



T.C.

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

115196

**AGİRİ-PAKİGİRİ KOMPLEKSİ OLAN OLGULARDA KLİNİK BULGULARIN
KRANİYAL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
BULGULARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**ÇOCUK NÖROLOJİSİ
YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. Semra KURUL**

115196
T.C.

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Prof. Dr. Eray DİRİK**

İzmir – 2002

115196

TEŐEKKÜR

Çocuk Nörolojisi yan dal uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi ve deneyimini aktararak yetişmemde büyük emeği olan, daima yardım ve desteğini gördüğüm, tez konumun seçimi ve çalışmalarımın yürütülmesinde değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Eray Dirik'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Eğitimim süresince Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışmalarımın yürütülmesinde ilgi ve desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan Özkan'a ve tüm öğretim üyelerine, tezimin planlanması ve yürütülmesinde çok büyük katkısı olan değerli arkadaşım Doç. Dr. Handan Çakmakçı'ya ve istatistiklerin yapılmasında yardımcı olan Uzm. Dr. Hülya Ellidokuz'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Semra KURUL
Mayıs 2002

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
İçindekiler.....	I
Tablo listesi.....	II
Şekil listesi.....	III
Ekler listesi.....	III
Kısaltmalar.....	IV
Özet.....	1
Summary.....	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Santral Sinir Sisteminin Normal Gelişimi.....	7
2.2. Serebral Korteksin Embriyolojik Gelişimi.....	11
2.3. Kortikal Gelişim Anomalilerinin Etiyopatogenezi.....	13
2.4. Kortikal Gelişim Anomalilerinin Sınıflandırılması.....	17
2.5. Nöronal Migrasyon Anomalileri.....	22
2.5.1 Ağiri-Pakigiri Kompleksi.....	22
2.5.2 Nöronal Heterotopiler.....	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
3.1. Çalışmaya alınan olguların değerlendirilmesi.....	35
3.1.1. Nöroradyolojik inceleme.....	35
3.1.2. Klinik değerlendirme.....	36
3.1.3. Diğer incelemeler.....	38
3.2. İstatistiksel değerlendirme.....	38
4. BULGULAR.....	39
5. OLGULARIN KRANİYAL MRG İNCELEME ÖRNEKLERİ.....	57
6. TARTIŞMA.....	60
7. SONUÇLAR.....	69
8. KAYNAKLAR.....	71
9. EKLER.....	79

TABLULAR

No	Başlık	Sayfa no
1	SSS gelişiminin majör evreleri ve oluşabilecek anomaliler.....	10
2	Gelişen beynin ilk bölümleri.....	10
3	Nöronal migrasyon anomalilerine eşlik eden sendromlar.....	16
4	Kortikal anomalilere eşlik eden sendromlardaki serebral malformasyonlar.....	17
5	Kortikal gelişim anomalilerinin embriyolojik sınıflandırması.....	18
6	Kortikal gelişim anomalilerinin nöroradyolojik sınıflandırılması.....	19
7	Kortikal gelişim anomalilerinin embriyolojik ve radyolojik sınıflandırılması.....	20
8	Agiri-pakigiri kompleksinin morfolojik klasifikasyonu.....	23
9	Agiri-pakigiri kompleksi olan olguların nöroradyolojik bulguları.....	39
10	Olguların migrasyon anomalilerinin tutulan loplara göre dağılımı.....	40
11	Grupların cinsiyete göre dağılımı.....	40
12	Olguların başvuru yaşı, MRG incelemesinin yapıldığı yaş ve izlem süreleri.....	41
13	Grupların prenatal olası etiyolojik faktör yönünden karşılaştırılması.....	42
14	Grupların eşlik eden sendrom varlığı yönünden karşılaştırılması.....	44
15	Grupların anne-baba arasında akrabalık varlığı yönünden karşılaştırılması.....	44
16	Grupların ailede benzer hastalık varlığı yönünden karşılaştırılması.....	45
17	Grupların başvuru yakınması olarak nöbet varlığı yönünden karşılaştırılması.....	46
18	Grupların başvuru yakınması olarak gelişme geriliği yönünden karşılaştırılması..	46
19	Grupların başvuru yakınması olarak mikrosefali yönünden karşılaştırılması.....	47
20	Grupların başvuru yakınması olarak motor defisit yönünden karşılaştırılması.....	47
21	Grupların izlemde nöbet varlığı yönünden karşılaştırılması.....	48
22	Grupların nöbet başlama yaş ortalamaları.....	48
23	Olguların nöbet tiplerine göre dağılımları.....	49
24	Grupların nöbet tipi yönünden karşılaştırılması.....	49
25	Grupların nöbet sıklığı yönünden karşılaştırılması.....	50
26	Grupların antiepileptiklerle nöbet kontrolü yönünden karşılaştırılması.....	50
27	Olguların nöbet tiplerindeki değişiklikler ve nöbet prognozları.....	51
28	Grupların kullandıkları antiepileptik ilaç sayıları yönünden karşılaştırılması.....	52
29	Antiepileptik ilaçlara yanıtın kullanılan antiepileptik sayısı ile karşılaştırılması....	52
30	Grupların EEG anormallikleri yönünden karşılaştırılması.....	53
31	Grupların nörolojik defisit yönünden karşılaştırılması.....	54

32	Grupların hemiparezi yönünden karşılaştırılması.....	54
33	Grupların kuadriparezi yönünden karşılaştırılması.....	55
34	Grupların mikrosefali yönünden karşılaştırılması.....	55
35	Grupların gelişme geriliği yönünden karşılaştırılması.....	56

ŞEKİLLER

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa no</u>
1	Primitif nöral tübün oluşumu.....	8
2	Beyin keseciklerinin oluşumu.....	9
3	Germinal zondaki hücrelerin kortikal tabakadaki nihai lokalizasyonları	12
4	Göç eden nöronların radial glial liflerle olan ilişkisi.....	12
5	Nöronların radial glial rehberler boyunca kortikal tabakaya göçü.....	12
6	Normal, pakigirik ve lizensefalik korteksin histopatolojisinin şematik görünümü. 23	
7	Normal ve lizensefalik korteksin histopatolojisinin şematik görünümü.....	25
8	Tip 1 lizensefalinin histopatolojisinin şematik görünümü.....	27
9	Tip 2 lizensefalinin histopatolojisinin şematik görünümü.....	27
10	Nöronal migrasyon anomalilerinin histopatolojilerinin şematik görünümü.....	34

EKLER

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa no</u>
Ek-1	Klinik değerlendirme formu.....	79
Ek-2a	Grup 1 olguların klinik ve nöroradyolojik özellikleri.....	80
Ek-2b	Grup 2 olguların klinik ve nöroradyolojik özellikleri.....	81

KISALTMALAR

AEİ	Antiepileptik ilaç
AGTE	Ankara Gelişim Tarama Envanteri
BPN	Basit parsiyel nöbet
BT	Bilgisayarlı tomografi
CMV	Cytomegalovirus
EEG	Elektroensefalografi
FISH	Fluorescein in situ hybridization
ILAE	International League Against Epilepsy (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi)
IQ	Intelligence quotient
İS	İnfantil spazm
JT	Jeneralize tonik
JTK	Jeneralize tonik klonik
KD	Kortikal displazi
KPN	Kompleks parsiyel nöbet
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NMA	Nöronal migrasyon anomalileri
PET	Positron Emission Tomography
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
WISC-R	Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised

ÖZET

Agiri-Pakigiri Kompleksi Olan Olgularda Klinik Bulguların Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları ile Karşılaştırılması

Agiri-pakigiri terimi kortikal sulkusların tam veya tama yakın yokluğu ve korteksin normaldeki tabakalı yapısının bozulması ile karakterli nöronal migrasyon anomalilerini tanımlamak için kullanılır. Agiri-pakigiri kompleksine neden olan migrasyon arrestinin nedenleri tam bilinmemektedir. Özellikle lokalize migrasyon anomalilerinin klinik gidişi ile ilgili bilgiler yetersizdir. Bu çalışmanın amacı agiri-pakigiri kompleksinin klinik özelliklerini saptamak, olası nedenleri tanımlamak ve klinik bulguları lezyonun MRG'deki yaygınlığı ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Polikliniğinde agiri-pakigiri kompleksi tanısı ile izlenen 37 hasta alınmıştır. Gebelikle ilgili sorunlar, aile öyküsü, birliktelik gösteren malformasyonlar, nöbeti olan olgularda nöbet tipi, başlangıç yaşı, sıklığı, gidişi, tedaviye yanıtı, EEG bulguları, motor defisit olan olgularda defisit tipi ve tutulan vücut bölümü, 6 yaşından küçük çocuklarda Ankara Gelişim Tarama Envanteri ile saptanan gelişim düzeyi ve 6 yaşından büyük çocuklarda Wechsler Zeka Ölçeği ile saptanan IQ değerleri standart bir forma kaydedilmiştir. Hastalar MRG bulgularına göre grup 1 (18 olgu) jeneralize veya bilateral giral malformasyon gösteren olgular ve grup 2 (19 olgu) lokalize veya unilateral giral malformasyon gösteren olgular olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır.

Bulgular: Hastaların yaşları başvuru anında 1 gün-15 yaş, MRG tetkiki sırasında ise 2 ay-15 yaş arasında değişmektedir (ortalama 1.7 yaş ve 4.1 yaş). Yirmi iki (%59.5) hasta erkek, 15 (%40.5) hasta kızdır. Grup 1'deki erkek hastaların sayısı grup 2'dekilere göre anlamlı olarak yüksektir.

On bir (%29.7) olguda gebelikle ilgili sorun bildirilmiştir. Gebeliğin ilk 4 ayında olmak üzere 2 olguda ateşle birlikte bir hafta süren ciddi üst solunum yolu enfeksiyonu, 2 olguda en az 10/gün olacak şekilde sigara tüketimi, 2 olguda vaginal kanama, 3 olguda ilaç kullanımı ve 1 olguda ciddi psikişik travma tanımlanmış, 1 olguda CMV IgM antikoru saptanmıştır.

Birliktelik gösteren genetik sendrom %13.5 olguda saptanmıştır. Bunlardan 1 olgu Miller-Dieker sendromunun tipik fasiyal özelliklerini göstermiş, grup 2'deki 4 olgu da çeşitli genetik sendrom tanıları almışlardır. On olguda karyotip analizi yapılmış, ancak patolojik bulgu saptanmamıştır. Akraba evliliği oranı %27 bulunmuş, gruplar arasında anlamlı fark tesbit edilmemiştir. Yedi olguda (%18.9) ailede nörolojik hastalık öyküsü belirlenmiştir.

Olguların gruplara göre klinik belirtilerinin değişkenlik gösterdiği dikkat çekmiştir. Grup 2'deki olguların daha çok nöbet yakınması ile başvurdukları, grup 1'deki olguların ise nöbet kadar gelişme geriliği ve mikrosefali ile de başvurdukları dikkat çekmiştir.

Olguların 28'inin (%75.7) nöbet geçirdiği saptanmıştır. On sekiz (%64.3) olguda jeneralize nöbet mevcutken, kalan 10 (%35.7) olguda parsiyel nöbet olduğu görülmüştür. Grup 1'de jeneralize nöbet geçiren olguların, grup 2'de ise parsiyel nöbet geçiren olguların sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Nöbet başlangıç yaşı doğumdan 15 yaşa dek değişkenlik göstermiş, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (ortalama 2.13 yaş). Grup 1'deki olguların nöbet sıklığı grup 2'deki olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Nöbet geçiren 28 olgudan 21'inin (%75) antiepileptik tedavi ile nöbetlerinde %50 ve daha fazla azalma görülmüştür. Kalan 7 (%25) hastada tedaviye rağmen nöbetler ancak %50'nin altında kontrol edilebilmiştir. Antiepileptik sayısı yönünden değerlendirildiğinde 11 (%39.3) hastanın monoterapi aldığı, 17 (%60.7) hastanın ise iki veya daha fazla sayıda antiepileptik ilaç aldığı tesbit edilmiştir. Antiepileptik yanıtı yetersiz olan olguların tümü iki veya daha fazla sayıda antiepileptik alırken, yanıtı iyi olanların sadece %47.6'sının politerapi aldıkları dikkat çekmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

EEG bulgularının değerlendirilmesinde 18 (%48.6) olguda jeneralize veya multifokal, 15 (%40.5) olguda fokal anormallik görülmüş, 4 (%10.8) olguda normal bulgular elde edilmiştir. Jeneralize ve multifokal anormallikler grup 1 olgularda, fokal anormallikler grup 2 olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuştur.

Nörolojik defisitlerin sıklığı gruplar arasında fark göstermemiş olup, grup 2 olgularda lezyona kontrilateral hemiparezi varlığı anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Spastik kuadriparezi ve mikrosefali varlığı ise grup 1 olgularda anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. Grup 2'deki 2 olgu dışında tüm çalışma hastalarında değişik derecelerde gelişme geriliği veya mental retardasyon tesbit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışma agiri-pakigiri kompleksinin yaygınlık ve dağılımının büyük değişkenlik gösterebileceğini ve buna uygun olarak klinik bulguların da farklı olacağını göstermiştir. Jeneralize ve bilateral giral anomalisi olan olguların entellektüel gelişim, nöbet ve nörolojik dizabilite yönünden daha kötü prognoz gösterdikleri sonucuna varılmıştır. Bu lezyonların yüksek rezolüsyonlu MRG teknikleri ile tanımlanmasının uygun tedavi ve genetik danışma için gerekli olduğu düşünölmüştür.

Anahtar kelimeler: Agiri-pakigiri, etiyoloji, klinik bulgu, epilepsi, MRG

SUMMARY

The Correlation of the Clinical Features with Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Agyria-Pachygyria Complex

The term agyria-pachygyria is applied to several disorders of neuronal migration anomalies that result in total or subtotal absence of cortical sulci and severely disturbed architectonics of the cortical plate. The cause of the migrational arrest that lead to agyria-pachygyria complex is unknown. Information regarding the clinical prognosis of focal anomalies of neuronal migration in various cortical lesions is scarce. The aim of this study is to determine the spectrum of clinical findings in agyria-pachygyria complex, identify possible causes and correlate the clinical features with the extent of the lesions on MRI.

Material and Methods: We studied 37 patients with agyria-pachygyria complex in Dokuz Eylül University Department of Pediatric Neurology. A standart detailed form, emphasizing abnormalities of pregnancy, associated malformations, family history, presence of seizures, age of onset, type, frequency, response to treatment and course of the epilepsy, EEG findings, type of motor deficit and area of body involved, developmental level in patients younger than 6 years of age (assessed by the Ankara Developmental Screening Test) and intelligence quotient in older patients older than 6 years of age (assessed by Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised). On the basis of the MRI features, the patients were separated in two groups: Group 1 (18 children) showed generalized or bilateral gyral malformation. Group 2 (19 children) showed localized or unilateral gyral malformation.

Results: The patient's ages ranged from 1 day to 15 years at the time of presentation and 2 months to 15 years at the time of MRI (mean age 1.7 years, 4.1 years respectively). Twenty-two patients (59.5%) were male and 15 (40.5%) were female. The number of male patients were significantly higher in group 1 compared with group 2.

Pregnancies were normal in the mothers of all but eleven patients (29.7%). These events were maternal serious upper airway infection with fever (2 patients), excessive smoking (2 patients), vaginal bleeding (2 patients), drug exposure (3 patients), serious psychologic trauma in first 4 months of pregnancy (1 patient) and intrauterin CMV infection (1 patient).

Associated genetic syndromes were present in 13.5% of patients. One patient in group 1 had facial anomalies leading to the diagnosis of Miller-Dieker syndrome. In group 2, 4 patients were diagnosed with various genetic syndromes. Karyotype was done for 10 patients, but showed no abnormalities. The rate of consanguinity was 27% without any significant

difference between the two groups. Family history of neurologic disorders was positive by 7 patients (18.9%).

The clinical presentation of the subgroups were diverse. Patients in group 2 presented much more with seizures, where patients in group 1 often presented with developmental delay, microcephaly and seizures.

Seizure disorders were present in 28 (75.7%) patients. Eighteen (64.3%) had generalized seizures and the remaining 10 (35.7%) had partial seizures. The ratio of generalized seizures in group 1 is significantly higher, where partial seizures were more common in group 2. Age at onset of seizures ranged from birth to 15 years without any significance between the two groups (mean 2.13 years of age). The patients in group 1 had seizure frequency significantly more than group 2 patients.

Of the 28 patients, 21 (75%) were good-responders to antiepileptic treatment. By the remaining 7 (25%) patients the seizures were reduced only less than %50 despite excessive treatment. Eleven patients (39.3%) were receiving the treatment with a single antiepileptic drug. Seventeen (60.7%) required two or more drugs. All of the 7 patients with poor seizure control were taking two or more antiepileptic drugs, where only 47.6% of good-responders were taking polytherapy.

Regarding the EEG findings, 18 (48.6%) patients had generalized or multifocal epileptiform abnormality, 15 (40.5%) showed focal epileptiform activity and the remaining 4 (10.8%) patients had normal EEG findings. Generalized or multifocal abnormalities were significantly more common in group 1 and focal abnormalities in group 2.

Neurological deficits in group 2 patients were seen as frequent as in group 1 patients, but hemiparesias contralateral to the affected side was the most frequent neurologic deficit by group 2 patients. Spastic quadriparesis and microcephaly were more common in group 1. All patients but two, concerning to group 2, had developmental delay or mental retardation mild to severe in degree.

Conclusion: The extent and distribution of agyria-pachygyria complex vary widely and the clinical features are accordingly very diverse. Patients with bilateral and generalized gyral anomalies have a poor prognosis for intellectual development, outcome of epilepsy and neurologic disability. The recognition of these lesions with higher-resolution techniques of MRI is important for planning proper treatment and genetic counseling.

Key words: Agyria-pachygyria, etiology, clinical finding, epilepsy, MRI

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kortikal gelişim anomalileri santral sinir sisteminin gelişimsel anomalileri arasında en sık görülen malformasyonlardır (1-3). Garcia'nın lizensefali tanısının BT ile olgular hayatta iken konabilir olduğunu bildirmesinden sonra bu konuya ilgi artmıştır (4). Modern nörolojik görüntüleme yöntemleri, özellikle gelişmiş MRG teknikleri bu malformasyonların kazanılmış perinatal hasarlanmalardan daha sık olarak epilepsi ve mental retardasyona neden olduğunu göstermektedir (3,5). Bu anomaliler agiri (lizensefali), pakigiri, heterotopiler, şizensefali, polimikrogiri ve hemimegalensefali gibi malformasyonlardır (1,2,6,7).

Kortikal gelişim anomalileri nöroradyoloji ve moleküler genetikteki gelişmelere rağmen henüz pek anlaşılabilmişlerdir. Etiyopatogenezleri açıklık kazanmamıştır. Genetik, teratojenik, intrauterin enfeksiyon ve perfüzyon bozukluklarının sorumlu olabileceği bildirilmektedir (5,6,8-10). Sınıflandırılmaları güçtür ve henüz herkes tarafından kabul edilen bir sınıflandırmaları yoktur. Nöronal migrasyon anomalileri, nöronal heterotopiler ve kortikal displaziler sıklıkla ve yanlış olarak birbirinin yerine kullanılmaktadır. Bu da klinisyenler, patologlar ve radyologlar arasındaki terminolojide karışıklığa yol açmaktadır. Epilepsi cerrahisi uygulanan dirençli epilepsili olguların operasyon materyellerinde nöropatolojik olarak kortikal displazik bulgular saptandıkça bu anomalilerin histolojik özellikleri ilgi odağı olmuştur (11,12). Ancak bu malformasyonların histolojik görünümü tanımlama ve sınıflandırmayı güçleştirecek şekilde oldukça fazla varyasyon göstermektedir. Bu nedenle tanıma ve sınıflandırılmalarında nörolojik görüntüleme yöntemleri esas alınmaktadır (6,13-16).

Kortikal gelişim anomalilerinin klinik olarak nöbet, gelişme geriliği ve motor defisitlere neden olduğu bilinmektedir. Ancak malformasyonun ağırlık ve lokalizasyonuna göre klinik bulguların şiddetinin karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları değişkendir. Olguların klinik olarak çok geniş bir yelpaze gösterebilecekleri bildirilmektedir (17,18). Bu durum özellikle agiri-pakigiri kompleksi olan olgularda dikkat çekmektedir (6). Kortikal gelişim anomalileri ile ilgili çalışmalar devam etmekte ve detaylı klinik ve nöroradyolojik araştırmaların karmaşık malformasyonlar arasındaki farkları ortaya koyacağı düşünülmektedir.

Bu çalışma çocukluk yaş grubunda giderek daha sıklıkla tanımlanan agiri-pakigiri kompleksi olan olgularda etiyolojik faktörleri belirlemeye çalışmak ve lezyonun MRG'deki lokalizasyon ve yaygınlığı ile klinik belirti ve bulguları, nöbet ve EEG özelliklerini karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Major serebral malformasyonların epilepsi yapabileceği çok eskiden beri bilinmektedir. On dokuzuncu yüzyıldan kalma raporlarda epileptik hastalardaki nöropatolojik bulgulardan söz edilmektedir. Ranke 1910'da fetal gelişim sırasında oluşabilecek bazı minör nöronal organizasyon bozukluklarının epilepsiye neden olabileceğini rapor etmiştir (3). Bu lezyonların preoperatif olarak ya da hasta hayatta iken görüntülenme olanağının olmadığı dönemlerde lezyonlar ancak postmortem olarak tanımlanabiliyordu. Bu nedenle kortikal gelişim anomalilerinin ender oldukları, çok ciddi nörolojik dizabilitesi olan hastalarda görüldükleri ve yaşamın erken dönemlerinde ölüme yol açtıkları sanılmakta idi. Kortikal gelişim anomalilerinin ciddi gelişimsel bozukluğu olmayan hastalarda dirençli epilepsiye neden olabileceği ilk kez 1971'de Taylor ve ark. tarafından bildirilmiştir. Bu araştırmacılar opere edilen epilepsi olgularında makroskobik olarak artmış kortikal kalınlık ile giden fokal kortikal değişiklikleri "fokal kortikal displazi" olarak adlandırmışlardır (19). Meencke ve ark. ise primer jeneralize epilepsili hastaların frontal kortekslerinde ve subkortikal beyaz cevherde saptadıkları ektopik nöronları "mikrodizogenezi" olarak tanımlamışlardır. Daha sonraları Hardimann ve ark. dirençli parsiyel nöbetler nedeniyle opere edilen hastaların temporal loplarda nöron kümeleri bulunduğunu, kompleks parsiyel epilepsili hastalarda kontrol olgularda bulunmayan subkortikal beyaz cevherde nöronal ektopiler saptadıklarını bildirmişlerdir (2,3). BT, daha sonra MRG'nin kullanıma girerek beynin görüntülenmesine sağladığı katkılar ile bu anomalilerin gerçekte çok da ender olmadıkları ve her olguda ciddi nörolojik dizabiliteye yol açmayabilecekleri anlaşılmıştır. Son yıllarda yüksek rezolüsyonlu MRG tekniklerinin geliştirilmesi ve moleküler genetik ve epilepsi cerrahisindeki çalışmaların yoğunlaşması ile kortikal gelişim anomalileri tekrar ilgi odağı olmuştur (20-22). Eskiden beri tanınan bu anomalilerin günümüzde, bilinmeyen yönleri ile adeta "yeniden" keşfedilmeyi bekledikleri bildirilmektedir (23).

Kortikal gelişim anomalilerinin tanımlanmasında kullanılan terimler çok sayıdadır ve klinisyenler arasında karışıklığa yol açmaktadır. Birçok raporda lezyonun histolojisinden bağımsız olarak bozulmuş nöronal migrasyon ve/veya anormal nöroglial diferansiasyon kombinasyonunu tanımlamak üzere *kortikal displazi* (KD) terimi kullanılmaktadır (6,14,20). Bu anlamı ile KD genel olarak korteksin herhangi bir tipteki anormal gelişimini tanımlamak için kullanılmaktadır. KD tanımı gerçekte kortikal organizasyonu içeren anormallikler için geçerlidir. Bu durumda KD terimi karışıklığa yol açmaktadır. Ayrıca histopatolojik kanıt olmadan "displazi" tanımının kullanılmasının doğru olmadığı da savunulmaktadır (6). Nöronal migrasyon anomalileri (NMA) tanımı da genellikle yanlış olarak nihai kortikal organizasyon anomalilerini tanımlamak üzere dar bir anlamda kullanılmaktadır (3). Gerçekte

NMA serebral korteksin laminer ve kolumnar yerleşiminin dezorganizasyonu ile karakterli bir grup gelişimsel bozukluklu tanımlar (7,13). Karışıklığı önlemek amacıyla serebral korteksi ilgilendiren bütün gelişimsel anomaliler için “**kortikal gelişim anomalileri**” teriminin kullanılması tercih edilmekte, “nöronal migrasyon anomalileri” ve “organizasyon anomalileri” terimlerinin ise bunlara uyan kortikogenez safhalarındaki anomalileri tanımlamak için kullanılması önerilmektedir (3).

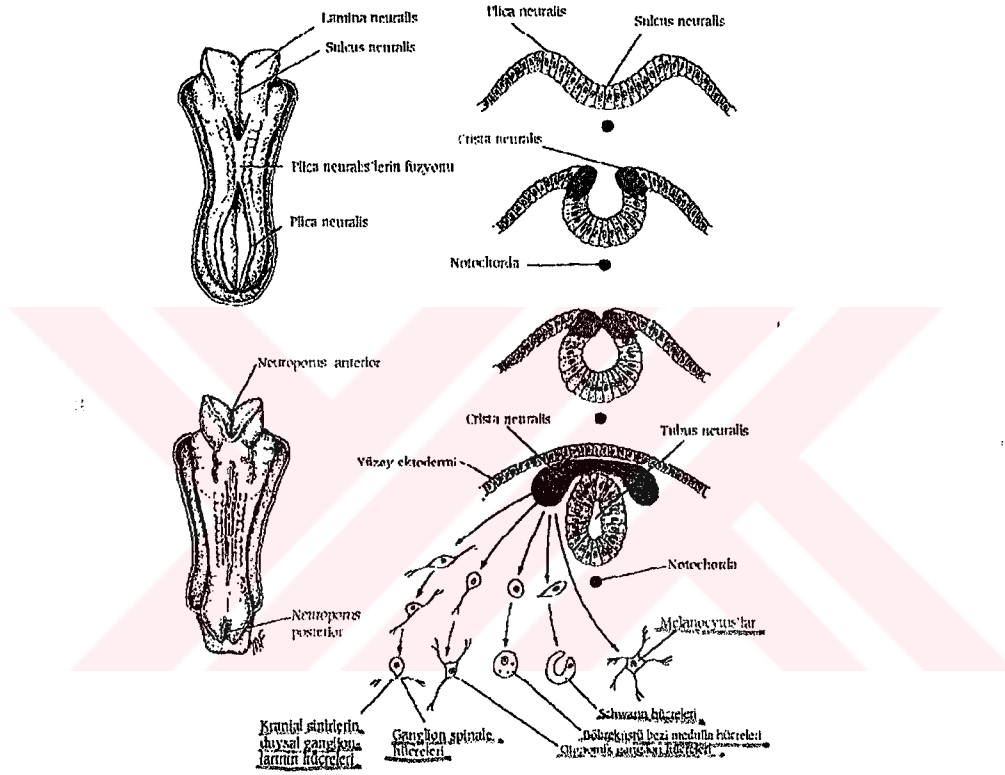
Kortikal gelişim anomalilerinin insidansını tayin etmek güçtür. Çünkü sadece nörolojik problemleri ve gelişimsel sorunları olan olgularda nörolojik görüntüleme yapılmaktadır. Lizenfali prevalansının bir milyon doğumda 11.7 olduğu bildirilmektedir (21). Fokal kortikal displaziler ve heterotopiler için benzer bir çalışma yoktur. Dirençli epilepsi nedeniyle epilepsi merkezlerine refere edilen çocukların %50’den fazlasında gelişimsel anomalilerden herhangi birinin olduğu, fokal kortikal displazinin ise dirençli nöbeti olan çocukların yaklaşık %25’inde bulunduğu bildirilmiştir (6,7).

Kortikal gelişim anomalilerinin görüntülenmesinde en geçerli yöntemin MRG olduğu ve BT’den çok daha üstün olduğu bilinmektedir (1,21,24). Bunun nedeni daha sensitif olması ve detaylı anatomik bilgi sağlamasıdır. Yeni MRG teknikleri lezyonların daha yüksek sensitivite ve spesifite ile tanınabilmelerini sağlamaktadır. Kuzniecky dirençli parsiyel epilepsisi olan 44 çocuğun kraniyal MRG bulgularını rapor ettiği çalışmasında MRG’nin %84 olasılıkla klinik ve elektrofizyolojik bulgularla uyum gösterdiğini bildirmiş ve MRG’nin epilepsi cerrahisine aday olan çocuklarda malformasyonu saptamada duyarlı bir yöntem olduğunu savunmuştur (21). Kortikal gelişim anomalilerinin tanısında son dönemde SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) ve PET (Positron Emission Tomography) incelemelerinden de sık olarak söz edilmekte ve bu yöntemlerle ilgili çalışmalar literatürde sıkça yer almaktadır (25-28). PET incelemesi ile kriptojenik infantil spazmlı olgularda kortikal displazi alanlarına uyan bölgelerde hipometabolizma saptandığı bildirilmiştir (29). Ancak bu incelemelerin tanısallık rolü hakkında henüz kesinlik kazanmış bir bilgi yoktur (26).

2.1. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN NORMAL GELİŞİMİ

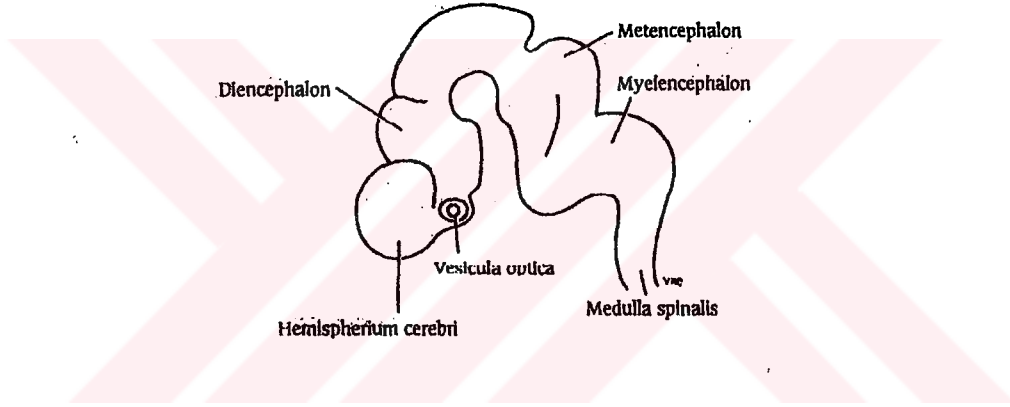
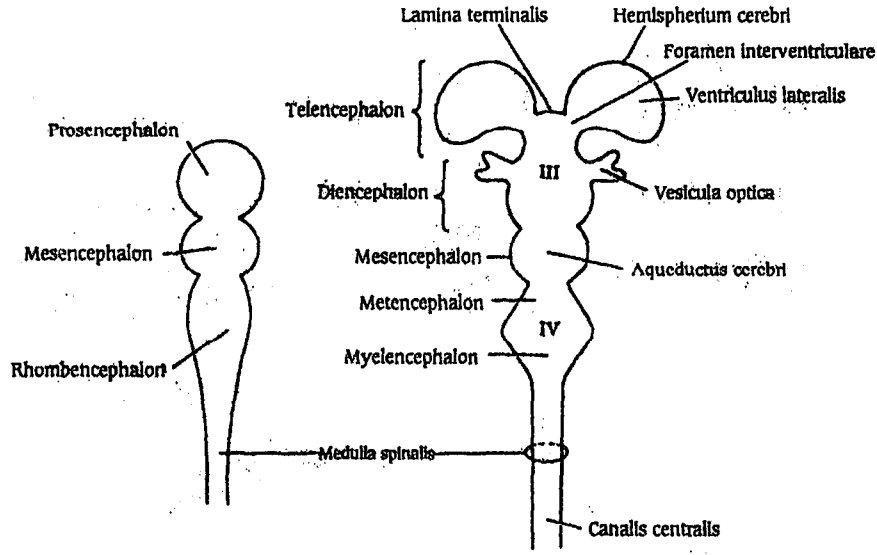
İntrauterin gelişimin 3. haftasında embriyonun dorsal yüzünde kraniyal uçtaki ektoderm *lamina neuralis* denen nöral plağı oluşturmak üzere kalınlaşır (Şekil 1) (Tablo 1). Daha sonra bu yapı üzerinde longitudinal olarak *sulcus neuralis* oluşur. *Sulcus neuralis* giderek derinleşir ve iki yanda *plica neuralis* tarafından sınırlanır. Gelişim ilerledikçe *plica neuralis*ler birbirleri ile birleşir ve *sulcus neuralis tubus neuralis* haline gelir. Bu birleşme oluğun yaklaşık orta noktasından başlar, kraniyal ve kaudal yönlere doğru devam eder. Nöral tüp boşluğu erken dönemde *neuroporus anterior* ve *neuroporus posterior* aracılığı ile amniotik

boşluk ile bağlantılıdır. Bu iki açıklıktan önce *neuroporus anterior*, iki gün kadar sonra da *neuroporus posterior* kapanır. Bu esnada *tubus neuralis* ektoderm yüzeyinin altına gömülmüştür. *Plica neuralis*lerin *sulcus neuralisi* oluşturmak üzere invaginasyonu sırasında *plica neuralisin* dış yan kenarlarını oluşturan hücreler *tubus neuralise* dahil olmayan ancak *tubus neuralis* ile yüzey ektodermi arasında yer alan bir ektodermal hücre şeridini oluştururlar. Bu ektodermal şeride *crista neuralis* denir. Bu hücreler *tubus neuralisin* etrafında her iki yanda ventrolateral olarak göç ederler. *Crista neuralis* hücreleri daha sonra spinal ve kranial sinirlerin duysal ganglionları, otonom ganglionlar, sürrenal medulla hücreleri ve melanositlere diferansiye olurlar (30).



Şekil 1: Primitif nöral tübün oluşumu

Bu esnada *tubus neuralisin* ön, yani sefalik bölümünün genişlemesi ile üç temel beyin keseciği (*vesiculae encephalicae*) olan ön beyin, orta beyin ve arka beyin kesecikleri oluşur (Şekil 2). Tübün geri kalan bölümü uzar ve çap olarak dar kalır. Buradan *medulla spinalis* gelişir.



Şekil 2: Beyin keseciklerinin oluşumu

Ön beyin vezikülü ön beyini (*prosencephalon*), orta beyin vezikülü orta beyini (*mesencephalon*) ve arka beyin vezikülü arka beyini (*rhombencephalon*) oluşturur. Embriyonal gelişimin 5. haftasında ön beyin ve arka beyin vezikülleri ikincil veziküllere bölünürler (Tablo 2). Ön beyin vezikülünden *telencephalon* ve onun ilkel serebral hemisferleri ile *diencephalon* ve ondan gelişen *vesicula optica* ve talamik yapılar oluşur. Arka beyin veziküllerinden gelecekte pons ve serebellumu oluşturacak olan *metencephalon* ve medulla oblongatayı oluşturacak olan *myelencephalon* gelişir (30).

Tablo 1: SSS gelişiminin majör evreleri ve oluşabilecek anomaliler

Evre	Oluştığı pik zaman	Beyindeki majör morfolojik oluşum	Anomali
Uterin implantasyon	1. hafta		
3 tabakanın ayrışması	2. hafta	Nöral tabaka	Enterojen kist / fistül
Dorsal indüksiyon Nörolasyon	3-4. hafta	Nöral tüp ve nöral krestin oluşumu, ön ve arka nöroporların kapanması (24. ve 29. günler)	Anansefali, ansefalosel, spina bifida, meningosel
Kaudal nöral tüp formasyonu	4-7. hafta	Kordun kanalizasyonu	Diastomatomiyeli, Dandy-Walker sendromu, serebellar hipoplazi
Ventral indüksiyon	5-6. hafta	Ön beyin ve yüzün oluşumu	Holoprozensefali
Nöronal ve glial proliferasyon	8-16 hafta	Ventriküler zonda hücre proliferasyonu	Mikrosefali, megalensefali
Migrasyon	8-24 hafta	Radial nöron göçü, korpus kallozumun oluşumu	Lizensefali-agiri-pakigiri, glial heterotopi, bazı mikrogiriler, korpus kallozum agenezi
Organizasyon	24. haftadan postnatal döneme kadar	Geç migrasyon, kortikal nöronların yerleşim ve tabakalanması, sinaptogenez glial proliferasyon ve diferansiyasyon	Minör kortikal displaziler, dendritik / sinaptik anomaliler, bazı mikrogiri formları

Tablo 2: Gelişen beyinin ilk bölümleri

Temel vezikül	Temel bölüm	Alt bölüm	Gelişmiş yapılar
Ön beyin vezikülü	Prosencephalon	Telencephalon Diencephalon	Serebral hemisferler, bazal nukleuslar, hipokampus Talamus, hipotalamus, infundibulum, vesikula optika
Orta beyin vezikülü	Mesencephalon	Mesencephalon (orta beyin)	Tektum, tegmentum, krus serebri
Arka beyin vezikülü	Rhombencephalon	Metencephalon Myelencephalon	Pons, serebellum Medulla oblongata

2.2. SEREBRAL KORTEKSİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

NÖRONAL MİGRASYON NASIL OLUŞUYOR?

Serebral korteksin oluşumu nöral tübün rostral ucunun kapanmasından hemen sonra başlar ve üç evrede gerçekleşir (7,31). Birbirlerinden kesin sınırlarla ayırt edilemeyen bu evreler şunlardır:

1)Proliferasyon: Nöronal prekürsör hücrelerin germinal zonlarda proliferasyon olarak genç nöron ve glia hücrelerine diferansiyasyonu

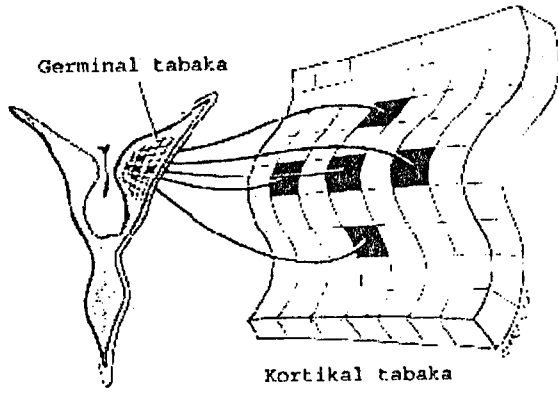
2)Migrasyon: Postmitotik immatür nöronların ventriküler zondan serebral kortekse göçü

3)Organizasyon: Kortikal laminasyon, sinaptogenez ve apoptoz ile hücrelerin aksonal ve dendritik dallanmalarla korteks içinde vertikal ve horizontal organizasyonu

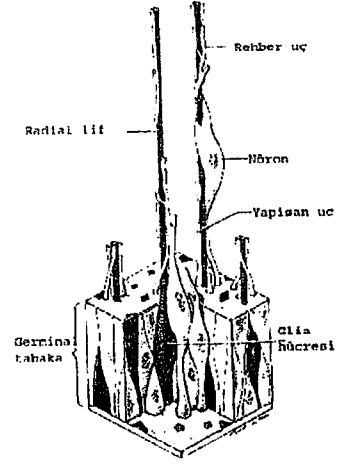
Kortikal nöronal migrasyon birkaç ay süren iki büyük göç dalgası sonucu gerçekleşir. İlk göç dalgasındaki nöronlar 6. gebelik haftasında oluşurlar ve 7-8. haftada göç ederler. Onuncu haftada bu hücrelerin primitif kortekste oluşturduğu tabaka ikiye ayrılır. Biri sonradan 1. kortikal tabakaya dönüşecek olan *süperfisyel marginal zon*, diğeri kortikal sinaptik afferent ve efferent bağlantıların oluşumunda çok önemli rol oynayan *transiyent nöronal tabakalardır* (6,32,33).

İkinci ve daha büyük olan göç dalgası 10. gebelik haftasında ventriküler zonda oluşan genç nöronlar tarafından gerçekleştirilir ve 11. haftada başlar. Bu göç 12-14. haftalarda maksimuma ulaşır ve 16. haftada ventriküler zondaki hücreler tükeninceye dek devam eder. Nöronal migrasyonun küçük dalgalar halinde 25. haftaya kadar devam ettiği bildirilmektedir (33). Nöronlar kortekste nihai yerlerine ulaştıktan sonra diferansiyasyon olmaya devam ederler. Akson ve dendritleri gelişir ve diğer nöronlarla sinaptik bağlar kurarlar (6).

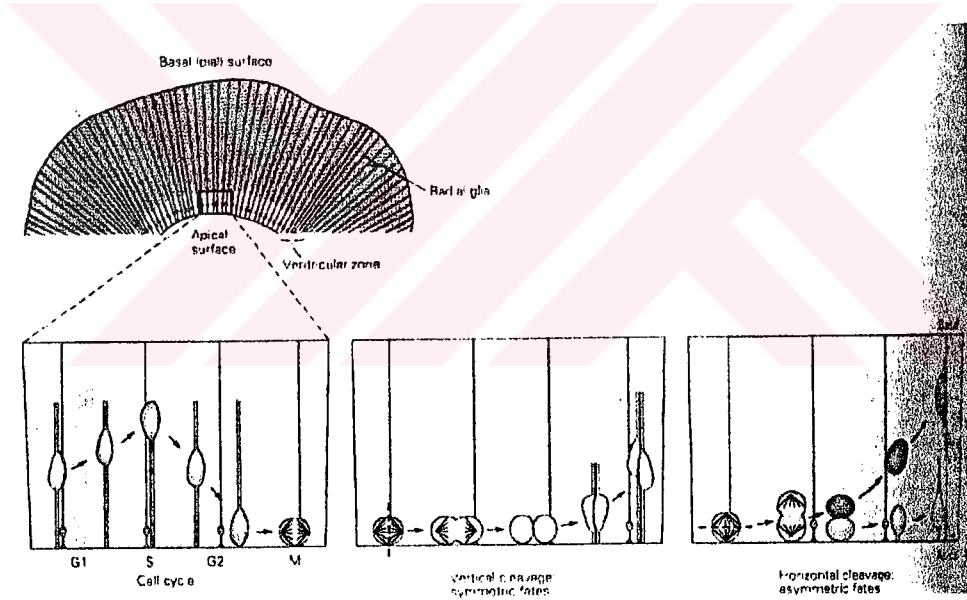
Serebral korteksi oluşturacak nöronlar, korteksteki göç edecekleri son noktaya hemisferin tüm kalınlığı boyunca endodermal yüzeyden piaya kadar ışınal olarak uzanım gösteren özel glia lifleri rehberliğinde ulaşırlar (Şekil 3,4). Bu glial rehberler 3-10 radial liften oluşan gruplar halinde bulunurlar. Glial hücrelerin uzun kısımları pial membrana uzanarak sonlanır ve ventriküllerin yüzeyi ile pia arasında bir köprü oluşturur (Şekil 5). Nöron göçü tamamlandıktan sonra radial glial lifler matür astrositler, oligodendrositler ve endodermal hücrelere dönüşürler (6,15).



Şekil 3: Germinal tabakada proliferen hücrelerin kortikal tabakadaki nihai lokalizasyonları



Şekil 4: Göç eden nöronların radial glial liflerle olan ilişkisi



Şekil 5: Nöronların radial glial rehberler boyunca kortikal tabakaya göçü

Klasik çalışmalar serebral korteksin "içten dışa" oluştuğunu göstermektedir. Erken oluşup göç eden nöronların derin tabakalarda, daha geç oluşup göç edenlerin ise önceden yerleşmiş nöronları geçerek yüzeyel tabakalarda yerleştikleri gösterilmiştir (15,33).

Migrasyonun gerçek mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber nöronların radial glial liflerin yüzeyindeki bazı spesifik kimyasal belirleyicilerle etkileşmeleri sonucu oluştuğu düşünölmektedir. Glia-nöron etkileşimini sağladığı sanılan nöronal ve glial glikoproteinlerden bazıları laminin, sitotaktin, astrotaktin ve NgCAM'dır. Bu glikoproteinlerin göç koridoru boyunca ekspresyonlarının değişken olduğu ve bunlara karşı oluşturulan antikorların nöronları göç yollarının değişik seviyelerinde bloke ettikleri gösterilmiştir (6,31).

Nöronlar serebral korteksteeki son lokalizasyonlarına ulaştıktan sonra organizasyon süreci başlar. Doğumdan sonra da devam eden bu süreçte nöronlar tabakalanma gösteren bir düzende yerleşirler ve diğer nöronlarla sinaptik bağlantılar kurarlar (15,31,34,35).

2.3. KORTİKAL GELİŞİM ANOMALİLERİNİN ETİYOPATOGENEZİ:

Kortikal gelişim anomalilerinin çoğunun etiyojisi bilinmemektedir. Gelişmekte olan beyine genetik ve çevresel faktörlerin zarar vermesi ile ortaya çıktıkları sanılmaktadır (1-3,6,15).

Genetik faktörler:

Bazı nöronal migrasyon anomalilerinin genetik orjinli olduğu bilinmektedir. Tip 1 lizensefali ve Miller-Dieker sendromu birlikteliği bunlardan en iyi tanımlanmış olanıdır (6,7,9,15,31). Lizensefali ile birlikte 25'ten fazla genetik sendrom tanımlanmıştır (1,6,36,37). Bunlardan X'e bağlı dominant geçişli farklı iki malformasyon bildirilmiştir:

- 1) Bant heteropi ve X'e bağlı lizensefali
- 2) Bilateral periventriküler nodüler heterotopi

X'e bağlı lizensefalinin erkeklerde klasik lizensefaliye ve kızlarda ise daha çok subkortikal bant heterotopiye neden olduğu rapor edilmiştir (6,38,39). Bağlantı Xq22.3 üzerinde gösterilmiştir (33). Pınard annede subkortikal bant heterotopi ve erkek çocuklarda lizensefali ile giden iki aile bildirmiştir (36). Lizensefali tip I ve bant heterotopinin tek bir malformasyon yelpazesi sergilediği düşünölmektedir. Bu gen ürününün nöronal migrasyonun tüm major yolları etkilendiğine göre beyinde çok kritik bir zamanda eksprese edildiği sanılmaktadır (6). Dobyns ve ark. X'e bağlı lizensefali ve kromozom 17 ile ilişkili lizensefali genlerinin fonksiyonel olarak birbirleri ile bağlantılı olduklarını savunmuş, bu iki gen ürününün migrasyonda görevli diğer bir grup gen üzerinde düzenleyici etkisinin olduğunu bildirmiştir (33).

Aşağıda bazı nöronal migrasyon anomalilerinden sorumlu olduğu bildirilen genler, kromozom lokalizasyonları ve gen ürünü proteinlerin muhtemel fonksiyonları görülmektedir (1).

Hastalık	Kromozom lokalizasyonu	Gen ürünü	Proteinin fonksiyonu
Tip I lizensefali * Miler-Dieker sendromu * İzole lizensefali sekansı * X'e bağlı lizensefali / Subkortikal bant heterotopi	17p13.3 17p13.3 Xq22.3-q23	LIS1=PAFAH1B1 LIS1=PAFAH1B1 Doublecortin	Mikrotubul-bağlı protein Mikrotubul-bağlı protein Mikrotubul-bağlı protein (Sinyal iletimi)
Tip II lizensefali * Fukuyama hastalığı * Kas-göz-beyin hastalığı * Walker-Warburg sendromu	9q31-33 1p32-p34 ?	Fukutin ? ?	Ekstrasellüler matriks proteini
Polimikrogiri * Zellweger sendromu	10 farklı gen		Peroksizomal enzimler
Nöronal heterotopi * Bilateral periventriküler * Nodüler heterotopi	Xq28	Filamin 1	Aktin-bağlı fosfoprotein Migrasyon, kemotaksis ve hücre şeklinin korunması
Diğer anomaliler * Kallmann sendromu	Xp22.3	KAL1	Nöronal hücre adezyonu

Teratojenik Faktörler:

İnfeksiyon veya iskemi gibi radial glial lifleri ya da germinal bölgeyi hasara uğratan destrüktif olaylar, nöronların glial lifler boyunca kemotaksisini inhibe eden eksojen veya endojen toksinler migrasyon anomalilerine neden olabilir. Migrasyon defekti oluşturacak çevresel faktörlerin migrasyonu 16. gestasyonel haftadan önce etkilediğine inanılmaktadır. Ancak bazı araştırmacılar intrauterin enfeksiyonlar, özellikle CMV enfeksiyonundan sonra polimikrogiri oluşabildiği ve 5-6. gebelik ayları gibi daha geç dönemde postmigratuvar bir mekanizmanın olabileceğinden söz etmektedirler (7,40,41). Girus anomalileri virusun nöronlar üzerine olan direkt etkisi ile ya da dolaşım bozukluğu gibi durumlara yol açması sonucu olabilir. İyonize radyasyon ve cıva zehirlenmesi ile nöronal migrasyon defekti, özellikle glionöral heterotopi ve şizensefali arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (6,42). Barkowich yüzeysel zararlanmaların polimikrogiriye, tüm kortikal kalınlık boyunca olanların ise şizensefaliye neden olduklarını bildirmiştir (31). Fetal alkol sendromunda ve plasental

perfüzyon yetmezliğine neden olan intrauterin olaylarda agiri, pakigiri, polimikrogiri ve bilateral perisilvian displazi rapor edilmiştir (6,7,40,43).

Eşlik Eden Sendromlar:

Serebral kortikal gelişim anomalileri ile birliktelik gösteren geniş bir somatik malformasyon grubu bilinmektedir (Tablo 3) (1-3,6,31). Bunlardan en iyi bilineni tip 1 lizensefali ile Miller-Dieker sendromu birlikteliğidir. Belirgin oksiput, geniş burun kökü, epikantuslar ile tipik yüz görünümü, mental retardasyon, hipotoni, mikrosefali ve 4 tabakadan oluşmuş korteks ile karakterlidir (44-46).

Tip 2 lizensefali korteksin normaldeki tabakalı yapısının hiç oluşmaması ve bunun yanında hidrosefali, Dandy-Walker malformasyonu gibi beyin sapı ve serebellumu ilgilendiren anomalilerle karakterlidir. Bu tip lizensefaliye üçü de otozomal resesif geçişli olan Walker-Warburg sendromu, Fukuyama konjenital muskuler distrofisi ve kas-göz-beyin (MEB) sendromunda rastlanmaktadır (32,47).

Hemimegalensefali Ito'nun hipomelanozisi, sebace nevüs sendromu gibi bazı nörokutan sendromlarda görülebileceği gibi Klippel-Trenaunay-Weber sendromunda da rapor edilmiştir (48,49).

Kortikal displazilerle birlikteliği bildirilen diğer bazı sendromlar Adams-Oliver sendromu ve Seckel sendromudur (47,50,51).

Tuberoz sklerozun (TS) kortikal displaziler arasında özel bir yeri vardır. TS bir veya birden fazla organı etkileyen hücresel proliferasyon, diferansiyasyon ve organizasyon bozukluğu ile giden bir multisistem hastalığıdır. TS kompleksinden en az iki mutant genin sorumlu olduğu sanılmaktadır. TS tip 1 geni 9., tip 2 geni ise 16. kromozom üzerinde gösterilmiştir. TS'un patogenezinin kortikal tuberler ve periventriküler subependimal nodüllerin oluşumuna neden olan nöral ve glial diferansiyasyon ile migrasyon anomalilerinin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Fokal kortikal displazili olguların TS kompleksindeki kortikal tüberlerle aynı tabakalanma bozukluğu ve balon hücrelerden oluşan histolojik yapıyı gösterdikleri, bunun TS'un "forme fruste" denen silik bir tipi olduğuna inanılmaktadır (2,3,6,13,52).

Aicardi sendromu ağır migrasyon anomalileri, periventriküler ve subkortikal heterotopiler, polimikrogiri, korpus kallozum agenezi ve koroid pleksus kistleri gibi kompleks malformasyonlarla karakterli X'e bağlı dominant geçişli bir hastalıktır. Klinik olarak infantil spazmlar, genellikle parsiyel olan nöbetler ve değişik derecelerde mental retardasyon ile karakterlidir (53).

Tablo 3: Nöronal migrasyon anomalilerine eşlik eden sendromlar

Metabolik sendromlar	Kromozomal sendromlar
Zellweger sendromu	Trizomi 13
Neonatal adrenolökodistrofi	Trizomi 18
Glutarik asidüri tip II	Trizomi 21
Menkes çelik saç sendromu	4p delesyonu
GM2 gangliosidozis	17p13 delesyonu (Miller-Dieker sendromu)
Nöromuskuler sendromlar	İskelet displazileri
Walker-Warburg sendromu	Tanatoforik displazi
Fukuyama konjenital kas distrofisi	Diğer SSS displazileri
Kas-göz-beyin hastalığı	Aicardi sendromu
Miyotonik distrofi	Joubert sendromu
Ön boynuz artrogripozis	İdyopatik lizensefali sekansı
Multipl konjenital anomali sendromları	Hemimegalensefali
Smith-Lemli-Opitz sendromu	Nörokutan sendromlar
Potter sendromu	İnkontinentia pigmenti
Cornelia de Lange sendromu	Nörofibromatozis tip I
Meckel-Gruber sendromu	Ito'nun hipomelanozisi
Oral-fasiyal-dijital sendrom	Ensefalokraniokutanöz lipomatozis
Coffin-Siris sendromu	Tuberoz skleroz
Klippel-Trenaunay-Weber sendromu	Epidermal nevus sendromu
Proteus sendromu	
Angelman sendromu	
Rubinstein-Taybi sendromu	
Waardenburg sendromu	
Noonan sendromu	
Ehlers-Danlos sendromu	
Seckel sendromu	
Adams-Oliver sendromu	

Tablo 4'te bazı genetik sendromlardaki serebral malformasyonlar görülmektedir.

Tablo 4: Kortikal gelişim anomalilerine eşlik edebilen sendromlardaki serebral malformasyonlar

Sendrom	Serebral malformasyonun tipi
Miller-Dieker	Düz beyin yüzeyi, dört tabakalı korteks (tip I lizensefali), frontal ve temporal operküllerin gelişmemiş olması, beyaz cevher heterotopileri
Walker-Warburg	Yer yer pakigiri ve/veya polimikrogiri ile birlikte diffüz agiri, belirgin kortikal tabakalaşmanın olmaması (tip II lizensefali), beyaz cevherde miyelinizasyon geriliği ile birlikte heterotopi alanları, hidrosefali, Dandy-Walker malformasyonu
Fukuyama konjenital muskuler distrofisi	Tip II lizensefali
Kas-göz-beyin hastalığı	Tip II lizensefali
Zellweger	Pakigiri ve özellikle perisilvian yerleşimli polimikrogiri, heterotopi
Angelman	İrregüler giruslar, küçük beyin, beyaz cevherde ektopik nöronlar
Wolf-Hirschhorn (4p-)	Küçük beyin, artmış girus sayısı, beyaz cevher heterotopileri, ince korpus kallozum
Rubinstein-Taybi	Kalın serebral korteks, normal stratifikasyonun kaybı, anormal giral patern, korpus kallozumun parsiyel agenezi
Brachmann-De Lange	Azalmış girus formasyonu, myelin formasyonunda belirgin gerilik
Smith-Lemli-Opitz	Mikrosefali, sulkus ve girusların yetersiz oluşumu, polimikrogiri, frontal lop hipoplazisi
Waardenburg	Periventriküler nodüler gri cevher heterotopileri
Noonan	Diffüz pakigiri alanları
Ehlers-Danlos	Periventriküler gri cevher heterotopileri
Aicardi	Ağır migrasyon anomalileri, periventriküler ve subkortikal heterotopiler, polimikrogiri, korpus kallozum agenezi ve koroid pleksus kistleri
Seckel	Girus hipoplazisi, pakigiri, korpus kallozum agenezi
Klippel-Trenaunay-Weber	Hemimegalensefali
Proteus	Hemimegalensefali
Adams-Oliver	Kortikal displazi, ensefalosel, mikrosefali
Hypomelanosis of Ito	Diffüz pakigiri, gri cevher heterotopileri, kortikal laminasyonun kaybı

2.4. KORTİKAL GELİŞİM ANOMALİLERİNİN SINIFLANDIRILMASI:

Ekstrem bir çeşitlilik yelpazesi gösteren kortikal gelişim anomalileri, nöroradyoloji ve moleküler genetikteki büyük gelişmelere karşın henüz tam olarak anlaşılacaklardır. Sınıflandırılmaları güçtür ve halen herkes tarafından kabul edilmiş standart ve rasyonel bir sınıflandırma sistemi yoktur (6,54). Bunun sonucu olarak radyolojik veya histopatolojik incelemelerde birbirinin aynı olan malformasyonlar için nörolog, patolog ve radyologlar tarafından farklı adlandırmalar kullanılabilenekte, bu da karışıklığa yol açmaktadır. Örneğin *nöronal migrasyon hastalıkları*, *nöronal heterotopiler* ve *kortikal displazi* terimleri sıklıkla ve yanlış olarak birbirinin yerine kullanılmaktadır. Klinik, nörolojik görüntüleme ve nöropatolojik incelemeler arasında daha iyi korelasyonlar sağlanıncaya kadar bu antiteler arasındaki farkların açıklığa kavuşmasının pek olası görünmediği savunulmaktadır (55).

Kortikal gelişim anomalilerinin:

- 1)Nöronal proliferasyon bozuklukları
- 2)Nöronal migrasyon bozuklukları
- 3)Nöronal organizasyon bozuklukları,

şeklindeki embriyolojik temele dayalı oldukça basit bir sınıflandırması bu hastalıkları anlamada kolaylık sağlayabilir. Ancak birbirinden kesin sınırlarla ayırt edilemeyen durumlar söz konusudur. Ayrıca bu bozukluklara sinaptogenez, programlanmış hücre ölümü, miyelinizasyon ve gliogenez gibi kortikogenezin diğer gelişim basamaklarının da eşlik etmesi, sınıflandırmanın bundan çok daha kapsamlı olması gerektiğini telkin etmektedir.

Gerçekte kortikal formasyonun farklı basamaklarının birbirinden bağımsız olmayıp içiçe geçtikleri bilinmektedir (1,6). Prekürsör hücrelerin kaderi migrasyona başlamalarından çok önce belirlenmiştir ve sonraki migrasyon ve organizasyon aşamaları buna göre gerçekleşir. Tuberoz skleroz ve bazı kortikal displazi tiplerinde olduğu gibi, anormal olan hücreler ulaşmaları gereken normal yerlerine göçmezler. Benzer şekilde hücre proliferasyon anomalileri de sıklıkla pakigiri veya agiri gibi migrasyon anomalileri ile birliktelik gösterir. Sonuçta her hasta bireysel olarak değerlendirildiğinde hangi kortikal gelişim basamağına ait bir anomalinin mevcut olduğunun belirlenmesi güçlük yaratabilir. Ayrıca aynı beyinde birden fazla tipte kortikal gelişim anomalisi bir arada bulunabilir. Bu gibi faktörler sınıflandırmayı güçleştirmektedir. Halen değişik araştırmacılar tarafından embriyolojik, genetik, nörolojik görüntüleme ve histopatolojik kriterlerin geçerli olduğu birbirinden farklı sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır (54). Embriyolojik gelişime dayanan bir sınıflandırma aşağıda verilmiştir (2):

Tablo 5: Kortikal gelişim anomalilerinin embriyolojik sınıflandırması

1. Nöronal proliferasyon anomalileri
Megalensefali
Mikrosefali
2. Nöronal migrasyon anomalileri
Lizensefali
Pakigiri
Şizensefali
Porencefali
3. Nöronal heterotopiler
Periventriküler (subependimal) heterotopi
Subkortikal heterotopi
Laminer (bant heterotopi)
Nodüler heterotopi

Nöropatolojik verilere dayanan sınıflandırmaların invaziv oldukları ve ancak az sayıdaki seçilmiş hasta gruplarında elde edilebildiğinden kullanımlarının pratik olmadığı görüşü hakimdir (54). Buna karşılık nöroradyolojik görüntüleme bulguları esas alınarak yapılan sınıflandırmalar, hastaların tümünde beynin tamamının detaylı olarak ve çok kolay bir şekilde görülebilir olması nedeniyle klinisyenler tarafından daha çok kabul görmekte ve daha sık kullanılmaktadır. Bu tip sınıflandırmalarda kortikal gelişim anomalilerinin yaygınlıkları gözönüne alınmaktadır (Tablo 6) (6).

Tablo 6: Kortikal gelişim anomalilerinin nöroradyolojik olarak sınıflandırılması

1)Diffüz kortikal displaziler
Agiri / Pakigiri / Lizenzefali
Subkortikal laminer heterotopi
2)Bilateral kortikal displazi
Bilateral perisilvian displazi
Heterotopi
Şizensefali
3)Fokal kortikal displaziler
Pakigiri
Polimikrogiri
Şizensefali
Heterotopi
4)Hemisferik
Hemimegalensefali

Barkowich ve ark. 1996'da yeni bir sınıflama önermişlerdir. Bu sınıflamada anomalileri önce kortikal formasyonun proliferasyon, migrasyon ve organizasyon şeklindeki üç embriyolojik basamağını göz önüne alarak sınıflandırmışlar, daha sonra lezyonları bu başlıklar altında radyolojik görünüm ve yaygınlıklarına göre tekrar gruplandırmışlardır (Tablo 7). Bu yazarlar şimdiye kadar tanımlanmış tüm malformasyonların kendi oluşturdukları sınıflama içinde yer bulabileceğini savunmuşlar, ancak her şeye rağmen bu hastalıklarla ilgili yeterli genetik ve embriyolojik veriler gelene dek sınıflandırmada esnek olunmasının gerekliliğini de bildirmişlerdir (54).

Tablo 7: Kortikal gelişim anomalilerinin embriyolojik ve radyolojik sınıflandırması

Kortikal Gelişim Malformasyonları

I. Anormal nöronal ve glial proliferasyona bağlı malformasyonlar

A. Jeneralize

- 1) Azalmış proliferasyon-Mikrolizensefali
 - a) İnce korteks
 - b) Normal korteks
- 2) Artmış proliferasyon
- 3) Anormal proliferasyon

B. Fokal veya multifokal

- 1) Azalmış proliferasyon
- 2) Artmış proliferasyon
- 3) Anormal proliferasyon
 - a) Nonneoplastik
 - i) Tuberoz skleroz
 - ii) Balon hücreli fokal kortikal displazi
 - iii) Hemimegalensefali
 - a-İzole
 - b-Nörokutanöz sendromlarla birlikte
(epidermal nevus sendromu, hypomelanosis of Ito, nörofibromatozis tip I)
 - iv) Fokal "transmantle" displazi
 - b) Neoplastik
 - i) DNET
 - ii) Ganglioglioma
 - iii) Gangliositoma

II. Anormal nöronal migrasyona bağlı malformasyonlar

A. Jeneralize

- 1) Klasik (Tip 1) lizensefali (ağiri-pakigiri spektrumu)
 - a) Kromozom-17 ile ilişkili
 - i) Miller-Dieker sendromu
 - ii) İzole lizensefali sekansı
 - b) X'e bağlı
 - i) X'e bağlı lizensefali
 - ii) Subkortikal bant heterotopi
 - c) Diğer loküsler
 - i) İzole lizensefali sekansı
 - ii) Diğer sendromlar
- 2) "Cobblestone" (Tip 2) lizensefali
 - a) Fukuyama konjenital musküler distrofisi
 - b) Walker-Warburg sendromu
 - c) Kas-göz-beyin hastalığı
- 3) Lizensefali (diğer sınıflandırmalara girmeyen)
- 4) İeterotopi
 - a) Subependimal
 - i) X'e bağlı (bilateral periventriküler nodüler heterotopi)

- u)Sporadik
- b)Subkortikal
- c)Kortikal tutulum(simetrik)
- d)Marginal glionöral heterotopi
- B. Fokal veya multifokal nöronal migrasyon anomalileri**
- 1)Fokal agiri / pakigiri (parsiyel lizensefali)
 - a)Bilateral posterior
 - b)Bilateral parietal
- 2)Fokal veya multifokal heterotopi
 - a)Fokal subependimal nodüler
 - b)Fokal subkortikal nodüler
 - c) Fokal mikst subkortikal / subependimal nodüler
 - d) Kortikal tutulum (unilateral)
 - e) Marginal glionöral heterotopi
 - i)Fetal alkol sendromu
 - ii)Diğer
- 3)Kortikal organizasyon anormallikleri ile birlikte fokal veya multifokal heterotopi
 - a) Fokal subependimal nodüler
 - b) Fokal subkortikal nodüler
 - c) Fokal mikst subkortikal / subependimal nodüler
 - i)Aicardi sendromu
 - ii)Peroksizomal hastalıklar
 - iii)Multipl açıl KoA dehidrogenaz eksikliği
 - d) Kortikal tutulum (unilateral veya simetrik)
 - e) Marginal glionöral heterotopi
- 4)Artmış tek ektopik beyaz cevher nöronları
- III. Anormal kortikal organizasyona bağlı malformasyonlar**
- A. Jeneralize**
- 1)Polimikrogiri
- B. Fokal veya multifokal**
- 1)Polimikrogiri / şizensefali
 - a)Bilateral simetrik polimikrogiri
 - i) Bilateral anterior polimikrogiri
 - ii) Bilateral perisilviyan polimikrogiri
 - iii) Bilateral posterior polimikrogiri
 - b)Asimetrik polimikrogiri
 - c)Şizensefali ve mikst polimikrogiri / şizensefali
- 2)Balon hücreler olmaksızın fokal veya multifokal kortikal displazi
- 3)Mikrodisgenesis
- IV. Sınıflandırılmayan diğer kortikal gelişim malformasyonları**

2.5. NÖRONAL MİGRASYON ANOMALİLERİ:

Etkenin zaman ve şiddetine bağlı olmak üzere nöronal migrasyon anomalileri heterotopiler, agiri-pakigiri kompleksi (lizensefali), şizensefali, hemimegalensefali veya polimikrogiri gibi majör anomaliler şeklinde olabileceği gibi, kortikal laminasyon anormalliği veya mikrodizgenesis tipindeki minör anomaliler tarzında da görülebilir (1-3,5-7). Bu lezyonlar unilateral veya bilateral olabilir. Yaygınlık açısından ise diffüz, multifokal veya lokalize görünüm verebilirler.

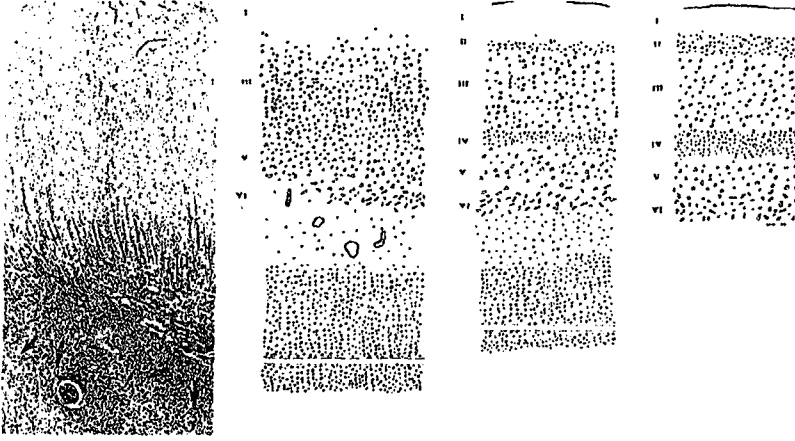
2.5.1. AGİRİ-PAKİGİRİ KOMPLEKSİ:

Agiri-pakigiri kompleksi, lizensefalide olduğu gibi kortikal sulkusların tam veya tama yakın yokluğundan fokal pakigiriye dek uzanan bir malformasyon yelpazesidir (1,6-8).

Agiri sözcük anlamı ile kortekste girusların yokluğunu tanımlar. Gerçekte çoğu “agirik” beyinde az da olsa girus formasyonu gösteren alanlar mevcuttur (15).

Pakigiri beyin tümünde veya bazı bölgelerinde geniş ve yüzeysel giruslarla birlikte azalmış sayıda sulkusu tanımlar. Pakigiri agirinin daha hafif bir formudur (8). Bu çocuklar lizensefalili çocukların klinik özelliklerinin çoğunu gösterirler. Histopatolojik olarak hem agiri, hem de pakigiri alanları “dört tabakalı” korteks yapısındadır. Pakigiri histolojik olarak tip I lizensefaliye benzer, ancak II. ve IV. tabakalarda küçük nöronlar bulunur ve derin yerleşimli hücreden fakir tabaka yoktur. Bu da migrasyonun daha geç aşamaya erişebildiğini telkin etmektedir. Agirinin intrauterin 11-13. haftalarda, pakigirinin ise 13 hafta ve sonrasında nöronal migrasyondaki bir defekt sonucu meydana geldikleri sanılmaktadır (56).

Lizensefali ise hiç girusu bulunmayan “düz beyin” anlamına gelmekte ve agiri-pakigiri olgularının ekstrem bir kısmında görülen en ağır malformasyon grubunu tanımlamak için kullanılmaktadır. Lizensefali terimi aslında patolojik bir tanımdır ve sulkasyon göstermeyen beyin makroskobik görünümünün adıdır. Bazı yazarlar agiri ile eş anlamlı olmak üzere “komplet lizensefali” ve agiri-pakigiri tablosu için de “inkomplet lizensefali” tanımlarını kullanmaktadırlar. Agiri, pakigiri ve lizensefali aynı malformasyonun alt grupları olarak kabul edilmektedir (1-6).



Şekil 6: Normal, pakigirik ve lizensefalik korteksin histopatolojisinin şematik görünümü

Dobyns ve ark. 1992’de izole lizensefali sekansı olan 65 olguluk bir seri yayınlamışlardır. Yazarlar ilk olarak bu rapor ile lizensefalinin bir giral malformasyon yelpazesi sergilediğini bildirmiş ve lizensefalileri MRG’lerde görülen sulkus sayısına göre ağırdan hafife 4 derece olacak şekilde morfolojik olarak sınıflandırmışlardır (9). Daha sonra aynı araştırmacılar subkortikal bant heterotopileri de ekleyerek bu derecelendirme sistemini daha da geliştirmişler ve lizensefalili olguları 1-6 şeklinde derecelendirmişlerdir (57). Bunlardan sadece 1-2. dereceler lizensefali tanımını tam olarak karşılamaktadır, 3-4. dereceler pakigiri olarak kabul edilmektedir. 5-6. dereceler ise pakigiri ile birlikte olan veya olmayan subkortikal bant heterotopileri içermektedir (tablo 8).

Tablo 8: Ağiri-pakigiri kompleksinin morfolojik klasifikasyonu

Derece	Tanım
1	Görüntüleme veya otopside komplet agiri (yüzeyel sığ kıvrımlar bulunabilir)
2	Frontal ve temporal uçlar, bazen de frontal lopların medial ve bazal yüzeylerine sınırlı birkaç sulkus ile birlikte geniş agiri alanları
3	Geniş agiri ve pakigiri alanları (genellikle pakigiri frontalde, agiri ise santral ve parietal konveksite bölgesindedir)
4	Agiri alanları olmaksızın geniş pakigiri alanları
5	Mikst pakigiri ve subkortikal bant heterotopi
6	Subkortikal bant heterotopi

Dobyns 1999'da önceden tanımladığı 6 dereceyi kendi içinde alt gruplara ayırarak daha detaylı bir derecelendirme önermiştir. Bu derecelendirme sisteminin erken tanı ile mental gelişim, nöbet prognozunun belirlenmesi ve rehabilitasyonun planlanmasında yararlı olacağı bildirilmektedir (58).

Bazı olgularda MRG'de pakigiri olarak görülen girasyon anomalilerinin histopatolojik olarak aslında polimikrogiri oldukları saptanmıştır. Bu nedenle histopatolojik bulgu olmadıkça bu lezyonları isimlendirirken iki ismin birlikte kullanılmasının daha doğru olacağını savunan yazarlar vardır (59,60). Lizenfalik lezyonların pakigiri veya polimikrogiri gibi nonlizenfalik lezyonlara göre MRG'de tanımlanmaları daha kolay ve güvenilirdir.

2.5.1.1. Lizenfalik kortikal migrasyon anomalileri:

Lizenfali agiri-pakigiri spektrumundaki en ağır malformasyondur (7,44,58). Bazı tipleri tanımlanmıştır:

Tip I Lizenfali:

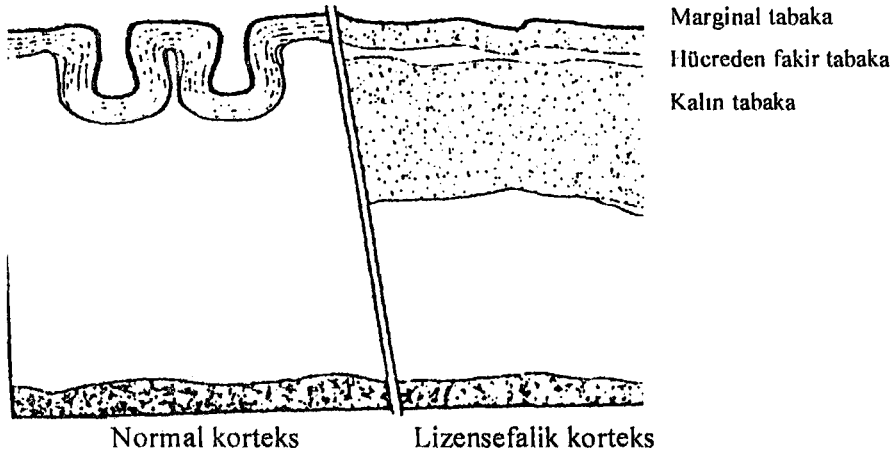
Klasik lizenfali veya Bielschowsky tipi lizenfali olarak da bilinir. Gebeliğin yaklaşık 10-14. haftaları arasında anormal nöronal migrasyondan kaynaklanır. Beyin sıklıkla küçüktür, ventriküller genişlemiştir. Sadece primer, bazen de birkaç sekonder girus bulunur. Sulkusların yokluğundan ötürü damarlar tortülyöz yapıdadır ve bu durum anjiyografide spesifik bir görünüme yol açarak tanıda kullanılmaktadır. Korteks anormal kalındır, beyaz cevher ventriküllerin etrafında dar bir şerit şeklinde görülür. Korteks tipik olarak 4 tabakadan oluşur (şekil 7):

1. tabaka normal beyindeki moleküler tabakaya uyan hücreden fakir yüzeyel tabakadır.

2. tabaka normalde daha derinde yerleşmiş olması gereken büyük piramidal hücreleri içeren dar, hücreden zengin tabakadır.

3. tabaka ince, hücreden fakir veya tamamen asellüler gevşek yapıda bir tabakadır.

4. tabaka ise en altta bulunan, tabanları bazen ventrikül duvarına dek ulaşabilen küçük ektopik nöronların oluşturduğu kalın bant tabakasıdır (1-5,7).



Şekil 7: Normal ve lizensefalik korteksin şematik görünümü

Lizensefalide korteks 13 haftalık bir fetüs korteksinin makroskopik ve mikroskopik görünümünü yansıtır. Medullada nukleus olivariusun ektopisi karakteristiktir. Nukleus dentatus da anormal kıvrımlanma gösterir, piramidler hipoplastiktir ya da hiç gelişmemişlerdir. Korpus kallozum agenezi ve gri cevher heterotopileri eşlik edebilir (61).

Tip I lizensefaliden sorumlu migrasyon arresti nedenleri çeşitlidir. Çoğu olgu sporadiktir. Olguların önemli bir kısmında kromozom 17'nin kısa kolunun distal parçasında (17p13.3) delesyon tesbit edilmiştir. Bu gibi olgular spesifik dismorfik bir sendrom olan Miller-Dieker sendromlu olgulardır. Tipik olarak dar alın, uzun filtrum, üst dudak çentiğinin olmaması, yukarı kalkık burun delikleri, retrognati, parmak anomalileri ve retinal hipervaskülarizasyon bulguları mevcuttur (1,6,9). Dobyens ve Truwit 1995'te 25 hastadan 14'ünde 17p13.3 bölgesinde görülebilir delesyon saptamışlar, sitogenetik tekniklerle 38 olgudan 25'inde ve FISH yöntemi ile de 38 olgudan 35'inde submikroskopik delesyon saptadıklarını bildirmişlerdir (44). LIS-1 geni beyin "platelet-activating" faktörlerinden birinin subünitini kodlar. Son çalışmalar bu gen ürünlerinin gelişmekte olan beyinde Cajal-Retzius hücreleri, talamik nöronlar, ventriküler nöroepitelyumda, gestasyonel yaşamın daha ileri evrelerinde ise ependimde yer aldığını göstermiş ve bu proteinlerin adı geçen yapılarda nöronal migrasyonu regüle edebileceğini telkin etmektedir (62).

Lizensefalide klinik bulgular nonspesifiktir ve epilepsi, gelişme geriliği ve motor defisitlerin oluşturduğu kombinasyonlar şeklindedir (2,6). Dismorfik bulgular eşlik ediyorsa klinik olarak lizensefaliden kuşku duyulabilir. Ancak fenotipik olarak normal olan olgularda tanı görüntüleme yöntemleri ile konabilir. Lizensefalili hastalarda nöbetler siktir. Jeneralize lezyonu olan olgularda daha çok infantil spazmlar ve jeneralize nöbet tipleri görülür (63). EEG değişik tipte anormallikler gösterir. İki karakteristik EEG paterni bildirilmektedir.

Bunlar çok yüksek amplitüdü zemin ritmi ve bazen burstlerle kesintiye uğrayan hızlı beta ritmidir. Bunlardan yüksek amplitüdü ritmik aktivitenin tipik olduğu ve 3-12 ay arasında görüldüğü bildirilmektedir. Diğer paternler ise ritmik epileptiform deşarjlardır (64,65).

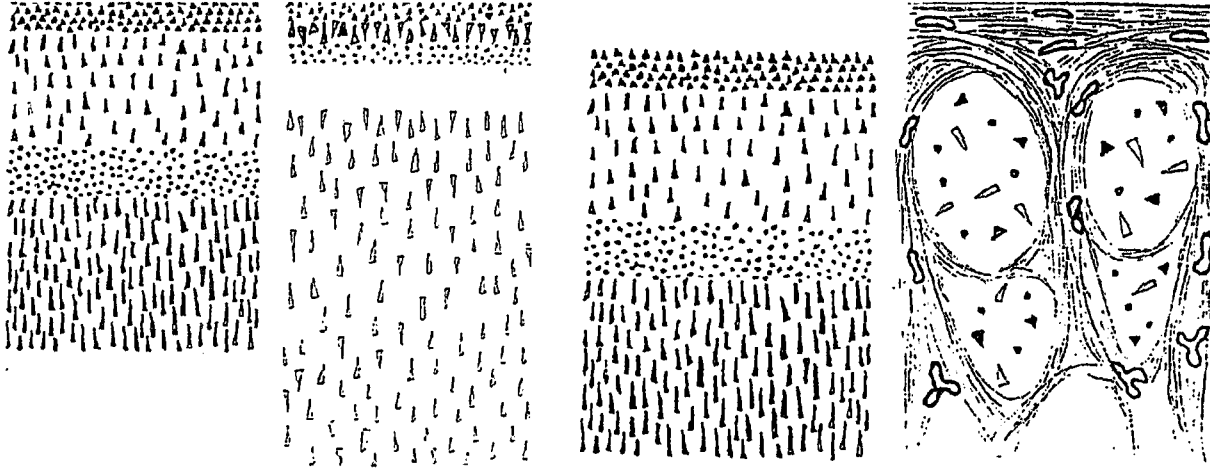
Eşlik eden sendromlar: Tip lizensefali bazı sendromlarda ortaya çıkabilir. *Miller-Dieker sendromu* ağır tip 1 lizensefali, anormal yüz görünümü ve bazen diğer doğumsal defektlerle birlikte. Tipik yüz değişiklikleri çıkıntılı alın, bitemporal çukurlaşma, yukarı dönük burun delikleri ile birlikte küçük burun ve küçük çene görünümüdür. Hemen hemen hastaların yarısında 17p13.3 bandında görülebilir delesyon, diğer hastalarda ise aynı bölgede submikroskopik delesyonlar saptandığı bildirilmiştir (1,6). İzole lizensefali sekansı tip 1 veya atipik lizensefali ile birlikte küçük çene, bitemporal çukurlaşma gibi minör yüz değişikliklerini içerir.

Norman-Roberts sendromu Miller-Dieker sendromundan 17p13.3 delesyonunun olmaması ve farklı fasiyal bulgularının olması ile ayırt edilir. Tipik olarak mikrosefali, bitemporal çukurlaşma, çıkıntılı oksiput, geniş kulaklar, geniş burun kökü, ağır postnatal büyüme geriliği ve nörolojik olarak jeneralize spastisite, nöbetler, ciddi gelişimsel gerilik mevcuttur.

Lizensefalili olguların yaklaşık %15-20'sinde Miller-Dieker sendromunda görülen daha küçük submikroskopik delesyonların olduğu gösterilmiştir. Pür izole lizensefalili olguların bir kısmında otozomal resesif geçişten de söz edilmektedir (66).

Tip II Lizensefali:

Kaldırım taşı görünümünde agiri, pakigiri ya da polimikrogiri alanları, kalın korteks, ödemli veya kistik beyaz cevher, bazen de hidrosefali ile birlikte. Tip I lizensefaliden farklı olarak korteks ileri derecede disorganizdir, hiçbir tabakalanma gösterilemez ve anormal vasküler kanallar ve fibroglial bantlarla ayrılmıştır (şekil 8,9). Beyaz cevher çok sayıda heterotopik nöron içerir ve miyelinizasyonu çok geridir. Korpus kallozum agenezi, septum pellucidum agenezi, vermis hipoplazisi, Dandy-Walker malformasyonu ve beyin sapı hipoplazisi eşlik edebilir. Bu değişiklikler 6. gestasyonel haftadan başlayıp 24. haftaya dek uzayabilen bir etkilenmeyi telkin etmektedir (1-7).



Şekil 8:Tip 1 lizensefalinin şematik görünümü **Şekil 9:**Tip 2 lizensefalinin şematik görünümü

Tip II lizensefali konjenital muskuler distrofilerin eşlik ettiği bazı sendromlarla birliktelik gösterir. *Walker-Warburg sendromu* ciddi göz malformasyonları, vermis hipoplazisi veya Dandy-Walker sendromunu içerir. Göz bulguları mikroftalmi, katarakt, konjenital glokom ve retinal malformasyonlardır (47). *Fukuyama konjenital muskuler distrofisi* tüm hastalar retarde olsa da daha hafif bir anomalidir. Göz bulguları ve serebellar malformasyonlar yoktur ya da minimaldir (67). Tip II lizensefalinin karakteristiği olan “cobblestone” lizensefali göz anormallikleri veya kas hastalığı olmayan birkaç aile bildirilmiştir. Bu durumların birbiri ile ilişkili ya da ilgisiz oldukları halen tam olarak bilinmemektedir.

Tip II lizensefali ağır hipotoni, görme bozuklukları ve anormal göz hareketleri ile giden *kas-göz-beyin sendromu (MEB)* ve *serebro-okülo-muskuler sendromda* da görülür. Bazı yazarlar kas-göz-beyin sendromu ve serebro-okülo-muskuler sendromun WWS ile identik olduğunu savunmaktadırlar (47).

Tip III Lizensefali:

Fetal akinezi sekansı olan 5 fetüste letal seyirli otozomal resesif geçişli olduğu düşünülen lizensefali ile birlikte beyin ve medulla spinaliste nöronal survivalin etkilendiği primer bir santral sinir sistemi hastalığı tanımlanmıştır (2).

X’e bağlı lizensefali / Subkortikal bant heterotopi:

Bu iki malformasyonun tek tek veya birlikte aynı pedigrinde bulunabildiği bildirilmiştir. Her iki durumda da epilepsi ve değişik derecelerde gelişimsel gerilik görülür.

Çalışmalar bu iki malformasyonun tek bir genin, XLIS geninin, mutasyonlarına bağlı olduğunu düşündürmektedir (1,6,7,68). Beyin malformasyonu erkeklerde görülen klasik lizensefaliden primer olarak kızlarda gözlenen subkortikal bant heterotopiye dek değişkenlik gösterir. Birkaç erkek olgu bildirilmiş olmakla beraber subkortikal bant heterotopili olguların hemen tümü kızdır. X'e bağlı lizensefalili olgularda *doublecortin* denen 40 kDa'luk bir proteini kodlayan genin mutasyonlarının olduğu bildirilmiştir. Korpus kallozum agenezi ile birlikte X'e bağlı lizensefali tanımlanmıştır (2,3).

Tipinden bağımsız olarak lizensefalili olgularda gebelik süresi normal olmakla beraber düşük doğum ağırlığı ve ağır büyüme geriliği sıktır. Polihidramnios nonspesifik bir özellik olmakla beraber sıklıkla mevcuttur. Özel lizensefalik sendromun varlığına göre değişik dismorfik özellikler saptanabilir. Yüz görünümü Miller-Dieker sendromunda daima, Walker-Warburg sendromunda da genellikle anormaldir. Tüm sendromlarda bitemporal çukurlaşma ve küçük çene sıktır. Hemen hepsi ilk bir yıl içinde mikrosefalik olsa da sadece az bir kısmının doğumda mikrosefalisi mevcuttur. Walker-Warburg sendromlu bir çok olgunun konjenital hidrosefalisi vardır ve baş çevreleri büyüktür. Yenidoğan döneminde beslenme güçlükleri ve hipotoni sıktır. Bazı olgularda apne görülür. Nöbetler yaşamın ilk günlerinde başlayabileceği gibi daha geç olarak ilk bir yıl içinde başlamaları daha tipiktir. İlk yıldaki nöbet tipleri myoklonik, tonik ve tonik-kloniktir. Yarıdan fazla hastada infantil spazmlar esas nöbet tipidir veya diğer nöbetlerle birlikte görülür. Diğer nörolojik bulgular ağır mental retardasyon, giderek spastik kuadriplejiye ilerleyen hipotoni ve opistotonustur. Çoğu olgu beslenme yetersizliği ve tekrarlayan aspirasyon pnömonileri nedeniyle gastrostomiye gereksinim duyar.

BBT ve daha detaylı olarak MRG'de düz beyin yüzeyi, kalın korteks, ince beyaz cevher, korteks ve beyaz cevher arasında normalde bulunması gereken girinti-çıkıntılarının olmaması ve lateral ventriküllerin posterior kısımlarında genişleme görülür. Bazı hastalarda korpus kallozum hipoplazisi veya incilmesi görülür. Serebellar malformasyonlar, özellikle vermis hipoplazisi veya Dandy-Walker malformasyonu Walker-Warburg sendromunda görülür. Tüm lizensefali tiplerinde EEG anormallikleri sıktır. Hipsaritmi, diffüz ritmik hızlı alfa ve beta aktivitesi, yüksek voltajlı dikenler veya 5-7 Hz'lik yavaş keskin dalga delta dalgaları sıklıkla görülür (1-5,69,70).

Lizensefalinin rekürrens riski: Klinik subtiplerin kardeşlerdeki rekürrens riski farklıdır. İzole lizensefali etiyolojik olarak heterojendir. Ampirik rekürrens riski %5-7 olarak bildirilmiştir. Miller-Dieker sendromu için rekürrens riski kromozom ve DNA analizlerinin sonuçlarına bağlıdır. Otozomal resesif geçiş göstermez. İzole lizensefali, Norman-Roberts

sendromu, Fukuyama konjenital muskuler distrofi ve Walker-Warburg sendromunda rekürrens riski %25'tir. Ekstrem mikrencefali ve serebellar hipoplazi ile birlikte giden nadir lizensefali tipleri için rekürrens riski %25'e dek çıkabilir. X'e bağlı lizensefalili erkek olguların erkek kardeşlerindeki rekürrens riski %50'dir. Lizensefalili tüm olgular için genetik değerlendirme ve danışma şarttır (6,9).

2.4.2.2 Nonlizensefalik Kortikal Migrasyon Anomalileri:

Polimikrogiri (mikrogiri):

Histolojik olarak kortikal girusların sıkışık, çok dar ve küçük, anormal kıvrımlı paterndeki malformasyonlardır. Polimikrogiride nöronlar kortekse ulaşır, ancak kortikal düzenlenmeleri anormaldir ve birçok küçük giruslar ortaya çıkar. Normal 6-tabakalı yapının bozulduğu geniş bir histolojik yelpaze gösterirler. Bu nedenle "kortikal displazi" teriminin gerçekte polimikrogiri için daha uygun olduğu düşünülen yazarlar vardır. Bu anomalilerin makroskopik görünümüleri değişkendir. Bazı olgularda beynin sadece yüzeyine bakılırsa pakigiriden asla ayırt edilemeyen geniş kıvrımlar görülür. Bu iki anomali her ne kadar ayrı olsalar da sıklıkla benzer klinik ve görüntüleme özellikleri gösterirler ve bu nedenle birbirlerinden ayırt edilmelerinin güç olduğu bildirilmektedir. Aynı beyinde polimikrogiri ve pakigiri alanlarının aynı anda bulunabileceği bilinmektedir. Bazı olgularda ise beyin yüzeyi pürüzlü görünümündedir. Polimikrogiri tüm korteksi etkileyebilir. Ancak daha sıklıkla arteriyel alanlara özellikle orta serebral arter alanına uyan lokalizasyonları tuttuğu rapor edilmiştir (1,10,54,71). Mikrogiriye şizensefalik defektler civarında sık rastlandığı bildirilmiştir. Mikrogiri alanları yarığın her iki tarafı boyunca yerleşir ve dipte ventriküle dek uzanım gösterir. Unilateral yarık olsa da sıklıkla diğer tarafta özellikle insular bölgede mikrogiri bulunduğu rapor edilmiştir (72). Mikrogiri beyaz cevherde nodüler heterotopi, korpus kallozum agenezi ya da periventriküler-parankimal kalsifikasyonlar gibi fetal enfeksiyon bulguları ile birlikte görülebilir. Polimikrogirinin birkaç histolojik tipi tanımlanmıştır. En sık görülen tip "*tabakalanmamış*" mikrogiridir. Bu anomalide moleküler tabaka ile beyaz cevher arasında kıvrımlı tek bir hücre tabakası bulunur. Bu tip sıklıkla korpus kallozum agenezi gibi diğer anomalilerle birlikte görülür. "*Klasik dört tabakalı mikrogiri*"de ilk tabakada küçük piramidal hücreler bulunur, altında moleküler tabaka yer alır. Bu tabaka hücreden fakir bir tabaka ile geniş piramidal hücreleri içeren derin tabakadan ayrılır. Normal korteksteki IV ve V. tabakalara uyan ve bunların birleşmiş hali olan hücreden fakir tabaka mikrogirik korteksin sınırını teşkil eder. Bu görünümün gebeliğin 5-6. ayına doğru perfüzyon bozukluğu ve hipoksi nedeniyle gelişmiş olabilecek postmigrasyonel bir bozukluğu çağrıştırdığı rapor edilmiştir. Lizensefalilerin genetik geçişli olabilecekleri bilinirken, polimikrogirilerin 20-24. haftalardaki

nöronal migrasyondaki bir defekt sonucu meydana geldikleri ve kazanılmış fetopatiler oldukları düşünülmektedir (73,74).

Polimikrogiri diffüz, unilateral, multifokal veya lokalize olabilir. Klinik olarak diffüz polimikrogiri ve pakigiri formlarını birbirinden ayırt etmek olanaklı değildir. Her ikisi de epilepsi, mental retardasyon ve değişik ağırlıkta nörolojik defisitlerle kendini gösterir. Klinik bulgular nonspesifiktir ve mikrogirik alanın lokalizasyon, yaygınlık ve birliktelik gösteren malformasyonların bulunup bulunmamasına göre değişir. Küçük alanlar belirtisiz olabilir. Bazı olgularda MRG beyin yüzeyindeki mini kıvrımları gösterebilir (75).

Sizensefali:

Serebral hemisfer içinde pia yüzeyinden endodermal hatta kadar uzanan yarıktır. Çevresinin gri cevher ile kaplı olması ile porensfaliden ayrılır. Bu gri cevher normal olabileceği gibi polimikrogirik veya pakigirik de olabilir. Yarığın yakınında gri madde heterotopileri bulunabilir. Yarıklar bilateral veya unilateral olabilir. Şizensefaliler yarığın kapalı veya açık olmasına göre tip I (kapalı) ve tip II (açık) olarak ikiye ayrılır. Açık dudaklı tipte lateral ventrikülden subaraknoid yüzeye dek olan boşluğu BOS doldurur. Şizensefalinin patogenezinde germinal matriksin bir bölümünün gelişiminin segmental eksikliğinin olduğu veya primitif nöroblastların bu bölgeye göçünde eksiklik olduğu ileri sürülmektedir. Diğer bir teori nöroblastların olasılıkla intrauterin 12-17. haftalardaki vasküler nedenlere bağlı segmental destrüksiyon nedeniyle göçlerini tamamlayamamalarıdır. Klinik olarak özellikle büyük yarıklarda motor defisitler, nöbetler ve ciddi mental retardasyon görülür. Küçük ve unilateral yarıklar asemptomatik olabilir (2,3,72,76).

Hemimegalensefali:

Hemisferlerden birinin genişlemiş olduğu nadir bir anomalidir. Hafif bir lobar genişlemeden bir hemisferin tamamının büyüdüğü ağır formlar olabilir. Ağır olgularda korteks kalınlaşmıştır. Agiri-pakigiri veya polimikrogiri bulunabilir. Geniş hemisfer tarafındaki ventrikül de geniştir. Mikroskopik incelemede serebral hücre yapısı tümüyle disorganizdir. Kalınlaşmış korteks içinde diffüz olarak dağılmış dev hücreler, bazen korteks ve subkortikal bölgeye bölgeye yayılmış astrositler görülür. Heterotopiler, agiri-pakigiri veya polimikrogiri bulunabilir. Karşı taraftaki hemisferde de minör değişiklikler görülür. Büyümüş hemisferde özellikle astrositler başta olmak üzere tüm hücrelerin sayısında artış vardır. Bu nedenle proliferasyon bozukluğu olarak da kabul edilmektedir. Programlanmış hücre ölümünün yetersizliğine bağlı olduğunu bildiren yazarlar da vardır. Klinik olarak genellikle yaşamın ilk 6 ayında başlayan tedaviye dirençli nöbetler ve ağır gelişme geriliği görülür.

Nöbetler parsiyel veya infantil spazm tipinde olabilir. Hemiparezi sıklıkla Klippel-Trenaunay-Weber sendromu, Proteus sendromu, lineer sebace nevüs, nörofibromatozis tip I ve Ito'nun hipomelanozisi'nde görülebileceği bildirilmiştir. Dirençli nöbetlerin tedavisinde total veya parsiyel hemisferektominin uygun bir yaklaşım olabileceği bildirilmektedir (6,7,34,77,78).

Lokalize kortikal migrasyon anomalileri:

Korteksin herhangi bir yerinde görülen, sıklıkla dirençli parsiyel epilepsiye neden olan fokal anormal bölgelerdir. Kortikal displaziler olarak tanımlanan lezyonların gerçekte bu grup malformasyonlar oldukları ve daha çok polimikrogiri yapısında olduklarını savunan raporlar mevcuttur. Bazı yazarlar ise kortikal displazileri organizasyon anomalileri olarak kabul etmektedir. Yüksek rezolüsyonlu MRG teknikleri ile bu bölgelerde fokal olarak korteks kalınlığının arttığı, girasyonun azaldığı ve gri ve beyaz cevher sınırındaki girinti-çıkıntuların azaldığı gösterilmiştir. Böylece daha önceden kriptojenik veya idiyopatik olarak sınıflandırılan bir çok epileptik bozukluğun lokalize kortikal displazilerden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Bu lokalize alanların intrensek epileptojenisite gösterdikleri bir çok çalışmada ortaya konmuştur (79-85). Epileptogenezin mekanizması halen tam olarak bilinmese de çalışmalar dismorfik nöronların bazı eksitatör nörotransmitterlere artmış immunoreaktivite gösterdiklerini ve normalde sadece immatür nöronlarda eksprese olan bazı proteinleri eksprese ettiklerini göstermektedir (37). Kortikal displazilerin epilepsi cerrahisi için en uygun malformasyon grubu olduğu bildirilmektedir (12). Cerrahi tedavi uygulanan olgularda %6-20 oranında kortikal displaziye rastlandığı bildirilmektedir (86). Kortikal displazik lezyonlarda mikroskobik olarak normal kortikal laminasyonun kaybı, normal nöronların 3-4 katı büyüklüğündeki dev nöronlar, bazen de "balon hücre" denen çok iri boyutlu hücreler görülür. Akson ve dendritler dağınık ve anormal yerleşim gösterirler. Bunların klinik olarak veya MRG yöntemleri ile kortikal organizasyon anomalilerinden ayırt edilmeleri güçtür, ancak histopatolojik olarak ayrılabilirler. Farklı yaygınlıkta bilateral fokal migrasyon anomalileri olabilir. Klinik olarak dirençli epilepsi dışında gelişme geriliği ve nörolojik defisitlere yol açarlar (37).

Bilateral perisilvian sendrom:

Kalın korteks ile birlikte bilateral santral rolandik ve silvian makrogiri tipiktir. Tüm hastalarda dizatri ve disfaji ile giden psödobulbar palsy ve çoğu hastada da nöbet mevcuttur. Kuzniecky 31 olguluk serisinde olguların %85'inde sekonder jeneralize veya parsiyel nöbetlerin, hatta infantil spazmların olduğunu bildirmiştir (87-90).

Posterior kortikal disgenezi:

Ferrie tarafından iki kardeşte ailesel olarak tanımlanmıştır. Bu olguların çoğunda MRG görüntüsü pakigiriye benzemekle beraber histolojik yapıları hakkında tam bilgi yoktur. Bir hemisferin tamamının etkilendiği displazi olguları enderdir. Etkilenen hemisfer genellikle küçüktür ve giral paterni anormaldir. Bu anomalilerin bazılarının histolojik olarak polimikrogiri grubuna ait oldukları kabul edilirken bazılarının da organizasyon anomalilerinden oldukları kabul edilmektedir. Çoğu olguda konjenital hemiparezi mevcuttur, ancak gelişimsel etkilenme değişkendir. Bazı çocukların uyku EEG'sinde sürekli diken epizodları görülür, ancak bu durum her zaman mental retardasyon ile birlikte değildir. Bu olgular etkilenen hemisferin boyutunun küçük olması ile hemimegalensefaliden kolayca ayırt edilir (5,71).

Unilateral operkuler displazi:

Migrasyon anomalileri arasında sık olduğu bildirilmektedir. Aslında birçok lokalize kortikal displazinin bu bölgeyi seçtiği ve daha hafif epilepsi tiplerine neden oldukları rapor edilmiştir (5,10).

2.5.2. NÖRONAL HETEROTOPİLER:

Nöronal migrasyon anomalileri içinde sık tanımlanan bir malformasyondur. Nöronal heterotopiler gebeliğin 5. ayından önce primitif proliferatif zona uyan bölgede veya radyal glial lifler boyunca kortikal tabakaya kadar olan göç yolu üzerinde bir lokalizasyonda takılıp kalmış nöron topluluklarıdır. Bu odaklar patolojik olarak gösterilebileceği gibi MRG'de de görülebilir. Nöronal heterotopilerin oluşma mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Programlanmış hücre ölümü mekanizmasının bozulmasına bağlı ortaya çıkabilecekleri savunulmuştur (1-6,23,24,31). Lokalizasyonlarına bağlı olarak 3 gruba ayrılırlar:

2.5.2.1. Periventriküler (subependimal) heterotopiler:

Periventriküler heterotopiler düzgün yuvarlak veya düzensiz kitleler şeklinde olabilir ve ventrikül boşluğuna uzanabilirler. Dubeau'nun bildirdiği 33 olguluk bir seride olgulardan %58'inin unilateral, %42'sinin bilateral olduğu ve %39'una unilateral fokal subkortikal heterotopilerin eşlik ettiği rapor edilmiştir (91). Sıklıkla Aicardi sendromu gibi kompleks malformasyon sendromlarının bir parçasıdır. Ancak izole olarak bulunup epilepsi veya nörolojik defisite yol açabilirler. Bazen ömür boyu sessiz de kalabildikleri rapor edilmiştir (92). Patogenezleri tam olarak bilinmemekle beraber nedenlerinin multipl olduğu sanılmaktadır. Ependimal yüzeydeki destrüktif olaylar proliferen olan veya göç eden

nöroblastları veya intakt nöroblastların göç rehberi olan radyal-gliyal prosesleri etkileyebilir. Ependim tabakası ventriküler dilatasyona bağlı gerilme, ventriküler duvar infarktı veya intrauterin infeksiyonlar sonucu hasarlanabilir. Periventriküler ve diğer heterotopi formları bir çok genetik ve metabolik hastalıklarda da görülmektedir. Dubeau ve Huttenlocher X'e bağlı dominant geçişten söz etmişler, etkilenen kızlarda artmış epilepsi riski olduğunu, erkeklerde ise letal seyrettiğini bildirmişlerdir (32). Xq28'in distal bölgesindeki bir genin normal kortikal gelişim yanında epilepsiye eğilim yaratan fonksiyonu olabileceği bildirilmiştir (69). Bu X'e bağlı dominant periventriküler heterotopi formunun tuberoz sklerozdan ayırt edilmesi ikinci durumda karakteristik cilt lezyonlarının olması, ekstrakraniyal hamartomların mevcudiyeti, gelişim geriliğinin daha ağır olması ve farklı kromozom anormalliklerinin olması ile mümkündür (52). Periventriküler heterotopilerde klinik olarak jeneralize veya kompleks parsiyel nöbetler görülebilir. Bazı olgularda nöbetler temporal lop rezeksiyonuna rağmen dirençli olabilir. Çoğu olgunun mental gelişimi normal veya normale yakındır.

2.5.2.2. Subkortikal Heterotopiler:

Beyaz cevher içindeki heterotopiler nodüller ve laminer heterotopiler olarak iki gruba ayrılmaktadır:

a) Nodüler Heterotopiler:

Fokal veya diffüz olarak subkortikal beyaz cevherde lokalize olan tek veya multipl gri cevher nodüllerinden meydana gelirler. Hastaların çoğunda polimikrogiri veya şizensefali gibi diğer migrasyon anomalileri ile birlikte buldukları bildirilmiştir. Nöbetler ve değişik derecelerdeki gelişme geriliği en sık klinik bulgulardır. Tek veya multifokal geniş heterotopik nodüller parsiyel nöbetler için bir odak olabilir. Bununla beraber hemen hemen bir hemisferi kaplayan dev heterotopilerin bile sessiz kalabildikleri rapor edilmiştir(2-4,69). Ancak bir olgu sunumunda normal zeka düzeyine rağmen detaylı nörofizyolojik çalışmalarla hemisferik fonksiyonlarda gizli defisitler olduğu ortaya konmuştur (93). Nodüler heterotopiler tercihen beyrin posteriorunda yerleşirler, tek veya çift taraflı olabilirler. Birleşim gösteren nodüllerden oluşmuş periventriküler, bilateral, simetrik, bant şeklindeki heterotopiler genellikle otozomal dominant geçişlidir, ancak sadece kızlarda görülür. Bu sendrom tuberoz skleroza benzemektedir. Genellikle genç erişkin yaşta başlayan ve jeneralize nöbetlerle giden epilepsiyle kendini gösterir. Bazı olgular çok uzun yıllar sessiz kalabilir (5-7).

b) Laminer Heterotopiler:

Bant heterotopiler ya da "double cortex" olarak da isimlendirilen bu anomaliler diffüz, simetrik, jeneralize migrasyon anomalileridir. Normal veya aberan girasyon gösteren yüzeyel

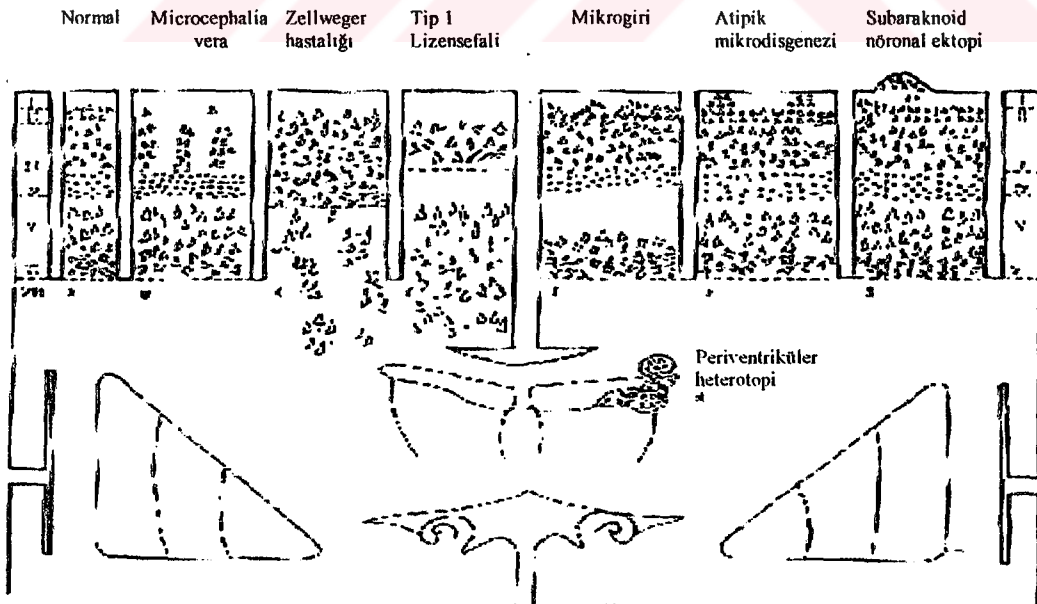
korteksten ince bir beyaz cevher tabakası ile ayrılmış gri cevher tabakasıdır. Bu bandın, altındaki beyaz cevherle olan sınırı agiri-pakigiride olduğu gibi düzdür, girinti-çıkıntı içermez. Bant heterotopili hastaların sıklıkla parsiyel kompleks veya jeneralize nöbet gösterirler. Bazen Lennox-Gastaut'ya benzer klinik ve EEG bulguları sergileyebilirler. Mental gelişim değişkendir. Bazı olgular tamamen normal gelişim gösterebilirler. Barkovich 27 olguluk serisinde entelektüel düzey ile heterotopik bandın kalınlığı arasında ters ilişki olduğunu bildirmiştir (23). X'e bağlı dominant geçtiği düşünülmektedir. Unilateral veya parsiyel bant heterotopiler görülebilmektedir ancak bunların tanımlanmaları güçtür. Kalın "double cortex" ile birlikte kortikal giral anomalisi olan hastalar gelişme geriliği yönünden daha fazla risktedirler(6,38,39).

2.5.2.3. Leptomeningeal veya yüzeyel kortikal heterotopiler:

Leptomeninkslere herniye olan nodüler glial ve nöronal hücre topluluklarıdır. Çevrelerindeki gri cevher ile hemen hemen izointens olmalarından dolayı bu tip heterotopilerin MRG'de görülmesi güç olabilir. Genellikle diğer ağır serebral malformasyonlarla birlikte görülür (42).

Glionöral heterotopi malformasyonlu beyinlerde siktir, ancak normal bireylerin beyinlerinde de görülebilir. Bu lezyonlar değişik boyuttaki düzensiz kenarlı nodüllerden ibarettir. Bu anomalinin nöronlar ve glia hücrelerinin subpial ve subaraknoid alana aşırı göçü sonucu oluştuğu sanılmaktadır (94). Diğer anomalilerle birlikte fetal alkol sendromunun sık rastlanılan patolojik özelliklerindedir (95).

Şekil 10 çeşitli nöronal migrasyon anomalilerinin histopatolojilerinin şematik görünümünü yansıtmaktadır (31).



Şekil 10: Çeşitli nöronal migrasyon anomalilerinin histopatolojilerinin şematik görünümü

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmaya, nöbet geçirme, gelişme geriliği, nörolojik defisit, mikrosefali gibi nedenlerle başvurarak kraniyal MRG incelemesine göre radyolojik olarak nöronal migrasyon anomalilerinden agiri-pakigiri kompleksi tanısı alan ve izlem süreleri en az bir yıl olan 37 olgu alınmıştır. Olguların çalışma amacıyla değerlendirilmeleri Mayıs 2000-Nisan 2002 tarihleri arasında yapılmıştır. Olgular arasında kortikal malformasyonların homojenliğini sağlamak amacıyla, nöronal diferansiyasyon ve organizasyon anomalili ve diğer nöronal migrasyon anomalilerinden olan sizensefalili, heterotopili olgular bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Ayrıca nöronal migrasyon anomalisi tanısı BBT ile konmuş olgular, bir yıldan daha kısa izlem süresi olan olgular, izlemleri düzensiz veya eksik olanlar, tuberoz sklerozlu olgular, sınıflandırılmayan tipte kortikal gelişim anomalisi olan olgular, asfiktik doğum öyküsü ve serebral palsisi olan ve kraniyal görüntülemelerinde nedeni açıklanamayan kortikal atrofi bulunan olgular çalışmaya alınmamıştır.

3.1. Çalışmaya alınan olguların değerlendirilmesi:

3.1.1. Nöroradyolojik inceleme:

Olguların tümünde kortikal gelişim anomalilerinin değerlendirilmesi MRG bulgularına göre yapılmıştır. Kraniyal MRG tetkikleri değişik laboratuvarlarda Siemens 1 Tesla veya Philips 1,5 T cihazlarda head coil kullanılarak spin eko T1 ağırlıklı [TR (repetisyon zamanı) / TE (eko zamanı) / FA (flip açısı) : 600/15/90] aksiyal, sagittal veya koronal planlarda ve spin eko T2 ağırlıklı [TR/TE/FA : 2200/80/90] yine aksiyal, sagittal veya koronal planlarda kesit kalınlığı 4-5 mm, matrix : 256X256, NEX (eksitasyon sayısı) : 2 olacak şekilde alınmıştır. Filmlerin tümü Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ve Çocuk Nörolojisi Bölümlerinde değerlendirilmiştir. Olguların sınıflandırılmasında Barkovich kortikal gelişim anomalileri klasifikasyonu kullanılmıştır (tablo 7) (54). Agiri-pakigiri komplekslerinin derecelerinin belirlenmesinde Dobyns kriterleri kullanılmıştır (tablo 8) (57). Buna göre MRG'lerinde kortikal gelişim anomalilerinden agiri-pakigiri kompleksi saptanan olgular radyolojik görünümündeki yaygınlıkları göz önüne alınarak 2 gruba ayrılmıştır:

Grup 1: Yaygın veya bilateral giral anomalisi olanlar

Grup 2: Lokalize veya unilateral giral anomalisi olanlar

Hastaların izlem süresi içinde kontrole gelme aralıkları tanı ve tedavilerine uygun olarak 2 hafta – 6 ay arasında değişiklik göstermiştir. Olguların klinik yönden

değerlendirilmesinde standart olarak hazırlanmış klinik değerlendirme formları kullanılmıştır (Ek-1). Veriler her olgu için doğrudan hasta ailesi ile görüşülerek elde edilmiştir. Klinik değerlendirme formlarına cinsiyet, başvuru yaşı, MRG yaşı, son kontroldeki yaş, hastalık öyküsü, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri kaydedilmiştir. Muayene bulguları, birliktelik gösteren malformasyon ve dismorfik bulguları, EEG bulguları, kraniyal görüntüleme ve tanıya yönelik diğer incelemeler de klinik değerlendirme formuna kaydedilmiştir.

3.1.2. Klinik değerlendirme:

Olgular klinik olarak aşağıdaki özellikler yönünden değerlendirilmiştir:

a) Prenatal olası etiyolojik faktör olabilecek gebelik problemleri:

Gebelik süresince, özellikle nöronal migrasyonun olduğu ilk 4 ay içinde anneye ait metabolik sorunlar, preeklampsi, uterin kanama, TORCH ve diğer enfeksiyonlar, intrauterin perfüzyon bozuklukları, fizik veya psikik travma, X-ışını, ilaç, toksik madde maruziyeti, önceki gebelik ve abortuslar ile ilgili bilgiler önceden belirlenmiş soruların anne veya babaya sorulması ile elde edilmiştir.

b) Aile öyküsü:

Anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, kardeş ölüm öyküsü, anne, baba, kardeşler veya akrabalarda benzer veya diğer sinir sistemi hastalığı, genetik sendrom, epilepsi, motor-mental retardasyon varlığı sorgulanmıştır. Ailede özellikle nöronal migrasyon anomalisi veya diğer kortikal gelişim anomalilerinin olup olmadığının araştırılması amacı ile hasta ailesinden bilgi alınarak veriler elde edilmiş, ancak etkilenmiş akrabalarından bir grubuna şimdiye dek eksitus olmaları, başka illerde yaşamaları veya diğer sosyoekonomik engeller gibi nedenlerden ötürü ulaşılamamıştır. Ulaşılabilen bir grup olguda ise kraniyal görüntüleme sonuçları standart ve yeterli bulunmamış, benzer hastalık öyküsü sorgulaması ailedeki sebebi bilinmeyen motor-mental geriliği ve epilepsisi olan olguların ortaya konmasını hedefleyebilmiştir.

c) Başvuru yakınmaları:

Her olgu için aile ile doğrudan görüşülerek ilk dikkat çeken ve doktora başvuruya neden olan belirtiler sorgulanmıştır. Bunlardan nöbet, gelişme geriliği ve motor defisit gibi belirtiler aile tarafından kolaylıkla farkedilirken mikrosefali çoğu olguda daha çok birinci basamak sağlık kontrolleri sırasında farkedilip hastaların ileri tetkik için sevk edildiği bir yakınma olarak dikkat çekmiştir.

d) Nörolojik muayene:

Tüm olguların detaylı sistemik ve nörolojik incelemeleri yapılmıştır. Motor defisitleri olan olgularda defisit tipi ve etkilenen vücut bölümleri kaydedilmiştir.

e) Eşlik eden genetik sendromlar:

Olguların eşlik edebilecek genetik sendromlar açısından dikkatli sistem ve nörolojik muayeneleri yapılarak dismorfik özellikleri değerlendirilmiş, kuşkulu bulguları olanların ileri incelemeleri yapılmıştır.

f) Nöbet:

Olguların nöbet geçirip geçirmedikleri kaydedilmiş, nöbeti olan olgular aşağıdaki nöbet özellikleri yönünden değerlendirilmiştir:

Nöbet başlangıç yaşı:

Nöbetin başlama yaşı aileden alınan anamnezden öğrenilmiş ve tüm nöbetli olgularda ay olarak kaydedilmiştir.

Nöbet tipi:

Olgularda nöbetlerin sınıflandırılması, ailenin nöbeti tarifine göre veya bazı olgularda hastanede yatış ve poliklinik muayenesi sırasında doktor tarafından gözlenerek, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (ILAE) 1981 terminoloji ve sınıflandırma kriterlerine göre belirlenmiştir (95). Buna göre nöbetler “parsiyel” ve “jeneralize” olarak ayırt edilmiştir.

Nöbet sıklığı:

Olguların nöbet sıklığı aileden alınan anamnezden öğrenilmiş ve buna göre olgular aşağıdaki üç gruba ayrılmışlardır:

- 1) En az haftada bir nöbet geçirenler
- 2) 1-3 ayda bir nöbet geçirenler
- 3) 3 aydan daha seyrek nöbet geçirenler

Antiepileptik sayısı:

Son kontrolde kullanılan antiepileptik ilaç sayısına göre olgular iki gruba ayrılmışlardır:

- 1) Monoterapi alan olgular (sadece tek bir antiepileptik)
- 2) Politerapi alan olgular (iki veya daha fazla sayıda antiepileptik)

Antiepileptiklere yanıt:

Nöbetlerin antiepileptiklere yanıtı Hardimann kriterlerine göre değerlendirilmiş, nöbet tipine uygun antiepileptikle yeterli sürede tedavi ile nöbet sıklığında %50’den daha fazla azalma varsa veya nöbetler tamamen kontrol altına alınabildi ise tedaviye yanıt “iyi” olarak değerlendirilmiş, nöbetlerin artarak ya da azalmadan aynı devam etmesi veya %50’den az nöbet azalması varsa antiepileptik yanıtı “yetersiz” olarak değerlendirilmiştir (96). Antiepileptik yanıtının değerlendirilmesinden önce hastanın ilacı en az 3 aydır kullanıyor olması ve bu süre içinde herhangi bir ilaç değişikliği yapılmamış olması şartı aranmıştır.

g) EEG bulguları:

Tüm olgulara Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda bulunan 8 kanallı ekstrakraniyal EEG cihazı (Nihon Kohden-Neurofax) ile uluslararası 10-20 elektrot sistemine göre en az bir kayıt olmak üzere ilk başvuruda ve daha sonra en az altı ay arayla interiktal EEG çekimleri yapılmıştır. Tüm hastalara fotik stimülasyon, koopere olanlarda hiperventilasyon ile uyarı yapılmıştır. EEG bulguları "normal", "fokal anormallik" ve "multifokal veya jeneralize anormallik" olarak değerlendirilmiştir.

h) Motor-mental gelişimin değerlendirilmesi:

Olguların motor-mental gelişim düzeyleri, algılama ve dikkat için yaşa uygun olarak seçilen Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) veya Wechsler Intelligence Scale for Children Revised (WISC-R) ile değerlendirilmiştir. Olguların WISC-R ile yapılan IQ değerlendirmeleri mental retardasyon DSM-IV kriterlerine göre sınıflandırılmış, puanı 90 ve üzerinde saptanan olgular "normal zeka", 70-89 olanlar "sınır zeka", 69 ve altında olanlar ise hafif, orta, ağır veya ileri derecede "mental retarde" olarak değerlendirilmiştir. Yaş grubu itibariyle AGTE ile değerlendirilen olgularda ise T puanları hesaplanmış, ortalamanın 10 standart sapma altına dek olan değerlerde puan alan olgular "normal", bundan daha düşük puan alanlar ise "psikososyal-motor gerilikli" olarak kabul edilmiştir (97,98).

3.1.3. Diğer incelemeler:

Dismorfik bulguları olan olgularda kromozom incelemesi yapılmıştır. Doğumsal metabolik hastalık kuşkusu olanlarda da spesifik metabolik incelemeler uygulanmış, olguların tümüne idrar-kan aminoasit kromatografisi incelemesi yapılmıştır. Hipotonik olan olgularda kas enzimleri incelenmiştir. İntrauterin enfeksiyon kuşkusu olan olgularda ise TORCH titrasyonlarına bakılmıştır.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme:

Tüm istatistiksel değerlendirmeler bilgisayarda "SPSS for MS Windows Release 8.0" programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için "Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum Test" kullanılmıştır. Grup oranlarının karşılaştırılması "Pearson ki-kare" testi ile veya beklenen değerlerden biri 5'den küçük ise "Fisher's Exact Test" ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR:

Çalışmaya agiri-pakigiri kompleksi olan 37 olgu alınmıştır. Olgulardan 18'i **grup 1** (yaygın veya bilateral agiri-pakigiri kompleksi olan olgular), 19'u ise **grup 2** (lokalize veya unilateral agiri-pakigiri kompleksi olan olgular)'dır. Grup 1'deki olguların 7'si 1-2. derece lizensefali, 11'i ise 3-4. derece lizensefali olarak sınıflandırılmıştır. Her iki grupta yer alan olguların lezyonlarının yaygınlık ve lokalizasyonları ile eşlik eden kraniyal MRG bulguları tablo 9 ve 10'da verilmiştir.

Tablo 9: Agiri-pakigiri kompleksi olan grup 1 ve grup 2 olguların nöroradyolojik bulguları

Çalışma grubu	Bulgu	Sayı	Toplam
Grup 1 (Yaygın veya bilateral giral anomali)	Lizensefali grade 1-2	7	18
	Lizensefali grade 3-4	11	
	Diğer bulgular:		7
	Korpus kallozum disgenezi	3	
Lateral ventrikül dilatasyonu	4		
Grup 2 (Lokalize veya unilateral giral anomali)	Frontotemporoparietal (FTP)	1	19
	Frontoparietal (FP)	7	
	Frontal (F)	3	
	Parietal (P)	6	
	Oksipital (O)	2	
	Diğer bulgular:		3
Korpus kallozum disgenezi	3		
Lateral ventrikül dilatasyonu	-		
Toplam			37

Tablo 10: Olguların migrasyon anomalilerinin anatomik olarak tutulan loplara göre dağılımı

	Yaygın veya bilateral giral anomalisi olanlar (Grup 1)	Lokalize veya unilaterale giral anomalisi olanlar (Grup 2)	Toplam
Frontal	-	3	3
Parietal	-	6	6
Oksipital	-	2	2
Frontoparietal	6	7	13
Frontotemporoparietal	5	1	6
Diffüz	7	-	7
Toplam	18	19	37

Her iki gruptaki olguların cinsiyet, başvuru yaşı, MRG çekildiği sıradaki yaş, izlem süresi, prenatal öykü, aile öyküsü, başvuru yakınmaları, nöbetin olup olmadığı, nöbet özellikleri, motor defisitleri, motor-mental gelişim durumu, EEG bulguları ve ağıri-pakigiri kompleksinin MRG'deki lokalizasyon ve yaygınlıkları ek-2a ve 2b'de verilmiştir.

4.1. Cinsiyet:

Olguların 15'i (%40.5) kız, 22'si (%59.5) erkektir (E/K=1.46). Grup 1'deki (yaygın veya bilateral giral anomalisi olan) 18 olgudan 4'ünün (%22.2) kız, 14'ünün (%77.8) erkek olduğu gözlenirken, grup 2'deki (lokalize veya unilaterale giral anomalisi olan) 19 olgudan 11'inin (%57.9) kız, 8'inin (%42.1) erkek olduğu saptanmıştır. Grup 1'de Dobyns kriterlerine göre 1-2. derece giral anomali gösteren olguların tümü erkektir (7/7, %100) (Ek-2a). Çalışma grupları arasındaki cinsiyet dağılımında dikkati çeken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,045$) (tablo 11).

Tablo 11: Grupların cinsiyete göre dağılımı

	Kız	Erkek	Toplam
Grup 1	4 (%22.2)	14 (%77.8)	18 (%100)
Grup 2	11 (%57.9)	8 (%42.1)	19 (%100)
Toplam	15 (%40.5)	22 (%59.5)	37 (%100)

$p=0,045$

4.2. Başvuru yaşı:

Olguların başvuru yaş ortalamaları 21.09 ± 31.24 aydır (0 ay-15 yaş). Grup 1 (yaygın veya bilateral giral anomalisi olan) olgularda başvuru yaş ortalaması 11.05 ± 11.94 ay (0 ay-3,5 yaş), grup 2 (lokalize veya unilateral giral anomalili) olgularda 30.60 ± 40.26 aydır (1 ay-15 yaş). Başvuru yaşı yönünden değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,233$) (tablo 12).

4.3. MRG yaşı:

MRG incelemesi yapıldığı sıradaki yaş ortalamaları tüm olgular değerlendirildiğinde 49.91 ± 57.72 (2 ay-15 yaş), birinci gruptaki olgularda 27.94 ± 44.23 ay (3 ay-14 yaş), ikinci gruptaki olgularda ise 70.73 ± 62.26 aydır (2 ay-15 yaş). MRG incelemesi yapıldığı sıradaki yaş yönünden değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,094$).

4.4. İzlem süresi: Olguların tümü birlikte değerlendirildiğinde izlem süresi ortalama 4.18 ± 2.80 (1-9) yıldır. Grup 1'deki olgularda izlem süresi 4.83 ± 2.83 yıl, grup 2'deki olgularda 3.56 ± 2.71 yıl olup iki grup arasında izlem süreleri yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,081$).

Tablo 12: Olguların başvuru yaşı, MRG incelemesinin yapıldığı yaş ve izlem süreleri

	Başvuru yaşı		MRG çekilme yaşı		İzlem süresi	
	Ortalama(ay)	Aralık	Ortalama(ay)	Aralık	Ortalama(yıl)	Aralık
Grup 1	11.05 ± 11.94	0 ay-3,5 yaş	27.94 ± 44.23	3 ay-14 yaş	4.83 ± 2.83	1-9yıl
Grup 2	30.60 ± 40.26	1 ay-15 yaş	70.73 ± 62.26	2 ay-15 yaş	3.56 ± 2.71	1-8yıl
Tüm olgular	21.09 ± 31.24	0 ay-15 yaş	49.91 ± 57.72	2 ay-15 yaş	4.18 ± 2.80	1-9yıl
p	0,233		0,094		0.081	

4.5. Prenatal olası etiyolojik faktör:

Olgulardan 11'inde (%29.7) annenin gebeliği ile ilgili prenatal olası etiyolojik faktör saptanmıştır. Bunların gruplara göre dağılımına bakıldığında birinci gruptaki 18 olgudan 4'ünde (%22.2), ikinci gruptaki 19 olgudan ise 7'sinde (%36.8) annenin, gebeliğinin ilk 4 ayı içinde nöronal migrasyon anomalisine neden olabileceği bildirilmiş prenatal olaylardan birine maruz kaldığı gözlenmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,476$) (tablo 13).

Nöronal migrasyon anomalisine neden olduğu bildirilen prenatal faktörlerden olgularımızda saptananlar 4. olguda gebeliğin ilk trimesterinde annenin bir hafta süren ateşli ağır üst solunum yolu enfeksiyonu, 14. olguda gebeliğin 3. ayında annede ateşli üriner sistem enfeksiyonu ve bu nedenle bir hafta antibiyotik kullanımı, 21. ve 31. olgularda annelerin ilk trimesterde en az 10/gün olmak üzere sigara kullanımı öyküsü, 20. ve 25. olgularda ilk trimesterde vaginal kanama ve düşük tehdidi, 6. olguda 3. gebelik ayında annede ciddi psişik travma, 19. ve 26. olgularda gebeliğin ilk trimesterinde en az bir hafta süre ile antibiyotik kullanımı ve 37. olguda gebeliğin 3. ayında annenin kriminal abortus amaçlı parenteral hormon preparatı kullanması şeklindedir. TORCH enfeksiyonuna yönelik serolojik incelemeler hastalardan ancak 18'inde elde olunabilmiştir. Bunlardan mikrosefali yakınıması ile getirilen 5. olguda CMV IgM antikor titresi olgu 3 aylıkken bakılmış ve pozitif olarak bulunmuştur. Bu olguda intrakraniyal kalsifikasyon veya koryoretinit saptanmamıştır.

Tablo 13: Grupların prenatal olası etiyolojik faktör yönünden karşılaştırılması

	Prenatal olası etiyolojik faktör yok	Prenatal olası etiyolojik faktör var	Toplam
Grup 1	14 (%77.8)	4 (%22.4)	18 (%100)
Grup 2	12 (%63.2)	7 (%36.8)	19 (%100)
Toplam	26 (%70.3)	11 (%29.7)	37 (%100)

p=0,476

4.6. Eşlik eden sendrom:

Tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde 5 (%13.5) olguda mevcut agiri-pakigiri kompleksine eşlik eden bir sendrom olduğu saptanmıştır. Bunların gruplara dağılımına bakıldığında birinci grupta 1 (%5.6) olgu yer alırken, ikinci grupta 4 (%21.1) olgu olduğu görülmüştür. Birinci gruptaki olguda eşlik eden sendrom Miller-Dieker sendromu (4. olgu), ikinci gruptaki olgularda eşlik eden sendromlar ise glutarik asidüri tip II (19. olgu), oral-fasiyal-dijital sendrom (24. olgu), Angelmann sendromu (25. olgu) ve Klippel-Trenaunay-Weber sendromu (31. olgu) olarak tanımlanmıştır. Grup 2'de eşlik eden sendrom yüzdesi daha fazla olmakla beraber iki grup arasında mevcut agiri-pakigiri kompleksine sendromik bir

antitenin eşlik etmesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,340) (tablo 14).

Miller-Dieker sendromuna özgü fasiyal özellikleri olan olgu 4 aylıkken nöbet ve gelişme geriliği yakınmaları ile getirilmiştir. Nöbetleri antiepileptiklere geçici yanıt veren ve 1 yaşından sonra diffüz spastisite geliştiren bu olgu 2 yaşında beslenme ve solunum problemleri ile kaybedilmiştir.

Glutarik asidüri tip II (multipl açıl KoA dehidrogenaz eksikliği) olan 19. hasta bir aylıkken kusma ve hipoglisemik bir atağın ardından başlayan inatçı nöbetler nedeniyle getirilmiş kız olgudur. Hastanın muayenesinde uzun alın, basık burun kökü, küçük ve yukarı kalkık burun, düşük kulaklar saptanmış, nörometabolik hastalıktan kuşkulanan bu olgunun idrar organik asit incelemesi tip II glutarik asidüri ile uyumlu bulunmuştur. Olgunun kraniyal MRG'sinde unilateral sağ parietal pakigirik alan saptanmıştır.

Oral-fasiyal-dijital sendromlu 24. olgu büyümesinin yaşlarından geri olması ve parmak anomalileri nedeniyle 8 yaşında başvurmuş, olgunun muayenesinde burun kökü basıklığı ve burun kanatları hipoplazisi, el parmaklarında klinodaktili ve sol ayakta polidaktili saptanmıştır. Olgunun amcasında da polidaktili öyküsünün olduğu görülmüştür. Kromozom analizi normal bulunan bu olgunun kraniyal MRG'sinde unilateral sağ oksipital pakigiri tesbit edilmiştir.

Angelman sendromu saptanan 25. olgu 6 aylıkken nöbet geçirme ve gelişiminin geri olması yakınmaları ile getirilen erkek hastadır. Olgunun muayenesinde mental retardasyon, iri ağız, prognati ve düşük kulaklar ile atipik yüz görünümü saptanmıştır. MRG'de sağ parietalde pakigirik lezyon saptanan olgunun nöbetleri valproat monoterapisi ile kontrol altına alınmıştır.

Klippel-Trenaunay-Weber sendromu saptanan 31. olgunun doğduğunda gövdesinin sol yarısında lomber bölgeyi tamamiyle kaplayan hemanjiyomunun olduğu, sol bacağın daha iri olduğu ve sol ayakta parmak anomalilerinin bulunduğu farkedilmiştir. İki aylıkken nöbet geçirmeye başlayan olgunun kraniyal MRG'sinde sol parietalde polimikrogiri-pakigiri kompleksi ve ılımlı sol hemimegalensefali saptanmıştır.

Olgulardan 10'una karyotip analizi yapılmış, ancak patolojik bulgu saptanmamıştır.

Tablo 14: Grupların eşlik eden sendrom varlığı yönünden karşılaştırılması

	Eşlik eden sendrom yok	Eşlik eden sendrom var	Toplam
Grup 1	17 (%94.4)	1 (%5.6)	18 (%100)
Grup 2	15 (%78.9)	4 (%21.1)	19 (%100)
Toplam	32 (%86.5)	5 (%13.5)	37 (%100)

p=0,340

4.7. Anne-baba akrabalığı:

Nöronal migrasyon anomalisi olan tüm olgular değerlendirildiğinde akraba evliliğinin 37 olgunun 10'unda (%27) mevcut olduğu saptanmıştır. Bu oran birinci grupta 18 olgudan 5'inde (%27.8), ikinci grupta 19 olgudan 5'inde (%26.3) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,000) (tablo 15).

Tablo 15: Grupların anne-baba arasında akrabalık varlığı yönünden karşılaştırılması

	Anne-baba akrabalığı yok	Anne-baba akrabalığı var	Toplam
Grup 1	13 (%72.2)	5 (%27.8)	18 (%100)
Grup 2	14 (%73.7)	5 (%26.3)	19 (%100)
Toplam	37 (%73.0)	10 (%27.0)	37 (%100)

p=1,000

4.8. Ailede benzer hastalık öyküsü:

Toplam 37 olgudan 7'sinde (%18.9) ailede nedeni bilinmeyen motor-mental retardasyonlu veya epileptik olgu bulunduğu tesbit edilmiştir. Bunlardan 4'ü (%22.2) birinci grupta, 3'ü (%15.78) ikinci grupta olup iki grup arasında ailede MMR veya epilepsi görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,692) (tablo 16).

Dördüncü olguda annenin erkek kuzeninde nedeni bilinmeyen mental retardasyon, 5. olgunun 10 yaşındaki kız kardeşinde motor-mental retardasyon ve mikrosefali, 9. olguda babanın dört erkek kuzeninde motor-mental retardasyon ve epilepsi, 17. olguda yine babanın erkek kuzeninde nedeni bilinmeyen motor-mental retardasyon, 20. olgunun cinsiyeti bilinmeyen kuzeninde multipl konjenital anomalilerle doğduktan sonra eksitus öyküsü, 32. olgunun kız kuzeninde epilepsi öyküsü ve 34. olguda babanın kuzeninde nedeni bilinmeyen motor-mental retardasyon öyküsü mevcuttur.

Tablo 16: Grupların ailede benzer hastalık varlığı yönünden karşılaştırılması

	Ailede benzer hastalık yok	Ailede benzer hastalık var	Toplam
Grup 1	14 (%77.8)	4 (%22.2)	18 (%100)
Grup 2	16 (%84.2)	3 (%15.8)	19 (%100)
Toplam	30 (%81.1)	7 (%18.9)	37 (%100)

p=0,692

4.9. Başvuru yakınmaları:

Tüm olgular göz önüne alındığında en sık başvuru yakınması 25/37 olguda (%67.6) nöbet geçirme olup, bunu 13/37 olguda (%35.1) gelişme geriliği, 9/37 olguda (%24.3) baş küçüklüğü ve 4/37 olguda (%10.8) motor defisit izlemiştir.

Nöbet ile başvuran 25 olgunun gruplara göre dağılımı tablo 17'de görülmektedir. Birinci gruptaki 18 olgudan 9'u (%50) ilk olarak nöbet geçirme yakınması ile doktora başvururken, ikinci gruptaki 19 olgudan 16'sının (%84.2) nöbet ile başvurdukları saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmiştir (p=0,038).

Tablo 17: Grupların ilk başvuru yakınması olarak nöbet varlığı yönünden karşılaştırılması

	Başvuru yakınması olarak nöbet yok	Başvuru yakınması olarak nöbet var	Toplam
Grup 1	9 (%50.0)	9 (%50.0)	18 (%100)
Grup 2	3 (%15.8)	16 (%84.2)	19 (%100)
Toplam	12 (%32.4)	25 (%67.6)	37 (%100)

p=0,038

Başvuru yakınması olarak gelişme geriliği birinci gruptaki 8/18 olguda (%44.4) görülürken, ikinci gruptaki 5/19 olguda (%26.3) saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla beraber gelişme geriliği ile başvurunun yaygın veya bilateral agiri-pakigiri kompleksi olan olgularda daha sık olduğu dikkat çekmiştir (p=0,313) (tablo 18).

Tablo 18: Grupların başvuru yakınması olarak gelişme geriliği varlığı yönünden karşılaştırılması

	Başvuru yakınması olarak gelişme geriliği yok	Başvuru yakınması olarak gelişme geriliği var	Toplam
Grup 1	10 (%55.6)	8 (%44.4)	18 (%100)
Grup 2	14 (%73.7)	5 (%26.3)	19 (%100)
Toplam	24 (%64.9)	13 (%35.1)	37 (%100)

p=0,313

Mikrosefali nedeniyle başvuran olgulardan 8'inin (%44.4) birinci grupta, sadece 1'nin (%5.3) ise ikinci grupta yer aldığı görülmüştür. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,008) (tablo 19).

Tablo 19: Grupların başvuru yakınması olarak mikrosefali varlığı yönünden karşılaştırılması

	Başvuru yakınması olarak mikrosefali yok	Başvuru yakınması olarak mikrosefali var	Toplam
Grup 1	10 (%55.6)	8 (%44.4)	18 (%100)
Grup 2	18 (%73.7)	1 (%26.3)	19 (%100)
Toplam	28 (%75.7)	9 (%24.3)	37 (%100)

p=0,008

Motor defisit ise tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde %10.8 olguda başvuruda aile tarafından dile getirilmiştir. Her iki grupta da ikişer olguda (%11.1 ve %10.5) başvuru yakınması olarak gözlenmiştir. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=1,000) (tablo 20).

Tablo 20: Grupların başvuru yakınması olarak motor defisit varlığı yönünden karşılaştırılması

	Başvuru yakınması olarak motor defisit yok	Başvuru yakınması olarak motor defisit var	Toplam
Grup 1	16 (%88.9)	2 (%11.1)	18 (%100)
Grup 2	17 (%89.5)	2 (%10.5)	19 (%100)
Toplam	33 (%89.2)	4 (%10.8)	37 (%100)

p=1,000

4.10. Nöbet:

Agiri-pakigiri kompleksi olan toplam 37 hastadan 28'inde (%75.7) izlemde nöbet olduğu gözlenmiştir. Yaygın veya bilateral giral anomalisi olan 18 olgudan 12'sinde (%66.7), lokalize veya unilateral giral anomalisi olan 19 olgudan ise 16'sında (%84.2) nöbet olduğu saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı fark olmamakla beraber lokalize lezyonu olan olgularda nöbet görülme olasılığının daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p=0,269$) (tablo 21).

Tablo 21: Grupların izlemde nöbet varlığı yönünden karşılaştırılması

	Nöbet yok	Nöbet var	Toplam
Grup 1	6 (%33.3)	12 (%66.7)	18 (%100)
Grup 2	3 (%15.8)	16 (%84.2)	19 (%100)
Toplam	9 (%24.3)	28 (%75.7)	37 (%100)

$p=0,269$

Nöbet başlama yaşı:

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde nöbet başlama yaşı ortalama 25.67 ± 42.94 aydır (0 ay-15 yaş). Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise birinci gruptaki olgularda nöbet başlama yaşı 14.58 ± 18.20 ay (0 ay-5 yaş), ikinci gruptaki olgularda 34.00 ± 53.88 ay (0 ay-15 yaş) olarak bulunmuştur. Birinci gruptaki hastaların daha erken yaşta nöbet geçirmeye eğilimli oldukları dikkati çekmekle beraber iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,478$) (tablo 22).

Tablo 22: Grupların nöbet başlama yaş ortalamaları

	Nöbet başlama yaşı	
	Ortalama (ay)	Aralık
Grup 1	14.58 ± 18.20	0 ay-5 yaş
Grup 2	34.00 ± 53.88	0 ay-15 yaş
Toplam	25.67 ± 42.94	0 ay-15 yaş

$p=0,478$

Nöbet tipi:

Olguların nöbet tipleri tablo 23’de görülmektedir. Nöbet tipleri yönünden değerlendirildiğinde birinci gruptaki yani yaygın veya bilateral girus anomalisi olan hastalardan nöbet geçiren 12 olgunun tümünün jeneralize; ikinci gruptaki yani lokalize veya unilaterale girus anomalisi olan hastalardan nöbet geçiren 16 olgudan 10’unun (%62.5) parsiyel, 6’sının (%37.5) ise jeneralize nöbetinin olduğu saptanmıştır. İki grup arasındaki nöbet tiplerindeki farklılık oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$) (tablo 24).

Tablo 23: Olguların nöbet tiplerine göre dağılımları

LEZYONUN YAYGINLIĞI	PARSİYEL NÖBET			JENERALİZE NÖBET				Toplam
	BPN	Kompleks Parsiyel	Sekonder Jeneralize	Infantil spazm	Jeneralize tonik	Jeneralize ton-klon	Atonik	
Grup 1	-	-	-	5	4	3	-	12
Grup 2	2	5	3	1	1	3	1	16
Toplam	2	5	3	6	5	6	1	28
	10			18				

Tablo 24: Grupların nöbet tipi yönünden karşılaştırılması

	Parsiyel nöbet	Jeneralize nöbet	Toplam
Grup I	0 (%0.0)	12 (%100)	12 (%100)
Grup II	10 (%62.5)	6 (%37.5)	16 (%100)
Toplam	10 (%35.7)	18 (%64.3)	28 (%100)

$p=0,001$

Nöbet sıklığı:

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde 14 (%50) olgunun haftada bir veya daha sık nöbet geçirdiği gözlenmiştir. Gruplar değerlendirildiğinde ise sık nöbet geçirme eğiliminin yaygın veya bilateral girus anomalisi olan grupta lokalize veya unilaterale lezyonlu olgulara göre daha belirgin olduğu saptanmıştır. Birinci gruptaki nöbet geçiren olguların 10/12’sinin (%83.33) en az haftada bir veya daha sık nöbet geçirdiği tesbit edilmiştir. Kalan olgulardan

1/12'sinin (%8.33) 1-3 ayda bir kez ve 1/12'sinin (%8.33) 3 aydan daha ender olarak nöbet geçirdiği görülmüştür. İkinci gruptaki nöbet geçiren 4/16 olgunun (%25) en az haftada bir, 5/16 olgunun (%31.25) 1-3 ayda bir ve 7/16 olgunun (%43.75) 3 ayda bir defadan daha ender nöbet geçirdiği saptanmıştır. İki grup nöbet sıklığı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p=0,009$) (tablo 25).

Tablo 25: Grupların nöbet sıklığı yönünden karşılaştırılması

	Haftada bir veya daha sık	1-3 ayda bir	3 aydan daha seyrek	Toplam
Grup 1	10 (%83.3)	1 (%8.33)	1 (%8.33)	12 (%100)
Grup 2	4 (%25.0)	5 (%31.25)	7 (%43.75)	16 (%100)
Toplam	14 (%50.0)	6 (%21.4)	8 (28.6)	28 (%100)

$p=0,009$

Antiepileptik yanıtı:

Tüm olgular değerlendirildiğinde 7/37 (%25) olgunun uygun doz ve sürede kullanılan antiepileptiklere rağmen nöbetlerinde %50'den fazla bir azalmanın olmadığı gözlenmiştir. Bu olguların gruplara göre dağılımlarına bakıldığında 5'inin (%27.77) birinci grupta, 2'sinin (%12.5) ise ikinci grupta olduğu gözlenmiştir. Birinci gruptaki olgularda antiepileptiklere yetersiz yanıtın ikinci gruptaki olgulara göre daha sık olduğu gözlenmekle beraber iki grup arasında antiepileptik ilaç yanıtı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,103$) (tablo 26).

Tablo 26: Grupların antiepileptiklerle nöbet kontrolü yönünden karşılaştırılması

	Antiepileptiklerle nöbet sıklığında azalma %50'den az	Antiepileptiklerle nöbet sıklığında azalma %50 ve daha fazla	Toplam
Grup 1	5 (%41.66)	7 (%58.34)	12 (%100)
Grup 2	2 (%12.5)	14 (%87.5)	16 (%100)
Toplam	7 (%25)	21 (%75)	28 (%100)

$p=0,103$

Olguların izlem süresinde nöbet seyirleri ve nöbet tiplerindeki değişiklikler tablo 27'de görülmektedir. Buna göre grup 1'deki sütçocukluğu döneminde infantil spazm tipi nöbet geçiren 5 olgudan biri ileri dönemde jeneralize tonik, 4 olgu da jeneralize tonik-klonik tipte nöbet geçirmeye başlamıştır. Jeneralize tonik nöbeti olan bir olgu ile jeneralize tonik-klonik nöbeti olan diğer bir olgunun izlemde miyoklonik nöbetler de geçirmeye başladıkları saptanmıştır. Grup 2'de ise infantil spazm tipi nöbet geçiren bir olguda spazmların sütçocukluğundan sonra yerini jeneralize tonik-klonik nöbetlere bıraktığı tesbit edilmiştir.

Tablo 27: Olguların nöbet tiplerindeki değişiklikler ve nöbet prognozları

Grup (n)	Nöbet tipi (n)	Başlangıç		İzlem		Nöbet prognozu	
		n	Nöbet	n	Nöbet	n	A Eyanıtı
Grup 1 (12)	Jeneralize (12)	5 olgu	İS	1 olgu	İS→JT	1 olgu	İyi
				4 olgu	İS→JTK	2 olgu	İyi
		4 olgu	JT	3 olgu	JT	2 olgu	İyi
						1 olgu	Yetersiz
				1 olgu	JT→Myokl	1 olgu	Yetersiz
		3 olgu	JTK	2 olgu	JTK	2 olgu	İyi
				1 olgu	JTK→Myokl	1 olgu	Yetersiz
Grup 2 (16)	Parsiyel (10)	2 olgu	BPN	1 olgu	BPN	1 olgu	İyi
				1 olgu	BPN	1 olgu	Yetersiz
		5 olgu	KPN	3 olgu	KPN	3 olgu	İyi
				2 olgu	KPN	2 olgu	Yetersiz
		3 olgu	Sek. jen.	2 olgu	Sek. jen.	2 olgu	İyi
	1 olgu			Sek. jen.	1 olgu	Yetersiz	
	Jeneralize (6)	1 olgu	İS	1 olgu	İS→JTK	1 olgu	İyi
		1 olgu	JT	1 olgu	JT	1 olgu	İyi
		3 olgu	JTK	3 olgu	JTK	3 olgu	İyi
		1 olgu	Atonik	1 olgu	JT, Atonik	1 olgu	İyi

İlaç sayısı:

Agiri-pakigiri kompleksi olup nöbet geçiren 28 olgudan 11'inin monoterapi, 17'sinin politerapi almakta olduğu belirlenmiştir. Olguların kullandıkları ilaç sayıları yönünden

gruplara dağılımlarına bakıldığında birinci grupta 3/12 (%25) hastanın monoterapi, 9/12 (%75) hastanın politerapi aldığı, ikinci grupta ise 8/16 (%50) olgunun monoterapi, 8/16 (%50) olgunun politerapi aldığı izlenmiştir. Birinci grupta politerapi alan olgu sayısı daha fazla olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,253$) (tablo 28).

Tablo 28:Grupların kullandıkları antiepileptik ilaç sayıları yönünden karşılaştırılması

	Monoterapi	Politerapi	Toplam
Grup 1	3 (%25)	9 (%75)	12 (%100)
Grup 2	8 (%50)	8 (%50)	16 (%100)
Toplam	11 (%39.28)	17 (%60.72)	28 (%100)

$p=0,253$

Antiepileptik yanıtı ile kullanılan ilaç sayısının karşılaştırılması:

Uygun doz ve sürede antiepileptik ilaç kullanmalarına karşın nöbet sıklığında %50'den daha az azalma olan 7 olgu kullandıkları antiepileptik sayısı yönünden değerlendirildiğinde tümünün (%100) 3 veya daha fazla sayıda ilaç kullandığı gözlenirken, %50 ve daha fazla nöbet kontrolü sağlanan 21 olgudan 11'nin (%52.38) monoterapi, 10'unun (%47.62) politerapi aldığı tesbit edilmiştir (9 olgu iki ilaç ve 1 olgu üç ilaç). İki grup arasında tek veya birden fazla sayıda ilaç kullanımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,023$) (tablo 29).

Tablo 29: Antiepileptik ilaçlara yanıtın kullanılan antiepileptik ilaç sayısı ile karşılaştırılması

	Monoterapi	Politerapi	Toplam
Antiepileptiklerle nöbet kontrolü sağlanamayan olgular	0 (%0.0)	7 (%100)	7 (%100)
Antiepileptiklerle nöbet kontrolü sağlanan olgular	11 (%52.38)	10 (%47.62)	21 (%100)
Toplam	11 (%29.3)	17 (%60.7)	28 (%100)

$p=0,023$

4.11. EEG bulguları:

Tüm olgular değerlendirildiğinde 4/37 (%10.8) olgunun EEG'si normal iken, 18/37 (%48.6) olguda jeneralize veya multifokal, 15/37 (%40.5) olguda da fokal EEG anormallikleri saptanmıştır. Birinci gruptaki olgularda jeneralize veya multifokal EEG anormalliği hastaların 15'inde (%83.3), fokal anormallik ise sadece 1 (%5.6) olguda gözlenmiş, 2 (%11.1) olguda ise EEG normal olarak değerlendirilmiştir. İkinci grupta 2 (%10.5) olguda EEG normal olarak değerlendirilirken, 14 (%73.7) olguda fokal, 3 (%15.8) olguda jeneralize veya multifokal anormallik tesbit edilmiştir. İki grup arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$) (tablo 30).

Tipik EEG paternleri yönünden değerlendirildiğinde derece 1-2 olan bir olguda (1. olgu) jeneralize yüksek amplitüdü hızlı ritm, derece 1-2 olan bir olguda (3. olgu) ve derece 3-4 olan bir olguda da (15. olgu) hipsaritmi paterni görülmüştür.

Tablo 30: Grupların EEG anormallikleri yönünden karşılaştırılması

	Normal	Fokal anormallik	Multifokal veya jeneralize anormallik	Toplam
Grup 1	2 (%11.1)	1 (%5.6)	15 (%83.3)	18 (%100)
Grup 2	2 (%10.5)	14 (%73.7)	3 (%15.8)	19 (%100)
Toplam	4 (%10.8)	15 (%40.5)	18 (%48.6)	37 (%100)

$p=0,001$

4.12. Nörolojik defisit:

Olgulardan 28/37 (%75.7)'sinde değişik lokalizasyon ve tiplerde nörolojik defisitler saptanmıştır. Bunlar spastik kuadriparezi, hemiparezi ve hipotonidir. Hipotoni 1-2. derece agiri-pakigirili olguların tümünde (7/7), 3-4. derece agiri-pakigirili olguların ise %54.54'ünde (6/11) ilk bir yıl içinde mevcut iken, izlemde yerini ekstremiteelerde belirgin spastisiteye bıraktığı gözlenmiştir. Birinci grupta 13/18 (%72.2), ikinci grupta 15/19 (%78.9) olguda nörolojik defisit mevcut olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.713$) (tablo 31).

Tablo 31: Grupların nörolojik defisit yönünden karşılaştırılması

	Nörolojik defisit yok	Nörolojik defisit var	Toplam
Grup 1	5 (%27.8)	13 (%72.2)	18 (%48.6)
Grup 2	4 (%21.1)	15 (%78.9)	19 (%51.4)
Toplam	9 (%24.3)	28 (%75.7)	37 (%100)

p=0,713

Hemiparezi varlığı yönünden değerlendirildiğinde birinci grupta hiç hemiparezik olgu bulunmazken, ikinci gruptaki 19 olgudan 11'inde (%57.9) hemiparezi saptanmıştır (p=0,001) (tablo 32).

Tablo 32: Grupların hemiparezi varlığı yönünden karşılaştırılması

	Hemiparezi yok	Hemiparezi var	Toplam
Grup 1	18 (%100)	0 (%0)	18 (%100)
Grup 2	8 (%42.1)	11 (%57.9)	19 (%100)
Toplam	26 (%70.3)	11 (%29.7)	37 (%100)

p=0,001

Kuadriparezi varlığı yönünden değerlendirildiğinde birinci gruptaki olgulardan 13'ünde (%72.2) kuadriparezi saptanırken, ikinci gruptaki olgulardan hiç birinde kuadriparezi tesbit edilmemiştir ($p=0,001$) (tablo 33).

Tablo 33: Grupların kuadriparezi varlığı yönünden karşılaştırılması

	Kuadriparezi yok	Kuadriparezi var	Toplam
Grup 1	5 (%27.8)	13 (%72.2)	18 (%100)
Grup 2	19 (%100)	0 (%0)	19 (%100)
Toplam	24 (%64.9)	13 (%35.1)	37 (%100)

$p=0,001$

Çalışma grubundaki agiri-pakigirili tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde mikrosefali oranının 19/37 (%51.4) olduğu görülmüştür. Mikrosefali olguların gruplara göre dağılımlarına bakıldığında ise 15/18 (%83.3) olgunun birinci grupta yer almasına karşılık sadece 4/19 (%21.1) olgunun ikinci grupta bulunduğu gözlenmiştir. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$) (tablo 34).

Tablo 34: Grupların mikrosefali varlığı yönünden karşılaştırılması

	Mikrosefali yok	Mikrosefali var	Toplam
Grup 1	3 (%16.7)	15 (%83.3)	18 (%100)
Grup 2	15 (%78.9)	4 (%21.1)	19 (%100)
Toplam	18 (%48.6)	19 (%51.4)	37 (%100)

4.13. Motor-mental gelişim durumu:

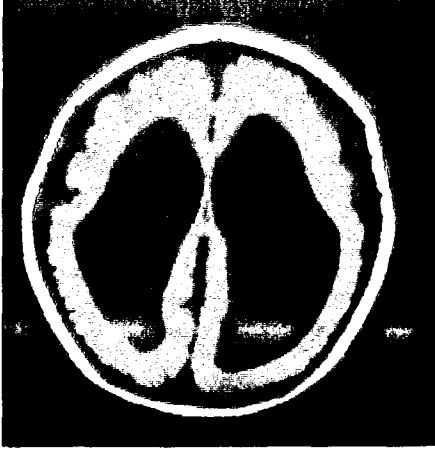
Çalışılan 37 olgunun 35'inde (%94.6) gelişme geriliği veya mental retardasyon saptanmıştır. Bu olguların gruplara göre dağılımlarına bakıldığında birinci gruptaki 18 hastanın tümünde (%100) ve ikinci gruptaki 19 hastadan 17'sinde (%89.5) gelişme geriliği veya mental retardasyon tesbit edilmiştir. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,486$) (tablo 35).

Tablo 35: Grupların gelişme geriliğinin varlığı yönünden karşılaştırılması

	Gelişme geriliği var	Gelişme geriliği yok	Toplam
Grup 1	18 (%100)	0 (%0.0)	18 (%48.6)
Grup 2	17 (%89.5)	2 (%10.5)	19 (%51.4)
Toplam	35 (%94.6)	2 (%5.4)	37 (%100)

$p=0,486$

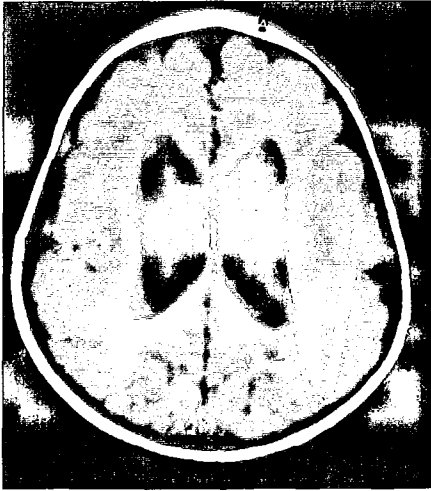
5. OLGULARIN KRANİYAL MRG İNCELEME ÖRNEKLERİ



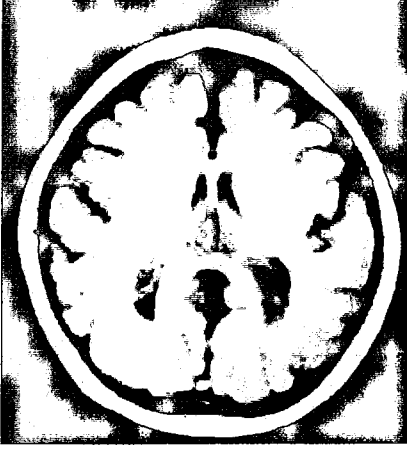
Resim 1: Olgu no 1. T1 ağırlıklı aksiyal beyin manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde bilateral yaygın kortikal sulkuslarda azalma mevcuttur. Ayrıca lateral ventriküller normalden ileri derecede geniştir. Görünüm grade 1-2 lissensefali ile uyumludur.



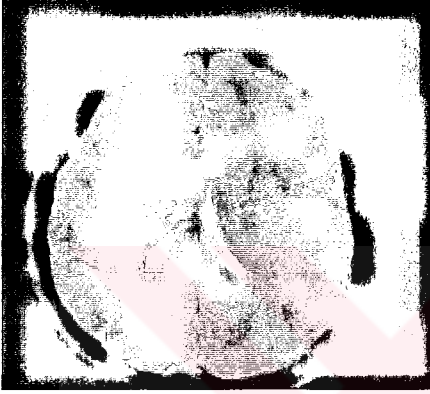
Resim 2: Olgu no 3. T1 ağırlıklı aksiyal beyin manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde bilateral yaygın kortikal kalınlaşma ve sulkuslarda azalma mevcuttur. Ayrıca lateral ventriküller normalden geniş olup subaraknoid mesafe artmıştır. Görünüm grade 1-2 lissensefali ile uyumludur.



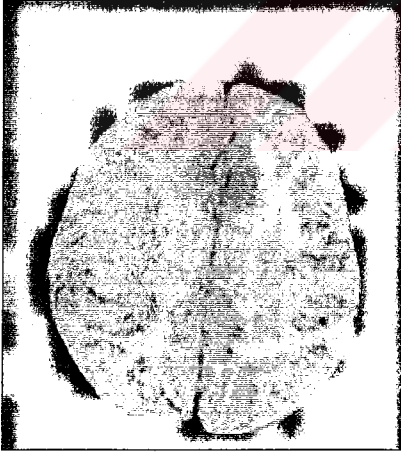
Resim 3: Olgu no 9. T1 ağırlıklı aksiyal beyin manyetik rezonans incelenmesinde bilateral frontoparietal kortikal kalınlaşma ve sulkuslarda azalma mevcuttur. Bilateral oksipital korteks kalınlığı ve sulkuslar normaldir. Bu görünüm bilateral frontoparietal ağır-pakigiri kompleksi grade 3-4 ile uyumludur.



Resim 4: Olgu no 10. T1 ağırlıklı aksiyal beyin manyetik rezonans incelenmesinde bilateral serebral sulkuslarda azalma ve yaygın kortikal kalınlaşma mevcuttur. Görünüm lizensefali grade 3-4 ile uyumludur.



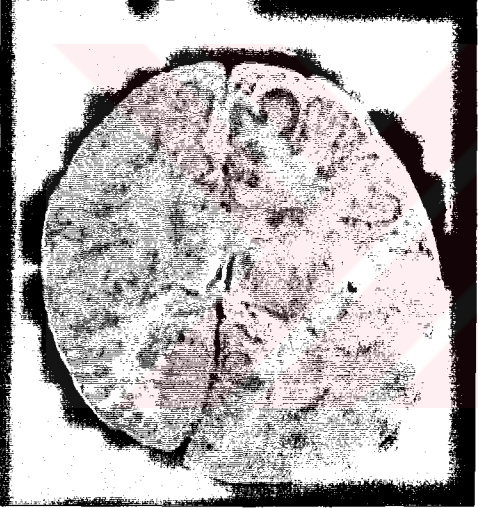
Resim 5: Olgu no 14. T2 ağırlıklı aksiyal beyin manyetik rezonans incelenmesinde bilateral serebral sulkuslarda azalma ve yaygın kortikal kalınlaşma mevcuttur. Bu görünüm grade 3-4 lizensefali ile uyumludur.



Resim 6: Olgu no 19. T2 ağırlıklı aksiyal beyin manyetik rezonans incelenmesinde sağ parietal belirgin kortikal kalınlaşma mevcuttur. Bu görünüm pakigiri ile uyumludur.



Resim 7: Olgu no 30. T2 ağırlıklı aksiyal beyin manyetik rezonans görüntülemesinde sağ frontoparietal kortikal kalınlaşma ve sulkuslarda azalma izlenmektedir. Görünüm sağ frontoparietal pakigiri ile uyumludur.



Resim 8: Olgu no 31. T2 ağırlıklı aksiyal beyin manyetik rezonans incelenmesinde sol parietal polimikrogiri-pakigiri kompleksi ve ılımlı sol hemimegalensefali saptanmıştır.

6. TARTIŞMA

Agiri-pakigiri kompleksi olan olguların bilişsel fonksiyonlar, nörolojik dizabilite ve nöbetler yönünden kötü prognoz sergiledikleri bilinmektedir. Bununla beraber yeni nörolojik görüntüleme yöntemleri daha hafif klinik bulgularla giden giral anomalilerin tanınmasına olanak sağlamıştır. Bu anomalilerin önceden sanıldığı gibi aksine daha lokalize kalarak yaşam boyu belirtisiz seyredebileceğini vurgulayan raporlar mevcuttur (17,18,20). MRG teknolojisindeki gelişmeler lezyonların olgular yaşarken görüntülenebilmesine olanak vermiş, böylece geniş bir malformasyon grubu olan agiri-pakigiri kompleksinin kendi içinde derecelendirilmesi mümkün olmuştur. Sebire ve ark. giral anomali saptanan 43 olguluk serilerinde olguları radyolojik görünümüne göre bilateral-simetrik anomalisi olanlar ve asimmetrik anomalisi olanlar şeklinde ayırmışlardır. Bu araştırmacılar bilateral ve simetrik anomalisi olanların tip I lizensefali ile uyumlu olduklarını bildirmişlerdir (10). Kuzniecky ve ark. unilateral lezyonu olan olgular bildirmişlerdir (21). Çalışmamızdaki agiri-pakigiri kompleksi olan olgular da yaygın veya bilateral anomalisi olanlar ve lokalize veya unilateral anomalisi olanlar şeklinde iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Nöronal migrasyon anomalileri grubunda yer alan agiri-pakigiri kompleksinin morfolojik olarak hafiften ağıra bir yelpaze sergilediği ve etiyolojisi tam olarak belli olmamakla beraber asimmetrik ya da unilateral malformasyonların olabileceği bilinmektedir. Dobyns ve ark. lizensefalili olguların girus anomalisinin şiddetine göre ilk önce 4 derece olarak sınıflamışlar, buna sonradan 5. ve daha sonraki bir çalışmada ise 6. dereceyi ilave etmişlerdir (57,58). Bu dereceler arasındaki sınırların pek de kesin olmadığı bilinmektedir. Olguların nöroradyolojik olduğu kadar klinik ve genetik araştırmaları ile ilgili detaylı bilgiler gelmeye devam ettikçe bu anomalilerin de daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir (5).

Dobyns ve ark. bir çalışmada izole lizensefalisi olan 65 olgunun klinik ve sitogenetik özelliklerini bildirmişlerdir (9). Bu çalışmada cinsiyet oranının kızlar lehinde fazla olduğu rapor edilmiştir. Lizensefalinin kızlarda biraz daha sıklıkla görüldüğünü bildiren başka çalışmalar da mevcuttur (99,100). Yılmaz ve ark.nın çalışmasında ise erkek/kız oranı 1.2 olarak bildirilmiştir (25). Bizim çalışmamızda tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde erkek/kız oranı 1.46 olarak bulunmuştur. Jeneralize veya bilateral giral anomalisi olan olgular ile lokalize veya unilateral anomalisi olan olgular arasında cinsiyet yönünden erkekler lehinde istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Bu farkın 1-2. derece lizensefalili olguların tümünün erkek olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Elde ettiğimiz sonuç 1-2. derece lizensefali gösteren olgularımızın X'e bağlı lizensefalili olgular olabileceklerini telkin etmektedir. Bu olguların aile öykülerine bakıldığında 4. olgunun annesinin erkek kuzeninin ağır motor-

mental retardasyon tablosu ile çocukluk yaşlarında kaybedildiği öğrenilmiştir. Beşinci olgunun ise anne ve babası arasında birinci derece akrabalık bulunduğu ve 10 yaşındaki kız kardeşinin mikrosefalik ve motor-mental retarde olduğu öğrenilmiştir. Bu sonuçlar agiri-pakigiri kompleksi olan olgularda genetik incelemelerin hastalıkların etyopatogenezini anlamada büyük önem taşıdığını düşündürmektedir.

Lizensefalili olguların genellikle yaşamın erken dönemlerinden itibaren klinik belirti verdikleri bildirilmektedir. Dobyns'in çalışmasında olguların %63'ünün 2 yaş, %89'unun ise 5 yaş altında olduğu görülmektedir (9). Yılmaz ve ark. çalışmasında da yaş ortalamasının 19 ± 21.25 olduğu bildirilmiştir (25). Literatürde lizensefalik olguların %60-83 oranda 2 yaşın altında farkedildiğini bildiren raporlar mevcuttur (6,9,99). Bizim çalışmamızda da yaygın ve bilateral giral anomalisi olan olguların 1 yaşın altında başvurduğu tesbit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olmakla beraber lokalize veya unilateral giral anomalisi olan olguların daha geç yaşta başvurdukları, buna paralel olarak da MRG incelemelerinin daha geç olarak elde edildiği dikkat çekmiştir. Bu sonuçlar literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Agiri-pakigiri kompleksinin gebeliğin ilk 4 ayındaki teratojen ve çevresel faktörlerle ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (2,3,6). Çalışmamızda olgularımızdan 11'inde (%29.7) gebeliğin ilk 4 ayı içinde nöronal migrasyon anomalisine neden olabileceği bildirilmiş prenatal bir olay öyküsü alınmıştır. Bu oran grup 1 olgularda %22.4 iken, grup 2 olgularda %36.8 ile daha yüksek değerdedir. Yılmaz ve ark. çalışmasında bu oran %40.91 olarak bildirilmiştir (25). Dobyns'in çalışmasında vaginal kanama olguların %12'sinde bildirilmiştir (9). Plasenta previa, ablasyo plasenta, tromboz ya da enfeksiyon gibi nedenlerle meydana gelen vaginal kanamanın materno-fetal dolaşımı bozarak perfüzyon yetmezliğine yol açtığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 2 olguda (%5.4) ilk trimesterde vaginal kanamaya rastlanmıştır. Ateşli ve grip benzeri enfeksiyonlardan sonra da nöronal migrasyon anomalilerinin ortaya çıkabileceği rapor edilmiştir (6). Olgularımızdan 2'sinde (%5.4) gebeliğin ilk 4 ayında ciddi ateşli enfeksiyon geçirme öyküsü vardır. Bu enfeksiyon etkenleri izole edilmemiştir. Bu olgulardan 4. olguda ailede nedeni bilinmeyen motor-mental retarde bir bireyin de olması genetik etiyo-lojiyi de düşündürmektedir. Antibiyotik kullanım öyküsü olan 19. olguda eşlik eden bir sendrom, glutarik asidüri tip II, olması ve bu sendrom ile nöronal migrasyon anomalilerinin bildirilmiş olması malformasyonun daha çok bununla ilişkili olduğunu telkin etmektedir. Otuz yedinci olgudakine benzer şekilde kriminal abortus amaçlı parenteral hormon preparatı kullanımının nöronal migrasyon üzerine olan etkisi ile ilgili

literatür verisine rastlanmamıştır. Gerçekte ilaçların migrasyon üzerine olan etkileri açık değildir ve tartışmaya açıktır. Sigara kullanımının da fetüs üzerindeki zararlı etkileri çok eskiden beri bilinmektedir. Nöronal migrasyonu etkileyebileceğini bildiren raporlar mevcuttur (6). Ciddi psişik travmanın nöronal migrasyon ile ilgisine ait veriye literatürde rastlanmamıştır. Altıncı olguda lizensefalinin genetik orjinli olabileceğini düşündüren özellik olmadığından annenin geçirdiği ciddi psişik travma öyküsünün, etyopatogenezdeki rolü kuşkulu olsa da, göz ardı edilmemesi gerektiği düşünülmüştür.

TORCH enfeksiyonlarının, özellikle CMV'nin nöronal migrasyon anomalileri ile olan ilişkisinden diğer çalışmalarda da söz edilmiştir. (5,6,41). İntrauterin enfeksiyonların asfiksi, infarkt, kanama ve doğrudan hücrel invazyon yolu ile nonspesifik doku hasarlanmasına yol açarak germinal tabakayı etkiledikleri ve nöronal migrasyon anomalisine neden oldukları bildirilmektedir. İntrauterin CMV enfeksiyonunda en sık görülen malformasyon polimikrogiri olarak bildirilmekle beraber lizensefali ve fokal kortikal displazinin de görüldüğü rapor edilmiştir. CMV'li olgularda subependimal germinal matriksteki inflamatuvar ve destrüktif lezyonlar periventriküler serebral kalsifikasyonlara yol açmaktadır. Konjenital rubellanın korpus kallozum agenezi ve Dandy-Walker sendromuna yol açabileceği literatürde yer almaktadır (40). İntrauterin TORCH enfeksiyonlarının tanısında serolojik incelemeler enfeksiyonu kanıtlamada genellikle tanısız olamamakta ve bu incelemelerin yeri sınırlı kalmaktadır (9). Bunun nedeni TORCH titrelerinin hemen doğumdan sonra incelenmesinin gerekli oluşu ve olguların çoğunda beyin malformasyonunun daha geç dönemde saptanmasıdır. Ayrıca virüsler muhtemelen fetüs henüz humoral antikor yanıtı oluşturmadan hasar oluşturmaktadır. Bu nedenlerle intrauterin viral enfeksiyonların tanısı daha çok periventriküler kalsifikasyonlar veya koryoretinit gibi klinik ve patolojik bulgulara dayanmaktadır. Bu çalışmada da olgularımızın bir kısmında TORCH titresine bakılmış, bir olguda CMV IgM antikor saptanmıştır. Beşinci olgu olan bu hastada CMV IgM 3. ayda pozitif saptanmıştır. Ancak bu olgunun anne-baba arasında 1. derece akrabalık bulunması ve 10 yaşındaki kız kardeşinin mikrosefalik ve motor-mental retarde olması, ayrıca hastada CMV enfeksiyonuna özgü başka bulgu saptanmaması nedenin daha çok genetik olabileceğini düşündürmektedir.

Nöronal migrasyon anomalilerinin birçok sendromda görülebildiği rapor edilmiştir (6,49). Olgularımızda da literatürde söz edilen sendromlardan bazıları teşhis edilmiştir. Tip 1 lizensefali saptanan 4. olgunun fasiyal özellikleri ile Miller-Dieker sendromu olduğu düşünülmüştür. Ancak iki yaşında iken kaybedilen bu olgunun genetik analizi yapılmamıştır.

Sendromik özellikleri olan diğer dört olgu lokalize veya unilateral giral anomalisi olan gruptadır. Bu olgularda saptanan sendromlar glutarik asidüri tip 2, oral-fasiyal-dijital sendrom, Angelmann sendromu ve Klippel-Trenaunay-Weber sendromudur. Bu sendromların tümünün nöronal migrasyon anomalileri ile birliktelikleri daha önceden literatürde bildirilmiştir (2-6,48,49).

Anne-baba akrabalığı tüm olgular göz önüne alındığında %27 olarak bulunmuştur. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de oranlar çok yakındır ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Dobyns ABD'den bildirdiği çalışmasında lizensefalili çocuklarda anne-baba akrabalığı oranını %4.8 olarak bildirmiştir (9). Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında Tütüncüoğlu'nun çalışmasında nöronal migrasyon anomalili olguların anne-babaları arasındaki akrabalık oranının %45 olduğu bildirilmiştir (28). Yılmaz ve ark. da lizensefalili olgularda akraba evliliği oranını %50 olarak bildirmektedir (25). Bizim çalışmamızda akrabalık oranının yurdumuzdan rapor edilen bu çalışmalara göre daha düşük olmakla beraber, %21.06 olarak bildirilen Türk toplumundaki akraba evliliği oranına göre yüksek olduğu dikkat çekmiştir (101).

Ailede benzer hastalık yönünden değerlendirildiğinde olguların %18.9'unda ailede nedeni bilinmeyen motor-mental retardasyonlu veya epileptik olgu bulunduğu tesbit edilmiştir. Sadece 5. olguda etkilenen bireyin hastanın kardeşi olduğu gözlenirken, diğer olguların etkilenen akrabalarının ya olgunun ya da anne-babadan birinin kuzeni olduğu saptanmıştır. Bunlardan 4'ü (%22.2) birinci grupta, 3'ü (%15.78) ikinci gruptadır. Bu oranın da normal popülasyona göre çok yüksek olduğu dikkat çekmiştir. Bu iki sonuç agiri-pakigiri kompleksinin etiolojisinde genetik etkenlerin rolüne bir kez daha dikkat çekmektedir.

Dobyns ve ark. izole lizensefali sekanslı 65 olguyu içeren serilerinde klinik ve laboratuvar incelemelerin sonucunda etiyojik faktörlerin heterojenite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Olguların %13'ünde 17p13.3 delesyonu, bir olguda da Xq22 ve 2p25'te resiprokal translokasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Klinik çalışmalara göre izole lizensefali sekansının etiyojik nedenleri olarak otozomal resesif kalıtım, intrauterin enfeksiyonlar ve intrauterin perfüzyon yetmezliğini göstermişlerdir (9). Tip I lizensefalinin bir formu olan Miller-Dieker sendromu hariç tutulursa, çoğu olgunun sporadik olduğu bildirilmiştir. Ancak sporadik olgularda genetik neden olmadığı kesin değildir. Aicardi, yüksek rezolüsyonlu karyotipik incelemeler normal ise izole lizensefali sekansının olasılıkla sporadik olduğunu bildirmiştir (6,7,71). Çalışmamızın sonuçlarında gerek aile öyküsü,

gerekse akraba evliliği oranlarının yüksekliği, ayrıca nöronal migrasyon anomalileri ile ilgili olarak giderek artan sayıda genetik bilginin gelmesi olguların ileride bu yönden incelenmelerinin genetik danışma ve erken rehabilitasyon açısından şart olduğunu göstermektedir.

Olgular başvuru yakınmaları yönünden değerlendirildiğinde en sık olarak nöbet geçirme yakınması ile getirildikleri, bunu gelişme geriliği, baş küçüklüğü ve motor fonksiyon bozukluğu gibi yakınmaların izlediği gözlenmiştir. Nöbet ile başvurunun ikinci grup yani lokalize giral anomalisi olan olgularda belirgin olarak daha sık görüldüğü ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptanmıştır. Fokal kortikal displazilerdeki epileptogenez ile ilgili yapılan çalışmalar ve epilepsi cerrahisinin histopatolojik sonuçları fokal kortikal displazilerin epilepsilerin önemli bir nedeni olduğunu göstermektedir (12,13,17,18,20). Buna karşın gelişme geriliği yakınması ile başvurunun yaygın malformasyonu olan olgularda lokalize malformasyonu olan olgulara göre, istatistiksel anlamlılık olmasa da, daha sık olduğu gözlenmiştir. Mikrocefalinin de başvuru yakınması olarak yaygın anomalisi olan olgularda lokalize anomalisi olanlara göre anlamlı sık görüldüğü dikkat çekmiştir. Bu iki sonucun bilateral ve jeneralize anomalilerde daha geniş serebral alanların etkilenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüş ve literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür (5,9-11). Motor defisit yakınması ile başvuru iki grupta da iki olguda gözlenmiş ve diğer yakınmalara göre daha az sıklıkta olduğu dikkat çekmiştir. Bunun nedeni olarak da anne-babanın motor defisitlerin farkına varamamış olabileceği düşünülmüştür.

Ağır giral malformasyonları olan olgularda kognitif fonksiyonların daha çok etkilendiği bilinirken bu olgulardaki nöbet sıklığı ile ilgili bilgiler çelişkilidir. Serebral korteksin gelişimsel anomalilerinde erken yaşlarda başlayan nöbetlerin sık rastlanan klinik özelliklerden oldukları bilinmektedir (80,102). Çalışmamızda nöbet görülme oranı derecelendirme ve yaygınlığına bakılmaksızın tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde %75.7 olarak saptanmıştır. Gruplara bakıldığında ise bilateral veya jeneralize anomalisi olan olgularda nöbet görülme oranı %66.7, bu grup içindeki grade 1-2 olgularda %85.7 ve unilateral giral anomalisi olan olgularda ise %84.2 olarak bulunmuştur. Lokalize giral anomalilerde, jeneralize veya bilateral giral anomalilere göre nöbet görülme oranının istatistiksel anlamlı fark olmaksızın daha yüksek olduğu dikkat çekmiştir. Bu konu ile ilgili literatür verileri değişkendir. Agiri-pakigiri kompleksi olan olguların tümünde nöbet olmadığı bildirilmektedir (6). Sebire giral malformasyonlu 43 çocuğu incelediği çalışmasında epilepsi

oranını %70 olarak bildirmiştir (10). Barkovich 10 olguluk serisinde olguların tümünde nöbet olduğunu bildirmiştir (99). Dobyns ise 65 lizensefali olgusundan %75'inde nöbet bildirmiştir (9). Diğer benzer çalışmaların sonuçları da nöronal migrasyon anomalili olgularda nöbet görülme oranının %70-90 arasında olduğunu ve fokal kortikal displazilerde özellikle dirençli nöbet görülme oranının daha fazla olduğunu göstermektedir (63,100,103,104). Çalışmamızın sonuçlarının bu veriler ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Kortikal displazilerde epilepsi başlama yaşının 1 ay-19 yaş arasında olduğu bildirilmiştir (80). Sebire ve ark. lizensefalik olgulardan oluşan serilerinde epilepsi başlangıç yaşının 6.1 ay olarak bildirmişler, dirençli epilepsinin bilateral ve simetrik anomalisi olan olgularda daha az sıklıkla görüldüğünü rapor etmişlerdir (10). Lizensefalili olgularda nöbetlerin ilk yıl içinde, ortalama olarak da 6. ayda başladığı bildirilmektedir (2-7). Fokal kortikal displazilerde ise nöbet başlangıç yaşının daha geç olduğu rapor edilmiştir. Hirabayashi ve ark. fokal kortikal displazili 20 olguluk serisinde nöbet başlama yaşını ortalama 3.5 yaş, alt ve üst sınırları ise 0. gün ve 18 yaş olarak bildirmektedir (11). Palmi de fokal nöronal migrasyon anomalisi olan 30 olguda nöbet başlama yaş aralığını 4 ay-21 yaş olarak bildirmiştir (13). Bizim çalışmamızda derece 1-2 olan 7 olgudan birinde (5. olgu) nöbet gözlenmezken, birinde de (6. olgu) 5 yaşından sonra nöbet görülmeye başlanmıştır. Diğer olgulardan 1. ve 7. olgularda 0. günde, 4. olguda 4. ayda ve 2. olguda da 7. ayda nöbet görülmüştür. Agiri-pakigiri kompleksi olan olguların tümü birlikte değerlendirildiğinde nöbet geçiren olguların nöbet yaş ortalamalarının 25.67 ± 42.94 ay (0 ay-15 yaş) olduğu görülmektedir. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde nöbet başlama yaşı jeneralize agiri-pakigirisi olan olgularda $14,58 \pm 18,20$ ay (0 ay-5 yaş), lokalize agiri-pakigirisi olan olgularda ise $34,00 \pm 53,88$ ay (0 ay-15 yaş) olarak bulunmuştur. Literatürde nöbet başlangıç yaşlarının 1 yaş altında olduğu bildirilen agiri-pakigirili olgular derece 1-2 lizensefalili olgulardır ve bu olgularla ilgili çalışmalar daha hafif lezyonlu olguların bildirildiği çalışmalara göre çok daha az sayıdadır. Çalışmamızda derece 1-4 olan olgular grup 1 içinde değerlendirildiğinden nöbet başlangıç yaşının daha geç olarak saptandığı düşünülmüştür. Grup 2'deki olgularımızın nöbet başlangıç yaş ortalamalarının ise literatür bilgileri ile uyumlu olarak daha geç yaşlara kaydıkları gözlenmektedir (11-13,105).

Çalışmamızda tüm nöbetli olgular giral malformasyonun yaygınlığı göz önüne alınmaksızın değerlendirildiğinde parsiyel nöbetler %35.7, jeneralize nöbetler ise %64.3 oranda görülmüştür. Jeneralize agiri-pakigiri kompleksi olan olguların tümünde nöbetlerin jeneralize tipte olduğu görülürken, lokalize agiri-pakigirisi olan olguların nöbetlerinin %62.5

olguda parsiyel, %37.5 olguda ise jeneralize tipte olduğu görülmüştür. İnfantil spazm sıklığı jeneralize nöbetler arasında %33.3 olarak saptanmıştır. İnfantil spazmların nöronal migrasyon anomalili olgularda, özellikle de lizensefalilerde sık rastlandığı bilinmektedir (1-6). Ancak literatürde giral anomalinin yaygınlığının nöbet tipi ile karşılaştırıldığı kapsamlı ve ayrıntılı çalışmaya rastlanmamıştır. Sebire giral anomalili olgularda lezyonun simetrik veya asimetric oluşundan bağımsız olarak infantil spazmlar, jeneralize ve parsiyel nöbetler şeklinde benzer nöbet tiplerinin görüldüğünü bildirmekte, ancak nöbet tiplerinin görülme oranlarından ayrıntılı söz etmemektedir (10). Palmi de fokal nöronal migrasyon anomalili 12 olguluk serisinde nöbet tiplerinin kompleks parsiyel, parsiyel motor ve sekonder jeneralize, daha az sıklıkla da drop atak ve parsiyel duysal tipinde olduğunu bildirmiş, ancak oranlarını vermemiştir (13). Epileptogenez ile ilgili çalışmaların nöronal migrasyon anomalilerindeki nöbet tiplerinin farkına açıklık getireceği düşünülmektedir.

Nöbet sıklığı ile ilgili literatür verileri çeşitlidir. Agiri-pakigiri kompleksi olan olguların çoğunun sık nöbet geçirme eğiliminde olduğu bildirilmektedir (1-7,10-13). Çalışmamızda jeneralize giral anomalisi olan olgularda lokalize malformasyonu olan olgulara göre nöbetlerin anlamlı olarak daha sık aralıklarla görüldüğü saptanmıştır.

Lokalizasyona bağlı epilepsilerde nöbet kontrolünün primer jeneralize epilepsilere göre daha güç olduğu bilinmektedir. Stephen ve ark. lokalizasyona bağlı epilepsisi bulunan 550 adolesan ve erişkini incelemişler, bunlardan kortikal displazi saptanan olguların %54'ünde antiepileptiklerle nöbet kontrolü sağlandığı bildirilmiştir (105). Agiri-pakigirili olguların genellikle direçli epilepsilerden sorumlu oldukları bildirilmektedir (106). Çalışmamızda %25 olguda nöbet tipine uygun antiepileptiklerin uygun doz ve sürede kullanılmasına rağmen istenen (%50 ve daha fazla) nöbet kontrolünün sağlanamadığı görülmüştür. Gruplar arasında nöbet kontrolü yönünden anlamlı fark saptanmamakla beraber antiepileptiklere yanıtı yetersiz olan olgulardan 5'inin grup 1'de (3., 4., 7., 16. ve 18. olgular), sadece 2'sinin grup 2'de olduğu (26. ve 32. olgular) saptanmıştır. Üç, 4 ve 7. olguların derece 1-2 agiri-pakigiri olgular olması dikkat çekicidir. Bu sonuçlar giral malformasyonun ağırlığı arttıkça nöbetlerin de antiepileptiklere daha dirençli olma eğiliminde olduklarını telkin etmektedir. Gruplardan bağımsız olarak antiepileptiklere yanıtı yetersiz olan olgular kullandıkları antiepileptik sayıları yönünden değerlendirildiğinde bunların hepsinin en az 3 antiepileptik aldığı saptanmıştır. Bu sonuç epilepsi tedavisinde gereksiz politerapiden mümkün olduğunca kaçınılması gerektiğini düşündürmektedir.

Lizensefalilerde literatürde bildirilen EEG anormallikleri yüksek amplitüdü hızlı ritm ve nonspesifik epileptiform deşarjlardır (6,63,64). Çalışmamızda olguların EEG bulguları değerlendirildiğinde %40.5 fokal, %48.6 multifokal veya jeneralize EEG anormalliği saptanmıştır. Jeneralize veya bilateral agiri-pakigiri lezyonu olan olgularda multifokal veya jeneralize anormallikler, lokalize giral anomalisi olan olgularda ise fokal anormallikler anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Bu sonucun lezyonun anatomik yaygınlığına bağlı olduğu düşünülmüştür. Lokalize girus anomalisi olan olguların bazılarında jeneralize EEG anormalliklerinin saptanması ise elektrofizyolojik değişikliklerin lezyonun anatomik yerleşiminden daha yaygın olması ile açıklanmıştır. Lizensefali için tipik olduğu bildirilen yüksek amplitüdü hızlı ritm derece 1-2 lizensefalili bir olguda, hipsaritmi paterni ise biri derece 1-2, diğeri derece 3-4 olan iki olguda görülmüştür.

Kortikal displazilerde dirençli epilepsiler sık görüldüğünden epilepsi cerrahisinin uygulanması giderek sıklaşmaktadır. Cerrahi tedavi sonuçları değişkendir. Genel olarak antiepileptik ilaçlara dirençli nöbeti olan kortikal gelişim anomalili hastalarda cerrahi rezeksiyon ile nöbet kontrolü %20-40 arasında bildirilmektedir (107,108). Cevap oranının düşük olmasının epileptojenik alanın genellikle lezyondan daha yaygın oluşu ve cerrahiden sonraki nöbet prognozunun histolojik bulgulardan çok lezyonun yaygınlığı ile ilgili olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle dirençli epilepsisi olan olgularda cerrahi stratejisi olarak epileptojenik olduğu bilinen dokudan çok yapısal olarak patolojik olan lezyonun çıkarılmasının gerekli olduğu savunulmaktadır (11-13,109).

Agiri-pakigiri kompleksi olan olgularda klinik bulguların lezyonun ağırlığı ve lokalizasyonu ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçları farklıdır. Barkovich'in çalışmasında diffüz tutulumu olan olguların daha erken belirti ve bulgu verip daha kötü prognoz gösterdikleri, bilaterel fokal tutulumu olanların ise daha geç saptanıp daha hafif motor ve kognitif etkilenme gösterdiği ve unilateral fokal lezyonu olanların en az motor ve kognitif disfonksiyonlarının olduğu bildirilmiştir (99). Çalışmamızda olguların %75.7'sinde nörolojik defisit saptanmıştır. Bu nörolojik defisitler spastisite, kuadriparezi, hemiparezi, hipotoni gibi bulgulardır. Derece 1-2 lizensefalili olan olguların tümünün ilk bir yıl içinde hipotonik olduğu, izlem süresinde hipotoninin ekstremitelerde belirgin spastisite ile yer değiştirdiği gözlenmiştir. Sebire de benzer şekilde bir yaşın altındaki tüm olgularda aksiyal hipotoni bildirilmiştir (10).Gruplar arasında genel olarak nörolojik defisit varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak hemiparezi saptanan olguların hepsinin unilateral agiri-pakigirili olgular oldukları dikkat çekmiştir.

Mikrosefali lizensefalili olgularda değişik serilerde %40-100 olarak bildirilmektedir (2-6,28,63,100,104). Mikrosefalinin 1-2. derece olgularda hemen her zaman, derece 3-4 olgularda ise daha az sıklıkla görüldüğü rapor edilmiştir (63). Çalışmamızda jeneralize agiri-pakigirisi olan olgularda mikrosefali görölme oranı %83.3'tür. Lokalize lezyonu olanlarda ise mikrosefali %21.1 olarak görölmüştür. Başvuru yakınması olarak mikrosefali %24.3 oranda görölürken, izlemde grup 1 ve 2'deki tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde %51.4 oranında görüldüğü dikkat çekmiştir. Bu da olguların doğumda ya da yaşamın erken dönemlerinde baş çevresi normal iken zamanla mikrosefalinin gelişebileceğini düşündürmektedir.

Agiri-pakigirilerde bilişsel fonksiyonların normal düzeyden ağır mental retardasyona dek değişebildiği bildirilmektedir (1-9). Konvolusyonel anomalilerin ağırlığı ile gelişim geriliğinin pozitif korelasyon gösterdiğini bildiren raporlar mevcuttur (10). Rijk van Andel ve ark. 1-2. derece lizensefalisi olan olgularda çevreye ilginin minimal olduğunu, 3-4. derece olguların ise ağır retarde olmakla beraber çevreye ilgilerinin daha iyi olduğunu bildirilmişlerdir (63). Dobyens de kortikal malformasyonun ağırlığı ile gelişim düzeyi arasında ilişki olduğunu savunmuştur (9). Barkovich ise aksine MRG bulgularına göre kortikal malformasyonun ağırlığı ile hastalığın ağırlığı arasında ilişki saptanmadığını bildirmiştir (24). Çalışmamızda grup 1 olguların tümünde, grup 2 olguların ise %89'unda değişik derecelerde gelişme geriliği veya mental retardasyon saptanmıştır. Grup 2'deki mental gerilik saptanan olgulardan üçünde IQ sınır düzeyde bulunmuştur. Bu sonuçlar giral malformasyonu olan olgularda mental-motor gelişimin önemli ölçüde etkilendiğini, lokalize veya unilateral lezyonu olanlarda ise bu etkilenmenin daha az düzeyde olduğunu düşündürmüştür.

7. SONUÇLAR

Agiri-pakigiri kompleksi olan olgulardan yaygın veya bilateral giral anomalisi olan 18 olgu **grup 1**, lokalize veya unilateral giral anomalisi olan 19 olgu ise **grup 2** olarak sınıflandırılmıştır.

1. Olguların 15'i (%40.5) kız, 22'si (%59.5) erkektir. Grup 1'deki olgulardan 4'ü (%22.2) kız, 14'ü (%77.8) erkektir. Grup 2'deki olgulardan 11'i (%57.9) kız, 8'i (%42.1) erkektir. Çalışma grupları arasındaki cinsiyet dağılımında dikkati çeken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,045$).
2. Olgulardan 11'inde (%29.7) gebelikle ilgili etiyolojik faktör olabilecek durum saptanmıştır. Bu oran grup 1'de %22.4 (n=4), grup 2'de ise %36.8 (n=7)'dir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,476$).
3. Akraba evliliği %27 (n=10) olguda saptanmıştır. Bu oran birinci grupta %27.8 (n=5), ikinci grupta %26.3 (n=5) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$).
4. Olgulardan %75.7'sinde (n=28) nöbet gözlenmiştir. Nöbet oranı grup 1'de %66.7 (n=12), grup 2'de ise (%84.2) (n=16) olarak tesbit edilmiştir. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,269$).
5. Nöbet başlama yaşı ortalama 25.67 ± 42.94 aydır (0 ay-15 yaş). Birinci gruptaki olgularda nöbet başlama yaşı 14.58 ± 18.20 ay (0 ay-5 yaş), ikinci gruptaki olgularda 34 ± 53.88 ay (0 ay-15 yaş) olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,478$).
6. Olgulardan %35.7'sinin (n=10) parsiyel, %64.3'ünün (n=18) jeneralize tipte nöbet geçirdiği saptanmıştır. Grup 1'deki olguların tümünün (n=12) jeneralize; grup 2'deki olgulardan %62.5'inin (n=10) parsiyel, %37.5'inin (n=6) ise jeneralize nöbet geçirmekte olduğu tesbit edilmiştir. İki grup arasında nöbet tiplerindeki farklılık oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).
7. Olguların %50'sinin (n=14) haftada bir veya daha sık nöbet geçirdiği gözlenmiştir. Birinci gruptaki olguların %83.33'ünün (n=10) en az haftada bir veya daha sık nöbet geçirdiği, kalan olgulardan %8.33'ünün (n=1) 1-3 ayda bir kez ve %8.33'ünün (n=1) 3 aydan daha ender olarak nöbet geçirdiği saptanmıştır. İkinci gruptaki olguların %25'inin (n=4) en az haftada bir, %31.25'inin (n=5) 1-3 ayda bir ve %43.75'inin (n=7) 3 ayda bir defadan daha ender nöbet geçirdiği tesbit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,009$).

8. Nöbet sıklığında %50'den daha az azalma olan olgular kullandıkları antiepileptik sayısı yönünden değerlendirildiğinde %100'nün (n=7) politerapi aldığı gözlenirken, %50 ve daha fazla nöbet kontrolü sağlanan olgulardan %52.4'ünün (n=11) monoterapi, %47.6'sının (n=10) politerapi aldığı tesbit edilmiştir. Nöbet sıklığında %50'den daha az azalma olan olgular ile %50'den fazla azalma olan olgular arasında monoterapi veya politerapi alma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p=0,023$).
9. Olgulardan %10.8'inin (n=4) EEG'si normal iken, %48.6'sının (n=18) jeneralize veya multifokal, %40.5'unun (n=15) fokal EEG anormallikleri gösterdiği saptanmıştır. Birinci gruptaki olgulardan %83.3'ünde (n=15) jeneralize veya multifokal, %5.6'sında (n=1) fokal anormallik saptanmış, ikinci grupta %15.8 (n=3) olguda jeneralize veya multifokal, %73.7 (n=14) olguda fokal anormallik tesbit edilmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).
10. Olgulardan %75.7'sinde (n=28) nörolojik defisit saptanmıştır. Birinci gruptaki olgulardan %72.2'sinde (n=13) kuadriparezi saptanırken, ikinci gruptaki olgulardan hiç birinde kuadriparezi tesbit edilmemiştir ($p=0,001$). Hemiparezi varlığı yönünden değerlendirildiğinde birinci grupta hiç hemiparezik olgu bulunmazken, ikinci gruptaki %57.9 (n=11) olguda hemiparezi saptanmıştır ($p=0,001$).
11. Olguların %51.4'ünde (n=19) mikrosefali görülmüştür. Mikrosefalik olguların gruplara göre dağılımlarına bakıldığında birinci gruptaki olgulardan %83.3'ünün (n=15), ikinci gruptaki olgulardan %21.1'inin (n=4) mikrosefalik olduğu gözlenmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).
12. Olguların %94.6'sında (n=35) mental retardasyon veya gelişme geriliği tesbit edilmiştir. Bu olguların gruplara göre dağılımlarına bakıldığında birinci gruptaki hastaların %100'ünde (n=18), ikinci gruptaki hastaların %89.5'unda (n=17) gelişme geriliği veya mental retardasyon saptanmıştır. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,486$).

8. KAYNAKLAR

1. Lammens M. Neuronal migration disorders in man. *Eur J Morphology* 2000; 38(5): 327-33.
2. Ashwal S. Congenital structural defects. In: Swaiman KF, Ashwal S, eds. *Pediatric Neurology*, 3th edition. St. Louis: Mosby Inc. 1999; 234-300.
3. Aicardi J, Ogier H. Malformations of the central nervous system. In: Aicardi J, ed. *Diseases of the Nervous System in Childhood*, 2nd edition. London: Mac Keith Press 1998; 69-130.
4. Garcia CA, Dunn D, Trevor R. The lissencephaly (agyria) syndrome in siblings: computerized tomographic and neuropathologic findings. *Arch Neurol* 1978; 35: 608-11.
5. Guerrini R, Dravet C, Bureau M, et al. Diffuse and localized dysplasias of the cerebral cortex: clinical presentation, outcome, and proposal for a morphologic MRI classification based on a study of 90 patients. In: Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, et al. (Eds) *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 255-69.
6. Whiting S, Duchowny M. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues. *J Child Neurol* 1999; 14(12): 759-71.
7. Golden JA. Cell migration and cerebral cortical development. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001; 27: 22-8.
8. Aicardi J. The agyria-pachygyria complex: a spectrum of cortical malformations. *Brain Dev* 1991; 13: 1-8.
9. Dobyns WB, Elias ER, Newlin MS, Pagon RA, Ledbetter DH. Causal heterogeneity in isolated lissencephaly. *Neurology* 1992; 42: 1375-88.
10. Sébire G, Goutrières F, Tardieu M, Landrieu P, Aicardi J. Extensive macrogyri or no visible gyri: distinct clinical, electroencephalographic, and genetic features according to different imaging patterns. *Neurology* 1995; 45: 1105-11.
11. Hirabayashi S, Binnie CD, Polkey CD. Surgical treatment of epilepsy due to cortical dysplasia: clinical and EEG findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 765-70.
12. Palmi A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: results of surgical treatment. *Ann Neurol* 1991; 30: 750-7.
13. Palmi A, Andermann F, Olivier A, et al. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol* 1991; 30: 741-9.

14. Duong T, de Rosa MJ, Poukens V, Vinters HV, Fisher RS. Neuronal cytoskeletal abnormalities in human cerebral cortical dysplasia. *Acta Neuropathol* 1994; 87: 493-503.
15. Barkovich AJ, Chuang SH, Norman D. MR of neuronal migration anomalies. *AJNR* 1987; 8: 1009-17.
16. Barkovich AJ, Rowley HA, Andermann F. MR in partial epilepsy: value of high-resolution volumetric techniques. *AJNR* 1995; 16: 339-43.
17. Tassi L, Pasquier B, Minotti L, et al. Cortical dysplasia: electroclinical, imaging, and neuropathologic study of 13 patients. *Epilepsia* 2001; 42(9): 1112-23.
18. Barkovich AJ, Kjos BO. Nonlissencephalic cortical dysplasias: correlation of imaging findings with clinical deficits. *AJNR* 1992; 13: 95-103.
19. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 369-87.
20. Hilbig A, Babb TL, Najm I, Ying Z, Wyllie E, Bingaman W. Focal cortical dysplasia in children. *Dev Neurosci* 1999; 21: 271-80.
21. Kuzniecky R, Murro A, King D, Morawetz R, Smith J, Powers R. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology* 1993; 43: 681-7.
22. Kaminaga T, Kobayashi M, Abe T. Proton magnetic resonance spectroscopy in disturbances of cortical development. *Neuroradiology* 2001; 43: 575-80.
23. Barkovich AJ, Guerrini R, Battaglia G, et al. Band heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. *Ann Neurol* 1994; 36: 609-17.
24. Barkovich AJ, Kjos BO. Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations. *Radiology* 1992; 182: 493-9.
25. Yılmaz Y. Nöronal migrasyon bozukluklarında klinik özellikler ve lissencefali olgularında beyin SPECT incelemesi. Yan dal uzmanlık tezi. 1996, İstanbul.
26. Iannetti P, Spalice A, Atzei G, Boemi S, Trasimeni G. Neuronal migrational disorders in children with epilepsy: MRI, interictal SPECT and EEG comparisons. *Brain Dev* 1996; 18: 269-79.
27. Harvey AS, Berkovic SF. Functional neuroimaging with SPECT in children with partial epilepsy. *J Child Neurol* 1994; 9(S): S71-S81.
28. Tütüncüoğlu S, Tekgül H, Duman Y, Kayalıoğlu M, Şener N. Tc99m HMPAO-SPECT in patients with neuronal migration anomalies. *Turk J Nuc Med* 1996; 5(3): 165-9.
29. Chugani HT, Shiels WD, Shewmon DA, Olson DM, Phelps ME, Peacock WJ. Infantile spasms: PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990; 27: 406-13.

30. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of neural science. 4th edition. New York: The McGraw-Hill Companies 2000; 1041-1062.
31. Barkovich AJ, Gresson P, Evrard P. Formation, maturation, and disorders of brain neocortex. *AJNR* 1992; 13: 423-46.
32. Huttenlocher PR, Taravath S, Mojtahedi S. Periventricular heterotopia and epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 51-5.
33. Dobyns WB, Andermann E, Andermann F, Czapansky-Beilman D, Dubeau F, Dulac O. X-linked malformations of neuronal migration. *Neurology* 1996; 47: 331-9.
34. Kuzniecky R. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl.6): S44-S56.
35. Volpe JJ. Neuronal proliferation, migration, organization, and myelination. In: *Neurology of the Newborn*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1995; 42-92.
36. Pinard JM, Motte J, Chiron C, Brian R, Andermann E, Dulac O. Subcortical laminar heterotopia and lissencephaly in two families: a single X linked dominant gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 914-20.
37. Kerfoot C, Vinters HV, Mathern GW. Cerebral cortical dysplasia: giant neurons show potential for increased excitation and axonal plasticity. *Dev Neurosci* 1999; 21: 260-70.
38. Palmieri A, Andermann F, Aicardi J, et al. Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex' syndrome: the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 1991; 41: 1656-62.
39. Ricci S, Cusmai R, Fariello G, Fusco L, Vigeveno F. Double cortex. *Arch Neurol* 1992; 49: 61-4.
40. Hayward JC, Titelbaum DS, Clancy RR, Zimmermann RA. Lissencephaly-pachygyria associated with congenital cytomegalovirus infection. *J Child Neurol* 1991; 6: 109-14.
41. Lee SK, Choe G, Hong KS, et al. Neuroimaging findings of cortical dyslamination with cytomegaly. *Epilepsia* 2001; 42(7): 850-6.
42. Kakita A, Wakabayashi K, Su M, Piao YS, Takahashi H. Experimentally induced leptomenigeal glioneuronal heterotopia and underlying cortical dysplasia of the lateral limbic area in rats treated transplacentally with methylmercury. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60(8): 768-77.
43. Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R and the CBPS Multicenter Collaborative Study. Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. *Lancet* 1993; 341: 608-12.
44. Dobyns WB, Truwit CL. Lissencephaly and other malformations of cortical development: 1995 update. *Neuropediatrics* 1995; 26: 132-47.

45. Dobyns WB, Reiner R, Carozzo D. . Lissencephaly: a human brain malformation associated with deletion of the LIS1 gene located at chromosome 17p13. *JAMA* 1993; 270: 2838-42.
46. Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
47. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet* 1989; 32: 195-210.
48. Barkovich AJ, Chuang SH. Unilateral megalencephaly: correlation of MR imaging and pathologic characteristics. *AJNR* 1990; 11: 523-31.
49. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. A new classification of malformations of the nervous system: an integration of morphological and molecular genetic criteria as patterns of genetic expression. *Eur J Paediatr Neurol* 2001; 5: 57-64.
50. Savarirayan R, Thompson EM, Abbott KJ, Moore MH. Cerebral cortical dysplasia and digital constriction rings in Adams-Oliver syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 86: 15-9.
51. Capovilla G, Lorenzetti ME, Montagnini A, et al. Seckel's syndrome and malformations of cortical development: report of three new cases and review of the literature. *J Child Neurol* 2001; 16(5): 382-6.
52. Aicardi J, Ogier H. Neurocutaneous diseases and syndromes. In: Aicardi J, ed. *Diseases of the Nervous System in Childhood*, 2nd edition. London: Mac Keith Press 1998; 131-153.
53. Aicardi J. Aicardi syndrome. In: Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, et al. (Eds) *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 211-6.
54. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker LE, Evrard P. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996; 27: 59-63.
55. Raymond AA, Fish DR, Stevens JM. Subependymal heterotopia: a distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1195-1202.
56. Robain O. Introduction to the pathology of cerebral cortical dysplasia. In Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, et al (eds) *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 1-10.
57. Dobyns WB, Andermann E, Andermann F, et al. X-linked malformations of neuronal migration. *Neurology* 1996; 47: 331-9.
58. Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME, et al. Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. *Neurology* 1999; 53: 270-7.

59. Becker PS, Dixon AM, Troncoso JC. Bilateral opercular polymicrogyria. *Ann Neurol* 1989; 25: 90-2.
60. Kuzniecky R, Andermann F, Tampieri D, Melanson D, Olivier A, Leppik I. Bilateral central macrogyria: epilepsy, pseudobulbar palsy and mental retardation. A recognizable neuronal migration disorder. *Ann Neurol* 1989; 25: 547-54.
61. Aicardi J. The lissencephaly syndromes. *Int Ped* 1987; 4: 118-26.
62. Haller JS. Congenital malformations of the central nervous system-II. In: David RB (ed). *Child and Adolescent neurology*. St. Louis: Mosby Inc. 1998; 441-52.
63. deRijk-van Andel JF, Arts WF, Barth PG, Loonen MC. Diagnostic features and clinical signs of 21 patients with lissencephaly type 1. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 707-11.
64. Mori K, Hashimoto T, Tayama M, et al. Serial EEG and sleep polygraphic studies on lissencephaly (agyria-pachygyria). *Brain Dev* 1994; 16: 365-73.
65. Quirk JA, Kendall B, Kingsley DP, et al. EEG features of cortical dysplasia in children. *Neuropediatrics* 1993; 24: 193-9.
66. Ianetti P, Raucci U, Basile LA, et al. Neuronal migrational disorders: diffuse cortical dysplasia or the double cortex syndrome. *Acta Paediatrica* 1993; 82: 501-3.
67. Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H. Congenital progressive dystrophy of the Fukuyama type-clinical, genetic and pathological considerations. *Brain Dev* 1981; 3: 1-29.
68. Eksioğlu YZ, Scheffer IE, Cardena P et al. Periventricular heterotopia: an X-linked dominant epilepsy locus causing aberrant cerebral cortical development. *Neuron* 1996; 16: 77-87.
69. Guerrini R, Dravet C, Raybaud C, et al. Epilepsy and focal gyral anomalies detected by MRI: electroclinico-morphological correlations and follow-up. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:706-18.
70. Kato M, Takizawa N, Yamada S, et al. Diffuse pachygyria with cerebellar hypoplasia: a milder form of microlissencephaly or a new genetic syndrome. *Ann Neurol* 1999; 46: 660-3.
71. Ferrie CD, Jackson GD, Giannakodimos S, Panayiotopoulos CP. Posterior agyria-pachygyria with polymicrogyria. *Neurology* 1995; 45: 150-3.
72. Barkovich AJ, Kjos BO. Schizencephaly: correlation of clinical findings with MR characteristics. *AJNR* 1992; 13: 85-94.
73. Goodlin RC, Heidrick WP, Papenfuss HL, Kubitz RL. Fetal malformations associated with maternal hypoxia. *Am J Obst Gynecol* 1984; 149: 228-9.
74. Abe T, Singer RJ, Marks MP, et al. Arterial vascular abnormality accompanying cerebral cortical dysplasia. *AJNR* 1997; 18: 144-6.

75. Raybaud C, Girard N, Canto-Moreira N, Poncet M. High-definition magnetic resonance imaging identification of cortical dysplasias: micropolygyria versus lissencephaly. In: Guerrini R; Adermann F, Canapicchi R, et al. (Eds). *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Philadelphia: Lippincot-Raven, pp. 131-43.
76. Raybaud C, Girard N, Levrier O, Peretti-Viton P, Manera L, Farnarier P. Schizencephaly: correlation between the lobar topography of the cleft(s) and absence of the septum pellucidum. *Child's Nerv Syst* 2001; 17: 217-22.
77. Bonioli E, Palmieri A, Bellini C. Surgical vs medical treatment of seizures in hemimegalencephaly. *Brain Dev* 1994; 16: 169.
78. Griffiths PD, Welch RJ, Gardner-Medwin D, Gholkar A, McAllister V. The radiological features of hemimegalencephaly including three cases associated with Proteus syndrome. *Neuropediatrics* 1994; 25: 140-4.
79. Morioka T, Nishio S, Ishibashi H, et al. Intrinsic epileptogenicity of focal cortical dysplasia as revealed by magnetoencephalography and electrocorticography. *Epilepsy Res* 1999; 33: 177-87.
80. 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: 476-87.
81. Mattia D, Olivier A, Avoli M. Seizure-like discharges recorded in human dysplastic neocortex maintained in vitro. *Neurology* 1995; 45: 1391-5.
82. Spreafico R, Battaglia G, Arcelli P, et al. Cortical dysplasia: an immunocytochemical study of three patients. *Neurology* 1998; 50: 27-36.
83. Trottier S, Evrard B, Vignal JP, Scarabin JM, Chauvel P. The serotonergic innervation of the cerebral cortex in man and its changes in focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res* 1996; 25: 79-106.
84. Wenzel HJ, Robbins CA, Tsai LH, Schwartzkroin PA. Abnormal morphological and functional organization of the hippocampus in a p35 mutant model of cortical dysplasia associated with spontaneous seizures. *J Neurosci* 2001; 21(3): 983-98.
85. Crino PB, Duhaine AC, Baltuch G, White R. Differential expression of glutamate and GABA-A receptor subunit mRNA in cortical dysplasia. *Neurology* 2001; 56: 906-13.
86. Duggal N, Iskander S, Hammond RR. Nestin expression in cortical dysplasia. *J Neurosurg* 2001; 95: 459-65.
87. Kuzniecky R, Adermann F, Guerrini R, CBPS Multicenter Collaborative Study. The epileptic spectrum in the congenital bilateral perisylvian syndrome. *Neurology* 1994; 44: 379-85.

88. Barkovich AJ, Hevner R, Guerrini R. Syndromes of bilateral symmetrical polymicrogyria. *AJNR* 1999; 20: 1814-21.
89. Kuzniecky R, Berkovic S, Andermann F, et al. Focal cortical myoclonus and rolandic cortical dysplasia: clarification by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1988; 23: 317-25.
90. Marchal G, Andermann F, Tampieri D, et al. Generalized cortical dysplasia manifested by diffusely thick cerebral cortex. *Arch Neurol* 1989; 46: 430-4.
91. Dubeau F, Tampieri D, Lee N, et al. Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain* 1995; 118: 1273-87.
92. Calabrese P, Fink GR, Markowitsch HJ, et al. Left hemispheric neuronal heterotopia: a PET, MRI, EEG, and neurophysiological investigation of a university student. *Neurology* 1994; 44: 302-5.
93. Iida K, Hirano S, Takashima S, Miyahara S. Developmental study of leptomeningeal glioneuronal heterotopia. *Ped Neurol* 1994; 10: 295-8.
94. Wisniewski K, Dambaska M, Sher M, Qazi J. A clinical neuropathological study of the fetal alcohol syndrome. *Neuropediatrics* 1983; 14: 197-201.
95. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
96. Hardiman O, Burke T, Phillips J, Murphy S, O'Moore B, Staunton H, Farrell MA. Microdysgenesis in resected temporal neocortex: Incidence and clinical significance in focal epilepsy. *Neurology* 1988; 31: 1041-7.
97. Savaşır I, Sezgin N, Erol N. Ankara Gelişim Tarama Envanteri El Kitabı. Ankara, 1994.
98. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. Dördüncü baskı (DSM-IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994'ten çeviren Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
99. Barkovich JA, Koch TK, Carrol CL. The spectrum of lissencephaly: report of ten patients analyzed by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1991; 30: 139-46.
100. Jay V, Becker L. Surgical pathology of epilepsy: a review. *Ped Pathol* 1994; 14: 731-50.
101. 1988 Türkiye Sağlık ve Nüfus Araştırması. Hacettepe Üniversitesi, Nüfus Etütleri Enstitüsü 1989, Ankara.
102. Desbiens R, Berkovic SF, Dubeau F, et al. Life-threatening focal status epilepticus due to occult cortical dysplasia. *Arch Neurol* 1993; 50: 695-700.

103. Gastaut H, Pinsard N, Raybaud CH, Aicardi J, Zifkin B. Lissencephaly (agyria-pachygyria): clinical findings and serial EEG studies. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 167-80.
104. Pavone L, Rizzo R, Dobyns WB. Clinical manifestation and evaluation of isolated lissencephaly. *Child's Nerv Syst* 1993; 9: 387-90.
105. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001; 42(3): 357-62.
106. Vossler DG, Lee JK, Ko TS. Treatment of seizures in subcortical laminar heterotopia with corpus callosotomy and lamotrigine. *J Child Neurol* 1999; 14: 282-8.
107. Berkovich SF, McIntosh AM, Kalnins RM, et al. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis. *Neurology* 1995; 45: 1358-63.
108. Sisodiya SM, Free SL, Thom M, et al. Evidence for nodular epileptogenicity and gender differences in periventricular nodular heterotopia. *Neurology* 1999; 52: 336-41.
109. Hammers A, Koepp MJ, Richardson MP, et al. Central benzodiazepine receptors in malformations of cortical development. *Brain* 2001; 124: 1555-65.



9. EKLER

EK-1

KLİNİK DEĞERLENDİRME FORMU

Adı, Soyadı:

Grup:

No:

Adres-Tel:

Cinsiyet: ♀: ♂:

Doğum tarihi:

Başvuru yaşı:.....ay

MRG incelemesi sırasındaki yaşı:.....ay

Yakınmanın başladığı yaşı:.....ay

Başvuru yakınmaları: Nöbet: Gelişme geriliği: Motor defisit: Mikrosefali:

Diğer:

Prenatal öykü: İlaç: X-ray: Travma: Enf.: Düşük:

Kanama: Uterin aN: TORCH: Hprt.:

Natal öykü: Doğ. ağırlığı: Doğum tipi: Asfiksi:

Postnatal öykü: Başını tutma: Oturma: Yürüme: Konuşma:

Geçirilen hastalıklar: Aşılar:

Anne-baba-kardeş-akraba öyküsü: var: yok:

Anne-baba akrabalığı: var: yok:

Nöbet: var: yok:

Nöbet başlangıç yaşı:

Nöbet süresi:

Nöbet sıklığı:

Nöbet tipi (ILAE):

Kullanılan AEİ'lar:

AEİ'lara yanıt: iyi: yetersiz:

Nöbet tipinde değişiklik: var: yok:

Sistemik muayenede patolojik bulgu: var: yok:

Nörolojik muayenede motor defisit: var: yok:

Dismorfik bulgular: var: yok:

Eşlik eden sendrom: var: yok:

Muayene bulgularında değişiklik: var: yok:

EEG bulguları: normal: jeneralize: fokal-multifokal:

AGTE, Denver veya WISC-R'da gerilik: var: yok:

MRG'de lezyonun yaygınlığı: bilateral: unilateral:

MRG'de lezyonun lokalizasyonu: FTP FT FP T P F

No	Hasta adı	Cins	Başyuru yaşı	Son kontr. yaşı	Başyuru yakınması	MRG yaşı	MRG tanısı	MRG'de lokalizasyon	Ailide hastalık	Eşlikeden sendrom	Prenat. etiyol.	Akraba evliliği	Nörol. defisit	Gelişme geriliği	Nöbet tipi	Nöbet yaşı	Nöbet sıklığı	EEG bulguları	AEI sayısı	AEI yanıtı
1	U.T.	E	0/12	1,5	Nöbet	3/12	Agi-Paki 1-2derece	Diffüz	-	-	-	-	Spast. KP,Mik.	Var	IS, JT	0/12	Günde 2-3	Multi-fokal	1	Var
2	O.Ç.	E	1/12	6	Nöbet, gel. ger.	6/12	Agi-Paki 1-2derece	Diffüz	-	-	-	-	Spast. KP,Mik.	Var	IS, JTK	7/12	Haftada 1-2	Multi-fokal	3	Var
3	H.Ç.	E	1	10	Nöbet, gel. ger.	1	Agi-Paki 1-2derece	Diffüz	-	-	-	-	Spast. KP,Mik.	Var	IS, JTK	1	Günde 2-3	Hipsarit. Jeneral.	3	Yok
4	Ş.D.	E	4/12	2 (ex)	Nöbet, gel. ger.	9/12	Agi-Paki 1-2derece	Diffüz	+	+	Ateşli enfeksiyon	-	Spast. KP,Mik.	Var	JTK	4/12	Günde 8-10	Jeneral.	3	Yok
5	Y.G.	E	3/12	9,5	Mikrosefali gel. ger.	1,5	Agi-Paki 1-2derece	Diffüz	+	-	CMV enf.	+	Spast. KP,Mik.	Var	-	-	-	Jeneral.	-	-
6	S.G.	E	1	10	Gel. ger.	1	Agi-Paki 1-2derece	Diffüz	-	-	Pişik travma	-	Spast. KP	Var	JTK	5	Haftada 1-2	Multi-fokal	2	Var
7	B.C.	E	0/12	2,5	Nöbet, gel. ger.	1	Agi-Paki 1-2derece	Diffüz	-	-	-	+	Spast. KP	Var	IS, JTK	0/12	Haftada 1-2	Multi-fokal	3	Yok
8	M.A.	E	4/12	2	Mikrosefali	4/12	Agi-Paki 3-4derece	Bilateral FTP	-	-	-	-	Mik.	Var	-	-	-	Jeneral.	-	-
9	Ş.K.	K	1	3	Gel. ger., mikrosefali	1	Agi-Paki 3-4derece	Bilateral FP	+	-	-	-	Spast. KP,Mik	Var	-	-	-	Jeneral.	-	-
10	U.Ç.	E	5/12	2,5	Mikrosefali	6/12	Agi-Paki 3-4derece	Bilateral FP	-	-	-	-	Mik.	Var	-	-	-	Jeneral.	-	-
11	O.A.	E	6/12	5	Mikrosefali Nöbet	6/12	Agi-Paki 3-4derece	Bilateral FTP	-	-	-	+	Spast. KP,Mik	Var	JTK	4/12	Günde 4-5	Jeneral.	1	Var
12	S.T.	E	3,5	7	Mikrosefali	3,5	Agi-Paki 3-4derece	Bilateral FP	-	-	-	+	Mik.	Var	-	-	-	Normal	-	-
13	U.A.	E	2	6,5	Gel. ger.	3	Agi-Paki 3-4derece	Bilateral FP	-	-	-	-	Mik.	Var	-	-	-	Normal	-	-
14	H.T.	K	9/12	3,5	Mikrosefali	1,5	Agi-Paki 3-4derece	Bilateral FTP	-	-	Ateşli enfeksiyon	-	Spast. KP,Mik.	Var	JTK	1,5	Haftada 1	Sol fokal	2	Var
15	A.S.	E	2/12	7,5	Nöbet, motor def.	7/12	Agi-Paki 3-4derece	Bilateral FTP	-	-	-	-	Spast. KP,Mik	Var	IS, JTK	1/12	Ayda 1-2	Hipsarit. Jeneral.	2	Var
16	E.B.	K	1	9	Mikrosefali, motor def.	1	Agi-Paki 3-4derece	Bilateral FTP	-	-	-	-	Spast. KP,Mik.	Var	JTK, miyoklon	2	Günde 1-2	Multi-fokal	3	Yok
17	T.P.	K	3	9	Nöbet	10	Agi-Paki 3-4derece	Bilateral FP	+	-	-	-	DTR ↑↑↑	Var	JTK	3	Yılda 1-2	Jeneral.	1	Var
18	Ç.B.	E	15/12	8	Nöbet	14	Agi-Paki 3-4derece	Bilateral FP	-	-	-	+	Spast. KP,Mik.	Var	JTK, miyoklon	15/12	Günde 10-15	Multi-fokal	3	Yok

Ek-2a: Grup 1 (yaygın veya bilateral giral anomali) olan olguların klinik ve nöroradyolojik özellikleri

Gel. ger.=gelişme geriliği, Mik.=mikrosefali, Motor def.=motor defisit, Agi-Paki=Agiri-pakigiri kompleksi, Spast. KP=spastik kuadrıparez, DTR=derin tendon refleksleri F=frontal, P=parietal, T=temporal, O=oksipital, IS=infantil spazm, JT=jeneralize tonik, JTK=jeneralize tonik klonik, miyoklon.=miyoklonik, Hipsarit.=hipsaritmi, Jeneral.=jeneralize, AEI=antiepileptik ilaç

No	Hasta adı	Cins	Başvuru yaşı	Son kontr. yaşı	Başvuru yakınıması	MRG yaşı	MRG tanısı	MRG'de lokalizasyon	Ailede hastalık	Eşlikeden sendrom	Prenat. etiyol.	Akraba evliliği	Nörol. defisit	Gelişme geriliği	Nöbet tipi	Nöbet yaşı	Nöbet sıklığı	EEG bulguları	AE sayısı	AE yanıtı
19	B.K.	K	1/12	1.5	Nöbet	3/12	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sağ P	-	+	İlaç kullanımı	+	Mik	Var	Sek. jener.	0/12	Günde 4-5	Sağ fokal	2	Var
20	K.K.	K	15	16	Nöbet, mik. gel. ger.	15	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sağ FTP	+	-	Vaginal kanama	+	Mik. Sol HP	Var	JT, Aton.	15	Ayda 1-2	Jeneral.	1	Var
21	A.O.	K	12	13.5	Nöbet	12	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sağ F	-	-	Şişa kullanımı	-	Solda DTR ↑↑↑	Var (sınır)	JTK	12	Yılda 1-2	Normal	1	Var
22	Ş.K.	K	5	6	Nöbet	5	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sağ FP	-	-	-	-	Normal bulgular	Yok	JTK	5	İki-üç ayda 1	Sağ fokal	1	Var
23	G.S.	K	1	4	Nöbet, motor def.	12	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sağ FP	-	-	-	-	Sol HP	Var	JTK	9/12	Yılda 1	Sağ fokal	1	Var
24	K.T.	E	8	14	Gel. ger.	8	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sağ O	-	+	-	-	Normal bulgular	Var (sınır)	-	-	-	Normal	-	-
25	A.I.	E	6/12	6.5	Nöbet, gel. ger.	6	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sağ P	-	+	Vaginal kanama	-	Sol HP	Var	İS, JTK	3/12	İki-üç ayda 1	Jeneral.	1	Var
26	K.A.	E	2/12	7.5	Nöbet	2/12	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sağ FP	-	-	İlaç kullanımı	-	Mik. Sol HP	Var	KPN	2/12	Günde 7-8	Sağ fokal	3	Yok
27	A.G.	E	1	5	Motor def.	1	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sağ FP	-	-	-	+	Sol HP	Var	-	-	-	Sağ fokal	-	-
28	P.O.	K	1.5	13.5	Nöbet	12	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sol O	-	-	-	-	Mik	Var	KPN	1,5	İki-üç ayda 1	Sol fokal	3	Var
29	O.K.	K	5	6.5	Nöbet	5	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sağ P	-	-	-	+	Sol HP	Yok	BNP	5	İki-üç ayda 1	Sağ fokal	1	Var
30	F.Y.	E	15/12	11	Nöbet	10	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sağ FP	-	-	-	-	Solda DTR ↑↑↑	Var	KPN	15/12	Yılda 1	Sağ fokal	1	Var
31	P.S.	K	2/12	1.5	Nöbet	3/12	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sol P	-	+	Şişa kullanımı	-	Sağ HP	Var	KPN	2/12	Günde 1-2	Jeneral.	3	Var
32	C.S.	E	2/12	9	Nöbet	3/12	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sol FP	+	-	-	-	Sağ HP	Var	Sek. jener.	2/12	Haftada 1	Sol fokal	3	Yok
33	T.G.	E	2	4	Gel. ger.	2,5	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sol F	-	-	-	-	Normal bulgular	Var	-	-	-	Sol fokal	-	-
34	D.D.	K	3/12	7	Nöbet	5	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sol P	+	-	-	-	Sağ HP	Var	BNP	3/12	Yılda 1	Sol fokal	3	Var
35	M.Y.	E	3	8	Nöbet, gel. ger.	3	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sol P	-	-	-	+	Sağ HP	Var	Sek. jener.	2,5	Yılda 1-2	Sol fokal	1	Var
36	G.A.	K	4/12	2	Nöbet	5/12	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sol FP	-	-	-	-	Sağ HP	Var	JT	4/12	İki-üç ayda 1	Sol fokal	2	Var
37	K.A.	K	1	15	Nöbet	14	Ağrı- Pakigiri	Unilateral sol F	-	-	Kriminal abo. giriş.	-	Normal bulgular	Var (sınır)	KPN	1	Ayda 1-2	Sol fokal	2	Var

Ek-2b: Grup 2 (lokalize veya unilateral ağrı-pakigiri) olan olguların klinik ve nöroradyolojik özellikleri

Gel. ger.=gelişme geriliği, Mik.=mikrosefali, Motor def.=motor defisit, Spast. KP=spastik kuadriparezi, DTR=derin tendon refleksleri F=frontal, P=parietal, T=temporal, O=oksipital, İS=infantil spazm, JT=jeneralize tonik, JTK=jeneralize tonik klonik, sek. jener.=sekonder jeneralize, KPN=kompleks parsiyel nöbet, Aton.=atonik, Jeneral.=jeneralize, jener.=jeneralize, AEI=antiepileptik ilaç