

**T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



UZMANLIK TEZİ

**MS HASTALARINDA BEYİN DERİN GRİ CEVHER
YAPILARINDAKİ MİKROYAPISAL DEĞİŞİKLİKLER İLE
KLİNİK DİZABİLİTE İLİŞKİSİNİN DİFÜZYON TENSÖR MR
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ahmet Arslan
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi M. Fatih ERBAY**

MALATYA, 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET	II
ABSTRACT.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Multiple Sklerozis Hastalığı	2
2.2 MS’de Görüntüleme	13
2.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme	19
3.MATERYAL VE METOT	25
3.1. Hasta Seçimi	25
3.2. Görüntüleme Protokolü.....	25
3.3. Çekim Sonrası Değerlendirme İşlemleri.....	25
3.4. İstatistik.....	27
4.BULGULAR.....	29
4.1. Tanımlayıcı İstatistikler	29
4.2. Tüm Hastaların DTG Verileri.....	29
4.3. Hasta Yaşı ve Hastalık Süresi ile EDSS Skoru Korelasyonu	30
4.4. EDSS Skoru ile DTG Verilerinin Korelasyonu	30
4.5. Hastalık Süresi ve Hasta Yaşı ile DTG Verilerinin Korelasyonu.....	30
4.6. Hastalık Alt Tipleri ile DTG Verilerinin İlişkisi	31
4.7. Aralıklı veya Sürekli Yardım İhtiyacı ile DTG Verilerinin İlişkisi.....	32
5.TARTIŞMA	34
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7.KAYNAKLAR	43

ÖZET

MS Hastalarında Beyin Derin Gri Cevher Yapılarındaki Mikroyapısal Değişiklikler ile Klinik Dizabilite İlişkisinin Difüzyon Tensör MR Görüntüleme Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Amaç: MS hastalarında derin gri cevher yapılarındaki mikroyapısal değişikliklerin DTG ile tespiti ve engellilik düzeyi ile ilişkisini değerlendirmek

Gereç ve Yöntem: 2018 ila 2020 yılları arasında MS tanısı ile MRG incelemesi ve engellilik düzeyi tespiti için EDSS skoru hesaplaması yapılan 65 hastanın görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Her iki hemisferde talamus, putamen, globus pallidus ve kaudat nükleus ile korpus kallozum splenium ve genu kısımlarından OD, FA, RD ve AD değerleri elde edilerek istatistiksel olarak incelendi. EDSS skorları ile bu verilerin ilişkisi incelendi. Ayrıca hastalar EDSS skoru 6'dan küçük olanlar (grup 1) ile 6 ve üzeri olanlar (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrılarak gruplar arasındaki fark incelendi.

Bulgular: EDSS skorları ile globus pallidus OD ve AD değerleri arasında düşük dereceli pozitif korelasyon bulundu. Diğer parametreler ile EDSS skorları arasında korelasyon tespit edilmedi. Gruplar arasında DTG parametreleri açısından farklılık bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada EDSS skorları ile globus pallidus OD ve AD değerleri arasında düşük dereceli korelasyon bulunmuş olmakla birlikte yüksek ve düşük engellilik düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarda ise DTG verileri ile engellilik düzeyi ilişkisi açısından farklı sonuçlar mevcuttur. DTG her ne kadar beyindeki mikroyapısal değişiklikleri ve hasarı göstermekte etkili bir yöntem olmasına rağmen bizim sonuçlarımız ve literatürdeki diğer sonuçlar MS hastalarında engellilik düzeyini tespit etmekte ve derecelendirmede yöntemin henüz yeterli olmadığını düşündürmektedir.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the detection of microstructural changes in deep gray matter structures with DTI in MS patients and its relationship with the level of disability.

Materials and Methods: Between 2018 and 2020, images of 65 patients with a diagnosis of MS, MRI and EDSS score calculations were retrospectively analyzed. OD, FA, RD and AD values were obtained from thalamus, putamen, globus pallidus and caudate nuclei in both hemispheres and corpus callosum splenium and genu were statistically analyzed. The relationship between these data and EDSS scores was examined. In addition, the patients were divided into two groups with an EDSS score of less than 6 (group 1) and those with an EDSS score of 6 and above (group 2) and the difference between the groups was analyzed.

Results: A low degree positive correlation was found between EDSS scores and globus pallidus OD and AD values. There was no correlation between other parameters and EDSS scores. There was no difference in DTG parameters between the groups.

Conclusion: In this study, although a low degree correlation was found between EDSS scores and globus pallidus OD and AD values, no difference was found between high and low levels of disability. Other studies in the literature have different results in terms of the relationship between DTI data and the level of disability. Although DTG is an effective method to show microstructural changes and damage in the brain, our results and other results in the literature the level of disability in MS patients and suggest that the method is not yet sufficient for grading.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD	Aksiyel Difüzyon
ADC	Görünür Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient)
ADEM	Akut Disemine Ensefalomiyelit
BC	Beyaz Cevher
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DSS	Özürlülük Durum Ölçeği (Disability Status Scale)
DTG	Difüzyon Tensör Görüntüleme
EDSS	Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale)
FA	Fraksiyonel Anizotropi
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRI	Fonksiyonel MR
FS	Fonksiyonel Sistem
GC	Gri Cevher
HLA	İnsan Lökosit Antijeni (Human Leucocyte Antigen)
KBB	Kan Beyin Bariyeri
KİS	Klinik İzole Sendrom
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	MR Spektroskopi
MS	Multiple Skleroz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MTG	Manyetizasyon Transfer Görüntüleme
MWF	Miyelin Su Fraksiyonu (Myelin Water fraction)

NGBC	Normal Görünen Beyaz Cevher
NGGC	Normal Görünen Gri Cevher
NMO	Nöromiyelitis Optika
NMOSB	NMO Spektrum Bozuklukları
OD	Ortalama Difüzivite
OKB	Oligoklonal Bant
PD	Proton Dansite
PDSS	Hasta Tarafından Belirlenen Hastalık Adımları (Patient Determined Disease Steps)
PML	Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PPMS	Primer Progresif MS
PRES	Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu
PSIR	Phase Sensitive Inversion Recovery
RD	Radial Difüzivite
RİS	Radyolojik İzole Sendrom
ROI	Region of Interest
RRMS	Relaps ve Remisyonlarla Seyreden MS
SK	Spinal Kord
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SPMS	Sekonder Progresif MS
SVO	Serebrovasküler Olay
SWI	Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (Susceptibility Weighted Imaging)
T2AG	T2 Ağırlıklı Görüntü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Multipl sklerozun küresel prevalansı.....	3
Şekil 2. Hastalık alt tipleri	6
Şekil 3. DAG sekansı.....	20
Şekil 4. İzotropik ve anizotropik difüzyonun 3 boyutlu yapısı.....	22
Şekil 5. Deterministik fiber izleme yöntemi	24
Şekil 6. Renkli FA haritası üzerinde korpus kallis genu ve splenium DTG parametrelerinin ölçümü	26
Şekil 7. AD haritası üzerinden her iki talamusun DTG parametrelerinin ölçümü	27



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. MS için atipik durumlar (kırmızı bayraklar) ve araştırılması önerilen hastalıklar	10
Tablo 2. EDSS skoru klinik anlamları	12
Tablo 3. PDSS skoraama sistemi.....	13
Tablo 4. MS lezyonlarının MRG bulguları.....	17
Tablo 5. Hastalık alt tiplerine göre ortalama EDSS skorları	29
Tablo 6. Ölçüm yapılan bölgelerin DTG parametreleri.....	30
Tablo 7. Hastalık alt tiplerinde DTG verileri.....	32
Tablo 8. Grup 1 ve grup 2 DTG verileri	33
Tablo 9. Bazı çalışmalardaki DTG bulguları.....	38

1.GİRİŞ

Multiple Skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin (MSS) en sık karşılaşılan demiyelinizan hastalığı olup dünyada 2.3 milyondan fazla insanı etkilemekte, prevalansı 100.000’de 50-300 arasında değişmektedir(1).

MS genç yetişkinlerde travmatik olmayan en yaygın engellilik nedenidir(2). MS hastalarının yaklaşık% 50'si yürüme yardımlarına bağımlı hale gelir ve birçoğunun 15 yıllık hastalıktan sonra tekerlekli sandalyeye ihtiyacı vardır(3).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) MS'in klinik tanısını desteklemek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir(4). MS tanı kriterleri spesifik MRG bulguları içermektedir(5).

MSS'nin patolojik,gelişimsel veya yaşlanma ile ilgili süreçleri etkilenen dokuların mikroyapısal kompozisyonunu ve mimarisini etkiler. Dokular içindeki su difüzyonu, doku mikroyapısı ve organizasyonundaki değişikliklerle değişecektir. Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) dahil difüzyon ağırlıklı MRG yöntemleri, hastalık ve yaşlanmanın mikroyapı üzerindeki etkilerini karakterize etmek için potansiyel olarak güçlü yöntemlerdir(6).

Biz bu çalışmamızda derin gri cevher yapılarında standart MRG sekansları ile tespit edilemeyen mikroyapısal değişikliklerin DTG ile tespiti ve engellilik düzeyi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Sklerozis Hastalığı

MS patolojik olarak merkezi sinir sisteminde fokal ve yaygın mononükleer inflamatuvar hücrelerin perivasküler infiltrasyonları, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozisin bulunduğu lezyonlar ile karakterize ilerleyici, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu lezyonlar esas olarak optik sinirleri, beyin sapını, spinal kordu (SK), serebellar ve periventriküler beyaz cevheri (BC) etkiler. Ancak kortikal ve subkortikal gri cevher (GC) hasarı da belirgindir(7).

Hastalık ilk defa 1868 yılında Fransız nörolog Jean-Martin Charcot tarafından '*la sclérose en plaques*' olarak tanımlanmıştır(8).

MS genç yetişkinlerde travmatik olmayan en yaygın engellilik nedeni olan hastalıktır. Hastalık aynı zamanda önemli bir maliyet oluşturmakta ve artan engellilik nedeni ile bu maliyet zaman içerisinde artmaktadır(2).

2.1.1. Etiyoloji

MS'in kesin nedeni bilinmemesine ve patogenezinin sadece kısmen anlaşılmasına rağmen bireyin hastalığı geliştirme duyarlılığını Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu, D vitamini düşüklüğü, sigara içme ve yaşadığı enlem gibi çevresel ve bulaşıcı faktörlerin yanı sıra insan lökosit antijeni (HLA) gibi karmaşık genetik özellikler belirler(7, 9).

MS tarihsel olarak T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmiştir ancak B hücre hedefli tedavilerin başarısı standart T hücre aracılı otoimmünite kabulünü sorgulatmıştır(10). Genetik ve patolojik çalışmalar, multipl skleroz patogenezinde anahtar olarak T hücrelerinden ve B hücrelerinden oluşan adaptif bağışıklık sistemine işaret etmektedir(11, 12). MS'deki inflamasyon sadece MSS'ni etkiler, bu da T hücrelerinin ve B hücrelerinin sadece MSS'de eksprese edilen spesifik hedef antijenler (muhtemelen otoantijenler) tarafından alındığını gösterir. Birkaç aday antijen önerilmiş olmasına rağmen, hiçbiri doğrulanmamıştır(13, 14).

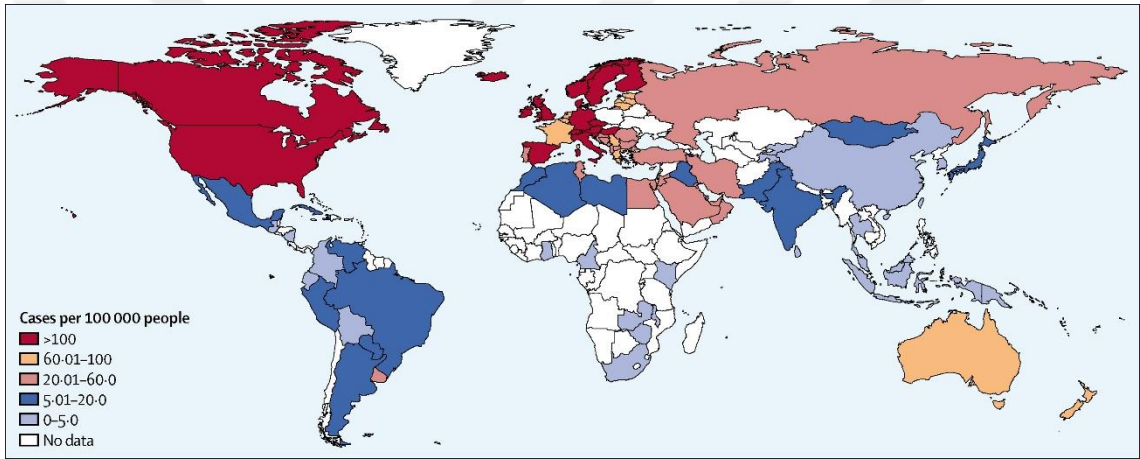
D vitamini eksikliği ya da güneş ışığına daha az maruz kalma, diyet, erken yaşlarda obezite ve sigara içimi gibi çevresel risk faktörlerinin hastalık gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir(15).

Birçok gen hastalık ile ilişkili bulunmuştur. İnsan lökosit antijeni (HLA) DRB1*1501, MS ile güçlü bir korelasyona sahiptir en çok araştırılan alellerden biridir(16).

MS'li biyolojik akrabaları olan hastalarda MS riski yüksektir. Kalıtım derecesi % 35 ila 75 arasında değişmektedir(17). Monozigotik ikizlerin uyum oranı %20 ila 30 iken, dizigotik ikizlerin uyum oranı %5'dir(18). Ebeveynler ile çocuklar arasında %2 uyum vardır ve bu genel nüfusa göre 10 ila 20 kat daha fazla risktir(19).

2.2.2. Epidemiyoloji

Hastalık küresel olarak 2.3 milyondan fazla insanı etkilemekte olup prevalansı 100.000'de 50-300 arasında değişmektedir(Şekil 1)(1).



Şekil 1. Multipl sklerozun küresel prevalansı(1)

MS'in küresel dağılımı istisnalar olmasına rağmen genellikle ekvatorдан uzaklaştıkça artar(1).

Amerika Birleşik Devletleri'nin kuzeyi, Kanada ve Kuzey Avrupa dünya çapında en yüksek MS insidansına ve yaygınlığına sahiptir(20).

Hastalık kadınlarda daha fazla görülür. Ayrıca kadın cinsiyet hakimiyeti zamanla artmaktadır. 28 epidemiyolojik çalışmanın sistematik bir incelemesinde 1955'ten 2000'e kadar, MS insidansının tahmini kadın/erkek oranının 1.4:1'den 2.3:1'e yükseldiği bulunmuştur(21).

Çeşitli çalışmalarda MS başlangıç yaşı ortalama 28 ila 31 arasında değişmektedir; hastalık genellikle 15-45 yaşları arasında belirginleşir, ancak klinik başlangıç nadiren

yaşamın ilk yılları kadar erken veya yedinci dekad kadar geç ortaya çıkar(22). Ortalama başlangıç yaşı kadınlar için erkeklerden birkaç yıl daha erkendir(23).

2.2.3. Patofizyoloji ve Histopatoloji

MS'deki inflamatuvar sürece miyelin antijenlerini hedefleyen, T hücrelerini içeren ve muhtemelen moleküler taklit mekanizmalarının (virüsler veya diğer mikroorganizmalar ve miyelin bileşenleri tarafından eksprese edilen çapraz reaktif antijenler) aracılık ettiği bir otoimmün kaskadın neden olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Bunun sonucunda fokal lenfositik infiltrasyon ve mikroglia aktivasyonundan demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyona kadar değişen olaylar meydana gelmektedir(7).

MS'deki inflamatuvar plakların gelişimi vasküler yapıların endotel yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerinin ve lenfositlerin yüzeyinden bulunan integrinlerin etkileşimi yoluyla kan beyin bariyerinin (KBB) bütünlüğünün bozulmasıyla başlar. Bu aşamada MRG'de yakın zamanda başlayan inflamasyonu gösteren ve KBB bozulmasını ortaya çıkaran kontrastlanma görülebilir. MS lezyonlarının patolojik özellikleri şu şekilde sıralanabilir(7):

- a) T hücreleri, B hücreleri ve makrofaj/mikroglia ile inflamasyon
- b) Hastalığın kronik aşaması sırasında oligodendrosit kaybı ile demiyelinizasyon ve değişen derecelerde remiyelinasyon
- c) Aksonal hasar ve kayıp
- d) Astrosit çoğalması ve yoğun glial fiber üretimi ile gliozis

Bu lezyonlar ağırlıklı olarak optik sinirlerde, SK'da, beyin sapında, serebellumda, jukstakortikal ve periventriküler BC'de bulunur(24). Ayrıca demiyelinizan lezyonlar korpus kallozumda(25) ve kortikal GC'de de bulunabilir(26, 27).

Geleneksel olarak MS fokal BC lezyonlarının bir hastalığı olarak görülmesine rağmen, beyin MRG'de normal görünen beyaz cevher (NGBC) ve normal görünen gri cevher (NGGC) tutulumlarını da içeren daha geniş bir dizi anormallik içerdiği anlaşılmaktadır(28). Bir çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış erken MS vakalarının yüzde 38'inde inflamatuvar kortikal demiyelinizasyon bulunmuştur(27).

2.2.4. Klinik belirtiler

MS, MSS'deki multifokal lezyonları yansıtan çok çeşitli semptomlarla kendini gösterir. Semptomların şiddet ve geniş yelpazesi lezyon yükünü, yerini ve doku hasarının derecesini yansıtır(29).

MS için tek bir belirti veya bulgu patognomonik değildir, ancak genç yaş gruplarında, klinik izole sendromunun (KİS) tipik semptom ve bulguları bulunduğu demiyelinizan hastalık araştırılmalıdır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir(30):

a) Optik nörit: Tipik olarak göz hareketinde ağrı, kırmızı desatürasyon ve relatif afferent pupiller defekt ile birlikte olan subakut monoküler görme kaybı

b) Parsiyel transvers miyelit: Genellikle L'Hermitte fenomeni, posterior kolon duyu kaybı ve değişen derecelerde paraparezi ve hiperrefleksi ile birlikte olan tipik olarak tek taraflı veya iki taraflı asendan duyuşal bozukluklar ve parestezi

c) Beyin kökü sendromunu veya serebellar sendrom: tipik olarak diplopi, dizatri, halsizlik, tek taraflı veya bilateral internükleer oftalmoparezi ile birlikte inkoordinasyon ve değişen derecelerde ataksik hemiparezi kombinasyonları

Yorgunluk, aşırı aktif mesane gibi spesifik olmayan bulgular MS'de sık görülürler ve bunların olmaması klinisyeni başka tanıların olabileceği konusunda uyarmalıdır(30).

MS'de görülebilecek klinik bulgulardan bazıları şunlardır(29, 30):

a) Görme Semptomları: Optik nörit ile ilişkili semptomlar, görme kaybı, çift görme, göz hareketi bozuklukları

b) Kranyal Sinir Bulguları: Trigeminal nevralji, fasyal paralizi, vertigo, duyma kaybı, yutma güçlüğü

c) Vestibüler Semptomlar: Vertigo, yürüyüş dengesizliği

d) Bulbar disfonksiyon: Dizatri, disfaji

e) Motor: Güç kaybı, tremor, spastisite, yorgunluk

f) Duyusal: His kaybı, parestezi, dizestezi

g) Üriner ve barsak semptomları: İnkontinans, retansiyon, ani sıkışma, konstipasyon, diare, reflü

h) Seksüel bozukluklar

i) Bilişsel bozukluklar: Hafıza bozukluğu, yürütücü işlevlerde bozukluk, konsantrasyon sorunu

j) Psikiyatrik Semptomlar: Depresyon, anksiyete

k) Uyku bozuklukları

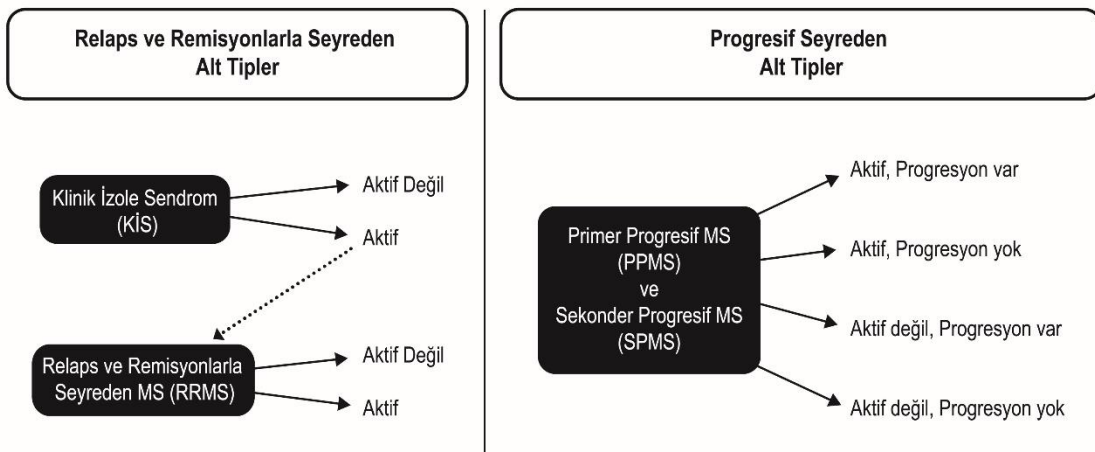
l) Nöbetler

m) Ağrı

2.2.5. Hastalık Alt Tipleri

Ana MS fenotipleri relaps ve remisyonlarla seyreden MS (RRMS) ve progresif hastalıktır. Hastalık paterni ve seyrine göre bazı alt tiplere ayrılmıştır (Şekil 2). Ayrıca radyolojik bulguları MS düşündüren ancak klinik bulguları uyumsuz hastalar için radyolojik izole sendrom (RİS) olarak ayrı bir alt tip tanımlanmıştır(31, 32)

Ek olarak bu alt tipler hastalık aktivitesi ve progresyonu ile modifiye edilir. Hastalık aktivitesi, klinik relaps veya MRG’de kontrastlanan lezyonların varlığı ve/veya yeni veya kesin olarak boyutu artan T2 lezyonların varlığıyla belirlenir. Hastalık progresyonu ise relapslardan bağımsız olarak artmış nörolojik engellilik ile tanımlanır ve sekonder progresif MS’in (SPMS) karakteristiğidir(31).



Şekil 2. Hastalık alt tipleri(31)

Klinik izole sendrom (KİS)

MS hastalığının ilk atağını temsil eder. Henüz zamanda yayılım kriterlerini karşılamayan ancak MS olabilecek karakteristik inflamatuvar ve demiyelinizasyon özellikleri gösteren ilk klinik belirtileri ifade etmektedir(33).

Relaps ve Remisyonlarla Seyreden MS (RRMS)

Tam veya kısmi iyileşme ve açıkça tanımlanmış ataklarla (relaps veya alevlenme olarak da tanımlanabilir) karakterizedir(32). RRMS, başlangıçtaki vakaların yaklaşık %85 ila 90'ını oluşturur(34).

Primer Progresif MS (PPMS)

Hastalık başlangıcından itibaren geçici küçük iyileşmeler, zaman zaman platolar ve tanımla uyumlu olarak akut ataklarla progresif olarak engellilik durumuna ilerleyen MS formudur(32). PPMS, hastalık başlangıcında erişkin MS vakalarının yaklaşık %10'unu temsil eder(35).

Sekonder Progresif MS (SPMS)

Başlangıçta RRMS hastalığını takiben progresif seyir sırasında akut alevlenme olsun veya olmasın kademeli olarak kötüleşme ile karakterizedir. Bununla birlikte, RRMS'in SPMS'e geçişini belirlemek için klinik, görüntüleme, immünolojik veya patolojik açılardan herhangi bir kriter yoktur. SPMS tanısı retrospektif olarak konur(31).

Radyolojik İzole Sendrom (RİS)

MS öyküsü, semptomları ya da belirtileri olmadan asemptomatik bir hastada MS'i düşündüren beyin veya SK lezyonları ile kendini gösterir. Tipik olarak MRG, baş ağrısı veya travma gibi tamamen ilgisiz bir durum için elde edilmiştir. Klinik olarak kesin MS'e dönüşümü öngören faktörler erkek cinsiyet, 37 yaşından küçük olmak ve MRG'deki omurilik lezyonlarının varlığıdır(36).

2.2.6. Tanı Kriterleri

MS öncelikle klinik bir tanıdır. Öykü ve fizik muayene tanısallık amaçlar için çok önemlidir. MRG, MS'in klinik tanısını desteklemek için tercih edilen testtir(4). MS hastalarında görüntülemeye ileren bölümlerde daha ayrıntılı bahsedilecektir.

MS tanı kriterleri klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularını birleştirerek zaman içinde gelişmiştir(37-41). Ancak burada dikkat edilmesi gereken önemli bir husus

vardır. MS için tipik olmayan klinik özellikler bulunduğunda tanı kriterlerinin uygulanması yanlış tanı riskini artırmaktadır(42, 43).

İlk olarak 2001 yılında McDonald ve arkadaşları tarafından oluşturulan kriterler son olarak 2017 yılında revize edilmiştir(5). Bu kriterlere göre MS tanısı konulması için gerekenler aşağıda açıklanmıştır.

RRMS İçin Tanı Kriterleri

Aşağıdaki durumlardan birinin olması:

1. İki veya daha fazla klinik MS atağı öyküsüne ek olarak iki veya daha fazla lezyonun objektif klinik kanıtı olması

2. İki veya daha fazla klinik MS atağı öyküsüne ek olarak bir lezyonun objektif klinik kanıtı ile birlikte farklı bir anatomik bölgede lezyonu içeren bir önceki atağın kesin kanıtı olması

3. İki veya daha fazla klinik MS atağı öyküsüne ek olarak bir lezyonun objektif klinik kanıtı ile birlikte farklı bir MSS bölgesini işaret eden ek bir klinik atak veya MRG’de uzayda yayılım (MS’in tipik tutulum yerleri olan periventriküler, kortikal veya juktakortikal, infratentoryal ve SK’da en az iki bölgede tutulum olması) kriterlerinin karşılanması

PPMS İçin Tanı Kriterleri

Klinik relapslardan bağımsız olarak retrospektif veya prospektif olarak 1 yıl içerisinde nörolojik engelliliğin ilerlemesi öyküsü olan hastalarda aşağıdaki durumlardan ikisinin varlığı:

1. Bir veya daha fazla tipik beyin bölgesinde yerleşimli (periventriküler, kortikal veya juktakortikal, infratentoryal) bir veya daha fazla karakteristik T2 lezyonu

2. SK’da iki veya daha fazla T2 lezyonu

3. Beyin omurilik sıvısında (BOS) spesifik oligoklonal bantların (OKB) varlığı

2010 McDonald kriterlerinden farklı olarak hem semptomatik hem de asemptomatik MRG lezyonları dikkate alınır(5, 41). İlerleme, nükslerden bağımsız olarak nörolojik engellilikte sürekli bir artış ile karakterizedir(5, 31).

KİS İçin Tanı Kriterleri

İlk defa klinik atakla gelen hastada aşağıdaki durumlardan birinin olması:

1. İki veya daha fazla lezyonun objektif klinik kanıtı ile birlikte BOS'da spesifik OKB varlığı veya zamanda yayılım (objektif klinik kanıtlarla desteklenen ek bir klinik atak gerçekleşmesi veya MRG'de herhangi bir zamanda kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların eşzamanlı varlığı veya zamanlamasına bakılmaksızın takipte yeni T2 hiperintens ve/veya kontrastlanan lezyon varlığı) kriterlerinin karşılanması

2. Bir lezyonun objektif klinik kanıtı ve uzayda yayılım kriterlerinin karşılanmasına ek olarak zamanda yayılım kriterlerinin karşılanması veya BOS'da spesifik OKB varlığı

RİS İçin Tanı Kriterleri

RİS tanısı tamamen radyolojik bir tanı olup, MRG'de uzayda yayılım kriterleri olan MSS'nin MS için tipik dört bölgesinden (periventriküler, kortikal veya jukstakortikal, infratentoryal ve SK) en az ikisinde bir veya daha fazla T2 hiperintens lezyonun bulunması, dikkatli bir öykü ve muayene ile MS semptom, öykü ve belirtilerinin dışlanması ve MRG bulgularını açıklayacak başka durumların olmaması ile konulur(44).

2.2.7. Ayrıcı Tanı

MS'in ayırıcı tanısında akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), Schilder Hastalığı, Balo'nun Konsantrik Sklerozu, MS Marburg Varyantı, nöromiyelitis optika (NMO) ve NMO Spektrum Bozuklukları (NMOSB) gibi diğer idyopatik inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar; Behçet, sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu, paraneoplastik nörolojik sendromlar, sarkoidoz, granülomatöz poliangiit gibi idyopatik inflamatuvar demiyelinizan olmayan hastalıklar; Lyme Hastalığı, HTLV-1 (Human Lymphotropic Virus-1) İle İlişkili Miyelit, HIV (Human Immunodeficiency Virus) MSS Tutulumu, Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML), nörosifiliz gibi enfeksiyöz hastalıklar; adrenolökodistrofi, Leber'in hereditör optik nöropatisi, subakut kombine dejenerasyon gibi metabolik hastalıklar olmak üzere birçok hastalık yer almaktadır(45).

Klinisyenleri MS dışındaki hastalıklara karşı uyarması gereken MS açısından atipik durumlar (kırmızı bayraklar) tanımlanmıştır. Bu durumlardan bazıları ve ayırıcı tanıda düşünülebilecek hastalıklar tabloda özetlenmiştir(Tablo1)(46).

Klinik Kırmızı Bayrak	Muhtemel Tanı
Genel	
Hiperakut Başlangıç	Serebrovasküler hastalık (SVO), kanama, nöbet, senkop
Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, alopesi, sinovit	Enfeksiyon, sistemik vaskülit, SLE
Livedo retikularis, erken gebelikte düşük, trombotik olaylar	Antifosfolipid sendromu
Serebral Hemisferler	
Ensefalopati	ADEM, enfeksiyöz veya otoimmün ensefalit, Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)
Hemianopsi ve kortikal körlük	İskemik strok, PRES, neoplazm, PML
Sinsi bilişsel düşüş	Nörodejeneratif, genetik lokoensefalopati, lökodistrofi
Optik Sinir	
Progresif optik nörit	Neoplazm, sarkoidoz, Leberin herediter optik nöropatisi
Altitudinal defisit ve tek taraflı körlük	İskemik optik nöropati
Ciddi ve eş zamanlı bilateral optik nörit	NMOSB, Leber'in herediter optik nöropatisi
Nöroretinit ve üveit	NMOSB
Spinal kord	
Anterior spinal sendrom	İskemi
Komplet transvers miyelit	NMOSB, idiyopatik miyelit, ADEM
Radikülit	Enfeksiyon, sarkoidoz, karsinomatosis/lenfomatosis
Progresif spastik paraparezi	HTLV-1, HIV, kobalamin eksikliği, primer lateral skleroz, servikal spondilolitik miyelopati, dural arteriyovenöz fistül

Tablo 1. MS için atipik durumlar (kırmızı bayraklar) ve araştırılması önerilen hastalıklar(46)

2.2.8. MS Hastalarında Engellilik ve EDSS Skoru

MS genç yetişkinlerde travmatik olmayan en yaygın engellilik nedeni olan hastalıktır(2). MS hastası bir bireyin ömrü boyunca yıllık maliyetinin 2.5 milyon dolardan fazla olduğu tahmin edilmektedir. MS hastalarının yaklaşık %50'si yürüme yardımlarına bağımlı hale gelir ve birçoğunun 15 yıllık hastalıktan sonra tekerlekli sandalyeye ihtiyacı vardır(3).

MS'e bağlı nörolojik fonksiyonların kötüleşmesi oldukça değişkendir ancak bunun çoğunlukla yavaş olduğu düşünülmektedir. 2837 hastanın prospektif olarak takip edildiği geniş bir çalışmada hastalık başlangıcından genişletilmiş özürlülük durum ölçeğine (Expanded Disability Status Scale, EDSS) göre engellilik skorunun 6'ya ulaşmasına kadar geçen süre ortanca değeri 27.9 yıl, ortanca hasta yaşı 59 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada hastalık başlangıçta erkeklerde kadınlardan daha hızlı ilerlemesine rağmen hem erkekler hem de kadınların benzer yaşlarda (sırasıyla 58.8 ve 60.1) koltuk değneği veya baston gibi yürüme yardımlarına ihtiyaç duyduğu ve erkek cinsiyetin engellilik açısından daha kötü bir sonuçla ilişkili olmadığı gösterildi. Hastalığın başlangıç semptomlarının ne olduğu (örneğin motor, duyuşal, optik nörit, serebellar, ataksi veya beyin sapı gibi bulgular) hastalığın ilerlemesini öngörmemektedir. Başlangıç yaşının daha genç olması daha yavaş progresyon ile ilişkilidir; daha genç yaşlarda başlayan hastaların EDSS skoru daha ileri yaşlarda başlayan hastalara göre daha geç 6 değerine ulaşmaktadır(47).

Engellilik düzeyinin belirlemek için çeşitli skarlama sistemleri kullanılmaktadır. Kurtzke tarafından oluşturulan özürlülük durum ölçeği (Disability Status Scale, DSS) ve bunun genişletilmiş sürümü olan EDSS, MS hastalarında engellilik düzeyini belirlemek için sıkça kullanılan ölçeklerdir. EDSS 0'dan (tamamen normal nörolojik muayene) 10'a (MS nedeniyle ölüm) kadar değişen ve MS'den etkilenen çeşitli fonksiyonları (piramidal, serebellar, beyin sapı, duyuşal, mesane ve barsak, görsel, mental ve diğer olmak üzere 8 alt başlıkta) inceleyen bir skarlama sistemidir. EDSS skorlarının klinik karşılığı tabloda yer almaktadır (Tablo2)(48, 49).

Basamak	EDSS Skorunun Klinik Karşılığı
0	Normal nörolojik muayene
1	Özürlülük yok, bir FS'de minimal bulgular
1.5	Özürlülük yok, birden fazla FS'de minimal bulgular
2	Bir FS'de minimal engellilik
2.5	İki FS'de minimal engellilik
3	Bir FS'de orta derecede engellilik ya da üç veya dört FS'de hafif engellilik, tam olarak yardımsız yürüyebiliyor
3.5	Tam olarak yardımsız yürüyebiliyor, bir FS de orta derecede özürlülük ve bir veya iki FS derece 2 veya beş FS derece 2 (diğerleri 0 veya 1)
4	Tam olarak yardımsız yürüyebiliyor, Bir FS'de göreceli şiddetli özürlülük. Hasta günün önemli bir bölümünde (12 saat) yardıma ihtiyaç duymaz. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre yürüyebilir
4.5	Günün önemli bir bölümünde yardımsız olarak yürüyebiliyor, geri kısmında minimal düzeyde yardıma gereksinim duyar. Nispeten şiddetli özürlülük söz konusudur. Yardımsız ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir
5	Yardımsız ve dinlenmeden 200 metre yürüyebilir. Özürlülük tam günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli
5.5	Yardımsız ve dinlenmeden 200 metre yürüyebilir. Özürlülük tüm günlük aktivitelere engel olabilecek kadar şiddetli
6	Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı veya tek taraflı sürekli yardım (koltuk değneği, baston vb.) ihtiyacı
6.5	Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı yardım (koltuk değneği, baston vb.) ihtiyacı
7	Yardımla bile 5 metrenin üzerinde yürüyemez, tekerlekli sandalye ihtiyacı vardır. Standart tekerlekli sandalye ile tek başına yer değiştirebilir, günde 12 saatini tekerlekli sandalyede geçirir.
7.5	Tekerlekli sandalyeye bağımlı ve birkaç adımdan fazlasını atamaz, yer değiştirmek için yardıma ihtiyacı vardır. Sandalyeyi sürebilir, fakat standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyabilir.
8	Yatak veya sandalyeye bağımlı ya da tekerlekli sandalye ile hareket edebilir, fakat günün çoğunu yatak dışında geçirebilir, birçok işini kendisi görebilir, genellikle kollarını etkin kullanılabilir.
8.5	Günün büyük kısmında yatağa bağımlıdır, kolların bir miktar etkili kullanabilir. Kişisel bakımının bir kısmını yapabilir.
9	Tam yatağa bağımlı ancak iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir.
9.5	Tam yatağa bağımlı, etkin iletişim kurulamaz ya da yemek yiyemez.
10	MS nedeniyle ölüm.

Tablo 2. EDSS skoru klinik anlamları(49)

EDSS'ye alternatif bir yöntem ise hasta tarafından bildirilen sonuçları kullanarak elde edilen ve normalden yatağa bağımlıya kadar değişen sekiz adımda değerlendirilen Hasta Tarafından Belirlenen Hastalık Adımları (Patient Determined Disease Steps, PDSS) ölçeğidir (Tablo3)(50, 51).

Skor	Klinik Karşılığı
0	Normal: Etkinlik veya yaşam tarzında sınırlama olmaksızın fonksiyonel olarak normal
1	Hafif engellilik: Hafif semptom ve/veya bulgular
2	Orta engellilik: Ana özellik gözle görülür derecede anormal yürüyüştür
3	Erken baston: Daha büyük mesafeler için baston veya tek taraflı destek kullanımı, ancak bastonsuz 25 adım yürüyebilir
4	Geç baston: Baston veya tek taraflı destek olmadan 25 adım yürüyemiyor
5	Bilateral destek: 25 adım yürüyebilmek için iki taraflı destek ihtiyacı
6	Tekerlekli sandalye: Esas olarak tekerlekli sandalye bağımlı
U	Sınıflandırılmayan: Yukardaki sınıflamaya uymayan hastalar için kullanılır

Tablo 3. PDSS skortlama sistemi(50)

2.2 MS'de Görüntüleme

2.2.1 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Beyin BT'nin MS plaklarını saptama duyarlılığı düşüktür. Hipodensite veya beyin atrofisi gibi BT bulguları hastalıkta geç ortaya çıkar ve spesifik değildir. Aktif plaklar değişen kontrast tutulumu gösterebilir, ancak bazıları sadece yüksek doz kontrast madde kullanılarak ve gecikmeli taramalar yapıldığında belirginleşir(7).

Tümefaktif psödötümoral inflamatuvar demiyelinizan lezyonu olan hastalarda klinik olarak beyin tümörü benzeri prezentasyonu olabileceğinden dolayı kontrastlı beyin BT kullanılan ilk görüntüleme prosedürü olabilir. Minimal kitle etkisi veya kitle etkisinin olmaması ve uyumlu klinik özellikler (genç kadın, kanser veya beyin enfeksiyonu öyküsü yok) doğru tanı için ipucu olabilir ve MRG yapılmalıdır(7).

2.2.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, MS'in klinik tanısını desteklemek için tercih edilen testtir(4). McDonald tanı kriterleri alanda yayılım ve zamanda yayılım gibi spesifik MRG kriterleri içermektedir(5). MRG'nin tanıya faydası yüksektir ve McDonald kriterlerinden olan zamanda yayılım için sensitivite %87'ye spesifite %73'lere ulaşmaktadır(52). MRG'de tespit edilen lezyonların çoğunun postmortem patolojik karşılığı vardır(53).

MRG'nin hastalığın tanısında çok önemli yeri olmakla birlikte aynı zamanda tedavi etkinliğinin izleminde ve PML veya diğer fırsatçı enfeksiyonlar gibi tedaviye bağlı yan etkilerin erken tanınmasında da önemli rol üstlenmektedir(54).

MS'de bir lezyon, T2 ağırlıklı görüntülerde (T2AG) veya proton dansite (PD) ağırlıklı görüntülerde fokal hiperintensite alanı olarak tanımlanır. MS düşündürülen fokal MRG lezyonları tipik olarak periventriküler, kortikal ve jukstakortikal, korpus kallozum, özellikle pons ve serebellumda olmak üzere infratentoryal, özellikle servikal segment olmak üzere SK'da bulunur. Genelde ovoid görünümlü lezyonlardır. Boyutları birkaç milimetre ile >2 cm'ye kadar değişebilir. Genel olarak lezyonlar uzun ekseninde en az 3 mm olmalıdır. Artefaktları veya küçük hiperintensiteleri dışlamak için lezyonlar en az iki ardışık kesitte görülmelidir. Kesit kalınlığı 3 mm'den kalınsa tek bir kesitte görülmesi kabul edilebilir. Multipl skleroz lezyonları tipik olarak her iki hemisferde gelişir, ancak dağılımları erken aşamalarda genellikle hafif asimetriktir(55).

MRG, BC anormalliklerini tespit etmede son derece hassas olduğundan ve belirli yerlerdeki sadece iki lezyonunun MS tanı kriterlerini sağladığından, hangi görüntüleme özelliklerinin ve paternlerinin MS için tipik hangilerinin atipik olduğunu tespit etmek önemlidir. Bu, özellikle spesifik lezyon karakteristiklerinin ve paternlerinin tanımlanmasının ayırıcı tanıya yardımcı olacağı az sayıda lezyonu ve komorbiditeleri olan hastalar (migren veya SVO gibi) için önemlidir(55).

Periventriküler Lezyonlar

Periventriküler MS lezyonları tipik olarak derin medüller venler (perivasküler) boyunca dağıtılır, böylece ana ekseni lateral ventriküllere dik olur. Aksiyel planda oval bir şekle sahiptirler ve sagittal planda ventriküle dik yerleşimli bu lezyonlar 'Dawson'un parmakları' olarak tanımlanırlar(55). Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sekansı (tercihen 3 boyutlu) periventriküler lezyonları tespit etmek ve lezyonları genişlemiş perivasküler boşluklardan ayırmak için yüksek bir hassasiyete sahiptir(56).

Juksakortikal ve Kortikal Lezyonlar

Jukstakortikal bir lezyon, normal BC'ye müdahale etmeden korteks ile doğrudan temas halinde olan bir T2AG hiperintens BC lezyonu olarak tanımlanır. En iyi T2AG-FLAIR sekansı ile tespit edilirler(57). Tipik olarak U liflerini tutar ve tüm beyin loblarında ve serebellumda bulunabilirler(58).

Kortikal lezyonlar tamamen korteks veya korteks ve altındaki BC'deki fokal anormallikleri kapsar. Bu lezyonlar genellikle T2AG-FLAIR kullanılarak iyi tespit edilebilir ancak Double Inversion Recovery (DIR), Phase Sensitive Inversion Recovery (PSIR) veya T1 ağırlıklı Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo (MPRAGE) gibi özel MRG sekansları ile daha iyi tespit edilebilir(59-61).

İnfratentoryal Lezyonlar

İnfratentoryal lezyonlar beyin sapı, serebellar pedinküller veya serebellumda T2AG'de hiperintens görünen lezyonlardır. Ponsda çoğu lezyon miyelin açısından zengin veya BOS'a yakın bölgelerde olan sisternalar veya dördüncü ventrikül tabanı ile komşu yerleşimlidir. Orta beyinde MS lezyonları sıklıkla serebral pedinküllerde bulunur ve periakuaduktal gri maddeye yakın bulunurken, medulla oblongatada tipik olarak tek veya çift taraflı paramedyan bir konuma sahiptirler. MS lezyonları serebellar beyaz madde veya padinküllerin herhangi bir bölgesinde oluşabilir. Sıklıkla üst ve orta serebellar pedinkül tutulumu vardır(55).

Spinal Kord Lezyonları

SK lezyonları sıklıkla çok sayıda, kranio-kaudal düzlemde kısa uzunlukta ve T2AG'de hiperintens özelliktedir. Tüm kord boyunca (servikal,torakal veya lomber) yerleşimli olabilse de sıklıkla servikal SK'da yerleşimlidir. Lezyonlar genellikle küçüktür (ancak en az 3 mm), iki vertebral segmentten daha azını ve genellikle kord alanının yarısından azını kaplar (62-66). Artefakt olmadığından emin olmak için lezyonlar en az iki sekansta (T2AG'ye ek olarak STIR veya PD görüntüleri) veya iki planda tanımlanabilir olmalıdır(66).

Kontrastlanan Lezyonlar

Kontrastlı MRG şu anda MS hastalarında aktif inflamatuvar lezyonları tespit etmek için referans standarttır ve hastalık aktivitesini klinik değerlendirmeden 5-10 kat daha sık tespit eder(7). Kontrastlanan lezyon, kontrast maddesi uygulamasından en az 5 dakika sonra elde edilen T1 ağırlıklı görüntülerde (T1AG) en az 3 mm'lik bir net bir

hiperintensite gösteren lezyondur. Kontrastlanan MS lezyonları genellikle nodülerdir, ancak daha büyük olanları özellikle ventriküle veya kortekse komşu olanlar açık halka şeklinde kontrastlanabilir. Bununla birlikte bazı büyük MS lezyonlarında kapalı halka şeklinde kontrastlanma olabilir(55). Yeni lezyonlarda kontrastlanma çoğu durumda kısa ömürlüdür (2-8 hafta, tipik olarak <4 hafta), 3 aydan uzun süren lezyonlar beklenmez ve sarkoidoz, gelişimsel venöz anomali veya kapiller telenjiyektazi gibi vasküler anomaliler dahil olmak üzere alternatif patolojiler düşünülmelidir(7, 55).

Aktif SK lezyonları beyin lezyonlarından daha az sıklıkta kontrast tutar(67, 68). Kontrastlanma mevcut olduğunda tipik olarak kısa ömürlü (2-8 hafta, tipik olarak <4 hafta) ve nodülerdir, halka şeklinde kontrastlanma daha az yaygındır(69, 70).

Optik Sinir

Akut optik nörit (ON) MS vakalarının yaklaşık %20'sinde en erken klinik semptomdur ve hastaların %50'sinde hastalığın bir döneminde ortaya çıkar. Genellikle klinik bulgularla teşhis edilebilir ve MRG bu tanıyı desteklemek için rutin olarak gerekli değildir. Ancak klinik durum demiyelinizan ON için atipik ise (ağrı yokluğu, ciddi görme kaybı, görme kaybının ilerlemesi veya 2 haftadan uzun süren ağrı, iyileşmenin 3 haftadan uzun sürmesi) alternatif tanıları dışlamak için MRG kullanılabilir(7).

Tipik akut ON bulguları T2AG hiperintensitesi, optik sinirde çap artışı ve kontrastlanmadır(55).

MS lezyonlarının MRG özelliklerinin kısa bir özeti tabloda yer almaktadır (Tablo4)(7).

Yerleşim	Supratentorial: jukstakortikal (U fibril tutulumu), periventriküler, trigonum etrafında, temporal boynuzların çevresinde Korpus kallozum (daha çok alt sınırında) İnfratentoryal: dördüncü ventrikül, serebellar pedinküller, medulla oblongata, trigeminal sinirin intra aksiyel segmenti ve ponsun pial ve ventriküler yüzeyi Kortikal lezyonlar (3D FLAIR, DIR, PSIR) Derin gri madde (talamusda daha çok)
Morfoloji	Keskin kenarlı, oval ya da yuvarlak, perivenüler (Dawson'un parmakları) İki taraflı, hafif asimetrik İleri aşamalarda birleşebilir
Sinyal İntensitesi	T1: Orta-düşük T2: Hiperintens Kara delik lezyonları: T1 SE sekanslarında gri maddeden daha düşük intensite
Kontrastlanma	Nodüler/homojen veya halka benzeri (kapalı ve açık halka) Sıklıkla kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların birlikteliği
Optik Nörit	Yağ baskılı T2, STIR veya DIR üzerinde hiperintens. Akut aşamada kontrastlanır
Spinal Kord	Sıklıkla servikal segmentte Kısa segment (bir veya iki vertebral segmentten daha az), SK'un çapının yarısından az (kesit alanı) Genellikle periferik yerleşimli, en sık lateral ve dorsal beyaz cevher kolonlarında Kontrastlanma ve fokal şişme olabilir Progresif MS'de yaygın hafif sinyal artışı (T2, PD veya STIR'da) ve atrofi

Tablo 4. MS lezyonlarının MRG bulguları(7)

Devam Eden Araştırma Alanları

MS patofizyolojisinin bazı temel yönlerinin daha iyi anlaşılması mevcut tanı kriterlerine dahil edilmeyen ancak MS için daha spesifik özelliklerin (santral ven işareti,

subpial demiyelinizasyon, yavaş gelişen lezyonlar ve lezyonal rimler) tanımlanmasına izin vermiştir(55).

2.2.3. İleri MRG Yöntemleri

MS lezyonlarının T2AG'deki hiperintensitesi öncelikle artan su içeriği ile ilişkilidir ve bu nedenle inflamasyon, ödem, demiyelinizasyon, Wallerian dejenerasyonu ve aksonal kayıp arasında ayrım yapamaz. Geleneksel MRG ölçümlerinin hiçbirisi, hastalığın inflamatuvar ve nörodejeneratif fazlarının kapsamı ve ciddiyeti hakkında yeterli bilgi sağlamamaktadır(71). Bu patolojik özgülük eksikliği klinik engellilik ile MRG bulguları arasındaki zayıf korelasyonun temel nedenlerinden biridir. Bu nedenle konvansiyonel MRG'nin klinik hastalık ilerlemesini izlemek için bir belirteç olarak güvenilirliğini sınırlandıran birtakım dezavantajları vardır(72, 73).

İleri MRG teknikleri, hastalık aktivitesi ve klinik progresyon ile ilişkili yıkıcı patolojik süreçleri izlemek için daha iyi belirteçler gibi görünmektedir(71). Lezyonlar ve normal görünen beyin dokusundaki ödem, inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve nörodejenerasyon gibi altta yatan patolojileri daha iyi ortaya çıkarabilirler(74, 75). T1AG'de hipointens lezyonlar (kara delikler), hücreye özgü yeni kontrast ajanların kullanımı, manyetizasyon transfer görüntüleme (MTG), miyelin su fraksiyonu (Myelin Water Fraction, MWF), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve DTG, MR spektroskopisi (MRS), duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (Susceptibility Weighted Imaging, SWI), fonksiyonel MR (fMRI) ve yüksek tesla ile MRG MS patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizi geliştirmek için umut verici araçlar olarak ortaya çıkmaktadır(71).

MRS fosfolipid metabolizması hakkında bilgi sağlayabilir ve N-asetil aspartat (NAA), kreatin fosfat (Cr), kolin ve laktik asit gibi diğer metabolik bileşenler hakkında bilgi verebilir. Kronik MS'de beyindeki kolin ve Cr ile karşılaştırıldığında NAA'de azalma mevcuttur. Azalan NAA/Cr oranı MS'de oluşan engellilik durumu ile paralel bulunmuştur(76). NAA'nın tüm beyin konsantrasyonu MS'de nöronal kaybın duyarlı bir göstergesi olabilir(77, 78).

DAG ve DTG aksonal kayıp ve NGBC'deki yaygın anormallikler ve NGGC'in değişimi hakkında bilgi verebilir(79-81). T2AG'de tespit edilen plaklara komşu NGBC azalmış anizotropi değerleri gösterebilir(82). MS hastaları ile sağlıklı gönüllüleri karşılaştıran bir çalışmada; hasta grubun NGGC fraksiyonel anizotropi (FA) değerinde,

kortikal lezyon hacmi ve klinik engellilik durumu ile güçlü korelasyon gösteren düşüş tespit edilmiştir(83).

MS ağırlıklı olarak BC'yi etkilese de kortikal GC tutulumu yaygındır(84-87). Geleneksel T2AG plak boyutunu ve dolayısıyla toplam plak yükünü özellikle kortikal lezyonlar için olduğundan daha az gösterebilir(88). Yedi Tesla MRG'nin kullanımı, iki ve üç boyutlu FLAIR, DIR, PSIR, DTG gibi sekansların kullanımı gri cevher lezyonlarının görüntülemesine katkı sağlamaktadır(59, 60, 83, 89-92).

2.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme

2.3.1. Temel Difüzyon Fiziği

"Brownian hareket" olarak da bilinen difüzyon, ısı nedeniyle sürekli rastgele mikroskobik moleküler hareketi ifade eder. Sabit bir sıcaklıkta difüzyon hızı; $\langle r^2 \rangle$ moleküllerin ortalama yer değiştirmesinin karesini, t difüzyon süresini ve D difüzyon sabitini ifade etmek üzere Einstein denklemi ile tanımlanabilir(93):

$$\langle r^2 \rangle \geq 6Dt$$

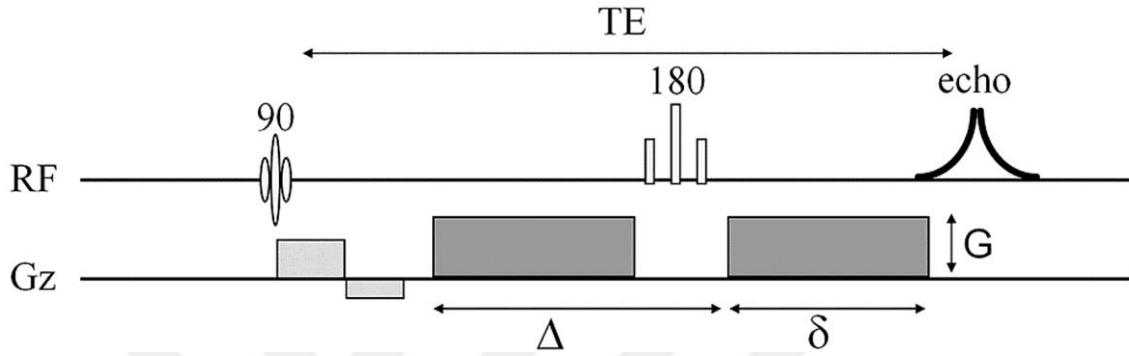
Tipik olarak saniyede milimetrekaare cinsinden ifade edilen difüzyon sabiti, bir molekülün bir alan üzerindeki ortalama yer değiştirmesini gözlem süresi ile ilişkilendirir, bu sabitin daha yüksek değerleri daha hareketli su moleküllerini gösterir. Görünür difüzyon katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient, ADC) ise klinik anlamda ölçülen difüzyon sabitidir ve in vivo difüzyonun aktif taşıma, basınç gradyanları boyunca akış ve membran geçirgenliğindeki değişiklikler gibi diğer su hareketliliği kaynaklarından ayrılamayacağı sınırlamasını yansıtır(94).

2.3.2. DAG

Moleküler su difüzyonun görüntülenmesi biyolojik dokuların mikroyapısal özelliklerini inceleme yeteneği kazandırır. Klinik DAG için kullanılan tipik difüzyon süreleri 10 µm düzeyinde ortalama moleküler yer değiştirmelere karşılık gelen 10-50 ms'dir. Bu mikroskobik uzaysal ölçek hücresel boyutlarla aynı aralıktadır(94). Hücresel süreçlere bu duyarlılık akut serebral iskemi, vazojenik ve sitotoksik ödemi birbirinden ayırma, kafa travması sonrası aksonal hasrın tespiti, beyin tümörlerinin hücresellik boyutunu araştırma, metastaz ve gliomların birbirinden ayrılması, tümöral rekürens ile cerrahi sonrası değişiklikleri ayırma, abse ve tümör ayırıcı tanısı, beyaz cevherin DTG ile

invaziv olmayan haritalanması gibi birçok nöroradyolojik uygulama alanında kullanıma girmiştir(95-102).

Difüzyon ağırlıklı puls sekans T2 ağırlıklı bir spin-eko dizisine bir çift difüzyon duyarlılaştırıcı gradyant eklenmesiyle oluşturulur. Difüzyon gradyantları 180° yeniden odaklanma darbesinden önce ve sonra aynı yön eksenini boyunca uygulanır(Şekil 3)(94). Bu Stejskal-Tanner difüzyon kodlaması olarak bilinir(103).



Şekil 3. DAG sekansı(94)

Uygulanan difüzyon duyarlılaştırıcı gradyantların uygulanması esnasında ve bu ikisinin arasındaki zamanda pozisyon değiştiren su proton spinlerinin yeniden faz oluşturamaması nedeni ile moleküler harekete bağlı sinyal kaybı oluşur. Buna bağlı oluşan kontrast şu formülle ifade edilebilir(94).

$$S_i = S_0 e^{-bADC_i}$$

Bu formülde S_i i yönü boyunca uygulanan difüzyon duyarlılaştırıcı gradyantlarla belirli bir vokselde gözlemlenen difüzyon ağırlıklı sinyal yoğunluğudur, S_0 difüzyon duyarlılaştırıcı gradyantlar olmadan ölçülen aynı vokseldeki sinyal yoğunluğudur. ADC_i ise i yönündeki ADC'dir. Formüldeki b faktörü, difüzyon duyarlılaştırıcı gradyanların gücü, süresi ve zamansal aralığının bir fonksiyonu olan difüzyon ağırlığının ölçüsüdür. Formülden anlaşılacağı üzere yüksek su difüzyonunu yansıtan yüksek ADC değerleri DAG'de düşük sinyal, düşük su difüzyonunu yansıtan düşük ADC değerleri ise DAG'de yüksek sinyal ile sonuçlanır(94).

Aşağıdaki denklemde difüzyon ağırlığının ölçüsü olan b değerinin hesaplanması gösterilmiştir. Burada γ jromanyetik oran olarak bilinen fiziksel bir sabittir G , tipik olarak metre başına militesla cinsinden ölçülen difüzyon gradyanının amplitüdüdür. δ , milisaniye cinsinden her difüzyon gradyanının süresidir. Δ , 180° yeniden odaklama darbesinden önceki difüzyon gradyanının başlangıcı ile yeniden odaklanma darbesinden sonraki aralığın milisaniye cinsinden süresidir(94).

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

ADC değerleri aşağıdaki formül ile hesaplanabilir. Burada yüksek bir b değerinde elde edilen bir görüntü dizisinden ve b değeri sıfır olabilecek düşük değerli ikinci bir b değeriyle elde edilen ikinci bir görüntü dizisinden faydalanılır(94).

$$ADC_i = -\ln(S_i/S_0)/b$$

2.3.3. DTG

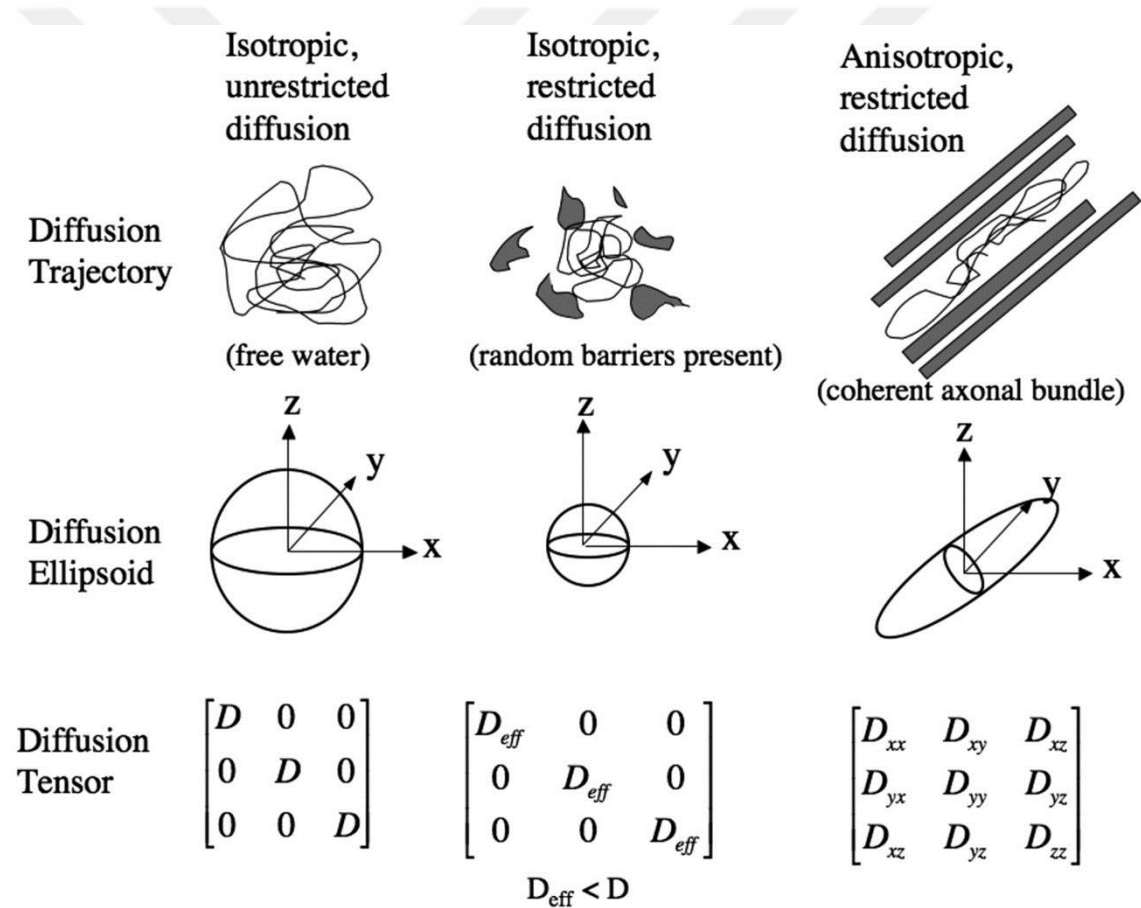
Temel Prensipler

İzotropik difüzyonda moleküler hareket tüm yönlerde eşittir. Difüzyon izotropik olduğunda difüzyon duyarlılaştırıcı gradyan için yön seçimi önemli değildir çünkü ADC_i tüm yönler için aynıdır. Anizotropik difüzyonda ise moleküler hareketlilik tüm yönler için eşit değildir(94). Sıkıca paketlenmiş lif demetlerine sahip beyaz cevher yolları, liflerin yönüne dikey olarak su hareketini engeller, bu da onlara dikey yerine paralel olarak daha büyük ADC_i değerleri ile sonuçlanır(104). Bu nedenle, anizotropik difüzyon bölgelerini karakterize etmek için 1'den fazla difüzyon kodlama yönü gereklidir(94).

Paralel yönlendirilmiş aksonal liflerin anizotropik difüzyonu beyaz madde yollarının kantitatif karakterizasyonu ve anatomik haritalaması için de kullanılabilir. En az bir $b = 0 \text{ s/mm}^2$ (veya düşük b) görüntü setine ek olarak doğrusal olmayan yönler boyunca en az 6 difüzyonla kodlanmış görüntü seti elde edilirse difüzyon tensörü hesaplanabilir(105).

3×3 vektör matrisi olan difüzyon tensörü, beyaz madde yollarının difüzyon anizotropisinin 3 boyutlu yapısının matematiksel bir modelidir. İzotropik difüzyon için, difüzyon elipsoidi bir küredir çünkü her yöndeki ADC eşittir. Anizotropik difüzyon,

elipsoidin en uzun eksenini boyunca daha büyük bir ortalama difüzyon mesafesini gösteren bir elipsoid ile modellenmiştir (Şekil 3). Matristeki ana yönlerdeki (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}) vektörlere “eigen vektör” (ϵ_1 , ϵ_2 , ϵ_3), difüzyon değerlerine “eigen değer” (λ_1 , λ_2 , λ_3) adı verilmektedir. Bu üç eigen vektör ve eigen değer azalan büyüklük sırasına göre 3 difüzyon elipsoid ekseninin yönlerini ve uzunluklarını tanımlar. Primer eigen vektör olarak tanımlanan en büyük eigen vektör ve bununla ilişkili olarak eigen değer (λ_1), su difüzyonunun en büyük yönünü ve büyüklüğünü gösterir. Primer eigen vektör fiber traktografi çalışmaları için önemlidir ve aksonal lif demetlerinin yönünü gösterir. İkinci ve üçüncü eigen vektörler primer eigen vektöre diktir ve bunlarla ilişkili eigen değerleri (λ_2 ve λ_3) akson demetlerine dik düzlemdeki difüzyonun büyüklüğünü verir. Bu yüzden λ_2 ve λ_3 'ün ortalaması radyal difüzibilite (RD) olarak da bilinir(94).



Şekil 4. İzotropik ve anizotropik difüzyonun 3 boyutlu yapısı(94)

Sayısal Ölçütler

3 eigen değerden türetilen ve mikroyapı hakkında bilgi sağlayan birtakım değerler vardır(106):

Ortalama Difüzivite (OD): Her vokselle için üç eigen değerin aritmetik ortalaması olan OD difüzyon hızı hakkında fikir verir. Aşağıdaki formül ile hesaplanır(106).

$$OD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$$

Fraksiyonel Anizotropi (FA): 3 eigen değerin standart sapmasından türetilmiştir ve değeri 0 (izotropi) ile 1 (maksimum anizotropi) arasında değişir. Aşağıdaki formül ile hesaplanır(94):

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

Aksiyel Difüzivite (AD): Belirli bir vokseldeki 3 eigen değerin en büyüğünü gösterir ve paralel difüzyon hızını verir(106).

$$AD = \lambda_1$$

Radial Difüzivite (RD): Daha küçük iki eigen değerin ortalamasıdır ve liflerin oryantasyonuna dik yöndeki difüzyon hızını ölçer. Aşağıdaki formül ile hesaplanır(106).

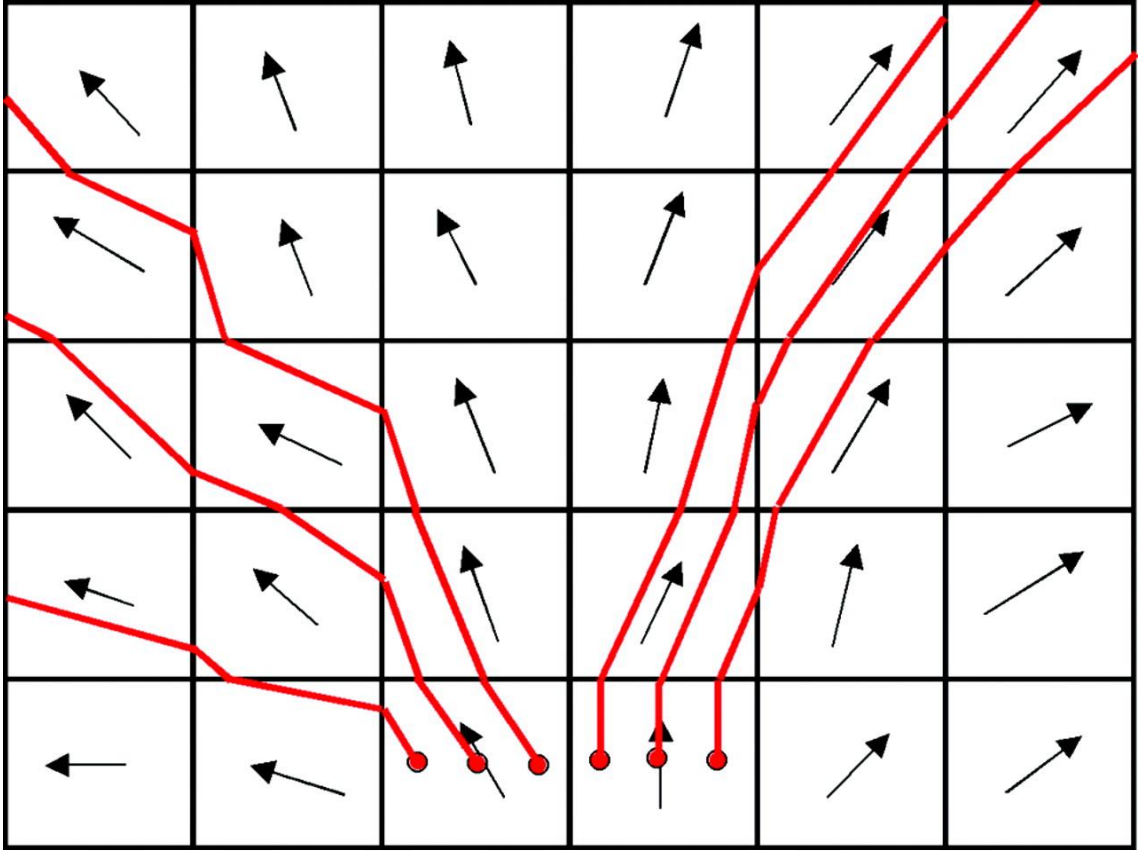
$$RD = (\lambda_2 + \lambda_3)/2$$

Traktografi

DTG traktografinin amacı suyun anizotropik difüzyonu sayesinde vokseller arası bağlantıyı belirleyerek sinir liflerinin seyrini belirlemektir. Aksonal yolların baskın yönünün her beyin vokselinde difüzyon tensörünün primer eigen vektörüne paralel olduğu varsayılabilir(94, 107).

DTG fiber izleme algoritmaları deterministik ve olasılıklı yöntemler olarak ikiye ayrılabilir. Bunlardan FACT (Fiber assignment by continuous tracking) yöntemi kullanıcı tarafından tanımlanan voksellerden yörüngenin başlatıldığı deterministik bir yöntemdir. "Akış çizgileri" olarak da bilinen fiber yörüngeler, 3 boyutta vokselde voksele primer eigen vektörü izler. Fiber yörüngesi vokselin sınırına ulaştığında, yörüngenin yönü bir sonraki vokselin primer eigen vektörüne uyacak şekilde değiştirilir (Şekil 4). Kullanıcı tarafından belirlenen bölgeden başlayarak sinir lifleri traktografi

yöntemi ile izole edilebilir ve “sanal diseksiyon” olarak değerlendirilebilir(94, 108, 109).



Şekil 5. Deterministik fiber izleme yöntemi (94)

Gürültü, hasta hareketi ve görüntüleme artefaktları difüzyon elipsoidinin yöneliminde belirsizlik oluşturur ve deterministik yöntemin kullanıldığı traktografi için olumsuz sonuçlara neden olabilir(110, 111). Olasılıklı fiber izleme yöntemleri, beklenen belirsizliği de izleme algoritmasına dahil eder ve her bir voksel için bir bağlantı ölçüsü oluşturmak için kullanılabilir. Bir nöronal fiberin oryantasyonunun olasılık yoğunluğu fonksiyonu, FA, “Bayes” modeli veya “bootstrap” istatistiklerine dayalı deneysel bir fonksiyonla tahmin edilebilir. Olasılıklı DTG fiber izleme teknikleri, yörüngeleri deterministik yöntemlerden daha fazla dağıtma eğilimindedir ve bir beyaz madde yolunun daha büyük bir bölümünü tanımlama potansiyeline sahiptir(94, 112-114).

3.MATERYAL VE METOT

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'nun 2020/719 karar sayılı izni ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

2018 ile 2020 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji kliniğinde MS tanısı ile MRG incelemesi yapılan 416 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan engellilik skoru amacıyla EDSS hesaplaması yapılan ve skorun hesaplandığı tarih ile MRG incelemesi arasındaki süre en fazla 1 yıl olan 81 hasta mevcuttu. Hastaların verileri hastane bilgi yönetim sistemi ve arşiv dosyaları taranarak kayıt edilidi. MRG görüntüleri görüntü arşiv sistemi üzerinden incelendi. 81 hastanın 12'sinde konraslanan aktif lezyon bulunmaktaydı. Aktif lezyonu olan hastalar istatistiğe dahil edilmedi. Geri kalan 69 hastanın 4 tanesi ise MRG görüntülerindeki artefaktlar nedeni ile hariç tutuldu. Kalan 65 hastanın MRG bulguları kayıt edilerek istatistiksel inceleme yapıldı. Hastalar aralıklı veya sürekli yardım ihtiyacı bulunup bulunmamasına gör EDSS skoru 6'nın altında olanlar grup1, 6 ve üzeri olanlar grup2 olacak şekilde iki gruba ayrılarak istatistiksel inceleme yapıldı.

3.2. Görüntüleme Protokolü

MRG işlemi 3 Tesla sistemde (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) kafa koili kullanılarak yapıldı. Görüntüleme protokolü aksiyel T2AG, aksiyel FLAIR, aksiyel T1AG, DTG, 3 boyutlu FLAIR, kontrast sonrası aksiyel T1AG ve kontrast sonrası aksiyel FLAIR sekanslarından oluşmaktaydı.

DTG sekans parametreleri şu şekildeydi:

TR/TE: 3100/95

FOV: 22cm

Matriks: 128x128

Kesit kalınlığı: 5 mm

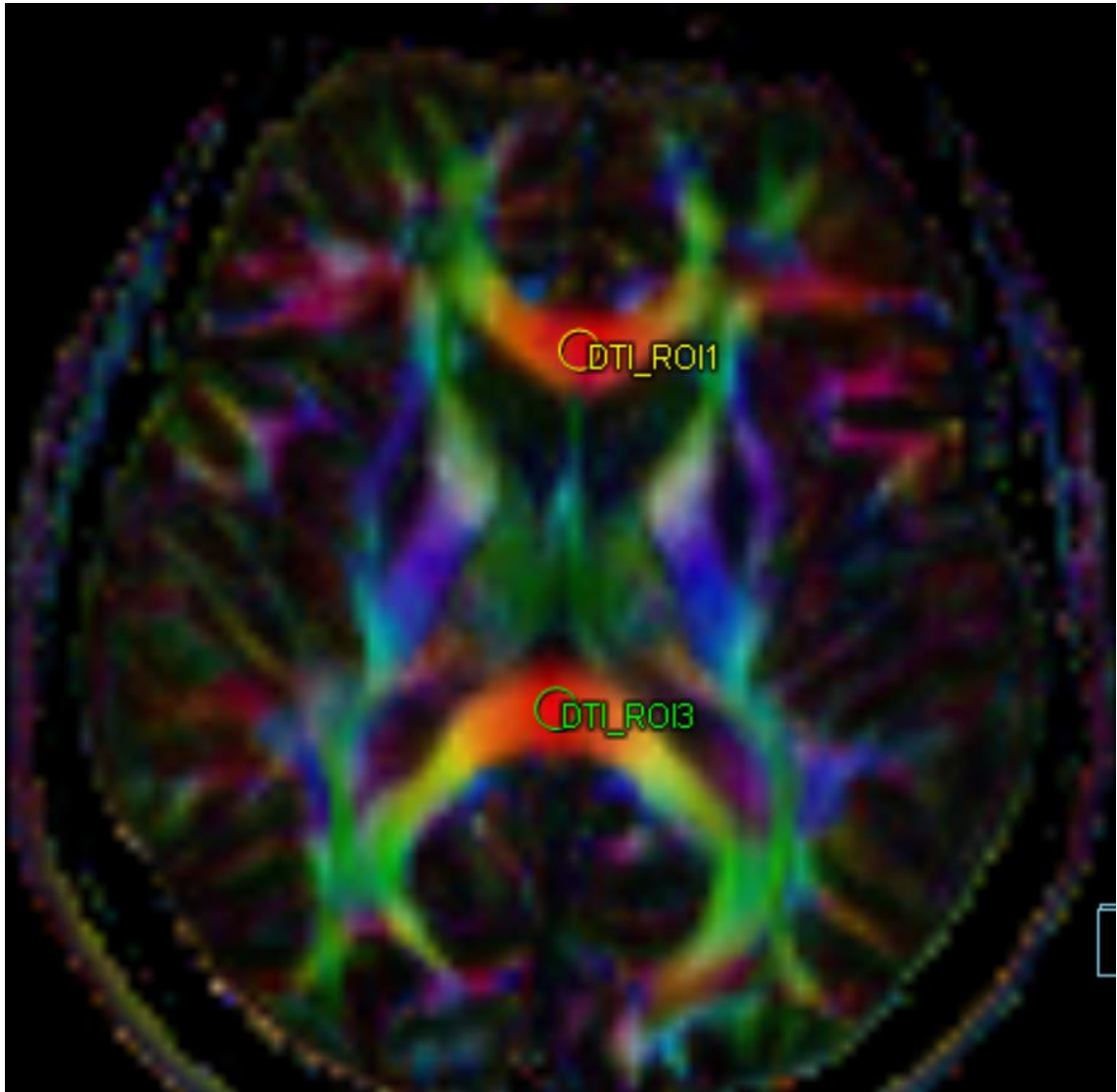
Kesit aralığı: 1 mm

3.3. Çekim Sonrası Değerlendirme İşlemleri

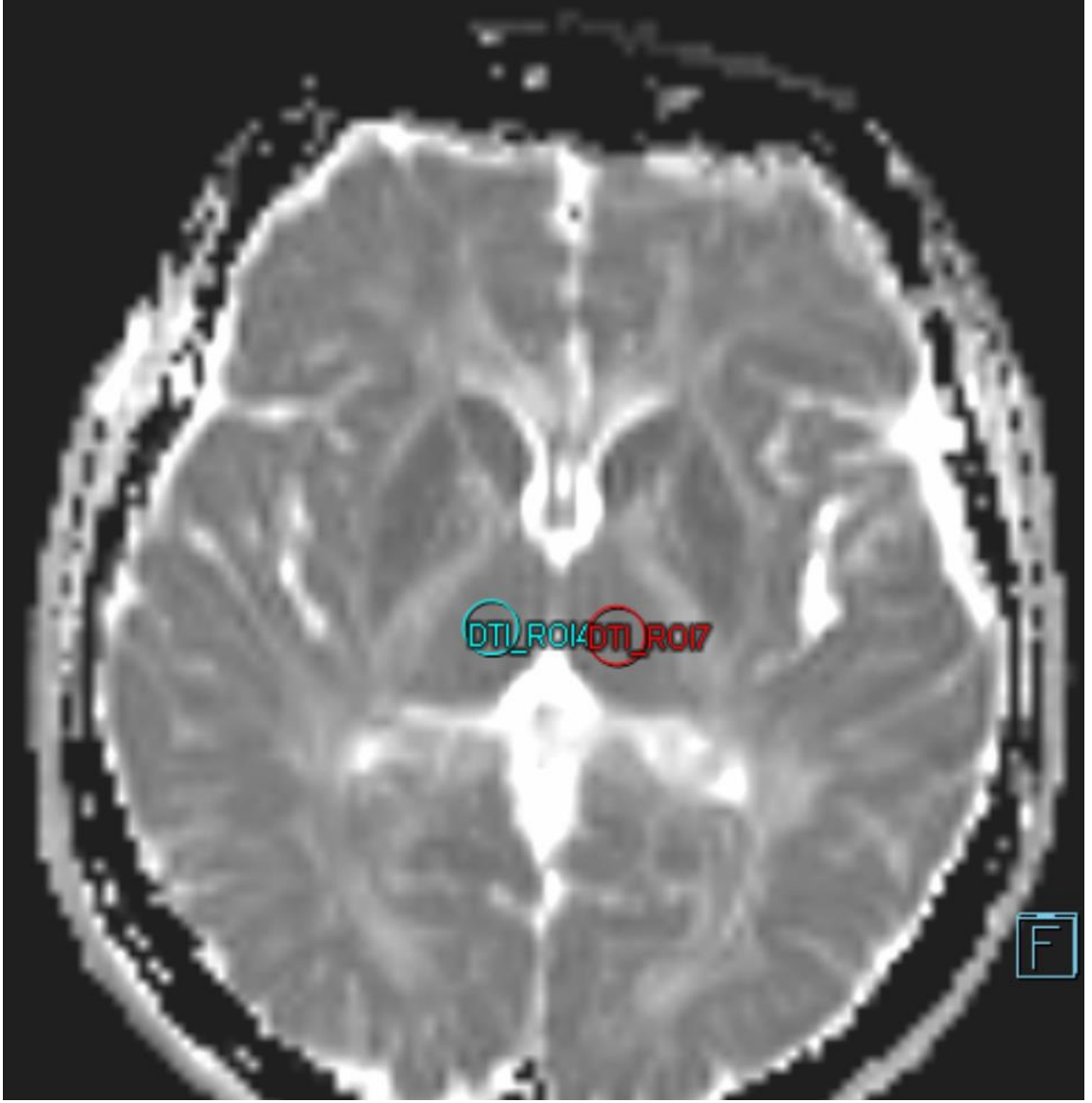
Çekim sonrası değerlendirme için görüntüler görüntü işleme yazılımına (syngo.via, version VB30, Siemens Healthcare) aktarıldı. Oluşturulan renkli FA, AD,

RD, MD haritaları ve FLAIR sekansları senkronize edilerek incelenecek anatomik bölgeye göre anatomik bölge sınırlarının en net görüldüğü görüntü dizisi üzerinden ölçüm yapılarak FA, OD, RD ve AD değerleri kayıt edildi.

Korpus kallozum genu ve spleniuma merkezi tek bir ROİ yerleştirildi (Şekil6). Talamus, putamen, globus pallidus ve kaudat nükleus başı için ise her hemisferde iki ayrı ROİ yerleştirilerek ölçülen değerlerin ortalamaları alındı (Şekil7). ROİ'ler yerleştirilirken çevre anatomik yapılar ve özellikle BOS kontaminasyonu olmamasına özen gösterecek şekilde ilgili bölgeyi içeren mümkün olan en büyük ROİ manuel olarak yerleştirildi.



Şekil 6. Renkli FA haritasi üzerinde korpus kallzoum genu ve splenium DTG parametrelerinin ölçümü



Şekil 7. AD haritası üzerinden her iki talamusun DTG parametrelerinin ölçümü

3.4. İstatistik

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS Version 22.0 (IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Chicago) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı analiz olarak ortalama ve standart sapmalar hesaplandı. Veri setlerinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım özelliği göstermeyen verilerde iki bağımsız grup ortalamalarını karşılaştırmak amacıyla Mann Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın analizi için ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı.

Korelasyon testi olarak Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.



4.BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışmada yer alan 65 hastanın yaş ortalaması 44.82 ± 8.78 idi. Minimum yaş 25 maksimum yaş 66 idi. Hastaların 48 tanesi kadın (%73.8) ve 17 tanesi erkekti (%26.2).

Ortalama hastalık süresi 10.78 ± 6.91 yıl olup en az hastalık süresi 1 yıl, en fazla hastalık süresi 33 yıl idi.

EDSS skorları 0 ile 7 arasında değişmekteydi. Ortalama EDSS skoru 5.38 ± 1.55 bulundu. Hastalar EDSS skoruna göre aralıklı veya sürekli yardım ihtiyacı olup olmadığına göre kategorize edildiğinde 27 hastanın EDSS skoru 6'nın altında olup (grup1) yardım ihtiyacı yok iken (%41.5), 38 hastanın EDSS skoru 6 ve üzerinde olup (grup2) aralıklı veya sürekli yardıma ihtiyacı vardı (%58.5).

65 hastanın hastalık alt tipine göre dağılımı ve ortalama EDSS skorları ise şu şekildeydi (Tablo 5):

Hastalık Alt Tipi	Hasta Sayısı	EDSS Skoru
SPMS	44 (%67.7)	5.99 ± 0.92
RRMS	16 (%24.6)	3.94 ± 2.04
PPMS	5 (%7.7)	4.70 ± 0.97

Tablo 5. Hastalık alt tiplerine göre ortalama EDSS skorları

4.2. Tüm Hastaların DTG Verileri

Ölçüm yapılan talamus, putamen, globus pallidus, kaudat nükleus ve korpus kallozum bölgelerinin tüm hastalar için DTG verileri tabloda yer almaktadır (Tablo 6).

Anatomik Bölge	OD	FA	RD	AD
Talamus	762.95±34.34	326.26±48.79	631.89±39.63	1025.06±71.60
Putamen	723.72±33.98	189.55±49.73	649.45±33.53	872.22±66.84
Globus Pallidus	816.42±76,73	319.23±58.47	674.52±85.40	1100.19±91.89
Kaudat Nükleus	834.49±159.59	173.9±26.71	762.75±151.75	977.99±177.89
Korpus Kallozum Genu	981.3±207.23	673.84±92.61	546±218.51	1851.31±218.70
Korpus Kallozum Splenium	929.49±132.31	734.94±90.37	450.48±162.83	1887.48±142.80

Tablo 6. Ölçüm yapılan bölgelerin DTG parametreleri

4.3. Hasta Yaşı ve Hastalık Süresi ile EDSS Skoru Korelasyonu

Hasta yaşı ile EDSS skorları arasındaki korelasyon incelendiğinde pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.294$, $p=0.017$). Hastalık süresi ile EDSS skoru arasında da pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.404$, $p=0.001$).

4.4. EDSS Skoru ile DTG Verilerinin Korelasyonu

Tüm hastaların EDSS skorları ile DTG parametrelerinin korelasyonu incelendiğinde; EDSS skoru ile globus pallidus OD değeri ($r:0.280$, $p=0.024$) ve globus pallidus AD değeri ($r:0.256$, $p=0.04$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu. EDSS skoru ile diğer DTG parametreleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi($p>0.05$)

4.5. Hastalık Süresi ve Hasta Yaşı ile DTG Verilerinin Korelasyonu

Hastalık süresi ile DTG parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde hastalık süresi sırasıyla putamen FA değeri ($r:0.337$, $p=0.006$), putamen AD değeri ($r:0.277$, $p=0.026$), ortalama globus pallidus AD değeri ($r:0.283$, $p=0.022$), kaudat

nükleus FA değeri ($r:0.249$, $p=0.045$), korpus kallozum splenium OD değeri ($r:0.340$, $p=0,006$), korpus kallozum splenium RD değeri ($r:0.362$, $p=0.003$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Hastalık süresi ile korpus kallozum splenium FA değeri arasında ($r:-0.363$, $p=0.003$) negatif korelasyon mevcuttu. Diğer parametreler ile anlamlı korelasyon tespit edilmedi($p>0.05$).

Hasta yaşı ile DTG parametreleri arasında korelasyon mevcut değildi.

4.6. Hastalık Alt Tipleri ile DTG Verilerinin İlişkisi

Hastalık alt tiplerinin DTG verileri tabloda yer almaktadır (Tablo 7). Hastalık alt tipleri ile DTG parametreleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$)



Anatomik Bölge	Hastalık Alt Tipi	OD	FA	RD	AD
Talamus	SPMS	765.81±35.12	327±49.15	633.58±39.53	1030.28±73.96
	RRMS	765.58±28.15	315.33±46.14	639.78±32.98	1017.17±64.99
	PPMS	729.35±33.26	354.62±51.38	591.79±44.31	1004.39±79.4
Putamen	SPMS	727.02±35.27	196.61±54.25	649.12±36.55	882.73±69.76
	RRMS	722.63±28.83	178.53±38.28	653.51±26.1	860.93±55.39
	PPMS	698.1±32.32	162.71±22.4	639.31±29.65	815.88±44.33
Globus Pallidus	SPMS	819.27±73.87	317.07±60.51	677.64±84.1	1102.51±92.25
	RRMS	805.84±65.65	320.61±48.85	665.47±73.17	1086.65±77.61
	PPMS	825.18±136.9	333.85±77.87	676.03±141.88	1123.12±139.93
Kaudat Nükleus	SPMS	849.96±180.58	172.9±25.4	777.48±171.11	994.95±201.51
	RRMS	813.11±109.46	174.9±28.24	742.2±105.93	954.88±121.7
	PPMS	766.75±42.5	179.57±37.83	698.82±49.07	902.59±43.15
Korpus Kallozum Genu	SPMS	976.15±185.2	673.47±85.85	542±192.17	1843.99±211.84
	RRMS	997.11±276.25	679.46±119.55	554.65±299.88	1881.58±250.4
	PPMS	976.03±175.85	659.19±63.32	553.54±170.7	1818.93±205.4
Korpus Kallozum Splenium	SPMS	938.63±129.48	730.56±89.03	461±160.49	1893.9±145.45
	RRMS	937.82±141.13	728.71±101.87	458.63±179.83	1896.09±135.19
	PPMS	822.41±98.25	793.38±43.73	331.83±83.43	1803.46±143.96

Tablo 7. Hastalık alt tiplerinde DTG verileri

4.7. Aralıklı veya Sürekli Yardım İhtiyacı ile DTG Verilerinin İlişkisi

Hastalar EDSS skoruna göre aralıklı veya sürekli yardım ihtiyacı olup olmadığına göre kategorize edildiğinde (grup 1 ve grup 2) grupların DTG parametreleri tabloda yer

almaktadır (Tablo 8). Gruplar arasında DTG parametreleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Anatomik Bölge	Yardım İhtiyacı	OD	FA	RD	AD
Talamus	Grup1	761.11±38.31	325.63±54.69	630.76±42.84	1021.82±83.25
	Grup2	764.26±31.69	326.7±44.89	632.7±37.76	1027.37±63.12
Putamen	Grup1	719.93±35.27	182.5±45.66	648.84±32.32	862.14±68.43
	Grup2	726.41±33.24	194.57±52.45	649.88±34.8	879.39±65.65
Globus Pallidus	Grup1	806.93±79.94	315.7±46.9	668.4±83.85	1084.03±92.47
	Grup2	823.15±74.71	321.74±65.97	678.87±87.33	1111.67±90.95
Kaudat Nükleus	Grup1	813.95±142.41	178.68±28.38	741.09±132.53	959.77±165.73
	Grup2	849.09±171.1	170.51±25.29	778.13±164.02	990.93±187.15
Korpus Kallozum Genu	Grup1	973.02±186.32	682.15±95.03	532.77±205.56	1852.89±185.08
	Grup2	987.19±223.17	667.95±91.67	555.4±229.51	1850.2±242.2
Korpus Kallozum Splenium	Grup1	928.72±142.18	734.95±91.43	451.53±166.9	1882.95±167.19
	Grup2	930.05±126.79	734.94±90.83	449.73±162.12	1890.7±124.91

Tablo 8. Grup 1 ve grup 2 DTG verileri

5.TARTIŞMA

Bu çalışma MS hastalarında derin gri cevher yapılarında ve aynı zamanda korpus kallozumda normal görünen beyin dokusunun DTG parametrelerindeki değişiklikleri incelemek ve bu değişikliklerin klinik engellilik düzeyi ile ilişkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

MS demiyelinizan hastalıklar arasında en sık karşılaşılan hastalık olup küresel olarak 2.3 milyondan fazla insanı etkilemekte ve prevalansı 100.000’de 50-300 arasında değişmektedir(1). Hastalık önemli bir engellilik sebebi olup genç yetişkinlerde travmatik olmayan en yaygın engellilik nedeni olan hastalıktır(2).

MS esas olarak optik sinirleri, beyin sapını, SK’u, serebellar ve periventriküler beyaz maddeyi etkilese de kortikal ve subkortikal gri cevher hasarı da belirgindir(7). Aynı zamanda bazal ganglionların ve talamusun tutulumunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır(115, 116). Geleneksel görüntüleme yöntemleri ile engellilik düzeyleri arasında zayıf ilişki olması araştırmacıları yeni yöntem arayışlarına yönlendirmiştir. NGBC ve NGGC’nin MRS, MTR, DTI gibi çeşitli yöntemlerle araştırıldığı çalışmalar vardır. Aynı zamanda çeşitli beyin bölgelerinin hacimsel ölçümleri ile engellilik düzeyi arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmalar bulunmaktadır(80, 115, 117-120).

Filippi ve arkadaşlarının kaudat nükleus, talamus ve putamenin DTG ile incelendiği çalışmasında MS hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında OD değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamış ancak OD değerinin MS hastalarında hafifçe yüksek olduğu bunun sebebi olarak ise hücre dışı alanda su artışı ve suyun moleküler hareketinin kısıtlayan bariyerlerin azalmasının olabileceği belirtilmiştir(121). Griffin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hasta grup ile sağlıklı gönüllülerin korpus kallozum genu ve splenium, kaudat nükleus, putamen ve talamusu içerecek şekilde NGBC ve NGGC alanları FA ve OD gibi DTG parametreleri açısından karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık bulunamamıştır(122). Bizim çalışmamızda da Filippi ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde EDSS skoru düşük olan (grup 1) ve yüksek olan (grup 2) arasında OD değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte, EDSS skoru yüksek olan grupta OD değerlerinde genel bir artış eğilimi mevcuttu.

Ciccarelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hasta grupta FA değerleri kontrol grubuna kıyasla özellikle putamen ve kaudat nükleusda olmak üzere bazal ganglionlarda ve talamusda artmış bulunmuştur. OD değerleri açısından incelendiğinde

putamende hasta grupta düşüklük tespit edilmiş, diğer bölgelerde anlamlı farklılık bulunamamıştır. Korpus kallozum genu için FA ve OD değerlerinde hasta grup ile kontrol grubu arasında farklılık yok iken splenium için FA değerinde düşüklük, OD değerinde yükseklik mevcuttur(123).

Tovar-Moll ve arkadaşlarının yaptığı MS hastaları ve sağlıklı gönüllüleri içeren talamusa yönelik yapılan bir çalışmada FA ve OD değerlerinin MS hastalarında sağlıklı gönüllülere göre yüksek olduğu bulunmuştur(124).

Cavallari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kaudat nükleus ve putamen FA değerleri hasta gruba göre yüksek bulunmuştur. Talamus FA değerleri ise hasta grup ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. OD değerleri ise hasta grupta ve kontrol grubunda her üç anatomik bölge için farklı bulunmamıştır(116).

Hannoun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kaudat nükleus ve talamusun DTG parametreleri MS hasta grubunda ve kontrol grubunda incelenmiş, hasta grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında talamus ve kaudat nükleus FA değerleri hem SPMS hem de RRMS grubu için kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. OD değerleri için bakıldığında ise hem SPMS hem de RRMS gruplarının talamus OD değeri kontrol grubundan yüksek bulunmuş, kaudat nükleus OD değerleri için hem SPMS hem de RRMS grupları kontrol grubundan farklı bulunmamıştır(119).

Pokryszko-Dragan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada korpus kallozum ve talamusun DTG parametreleri ile EDSS skorları arasındaki korelasyon incelenmiş, hasta grup ile MS hastaları arasındaki farklılık araştırılmıştır. Hasta grupta korpus kallozumda hem splenium hem de genu düzeyinde ve talamusda FA değerlerinde düşüş, OD değerlerinde artış tespit edilmiştir(125).

Oh ve arkadaşlarının korpus kallozuma yönelik yaptığı çalışmada hasta grupta kontrol grubuna göre RD değerinde artış tespit edilmiştir. AD değerinde PPMS grubu ile kontrol grubu arasında farklılık bulunmazken RRMS/SPMS grubunda kontrol grubuna göre artış tespit edildi. OD değerinde hem PPMS grubunda hem RRMS/SPMS grubunda kontrol grubuna göre artış var iken, FA değerinde hem PPMS hem RRMS/SPMS grubunda kontrol gruba göre düşük bulundu. PPMS grubunda EDSS skorları ile RD değerleri arasında korelasyon mevcut iken ($r=0.60$, $p=0.004$), RRMS/SPMS grubunda korelasyon bulunmamıştır(80).

Finke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada santral korpus kallozumda MS hastalarında kontrol grubuna göre düşük FA değerleri tespit edilmiş olup FA düşüşünün sebebi AD düşüşünden ziyade RD artışına bağlanmıştır(126).

Ozturk ve arkadaşlarının yaptığı ve korpus kallozumun DTG ile incelendiği çalışmada hasta grupta OD ve RD değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, FA değeri düşük bulunmuştur. AD değerinde ise istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır(127).

Vrenken ve arkadaşlarının yaptığı ve hastaları PPMS, SPMS ve RRMS alt gruplar ve bunların tamamını içeren kombine hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırdığı çalışmada korpus kallozum genu ve splenium bölgelerini de içerecek şekilde bir dizi beyaz madde ve gri madde alanları DTG ile incelenmiştir. Bu çalışmaya göre korpus kallozum genu ve splenium bölgelerinin her ikisinde de FA değerleri açısından bakıldığında hasta grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. OD değerleri açısından bakıldığında ise splenium OD değeri tüm hastaları içeren kombine grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş diğer gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. Genu bölgesi için OD değerlerinde ise kombine grupta ve SPMS grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda genu OD değeri SPMS grubunda RRMS grubuna göre yüksek bulunmuş, diğer gruplar arasında genu OD değerleri açısından farklılık bulunmamıştır(128).

Hasan ve arkadaşlarının RRMS hastalarında ve kontrol grubunda kaudat nükleusa yönelik yaptığı çalışmada kaudat nükleus FA ve OD değerleri hasta grupta kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur(120).

Hasan ve arkadaşlarının MS hastalığının KİS, RRMS ve SPMS alt gruplarının içeren talamusa yönelik yaptığı çalışmada hasta grubun talamus OD değeri kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur(129).

Yukarda bahsedilen çalışmalar Tablo 9’da özetlenmeye çalışılmıştır. Buna göre bazal ganglionlar ve talamus gibi derin gri cevher yapıları ve korpus kallozumun DTG parametrelerini inceleyen çalışmalarda farklılıklar mevcuttur. Örneğin talamus için hasta grup ile kontrol grubu arasında farklılık olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi hasta grupta FA değerinde artışı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yine talamus için OD değerinde hasta grup ve kontrol grubu arasında farklılık olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi hasta grupta OD değerinde hem artış ve hem de düşüş olduğunu

gösteren farklı çalışmalar mevcuttur. Korpus kallozum için hasta ve sağlıklı grup arasında DTG parametreleri açısından farklılık olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi FA değerlerinde hasta grupta hem düşüklük ve hem yükseklik olduğunu, OD değerinde ise düşüklük olduğunu gösteren farklı çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda her ne kadar sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu bulunmasa da EDSS skoruna göre engellilik düzeyi düşük (grup1) ve yüksek (grup2) arasında yapılan karşılaştırmada DTG parametreleri açısından talamus, putamen, globus pallidus, kaudat nükleus, korpus kallozum genu ve splenium bölgeleri için farklılık bulunmamıştır.



Çalışma	Anatomik Bölge	DTG Parametresi	Sonuç
Filippi ve ark.	Kaudat Nükleus	OD	Farklılık yok
	Talamus	OD	Farklılık yok
	Putamen	OD	Farklılık yok
Griffin ve ark.	Korpus Kallozum Genu	FA, OD	Farklılık yok
	Korpus Kallozum Splenium	FA, OD	Farklılık yok
	Kaudat Nükleus	FA, OD	Farklılık yok
	Putamen	FA, OD	Farklılık yok
	Talamus	FA, OD	Farklılık yok
Ciccarelli ve ark.	Putamen	FA	Hasta FA>Kontrol FA
		OD	Hasta OD<Kontrol OD
	Kaudat Nükleus	FA	Hasta FA>Kontrol FA
		OD	Farklılık yok
	Korpus Kallozum Genu	FA, OD	Farklılık yok
	Korpus Kallozum Splenium	FA	Hasta FA<Kontrol FA
		OD	Hasta OD>Kontrol OD
	Talamus	FA	Hasta FA>Kontrol FA
		OD	Farklılık yok
Tovar-Moll ve ark.	Talamus	FA	Hasta FA>Kontrol FA
		OD	Hasta OD>Kontrol OD
Cavallari ve ark.	Kaudat Nükleus	FA	HastaFA>KontrolFA
		OD	Farklılık yok
	Putamen	FA	HastaFA>KontrolFA
		OD	Farklılık yok
	Talamus	FA	Farklılık yok
		OD	Farklılık yok
Hannoun ve ark.	Kaudat Nükleus	FA	SPMS FA> Kontrol FA
			RRMS FA>Kontrol FA
		OD	Farklılık yok
			Farklılık yok
	Talamus	FA	SPMS FA> Kontrol FA
			RRMS FA>Kontrol FA
		OD	SPMS OD> Kontrol OD
			RRMS OD>Kontrol OD
Pokryszko-Dragan ve ark.	Korpus Kallozum Genu	FA	Hasta FA>Kontrol FA
		OD	Hasta OD<Kontrol OD
	Korpus kallozum Splenium	FA	Hasta FA>Kontrol FA
		OD	Hasta OD<Kontrol OD
	Talamus	FA	Hasta FA>Kontrol FA
		OD	Hasta OD<Kontrol OD
Finke ve ark.	Korpus Kallozum	FA	Hasta FA<Kontrol FA
Ozturk ve ark.	Korpus Kallozum	FA	Hasta FA<Kontrol FA
		OD	Hasta OD>Kontrol OD
		RD	Hasta OD>Kontrol OD
		AD	Farklılık yok
Hasan ve ark.	Kaudat Nükleus	FA	Hasta FA>Kontrol FA
		OD	Hasta OD>Kontrol OD
Hasan ve ark.	Talamus	OD	Hasta OD>Kontrol OD

Tablo 9. Bazı çalışmalardaki DTG bulguları

Griffin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta grup ile sağlıklı gönüllülerin korpus kallozum genu ve splenium, kaudat nükleus, putamen ve talamusu içeren çalışmasında hasta grupta EDSS skorları ile DTG verilerinin korelasyonu incelenmiş ve korelasyon bulunmamıştır(122).

Tovar-Moll ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EDSS skorları ile talamus OD değeri arasında korelasyon var ($r = 0.47$, $p= 0.021$) iken, FA değeri arasında korelasyon bulunmamıştır(115).

Cavallari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kaudat nükleus FA değerleri ile EDSS skorları arasında pozitif korelasyon bulunmuş ($r=0.424$, $p=0.022$), putamen ve talamus için EDSS skorları ile anlamlı korelasyon bulunmamıştır(116).

Oh ve arkadaşlarının korpus kallozuma yönelik yaptığı çalışmada PPMS grubunda EDSS skorları ile RD değerleri arasında korelasyon mevcut iken ($r=0.60$, $p=0.004$), RRMS/SPMS grubunda korelasyon bulunmamıştır(80).

Ozturk ve arkadaşlarının yaptığı ve korpus kallozumun DTG ile incelendiği çalışmada MSFC (MS Functional Composite), PASAT (paced serial auditory addition test) ve 9 delikli test gibi diğer klinik skorlarla korpus kallozum FA ve RD değerleri arasında korelasyon mevcut iken, EDSS skoru ile sadece yaş arasında korelasyon bulunmuş ($r=0.51$, $p<0.001$), OD, FA, RD ve AD gibi DTG verileri ile korelasyon tespit edilememiştir(127).

Hasan ve arkadaşlarının RRMS hastalarında ve kontrol grubunda kaudat nükleusa yönelik yaptığı çalışmada EDSS skoru ile kaudat nükleus FA ve OD değerleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir(120).

Engellilik düzeyini tespit etmekte yaygın olarak kullanılan EDSS skoru ile DTG parametrelerinin korelasyonu incelendiğinde ise yukarda bahsedilen çalışmaların bir kısmında korelasyon bulunmuş, bir kısmında ise korelasyon bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda EDSS skorları ile globus pallidus OD değeri ($r:0.280$, $p=0.024$) ve globus pallidus AD değeri ($r:0.256$, $p=0.04$) arasında pozitif korelasyon mevcut olup incelenen diğer bölge ve DTG parametreleri arasında korelasyon mevcut değildi.

Ciccarelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalık alt tipleri arasında DTG parametreleri açısından farklılık bulunmamıştır(123). Tovar-Moll ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OD ve FA değerlerinin RRMS ve SPMS alt grupları arasında farklılık

göstermediği bulunmuştur(124). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastalık alt tipleri arasında DTG parametreleri açısından farklılık mevcut değildi.

Cavallari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta ve sağlıklı gönüllülerin tamamının dahil edildiği analizde talamus FA ve OD değerleri ile yaş arasında pozitif korelasyon (FA için $r=0.428$, $p=0.006$ ve OD için $r=0.334$, $p=0.038$) bulunmuştur(116). Bizim çalışmamızda sadece hasta grup bulunmakla birlikte yaş ile DTG parametreleri arasında korelasyon mevcut değildi.

Pokryszko-Dragan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta grupta hastalık süresi ile DTG parametreleri arasında önemli bir korelasyon tespit edilmemiştir(125). Bizim çalışmamızda hastalık süresi ile korpus kallozum splenium OD değeri ($r:0.340$, $p=0.006$), korpus kallozum splenium RD değeri ($r:0.362$, $p=0.003$) arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Hastalık süresi ile korpus kallozum splenium FA değeri arasında ise ($r:-0.363$, $p=0.003$) negatif korelasyon mevcuttu.

Pal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyet ve yaş faktörünün DTG parametreleri üzerindeki etkisi vurgulanmış ve özellikler yaş ile derin gri cevher yapılarındaki değişikliklerden bahsedilmiştir. Yaş ile derin gri cevher yapılarındaki değişimin demir birikimi ile ilgili olabileceği çıkarımında bulunulmuştur(130). Bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyet faktörü hasta grupları seçiminde göz ardı edildi. Ancak hasta yaşı ile DTG parametreleri arasında herhangi bir korelasyon mevcut değildi.

Bu çalışmanın birtakım kısıtlılıkları vardı. Bunlardan en önemlisi çalışmada sağlıklı gönüllülerin olmamasıdır. Karşılaştırılan hasta gruplarının her ne kadar bir kısmı ileri engellilik düzeyindeki hastalar, bir kısmı nispeten daha düşük engellilik düzeyi olan hastalar olsa da yapısal hasar bulguları arasındaki farklılıkları ayırt etmek için hasta grup ve sağlıklı grubun karşılaştırılması daha doğru olacaktır. İkinci olarak DTG sekansının kesit kalınlığının geniş olması dolayısıyla incelemenin volümetrik olarak değil de kesitsel yöntemle ROİ analizi ile yapılmasıydı. Üçüncü olarak çalışmanın retrospektif olması ve bu nedenle de PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test), MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite), 25 Adım Yürüme Testi ve 9 Delikli Test gibi fonksiyonel değerlendirme skorlarının bulunmaması ve engellilik düzeyi için yalnızca EDSS skorunun baz alınmasıydı. Önemli bir diğer kısıtlılık ise hasta sayısının azlığı ve bu nedenle de yaş ve cinsiyet faktörlerinin etkisini minimize edilecek şekilde hasta grubu

seçminin yapılamamasıdır. Bir diğer kısıtlılık ise SK tutulumunun çalışmada incelenmemiş olmasıdır.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada EDSS skorları ile globus pallidus OD ve AD değerleri arasında düşük dereceli korelasyon bulunmuş olmakla birlikte yüksek ve düşük engellilik düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarda DTG verileri ile engellilik düzeyi ilişkisi açısından farklı sonuçların bulunması, her ne kadar beyindeki mikroyapısal değişiklikleri ve hasarı göstermekte etkili bir yöntem olsa da DTG'nin MS hastalarında engellilik düzeyini tespit etmekte ve derecelendirmede henüz yeterli olmadığını düşündürmektedir. Daha geniş hasta grubunda, ince kesit görüntülerle, ilgili bölgenin ROİ ile incelenmesi yerine volümetrik yöntemlerle ölçümün yapıldığı, beyin ve spinal kordun bir bütün olarak incelendiği, yaş ve cinsiyet gibi özelliklerin göz önüne alındığı geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-4.
2. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J, Group MS, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(8):1123-36.
3. Weinshenker BG, Bass B, Rice G, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112(1):133-46.
4. Filippi M, Rocca MA. MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology*. 2011;259(3):659-81.
5. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):162-73.
6. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2007;4(3):316-29.
7. Rovira À, Barkhof F. Multiple Sclerosis and Variants. In: Barkhof F, Jager R, Thurnher M, Rovira Cañellas A, editors. *Clinical Neuroradiology: The ESNR Textbook*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1-41.
8. Orrell RW. Multiple sclerosis: the history of a disease. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2005.
9. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sørensen P, et al. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(5):590-603.
10. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an era. *Annals of neurology*. 2018;83(1):13-26.
11. Gay F, Drye T, Dick G, Esiri M. The application of multifactorial cluster analysis in the staging of plaques in early multiple sclerosis. Identification and characterization of the primary demyelinating lesion. *Brain: a journal of neurology*. 1997;120(8):1461-83.
12. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011;476(7359):214.
13. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *The Lancet Neurology*. 2016;15(2):198-209.
14. Schirmer L, Srivastava R, Hemmer B. To look for a needle in a haystack: the search for autoantibodies in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(3):271-9.
15. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *The Lancet Neurology*. 2004;3(12):709-18.
16. Alcina A, Abad-Grau Mdel M, Fedetz M, Izquierdo G, Lucas M, Fernández O, et al. Multiple sclerosis risk variant HLA-DRB1*1501 associates with high expression of DRB1 gene in different human populations. *PloS one*. 2012;7(1):e29819.
17. Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, Kuja-Halkola R, Boman M, Bottai M, et al. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain*. 2014;137(3):770-8.

18. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(22):12877-82.
 19. O'Gorman C, Lin R, Stankovich J, Broadley SA. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):1-12.
 20. ASCHERiO A, MungER KL. Epidemiology of multiple sclerosis: environmental factors. *Blue Books of Neurology*. 35: Elsevier; 2010. p. 57-82.
 21. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2008;71(2):129-35.
 22. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handbook of clinical neurology*. 122: Elsevier; 2014. p. 231-66.
 23. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics*. 2011;29(2):207-17.
 24. Moore GW, Stadelmann-Nessler C. Demyelinating diseases. *Greenfield's Neuropathology-Two Volume Set*: CRC Press; 2018. p. 1321-436.
 25. Barnard RO, Triggs M. Corpus callosum in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1974;37(11):1259-64.
 26. Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nature reviews Neurology*. 2010;6(8):438-44.
 27. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2011;365(23):2188-97.
 28. Kutzelnigg A, Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handbook of clinical neurology*. 2014;122:15-58.
 29. Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
30. Rizvi S, Coyle P. *Clinical Neuroimmunology*: Springer; 2011.
 31. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
 32. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-11.
 33. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *The Lancet Neurology*. 2005;4(5):281-8.
 34. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;36 Suppl:S6-11.
 35. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(23):1996-2002.
 36. Yamout B, Al Khawajah M. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2017;17:234-7.
 37. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. 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 the New York Academy of Sciences*. 1965;122:552-68.

38. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13(3):227-31.
39. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-7.
40. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6.
41. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.
42. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, Applebee A, Skidd PM, Howard DB, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology.* 2016;87(13):1393-9.
43. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology.* 2019;92(1):26-33.
44. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, Pia Amato M, Kappos L, Palace J, et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2018;24(2):214-21.
45. Ömerhoca S, Akkaş SY, İçen NK. Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Noro psikiyatri arsivi.* 2018;55(Suppl 1):S1-s9.
46. Toledano M, Weinshenker BG, Solomon AJ. A Clinical Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports.* 2015;15(8):57.
47. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology.* 2006;66(2):172-7.
48. Kurtzke JF. Neurologic impairment in multiple sclerosis and the disability status scale. *Acta neurologica Scandinavica.* 1970;46(4):493-512.
49. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52.
50. Hohol MJ, Orav EJ, Weiner HL. Disease steps in multiple sclerosis: a longitudinal study comparing disease steps and EDSS to evaluate disease progression. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 1999;5(5):349-54.
51. Hohol MJ, Orav EJ, Weiner HL. Disease steps in multiple sclerosis: a simple approach to evaluate disease progression. *Neurology.* 1995;45(2):251-5.
52. Brownlee WJ, Swanton JK, Miszkiel KA, Miller DH, Ciccarelli O. Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? *Neurology.* 2016;87(7):680-3.
53. Newcombe J, Hawkins CP, Henderson CL, Patel HA, Woodroffe MN, Hayes GM, et al. Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue. *Brain.* 1991;114 (Pt 2):1013-23.
54. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nature reviews Neurology.* 2015;11(10):597-606.

55. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019;142(7):1858-75.
56. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*. 2013;12(8):822-38.
57. Gramsch C, Nensa F, Kastrup O, Maderwald S, Deuschl C, Ringelstein A, et al. Diagnostic value of 3D fluid attenuated inversion recovery sequence in multiple sclerosis. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2015;56(5):622-7.
58. Pareto D, Sastre-Garriga J, Auger C, Vives-Gilabert Y, Delgado J, Tintoré M, et al. Juxtacortical Lesions and Cortical Thinning in Multiple Sclerosis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2015;36(12):2270-6.
59. Sethi V, Yousry TA, Muhler N, Ron M, Golay X, Wheeler-Kingshott C, et al. Improved detection of cortical MS lesions with phase-sensitive inversion recovery MRI. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2012;83(9):877-82.
60. Geurts JJ, Roosendaal SD, Calabrese M, Ciccarelli O, Agosta F, Chard DT, et al. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. *Neurology*. 2011;76(5):418-24.
61. Nelson F, Poonawalla A, Hou P, Wolinsky JS, Narayana PA. 3D MPRAGE improves classification of cortical lesions in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008;14(9):1214-9.
62. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, Lycklama à Nijeholt GJ, de Groot V, Bergers E, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology*. 2004;62(2):226-33.
63. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, Miller D, Polman C, Fazekas F, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2003;2(9):555-62.
64. Weier K, Mazraeh J, Naegelin Y, Thoeni A, Hirsch JG, Fabbro T, et al. Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;18(11):1560-9.
65. Gass A, Rocca MA, Agosta F, Ciccarelli O, Chard D, Valsasina P, et al. MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(4):443-54.
66. Ciccarelli O, Cohen JA, Reingold SC, Weinshenker BG. Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *The Lancet Neurology*. 2019;18(2):185-97.
67. Kidd D, Thorpe JW, Kendall BE, Barker GJ, Miller DH, McDonald WI, et al. MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1996;60(1):15-9.
68. Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, Kenndall BE, Thompson AJ, MacManus DG, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 1996;46(2):373-8.
69. Pyle W, Dastur K, Rahman M, Tsay J. Open-ring peripherally enhancing lesion of the cervical spine. *Neurology*. 2009;72(4):381.
70. Klawiter EC, Benzinger T, Roy A, Naismith RT, Parks BJ, Cross AH. Spinal cord ring enhancement in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2010;67(11):1395-8.
71. Poloni G, Minagar A, Haacke EM, Zivadinov R. Recent developments in imaging of multiple sclerosis. *The neurologist*. 2011;17(4):185-204.
72. Zivadinov R, Leist TP. Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2005;15(4 Suppl):10s-21s.

73. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain*. 1998;121 (Pt 1):3-24.
74. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of multiple sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2005;2(2):277-303.
75. Filippi M, Agosta F, Abrahams S, Fazekas F, Grosskreutz J, Kalra S, et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases. *Eur J Neurol*. 2010;17(4):526-e20.
76. Arnold DL, Riess GT, Matthews PM, Francis GS, Collins DL, Wolfson C, et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;36(1):76-82.
77. Rigotti DJ, Inglese M, Kirov, II, Gorynski E, Perry NN, Babb JS, et al. Two-year serial whole-brain N-acetyl-L-aspartate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;78(18):1383-9.
78. Rigotti DJ, Inglese M, Gonen O. Whole-brain N-acetylaspartate as a surrogate marker of neuronal damage in diffuse neurologic disorders. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2007;28(10):1843-9.
79. Guo AC, MacFall JR, Provenzale JM. Multiple sclerosis: diffusion tensor MR imaging for evaluation of normal-appearing white matter. *Radiology*. 2002;222(3):729-36.
80. Oh J, Henry RG, Genain C, Nelson SJ, Pelletier D. Mechanisms of normal appearing corpus callosum injury related to pericallosal T1 lesions in multiple sclerosis using directional diffusion tensor and 1H MRS imaging. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(9):1281-6.
81. Rovaris M, Gass A, Bammer R, Hickman SJ, Ciccarelli O, Miller DH, et al. Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(10):1526-32.
82. Kealey SM, Kim Y, Provenzale JM. Redefinition of multiple sclerosis plaque size using diffusion tensor MRI. *AJR American journal of roentgenology*. 2004;183(2):497-503.
83. Calabrese M, Rinaldi F, Seppi D, Favaretto A, Squarcina L, Mattisi I, et al. Cortical diffusion-tensor imaging abnormalities in multiple sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Radiology*. 2011;261(3):891-8.
84. Calabrese M, Battaglini M, Giorgio A, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, et al. Imaging distribution and frequency of cortical lesions in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(14):1234-40.
85. Lassmann H. Cortical lesions in multiple sclerosis: inflammation versus neurodegeneration. *Brain*. 2012;135(Pt 10):2904-5.
86. Popescu BF, Lucchinetti CF. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC neurology*. 2012;12:11.
87. Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2012;11(12):1082-92.
88. Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE, Al-Radaideh A, Brookes MJ, Morris PG, et al. 3 Tesla and 7 Tesla MRI of multiple sclerosis cortical lesions. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2010;32(4):971-7.
89. Seewann A, Kooi EJ, Roosendaal SD, Pouwels PJ, Wattjes MP, van der Valk P, et al. Postmortem verification of MS cortical lesion detection with 3D DIR. *Neurology*. 2012;78(5):302-8.

90. Nelson F, Poonawalla AH, Hou P, Huang F, Wolinsky JS, Narayana PA. Improved identification of intracortical lesions in multiple sclerosis with phase-sensitive inversion recovery in combination with fast double inversion recovery MR imaging. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2007;28(9):1645-9.
91. Filippi M, Rocca MA, Horsfield MA, Hametner S, Geurts JJ, Comi G, et al. Imaging cortical damage and dysfunction in multiple sclerosis. *JAMA neurology*. 2013;70(5):556-64.
92. Harrison DM, Roy S, Oh J, Izbudak I, Pham D, Courtney S, et al. Association of Cortical Lesion Burden on 7-T Magnetic Resonance Imaging With Cognition and Disability in Multiple Sclerosis. *JAMA neurology*. 2015;72(9):1004-12.
93. Einstein A. *Investigations on the Theory of the Brownian Movement*: Courier Corporation; 1956.
94. Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(4):632-41.
95. González RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*. 1999;210(1):155-62.
96. Schaefer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH. Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. *Stroke*. 1997;28(5):1082-5.
97. Huisman TA, Sorensen AG, Hergan K, Gonzalez RG, Schaefer PW. Diffusion-weighted imaging for the evaluation of diffuse axonal injury in closed head injury. *Journal of computer assisted tomography*. 2003;27(1):5-11.
98. Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, Perry A, Neil JJ, Kaufman BA, et al. Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion-tensor imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2001;177(2):449-54.
99. Lu S, Ahn D, Johnson G, Cha S. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *American Journal of Neuroradiology*. 2003;24(5):937-41.
100. Smith JS, Cha S, Mayo MC, McDermott MW, Parsa AT, Chang SM, et al. Serial diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cases of glioma: distinguishing tumor recurrence from postresection injury. *Journal of neurosurgery*. 2005;103(3):428-38.
101. Ebisu T, Tanaka C, Umeda M, Kitamura M, Naruse S, Higuchi T, et al. Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging. *Magnetic resonance imaging*. 1996;14(9):1113-6.
102. Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(18):10422-7.
103. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The journal of chemical physics*. 1965;42(1):288-92.
104. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*. 1990;177(2):401-5.
105. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*. 1994;66(1):259-67.
106. Gupta K, Kapoor A, Taneja D, Sood S, Gupta R, editors. *Diffusion tensor imaging: Understanding physics, White matter fibre tract anatomy and its Clinical applications in evaluation of brain tumours* 2016: European Congress of Radiology 2016.

107. Gössl C, Fahrmeir L, Pütz B, Auer LM, Auer DP. Fiber tracking from DTI using linear state space models: detectability of the pyramidal tract. *NeuroImage*. 2002;16(2):378-88.
108. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*. 2002;17(1):77-94.
109. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, Van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1999;45(2):265-9.
110. Lazar M, Alexander AL. An error analysis of white matter tractography methods: synthetic diffusion tensor field simulations. *Neuroimage*. 2003;20(2):1140-53.
111. Anderson AW. Theoretical analysis of the effects of noise on diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;46(6):1174-88.
112. Lazar M, Alexander AL. Bootstrap white matter tractography (BOOT-TRAC). *NeuroImage*. 2005;24(2):524-32.
113. Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;50(5):1077-88.
114. Parker GJ, Haroon HA, Wheeler-Kingshott CA. A framework for a streamline-based probabilistic index of connectivity (PICO) using a structural interpretation of MRI diffusion measurements. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;18(2):242-54.
115. Tovar-Moll F, Evangelou I, Chiu A, Richert N, Ostuni J, Ohayon J, et al. Thalamic involvement and its impact on clinical disability in patients with multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study at 3T. *American Journal of Neuroradiology*. 2009;30(7):1380-6.
116. Cavallari M, Ceccarelli A, Wang GY, Moscufo N, Hannoun S, Matulis CR, et al. Microstructural changes in the striatum and their impact on motor and neuropsychological performance in patients with multiple sclerosis. *PloS one*. 2014;9(7):e101199.
117. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1999;5(4):283-6.
118. Cifelli A, Arridge M, Jezzard P, Esiri MM, Palace J, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2002;52(5):650-3.
119. Hannoun S, Durand-Dubief F, Confavreux C, Ibarrola D, Streichenberger N, Cotton F, et al. Diffusion tensor-MRI evidence for extra-axonal neuronal degeneration in caudate and thalamic nuclei of patients with multiple sclerosis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012;33(7):1363-8.
120. Hasan KM, Halphen C, Kamali A, Nelson FM, Wolinsky JS, Narayana PA. Caudate nuclei volume, diffusion tensor metrics, and T(2) relaxation in healthy adults and relapsing-remitting multiple sclerosis patients: implications for understanding gray matter degeneration. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2009;29(1):70-7.
121. Filippi M, Bozzali M, Comi G. Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of basal ganglia from patients with multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2001;183(1):69-72.
122. Griffin CM, Chard DT, Ciccarelli O, Kapoor B, Barker GJ, Thompson AI, et al. Diffusion tensor imaging in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2001;7(5):290-7.

123. Ciccarelli O, Werring D, Wheeler-Kingshott C, Barker G, Parker G, Thompson A, et al. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology*. 2001;56(7):926-33.
124. Tovar-Moll F, Evangelou IE, Chiu AW, Richert ND, Ostuni JL, Ohayon JM, et al. Thalamic Involvement and Its Impact on Clinical Disability in Patients with Multiple Sclerosis: A Diffusion Tensor Imaging Study at 3T. *American Journal of Neuroradiology*. 2009;30(7):1380-6.
125. Pokryszko-Dragan A, Banaszek A, Nowakowska-Kotas M, Jeżowska-Jurczyk K, Dziadkowiak E, Gruszka E, et al. Diffusion tensor imaging findings in the multiple sclerosis patients and their relationships to various aspects of disability. *J Neurol Sci*. 2018;391:127-33.
126. Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, Freing A, Soemmer C, et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015;21(7):925-34.
127. Ozturk A, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Harrison DM, Shiee N, Pham DL, et al. MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010;16(2):166-77.
128. Vrenken H, Pouwels PJ, Geurts JJ, Knol DL, Polman CH, Barkhof F, et al. Altered diffusion tensor in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: cortical diffusion changes seem related to clinical deterioration. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006;23(5):628-36.
129. Hasan KM, Walimuni IS, Abid H, Frye RE, Ewing-Cobbs L, Wolinsky JS, et al. Multimodal quantitative magnetic resonance imaging of thalamic development and aging across the human lifespan: implications to neurodegeneration in multiple sclerosis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2011;31(46):16826-32.
130. Pal D, Trivedi R, Saksena S, Yadav A, Kumar M, Pandey CM, et al. Quantification of age- and gender-related changes in diffusion tensor imaging indices in deep grey matter of the normal human brain. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2011;18(2):193-6.