

# Hipotalamik hamartomlarda epileptojenik odağın ortaya konmasında MR spektroskopinin etkinliği

Nail Bulakbaşı, Mutlu Sağlam, Fatih Örs, Mustafa Taşar, Mehmet Ali Yinanç

## AMAÇ

Hipotalamik hamartomlu olgularda epileptojenik odağın temporal lob ya da tümörün kendisi kaynaklı mı olduğu hipotezini noninvazif olarak test etmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hipotalamik hamartomalı 6 olguyla, kontrol grubu olarak 11 olguya rutin MRG incelemesi sonrası her iki temporal lob ve hamartomun kendisinden tek voksel MR spektroskopisi (MRS) yapılmıştır.

## BULGULAR

Tüm olgularda temporal lobdan alınan MRS spektrum ve değerleriyle kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Hamartomdan elde edilen MRS spektrumunda ise NAA değeri ( $p<0.001$ ) ile NAA/Cho ( $p<0.001$ ), NAA/Cr ( $p<0.01$ ) ve NAA/Cho+Cr ( $p<0.001$ ) oranlarında kontrol grubuna göre belirgin azalma izlenmiştir.

## SONUÇ

Hipotalamik hamartomlarda izlenen jelastik epilepsilerin kaynağı temporal lob olmayıp tümörün kendisidir. Ancak tümörün hangi fizyopatolojik mekanizma ile epileptojenik kaynak olarak davranıldığı konusunda daha ileri araştırmalara gerek vardır.

**H**ipotalamik hamartomlar, hipotalamik matür nöronal ve glial dokunun nonneoplastik anormal büyüme ve organizasyonu sonucu oluşan ve hem histolojik hem de radyolojik bulguları gri cevhere benzer özellikler gösteren nadir gelişimsel bir malformasyondur (1). Genellikle tuber sinereum ve mamiller cisimler bölgesinden kaynaklanan nodüler pediküllü lezyonlar olabilecekleri gibi daha az sıklıkla da olsa tüm hipotalamusu kaplayan sesil lezyonlar şeklinde de izlenebilirler.

Klinik olarak çocuklarda kısa süreli, tekrarlayan stereotipik gülme atakları şeklindeki jelastik epilepsi ile ortaya çıkarken, daha ileri yaşlarda tonik, atonik veya diğer tip kasılmalarla seyreden jeneralize epilepsilere de neden olabilirler. Bu olgularda elektroensefalografide (EEG) yavaş diken-dalga kompleksi ile kognitif detoriyasyon da izlenir (2-4). Yine bu tip hamartomlar klinik olarak izoseksüel prekoks puberte, postaksiyal polidaktili ve imperfore anüs ile izlenen Pallister Hall Sendromu'nun bir komponenti olarak da ortaya çıkabilirler (5).

Bu konuda yüzeysel ve derin EEG kayıtları ile yapılan araştırmalarda jelastik epilepsilerin kaynağı olarak anterior veya mezial temporal lob gösterilmiştir (6,7). Ancak gerek bu bulgulara göre yapılan fokal kortikal rezeksiyon sonuçları, gerekse iktal dönemde yapılan tek foton yaygın bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve derin elektrotlarla yapılan EEG çalışmaları bu bilgileri doğrulamamış ve kaynak olarak hipotalamik hamartomun kendini göstermişlerdir (3,4,8).

Literatürdeki bir çok çalışmada manyetik rezonans spektroskopinin (MRS) temporal lob kaynaklı epilepsilerin tanı ve lateralizasyonunda oldukça duyarlı bir yöntem olduğu ortaya konmuş olup, bizim bu konudaki eş zamanlı çalışmamızda benzer sonuçlar elde edilmiştir (9-14). Bu çalışmada MRS'nin, hipotalamik hamartomlu olgularda epilepsi kaynağı olabilecek temporal lob anomalilerini ortaya koyabileceği hipotezinden hareket ederek, bu olgulara temporal bölge ve hamartom lokalizasyonlarında MRS incelemesi yapılmıştır. Böylece hipotalamik hamartomlu olgularda epileptojenik odağın temporal lob ya da tümörün kendisi kaynaklı mı olduğu hipotezi noninvazif olarak test edilmiştir.

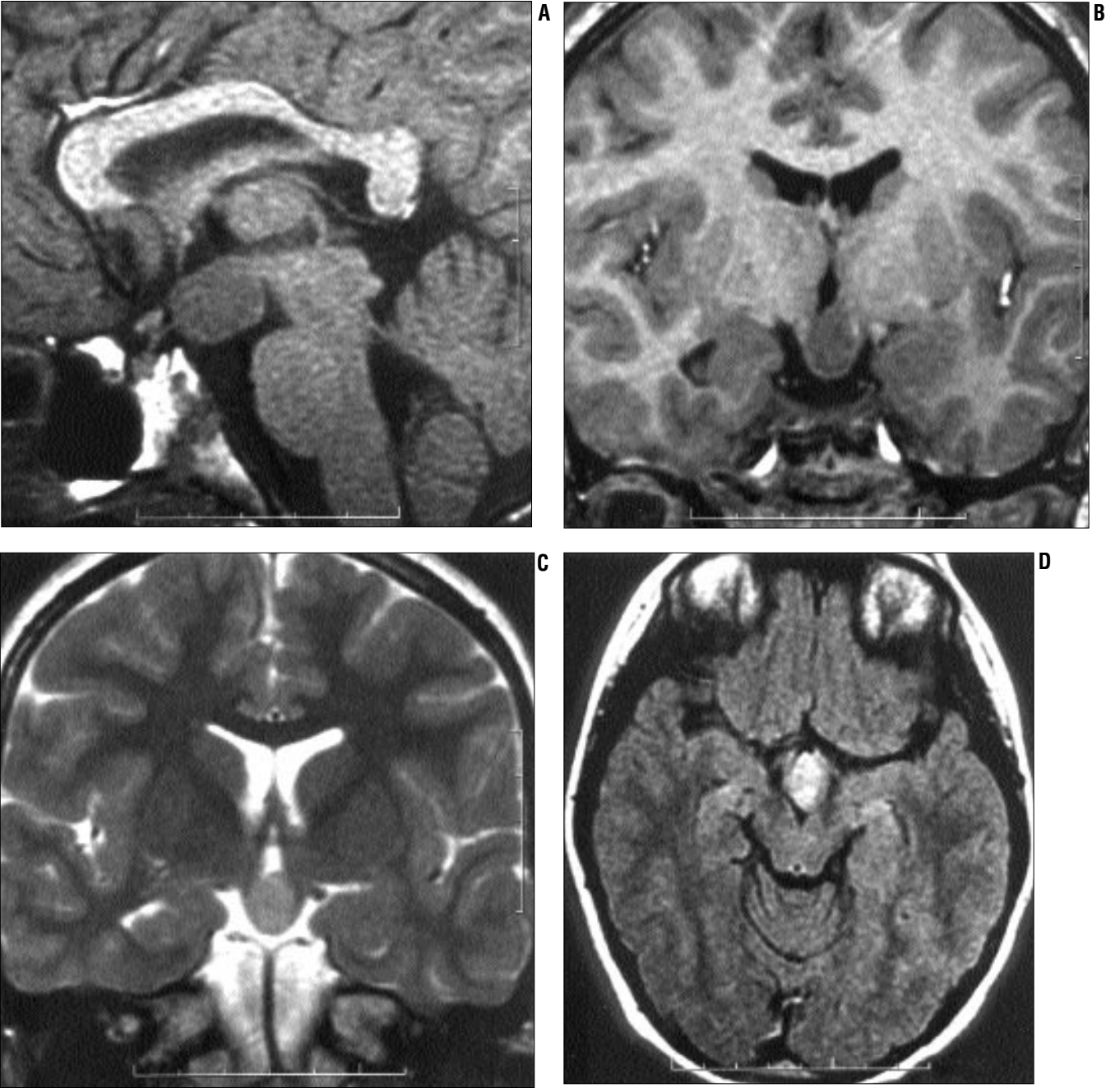
## Gereç ve yöntem

Çalışmaya klinik ve radyolojik olarak hipotalamik hamartom tanısı almış 4 kadın, 2 erkek toplam 6 olgu dahil edilmiştir. Olguların yaş dağılımı 11-19 yaş arasında olup ortalama 16.5 yaştır. Olguların tümünün ilk bir yaş içinde başlayan jelastik epilepsi öyküsü mevcut olup, da-

N. Bulakbaşı (E), M. Sağlam, F. Örs, M. Taşar, M. A. Yinanç  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Radyoloji Anabilim Dalı,  
06018 Ankara

17. Ulusal Radyoloji Kongresi'nde (27-31 Ekim 2000, İstanbul) poster olarak sunulmuştur.

Gelişi: 13.12.2000 / Kabulü: 13.03.2001



**Resim 1.** (Devamı sayfa 153'te) 13 yaşında hipotalamik hamartomlu bayan olgu. Olguda 5 yaşına dek jelaistik tip, daha sonra jeneralize tonik nöbetler izlenmiştir. **A.** Midsagittal opaksız T1 ağırlıklı görüntüde hipotalamusta preoptin ve suprasellar sisterne uzanan, heterojen hipointens sesil hamartom izlenmektedir. **B-D.** Koronal opaklı 3D-SPGR, FSE T2 ve aksiyal FLAIR kesitlerinde kontrast tutmayan lezyonun, FSE T2 ağırlıklı sekanslarda gri cevherle izointens ancak, FLAIR sekansında heterojen yüksek sinyal intensitesi gösterdiği izlenmektedir **E-F.** Sağ ve sol temporal loblardan elde edilen MRS spektrumları normal sınırlardayken **G.** hamartomdan elde edilen MRS spektrumunda NAA'de belirgin azalma izlenmektedir.

ha ileri dönemde ilaç tedavisine dirençli jeneralize epileptik nöbetler izlenmiştir. Kontrol grubu olarak ise, epilepsi öyküsü bulunmayan ve rutin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde simetrik ve normal sinyal intensitesinde hipokampus ve temporal loba sahip olan, 15-38 yaşları arasında (ortalama 25.4

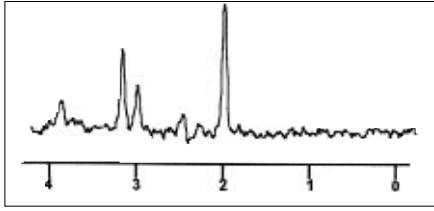
yaş) 4 kadın, 7 erkek toplam 11 olgu incelenmiştir.

#### MRG incelemesi

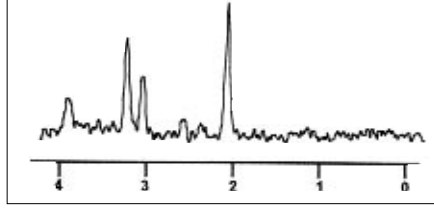
MRG incelemeleri 1.5 T süper iletken magnet ile yapılmıştır. Tüm olgularda T1 ağırlıklı (TR/TE 600/15 ms) sagittal ve aksiyel kesitler alındıktan sonra aksiyel ve koronal hızlı FLAIR

(TR/TE/TI 900/2200/119 ms) ve FSE T2 (TR/TE 4600/90 ms) ağırlıklı görüntüler alınmıştır. Bu incelemelerde 3 mm kesit kalınlığı, 150-220 mm görüntü alanı ve 224x256 matriks kullanılmıştır.

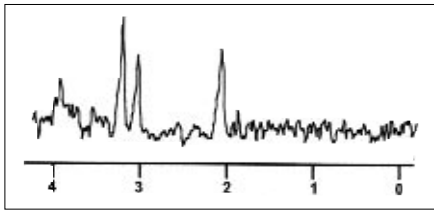
Olgularda hipotalamik hamartomun tipi, boyutu, çevre dokulara olan bası



E



F



G

etkileri tanımlanmış, ayrıca hipokampal ve temporal sinyal ve hacim değişikliği olup olmadığı incelenmiştir.

#### Proton MRS incelemesi

Hipotalamik hamartom ile her iki temporal lobda olan değişiklikleri saptamak amacıyla iki ayrı görüntüleme alanı kullanılmıştır. Bu amaçla, ilk alan olarak hipotalamik hamartomun bulunduğu bölge (kontrol grubunda hipotalamus), ikinci alan olarak ise sadece her iki temporal beyaz cevheri içeren bölge seçilmiştir. İkinci bölgenin seçiminde hipokampus, amigdala ve temporal gri cevherin mümkün olduğu kadar görüntü alanı içine girmesine özen gösterilmiştir.

Seçilen görüntüleme alanlarına, öncelikle Eddy current artefaktları azaltmak ve sudan gelen sinyali arttırmak için, gradyentlerin kalibrasyonu amacıyla su baskılaması yapılmaksızın 90° RF puls uygulanmıştır. Daha sonra otomatik schimming için 3-6 Hz çizgi genişliği ve su frekansı üzerinde seçici baskılama için spoiler gradyent öncesi uygulanacak 60MHz genişlikte eksitasyon bandı seçilmiştir. Eddy current düzeltilmesini takiben, olgula-

ra çift spin eko nokta çözünürlüklü spektroskopi sekansı (PRESS) uygulanmıştır. Bu amaçla TR/TE 2000/144 ms, 2048 zaman aralığı data noktası, 4000 Hz spektrum genişliği ve 128 ortalama kullanılmıştır. Bu elde edilen spektral dataya otomatik Fourier transform sonrası lineer bazal çizgi değeri düzeltilmesi uygulanmıştır. Bu işlemler sonrası 2 ppm deki pik n-asetil aspartat (NAA), 3 ppm deki pik kreatin (Cr), ve 3.2 ppm deki pik kolin (Cho) piki olarak tanımlanmıştır. Bu pikler altındaki alanlar kullanılarak sistemin kendi iş istasyonunda, metabolit değerleri elde edilmiştir.

#### İstatistiksel inceleme

İstatistiksel incelemeler için her olguda NAA, Cr ve Cho değerleri ile NAA/Cr, NAA/Cho ve NAA/Cho+Cr oranları hesaplanmıştır. Ayrıca temporal lob değerleri için normalize edilmiş asimetri değeri, (Sağ değer-Sol değer) / [(Sağ değer+Sol değer)/2] formülü ile hesaplanmıştır. İstatistiksel hesaplamalar için Student t testi kullanılmıştır. Metabolik değerler arasındaki farkın analizi ise parametrik olmayan Wilcoxon Rank Sum testi ile yapılmıştır. Bütün sonuçlar %95 güvenlik sınırı (GS) içinde verilmiş olup, p<0.05 değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

#### Bulgular

##### MRS bulguları

Tüm olgularda hipotalamik bölgede T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda kortikal gri cevher ile izointens, düzgün sınırlı ve kontrast tutmayan hamartom izlenmiştir. Bu hamartomlar 2 olguda T2 ağırlıklı görüntülerde hafif derecede heterojenite gösterirken, tüm olgularda FLAIR sekansında gri cevhere göre belirgin şekilde hiperintensite göstermiştir (Resim-1). Dört olguda pediküllü, iki olguda sesil hamartom izlenmiştir. Lezyonların çapları 45.5-85 mm arasında olup, genelde tuber sine-reum lokalizasyonunda suprasellar sisterne doğru uzanım gösteren ve 3 olguda talamus ile üçüncü ventrikülü yukarı doğru iten kitle lezyonu şeklin-

dedir. İki olguda optik kiyazma ve hipofizer infundibulumu bası izlenmiştir. Bir olguda da eşlik eden bulgu olarak korpus kallozum spleniyumunda disgenезis saptanmıştır.

##### MRS bulguları

Tüm olgularda her iki temporal beyaz cevherden elde edilen spektrumlar ile mutlak NAA, Cr ve Cho değerleri ile NAA/Cr, NAA/Cho ve NAA/Cho+Cr oranları normal sınırlarda olup kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine normalize edilmiş asimetri değerleri arasında hasta ve kontrol grubu arasında belirgin fark saptanmamıştır.

Hipotalamik hamartom bölgesinden alınan spektrumlarda ise NAA (p<0.001) değeri ile NAA/Cho (p<0.001), NAA/Cr (p<0.01) ve NAA/Cho+Cr (p<0.001) oranlarında azalma saptanmış olup kontrol grubu değerleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. İstatistiksel olarak Cho ve Cr değerlerinde belirgin fark izlenmemiştir (Resim 1). Hasta ve kontrol grubuna ait her iki MRS bölgesinden elde edilen ortalama değerlerin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

#### Tartışma

Hipotalamik hamartomlar jelastik epilepsilerde en sık izlenen patolojilerden biri olup MRG bulguları tipiktir. T1 ağırlıklı sekanslarda gri cevher ile izointens olması, kontrast tutmaması ve zaman içinde boyutlarında değişiklik olmaması ile kranyofarinjiyom, hipotalamik/kiyazmatik gliom, germinom, Langerhans hücreli histiyositozis, sarkoidoz ve nadir de olsa lenfoma gibi, diğer bölge tümörlerinden kolaylıkla ayırt edilebilir. Bizim çalışmamızda tüm olgularda kitle lezyonu, FLAIR sekansı ile FSE T2 ağırlıklı görüntülere göre daha belirgin derecede hiperintens olarak izlenmiştir. Bu FLAIR sekansı ile kitle lezyonunun daha iyi ortaya konabileceğini göstermektedir.

Bizim bu çalışma ile eş zamanlı yapılan çalışmamızda, MRS ve özellikle

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grublarından elde edilen ortalama değerlerin dağılımı

	NAA	NAA/Cr	NAA/Cho	NAA/Cho+Cr
Hasta grubu (n=6)				
Sağ temporal lob	9.82 ± 1.6	1.70 ± 0.35	1.49 ± 0.35	0.80 ± 0.10
Sol temporal lob	9.80 ± 1.7	1.71 ± 0.33	1.51 ± 0.35	0.82 ± 0.08
Normalize değer	0.002	0.005	0.013	0.024
Hamartom	7.65 ± 1.9	1.16 ± 0.26	1.06 ± 0.16	0.52 ± 0.07
Kontrol grubu (n=11)				
Sağ temporal lob	9.81 ± 1.7	1.68 ± 0.35	1.49 ± 0.31	0.79 ± 0.10
Sol temporal lob	9.80 ± 1.8	1.70 ± 0.35	1.50 ± 0.35	0.80 ± 0.10
Normalize değer	0.001	0.011	0.007	0.013
Hipotalamus	11.98 ± 1.7	1.50 ± 0.37	1.47 ± 0.27	0.75 ± 0.20

NAA: n-asetil aspartat  
Cr: kreatin  
Cho: kolin

de NAA/Cho+Cr oranındaki azalma, temporal lob kaynaklı epilepsilerin tanı ve lateralizasyonunda duyarlılığı ve geçerliliği %95 oranında gerçekleşmiş olup, literatürdeki bulgular da bunu desteklemektedir (9-14). Duyarlılığı ve geçerliliği bu derece yüksek olan bu yöntemle hipotalamik hamartomlu olgularda her iki temporal bölgeden elde edilen MRS spektrumlarında kontrol grubuna göre belirgin fark olmaması, bizim bu çalışmada test ettiğimiz bu grup hastalarda izlenen epileptik odağın temporal lobla ilişkili olmadığı hipotezini desteklemektedir. Yine Tasch ve arkadaşlarının yaptıkları benzer MRS çalışmasının sonuçları da, bizim hipotezimizi destekler niteliktedir (15). Ayrıca literatürde son zamanlarda iktal ve interiktal dönemde elde edilen yüzeysel ve derin EEG kayıtları ile yapılan çalışmada iktal aktivitenin hamartomun kendinden kaynaklandığı ortaya konmuştur (3). Yine iktal dönemde yapılan SPECT incelemesi ile hamartoma bölgesinde iktal dönemde fokal hiperperfüzyon olduğu gösterilmiştir (3,4,8). Bunların yanında yüzeysel EEG kayıtlarına göre temporal rezeksiyon yapılan olgularda klinik olarak başarısız sonuçlar alındığı, buna karşılık cerrahi veya radyoterapi ile hamartomların tedavi edildiği olgularda epilepsi açısından başarılı sonuçlar alınması da bizim test ettiğimiz hipotezin doğruluğunu desteklemektedir (3,6,8,16).

Bu çalışmamızda saptanan diğer bir MRS bulgusu ise hipotalamik hamartomların kendinden elde edilen MRS spektrumlarında NAA değerinde azalma olurken Cho ve Cr değerlerinde belirgin değişikliğin olmamasıdır. Buna bağlı olarak NAA bağımlı oranların hepsinde kontrol grubuna göre belirgin azalma izlenmiştir. NAA nöronal belirteç olup, azalmasının nöron kaybı veya disfonksiyonunu gösterdiği literatürdeki bir çok çalışmada kanıtlanmıştır (9-14). Hipotalamik hamartomlar histolojik olarak hipotalamik matür nöronal ve glial dokunun nonneoplastik anormal büyüme ve organizasyonudur ve NAA değeri ve oranlarındaki bu azalmanın da bu di-

sorganize nöronal yapının disfonksiyonuna bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir. Epileptojenik kaynak olarak bu displastik nöronal ağ arasındaki aberan iletim gösterilmektedir (17). Benzer epileptojenik aktivitenin invito olarak kortikal displazilerde de izlenmesi, epilepsi kaynağının hipotalamik hamartomlardaki disorganize nöronal doku olduğu hipotezini desteklemektedir (18).

Sonuç olarak hipotalamik hamartomlarda izlenen epileptojenik odak, temporal lob ile ilişkili olmayıp, tümörün kendisinden kaynaklanmaktadır. Klinik olarak büyüme göstermeyen bu olgularda lokalizasyonu itibarıyla cerrahinin komplikasyonlarının fazla olması nedeniyle uygulanmamıştır. Olgularımızda patolojik korelasyonun olmayışı hipotalamik odağın kaynağı konusunda net bir yorum yapmamızı engelse de, MRS bulgularına göre bunun hamartom içindeki disorganize nöronal yapıdan kaynaklandığı ileri sürülebilir. Ancak bu yöntem, bunun yalnızca bu disorganizasyona mı bağlı olduğu, yoksa tümörün normal kortikotalamik aksda meydana getirebileceği fizyokimyasal değişiklikler sonucu mu ortaya çıktığı sorusunu yanıtlamaktan uzaktır. Bunun için daha ileri radyopatolojik ve radyofizyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### EFFICACY OF MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY IN THE DETERMINATION OF AN EPILEPTOGENIC FOCUS IN HYPOTHALAMIC HAMARTOMAS

**PURPOSE:** To test the hypothesis that whether the epileptogenic focus arises from the temporal lobe or tumor itself by a noninvasive method.

**MATERIALS AND METHODS:** Six patients with hypothalamic hamartomas and 11 control subjects were evaluated by routine MRI and MRS from bilateral temporal lobes and the hamartoma itself.

**RESULTS:** There is no statistically significant difference between MRS spectrums and values of patients and the control group obtained from temporal lobes. NAA value ( $p<0.001$ ) and NAA/Cho ( $p<0.001$ ), NAA/Cr ( $p<0.01$ ) and NAA/Cho+Cr ( $p<0.001$ ) ratios obtained from the hamartoma itself are significantly lower than the values of the control group.

**CONCLUSION:** The epileptogenic focus in hypothalamic hamartomas is the tumor itself rather than the temporal lobe. Further studies are needed to evaluate the physiopathological mechanism which is responsible for epileptogenic activity.

TURK J DIAGN INTERVENT RADIOL 2001; 7:153-157

## Kaynaklar

1. Inoue HK, Kanazawa H, Kohga H, et al. Hypothalamic hamartoma: anatomic, immunohistochemical and ultrastructural features. *Noshuyo Byori* 1995; 12:45-51.
2. Berkovic SF, Andermann F, Melanson D, Ethier RE, Feindel W, Gloor P. Hypothalamic hamartomas and ictal laughter: evolution of a characteristic epileptic syndrome and diagnostic value of magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1988; 23:429-439.
3. Berkovic SF, Kuzniecky RI, Andermann F. Human epileptogenesis and hypothalamic hamartomas: new lessons from an experiment of nature. *Epilepsia* 1997; 38:1-3.
4. Arroyo S, Santamaria J, Sanmarti F, et al. Ictal laughter associated with paroxysmal hypothalamopituitary dysfunction. *Epilepsia* 1997; 38:114-117.
5. Hall JG, Pallister PD, Clarren SK, et al. Congenital hypothalamic hamartoblastoma, hypopituitarism, imperforate anus, and postaxial polydactyly--a new syndrome? Part I: clinical, causal, and pathogenetic considerations. *Am J Med Genet* 1980; 7:47-74.
6. Cascino GD, Andermann F, Berkovic SF, et al. Gelastic seizures and hypothalamic hamartomas: evaluation of patients undergoing chronic intracranial EEG monitoring and outcome of surgical treatment. *Neurology* 1993; 43:747-750.
7. Arroyo S, Lesser RP, Gordon B, et al. Mirth, laughter and gelastic seizures. *Brain* 1993; 116:757-780.
8. Valdeuza JM, Cristante L, Dammann O, et al. Hypothalamic hamartomas: with special reference to gelastic epilepsy and surgery. *Neurosurgery* 1994; 34:949-958.
9. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic images and MRI volumetric studies for lateralization of temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging* 1995; 13:1187-1191.
10. Meniers LC, Van der Grond J, Van Rijen PC, Springorum R, De Kort GA, Jansen GH. Proton magnetic resonance spectroscopy of temporal lobe white matter in patients with histologically proven hippocampal sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11:25-31.
11. Vermathen P, Laxer KD, Matson GB, Weinewr MW. Hippocampal structures: anteroposterior N-Acetylaspartate differences in patients with epilepsy and control subjects as shown with proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2000; 214:403-410.
12. Connelly A, Van Paesschen W, Porter DA, Johnson CL, Duncan JS, Gadian DG. Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 51:61-66.
13. Woermann FG, McLean MA, Bartlett PA, Parker GJ, Barker GJ, Duncan JS. 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.
14. Achten E, Boon P, Van DE Kerchove T, Caemaert J, De Reuck J, Kunnen M. Value of single-voxel proton MR spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *AJNR* 1997; 18:1131-1139.
15. Tasch E, Cendes F, Li LM, et al. Hypothalamic hamartomas and gelastic epilepsy: a spectroscopic study. *Neurology* 1998; 51:1046-1050.
16. Albright AL, Lee PA. Neurosurgical treatment of hypothalamic hamartomas causing precocious puberty. *J Neurosurg* 1993; 78:77-82.
17. Palmini A, Gambardella A, Andermann F, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 1995; 37:476-487.
18. Mattia D, Olivier A, Avoli M. Seizure-like discharges recorded in human dysplastic neocortex maintained in vitro. *Neurology* 1995; 45:1391-1395.