

# Sağlıklı Erişkinlerde Hippokampus Volüm Ölçümleri: Geçerlilik Çalışması

Uzm. Dr. Demet Kinay  
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi; Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Hülya Yetiş  
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi; Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Reha Tolun  
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi; Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Candan Gürses  
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi; Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Betül Baykan  
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi; Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşen Gökyiğit  
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi; Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:

Dr. Demet Kinay, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı, Çapa 34390, İstanbul.

Tel: (0212) 5340050-2565

Fax: (0212) 5334393

e-mail: demetkinay@turk.net



## **Sağlıklı Erişkinlerde Hippokampus Volüm Ölçümleri: Geçerlilik Çalışması**

**ÖZET** Bu çalışmanın amacı, dirençli temporal lob epilepsisi nedeniyle cerrahi adayı olan hastalarda klinik tanı aracı olarak kullanılmadan önce, merkezimizde hippokampus volümleri için normal değerlerinin belirlenmesi ve ölçüm tekniğinin doğruluk ve güvenilirliğinin değerlendirilmesidir. Geçerlilik çalışması için hippokampus volüm ölçümleri sırasında gözlemciler arasındaki ve bir gözlemcinin kendi içindeki değişkenlikler araştırılmıştır. Bu amaçla volüm ölçümleri iki deneyimli gözlemci tarafından bağımsız olarak 20 kişide yapılmış ve bu gözlemcilerden biri tarafından aynı grup içindeki 10 kişide 3 ay sonra tekrarlanmıştır. Gözlemcilerin tekrarlanan ölçümlerle aynı sınır işaretlerini seçmeleri için eğitilmeleri gözlemciler arasındaki farklılıkları önemli ölçüde azaltmıştır. Çalışmamızda gözlemciler arasındaki ölçüm farkı sağ ve sol hippokampus için sırasıyla ortalama 92 (SD=206.5) mm<sup>3</sup> ve 92.7 (SD=198.5) mm<sup>3</sup> olarak bulunmuştur. Bir gözlemcinin tekrarlanan sağ ve sol hippokampus ölçüm farkları sırasıyla ortalama 38 (SD=85) mm<sup>3</sup> ve 57 (SD=107) mm<sup>3</sup>'dir. Gözlemciler arasında veya bir gözlemcinin kendi içinde görülen değişkenlikler sağ ve sol hippokampus için oluşturulan normal değerlerimizin bir SD'nin altındadır (1SD= 546 and 474, sırasıyla). Gözlemciler arasında ve bir gözlemcinin kendi içinde tekrarlanan ölçümleri arasında hesaplanan korelasyon katsayısı değeri sol ve sağ hippokampus için 0.92 ve 0.98 arasında değişmektedir. Sağ ve sol hippokampus ortalama mutlak volüm değeri sırasıyla 4119 mm<sup>3</sup> ve 4039 mm<sup>3</sup> olarak ölçülmüştür. Sağ ve sol hippokampus arasında asimetri derecesinin belirlenmesi için (sol H-sağ H/sol H+sağ H) formülü kullanılmış ve ortalama volüm farkı değeri -0.009 (SD=0.024) olarak hesaplanmıştır. Sağ ve sol hippokampus ortalama volüm değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hippokampus volüm değerlendirmesi, gereken teknik özelliklerin yerine getirildiği tecrübeli merkezlerde yüksek derecede doğrulukla yapılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hippokampus volumetrisi, Manyetik rezonans görüntüleme, Temporal lob epilepsisi.

## **Hippocampal volumetric measurements in healthy adults: validation study**

**ABSTRACT** The purpose of this study was to establish normative values for MR imaging-based volumetric measurements of the hippocampal formations and to evaluate the accuracy and reproducibility of these measurements before applying this technique to the patients with medically refractory temporal lobe epilepsy who are surgical candidates. In our validation studies we estimated intra and interobserver reliability using a multipl person, test-retest paradigm. For assessment of interobserver reliability, a set of measurements obtained by one of us from 20 healthy volunteers was compared with the measurements obtained by another of us. For assessment of test-retest reliability of the volum measurements, the 10 MR imagings were remeasured by one of us after at least 3 months. When the observers trained together and agreed on anatomic landmarks, interobserver differences was reduced. The average interobserver difference was 92

(SD=206.5) mm<sup>3</sup> for right HF measurements and 92.7 (SD=198.5) mm<sup>3</sup> for left HF measurements. The average intraobserver differences was 38 (SD=84.7) mm<sup>3</sup> for right HF measurements and 57 (SD=107.4) mm<sup>3</sup> for left HF measurements. These average error values were well under 1 SD of the normal control mean for right and left HF (1SD=546 and 474 mm<sup>3</sup>, respectively) volume. Interobserver and intraobserver correlation coefficients for left and right hippocampal volume ranged from 0.92 to 0.98. In healthy volunteers aged 20-38 years, the mean right and left hippocampal volumes were 4119 mm<sup>3</sup> and 4039 mm<sup>3</sup>, respectively. The mean hippocampal formation asymmetry index (L-R/L+R ratio) which was established to determine the degree of asymmetry between sides was -0.009 (SD=0.024). We have not found a significant right-left hippocampal volumetric discrepancy in normals. The results demonstrate that MR-based volume measurements can be made with high precision and reproducibility in experienced centers when using appropriate technical principles.

**Key Words:** Hippocampal volumetry, Magnetic resonance imaging, Temporal lob epilepsy



Hippokampus sklerozu, dirençli temporal lob epilepsili hastalarda en sık görülen patolojik bozukluktur ve birçok hasta cerrahi tedaviden yarar görmektedir.<sup>9,32</sup> Hippokampus sklerozunun başlıca magnetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, nöronal kayıp ve gliosisi yansıtan atrofi ve T2 ağırlıklı incelemelerde yüksek sinyal yoğunluğudur.<sup>19</sup> Son zamanlarda MRG tekniklerindeki (IR, FLAIR) gelişmeler görsel değerlendirmenin duyarlılığını arttırmıştır.<sup>18,20</sup> Bununla birlikte hippokampustaki bozukluğun hafif derecede olduğu veya bilateral hippokampus atrofisi şüphesi olan hastalarda görsel değerlendirme ile karar vermek zor olabilir. Hippokampus volüm ölçümlerinin bu hastaları belirlemede daha duyarlı ve özgül bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır.<sup>1,3,5,14,15,23,26,31</sup>

Volümetrik incelemenin en önemli kullanım alanı klinik araştırmalardır. Birçok çalışmada, dirençli temporal lob epilepsili hastalarda nöropatolojik bulguların, cerrahi sonrası prognozunu, nöropsikolojik bulguların ve postoperatif bellek bozukluğunun derecesinin, volümetrik inceleme ile hippokampusta saptanan bozukluğun derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>3,4,15,23,24,29</sup> Kantitatif ve objektif sayısal değerler, patolojik durumların nörobiyolojik temellerini araştırmak için planlanan birçok çalışma için önemlidir. Hippokampus volüm ölçümleri epilepsi hastaları dışında Alzheimer hastalığı,<sup>21,25</sup> amnestik sendromlar,<sup>27</sup> şizofreni<sup>28</sup> ile ilgili araştırmalarda da kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, dirençli temporal lob epilepsili hastaların cerrahi öncesi değerlendirmesinde klinik tanı aracı olarak kullanılmadan önce, merkezimizde hippokampus volümleri için normal değerlerinin belirlenmesi ve ölçüm tekniğinin doğruluk ve güvenilirliğinin değerlendirilmesidir.

## OLGULAR VE YÖNTEM

Hippokampus volümlerinin normal değerlerinin belirlenmesi için, ortalama yaşları 27.8 ±5 (min:20; max:38) olan, 10'u erkek, 10'u kadın 20 sağlıklı kişi üzerinde ölçümler yapılmıştır. Ölçüm tekniğinin doğruluk ve güveni-

lirliğinin belirlenmesi için gözlemciler arasındaki ve bir gözlemcinin kendi içindeki değişkenliği araştırılmıştır. Bu amaçla volüm ölçümleri iki deneyimli gözlemci (RT ve HY) tarafından bağımsız olarak 20 kişide yapılmış ve bu gözlemcilerden biri (HY) tarafından aynı grup içindeki 10 kişide 3 ay sonra tekrarlanmıştır.

## MRG İncelemeleri

### MR görüntülerinin elde edilmesi:

MRG çalışmaları 1.5 Tesla Philips ACS-NT cihazı ile yapılmıştır. Transvers kesitler TSE yöntemiyle T2 (3300/120 TR/TE) ağırlıklı 5 mm kalınlığında, 0.5 mm aralıklı olarak alınmıştır. Koronal kesitler ise hippokampus uzun eksenine dik bir düzlemde 3D TSE yöntemiyle T2 (3000/120 TR/TE) ağırlıklı olarak ve 3D "Inversion recovery" (IR)-TSE yöntemiyle T1 (2000/13/350 TR/TE/TI) ağırlıklı olarak 1.6 mm kalınlığında aralıksız olarak alınmıştır. Bu sekanslar tüm beyinde aralıksız olarak 100 adet 1.6 mm kesit kalınlığında üç boyutlu görüntüler oluşturmuştur. Ayrıca IR-TSE FLAIR yöntemiyle T2 (110000/140/2600 TR/TE/TI) ağırlıklı 4 mm kalınlığında aralıksız olarak koronal kesitler alınmıştır.

### Volüm ölçümleri:

Volüm ölçümleri oblik koronal T1 ağırlıklı 3D IR-TSE görüntülerinde hippokampus başı, gövde ve kuyruk kısımlarını içeren 1.6 mm kalınlıkta, aralıksız 20-25 arası kesit üzerinde yapılmıştır. Görüntüler 2 kat büyütüldükten sonra hippokampus sınırları el ile çizilmiş, izleyerek her bir kesit ölçümü otomatik olarak bilgisayar programı ile hesaplanmıştır. Her bir taraf için tüm kesit ölçümlerinin toplamının kesit kalınlığı ile çarpılması ile total hippokampus volümleri hesaplanmıştır (Cavalieri kuralı).

### Anatomik sınırlar:

Hippokampusun sınırları daha önce yapılan çalışmalara (Watson ve ark., 1992) uygun olarak işaretlenmiştir.<sup>30</sup> Hippokampus başını amigdaldan ayırmak için lateral ventrikülün inferiyör boynuzu, şayet görülüyorsa ventri-



kül kavitesinin hippokampus başının önünde unkusun derin bölümüne doğru uzanarak oluşturduğu inferiyor boynuzun unkal resessi, hippokampus başının karakteristik dijitalyonları ve hippokampusun ventriküler yüzeyini örten beyaz madde yolu olan alveus kullanılmıştır. Bu sınırların aşıkâr şekilde görülemediği nadir durumlarda hippokampusun sınırlarına lateral ventrikülün inferiyor boynuzu ile unkusun yüzeyini birleştiren düz horizontal çizgi ile karar verilmeye çalışılmıştır. Hippokampusun en arka bölümü için fornixin krusunun hippokampus ve fimbriadan aşıkâr şekilde ayrıldığı bölüm sınır olarak alınmıştır. Gövde ve kuyruk bölümlerinin sınırlarının belirlenmesi baş bölümüne göre daha kolaydır. Lateralde temporal boynuz, mediyalde unkal ve ambiyen sistern, üstte koroidal fissür, altta parahippokampal girusun beyaz maddesi ile subikulum arasındaki gri-beyaz madde bileşkesi sınır işaretleri olarak kullanılmıştır. Böylece hippokampusun CA1-CA4 sektörleri, alveus, dentat girus, subikulum, fimbriya ve unkus ölçüme dahil edilmiş, parahippokampus girusu bu ölçümlerin dışında bırakılmıştır.

#### **İstatistiksel değerlendirme:**

Gözlemcilerin ölçümleri arasındaki volüm farkların ortalaması sağ ve sol hippokampus

ölçümleri için paired-samples t testi ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca ölçümlerin ortanca değerleri arasında fark olup olmadığı Wilcoxon testi ile ve ölçümler arasındaki korelasyon Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. Sağ ve sol hippokampus volüm ölçümleri için erkek ve kadınlar arasında fark olup olmadığı paired-samples t testi ile araştırılmıştır.

#### **BULGULAR**

Her iki gözlemcinin (Gözlemci A ve B/1), bağımsız olarak 20 sağlıklı kişi üzerinde gerçekleştirdiği ölçümler ile, bu gözlemcilerden biri (Gözlemci B/2) tarafından bu grup içindeki 10 kişide tekrarlanan ölçümler için hippokampus volümlerinin mutlak değerlerinin ortalama ve standart sapmaları Tablo 1’de izlenmektedir.

#### **Hippokampus volüm ölçümlerinin gözlemciler arasındaki değişkenliği:**

Başlangıçta gözlemcilerin herbiri kontrol grubunda yer alan ilk 4 olgunun (2 erkek, 2 kadın) hippokampuslarını birbirlerinden bağımsız olarak ölçtüler. İzleyerek bu 4 olguda gözlemcilerin sağ ve sol hippokampus ölçümleri karşılaştırıldı. Gözlemciler arasında sağ hippokampus için en büyük fark 582 mm<sup>3</sup>, sol hippokampus için 897 mm<sup>3</sup> idi (Tablo 2).

**Tablo 1.** Her iki gözlemcinin 20 sağlıklı kişide ortalama hippokampus volüm ölçüm değerleri

	<b>Gözlemci A RT (n=20)</b>	<b>Gözlemci B/1 HY1 (n=20)</b>	<b>Gözlemci B/2 HY2 (n=10)</b>
Sol hippokampus	4162 (SD=592.8)	3993.6 (SD=488.3)	3803 (SD=495.9)
Sağ hippokampus	4124 (SD=598.5)	4179.2 (SD=502.3)	3932 (SD=498.2)

**Tablo 2.** İlk 4 olguda gözlemcilerin sağ ve sol hippokampus volüm ölçüm değerleri

	<b>Sağ hippokampus (mm<sup>3</sup>) Gözlemci A / Gözlemci B</b>	<b>Sol hippokampus (mm<sup>3</sup>) Gözlemci A / Gözlemci B</b>
Olgu 1	5034,4 / 4528,0 (fark: 502)	5376,0 / 4478,4 (fark: 897)
Olgu 2	4816,0 / 4388,8 (fark: 427)	5059,2 / 4235,2 (fark: 824)
Olgu 3	3894,4 / 4476,8 (fark: 582)	3864,0 / 4280,0 (fark: 416)
Olgu 4	3579,2 / 3552 (fark: 27)	3576,0 / 3010 (fark: 566)

Gözlemciler arasında başlangıçta belirlenen kurallar tekrar tartışıldı ve uyuşmazlıklar anlaşmayla çözümlendi. İzleyerek gözlemciler kalan 16 olguyu birbirlerinden habersiz olarak ölçmeye devam ettiler. Kalan 16 olgunun herbiri için gözlemcilerin sağ ve sol hippocampus ölçümleri benzer şekilde karşılaştırıldı. Gözlemcilerin ölçümleri arasında volüm farklarının ortalaması sağ hippocampus için 92 (SD=206,5) mm<sup>3</sup>; sol hippocampus için 92,7 (SD=198,5) mm<sup>3</sup>'dür. Sağ hippocampus ölçümleri için gözlemciler arasında en yüksek volüm farkı 377 mm<sup>3</sup>, sol hippocampus için 456 mm<sup>3</sup> olarak ölçüldü. Sağ ve sol hippocampus için gözlemcilerin ölçümleri arasında istatistiksel anlamlılığa varan bir fark saptanmadı (Sağ hippocampus için paired-samples t testi P=0,094, Wilcoxon testi P=0.08; sol hippocampus için paired-samples t testi P=0,081, Wilcoxon testi P=0.13). Sağ ve sol hippocampus için gözlemcilerin ölçümleri arasında güçlü bir korelasyon vardı (sırasıyla r=0.94 ve 0.92). Ölçüm hataları üzerinde uzlaşma sağlandıktan sonra ölçülen 16 kişide, her bir gözlemci için hippocampus volümlerinin mutlak değerlerinin ortalama, standart sapmaları ile sağ ve sol hippocampus için gözlemcilerin ölçümleri arasındaki volüm farklarının ortalama, standart sapma değerleri Tablo 3'de izlenmektedir.

### Hippokampus volüm ölçümlerinde gözlemcinin kendi içindeki değişkenliği:

Gözlemcilerden birinin 16 kişilik bu grup içindeki 10 kişide tekrarlanan ölçümleri için hippocampus volümlerinin mutlak değerlerinin ortalama, standart sapmaları Tablo 4'de izlenmektedir. Gözlemcilerden birinin 10 kişide tekrarlanan ölçümleri arasında volüm farklarının ortalaması sağ hippocampus için 38 (SD=84.7) mm<sup>3</sup>; sol hippocampus için 57 (SD=107.4) mm<sup>3</sup>'dür. En yüksek volüm farkı sağ hippocampus için 180 mm<sup>3</sup> ve sol hippocampus için 257.6 mm<sup>3</sup>'dür. Sağ veya sol hippocampus için gözlemcinin tekrarlanan ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Sağ hippocampus için paired-samples t testi P=0,2, Wilcoxon testi P=0.2; sol hippocampus için paired-samples t testi P=0,1, Wilcoxon testi P=0.1). Ölçümler arasındaki korelasyon oldukça iyidir (sağ ve sol hippocampus ölçümleri için Pearson korelasyon testi r=0.98).

### Hippokampus volümleri için normal sınırların belirlenmesi

Her iki gözlemcinin ölçümlerinden elde edilen değerlerin ortalamasından sağ ve sol hippocampus volümleri için normal değerlerimiz belirlenmiştir (Tablo 5). Gözlemcilerin ölçümlerinin ortalaması alınırken, ölçüm hataları

**Tablo 3.** Hippokampus volüm ölçümlerinin gözlemciler arasındaki değişkenliği

	<b>Gözlemci A RT (n=16)</b>	<b>Gözlemci B/1 HY1 (n=16)</b>
Sol hippocampus	4085 (SD=508)	3993 (SD=459)
Sağ hippocampus	4073 (SD=584)	4165 (SD=526)

<b>Gözlemci A-B (N=16)</b>	<b>İki ölçüm arasındaki volüm farkı (mm<sup>3</sup>)</b>		<b>Maksimum</b>	<b>Paired samplest t testi</b>	<b>Wilcoxon testi</b>	<b>Pearson korelasyon katsayısı</b>
	<b>Ortalama</b>	<b>SD</b>				
Sağ hippocampus	92,175	206,5	377	0.094	0.08	0.94
Sol hippocampus	92,70	198.5	456	0.081	0.13	0.92



**Tablo 4.** *Hippokampus volüm ölçümlerinde gözlemcinin kendi içindeki değişkenliği*

	<b>Gözlemci B/1 HY1 (n=10)</b>	<b>Gözlemci B/2 HY2 (n=10)</b>
Sol hippocampus	3860 (SD=441)	3803 (SD=496)
Sağ hippocampus	3970 (SD=522)	3932 (SD=498)

<b>Gözlemci</b>	<b>İki ölçüm arasındaki Volüm farkı (mm<sup>3</sup>)</b>		<b>Maksimum</b>	<b>Paired samplast t testi</b>	<b>Wilcoxon testi</b>	<b>Pearson korelasyon katsayısı</b>
	<b>Ortalama</b>	<b>SD</b>				
Sağ hippocampus	38	85	180	0.2	0.2	0.98
Sol hippocampus	57	107	257	0.13	0.14	0.98

**Tablo 5.** *Hippokampus volümleri için belirlenen normal değerler*

	<b>Sağ</b>	<b>Sol</b>	<b>VF</b>
Ortalama	4119	4039	-0.009
Medyan	4095	3941	-0.014
SD	546	474	0.024
Minimum	3029	3089	-0.047
Maximum	5087	4857	0.033
-2SD	3027	3091	0.04 ve -0.06

üzerinde uzlaşma sağlandıktan sonra ölçülen ve ölçüm değerleri arasında fark olmadığı gösterilen 16 olgu seçilmiştir. Sağ hippocampus mutlak volüm değeri 4119 (SD=545.8) mm<sup>3</sup>, sol hippocampus mutlak volüm değeri 4039 (SD=474) mm<sup>3</sup> olarak saptanmıştır. Sağ ve sol hippocampuslar arasındaki asimetrinin derecesi volüm farkı (VF) değeri ile hesaplanmıştır. VF değerini hesaplamak için, (sol H-sağ H/sol H+sağ H) formülü kullanılmıştır.<sup>12</sup> Mutlak volüm ortalamasının -2SD altında kalan ölçümler ile sol hippocampus için VF değerinin ortalamasının -2SD değeri olan -0.057'in (-0.06) altında, sağ hippocampus için VF ortalamasının +2SD değeri olan 0.039'ün (0.04) üstünde kalan değerler hippocampus atrofisinin göstergesi sayılmıştır.

Sağ hippocampus mutlak volüm ortalama değeri sol hippocampustan biraz daha büyük olmakla birlikte, sağ ve sol hippocampus ortalama volüm değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (P=0.125). Sağ hippocampus mut-

lak volüm değeri erkekler için 4106 (SD=630) mm<sup>3</sup>, kadınlar için 4135 (SD=486) mm<sup>3</sup>; sol hippocampus mutlak volüm değeri erkekler için 3982 (SD=562) mm<sup>3</sup>, kadınlar için 4096 (SD=397) mm<sup>3</sup> olarak bulunmuştur. Sağ ve sol hippocampus volüm ölçümleri için erkek ve kadınlar arasında fark yoktur (paired-samples t testi sağ hippocampus için p=0,90; sol hippocampus için p=0,65).

## TARTIŞMA

Bu çalışma, başlıca dirençli mezial temporal lob epilepsili hastaların cerrahi öncesi değerlendirmesinde kullanılmak üzere normal değerlerin sağlanması için planlanmıştır. Bu nedenle kontrol grubu dirençli mezial temporal lob epilepsili hastalarda cerrahi tedavinin uygulandığı ortalama yaş grubu olan 20-40 yaş arası kişilerden seçilmiştir.<sup>11</sup>

Herhangi bir spesifik tekniğin kullanıma girebilmesi için doğruluk ve güvenilirliğinin be-



lirlenmesi gerekir. MRG hipokampus volüm ölçümlerinin de klinik tanı aracı olarak kullanılabilmesi için ölçüm tekniğinin doğruluk ve güvenilirliğinin geçerlilik çalışmaları ile değerlendirilmesi zorunludur.<sup>16</sup> Bunun için değişik yöntemler önerilmiştir. Bunlar başlıca volümü bilinen modeller üzerinde test ölçümleri<sup>8,13</sup> ile birkaç gözlemcinin veya bir gözlemcinin tekrarlanan ölçümlerinin karşılaştırılmasıdır.<sup>6,7,10,13,18</sup>

Biz bu amaçla iki deneyimli gözlemci tarafından bağımsız olarak 20 sağlıklı kişide yapılan ve bu gözlemcilerden biri tarafından aynı grup içinde 10 kişide 3 ay sonra tekrarlanan hipokampus volüm ölçümlerini karşılaştırdık. Çünkü bu teknik klinik tanı aracı olarak kullanılırken, ölçüm parametrelerinde normalde görülebilecek değişkenliklerin özellikle gözlemciler arasında ve bir gözlemcinin kendi içindeki hataların, bu ölçümleri yapacak merkezler tarafından bilinmesi hasta grubunun yorumlanmasında önem taşımaktadır.

Çalışmamızda gözlemciler arasındaki ölçüm farkı sağ ve sol hipokampus için sırasıyla ortalama 92 (SD=206.5) mm<sup>3</sup> ve 92.7 (SD=198.5) mm<sup>3</sup> olarak bulunmuş ve ölçümler arasında güçlü bir korelasyon olduğu dikkati çekmiştir (sağ ve sol hipokampus ölçümleri için 0.94-0.92). Yirmi kişilik grup içindeki ilk 4 kişideki deneme ölçümlerinde gözlemciler arasındaki sağ ve sol hipokampus için en büyük ölçüm farkı sırasıyla 582 mm<sup>3</sup> ve 897 mm<sup>3</sup> bulunurken, bu fark gözlemciler arasında belirlenen ölçüm kurallarındaki uyumsuzluklar çözüldükten sonra yarı yarıya azalmıştır. Ölçüm hataları üzerinde uzlaşma sağlandıktan sonra ölçülen 16 kişilik grupta gözlemciler arasında en yüksek ölçüm farkının sağ ve sol hipokampus için sırasıyla 377 mm<sup>3</sup> ve 456 mm<sup>3</sup> olduğu görülmüştür. Chee ve ark, benzer şekilde ilk denemelerde %14 olan gözlemciler arasındaki farkın sonraki ölçümlerde %6'ya düştüğünü bildirmişlerdir.<sup>7</sup> Gözlemciler arasındaki değişkenliğin nedeni, sınır kararlarında gözlemciler arasındaki farklılıklardan kaynaklanır. Farklı gözlemcilerin tekrarlanan ölçümlerle aynı sınır işaretlerini seçmeleri için eğitilmeleri gözlemciler arasındaki farklılıkları önemli ölçüde azaltabilir.<sup>7</sup>

Çalışmamızda, bir gözlemcinin tekrarlanan sağ ve sol hipokampus ölçüm farkları sırasıyla ortalama 38 (SD=85) mm<sup>3</sup> ve 57 (SD=107) mm<sup>3</sup> dir ve ölçümler arasında güçlü bir korelasyon vardır (sağ ve sol hipokampus için 0.98). Bu gözlemcinin tekrarlanan sağ ve sol hipokampus ölçümleri için en yüksek ölçüm farkı 180 mm<sup>3</sup> ve 257.6 mm<sup>3</sup> dir. Bir gözlemcinin kendi içindeki değişkenliğinin nedeni, gözlemcinin tekrarlanan ölçüm denemeleri sırasında çizilen sınırları kopyalamadaki yetersizliğidir. Gözlemcinin kendi içindeki değişkenliği tekrarlanan uygulamalarla belirgin şekilde azaltılabilir.<sup>10</sup>

Çalışmamızda bir gözlemcinin tekrarlanan ölçümleri arasında görülen farkların gözlemciler arasında görülen farklardan belirgin şekilde daha az olduğu dikkati çekmiştir. Benzer şekilde Jack ve ark. bir gözlemcinin kendi içindeki değişkenliğini %1.9-4 bulurken, gözlemciler arasındaki farkı %14 olarak bildirmişlerdir.<sup>13</sup> Cendes ve ark. ise, daha yeni teknoloji ve 3D volümetrik görüntüleri kullanarak bir gözlemcinin kendi içindeki değişkenliğini %1,2, gözlemciler arasındaki değişkenliği %3,4 olarak bildirmişlerdir.<sup>6</sup> Volüm ölçüm tekniği bir merkezde klinik amaçlı kullanılırken genellikle bu görevi tek bir kişi yerine getireceğinden, bir gözlemcinin kendi içindeki değişkenliğinin belirlenmesi bu tekniğin doğruluğunu ve güvenilirliğini belirlemede daha önemlidir.<sup>13</sup> Bununla birlikte merkezler arasındaki sonuçları karşılaştırırken gözlemciler arasındaki değişkenlikleri gösteren değerler gerekli olabilir.

Volüm ölçüm tekniğindeki hatalar, normal kişileri hastalardan ayıran volüm farkından daha az olmak zorundadır.<sup>13</sup> Bizim çalışmamızda gözlemciler arasında veya bir gözlemcinin kendi içinde görülen değişkenlikler sağ ve sol hipokampus için oluşturulan normal değerlerimizin bir SD'sinin altındadır (sağ hipokampus için 1SD= 546 mm<sup>3</sup>, sol hipokampus için 1SD= 474 mm<sup>3</sup>).

Çalışmamızda sağ hipokampus mutlak volüm değeri 4119 (SD=546) mm<sup>3</sup> (minimum: 3029; maksimum: 5087), sol hipokampus mutlak volüm değeri 4039 (SD=474) mm<sup>3</sup> (minimum: 3089; maksimum: 4857) olarak ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda ve daha önce bil-

dirilen serilerde sağ ve sol hippokampus volümleri için normal değerlerin sınırlarının oldukça geniş olduğu dikkat çekmektedir.<sup>1,2,7,8,10,12,13,30</sup> Hippokampus volüm ölçümlerinin değerlendirilmesinde tartışılan konulardan biri normal popülasyondaki değerlerin değişkenliğinin derecesidir. Değişkenliklerin bir kısmı teknik sorunlardan kaynaklanabilir, bir kısmı ise hippokampus volümlerinin doğal biyolojik değişkenliğine bağlı olabilir.<sup>22</sup>

Bazı merkezler, kişiler arasındaki bireysel farklılıkları (boy, ağırlık, baş boyutu gibi) gidermek için mutlak volüm değerlerinin total intrakranyal volümle oranlanarak düzeltme işlemi uygulanmasının, normal değerlerin sınırlarında görülen değişkenliği azaltacağını vurgulamaktadır.<sup>1,5,10</sup> Bu yararlı bir yöntem olmasına rağmen ölçümler zaman alıcıdır ve elde edilen değerler için geniş ölçüde geçerlilik çalışması yapılması gerekir. Bu nedenle birçok merkez sağ ve sol hippokampus arasındaki asimetriyi belirlemek için sağ-sol hippokampus volümleri arasında oran veya volüm farkı değerlerini kullanmaktadır.<sup>3,5,8,13-15,23,26</sup> Bu yöntem kişiler arasında baş boyutlarındaki değişiklikler için düzeltme işlemi uygulanması ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır. Birçok çalışmada unilateral hippokampus atrofisini saptamada oldukça duyarlı bir yöntem olduğu bildirilmektedir.<sup>3,5,14,26</sup> Bununla birlikte mutlak volüm değerleri, normal sınırlarının geniş olmasına rağmen bilateral hippokampus atrofisi olan olguların seçiminde daha değerli bilgiler sağlamaktadır.<sup>10,17,23</sup>

Çalışmamızda sağ ve sol hippokampus arasında asimetri derecesinin belirlenmesi için (sol H-sağ H/sol H+sağ H) formülü kullanılmış ve volüm farkı değeri olarak adlandırılmıştır. Ortalama volüm farkı değeri -0.009 (SD=0.024) olarak hesaplanmıştır. Spencer ve ark. benzer şekilde bu değeri -0.008 (SD=0.075) olarak bulmuşlardır.<sup>26</sup> Volüm farkı değeri sıfır olduğunda her iki hippokampusun simetrik olduğunu gösterir. Bu değer sıfırdan büyük olduğunda sağ, sıfırdan küçük olduğunda ise sol hippokampus lehine bir asimetriye işaret eder. Ancak volüm farkı değeri için tek bir eşik değerin kullanılması ölçüm hataları için açık pencere

bırakmaz.<sup>14</sup> Klinik kullanımda sınırdaki olgular da küçük ölçüm hataları yalancı lateralizasyona neden olarak ciddi hatalarla sonuçlanabilir. Bu nedenle bu çalışmada ölçüm hataları için oldukça geniş bir sınır bırakan sağ ve sol hippokampus için ayrı iki eşik değeri (0.04 ve -0.06) belirlenmiştir. Bu şekilde belirlenen eşik değerlerin geniş bir ara sınır bıraktığı için duyarlılığı azaltılabileceği düşünülebilir, ancak hastayı ara sınırdaki tanımlamak yanlış lateralizasyondan daha az ciddi bir hatadır.

Sağ ve sol hippokampus volümleri için bildirilen normal değerler merkezler arasında farklılık göstermektedir (Tablo 6). Normal kişilerde sağ ve sol hippokampus arasında asimetrisinin olup olmadığı konusunda da merkezler arasında uyumsuzluk vardır. Bazı merkezler bizim sonuçlarımıza benzer şekilde anlamlı bir sağ-sol farkı bulmazken,<sup>2,7,8</sup> bazıları sağ hippokampusun<sup>10,12,30</sup> veya sol hippokampusun<sup>1</sup> daha büyük olduğunu bildirmektedir. Merkezler arasındaki farklılıkların en önemli nedeni, anterior ve posterior anatomik sınırların seçiminde ve hippokampusun iç planının sınırlarının belirlenmesindeki farklılıklara bağlıdır. Ayrıca kesit kalınlığında, görüntülerin kazanıldığı planın oryantasyonunda, çizim işlemini izleyerek volüm hesaplama yöntemlerindeki farklılıklar diğer nedenlerdir.<sup>16,22</sup> Hippokampus sınırlarının çizimi sırasında amigdalanın posterior bölümü ve hippokampus başı arasındaki ayırım zor olabilir.<sup>16,30</sup> Bu nedenle bazı çalışmalarda hippokampus başına ait bölge ya ölçüm dışında bırakılmış<sup>26</sup> ya da kısmen ölçülmüştür.<sup>1</sup> Posterior sınır seçiminde de farklılıklar vardır; posterior komisür,<sup>12,13</sup> pulvinar<sup>1,2</sup> veya fornixin krusu<sup>7,8,10,30</sup> sınır olarak alınabilmektedir. Posterior komisür veya pulvinar en arka sınır olarak seçildiğinde kuyruk büyük bölümü ölçüm dışında kalmaktadır.<sup>30</sup> Ayrıca en arka sınır olarak fornixin krusu seçildiğinde baş pozisyonundaki hafif oynamalar ölçüm sırasında daha az teknik sorun oluşturmaktadır.<sup>16</sup>

Bununla birlikte Watson ve ark. tarafından hippokampusun anterior ve posterior sınırları ile iç plan sınırları aşık şekilde tanımlanmış ve diğer araştırmacılar tarafından da ge-



Tablo 6.

	Jack 1989,1990	Astharia 1991	Cook 1992	Watson 1992	Bhatia 1993	Free 1995	Chee 1997	Kınay ve ark.
Olgu sayısı	52	28	10	11	29	32	20	16
Yaş sınırı	20-40	16-52	21-36	20-59	22-47	20-53	20-38	20-38
Ön sınır	Temporal horn	Mamillar cisim	Temporal horn, alveus	Temporal horn, alveus, unkal reses	Temporal horn	Temporal horn, alveus	Alveus, unkal reses	Temporal horn, alveus
Arka sınır	Posteryör komisür	Pulvinar	Forniks krusu	Forniks krusu	Pulvinar	Forniks krusu	Forniks krusu önu	Forniks krusu
Ölçülen yapılar	Unkus ölçüm dışında	Hippokampusun %80'i	Unkus,alveus, fimbria,koroid pleksus	Unkus, alveus, fimbria, koroid pleksus,subikulum, dentate girus	Alveus, subikulum, dentate girus	Unkus, alveus, fimbria,koroid pleksus	Alveus, subikulum, dentate girus	unkus, alveus, fimbria, koroid pleksus, subikulum, dentate girus
Kullanılan parametreler	Mutlak volüm, SağH-SolH	Mutlak volüm	Mutlak volüm; Sağ/Sol oranı	Mutlak volüm	Mutlak volüm	Mutlak volüm	Mutlak volüm, Sağ/Sol oranı	Mutlak volüm, SolH-Sağ/Sağ+Sol
Düzeltilme	TIV*	Yok	Yok	Yok	Tüm beyin volümü	Kranyal alan, Kranyal volüm Serebral volüm	Yok	Yok
Cins farkı	Yok	Yok	Yok	Yok	SağH E=K SolH E>K	E>K	Yok	Yok
Taraf farkı	Sağ>Sol	Sol>Sağ	Yok	Sağ>Sol	Yok	Sağ>Sol	Yok	Yok
Sağ H±SD (min;max)	2800±? (2700-2900)	E:2598,5±? K:2642,9±?	3185±? (2595-3712)	5264±652 (4541;6113)	E:3,77±0,61 K:3,40±0,36	E:2932±265 K:2604±247	2911±231	4119±546
Sol H±SD (min;max)	2500±? (2400-2600)	E:2727,7±? K:2676,1±?	3229 ±? (2683-3700)	4903±683 (4240;6098)	E:3,78±0,55 K:3,38±0,39	E:2893±236 K:2530±220	2836±219	4039±474
Asimetri derecesi	1.12 (-0.2 ve 0.6)	-	0.96-1.03	1.07	-	1.01	1.03	0,04 ve -0,06
Mag. Alan gücü	1.5 T	1.0 T	1.5 T	1.5 T	1.5 T	1.5 T	1.0 T	1.5 T
Kesit kalınlığı, gap	4mm, 0	3mm,0	1.5 mm,0	3mm,0	2mm,0	1.5mm,0	2mm,0	1.6 mm,0
Gözlemciler arası değişkenlik	%14	r=0.85	%7	r=0.88	-	%7	%14→%6	r=0.92-0.94
Gözlemcinin değişkenliği	%1.9-4	r=0.98	%2-5	r=0.99	-	1.ölçüm-4.ölçüm %9→%3	vk=0.82-741	r=0.98
Model doğruluğu	0.1 cm <sup>3</sup>	-	%98	-	-	-	-	-

\*Total intrakranyal volüm, r=korelasyon katsayısı, vk=varyasyon katsayısı



niş kabul görmüştür.<sup>16,30</sup> Bildirilen sınır işaretlerini kullanarak en posteriyor 2-4 mm'lik segment haricinde total hippokampusun %90-95 kısmının (35-38 mm) ölçülmesi mümkün olmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda hippokampus sınırları belirlenirken Watson ve ark. tarafından tanımlanan sınırlar referans olarak alınmıştır.<sup>30</sup>

Merkezler arasında karşılaştırma yapılırken teknik farklılıklar göz önüne alınmalıdır. Her merkezin kendi normal değerlerini belirlemesi zorunludur. Bir merkezin ölçümlerindeki kendi içindeki tutarlılığı merkezler arasındaki uyumaya göre daha önemlidir.<sup>7</sup>

Hippokampus volüm ölçümleri için bazı teknik koşulların sağlanması gereklidir.<sup>16,22</sup> Hippokampus volüm ölçümlerinin doğruluğu büyük ölçüde ölçümün yapıldığı görüntülerin kalitesine bağlıdır. Spasyal rezolüsyon, yüksek kontrastlı yapıları birbirinden ayırt etme yeteneğidir. Hippokampus küçük bir yapı olduğu için volüm ölçümü için kullanılacak görüntüler yüksek rezolüsyonlu olmalıdır. Ölçüm doğruluğunun sağlanması için ince kesitlerin kullanılması gerekir. İnce kesitler parsiyel volüm hatalarını en aza indirir. Cook ve ark. başlangıç çalışmasında hippokampus volüm ölçümlerindeki hataları %5'in altına düşürmek için en az 10-12 koronal kesitin (bu 3 mm kesit kalınlığı ile uygundur) kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır.<sup>8</sup> Son çalışmalarda kesit kalınlığının yaklaşık 1.5 mm olması önerilmektedir.<sup>22</sup> Görüntüler gri, beyaz madde ve BOS arasında yüksek kontrasta sahip olmalıdır. Ayrıca, görüntüler hippokampus uzun eksenine dik (oblik koronal plan) olarak elde edilmelidir. Bu koşulları sağlamak için, çalışmamızda volüm ölçümleri oblik koronal T1 ağırlıklı 3D IR-TSE görüntülerinde hippokampus baş, gövde ve kuyruk kısımlarını içeren 1.6 mm kalınlıkta, aralıksız 20-25 arası kesit üzerinde yapılmıştır. "Inversion recovery (IR)" sekansları konvansiyonel spin echo tekniklerine göre daha iyi T1 ağırlıklı kontrast sağlayarak, gri-beyaz madde ayırımını artırır.<sup>20</sup> Bu özellik hippokampus iç yapısının incelenmesini kolaylaştırarak, özellikle volüm ölçümleri sırasında anatomik sınırların belirlenmesinde subjektifliği en aza indirir.

Sonuç olarak, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmadıkça, gözlemciler arasında veya bir gözlemcinin tekrarlanan ölçümleri sırasında ortaya çıkabilecek farklar araştırılıp en aza indirgenmedikçe hippokampus volüm ölçüm tekniğinin klinik tanı aracı olarak kabul görme şansı yoktur. Bununla birlikte hippokampus volüm değerlendirmesi, gereken teknik özelliklerin yerine getirildiği tecrübeli merkezlerde yüksek derecede doğrulukla yapılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Ashtari M, Barr WB, Schaul N, Bogerts B. Three-dimensional fast low-angle shot imaging and computerized volume measurement of the hippocampus in patients with chronic epilepsy of the temporal lobe. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:941-947.
2. Bhatia S, Bookheimer SY, Gaillard WD, Theodore W. Measurement of whole temporal lobe and hippocampus for volumetry: normative data. *Neurology* 1993;43:2006-2010.
3. Cascino GD, Jack CR, Parisi JE et al. Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathologic correlations. *Ann Neurol* 1991;30:31-36.
4. Cascino GD, Trenerry MR, Sharbrong FW, et al. Depth electrode studies in temporal lobe epilepsy: relation to quantitative magnetic resonance imaging and operative outcome. *Epilepsia* 1995;36:230-235.
5. Cendes F, Anderman F, Gloor P, et al. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993;43:719-725.
6. Cendes F, Leproux F, Melanson D, et al. MRI of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:206-210.
7. Chee MW, Low S, Tan JSP, et al. Hippocampal volumetry with magnetic resonance imaging: a cost-effective validation solution. *Epilepsia* 1997;38:461-465.
8. Cook MJ, Fish DR, Shorvon SD, et al. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain* 1992;115:1001-1015.
9. Falconer MA. Mesial temporal (Ammon's horn) sclerosis as a common cause of epilepsy: etiology, treatment and prevention. *Lancet* 1974;1:767-770.
10. Free SL, Bergin PS, Fish DR, et al. Methods for normalization of hippocampal volumes measure with MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:637-643.
11. Jack CR, Sharbrong FW, Marsh WR. Use of MR imaging for quantitative evaluation of resection for temporal lobe epilepsy. *Radiology* 1988;169:463-468.
12. Jack CR, Twomey CK, Zinsmeister AR et al. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in

- young adults. *Radiology* 1989;172:549-554.
13. Jack CR, Bentley MD, Twomey CK, Zinsmeister A. MR imaging-based volume measurements of the hippocampal formation and anterior temporal lobe: validation studies. *Radiology* 1990;176:205-209.
  14. Jack CR, Sharbrough FW, Twomey CK, et al. Temporal lobe seizures: lateralization with MR volume measurements of the hippocampal formation. *Radiology* 1990;175:423-429.
  15. Jack CR, Sharbrough FW, Cascino GD, et al. Magnetic resonance image- based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Ann Neurol* 1992;31:138-146.
  16. Jack CR. MRI- based hippocampal volume measurements in epilepsy. *Epilepsia* 1994;35 (Suppl 6):S21-S29.
  17. Jack CR, Trenerry MR, Cascino GD, et al. Bilaterally symmetric hippocampi and surgical outcome. *Neurology* 1995;45:1353-1358.
  18. Jack CR, Rydberg CH, Krecke K, et al. Mesial temporal sclerosis: diagnosis with FLAIR versus spin echo MR imaging. *Radiology* 1996;199:367-373.
  19. Jackson GD, Berkovic SF, Tress BM, et al. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1990;40:1869-1875.
  20. Jackson GD, Berkovic SF, Duncan JS, Connelly A. Optimizing the diagnosis of hippocampal sclerosis using MR imaging. *AJNR* 1993;14:753-762.
  21. Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW. Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:51-54.
  22. Kuzniecky R, Jackson GD. Temporal lobe epilepsy. In: *Magnetic resonance in epilepsy*. New York: Raven Press;1995:107-182.
  23. Lencz T, McCarthy G, Bronen R, et al. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurol* 1992;31:629-637.
  24. Loring DW, Murro AM, Meador KJ, et al. Wada memory testing and hippocampal volume measurements in the evaluation for temporal lobectomy. *Neurology* 1993;43:1789-1793.
  25. Seab JB, Jagust WJ, Wong STS et al. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* 1988;8:200-208.
  26. Spencer SS, McCarthy G, Spencer DD. Diagnosis of medial temporal lobe seizure onset: relative specificity and sensitivity of quantitative MRI. *Neurology* 1993;43:2117-2124.
  27. Squire LR, Amaral DG, Press GA. Magnetic resonance imaging of the hippocampal formation and mamillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. *J Neurosci* 1990;10:3106-7.
  28. Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, et al. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 1990;322:789-845.
  29. Trenerry MR, Jack CR, Ivnik RJ, et al. MRI hippocampal volumes and memory function before and after temporal lobectomy. *Neurology* 1993;43:1800-1805.
  30. Watson C, Andermann F, Gloor P, et al. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992;42:1743-1750.
  31. Watson C, Cendes F, Fuerst D, et al. Specificity of volumetric magnetic resonance imaging in detecting hippocampal sclerosis. *Arch Neurol* 1997;54:67-73.
  32. Williamson PD, French JA, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 1993;34:781-787.