanan (displasia dan heterotopia).

T2 Matlab adalah data T2 yang dikuantifikasi dengan menggunakan *software* berbasis matlab. Pada kelompok sklerosis hipokampus dan FCD didapatkan nilai T2 Matlab dan MD yang lebih tinggi bermakna dibandingkan kontrol, sedangkan nilai FA, rasio MT, dan rasio MT matlab lebih rendah bermakna dibandingkan dengan kontrol. Rasio MT matlab adalah nilai rasio MT yang dinormalkan dengan metode matlab.

Pada subyek dengan MRI normal, kemampuan lateralisasi T2 Matlab, MD, FA dan rasio MT dibandingkan EEG adalah T 2 Matlab (4/10), MD (7/10), FA (7/10), rasio MT (6/10), rasio MT Matlab (6/10). Kesesuaian lateralisasi MD, FA, rasio MT dan rasio MT matlab lebih tinggi dibandingkan T2 matlab.

Pemeriksaan histopatologi dari sediaan hasil pembedahan, sediaan *fragmented* hipokampus dijumpai pada 11 buah dengan hipokampus yang tervisualisasi hanya pada CA1 (*probably* sklerosis hipokampus). *Focal Cortical Dysplasia* (FCD) sebanyak 12 buah.

Pada 10 subyek ELTM dengan T2 normal, sebanyak 4 subyek (40%) ditemukan sebagai sklerosis hipokampus, dan 6 subyek (60%) dengan FCD pada pemeriksaan histopatologinya. Pada kelompok FCD, ada 4 subyek yang menunjukkan hipokampus dengan lesi hiperintens pada T2 MRI (sklerosis hipokampus).

## 2. Uji diagnostik MRI DTI dan MT

ROC pada MD, FA, rasio MT mendapatkan AUC 0,79; 0,89 dan 0,74. *Cut off point*(COP) MD  $1,2637 \times 10^{-3}$ , FA 0,17, rasio MT 17,85%.

### 2.1. Nilai diagnostik MD dalam mendeteksi sklerosis hipokampus

Uji diagnostik MD dengan *cut-off point*  $1,2637 \times 10^{-3}$  dalam mendeteksi sklerosis hipokampus mendapatkan hasil sensitivitas sebesar 81,2%, spesifisitas 68,2%, Nilai Duga Positif sebesar 56,2 %, Nilai Duga Negatif adalah 82,2%.

Uji korelasi MD dengan derajat *neuronal loss*, *gliosis* dan *axonal sprouting* menunjukkan tidak ada korelasi bermakna ( $> 0,05$ ).

### 2.2. Nilai diagnostik FA dalam mendeteksi sklerosis hipokampus

Sensitivitas dan spesifisitas tertinggi dijumpai pada FA dengan *cut-off point* 0,17. Nilai sensitivitas adalah 81,8%, spesifisitas 72,3%, nilai duga positif sebesar 64,3%, nilai duga negatif adalah 89,5%.

Hasil uji korelasi menunjukkan bahwa FA mempunyai korelasi negatif bermakna derajat sedang dengan derajat *neuronal loss*, dan *gliosis* secara bermakna. FA menunjukkan korelasi tidak bermakna dengan *axonal sprouting* ( $p=0,53$ ).

### 2.3. Nilai diagnostik rasio MT dalam mendeteksi sklerosis hipokampus

Nilai diagnostik rasio MT dengan *cut-off point* 17,85%, mempunyai sensitivitas cukup tinggi yaitu 81,2%, dengan spesifisitas 68,2%, nilai duga positif 56,2% dan nilai duga negatif 88,2%.

Uji korelasi rasio MT dengan derajat *neuronal loss*, *gliosis* dan *axonal sprouting* menunjukkan tidak ada korelasi bermakna ( $> 0,05$ ).

## E. Pembahasan

Kasus ELTM dengan dugaan sklerosis hipokampus yang tidak jelas atau tampak normal pada pemeriksaan MRI standar bisa ditemukan pada kasus-kasus atrofi bilateral, atrofi unilateral yang tidak jelas dan hipokampus yang tampak simetris. Etiologi epilepsi merupakan rangkaian interaksi yang kompleks yang melibatkan faktor genetik dan lingkungan yang akan mempengaruhi rencana terapi dan prognosis. Lesi yang jelas dapat dinilai adalah sklerosis temporal mesial (sklerosis hipokampus) yang menjadi penyebab ELTM intraktabel terbanyak pada dewasa.

Penyebab epilepsi intractabel selain sklerosis hipokampus adalah epilepsi ekstratemporal yang mencakup hampir 30% kasus, dan pemeriksaan MRI tidak dapat mengidentifikasi lesi tersebut (*Non Lesional Neocortical Epilepsy/NLNE*).NLNE disebabkan oleh FCD sering tidak terdeteksi dengan pemeriksaan MRI rutin, saat ini patologi belum memberikan *outcome* operasi sebaik pada epilepsi dengan lesi yang jelas.Pada kasus epilepsi dengan pemeriksaan MRI normal membutuhkan pemeriksaan multimodalitas untuk dapat menentukan lokasi zona epileptogenik.

Kualitas hiperintens T2 ini dapat dikuantifikasi dengan metode matlab, semakin hiperintens maka angka akan makin besar. Kekurangan metode ini tidak praktis kalau hanya digunakan sebagai skrining dibandingkan cara kualitatif. Kemampuan diagnostik T2 matlab pada penelitian ini ternyata juga cukup baik dengan sensitivitas 81,2%, spesifisitas 68,2%, nilai duga positif 56,2% dan nilai duga negatif 88,2%, hampir sama dengan kemampuan diagnostik MD.

Pada kasus ELTM dengan MRI normal secara histopatologi biasanya hanya menunjukkan malformasi minor seperti *cortical dysgenesis*, dan *gliosis* ringan.Tidak didapatkan korelasi MD dengan derajat *gliosis*, *neuronal loss* dan *axonal sprouting*.Kemungkinan yang perlu difikirkan adalah adanya perubahan mikrostruktural jaringan pada epilepsi kronik, perubahan-perubahan yang terjadi sulit dikelompokkan sebagai penyebab atau akibat, dan ditandai adanya peningkatan MD dan penurunan FA.Peningkatan MD mengindikasikan kerusakan mielin.

Nilai MD berubah sesuai dengan dinamika perjalanan aktivitas penyakit.Nilai MD turun pada fase hiperakut, dan meningkat pada fase subakut karena pengaruh edema vasogenik.*Neuronal loss* dan *gliosis* diduga juga berperan dalam meningkatnya nilai MD sebagai akibat ekspansi kronik kandungan cairan dalam ruang interstisial, meskipun pada penelitian yang peneliti lakukan tidak menunjukkan adanya korelasi MD dengan *neuronal loss* dan *gliosis*.

Studi terkini yang menilai abnormalitas sepanjang jalur serabut, menunjukkan bahwa efek ukuran perubahan MD pada ELT tampaknya sebagai penurunan fungsi jarak anatomi ke lobus temporalis, mencerminkan kolokalisasi perubahan dengan fokus kejang.

FA mempunyai kemampuan diagnostik yang baik dalam mendeteksi sklerosis hipokampus. Berbeda dengan peningkatan MD yang disebabkan oleh kerusakan mielin, penurunan FA disebabkan adanya kerusakan *axon*.*Axonal sprouting* dan reorganisasi sinaps disertai *neuronal loss* merupakan karakteristik sklerosis hipokampus pada neuron girus dentatus. Berkurangnya sel piramidal hipokampus CA3 berhubungan dengan perluasan *axonal sprouting*, yang akan menurunkan fungsi inhibisi girus dentatus. Dalam skala yang lebih luas, penyebaran terjadi juga pada *white matter*. FA fase akut turun menandakan edema

sel dan *loss of fibers*. Pada fase kronik, terjadi peningkatan FA yang diduga mencerminkan *axonal sprouting*, masih dipertanyakan.

Pemeriksaan DTI membandingkan jumlah difusi air dalam *voxel* pada berbagai aksis. Difusi air murni seimbang pada semua aksis dan disebut isotropi, sedangkan pada difusi *white matter* tinggi pada seluruh traktus. MD adalah jumlah total difusi dalam satu *voxel* sedangkan FA adalah pengukuran relatif jumlah anisotropi dalam satu *voxel* (0 bila isotropi, 1 bila anisotropi sempurna). Perubahan pada *white matter* pada pasien ELT dengan sklerosis hipokampus sama dengan pasien tanpa sklerosis hipokampus.

Analisis proses difusi pada molekul air bebas pada MRI otak, dimungkinkan untuk menilai mikrostruktur (difusi yang *restricted* karena adanya persilangan *fiber*, jumlah sel yang besar, demielinisasi atau *gliosis*). Beberapa faktor juga turut mempengaruhi difusi seperti diameter serabut, dan densitas, permeabilitas membran, mielinisasi dimana dapat mempengaruhi arah dan besarnya pergeseran air. FA adalah indeks deviasi difusi air dari pergerakan random sferikal. Sedangkan MD adalah marker skalar besarnya difusi tiap *voxel*. FA mempunyai pola penyebaran cukup luas, sedangkan anomali MD mempunyai distribusi restriksi yang relatif lebih besar.

Pengukuran MT menunjukkan sensitivitas dalam mendeteksi edema, hilangnya struktur sel dan *proteolysis* seperti pada *multiple sclerosis*, iskemia atau neoplasma, serta reaktivitas glia. Pada kasus MRI-normal yang diduga disebabkan oleh etiologi lain seperti adanya disgenesis, atrofi dan *neuronal loss* yang samar, MT mempunyai kemampuan yang rendah.

Perubahan nilai MTR pada penelitian ini tidak berkorelasi dengan derajat *neuronal loss*, *gliosis* dan *axonal sprouting*, hal ini mendukung penelitian sebelumnya yang mendapatkan korelasi perubahan MTR dengan *myelin loss* pada *deep white matter*.

MTR matlab pada penelitian ini tidak mempunyai kemampuan diagnostik yang baik dalam mendeteksi sklerosis hipokampus, kemungkinan disebabkan ketidaksesuaian metode matlab dengan MTR. Hasil ini berbeda dengan kemampuan T2 matlab yang mempunyai kemampuan cukup baik dalam mendeteksi sklerosis hipokampus dan mempunyai kesesuaian lateralisasi dengan EEG yang cukup baik juga.

FCD terjadi karena adanya malformasi perkembangan korteks, merupakan penyebab tersering ELT intraktabel pada anak-anak dan penyebab kedua/ketiga terbanyak pada dewasa. Penyebab ELT intraktabel dewasa adalah sklerosis hipokampus. Klasifikasi FCD yang terbaru diajukan Blumcke (2011) yang merupakan modifikasi klasifikasi Palmieri. FCD tipe 1, memberikan gejala yang ringan dan onset yang lebih lambat. Biasanya terlihat pada usia dewasa, dan memberikan perubahan pada lobus temporalis. Gejala klinis tipe 2 lebih berat dan biasanya dijumpai pada anak-anak. Perubahan ekstensif dijumpai diluar lobus temporalis dengan predileksi lokasi pada lobus frontalis. Tipe 3 klasifikasi baru merupakan gabungan

salah satu tipe 1 atau 2 dengan patologi lain seperti sklerosis hipokampus, tumor, malformasi vaskuler atau patologi didapat lainnya selama fase awal kehidupan. MRI mampu menunjukkan patologi secara jelas terutama pada FCD tipe 2, sedangkan tipe 1 sering tidak jelas terlihat bahkan tampak normal pada pemeriksaan dengan MRI.

Penggunaan analisis dengan suatu metode tertentu yang digabungkan dengan pemeriksaan radiologi terbukti mempunyai sensitifitas cukup baik, seperti *Statistical Parametric Mapping* (SPM) yang digunakan dalam penelitian oleh Rugg Gunn 2003 untuk menormalkan data MTR, mendapatkan hasil yang cukup sensitif dalam mendeteksi *malformation of cortical development* (MCD).

## **F. Simpulan dan Saran**

### **Simpulan**

FA mempunyai nilai diagnostik yang cukup baik dalam mendeteksi sklerosis hipokampus Terdapat asosiasi bermakna derajat sedang FA dengan derajat *neuronal loss*, dan *gliosis*. Terdapat asosiasi tidak bermakna nilai FA dengan *axonal sprouting*. Kesesuaian lateralisasi dengan EEG pada kasus dengan MRI-normal 7 dari 10 kasus.

### **Saran**

Perlunya dilakukan pemeriksaan pada variabel confounding seperti: densitas mielin. Mengikutsertakan penghitungan parameter MD, FA, rasio MT pada lokasi ekstratemporal. Berdasarkan hasil penelitian ini FA dapat dipertimbangkan sebagai pemeriksaan pada kasus-kasus ELTM dengan pemeriksaan MRI tampak normal. Metode matlab pada T2 perlu dipertimbangkan untuk dapat digunakan pada kasus ELT dengan MRI normal.



## SUMMARY

### A. Introduction

Epilepsy is a chronic brain dysfunction characterized by recurrent spontaneous seizure, predispose with neurobiological, cognitive, psychological, and social dysfunction (ILAE, 2005). In the world, number of patients with epilepsy reaches 40-50 millions or 0.5-1% of the population. Mean prevalence of active epilepsy is 8.2/1000 of the population, in which 50% of it are patients with partial seizure (16 patients with active complex partial seizure in 6000 population). Partial seizure of temporal lobe is found in 60-70% cases.

Mesial Temporal Lobe Epilepsy (MTLE) is one type of epilepsy appeared in adults that most often turns into intractable epilepsy. Almost 20% epilepsy will finally become intractable. In Indonesia, epilepsy patients is estimated around 1.1 millions out of 220 million population (with the assumption that number of epilepsy patients is 0.5% of population), in which 276 up to 386 thousand are intractable epilepsy (refractor) against anti epileptic drug (AED). Both commorbidity and mortality of this disease is quite high.

Hippocampal sclerosis is the most common cause of intractable ELT. In this case, a surgery will give a satisfying result, i.e. almost 65% will be free from seizure, while 10-15% show no increase in seizure (Engel, et al, 2003; Wiebe, etal, 2001). This surgery needs a diagnostic precision in determining the location as well as epileptogenic zone lateralisazion in order to get a better surgery result through electroclinical diagnosis, supported with precise imaging.

A standardized qualitative MRI examination (hyperintensity on T2 and FLAIR) shows high accuracy, yet it cannot diagnose nonlesional cases, bilateral symmetrical lesion, lesion with unclear or uncertain lateralization. In cases with inconclusive MRI result, PET and SPECT examinations that are considered reliable by ILAE are carried out. These types of examination are not largely available and expensive. When mesial temporal sclerosis stigmata can not be determined through non invasive imaging, then invasive monitoring with intracranial eletrode will be used to determine the location of seizure between neocortex and mesial temporal tissue. This is found to be more difficult to be applied in epilepsy cases with normal MRI.

Various quantitative MRI examinations are conducted in order to increase the accuracy of diagnosing hippocampal sclerosis, including DTI and MT, which correlated with various celular and molecular changes in histopathology examinations. Research shows that DTI quantitative examination (mean diffusivity and FA) as well as MT ratio can be used to determine the location and epileptogenic substrate lateralization that can be histopatologically

proven. However, MD correlation, FA with histopathology such as axonal sprouting have been merely applied to guinean pigs, and not yet to human.

DTI and MT multiparametric MRI examination is supposed to escalate the accuracy of hippocampal sclerosis diagnosis. Only few researches on DTI and MT diagnostic test have been found to detect hippocampal sclerosis with normal MRI.

## **B. Objective of the research**

The objective of the reasearch is to evaluate the role of MRI DTI (MD and FA) and MT (MT ratio) examinations in detecting hippocampal sclerosis on Intractable Mesial Temporal Lobe Epilepsy with normal MRI as well as to analyze the diagnostic value of MD, FA, and MT ratio as a non invasive method of hippocampal sclerosis as measured from the degrees of neuronal loss, gliosis and axonal sprouting.

## **C. Research Method**

The method constructed in this research was analytical observational method with diagnostic test design. This design was used to evaluate the capability of quantitative MRI DTI (MD and FA) and MT ratio (MTR) in identifying hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy (TLE) patients with normal MRI, using histopatology as gold standard. Hippocampal sclerosis histopathology was measured from neuronal loss, gliosis and axonal sprouting with immunohistochemistry staining NeuN, GFAP and Neuropeptide Y (NPY). In this research the accuracy of MD, FA, and MT ratio in detecting neuronal loss, gliosis and axonal sprouting was analyzed, including sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value compared with T2. Besides, it also analyze the correlation between MD, FA, MT ratio with neuronal loss, gliosis and axonal sprouting, as well as to calculate and compare Under Curve (AUC) of Receiver Operator Curve (ROC) of MD, FA, and MT ratio in detecting neuronal loss, gliosis and axonal sprouting.

The target population were patients with mesial temporal lobe epilepsy. Accessible population were those with mesial temporal lobe epilepsy who had been electroclinically diagnosed and underwent an MRI examination in St Elisabeth Hospital and dr Kariadi General Hospital Semarang and surgery in dr Kariadi General Hospital Semarang as well as Telogorejo Hospital Semarang.

In this reseach, subjects were patients with mesial temporal lobe epilepsy who were electroclinically diagnosed based on ILAE criteria: 1) semilogically consistent with MTLE, covering: epigastric, autonomic, or psychic auras followed by behavioral arrest, progressive clouding of consciousness, oroalimentary and manual automatisms, and autonomic

phenomena; 2) unilateral or bilateral anterior, and temporal mesial of interictal spikes; 3) electroencephalogram video monitoring with seizure's onset especially derived from temporal lobe; 4) an intractable TLE defined as response failure of 2 antiepileptic drug (AED), after adequately tried out by neurosurgeons and neurologists, an MRI examination (standard MRI, MR DTI and MT) in St Elisabeth Hospital and dr Kariadi General Hospital, a surgery in dr Kariadi General Hospital and Telogorejo Hospital Semarang, that meet the following inclusion criteria:

- a. Age more than 7 years
- b. Able to fulfill MRI examination requirements ( not suffer from claustrophobia)
- c. Able to provide hippocampal surgery specimen for histopatological analysis.
- d. Willing to join the research

If the specimen cannot be analyzed, then the patient will be dropped out.

The recruitment of research subjects was done using consecutive sampling method, which was based on ELT patients' arrival in dr Kariadi General Hospital and Telogorejo Hospital in order to undergo the examination. Those qualified for the criteria were classified as research subjects.

## **D. Results**

### **1. Clinical characteristics**

The subjects in this research included 23 patients with intractable MTLE and 10 without MTLE with normal MRI and no surgery was conducted to them. All subjects underwent standardized MRI, MRI DTI and MRI MT examinations and surgery to 23 MTLE patients. Selective Amigdalo Hippocampectomy (SAH) surgery technique was carried out to 10 subjects, whereas Anterior Temporal Lobectomy (ATL) to 13 subjects.

The mean age of MTLE group was 24 years, in which the youngest was 14 years and the oldest was 41 years. 11 patients of  $\leq 20$  years were considered the most in the group age. (47.78%). The mean age of the healthy group was 31 years (ranging from 26 to 36 years). The age mean of the healthy group was older compared to the one of the MTLE group, in which stastitcal analysis showed a no significant difference ( $p=0.19$ ). In MTLE group 12 subjects were females (52.17%) and 11 were males (47.83%). As in control group most subjects were females (70%), while the number of male subjects was 30%. Subject education background was varied as follows: 1 patient came from School for Children with Special Needs (4.35%) and 7 patients were from Junior High (30.43%). Those of Senior High and Master Program

covered 15 patients (65.22%). On the other hand, all of control group subjects were Bachelor Degree graduates.

The mean of subject illness duration was 12.9 years (range from 2 to 32 years). Meanwhile, the mean of onset was age 11.1, with onset range from 1 year to 22 years. Most of the subjects who were unemployed were 65.22%. The subject level of intelligence was analyzed using IQ. Most subjects (34.78%) were between 90 and 109 (average), while 4 subjects (17.39%) were in  $\leq 69$ .

Through standardized MRI examination, it was found that 11 patients (47.83%) suffered from hippocampal sclerosis, 10 (43.48%) with normal T2, 1 with dysplasia, and 1 with heterotopy. MRI T2 lateralization with hippocampal sclerosis was 4 to the right, 6 to the left, 10 were unclear/ normal, 1 bilateral, and 2 to the right (dysplasia and heterotopy).

Matlab T2 were T2 data quantified using matlab-based software. In hippocampal sclerosis and FCD group, it was revealed that the value of Matlab T2 and MD was significantly higher than the one of control group. On the contrary, the value of FA, MTR and matlab MTR was significantly lower than the one with control group . Matlab MTR is MTR value normalized using matlab method.

In subjects with normal MRI, the lateralization capabilities of Matlab T2, MD, FA and MT ratio compared with EEG were as follows: Matlab T2 (4/10), MD (7/10), FA (7/10), MTR (6/10), and MTR Matlab (6/10). Lateralization concurrence of MD, FA, MTR and matlab MTR was higher than the one of matlab T2.

Through histopathological analysis from surgery and fragmented hippocampal, it was found that 11 were with visualized hippocampal only on CA1 (probably hippocampal sclerosis), and 12 were with Focal Cortical Dysplasia (FCD).

In 10 MTLE subjects with normal T2, 4 of them (40%) suffered from hippocampal sclerosis and 6 (60%) from FCD histopatology. In FCD group, 4 subjects showed hyperintensity of hippocampus on MRI T2 (hippocampal sclerosis).

## 2. Diagnostic test DTI and MT MRI

AUC from ROC of MD, FA, MT ratio are 0,79; 0,89 and 0,74 respectively. Cut off point (COP) of are MD  $1,2637 \times 10^{-3}$ , FA 0,17, and MT ratio 17,85%.

### 2.1. MD diagnostic value in detecting hippocampal sclerosis

In detecting hippocampal sclerosis, MD diagnostic value with cut-off point= 1,2637 showed 81.2% sensitivity, 68.2% specificity, 56.2% positive predictive value, and 82.2% negative predictive value. Moreover, there was no significant correlation among degrees of neuronal loss, gliosis, and axonal sprouting ( $> 0.05$ ).

### 2.2. FA diagnostic value in detecting hippocampal sclerosis

The highest sensitivity and specificity values were found in FA with cut-off point = 0.17. The sensitivity value was 81.8%, specificity value was 72.3%, the positive predictive value was 64.3%, and the negative predictive value was 89.5%.

The result of correlation test indicated that FA had a moderate degree of significant negative correlation with neuronal loss, gliosis, and no significant correlation with axonal sprouting degrees ( $p=0,53$ ).

### 2.3. MTR diagnostic value in detecting hippocampal sclerosis

MTR diagnostic value with cut-off point =17.85 showed a quite high sensitivity, that was 81.2%, with 68.2% specificity, 56.2% positive predictive value, and 88.2% negative predictive value.

The result of MTR correlation test showed no significant correlation with degrees of neuronal loss, gliosis, and axonal sprouting ( $> 0.05$ ).

## **E. Discussion**

MTLE with normal MR can be caused by bilateral atrophy and unclear unilateral atrophy cases, as well as symmetrical hippocampal. The etiology of epilepsy is a series of complex interaction including genetic factor, environmental factors which will influence treatment plan, and prognosis.

Lesion that can be measured clearly with MRI is mesial temporal sclerosis (hippocampal sclerosis) which caused the most intractable MTLE cases in adults. Besides hippocampal sclerosis, intractable epilepsy is also caused by extratemporal epilepsy, which covers almost 30% cases. MRI examination cannot identify this lesion (Non Lesional Neocortical Epilepsi/NLNE). NLNE which caused by FCD is often unidentified by regular MRI examination. At this time, pathology cannot give a good outcome of epilepsy surgery with

unclear lesion compare to the one with clear lesion. An epilepsy case with negative MRI examination needs multimodality treatment in order to determine the epileptogenic zone.

The quality of T2 hyperintens can be quantified using matlab method. The higher the hyperintens is, the bigger the number is. However, compared to the qualitative method, this method is not practical if only used as a screening method. The diagnostic capability of matlab T2 used in this research is quite good with 81.2% sensitivity, 68.2% specificity, 56.2% positive predictive value and 88.2% negative predictive value. This is close to the diagnostic capability of MD.

MTLE cases with normal MRI usually shows histopathological minor malformation, such as cortical dysgenesis and mild gliosis. There is no correlation between MD with gliosis, neuronal loss and axonal sprouting degrees. However, it is necessary to anticipate the occurrence of tissue microstructural changes on chronic epilepsy. The changes are difficult to be classified whether as causes or effects and are indicated by an increase in MD and a decrease in FA. The increase of MD shows a defect on myelin.

The change of MD value is based on the fluctuation of the illness. In hyperacute phase MD value decrease, while on subacute phases, MD value shows an increase, due to vasogenic oedema. Neuronal loss and gliosis are also play a role in affecting the increase of MD value as a result of the spreading of fluid content in the interstitial space, although in this research there is no correlation between MD and neuronal loss and gliosis.

A recent study that analyzes abnormality along the fibre pathway shows that the effect of MD size's change on ELT indicates a decrease of anatomical functional distance to the temporal lobe. This shows a change colocalization with focus on seizure.

FA has a good diagnostic capability in detecting hippocampal sclerosis. Unlike the increase of MD that is due to myelin defect, the decrease of FA is caused by axonal defect. Axonal sprouting and synaps reorganization with neural loss are the characteristics of hippocampal sclerosis on dentate gyrus' neuron. The decrease of CA3 hippocampal pyramidal cell is related to the extent of axonal sprouting, which will decrease the inhibition function of dentate gyrus. In a larger scale, the spreading also happens in white matter. The fall of FA acute phase shows the existence of cell oedema and loss of fibers. In chronic phase, it is still questionable whether an increase of FA correlates with axonal sprouting.

DTI examination compares numbers of diffusion of water in the voxel in various axis. Pure water diffusion is in balanced in all axis and called as isotropy; while white matter difusion is high in all tracts. MD is the total of diffusion in one voxel, whereas FA is a relative measurement of the number of anisotropy in one voxel (0 for isotropy, 1 for perfect anisotropy). The change of white matter on ELT patients with hippocampal sclerosis is the same as the one on patients without hippocampal sclerosis.

The analysis of diffusion process of free water molecule in brain MRI is likely to analyze the microstructure (restricted diffusion due to the crossing of the fiber, a large number of cells, demyelination, or gliosis). Some factors also affect diffusion, such as fibre diameter and density, membrane permeability, and myelination that can influence the direction and the size of the shifting of water. FA is a water diffusion deviation index from spherical random movement. Meanwhile, MD is the scalar marker of diffusion size in each voxel. FA has a large spreading pattern, whereas MD anomaly has quite a bigger restricted distribution.

The measurement of MT shows sensitivity in detecting oedema, the loss of cell structure and proteolysis as appear in multiple sclerosis, ischemia or neoplasms, and glia reactivity. MT has a low capability in MR normal cases which is assumed to be caused by other etiology, such as dysgenesis, unclear atrophy and neuronal loss.

The change of MTR values in this research does not correlate with the degrees of neuronal loss, gliosis and axonal sprouting, which supports the study conducted by Fjaer et al, 2013 that revealed a correlation between the MTR change and myelin loss in deep white matter.

In this research matlab MTR does not have good diagnostic capability in detecting hippocampal sclerosis, possibly caused by the discrepancy between matlab method and MTR. This is differ with the capability of matlab T2, which has a good capability in detecting hippocampal sclerosis and has a good lateralization correlation with EEG.

The occurrence of FCD is due to the malformation of cortex development, which is considered as the most often cause of intractable ELT in children and the second and third most often cause in adults. The cause of intractable ELT in adults is hippocampal sclerosis. A new classification of FCD was presented by Blumcke (2011) which shows a modification of Palmini classification. FCD type 1 shows mild symptoms and slower onset. It usually occurred in adulthood and resulted in changes in temporal lobe. The clinical symptom of FCD 2 is more severe and is found in children. An extensive change is seen outside the temporal lobe with predilection of location in the frontal lobe. The third type of the new classification is the combination of either type 1 or 2 with any other pathology, for example hippocampal sclerosis, tumor, vascular malformation or another pathology acquired during the early life phase (Kabat 2012). MRI can show a clear pathology changes especially in FCD type 2, while in type 1 the pathology is often unclear, and often looks normal under MRI examination.

For analysis purpose, the use of a certain method combined with radiology analysis is proved to have a good sensitivity, as appears in Statistical Parametric Mapping (SPM). This mapping was used by Rugg Gunn in 2003 to normalize the MTR data, and achieve a quite sensitive result in detecting malformation of cortical development (MCD).

## **F. Conclusion and Suggestion**

### **Conclusion**

This study confirm that FA 0,17 has the best diagnostic value in detecting hippocampal sclerosis. In addition, it shows a significance moderate correlation with the degrees of neuronal loss, gliosis, as well as concurrence with EEG of 7 out of 10 patients.

### **Suggestion**

Needs for further study to explore the diagnostic accuracy of DTI and MTI, it is necessary to examine the confounding variable, such as: myelin density, and to include MD, FA, MTR parameter's result in extratemporal location. FA can be considered as an examination in ELTM cases with normal MRI examination. In this study, matlab method in T2 needs to be considered to be used in ELT with normal MRI.