

Hippokampal Malformasyonun Epilepsi ve Diğer Yapısal Beyin Anomalileri İle İlişkisi

The Relevance of Hippocampal Malformation With Epilepsy and Other Structural Brain Abnormalities



Dr. Rahşan GÖÇMEN

Rahşan GÖÇMEN, Kader KARLI OĞUZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Bu çalışmada, epilepsi hastalarında ve epilepsisi olmayan kontrol grubunda hippocampal şekil, pozisyon ve oryantasyon anomalilerinin sıklığı ve bunun nöbet semiyolojisi, elektroensefalografi bulguları ve görüntüleme bulguları ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz elektronik kayıtları geriye dönük olarak incelenerek, temporal veya ekstratemporal epilepsisi olan 1040 hasta ve 300 epilepsisi olmayan birey çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların beyin manyetik rezonans görüntülemeleri yeniden incelenmiştir. Hippokampal şekil, pozisyon ve oryantasyon farklılıkları genel olarak hippocampal malformasyon (HM) terimi altında toplanmıştır. Hippokampal şekil, pozisyon ve oryantasyon farklılıkları 3 majör tipe ayrılmıştır.

Bulgular: Epilepsi nedeniyle beyin MRG yapılan 1040 hastanın 168'inde (%16), 300 kontrol olgusunun 47'sinde (%15.6) HM saptandı. Hasta grubunun ortalama yaşı 15.1; kontrol grubundaki bireylerin ortalama yaşı ise 21.5 idi. En sık görülen HM tipi %60 (n=130) ile Tip 1 HM iken, onu %22 (n=47) ile Tip 2 HM ve %38 (n=38) ile tip 3 HM takip etmekteydi. HM'ler %50 (n=108) olguda solda, %43 (n=73) olguda bilateral ve %7 (15) olguda sağda idi. Hasta grubunda %15 (n=34) olguda kortikal gelişim malformasyonu, %17 (n=38) olguda korpus kallozum disgenезisi saptandı.

Sonuç: HM, epilepsisi olmayan kişilerde nadir değildir. HM tarafı ile temporal lob epilepsisi tarafı arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır. Tip 3 HM'lere genellikle gelişimsel beyin anomalileri eşlik etmektedir.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; hippocampal formasyon; temporal lob epilepsi.

Summary

Objectives: In this study, we aimed to investigate the frequency of hippocampal shape, position and orientation anomalies in epilepsy patients and healthy controls. In addition, its relationship with seizure semiology, electroencephalographic findings and other associated imaging findings.

Methods: A retrospective investigation through our hospital electronic records was performed. 1040 patients with temporal or extratemporal epilepsy and 300 subjects of whom a diagnostic MRI was performed for conditions other than epilepsy were included in the study. Hippocampal shape, position, and orientation abnormalities were classified into 3 major types.

Results: Hippocampal malformation (HM) was found in 168 of 1040 patient group. In the control group, HM was detected in 47 of 300 cases. The most common type of HM was type 1 with 60%, followed by type 2 with 22% and type 3 with 38%. HMs were on the left in 50% of the cases, bilateral in 43% and on the right 7%. Evaluation revealed that malformation of cortical development in 34 and corpus callosum dysgenesis in 38 cases in the patient group.

Conclusion: HM is not an uncommon in non-epileptic controls. There is no significant correlation with laterality of HM between laterality of temporal lobe epilepsy. Tip 3 HM is usually associated with developmental brain anomalies.

Keywords: Epilepsy; hippocampal formation; temporal lobe epilepsy.

Geliş (Submitted): 27.04.2018

Kabul (Accepted): 28.04.2018

İletişim (Correspondence): Dr. Rahşan GÖÇMEN

e-posta (e-mail): gocmentr@yahoo.com



Giriş

Epilepsi halen dünyada ve ülkemizde önemli ve nispeten sık rastlanan bir sağlık sorunudur. Parsiyel epilepsi sendromlarının %15–30'unda antiepileptik ilaçlara yanıt vermeyen dirençli nöbet vardır.^[1] ve bunların da büyük çoğunluğunu temporal lob epilepsileri oluşturur.^[2] Hippokampal skleroz (HS) temporal lob epilepsi (TLE)'sinin en sık nedenidir. Hippokampal malformasyonların nöbet gelişimden bir rolü olup olmadığı son yıllarda gündemde olan tartışma konularından biridir. Hippokampüs embriyonel dönemde, 21. hafta civarında katlanmasını tamamlayarak erişkindeki görünümüne kavuşur. Bazen bu katlanma evresi hiç başlamayabilir veya tamamlanamayabilir ve bu durum hippokampal malrotasyon şeklinde karşımıza çıkar.^[3]

İlaça dirençli epilepsilerde, eğer saptanabilirse epileptojenik lezyonun cerrahi olarak çıkarılmasıyla nöbetlerin durdurulması veya azaltılması mümkündür.^[4] Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), giderek artan çözünürlüğü ve yeni MRG teknikleri ile epileptojenik odağın gösterilmesinde halen en önemli tanı araçlarından biri olma özelliğini sürdürmektedir.

Hippokampal şekil anomalileri ve farklılıkları günlük radyoloji pratiğinde, nadir olmayan bir durumdur. Bu farklılıkların, nöbet nedeni olup olmayacağı halen tartışmalı bir konudur. Bu çalışmada, MRG'de hippokampal malformasyonun nöbet ile ilişkisi retrospektif olarak yeniden değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2004 ile Ekim 2006 tarihleri arasında epilepsi ya da nöbet öyküsü nedeniyle beyin MRG incelemesi yapılmış 1040 hastanın görüntüleri retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. Bu 1040 hasta içerisinde hippokampal şekil, pozisyon veya oryantasyon bozukluğu saptanan olgular belirlendi. Hippokampal şekil, pozisyon veya oryantasyon bozukluklarının tümü kısaca 'hippokampal malformasyon' (HM) başlığı altında ele alındı. Hasta grubundaki tüm olgular, klinik ve elektrofizyolojik olarak kanıtlanmış, temporal ya da ekstratemporal, fokal ya da jeneralize epilepsisi olan hastalardı. Kontrol grubu ise başağrısı, metastaz veya inme şüphesi gibi nedenlerle beyin MRG incelemesi yapılan ve değerlendirme sonrasında majör gelişimsel anomali, kitle, hidrosefali ya da atrofi gibi bulguları, ileri evre beyaz cevher hastalığı bulunmayan 300 olgudan oluşturuldu.

Hasta ve kontrol grubunda MRG incelemeleri 1.5 veya 3 Tesla manyet gücündeki MR tarama cihazında (Siemens, Symphony veya Allegra; Erlangen; Almanya) standart kafa sargısı ile gerçekleştirildi. Hasta grubunda MRG incelemesi şu sekanslardan oluşmaktaydı: Sagittal düzlemde T1-Ağırlıklı (A) spin-echo (SE) (TR/TE 600/14), transvers FLAIR (TR/TE/TI; 8800/100/2100 ms), transvers T1A SE (TR/TE; 550/15 ms), T2A turbo SE (TSE) TR/TE;4000/100 ms), koronal düzlemde hippokampüs uzun eksenine dik olarak, T2 turbo SE (TR/TE 5400/99), T1A fast inversion recovery (TR/TE/TI 6000/200/400). Koronal düzlemdeki görüntüler hippokampüs uzun eksenine dik olacak şekilde koronal oblik pozisyonda elde edildi ve kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralığı 1 mm olarak belirlendi. Bunlara ek olarak koronal oblik düzlemde, beyin sapına paralel 1 mm kalınlıkta, kesitler arası boşluk bırakılmadan, 3 boyutlu volümetrik T1A multiplanar gradyent eko (magnetization prepared gradient recalled echo-MPGR) görüntüleri alındı. Farklı düzlemlerdeki beyin MRG kesitleri üzerinde limbik sistem ve hippokampüs şekil 1'de gösterilmektedir.

Hippokampüsü ve parahippokampal oluşumları değerlendirmek için koronal oblik düzlemde ve 3 mm kalınlıktaki görüntüler kullanıldı. Forniks ve mamiller cisim hem koronal hem de transvers düzlemde değerlendirildi. MR görüntüleri, biri alanında 5 yıldan fazla deneyimi olan nöroradyolog ve diğeri 5. yıl asistanı olmak üzere 2 kişi tarafından aynı anda ve fikir birliği esasına dayanarak değerlendirildi.

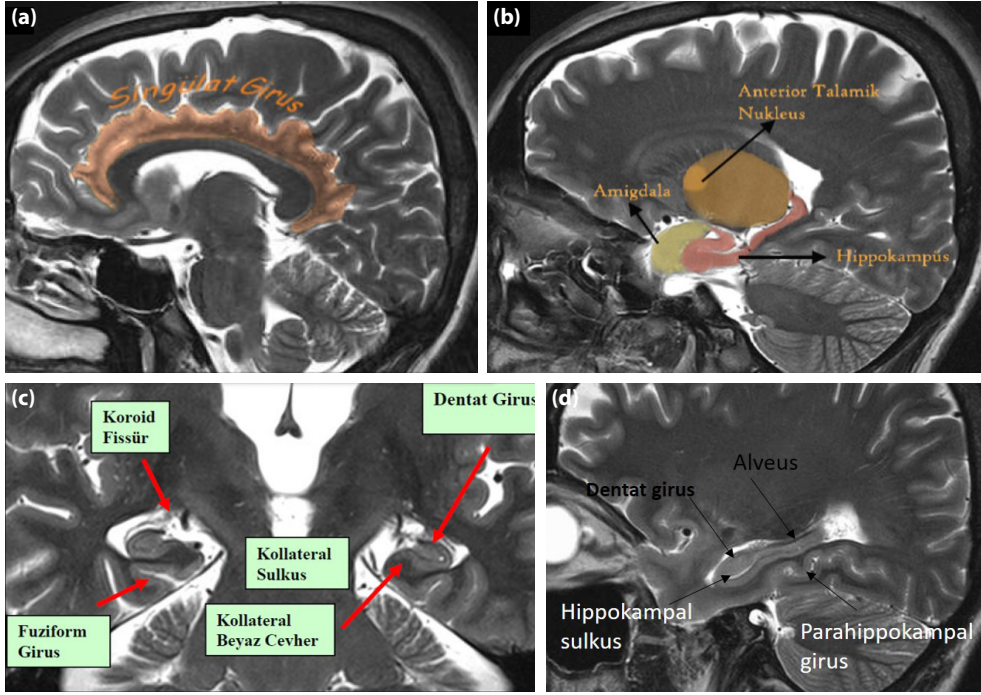
Bu çalışmada, genel olarak HM başlığı altında toplanan tüm hippokampal şekil farklılıkları 3 grupta sınıflandırıldı (Şekil 2):

Tip 1 HM: Pozisyon veya minör şekil anomalisi (hippokampüsün sağ-sol uzunluğunda azalma –kısalık veya medializasyon- veya inferiora doğru hafif bombeleşmesi).

Tip 2 HM: Oryantasyon anomalisi (hippokampal uzunluk ve kalınlık normal olmasına rağmen, normalde olması gereken kafa tabanına paralel ve transvers yönelimin bozulması ve yukarı doğru oblik yönelim göstermesi).

Tip 3 HM: Hippokampal malrotasyon (embriyolojik dönemdeki normal hippokampal rotasyonun hiç gerçekleşmemiş olması veya başlamış fakat tamamlanamamış olması).

Bütün olgularda, literatürde 1998'de Baulac tarafından tanımlanan hippokampal malformasyonun kriterleri açısın-



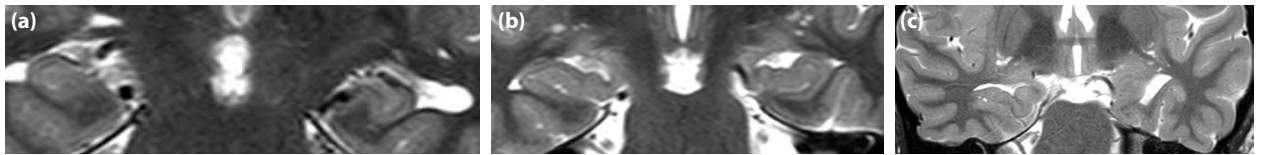
Şekil 1. Limbik sistemi oluşturan anatomik yapıların, hippocampüsün ve komşuluğundaki yapıların sagittal (a, b, d) ve koronal (c) T2-ağırlıklı beyin manyetik rezonans görüntüleme üzerindeki iz düşümleri görülüyor.

dan tekrar değerlendirildi.^[5] Baulac'ın tanımladığı bulgulardan biri olan 'fimbria deplasmanı' ise, fimbrianın çok küçük bir yapı olması, MRG'de net olarak değerlendirilememesi ve bu nedenle yanlış değerlendirilebilme olasılığının yüksek olması göz önüne alınarak değerlendirme kriterleri dışında bırakıldı. Bunun dışında, Baulac'ın tanımladığı 8 kriterden biri olan 'hippokampal yuvarlaklık veya vertikal oryantasyon' kriteri ise Baulac tarafından bileşik tek bir özellik olarak ele alınsa da, bu çalışmada hippocampal 'yuvarlaklık' ve 'vertikalizasyon' şeklinde iki ayrı kriter olarak ele alındı ve ayrı ayrı değerlendirildi.

Hastalar meziyal temporal sklerozun, aşağıda sıralanmış olan ve sekonder bulguları açısından değerlendirildi. Hem hippocampal morfolojiye ait bulgular hem de meziyal tem-

poral skleroz bulguları tamamen görsel olarak değerlendirildi. Rutin olguların radyolojik değerlendirmesi ile uyuşması bakımından herhangi bir kantitatif analiz yapılmadı. Ayrıca hippocampal malrotasyona sıklıkla eşlik ettiği bilinen korpus kallozum (KK) disgenезileri ve kortikal gelişim malformasyonları ve başka bir ilave serebral patoloji olup olmadığı değerlendirildi. KK disgenезisine, hipoplazi, agenezi, parsiyel agenezi, difüz ya da bölgesel kalınlaşma dahil edildi.

Çalışma grubundaki hastaların nöbet tipine ve tarafına, nöbet hikâye, semiyoloji ve elektrofizyolojik bulgular dikkate alınarak karar verildi. Klinik ve semiyolojik olarak nöbet tipi karakterize edilmiş bile olsa EEG yapılmayan ya da EEG'si normal olan hastalar temporal ya da ekstratemporal lob epilepsisi grubuna alınmadı.



Şekil 2. Koronal T2-ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerinde hippocampal malformasyon (HM) tiplerinden örnekler izleniyor. (a) Tip 1 HM: Sol hippocampüste inferiora doğru bombeleşme izleniyor, ancak iç yapısı, dentat girusu temsil eden T2-hipointens çizgisel yapı korunmuş olarak izleniyor. (b) Tip 2 HM: Bilateral hippocampüsler vertikal yönelim gösteriyor, iç yapıları korunmuş olarak izleniyor. (c) Tip 3 HM: Hippocampüsler küçük, iç yapıları bozuk ve beklenenden daha mediyalde lokalize.

Bulgular

Kontrol grubu

Kontrol grubunun (n=300) yaş aralığı 6 ay ile 55 yaş (ortalama: 21.5) olup 141'i erkek, 159'u kadın olgudan oluşmakta idi. Kontrol grubunun %15.6'sında (47/300) HM saptandı. Bunların 159'u kadın, 141'i erkekti. Kadınlarda HM görülme sıklığı erkeklere göre hafif daha fazla olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Kontrol grubunda HM'nin dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Tip 1 %9.5 (n=29), Tip 2 %6 (n=18) oranında görüldü. Toplam HM olgularının %62'si ile Tip 1 HM idi. Tip 3 HM'ye ise kontrol grubunda hiç rastlanmadı.

Hasta grubu

Epilepsi nedeniyle beyin MRG incelemesi yapılmış 1040 olgudan, 168'inde (%16.8) HM saptandı. Bu olguların yaşları 2 ay ile 55 yaş arasında (ortalama: 15.1) olup ve 71'i kadın, 97'si erkek hastadan oluşuyordu. HM'nin tiplerine göre dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir. Kontrol grubunda olduğu gibi epilepsi grubunda da en sık rastlanan HM tipi %59.5 (n=101) ile Tip 1 HM idi. Tip 2 HM sıklığı %16 (n=28) idi. Tip 1 ve Tip 2 HM'nin hasta ve kontrol grubunda görülme sıklıkları bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. Tip 3 HM ise anlamlı olarak hasta grubunda daha sık görüldü; kontrol grubunda hiç rastlanmaz iken hasta grubunda sadece hasta grubunda ve %22 (n=39) oranında rastlandı. Tip 3 HM'lerin %79.5'i (n=31) bilateral idi.

Hasta ve kontrol grubunun toplamında hippocampal malformasyon

Toplam 216 olguda 307 HM'ye rastlandı. HM'li toplam 216 olgu içerisinde en sık görülen HM tipi Tip 1 HM (%60) olup bunu sırasıyla Tip 2 HM (%22) ve Tip 3 HM (%18) takip etti. Tip 1 HM'lerin %68'i solda lokalize idi. Tip 2 HM'lerin %62'si bilateral iken %27'si solda idi. Tip 3 HM'lerin ise %80'i bilateral idi (Tablo 3).

Hasta grubunda hippocampal malformasyon ve nöbet semiyolojisi ilişkisi

Elektroensefalografi (EEG) incelemesinde 43 olguda ekstratemporal lob epilepsi (eTLE), 35 olguda ise temporal lob epilepsi (TLE) saptandı. Otuz iki olgunun EEG sonuçlarına ulaşılamadı, 61 olguda ise EEG'de belirgin epileptiform anormali saptanmadı. Toplam 35 TLE olgusunun %74.3'ünde Tip 1 (n=26), %14.3'ünde (n=5) Tip 3 ve %11.4'ünde (n=4) Tip 2 HM vardı. HM tarafı ile EEG'de epileptiform anormali tarafı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4).

Tablo 1. Kontrol grubunda hippocampal malformasyonun tiplerine göre dağılımı

HM	Sağ	Sol	BL	Toplam
Tip 1	2	20	7	29
Tip 2	3	2	13	18

HM: Hippokampal malformasyon.

Tablo 2. Hasta grubunda hippocampal malformasyonun tiplerine göre dağılımı

HM	Sağ	Sol	BL	Toplam
Tip 1	6	69	26	101
Tip 2	2	11	16	28
Tip 3	2	6	31	39

HM: Hippokampal malformasyon.

Tablo 3. Hem hasta hem de kontrol grubunda olmak üzere tüm hippocampal malformasyonlu olguların dağılımı

HM	Sağ	Sol	BL	Toplam
Tip 1	8	89	33	130
Tip 2	5	13	29	47
Tip 3	2	6	31	39

HM: Hippokampal malformasyon.

Tablo 4. Temporal lob epilepsi (TLE) ve HM ilişkisi

	Sağ TLE	Sol TLE	Bilateral TLE
Bilateral HM	3	4	4
Sağ HM	0	9	7
Sol HM	8	0	0

TLE: Temporal lob epilepsi; HM: Hippokampal malformasyon.

Mezyl temporal skleroz ile hippocampal malformasyon ilişkisi

Elektroensefalografi incelemelerinde; 43 olguda ekstratemporal, 32 olguda ise temporal lob kaynaklı nöbet saptandı. Diğer olgularda nöbet semiyolojisi bilgilerine ulaşılamadı. EEG'de temporal lob nöbeti saptanan 35 olgunun, 11'inde sağda (HM; sol: 8, bilateral: 3, sağ: 0), 13'ünde solda (HM; sol: 9, sağ: 0, bilateral: 4) ve 11'inde bilateral (HM; sol: 7, sağ: 0, bilateral: 4) epileptiform aktivite saptandı. Toplam 35 TLE olgusunun %74.3'ünde Tip 1 (n=26), %14.3'ünde (n=5) Tip 3 ve %11.4'ünde (n=4) Tip 2 HM vardı. Çalışma grubunda ikisi sol (ikisinde de solda Tip 1 HM var), biri bilateral (solda Tip 1

HM) ve biri sağda (solda Tip 3 HM) olmak üzere dört olguda hippocampal skleroz saptandı. Kontrol grubundaki olguların hiçbirinde hippocampal skleroz saptanmadı. Kontrol grubundaki HM olgularının hiçbirinde mamiller cisim ya da forniks atrofini saptanmadı. Epilepsi grubunda sekiz olguda mamiller cisim atrofinine rastlandı; bunlardan beş olguya aynı taraflı forniks atrofini (FA) eşlik ediyordu. Forniks atrofininin tarafı ile HM tarafı arasındaki ilişkiye bakıldığında ise sağda FA'sı olan iki olgunun ikisinde de bilateral HM, solda FA'sı olan yedi olgunun beşinde sol HM, birinde sağ ve kalan birinde de bilateral HM, bilateral FA'sı olan üç olgunun üçünde de bilateral HM'ye rastlandı. eTLE olgularında EEG'de lateralize epileptiform deşarj bulgusu olan hasta sayısı ile HM lateralizasyonu arasındaki korelasyon, az sayıda olgu olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık açısından değerlendirilemedi.

Hippokampal malformasyon için Baulac tarafından tanımlanan kriterlerin görülme sıklığı

Tip ayrımı yapılmaksızın bakıldığında, Baulac'ın tanımladığı kriterlerden en sık görülenleri sırasıyla, derin ve dik kollateral sulkus, globüler şekilli hippocampus ve hippocampal medyalizasyon idi. En az görülen bulgu ise subikulumda kalınlaşma idi. HM tiplerine göre ayrıldığında da en az rastlanılan kriter yine kalın subikulum idi. Kısa parahippokampal girus ise subikulum kalınlaşmasından sonra diğer en az rastlanılan bulgu olup en sık Tip 3 HM'de (%45.6) rastlandı. Tablo 5'te özetlenmiştir.

Korpus kallozum disgenезisi ve hippocampal malformasyon ilişkisi

On üç (%6) olguda KK atrofini saptandı. Toplam 38 olgu-

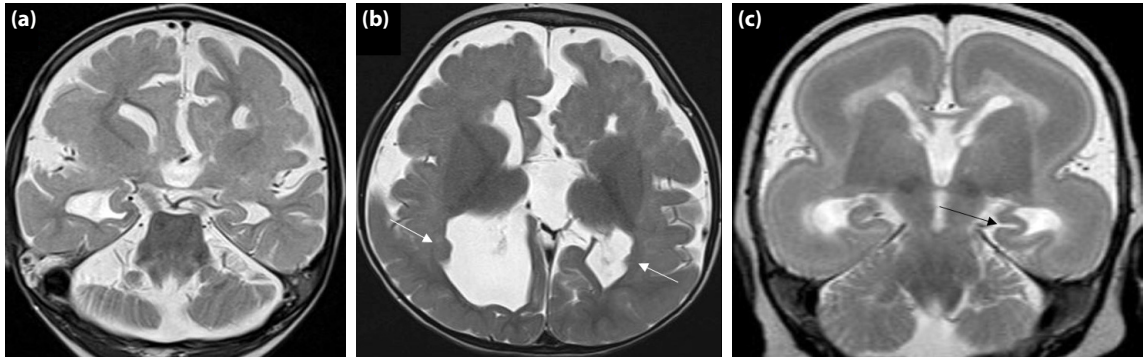
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubundaki tüm hippocampal malformasyonlarda Baulac kriterlerinin görülme sıklığı (n=307)

	Yüzde (%)
Derin ve dik kollateral sulkus	86.6
Globüler şekilli hippocampus	80.5
Hippokampal medyalizasyon	72.3
Boş koroid fissür	70
Vertikal hippocampus	49
Kısa parahippokampal girus	26
Kalın subikulum	5.2

da (%30.3) KK disgenезisi saptandı. Bunların %52.6'sında (n=20) Tip 3 HM saptandı. Geri kalan %28.9'unda (n=11) Tip 1 ve %18.5'inde (n=7) Tip 2 anomali vardı. KK anomalisi olanlarda %68.4 (n=26) bilateral HM, %23.7'inde sol HM (n=9) ve kalan %8'inde (n=3) sağda HM saptandı. KK disgenезisi olup da bilateral HM'si olan olguların Tip 3 HM olma olasılıkları (%61.5) daha da artıyordu. KK disgenезisi olgularının 18'inde KGM da vardı (%47.4) idi (Şekil 3). Bu 18 olgunun %83.3'ünde (n=15) Tip 3 HM vardı ve bunların büyük çoğunluğu bilateral idi (%80). KK disgenезisi olan olguların %5.5'inde Tip 1 HM ve %14.5'inde Tip 2 HM saptandı.

Tartışma

Bu çalışmada, hippocampal şekil ve oryantasyon farklılıkları ile epilepsi arasında bir ilişki olup olmadığı geriye dönük olarak araştırılmıştır. Hippokampal malformasyonlar 3 tipe ayrılmıştır. Üç HM tipinin herhangi birinde HM tarafı ile TLE lateralizasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.



Şekil 3. Tip 3 hippocampal malformasyon (HM) ve eşlik eden anomaliler. **(a)** Üç yaşında, West sendromu olan kız hastada, koronal T2-ağırlıklı (A) manyetik rezonans (MR) görüntüsünde bilateral tip 3 HM izleniyor. Aynı hastanın aksiyel düzlemdeki T2A MR görüntüsünde ise bilateral anteriorlarda daha belirgin yaygın kortikal gelişim malformasyonu ve eşlik eden subependimal nodüler gri cevher heterotopi odakları (oklar) görülüyor. **(b)** Altı aylık erkek bir hastada, koronal T2A görüntüde mikrolizensefali ve bilateral tip 3 hippocampal malformasyon görülüyor. Bu hastada hippocampal rotasyon hiç gerçekleşmemiş ve hippocampal sulkuslar (ok) açık olarak izleniyor.

Non-epileptik kontrol grubunda HM görülme sıklığının hasta grubuna oldukça yakın bir oranda olduğu görülmüştür.

Hippokampal malformasyonun klinik bir öneminin olup olmadığı konusu, literatürde son yılların tartışmalı konularından biridir. Esasen, hippokampüsün şekil ve oryantasyon farklılıklarını tarifinde kullanılan terminoloji konusunda bir görüş birliği yoktur. Gelişimsel farklılık,^[5] şekil ve pozisyon anomalisi,^[6] malformasyon^[7] ve malrotasyon^[8] gibi çeşitli terimler hippokampal şekil farklılıklarını tariflemek için kullanılagelen terimlerdir. Bu çalışmada da gösterildiği üzere, "hippokampal şekil farklılığı" aslında tek tip bir morfolojik değişikliği temsil etmemektedir. Bu grup anomaliler, bir ucunda çok hafif şekil değişikliği gösteren bir hippokampüs ile diğer ucunda ise embriyonel dönemdeki katlanması (inversiyon) hiç başlamamış veya tamamlanmamış bir hippokampüsün bulunduğu geniş bir spektrumu temsil etmektedir.^[9] Bu çalışmada, en hafifinden en ağırına kadar tüm hippokampal şekil farklılıkları "hippokampal malformasyonlar" şemsiye terimi altında toplanmıştır ve MRG bulgularına göre 3 grupta sınıflandırılmıştır: Tip 1 HM, en sık görülen (%75) tip olup aslında bir çeşit hippokampal şekil farklılığıdır. Bu grupta hippokampüs yuvarlaklaşmış olup gövde kesimi inferiora doğru bombeleşmiştir ve subikulum içine gömülmüştür. Tip 2 HM'de ise hippokampüs, kraniyale ve laterale doğru oryantasyon gösterir. Bu HM'de genellikle hippokampüsün hacmi ve içyapısı normaldir ve embriyolojik dönemdeki rotasyonunu tamamlamıştır. Çalışmamızda da gösterildiği üzere, Tip 2 HM, vertikal oryantasyon ve dik kollateral sulkus dışında kalan diğer Baulac kriterlerinin büyük bir bölümünü karşılamamaktadır ve çok büyük bir oranda bilateral görülmektedir. Her ne kadar bu çalışmada, Tip 2 HM bazı metodolojik pratik faydalar nedeniyle "malformasyon" şemsiyesi altında sınıflanmış olsa da, HM'den ziyade bir anomaliden ziyade şekilsel varyasyon olarak kabul etmenin daha doğru olacağı kanaatindeyiz. Tip 3 HM ise çalışmamızdaki en ağır HM tipini temsil etmektedir ve "malformasyon" dan ziyade "malrotasyon" terimini daha çok hak etmektedir. Nitekim, çalışmamızda Tip 3 HM'lerin büyük bir bölümüne orta hat gelişim anomalileri ve KGM'lerin eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında, literatürde tariflenen HM'lerin büyük bir oranda bizim çalışmamızdaki Tip1 HM'ye karşılık geldiği görülmektedir. Ancak literatürdeki bazı çalışmalarda hippokampal malrotasyonların da kısmen bu grup içerisine dahil edildiği görülmektedir.^[8,10]

Sağlıklı, non-epileptik veya herhangi bir gelişimsel beyin anomalisi bulunmayan kişilerde de belli oranlarda hip-

pokampal malformasyona rastlanabileceği bilinmektedir. Literatürde bununla ilgili olarak değişik oranlar verilmiştir. Bu konudaki ilk çalışma 2005 yılında Bernasconi ve ark.'nın çalışmasında -denek sayısı oldukça sınırlı olmakla birlikte- kontrol grubunda %10 (5/50) oranında HM bildirilmiştir.^[6] Bajic ve ark.'nın çalışmasında ise kontrol grubunda %18 (28/150) oranında HM saptanmıştır.^[11] Buna karşılık, Gamss ve ark. 497 nöbetsiz hastada yaptıkları çalışmada HM sıklığını çok düşük bulmuşlar ve bunun patolojik bir bulgu olduğunu öne sürmüşlerdir.^[10] Çok merkezli, topluma-dayalı ve 2089 olgudan oluşan bir çalışmada, HM görülme sıklığının %23 olduğunu bildirmişlerdir.^[10] Bu çalışma, bugüne dek yapılan çalışmalar içerisinde en geniş seriyi temsil etmekte olup HM görülme sıklığının cinsiyetler arasında bir farklılık göstermediğini de işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda, kontrol grubunda HM görülme sıklığı %15 olup tamamı Tip 1 ve Tip 2 HM'lerden oluşmaktadır. Açıkça embriyolojik bir anomaliye karşılık gelen Tip3 HM'ye ise kontrol grubunda hiç rastlanmamıştır.

Çalışmamızın bir başka sonucu da, HM'nin solda görülme sıklığında dikkat çekici farktır. Bu bulgu, daha önceki çalışmalar ile uyumludur. Nitekim, Bajic ve ark.'nın çalışmasında epilepsi grubunda %66, kontrol grubunda ise %71 oranında HM'nin tek taraflı olarak solda olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise solda görülme oranları %82'ye kadar çıkmaktadır.^[13] Yine sözü edilen bu çalışmaların, bir başka ortak özelliği de sol-dışı HM'lerin büyük bir bölümünün ise bilateral olması yani sağda HM görülme oranlarının oldukça düşük olmasıdır.^[10,13] Bizim çalışmamızda, tüm HM tipleri dikkate alındığında solda HM olma sıklığı (%50), bilateral (%43) veya yalnız sağda (%7) görülme sıklığından daha yüksektir. Yalnız Tip 1 HM'ler dikkate alındığında ise solda görülme sıklığı daha da artmakta ve %70'e yaklaşmaktadır. Tip 2 ve 3 HM'ler ise daha çok bilateral görülmektedir. Bu sonuçlar, literatürdeki HM olgularının büyük çoğunluğunun bizim çalışmamızdaki Tip 1 HM'ye karşılık gelebileceğini ayrıca telkin eder.

HM'nin nöbet ile ilişkisi hale tartışmalıdır. HM ile TLE ilişkisine ilk olarak Baulac tarafından dikkat çekilmiş ve çalışmalarında temporal lob epilepsisi ve izole HM'si olan 13 hastada bildirilmiştir.^[5] Bu çalışmada 13 olgunun 9'unda (%69) solda, 3'ünde (%23) bilateral ve 1'inde (%8) sağda HM saptanmıştır.^[5] Peltier ve ark.'nın çalışmasında TLE'li 14 olgunun 11'inde (%78) solda, 2'sinde (%14) sağda ve kalan 1'inde (%8) de bilateral HM görülmüştür.^[13] Lehercy ve ark.'nın 220 TLE'li hastada yaptıkları çalışmada, %5 oranında HM

gösterilmiştir.^[7] Barsi ve ark. ise epilepsi veya epilepsi şüphesiyle MRG yapılan 527 hastayı incelemiş ve %6 oranında HM saptamışlardır.^[8] Söz konusu çalışmanın dezavantajı epilepsi hastaları ile henüz epilepsi tanısı almamış - şüphesiz ki içinde epileptik olmayan bireyleri de içeren - bireylerden oluşan karışık bir popülasyona yönelik yapılmış olmasıdır. Peltier ve ark.nın çalışmasında 97 TLE hastasının %14'ünde HM saptanmış ancak yine nöbet tarafı ile HM tarafı arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.^[13] Barsi ve ark.nın 527 epilepsi hastasının %6'sında HM saptadığı çalışmada da EEG sonuçları ile korele edildiğinde epilepsi ile HM arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır.^[8] Bajic ve ark. HM ile EEG lateralizasyonu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermişlerdir.^[11]

Çocukluk çağında febril konvülzyon hikayesi olan TLE'lerdeki hippocampal sklerozun, febril konvülzyon hikayesi olmayanlardakine göre artmış- yönünde bir gözlem bulunmaktadır. Bu gözleme dayanarak, önceden var olan HM'nin febril konvülzyonu kolaylaştırıcı bir özelliği olabileceği ve bunun da daha sonra HS'ye ve TLE'ye neden olabileceği öne sürülmüştür.^[15-17] Fernandez ve ark. iki aileden (13'ünde febril konvülzyon hikayesi olan) toplam 23 olguyu bu açıdan incelemişlerdir.^[18] Bu çalışmada 19 aile üyesinde hippocampal hacmin sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğunu ve bu küçük hippocampüslerin tamamının sol tarafta olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmayı destekleyecek şekilde, Chan ve ark. uzamış febril nöbeti olan kişilerde HM görülme sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermişlerdir.^[13] Bir başka çalışmada ise febril konvülzyonu olup HS gelişmiş TLE hastalarının %73'ünde solda HS olduğu gösterilmiştir.^[15]

Çalışmamız, literatürdeki HM tiplendirmesinin yapıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımakla birlikte birlikte bazı sınırlılıklar da içermektedir. Bunların birincisi, çalışmamızın retrospektif bir çalışma olmasıdır. Hasta grubundan çok sayıda olgunun EEG kayıtlarına ulaşılammıştır. Bazı hastalarda nöbet lateralizasyonu bu nedenle belirlenememiştir. Bir diğer sınırlılık ise HS gelişmiş bir hastada, özellikle ağır sklerozda, hippocampüsün daha önceden malforme olup olmadığını görüntüleme bulguları ile ayırt etmenin bazı güçlükler taşımasıdır. Patofizyolojik süreçlerin detaylı olarak aydınlatılması ancak HM'lerde daha sık histopatolojik incelemenin gerçekleştirilmesiyle mümkün olabilir. Ancak elektrofizyolojik ve semiyolojik olarak ispatlanmış olguların cerrahi yolla elde edilmiş preparatlar ile sınırlı olması nedeniyle yoğun

bilgi birikimi kısa sürede gerçekleşemeyebilir. HM'si olan çocuklukların 10-15 yıl süreyle izlenerek ve febril konvülzyona yatkın olup olmadıkları ve ileride TLE geliştirip geliştirmedeği longitudinal çalışmalar ile incelenmelidir. HM'nin sol tarafta görülme sıklığının yüksek olmasının, hemisferik dominansı ile ilişkisi ve hippocampüs işlevlerinde bir farklılık oluşturup oluşturmadığı yanıt bekleyen sorular olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç

Nöbet veya gelişimsel anomalisi olmayan bireylerde de HM nadir değildir. HM tarafı ile TLE nöbet tarafı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. HM genellikle genellikle sol tarafta bulunmuştur. Tip 3 HM'lere (hippokampal malrotasyonlar) genellikle diğer gelişimsel anomaliler eşlik etmektedir. Bununla birlikte, HM malformasyonların radyoloji hekimlerince tanınabilir olması ve şekil, pozisyon ve oryantasyon anomalilerinin HS veya malrotasyon (Tip 3 HM) ile karıştırılmaması gerekir.

Kaynaklar

1. Engel JJ, Shewon D. Who should be considered a surgical candidate? In: Engel JJ (ed) Surgical treatment of the epilepsies. Raven Press. New York 1993; 23-24.
2. Jackson G, VanPaesschen W. Hippocampal sclerosis in the MR era. *Epilepsia* 2002;43:4-10.
3. Duvernoy HM. The human hippocampus: an atlas of applied anatomy. New York: Springer Verlag; Third Edition 2005.
4. Spencer SS. When should temporal lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurol* 2002; 1:375-82.
5. Baulac M, De Grissac N, Hasboun D, Oppenheim C, Adam C, Arzimanoglou A ve ark. Hippocampal developmental changes in patients with partial epilepsy: magnetic resonance imaging and clinical aspects. *Ann Neurol* 1998; 44:223-33.
6. Bernasconi N, Kinay D, Andermann F, Antel S, Bernasconi A. Analysis of shape and positioning of the hippocampal formation: an MRI study in patients with partial epilepsy and healthy controls. *Brain* 2005; 128:2442-52.
7. Lehericy S, Dormont D, Semah F, Clemenceau S, Granat O, Marsault C ve ark. Developmental abnormalities of the medial temporal lobe in patients with temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:617-26.
8. Barsi P, Kenez J, Solymosi D, Kulin A, Halasz P, Rasonyi G ve ark. Hippocampal malrotation with normal corpus callosum: a new entity? *Neuroradiology* 42; 2000:339-45.
9. Bajic D, Wang Ch, Kumlien E, Mattsson P, Lundberg S, Eeg-Olofsson O, Raininko R (2008) Incomplete inversion of the hippocampus—a common developmental anomaly. *Eur Radiol* 18:138-42.
10. Gamss RP, Slasky SE, Bello JA, Miller TS, Shinnar S. Prevalence

- of hippocampal malrotation in a population without seizures. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Sep;30(8):1571-73.
11. Bajic D, Kumlien E, Mattsson P, Lundberg S, Wang C, Raininko R. Incomplete hippocampal inversion-is there a relation to epilepsy? *Eur Radiol*. 2009 Oct;19(10):2544-50.
 12. Cury C, Toro R, Cohen F, Fischer C, Mhaya A, Samper-González J, Hasboun D, Mangin JF, Banaschewski T, Bokde AL, Bromberg U, Buechel C, Cattrell A, Conrod P, Flor H, Gallinat J, Garavan H, Gowland P, Heinz A, Ittermann B, Lemaitre H, Martinot JL, Nees F, Paillère Martinot ML, Orfanos DP, Paus T, Poustka L, Smolka MN, Walter H, Whelan R, Frouin V, Schumann G, Glaunès JA, Colliot O; IMAGEN Consortium. Incomplete Hippocampal Inversion: A Comprehensive MRI Study of Over 2000 Subjects. *Front Neuroanat*. 2015 Dec 22;9:160.
 13. Chan S, Bello JA, Shinnar S, Hesdorffer DC, Lewis DV, MacFall J, Shinnar RC, Gomes W, Litherland C, Xu Y, Nordli DR, Pellock JM, Frank LM, Moshé SL, Sun; FEBSTAT Study Team. Hippocampal Malrotation Is Associated With Prolonged Febrile Seizures: Results of the FEBSTAT Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Nov;205(5):1068-74.
 14. Peltier B, Hurtevent P, Trehan G, Derambure P, Pruvo JP, Soto-Ares G. MRI hippocampal malformations in patients with intractable temporal lobe epilepsy. *J Radiol* 2005; 86:69-75.
 15. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: a MRI volumetric study. *Neurology* 1993;43: 1083-87.
 16. Kuks JB, Cook MJ, Fish DR, Stevens JM, Shorvon SD. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet* 1993;342:1391-394.
 17. Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *Br Med J* 1991;303:1373-1376.
 18. Fernandez G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Döhring W ve ark. Hippocampal malformation as a cause of febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology* 1998; 50:909-17.