

TC

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özkan ALATAŞ

**KLİNİK İZOLE SENDROM VE RELAPSİNG REMİTTİNG
MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA DİFFUZYON TENSOR
GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Emel ADA

İZMİR

ARALIK 2013

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Özkan ALATAŞ

**KLİNİK İZOLE SENDROM VE RELAPSİNG REMİTTİNG
MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA DİFFUZYON TENSOR
GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Emel ADA

İZMİR

ARALIK 2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER LİSTESİ	3
SİMGE ve KISALTMLAR	5
TABLO LİSTESİ	8
ŞEKİL LİSTESİ	9
ÖNSÖZ	10
ÖZET	11
ABSTRACT	12
1. GİRİS VE AMAÇ	13
2. GENEL BİLGİLER	16
2.1. Klinik Belirti ve Bulgular	16
2.1.1. Relaps ve remisyonlar ile giden MS (RRMS)	16
2.1.2. Primer progresif MS (PPMS)	17
2.1.3. Sekonder progresif MS (SPMS)	17
2.1.4. Relapsing progresif MS (RPMS)	17
2.1.5. Benign MS	17
2.1.6. Spinal tutulumla giden şekli (NMO)	17
2.1.7. Klinik izole sendrom	18
2.2. Tanı	18
3. DİFFÜZYON TENSÖR MR GÖRÜNTÜLEME	19
3.1. Tarihçe	19
3.2. Diffüzyon ağırlıklı MR ve Diffüzyon Tensör MR görüntüleme	20
3.3. Diffüzyon Tensör verilerinin elde edilmesi	24
3.4. Diffüzyon Tensör verilerinin görüntülenmesi ve işlenmesi	25
4. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4.1. Hasta Seçimi	29
4.2. Görüntüleme Protokolü	30

4.3. Ölçme ve değerlendirme	31
4.4. İstatistiksel analiz	33
5. BULGULAR	34
6. TARTISMA	45
7. SONUÇ	51
8. KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

KİS	: Klinik İzole Sendrom
RRMS	: Relapsing Remitting multipl skleroz
NGBC	: Normal Görünen Beyaz Cevher
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
OD	: Ortalama Difüzyon
FA	: Fraksiyonel Anizotropi
KKG	: Korpus Kallosum Genu
KKS	: Korpus Kallosum Splenium
NAWM	: Normal Appearing White Matter
CIS	: Clinically Isolated Syndrom
HC	: Healthy Control Group
MD	: Mean Diffusivity
DTI	: Diffusion tensor Imaging
MS	: Multipl Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemini
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
HLA	: Human Leukocyte Antigen
MBP	: Myelin Basic Protein
MOG	: Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MAG	: Myelin-associated Glycoprotein
PLP	: Proteolipid Protein
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
CD8	: Cluster of Differentiation 8
PPMS	: Primer progresif MS

SPMS	: Sekonder progresif MS
RPMS	: Relapsing progresif MS
CHAMPS	: The Conrolled High Risk Subjects Avonex Multipl Sclerosis Privention Study
ETOMS	: Early Treatment of MS
ONTT	: Kuzey Amerika Optik Nörit Çalışması
μm	: Mikrometre
D	: Difüzyon katsayısı
ADC	: Apparent diffusion coefficient
b	: Gradientlerin süresi ve gücü
RF	: Radyo frekansı
GM	: Frekans kodlama gradienti
GP	: Faz kodlama gradienti
GS	: Kesit belirleme gradienti
ϵ	: Eigen vektör
λ	: Eigen değer
RA	: Rölatif anizotropi
VR	: Volume ratio
EPI	: Echo-planar imaging
T	: Tesla
ROI	: Region of interest
VBM	: Voxsel based morphometry
MLF	: Medial Longitudunal Fasikül
TR	: Repetition time
TE	: Echo time
GRE	: Gradient echo
FOV	: Field of view

NEX	: Number of excitation
TSE	: Turbo spin echo
NGKKG	: Normal görünen korpus kallosum genu
NGKKS	: Normal görünen korpus kallosum splenium
RFNGBC	: Sağ frontal normal görünen subkortiakal beyaz cevher
LFNGBC	: Sol frontal normal görünen subkortiakal beyaz cevher
RPNGBC	: Sağ parietal normal görünen subkortiakal beyaz cevher
LPNGBC	: Sol parietal normal görünen subkortiakal beyaz cevher
RONGBC	: Sağ occipital normal görünen subkortiakal beyaz cevher
LONGBC	: Sol occipital normal görünen subkortiakal beyaz cevher
RTNGBC	: Sağ temporal normal görünen subkortiakal beyaz cevher
LTNGBC	: Sol temporal normal görünen subkortiakal beyaz cevher
NordicICE	: Nordic Imaging Lab AS, Bergen, Norway
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

TABLolar

- Tablo 1: KİS Hastalarının Kranial, Servikal MRG bulguları
- Tablo 2: RRMS hastalarının Kranial servikal MRG bulguları.
- Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve gruplara göre dağılımı
- Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve gruplara göre dağılımı
- Tablo 5. Frontal Lob Lokalizasyonlu FA Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 6. Parietal Lob Lokalizasyonlu FA Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
- Tablo 7. Occipital lob lokalizasyonlu FA ölçümlerinin değerlendirilmesi
- Tablo 8. Temporal lob lokalizasyonlu FA ölçümlerinin değerlendirilmesi
- Tablo 9. KK lokalizasyonlu FA ölçümlerinin değerlendirilmesi
- Tablo 10: Frontal lob lokalizasyonlu OD ölçümlerinin değerlendirilmesi
- Tablo 11. Parietal lob lokalizasyonlu OD ölçümlerinin değerlendirilmesi
- Tablo 12. Occipital lob lokalizasyonlu OD ölçümlerinin değerlendirilmesi
- Tablo 13. Temporal lob lokalizasyonlu OD ölçümlerinin değerlendirilmesi
- Tablo 14 KK lokalizasyonlu OD ölçümlerinin değerlendirilmesi
- Tablo 15. KİS ve Kontrol grubu arasındaki FA ölçümlerinin değerlendirilmesi
- Tablo 16. RRMS ve Kontrol grubu arasındaki FA ölçümlerinin değerlendirilmesi
- Tablo 17. KİS ve RRMS grubu arasındaki FA ölçümlerinin değerlendirilmesi
- Tablo 18. KİS ve Kontrol grubu arasındaki OD ölçümlerinin değerlendirilmesi
- Tablo 19. RRMS ve Kontrol grubu arasındaki OD ölçümlerinin değerlendirilmesi
- Tablo 20. KİS ve RRMS grubu arasındaki OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

ŞEKİLLER

Şekil 1: Diffüzyon ağırlıklı spin eko Stejskal-Tanner görüntüleme puls sekansı: Uygulama süresi δ ve uygulama aralığı Δ olan, diffüzyon gradientleri (GDiff) her $TE/2$ zaman diliminde uygulanmıştır. Diffüzyon ağırlıklı sinyal, spin ekonun olduğu $t = TE$ anında toplanmıştır. Diffüzyon miktarı yalnızca GDiff, δ ve Δ parametrelerine bağlıdır, $T1'$ den bağımsızdır. (RF: radyo frekansı; GM: okuma yönü; GP: faz kodlama yönü; GS: dilim seçme yönü).

Şekil 2: Ellipsoidlerle gösterilen diffüzyon biçimleri: Eigen değerler elipsoidin yarıçapını, eigen vektörler ise aksın yönelimini gösterir.

Şekil 3: Diffüzyon tensörlerin renklerle gösterimi

Şekil 4: Voksellerdeki eigenvektörlerin yönü göz önüne alınarak yolağın uzanımının tahmini

Şekil 5: FA haritası ve ROI ile FA ölçümü

Şekil 6: ADC haritası ve ROI ile OD ölçümü

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof.Dr.Oğuz DİCLE, Prof.Dr. Emine OSMA, Prof.Dr.Dinç ÖZAKSOY, Prof.Dr.Emel ADA, Prof.Dr.Enis İĞCİ, Prof.Dr.Pınar BALCI, Prof.Dr.Ahmet Yiğit GÖKTAY, Prof.Dr.Handan GÜLERYÜZ, Prof.Dr.Süleyman MEN, Prof.Dr.Funda OBUZ, Prof.Dr.Erkan YILMAZ, Prof.Dr.Mustafa SEÇİL, Doç.Dr.Ali BALCI, Yard.Doç.Dr.Aytaç GÜLCÜ' ye teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince her zaman bana destek olan, engin bilgileri ile radyoloji eğitimime büyük katkısı dokunan ve tez çalışmamın her aşamasında güler yüzünü esirgemeyen saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Emel ADA' ya ayrıca teşekkür ederim.

Zor ve güzel günleri paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve Radyoloji Anabilim Dalı'nın değerli çalışanlarına teşekkür ederim.

Tez çalışmama katkılarından dolayı Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Egemen İDİMAN ve Prof.Dr. Fethi İDİMAN' a teşekkürü borç bilirim.

İstatistik konusunda bilgisine başvurduğum Onkoloji Enstitüsünde öğretim üyesi olan sevgili Prof. Dr. Hülya Ellidokuz' a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca benden manevi desteklerini hiç esirgemeyen, tüm öğrencilik ve meslek hayatım boyunca her zaman bana güç veren, varlıklarıyla beni onurlandıran, aileme ve sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özkan ALATAŞ

29.12.2013

İzmir

KLİNİK İZOLE SENDROM VE RELAPSİNG-REMITTING MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA DİFFUZYON TENSOR GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

AMAÇ: Klinik İzole Sendrom (KİS) ve Relapsing-Remitting Multiple Skleroz (RRMS) tanısı almış olan hastalar ile sağlıklı kontrollerde, normal görünen beyaz cevher (NGBC) ve korpus kallozumda Diffüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) bulgularını araştırmak.

GEREÇ VE YÖNTEM: Klinik İzole Sendrom (KİS) (n=10), RRMS (n=29) ve sağlıklı kontrol (n=13) grubu DTG ile değerlendirilmiştir. Ortalama difüzyon (OD) ve fraksiyonel anizotropi (FA) haritaları üzerinde, normal görünen beyaz cevher (NGBC) ve korpus kallosum genu (KKG) ve spleniumundan (KKS) ölçümler yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Temporal lobların FA değerlerinde NGBC’de kontrol, KİS ve RRMS grupları birlikte değerlendirildiğinde anlamlı farklılık bulunmuştur. KİS ve kontrol, RRMS ve kontrol grupları arasında fark anlamlı, KİS ile RRMS arasında anlamlı değildir. KİS grubunda korpus kallosum genu (KKG), RRMS’de korpus kallosum spleniumunda (KKS) FA anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. OD ölçümlerinde KKG’da kontrol, KİS ve RRMS grupları birlikte değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmıştır. İkili olarak karşılaştırıldığında KİS grubu ile RRMS grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. RRMS ve kontrol grubu arasında KKG’nda OD’de anlamlı fark saptanmıştır.

SONUÇ: DTG KİS ve RRMS hastalarında normal görünen beyaz cevherdeki erken değişikliklerinin tanınmasına katkı sağlamaktadır. Böylece KİS ve RRMS’in takibinde ve etkin tedavi edilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Klinik izole sendrom, relapsing-remitting multipl skleroz, difüzyon tensör görüntüleme

EVALUATION OF DIFFUSION TENSOR IMAGING FINDINGS IN CLINICALLY ISOLATED SYNDROM AND RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

ABSTRACT

Purpose: To compare Diffusion Tensor Imaging (DTI) findings normal appearing white matter (NAWM) and corpus callosum in patients who were diagnosed as clinically isolated syndrome (CIS) and relapse-remitting multiple sclerosis (RRMS) with healthy control group (HC).

Method: Clinically isolated syndrome (n=10), RRMS (n=29) and healthy control (HC) (n=13) groups were evaluated by DTI. Measurements were obtained over the normal appearing white matter (NAWM) and corpus callosum genu (CCG) and splenium (CCS) from mean diffusivity (MD) and fractional anisotropy (FA) maps for DTI analysis. Results were evaluated statistically.

Results: FA values of the temporal lobes' NAWM were found significantly different in HC, CIS and RRMS groups, but significant difference wasn't found between CIS and RRMS groups while HC and CIS, HC and RRMS groups were statistically different. FA values were significantly lower in the CCG in CIS groups, CCS in RRMS group. MD values were found significantly different in the CCG in HC, CIS and RRMS groups. MD values in the CCG between CIS and RRMS, between CIS and HC groups statistically were not different. There were significant difference between RRMS and HC.

Conclusion: DTI contribute to detect early changes in the NAWM in patients diagnosed as CIS and RRMS. So DTI can aid to follow up and management of the CIS and RRMS patients.

Key Words: Clinically isolated syndrom, relapse-remitting multiple sclerosis, diffusion tensor imaging

1-GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), sıklıkla 20-40 yaş arası genç erişkinlerde ortaya çıkan, santral sinir sistemini (SSS) çoklu lokalizasyonda etkileyen nöroimmunolojik ve nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Hastalığın gerçek mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamasına rağmen patolojisinde demiyelinazasyon bulunmaktadır. Hastalığın nedenine yönelik çalışmalar hala devam etmektedir, kabul edilen görüş MS'in santral sinir sistemi antijenlerine (myelin proteinleri) yönlendirilmiş otoimmün yanıtla sonuçlanan inflamatuvar bir hastalık olduğudur. Beyin ve spinal kord beyaz cevherinde ortaya çıkan inflamatuvar plaklar nörolojik defisitler ile kendini gösteren, hastalanma ve iyileşme dönemlerinin birbirini izlediği ataklara neden olur. Plaklar nöronal işlevlerin sağlanması için gerekli olan sinir iletisini bozar.

MS klinik olarak oldukça heterojen bir hastalıktır, optik sinir, medulla spinalis, beyin sapı, piramidal sistem, duysal sistem ve serebellar sistem klinik bulguları gözlenebilir. MS lezyonlarında manyetik rezonans görüntüleme diğer görüntüleme tekniklerine ve klinik değerlendirmelere göre daha üstündür ancak tek başına tanı kriteri olmamalıdır. MS lezyonları sıklıkla periventriküler beyaz cevher, internal kapsül, korpus kallozum ve pons lokalizasyonlarında yerleşim gösterir ancak myelinize beyaz cevher ve gri cevherde de görülebilir.

Konvansiyonel MRG sekansları ile görüntülemeyen myelinize beyaz cevher değişiklikleri manyetizasyon transfer oranları, difüzyon ölçümleri ve manyetik rezonans spektroskopisi gibi ileri MR uygulamaları ile değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol gruplarından farklılıklar gösterdiği kanıtlanmıştır (2). Yine yakın zamanda yapılmış çalışmalar, ileri MR uygulamalarından biri olan DTG ile tespit edilen kantitatif parametrelerdeki değişikliklerin de histopatolojik doku hasarını yansıttığını göstermiştir (3).

Bizim çalışmamızda optik sinir ya da medial longitudinal fasikül tutulumu olan KİS ve RRMS hastalarındaki normal görünen beyaz cevher değişiklikleri DTG ile değerlendirmek amaçlanmıştır. Çalışmamız fraksiyonel anizotropi (FA) ve ortalama difüzyon (OD) değerleri gibi parametreler kullanılarak tanımlayıcı retrospektif bir çalışma olarak planlanmıştır ve normal görünen beyaz cevher ve korpus kallozumdaki hasarı göstermek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

MS daha çok genç erişkinlerde görülen, genellikle ataklar ve düzelmeler ile seyreden, genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin tetiklediği otoimmün mekanizmalar yoluyla gelişen, SSS'nin demiyelinizan ve dejeneratif kronik bir hastalığıdır (1). Sıklıkla genç erişkinlerde görülür. 20-40 yaşları arasında en sıktır. 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra görülmesi nadirdir. Kadın/erkek oranı 1.4/3.1 dir. Başlangıç yaşı geç olan hastalarda, cinsiyet oranı eşit olarak bildirilmektedir (3). Hastalığın görülme sıklığı ırka ve coğrafyaya göre değişiklik gösterir. Coğrafi açıdan bakıldığında kutuplar dışında; prevalansın ekvatorдан uzaklaştıkça orantılı olarak arttığı, ılıman ve soğuk iklim kuşağında daha sık görüldüğü gözlenmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ekvatora yakın düşük risk bölgelerinde de yüksek prevalans ve insidans oranları tespit edilmiştir (4). MS hastalığı açısından beyaz ırk yüksek risk altındayken siyah ırk ve Asyalılar daha düşük risk oranlarına sahiptir (3). Prevalansın, farklı coğrafi bölgelerdeki değişkenliği, çalışmaların göçmenler üzerinde odaklanmasına neden olmuştur (5). Bu çalışmalar, çevresel faktörlerin, genetik faktörler sabitken, MS riskine etkileri açısından kanıt sağlamaktadır. Bunun yanında göç yaşının da önemli olduğu vurgulanmakta; 15 yaşın altındaki göçmenlerde, prevalansı yüksek bölgeden, daha düşük prevalanslı bölgeye göç halinde MS riskinin düştüğü gösterilmektedir (3,5). Ailesel sıklık ve dağılım birçok genin yatkınlığa katkıda bulunduğunu gösterir. Aile çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde %26, çift yumurta ikizlerinde ise % 2,5 diğer kardeşte görülme oranı saptanmıştır (6).

Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen MS'in etiyolojisi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Genel olarak kabul gören görüş, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı ve karmaşık etkileşimlerinin etiyolojiden sorumlu olduğudur. MS'e genetik olarak yatkın bir bireyin olasılıkla prepubertal dönemde spesifik ya da nonspesifik bir ajanla karşılaşması sonucu bir immun aktivasyonun olduğu düşünülmektedir. Genetik çalışmalar bu yatkınlığın olasılıkla 6. kromozomun kısa kolunda yerleşik HLA-DR DQ bölgesine yakın genlerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Birincil enfeksiyondan yıllar sonra yeni bir enfeksiyon bu otoimmün olayı tetiklemekte ve SSS'ne sınırlı ve spesifik bir otoimmün hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bir başka görüş ise, SSS'inde zaman zaman alevlenmelerle yeni demiyelinizasyonlara yol açan persistan bir viral enfeksiyon ya da T hücre aktivitesinin olduğudur. Bilinen tek gerçek, myelin proteinleri Myelin Basic Protein (MBP), Myelin

Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG), Myelin-associated Glycoprotein (MAG), Proteolipid Protein (PLP) basta olmak üzere SSS'nin birçok yapı tasının (S 100 beta, stres proteinleri) bu immun atağın hedefi olduğudur (7). MS'de süpresör CD8 + T hücreleri azalır. Antikor oluşturan B hücreler de aktive olurlar. BOS'ta IgG sentez hızı ve miktarı artar. Bazı klonlar aktive olduğundan yanıt oligoklonaldır. Perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu karakteristikdir (3).

MS lezyonlarının histopatolojisi, fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon ve reaktif astroglizisdir. Aksonlar görece korunmuş olsalar da, son dönem çalışmaları, başlangıçtaki inflamatuvar demiyelinizasyon sırasında bile immün moleküllerin akson zedelenmesi ve onun klinik yansıması olan özürlülüğten sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır (5). Akson hasarının mekanizmaları büyük oranda bilinmemektedir ancak bu zedelenmenin en az iki mekanizma ile olacağı bildirilmiştir. Birincisi; aktif lezyonda, inflamatuvar etkilerin, özellikle de makrofajlar tarafından salınan serbest radikallerin, sitokinlerin ve proteolitik enzimlerin direkt olarak akson zedelenmesine neden olduğudur (8). İkincisi ise eğer lezyonda aksonal kesilme olursa, bunun sonucunda normal görünümlü beyaz maddede Wallerian dejenerasyon gelişebileceğidir. Aksonun korunmasının Wallerian dejenerasyonunu engellediğine ve kısmi remiyelinizasyon da, zedelenmiş aksonların etrafında olduğuna inanılmaktadır (1). Bu mekanizmalardan bağımsız olarak, aksonal hasarın MS'te primer olarak da ortaya çıkabileceği de tartışılmaktadır (9).

MS'te çok sayıda, boyutları değişken, sınırları keskin, yuvarlak, oval veya düzensiz şekilli demiyelinizan lezyonlar (plaklar) görülür (5). Plakların en sık izlendiği bölgeler, yan ventrikül çevresi (özellikle nukleus kaudatus ve korpus kallozum arası), 4.ventrikül tabanı ve tavanı, optik sinir, pons, akuaduktus Silvii çevresi ve medulla spinalistir.

Kafa travması ve disk ameliyatının hastalığı tetikleyici olduğu düşünülmektedir. Fakat bu konuda geniş çaplı araştırmalar yoktur. Diğer tetikleyici faktörler gebelik, viral enfeksiyonlardır. Aşıların tetikleyici rolleri konusunda kesin bir delil yoktur. Ruhsal travmalardan sonra hastalığın ortaya çıktığını veya yeni bir atak başladığını hastaların birçoğu iddia etmektedir (1).

2.1. Klinik Bulgular

MS hastalığının kliniğinde, hastalığın süresi, alt tipi ve lezyonların yerine göre farklılık gösteren birçok semptom bulunabilir. Bazı semptomlar kısa süreli ve geri dönüşlü iken, bazıları daha kalıcı, hatta özürlülük nedeni olabilirler (5). Görme bozuklukları, nistagmus, dizartri, vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma, ataksi ve intansiyonel tremor, bir ya da birkaç ekstremitede güçsüzlük, spastisite ve mesane problemleri ortaya çıkabilir. Tüm bu bulgular MS için nonspesifiktir. Hastaların %30'unda başlangıç belirtisi görme ile ilgilidir. Görme keskinliğinde azalma, renkli görme kaybı, optik disk bulguları, görme alanı defektleri, diplopi, osilopsi yanında pupil anomalileri de saptanabilmektedir (3,5). Nistagmus ile sonuçlanan internükleer oftalmopleji ve Lhermitte belirtisi (aktif ya da pasif boyun fleksiyonu sonrasında sırtta aşağı doğru hissedilen elektriklenme hissi), MS düşündürülen belirtilerdir. Bir ya da daha fazla ekstremitede ani gelişen parestezik yakınmalar, güçsüzlük veya duyu kusuru %50 hastada başlangıç belirtisi olabilir. Motor belirtiler sonrasında spastisite ve buna bağlı özürlülük ortaya çıkabilir. MS hastalarında ağrı yakınması olabilir. Paroksizmal ağrılı belirtilerin ortaya çıkış oranı %10'dan azdır ve trigeminal nevralji en iyi bilinenidir. Seksüel işlev bozuklukları, duyu durum bozuklukları, yorgunluk yakınmaları görülebilir. Bazı hastalar bellek, yoğunlaşma ve diğer mental becerilerde güçlük çekerler ve bunlar MS hastalarında bilişsel tutulumu yansıtır. MS santral sinir sisteminde pek çok yeri farklı ya da eşzamanlı olarak etkileyebilen bir hastalıktır. Yine de birbirinden ayırt edilebilecek altı klinik tip tanımlanabilir (1,6).

2.1.1. Relaps ve remisyonlar ile giden MS (RRMS)

Bu klasik form genellikle tam ya da tam olmayan düzelme ile sonuçlanan ağır bir atak ile başlar. MS hastalarının yaklaşık %70'i bu seyri izlemektedir. İlerideki ataklar tahmin edilemeyen aralar ile ortaya çıkar. Her bir ataktan sonra hastaya ait özürlülük giderek artabilir. İlerleyen dönemde bu tipin sekonder progresif forma dönebilme eğilimi vardır.

2.1.2. Primer progresif MS (PPMS)

Hastalık herhangi bir düzelme izlenmeksizin sürekli ilerleyici bir gidişe sahiptir. Progresyon hızı değişkendir. En ağır formunda hastalık birkaç yıl içinde ölümle sonuçlanabilir. Tersine daha kronik yavaş ilerleyici formlarında iyi huylu gidiş benzeri bir seyir olmaktadır.

2.1.3. Sekonder progresif MS (SPMS)

Erken dönemli relaps ve remisyonlar ile giden klinik form ortalama 5-6 yıl sonra sıklıkla bu forma dönüşebilmektedir. Ataklardan tam düzelme olmaksızın her bir atakta eklenen özürlerle hastanın kısıtlanması giderek artmaktadır.

2.1.4. Relapsing progresif MS (RPMS)

Bu durumda ilerleyici gidişe sahip hastalarda tabloya eklenen ve belirgin düzelme ile sonuçlanmayan ataklar izlenmektedir.

2.1.5. Benign MS

Hastaların %20 sinde iyi huylu gidiş söz konusudur. Bu tabloda ilk belirtiler başladıktan 10 yıl sonra hastalarda tam is gücü mevcut olup bağımsız hareket edebilmektedirler. Bu hastalar MS nedeni ile kısıtlanmazlar. Yalnızca hafif belirtiler ile tüm hayatlarını geçirebilirler. Ortalama ilk beş yılı iyi huylu geçiren hastaların gidişlerinde sonraki yıllar için iyi gidiş beklentisi yüksek orandadır. Benign formun varlığı hastalarda belirtilerin başlama tarihinin kaydedilmesinin önemini yansıtmaktadır.

2.1.6. Spinal tutulumla giden sekli (Nöromyelitis optika)

Diğer bir adı Devic Hastalığı olan bu formda başlangıçtan beri spinal kord tutulumuna ait belirtiler mevcut olup daha çok ilerleyici gidiş söz konusudur. Medulla spinalis lezyonlarının varlığı prognostik açıdan olumsuz kriter sayılmaktadır. Tekrarlayan atakları olan hastalarda uzun dönemde nörolojik kayıp daha ağır olabilmektedir. Vakaların %50lik bir

kısmı ilk bir kaç ay içerisinde hayatını kaybeder. Devic Hastalığı ile MS arasındaki ilişki tartışmalıdır.

2.1.7.Klinik izole sendrom (KİS)

Multipl sklerozun ilk atağı veya idiopatik olarak görülebilen merkezi sinir sistemindeki tek ya da birçok bölgeyi etkileyen, en az 24 saat süren demiyelinizan sendromlara klinik izole sendromlar adı verilir (KİS). Tipik örnekler olarak optik nörit, transvers miyelit veya beyin sapı sendromlarıdır. Bu grup olgularda hastalık MS'in habercisi olabileceği gibi monofazik de kalabilir. MR ve BOS bulguları normal ise MS gelişme riski düşüktür. İsveç'te yapılan bir çalışmada optik nörit atağı geçiren hastaların 15 yıllık takipte MS gelişme riski %40 olarak saptanmıştır. BOS'ta pozitif bulgu saptananların riski %49 iken BOS negatif saptananlarda risk %23 idi. Tekrarlayan ON ataklarının MS gelişme riskini arttırdığı bulundu (10).

KİS hastalarının MS'e dönüşüm riskini belirlemek amaçlı hastaların klinik ve MR bulgularına göre 2008 yılında Miller Konsensüs raporu hazırlandı. Ancak incelenen MR parametrelerinin hiç biri takipte klinik olarak kesin MS tanısı alacak olan hastaları tahmin edememektedir (11). MS hastalarının %85'i KİS ile başvurmaktadır (12).

CHAMPS (The Controlled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study), ETOMS (Early Treatment of MS) ve ONTT (Kuzey Amerika Optik Nörit Çalışması) çalışmalarında ikinci atak geçirme oranları sırasıyla %38, %45 ve %17 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda başlama biçimi multifokal olanların MS'e dönüşüm riskinin fazla olduğu bulunmuştur. İnterferon beta 1-a ve 1-b tedavilerinin KİS olgularında klinik kesin MS'e dönüşüm etkileri incelenmiş ve yüksek riskli KİS olgularında erken dönemde koruyucu tedavi başlanması gündeme gelmiştir (13,14).

2.2. Tanı

MS tanısı için spesifik bir test bulunmamaktadır. Tanı klinik bulgulara dayanmakla birlikte para klinik testler, özellikle de MRG incelemesi tanının konulmasında çok yardımcı olmaktadır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve uyarılmış potansiyel incelemeleri de tanıya yardımcı olmaktadır.

İlk kayda değer kriter tanımlaması Schumacher ve arkadaşları tarafından 1965 yılında yapılmıştır. Uyan kriterin sayısına göre klinik kesin, muhtemel ve olası olmak üzere sınıflandırılmıştır (15).

1983 yılında Poser Başkanlığında toplanan komite MS tanı kriterlerini yeniden tanımlamıştır (16). Schumacher kriterlerinden en önemli farkı uyarılmış potansiyeller ve BOS incelemeleri gibi laboratuvar bulgularının kriterler içerisine sokulmasıdır. MR ile tespit edilen lezyonların zaman ve alan içerisindeki dağılımları kesin tanıda çok büyük önem taşımaktadır. MRG’de MS’e özgü olabilecek lezyon dağılımını belirleyebilmek ve MR kriterlerini oluşturmak amacı ile Paty, ardından Fazekas ilk MRG kriterlerini ortaya koymuşlardır. Buna göre MRG’de çapı 6 mm’den büyük beyaz cevher lezyonları, infratentorial plaklar, lateral ventriküllere bitişik ovoid lezyonlar belirlenmeli ve lezyonların en az üçünün bu kriterlerden ikisini karşılıyor olması gereklidir (17).

2000 yılında Londra’da toplanan Uluslararası MS Paneli ile Barkhof ve ark ile (18) Tintore ve arkadaşlarının (19) yaptığı çalışma ve kriterler esas alınmıştır. 2001 yılında klinik bulgular ile MR bulgularının birleştirildiği Mc Donald kriterleri oluşturulmuş ancak McDonald kriterlerinin de özellikle PPMS tanısında bazı tanı güçlüklerine yol açması üzerine 2005 yılında gözden geçirilmesi yapılmış ve düzeltilmiş McDonald kriterleri olarak yayınlanmıştır (20).

3. DİFFÜZYON TENSÖR MR GÖRÜNTÜLEME

3.1. Tarihçe

Paul Lauterbur’ un 1973 yılında MR görüntülemenin temel ilkelerini ve görüntü elde etme yöntemlerini açıklamasının ardından 1985’te Bushel ve Taylor, diffüzyon MR ile MR görüntüleme tekniğini birleştirip diffüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniğini geliştirdiler. 1994’te, Basser ve arkadaşlarının, diffüzyon verisini birden fazla yönde ölçen, diffüzyon tensör görüntüleme adı verilen bir görüntüleme yöntemi ortaya koydular. Bu yöntemde tensör isminin verilmesi difüzyonun yön ve boyut bilgisi içermesinden kaynaklanmaktadır. Tensör esas olarak matematiksel bir terim olup çok boyutlu verinin simgelenebildiği geometrik bir ifadedir. Difüzyon tensör görüntüleme yöntemi kez ilk 1996 yılında Pierpaoli ve ark. tarafından klinik bir uygulamada kullanılmıştır (20,29).

3.2. Diffüzyon ağırlıklı MR ve Diffüzyon Tensör MR görüntüleme

Diffüzyon ağırlıklı MR, moleküllerin tek bir yöndeki diffüzyon hız bilgisini gösteren bir yöntemdir. Moleküllerin diffüzyon hareketi MR sinyalinde kayba yol açar ve bu kaybın oranı diffüzyon hızını gösterir. Diffüzyon tensör görüntüleme tekniğinin temelinde ise su moleküllerinin diffüzyon hızının ve yönünün ölçülerek doku yapısının saptanması vardır(30).

Moleküler diffüzyon 1827de Robert Brown tarafından bulunan, moleküllerin ortamda rastgele yaptığı ısı bağımlı üç boyutlu serbest hareketini içeren fiziksel bir süreçtir. “Brownian Hareket” olarak da adlandırılan bu hareket ideal ortamda kendiliğinden başlar ve devam eder. Bir sıvıdaki diffüzyonu etkileyen bazı faktörler söz konusudur. Bunlar molekül ağırlığı, moleküller arası ilişki (viskozite) ve ortam ısısıdır. Dokudaki hücresel yapı, kompartımanlar ve engeller yaratıp moleküllerin hareketi etkiler. Canlı dokuda bağımlı olmayan su molekülleri ortalama 50 msnlik diffüzyon süresince yaklaşık 10 pm yol kat eder. Bu süreçte hücre membranı ve makromoleküllerle etkileşir ya da içinden geçer [1].

Diffüzyon birimi mm^2/s dir ve (D) ile simgelenmektedir. MR ile ölçülen diffüzyon katsayısı “görünür diffüzyon katsayısı” (apparent diffusion coefficient, ADC) ile tanımlanır. Bunun nedeni inceleme süresince molekülün gerçek diffüzyonunu değil, verilen ölçüm süresi içinde molekülün hücresel engellerle ilişkisini göstermesidir. Diffüzyon MR incelemelerinde, diffüzyona duyarlı gradientler kullanılarak moleküllerin diffüzyon hızını ölçmek mümkündür. Bu gradientlerin süresi ve gücü (b) etkeni olarak tanımlanır ve birimi s/mm^2 'dir. b etkeni, görüntüdeki diffüzyon ağırlığını gösterir. B değeri sıfıra yaklaştıkça görüntülerdeki diffüzyon etkisi azalır ve görüntü T2 ağırlıklı olarak elde olunur. b değeri arttıkça görüntüdeki diffüzyon etkisi artış göstermektedir (32).

Moleküller manyetik alandan diffüze olurken, geri dönüşümsüz spin değişimi olur ve bu MR'da sinyal kaybı ile sonuçlanır. ADC değerinin hesaplanması için diffüzyona duyarlı gradientlerle $b=0$ durumunda iki ayrı inceleme yapılmalıdır. Bu iki inceleme arasındaki sinyal kaybının miktarı o gradient yönündeki diffüzyona eşittir (32).

Diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde elde olunan diffüzyon değerleri yalnızca uygulanan gradient yönündeki değerlerdir. Ancak moleküler diffüzyon üç boyutlu bir harekettir. Bu hareketin vokseldeki ortalama diffüzyon büyüklüğünü ve yönünü hesaplamak için en az üç ortogonal planda ölçüm yapmak gerekmektedir. Voksel içindeki su moleküllerinin yer değiştirme miktarı moleküllerin içinde bulunduğu ortamın özelliklerine bağlıdır. Bu

prensipten hareketle diffüzyon katsayısının biyolojik dokuların yapısını ve mimarisini yansıtan bir parametre olduğu açıktır (33).

Serbest su moleküllerinin diffüzyonu tüm yönlere eşittir ve buna “izotropik diffüzyon” adı verilir. BOS’ta su moleküllerinin izotropik diffüzyon gösterdikleri kabul edilmektedir. İzotropik diffüzyonun baskın olduğu dokularda, diffüzyon karakteristiklerini ADC gibi tek bir birim ile tanımlamak yeterlidir (34).

Moleküler diffüzyon her zaman her yönde aynı büyüklükte olmayabilir. Bu ortamın fiziksel şartlardan ya da anatomik engellerden kaynaklanabilir. Bu durum “anizotropik diffüzyon” kavramı ile açıklanmaktadır. SSS’de diffüzyon hücre membranları, makromoleküller, lifler, miyelin kılıfları ve traktuslar tarafından sınırlandırılabilir. Sinir hücrelerindeki anizotropik diffüzyon için en önemli engel oldukça sıkı paketlenmiş myelin membranlarıdır. Bu durum beyaz cevherdeki su moleküllerinin diffüzyonunu traktuslara dik olan yönlerde paralel olan yönlerden daha fazla kısıtlanmasının temelini oluşturur. Beyaz cevher traktuslarında aksonların yoğunluğu, ortalama akson çapı, myelin kılıf kalınlığı ve traktusların yönleri gibi parametreler o dokudaki diffüzyonu etkileyen en önemli parametrelerdir. Bu değere bakılarak SSS’de traktusların yapısı ve dokuların mikromimarisini hakkında yorum şansı bulunabilir (35).

Anizotropik diffüzyonun baskın olduğu sinir hücreleri ve kas lifleri gibi dokularda diffüzyonun özelliklerini tanımlamakta ADC gibi tek bir yöndeki diffüzyon büyüklüğünü gösteren bir parametre yetersiz kalmaktadır. Bu durumda her yöndeki diffüzyon ve bunlar arasındaki ilişkiyi tanımlamak için başka bir parametreye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyaç matematiksel bir işlem sonucu elde olunan en az üç planda tanımlanan bir vektör biçiminde gösterilen tensör kavramı ile giderilmiştir(36). Bir vektörün voksel içindeki yönelimini belirlemek için en az üç plandaki bileşenleri bilinmelidir. Bu bileşenleri belirlemek için üçün ikili kombinasyonu sonucunda ortaya çıkan en az altı tane ayrı planda diffüzyon ölçümü yapılması gerekmektedir. Bu ölçümler sonucunda elde edilen vektöre “diffüzyon tensor” adı verilmektedir. Bir başka deyişle diffüzyon vektörü şeklinde tanımlanabilir. Diffüzyon tensor 3x3’lük bir matrikste de şematik olarak tanımlanabilir.

$$D_{xx} \quad D_{xy} \quad D_{xz}$$

$$D = \begin{matrix} & D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} & D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{matrix}$$

$$D_{zx} \quad D_{zy} \quad D_{zz}$$

Bu dikey matriks (ortogonal matriks) planlardaki diffüzyon gradientleri arasındaki ilişkiyi tanımlamak için kullanılır. Bu matriksteki diyagonal elemanlar (D_{xx} , D_{yy} ve D_{zz}), ana yönlerde uygulanmış gradientler ile ölçülen diffüzyon katsayılarını ifade etmektedir. Diğer elemanlar (D_{xy} , D_{yx} , D_{xz} , D_{zx} , D_{yz} ve D_{zy}) ise diğer yönlerdeki diffüzyon katsayılarını ifade etmektedir. Matriks sistemindeki eşit değerleri ifade eden simetri kavramına (ortogonal matriks kavramı) göre $D_{xy}=D_{yx}$, $D_{xz}=D_{zx}$, $D_{yz}=D_{zy}$ olarak kabul edilir. Bu durum matrikste eşit olan değerleri tek bir ölçümle yapabilmeyi sağlar. Bu sayede dokuz yerine altı değerin belirlenmesi için altı tensör ölçümü yapılması gerekmektedir. Bu matriksteki üç ana yöndeki özgün (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}) diffüzyon değerlerine “eigen değerleri”(eigen values) (λ_1 , λ_2 , λ_3) adı verilmektedir ve her değer “eigen vektör” (ϵ_1 , ϵ_2 , ϵ_3) ile tanımlanan bir vektörü vardır. En büyük eigen değer ve vektör, o vokseldeki ana diffüzyon yönünü belirler. Bu değer benzer şekilde 3x3 lük bir matrikste tanımlanır.

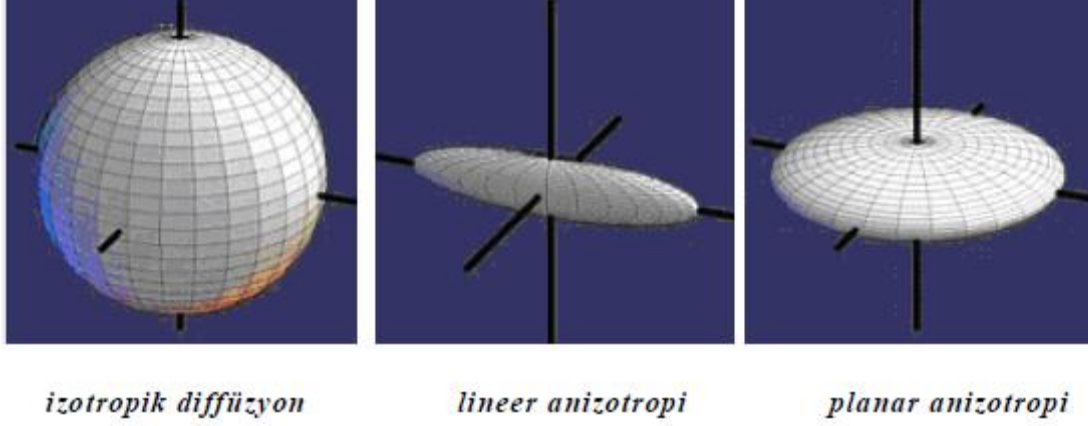
$$\lambda_1 \quad 0 \quad 0$$

$$E = \begin{matrix} & & \lambda_2 & 0 \\ 0 & \lambda_1 & & \\ 0 & 0 & \lambda_3 & \end{matrix}$$

$$0 \quad 0 \quad \lambda_3$$

Diffüzyon tensör verilerini göstermek için diffüzyon elipsoidleri kavramı ortaya konmuştur. (Resim 3). Elipsoidler moleküllerin kapladığı üç boyutlu alanı temsil etmekte, biçimleri üç ana yöndeki eigen değerleri ve eigen vektörlerinden hesaplanan tensöre göre yapılanmaktadır İzotropik diffüzyon varlığında tensör simetrik olacağı için küresel bir biçim elde edilecektir ve elipsoid ortaya çıkmayacaktır. Elipsoid kavramından sadece anizotropik diffüzyon varlığında söz edilebilir. Elipsoidin basıklığı diffüzyonun anizotropisiyle doğru orantılıdır. Elipsoidin uzun aksı eigen vektörlerinden en büyük olanla paralel yöndedir (37).

Tensörlerin geometrik biçimi, beyin dokusundaki yapıyı göstermekte olup elipsoidin aksı o vokseldeki beyaz cevher yolaklarına paralel konumdadır.



Resim 1: Elipsoidlerle gösterilen diffüzyon biçimleri: eigen değerler elipsoidin yarıçapını, eigen vektörler ise aksın yönelimini gösterir.

Diffüzyon tensor ölçümleri ortalama diffüzyon, diffüzyonun ana yönü ve anizotropi derecesi gibi değişik matematiksel işlemler sonucunda elde olunan değerlerle her vokseldeki doku mimarisini gösteren üç temel parametre sunar (37,38). Diffüzyonun ana yönü, diffüzyon vektörlerinin en büyüğü tarafından belirlenir. Ortalama diffüzyon (OD) ise ana eigen değerlerinin ortalaması alınarak hesaplanır ve bu değer izotropik diffüzyonu en iyi tanımlayan veridir.

$$OD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Tanımlanan parametreler tensörden türetilen parametrelerdir ve tensörün formülü şu şekildedir (39).

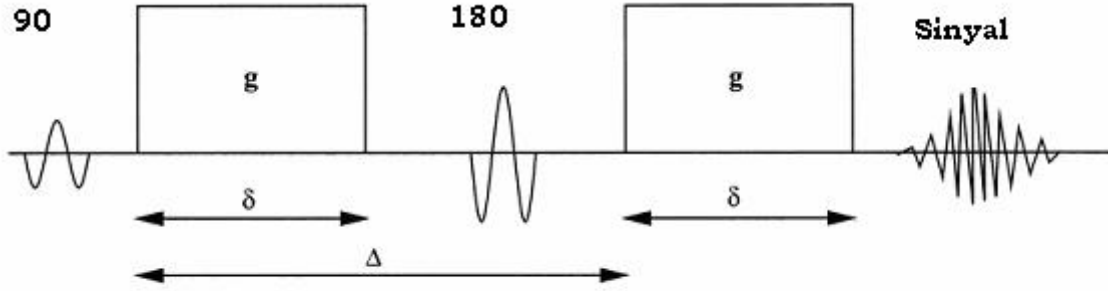
$$Tr(\mathbf{D}) = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} \quad (30)$$

Anizotropik dokularda ortalama diffüzyon katsayısı yetersiz kalabilmektedir. Bu durumda “fraksiyonel anizotropi” (FA) kavramı ortaya konmuştur. FA değeri 0 ile 1, arasında değişmektedir ve şu şekilde hesaplanır (39-40).

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \left(\frac{\alpha_1 - \lambda)^2 + \alpha_2 - \lambda)^2 + \alpha_3 - \lambda)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2} \right)}$$

3.3. Diffüzyon Tensör verilerinin elde edilmesi

Tüm MR sekansları moleküler diffüzyona bir dereceye kadar duyarlı olmakla birlikte diffüzyon ağırlıklı MR görüntüleme için özel sekanslar kullanılmaktadır. Stejskal ve Tanner gradient eko ya da spin eko sekanslara, ters yönlü iki gradient eklenerek ekleyerek diffüzyona daha duyarlı bir sekans elde etmiştir (32).



Şekil 2: Diffüzyon ağırlıklı spin eko Stejskal-Tanner görüntüleme puls sekansı: Uygulama süresi δ ve uygulama aralığı Δ olan, diffüzyon gradientleri (g) her TE/2 zaman diliminde uygulanmıştır.

Bu sekans ile birbirine zıt yönlü kullanılan gradientler sonrasında faz farkının ortadan kalkması beklenmektedir ancak yer değiştiren protonlarda faz farkı ortadan kalkmayacaktır. Bu faz farkı sinyal farkı şeklinde ortaya çıkacaktır ve formülü şöyledir (41).

$$S = S^{\circ} \exp(-bD)$$

Bu formülde sinyal farkı diffüzyona duyarlı sekans ile S° ise $b=0$ durumundaki diffüzyonun sinyal değerini belirtir ki bu diffüzyonun etkisi olmadan gerçekleştiğini ifade eder. B değeri ise şu formülle hesaplanır:

$$b = (\gamma G \sigma)^2 (\Delta - \sigma/3)$$

Bu formülde γ giromanyetik oranı, G gradient gücünü, σ gradient süresini, Δ ise gradiyentler arasındaki süreyi simgelemektedir.

Bu formüllerden de anlaşılabileceği gibi, sinyal D' 'ye ve b değerine bağlı olarak azalacaktır. Hızlı diffüzyon gösteren moleküllerde D değeri daha büyük olduğu için sinyal kaybı daha fazla; yavaş diffüzyon gösterenlerde ise sinyal kaybı daha yavaş olacaktır (42).

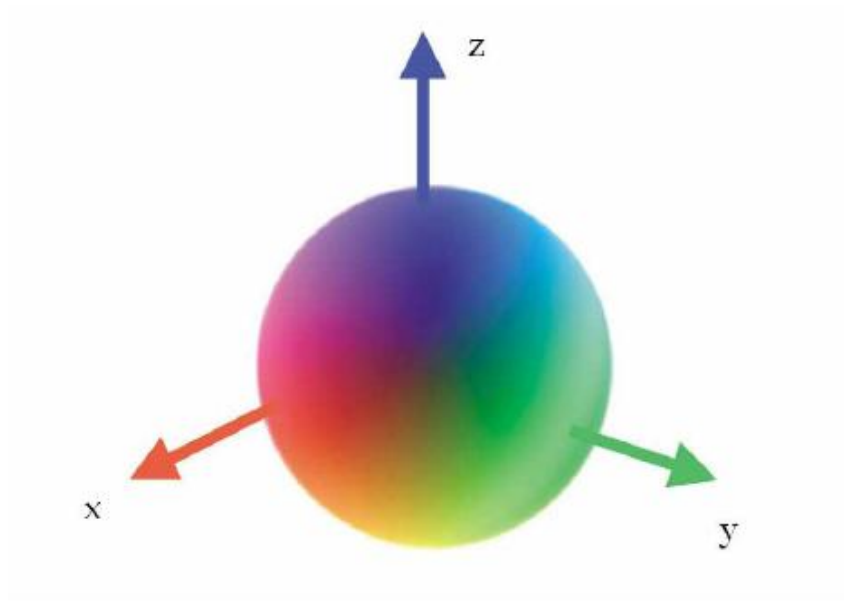
Diffüzyon ilke olarak her MR sekansına eklenebilmektedir. Diffüzyon ağırlıklı sekanslar harekete karşı hassastır. Moleküllerin hareketleri ölçmek için kullanılan bu sekanslarda, hasta hareketi, solunum, pulsasyon görüntü niteliğinde düşmeye yol açmaktadır. Bu problemi ortadan kaldırmak amacıyla hızlı görüntü alınmasına olanak sağlayan eko-planar görüntüleme (echo-planar imaging- EPI) sekansları tercih edilir. EPI sekansında, görüntüleme tek bir RF pulsu ile oluşturulmaktadır ve bu nedenle en hızlı görüntüleme yapılabilen sekanstır. EPI sekanslarında sinyal/gürültü oranı düşüktür ve oranı arttırmak için ya eksitasyon sayısını arttırmak ya da inceleme çözünürlüğü azaltmak gereklidir. Eksitasyon sayısı arttırılırsa inceleme süresi uzayacaktır, çözünürlüğü azaltmak ise veri kaybına neden olacaktır. Yüksek manyetik güçlü sistemler daha hızlı inceleme ve yüksek sinyal/gürültü oranı sağlar ancak klinik uygulamada çoğunlukla 1.5T cihazlar kullanılmaktadır. FA değerinin doğru olarak hesaplanabilmesi için sinyal/gürültü oranının en az 10/1 olması gerekmektedir (43).

Tensör değerinin hesaplanması için, daha önce belirtilen diffüzyon değerinin hesaplanması amacıyla yapılan en az altı ölçüme ek olarak b değerinin sıfır olduğu anda bir ölçüm daha olmak üzere yedi ölçüm yapmak gereklidir. Bu değer asgari sayıdır ancak yön sayısının arttırılmasının daha simetrik tensörlerin hesaplanması, gürültünün azaltılması ve traktografinin optimal düzeyde yapılabilmesine olanak sağlar.

3.4. Diffüzyon Tensör verilerinin görüntülenmesi ve işlenmesi

Diffüzyon tensörün verilerini görüntülemek amacıyla çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlardan biri renk kodlu gösterimdir. (Şekil 3). Bu yöntemde x,y,z yönündeki ana eigen vektör bileşenleri kırmızı-yeşil-mavi renk skalasındaki renklerden biriyle eşleştirilir. Rengin parlaklığı ise FA değeri ile doğru orantılıdır. En sık yapılan eşleştirme kırmızı ile sağdan sola,

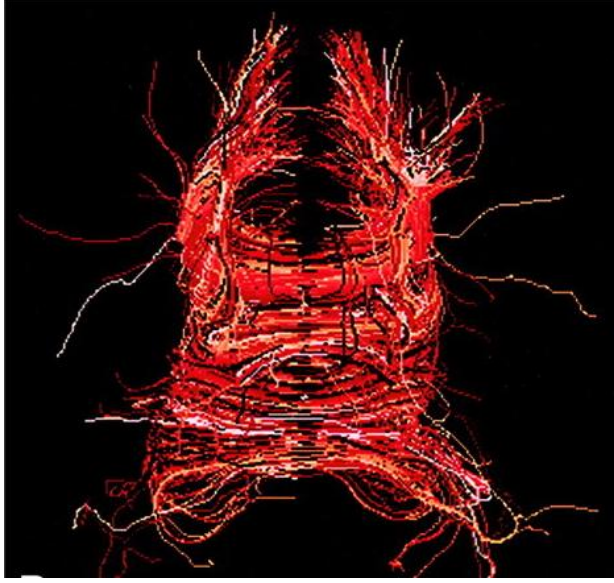
yeşil ile anterior-posterior ve mavi ile süperior-inferior doğrultulardaki vektörleri eşleştirmedir (44).



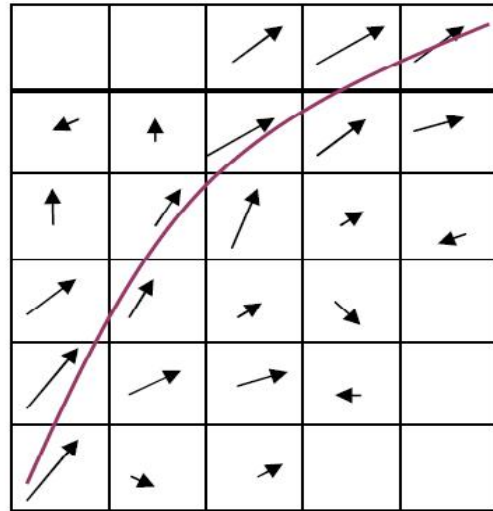
Şekil 3: Diffüzyon tensörlerin renklerle gösterimi

Diğer bir yöntem ile her vokseldeki anizotropi yönü ve düzeyi geometrik biçimlerle belirtilebilir. Bu biçim ok, ellipsoid ya da her ikisinin kombinasyonu şeklinde olabilir (45).

Diffüzyon tensör verileri traktusların dağılımını gösterecek biçimde, traktografi olarak da gösterilebilir (Resim 4). Bu yöntemin temeli her vokseldeki diffüzyon tensörünün o vokseldeki traktus yönü ile paralel olduğu varsayımına dayanır.(Resim 5).



Resim 4: Korpus kallosumdan geçen yolların traktografi ile görüntülenmesi (46)



Resim 5: Voksellerdeki eigen vektörlerin yönü göz önüne alınarak yolağın uzanımının tahmin edilmesi

Diffüzyon tensör görüntüleme verilerinin hesaplanmasında, manuel olarak çizilen “region of interest” (ROI) ya da “voksel based morfometri” (VBM) gibi yöntemler mevcuttur. ROI yöntemi, kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alanın araştırmacı tarafından çizilmesine dayanır ve bu alan dışındaki alanlar karşılaştırmanın dışında bırakılır. Ancak bu yöntemin kısıtlılıklarının başında intraobserver ve interobserver tutarsızlık ihtimalidir. Bir diğer problem ise ölçüm yapmanın çok zaman almasıdır. Bu kısıtlılıklar çok sayıda hasta sayısına

sahip gruplarda değerlendirme yapmayı zorlaştırmaktadır. Yalnızca ilgilenilen bölgenin çalışılması da ROI yönteminin kısıtlılıklarından bir başkasıdır.

VBM yönteminin temelinde görüntülerindeki tüm voksellerin diğer görüntülerdeki aynı koordinatta bulunan vokseller ile karşılaştırılması yatar. Bu kural aynı koordinatlardaki bir vokselin tüm görüntülerde aynı anatomik bölgeye uymasını gerektirmektedir yani bir hastada, x, y ve z koordinatları ile tanımlanan bir voksel her hastanın görüntülerinde aynı koordinatlarda yer almalıdır. Bu kuralın bozulması analizin yanlış sonuçlanmasına yol açar. MR görüntülerinin bilgisayar ortamında normalize edilmesi bu uyumu sağlar ve aynı düzeyden geçen tüm görüntüler aynı anatomik haritaya uyar. Böylece karşılaştırma sırasında ortaya çıkabilecek yanlış eşleşmeler engellenmiş olur.

VBM daha önceden çalışılmamış bölgelerdeki değişimleri çalışmaya olanak tanıyan bir yöntemdir. ROİ ile ölçüm tekniğine göre daha fazla sayıdaki hasta gruplarında çalışma imkanı sağlar. Ancak ROİ tekniğini herhangi bir istasyonda yapmak mümkün iken VBM tekniği için özel bilgisayar programları gerekmektedir. Teknik imkânlara, hasta sayısına ve çalışılmak istenen bölgeye göre ROİ ya da VBM yönteminden biri tercih edilebilir (47).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi MR Ünitesinde Nisan 2010 – Haziran 2011 tarihleri arasında Nöroloji ABD tarafından optik sinir ya da MLF tutulumu saptanan MRG ve Diffüzyon Tensor görüntülemeleri yapılmış hastalar dahil edilmiştir. Kontrol amacı ile aynı yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyinde olan, yapılan nörolojik muayenesinde patoloji saptanmayan, nöropsikolojik hastalığı olmayan ve çekilen kranial MR incelemelerinde patoloji saptanmayan kontrol grubu alınmıştır.

DÜTF Etik Kurulu'ndan araştırmaya yönelik etik kurul izni alınmıştır (DÜTF Etik kurulu onay tarihi: 10-06-2013, protokol numarası: 1038GOA 2013/21-02).

4.1. Hasta Seçimi

Çalışmamızda RRMS tanısı ile takip edilen 29 hasta (19 kadın 10 erkek), KİS tanısı ile takipli 10 hasta (7 kadın, 3 erkek) ve kontrol grubunu oluşturan 13 sağlıklı kontrol (7 kadın 6 erkek) grubunun DTG leri değerlendirilmiştir.

-Hastaların yaşları 19 ile 57 arası değişmekte olup, ortalama yaş 33 idi,

-KİS tanılı hastaların atakları optik nörit (n=8) ya da MLF (n=2) tutulumu ile seyreden internükleer oftalmopleji idi.

-Hastaların tanı konulduğu dönemde MRG çekiminden önce DÜTF Nöroloji bölümü tarafından nörolojik muayeneleri yapıldı.

4.1.1. Çalışmaya dâhil olma kriterleri

Çalışmamıza dâhil olan RRMS ve KİS'li hastalar Modifiye Mc-Donald kriterlerine göre tanı almıştır.

KİS tanısı ile takip edilmekte olan 10 hastanın lezyon varlığını göstermek amacı ile yapılan kontrol MRG sekanslarında hiçbir hastada yeni lezyon saptanmamıştır.

Her iki hasta grubunda da klinik ataktan MRG çekimine kadar olan sürede kortikosteroid tedavisi almamış olması ve KİS hastalarında immunomodulator tedavi almamış olması göz önünde bulundurulmuştur.

4.1.2. Çalışma dışı tutulma kriterleri

İlk ataktan en az 1 ay sonra çekilen kontrol T2 ağırlıklı Kranial MR sekanslarında McDonald zamanda yayılım kriterlerine göre MS kriterlerini dolduran ve Kranial MRG' de serebral ve/veya serebellar atrofisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bir diğer çalışma dışı bırakma kriteri ise MRG çekim parametrelerinin uygun olmamasıdır.

13 kişilik kontrol grubunda lezyon varlığını araştırmak amacı ile yapılan MRG incelemelerinde patolojik sinyal intensitesi, serebral ve serebellar atrofi saptanmamıştır.

4.2. MR İncelemeleri

Çalışmaya alınan hastalara ve kontrol grubuna Nisan 2010- Haziran 20011 tarihleri arasında 1,5 T MR görüntüleme cihazı ile (1,5 T Philips Achieva) Kranial MRGleri yapılmıştır. Tüm hastalara ve kontrol grubuna rutin kranial MR sekanslarına ek olarak OD ve FA ölçümleri için diffüzyon tensor görüntüleme yapılmıştır.

4.2.1. MR görüntülemeye kullanılan sekanslar

- T1 ağırlıklı TSE sekansı: 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR:550 (ms), TE: 15 ms, Matriks: 256x256, FOV: 240 mm,
- Proton dansite (PD) ve T2 ağırlıklı dual eko SE sekansı: 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR: 4000 ms, TE: 20 ve ? ms, Matriks: 320x512, FOV: 230 mm, Rectangular FOV:85
- FLAIR sekansı: 5 mm kesit kalınlığı, sagittal tüm beyine yönelik; TR: 6000 ms, TE: 120 ms, Average: 1, Matriks: 256x256, FOV: 230, Rectangular FOV:85
- MT'li T1 sekansı: 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR: 517 ms, TE 11 ms, Averages: 2, Matriks: 208x256, FOV: 240 mm, 20 imaj, Rectangular FOV:85
- T2 gradient eko sekans: 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR: 794 ms, TE: 26 ms, FA: 20, Average: 1, Matriks: 166x256, FOV: 230 mm, 20 imaj
- Diffüzyon tensor görüntüleme: EPI, 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR: 1000 ms, TE 80 ms, Matriks: 112x128, FOV: 230 mm, Rectangular FOV: 85

4.2.2.Ölçümler

Hasta ve kontrol grubundaki ölçümler normal görünen korpus kallozum genu ve spleniumdan, her iki serebral hemisferde frontal, parietal, occipital ve temporal loblardan normal görünen subkortikal beyaz cevher lokalizasyonlarından yapıldı.

Ölçüm yapılan lokalizasyonlar:

- 1- Normal görünen korpus kallosum genu (NGKKG)
- 2- Normal görünen korpus kallosum splenium (NGKKS)
- 3- Sağ frontal normal görünen subkortikal beyaz cevher (RFNGBC)
- 4- Sol frontal normal görünen subkortikal beyaz cevher (LFNGBC)
- 5- Sağ parietal normal görünen subkortikal beyaz cevher (RPNGBC)
- 6- Sol parietal normal görünen subkortikal beyaz cevher (LPNGBC)
- 7- Sağ occipital normal görünen subkortikal beyaz cevher (RONGBC)
- 8- Sol occipital normal görünen subkortikal beyaz cevher (LONGBC)
- 9-Sağ temporal normal görünen subkortikal beyaz cevher (RTNGBC)
- 10-Sol temporal normal görünen subkortikal beyaz cevher (LTNGBC)

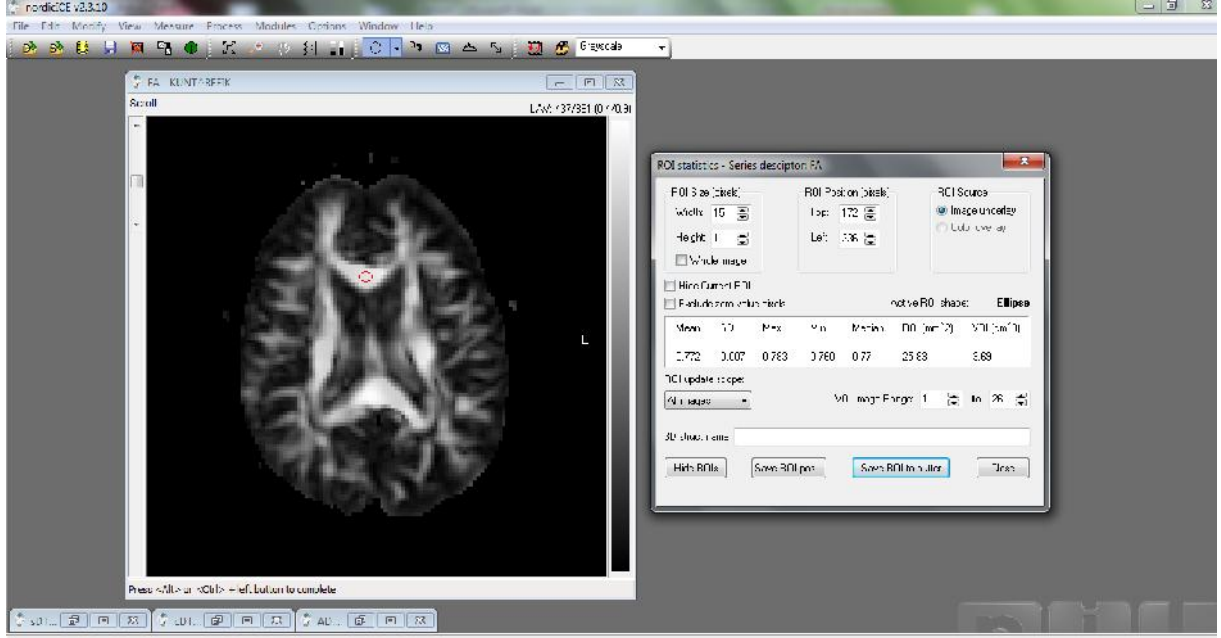
Tanımlanan lokalizasyonlardaki ölçümler, kontrol ve hasta gruplarında korpus kallosumun genu ve splenium, sağ ve sol frontal, parietal, occipital ve temporal loblarda normal görünen subkortikal beyaz cevher alanlarından aksiyel kesitler üzerinden yapıldı.

4.3. Ölçme ve değerlendirme

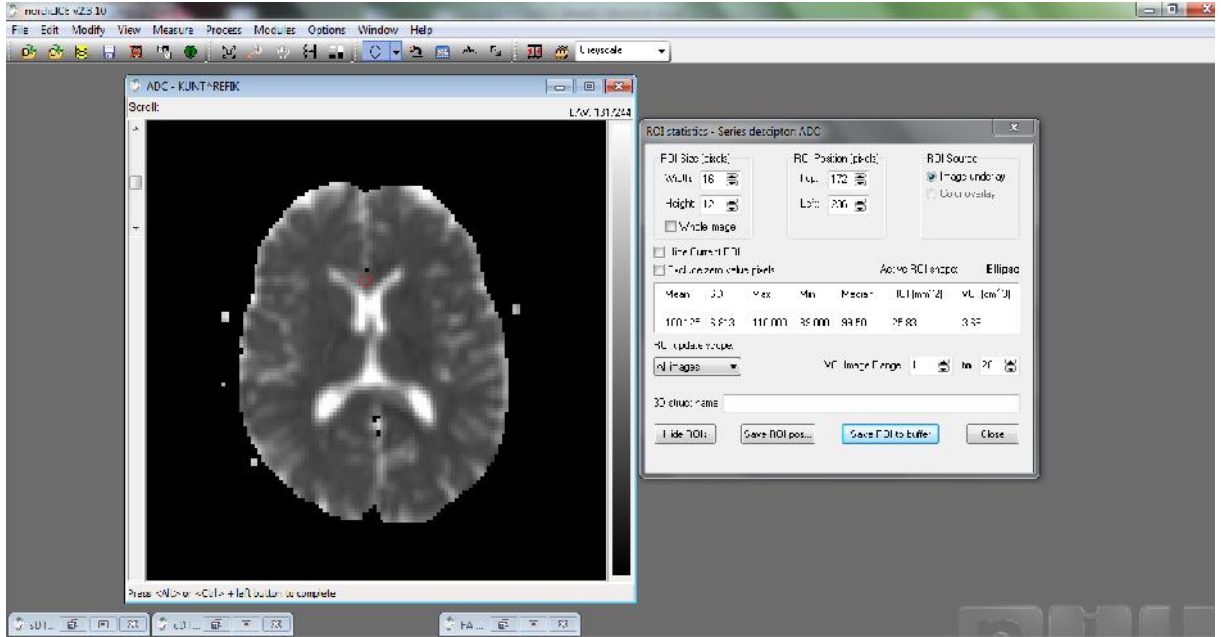
Radyolojik olarak değerlendirmede; konvansiyonel ve diffüzyon tensor görüntüler iki ayrı gözlemci tarafından değerlendirilerek NordicICE v2.3.10 (Nordic Imaging Lab AS, Bergen, Norway) programı yardımı ile fraksiyonel anizotropi (FA) ve ortalama difüzyon (OD) haritaları elde olundu. Konvansiyonel MR görüntülemelerinde saptanmayan gizli hasarı ortaya çıkarmak amacı ile kontrol ve hasta gruplarında bu haritalardan korpus kallosumun genu ve splenium, sağ ve sol frontal, parietal, occipital ve temporal loblarda normal görünen beyaz cevher lokalizasyonlarından ortalama 0,2cm² 'lık ROI ölçümleri yapıldı. ROI ölçümleri her olguda aynı lokalizasyonlardan yapıldı. Ancak hastada bu lokalizasyonda lezyon bulunması durumunda lezyonun çevresindeki normal görünen en yakın lezyonsuz alandan ölçümler yapıldı. OD ve FA haritalarında ölçümler yapılırken lezyonlardan ölçüm yapmamak

için, anatomik referans olarak T2 ağırlıklı kesitlerle kontrol edilerek lezyon dışı alanlardan ROI ölçümü yapıldı.

Şekil 6: FA haritası ve ROI ölçümü



Şekil 7: OD haritası ve ROI ile ölçümü



4.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15,0 programı kullanıldı. Gözlemciler arası uyum T testi ile değerlendirildi ve korelasyon varlığında sayısal değerler için ortalama değerler üzerinden istatistiksel analizler yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, kategorik veriler için sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal verilerin gruplar arası farklarının analizleri normal dağılım gösterme koşulu sağlanamadığı için Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi ile ve Alfa anlamlılık seviyesine Bonferroni düzeltme uygulanarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen KİS ve RRMS hastalarına ait MR bulguları tablo 1-2 de gösterilmiştir.

Tablo 1: KİS Hastalarının Kranial, Servikal MRG bulguları

GRUPLAR	KK plak		Servikal plak		TOPLAM
	+	-	+	-	
KİS	4(%40)	6(%60)	0(%0)	10(%100)	10(%100)

Tablo 2: RRMS hastalarının Kranial, servikal MRG bulguları.

GRUPLAR	KK plak		Servikal plak		TOPLAM
	+	-	+	-	
RRMS	25(%86)	4(%14)	22(%75)	7 (%25)	29(%100)

5.1. Hasta ve Kontrol Grupları Arasındaki Cinsiyet ve Yaş Dağılımının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda KİS grubunda 3 (%30) erkek, 7 (%70) kadın, RRMS grubunda 10 (%34) erkek, 19 (%66) kadın ve kontrol grubunda 6 (%46) erkek 7 (%54) kadın bulunmaktaydı.(Tablo 3-4)

Tablo 3. Gruplara göre cinsiyet dağılımı

GRUPLAR	CİNSİYET		TOPLAM (n,%)
	ERKEK (n,%)	KADIN (n,%)	
KİS	3(%30)	7(%30)	10(%100)
RRMS	10(%34)	19(%66)	29(%100)
KONTROL	6(%46)	7(%54)	13(%100)
TOPLAM	19(%37)	31(%63)	52(%100)

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları

	N	Ortalama yaş	St. Sapma	St. hata	%95 lik güven aralığındaki farklılık		Min	Max
					Alt	Üst		
KİS	10	33,50	8,683	2,746	27,29	39,71	19	47
RRMS	29	32,76	9,653	1,793	29,09	36,43	16	57
KONTROL	13	29,77	1,691	,469	28,75	30,79	27	32
TOPLAM	52	32,15	8,195	1,136	29,87	34,44	16	57

Gruplar arası yaş ortalamaları KİS hastaları için ortalama 33.50, RRMS hastalarında 32.76, kontrol grubunda 29.77 idi. (Tablo 4)

5.2. Hasta ve Kontrol Gruplarında FA ve OD ölçümlerinin gözlemciler arası değerlendirilmesi

Tüm lokalizasyonlarda yapılan ölçümler gözlemciler arası istatistiksel olarak anlamlı ölçüde korelasyon göstermektedir ve tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Gözlemciler arası FA ve OD ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Ölçümler	N	Correlation	Sig.
PNGBC FA & LPNGBC FA2	52	,959	,0001
ONGBC FA & RONGBC FA2	52	,959	,0001
ONGBC FA & LONGBC FA2	52	,951	,0002
TNGBC FA & RTNGBC FA2	52	,971	,0001
TNGBC FA & LTNGBC FA2	52	,998	,00001
KG FA & KKG FA2	52	,978	,0001
KS FA & KKS FA2	52	,988	,00001
FNGBC OD & RFNGBC OD2	52	,943	,0003
FNGBC OD & LFNGBC OD2	52	,952	,0002
PNGBC OD & LPNGBC OD2	52	,974	,0001
ONGBC OD & LONGBC OD2	52	,916	,0004
TNGBC OD & RTNGBC OD2	52	,972	,0002
TNGBC OD & LTNGBC OD2	52	,990	,00001
KG OD & KKG OD2	52	,979	,0001
KS OD & KKS OD2	52	,995	,00001
FNGBC FA & RFNGBC FA2	52	,976	,0002
FNGBC FA & LFNGBC FA2	52	,968	,0002
PNGBC FA & LPNGBC FA2	52	,981	,0001

5.3. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında FA Değerlerinin Karşılaştırılması

5.3.1. Frontal Lob Lokalizasyonlu FA Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Sağ ve sol FNGBC alanında ölçülen FA değerleri tablo 6 da gösterilmiştir. Frontal loblarda FA değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 6. Frontal Lob Lokalizasyonlu FA Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

FNGBC FA DEĞERLERİ	Ortalama±Standart Sapma	p değeri
SAĞ FNGBC	KİS : 0,56310±0,043000	0.242
	RRMS : 0,58700±0,085333	
	KONTROL : 0,59923±0,082862	
SOL FNGBC	KİS 0,57820±0,054371	0.342
	RRMS 0,58503±0,097839	
	KONTROL 0,62077±0,079577	

5.3.2. Parietal Lob FA Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Sağ ve sol PNGBC alanındaki ortalama FA değeri tablo 7 da sunulmuştur. Parietal loblarda FA değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 7. Parietal Lob FA Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

PNGBC FA DEĞERLERİ	Ortalama±St.Sapma	p değeri
R PNGBC	KİS : 0,53040±0,068028	0.549
	RRMS : 0,53879±0,089470	
	KONTROL : 0,56462±0,095318	
L PNGBC	KİS : 0,5498±0,05160	0.718
	RRMS : 0,5646±0,08787	
	KONTROL : 0,5854±0,08814	

5.3.3. Occipital lob FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

Sağ ve sol ONGBC alanında ölçülen ortalama FA değerleri tablo 8 de gösterilmiştir. Oksipital lobda FA değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 8. Occipital lob FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

ONGBC FA DEĞERLERİ	Ortalama±St.Sapma	p değeri
R ONGBC	KİS : 0,55860±0,076222	0.465
	RRMS : 0,56938±0,086141	
	KONTROL : 0,60254±0,108319	
L ONGBC	KİS 0,56590±0,076761	0.195
	RRMS : 0,57748±0,079461	
	KONTROL : 0,61646±0,095069	

5.3.4. Temporal lob lokalizasyonlu FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

Sağ ve sol TNGBC alanındaki ortalama FA değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir. FA değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 9. Temporal lob lokalizasyonlu FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

TNGBC DEĞERLERİ	FA	Ortalama±St.Sapma	p değeri
R TNGBC	KİS	: 0,48110±0,049836	0.017
	RRMS	: 0,51334±0,071821	
	KONTROL	: 0,60892±0,137040	
L TNGBC	KİS	: 0,48370±0,068704	0.016
	RRMS	: 0,51072±0,065475	
	KONTROL	: 0,56300±0,102688	

5.3.5. Korpus kallozum genu ve splenium lokalizasyonlu FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

KK genu ve splenium lokalizasyonundaki ortalama FA değerleri Tablo 10'da sunulmuştur. KK'da genu ve spleniumda FA değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 10. KK lokalizasyonlu FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

Korpus Kallozum FA DEĞERLERİ	Ortalama±St.Sapma	p değeri
KK Genu	KİS : 0,74500±0,024698	0.081
	RRMS : 0,75297±0,063991	
	KONTROL : 0,77400±0,031185	
KK Splenium	KİS 0,77950±0,022653	0.066
	RRMS : 0,77255±0,033921	
	KONTROL : 0,79515±0,029054	

5.4. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında OD Değerlerinin Karşılaştırılması

5.4.1. Frontal lob lokalizasyonlu OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

Sağ ve sol FNGBC alanındaki ortalama OD değerleri Tablo 11'de sunulmuştur. OD değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 11: Frontal lob lokalizasyonlu OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

FNGBC OD DEĞERLERİ	Ortalama±St.Sapma	p değeri
R FNGBC	KİS : 77238,80±4879,224	0.100
	RRMS : 80320,41±10625,21	
	KONTROL : 74277,62±4920,576	
L FNGBC	KİS 75941,10±3616,113	0.267
	RRMS : 80345,86±16697,43	
	KONTROL : 74646,85±2925,435	

5.4.2. Parietal lob lokalizasyonlu OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

Sağ ve sol PNGBC alanındaki ortalama OD değerleri tablo 12’de sunulmuştur. OD değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 12. Parietal lob lokalizasyonlu OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

PNGBC OD DEĞERLERİ	Ortalama±St.Sapma	p değeri
R PNGBC	KİS : 79544,60±5126,909	0.173
	RRMS : 79832,31±8788,988	
	KONTROL : 75767,31±3807,364	
L PNGBC	KİS 77073,20±5763,392	0.231
	RRMS : 78330,79±9146,140	
	KONTROL : 74514,23±3002,873	

5.4.3. Occipital lob lokalizasyonlu OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

Sağ ve sol ONGBC alanındaki ortalama OD değerleri Tablo 13’de sunulmuştur. OD değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 13. Occipital lob lokalizasyonlu OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

ONGBC OD DEĞERLERİ	Ortalama±St.Sapma	p değeri
R ONGBC	KİS : 78593,40±3504,684	0.255
	RRMS : 80644,48±11178,716	
	KONTROL : 75748,69±4007,408	
L ONGBC	KİS 78444,10±4840,824	0.112
	RRMS : 80078,72±9973,839	
	KONTROL : 75135,62±4984,332	

5.4.4. Temporal lob lokalizasyonlu OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

Sağ ve sol TNGBC alanındaki ortalama OD değerleri Tablo 14’de sunulmuştur. OD değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 14. Temporal lob lokalizasyonlu OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

TNGBC OD DEĞERLERİ	Ortalama±St.Sapma	p değeri
R TNGBC	KİS : 81158,30±5555,898	0.222
	RRMS : 83019,79±11178,716	
	KONTROL : 78114,15±4081,272	
L TNGBC	KİS 81360,00±4226,573	0.272
	RRMS : 82882,21±10330,948	
	KONTROL : 78484,46±3681,404	

5.4.5. Korpus kallozum genu ve splenium OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

KKG ve KKS lokalizasyonundaki ortalama OD değerleri tablo 15’de sunulmuştur. OD değerleri açısından KKG düzeyinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ancak KKS düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 15. KK lokalizasyonlu OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

Korpus Kallozum OD DEĞERLERİ	Ortalama±St.Sapma	p değeri
KK Genu	KİS : 92027,50±4602,784	0.003
	RRMS : 99217,97±11178,716	
	KONTROL : 89015,38±10330,948	
KK Splenium	KİS 95462,50±9913,775	0.236
	RRMS : 101386,62±9523,172	
	KONTROL : 93512,23±6373,558	

5.5. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında FA Değerlerinin Karşılaştırılması

5.5.1. KİS ve Kontrol grubu arasındaki FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

KİS ve kontrol grubu arasında normal görünen beyaz cevher FA değerleri arasında ölçüm yapılan lokalizasyonlar arasında bilateral temporal lob ve korpus kallozum genu lokalizasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) saptandı. (Tablo16)

Tablo 16. KİS ve Kontrol grubu arasındaki FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

	R FNGBC FA	L FNGBC FA	R PNGBC FA	L PNGC FA	R ONGBC FA	L ONGBC FA	R TNGBC FA	L TNGBC FA	NGKKG FA	NGKKS FA
Mann-Whitney U	38,500	40,000	52,500	52,000	48,000	39,000	26,000	26,000	26,500	36,000
Wilcoxon W	93,500	95,000	143,500	107,000	103,000	94,000	81,000	81,000	81,500	91,000
Z	-1,646	-1,551	-,776	-,807	-1,055	-1,614	-2,419	-2,419	-2,391	-1,801
p	,100	,121	,438	,420	,292	,107	,016	,016	,017	,072
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,101(a)	,131(a)	,446(a)	,446(a)	,313(a)	,115(a)	,015(a)	,015(a)	,015(a)	,077(a)

5.5.2. RRMS ve Kontrol grubu arasındaki FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

RRMS ve kontrol grubu arasında normal görünen beyaz cevher FA değerleri arasında ölçüm yapılan lokalizasyonlar arasında bilateral temporal lob ve korpus kallozum splenium lokalizasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) saptandı.(Tablo 17)

Tablo 17. RRMS ve Kontrol grubu arasındaki FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

	R FNGBC FA	L FNGBC FA	R PNGBC FA	L PNGC FA	R ONGBC FA	L ONGBC FA	R TNGBC FA	L TNGBC FA	NGKKG FA	NGKKS FA
Mann-Whitney U	171,500	148,000	149,500	167,500	149,000	133,000	106,000	99,000	140,000	109,500
Wilcoxon W	606,500	583,000	240,500	602,500	584,000	568,000	541,000	534,000	575,000	544,500
Z	-,463	-1,102	-1,061	-,571	-1,075	-1,510	-2,245	-2,435	-1,320	-2,150
p	,644	,270	,289	,568	,282	,131	,025	,015	,187	,032
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,648(a)	,280(a)	,293(a)	,572(a)	,293(a)	,136(a)	,024(a)	,014(a)	,194(a)	,030(a)

5.5.3. KİS ve RRMS grubu arasındaki FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

KİS ve RRMS grupları arasında normal görünen beyaz cevher FA değerleri arasında ölçüm yapılan lokalizasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) saptanmadı (Tablo18).

Tablo 18. KİS ve RRMS grubu arasındaki FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

	R FNGBC FA	L FNGBC FA	R PNGBC FA	L PNGC FA	R ONGBC FA	L ONGBC FA	R TNGBC FA	L TNGBC FA	NGKKG FA	NGKKS FA
Mann-Whitney U	102,000	133,500	140,500	133,500	134,000	127,500	101,000	112,000	108,000	124,000
Wilcoxon W	157,000	188,500	195,500	188,500	189,000	182,500	156,000	167,000	163,000	559,000
Z	-1,383	-,370	-,145	-,370	-,354	-,563	-1,416	-1,062	-1,190	-,676
p	,167	,711	,885	,711	,723	,573	,157	,288	,234	,499
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,174(a)	,716(a)	,887(a)	,716(a)	,740(a)	,579(a)	,164(a)	,301(a)	,245(a)	,516(a)

5.6. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında OD Değerlerinin Karşılaştırılması

5.6.1. KİS ve Kontrol grubu arasındaki OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

KİS ve kontrol grubu arasında normal görünen beyaz cevher OD değerleri arasında ölçüm yapılan lokalizasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) saptanmadı (Tablo19) .

Tablo 19. KİS ve Kontrol grubu arasındaki OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

	R FNGBC OD	L FNGBC OD	R PNGBC OD	L PNGC OD	R ONGB C OD	L ONGB C OD	R TNGB C OD	L TNGB C OD	NGKK G OD	NGKKS OD
Mann-Whitney U	43,000	54,500	35,500	45,000	41,000	35,500	42,000	40,000	42,000	65,000
Wilcoxon W	134,00	145,50	126,500	136,00	132,000	126,50	133,000	131,00	133,00	156,00
Z	-1,365	-,652	-1,831	-1,241	-1,489	-1,832	-1,427	-1,551	-1,428	,000
p	,172	,515	,067	,215	,137	,067	,154	,121	,153	1,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,186(a)	,522(a)	,067(a)	,232(a)	,148(a)	,067(a)	,166(a)	,131(a)	,166(a)	1,000(a)

5.6.2. RRMS ve Kontrol grubu arasındaki OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

RRMS ve kontrol grubu arasında normal görünen beyaz cevher OD değerleri arasında ölçüm yapılan lokalizasyonlar arasında bilateral temporal lob ve korpus kallozum genu lokalizasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) saptandı (Tablo 20) .

Tablo 20. RRMS ve Kontrol grubu arasındaki OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

	R FNGBC OD	L FNGBC OD	R PNGBC OD	L PNGC OD	R ONGB C OD	L ONGB C OD	R TNGBC OD	L TNGBC OD	NGKK G OD	NGKKS OD
Mann-Whitney U	114,500	130,500	132,000	127,500	135,000	119,000	129,500	138,000	74,000	132,000
Wilcoxon W	205,500	221,500	223,000	218,500	226,000	210,000	220,500	229,000	165,000	223,000
Z	-2,014	-1,578	-1,538	-1,660	-1,456	-1,891	-1,605	-1,374	-3,116	-1,537
p	,054	,115	,124	,097	,145	,059	,108	,169	,002	,124
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,043(a)	,115(a)	,129(a)	,097(a)	,151(a)	,060(a)	,109(a)	,176(a)	,001(a)	,129(a)

5.6.3. KİS ve RRMS grubu arasındaki OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

KİS ve RRMS grubu arasında normal görünen beyaz cevher OD değerleri arasında ölçüm yapılan lokalizasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.05$) saptanmadı (Tablo 21) .

Tablo 21. KİS ve RRMS grubu arasındaki OD ölçümlerinin değerlendirilmesi

	R FNGBC OD	L FNGBC OD	R PNGBC OD	L PNGC OD	R ONGB C OD	L ONGB C OD	R TNGB C OD	L TNGB C OD	NGKK G OD	NGKKS OD
Mann-Whitney U	118,500	121,500	134,000	143,500	140,000	142,000	140,000	141,000	86,000	109,500
Wilcoxon W	173,500	176,500	569,000	198,500	575,000	197,000	195,000	576,000	141,000	164,500
Z	-,852	-,756	-,354	-,048	-,161	-,097	-,161	-,129	-1,898	-1,142
p	,394	,450	,723	,962	,872	,923	,872	,898	,058	,253
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,400(a)	,456(a)	,740(a)	,962(a)	,887(a)	,937(a)	,887(a)	,912(a)	,059(a)	,258(a)

6. TARTIŞMA

Multipl skleroz santral sinir sisteminin progressif, inflamatuvar, demiyelinizan ve dejeneratif hastalığıdır. Hastalık giderek artan özürlülüğe yol açması nedeniyle ilk klinik bulgunun ortaya çıktığı KİS aşamasından RRMS aşamasına kadar gerek patogeneze gerek küratif tedavi çabaları ile yoğun araştırmalara konu olmaktadır (47-49). MS kesin patogenezi bilinmediği için küratif bir tedavisi de olmayan çok önemli bir gençlik hastalığıdır ve yalnızca etkilenen bireyi değil tüm aileyi etkileyen ciddi sosyal sonuçlara yol açan bir hastalıktır. Multipl skleroz % 85-90 başlangıçta relaps ve remisyonla seyretse bile sonuçta hastaların büyük bir çoğunluğunda özürlülüğe yol açar.

Multipl sklerozlu genç erişkinlerin %85'inde hastalık başlangıcı, optik sinirleri, beyin sapını veya omuriliği ilgilendiren bir klinik izole sendrom şeklinde ortaya çıkar. KİS'li hastaların %30-70'inde MS gelişir (50) .

Multipl sklerozda hastalık tablosu henüz KİS aşamasında iken bile serebral beyaz cevherde değişik lokalizasyonlarda etkilenme söz konusudur (51). Serebral hemisferlerde, beyin sapı ve serebellum etkilenmesi doğal olarak yalnızca MS'de görülmez, MS ayırıcı tanısında yer alan başka hastalıklarda serebral beyaz cevher etkilenmesi söz konusu olabilir.

Şimdiye kadar kullanılan rutin histokimyasal ve konvansiyonel MRG yöntemleri ile okült lezyonlar atlanmakta idi (52,53). Ancak ileri MRG teknikleri ile yapılan son dönem çalışmalarda normal görünen beyaz cevherde (Kranial MRG'leri normal olup MS ile ilişkili patolojik değişikliklerin başladığı alanlar) ilk hasarlanmanın olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, KİS ve RRMS hastalarında konvansiyonel MRG yöntemleri ile tespit edemediğimiz erken dönem gizli patolojik değişiklikleri DTG ile göstermeyi amaçladık. Bu amaçla elde edilen OD ve FA haritaları üzerinden her iki serebral hemisfer ve korpus kallozum genu ve spleniumunda NGBC'den ROI ile FA ve OD ölçümlerini yaptık. Temporal lob NGBC ve KKG sunda farklılıklar saptadık.

Diffüzyon ağırlıklı MR görüntüleme suyun moleküler hareket prensibine dayanmakta olup, doku yapısı hakkında kantitatif bilgi sağlamaktadır. Bu hareket daha makroskobik düzeyde olduğundan "görünür diffüzyon" olarak adlandırılmakta ve bir katsayı (ADC) ile

ölçülebilmektedir (54-55). Temel olarak vazojenik ve sitotoksik ödemi birbirinden ayırmak için kullanılmaktadır. Hücre dışı mesafede su miktarının artması (OD artışı) vazojenik ödemi; hücre içi mesafede su miktarının artışı, hücre dışı mesafede azalması (OD azalması) ise sitotoksik ödemi göstermektedir. Serebral beyaz cevherin kendine özgü organizasyonel yapısı diffüzyonel anizotropiye neden olmaktadır. Yani su moleküllerinin hareketi her yöne eşit miktarda gerçekleşmemektedir (56).

FA anizotropiyi gösteren bir parametredir. 0 ile 1 puan arasında bir değer olarak hesaplanır. Skorun 1 olması dokunun daha anizotropik olduğunu gösterir. İnternal kapsülün posterior bacağı, serebral pedinküller, korpus kallozum, optik radyasyon ve orta serebellar pedinküller anizotropik dokuları temsil eder (57).

Miyelinin kendisinin anizotropinin kaynağı olup olmadığı kesin olmamasına rağmen, MS hastalarındaki fokal akut plaklarda ödem ve demiyelinizasyona bağlı olarak diffüzyon kısıtlaması izlenirken, kronik plaklarda ise aksonal kayıp ve gliosis sonucu ekstrasellüler mesafenin genişlemesine bağlı diffüzyonda artış görülebilmektedir. DTG yöntemi ile demiyelinizasyon alanlarında yüksek OD ve düşük FA değerleri tespit edilmiştir. MS hastalarında normal görünen beyaz cevher alanlarında da benzer değişiklikler gösterilmiştir ve bu miyelin yıkımını işaret etmektedir. MS lezyonları patolojik olarak heterojen karakterde olup ve değişken diffüzyon indeks değerleri gösterirler (58). Genelde lezyonlar kontralateral NGBC ile karşılaştırıldığında yüksek ortalama diffüzyon ve düşük FA değerlerine sahiptirler (59). Bu değerler doku organizasyonundaki bozulmaya ve artmış ekstrasellüler alana neden olan miyelin hasarını göstermektedir. DTG ile yapılan postmortem çalışmalarda ise bu değerlerin hem akson hem de miyelin hasarından etkilendiğini göstermektedir (60).

DTG ile histopatolojik değerlendirmeleri karşılaştıran çalışmalar göstermiştir ki MS hastalarında miyelin yıkımı yanında inflamatuvar değişiklikler de OD ve FA gibi parametrelerde istatistiksel anlamlı değişikliklere neden olmaktadır (61-63). Histopatolojik değerlendirmelerle DTG bulgularını karşılaştıran çalışmalar yanında periferik kan ve BOS'ta araştırılan serolojik markerlar ile OD ve FA değerlerini arasında korelasyon bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (64). Tanımlanan korelasyon patolojik etkilenenin olduğu noktalarda OD değerinde artış ve FA değerinde azalma şeklinde ortaya çıkmaktadır. Böylece

DTG ile elde edilebilen FA ve OD gibi parametreler ile SSS'de noninvazif olarak nöronal bütünlük hakkında moleküler düzeyde bilgi elde edilebilmektedir (65).

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile beyaz cevher kaybı demyelinizan sürecin ilerleyen aşamalarında görülmesine karşın, DTG çalışmaları KİS hastalarında erken aşamada bile bazı bölgelerde FA değerlerinin azaldığını, OD değerinin ise arttığını göstermiştir. Örneğin korpus kallozum genu ve spleniumda DTG ile FA değerlerindeki düşüklüğü kesin MS hastalığı tanısı konulmadan önce erken aşamalarda ortaya koymuştur (66).

Optik nörit ya da beyin sapı tutulumu ile karakterize KİS hastaları ile yapılan prospektif DTG çalışmalarında serebral pedinkül, internal kapsül, korpus kallozum genu ve splenium gibi bölgelerde azalmış FA ve artmış OD değerleri ortaya konmuştur (67-68). Bizim çalışmamızda da KİS ve RRMS hastalarında KK genu düzeyinde benzer şekilde düşük FA değerleri ($p=0.02$) tespit edilmiştir. Ancak KK splenium düzeyinde düşük değerler elde etmemize rağmen istatistiksel anlamlılık mevcut değildir. Bu durumun KK splenium düzeyindeki daha sıkı olan aksonal ağa bağlı ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Dai-Di Zhao ve ark beyin sapı bulguları ile gelen ve konvansiyonel MR incelemesi normal 24 hasta ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada KKG düzeyinde OD değerlerinde artış, FA değerinde düşüş tespit etmişlerdir (68). Bizim çalışmamızda da 10 KİS, 29 RRMS hastası değerlendirilmeye alınmış ve benzer sonuçlar elde olunmuştur. Yine benzer şekilde hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları literatür ile örtüşmektedir.

DTG ile KK değerlendirmesi yapılan çoğu çalışmalarda korpus kallozum bölümlere ayrılarak ve sagittal kesitlerden ölçümler yapılmıştır (69-70). Bizim çalışmamızda sadece aksial kesitler üzerinden korpus kallozum genu ve spleniumdan ölçümler yapılmıştır. Yaptığımız ölçümlerde yayınlanan çalışmalarla benzer sonuçlar bulunmuştur.

MS hastalığında DTG ile yakın zamanlarda yapılan çalışmaların çoğu 3 Tesla ve üzeri manyetik güce sahip MR cihazları ile gerçekleştirilmiştir (70-73). Bunun yanında 1,5 T manyetik güce sahip MR cihazı ile çalışılan ve anlamlı sonuçlar gösteren çok sayıda bildiri mevcuttur (74-77). Bizim çalışmamızda konvansiyonel MR ve DT görüntülemeler 1.5 T MR

cihazında gerçekleştirilmiştir. Literatür dikkate alındığında 1,5 T MR cihazı ile görüntüleme yapmamızın bir kısıtlılık olarak değerlendirilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

MS hastalığında motor mental beceri kayıpları hastalığın her döneminde ortaya çıkabilmektedir (78-79). DTG çalışmaları göstermiştir ki serebral beyaz cevherdeki FA değerlerindeki düşüş ve OD değerindeki artış oranı hastalığın süresi ve klinik etkilenme şiddeti ile korelasyon göstermektedir (80-81). MS hastalarında klinik etkilenme şiddeti EDSS (Expanded Disability Status Scale) ile belirlenmektedir. Bizim çalışmamıza dahil hastaların EDSS skorları ile karşılaştırdığımız FA ve OD ölçümleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Ancak RRMS hasta grubunda sayısal değer olarak yüksek EDSS değerleri mevcuttur.

MS hastalarında kognitif etkilenme düzeyi DTG bulguları ile korelasyon göstermektedir (82-84). Benedict RH ve ark. yaptığı iki ayrı çalışmada (1.5T ve 3T) 55 ve 60 hastalık MS hastasından oluşan grupta kognitif etkilenme düzeyini ölçen klinik testler ile DTG bulgularını karşılaştırmıştır. Bu çalışmada serebral beyaz cevher ve talamustan yapılan ölçümlerde düşük FA ve yüksek OD değerlerinin kognitif etkilenme düzeyi ile yakın ilişki gösterdiği vurgulanmıştır (85-86). Llufrui S ve ark. 67 MS hastası ile yaptığı DTG çalışmasında kortikal etkilenme yanında beyaz cevher değişikliklerinin de kognitif süreçlere olumsuz etkide bulunduğu gösterilmiştir (87-88).

Bizim çalışmamızda hasta grupları arasında kognitif etkilenme düzeyi değerlendirilmemiştir. Ancak KİS'in MS hastalığına dönüşüm ihtimali bulunan bir tablo olduğu ve erken dönemde gri ve beyaz cevher değişiklikleri mevcut olduğu göz önünde bulundurulursa kognitif fonksiyonların etkileneceği açıktır. Çalışmamızda ortaya çıkan KKG ve temporal lob beyaz cevherdeki istatistiksel farkın kognitif süreçlere yansıtacağı kanısındayız.

MS hastalığına psikiyatrik bozuklukların eşlik edebileceği bilinmektedir (89-90-91). Bizim çalışmamızda ortaya konan normal görünen temporal lob beyaz cevher değişikliklerini psikiyatrik muayene verileri ile karşılaştırma imkânımız olmadı. Ancak Bruno S ve ark. 36 bipolar bozukluk ve 28 sağlıklı bireyi karşılaştırdığı çalışmada inferior frontal bölge ve medial temporal lobda FA değerlerinde düşüklük ve OD değerlerinde artış saptamışlardır.

Bunu aksonal kayıptan ziyade nöronal organizasyon bozukluğuna bağlamışlardır (92). Literatürde MS hastaları üzerinde DTG yöntemi ile temporal lob üzerine yapılan çalışma bulunmaması bu alan üzerinde çalışılmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Daha önceki sonuçlar ile karşılaştırıldığında bizim bulgularımız KKS dışında literatür ile uyumludur. RRMS'in görece daha hafif bir MS formu olduğunu ve KİS'in ise henüz net MS tanısı almamış erken evre bir demyelinizan hastalık tablosu olduğunu düşünürsek korpus kallozum genuya göre çok daha sıkı bir ağ içeren korpus kallozum spleniumda bulguların daha sonraki aşamalarda ortaya çıkacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte bu farklılık teknik parametreler (Tesla, gradient sayısı, kesit kalınlığı gibi), katılımcı sayısı ve hastalığın evresi gibi faktörler nedeniyle de olabilir.

MS hastalığına yol açan patofizyolojik mekanizmalar hakkında artan bilgiler tedavi süreçlerine ve görüntüleme yöntemlerine yol göstermektedir. Bu yeni gelişmelerin klinikte kullanılmaları oldukça yavaş olmaktadır çünkü bu yöntemlerin etkinliğini değerlendirebilmek için geniş hasta örnekleri ve uzun dönem gözlem gerekmektedir. Aynı bireylerde zaman içerisindeki beyin değişikliklerinin ölçülebilmesi için de uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SONUÇLAR

Yapılan FA ölçümlerinde, KİS, RRMS ve kontrol grubu arasında sadece bilateral temporal normal görünen beyaz cevherde anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

İkili gruplar değerlendirildiğinde KİS ve kontrol grubu karşılaştırmasında bilateral temporal normal görünen beyaz cevher ve kallozum genu düzeyinde, RRMS ve kontrol grubu arasında bilateral temporal normal görünen beyaz cevher ve kallozum splenium düzeyinde anlamlı fark saptandı

OD ölçümlerinde, KİS, RRMS ve kontrol grubu arasında sadece korpus kallozum genu düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır.

İkili gruplar değerlendirildiğinde KİS ve RRMS, KİS ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak RRMS ve kontrol grubu karşılaştırmasında korpus kallozum genu düzeyinde anlamlı fark tespit edilmiştir.

DTG KİS ve MS hastalığında normal görünen beyaz cevherde erken dönemde moleküler düzeyde önemli bilgiler sunmaktadır. Erken dönemde alınabilecek önlemlerin, hastalık gelişimini önleyeceği ya da hastaların yaşam kalitesini arttıracığı düşünülmektedir. KİS ile MS gelişim ilişkisini tanımlamak için ise daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Anne G. Osborn, K.L.S., Gregory L. Katzman, Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy, in Multiple Sclerosis 2004 p. 74-77.
2. Jana M, Pahan K Down-regulation of Myelin Gene Expression in Human Oligodendrocytes by Nitric Oxide: Implications for Demyelination in Multiple Sclerosis. J Clin Cell Immunol. 2013 Jul 31;4. doi: 10.4172/2155-9899,1000157.
3. Hon GM, Erasmus RT, Matsha T Multiple sclerosis-associated retrovirus and related human endogenous retrovirus-W in patients with multiple sclerosis: a literature review. J Neuroimmunol. 2013 Oct 15;263(1-2):8-12. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.08.005. Epub 2013 Aug 15.
4. Broux B, Stinissen P, Hellings N Which immune cells matter? The immunopathogenesis of multiple sclerosis. Crit Rev Immunol. 2013;33(4):283-306.
5. Baghizadeh S, Sahraian MA, Beladimoghadam N Clinical and demographic factors affecting disease severity in patients with multiple sclerosis. Iran J Neurol. 2013;12(1):1-8.
6. Francis CE Visual issues in multiple sclerosis Phys Med Rehabil Clin N Am. 2013 Nov;24(4):687-702. doi: 10.1016/j.pmr.2013.06.002. Epub 2013 Jul 25.
7. Yulin Ge, Robert I. Grossman, Jayaram K. Udupa, James S. Babb, Dennis L. Kolson, and Joseph C. McGowan. Magnetization Transfer Ratio Histogram Analysis of Gray Matter in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. American Journal of Neuroradiology 2001; 22:470-475
8. Fox RJ, Advanced MRI in multiple sclerosis: current status and future challenges, Neurol Clin. 2011 May;29(2):357-80. doi: 10.1016/j.ncl.2010.12.0119 –
9. David Miller, Frederik Barkhof, Xavier Montalban, Alan Thompson, Massimo Filippi. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol 2005; 4: 281-88

10. Senda J, Watanabe H, Tsuboi T, Hara K, Watanabe H, Nakamura R, Ito M, Atsuta N, Tanaka F, Naganawa S, Sobue G. J Neurol Sci. MRI mean diffusivity detects widespread brain degeneration in multiple sclerosis. 2012 Aug 15;319(1-2):105-10. doi: 10.1016/j.jns.2012.04.019. Epub 2012 May 23.
11. Rowland PL. Meritt's Textbook of Neurology, Tenth Edition, Multiple Sclerosis Section XIX., Chapter 133: 773-792, 2000.
12. Alshubaili AF, Alramzy K, Ayyad YM, Gerish Y. Epidemiology of multiple sclerosis in Kuwait: new trends in incidence and prevalence . Eur Neurol 53(3):125-131, 2005.
13. Tunalı G. Epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multiple Skleroz Özel Sayısı 3(2):161-164, 2004.
14. Gilroy J. Basic Neurology, Multiple Skleroz (Çev.Ed: Karabudak R) s.199-219, Güneş Yayınevi, 3.baskı Ankara, 2002.
15. İdiman E. Multiple Skleroz'un immunopatogenezi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 3(2):171-176, 2004.
16. Simon JH, Kinkel RP, Jacobs L, Bub L, Simonian N. A Wallerian degeneration pattern in patients at risk for MS. Neurology; 47: 694-706, 2000.
17. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis current pathophysiological concepts. Laboratory Investigation 81:263-281, 2001.
18. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. N Engl J Med 2002;346:158-64.
19. Fernando KTM, Tozer DJ, Miszkiel KA, et al. Magnetization transfer histograms in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Brain 2005 128:2911-25.
20. Miller DH, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol 2005; 4: 281-8.

21. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, Hartung H, Seeltrayders P, Sorensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-82.
22. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol* 2002;51:481-90.
23. Schumacher GA, Bebe G, Kubler RF. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of New York Academy of Science* 122:522-568, 1965.
24. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*;13(3):227-231, 1983.
25. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 38(12): 1822-1825, 1988.51
26. Barkhof F, Filippi M, Miller DH. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*;120:2059-69, 1997.
27. Tinnore M, Rovira A, Martinez M. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiology* 21:702-706, 2000.
28. McDonald I, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van der Noort S, Weinshenker BY and Wolinsky JS. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the international Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, 50(1):121-127, 2001.
29. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Apr;13(4):534-46.
30. Westin, C.F., Maier, S.E., Mamata, H., Nabavi, A., Jolesz, F.A., Kikinis, R, Processing and visualization for diffusion tensor MRI. *Medical Image Analysis*, 2002. 6: p. 93-108.

31. Douek P, Turner R, Pekar J, Patronas N, Le Bihan D, MR color mapping of myelin fiber orientation. *Comput Assist Tomogr*, 1991. 15: p. 923-929.
32. Stejskal EO, Tanner J, Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time dependent field gradient. *J Chem Phys*, 1965. 42: p. 288-292.
33. Dilek GÖKSEL, Mehmet ÖZKAN, Diffusion Tensor MR Imaging (DT-MRI). National Symposium on Biomedical Engineering, 2005.
34. Basser PJ, M.J., Le Bihan D, Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson*, 1994. 103: p. 247-254.
35. Basser PJ, New histological and physiological stains derived from diffusion-tensor MR images. In: *Anonymous imaging: brain structure and function*. . New York Academy of Sciences, 1997: p. 123-138.
36. Le Bihan D, Molecular diffusion: tissue microdynamics and microstructure. *NMR Biomed*, 1995. 8: p. 375-386.
37. Le Bihan D, Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q*, 1991. 7: p. 1-30.
38. Basser PJ, P.C., A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med* 1998. 39: p. 928-934.
39. Wang J, C.T., Wai Y, Hsu Y, Novel Diffusion Anisotropy Indices: An Evaluation. *J Magn Reson Imaging*, 2006. 24: p. 211-217.
40. Hasan KM, A.A., Narayana PA, Does Fractional Anisotropy Have Better Noise Immunity Characteristics Than Relative Anisotropy in Diffusion Tensor MRI? An Analytical Approach. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2004. 51: p. 413- 417.
41. Basser PJ, P.C., Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative diffusion tensor MRI. *J Magn Reson*, 1996. 111: p. 209-219.
42. Le Bihan D, Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging.Applications to functional MRI. New York: Raven Press, 1995.

43. Douek P, T.R., Pekar J, Patronas NJ, Le Bihan D. MR color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr*, 1991. 15: p. 923-929.
44. Powell HWR, G.M., Parker GJM, Symms MR, Boulby P, Koepp MJ, Barker GJ, Duncan JS, Noninvasive in vivo demonstration of the connections of the human parahippocampal gyrus. *NeuroImage*, 2004. 22: p. 740-747.
45. Le Bihan D, M.J., Poupon C, et al, Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001. 13: p. 534-46.
46. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Mar;25(3):356-69.
47. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001;7:115-21.
48. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:168-71.
49. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004;55(4):458-68.
50. Ö.Faruk TURAN Clinically Isolated Syndromes *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009;2(2):15-21
51. Truyen L, vanWaesberghe JH, vanWalderveen MA, van Oosten BW, Polman CH, hommes OR, et al. Accumulation of hypointense lesion ("black holes") on 87 T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996;47:1469-76.
52. Roychowdhury S, Maldjian JA, Grossman RI. Multiple sclerosis: comparison of trace apparent diffusion coefficients with MR enhancement pattern of lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:869-74
53. Bammer R, Augustin M, Strasser-Fuchs S, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2000;44:583-91

54. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161; 401-407.
55. Le Bihan D, Delannoy J, Levin RL. Temperature mapping with MR imaging of molecular diffusion: application to hypertermia. *Radiology* 1989; 171; 853- 857.
56. Shimony JS, McKinstry R, Akbudak E et al. Quantitative diffusion- tensor anisotropy brain MR imaging: normative human data and anatomic analysis. *Radiology* 1999;212:770-84.
57. Moseley ME, Kucharczyk J. Mintorovitch J ve ark. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke:correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:423-429
58. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707–17
59. Filippi M, Inglese M. Overview of diffusion-weighted magnetic resonance studies in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2001;186 (suppl 1):S37–43
60. Klaus Schmierer, Claudia A.M. Wheeler-Kingshott, Phil A.Boulby, Francesco Scaravilli. Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain.*NeuroImage* 2007;(35): 467–477
61. Zollinger LV, Kim TH, Hill K, Jeong EK, Rose JW. Using diffusion tensor imaging and immunofluorescent assay to evaluate the pathology of multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2011 Mar;33(3):557-64. doi: 10.1002/jmri.22502
62. Thiessen JD, Zhang Y, Zhang H, Wang L, Buist R, Del Bigio MR, Kong J, Li XM, Martin M. Quantitative MRI and ultrastructural examination of the cuprizone mouse model of demyelination. *NMR Biomed*. 2013 Nov;26(11):1562-81. doi: 10.1002/nbm.2992. Epub 2013 Aug 13
63. Moll NM, Rietsch AM, Thomas S, Ransohoff AJ, Lee JC, Fox R, Chang A, Ransohoff RM, Fisher E. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: pathology-imaging correlations. *Ann Neurol*. 2011 Nov;70(5):764-73. doi: 10.1002/ana.22521.

64. Tian W, Zhu T, Zhong J, Liu X, Rao P, Segal BM, Ekholm S. Progressive decline in fractional anisotropy on serial DTI examinations of the corpus callosum: a putative marker of disease activity and progression in SPMS *Neuroradiology*. 2012 Apr;54(4):287-97. doi: 10.1007/s00234-011-0885-8. Epub 2011 May 13a
65. Mazerolle EL, Wojtowicz MA, Omisade A, Fisk JD. Intra-individual variability in information processing speed reflects white matter microstructure in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2013 Jun 28;2:894-902. doi: 10.1016/j.nicl.2013.06.012.
66. Bester & C.Heesen & S.Schippling & R.Martin & X.-Q.Ding & B.Holst & J. Fiehler Early anisotropy changes in the corpus callosum of patients with optic neuritis *Neuroradiology* (2008) 50:549–557 DOI 10.1007/s00234-008-0377-7
67. Zhao DD, Zhou HY, Wu QZ, Liu J, Chen XY, He D, He XF, Han WJ, Gong QY Diffusion tensor imaging characterization of occult brain damage in relapsing neuromyelitis optica using 3.0T magnetic resonance imaging techniques. *Neuroimage*. 2012 Feb 15;59(4):3173-7. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.022. Epub 2011 Nov 13.
68. Hasan KM, Gupta RK, Santos RM, Wolinsky JS, Narayana PA. Diffusion tensor fractional anisotropy of the normal-appearing seven segments of the corpus callosum in healthy adults and relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Magn Reson Imaging*. 2005 Jun;21(6):735-43.
69. Sigal T, Shmuel M, Mark D, Gil H, Anat A. Diffusion tensor imaging of corpus callosum integrity in multiple sclerosis: correlation with disease variables. *J Neuroimaging*. 2012 Jan;22(1):33-7. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00556.x. Epub 2010 Dec 1.
70. Fox RJ, Sakaie K, Lee JC, Debbins JP, Liu Y, Arnold DL, Melhem ER, Smith CH, Philips MD, Lowe M, Fisher E A validation study of multicenter diffusion tensor imaging: reliability of fractional anisotropy and diffusivity values. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Apr;33(4):695-700. doi: 10.3174/ajnr.A2844. Epub 2011 Dec 15.
71. Testaverde L, Caporali L, Venditti E, Grillea G, Colonnese C Diffusion tensor imaging applications in multiple sclerosis patients using 3T magnetic resonance: a preliminary study. *Eur Radiol*. 2012 May;22(5):990-7. doi: 10.1007/s00330-011-2342-9. Epub 2011 Dec 9.

72. Ghaffar O, Lobaugh NJ, Szilagyi GM, Reis M, O'Connor P, Feinstein A. Imaging genetics in multiple sclerosis: a volumetric and diffusion tensor MRI study of APOE ϵ 4. *Neuroimage*. 2011 Oct 1;58(3):724-31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.024. Epub 2011 Jun 23.
73. Tovar-Moll F, Evangelou IE, Chiu AW, Richert ND, Ostuni JL, Ohayon JM, Auh S, Ehrmantraut M, Talagala SL, McFarland HF, Bagnato F Thalamic involvement and its impact on clinical disability in patients with multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Aug;30(7):1380-6. doi: 10.3174/ajnr.A1564. Epub 2009 Apr 15.
74. Thiessen JD, Zhang Y, Zhang H, Wang L, Buist R, Del Bigio MR, Kong J, Li XM, Martin M. Quantitative MRI and ultrastructural examination of the cuprizone mouse model of demyelination *NMR Biomed*. 2013 Nov;26(11):1562-81. doi: 10.1002/nbm.2992. Epub 2013 Aug 13
75. Deppe M, Müller D, Kugel H, Ruck T, Wiendl H, Meuth SG DTI detects water diffusion abnormalities in the thalamus that correlate with an extremity pain episode in a patient with multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2013 Jan 28;2:258-62. doi: 10.1016/j.nicl.2013.01.008.
76. Mazerolle EL, Wojtowicz MA, Omisade A, Fisk JD Intra-individual variability in information processing speed reflects white matter microstructure in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2013 Jun 28;2:894-902. doi: 10.1016/j.nicl.2013.06.012.
77. Genova HM, Rajagopalan V, Deluca J, Das A, Binder A, Arjunan A, Chiaravalloti N, Wylie G Examination of Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis using Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging. *PLoS One*. 2013 Nov 1;8(11):e78811. doi: 10.1371/journal.pone.0078811.
78. Harrison DM, Shiee N, Bazin PL, Newsome SD, Ratchford JN, Pham D, Calabresi PA, Reich DS Tract-specific quantitative MRI better correlates with disability than conventional MRI in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013 Feb;260(2):397-406. doi: 10.1007/s00415-012-6638-8. Epub 2012 Aug 12.
79. Onu M, Roceanu A, Sboto-Frankenstien U, Bendic R, Tarta E, Preoteasa F, Bajenaru O Diffusion abnormality maps in demyelinating disease: correlations with clinical scores. *Eur J Radiol*. 2012 Mar;81(3):e386-91. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.12.014. Epub 2012 Jan 17.

80. Schoonheim MM, Vigeveno RM, Lopes FC, Pouwels PJ, Polman CH, Barkhof F, Geurts JJH. Sex-specific extent and severity of white matter damage in multiple sclerosis: Implications for cognitive decline. *Hum Brain Mapp*. 2013 Aug 24. doi: 10.1002/hbm.22332.
81. Llufriu S, Martinez-Heras E, Fortea J, Blanco Y, Berenguer J, Gabilondo I, Ibarretxe-Bilbao N, Falcon C, Sepulveda M, Sola-Valls N, Bargallo N, Graus F, Villoslada P, Saiz A. Cognitive functions in multiple sclerosis: impact of gray matter integrity. *Mult Scler*. 2013 Sep 4. [Epub ahead of print]
82. Temel S, Kekliğkoğlu HD, Vural G, Deniz O, Ercan K. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis and its relationship with disability. *Neuroradiol J*. 2013 Feb;26(1):3-17. Epub 2013 Mar 8.
83. A. Ozturk, M.D , S. A. Smith, Ph. E. M. Gordon-Lipkin , D. M. Harrison, M.D Reich, M.D.Ph.D MRI of the Corpus Callosum in Multiple Sclerosis: Association with Disability *Mult Scler*. 2010 February ; 16(2): 166. doi:10.1177/1352458509353649.
84. Inglese M, Bester M. Diffusion imaging in multiple sclerosis: research and clinical implications. *NMR Biomed*. 2010 Aug;23(7):865-72. doi: 10.1002/nbm.1515.
85. Hulst HE, Steenwijk MD, Versteeg A, Pouwels PJ, Vrenken H, Uitdehaag BM, Polman CH, Geurts JJ, Barkhof F. Cognitive impairment in MS: impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions. *Neurology*. 2013 Mar 12;80(11):1025-32. doi:10.1212/WNL.0b013e31828b1e1e. Epub 2013 Mar 6.
86. Genova HM, Rajagopalan V, Deluca J, Das A, Binder A, Arjunan A, Chiaravalloti N, Wylie G. Examination of Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis using Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging. *LoS One*. 2013 Nov 1;8(11):e78811. doi: 10.1371/journal.pone.0078811.
87. Benedict RH, Hulst HE, Bergsland N, Schoonheim MM, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Geurts JJ, Zivadinov R. Clinical significance of atrophy and white matter mean diffusivity within the thalamus of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2013 Oct;19(11):1478-84. doi: 10.1177/1352458513478675. Epub 2013 Mar 4.

88. Benedict RH, Bruce J, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Tjoa C, Tavazzi E, Munschauer FE, Zivadinov R. Diffusion-weighted imaging predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007 Jul;13(6):722-30. Epub 2007 Mar 15
89. Llufriu S, Martinez-Heras E, Fortea J, Blanco Y, Berenguer J, Gabilondo I, Ibarretxe-Bilbao N, Falcon C, Sepulveda M, Sola-Valls N, Bargallo N, Graus F, Villoslada P, Saiz A. Cognitive functions in multiple sclerosis: impact of gray matter integrity. *Mult Scler*. 2013 Sep 4. [Epub ahead of print]
90. Chwastiak LA, Ehde DM Psychiatric issues in multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am*. 2007 Dec;30(4):803-17.
91. Carta MG, Moro MF, Lorefice L, Trincas G, Cocco E, Giudice ED, Fenu G, Colom F, Marrosu MG The risk of Bipolar Disorders in Multiple Sclerosis. *J Affect Disord*. 2013 Nov 19. pii: S0165-0327(13)00806-9. doi: 10.1016/j.jad.2013.11.008.
92. Hellmann-Regen J, Piber D, Hinkelmann K, Gold SM, Heesen C, Spitzer C, Endres M, Depressive syndromes in neurological disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Nov;263 Suppl 2:S123-36.