

Epilepsili Hastalarda Beyin Manyetik Rezonans Spektroskopisi

Dr. Kaya SARAÇ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı, MALATYA

- ✓ Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile non-invaziv olarak dokunun metabolik değişiklikleri değerlendirilir. Epilepsili hastalarda epileptik deşarja yol açan beyin lezyonlarının araştırılmasında, lezyonun yaygınlığının değerlendirilmesinde ve anti-epileptik ilaç tedavilerinin takip edilmesinde MRS'in değerli olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: epilepsi, manyetik rezonans görüntüleme, MR spektroskopisi

- ✓ **Magnetic Resonance Spectroscopy of Brain in Epileptic Patients**

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) reveals metabolic changes in the tissue, non-invasively. MRS was found to be useful in investigation of epileptic foci leading to epileptic discharges, the extent of the lesion and follow up of the anti-epileptic drug medication.

Key words: epilepsy, magnetic resonance imaging, MR spectroscopy

Epilepsi, merkezi sinir sisteminde farklı bozukluklara bağlı ortaya çıkan, anormal, tekrarlayıcı ve aşırı nöronal deşarjla ve bununla ilişkili nöbetlerle karakterize bir tablodur⁽¹⁾. Epilepsiler ve epileptik nöbetler ILEA (International League Against Epilepsy) tarafından sınıflandırılmıştır⁽²⁾. Epileptik nöbetler ya jeneralize ya da fokal görünümündedir. Jeneralize nöbetlerin tanı ve ilaçla tedavisinde fokal nöbetlere göre daha başarılı olunmaktadır⁽¹⁾. Bu durum özellikle fokal epilepsilerin tanı ve tedavisinde farklı yaklaşımları gündeme getirmiştir. Son yıllarda bu tür nöbetlerde cerrahi tedavinin önemi giderek artmıştır. Cerrahi tedavi kararının verilmesi, cerrahi yaklaşımın ne olacağının belirlenmesi klinik ve nörofizyolojik inceleme kadar ve belki de daha fazla beyinin yapısal ve işlevsel görüntülenmesini önemli kılmaktadır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çocuklarda ve yetişkinlerde nöbetlerin etyolojik değerlendirilmesinde standarttır⁽³⁾. Fokal epileptik nöbetlere neden olan beyin patolojileri geniş bir yelpazede dağılır ve yaş gruplarına göre bu yelpaze-

de öncül patolojiler değişir. Beyin tümörleri, enfeksiyonlar, anoksik durumlar, vasküler patolojiler etyolojide en çok saptanan nedenlerdir ve bu durumlarda BT ve MRG tanıda önem taşır. Fakat özellikle cerrahiye aday olgularda epileptik foküsün sınırlarının net olarak belirlenmesinde non invaziv, kolay uygulanabilir nörofizyolojik ve radyolojik inceleme modaliteleri gündeme gelmiştir. Beyinin bölgesel perfüzyonunu gösteren perfüzyon ağırlıklı MR, beyin su hareketlerini gösteren difüzyon ağırlıklı MR ve kan oksijenizasyonunu gösteren BOLD MR gibi işlevsel MR yöntemleri yanı sıra, in vivo olarak beyin dokularının biyokimyasal değerlendirilmesine olanak sağlayan MR spektroskopisi bu konuda yeni kullanılmaya başlanan radyolojik inceleme teknikleridir⁽³⁾.

Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)

MRS ile kimyasal şift etkisine dayalı olarak değişik metabolitler non invaziv olarak saptanabilir. Bu durum, beyin hastalıklarında ortaya çıkan metabolik değişikliklerin değerlendirilmesini olanaklı kılmıştır⁽⁴⁾. MR sekansları ödem, demyelinizasyon, gliosis ve nekroz gibi

benzer görünümde çeşitli doku patolojilerini kesin çizgilerle birbirinden ayırt edemez. Yanısıra diffüz mikroskopik hastalıklar MR görüntülemesinde saptanan patolojik alandan daha geniş bir bölgeye yayılabilir veya MR görüntüleme normal olabilir. Bu gibi durumlarda MRS metabolik değişiklikleri saptayarak patolojinin tespit edilmesinde, ayırt edilmesinde ve yaygınlığının değerlendirilmesinde dolaylı yol gösterici olur⁽³⁾.

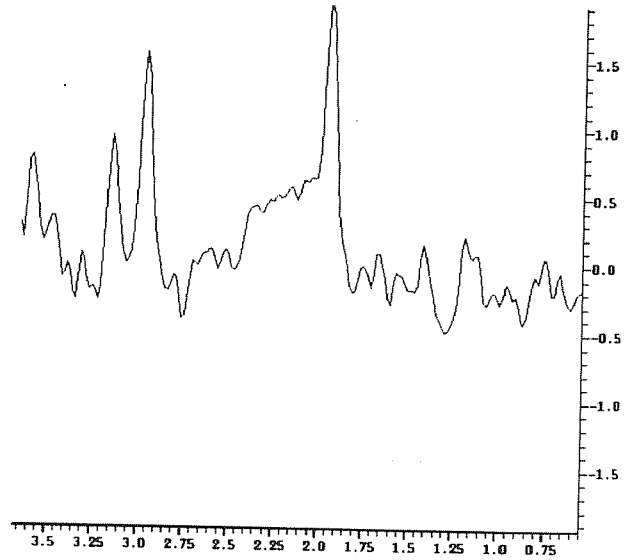
Beyin tümörleri, infeksiyonlar, iskemik ve anoksik durumlar, nörodejeneratif hastalıklar ve metabolik bozukluklarda MRS'in MR görüntülemeden farklı ve yararlı olduğu gösterilmiştir⁽³⁻⁶⁾. Epilepside MRS kullanımıyla ilgili literatür sayısı son yıllarda oldukça artmıştır⁽⁷⁻¹³⁾.

Günümüzde MRS incelemede ³¹P-MRS ve ¹H-MRS teknikleri kullanılmaktadır. ³¹P-MRS ile beyin fosfokreatin (PCr), adenosin trifosfat (ATP), fosfomonoesterler (PME), fosfodiesterler (PDE) ve inorganik fosfat (Pi) içeriği ölçülür ve bu şekilde beyinin enerji durumu belirlenir. Ayrıca ³¹P-MRS ile hücre içi pH ve değişkenleri saptanabilir. Bu avantajlarına karşın ³¹P-MRS'in uzaysal çözünürlüğü sınırlıdır, zamansal çözünürlüğü azdır ve inceleme için farklı bir sargı (coil) gerektirir. Bu dezavantajları nedeniyle ³¹P-MRS rutin klinik kullanıma girmemiştir^(14,15).

Hidrojen atomunun nükleer manyetik salınım duyarlılığı fosfor atomuna göre 14 kez fazladır. Bu ¹H-MRS ile ³¹P-MRS'e göre daha iyi çözünürlükte incelemeye yapmayı sağlar. Yanısıra rutinde kullanılan MR sargıları ile ¹H-MRS yapılabilmesi, tekniğin yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. ¹H-MRS ile de kreatin/fosfokreatin sinyalinin ölçülerek enerji metabolizması hakkında fikir sahibi olunabilir⁽¹⁶⁾.

¹H-MRS ile yaygın olarak ölçülen metabolitler şunlardır: Kreatin/fosfokreatin (Cr), N-asetil aspartat (NAA), kolin-içeren bileşikler (Cho), laktat (Lac), Miyoinositol (ml), glutamat/glutamin (Glx), gama amino butirik asid (GABA), lipidler (Lip). Cr, konsantrasyonunun stabilitesi nedeniyle sıklıkla referans olarak

kullanılmaktadır ve diğer metabolitler Cr'e oranlanarak değerlendirilir (Resim 1). NAA nöronal durumu değerlendirilmekte kullanılır. Cho değeri ile membranların "turnover"ı ve bütünlüğü hakkında bilgi edinilir. Lac anaerobik glikolizis hakkında fikir veren bir metabolittir. ml ise glial bir belirteçdir. Lip inflamatuvar ve dejeneratif süreçler hakkında bilgi verir^(3,4,16). ¹H-MRS'de sinyalin çok büyük bir bölümü suya bağlı ortaya çıkar. Diğer metabolitlerden gelen sinyaller, su sinyallerinin arasında kaybolduğu için ¹H-MRS'de su sinyali özel yöntemlerle baskılanır.



Resim 1. Sağ hipokampustan alınan normal MR spektroskopisi.

MRS Tekniği

¹H-MRS'de sıklıkla iki kompleks RF pulse sekansı kullanılır: STEAM (stimulated echo acquisition mode) ve PRESS (point-resolved spatial selection) yöntemi. PRESS yönteminin sinyal/gürültü oranı STEAM'e göre iki kat fazladır ve genellikle uzun eko zamanı için tercih edilir. Bu şekilde PRESS yöntemi ile kısa T₂'ye sahip Glx, ml ve Lip gibi metabolitler ihmal edilerek, uzun T₂'ye sahip NAA, Cr ve Cho gibi metabolitlerin daha belirgin olarak pik yapıları sağlanır. PRESS'in tersine STEAM yöntemi kısa T₂'ye sahip Glx, ml ve Lip gibi metabolitleri daha iyi değerlendirir⁽⁴⁾.

¹H-MRS incelemesinde metabolit ölçümü ya SVS (single-voxel spectroscopy) veya CSI (chemical shift imaging) olarak yapılabilir. 10 yıldan daha uzun zamandır rutin olarak kullanılan SVS ölçüm tekniğinde, 1 cm³ gibi küçük hacimli doku örneğinde metabolit tayini yapılabilir. Uzaysal çözünürlükteki bu avantajına karşın SVS'nin ancak diğer görüntüleme yöntemleriyle yerleşim yeri saptanmış patolojilerde ya da tahmini birkaç bölgenin değerlendirilmesinde kullanılabilmesi gibi bir dezavantajı vardır. CSI ile bir kesitte çok geniş bir beyin alanında metabolitlerin değerlendirilmesi olanaklıdır. CSI tetkikiyle sağlanan değerler kullanılarak, incelenen kesitin MR görüntüleri değerleri ile incelenen kesitin MR görüntüleri üstüste getirilerek metabolit haritaları yapılabilir. Sinyal/gürültü oranı düşük olmasına rağmen CSI ile metabolitlerin anormal düzeyde olduğu bölgeler saptanabilir ve bu bölgelerden gerekirse SVS ile daha ayrıntılı incelemeler yapılabilir. Bir başka deyişle CSI ile SVS'den farklı olarak etkilenip etkilenmediğine bakılmaksızın beyin bölgeleri geniş olarak değerlendirilebilir. Fakat CSI ile kısa T₂'ye sahip Glx, ml ve Lip gibi metabolitlerin haritalandırılmasında teknik zorluklar vardır⁽¹⁶⁾.

Epilepsili Hastalarda Manyetik Rezonans Spektroskopisi

Epilepsili hastalarda epileptik deşarja yol açan beyin lezyonlarının araştırılmasında, lezyonun yaygınlığının değerlendirilmesinde ve anti-epileptik ilaç tedavilerinin takip edilmesinde MRS'in değerini araştıran bir çok çalışma yapılmıştır. İlk senelerde bu çalışmalar daha çok MRS'in lezyonu belirlemekteki değerine odaklanırken^(15,17-23), yakın zamanlarda epileptik foküsün ve geçirilen nöbetlerin yol açtığı bilişsel işlev kayıplarını ve bu kaybı belirlemede MRS'in nöropsikolojik testlere göre değerini araştıran çalışmalar yapılmaktadır^(8,9,24).

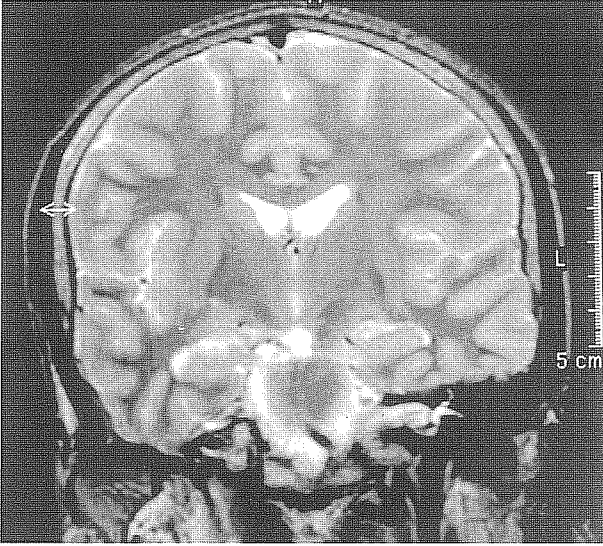
Epileptik hastalarda MRS incelemesi yapılmasının öncelikli nedeni, cerrahi tedavi uygulanacak odağın tesbiti ve/veya sınırlarının net olarak belirlenmesidir. Özellikle MR görüntü-

lemelerde ve nörofizyolojik incelemede bilateral temporal veya frontal lezyon saptanan olgularda odak tarafının belirlenmesinde MRS'in değeri sorgulanmıştır.

İnteriktal dönemde yapılan ³¹P-MRS incelemelerinde lezyon saptanan beyin bölgesinde Pi konsantrasyonunun arttığı, PME miktarının azaldığı pH'nın alkalize olduğu, ATP'de değişiklik olmadığı saptanmıştır^(15,25). Dirençli temporal nöbetli çocukları ¹H-MRS ile inceleyen Cross ve ark.ları olguların 3/4'ünde NAA/(Cho+Cr) oranında azalma saptarken, hiçbir olguda MRS'in yanlış lateralizasyon vermediğini gözlemişlerdir⁽²⁶⁾. NAA miktarındaki azalma nöronal hasar veya nöron yıkımı ya da mitokondrial metabolizmadaki değişme, Cho artışı gliosisle ilişkili değişiklikleri yansıtmaktadır⁽⁴⁾ (Resim 2a-b). Benzer MRS bulguları daha geniş hasta grubundaki yetişkin temporal lobe epilepsili hastalarda da saptanmıştır⁽²³⁾. MRS'in EEG ve volümetrik-MR bulguları ile değerini karşılaştıran 100 olguluk bu çalışmada MRS'in 99 olguda patolojik sonuç verdiği lezyonu lateralize etmekte volümetrik-MR ve EEG'ye göre üstün olduğu belirtilmektedir⁽²⁷⁾.

MR incelemeleri ayrıntılı bir şekilde yapılsa bile temporal lobe epilepsisi olan hastaların %20'sinde lezyon saptanamadığı bildirilmektedir⁽³⁾. Connely ve ark.ları bu şekilde MR ile lezyon saptanamayan 7 olgunun 5'inde CSI incelemede patoloji saptadıklarını bildirmişlerdir⁽²⁸⁾. Benzer şekilde Woermann ve ark.ları da MR negatif hastalarda SVS incelemede küçümsenmeyecek oranda patoloji saptadıklarını belirtmişlerdir⁽²⁹⁾. MR negatif ve MR pozitif (hipokampal skleroz) lezyonların MRS bulgularının farklı olduğu belirlenmiştir. MR pozitif olgularda NAA oranındaki düşüş ve ml oranındaki artış daha belirgin iken, MR negatif olgularda Glx'inde artış daha fazla bulunmuştur. Park ve ark.ları 33 hastada yaptıkları çalışmada epileptik foküsü lateralize etmekte MRS'in PET kadar başarılı olduğunu (her ikisinin duyarlılığı %85) MRS'in PET'e göre fals-lateralizasyon oranının (sırasıyla %3 ve %6) daha düşük olduğunu göstermişlerdir⁽⁸⁾.

CSI inceleme SVS'ye göre frontal lobe ve

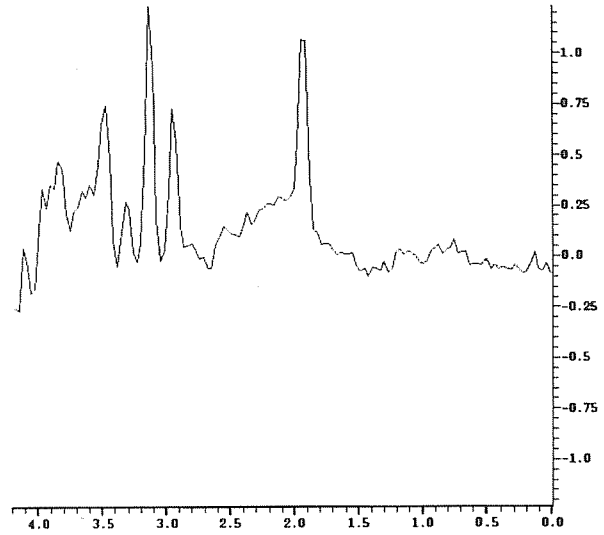


Resim 2a. Kompleks parsiyel nöbetleri olan epilepsili bir hastanın T2 ağırlıklı koronal beyin MR görüntüsünde sağ hipokampusta hiperintensite görülmektedir.

neokortikal epileptik odakların saptanmasında veya odak sınırlarının tesbitinde daha yararlı görünmektedir⁽¹²⁾. Bu çalışmalarda MR ile saptanan lezyon bölgesinden daha geniş bir alanda nöronal hasar ve gliozis ile uyumlu olacak şekilde ^1H -CSI ile NAA miktarında belirgin azalma ve mI 'da belirgin artış saptanmıştır⁽³⁰⁾. Neokortikal epilepsilerde mesial temporal sklerozdan farklı olarak NAA'de azalmayı hipokampusta değil temporal lobta ve frontal lob anteriorunda bulmuşlardır⁽²³⁾.

Kikuchi ve ark. da temporal lob epilepsili olgularda norofizyolojik testlerle ^1H -MRS'in korelasyonunu araştırmışlardır⁽²⁴⁾. Araştırmacılar nöronal metabolizma ve fonksiyonu gösteren NAA miktarı ile bazı temporal lob işlevleri arasında yakın ilişki bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonuçları MRS'in epilepside patofizyolojinin açıklanmasına önemli katkıları olacağını göstermektedir.

Epilepsili hastalarda anti-epileptik ilaç tedavisinin takibinde ^1H -MRS özellikle GABA ve GABA ile ilişkili metabolitlerin değerlendirilmesiyle yapılmaktadır^(19,31). GABA sinir sisteminde en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Bu nedenle GABA metabolizmasındaki değişikliklerle nöbet aktivitesinin ortaya çıkışı ve yayılması arasında yakın bir ilişki beklenmek-



Resim 2b. Aynı hastanın MR spektroskopisinde NAA pikinde küçülme, Cho ve ml pikinde artış dikkati çekmektedir.

tedir. Sinir dokularında GABA konsantrasyonunu düşüktür ve spektroskopisi NAA ve Cr pikleri ile örtüşmektedir. Bu nedenle GABA'nın MRS ile tesbiti güçtür. Fakat yine de 1993'de Rothman ve ark.larının in vivo olarak MRS ile GABA'yı ölçmelerinden sonra bu konuda çalışmalar hızlı bir şekilde artmıştır^(13,19,31-36). Vigabatrin ilaç tedavisi ile sağlanan nöbet kontrolü ile GABA düzeyi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir^(13,33,34,36). GABAerjik sistem üstünden etkili diğer antiepileptikler, topiramate ve gabapentinin de vigabatrin gibi beyin GABA düzeyini artırdıkları gösterilmiştir. Bu bulgular ilaç tedavisinin takibinde MRS'in farklı perspektifler sunacağını ilk işaretleri kabul edilebilir.

Sonuç olarak MRS, özellikle ^1H -MRS özel sargı gerektirmiyor olması, çözümlüğüne yüksek olması ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle epilepsili hastalarda da MR kadar yararlı ve katkı sağlayan bir inceleme yöntemi olarak görünmektedir. Tetkikin uzun sürmesi özellikle çocuk hastalarda bir dezavantaj olarak düşünülebilir. Ülkemizde bilhassa epilepsi merkezlerinin oluşturulmasında, norofizyolojik üniteler yanında MRS yapılabilen radyolojik ünitelerinde bulunması gereklidir.

Geliş Tarihi : 02.01.2003

Yayına kabul tarihi : 08.01.2003

Yazışma adresi:

Dr. Kaya SARAÇ

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Radyodiagnostik Anabilim Dalı

MALATYA

KAYNAKLAR

1. Gilroy J. Basic Neurology. New York: McGraw Hill, 2000: 85-122.
2. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
3. Bromen RA, Gupta V. Epilepsy. In: Atlas SW, ed. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2002: 415-456.
4. Danielsen ER, Ross B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological disease. New York: Marcel Dekker, 1999; 5-22.
5. Alkan A, Kutlu R, Yakıncı C, et al. Delayed myelination in a rhizomelic chondrodysplasia punctata case: MR spectroscopy findings. *Magn Reson Imaging* 2002; 20: Baskıda.
6. Alkan A, Sarac K, Kutlu R, et al. Early and late stage subacute sclerosing panencephalitis: chemical shift imaging and single voxel MR spectroscopy findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; Baskıda.
7. Hsu YY, Chang CN, Chu NS, et al. Lateralization and prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in patients with intractable temporal lobe epilepsy. *Chang Gung Med J* 2001; 24: 768-778.
8. Park SW, Chang KH, Kim HD, et al. Lateralizing ability of single-voxel proton mr spectroscopy in hippocampal sclerosis: comparison with mr imaging and positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 625-631.
9. Kikuchi S, Kubota F, Akata T, et al. A study of the relationship between the seizure focus and 1H-MRS in temporal lobe epilepsy and frontal lobe epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 455-459.
10. Li LM, Caramanos Z, Cendes F, et al. Lateralization of temporal lobe epilepsy (TLE) and discrimination of TLE from extra-TLE using pattern analysis of magnetic resonance spectroscopic and volumetric data. *Epilepsia* 2000; 41: 832-842.
11. Ranjeva JP, Confort-Gouny S, Le Fur Y, et al. Magnetic resonance spectroscopy of brain in epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 235-241.
12. Hsu YY, Chang C, Chang CN, et al. Proton MR spectroscopy in patients with complex partial seizures: single-voxel spectroscopy versus chemical-shift imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 643-651.
13. Hyder F, Petroff OA, Mattson RH, et al. Localized 1H NMR measurements of 2-pyrrolidinone in human brain in vivo. *Magn Reson Med* 1999; 41: 889-896.
14. Garcia PA, Laxer KD, Ng T. Application of spectroscopic imaging in epilepsy. *Magn Reson Imaging* 1995; 13: 1181-1185.
15. Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, et al. Lateralization of human focal epilepsy by 31P magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology* 1992; 42: 2011-2018.
16. Wiedermann D, Schuff NMGB, Soher BJ, et al. Short echo time multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in human brain: metabolite distributions and reliability. *Magn Reson Imaging* 2001; 19: 1073-1080.
17. Kuzniecky R, Elgavish GA, Hetherington HP, et al. In vivo 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy of human temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1992; 42: 1586-1590.
18. Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, et al. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1993; 34: 788-794.
19. Rothman DL, Petroff OA, Behar KL, et al. Localized 1H NMR measurements of gamma-aminobutyric acid in human brain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1993; 90: 5662-5666.
20. Cendes F, Andermann F, Preul MC, et al. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images. *Ann Neurol* 1994; 35: 211-216.
21. Connelly A, Jackson GD, Duncan JS, et al. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 1411-1417.
22. Duncan DB, Herholz K, Kugel H, et al. Positron emission tomography and magnetic resonance spectroscopy of cerebral glycolysis in children with

- congenital lactic acidosis. *Ann.Neurol.* 1995; 37: 351-358.
23. Garcia PA, Laxer KD, van der GJ, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1995; 37: 279-281.
24. Kikuchi S, Kubota F, Hattori S, et al. A study of the relationship between metabolism using 1H-MRS and function using several neuropsychological tests in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2001; 10: 188-193.
25. Novotny E, Ashwal S, Shevell M. Proton magnetic resonance spectroscopy: an emerging technology in pediatric neurology research. *Pediatr Res* 1998; 44: 1-10.
26. Cross JH, Connelly A, Jackson GD, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in children with temporal lobe epilepsy. *Ann.Neurol.* 1996; 39: 107-113.
27. Cendes F, Caramanos Z, Andermann F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann Neurol* 1997; 42: 737-746.
28. Connelly A, Van Paesschen W, Porter DA, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 61-66.
29. Woermann FG, McLean MA, Bartlett PA, et al. Short echo time single-voxel 1H magnetic resonance spectroscopy in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy: different biochemical profile compared with hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 45: 369-376.
30. Stanley JA, Cendes F, Dubeau F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with extratemporal epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 267-273.
31. Rothman DL, Behar KL, Prichard JW, et al. Homocarnosine and the measurement of neuronal pH in patients with epilepsy. *Magn Reson Med* 1997; 38: 924-929.
32. Kuzniecky R, Hugg JW, Hetherington H, et al. Relative utility of 1H spectroscopic imaging and hippocampal volumetry in the lateralization of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 66-71.
33. Novotny EJ, Hyder F, Shevell M, et al. GABA changes with vigabatrin in the developing human brain. *Epilepsia* 1999; 40: 462-466.
34. Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, et al. The effect of gabapentin on brain gamma-aminobutyric acid in patients with epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 95-99.
35. Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, et al. Human brain GABA levels rise rapidly after initiation of vigabatrin therapy. *Neurology* 1996; 47: 1567-1571.
36. Petroff OA, Hyder F, Mattson RH, et al. Topiramate increases brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in patients with epilepsy. *Neurology* 1999; 52: 473-478.

