

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA KORPUS KALLOZUM
TUTULUMUNUN VOLÜMETRİK MRG, MANYETİZASYON TRANSFER
GÖRÜNTÜLEME, DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME, ARTERYEL
SPİN ETİKETLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE EDSS
KORELASYONU**

Dr. Cihan DÜZGÖL

RADYODİAGNOSTİK UZMANLIK TEZİ

2012

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA KORPUS KALLOZUM
TUTULUMUNUN VOLÜMETRİK MRG, MANYETİZASYON TRANSFER
GÖRÜNTÜLEME, DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME, ARTERYEL
SPİN ETİKETLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE EDSS
KORELASYONU**

Dr. Cihan DÜZGÖL

RADYODİAGNOSTİK UZMANLIK TEZİ

Tez danışmanı: Doç. Dr. Yonca ANIK
Ana bilim dalı başkanı: Prof. Dr. Ali DEMİRCİ
Etik kurul onay no: KAEK 11/ 16 Projen no: 2011/117

2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi ve yardımlarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ali DEMİRCİ' ye, Prof. Dr. Arzu ARSLAN' a, Prof. Dr. Ercüment ÇİFTÇİ' ye, Prof. Dr. Gür AKANSEL' e, Doç. Dr. Yonca ANIK' a, Doç. Dr. Nagihan İNAN' a, Yrd. Doç. Dr. Hasan Tahsin SARISOY' a ve Yrd. Doç. Dr. Sevtap GÜMÜŞTAŞ' a;

Eğitimim sırasında ve tezimin hazırlıklarında deneyimleri ve bilgisi ile destek olan danışman hocam Doç. Dr. Yonca ANIK'a;

Tezimin hazırlıklarında gerek hasta çekimi gerekse ölçümlerde yardımlarını esirgemeyen sevgili teknisyen arkadaşlarım Muhammet ERCAN, Sinan COŞKUN ve Hamiyet DEMİRKIRAN' a;

Asistanlığım süresince aynı çalışma ortamını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, bölümümüzdeki tüm teknisyen, hemşire, sekreter arkadaşlar ve diğer personelimize,

Tezimin hazırlık aşamasındaki katkılarından dolayı hastanemizin Nöroloji Ana Bilim Dalı' nda başta Prof. Dr. Hüsnü EFENDİ ve Arş. Gör. Dr. Hande BİÇKİN olmak üzere, bölümdeki diğer hoca ve asistan arkadaşlara;

Ve eğitim hayatım boyunca her zaman destek olan aileme;

Teşekkür ederim.

Dr. Cihan DÜZGÖL

Mart 2012

KISALTMALAR

MS	Multipl Skleroz
SSS	Santral Sinir Sistemi
KK	Korpus Kallosum
KBB	Kan Beyin Bariyeri
MBP	Myelin Basic Protein
PLP	Proteolipid Protein
MAG	Myelin - associated Glycoprotein
NAWM	Normal Görünümlü Beyaz Cevher
NAGM	Normal Görünümlü Gri Cevher
NACC	Normal Görünümlü Korpus Kallozum
RRMS	Relaps Remitting Multipl Skleroz
PPMS	Primer Progresif Multipl Skleroz
SPMS	Sekonder Progresif Multipl Skleroz
PRMS	Progresif Remitting Multipl Skleroz
EDSS	Expanded Disability Status Scale
KİS	Klinik İzole Sendrom
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
SE	Spin eko
FFE	Fast Field Echo
FLAIR	Fluid Attenuation Inversion Recovery
PD	Proton Density
T1AG	T1 Ağırlıklı Görüntü
T2AG	T2 Ağırlıklı Görüntü
DTI	Diffusion Tensor Imaging (Difüzyon Tensör Görüntüleme)
DSC	Dynamic Susceptibility Contrast
ASL	Arterial Spin Labeling (Arteryal Spin Etiketleme)
CASL	Continuous Arterial Spin Labeling
PASL	Pulsed Arterial Spin Labeling

MTI	Magnetization Transfer Görüntüleme
MTR	Magnetization Transfer Ratio (Manyetizasyon Transfer Oranı)
TR	Repetition Time
TE	Echo Time
TI	Inversion Time
2D	İki Boyutlu
3D	Üç Boyutlu
3T	Üç Tesla
Gd	Gadolinyum

RESİM DİZİNİ

Resim 1. Sağlıklı bireyde korpus kallozumun midsagital 3D FFE T1A görüntüsü	45
Resim 2. Sağlıklı bireyde korpus kallozum volüm analizi	46
Resim 3. MS hastasında korpus kallozumun midsagital 3D FFE T1A görüntüsü	47
Resim 4. MS hastasında korpus kallozum volüm analizi	48
Resim 5. MT pulsu öncesinde Aksiyal T1AG' de ROI analizi	49
Resim 6. MT pulsu sonrasında Aksiyal T1AG' de ROI analizi	50
Resim 7. Korpus kallozum renkli FA haritası ve ROI analizi	51
Resim 8. Sağlıklı bireyde korpus kallozum traktografi	52
Resim 9. MS hastasında Korpus kallozum traktografi	53
Resim 10. Aksiyal ASL' de genu ve spleniumda ROI analizi	54

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Devic Hastalığı Tanı Kriterleri	9
Tablo 2. Scilder' in Difüz Sclerozu Tanı Kriterleri	10
Tablo 3. Scumacher Tanı Kriterleri	15
Tablo 4. Poser Tanı Kriterleri	16
Tablo 5. McDonald Tanı Kriterleri	18
Tablo 6. EDSS Skorlarının Klinik Anlamı	21
Tablo 7. 3D FFE Sagital T1 AG Çekim Parametreleri	40
Tablo 8. MT Pulsu Öncesi ve Sonrasında T1AG Çekim Parametreleri	41
Tablo 9. DTI Çekim Parametreleri	42
Tablo 10. ASL Çekim Parametreleri	43
Tablo 11. MS ve Kontrol Grubunda Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	56
Tablo 12. Genel Veriler - Hasta Grubu	57
Tablo 13. Genel Veriler - Kontrol Grubu	58
Tablo 14. MS ve Kontrol Grubunda Korpus Kallozum Volüm Karşılaştırılması	59
Tablo 15. MS ve Kontrol Grubunda MTR Değerleri	60
Tablo 16. DTI İncelemede MS ve Kontrol Grubunda FA Değerleri	62
Tablo 17. DTI İncelemede MS ve Kontrol Grubunda MD Değerleri	62
Tablo 18. ASL İncelemede Genu, Korpus ve Splenium Maksimum İntensite Değerleri	63
Tablo 19. ASL İncelemede Genu, Korpus ve Splenium Minimum İntensite Değerleri	64
Tablo 20. MS Hastalarında Korpus Kallozumun Volumetrik MRG, MTR, DTI ve ASL Bulgularının EDSS ile Korelasyonu	65

İÇİNDEKİLER:

KISALTMALAR	III
RESİM DİZİNİ	V
TABLO DİZİNİ	VI
1. AMAÇ VE KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 MS' de Gros Patoloji	2
2.2 MS Patofizyolojisi	2
2.2.1 İnflamasyon	3
2.2.2 Demyelinizasyon	4
2.2.3 Aksonal Zedelenme	5
2.3 İnsidans ve Coğrafi Dağılım	5
2.4 MS' in Sınıflandırılması	6
2.4.1 Relaps Remitting Multipl Skleroz	6
2.4.2 Sekonder Progresif Multipl Skleroz	7
2.4.3 Primer Progresif Multipl Skleroz	7
2.4.4 Progresif Relapsing Multipl Skleroz	7
2.4.5 Benign ve Malign MS	8
2.5 MS Varyantları	8
2.5.1 Devic Hastalığı	8
2.5.2 Balo Konsantrik Sklerozu	9
2.5.3 Marburg Multipl Sklerozu	9
2.5.4 Schilder' in Difüz Sklerozu	10
2.6 MS' de Klinik Bulgular	10
2.6.1 Hareket Kısıtlılığı	11
2.6.2 Mesane Sorunları	11
2.6.3 Duyusal Semptomlar	11
2.6.4 Optik Nörit	11
2.6.5 İnternükleer Oftalmopleji	12

2.6.6 Kognitif Disfonksiyon	12
2.6.7 Duygudurum Bozuklukları	13
2.6.8 Yorgunluk	13
2.6.9 Seksüel Disfonksiyon	14
2.6.10 Spastisite	14
2.6.11 Serebellar Bulgular	14
2.6.12 Ağrı	14
2.7 MS Tanısı	15
2.7.1 Schumacher Kriterleri	15
2.7.2 Poser Kriterleri	16
2.7.3 McDonald Kriterleri	17
2.8 EDSS	20
2.9 MS Tanısında Manyetik Rezonans Görüntüleme	22
2.9.1 Konvansiyonel MRG	22
2.9.1.1 Volümetrik Analiz	24
2.9.2 Manyetizasyon Transfer Görüntüleme	26
2.9.2.1 MTR ile ROI Analizi	27
2.9.2.2 MTR Histogram Çemberi	28
2.9.3 Difüzyon Tensör Görüntüleme	28
2.9.4 Arterial Spin Labeling	31
2.9.4.1 Continuous ASL	33
2.9.4.2 Pulsed ASL	34
2.9.4.3 ASL' de Perfüzyon Hesaplanması	35
3.GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1 Hasta ve Kontrol Grubu	38
3.2 MRG İnceleme	39
3.2.1 MRG Çekim Protokolü	39
3.2.2 MRG Görüntü Analizi	44
3.3 İstatistiksel Analiz	55
4. BULGULAR	56
4.1 Volümetrik MRG Korelasyon Bulguları	59
4.2 MTR Bulguları	60

4.3 DTI Bulguları	61
4.4 ASL Korelasyon Bulguları	63
4.5 MS Hastalarında Korpus Kallozumun Volümetrik MRG, MTR, DTI ve ASL Bulgularının EDSS ile Korelasyonu	64
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	75
7. ÖZET	76
8. ABSTRACT	78
9. KAYNAKLAR	80

1. AMAÇ VE KAPSAM

Multipl Skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) en sık kronik, inflamatuvar demyelizan hastalığıdır. Tanısı 20 - 40 yaş arası konulmakla birlikte otuzlu yaşlarda pik yapar. MS çok nadiren çocukluk çağında ya da 50 yaş üstünde görülebilir. [1] Kadınlar erkeklere oranla iki kat daha sık etkilenirler. [2]

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG); MS hastalığının tanı ve takibinde oldukça önemli bir yere sahiptir. MRG ilk olarak erken 1980' lerde MS tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Doku hasarı, lezyon aktivitesi ve hastalık yükünü göstermede bilgisayarlı tomografi de dahil olmak üzere diğer tüm görüntüleme modalitelerine üstün olduğu için 1980' lerden bu yana MRG, multiple skleroz tanısı ve takibinde en önemli paraklinik araç haline gelmiştir.

MRG' de en önemli diyagnostik ipucu, çok sayıda kallozoseptal T2 hiperintens perpendiküler plaklardır. Bu plakların lokalizasyonuna bakıldığında, %80 oranında periventriküler alanda, %50 ila 90 oranında kallozoseptal arayüzde, daha düşük oranında ise infratentoryalde yerleşim gösterdiği görülmektedir. [3]

Günümüzde Volümetrik MRG inceleme, Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI), Magnetizasyon Transfer Görüntüleme (MTI) ve Arteryel Spin Etiketleme (ASL) gibi yeni kantitatif MRG teknikleriyle konvansiyonel MRG' de görülemeyen gizli mikroskobik hastalığı saptayabilme şansımız artmıştır. DTI, ASL, MTI ve volümetrik analiz ile yapılan ölçümler, MS tedavisine yanıtı değerlendirmek ve hastalığı takip etmek için standart istatistiksel marker olarak gösterilmektedir.

Biz bu çalışmamızda MS tanılı hastalarda korpus kallosum (KK) tutulumunun DTI, ASL, MTR ve volümetrik analiz tekniğiyle değerlendirilmesi ve hastaların genişletilmiş özürülük durum skalasıyla (EDSS) ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

Multiple skleroz (MS) klinik ve de görüntüleme olarak demyelizan hastalıkların en sık rastlanılan ve en iyi karakterize edilebilen hastalığıdır. İlk defa Jean Martin Charcot [4] tarafından 1868' de tanımlanmıştır. Charcot; hastalığı ataksi, tremor ve dizartri olarak tariflemiş, otopsilerde beyinde plakların olduğunu göstermiştir.

MS, yılda ortalama 2 milyonun üstünde insanı etkileyen, nontravmatik nörolojik sakatlığın genç ve orta yaş grubundaki en sık nedenidir. MS en sık 30 yaş civarında ve kadınlarda görülmektedir. Hastaların %90' ından fazlası beyaz ırktandır. [5] Bununla birlikte nadir olmakla beraber çocuklarda, yetişkinlerde ve 50 yaş üstü bireylerde de görülebilir. [1]

MS' in kesin etiyolojisi hala net olarak bilinmemektedir, ancak araştırmacılar genetik yatkınlığı olan bireylerde otoimmün kaynaklı demyelinizasyon sürecini kabul etmektedirler. Dolayısıyla MS, santral sinir sisteminde ön planda beyaz cevheri tutan, demyelinizasyon ve aksonal zedelenme gibi patolojik değişikliklerle giden inflamatuvar otoimmün bir hastalık olarak tanımlanabilir. Genetiğin rolü tam olarak bilinmemektedir ancak MS hastalarının asemptomatik olan birinci derece yakınlarında subklinik demyelinizasyonun artmış insidansı gösterilmiştir. [1]

2.1 MS' de Gros Patoloji

MS' in gros patoloji materyallerine bakıldığında plak morfolojisinin oldukça değişken olduğu görülmektedir, ancak tipik bir plak otopside beyaz maddeye yerleşmiş pembe-gri renkli, ödemli lezyonlar olarak görülmektedir. Kronik lezyonlarda nekroz, kistik değişiklikler ve atrofi gelişme ihtimali yüksek iken hemoraji veya kalsifikasyon gelişimi pek nadirdir. [6]

2.2 MS Patofizyolojisi

MS' in görüntüleme bulgularını anlamak için öncelikle normal histolojiyi ve patofizyolojiyi bilmek gerekmektedir. Santral sinir sisteminde myelin yapımından sorumlu hücreler oligodendrositlerdir. Myelin kılıf, aksonu halkalar şeklinde saran,

yalıtkan özellikte hidrofobik lipoproteinlerden oluşmaktadır. Her oligodendrosit yaklaşık 50 akson ile temas halindedir. Myelin kılıf aksonlar üzerinde kesintisiz değildir ve Ranvier boğumları denilen bölgelerde aksonlar intersitisyum ile ilişki göstermektedir. Aksiyon potansiyeli ranvier boğumları arasında atlamalı olarak ilerler, çünkü myelin oldukça iyi bir yalıtıcıdır ve bu durum iletinin normalden çok daha hızlı olmasına neden olur. Myelindeki başlıca protein Myelin Basic Protein (MBP) olup stoplazmada yer alır ve hücre zarının iç kesimine bağlıdır. Proteolipid protein (PLP) ise hücre zarının dış kısmına bağlı olup ekstrasellüler mesafe ile ilişkilidir. PLP myelin ağırlığının yaklaşık yarısını oluşturur ve ekstrasellüler mesafeyi katederek myelin kılıfı oluşturan lameller yapıdaki homofilik membranları birbirine bağlayıp stabilizasyonu sağlar. Bunun haricinde diğer bir myelin bileşeni de Myelin Associated Glykoprotein (MAG) olup aksonal-glial temastan sorumludur. [7]

MS’ de inflamasyonun temel hedefi myelin yapımından sorumlu olan oligodendrositlerdir. Dolayısıyla gelişen demyelinizasyonda aksondaki atlamalı ileti bozulurken kısmi demyelinize alanlarda iletide yavaşlama görülür. Ayrıca remyelinizasyon sürecinde yapılan yeni miyelin kılıflar eskisine oranla daha ince ve daha az efektifirler.

MS, hasar ve sonrasında gelişen tamir süreciyle devam eden kronik bir hastalıktır. Hasar süreci ana hatlarıyla; inflamasyon, demyelinizasyon ve kalıcı hasarın temel nedeni olan aksonal zedelenmeden oluşur. [2, 8-10]

2.2.1 İnflamasyon

Normalde kan beyin bariyeri (KBB) nedeniyle T lenfositlerin sinir sistemine geçmesi mümkün değildir ancak herhangi bir enfeksiyon varlığında KBB’ deki tight junction tipi bağlantılar gevşeyerek T lenfositlerin geçişine izin verir. Enfeksiyonun bitmesinin ardından, KBB bütünlüğü yeniden sağlanırken T lenfositler merkezi sinir sisteminde kısıtlı kalırlar.

Yapılan araştırmalarda T helper 1 ve T helper 17 hücrelerin inflamasyonda önemli rol aldığı gösterilmiştir. IL12 adlı sitokin T lenfositlerin inflamatuvar Th1 ve Th17 ye dönüşümünü hızlandırmaktadır. [11]

Periferde MHC- 2 antijen sunan hücreler, myelin basic protein (MBP) reaktif CD4 T hücrelerini aktive ederler ve myelin reaktif T hücreleri, kan beyin bariyerini geçmelerini sağlayan adezyon molekülünü eksprese ederler. Kan beyin bariyerini (KBB) geçen aktive T hücreleri, mikroglialarla karşılaştığında IFN- gama ve TNF- alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayan Th 1 hücrelerine dönüşürler. Mikroglialar bir yandan serbest radikal, nitrik oksit ve proteaz salgılayarak doku hasarına neden olurken diğer yandan salgıladıkları IL 12 ile T hücre aktivasyonu arttırırlar. B hücre aktivasyonu da aktive T hücrelerinin salgılamış olduğu sitokinler aracılığıyla lenf nodlarında gerçekleşir. Reaktif B hücreleri KBB yi geçerek inflamasyona katılırlar. [11] Beyin omurilik sıvısında elektroforez yöntemiyle oligoklonal band paterni görülmesi; IgG düzeylerinin arttığını, dolayısıyla humoral immunitenin MS patofizyolojisinde rol aldığını gösterir. Sonuç olarak myeline karşı gelişen antikolar intratekal ya da periferal oluşabilirler.

MS' de kan beyin bariyerinin bozulduğu ve lezyonların merkezinde perivasküler inflamasyon bulguları uzun zamandan beri bilinmektedir. Normal görünümlü beyaz cevherde (NAWM) kan beyin bariyerinin bozulduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. [11-13]

2.2.2 Demyelinizasyon

İnflamasyon sonucu gelişen demyelinizasyonda çeşitli immunolojik mekanizmalar rol oynar ve bu mekanizmalar nöroimmunolojik çalışmalarla aktif MS plaklarında gösterilebilmektedir. [14] Yapılan çalışmalarda inflamasyonun aynı hastada homojen, fakat farklı hastalarda heterojen olduğu tesbit edilmiştir. Bunun anlamı bir hastada gelişen inflamatuvar yanıt örneğin makrofaj ve T lenfosit ağırlıklıyken, diğer hastada immunoglobulin ve kompleman ağırlıklı olmasıdır. [15]

Demyelinizasyon sürecinde farklı immunolojik mekanizmaların işlediğinden bahsetmiştik. Sınıflandırma şu şekilde yapılabilir:

Tip I : Makrofaj ilişkili demyelinizasyon

Tip II : Makrofajlara ek olarak, aktif demyelinizasyon olan kesimlerde Ig ve kompleman (özellikle C9) birikimi

Tip III : Makrofajlara ek olarak, myelin ilgili glikoprotein (MAG) ve oligodendrosit apoptozisi (selektif MAG kaybı tipiktir.)

Tip IV : Makrofajın yapmış olduğu inflamasyona ek olarak, plak çevresindeki beyaz cevherde görülen oligodendrosit kaybı

Demyelinizasyon sürecinde, kalan az miktardaki oligodendrosit remyelinizasyonu başlatır. Ancak bu sınırlı remyelinizasyon inflamasyon derecesi ile ters orantılıdır. [15, 16]

2.2.3 Aksonal Zedelenme

Demyelinizasyon süreci aksonal iletinin bozulmasında önemli rol oynamaktadır. Laboratuvar şartlarında elde edilen bilgilere göre demyelinizasyonun ilk elektrofizyolojik sonucu aksonal iletideki bloktur. [17] Aksonal zedelenme MS' deki progresif nörolojik sakatlığın major nedenidir. [18]

Günümüzde anti inflamatuvar ve immunomodülatuvar tedavilerin, hastalığın relapslarına etkili olduğu; ancak nörodejenerasyon ve nörolojik sakatlıklara etki göstermediği bilinmektedir. [15, 16]

2.3 İnsidans ve Coğrafi Dağılım

Daha önce belirttiğimiz gibi, MS 20-40 yaşları arasında sık görülmekte ve 30 yaş civarında pik yapmaktadır. Hastalık kadınlarda daha sık olup kadın/erkek oranı 1.8-2:1 dir. Hastalık çocuk yaşta ortaya çıkarsa eğer kadın/erkek oranı 5-10:1' e kadar çıkar. Hastaların %90' ından fazlası beyaz ırktandır. [5]

MS karakteristik bir coğrafik dağılım gösterir. Tropikal bölgelerde oldukça nadir iken daha yüksek enlemlerde sıklaşmaya başlar. Buna örnek vermek gerekirse Amerika Birleşik Devletleri' nde hastalık prevalansı güneyde 100 000' de 6-14 iken kuzeyde bu oran 100 000' de 40-60' a çıkmaktadır. [1, 19] Çevresel faktörlerin MS üzerindeki etkisi hala aydınlatılmayı beklemektedir. Yapılan göç çalışmalarında,

yüksek riskli bölgelerden düşük riskli bölgelere göç eden genç bireylerde MS görülme riski azalırken; düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç eden genç bireylerde ise tam tersi risk artmaktadır. Ayrıca bu çalışmalarda yaşlı bireylere dair belirli bir risk saptanmıştır. Bütün veriler MS olma riskinin çoğunlukla 15 yaş ve civarı olduğunu göstermektedir. [1, 19]

Son zamanlarda artan kanıtlar ışığında MS' e genetik yatkınlığın da önemli olduğu bilinmektedir. Genel olarak birinci derece akrabalarında MS tanısı olan kişiler normal popülasyona göre 30-50 kat daha fazla risk altındadır. [1]

2.4 MS'in Sınıflandırılması

MS kliniği oldukça değişken olup hastalığın seyri her hastada farklıdır. Herhangi bir nedenden dolayı istenen MRG tetkikinde rastlantısal olarak saptanan plaklardan, günler içinde ölümlü sonuçlanan fulminan seyre kadar oldukça geniş bir yelpazede seyrebilmektedir. [20] Hastalığın tedavisiz bırakılması durumunda ilk ataktan 15 yıl sonra hastaların yarısı yürürken yardıma ihtiyaç duyar ve yarısından fazlasında rutin nöropsikolojik testlerde kognitif defisitler saptanır. [8]

1996' da Amerika Birleşik Devletleri' nde Ulusal Multipl Skleroz Derneği (National Multiple Sclerosis Society, NMSC) hastalığı 4 sub tipe ayırmıştır. [20]

2.4.1 Relaps Remitting Multipl Skleroz (RRMS)

RRMS sub tipi, öngörülemeyen relapslar ve süresi ayları hatta yılları bulabilen remisyonlarla süregider. Remisyonlarda hastalık aktivitesini düşündürecek herhangi bir bulgu olmayıp hastalık progresyonu izlenmez. RRMS' de akut nörolojik defisitler, değişik derecede iyileşme ve ataklar arasında stabil seyir söz konusudur. Ataklar sonrasında tamamen iyileşme olabileceği gibi sekel kalma da olabilir. Atak sonrası sekel riski uzun dönemde artmaktadır. Ataklar arasında defisitlerin hemen her zaman tamamen gerilemesi benign MS olarak adlandırılır, ancak uzun dönemde bu durumda da sakatlık gelişme riski vardır. [2, 21]

MS' in en sık sub tipi – yaklaşık %80 - RRMS' dir. [22] RRMS genellikle klinik izole sendrom (KİS) olarak başlar. [23] KİS; santral sinir sistemindeki monofokal

veya multifokal inflamasyon nedeniyle oluşan ve en az 24 saat süren ilk demiyelinizan olaya verilen isimdir. Bulgular demiyelinizasyonu desteklemekte ancak MS tanı kriterlerini tamamen karşılamamaktadır. KİS sonrası ayrı lokalizasyonla ilgili klinik bulgu veren ikinci atak görülmesi halinde hastalık MS olarak isimlendirilir. KİS' li hastaların %30-70' inde daha sonra MS gelişir. [23]

2.4.2 Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS)

Sekonder progresif MS, relaps remitting MS hastalarının yaklaşık %65' inde başlar. Bu hastalarda iki akut atak arasında herhangi bir remisyon olmadan progresif nörolojik bozulmalar başlar. [2, 20] Nadiren de olsa relapslar ya da minör remisyonlar görülebilmektedir. Relaps remitting multiple sklerozun başlangıcından ortalama 20 yıl geçtikten sonra sekonder progresif multipl skleroza dönüşüm gerçekleşir. [24-26]

2.4.3 Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS)

Primer progresif multipl sklerozda, (PPMS) hastalarda MS semptomlarının başlangıcından itibaren hiçbir zaman remisyon görülmez. Tüm MS hastalarının yaklaşık %10-15' inde bu subtip görülür. [27] Nörolojik defisitler hastalığın başlangıcından itibaren görülmeye başlanır ve minör remisyonlar ya hiç görülmez ya da oldukça nadir olarak karşımıza çıkar. Primer progresif subtipin başlangıç yaşı relaps remittinge göre daha geçtir, ancak relaps remittingden sekonder progresif forma dönüşümünün ortalama başlangıç yaşıyla hemen hemen benzer dönemdedir. Ortalama başlangıç yaşının kırklı yaşlar olduğu belirtilmektedir. [25, 26]

2.4.4 Progresif Relapsing Multipl skleroz (PRMS)

Progresif relapsing MS en nadir MS subtipidir. Görülme oranı yaklaşık %10-15'dir. Bu olgularda nörolojik bozukluklar hastalığın başından beri mevcut olup arada ataklar eklenir. [25, 26]

2.4.5 Benign ve Malign Multipl Skleroz

Benign ve Malign MS tanımları, bazı MS formlarını tanımlamak için kullanılır. Benign MS, RRMS' in alt tipi olarak tanımlanabilir. Burada hastalar RRMS' den farklı olarak uzun yıllar boyunca progresyon yaşamazlar, ayrıca çok az bir özürülük artışı yaşarlar. Genişletilmiş sakatlık durum skalası (EDSS) hastalığın başlangıcından 10 sene sonra 3 ve altında olan hastalar için de benign MS tanımı kullanılmaktadır. Malign MS kavramı, akut polisemptomatik başlayıp hızla ağır sakatlığa neden olan ve birkaç yıl içinde ölüme götüren durumlarda kullanılır. [28, 29]

2.5 MS Varyantları

MS' in tipik gidişatına uymayan atipik varyantları tanımlanmıştır. Bunlar Devic Hastalığı, Balo Konsantrik Sklerozu, Marburg Multipl Sklerozu ve Schilder' in Difüz Sklerozu' dur. Bunların MS' in varyantı mı yoksa farklı hastalıklar mı olduğuna dair tartışmalar mevcuttur. [30, 31]

2.5.1 Devic Hastalığı

Devic Hastalığı; Devic Sendromu ya da nöromyelitis optika (NMO) olarak da bilinir. Adından da anlaşıldığı üzere optik sinire (optik nörit) ve spinal korda (transvers myelit) yönelik otoimmün mekanizmalarla gelişen inflamatuvar bir hastalıktır. Orta yaş kadınlarda daha sıktır. [30] Hastalığın bulguları, optik nörite bağlı görme kaybı ile spinal kord tutulumuna bağlı kas güçsüzlüğü, his kaybı ve barsak ile mesane kontrol kaybıdır. [32] NMO' lu hastalarda tipik klinik bulgular, akut başlayan paraparezi ya da tetrapareziye eşlik eden mesane kontrol kaybıdır. [33] Devic hastalığında MS' deki gibi myeline karşı immun sistem saldırısı ve demyelinizasyon süreci mevcuttur, ancak bu benzerliğe rağmen aslında patogeneizde farklı mekanizmalar işlemektedir. MS' de T lenfosit ağırlıklı inflamasyon gerçekleşirken Devic hastalığında NMO-Ig G adlı antikolarlar major rolü oynar. Otoimmün saldırının asıl hedefi, kan beyin bariyerini saran astrositlerin hücre membranlarında yer alan ve suyun transportunda görevli 'aquaporin 4' isimli

proteindir. Ancak demyelinizasyon sürecinin nasıl gerçekleştiğine dair net veriler elde edilememiştir. [32]

2006 yılında Mayo klinik tarafından NMO tanı kriterleri revize edilmiştir. Buna göre kesin kriterlere ek olarak destekleyici bulgulardan en az iki tanesi olmalıdır. [34]

Tablo 1. Devic Hastalığı Tanı Kriterleri

Kesin Kriterler
Optik Nörit
Akut Myelit

Destekleyici Bulgular (En az 2 bulgu olmalıdır.)
NMO-Ig G seropozitifliği (AQP 4 varlığı saptanır.)
MS kriterlerini karşılamayan Kranial MRG bulguları
Spinal kordda 3 ya da daha fazla vertebrayı tutan T2 hiperintens lezyon varlığı

2.5.2 Balo Konsantrik Sklerozu

Balo konsantrik sklerozu MS' e benzemekle birlikte, demyelinize alanlar konsantrik lameller yapı oluşturur. Klinik gidişatı Marburg Varyantı ile benzemesine rağmen hastaların yaşaması, hatta remisyon dönemlerinin görülmesi ve asemptomatik vakaların da varlığının saptanması bu düşünceyi değiştirmiştir. [35, 36] Genel klinik gidişat primer progresif tiptedir ancak relaps remitting tipte olguların varlığı bildirilmiştir. [37] Hastalık Asyalılarda ve erkeklerde sık izlenmektedir.

2.5.3 Marburg Multipl Sklerozu

Fulminan MS olarak da bilinir. Hastalık adını Otto Marburg' dan almıştır. Multifokal nörolojik defisitler ve bilinç değişiklikleri eşlik eder. Yapılan tedaviye yanıt son derece azdır ve hastalık genellikle ölümle sonuçlanır. [38] Hastalık bazen

büyük bir soliter lezyon olarak karşımıza çıkabilir ve bu durumda neoplazik süreçler veya abse ile radyolojik ayrımını yapmak güçleşir. [39]

2.5.4 Schilder'in Difüz Sklerozu

Paul Ferdinand Schilder tarafından 1912' de tanımlanan, difüz myelinoklastik skleroz olarak da bilinen nadir bir hastalıktır. Daha çok 5-15 yaş arası çocukları etkiler. Hastalarda psödötümöral demyelizan lezyonlar mevcut olup tanısı oldukça zordur. [40] Tanıda Poser tanı kriterleri kullanılır. [41]

Tablo 2. Schilder' in Difüz Sklerozu Tanı Kriterleri

<i>Poser Tanı Kriterleri</i>
Herbiri 2 cm den büyük, bir ya da iki simetrik lezyon varlığı
Ek lezyon veya periferik sinir sistemine ait bulgu yoktur.
Sürrenal bez fonksiyonu ve serum çok uzun zincirli yağ asidi seviyesi normaldir.
Patolojik çalışmalarda subakut-kronik myelinoklastik difüz skleroz bulguları

2.6 MS' de Klinik Bulgular

MS hastalığı oldukça değişken bir klinikle karşımıza çıkar. Bulgular hipoesteziden kas güçsüzlüğüne, denge sorunlarından vizüel problemlere, dizartriden disfajiye, mesane ve barsak sorunlarından bitkinlik hissine, kognitif bozukluklardan depresyona kadar çok geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Hastalığın belirti ve bulgularının derecesi ile özürlülüğün ölçümü için genişletilmiş özürlülük durum skalası (Expanded Disability Status Scale, EDSS) kullanılır. [42]

Hastalığın başlangıcında genellikle geçici, kendini sınırlayan ataklar mevcuttur. İlk bulgular genellikle kas güçsüzlüğü ve parestezi (%80), optik nörite sekonder görme kaybı (%20), sfinkter bozuklukları (%50-75) ve mental durum değişiklikleridir. (%30) [43]

2.6.1 Hareket Kısıtlılığı

Kortikospinal traktus tutulumu sık olup alt ekstremitte daha çok etkilenir. Spastik paraparezi en sık karşılaşılan durumdur. [43] Hastalığın başlangıcından ortalama 10 yıl sonra hastaların %30' unda; 30 yıl sonra ise %80' inde EDSS 6' ya ulaşırken koltuk değneği gibi yardımcı aparat kullanımı sıklaşır. MS' in progresif formu söz konusu olduğunda ise tablo daha karamsar olup EDSS' in 6' ya ulaşması ortalama 5 yıldır. Güçsüzlük, zayıflık, hipertansiyon gibi klinik bulgular tek başına ya da kombine olabilir. [28]

2.6.2 Mesane Sorunları

Mesane disfonksiyonu, hastaların % 5' inde başlangıç semptomu olarak karşımıza çıkmakla beraber genel olarak hastalığın ilerleyen dönemlerinde %70-80' olguda görülür. [44, 45] Hijyen problemleri ve sosyal yaşama olumsuz etkisi nedeniyle yaşam kalitesini düşürür. Genel olarak karşımıza sık idrara çıkma, yetişememe, kaçırma, tam boşaltamama hissi ve idrar yapmakta zorluk çekme olarak çıkar. İdrar retansiyonu sonucunda üriner enfeksiyon riski de artmaktadır.

2.6.3 Duyusal Semptomlar

MS' de oldukça sık karşılaşılan bulgulardır. Uyuşma, iğnelenme, karıncalanma, kaşıntı gibi geniş bir yelpazede karşımıza çıkar. En sık karşılaşılan sensoryal semptomlar vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybı ile ekstremitte distallerinde ağrı ve dokunma duyusu kaybıdır. [43]

2.6.4 Optik Nörit

MS hastalarının yaklaşık %50' sinde optik nörit atağı gerçekleşir, ayrıca %20 olguda optik nörit MS başlangıç semptomu olarak karşımıza çıkar. [46] Yani beyin MRG tetkikinde beyaz cevher lezyonları ve optik nörit varlığı MS tanısını güçlendirir. Olgularda tek gözde ani gelişen ağrılı vizyon kaybı görülür. Vizyon

kaybı görme alanının bir bölümünü ya da tamamını kapsayabilir. Ağrı göz çevresinde ve frontal bölgede lokalize olup göz hareketleriyle artar. Işık çakmaları izlenebilir. Vizyon kaybı genellikle 10 günde pik yapar ve yaklaşık 10 haftaya kadar düzelir. Özellikle kırmızı renk başta olmak üzere renkli görme de etkilenir.

Optik nörit atağı geçiren olgularda yapılan 5 yıllık takipte MRG' de lezyonlar olsa da olmasa da MS gelişme riski yaklaşık %30 civarındadır. Normal MRG bulgularına rağmen MS gelişme riski %15 iken bu oran MRG' de 3 ya da daha fazla lezyonu olan hastalarda %50' yi aşar. Öte yandan optik nöritli hastaların %45' inde MRG' de demyelizan plaklar olmasına rağmen MS gelişimi görülmeyebilir. [47-49]

2.6.5 İnternükleer Oftalmopleji

Burada bir gözün nükleus abducens ile diğer gözün okülomotor nükleusunu birbirine bağlayan ve iki gözün koordineli çalışmasını sağlayan, beyin sapı yerleşimli medial longitudinal fasikulusun tutulumu mevcuttur. Dolayısıyla medial rektus kaslarının koordineli çalışması bozulur ve konjugat lateral bakış bozukluğu oluşur. Lateral bakışta, etkilenen gözün addüksiyonu yetersiz olurken sağlam gözün abdüksiyon yapması sonucunda diplopi meydana gelir. Hiperabdüksiyon yapılırsa sağlam gözde kompanzatuvar nistagmus görülebilir.

İnternükleer oftalmopleji ve horizontal nistagmus MS için karakteristik olmakla beraber patognomik değildirler. [43, 50, 51]

2.6.6 Kognitif Disfonksiyon

Kognitif disfonksiyon MS hastalarının % 30-70' inde rastlanmaktadır. Hastalığın tüm subtiplerinde ve her safhada görülebilmekle beraber SPMS' de diğer subtiplere oranla daha ağır yıkım görülür. En sık karşılaşılan bozukluklar; hafıza, dikkat, bilgi işleme hızı, viüel-spasyal ve yürütücü işlevlerdir. Demans ise oldukça nadir görülür. Kognitif defisitler, fiziksel özürlülüğten bağımsız olup nörolojik disfonksiyon olmaksızın da gelişebilir. [52, 53]

Farklı MS formlarında farklı kognitif disfonksiyonların karşılaştırıldığı birtakım çalışmalar mevcuttur. Örneğin sözel öğrenmenin, PPMS ve SPMS' de RRMS' ye

göre daha zor olduğu; vizüel-spasyal işlevlerin ise SPMS ve RRMS' de PPMS' ye göre daha bozuk olduğu gösterilmiştir. [54]

Kognitif disfonksiyonu olan MS hastaları, kognitif sorunu olmayan MS hastalarına oranla iş bulmada, tedaviden yarar görmede ve sosyal aktivitelere katılmada daha başarısızdır. Ayrıca erkeklerde kognitif yıkımın daha fazla olduğu gösterilmiştir. [55]

Doku atrofisinin ölçümü kognitif disfonksiyon ile korelasyon gösterir. Kognitif bozulma sadece doku hasarına bağlı olarak gelişmez, doku tamiri ve adaptif fonksiyonel reorganizasyonun da bu sürece etkili olduğu bilinmektedir. Nörofizyolojik testler kognitif disfonksiyonun derecesini saptamak için kullanılan önemli bir parametredir. Dolayısıyla fiziksel özürölülüğu belirleyen EDSS ile kognitif disfonksiyon arasındaki ilişki zayıftır. [56]

2.6.7 Duygudurum Bozuklukları

Duygudurum bozuklukları hem sakatlığa neden olan bir hastalığın yaratmış olduğu psikolojik travmaya hem de merkezi sinir sistemindeki spesifik yerlerin tutulumuna bağlı olarak karşımıza çıkar. Depresyon, en sık karşılaşılan nöropsikiyatrik durum olup MS hastalarının yaklaşık %40' ında görülür. Karşımıza anksiyete, umutsuzluk, kızgınlık gibi diğer bozukluklar da çıkabilir. Ayrıca MS' e bağlı ölümlerin %15 kadarının intihar olduğu bildirilmiştir. [57]

2.6.8 Yorgunluk

Yorgunluk MS' in yaşam kalitesini düşüren en önemli sebeplerinden biri olup depresyonla oldukça yakından ilişkilidir. [58]

2.6.9 Seksüel Disfonksiyon

Eretil disfonksiyon oldukça sık olup MS hastası erkeklerde %75-90 oranında karşılaşılır. [43]

2.6.10 Spastisite

Spastisite ekstremitelerde sertlik ve hareket kısıtlılığını tanımlar. Fizik tedavi ve pasif germe egzersizleri ile spastisite azaltılabilir, kontraktür gelişimi önenebilir. [59]

2.6.11 Serebellar Bulgular

Hastalığın seyri boyunca %50-60 hastada serebellar bulgular görülebilir. Serebellar tremor, ataksi, nistagmus ve dizartri sık karşılaşılan serebellar bulgulardır. Serebellar ataksinin erken dönemde ortaya çıkması kötü prognozün göstergesidir. Bununla birlikte, serebellar bulgular genellikle tam remisyona girmezler. [44]

2.6.12 Ağrı

Sık karşılaşılan bir semptom olup hastaların yaklaşık %80' inde izlenir. Baş ağrısı (%40), sırt ağrısı (%17) spazmlar (%10), dizestezi (%19) en sık karşılaşılan ağrı sendromlarıdır. [60] Lhermitte bulgusu; MS hastalarının yaklaşık %30-40' ında karşılaşılan, başın öne fleksiyonu ile boyundan aşağıya doğru yayılan elektriklenme hissi, ağrı ve iğnelenme olarak tanımlanan bir bulgudur. Bu bulgu servikal kord ya da kaudal medullanın dorsal kolon lezyonlarında ortaya çıkar. Dolayısıyla MS haricinde; spinal kord basısı, radyasyon myeliti ve subakut kombine dejenerasyon gibi durumlarda da Lhermitte bulgusu saptanabilir. [61] Trigeminal nevralji; MS hastalarının %2' sinde görülen; göz, burun, dudak, alın, çene ve skalpta ağrı ataklarına neden olan bir durumdur. [62] Dizestezi; periferik ve sensoryal yolların hasarı sonucunda, yanma, karıncalanma gibi anormal duyuların hissedilmesidir.

2.7 MS Tanısı

MS' in klinik bulguları diğer bazı hastalıklarla oldukça benzer olup karışabilmektedir. Bu nedenle tanının kolaylaştırılması ve standardizasyonu için diagnostik kriterler geliştirilmiştir. Geçmişte Schumacher ve Poser kriterleri popüler iken günümüzde McDonald kriterleri kullanılmaktadır. McDonald kriterlerinde; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular beraber değerlendirilerek tanı konulur.

2.7.1 Schumacher Kriterleri

MS tanısında kullanılan ve 1965' te yayınlanan ilk uluslar arası kriterdir. Burada klinik bulgular baz alınarak tanı konulurken, beyin omurilik sıvısında oligoklonal band saptanması gibi laboratuvar yöntemler ile MRG bulgularını içermez. Schumacher kriterlerinde ozamanlar en sık kullanılan araç uyarılmış potansiyellerdi. Burada temel mantık optik sinir ve duyuşal sinirlerin demyelinizasyona sekonder aktif stimulasýona düşük yanıt vermesiydi.

Klinik bulgulara göre; klinik olarak kesin MS, muhtemel MS ve olası MS olarak 3 ana kategori tarif edilmiştir. [63]

Tablo 3. Schumacher Kriterleri [26]

<i>Schumacher Kriterleri</i>
1.Objektif nörolojik bulguların varlığı
2.SSS' de iki ya da daha fazla alanın tutulumu
3.Beyaz cevher tutulumu
4.10-50 yaş arası başlangıç
5.Hastanın semptomlarını açıklayacak daha iyi bir tanının olmaması
6.Aşağıdakilerden biri: a.Her biri 24 saatten fazla süren ve aralarında en az 1 ay bulunan 2 ya da daha fazla atağın olması b.Bulguların ilerlemesi

Schumacher kriterleri, daha sonra Poser ve McDonald kriterlerine esin kaynağı olmuştur. [64]

2.7.2 Poser Kriterleri

MS tanısında klinik değerlendirmelerdeki değişkenlikler, zamanla tanı kriterlerinin güvenilirliğini sarsmıştır. Bu nedenle 1983’ de kurulan konseyde Poser ve arkadaşları [65] yeni tanı kriterlerini tanımlamıştır. Schumacher kriterlerinin yerini alan Poser kriterleri 2000 yılına kadar MS tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir. [65]

Poser kriterlerinde atak, klinik ve paraklinik bulgular ile laboratuvar bulgular kullanılmıştır. Atak; semptomların ortaya çıkması ve 24 saat devam etmesi anlamına gelmektedir. Paraklinik bulgular; SSS’de MRG veya uyarılmış potansiyeller ile tutulumun ortaya konulmasıdır. Laboratuvar destekli bulgular ise BOS’ da oligoklonal bant varlığının saptanmasıdır. [64]

Poser ve arkadaşları [65]; klinik olarak kesin MS, laboratuvar destekli kesin MS, klinik olarak muhtemel MS, laboratuvar destekli muhtemel MS ve MS değil adı altında 5 ayrı kategori tanımlamıştır.

Poser kriterleri uyarınca klinik olarak kesin MS tanısı alan hastaların yapılan postmortem çalışmalarda %87 oranında sensitivite gösterdiği bildirilmiştir. [66]

Tablo 4. Poser Kriterleri

Klinik Bulgular		
Klinik olarak kesin MS	İki ya da daha fazla atak	a. İki klinik kanıt b. Bir klinik bir paraklinik bulgu
Laboratuvar olarak kesin MS	En az bir atak geçirilmesi ve oligoklonal band varlığı	a. İki atak ve klinik veya paraklinik bir bulgu b. Bir atak ve iki klinik bulgu c. Bir atak ile eşlik eden bir klinik ve bir paraklinik bulgu
Klinik olarak muhtemel MS	En azından bir atak geçirilmesi	a. İki atak ve bir klinik bulgu b. Bir atak ve iki klinik bulgu c. Bir atak ile bir klinik ve bir paraklinik bulgu
Laboratuvar olarak muhtemel MS	İki atak	Başka bulguya ihtiyaç yoktur.

2.7.3 McDonald Kriterleri

Bu kriterlere nörolog W. Ian McDonald adını vermiştir. MRG' nin MS tanısında daha da önem taşımaya başlaması sonucunda Nisan 2001' de ABD' de Ulusal Multipl Skleroz Derneği (NMSS), kriterleri yeniden gözden geçirmiştir. Buna göre eski tanımlar kaldırılmış ve bunun yerine Kesin MS, Muhtemel MS ve MS değil adında 3 ayrı kategori tanımlanmıştır. [67]

McDonald kriterlerinde MRG daha fazla yer tutmakta ve Poser kriterlerinden farklı olarak erken tanıya olanak vermektedir. Günümüzde 2010 yılında üçüncü kez revize edilmiş McDonald kriterleri MS tanısında kullanılmakta ve altın standart olarak kabul edilmektedir.

Tablo 5. McDonald Kriterleri [68]

Klinik Prezantasyon	Ek Bulgular
<ul style="list-style-type: none"> a. 2 ya da daha fazla atak, b. 2 ya da daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu 	Gerekmemektedir.
<ul style="list-style-type: none"> a. 2 ya da daha fazla atak, b. 1 lezyonun objektif klinik bulgusu 	<p>Alansal yayılımın;</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Birden fazla T2 hiperintens lezyonun, tipik MS tutulum bölgeleri olan periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord bölgelerinden en az 2 tanesinde görülmesi. b. SSS' nin başka bir bölgesini tutan yeni bir atak beklenmesi.
<ul style="list-style-type: none"> a. 1 atak b. 2 ya da daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu 	<p>Zamansal yayılımın;</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Herhangi bir anda kontrast tutan ve tutmayan asemptomatik lezyonların beraber bulunması b. Kontrol MRG' de; baz alınan referansa göre ortaya çıkış zamanına aldirmaksızın, yeni gelişen T2 hiperintens lezyon ve/veya kontrastlanan lezyonun varlığı veya ikinci atak için beklenmesi.
<ul style="list-style-type: none"> a. 1 atak b. 1 lezyonun objektif klinik bulgusu (klinik izole sendrom) 	<p>Zamansal ve alansal yayılımın;</p> <p>Alansal yayılım için;</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Birden fazla T2 hiperintens lezyonun, tipik MS tutulum bölgeleri olan periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord bölgelerinden en az 2 tanesinde görülmesi. b. SSS' nin başka bir bölgesini tutan yeni bir atak beklenmesi. <p>Zamansal yayılım için;</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Herhangi bir anda kontrast tutan ve tutmayan asemptomatik lezyonların beraber bulunması b. Kontrol MRG' de; baz alınan referansa göre ortaya çıkış zamanına aldirmaksızın, yeni gelişen T2 hiperintens lezyon ve/veya kontrastlanan lezyonun varlığı veya ikinci atak için beklenmesi
MS' i destekleyen sinsi nörolojik progresyon (PPMS)	<p>Retrospektif ya da prospektif olarak hastalığın 1 yıl içinde progresyonunun gösterilmesi ve buna ek olarak aşağıdaki üç kriterden ikisi;</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Beyindeki alansal yayılıma kanıt olarak, MS karakteristik bölgelerde (periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial) 1 ya da daha fazla T2 hiperintens lezyonun gösterilmesi b. Spinal korddaki alansal yayılıma kanıt olarak 2 ya da daha fazla T2 hiperintens lezyonun gösterilmesi c. Pozitif BOS bulguları (oligoklonal band varlığı ve/veya artmış IgG indeksi)

Belirtilen kriterlerin olması ve kliniği açıklayacak daha iyi bir tanının olmaması ‘Kesin MS’ tanısını; klinik şüphenin olması ve kriterlerin tamamen karşılanmaması ise ‘Muhtemel MS’ tanısını koydurur. Hastanın değerlendirilmesi ve MS dışındaki tanıların ön plana çıkmasıyla ‘MS değil’ tanısı konulur.

Atak; geçmişte ya da hekime başvurduğu anda olan, ateş ve enfeksiyon bulgusu olmaksızın en az 24 saat süren, tipik, akut inflamatuvar SSS demyelinizasyonunu tanımlar. Burada atağı hasta tarifleyebilir ya da bulgular hekim tarafından objektif olarak saptanabilir. Atağın eş zamanlı nörolojik muayene ile saptanması önemlidir, ancak bazı eski ataklar MS için karakteristik semptomlarla gelirken, bazılarında hiçbir nörolojik bulgu saptanmaz ama geçirilmiş demyelizan olaya ait makul bulgular sağlayabilir. Paroksizmal semptomlar 24 saatten az sürmezse, MS ile uyumlu değerlendirilebilir. Kesin olarak MS tanısı konulmadan önce , en az 1 atağın; nörolojik muayene bulguları, görsel şikayetleri bulunan hastada vizüel uyarılmış potansiyel (VEP) cevabı ve hastanın kliniği ile uyumlu SSS bölgelerinde MRG’ de demyelinize alanların varlığı ile desteklenmesi gereklidir. [68]

2.8 EDSS (Expanded Disability Status Scale)

EDSS, multiple sklerozda özürölülüğü saptamakta kullanılan bir yöntemdir. Burada sekiz fonksiyonel sistem (FS) değerlendirilir ve nörologlara fonksiyonel sistem skoru (FSS) hesaplama şansı verir. 1983' te Kurtzke [42] tarafından tanımlanmıştır.

Kurtzke' nin tanımına göre fonksiyonel sistemler:

- a. Piramidal (istemli hareketler)
- b. Serebellar (denge)
- c. Beyin sapı (göz hareketleri, duyu, yüz hareketleri, yutma)
- d. Sensoryal
- e. Mesane ve barsak
- f. Vizüel
- g. Serebral (bellek, konsantrasyon, mizaç)
- h. Diğer (yorgunluk gibi)

EDSS' de her sistemdeki bozukluğun derecesine göre 0' dan 5-6' ya kadar skorlama yapılır ve skorlar toplanarak EDSS skoru oluşturulur. EDSS 0 normal nörolojik muayeneyi, 1- 4.5 yardımsız yürüyebilmeyi, 5-9.5 yürümede yardım alma gerekliliğini anlatır. EDSS skorlarının anlamı Tablo 6 da belirtilmiştir.

Tablo 6. EDSS’ de skorların klinik anlamı

0.0	Normal nörolojik bulgular
1.0	Özürlülük yoktur, 1 işlevsel sistemde minimal anormal bulgu
1.5	Özürlülük yoktur, 7 işlevsel sistemden 2 tanesinde minimal anormal bulgu
2.0	7 işlevsel sistemden birinde minimal özürlülük
2.5	2 işlevsel sistemde minimal özürlülük
3.0	Bir işlevsel sistemde orta derecede özürlülük ya da üç yada dört işlevsel sistemde özürlülük, tamamen yardımsız yürüyebiliyor
3.5	Tamamen yardımsız yürüyebiliyor fakat bir işlevsel sistemde orta derecede özürlülük ve bir ya da iki işlevsel sistemde hafif özürlülük var; veya iki işlevsel sistemde orta derecede özürlülük; ya da beş işlevsel sistemde hafif derecede özürlülük mevcut
4.0	Tamamen yardımsız yürüyebiliyor; bir işlevsel sistemde şiddetli özürlülük olmasına rağmen, kendine yeterli ve günde 12 saat yatak dışında geçiriyor, yardımsız ya da dinlenmeden 500 metre yürüyebiliyor
4.5	Tamamen yardımsız yürüyebiliyor ; günün büyük bir bölümünde ayakta; tüm gün çalışabiliyor; tüm aktiviteler açısından bazı sınırlamaları olabilir ya da minimal yardım gerekebilir; yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebiliyor
5.0	Tam gün çalışmasını da içererek tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özürlülük; yardımsız ya da dinlenmeden 200 metre yürüyebilir
5.5	Yardımsız ya da dinlenmeden 100 metre yürüyebilir; tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özürlülük
6.0	Dinlenmeli ya da dinlenmeden aralıklı ya da tek taraflı sürekli yardım ile 100 metre yürüyebilir
6.5	Dinlenmeden 20 metre yürümek için sürekli ve iki taraflı yardım gerekir
7.0	Yardımla bile yaklaşık 5 metre yürüyemez; tekerlekli sandalye ile sınırlıdır; standard tekerlekli sandalyeyi kendi yürütebilir; günde 12 saate yakın tekerlekli sandalyededir
7.5	Birkaç adım atamaz; tekerlekli sandalye ile sınırlıdır; ulaşım için yardıma gereksinim duyabilir; tekerlekli sandalyeyi götürebilir fakat standart bir tekerlekli sandalyede tam gün kalamaz; motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir
8.0	Temel olarak yatağa, bir sandalyeye ya da tekerlekli sandalyeye bağlıdır fakat günün çoğunu yatağın dışında geçirebilir ; kişisel bakım işlevlerinin birçoğunu yapabilir; kollarını etkin kullanabilir
8.5	Temel olarak günün büyük bir bölümünde yatağa bağlıdır; kişisel bakım işlevlerinin bazılarını yapabilir; kollarını bir miktar etkin kullanabilir
9.0	Çaresiz ve yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir
9.5	Tamamen çaresiz ve yatağa bağımlı; etkin biçimde iletişim kuramaz ya da yemek yiyemez/yutamaz
10.0	Solunum paralizisi, bilinmeyen nedenli koma ya da tekrarlayan epileptik nöbetler sonucu MS nedenli ölüm

2.9 MS Tanısında MRG

2.9.1 Konvansiyonel MRG

Konvansiyonel MRG MS lezyonlarını saptamada, lezyonların natüründeki değişiklikleri göstermede ve MS tanısının konulmasında oldukça önemli bir role sahiptir. Tanıda kullanılan başlıca sekanslar; proton ağırlıklı (proton density; PD), T2A spin-eko (SE) imajlar, FLAIR ve gadolinyumlu T1A görüntülerdir. PD ve T2 A imajlar konvansiyonel SE tekniğiyle eş zamanlı elde edilirler (dual eko). TR zamanları 2500-3000 ms, TE zamanları ise T2 imajlarda 80-120 ms, PD imajlarda 15-40 ms' dir. Posterior fossa lezyonları T2AG, periventriküler lezyonlar ise PD imajlarda daha kolay izlenebilmektedir.Öte yandan FLAIR sekansı, BOS' a bağlı parsiyel volüm etkisinin baskılanması ve periventriküler, jukstakortikal lezyonları göstermesi nedeniyle popülerdir; ancak beyin sapı ve spinal kord lezyonlarını göstermede başarısız olabilmektedir. [69]

MS plakları beyinde herhangi bir yerde olabilir ancak tipik lokalizasyonları periventriküler beyaz cevherdir. Plaklar ovoid şekilli olup major eksenleri ventriküle diktir. Başlangıçta lezyon incedir ve lineer olma eğilimindedir. (Dawson parmakları) Lezyonun lineer şekilli olmasının nedeni muhtemelen meduller venin uzun eksenini boyunca oluşan inflamasyondur, böylece perivenüler dilate boşluklar gelişir. Histopatolojik olarak perivasküler inflamasyonun KBB yıkımında ve myelin kaybında önemli bir basamak olduğu bilinmektedir. [70-72]

Lezyonlar uzun T2 relaksasyon zamanı nedeniyle hiperintens görülürler ancak T2 hiperintensite; plağın yaşı, inflamasyonun derecesi, myelin ve aksonal hasarı göstermez. Yeni oluşan T2 hiperintens lezyon, gelişen inflamasyonu gösterir ve lezyon boyutu akut dönemde 4 haftada en büyük çapa ulaşır. İnflamasyonun kendini sınırlamasıyla ve remyelinizasyonun gelişmesiyle bir sonraki 6-8 haftada lezyon boyutları küçülür. Sonuçta çoğu lezyon küçük de olsa T2 hiperintens odak bırakır. MS' de periventriküler bölge haricinde korpus kallozum, subkortikal bölge, beyin sapı, subkortikal U lifleri, optik sinir ve vizüel yollar da plakların bulunduğu tipik lokalizasyonlardır. Korpus kallozuma yerleşmiş plaklar en iyi FLAIR sekansında görülürler. MS beyaz cevher hastalığı olarak bilinse de lezyonlar gri cevheri de

tutabilir ve bu tutulum FLAIR sekansında daha iyi görülür. [73] Gri cevher lezyonları genellikle küçük boyutlu olup orta derecede sinyal artışı gösterir; ayrıca inflamasyon, beyaz cevher lezyonlarına oranla daha az olduğu için lezyonlar daha belirsiz ve seçilmesi güçtür.

Spinal kord lezyonları en sık servikalde görülür ve kordun daha çok posterior ve lateralini tutma eğilimindedirler. Ayrıca transvers kesitlerde spinal kordun yarısından daha azını tutarlar ve genellikle uzun eksen boyutları iki vertebra boyunu geçmez. Servikal lezyonların, MS hastalarında %50-90 arasında görüldüğü bildirilmektedir. [69]

Optik nörit, erken dönemde MS' in ilk ve tek bulgusu olabilir. Yağ baskılı ve kontrastlı görüntüler ya da STIR sekansı ile saptanabilir. T1 ağırlıklı görüntülerde (T1AG), T2 hiperintens olan akut MS plakları genellikle izointensitir, ancak ağır inflamatuvar ödem ve kronik doku hasarında plak hipointens (kara delik) görülür. T2 hiperintens lezyonların %5-20' si T1AG' de hipointens olarak izlenir. Kara deliklerde histopatolojik olarak aksonal dansite azalması saptanırken MRG' de manyetizasyon transfer oranı (MTO) ve NAA azalır. [74]

T1AG hipointens plak yükü hastalığın progresyonu ve özürlülükle yakından ilişkilidir, oysa T2 hiperintens lezyon yükü ve özürlülük arasında zayıf bir ilişki söz konusudur. [75]

Akut inflamatuvar fazda KBB' nin yıkılması sonucunda vasküler endoteldeki sıkı bağlantılar bozulur ve kontrast madde geçişi sonucu aktif plak lehine kontrastlanma görülür. Bu olayın konvansiyonel MRG' de saptanan ilk bulgulardan biri olduğu düşünülmektedir. Akut plağın kontrastlanması günlerden haftalara dek sürebilir ancak üç aydan daha uzun süren kontrastlanma akla MS harici patolojileri getirmelidir. Lezyonlar öncelikle homojen kontrastlanma göstermekle birlikte daha sonra halka tarzı boyanma dikkat çeker. Kontrastlı T1AG' ler, inflamatuvar aktiviteyi ölçmek amacıyla rutin kullanılır ve relapsın saptanmasında klinik değerlendirmeye göre üstündür. Dolayısıyla klinik olarak relaps düşünülmeyen olgularda aktif plak kontrastlı MRG ile saptanabilir, bu durum kontrastlanan plakların çoğunun klinik bulgu vermediğini gösterir. [69]

Kronik dönemde ise lezyon T1 AG' de izo ya da hipointens izlenebilir ve T2 hiperintensite yıllarca devam edebilir.

Akut ödeme bağı T1 hipointensite ve kara delik birbirinden ayrılması gereken iki antitedir. Akut ödem geçici iken, kara delik inflamasyonun ağır hasar bırakarak iyileştiğini gösterir. Ayrıca akut ödemde kontrast tutulumu mevcutken, kara deliklerde boyanma olmaz.

MRG' de sadece puls sekansları önemli değildir, diğer bazı faktörlerin lezyonları göstermede etkili olduğu bilinmektedir. Örneğin, yüksek teslali manyetik alanın lezyonları göstermede üstündür. Keiper ve arkadaşları [76], 15 MS hastasında 4T MRG' de 1.5T MRG' ye göre 88 ek lezyon tesbit etmiştir. Dikkate alınması gereken ikinci bir etken de yeni lezyonların ve inflamasyonun gösterilmesinde kontrast dozunun etkili olduğudur. Yapılan çalışmalarda üç kat doz veya üç sıralı dozun lezyon sayı ve boyutunu göstermede daha etkili olduğunu göstermiştir. [77, 78] Kontrastlanma paterni immun cevaba göre farklılık göstermektedir; halka tarzı kontrastlanma ağır inflamasyonu gösterirken, üç kat doza rağmen geç kontrastlanma daha hafif inflamasyonu düşündürür. 0.1 mmol/kg gadolinyum kullanılarak 5-15 dakika sonra geç serilerin alınması lezyon saptanabilirliğini arttırmaktadır. [69]

2.9.1.1 Volümetrik MRG

Son yıllarda MRG ile hastalık yükünü hesaplamak için T2 hiperintens lezyon yükü ölçümü sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Bilgisayar destekli yazılımlar sayesinde objektif ve kesin ölçümler yapılabilmektedir ancak bu veriler; sekans ve kesit kalınlığı gibi pek çok etkene bağlıdır. [79] T2 ağırlıklı imajlarda hesaplanan lezyon yükü ve postkontrast T1 ağırlıklı imajlarda ölçülen total lezyon aktivitesi günümüzde kabul görmüş olan tedavilerin etkinliğinin saptanmasında da yol gösterici olmaktadır. RRMS' de, takipler esnasında dalgalanmalar olmakla birlikte T2 hiperintens lezyon sayısında her yıl ortalama %10 oranında artış izlenmektedir. [80] Bu durum aslında çoğu RRMS olgusunun zamanla SPMS' ye dönüşümünü göstermektedir. SPMS' de T2 hiperintens lezyon yükü RRMS' ye göre belirgin yüksek olmakla birlikte; postkontrast boyanma gösteren lezyon yükünün RRMS' ye göre daha az olduğu bildirilmektedir. [81, 82]

Yapılan bir diğer çalışmada; lezyon yükü ve EDSS korelasyonu yapılmış olup elde edilen verilere göre kontrast tutan ve kara delik morfolojisinde olan T1 lezyon

yükü T2 hiperintens lezyon yüküne göre EDSS ile daha yakın ilişkili bulunmuştur. Bu durum T2 hiperintens lezyon yükünün patolojik olduğu bilinen NAWM' yi kapsamamasına bağlı olabilir. [83, 84]

Bu lezyonlara ek olarak beyin atrofisi de, MS hastalarında tüm subtiplerin nihai sonucu olarak karşımıza çıkmakta ve MS hastalarının %47 ila %100' ünde görülmektedir. Genellikle karşımıza çıkan atrofi bulguları korpus kallozum atrofisi ve ventriküllerde dilatasyondur. Normal yaşlanma ile oluşan atrofi yaklaşık olarak yıllık % 0.1-0.3 iken MS hastalarında bu oran yıllık % 0.6-1 civarındadır. Sonuç olarak MS' de normal yaşlanmaya oranla daha fazla atrofi meydana gelmektedir. [85-87] Atrofi; RRMS' de SPMS' ye oranla daha belirgin olmaktadır. Yapılan çalışmalar beyin atrofisi ile EDSS arasındaki ilişkinin, lezyon yükü ve EDSS arasında ilişkiye oranla daha anlamlı olduğunu göstermiştir ancak diğer birtakım çalışmalarda beyaz cevher kaybı ile EDSS arasındaki ilişki zayıf bulunmuştur. [87]

Gelişmiş bilgisayar destekli yazılımlar ve yüksek spasyal çözünürlüklü görüntüler doku kaybını ölçmede yeni bir dönem başlatmıştır. [88, 89]

MS beyaz cevheri tutan bir hastalık olmasına rağmen gri cevher de etkilenmektedir ve total beyin parankimal kaybına oranla beyaz ya da gri cevher atrofisinin dağılım oranı net olarak bilinmemektedir.

Sonuç olarak volümetrik analiz; hastalığın progresyonu ile aktivitesini ölçmek, lezyonların net kümülatif etkisini ortaya koymak ve atrofiyi objektif değerlendirmek açısından önemli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.9.2 Manyetizasyon Transfer Görüntüleme (MTI)

Manyetizasyon transfer, off-rezonans RF pulsusu uygulanmasının ardından MRG görüntüleri üzerindeki etkilerinin ölçülmesi esasına dayanır. Böylece standart MRG teknikleriyle saptanan ya da saptanamayan pekçok lezyonun gösterilmesini sağlar. İlk olarak Muller tarafından 1983' te görüntü kontrastını arttırmak amacıyla kullanılmıştır.

Dousset ve arkadaşları [90] ile Grossman ve arkadaşları [91] manyetizasyon transfer oranını (MTR) kullanarak myelin hastalıklarını görüntülemeye başarılar elde etmişlerdir. Konvansiyonel MRG' nin aksine MTI, myelin gibi makromoleküllerin patolojilerine oldukça spesifiktir. MTR şu şekilde formülize edilebilir: $MTR: \frac{MT(-) - MT(+)}{MT(-)}$. Bu formüle dayanarak yapılan ölçümlerde normal beyaz cevherde MTR yaklaşık %42, gri cevherde ise yaklaşık %39 ölçülmüştür. Yapıyı destrükte eden hastalıklarda bu oranın azaldığı saptanmıştır. [91]

Normalde beyaz cevher, muhtemelen myelin içermesine bağlı olarak, gri cevhere oranla daha yüksek MTR' ye sahiptir. MTR' nin myelin gibi makromoleküllerin konsantrasyonu ile orantılı olması nedeniyle, düşük MTR değerleri yapısal doku hasarını gösterir. MS' de MTR' nin spesifitesini ölçmek amacıyla laboratuvar şartlarında deneysel otoimmün ensefalomyelit oluşturulmuş hayvanlarda, MTR' nin demyelinizasyon derecesiyle oldukça iyi korele olduğu gösterilmiştir. [90] Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda çocuklarda normal beyin maturasyonu boyunca MTR' nin kademeli olarak arttığı gösterilmiş olup myelinizasyon ve myelin kılıftaki kolesterol ve galaktoserebroid konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur. [92]

MTI, MS haricinde kanamadan, HIV enfeksiyonuna, optik nöritten Wallerian dejenerasyona, metastatik hastalıktan MR anjiyografiye kadar pek çok alanda kullanılmaktadır. [79] [91, 93]

2.9.2.1 MTR ile ROI Analizi

ROI kullanılarak yapılan çalışmalarda hipointens lezyonlarda izointens olanlara oranla daha düşük MTR değerleri saptanmıştır. Ayrıca benzer durum ring tarzı kontrastlanan lezyonların homojen boyanan lezyonlara oranla, demiyelizan alanların da ödeme göre daha düşük MTR değerleri içerdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Perilezyonal alanlarda da MTR düşüktür. Ayrıca buna ek olarak NAWM' ye göre sıkıntılı görünen beyaz cevherde MTR değerleri düşüktür, ancak lezyonlardaki değerlere göre yüksektir.

MS hastalarında konvansiyonel MRG' de normal görünmesine rağmen hastalık yükünde önemli rol oynayan alanlar bulunabilir. MTI, plakları saptamakla kalmayıp üstüne normal görümlü beyaz cevhere ait patolojileri de gösterir. Normal bireylere göre MS hastalarında NAWM' de ortalama MTR değerleri belirgin azalmıştır. NAWM' deki okült lezyonlar muhtemelen düşük dereceli demyelinizasyon, perivasküler infiltrasyon, aksonal zedelenme ve oligodendrosit kaybı ile ilişkilidir.

Uzun süreli çalışmalarda NAWM' de progresif MTR düşüşü gösteren olgularda daha sonra konvansiyonel MRG' de yeni lezyonların geliştiği görülmüştür.

Yeni lezyon geliştiğinde MTR' de geçici bir yükselme görülebilir ve bu durum muhtemelen dinamik inflamatuvar değişikliklere sekonderdir. Lezyon yaşı ilerledikçe MTR düşüşü belirginleşir. MTR, remyelinizasyon için marker olarak kullanılabilir. Yapılan postmortem çalışmalarda MTR; remyelinizasyon sürecinde NAWM' de ve demiyelizan lezyonlarda farklı hesaplanmıştır. [79] [94-96]

2.9.2.2 MTR Histogram Çemberi

Buchem ve arkadaşları [97]; tüm beyin dokusuna MTR histogram çemberi yerleştirerek hastalık yükü hakkında önemli bilgiler elde edilebileceğini göstermiştir. Bu global MTR histogram çemberi, beynin gri cevheri dahil olmak üzere pek çok dokudan bilgi sağlar ve hastalık yüküne dair daha genel bilgi verir. [79, 97]

MTR histogramı MS' in farklı subtiplerinde farklılık gösterir. Bazı çalışmalarda MTR histogramının nörokognitif fonksiyon kaybı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. MS, beyaz cevher hastalığı olarak tanımlanmasına rağmen histopatoloji ve görüntüleme, gri cevherin de tutulduğunu ispatlamıştır. Gri ve beyaz cevherin yapısal farklılıkları lezyonların da farklı olmasını açıklamaktadır. Yapılan MTR histogram ölçümlerinde NAGM ve NAWM' de sağlıklı bireylerle kıyaslandığında farklılıklar görülmüştür. [79, 98]

2.9.3 Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) ve Fiber Traktografi

Su molekülünün biyolojik dokulardaki mikroskobik rastgele hareketleri; Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme' nin (DWI) temelini oluşturur. [79] İlk olarak 1986' da Le Bihan ve arkadaşları [99] tarafından tanımlanan DWI, radyolojide özellikle iskemik süreçlerin tansında kullanılmaya başlandı. Biyolojik dokuda ölçülen difüzyon katsayısı serbest sıvıdakinden daha düşüktür ve bundan dolayı aslında 'aşık difüzyon katsayısı – apparent diffusion coefficient' (ADC) ölçülür. [100] Moleküllerin üç boyutlu ortamları yaptıkları ısı bağımlı serbest devinime 'Brownian hareketi' denir. Mikroyapıları rastgele dizilmiş ve moleküllerin hareketine düzenli engel oluşturmayan dokularda difüzyon her yöne eşit olur. Bu olaya izotropi adı verilir. [100-102] Oysa mikroyapıları belirli bir düzende yerleşmiş olan dokularda moleküllerin hareketi her yöne eşit olmaz ve bu duruma anizotropi denir. Gri cevher gibi görünür difüzyonun doku diziliminden bağımsız olduğu izotropik dokularda tek bir ADC ölçümü ile dokunun tüm difüzyon özelliklerini göstermede yeterlidir. ADC tek bir yöndeki difüzyonun sayısal ifadesidir. Beyaz cevher gibi görünür difüzyonun doku dizilimine bağlı olduğu anizotropik ortamlarda tek bir

ADC ölçümü yetersiz kalır ve en az altı nonkollinear ADC ölçümü ile görünür difüzyon tensörü tanımlanır. [100-102]

DTI, beynin beyaz cevher traktüslerinin kantitatif bilgisini ve traktüslerin yönelimini noninvaziv olarak gösteren önemli bir tekniktir. Traktografi ise beyaz cevher yapısının DTI verileri ile hesaplanmasıdır. DTI dışında hiçbir görüntüleme yöntemi in vivo olarak beyindeki mikrostrüktürel hasarın yarattığı patolojik süreci ortaya koymada daha faydalı değildir. [100]

DTI modelinde; belirli zaman aralığında difüze olan su molekülünün difüzyon elipsoidi olarak bilinen bir volüme sınırlandırılabilir. Voksel içerisinde tanımlanan bu volüm, difüzyonun simetrik yani izotropik olduğu koşullarda küreseldir. Öte yandan anizotropik difüzyon varlığında difüzyon elipsoidleri rölatif özdeğerlerinin rölatif büyüklüğüne bağlı olarak basık veya eliptiktir. Her bir vokseldeki difüzyon elipsoidleri kullanılarak görüntü elde etmek mümkündür ancak bu görüntünün anlaşılması güçtür. Bu nedenle her bir tensörün indeksleri çıkarılarak gri skala ya da renkli görüntüler elde edilir. Anizotropi haritaları renkli kodlanmış olup yön bilgisi verirler. Burada yön bilgisi için kırmızı (soldan sağa), mavi (kraniokaudal) ve yeşil (anterior posterior) renkler kullanılır. [100] Gri skala ve renkli haritalanmış bu görüntüler beraber kullanıldığında daha değerli bilgiler sunar.

Fraksiyonel anizotropi (FA), su moleküllerinin her yöne olan difüzyonundan ziyade, herhangi bir yöndeki difüzyon eğiliminin bir ölçüsü olup 0 (izotropik) ve 1 (anizotropik) arasındadır. [102] FA'nın hesaplanması için şu denklem kullanılır:

$$FA = \sqrt{\frac{2}{3} \cdot \frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Ortalama difüzivite – mean diffusivity (MD), difüzyon büyüklüğünün bir ölçüsü olup voksel bazında magnitud farkını gösterir ve tek bir difüzyon tensör izinin üçte birine eşittir, bu nedenle ADC ile eşdeğerdir. [100, 103, 104]

MS lezyonları oldukça heterojen olup değişken difüzyon indeksi gösterirler. Genel olarak plaklarda, karşı tarafın normal görünümlü beyaz cevheri (NAWM) ve normal beyaz cevhere oranla, artmış MD ve azalmış FA değerleri görülür. [79, 100,

102, 105] Bu durum myelin ve aksonal yıkım sonucu oluşan dezorganizasyon ve ekstrasellüler boşluğu gösterir. Yapılan araştırmalarda; hipointens lezyonlarda MD değerinin, kontrastlanan lezyonlar ve izointens lezyonlara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum; hipointens lezyonlardaki uzun süreli destrüktif hasar sonucunda su difüzyonunun daha mobil olması ve difüzyon kısıtlılığının azalmasına bağlıdır. [106-110]

Kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların ADC değerlerine göre ayrımı mümkün olmamaktadır, oysa FA değerleri kontrastlanan lezyonlarda kontrastlanmayan lezyonlara oranla daima daha düşüktür. [111-113] Dolayısıyla inflamasyonun MD üzerindeki etkisi FA' ya oranla daha değişkendir. Öte yandan ring tarzı kontrastlanan lezyonlarda homojen kontrastlanan lezyonlara oranla FA değerinin daha düşük olduğu belirtilmektedir. [110]

Konvansiyonel MRG' de normal görünen beyaz cevherde (NAWM) manyetizasyon transfer görüntüleme (MTI) ile mikrostrüktürel değişiklikler saptanabilir. DTI ile NAWM' de MTR ile uyumlu olarak düşük FA ve artmış MD değerleri saptanır. Anormal DTI bulguları plak çevresinde daha şiddetli olma eğilimindedir. [105, 107] [110-114]

Bazı çalışmalarda erken MS' li olgularda NAWM' de DTI indekslerinin belirgin anormallik göstermediği belirtilmiştir, ancak bir çalışmada erken MS' li olgularda NAWM' de anormallik saptanmamasına rağmen, normal görünümlü korpus kallozumda (NACC) anlamlı difüzyon değişikliği gösterilmiştir. [79]

MS' de hastalık yükünü ölçen metodlar, hastalığın progresyonu ve ilaçların etkinliğini ölçmek için önemli yere sahiptir. [115] MTI gibi DTI' da da histogram analizi kullanılarak global değerlendirme yapılabilir. [116] Ayrıca gri cevher tutulumu da DTI ile gösterilebilir ve MS' in progresif formlarında anormal bulguların daha yüksek olduğu belirtilmiştir. [117, 118] RRMS' li hastalarda gri cevher MD değerleri ve kognitif bozukluk arasında orta dereceli ilişki saptanmış olup kortikal hasara sekonder linguistik, dikkat ve hafıza bozuklukları, DTI ile korrelasyon gösterir. [118]

Fiber traktografi ile plaklar tarafından hasara uğrayan yolaklar gösterilebilmektedir ve NAWM' ye göre lezyonlarda daha düşük FA değeri ile daha az fiber traktüs görülmektedir. Yapılan çalışmalarda DTI traktografi ile lezyon yükü

fazla olan hastalarda, lezyon yükü az olan hastalara oranla, kortikospinal traktüste beyin sapı seviyesinde daha az lif saptanmıştır. [119]

DTI ile korpus kallozuma (KK) yönelik oldukça başarılı görüntüler elde edilebilmektedir. İnsan beynindeki en büyük demet olan KK, her iki hemisferi birbirine bağlar. Prefrontal ve orbitofrontal alanları birbirine bağlayan kesime genu, presantral frontal ve parietal lobları bağlayan kesime korpus, oksipital lobları birbirine bağlayan kesime splenium, temporal lobları bağlayan kesime ise tapetum adı verilmektedir. Anteriorsa genu ve rostruma ait liflerin yaptıkları arkusa forseps minör, posteriorsa spleniuma ait liflerin yaptığı arkusa ise forseps majör denir. [100]

2.9.4 Arteriyel Spin Etiketleme (Arterial Spin Labeling, ASL)

Perfüzyon, oksijen ve besin öğelerinin kan akımı ile dokulara iletilmesi olarak tanımlanabilir. Perfüzyon ölçümü, vasküler hastalıklarda önemli bir diagnostik kriter olmakla beraber aynı zamanda fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonlarda önemli bir biyomarkerdir. En basitinden iskemik bir dokunun viyabl olup olmadığı perfüzyon ile değerlendirilebilir. Serebral kan akımı ve metabolizma arasındaki ilişki, bölgesel beyin fonksiyonu ve tümör vaskülarizasyonunu göstermede yardımcıdır. Tümör vaskülarizasyonu hem derecelemede, hem de tedavi sonrası yanıtı değerlendirmede önemlidir. İki ana MR perfüzyon yönteminden bahsetmek mümkündür; bunlar egzojen endovasküler tracer enjeksiyonu yapıldıktan sonra bolus tracking yapılması ile endojen su moleküllerinin manyetik olarak işaretlenmesi esasına dayalı arteriyel spin etiketleme olarak bilinen ASL' dir. [120-123]

Klasik olarak perfüzyonda ölçülen, hem vasküler kompartmanda hem de ekstrasellüler alanda difüze olabilen bir maddedir. Bu amaçla endojen kanın su komponenti işaretlenerek MR perfüzyon incelemesi yapılabilir. [120-123]

ASL; arteriyel kanın su kompartmanının serbest difüzibilitesini kullanan, serebral kan akımını (Cerebral Blood Flow, CBF) kantitatif olarak ölçen MR perfüzyon metodudur. [121] İlk olarak 1992' de Williams ve arkadaşları [123] tarafından tanımlanan ASL' nin noninvaziv olması, tekrarlanabilirliği, gadolinyum kullanılmaması ve renal yetmezliği olanlarda nefrojenik sistemik fibrozis endişesini gidermesi üstün özelliklerindedir. Bununla birlikte yüksek manyetik alanlı, örneğin

3T MRG gibi cihazların varlığı, ASL' yi araştırma konusu olmaktan çıkarıp klinikte rutinde kullanılmaya başlanmasına önayak olmuştur.

ASL' nin bu özelliklerine rağmen, DSC (Dynamic Susceptibility Contrast) MRG, Perfüzyon BT, PET ve Single Photon Emission CT; CBF' nin araştırılmasında önemli yer tutmaktadır. ASL, araştırmalarda oldukça fazla kullanılmıştır ancak lisans ve postproses işlemlerindeki birtakım engeller nedeniyle daha geniş klinik popülasyonlarda rutin olarak kullanılamamıştır. [120]

2D ve 3D beyin perfüzyon görüntüleme elde edilen sonuçlar genellikle beyin kan akımı (cerebral blood flow, CBF) olarak belirtilir ve birimi $\text{ml } 100 \text{ ml}^{-1} \text{ min}^{-1}$ dir. Serebral kan volümü (cerebral blood volume, CBV) ise kan damarı içeren vokal fraksiyonunu tanımlar ve bu nedenle ölçüsüz olup genellikle % ya da $\text{ml } 100\text{g}^{-1}$ olarak belirtilir. Diğer bir birim olan ortalama transit zamanı (mean transit time, MTT) ise bir partikülün vasküler yapıdaki ortalama geçiş süresini belirtir ve birimi saniyedir. Bu değerler haricinde pik tracer konsantrasyon zamanı (time to peak concentration of the tracer) ve akım heterojenitesi (flow heterogeneity) gibi terimler de perfüzyon literatüründe mevcuttur. [120-123]

ASL tekniğinde kullanılan kontrast, kan içerisindeki su moleküllerinin, inceleme alanına girmeden önce gönderilen inversiyon pulsları ile manyetik olarak işaretlenmesi esasına dayanır. Burada işaretli su molekülleri serbestçe difüze olabilmektedir ve intravasküler alanı terk edip tüm dokuya dağılabilme özelliğine sahiptir. Serbestçe difüze olabilen tracer kullanımında kan volümü ölçümü elde edilmesi mümkün değildir çünkü intravasküler tracer' a ihtiyaç vardır. Bu nedenle dağılım volümünün kan volümüne eşit olduğu varsayılmaktadır ve sentral volüm teoremine göre $MTT = CBV/CBF$ denklemi mevcuttur. [123]

TI (işaretleme ve görüntü alma arası zaman, inversion delay) kadar zaman sonra incelenen kesite eksitasyon pulsu gönderilir ve görüntü alınır. Alınan sinyallerin çok az bir bölümü (toplam sinyalin yaklaşık % 0.5-1.5' i) işaretlenmiş kandan gelirken, büyük bölümü incelenen kesitteki beyin dokusundandır. Elde edilen görüntüye etiketlenmiş görüntü denir. Bu görüntüden statik dokuya ait sinyali çıkarabilmek için aynı kesitten etiketleme işlemi olmaksızın ikinci bir kontrol görüntü alınır ve substraksiyon işlemi sonucu perfüzyon ağırlıklı imajlar (ΔM) elde edilir. Alınan

sinyal; doku kanın T1 zamanına, akıma ve kanın işaretlenen alandan görüntü alınan kesite kadar gitme süresine bağlıdır. Birim ml/g/min' dir. [123]

ASL' de işaretlenen su, DSC tekniğinden farklı olarak beyin parankimine de difüzyon göstermekte, dolayısıyla hem intravasküler alanda hem de beyin dokusunda serbestçe difüzyon göstermektedir. [120-123]

ASL kuantifikasyonunda gerekli parametreler; doku ve kandaki bilinen/tahmin edilen T1 değerleri, arteryel transit zamanı ve etiketleme etkinliğidir. ASL, herhangi bir MRG sekansına eklenebilir ve teorik olarak herhangi bir parametreden bağımsız bir şekilde akıma ait görüntü oluşturulabilir. ASL; akciğer böbrek retina ve kalp gibi organlarda da kullanılmış ve oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır ancak en çok tercih edilen organ, arteryel kanlanmasının iyi tanımlanması ve perfüzyonunun yüksek olması nedeniyle beyindir.

PASL (Pulsed ASL) ve CASL (Continuous ASL) adında iki temel işaretleme yöntemi mevcuttur:

2.9.4.1 CASL (Continuous ASL)

CASL' de, 'flow- induced adiabatic pulse' adı verilen ve 2-4 saniye kadar süren RF pulsu ana karotid arter seviyesinde, Willis Poligonu proksimal komşuluğunda veya medullospinal bileşke düzeyinde uygulanır. Burada kuantifikasyon için önemli olan inversiyon etkinliği (α), kanın ortalama akım hızı, damarların yapmış olduğu açılanmalar ve gradient gücü ile RF amplitüdüne bağlı olup tipik işaretleme etkinliği %85-90 arasındadır. Ayrıca inversiyon etkinliği yüksek enerji depozisyonuna neden olur. Bu tarz sorunların çözümü için PCASL denilen (Psuedo continuous ASL) yöntemle, bir dizi RF pulsu kullanılarak flow induced adiabatic inversion elde edilir. CASL' de uzun süreli inversiyon pulsuna sekonder karışıklığa neden olan faktörlerden biri manyetizasyon transfer (MT) etkileridir. İşaretleme ve görüntü almak için single coil kullanıldığında; off-rezonans işaretleme pulsu, MT ağırlıklı teknikteki MT pulsu gibi davranır. Bunun sonucunda makromoleküler havuzun saturasyon etkisiyle, ilgilenilen dokudaki serbest suya ait sinyal azalır. Bu durum oldukça önemlidir çünkü perfüzyon ölçümü, işartelenmiş görüntünün kontrol

görüntüden çıkarılmasıyla elde edilir ve eğer MT etkisi sadece işaretlemenin yapıldığı imajlarda olursa perfüzyon olduğundan daha fazla ölçülür. [123]

İlk uygulama esnasında, kontrol imajlar alınırken distal işaretleme yapılırsa, MT etkileri kompanse edilebilir. Burada benzer özellikte saturasyon etkileri elde edilebilir ancak uygulanan gradientler nedeniyle bu etki sadece bir kesit için geçerli olmaktadır. Belirtilen etkinin çok kesitte yapılabilmesi için Alsop ve arkadaşları [123] farklı bir teknik uygulamışlardır. Buna göre Double Adiabatic Inversion (DAI) denilen ve birbirine yakın yerleşimli iki inversiyon planı bulunmaktaydı ve MT etkisi birinci plandan geçerken invert olmakta, ikinci planı geçerken ise eski konumuna dönmekteydi. Double inversion, RF' in sinüzoidal modülasyonu ile elde edilmektedir.

Çok kesitte uygulanan bir diğer teknik ise SPDI olarak bilinen simultan proksimal ve distal RF irradyasyonudur. Burada RF, acquisition volümünün her iki yanına uygulanır ve sonuç olarak SAR değeri artar. Bu durum tekniğin en önemli kısıtlayıcısıdır ve özellikle 3T ve daha yüksek manyetik alan çalışmalarında dikkatli olunmalıdır. [123]

MT etkilerinin ve RF depozisyonunun azaltılması için kullanılacak diğer bir yöntem 2 coil kullanılmasıdır. Bu yöntemde küçük coil kullanılarak karotid arterler işaretlenir ve küçük RF alanı nedeniyle görüntüleme alanında saturasyon oluşmaz. Ayrıca her iki karotid arter birbirinden bağımsız olarak işaretlenebilir ve perfüzyon sahaları ayrı ayrı görüntülenebilir. Bu tekniğin en büyük handikapı standart olmayan donanım kullanımıdır. Bir diğer dezavantaj da görüntüleme alanından uzakta yapılan işaretleme nedeniyle, relaksasyon oranının inceleme sahasına gelmeden önce artmasıdır. [120-123]

2.9.4.2 PASL (Pulsed ASL)

PASL, ilk olarak 1994' de Edelman ve arkadaşları [123] tarafından uygulanmıştır. PASL' de, boyunda daha geniş bir alanda (yaklaşık 10-15 cm) kısa inversiyon pulsu kullanılarak etiketleme yapılır. Bu yöntemde CASL' den farklı olarak özellikle adiabatic inversion pulse kullanıldığında çok daha yüksek inversiyon etkinliği sağlanır. PASL' de de MT etkileri üzerinde durulmalıdır ancak CASL' ye

oranla bu etkiler çok küçüktür. İlk uygulanan sekans olan ve EPISTAR (Echo Planar MR Imaging and Signal Targeting with Alternating Radiofrequency) olarak bilinen yöntemde inversiyon, görüntülenen kesitin distaline uygulanmaktadır.

Bir diğer alternatif yöntem ise Kwong ve arkadaşları [123] tarafından FAIR (Flow Alternating Inversion Recovery) olarak bilinen ve işaretlemenin non selektif inversiyon pulsu ile, kontrolün ise non inversion pulsuna eşlik eden selektif gradient pulsunun kullanıldığı sekanstır. Bu sekansın simetrik doğası gereğince MT etkileri otomatik olarak kompanze edilir.

PASL, arteryel spin inversiyonunun görüntü kesitine yakın olmasını sağlar ve inversiyon etkinliğini artırır. İnversiyon profilindeki yetersizlik nedeniyle işaretleme ve görüntüleme bölgesi arasında, kullanılan RF pulsunun tipine bağlı olarak, 10-30 mm' lik gap bırakılır. Dolayısıyla işaretlenmiş kanın görüntülenen kesite gelmesi belirli bir gecikmeyle olur ve bu zamana 'T1 Decay' adı verilir. PASL' deki gecikme zamanı CASL' ye göre daha düşük sensitiviteye yol açar.

PASL' de, CASL' ye göre sinyal değişikliği daha küçük olmaktadır ancak daha alışılmış RF pulsu ve gradient sekansları kullanımını, PASL' nin görüntü kalitesinin daha yüksek olmasına neden olur. [120-123]

Son zamanlarda tanımlanan bir diğer işaretleme yöntemi de VSASL' dir. (Velocity selective ASL) Burada işaretleme tekniğinde pozisyondan ziyade spin hızı baz alınır. Ancak belirli bir eşik değerinin üstünde hızı olan, ancak hemen sonrasında hızı düşen spinler işaretlenir. Dolayısıyla arter ve arteriollere, kapiller yatağa giden arteryel kanın su komponenti, spasyal rezolüsyonda kısıtlamaya neden olmaksızın işaretlenir. [124]

2.9.4.3 ASL' de Perfüzyon Hesaplanması

Hangi teknikle olursa olsun kontrol - işaretli imajların substraksiyonu perfüzyon ağırlıklı (ΔM) olur. Perfüzyon ağırlıklı görüntüler ile gerçek CBF arasındaki ilişki temel olarak proton dansitesine ve doku ile akan kanın T1 relaksasyon zamanı farklılıklarına bağlıdır. Buna ek olarak inversiyon kesitinden görüntüleme kesitine transit zamanını da önemli bir diğer faktördür. Geleneksel olarak CBF ölçümü ilk olarak Kety ve Schmidt tarafından tanımlanan tracer klirensi baz alınarak

yapılmaktadır ve bu fikri ASL' ye ilk adapte eden Detre ve Williams ile arkadaşları [123] olmuştur.

Orijinal modelde; işaretlenmiş arteriyel kanın su komponenti serbest difüze olabilen bir tracer olup parankime geldiğinde kanın su komponenti ile dokunun su komponenti yer değiştirir. Ayrıca bu modelde Modifiye Bloch denklemi ile tek kompartman tracer kinetiğine uyacak şekilde tanımlanır. Modifiye Bloch denklemi aşağıdaki gibidir:

$$\frac{dM_t(t)}{dt} = \frac{M_{t,0} - M_t(t)}{T_{1t}} + \text{CBF} \left(M_a(t) - \frac{M_t(t)}{\lambda} \right)$$

M_t , $M_{t,0}$ ve M_a sırasıyla; doku, denge ve arteriyel magnetizasyonları; λ kan beyin bariyeri katsayısını, T_{1t} dokunun longitudinal relaksasyon katsayısını gösterir.

CASL ve PASL deneylerinde diğer birtakım değişkenler eklenmiştir. Calamante ve arkadaşları [123] doku - arter T1 relaksasyon oran değişikliklerini hesaba katarken, Kwong ve arkadaşları [123] transit zamanını eklemişlerdir. Buxton ve arkadaşları [123] ise bahsedilen bütün parametreleri hesaba katarak genel kinetik modeli oluşturmuştur. Burada işaretlenmiş ve kontrol ölçümlerin magnetizasyon farkı şu denklemlerle hesaplanmaktadır:

$$\Delta M = 2 \cdot M_{a,0} \cdot \text{CBF} \cdot \int_0^t c(\tau) \cdot r(t-\tau) \cdot m(t-\tau) d\tau$$

Analitik çözümler basit varsayımlar üzerine kurulu olup standart model denklemini şu şekildedir:

$$c(t) = \begin{cases} 0, & t < \tau_a \\ \alpha \cdot e^{-t \cdot R_{1a}}, (\text{PASL}) & \tau_a \leq t < \tau_d \\ \alpha \cdot e^{-\tau_a \cdot R_{1a}}, (\text{CASL}) & \tau_a \leq t < \tau_d \\ 0, & t \geq \tau_d \end{cases}$$

$$r(t) = e^{-\frac{\text{CBF} \cdot t}{\lambda}}$$

$$m(t) = e^{-t \cdot R_{1t}}$$

Arteriyel transit zamanı; serebral perfüzyonun hesaplanmasındaki en temel hata kaynaklarından birisidir. Sağlıklı bireylerde bile border zone alanlarında, distal dalların uzunluğunda farklılıklar mevcuttur. PASL' de perfüzyona ait bilgi 'single

inversion time point' olarak hesaplanır ve burada transit zamanına ait bilgi yoktur. Dolayısıyla bir sonraki aşamada, transit zamanı ya eşit kabul edilir ya da sıfır kabul edilir. Buradaki problem sadece CBF' nin hesaplanamaması değildir, ayrıca bölgeler arası rölatif perfüzyon değerleri geçerliliğini yitirmektedir. QUIPSS II ve Q2-TIPS gibi sekanslar kullanılarak ASL'nin transit zamanına karşı sensitivitesi azaltılmıştır.

ASL kuantifikasyonunda diğer hata kaynakları ise vasküler artefaktlar, inversiyon pulsu şekil ve etkinliği, SNR, su molekülünün geçiş hızı ve bolus dispersiyondur. [123]

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1 Hasta ve Kontrol Grubu

Çalışma protokolü Kocaeli Üniversitesi Klinik araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2011/117 ve KAEK 11/16 proje numası ile onaylanmıştır.

Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniği tarafından 2010 yılı revize McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı alan ve MRG tetkiki için Radyoloji Anabilim Dalı' na gönderilen 23 kadın, 8 erkek olmak üzere toplam 31 RRMS hastası katılmıştır. Kontrol grubu 18 kadın, 11 erkek, toplam 29 sağlıklı kişiden oluşmaktadır.

İleri derece sakatlığı olan, serebral ya da sistemik ek patolojisi olan hastalar, kooperasyonu zayıf olan ve gönüllü olmayan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Hasta grubunun EDSS skoru 4.0 ve altında olanlardan oluşmaktadır. Kontrol grubu sağlıklı gönüllülerdir, yaşı ve cinsiyeti hasta grubuna uyacak şekilde seçilmiş olup gebeler, MRG için kontrendikasyon olan kalp pili taşıyanlar, klostrofobik olanlar, herhangi bir protezi olan bireyler çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Hastalar öncelikle MS polikliniğinde klinisyen tarafından ayrıntılı muayene edilmiş ve EDSS skorları hesaplandıktan sonra Kocaeli Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı' na yönlendirilmişlerdir. Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı kontrol grubu bireylere çalışma hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgi verilmiş, yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır.

3.2 MRG İnceleme

3.2.1 MRG Çekim Protokolü

Çekimler 3T MRG ünitesinde, hasta supin pozisyonda yatarken 8 kanallı head coil ile gerçekleştirilmiştir. (Philips Achieva Intera Release Eindhoven, Netherlands, Philips Medical Systems Achieva 1 2008-07-18 Release, Software 22)

Hasta grubu MRG çekimlerinde MS protokolüne uygun olarak alınan rutin kontrastlı kranial MRG sekanslarına ek olarak sırasıyla 3D T1 FFE sagittal imajlar, daha sonra aksiyal planda DTI ve MTI ile en son ASL sekansları alınmıştır.

Kontrol grubu bireylerde sadece ek çekim sekansları olan 3D T1 FFE sagittal, aksiyal DTI, MTI ve ASL sekansları alınmıştır.

Konvansiyonel MRG: MS hasta grubuna kontrastlı kranial MRG tetkiki yapılmıştır. Alınan sekanslar; aksiyal T1AG, aksiyal ve sagittal T2AG, aksiyal PD, aksiyal T2* GRE, DWI ve ADC haritalama ve postkontrast aksiyal, sagittal, koronal T1 AG' dir.

Volümetrik Görüntüleme: Korpus kallozum volümünü ölçmek için sagittal planda elde edilen 3D FFE T1AG sekansı alınmıştır. Kullanılan MRG parametreleri Tablo 7' de gösterilmiştir.

MTR Protokolü: Aksiyal planda T1 ağırlıklı, MT kontrastı olan ve olmayan görüntüler elde edilmiştir. Suyun rezonansının 1500 Hz altı baz alınarak off rezonans MT pulsü kullanılmıştır. MTI çekim parametreleri Tablo 8' de özetlenmiştir.

DTI protokolü: Aksiyal planda korpus kallozuma yönelik difüzyon tensör görüntüler alınmış olup çekim parametreleri Tablo 9' da belirtilmiştir.

ASL Protokolü: ASL sekansında, görüntüler aksiyal planda elde edilmiştir. ASL tekniği multifaziktir. İncelemede öncelikle inceleme alanının pre ve post saturasyonu yapılmış, daha sonra işaretleme ve kontrol görüntüler elde edilmiştir. SNR oranının artırılması için işaretleme süreci tekrarlanmıştır. Statik dokulardan gelen sinyali azaltmak için 4 RF puls ile saturasyon sağlanmış, spin inversiyonu içinse hiperbolik secant RF puls kullanılmıştır. Kontrol görüntü için işaretleme için kullanılan RF pulsuna eşit güçte 2 RF kullanılmış ve delay time sonrasında SS EPI görüntü

alınmıştır. Çekimlerde kullanılan MRG parametreleri sırasıyla Tablo 10' da belirtilmiştir.

Tablo 7. 3D FFE Sagittal T1A inceleme çekim parametreleri

Tarama modu	3D
Teknik	FFE
Görüntü kontrastı	T1
Hızlı görüntüleme modu	TFE
TFE faktörü	232
TE	2.3 ms
TR	5.1ms
Flip angle	8°
Yağ baskılama	Yok
Total tarama süresi	02:16
ACQ matriks MxP	248 x 232
ACQ voksel MPS (mm)	0.99 / 1.01 / 1.00
REC voksel MPS (mm)	0.85 / 0.85 / 1.00
TFE shots	46
TFE duration shot / acq (ms)	1227.0 / 1192.1
PNS/Level	%49 / Normal
FOV (FH/AP/RL) (mm)	246 / 234 / 65
Voksel size (FH/AP/RL) (mm)	1 / 1 / 1
Reconstruction matrix	288
SENSE (P reduction – AP/ P os factor/ S reduction – RL)	(+)/1/1/2
Kesit	65
Kesit Kalınlığı	1 mm
Kesit oryantasyonu	Sagittal

Tablo 8. MT pulsu öncesi ve sonrası elde edilen aksiyel T1AG çekim parametreleri

Tarama modu	2D
Teknik	SE
Hızlı görüntüleme modu	Yok
TE	10 ms
TR	530 ms
Flip angle	90°
Yağ baskılama	Yok
Total tarama süresi	02:11
ACQ matriks MxP	148 x 121
ACQ voksel MPS (mm)	1.49 / 1.87 / 3.00
REC voksel MPS (mm)	0.44 / 0.44 / 3.00
PNS/Level	%14 / Normal
FOV (FH/AP/RL) (mm)	220 / 226 / 104
Voksel size (AP/RL) (mm)	1.86 / 1.5
Reconstruction matrix	512
SENSE	(-)
Kesit	30
Kesit oryantasyonu	Transvers
Kesit Kalınlığı	3 mm
Gap (mm)	0.5 mm

Tablo 9. DTI çekim parametreleri

Teknik	SE
Hızlı görüntüleme modu	EPI
TE	55 ms
TR	10077 ms
Flip angle	90°
Yağ baskılama	SPIR
Total tarama süresi	06:50
ACQ matriks MxP	112 x 112
ACQ voksel MPS (mm)	2.00 / 2.00 / 2.00
REC voksel MPS (mm)	0.88 / 0.88 / 2.00
PNS/Level	%82 / 1. Level
FOV (FH/AP/RL) (mm)	120 / 224 / 224
Voksel size (AP/RL) (mm)	2 / 2
Reconstruction matrix	256
SENSE	(+)
Kesit	60
Kesit oryantasyonu	Transvers
Kesit Kalınlığı	2 mm
Gap (mm)	0 mm

Tablo 10. ASL çekim parametreleri

Tarama modu	MS
Teknik	FFE
Hızlı görüntüleme modu	EPI
TE	16 ms
TR	250 ms
Flip angle	40°
Yağ baskılama	yok
Total tarama süresi	04:08
ACQ matriks MxP	68 x 68
ACQ voksel MPS (mm)	3.53 / 3.53 / 6.00
REC voksel MPS (mm)	3.00 / 3.00 / 6.00
PNS/Level	%43 / Normal
FOV (FH/AP/RL) (mm)	39 / 240 / 240
Voksel size (AP/RL) (mm)	3.6 / 3.53
Reconstruction matrix	80
SENSE	(+)
Kesit	6
Kesit Kalınlığı	6 mm
Kesit oryantasyonu	Transvers
Min. Slice Gap (mm)	0
Act. Slice Gap (mm)	0.6 mm
Multiphase ASL	(+)
NSA	1

3.2.2 MRG Görüntü Analizi

MRG analiz: Elde edilen görüntülerin postproses işlemleri ayrı bir iş istasyonunda yapıldı. (Release 2.5.3.0 2007-12-03, Philips Medical Systems, Netherlands B.V.)

Konvansiyonel MRG bulguları: MS tanısı ile takipli hastalarda, çekilen kontrastlı kranial MRG tetkiklerinde hastaların kallozal - perikallozal alanda, ventriküle dik yerleşimli, çok sayıda T2 hiperintens plak görüldü. 6 hastada postkontrast serilerde boyanma gösteren aktif plak saptandı.

Volümetrik analiz: 3D FFE T1 ağırlıklı görüntüler iş istasyonunda çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunda korpus kallozum volüm ölçümü için manuel olarak 20 kesitte korpus kallozum konturu çizildi ve bulgular kaydedildi.

MTI Analiz: MTI sekansında, aksiyal planda alınan MT kontrastı olmayan T1AG' ler ile ve MT kontrastı olan T1AG' ler iş istasyonunda değerlendirildi. Sırasıyla genu, korpus ve splenium kesimlerinden manuel olarak çizilen ortalama 20 mm² çaplı ROI' ler vasıtasıyla ortalama sinyal intensite değerleri elde edildi ve manyetizasyon transfer oranı (magnetization transfer ratio, MTR) hesaplandı. MTR hesaplanmasında aşağıdaki denklem kullanıldı:

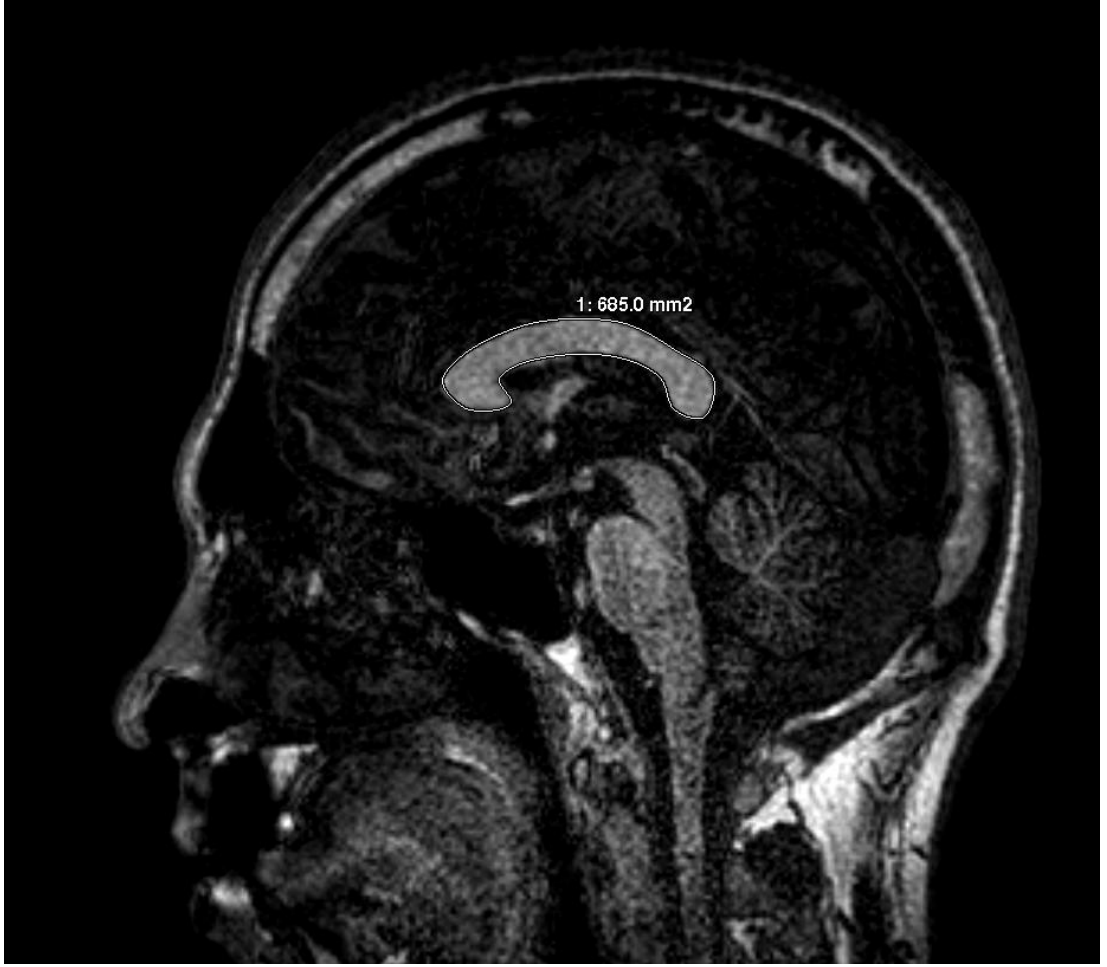
$$MTR = \frac{MT(-) - MT(+)}{MT(-)}$$

DTI analiz: Hasta ve kontrol grubuna ait DTI ve fiber traktografi görüntüler, iş istasyonunda işlendi. Sagittal görüntüler oluşturulup renkli FA haritaları çıkarıldı. Sagittal planda, korpus kallozumun sırasıyla genu, korpus ve splenium ile totalinden manuel olarak ROI çizimi yapıldı. Genu, korpus ve spleniumda alınan ROI' lerin ortalama 20 mm² olmasına dikkat edildi. Elde edilen FA ve MD değerleri kaydedildi.

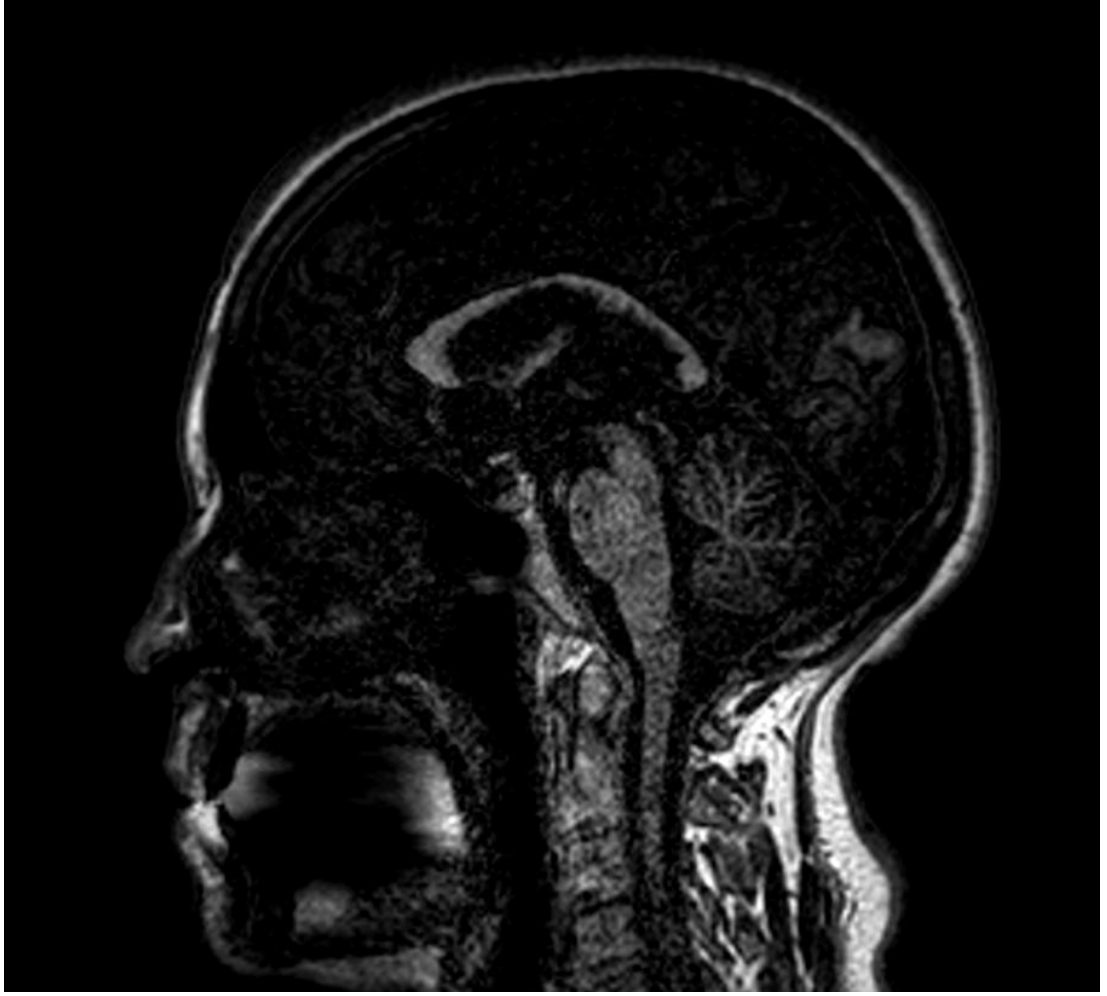
ASL Analiz: Substraction ASL görüntüler 3T MRG cihaz konsolunda çalışıldı. Aksiyal planda korpus kallozumun genu, korpus ve spleniumundan manuel olarak ortalama 20 mm² lik ROI çizimi yapıldı. Dinamik incelemede sinyal intensitesi-pozisyon eğrisi oluşturuldu. İntensite ve pozisyona ait maksimum ve minimum değerler kaydedildi.



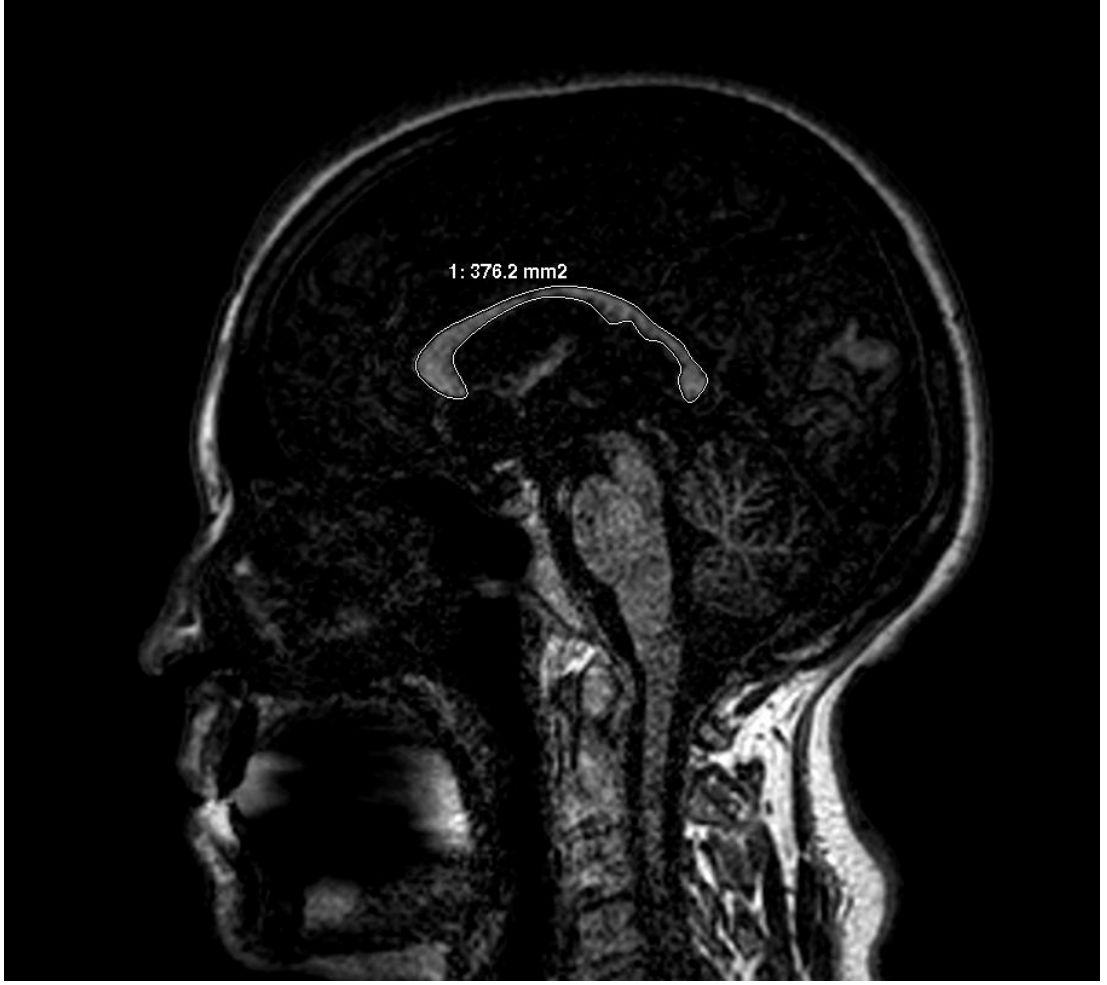
Resim 1. Sağlıklı bireyde korpus kallozumun midsagital planda 3D FFE T1A görüntüsü



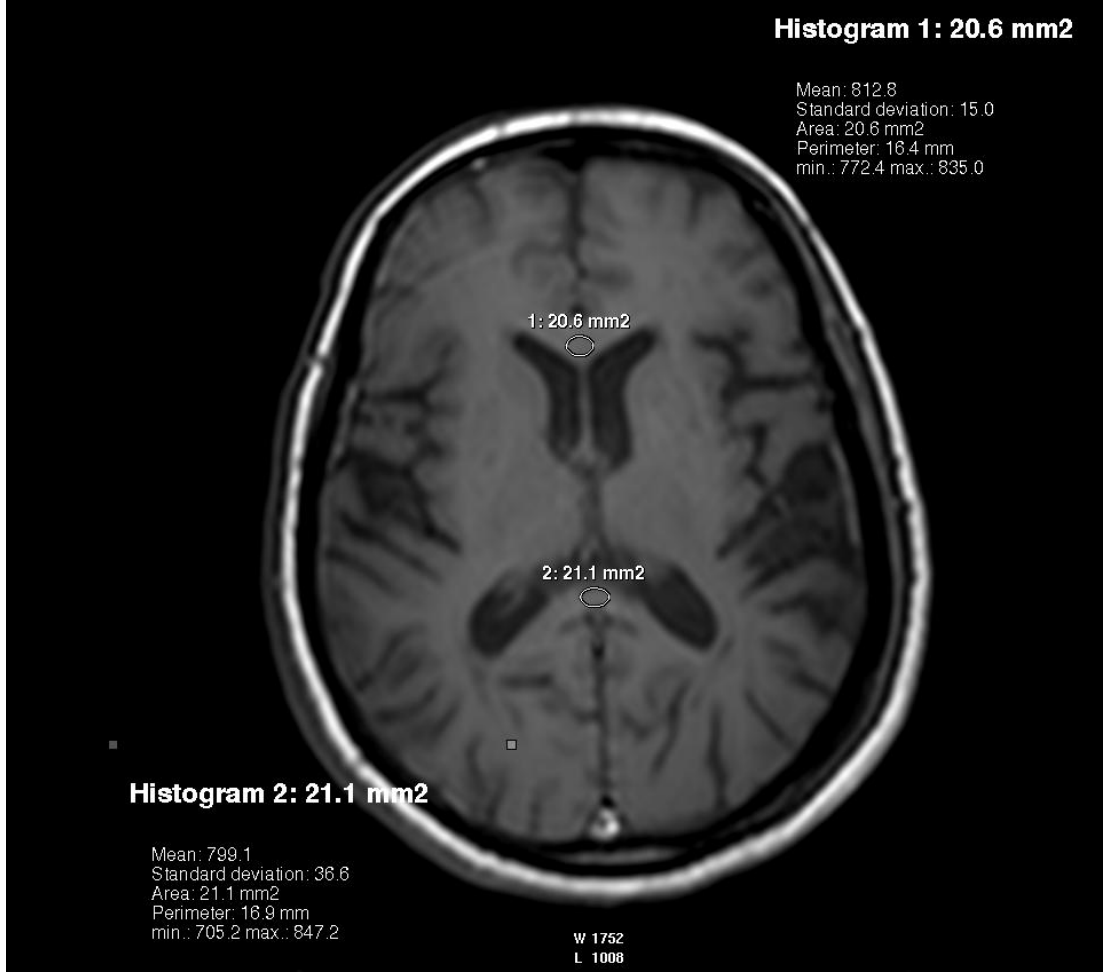
Resim 2. Kontrol grubunda volüm ölçümü için korpus kallozum konturunun çizimi görülüyor.



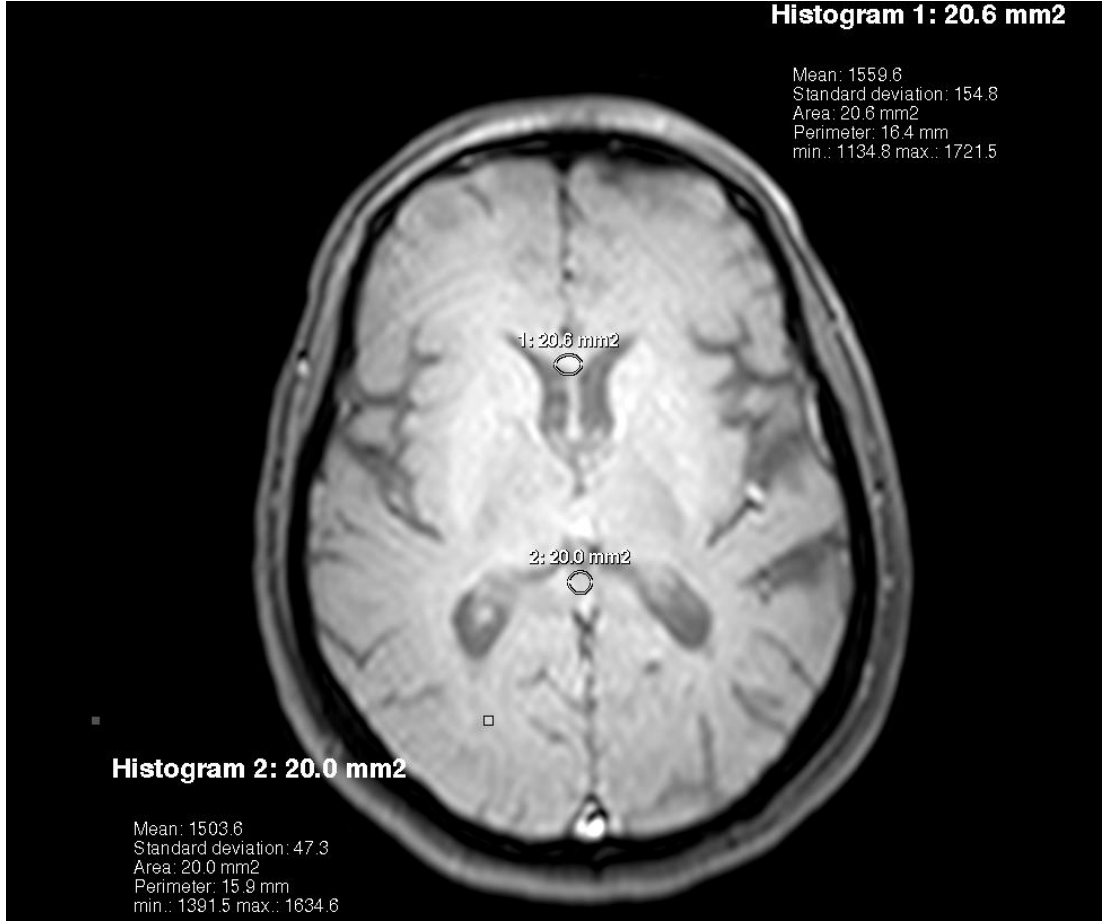
Resim 3. MS hastasında korpus kallozumun midsagital planda 3D FFE T1A görüntüsü.



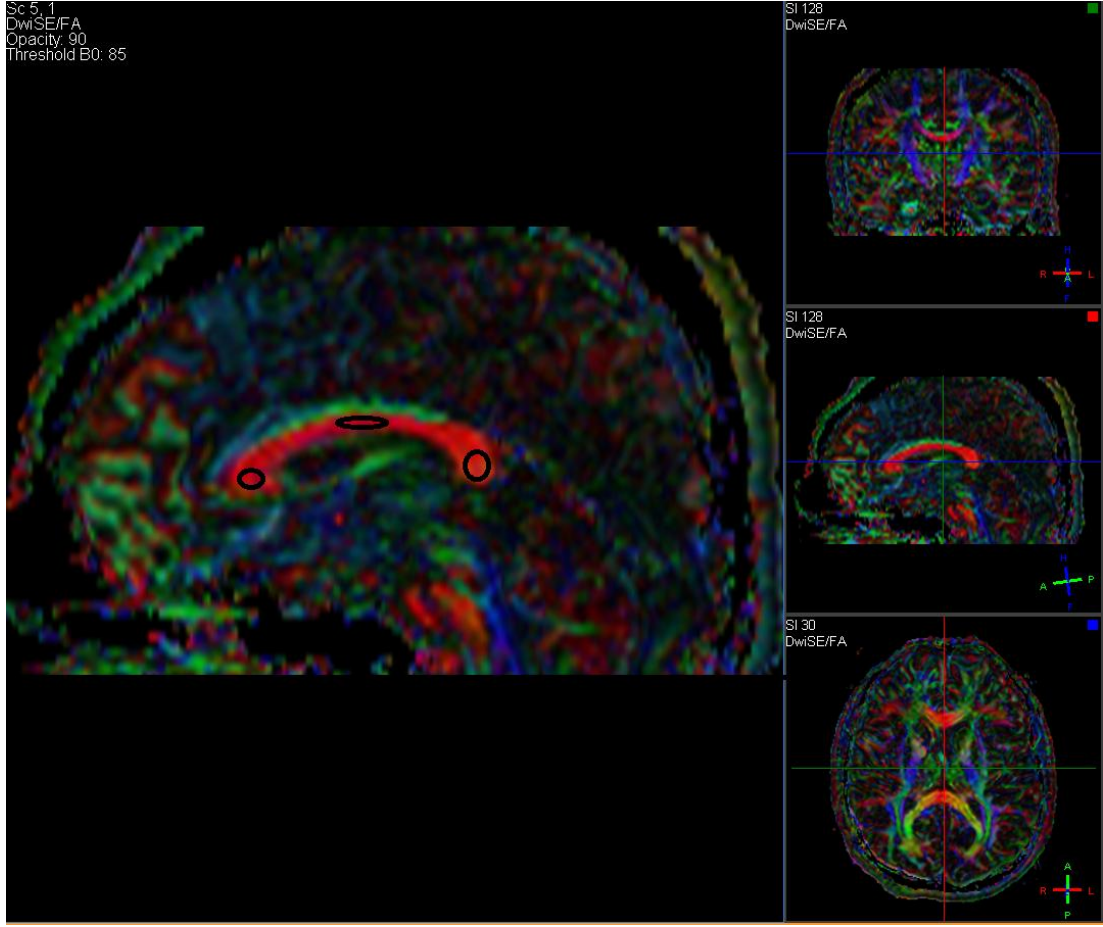
Resim 4. MS hastasında volüm ölçümü için korpus kallozum konturunun çizimi görülüyor.



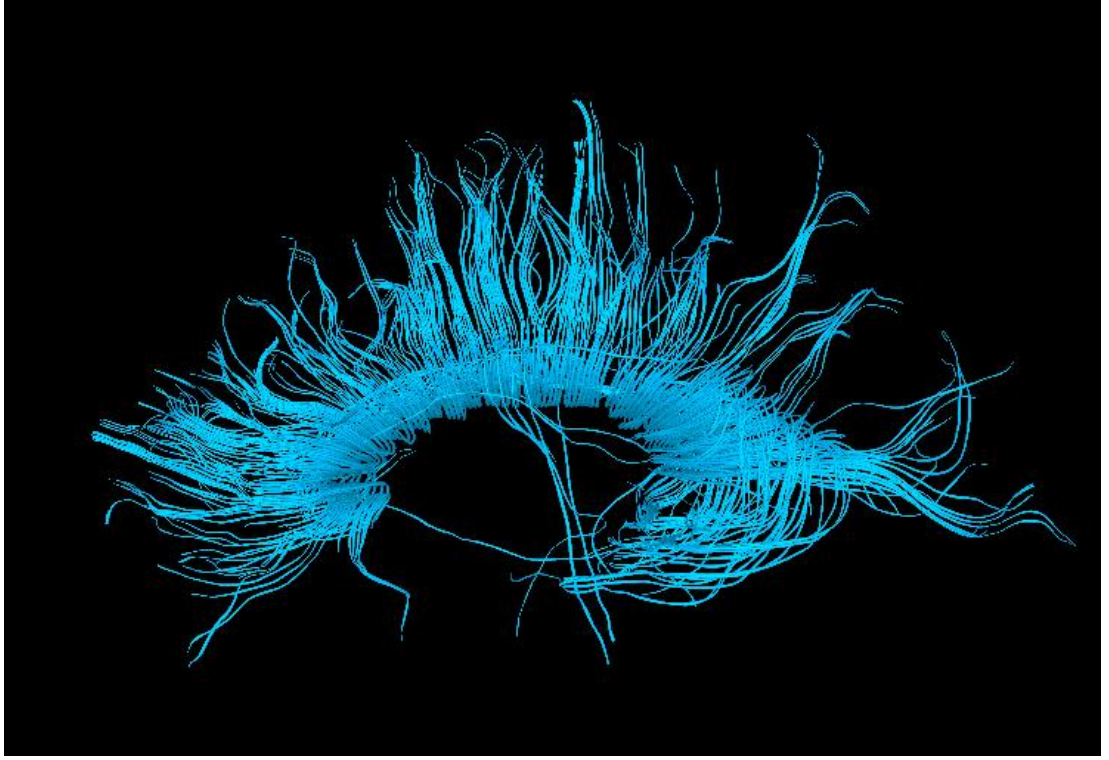
Resim 5. MT pulsu uygulanmadan önce elde edilen aksiyal T1 A görüntüde genu ve spleniuma ait ROI değerleri görülüyor.



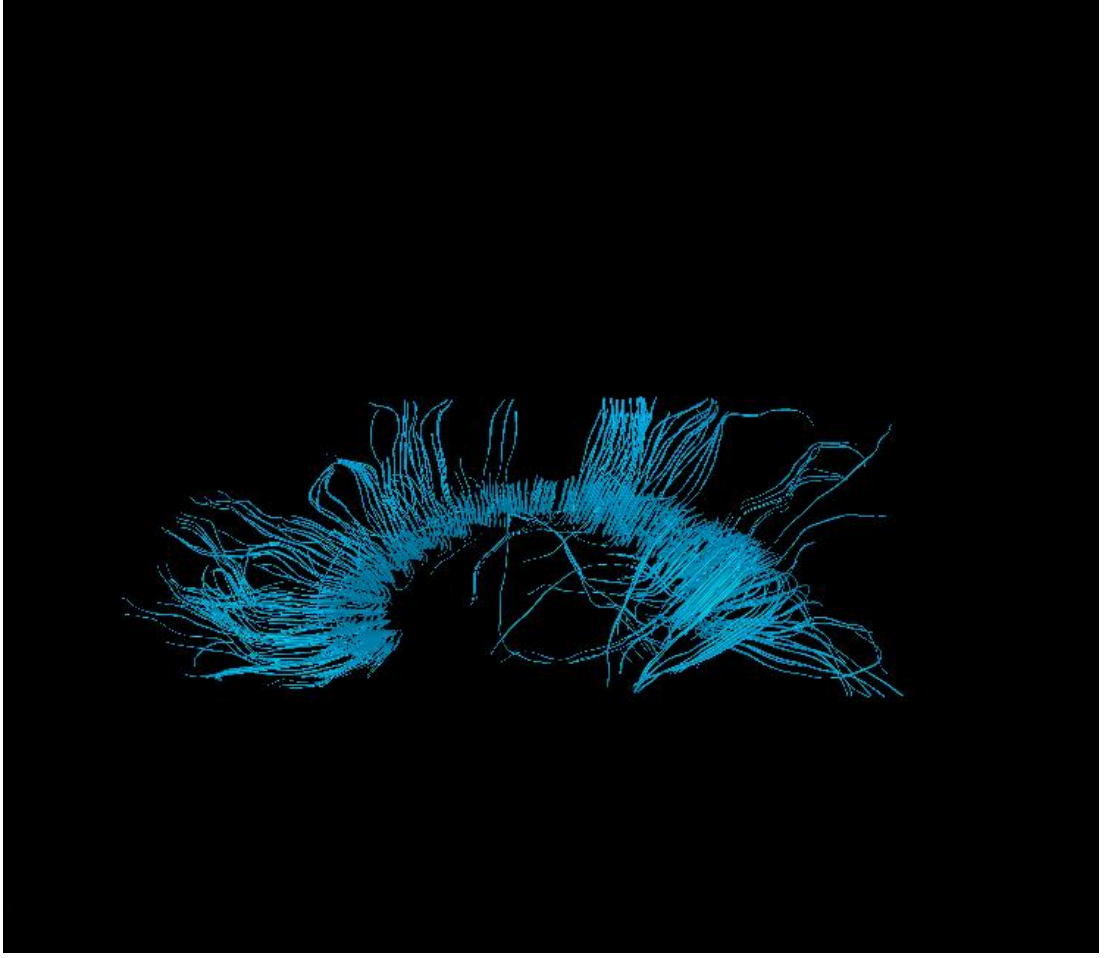
Resim 6. MT pulsu sonrasında elde edilen aksiyal T1 A görüntüde genu ve spleniuma ait ROI değerleri görülüyor.



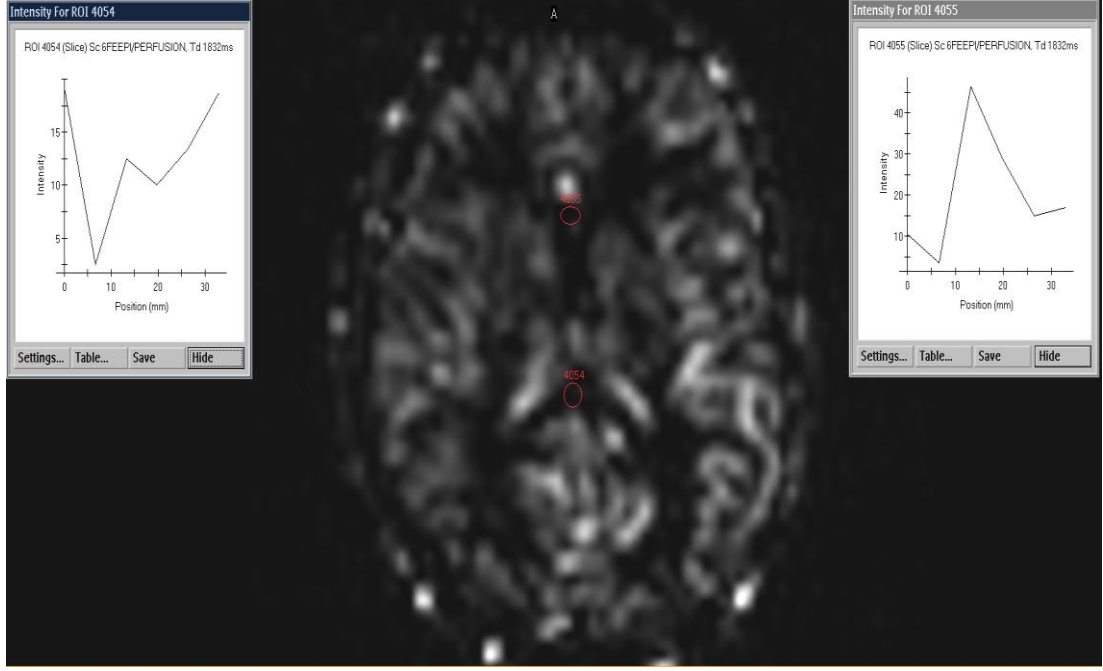
Resim 7. Korpus kallozumun renkli FA haritası ve ROI çizimi görülmüyor.



Resim 8. Sağlıklı bireyde renkli FA haritalardan elde edilen korpus kallozum traktografi görüntüsü. Traktsler doğal izlenmekte.



Resim 9. MS hastasında korpus kallozuma ait DTI traktografi görüntüsü. Traktüslerde hasara bağlı incelme görülüyor.



Resim 10. ASL' de aksiyal kesitte genu ve spleniumda ROI çizimi ve elde edilen sinyal intensite eğrileri izleniyor.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz ve elde edilen verilerin değerlendirilmesi SPSS 13.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol grubu tüm olguların yaşıları, cinsiyetleri, ortalama değerleri ve standart sapmaları, basit tanımlama testi ile değerlendirildi. MS hastası ve kontrol gruplarının DTI, ASL, MTR ve volümetrik analiz değerleri arasındaki anlamlı fark T testi ile değerlendirildi. Ayrıca Pearson korelasyon testi ile EDSS skorları ve volümetrik analiz, MTR, FA, MD ve ASL arası korelasyon incelendi. MS grubunda korpus kallozumun genu, korpus, splenium kesimlerinde DTI, ASL, MTR değerleri arasındaki analizde ise Oneway ANOVA ve Post Hoc testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 2010 yılı revize McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış 23 (%74.2) kadın, 8 (%25.8) erkek olmak üzere toplam 31 hasta ile 18 (%64.3) kadın, 11(%35.7) erkek, toplam 29 sağlıklı birey katılmıştır. Yaş dağılımı MS hastası grubunda 19-69 yaş olup ortalama 38.32 ± 11.36 yaş, kontrol grubunda 19- 59 olup ortalama 34.28 ± 10.62 yaşdır. MS hastası ve kontrol grubu yaş-cinsiyet dağılımı Tablo 11’ de gösterilmiştir.

Tablo 11. MS ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı

Grup	Cinsiyet	Sayı	Yüzde
MS	Kadın	23	74,2
	Erkek	8	25,8
	Toplam	31	100
Kontrol	Kadın	18	64,3
	Erkek	11	35,7
	Toplam	29	100

MS hastaları ve kontrol grubuna ait yaş, EDSS skorları ve volümetrik MRG ile korpus kallozumun genu, korpus ve spleniumuna ait DTI, MTR ve ASL değerleri sırasıyla Tablo 12 ve 13’ de belirtilmiştir.

Tablo 12. Genel Veriler – Hasta Grubu

Grup	Özellikler			Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Deviyasyon
MS	Yaş			19	69	38.3	11.36
	EDSS			0.0	4.0	1.58	0.92
	DTI	Genu	FA	0.45	0.59	0.52	0.03
		Korpus	MD	0.73	0.95	0.81	0.05
			FA	0.48	0.65	0.54	0.03
		MD	0.73	0.98	0.83	0.06	
		Splenium	FA	0.50	0.67	0.57	0.04
		MD	0.77	1.16	0.91	0.09	
		Total	FA	0.48	0.61	0.53	0.03
		MD	0.78	1.09	0.88	0.08	
	Volüm			4668	12087	8894	1960
	MTR	Genu		30.47	136.72	82.90	27.7
		Korpus		25.65	202.34	97.88	42.1
		Splenum		23.21	190.82	83.52	38.9
	ASL	Genu	Maks. İntensite	13.7	148.5	51.7	34.4
		Korpus	Maks. Pozisyon	6.6	33.0	24.4	8.2
			Min. İntensite	0.1	26.9	4.9	5.4
			Min. Pozisyon	6.6	26.4	12.3	5.3
			Maks. İntensite	14.7	400.8	135	105.3
		Splenum	Maks. Pozisyon	6.6	33.0	28.5	7.5
			Min. İntensite	0.2	20.3	3.7	4.02
			Min. Pozisyon	6.6	26.4	17.2	5.5
			Maks. İntensite	9.4	135.5	42.7	29.2
		Genel	Maks. Pozisyon	13.2	39.6	27.6	6.2
			Min. İntensite	0.1	2.7	3.5	3.1
			Min. Pozisyon	6.6	26.4	13.4	4.9
			Maks. İntensite	19.1	187.4	76.5	43.5
	Min. İntensite		0.7	12.1	4.1	2.7	

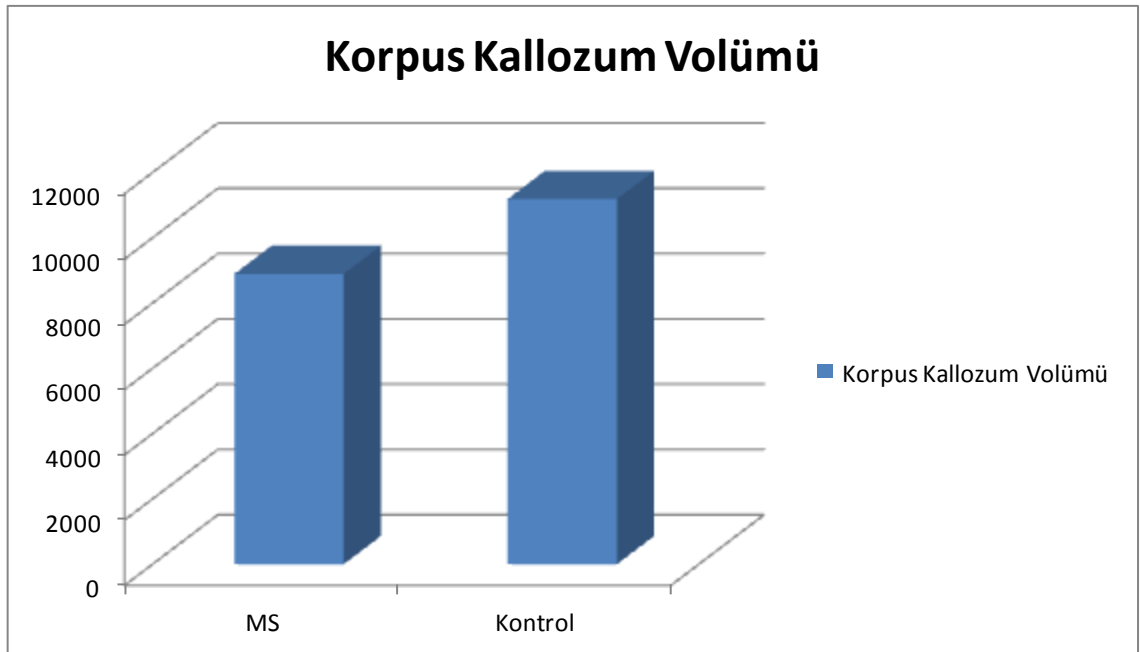
Tablo 13. Genel Veriler - Kontrol Grubu

Grup	Özellikler			Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Deviyasyon
MS	Yaş			19	59	34.2	10.6
	EDSS			0.0	0.0	0.0	0.0
	DTI	Genu	FA	0.50	0.62	0.56	0.03
		Korpus	MD	0.70	0.83	0.75	0.03
			FA	0.50	0.66	0.60	0.04
		MD	0.68	0.87	0.74	0.04	
		Splenium	FA	0.57	0.69	0.64	0.02
		MD	0.71	0.91	0.78	0.04	
		Total	FA	0.51	0.64	0.59	0.02
		MD	0.72	0.84	0.77	0.03	
	Volüm			8921	14787	11187	1545
	MTR	Genu		60.04	174	116.6	30.3
		Korpus		62.11	173	123.4	32.0
		Splenum		59.67	169	112.7	31.6
	ASL	Genu	Maks. İntensite	11.9	111.6	61.6	29.1
		Korpus	Maks. Pozisyon	13.2	119.8	28.6	18.7
			Min. İntensite	0.1	28.6	3.9	5.1
			Min. Pozisyon	6.6	13.2	10.4	3.3
			Maks. İntensite	13.2	376.8	149.0	104.6
		Splenum	Maks. Pozisyon	6.6	33.0	28.6	5.9
			Min. İntensite	0.1	7.2	3.3	2.0
			Min. Pozisyon	6.6	19.8	16.8	3.7
			Maks. İntensite	12.8	79.9	45.3	14.7
		Genel	Maks. Pozisyon	13.2	33.0	26.6	5.9
			Min. İntensite	0.9	9.6	3.6	2.4
			Min. Pozisyon	6.6	33.0	12.0	6.3
			Maks. İntensite	32.0	171.7	85.3	41.2
	Min. İntensite		0.5	12.4	3.6	2.07	

4.1 Volümetrik MRG Korelasyon Bulguları

Volümetrik analizde elde edilen veriler ile yapılan karşılaştırmada korpus kallozum hacminin MS hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna oranla belirgin azaldığı görülmüştür. ($p < 0.0001$) (Tablo 14)

Tablo 14. Korpus kallozum volümünün MS hastaları ile kontrol grubunda karşılaştırılması

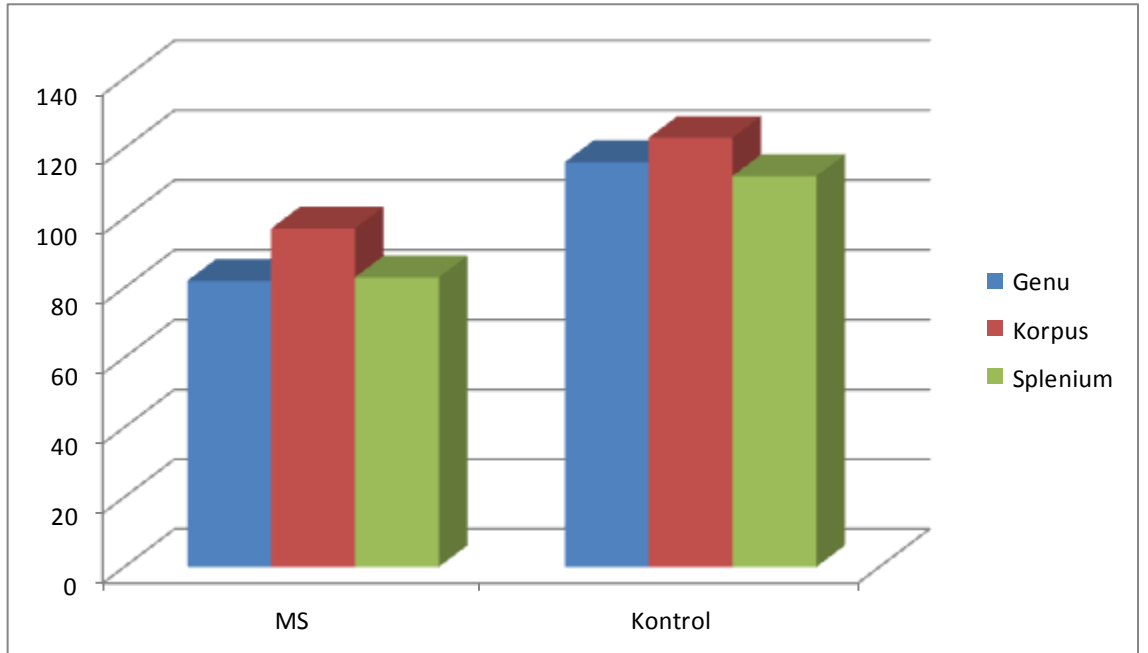


4.2 MTR Bulguları

Manyetizasyon transfer görüntüleme ile elde edilen imajlarda korpus kallozumun genu, korpus ve spleniumundan ROI ile elde edilen değerler MTR hesaplanmasında kullanıldı. MTR' nin MS hastalarında, sağlıklı bireylere oranla ileri derecede anlamlı düşük olduğu görüldü. Genu için $p<0.0001$, korpus için $p=0.010$, splenium için ise $p=0.02$ bulundu. (Tablo 15)

MS hastalarında MTI tetkikinde genu, korpus, splenium ölçümleri arasındaki farklar incelendiğinde MTR değerlerinde genu- korpus arasında $p=0.113$, genu-splenium arasında $p=0.947$, korpus- splenium arasında $p=0.128$ düzeyinde anlamlı farklılık bulundu.

Tablo 15. MS hastaları ve kontrol grubu MTR değerleri



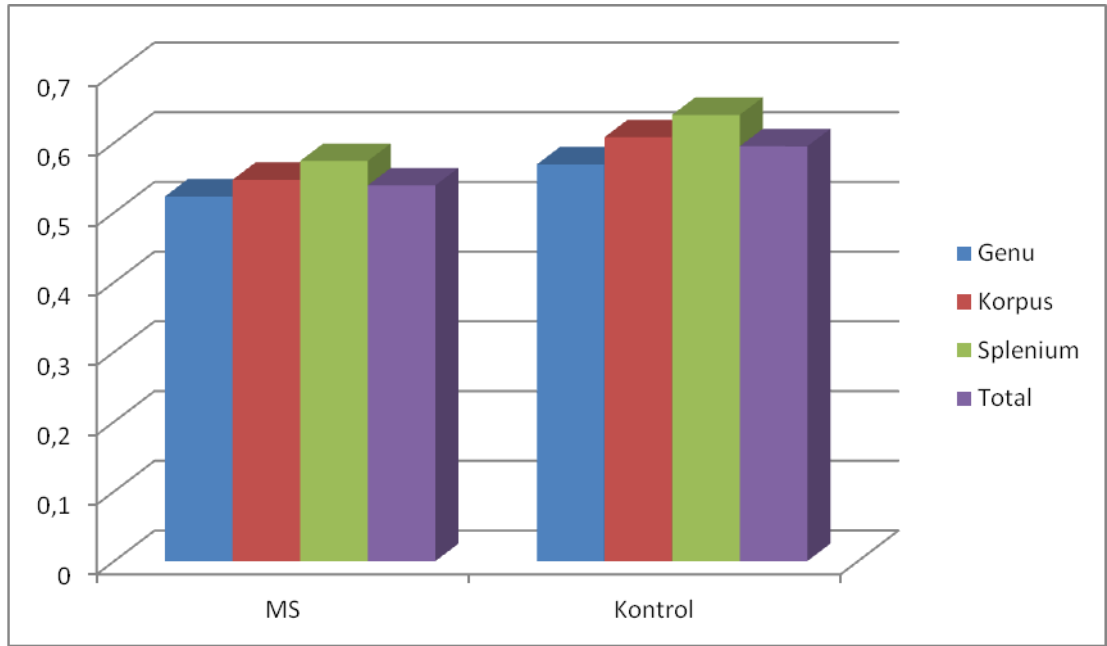
4.3 DTI Bulguları

DTI – fiber traktografi ile korpus kallozumun sırasıyla genu, korpus, splenium kesimleri ile totalinden ROI ile yapılan ölçümde MS hastalarında kontrol grubuna göre FA değerleri ileri derecede anlamı düşük bulundu. Tüm bölgeler için $p<0.0001$ bulundu. (Tablo 16)

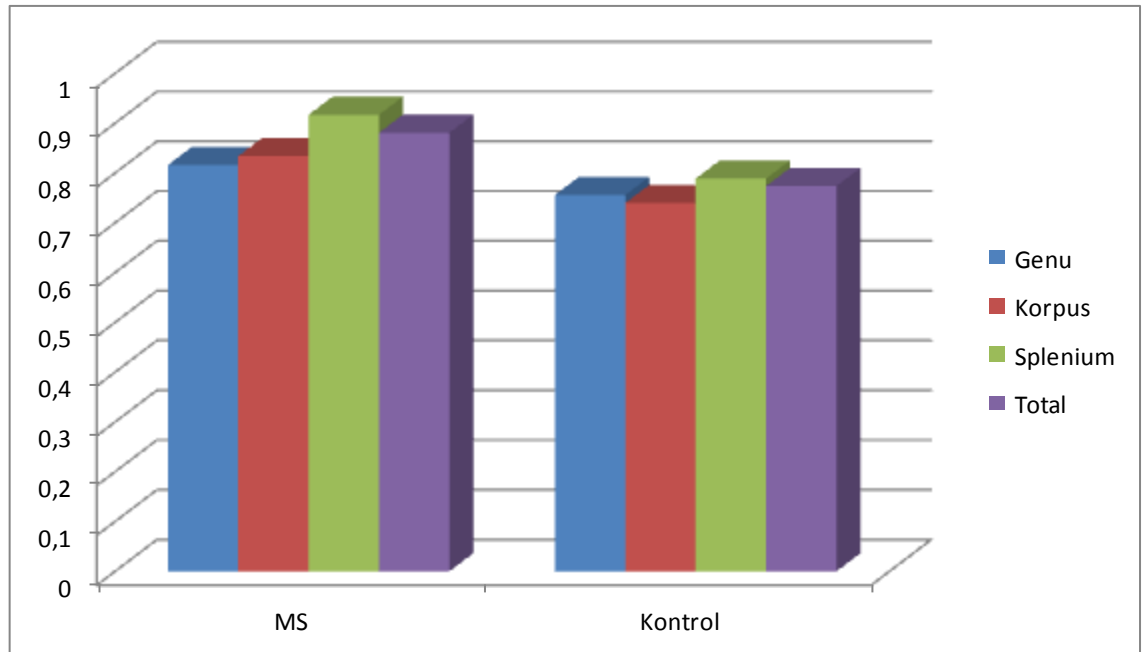
DTI – fiber traktofi ile korpus kallozumda genu, korpus ve splenium ile tüm kesimleri kapsayacak şekilde ROI ile elde edilen ölçümlerde MD değerleri MS hastalarında kontrol grubu sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı yüksek bulundu. Tüm bölgeler için $p<0.0001$ bulundu. (Tablo 17)

Ayrıca MS hastalarında DTI tetkikinde; genu, korpus, splenium ölçümleri arasındaki farklar incelendi. FA değerlerinde genu- korpus arasında $p=0.017$, genu-splenium arasında $p<0.0001$, korpus- splenium arasında $p=0.006$ bulundu. MD değerlerinde ise genu- korpus arasında $p=0.339$, genu- splenium arasında $p<0.0001$, korpus- splenium arasında $p<0.0001$ bulundu.

Tablo 16. DTI incelemede MS ve kontrol grubunda FA değerleri



Tablo 17. DTI incelemede MS ve kontrol grubunda MD değerleri



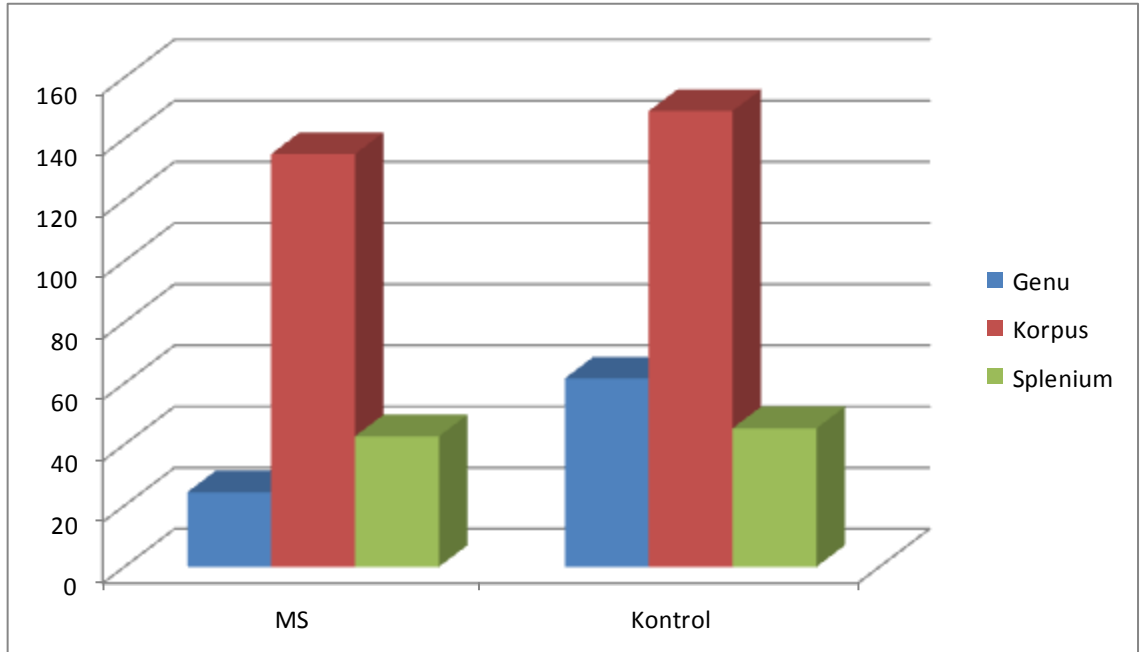
4.4 ASL Bulguları

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında ASL incelemede genu, korpus ve spleniumdan maksimum ve minimum intensite değerleri karşılaştırıldı. Her iki grup arasında fark bulunmadı. p değerleri genuda maksimum intensite $p= 0.235$, minimum intensite $p= 0.462$, korpusta maksimum intensite $p= 0.608$, minimum intensite $p= 0.600$, spleniumda maksimum intensite $p= 0.671$, minimum intensite $p= 0.978$ bulundu. (Tablo 18 ve 19)

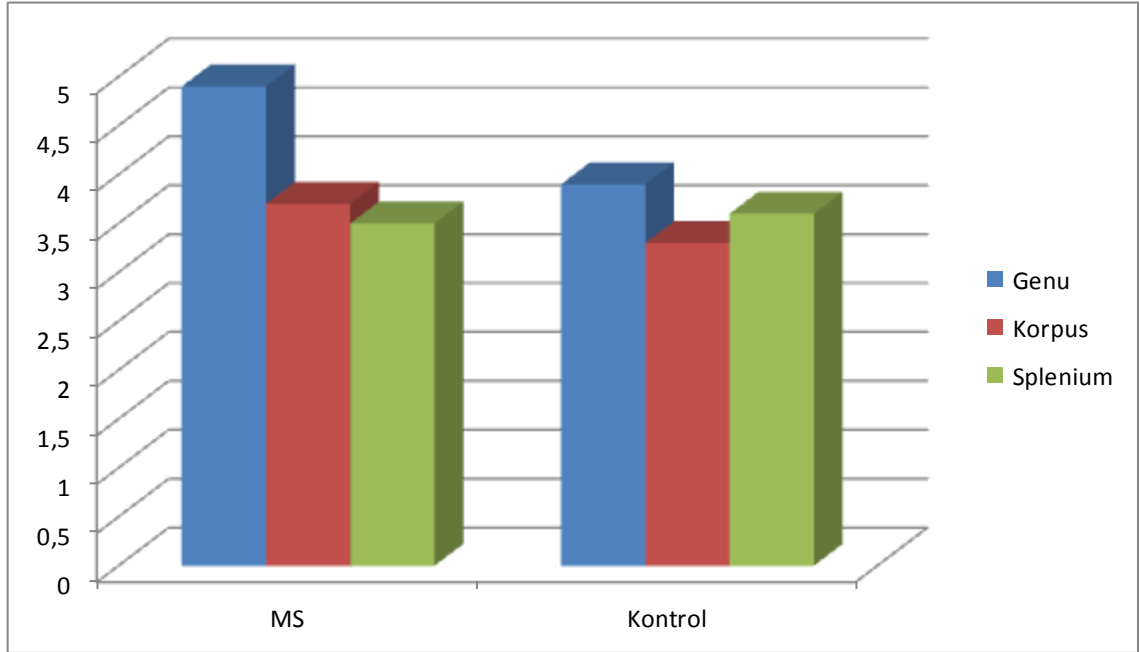
MS hastalarında ASL tetkikinde genu, korpus, splenium ölçümleri arasındaki farklar incelendi. Maksimum intensite değerlerinde genu- korpus arasında $p< 0.0001$, genu- splenium arasında $p= 0.597$, korpus- splenium arasında $p< 0.0001$ bulundu.

Minimum intensite değerlerinde genu- korpus arasında $p= 0.269$, genu- splenium arasında $p= 0.207$, korpus- splenium arasında $p= 0.875$ bulundu.

Tablo 18. ASL incelemede genu, korpus ve spleniumun maksimum sinyal intensite değerleri



Tablo 19. ASL incelemede genu, korpus ve spleniumun minimum sinyal intensite değerleri



4.5 MS hastalarında korpus kallozumun volümetrik MRG, MTR, DTI ve ASL bulgularının EDSS ile korelasyonu

MS hastalarına ait ölçümlerden elde edilen sonuçlar daha sonra EDSS skorlarıyla korele edilmiştir.

Korpus kallozum (KK) volümü ve EDSS arasında anlamlı, orta derecede - güçlü ters korelasyon saptandı. ($p= 0.002$, $r= - 0.541$)

KK genu, korpus ve splenium kesiminden hesaplanan MTR değerleri ile EDSS korelasyonunda da anlamlı orta derecede ters korelasyon görülmüştür. Genu MTR – EDSS için $p= 0.001$, $r= - 0.558$; Korpus MTR – EDSS için $p=0.003$, $r= - 0.517$; Splenium MTR – EDSS için $p= 0.021$ $r= - 0.412$ hesaplanmıştır.

DTI inceleme ile KK genu, korpus, splenium ve totalinden ölçülen FA ve MD değerleri ile EDSS arasında korelasyon saptanmamıştır. Genu DTI - FA ve EDSS için $p= 0.4$; Korpus DTI – FA ve EDSS için $p= 0.2$; Splenium DTI – FA ve EDSS için $p=0.7$ hesaplanmıştır. Öte yandan Genu DTI – MD ve EDSS için $p= 0.8$; Korpus

DTI – MD ve EDSS için $p= 0.2$; Splenium DTI – MD ve EDSS için $p= 0.1$ hesaplanmıştır.

ASL ile KK genu, korpus ve spleniumuna yönelik yapılan maksimum ve minimum sinyal intensitesi ile EDSS arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Genu ASL – Maksimum Sinyal intensitesi (Maks. SI) ve EDSS için $p= 0.6$; Korpus ASL – Maks. SI ve EDSS için $p= 0.3$; Splenium ASL – Maks. SI ve EDSS için $p= 0.4$ hesaplanmıştır. Genu ASL – Minimum Sinyal intensitesi (Min. SI) ve EDSS için $p= 0.9$; Korpus ASL – Min. SI ve EDSS için $p= 0.6$; Splenium ASL – Min. SI ve EDSS için $p= 0.9$ hesaplanmıştır.

KK volümü, MTR, DTI ve ASL değerleri ile EDSS arasındaki korelasyona ait sayısal veriler Tablo 20’ de belirtilmiştir.

Tablo 20. MS hastalarında korpus kallozumun volümetrik MRG, MTR, DTI ve ASL bulgularının EDSS ile korelasyonu

	r değeri	p değeri
Volüm - EDSS	-0.541	0.002
Genu MTR - EDSS	-0.558	0.001
Korpus MTR - EDSS	-0.517	0.003
Splenium MTR - EDSS	-0.412	0.021
Genu DTI FA - EDSS	-	0.469
Genu DTI MD – EDSS	-	0.875
Korpus DTI FA – EDSS	-	0.226
Korpus DTI MD – EDSS	-	0.260
Splenium DTI FA – EDSS	-	0.729
Splenium DTI MD – EDSS	-	0.182
KK Total DTI FA – EDSS	-	0.201
KK Total DTI MD - EDSS	-	0.186
Genu ASL Maks SI - EDSS	-	0.675
Genu ASL Min SI – EDSS	-	0.945
Korpus ASL Maks SI – EDSS	-	0.325
Korpus ASL Min SI – EDSS	-	0.627
Splenium ASL Maks SI – EDSS	-	0.455
Splenium ASL Min SI – EDSS	-	0.948

5. TARTIŞMA

MS, tıp literatüründe en çok çalışılan hastalıklardan biridir. Toplumun genç kesiminde daha sık görülmesi, sakatlığa neden olması ve tanı-tedavi sürecinde teknolojik gelişmelerin kullanılabilmesi, MS hastalığını çekici kılmıştır. MS' de nöral parankime ait en sık tutulan yapılardan biri korpus kallozumdur. Son yıllarda görüntüleme tekniklerinin bilgisayar teknolojisiyle birlikte gelişmesi, kendini medikal kullanımda da göstermiştir. MS tanısında MRG tartışılmaz öneme sahiptir ve günümüzde ileri MRG teknikleriyle nöral parankimin mikroyapısına ait bilgiler elde etmek mümkündür.

Volümetrik MRG ile MS hastalarında beyin atrofisi, genişlemiş ventriküller ve korpus kallozum boyutunda azalma saptanmıştır.

Ge ve arkadaşları [85]; 2000 yılında RRMS ve SPMS hastalarında beyin atrofisi ve klinik sakatlık arası korelasyonu araştırmışlardır. 27 RRMS, 9 SPMS toplam 36 MS hastası ve 20 sağlıklı gönüllüden oluşan çalışmada kontrol grubuna göre yıllık ortalama beyin volümünde, SPMS hastalarında 23.6 mL RRMS hastalarında ise 17.3 mL kayıp saptanmıştır. SPMS hastalarında beyin atrofisi ve EDSS arasında ters korelasyon saptanırken, RRMS hastalarında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Fox ve arkadaşları [86]; 2000 yılında MS hastalarında volümetrik MRG' yi araştırmışlardır. Bu çalışmaya 26 MS ve yaşı – cinsiyeti uygun 26 sağlıklı birey katılmıştır. Çalışmaya katılan herkese 1 yıl arayla 2 adet Volümetrik MRG çekilmiştir. Sonuçta MS hastalarında, kontrol grubuna oranla beyin volümünde azalma, ventrikül hacminde ise artma saptanmıştır. MS hastalarındaki beyin atrofisi (yıllık %0.8) kontrol grubuna (yıllık %0.3) göre iki kata yakın fazla iken ventriküler genişleme 5 kat büyük bulunmuştur. (1.6mL' ye karşılık 0.3 mL)

2002' de Kalkers ve arkadaşları [87], beyin atrofisini farklı MS subtiplerinde çalışmışlardır. 42 RRMS, 21SPMS ve 20 PPMS olmak üzere toplam 83 hasta, 2-4 yıllık intervallerle uzun dönem değerlendirilmiştir. Global beyin atrofisini göstermek için parankimal fraksiyon, santral atrofiyi göstermek için de ventriküler fraksiyon marker olarak kullanılmıştır. Tüm gruplarda anlamlı parankimal fraksiyon artışı ve anlamlı ventriküler fraksiyon azalışı saptanmıştır. Her 3 subtipde anlamlı doku kaybı mevcut olup parankimal fraksiyondaki azalma subtipler arasında anlamlı fark

göstermezken, ventriküler fraksiyondaki azalmanın SPMS hastalarında PPMS hastalarına oranla daha fazla olduğu bulunmuştur. Sonuçta beyin atrofi gelişiminin, hastalık seyrinden ve diğer klinik karakteristiklerden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır.

Dietemann ve arkadaşları [89]; 1988' de MS hastalarında korpus kallozum atrofisini araştırmışlardır. Bu çalışmada 15-66 yaş arası 65 kadın 45 erkek, toplam 110 MS hastası yer almıştır. Hastaların %60' ında (n=67) orta- ileri derecede KK atrofisi görülmüştür. 90 hastada; KK atrofisi ile beyin atrofisi, klinik bulguların süresi ve ağırlığı, beyaz cevher yerleşimli yüksek sinyal intensiteli alanlar arasında korelasyon saptanmıştır. Belirgin KK atrofisi olan hastaların ortalama yaşı 46 iken KK atrofisi olmayan hastaların ortalama yaşı 33 bulunmuştur. Belirgin kallozal atrofi olan hastalarda, hastalığın süresi ortalama 14 yıl, atrofi olmayan hastalarda ise ortalama 5 yıl bulunmuştur. Belirgin kallozal atrofisi olan hastalarda klinik bulguların daha ağır olduğu görülmüştür. MS hastalarında beyin atrofisinden önce KK atrofisinin geliştiği saptanmıştır.

Volüm - EDSS korelasyonuna dair yapılmış çalışmalara bakıldığında 2010 yılında Yıldızlı ve arkadaşları [125]; korpus kallozum indeksi ile uzun dönem sakatlık arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada KK indeksi beyin volümündeki değişiklikleri yansıtan normalize edilmiş bir ölçüm olarak belirtilmiştir. KK indeksindeki yıllık azalma, hastalığın süresi ve EDSS ile ilişkili bulunmuş olup indeksin SPMS hastalarında, RRMS hastalarına oranla iki kat daha düşük olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte tedavi almayan MS hastalarında, tedavi alanlara oranla indeksin daha düşük olduğu bulunmuştur. KK indeksi; MS hastalarındaki beyin atrofisini saptamak için basit bir yöntemdir ancak uzun dönem sakatlık için bağımsız bir tahmin unsuru olmadığı belirtilmiştir.

Figueira ve arkadaşları [126]; 2007 yılında yapmış oldukları çalışmada KK indeksinin SPMS ve RRMS hastaları arasında, kontrol grubuna göre özellikle üçüncü yıldan sonra daha belirgin istatistiksel anlam kazandığını ancak EDSS ile korele olmadığını saptamışlardır.

2000 yılında Ge ve arkadaşları [85]; yaptığı çalışmada beyin atrofisi ve EDSS arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. MS hastalarında, kontrol grubuna oranla beyin atrofisinin daha fazla olduğu saptanmıştır. SPMS hastalarında beyin atrofisi ve EDSS

skoru arasında negatif bir korelasyon varken, RRMS hastalarında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda; KK volümü, MS hastalarında kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı düşük bulundu. MS grubunda tüm olgularımız RRMS olmakla birlikte KK volümü ve EDSS arasında anlamlı, orta derecede ters korelasyon saptandı.

Manyetizasyon transfer görüntüleme (MTI), makromoleküllere ait patolojiyi göstermek için kullanılan diğer bir yöntemdir. Multipl skleroz başta olmak üzere, optik nörit, wallerian dejenerasyon, hemoraji, HIV enfeksiyonu, metastatik hastalık ve MR anjiyografide kullanılmaktadır. [91]

1995’ de Loevner ve arkadaşları [94]; MS plaklarının T1A görüntülerdeki intensiteleriyle manyetizasyon transfer oranlarını araştırmışlardır. 17 MS hastasında toplamda 119 T2 hiperintens lezyon değerlendirilmiştir. Aksiyal T1AG’ lerde lezyonlar kategorize edilmişlerdir. Beyaz cevhere oranla izointens 10 tane, beyaz cevherden hipointens gri cevherden hiperintens 44 tane, gri cevhere göre hipointens 59 tane, BOS’ a göre izointens 6 tane olmak üzere intensitelerine göre sınıflandırılmışlardır. Her bir lezyonun MTR’ si hesaplanmıştır. Sonuçta T1 hipointensitesi arttıkça MTR’ nin azaldığı saptanmıştır. Bulgular T1 hipointensitesinin myelin yıkımını yansıttığını düşündürmüştür.

Petrella ve arkadaşları; [95] 1996 yılında MS hastalarında plakların kontrastlanma paterni ve MTR ile ilişkilerini araştırmışlardır. Bunun için 29 MS hastasından, kontrastlanma paternine göre 54 tane lezyon seçilmiştir. Bunların 14 tanesi homojen boyanırken, 26 tanesi boyanmamakta, 14 tanesi ise ring tarzı kontrastlanmaktadır. Her bir lezyonun MTR’ si hesaplanmış karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre homjen boyanan lezyonlarda, boyanmayan lezyonlara ve ring tarzı boyanan lezyonların merkezine göre daha yüksek MTR değerleri saptanmıştır. Ayrıca ring tarzı kontrastlanma gösteren lezyonlarda homojen boyanan lezyonlara oranla daha düşük MTR değerleri bulunmuştur. Bu çalışma ile MTR’ nin myelin miktarını göstermede önemli bir teknik olduğu belirtilmiştir.

Anık ve arkadaşları [114]; 2011 yılında MS plaklarını, plak çevresi beyaz cevheri ve NAWM’ yi difüzyon MRG, MTI ve MR spektroskopisi ile değerlendirip EDSS ile korelasyonunu araştırmışlardır. 30 MS hastası ve 30 sağlıklı bireyden

oluşan çalışmada MTR ve NAA/Cr değerleri plaklarda, plak çevresi beyaz cevher ve NAWM' ye oranla daha düşük; ADC ve Cho/Cr değerleri ise daha yüksek bulunmuştur. NAWM' de azalmış MTR ve NAA/Cr değerleri ile EDSS arasında orta dereceli ters korelasyon olduğu; Cho/Cr ve ADC değerleri ile EDSS arasında ise zayıf lineer korelasyon olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak MTR ve MRS bulgularının NAWM' deki gizli anormallikleri göstermekte kullanışlı olduğu belirtilmiştir.

2003 yılında Ge ve arkadaşları [127], MS hastalarında kirli görünen beyaz cevher olarak bilinen (dirty appearing white matter, DAWM), NAWM' den daha hiperintens ancak plaklardan daha hipointens alanların manyetizasyon transfer özellikleri ve volümlerini araştırmışlardır. 22 RRMS hastasında DAWM ile T2 hiperintens plakların volüm ve MTR değerleri hesaplanıp karşılaştırılmıştır. DAWM' nin ortalama volümü T2 hiperintens lezyonlardan büyük bulunmuştur. DAWM' deki MTR değerleri ile T2 lezyon yükü arasında hafif negatif korelasyon tesbit edilmiştir. DAWM volümü veya T2 hiperintens lezyon volümü ile EDSS arasında korelasyon bulunmamıştır. Sonuç olarak bu çalışma; MTR' nin DAWM' yi T2 hiperintens lezyonlar ile NAWM' den ayırabildiğini göstermiştir. Bu durum bize DAWM' nin, MS patogenezindeki farklı bir sürece ait olduğunu düşündürmektedir.

1999' da Patel ve arkadaşları [128], RRMS hastalarında MTR ve EDSS arasındaki korelasyonu araştırmışlardır. 4 erkek ve 16 kadından oluşan 20 RRMS hastası 334 -1313 gün arasında değişen zaman zarfında takip edilip MTR değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen verilere göre MTR değerlerinde zamanla önemli düzeyde azalma saptanmakla birlikte EDSS skorlarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

1998' de van Waesberghe ve arkadaşlarının [129] kesin MS tanısı almış 41 hastada MTR ve sakatlık üzerine yapmış oldukları çalışmada T2 A görüntülerdeki lezyon yükü, T1A görüntülerde lezyon yükü ve MTR ile EDSS arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuç olarak EDSS ile rölatif olarak düşük korelasyon bulunmuştur. T1 lezyon yükü ve T1/T2 oranı ile sakatlık arasında daha anlamlı korelasyon saptanırken MTR ile EDSS arasındaki ilişki ise daha zayıf değerlendirilmiştir.

Van Buchem ve arkadaşları [130]; 1999' da MTR ile klinik ve nöropsikolojik fonksiyon arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmada MTR histogram

analizinin serebral lezyon yükünü göstermede etkili bir yöntem olabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda MS hastalarında, korpus kallozumun genu, korpus ve splenium kesimlerinden hesaplanan MTR değerlerinin kontrol grubuna oranla anlamlı düşük saptandı. MS olgularında korpus kallozumun tüm kesimlerine ait MTR değerlerinin EDSS ile karşılaştırılmasında anlamlı, orta derecede – güçlü ters korelasyon saptanmıştır.

İleri MRG tekniklerinden difüzyon tensör görüntüleme (DTI), klinikte pek çok alanda kullanılmıştır. DTI normal bir beyinde beyaz cevher yapısı ve fonksiyon arası ilişkiyi yansıtmada başarılıdır. Örneğin IQ, beyaz cevherdeki asosiyasyon yollarındaki anizotropi ile pozitif korelasyon göstermektedir. [131] Bununla beraber okuma yeteneğinin sol temporopariyetalde, Wernicke ve Broca arası bağlantılara uyan alanda beyaz cevher anizotropisi ile korele olduğu bildirilmiştir. Normal beyin fonksiyonuna yönelik yapılan diğer pek çok araştırma vardır. Bununla birlikte gelişimsel anomalilerde, yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklarda, psikiyatrik hastalıklarda, demyelinizan süreçlerde, iskemik hastalıklarda, neoplastik süreçlerde ve epilepside, sunduğu bilgiler nedeniyle DTI kullanımı yaygındır. DTI'nın demyelinizan hastalıklarda özellikle MS' de kullanımı sıklıktır. Demyelinizasyonda FA değerlerinde azalma, MD değerlerinde ise artma saptanmıştır. [102]

1999 yılında Tievsky ve arkadaşları [132]; akut - kronik MS plaklarında ve NAWM' de, FA ve MD değerlerini karşılaştıran bir çalışma yaptı. Akut lezyonlarda, NAWM ve kronik lezyonlara oranla, plak merkezinde artmış MD ve azalmış FA değerleri tesbit edildi. Subakut ve kronik MS lezyonlarında orta dereceli MD artışı/FA düşüşü bulundu. Sonuç olarak FA ve MD değerlerinin demyelinizasyon sürecinde altta yatan patolojik değişiklikleri yansıttığı saptandı.

2000' de Roychowdhury ve arkadaşları [108], MS lezyonlarının kontrastlanma paterni ile ADC (MD) değerlerini karşılaştırmışlardır. Çalışmada, MS lezyonları kontrastlanmayan, homojen kontrastlanan ve ring tarzı kontrastlanan olarak üç ana gruba ayrılmıştır. Her bir grubun ve NAWM' nin ADC değerleri hesaplanarak karşılaştırma yapılmıştır. Sonuçta homojen boyanan lezyonların ADC değeri, ring tarzı kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonlara oranla daha düşük bulunmuştur.

Bu çalışmada ADC değerleri ile MS plağı kontrastlanma paterni arasında öngörülebilir bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır.

2000 yılında Bammer ve arkadaşları [110], MS hastalarında fokal ve difüz beyaz cevher lezyonlarının DTI ile karakterizasyonu üzerine bir çalışma yapmışlardır. Klinik olarak kesin MS tanısı alan 14 hastada, NAWM ve farklı tipteki MS lezyonlarına ait FA ve MD değerleri ölçülmüştür. NAWM’ de, kontrol grubu beyaz cevherine göre küçük ama anlamlı, artmış MD ve azalmış FA değerleri bulunmuştur. Non akut lezyonlarda T1 hipointens lezyonlarda, T1 izointens lezyonlara oranla artmış MD, azalmış FA değerleri saptanmıştır.

2001’ de Filippi ve arkadaşları [113]; RRMS, SPMS ve PPMS tanısı alan 78 hasta ile 20 sağlıklı kişiden oluşan çalışmada; 3207 tanesi kontrastlanmayan T1 izointens, 1511 tanesi kontrastlanmayan T1 hipointens, 128 tanesi ise kontrastlanan olmak üzere toplam 4846 lezyondan ve 497 NAWM’ den MD ve FA değerleri ölçmüşlerdir. Sonuçta lezyonlarda, NAWM’ ye oranla artmış MD azalmış FA değerleri saptanmıştır. Kontrastlanan lezyonlarda daha düşük FA ölçülmüştür. T1 hipointens lezyonlarda, izointens lezyonlara oranla daha yüksek MD ve daha düşük FA saptanmıştır. Hasta grubunda lezyonların MD değeri ile EDSS arasında orta dereceli korelasyon bulunmuştur. Özellikle SPMS hastalarında, lezyonların FA değeri ile EDSS arasında korelasyon mevcuttur. Bu çalışma, DTI’ nın MS lezyonlarındaki doku hasarını ve NAWM’ deki değişiklikleri yansıttığını, DTI kaynaklı değerlerin EDSS ile korelasyonunu göstermektedir.

2003 yılında Castriota-Scanderbeg ve arkadaşları [103][112], T1A görüntülerde farklı intensitelerde görülen lezyonlardaki FA ve MD değerlerini araştırmışlardır. 10 RRMS, 8 SPMS ve 18 sağlıklı gönüllü ile yapılan çalışmada lezyonlar T1 izointens, T1 hafif hipointens ve T1 belirgin hipointens olarak üç ana kategoriye ayrılmışlardır. En düşük FA ve en yüksek MD değerleri T1 belirgin hipointens lezyonlarda saptanmıştır. T1 izointens ve T1 belirgin hipointens lezyonlar arasında belirgin FA farkı izlenirken, T1 hafif hipointens ile anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm lezyon gruplarındaki MD değerleri, T1 AG’ deki hipointensiteyle ters korele bulunmuştur ancak FA ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışma, T1 hipointensitesi ile doku hasarı arasındaki ilişkide MD değerinin FA’ dan daha sensitif olduğunu göstermiştir.

Bizim çalışmamızda, DTI- fiber traktografi ile korpus kallozumun genu, korpus, splenium ve total ölçümlerinden elde edilen veriler değerlendirildiğinde de MS grubunda, kontrol grubuna göre FA değerlerinde azalma, MD değerlerinde ise artma bulunmuştur. Elde edilen veriler MS grubunda EDSS ile korele edildiğinde DTI bulguları ve EDSS arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

ASL yeni nesil perfüzyon MRG tekniklerinden biridir. Yazılım problemleri olmakla beraber klinik kullanımda kendine giderek daha fazla yer bulmaktadır.

Ingrisch ve arkadaşları [133], 2012 yılında yaptıkları çalışmada MS plaklarında ve NAWM' de CBF, CBV ve geçirgenlik yüzeyinin (permeability surface area product, PS) hesaplanmasında dinamik kontrastlı 3D T1A MRG (DCE MRI) incelemenin yerini araştırmışlardır. 3T MRG ünitesinde gerçekleştirdikleri çalışmaya yaş ortalaması 35, 12 kadın 7 erkek 19 hastayı dahil etmişlerdir. Kontrastlanan lezyonlarda, CBF, CBV ve PS değerlerinin NAWM' ye oranla belirgin yüksek olduğu saptanmıştır. Kontrastlanmayan lezyonlarda ise CBV' nin NAWM' ye göre zayıf bir artış gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmada 3D T1A DCE MRI incelemenin, beyinde dağınık yerleşimli MS lezyonları ve NAWM' de CBF, CBV ve PS nin kantitatif değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olduğu belirtilmiştir. Kontrastlanan lezyonlardaki artmış CBF CBV ve PS değerleri inflamatuvar aktiviteyi yansıtır olabilir. NAWM' de hipoperfüzyon saptanması önceki çalışmalarla paralellik gösterdiği belirtilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda multipl sklerozda beyin parankiminde hipoperfüzyon saptanmıştır. Zamboni ve arkadaşları [134] 2011' de, MS' deki anormal perfüzyon bulguları ile ekstrakranial seviyede engellenmiş venöz akım (kronik serebrospinal venöz yetmezlik, chronic cerebrospinal venous insufficiency, CCSVI) arasındaki olası ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmaya 16 CCSVI MS hastası ve 8 yaş- cinsiyet uyumlu kontrol dahil etmişlerdir. 3T MRG cihazda, DSC görüntüleri alınarak; gri cevher (gray matter, GM), beyaz cevher(white matter, WM) ve subkortikal gri cevhere (subcortical gray matter, SGM) ait CBF, CBV, MTT değerleri ölçülmüştür. CCSVI' nin derecesi; anormal akım gösteren venöz segmentler baz alınarak venöz hemodinamik yetmezlik derece skoru (venous hemodynamic insufficiency severity score, VHISS) ile değerlendirilmiştir. MS hastalarında değerlendirilen beyin

parankiminin çoğunda artmış VHISS ve azalmış CBF arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Oysa VHISS ile CBV ve MTT arasında korelasyon bulunmamıştır.

Kesin MS tanısı alan hastalarda, perfüzyon MRG ile NAWM ve NAGM' de hipoperfüzyon saptanmıştır ancak perfüzyon değişikliklerinin erken dönemdeki bulguları belirsizliğini korumaktadır. 2009 yılında Varga ve arkadaşları [135] klinik izole sendromlu hastalarla erken dönem RRMS ve sağlıklılardaki NAWM ve subkortikal NAGM hemodinamik değişiklikleri araştırmışlardır. Periventriküler ve frontal NAWM, talamus ve putamende CBF, CBV ve MTT değerleri ölçülmüş ve KİS' li hastalarda periventriküler NAWM' de; RRMS' li hastalarda ise periventriküler NAWM ve putamende belirgin CBF düşüşü bulunmuştur. Putamen lokalizasyonunda RRMS hastalarında KİS' li hastalara oranla daha belirgin CBF düşüşü saptanmıştır. Bu çalışmayla hastalık ilerledikçe, yani beyaz cevherden gri cevhere doğru yayıldıkça, doku perfüzyonunun giderek azaldığı gösterilmiştir.

2006' da Adhya ve arkadaşları [136], 11 PPMS, 11 RRMS ve yaş-cinsiyet uyumlu 11 sağlıklı gönüllüde NAWM' deki doku perfüzyonunu ve EDSS korelasyonunu 3T DSC Perfüzyon MRG ile araştırmışlardır. Periventriküler, frontal, oksipital NAWM ve KK spleniumundan CBF, CBV ve MTT değerleri ölçülmüştür. Sağlıklı gruba göre hem RRMS hem de PPMS hastalarında, NAWM' nin tüm bölgelerinden alınan CBF ve CBV değerleri belirgin düşük bulunmuştur. PPMS hastalarında, RRMS hastalarına oranla periventriküler NAWM' de daha düşük CBF saptanırken, periventriküler ve frontal NAWM' de daha düşük CBV değerleri bulunmuştur. EDSS ile yapılan karşılaştırmada periventriküler CBF ve periventriküler- frontal CBV arasında belirgin korelasyon saptanmıştır.

MS hastalarında kognitif defisit sık rastlanmakta olup patofizyolojisi henüz net anlaşılamamıştır. Inglesse ve arkadaşları 2008 yılında RRMS ve PPMS' li 32 hastada perfüzyon değişiklikleri ve nöropsikolojik disfonksiyonu araştırmışlardır. CBF, CBV ve MTT değerleri DSC MRG' de NAWM ve derin gri cevherde ölçülmüştür. MS hastalarında kontrol grubuna göre, CBF ve CBV değerlerinde azalma saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmayla nöropsikolojik disfonksiyonu olan MS hastalarında doku perfüzyon yetersizliğinin rolü olduğu belirtilmiştir. [137]

Law ve arkadaşları [138] 2004' te 5 erkek 12 kadın toplam 17 RRMS hastasında ve 17 sağlıklı gönüllüde, NAWM' deki hemodinamik değişiklikleri saptamak için

DSC MRG ile çalışma yapmışlardır. Lateral ventrikül seviyesinde; periventriküler, subkortikal ve intermedian NAWM' den CBF, CBV ve MTT değerleri ölçülmüştür. Sonuçta RRMS hastalarında kontrol grubuna göre azalmış CBF ve artmış MTT değerleri bulunmuştur, CBV değerlerinde ise anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bununla beraber RRMS hastalarında bölgesel yapılan ölçümler arasında da CBF , CBV ve MTT değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

ASL' nin keşfinden bu yana beyaz cevherden güvenilir perfüzyon sinyali alamadığı söylenmektedir. Günümüzde pseudo continuous labeling ve arka planı baskılama teknikleriyle kalite arttırılmıştır. 2009' da Van Osch ve arkadaşları [139] bu yeni teknikle 3T MRG' de beyaz cevher perfüzyonunu araştırmışlardır. Sonuçta derin beyaz cevher haricinde ASL' nin perfüzyon sinyali yeterli değerlendirilmiştir.

MS hastalarında DSC MRG ile pek çok çalışma yapılmasına rağmen, yeni bir perfüzyon MRG tekniği olan ASL ile değerlendirilmesine dair pek çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda MS hasta grubu ve kontroller arasında anlamlı bir korelasyon bulgusu saptanmamıştır. Bununla birlikte MS hasta grubunda ASL verileri ve EDSS arası ilişki incelendiğinde anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonucunda MS hastalarında, kontrol grubuna göre korpus kallozum volümünde azalma bulunmuştur. Ayrıca hasta grubunda korpus kallozum volümü ile EDSS skorları arasında anlamlı, orta derecede ters korelasyon mevcuttur.

MS grubunda kontrol grubuna oranla korpus kallozumun genu, korpus ve splenium kesimlerinin MTR değerlerinde azalma saptanmıştır. Ek olarak, MS hasta grubunda korpus kallozumun tüm kesimlerindeki MTR değerleri EDSS ile anlamlı, orta dereceli ters korele bulunmuştur.

DTI inceleme ile korpus kallozumun genu, korpus ve spleniumu ile totalinden elde edilen FA ve MD değerleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda FA değerlerinin kontrol grubuna oranla azaldığı; MD değerlerinin ise arttığı tesbit edilmiştir. Ancak MS hasta grubunda FA ve MD değerlerinin EDSS ile karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

ASL inceleme ile MS grubu ve kontrol grubu arasında ya da EDSS ile korelasyonda anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur. Gelecek yıllarda ASL tekniğinin gelişmesi ve yazılım sorunlarının çözüleceğini varsayarsak, MS' de perfüzyon değerlendirilmesinde önemli bir yere sahip olacağını düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Amaç: Çalışmamızda Multipl skleroz hastalarında korpus kallozumun volumetrik MRG, MTI, DTI, ASL ile değerlendirilmesi, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması ve EDSS ile korelasyonu amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Kocaeli Üniveristesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniği tarafından 2010 yılı revize McDonald kriterlerine göre kesin MS tanısı alan ve MRG tetkiki için Radyoloji Anabilim Dalı' na gönderilen 23 kadın, 8 erkek olmak üzere toplam 31 RRMS hastası katılmıştır. Kontrol grubu 18 kadın, 11 erkek, toplam 29 sağlıklı kişiden oluşmaktadır. Tüm olgularda 3T MRG ünitesinde rutin kontrastlı kranial MRG sekanslarına ek olarak sırasıyla 3D T1 FFE sagittal imajlar, daha sonra aksiyal planda DTI ve MTI ile en son ASL sekansları alındı. Elde edilen görüntülerin postproses işlemleri ayrı bir iş istasyonunda yapıldı.

Bulgular: Volümetrik analizde elde edilen veriler ile yapılan karşılaştırmada korpus kallozum hacminin MS hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna oranla belirgin azaldığı görüldü. ($p < 0.0001$) Ayrıca korpus kallozum volümü ve EDSS arasında anlamlı, orta derecede - güçlü ters korelasyon bulundu. ($p = 0.002$, $r = - 0.541$) MTR' nin MS hastalarında, sağlıklı bireylere oranla ileri derecede anlamlı düşük olduğu saptandı. Genu için $p < 0.0001$, korpus için $p = 0.010$, splenium için ise $p = 0.02$ bulundu. MS grubunda MTR değerleri ile EDSS korelasyonunda da anlamlı orta derecede ters korelasyon görüldü. Genu MTR – EDSS için $p = 0.001$, $r = - 0.558$; Korpus MTR – EDSS için $p = 0.003$, $r = - 0.517$; Splenium MTR – EDSS için $p = 0.021$ $r = - 0.412$ hesaplandı. Kontrol grubu sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında MS hastalarında DTI' da FA değerleri ileri derecede anlamlı düşük, MD değerleri ileri derecede anlamlı yüksek bulundu (tümü için $p < 0.0001$). Ancak DTI inceleme ile KK genu, korpus, splenium ve totalinden ölçülen FA ve MD değerleri ile EDSS arasında korelasyon saptanmadı. MS ve kontrol grubu arasında; ASL ile KK genu, korpus ve spleniumundan elde edilen maksimum ve minimum sinyal intensite değerleri arasında farklılık görülmedi. MS olgularında ASL ve EDSS arasında korelasyon bulunmadı.

Sonuç: MS hastalarında kallozal volüm, MTR ve DTI - FA ölçümleri anlamlı düşük, DTI - MD değeri ise anlamlı yüksek bulunmuştur. Volum ve MTR parametreleri EDSS ile orta derecede güçlü ters korelasyon göstermektedir. DTI ile EDSS arasında korelasyon bulunamadı. ASL' nin MS hastalarında kallozal etkilenmenin gösterilmesinde yeri olmadığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, MRG 3 Tesla, Volümetrik MRG, Manyetizasyon transfer oranı, Difüzyon tensör görüntüleme, Fraksiyonel anizotropi, Mean diffusivity, Arterial spin labeling, Expanded disability status scale

8. ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is to evaluate the involvement of the corpus callosum in MS patients via volumetric analysis, magnetization transfer ratios, diffusion tensor imaging, arterial spin labeling and correlation with expanded disability status scale.

Material and Method: Thirty one patients with RRMS followed by Kocaeli University Department of Neurology and 29 healthy control subjects were studied and volume, magnetization transfer ratio (MTR), fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD) and arterial spin labeling (ASL) values were measured in genu, corpus and splenium of corpus callosum. Volume, MTR, FA, MD and ASL values of MS patients were compared with that of healthy subjects. The correlation of these values with EDSS of the MS patients were also studied.

Findings: The volume of the corpus callosum was decreased in MS patients according to the healthy subjects. ($p < 0.0001$) A significant moderate inverse correlation was found between volume of corpus callosum and EDSS scores in MS patients. ($p = 0.002$, $r = -0.541$) MTR values were highly decreased in MS patients according to healthy subjects. The p values of genu, corpus and splenium of the corpus callosum were $p < 0.0001$, $p = 0.010$ and $p = 0.02$ respectively. A significant moderate inverse correlation was found between MTR and EDSS scores of MS patients. (Genu MTR/ EDSS were $p = 0.001$, $r = -0.558$; Corpus MTR/ EDSS were $p = 0.003$, $r = -0.517$; Splenium MTR/ EDSS were $p = 0.021$ $r = -0.412$) There was a significant highly decreased FA and highly increased MD values were measured in MS patients according to the healthy subjects. ($p < 0.0001$) for all parts of corpus callosum) On the other hand there were no correlation between EDSS and FA - MD values measured from genu, corpus, splenium and total of the corpus callosum. There were no correlation of maximum and minimum intensity ASL values measured from genu, corpus and splenium of the corpus callosum in MS patients and healthy subjects. There were no correlation in ASL parameters and EDSS in MS patients.

Results: There were a significant decrease in volume, MTR and DTI – FA values, and a significant increase in DTI – MD values in MS patients. The volume and MTR parameters were significantly moderate inverse correlated with EDSS. There were no correlation among DTI values and EDSS in MS patients. ASL was found to have no value of determining the corpus callosum involvement in MS patients.

Keywords: Multiple sclerosis, 3T MRI, Volumetric MRI, Magnetization transfer ratio, Diffusion tensor imaging, Fractional anisotropy, Mean diffusivity, Arterial spin Labeling, Expanded disability status scale

9. KAYNAKLAR

1. van der Knaap, M.S., J. Valk, and F. Barkhof, *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*2005: Springer Verlag.
2. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis*. Lancet, 2008. **372**(9648): p. 1502-17.
3. Wattjes, M.P., et al., *Does high-field MR imaging have an influence on the classification of patients with clinically isolated syndromes according to current diagnostic mr imaging criteria for multiple sclerosis?* American Journal of Neuroradiology, 2006. **27**(8): p. 1794-1798.
4. Charcot, J., *Histologie de la sclerose en plaques*. Gazette des hopitaux, 1868. **41**(554-5).
5. A., Y.N.S., *MS' de Tanı Kriterleri*. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi, 2009. **2**: p. 22-29.
6. Osborn, A.G., *Diagnostic Neuroradiology*1994: Mosby.
7. Erden, İ., *Nöroradyoloji*2006, Ankara: Türk Manyetik Rezonans Derneği.
8. Simon, J.H., *Update on multiple sclerosis*. Radiologic Clinics of North America, 2006. **44**(1): p. 79.
9. Lee, S.H., K.C.V.G. Rao, and R.A. Zimmerman, *Cranial MRI and CT*1999: McGraw-Hill Professional.
10. Çavuşoğlu, H., *Renkli fizyoloji atlası*, 1997, Nobel&Yüce.
11. Fox, E.J., *Immunopathology of multiple sclerosis*. Neurology, 2004. **63**(12 Suppl 6): p. S3-7.
12. McFarland, H.F. and R. Martin, *Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity*. Nature immunology, 2007. **8**(9): p. 913-919.
13. WM, P., *A morphological Approach to the Analysis of Blood Brain Barrier Transport Function.*, K.G. Paulson O, Moos T., Editor 1999, Brain Barrier Systems Copenhagen: Munkgaard.
14. Prineas, J.W., et al., *Continual Breakdown and Regeneration of Myelin in Progressive Multiple Sclerosis Plaques*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1984. **436**(1): p. 11-32.

15. Lucchinetti, C., et al., *Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination*. *Annals of neurology*, 2000. **47**(6): p. 707-717.
16. Lucchinetti, C., W. Brück, and J. Noseworthy, *Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging studies and treatment*. *Current opinion in neurology*, 2001. **14**(3): p. 259.
17. Smith, K.J. and W.I. McDonald, *The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 1999. **354**(1390): p. 1649-1673.
18. Bjartmar, C., J.R. Wujek, and B.D. Trapp, *Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease*. *Journal of the neurological sciences*, 2003. **206**(2): p. 165-171.
19. Rosati, G., *The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update*. *Neurological Sciences*, 2001. **22**(2): p. 117-139.
20. Lublin, F.D. and S.C. Reingold, *Defining the clinical course of multiple sclerosis*. *Neurology*, 1996. **46**(4): p. 907-911.
21. Pittock, S.J. and M. Rodriguez, *Benign multiple sclerosis: a distinct clinical entity with therapeutic implications*. *Advances in multiple Sclerosis and Experimental Demyelinating Diseases*, 2008: p. 1-17.
22. Miller AE and Cook SD, *Handbook of MS*. 3th ed. ed. Clinical Features. Vol. 59. 2001: New York Marcel Dekker. 1-33.
23. Miller, D., et al., *Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis*. *The Lancet Neurology*, 2005. **4**(5): p. 281-288.
24. Rovaris, M., et al., *Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges*. *The Lancet Neurology*, 2006. **5**(4): p. 343-354.
25. Ropper HA, B.H., *Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases*, in *Adam's and Victor's Principles of Neurology* 2005, Mc Graw New York.

26. Paul O'Connor and James Marriott, *Multiple Sclerosis, Chapter 2, Differential Diagnosis and Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Application and Pitfalls*, 2002.
27. Miller, D.H. and S.M. Leary, *Primary-progressive multiple sclerosis*. The Lancet Neurology, 2007. **6**(10): p. 903-912.
28. Weinshenker, B.G., et al., *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study*. Brain, 1989. **112**(1): p. 133.
29. Stadelmann, C. and W. Brück, *Lessons from the neuropathology of atypical forms of multiple sclerosis*. Neurological Sciences, 2004. **25**: p. 319-322.
30. Misu, T., et al., *Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica*. Neurology, 2005. **65**(9): p. 1479-1482.
31. Filiz K, *Multipl Sklerozun klinik varyantları Arşiv*, 2006. **15**: p. 418-28.
32. Wingerchuk, D.M., *Neuromyelitis optica*. International Ms Journal, 2006. **13**(2): p. 42.
33. Pittock, S.J., et al., *Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression*. Archives of neurology, 2006. **63**(7): p. 964.
34. Wingerchuk, D.M., et al., *Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica*. Neurology, 2006. **66**(10): p. 1485-1489.
35. Karaarslan, E., et al., *Balo's concentric sclerosis: clinical and radiologic features of five cases*. American Journal of Neuroradiology, 2001. **22**(7): p. 1362-1367.
36. Wang, C., et al., *Balo's disease showing benign clinical course and co-existence with multiple sclerosis-like lesions in Chinese*. Multiple Sclerosis, 2008. **14**(3): p. 418-424.
37. Moore, G.R.W., et al., *Balo's concentric sclerosis: surviving normal myelin in a patient with a relapsing-remitting clinical course*. Multiple Sclerosis, 2001. **7**(6): p. 375-382.
38. Wood, D.D., et al., *Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein*. Annals of neurology, 1996. **40**(1): p. 18-24.

39. Walid, M.S. and M. Sanoufa, *The diagnosis of Marburg Disease is course-dependent*. GMS German Medical Science, 2010. **8**.
40. Afifi, A.K., et al., *Myelinoclastic diffuse sclerosis (Schilder's disease): report of a case and review of the literature*. Journal of Child Neurology, 1994. **9**(4): p. 398.
41. Poser, C.M., et al., *Schilder's myelinoclastic diffuse sclerosis*. Pediatrics, 1986. **77**(1): p. 107.
42. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis*. Neurology, 1983. **33**(11): p. 1444-1444.
43. McDonald IR, C.A., *The symptoms and signs of Multiple Sclerosis*, in *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*, C.C. Compston A, Lassmann H, McDonald IR, Miller DH, Noseworthy J, Smith KJ, Wekerlr H, Editor 2006, Churchill Livingstone Elsevier. p. p: 191-221.
44. Kurne, A. and R. Karabudak, *Multipl Skleroz'da Sıkça Karşılaşılan Semptomlarve Semptomatik Tedavi Prensipleri*. Turkiye Klinikleri Journal of Neurology, 2004. **2**(3): p. 237.
45. Hennessey, A., et al., *Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis*. Journal of neurology, 1999. **246**(11): p. 1027-1032.
46. Chu ER and Chen CS, *Optic neuritis more than a loss of vision*. Australian Family Physician, 2009. **38**(10): p. 789-93.
47. Beck, R.W. and J.D. Trobe, *What we have learned from the Optic Neuritis Treatment Trial*. Ophthalmology, 1995. **102**(10): p. 1504.
48. Group, O.N.S., *The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial*. . Neurology, 1997. **49**(5): p. 1404-13.
49. Brodsky, M., et al., *Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up*. Arch Neurol, 2008. **65**(6): p. 727-32.
50. Starck, M., et al., *Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis*. Journal of neurology, 1996. **244**(1): p. 9-16.
51. Clanet, M.G. and D. Brassat, *The management of multiple sclerosis patients*. Current opinion in neurology, 2000. **13**(3): p. 263.

52. Lynch, S.G., B.A. Parmenter, and D.R. Denney, *The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis, 2005. **11**(4): p. 469-476.
53. Amato, M.P., et al., *Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years*. Archives of neurology, 2001. **58**(10): p. 1602.
54. Comi, G., et al., *Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis*. Journal of the neurological sciences, 1995. **132**(2): p. 222-227.
55. Rogers, J.M. and P.K. Panegyres, *Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations*. Journal of Clinical Neuroscience, 2007. **14**(10): p. 919-927.
56. Brassington, J.C. and N.V. Marsh, *Neuropsychological aspects of multiple sclerosis*. Neuropsychology Review, 1998. **8**(2): p. 43-77.
57. Sadovnick, A.D., et al., *Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics*. Neurology, 1991. **41**(8): p. 1193-1193.
58. Bakshi, R., *Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management*. Multiple Sclerosis, 2003. **9**(3): p. 219-227.
59. Salisbury, T.R.C.o.P. *Multiple Sclerosis. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care*. 2004.
60. Stenager, E., L. Knudsen, and K. Jensen, *Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis*. Acta neurologica scandinavica, 1991. **84**(3): p. 197-200.
61. Gutrecht, J.A., A.A. Zamani, and E.D. Salgado, *Anatomic-radiologic basis of Lhermitte's sign in multiple sclerosis*. Archives of neurology, 1993. **50**(8): p. 849.
62. Brisman, R., *Trigeminal neuralgia and multiple sclerosis*. Archives of neurology, 1987. **44**(4): p. 379.
63. Mutlu M, A.D.G., *Multipl Skleroz Tanısında Tarihsel Gelişim ve Son Durum*. Nöropsikiyatri Arşivi, 2008. **45**: p. 1-5.
64. Poser, C.M. and V.V. Brinar, *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review*. Clinical neurology and neurosurgery, 2004. **106**(3): p. 147-158.

65. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Annals of neurology, 1983. **13**(3): p. 227-231.
66. Izquierdo, G., et al., *Value of multiple sclerosis diagnostic criteria: 70 autopsy-confirmed cases*. Archives of neurology, 1985. **42**(9): p. 848.
67. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Annals of neurology, 2001. **50**(1): p. 121-127.
68. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Annals of neurology, 2011. **69**(2): p. 292-302.
69. Filippi M, et al., *MR Imaging in White Matter Diseases of Brain and Spinal Cord*, 2005, Springer: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
70. Horowitz, A.L., et al., *The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis*. American Journal of Neuroradiology, 1989. **10**(2): p. 303-305.
71. Ge, Y., et al., *Prominent perivenular spaces in multiple sclerosis as a sign of perivascular inflammation in primary demyelination*. American Journal of Neuroradiology, 2005. **26**(9): p. 2316-2319.
72. Adams, C.W.M., et al., *Periventricular lesions in multiple sclerosis: their perivenous origin and relationship to granular ependymitis*. Neuropathology and applied neurobiology, 1987. **13**(2): p. 141-152.
73. Paolillo, A., et al., *Fast spin echo and fast fluid attenuated inversion recovery sequences in multiple sclerosis*. La Radiologia medica, 1997. **93**(6): p. 686.
74. Arnold, D.L., et al., *Proton MR spectroscopy in multiple sclerosis*. Neuroimaging Clin N Am, 2000. **10**(4): p. 789-98 ,ix-x.
75. Truyen, L., et al., *Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis*. Neurology, 1996. **47**(6): p. 1469-1476.
76. Keiper, M.D., et al., *MR identification of white matter abnormalities in multiple sclerosis: a comparison between 1.5 T and 4 T*. American Journal of Neuroradiology, 1998. **19**(8): p. 1489-1493.

77. Wolansky, L.J., et al., *Triple-dose versus single-dose gadoteridol in multiple sclerosis patients*. Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging, 1994. **4**(3): p. 141.
78. Sardanelli, F., et al., *Three subsequent single doses of gadolinium chelate for brain MR imaging in multiple sclerosis*. American Journal of Neuroradiology, 2003. **24**(4): p. 658-662.
79. Ge, Y., *Multiple sclerosis: the role of MR imaging*. American Journal of Neuroradiology, 2006. **27**(6): p. 1165-1176.
80. McFarland, H.F., et al., *MRI studies of multiple sclerosis: implications for the natural history of the disease and for monitoring effectiveness of experimental therapies*. Multiple Sclerosis, 1996. **2**(4): p. 198.
81. Ge, Y., et al., *Magnetization transfer ratio histogram analysis of normal-appearing gray matter and normal-appearing white matter in multiple sclerosis*. Journal of computer assisted tomography, 2002. **26**(1): p. 62.
82. Miki, Y., et al., *Computer-assisted quantitation of enhancing lesions in multiple sclerosis: correlation with clinical classification*. American Journal of Neuroradiology, 1997. **18**(4): p. 705-710.
83. Filippi, M., et al., *Quantitative assessment of MRI lesion load in monitoring the evolution of multiple sclerosis*. Brain, 1995. **118**(6): p. 1601.
84. Filippi, M., et al., *Quantitative assessment of magnetic resonance imaging lesion load in multiple sclerosis*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1998. **64**: p. S88.
85. Ge, Y., et al., *Brain Atrophy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Longitudinal Quantitative Analysis I*. Radiology, 2000. **214**(3): p. 665-670.
86. Fox, N.C., et al., *Progressive cerebral atrophy in MS*. Neurology, 2000. **54**(4): p. 807-812.
87. Kalkers, N.F., et al., *Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype*. Archives of neurology, 2002. **59**(10): p. 1572.

88. Miller, D.H., et al., *Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance*. Brain, 2002. **125**(8): p. 1676.
89. Dietemann, J.L., et al., *Multiple sclerosis and corpus callosum atrophy: relationship of MRI findings to clinical data*. Neuroradiology, 1988. **30**(6): p. 478-480.
90. Brochet, B. and V. Dousset, *Pathological correlates of magnetization transfer imaging abnormalities in animal models and humans with multiple sclerosis*. Neurology, 1999. **53**(5 Suppl 3): p. S12.
91. Grossman, R.I., et al., *Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology*. Radiographics, 1994. **14**(2): p. 279-290.
92. Engelbrecht, V., et al., *Age-dependent changes in magnetization transfer contrast of white matter in the pediatric brain*. American Journal of Neuroradiology, 1998. **19**(10): p. 1923-1929.
93. Grossman, R.I., *Magnetization transfer in multiple sclerosis*. Ann Neurol, 1994. **36 Suppl**: p. S97-9.
94. Loevner, L.A., et al., *Characterization of multiple sclerosis plaques with T1-weighted MR and quantitative magnetization transfer*. AJNR Am J Neuroradiol, 1995. **16**(7): p. 1473-9.
95. Petrella, J.R., et al., *Multiple sclerosis lesions: relationship between MR enhancement pattern and magnetization transfer effect*. AJNR Am J Neuroradiol, 1996. **17**(6): p. 1041-9.
96. Grossman, R.I. and J.C. McGowan, *Perspectives on multiple sclerosis*. AJNR Am J Neuroradiol, 1998. **19**(7): p. 1251-65.
97. Van Buchem, M.A., et al., *Global volumetric estimation of disease burden in multiple sclerosis based on magnetization transfer imaging*. American Journal of Neuroradiology, 1997. **18**(7): p. 1287-1290.
98. Rovaris, M., et al., *Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis*. Neurology, 1998. **50**(6): p. 1601-1608.

99. Le Bihan, D., et al., *MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders*. Radiology, 1986. **161**(2): p. 401-407.
100. Anik Y, *Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) ve Nöroşirürjide Kullanım*. Sinir sistemi Cerrahisi Dergisi, 2010. **3**(2): p. 49-60.
101. Basser, P.J., J. Mattiello, and D. LebiHan, *Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo*. Journal of Magnetic Resonance-Series B, 1994. **103**(3): p. 247-254.
102. Nucifora, P.G.P., et al., *Diffusion-Tensor MR Imaging and Tractography: Exploring Brain Microstructure and ConnectivityI*. Radiology, 2007. **245**(2): p. 367-384.
103. Provenzale, J.M., et al., *Peritumoral Brain Regions in Gliomas and Meningiomas: Investigation with Isotropic Diffusion-weighted MR Imaging and Diffusion-Tensor MR ImagingI*. Radiology, 2004. **232**(2): p. 451-460.
104. Lu, S., et al., *Diffusion-Tensor MR Imaging of Intracranial Neoplasia and Associated Peritumoral Edema: Introduction of the Tumor Infiltration IndexI*. Radiology, 2004. **232**(1): p. 221-228.
105. Filippi, M. and M. Inglese, *Overview of diffusion-weighted magnetic resonance studies in multiple sclerosis*. Journal of the neurological sciences, 2001. **186**: p. S37-S43.
106. Droogan, A.G., et al., *Comparison of multiple sclerosis clinical subgroups using navigated spin echo diffusion-weighted imaging*. Magnetic resonance imaging, 1999. **17**(5): p. 653-661.
107. Filippi, M., et al., *A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging*. Archives of neurology, 2000. **57**(7): p. 1017.
108. Roychowdhury, S., J.A. Maldjian, and R.I. Grossman, *Multiple sclerosis: comparison of trace apparent diffusion coefficients with MR enhancement pattern of lesions*. American Journal of Neuroradiology, 2000. **21**(5): p. 869-874.

109. Scanderbeg, A.C., et al., *Demyelinating plaques in relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis: assessment with diffusion MR imaging*. American Journal of Neuroradiology, 2000. **21**(5): p. 862-868.
110. Bammer, R., et al., *Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis*. Magnetic resonance in medicine, 2000. **44**(4): p. 583-591.
111. Werring, D.J., et al., *Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis*. Neurology, 1999. **52**(8): p. 1626-1626.
112. Castriota-Scanderbeg, A., et al., *Coefficient D_{av} is more sensitive than fractional anisotropy in monitoring progression of irreversible tissue damage in focal nonactive multiple sclerosis lesions*. American Journal of Neuroradiology, 2003. **24**(4): p. 663-670.
113. Filippi, M., et al., *Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis*. Neurology, 2001. **56**(3): p. 304-311.
114. Anik, Y., et al., *Evaluation of normal appearing white matter in multiple sclerosis: comparison of diffusion magnetic resonance, magnetization transfer imaging and multivoxel magnetic resonance spectroscopy findings with expanded disability status scale*. Clin Neuroradiol, 2011. **21**(4): p. 207-15.
115. Miller, D.H., et al., *Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis*. Annals of neurology, 1996. **39**(1): p. 6-16.
116. Rovaris, M., et al., *Diffusion MRI in multiple sclerosis*. Neurology, 2005. **65**(10): p. 1526-1532.
117. Cercignani, M., et al., *Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2001. **70**(3): p. 311.
118. Rovaris, M., et al., *Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion*

- tensor MR imaging*. Journal of the neurological sciences, 2002. **195**(2): p. 103-109.
119. Trapp, B.D., et al., *Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(5): p. 278-285.
 120. Detre JA, *Arterial Spin Labelled Perfusion MRI*. Magnetom Flash, 2008. **1**: p. 6-9.
 121. Deibler, A.R., et al., *Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 1: technique and artifacts*. American Journal of Neuroradiology, 2008. **29**(7): p. 1228-1234.
 122. Deibler, A.R., et al., *Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 2: hypoperfusion patterns*. American Journal of Neuroradiology, 2008. **29**(7): p. 1235-1241.
 123. Petersen, E.T., et al., *Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques*. British journal of radiology, 2006. **79**(944): p. 688.
 124. Wong, E.C., et al., *Velocity-selective arterial spin labeling*. Magnetic resonance in medicine, 2006. **55**(6): p. 1334-1341.
 125. Yaldizli, A., et al., *Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients*. Journal of neurology, 2010. **257**(8): p. 1256-1264.
 126. Figueira, F.F., et al., *Corpus callosum index: a practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis*. Arq Neuropsiquiatr, 2007. **65**(4A): p. 931-5.
 127. Ge, Y., et al., *Dirty-appearing white matter in multiple sclerosis: volumetric MR imaging and magnetization transfer ratio histogram analysis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(10): p. 1935-40.
 128. Patel, U.J., et al., *Serial analysis of magnetization-transfer histograms and Expanded Disability Status Scale scores in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. American Journal of Neuroradiology, 1999. **20**(10): p. 1946-1950.
 129. van Waesberghe, J.H., et al., *MR outcome parameters in multiple sclerosis: comparison of surface-based thresholding segmentation and magnetization*

- transfer ratio histogram analysis in relation to disability (a preliminary note)*. AJNR Am J Neuroradiol, 1998. **19**(10): p. 1857-62.
130. van Buchem, M.A., J.C. McGowan, and R.I. Grossman, *Magnetization transfer histogram methodology: its clinical and neuropsychological correlates*. Neurology, 1999. **53**(5 Suppl 3): p. S23-8.
 131. Schmithorst, V.J., et al., *Cognitive functions correlate with white matter architecture in a normal pediatric population: a diffusion tensor MRI study*. Human Brain Mapping, 2005. **26**(2): p. 139-147.
 132. Tievsky, A.L., T. Ptak, and J. Farkas, *Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions*. American Journal of Neuroradiology, 1999. **20**(8): p. 1491-1499.
 133. Ingrisch, M., et al., *Quantification of Perfusion and Permeability in Multiple Sclerosis: Dynamic Contrast-Enhanced MRI in 3D at 3T*. Invest Radiol, 2012.
 134. Zamboni, P., et al., *Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional preliminary report*. BMC Med, 2011. **9**: p. 22.
 135. Varga, A.W., et al., *White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2009. **282**(1-2): p. 28-33.
 136. Adhya, S., et al., *Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T*. Neuroimage, 2006. **33**(4): p. 1029-35.
 137. Inglese, M., et al., *Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis*. J Cereb Blood Flow Metab, 2008. **28**(1): p. 164-71.
 138. Law, M., et al., *Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter*. Radiology, 2004. **231**(3): p. 645-52.

139. van Osch, M.J.P., et al., *Can arterial spin labeling detect white matter perfusion signal?* *Magnetic Resonance in Medicine*, 2009. **62**(1): p. 165-173.