

# Fokal Başlangıçlı Bilateral Tonik Klonik Nöbetlerde Nöbet Süresi ile Demografik, Klinik ve Radyolojik Özellikler Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Furkan SARIDAŞ, Gizem MESUT, Aylin BİCAN DEMİR, İbrahim BORA

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

## ÖZET

Video-elektroensefalografik izleme (VEM), nöbetlerin davranışsal ve elektroensefalografik (EEG) aktivite süresini objektif olarak değerlendirmek için altın standarttır. Bugüne kadar nöbet süreleri farklı hasta gruplarında klinik olarak veya EEG ile değerlendirilmiştir. Bu çalışma, VEM ile değerlendirilen fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik nöbet (FBTKN) tanısı olan epilepsi hastalarında, demografik, klinik ve nörogörüntüleme bulguları ile nöbet süresi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlamaktadır. Nisan 2005 ve Ocak 2024 tarihleri arasında merkezimizde FBTKN tanısı alan rastgele seçilmiş 58 hastanın tıbbi öyküleri, nörogörüntülemeler, VEM kayıtlarından elde edilen klinik ve ıktal EEG bulguları retrospektif olarak analiz edildi. En kısa fokal aktivite frontal lob epilepsisinde ve en uzun jeneralize aktivite parietookspital lob epilepsisindeydi. Fokal aktivite süresi frontal ve eksternal kapsül lokalizasyonlu lezyonlarda daha kısa, mezial temporal lokalizasyonda daha uzundu. Fokal aktivite süresi mezial temporal sklerozda daha uzundu. Jeneralize aktivite süresi ensefalomalazi ve polimikrogyri de daha uzun, kortikal displazi de ise daha kısaydı. Lezyonlara kortikal atrofi eşlik ettiğinde fokal aktivite süresi daha kısaydı. Anti nöbet ilaç türü ile nöbet süreleri arasında herhangi bir korelasyon yoktu. Nöbet süreleri semiyolojik bulgulara, radyolojik özelliklere ve epilepsi sendromlarına göre değişebilir. Farklılıkları klinisyen için epilepsi sendromu türü, status olasılığı, semiyolojik eşlik eden bulgular hakkında bilgi verici olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Fokal başlangıçlı bilateral tonik klonik nöbet. Fokal aktivite süresi. Jeneralize aktivite süresi. İktal EEG.

**Investigation of the Relationship Between Seizure Duration and Demographic, Clinical and Radiologic Characteristics in Focal to Bilateral Tonic-Clonic Seizures**

## ABSTRACT

Video-electroencephalographic monitoring (VEM) is the gold standard for objectively assessing the duration of seizures' behavioral and electroencephalographic (EEG) activity. To date, EEG has clinically evaluated seizure durations in different patient groups. This study aims to reveal the relationship between demographic, clinical, and neuroimaging findings and seizure duration in epilepsy patients with focal onset bilateral tonic-clonic seizures (FBTCS) evaluated with VEM. Medical histories, neuroimaging, and clinical and ictal EEG findings obtained from VEM recordings of 58 randomly selected patients diagnosed with FBTCS in our center were retrospectively analyzed between April 2005 and January 2024. The shortest focal activity was in frontal lobe epilepsy, and the longest generalized activity was in parietooccipital lobe epilepsy. Focal activity duration was shorter in frontal and external capsule localized lesions and longer in mesial temporal localization. Focal activity duration was longer in mesial temporal sclerosis. The duration of generalized activity was longer in encephalomalacia and polymicrogyria and shorter in cortical dysplasia. Focal activity duration was shorter when lesions were accompanied by cortical atrophy. There was no correlation between the type of anti-seizure medication and seizure duration. Seizure duration may vary according to semiologic findings, radiologic features, and epilepsy syndromes. Their differences may inform the clinician about the type of epilepsy syndrome, the probability of status, and semiologic accompanying findings.

**Keywords:** Focal to bilateral tonic-clonic seizure. Focal activity duration. Generalized activity duration. Ictal EEG.

**Geliş Tarihi:** 25.Şubat.2024

**Kabul Tarihi:** 16.Nisan.2024

Dr. Furkan SARIDAŞ  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı,  
Bursa, Türkiye.  
Tel: 0224 295 17 71  
E-posta: [furkansaridas@uludag.edu.tr](mailto:furkansaridas@uludag.edu.tr)

## Yazarların ORCID Bilgileri:

Furkan SARIDAŞ: 0000-0001-5945-2317  
Gizem MESUT: 0009-0006-2052-6335  
Aylin BİCAN DEMİR: 0000-0001-6739-8605  
İbrahim BORA: 0000-0002-9435-6037

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (ILAE) epileptik nöbeti, 'beyindeki anormal aşırı veya senkronize nöronal aktivite sonucu geçici belirti ve/veya semptomların oluşumu' olarak tanımlar; status epileptikus ise 'nöbetin sonlandırılmasından sorumlu doğal homeostatik mekanizmaların başarısız olması' olarak açıklar.<sup>1</sup> Bu tanımlar nöbetlerin kendi kendini sınırladığını ima eder. Bu nedenle nöbet süreleri nöbet tiplerinin tanımlanması ve teşhisi için önemli katkılar sağlar.<sup>2,3</sup> Ayrıca nöbetin ne zaman kendiliğinden durması beklendiğini bilmek, uzun süreli nöbetlerin tanınması ve önleyici acil tedaviye zamanında başlanılmasını sağlar. Farklı nöbet tiplerinin süresini

bildiren çalışmaların sonuçlarını değerlendirmek popülasyonların heterojenliği nedeniyle oldukça zordur. Video-elektroensefalografik monitörizasyon (VEM), nöbetlerin davranışsal ve elektroensefalografik (EEG) aktivite süresinin objektif değerlendirilmesinde altın standarttır. Böylece, tanımlayıcı analize dayalı olarak olağan nöbet süresinin üst sınırlarını belirleme imkanı sunar. Günümüze kadar farklı hasta gruplarında klinik veya eeg ile nöbet süreleri ele alınmıştır.<sup>4</sup>

Bu çalışmada video-EEG monitorizasyon ile değerlendirilen, epilepsi tanılı, güncel klavuzlar (ILAE-2017) ile tanımlanan fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik nöbet (FBTKN) saptanan hastalarda demografik, klinik, nörogörüntüleme bulguları ile nöbet ve sonrası fazların süreleri arasındaki ilişkinin ortaya çıkartılması amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta seçimi ve klinik veriler

Nisan 2005 - Ocak 2024 tarihleri arasında XXXXX VEM ünitesinde tanısız değerlendirme için başvuran, nöbeti gözlemlenerek FBTKN saptanan 192 hasta içinden bilgisayar yardımı (www.random.org) ile rastgele seçilen 58 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, nörolojik muayene ve kullanılan anti-nöbet ilaçlar (ANİ) kaydedildi. Nöbet tipleri ILAE-2017 sınıflamasına göre tanımlandı.<sup>5</sup>

### Video-EEG ile nöbet kayıtları

Hastaların VEM kayıtları, uluslararası 10-20 sistemine uygun yüzeysel saçlı deri elektrotları kullanılarak, GRASS-Telefactor Beehive Millennium (West Warwick) ve Nicolet One VIASYS (CareFusion Corp.) kapalı devre televizyon sistemleri ile izlenmiştir. Kayıtlar GRASS-Telefactor/Nicolet okuma istasyonu ve Twin EEG/NicVue uzun süreli izleme yazılımı (CareFusion Corp.) kullanılarak değerlendirildi ve analiz edildi. Fokal başlangıçlı ve fokal aktivite ile sınırlı nöbetler değerlendirmeye alınmadı. Psikojenik nonpileptik nöbetler (n=11), elektrotların nöbet sırasında malpozisyonu veya kaydın kesilmesi (n=5), status epileptikusa evrilen nöbetler (n=3) ve nöbet sırasında anti nöbet ilaç uygulanması (n=1) nedeni ile değerlendirmenin suboptimalize olduğu nöbetler dışlandıktan sonra 120 FBTKN nöbetten elde edilen veriler çalışmaya dahil edildi.

Nöbetler; klinik (epilepsi sendromu, semiyolojik özellikler), EEG'de süre, başlangıç lateralizasyon ve lokalizasyon bulguları üç nörolog (FS, ABD ve İB) tarafından okuma istasyonu ve görsel analiz ile bağımsız olarak belirlendi. Genel gözlemciler arası uyum 1.0 kappa indeksi ile mükemmeldi. Elektroensefalografik iktal EEG paterninin en erken saptanan lokal veya bölgesel başlangıcı ile tüm elektrot lokalizasyonlarına yayılım arasındaki süre;

*fokal aktivite süresi*, epileptik aktivitenin tüm elektrotlara yayılmasından aktivitenin ilk sonlandığı ana kadar geçen süre; *jeneralize aktivite süresi*, jeneralize aktivitenin sonlanmasından sonra -varsa- EEG'de aktivite saptanmayan süre; *amplitüd depresyon süresi* ve en erken saptanan lokal veya bölgesel aktivite başlangıcından EEG'nin nöbet öncesi hale gelmesi arasındaki süre; *toplam süre* olarak tanımlandı.

### Nörogörüntülemeler

Değerlendirme öncesi son bir yıl içerisinde tüm hastaların merkezimizde yapılmış yüksek çözünürlüklü kraniyal MRG (1.5T; T1, T2 ve FLAIR sekansları olan, aksiyel ve koronal planda görüntüler) görüntülemeleri, 43 hastanın serebral interiktal F18-florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) görüntülemeleri mevcuttu. Görüntüleme raporlarından elde edilen bilgiler kaydedilerek değerlendirildi.

### İstatiksel Analiz

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum- maksimum) nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında normal dağılmayan veri için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0.05$  olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

## Bulgular

### Demografik Veriler

18-53 yaş arası, 26'sı kadın (%44,8) 32'si erkek (%55,2) 58 hastanın 120 kesintisiz nöbeti değerlendirildi. Ortalama VEM kaydı değerlendirme süresi  $116,36 \pm 56,89$  (7-290) saat idi. Hasta başına ortanca değerlendirilen nöbet sayısı 2 (1-11) idi.

### Klinik Özellikler

Tüm hastaların nöbetleri FBTKN nitelikte idi. Nöbet öncesi tariflenen aura ve nöbet sırasında saptanan semiyolojik özellikler Tablo 1'de detaylı olarak belirtildi. Hastaların %37,9'u (n=22) frontal lob epilepsisi (FLE), %56,9'u (n=33) temporal lob epilepsisi (TLE) ve %3,4'ü (n=2) paryetooksipital lob epilepsisi (POLE) olarak değerlendirildi. Bir hastada sendrom belirlenemedi. 12 hasta ANİ olarak monoterapi (5 levetirasetam, 3 karbamazepin, 2 valproik asit, 2 okskarbazepin), 46 hasta iki veya daha fazla ilaç kullanıyordu. Nöbetlerin değerlendiriliği sırada (öncesi 24 saat) kullanılan anti-nöbet ilaçların

## Fokal Başlangıçlı Bilateral Tonik Klonik Nöbetler

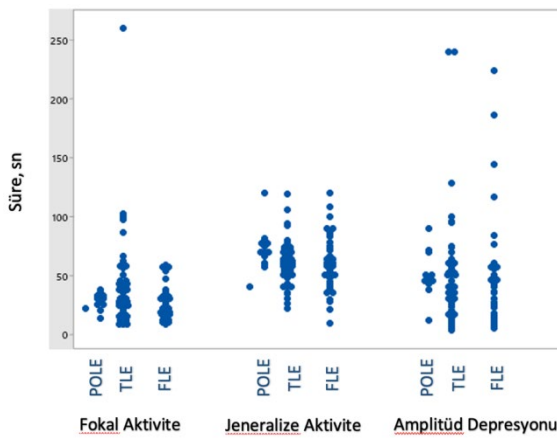
sıklık ve dozları şu şekilde idi (n, mg); levitirasetam (83, 500-3000), karbamazepin (57, 200-1800), okskarbazepin (31, 600-1800), valproik asit (26, 500-2500), lamotrijin (20, 100-400), topiramet (16, 100-400), fenitoin (n=8, 100-200), lakozamid (4, 200), zonisamid (4, 100-400), pregabalin (1, 300), vigabatrin (1, 500), gabapentin (1, 600) ve klonazepam (1, 2).

### Görüntüleme özellikleri

Her biri ayrı hastalara ait 58 MR ve 43 PET görüntülemesi incelendi. Değerlendirilen MR görüntülemeleri ile hastaların %60,3'ünde patoloji saptandı. On hastada bu patolojilere ek olarak kortikal atrofi mevcuttu. Lezyonlar hem MR hem de PET görüntülemelerinde daha çok sol hemisferik lateralizasyona sahipti. En sık lokalizasyon ise MR'da %33,5, PET görüntülemelerinde %69,8 ile temporal lobtaydı. Saptanan patolojiler, lateralizasyon ve lokalizasyon sonuçları Tablo II'de detaylı olarak belirtildi.

### Yüzeysel EEG ile kaydedilen patolojiler ve nöbet süreleri

Nöbet başlangıcı %61,7 (n=71) teta veya delta aktivite, % 33'ü (n=38) ise keskin veya diken dalga aktivite ve 11 nöbet ise iç içe geçmiş net dalga karakterizasyonu ayrımı yapılamayan aktiviteler ile gelişti. Başlangıç aktivitesi en sık frontal (n=101) ve temporal (n=99) lokalizasyonlu elektrotlardan kaynaklanıyordu. Lateralizasyon %49,6 sağ (n=57) ve %67,8 sol (n=78) şeklindeydi. Diğer EEG bulguları Tablo II'de detaylı olarak verildi. Nöbet sürelerinden fokal aktivite süresi;  $31,4 \pm 20,02$  sn (8-126), jeneralize aktivite süresi;  $61,22 \pm 19,76$  sn (9-120), amplitüd depresyon süresi  $48,39 \pm 45,06$  sn (3,5-240) ve toplam süre  $456,12 \pm 188,37$  sn (50-1140) idi. Epilepsi sendromlarına göre FLE'de fokal aktivite süresi anlamlı olarak daha kısaydı. (Tablo I), (Şekil 1)



**TLE:** temporal lob epilepsisi, **FLE:** frontal lob epilepsisi, **POLE:** parietookspital lob epilepsisi

### Şekil 1.

Nöbet ve sonrası faz sürelerinin nöbet tiplerine göre farklılıkları

### Klinik, Görüntüleme ve Elektroensefalografik Özelliklerin Analizi

#### Klinik özellikler

Cinsiyetler arasında nöbet ve sonrası sürelerin farkı yoktu (nöbet ve sonrası fazlar için sırasıyla  $p=0,464, 0,601, 0,430, 0,390$ ). Yaş ile nöbet süreleri arasında da herhangi anlamlı korelasyon yoktu (korelasyon analizi, sırasıyla;  $p=0,875, 0,391, 0,777, 0,210$ ). Semiyolojik bulgular arasından  $p<0,01$  anlamlılık seviyesinde epigastrik aura ve konuşmanın durması olanlarda fokal aktivite süresi daha uzun, üst ekstremitte distal distoni saptanan hastalarda ise toplam nöbet süresi daha kısa idi. Sağ el baskın olan hastalarda jeneralize aktivite süresi daha uzundu. Epilepsi sendromu tanı grupları arasında ise FLE'de fokal aktivite süresi daha kısa iken POLE'de jeneralize aktivite süresi daha uzundu. (Tablo I)

Nöbet sırasında kullanılan ANİ türü ile nöbet süreleri arasında herhangi bir korelasyon yoktu. Karbamazepin, valproat ve lamotrijin dozları ile sırasıyla jeneralize aktivite süresi, amplitüd depresyon süresi ve fokal aktivite süresi pozitif korele idi. Fenitoin amplitüd depresyon süresi, topiramet dozu ise fokal aktivite süresi ile negatif korelasyon gösterdi. (Tablo III)

#### Radyolojik özellikler

Etiyolojisi belirlenmemiş lezyonlar (hiperintens veya kistik lezyon) değerlendirme dışı bırakıldıktan sonra yapılan analizlerde MR görüntülemelerinde  $p<0,01$  anlamlılık seviyesinde fokal aktivite süresi mezial temporal sklerozda daha uzundu. Jeneralize aktivite süresi ensefalomalazi ve polimikrogiride daha uzun, kortikal displazide ise daha kısaydı. Lezyonlara kortikal atrofi eşlik ettiğinde fokal aktivite süresinin kısaldığı görüldü.

#### Lokalizasyon ve lateralizasyon değerlendirmesi

$P<0,01$  anlamlılık seviyesinde MR'da frontal ve eksternal kapsül lokalizasyonlu lezyonlarda fokal aktivite süresi daha kısa, mezial temporal lokalizasyonda daha uzundu. Oksipital lokalizasyonlu lezyonlarda ise jeneralize aktivite süresi daha saptandı. Eksternal kapsül lezyonları için ayrıca amplitüd depresyon süresi daha kısa ve toplam süre daha uzundu. PET'te de benzer şekilde mezial temporal kortekste fokal aktivite süresinin daha uzun, anterior temporal lokalizasyonda hem fokal aktivite süresi hem de amplitüd depresyon süresi daha kısa, insüler kortekste toplam süre daha kısa ve parietookspital kortekste amplitüd depresyon süresi daha uzundu. Her iki görüntüleme yöntemi değerlendirildiğinde lateralizasyon farklılıkları ile nöbet süreleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. (Tablo II)

Tablo I. Klinik özellikler ve nöbet süreleri arasındaki ilişkiler

SEMİYOLOJİK BULGULAR			n (%)	Fokal aktivite süresi		Jeneralize aktivite süresi		Amplütüd depresyon süresi		Toplam süre	
				Median (min-max)	P	Median (min-max)	P	Median (min-max)	P	Median (min-max)	P
TEMPORAL LOB NÖBET İŞARETLERİ	Aura	Korku veya neşe	20(16.7)	30 (15-126)	0.237	<b>70</b> ( <b>22-100</b> )	<b>0.015</b>	<b>49</b> ( <b>7.4-117</b> )	<b>0.029</b>	<b>410</b> ( <b>158-480</b> )	<b>0.039</b>
		Epigastrik	11(9.2)	<b>44</b> ( <b>19-100</b> )	<b>0.001*</b>	62 (26-100)	0.514	63 (3.5-117)	0.198	420 (158-1080)	0.960
		Psişik semptomlar	15(12.5)	31 (24-44)	0.132	66 (9-80)	0.737	<b>50</b> ( <b>38-96</b> )	<b>0.014</b>	410 (343-500)	0.416
		Kompleks görsel veya işitsel**	3(2.5)	26 (25-28)	-	35 (22-62)	-	18.9 (7.4-19.8)	-	240 (240-420)	-
	İktal veya Postiktal	El-ağız otomatizması	42(35)	<b>31</b> ( <b>8-102</b> )	<b>0.015</b>	58 (22-120)	0.070	27.5 (3.5-240)	0.203	420 (50-720)	0.337
		Konuşma**	4(3.3)	26 (15-62)	-	64.5 (54-70)	-	54.5 (52-58)	-	420 (360-480)	-
		İpsilateral otomatizma, kontralateral postür	11(9.2)	40 (15-100)	0.134	64 (40-80)	0.481	31.3 (3.5-100)	0.466	480 (50-600)	0.996
		Öksürme**	3(2.5)	26 (22-44)	-	48 (26-50)	-	8.7 (6.5-96)	-	480 (420-500)	-
		Anksiyete veya ajitasyon**	5(4.2)	13 (9-25)	-	29 (21-83)	-	13 (8.6-144)	-	360 (360-660)	-
		Konuşma durması	53(44.2)	<b>31</b> ( <b>11-86</b> )	<b>0.002</b>	62 (9-120)	0.073	<b>50</b> ( <b>3.5-240</b> )	<b>0.022</b>	420 (50-1140)	0.518
FRONTAL LOB NÖBET İŞARETLERİ	İktal veya Postiktal	Tonik Klonik baş ve göz versiyonu	58(48.3)	<b>24.5</b> ( <b>8-126</b> )	<b>0.032</b>	60 (21-120)	0.641	30 (5-240)	0.066	470 (103-1140)	0.053
		Unilateral klonik hareketler	7(5.8)	17(9-97)	0.130	<b>35</b> ( <b>21-83</b> )	<b>0.016</b>	36 (8.6-144)	0.878	360 (180-660)	0.162
		Üst ekstremitte distal distoni	14(11.7)	<b>39.5</b> ( <b>13-100</b> )	<b>0.010</b>	55 (22-120)	0.351	23.4 (3.5-100)	0.270	<b>270</b> ( <b>50-500</b> )	<b>0.006*</b>
		Unilateral tonik aktivite	25(20.8)	25 (8-58)	0.331	64 (30.3-120)	0.470	45 (8.2-224)	0.271	480 (103-720)	0.309
		Unilateral gülümseme**	1(0.8)	-	-	-	-	-	-	-	-
		Dört işareti**	2(1.7)	-	-	-	-	-	-	-	-
		Nöbetin ilk dakikası baş versiyonu	6(5)	31.5 (15-44)	0.559	57.50 (40-75)	0.854	38.3 (13.9-46)	0.632	480 (50-600)	0.690
		Unilateral el otomatizması	35(29.2)	28 (11-102)	0.176	62 (22-106)	0.789	43 (3.5-240)	0.395	420 (50-1140)	0.116
		Postiktal burun silme**	5(4.2)	27 (18-100)	-	66 (26-80)	-	46 (35-100)	-	480 (360-600)	-
İktal vokalizasyon	6(5)	25.5 (24-35)	0.923	46.5 (9-62)	0.051	36.9 (7.4-70)	0.841	360 (240-960)	0.221		
<b>Dominant el; sağ, hasta sayısı</b>			50(86.2)	31 (8-126)	0.274	<b>70</b> ( <b>50-120</b> )	<b>0.004*</b>	45 (11.3-90)	0.657	420 (343-720)	0.442
<b>Epilepsi Sendromu</b>											
<b>Frontal lob epilepsi</b>			22(37.9)	<b>22(8-59)</b>	<b>0.017</b>	56(9-120)	0.165	35(5-224)	0.264	420 (85-720)	0.721
<b>Temporal lob epilepsi</b>			33(56.9)	28(8-126)	0.053	60(22-119)	0.806	39(3.5-240)	0.892	420 (50-1140)	0.200
<b>Paryetookspital lob epilepsi</b>			2(3.4)	30(13-38)	0.473	<b>70</b> ( <b>57-120</b> )	<b>0.004*</b>	46.5(12-90)	0.152	410 (343-480)	0.298
<b>Tüm nöbetler, toplam</b>				27 (8-126)		60 (9-120)		40 (3.5-240)		420 (50-1140)	

\* p&lt;0,01 anlamlılık düzeyi

\*\* Sayı yetersizliğinden dolayı istatistiksel analiz yapılması uygun değildir.

## Fokal Başlangıçlı Bilateral Tonik Klonik Nöbetler

**Tablo II.** Görüntüleme ve iktal EEG bulguları

	Fokal aktivite süresi		Jeneralize aktivite süresi		Amplitüd depresyon süresi		Toplam süre		
MRI	n (%)	Median (min-max)	P	Median (min-max)	P	Median (min-max)	P	Median (min-max)	P
Normal	42(35)	26.5(8-59)	0.505	57(9-120)	0.083	38.3(5-240)	0.711	480(85-1140)	0.076
Ensefalomalazi	14(11.7)	30.5(13-44)	0.307	<b>72.5(57-120)</b>	<b>0.002*</b>	45(12-90)	0.303	405(50-480)	0.134
İskemik gliozis	10(8.3)	31.5(16-86)	0.337	62(42-78)	0.663	35(3.5-46)	0.308	380(240-660)	0.280
Mezilyal Temporal Skleroz	15(12.5)	<b>38(17-126)</b>	<b>0.003*</b>	56.5(30.3-92)	0.222	61(11.3-100)	0.060	420(103-512)	0.312
Temporal lob displazisi**	1(0.8)	-	-	-	-	-	-	-	-
Hiperintens lezyon***	9(7.5)	16(8-24)	-	56(50-60)	-	16.5(9-30)	-	660(420-720)	-
Kistik lezyon***	3(2.5)	22(19-30)	-	100(90-108)	-	84(12-117)	-	379(158-600)	-
Polimikrogiri	2(1.7)	26(24-28)	0.817	<b>100(94-106)</b>	<b>0.009*</b>	27(24-30)	0.471	659(600-718)	0.083
Atrofi	22(18.3)	<b>33(18-126)</b>	<b>0.008*</b>	65(39-92)	0.183	45(6.5-90)	0.624	<b>405(50-600)</b>	<b>0.044</b>
Operasyon sekeli	10(8.3)	28(12-102)	0.509	67(60-72)	0.106	<b>50(38-224)</b>	<b>0.016</b>	<b>300(163-550)</b>	<b>0.036</b>
Ulegyria	3(2.5)	11.8(8-44)	0.260	<b>97(75-119)</b>	<b>0.042</b>	22.95(13.9-32)	0.310	640(50-640)	0.747
Kortikal displazi	6(5)	<b>15(9-28)</b>	<b>0.021</b>	<b>32(21-83)</b>	<b>0.009*</b>	24.5(8.9-144)	0.451	360(180-660)	0.143
Benign tümöral lezyon**	1(0.8)	-	-	-	-	-	-	-	-
Bilateral	24(20)	26.5(8-86)	0.750	60(30.3-120)	0.935	35(3.5-75)	0.092	420(103-718)	0.663
Sağ	11(9.2)	30(17-62)	0.240	66.5(50-100)	0.053	60(13.9-117)	0.069	420(50-475)	0.178
Sol	43(35.8)	27(8-86)	0.824	60(9-120)	0.589	35.6(3.5-240)	0.380	420(50-1140)	0.525
Dağınmık	12(10)	37(16-86)	0.077	61(42-78)	0.947	35(3.5-60)	0.345	380(240-660)	0.283
Parasagittal	2(1.7)	16.5(13-20)	-	100.5(81-120)	-	12(12)	-	450(420-480)	-
Frontal	16(13.3)	<b>17.5(8-30)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	50(21-119)	0.482	36(6.5-224)	0.913	360(158-660)	0.292
Lateral temporal	18(15)	25(9-102)	0.898	60.5(21-106)	0.896	40(6.5-144)	0.842	419.5(163-718)	0.442
Mezilyal temporal	25(20.8)	<b>32(17-102)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	60(30.3-80)	0.484	50(6.5-128)	0.080	420(103-550)	0.078
Pariyetal	5(4.2)	22(8-38)	0.217	91.5(40-119)	0.115	32(12-36)	0.299	600(180-640)	0.312
Oksipital	14(11.7)	30.5(13-44)	0.307	<b>72.5(57-120)</b>	<b>0.002*</b>	45(12-90)	0.303	405(50-480)	0.134
Serebellum**	1(0.8)	-	-	-	-	-	-	-	-
Eksternal kapsül	9(7.5)	<b>16(8-24)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	56(50-60)	0.128	<b>16.5(9-30)</b>	<b>0.004*</b>	660(420-720)	<b>0.005*</b>
PET									
Mezilyal temporal korteks	33(33.3)	<b>40(11-126)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	62(26-92)	0.095	47.5(3.5-128)	0.656	420(163-1140)	0.580
Lateral temporal korteks	30(30.3)	30(9-126)	0.396	63(21-120)	0.210	44(3.5-144)	0.428	420(240-1140)	0.861
İnsular korteks	9(9.1)	28(21-102)	0.116	60(22-71)	0.765	23.4(3.5-128)	0.223	<b>290(163-420)</b>	<b>&lt;0.001*</b>
Temporal Anteromedial	18(18.2)	<b>19.5(8-126)</b>	<b>0.009*</b>	57(22-92)	0.135	<b>18.9(6-240)</b>	<b>0.007*</b>	420(240-1140)	0.156
Frontal**	1(1)	-	-	-	-	-	-	-	-
Presentral girus**	2(2)	-	-	-	-	-	-	-	-
Pariyeto oksipital	19(19.2)	30(8-50)	0.603	<b>70.5(57-120)</b>	<b>&lt;0.001*</b>	45(12-90)	0.388	420(343-640)	0.859
Santral sulcus**	2(2)	-	-	-	-	-	-	-	-
Pariyetal	5(5.1)	<b>13(9-25)</b>	<b>0.012</b>	<b>29(21-83)</b>	<b>0.032</b>	13(8.6-144)	0.406	360(360-660)	0.348
Sağ	12(12.1)	27(13-62)	0.961	67.5(22-120)	0.125	32.4(7.4-117)	0.699	420(158-810)	0.986
Sol	50(50.5)	29.5(8-126)	0.614	60(21-119)	0.506	45(3.5-144)	0.950	420(146-720)	0.659
Bilateral	15(15.2)	30(11-102)	0.382	59(30.3-77)	0.593	35.6(6-240)	0.701	400(103-1140)	0.630
İktal EEG'de epileptiform aktivite başlangıcı									
Pariyetal	7(6.1)	24(8-38)	0.303	64(41-78)	0.872	37.5(14-46)	0.541	480(360-660)	0.171
Pariyeto oksipital	8(7)	<b>20(8-32)</b>	<b>0.037</b>	65(41-120)	0.388	35(12-46)	0.232	480(360-660)	0.192
Frontal	29(25.2)	<b>19(8-102)</b>	<b>0.002*</b>	59(35-119)	0.578	24(5-240)	0.135	477(163-720)	0.179
Temporal	33(28.7)	<b>20(8-102)</b>	<b>0.006*</b>	58.5(35-120)	0.515	<b>24(5-240)</b>	<b>0.040</b>	480(163-1140)	0.085
Santral	8(7)	22(8-38)	0.126	58.5(41-78)	0.545	35(6-46)	0.187	<b>540(360-1140)</b>	<b>0.017</b>
Tüm nöbetler, toplam		27(8-126)		60(9-120)		40(3.5-240)		420(50-1140)	

\* p<0,01 anlamlılık düzeyi

\*\* Sayı yetersizliğinden dolayı istatistiksel analiz yapılması uygun değildir.

\*\*\* Etiyoloji belirsizliği nedeni ile istatistiksel analize katılmamıştır.

**Tablo III.** Anti-nöbet ilaç dozlarına göre nöbet sürelerinin korelasyon analizi.

Nöbet süreleri	Antinöbet ilaçlar												
	Levetirasetam	Karbamazepin	Fenitoin	Valproat	Okskarazepin	Lamotrijin	Lakozamid	Topiramet	Vigabatrin	Zonisamid	Pregabalin	Gabapentin	Klonazepam
Fokal aktivite	0.451	0.162	0.410	0.463	0.665	<b>0.034<sup>a</sup></b>	-	<b>0.027<sup>b</sup></b>	-	0.106	-	-	-
Jeneralize aktivite	0.950	<b>0.045<sup>a</sup></b>	0.196	0.057	0.962	0.264	-	0.111	-	1.000	-	-	-
Amplütüd depresyon	0.169	0.940	<b>0.021<sup>b</sup></b>	<b>0.038<sup>a</sup></b>	0.420	0.062	-	0.303	-	0.106	-	-	-
Toplam nöbet	0.538	0.363	0.096	0.172	0.190	0.147	-	0.562	-	1.000	-	-	-

<sup>a</sup> Pozitif korelasyon<sup>b</sup> Negatif korelasyon

## Tartışma ve Sonuç

Klinik veya EEG ile nöbet sürelerini ele alan literatürdeki çalışmaların farklı yöntemlerle yapılmış olması (yüzeysel veya intrakortikal derin elektrotlar) veya farklı hasta gruplarının dahil edilmesi nedeni ile sonuçların optimal değerlendirilmesi zordur.<sup>4</sup> Nöbet sürelerinin belirlenmesi, hem nöbet tipi hem de durdurma mekanizmalarının işlevsizliğinin ne zaman ortaya çıkacağı konusunda değerli bilgiler sağlar. Örneğin fokal başlangıçlı nöbetlerde artan nöbet şiddeti ve yayılma derecesi ile süre artar. Sırasıyla farkındalığın korunduğu motor nöbetler en kısa sürede, farkındalığın bozulduğu motor nöbetler daha uzun sürede ve FBTKN ise en bunlar içerisinde en uzun sürede sonlanan nöbetlerdir. Bu durum, nöbetlerin başlangıcında ve yayılımı sırasında aktive olan nöronal ağlar ile ilişkili olabilir. Nöbet komplikasyonu gelişme riski nöbetin klinik şiddetinden ve süresinden etkilenir.<sup>4</sup> Uzun süreli FBTKN'ler jeneralize başlangıçlı nöbetlere göre daha az, ancak diğer fokal başlangıçlı nöbetlere göre ise daha yüksek komplikasyon oranları ile ilişkilidir. Kas-iskelet sistemi yaralanmaları, akciğer ödemi, iktal asistol veya ani beklenmedik ölüm riski artan nöbet süresi ile artar.<sup>6,7</sup> Nöbet süresinin nedenleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Nöbet süreleri epilepsi sendromları arasında farklılık gösterir. Örneğin, mezial temporal epilepside neokortikal ekstraparalel epilepsi sendromlarına göre daha uzun süreli fokal başlangıçlı farkındalığın bozulduğu nöbetler görülür.<sup>4</sup> Nöbeti sonlandıran mekanizmalar da tam olarak açığa kavuşturulmuş değildir. Bir takım metabolik mekanizmalar ile çoğu nöbet müdahale gereksizdir durabilir.<sup>8,9</sup> Bunun ile birlikte nöbet sürelerinin MRG'de lezyon saptanan hastalarda daha uzun, iktal distoni veya ANİ alanlarda ise daha kısa olması ortak

metabolik süreçlere ek olarak klinik, demografik veya hastaya özgü başka düzenleyici parametrelerin varlığını göstermektedir.<sup>10,11</sup> Bu konuda klinik, radyolojik, elektrofizyolojik veya demografik parametreler ile nöbet süresi arasındaki etkileşime ilişkin araştırmalar az sayıdadır.

FBTKN'lerin değerlendirildiği çalışmalarda demografik özellikler, nöbet tipi, lezyon varlığı, lezyonun karakterizasyonu, lokalizasyonu veya lateralizasyon bulguları ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. FBTKN'lerin süresi ortalama 102-138 saniye arasındadır.<sup>4,11-13</sup> Nöbetlerin fazlarından fokal aktivite ortalama 40-45 sn, jeneralize aktivite ise ortalama 62-75 sn sürer.<sup>12,14,15</sup> Çalışmamızda jeneralize aktivite süresi 60 sn, fokal aktivite süresi ise 27 sn, toplam nöbet aktivite süresi ise (fokal+jeneralize) 87 sn idi. Cinsiyet ile nöbet sürelerini değerlendiren çalışmaların çoğunluğunda cinsiyet ayrımı yoktur.<sup>11,12,15</sup> Yaş faktörü için ise fokal aktivite ile sınırlı nöbetlerin yaşlı hastalarda daha uzun nöbet süreleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>7</sup> Bu durum yaşa bağlı nöronal dejenerasyon sonucu gelişen aminobütirik asit gibi inhibitör nörotransmitterlerin azalmış salınımı nedeni ile nöbet sonlandırma mekanizmalarının bozulmasına işaret edebilir.<sup>16</sup> Bu nedenle, nöbet sonlandırması yaşlı hastalarda daha az etkili olabilir ve gözlenen nöbet uzamasına yol açabilir. Ancak yaş ile FBTKN süresi arasında anlamlı bir ilişki belirtilmemiştir.<sup>11</sup> Çalışmamızda da cinsiyet veya yaş ile FBTKN süresi arasında anlamlı bir fark saptamadık. Bu konuda daha geniş ve homojen grupların dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Semiyolojik özellikler ile FBTKN nöbet süreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışmada auranın varlığı ile başlangıçtaki fokal aktivitenin kıaldığı, versiyon veya dört işareti varlığında ise jeneralize fazın uzadığı vurgulanmıştır.<sup>11</sup> Versiyon veya dört işareti, frontal göz alanı ve suplemler

## Fokal Başlangıçlı Bilateral Tonik Klonik Nöbetler

motor korteks de dahil olmak üzere frontal beyin bölgelerinin epileptik aktivasyonu ile ilişkilidir.<sup>17,18</sup> Epilepsi sendromu ile yapılan karşılaştırmalarda FBTKN süresinin frontal lob epilepsisinde temporal ve parietookspital lob epilepsilerine göre daha kısa olduğu saptanmıştır (FLE;94.2, TLE:113, POE;103.2 sn).<sup>11,19</sup> Ayrıca mezial temporal bölge kaynaklı nöbetlerin neokortikal temporal başlangıçlı olanlara göre daha uzun sürdüğü bilinmektedir.<sup>4</sup> Çalışmamızda FLE’de hem fokal aktivite hem nöbet aktivasyon süresi TLE ve POLE’ye göre daha kısaydı (22;33,60 / 78;93,100 sn). Ayrıca frontal lokalizasyonlu lezyonlarda da benzer şekildeydi (17,5, 67,5). Bu durum çevredeki frontal bölgelerin temporal veya parietookspital kökenli nöbetlerden daha iyi bir şekilde sonlandırıldıklarını göstermektedir. Yine literatür ile benzer şekilde mezial temporal alandan başlayan nöbetlerin daha uzun fokal aktivite süresine sahip olduğunu saptadık. Temporal lob epilepsilerinde görülen semiyolojik bulgulardan epigartik aura, otomatizma ve konuşmada durma varlığında fokal aktivite süresinde uzama saptadık. Diğer taraftan frontal lokalizasyona işaret eden versiyon saptanan hastalarda fokal aktivite süresi ve unilateral tonik-klonik hareketler saptananlarda jeneralize aktivite süresi literatürde belirtilenin aksine kısalmışken üst ekstremitelerde distal distoni saptanan hastalarda ise fokal aktivasyon süresinde uzama vardı. Literatürde frontal lob semiyolojik bulgularından versiyon ve dört işaretinin frontal lobun geniş epileptik aktivasyonu ile ilişkili olduğu ve bundan dolayı inhibitör mekanizmalarda zayıflama olabileceği hipotezi çalışma sonuçlarımızla çelişkilidir. Ayrıca çalışmamızda eksternal kapsülde lezyon saptanan hastalarda fokal aktivitenin daha kısa sürmesi, yani diğer bir deyişle hızlı jeneralizasyon görülmesi bu lokalizasyonun yayılımında frontal alanların daha ön planda olduğunu düşündürmektedir.

MR’da saptanan patolojiler ile nöbet süreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda lezyon patolojisi, hemisferik lateralizasyon veya lokalizasyona göre fark saptanmamıştır.<sup>15,19</sup> Ancak epilepsi sendromuna göre lateralizasyon değerlendirildiğinde FLE ve POLE’de hemisferler arasında lateralizasyonlar arasında nöbet süresi farkı yok iken TLE’de sağa lateralize nöbetlerin daha kısa sürdüğü belirtilmiştir (121.62-80.43 sn). Lateralizasyon için FBTKN’lerin fokal veya jeneralize aktivite fazları arasında da fark olmadığı belirtilmiştir (fokal; 40.4-44.2, jeneralize; 61.96-61sn). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak mezial temporal sklerozda fokal aktivite süresi daha uzundu. Ayrıca kortikal atrofi saptanan olgularda da fokal aktivasyon süresini daha uzun saptadık. Diğer taraftan kortikal displazide fokal ve jeneralize aktivasyon süresi belirgin kısa iken, polimikrogiri ve ulegri’de ise daha uzundu. Hemisferik dominansi için sağ elini kullananlarda jeneralize aktivite süresi daha uzundu.

Lateralizasyon sonuçları için dominant hemisferdeki daha yüksek gri cevher yoğunluğu ve sinapslar hakkında raporlar bu sonuçları desteklemektedir.<sup>20,21</sup> Ancak diğer taraftan kortikal atrofi ile sürenin uzaması nöron sayısı ve sinaps azalmasına rağmen yaşa bağlı dejeneratif süreç mekanizmalarının nöbet sonlandırıcı etkiyi zayıflatmasının nöbet süresi üzerinde daha etkili olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda kortikal organizasyon ve nöronal migrasyon defektlerinden kortikal displazi, polimikrogiri ve ulegiri saptanan olgularda nöbet faz süreleri belirgin farklılıkları olsa da kohortumuzda hasta sayılarının düşük olması sonuçlarımızı zayıflatmaktadır. Çünkü lezyonların karakterizasyon farklılıkları (giral kalınlaşma, organizasyon farkı vb.) yanı sıra yerleşim lokalizasyonları da sonuçları etkileyebilir. Bu bağlamda daha geniş sayıda bu patolojileri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nöbet süreleri ile ilgili değerlendirilmesi gereken bir diğer konu kullanılan anti-nöbet ilaçların etkisidir. Değerlendirme öncesi anti-nöbet ilaçların kesilmesi veya azaltılması ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ortak genel sonuç ise ilaç düzeyi azaldıkça toplam nöbet süresinin uzamasıdır.<sup>14</sup> İlaçların kesilmeden önce ve sonra değerlendiren bir çalışmada öncesi FBTKN süresinin belirgin uzadığı tespit edilmiştir (80,96-109,07 sn).<sup>22</sup> İlaç türlerine göre değerlendirme yapan çalışmaların sayısı az ve sonuçlar çelişkilidir. İlaç türleri arasında herhangi bir farklılığın olmadığını sonucuna ulaşan çalışmaların yanı sıra monoterapiye levitirasetam, karbamazepin, okskarbazepin ve valproik asitin nöbet süresi ile negatif korele olduğu, lamotrijin ile fark olmadığı, ikili tedavi kullanımında ise karbamazepin ve levitirasetam birlikteliğinde negatif korelasyon saptandığı belirtilmiştir.<sup>10,22</sup> Çalışmamızda topiramate dozları arttıkça fokal aktivite süresinin azaldığını tespit ettik. Ancak kohortumuzda ilaç kan düzeyi olan veya monoterapi alan hasta sayısı istatistiksel analiz yapabilmek için yeterli olmadığı için bu bağlamda elde ettiğimiz sonuçlar zayıf niteliktedir.

Bu çalışmada literatüre ek veya farklı olarak, FBTKN’de nöbet süresi diğer çalışmalara göre daha kısa idi ve bu durum fokal aktivite süresinin kısalmışından kaynaklanıyordu. Epilepsi türleri arasında da benzer bir durum olarak FLE’de TLE ve POLE’ye göre nöbet süresindeki kısalma fokal aktivite süresinden kaynaklanmaktaydı. Ayrıca MRG’de frontal lokalizasyonda lezyon olanlarda da sonuçlar benzerdi. Kortikal atrofi saptananlarda dejeneratif mekanizmalar sonucu nöbet sonlandırıcı etkinin zayıflamasından dolayı fokal aktivite süresini uzun olduğunu değerlendiriyoruz. Epigartik aura, otomatizma, konuşmada duraklama veya üst ekstremitelerde distal distoni olanlarda fokal aktivite süresinin uzun, versiyon işareti olanlarda kısa, unilateral tonik-klonik hareket olanlarda ise jeneralize

aktivite süresinin kısa olması, bu bulguların her birinin ayrı ayrı değerlerinden daha çok kaynaklandığı bölgeye özgü (frontal lob, temporal lob) gelişen sonuçlar olduğunu değerlendiriyoruz.

#### Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışma kohortunun esas olarak cerrahi öncesi değerlendirme veya sonrası dirençli epilepsi tanılı hasta grubundan oluşması saptanan farklılıkları bu hasta özellikleri ile sınırlandırmaktadır. Ayrıca sonuçların diğer faktörler ile ilişkisinin tespiti için bir takım kısıtlılıklar vardır; örneğin, ilaç kan düzeyi bakılan veya monoterapi alan hasta sayısının analiz için yeterli olmaması anti-nöbet ilaç ile nöbet süresi arasındaki ilişkiyi ortaya çıkartmada veya çalışmanın küçük bir hasta örnekleme grubunda yapılması nörogörüntülemelerde lezyonların karakterizasyon farklılıkları yanı sıra yerleşim lokalizasyonları da sonuçları etkileyebileceğinden dolayı sonuçların yorumlanmasında kısıtlılık oluşturmuştur. Bu bağlamda sistematik çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu

Onay Tarihi: 19.02.2024

Karar No: 2024-1/16

#### Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: F.S., A.B.D.; Veri toplama ve işleme: F.S., G.M.; Analiz ve verilerin yorumlanması: F.S., A.B.D., İ.B.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: F.S., A.B.D.

#### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Çalışmanın veri toplama aşamasındaki katkıları nedeni ile teknikerlerimiz Sefer ve Nurşen Satık'a, istatistiksel analiz danışmanlığı için Prof.Dr. Güven Özkaya'ya teşekkür ederiz.

#### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

#### Kaynaklar

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
2. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398-442.
3. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-97.
4. Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia*. 2006;47(9):1499-503.
5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
6. Pan SP, Wang F, Zhang Y, Wang J. The electroclinical-semiology of generalized tonic-clonic seizures among different epilepsies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(22):4249-53.
7. Moseley BD, Ghearing GR, Benarroch EE, Britton JW. Early seizure termination in ictal asystole. *Epilepsy Res*. 2011;97(1-2):220-4.
8. Lado FA, Moshe SL. How do seizures stop? *Epilepsia*. 2008;49(10):1651-64.
9. Zubler F, Steimer A, Gast H, Schindler KA. Seizure termination. *Int Rev Neurobiol*. 2014;114:187-207.
10. Dobsberger J, Ristic AJ, Walsler G, Kuchukhidze G, Unterberger I, Hofler J, et al. Duration of focal complex, secondarily generalized tonic-clonic, and primarily generalized tonic-clonic seizures--A video-EEG analysis. *Epilepsy Behav*. 2015;49:111-7.
11. Kaufmann E, Seethaler M, Lauseker M, Fan M, Vollmar C, Noachtar S, et al. Who seizes longest? Impact of clinical and demographic factors. *Epilepsia*. 2020;61(7):1376-85.
12. Meritam Larsen P, Wustenhagen S, Terney D, Gardella E, Aurlen H, Beniczky S. Duration of epileptic seizure types: A data-driven approach. *Epilepsia*. 2023;64(2):469-78.
13. Afra P, Jouny CC, Bergey GK. Duration of complex partial seizures: an intracranial EEG study. *Epilepsia*. 2008;49(4):677-84.
14. Theodore WH, Porter RJ, Albert P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology*. 1994;44(8):1403-7.
15. Pan S, Wang F, Wang J, Li X, Liu X. Factors influencing the duration of generalized tonic-clonic seizure. *Seizure*. 2016;34:44-7.
16. Stanley EM, Fadel JR, Mott DD. Interneuron loss reduces dendritic inhibition and GABA release in hippocampus of aged rats. *Neurobiol Aging*. 2012;33(2):431 e1-13.
17. Manford M, Fish DR, Shorvon SD. An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain*. 1996;119 ( Pt 1):17-40.
18. Bleasel A, Kotagal P, Kankirawatana P, Rybicki L. Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38(2):168-74.
19. Seethaler M, Lauseker M, Ernst K, Remi J, Vollmar C, Noachtar S, et al. Hemispheric differences in the duration of focal onset seizures. *Acta Neurol Scand*. 2021;143(3):248-55.
20. Nielsen JA, Zielinski BA, Ferguson MA, Lainhart JE, Anderson JS. An evaluation of the left-brain vs. right-brain hypothesis with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging. *PLoS One*. 2013;8(8):e71275.
21. Schmitz J, Fraenz C, Schluter C, Friedrich P, Jung RE, Gunturkun O, et al. Hemispheric asymmetries in cortical gray matter microstructure identified by neurite orientation dispersion and density imaging. *Neuroimage*. 2019;189:667-75.
22. Hartl E, Seethaler M, Lauseker M, Remi J, Vollmar C, Noachtar S. Impact of withdrawal of antiepileptic medication on the duration of focal onset seizures. *Seizure*. 2019;67:40-4.