

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

**MULTİPL SKLEROZLU HASTALARDA SEREBROSPİNAL
SIVI AKIM DİNAMİK ÇALIŞMALARININ AKUT-KRONİK
HASTALIK AYIRICI TANISINA KATKISININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Serkan ÖNER
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ayşegül SAĞIR KAHRAMAN**

Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2012/83 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emeği geçen başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Kaya Saraç ve tüm kıymetli hocalarıma, çalışmamdaki her aşamada yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Sağır Kahraman'a, istatistiksel değerlendirmedeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na, asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bugünlere gelmemde sonsuz özveri ve emekleri olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime; bu zor süreçte benden desteğini esirgemeyen eşim Öğr. Grv. Zülal Öner'e teşekkür ederim.

Dr. Serkan Öner

Malatya - 2013

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ventriküler Sistem Embriyolojisi	3
2.2. BOS Fizyolojisi	4
2.3. Normal İntrakranial Hidrodinamikler	7
2.4. BOS Akımını Etkileyen Faktörler ve Görüntüleme	8
2.5. Faz Kontrast MR Görüntüleme	9
2.6. Multipl Skleroz Hastalığı	16
2.6.1. Epidemiyoloji	16
2.6.2. Etyoloji ve Histopatoloji	17
2.6.3. Klinik ve Hastalık Seyri	17
2.6.4. Tanı	21
2.6.5. Tedavi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	38
7. ÖZET	39
8. SUMMARY	41
9. KAYNAKLAR	43
10. EKLER	
10.1. Etik Kurul Onayı	
10.2. Sağlıklı Gönüllü Onam Formu	
10.3. Hasta Onam Formu	

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo I. MS hastalarında semptomların dağılımı	21
Tablo II. Gözden geçirilmiş McDonald MS tanı kriterleri	23
Tablo III. Aktif ve kronik plakları olan MS hasta grupları ile kontrol grubu arasındaki parametrelerin karşılaştırılması	33
Tablo IV. Üç grup arasındaki ileri akım volümü parametresinin karşılaştırılması	33
Tablo V. Üç grup arasındaki geri akım volümü parametresinin karşılaştırılması	34
Tablo VI. Üç grup arasındaki ortalama akuaduktus alanı parametresinin karşılaştırılması	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Resim 2.1. İntrakranial alanda BOS akım yolu ve yönleri (Sobotta'dan modifiye edilmiştir)	5
Resim 2.2. FK-MRG ile refaz (a), magnitüd (b) ve faz (c) görüntüler	11
Resim 2.3. Serebral akuaduktta kraniokaudal (a) ve kaudokranial (b) akımın faz görüntüleri	12
Resim 2.4. Serebral akuaduktta tam denk gelecek şekilde ROI çizimi	14
Resim 2.5. Akuaduktta dik olarak geçen yarı aksiyel planın belirlenmesi	14
Resim 2.6. Ortalama hız-zaman (a) ve pik hız-zaman grafiği (b)	15
Resim 2.7. Akım-zaman (a) ve net akım-zaman grafiği (b)	16
Resim 2.8. RRMS'li hastada FLAIR sagittal ve aksiyel kesitlerde ventriküle radial tarzda dik uzanım gösteren plaklar izlenmekte	25
Resim 2.9. Sol sentrum semiovale düzeyinde izlenen nodüler plağın kontrastlanması manyetizasyon transfer tekniği (b) ile normal T1A (a) görüntüden daha iyi gösterilmekte	27

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BAEP:	İşitme ile uyarılmış beyin sapı uyarılmış potansiyeli
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
EDSS:	Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği
EKG:	Elektrokardiyografi
EP:	Uyarılmış potansiyel
FK-MRA:	Faz kontrast Manyetik Rezonans Anjiografi
FK-MRG:	Faz kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme
FSE:	Fast spin eko
FLAIR:	Fast fluid attenuated inversion recovery
IgG:	İmmünglobulin G
CCSVI:	Kronik serebrospinal venöz yetmezlik
MRA:	Manyetik Rezonans Anjiografi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS:	Multipl skleroz
PPMS:	Primer progresif multipl skleroz
PRMS:	Progresif relapsing multipl skleroz
RF:	Radyofrekans
ROI:	Region of interest
RRMS:	Relapsing remitting multipl skleroz
SPMS:	Sekonder progresif multipl skleroz
SSEP:	Somatosensöryel uyarılmış potansiyel
SSS:	Santral sinir sistemi
STIR:	Short-tau inversion recovery
TOF:	Time of Flight
TSE:	Turbo spin eko
T1A:	T1 ağırlıklı
T2A:	T2 ağırlıklı
Venc:	Velocity Encoding
VEP:	Görsel uyarılmış potansiyel

1. GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), sıklıkla genç erişkinlerde görülen, santral sinir sistemi (SSS) beyaz cevherini multipl lokalizasyonda etkileyen, demiyelinizasyona, sklerotik plak formasyonuna ve SSS atrofisine yol açan kronik bir hastalıktır (1-3). Etiyolojik neden tam olarak bilinmemekle birlikte otoimmünite, çevresel ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Hastalığın klinik seyrinde beyin ve spinal kord beyaz cevherinde ortaya çıkan inflamatuvar plaklar, multifokal nörolojik defisitlerle kendini gösteren hastalanma ve iyileşme dönemlerinin birbirini izlediği ataklara sebep olur (4).

MS'de kesin tanı büyük önem taşır. Çünkü doğru tanı hem hastalığın seyrine etkili olabilen immünomodülatör ve immünsupresif tedavilerin uygulanmasına hem de hastanın hastalığı hususunda bilgilendirilmesine imkan verir. Geniş klinik spektruma sahip olan MS hastalığı için günlük pratikte kullanılan tanıya yardımcı laboratuvar yöntemleri, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri ve bazı nörofizyolojik testlerdir (5, 6). MRG ile MS hastalığındaki demiyelinizan lezyonlar tam olarak görüntülenebilir (2). MS tanısını destekleyen beyin MRG bulguları; üçten daha fazla beyaz cevher lezyonunun varlığı, lezyonların büyüklüğünün 6 mm den fazla olması, periventriküler, korpus kallozum ya da infratentorial yerleşimli olmaları ve uzun aksı lateral ventriküle dik oval şekilli lezyonlar olmalarıdır (7).

MS hastalığının etyopatogeneziyle ilişkili en yeni hipotez olarak kronik serebrospinal venöz yetmezlik (CCSVI) öne sürülmüştür. CCSVI'nin MS hastalarında BOS akım dinamikleri üzerine etkisini gösteren bazı çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda MS hastalarında faz kontrast manyetik rezonans görüntüleme (FK-MRG) ile akuaduktus serebriden geçen BOS akımının belirgin azaldığı rapor edilmiştir (8-10).

BOS akım fizyolojisi ve patolojilerinin FK-MRG yöntemiyle araştırılması özellikle son yirmi yılda hız kazanmıştır. Çok yavaş akımlara bile oldukça duyarlı olan bu yöntem ile ilgili çalışmalar ventriküler sistem, subaraknoid boşluklar ve spinal kanalın yanı sıra akımın en düzenli seyir gösterdiği akuaduktus serebri gibi yapılar üzerinde yoğunlaşmıştır (11-17). FK-MRG ile çalışılmış ilk patolojiler kommunike ve obstruktif hidrosefali, Chiari malformasyonu ve araknoid kistlerdir (18).

Biz de bu çalışmamızda MS hastalarında BOS akım dinamiklerini FK-MRG ile değerlendirerek hastalığın etyopatogenezindeki rolünü ve aktif-kronik dönemdeki hastalığın ayırıcı tanısına katkısını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ventriküler Sistem Embriyolojisi

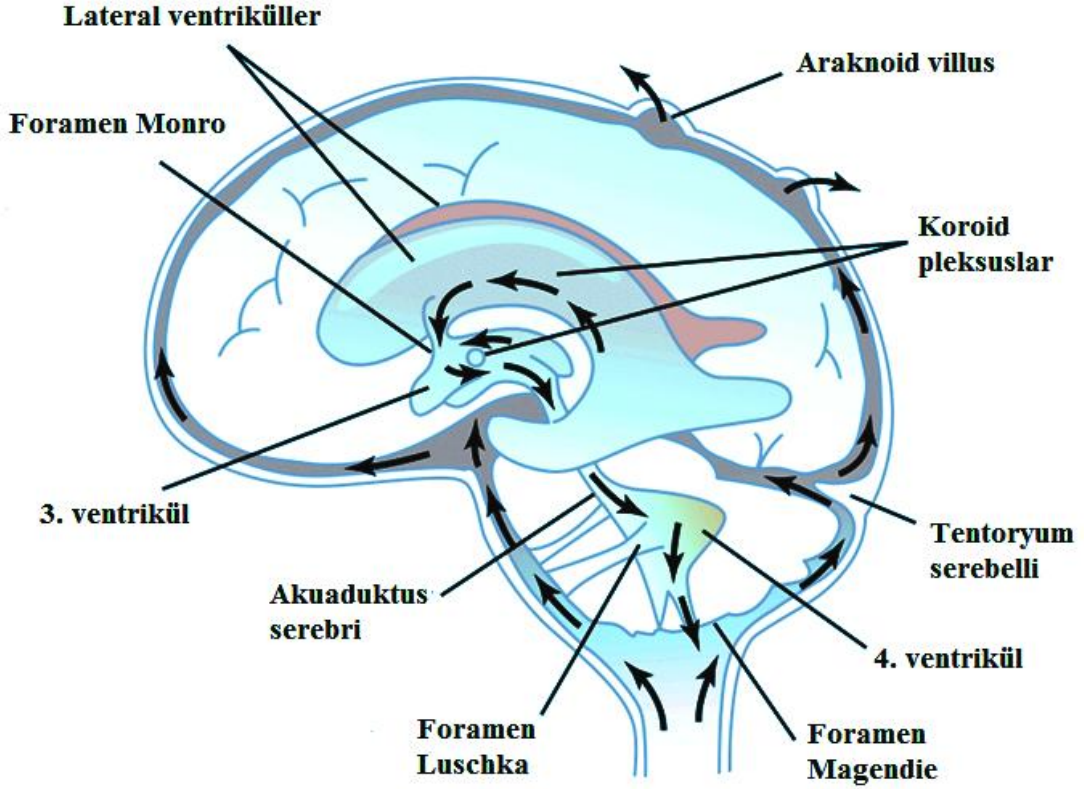
Sinir sisteminin tüm yapıları ektodermden köken alır. Embriyonel hayatın üçüncü haftasının başında notokord plağının dorsal tarafındaki ektoderma kalınlaşarak nöral plağı oluşturur. Terlik biçimindeki nöral plağın kenarları kalınlaşarak nöral katlantıları oluşturur. Nöral katlantılar arasında kalan oluğa ise nöral oluk denir. Nöral katlantılar daha sonra birbirlerine doğru yaklaşarak orta hatta birbirleri ile kaynaşırlar. Kaynaşma gelecekte boynun oluşacağı dördüncü somit bölgesinden başlar, sefalik ve kaudal yönde devam eder. Bu olayın sonucunda nöral tüp oluşur. Ancak embriyonun kaudal ve kranial uçlarında kaynaşma daha geç meydana geldiğinden kranial ve kaudal nöroporlar yoluyla amniyon boşluğu ile nöral tüp arasında geçici bir ilişki kurulur. Kranial nöropor 25. günde, kaudal nöropor 27. günde kapanır (19).

Nöral tüpün sefalik ucunda primer beyin vezikülleri adı verilen üç dilatasyon ortaya çıkar: (a) prozensefalon veya önbeyin, (b) mezensefalon veya orta beyin, (c) rombensefalon veya arka beyin. Embriyo 5 haftalık olduğunda prozensefalon, telensefalon ve diensefalon olmak üzere iki bölümden ibarettir. Mezensefalon tek parçadır. Rombensefalon da metensefalon ve myelensefalon olmak üzere iki parçadan oluşur. Spinal kordun lümeni olan santral kanal, beyin veziküllerinin lümeni ile ilişkilidir. Diensefalon boşluğu 3. ventrikül, rombensefalon boşluğu 4. ventrikül, beyin hemisferleri içindeki boşluklar da lateral ventrikül olarak adlandırılır. Üçüncü ve dördüncü ventriküller birbirlerine mezensefalonun lümeni ile bağlıdır. Bu lümen giderek daralır ve akuaduktus serebri (Sylvii) adını alır. Lateral ventriküller de 3. ventriküle foramen Monro ile bağlanır (19).

Nöral tüpün kapanmasından kısa bir süre sonra pia materin ventrikül içine invajine olmasıyla oluşan koroid pleksus öncelikle 4. ventrikülde daha sonra da sırasıyla lateral ventriküllerde ve 3. ventrikülde oluşur (20).

2.2. BOS Fizyolojisi

BOS, koroid pleksus sekresyonları ile kapillerlerden salgılanan sıvı ile hücrel metabolik işlemler sonucu oluşan intersitisyel sıvının karışımıdır. Erişkinde toplam 150 ml BOS bulunmaktadır. Bunun 75 ml'si spinal kord çevresinde, 25 ml'si ventriküler sistem içerisinde, 50 ml'si ise kortikal sulkuslar çevresinde ve sisternler içerisinde bulunmaktadır. Erişkinde BOS dakikada 0,3-0,4 ml salgılanmakta olup günlük BOS üretiminin sabit ve yaklaşık 500 ml kadar olduğu düşünülmektedir (21-23). Ancak kantitatif MRG teknikleri BOS üretiminin sirkadiyen ritim gösterdiğini, üretimin saat 02.00'da maksimum, saat 18.00'da ise en az olduğunu ve günlük BOS üretiminin yaklaşık 650 ml olduğunu göstermektedir (24). Lateral ventriküller içerisinde oluşan BOS, foramen Monro aracılığıyla 3. ventriküle ve buradan da akuaduktus serebri aracılığıyla 4. ventriküle ulaşmaktadır. Foramen Magendi ve Luschka'lar ile BOS 4. ventrikülden sisternlere ve servikal subaraknoid aralığa geçmektedir (Resim 2.1).



Resim 2.1. İntrakranial alanda BOS akım yolu ve yönleri (Sobotta'dan modifiye edilmiştir).

BOS'un ventrikülosisternal hareketi ilk yapılan çalışmalarda "bulk flow" teorisi ile açıklanmıştır. "Bulk flow" teorisi 1960'lı yıllarda Welch ve Friedman'ın araknoid granülasyonların mekanik valf görevi gördüğünü öne sürmesiyle ortaya çıkmıştır (22). Bu teoriye göre BOS koroid pleksuslarda yapılmakta ve araknoid granülasyonlarda emilmektedir. BOS'un ventriküler sistemden araknoid granülasyonlara hareketini ve emilimini sağlayan güç BOS'un üretildiği yerdeki basıncın emildiği yerdeki basınçtan hafifçe yüksek olmasıdır (23). Ancak akıma duyarlı MRG çalışmaları BOS akımının pulsatil özellikte olduğunu, sistolde arteriyel kan akımı ile birlikte BOS'un kraniokaudal yönde, diastolde ise kaudokranial yönde hareket ettiğini göstermektedir. Kardiyak siklus boyunca net akım kraniokaudal yönde olmaktadır (24).

BOS'un %60'ı koroid pleksus tarafından üretilmekte olup %40'ının ise beyin kapillerleri veya endim hücreleri tarafından üretildiği düşünülmektedir. Koroid pleksus başlıca lateral ventriküllerin atrial duvarlarının endimal yüzeyleri boyunca, 3. ventrikül tavanında ve 4. ventrikülün posterior-inferior duvarı boyunca yerleşim göstermektedir (23). Üretim fenestre koroid pleksus kapiller endotelinden ultrafiltrasyon ve koroid pleksus epiteli tarafından regüle edilen aktif sekresyon ile gerçekleşmektedir

(24, 25). BOS basıncındaki uzun süreli artış ve yaşlanma BOS üretimini etkileyebilmektedir (26). Yapılan çalışmalarda BOS üretiminin yaşlanmayla beraber yaklaşık %50 azaldığı gösterilmektedir (27).

Klasik bilgilere göre BOS'un emilim yeri olarak araknoid granülasyonlar gösterilse de BOS başlıca koroid pleksuslar olmak üzere santral sinir sisteminin kapiller sisteminde üretilmekte ve araknoid granülasyonlarla birlikte diffüz olarak santral sinir sisteminin kapiller yatağında emilmektedir (28-34). Yapılan çalışmalarda fetus döneminde araknoid villus veya granülasyonlar izlenmemiştir. Doğumla birlikte araknoid projeksiyonlar durada görülmeye başlar ve bunlardan bazıları venler ile ilişkilidir. İnfant dönemde araknoid villus ve granülasyonların sayısı artmaya başlar (28). Bu nedenle gelişimin erken dönemlerinde BOS emilimini araknoid granülasyonlarla açıklamak mümkün değildir. Ayrıca araknoid granülasyonlarda anatomik olarak hiçbir mekanik valf gösterilememiştir. Lomber subaraknoid aralığa verilen radyoaktif işaretli albumin birkaç dakika sonra kanda saptanır. Enjekte edilen radyoizotopun %80-90'ı spinal kanaldan emilir ki spinal kanalda araknoid granülasyon bulunmamaktadır. 24 saatlik ölçümlerde radyoizotop maksimum düzeyde konveksitede ve lumbosakral bölgede saptanmıştır ve bu da bu alanlarda BOS döngüsünün azalmış olduğunu düşündürmektedir (29).

Neonatal dönemde araknoid granülasyonların yeni oluşmaya başlaması BOS emiliminde alternatif yolların olduğunu düşündürmektedir. Papoiconomou ve ark. (2002)'nin koyunlar üzerinde yaptığı çalışma neonatal dönemde BOS emiliminde ekstrakranial lenfatiklerin rolü olabileceğini göstermektedir. Santral sinir sistemi parankimi lenfatik damar içermemektedir. Ancak hayvan deneylerinde BOS'a enjekte edilen işaretlenmiş, radyoaktif proteinler ekstrakranial lenfatiklerde saptanmıştır. Enjekte edilen moleküller kraniumu bazı sinirlerin etrafındaki subaraknoid aralık aracılığıyla terk etmektedir. En önemli yol olarak ise kribriiform tabakayı geçen olfaktör sinir gözükmektedir. Olfaktör sinir aracılığıyla nazal mukozaya gelen BOS burada lenfatik damarlar tarafından emilmekte ve boyundaki lenf nodları aracılığı ile plazmaya dönmektedir. Ayrıca BOS'un kraniumu başka sinirler aracılığı ile de terk ettiği düşünülmektedir. Bu görüş radyoaktif maddenin optik sinir ve vagus sinirinde de saptanmasıyla desteklenmektedir (28).

Beynin BOS içerisinde yüzüyor olması onun ağırlığını %97 oranında azaltmakta ve beyni mekanik hasarlardan korumaktadır. BOS ayrıca mikroblesleyicilerin, elektrolitlerin ve moleküllerin beyin parankimine taşınmasında görev almaktadır (24,

26). BOS beyin volüm regülasyonu için ozmolit kaynağıdır ve ekstrasellüler aralıktaki iyon değişimi için tampon görevi görmektedir. Ayrıca BOS'un temizleme fonksiyonu olduğu da bildirilmiştir. Buna örnek olarak serotonin ve dopamin yıkım ürünleri olan 5-OH-indolik asetik asit ve homovalinik asitin koroid pleksus tarafından absorbe edilmesi ve araknoid villuslar tarafından temizlenmesi gösterilebilir (24).

2.3. Normal İntrakranial Hidrodinamikler

Monro-Kelly yasasına göre dört temel intrakranial bileşenin (beyin, BOS, arteriyel ve venöz kan) hacimleri toplamı sabittir. Bir bileşendeki hacim artışı diğer bileşenlerde hacim azalmasına neden olur (35). Sistol sırasında intrakranial arterlerin ekspansiyonu ile birlikte venöz kanın dural venöz sinüslere, BOS'un da foramen magnumdan spinal kanala geçişi meydana gelir. Bu şekilde erken sistolik dönemde arterlerin neden olduğu sistolik ekspansiyon köprü venlerinin çıkımında (dural sinüse katıldığı noktada) bir basıya neden olur ve bu da venöz sinüslerde sistolik bir akım oluşturur. Basıya uğrayan venöz çıkımlardan kaynaklanan venöz geri basınç kapillerlerin venöz tarafında genişlemeye neden olur. Aynı zamanda arteriyel puls dalgası kapillerlerin arteriyel tarafını açar. Bu şekilde beyin kapillerleri açık tutulur ve total serebral vasküler direnç azalır. Ayrıca kompliant spinal dural keseden gelen geri basınç da venöz çıkımlarda hafif bir kompresyona neden olarak kapillerlerin diastolde de yani tüm kardiyak siklus boyunca açık kalmasını sağlar. Sistol ortasında ise zayıflamış arteriyel puls basıncı beyin kapillerlerine iletilir ve bunun sonucu ventriküllere doğru beyin ekspansiyonu ve normal büyüklükte transmantle basınç gradyenti (transmantle basınç stresi) oluşur. Sistol sırasındaki ventriküllere doğru olan beyin ekspansiyonu ventriküller üzerinde basıya neden olur ve intraventriküler puls basıncı artar. Ventriküler sıvı sıkıştırılmaz özelliğindedir ve Paskal yasasına göre beyin parankiminin yaptığı basıya aynı ölçüde karşılık vererek parankimal kompresyona neden olur. Transmantle basınç stresi her sistol sırasında beynin ventriküller karşısında kompresyonu olarak açıklanabilir (30).

Arterler kompliant özellikte olup elastik bir rezervuar gibi davranır. Sistolik puls dalgası ile genişleyen arteriyel duvar, puls dalgasındaki hidrolik enerjinin bir kısmını absorbe eder. Daha sonra bu enerji diastolde tekrar salınarak sabit kapiller akım sağlanır. Bu "Windkessel" mekanizması olarak bilinir. Bu mekanizma ile pulsatil arteriyel akım sürekli ve hemen hemen hiç pulsatil özelliği olmayan kapiller akıma

dönüşür. Arterlerin ekspansiyonuna izin veren intrakranial kompliyans, Windkessel mekanizması için vazgeçilmez bir zorunluluktur. Windkessel mekanizması büyük ölçüde bir arteryel ekspansiyon ve hemen yok denecek düzeyde kapiller (beynin ekspansiyonu) ekspansiyon ile karakterizedir (30).

2.4. BOS Akımını Etkileyen Faktörler ve Görüntüleme

Ventriküler sistem ve subaraknoid boşluk içindeki BOS sirkülasyonunun; üretim-emilim arasında oluşan basınç gradyentinden, pulsatil arteryel kan akımı ve beyin ekspansiyonu aracılığıyla oluşturulan basınç dalgalarından, ependimal silia yoluyla ileriye doğru hareketinden, koroidal pulsasyondan, solunumsal değişikliklerden ve vücut pozisyonundaki farklılıklardan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. BOS dolanımında iki komponent ayırt edilebilir. Bunlar “bulk-flow” ve “pulsatile-flow” dur (36-38).

Arteryel ve venöz akımlar arasındaki farkın meydana getirdiği serebral kan hacmindeki değişimler BOS akımını oluşturmaktadır. Arteryel kompartmanda intrakranial kan hacmindeki değişiklikler; sistemik intrakranial kan basıncı değişiklikleri ve arterlerin elastisitesi ile yakından ilişkilidir. Venöz kompartmanda ise intrakranial kan hacmindeki değişiklikler transmural basınç ve vasküler yatağın venöz tarafındaki kompliyans ile ilişkilidir (34).

Kranial kompartmanın rijit yapısı nedeniyle kan, beyin ve BOS arasında senkronize bir ilişki bulunmaktadır. BOS basıncındaki kardiyak siklus ilişkili dalgalanma, kraniospinal aks içindeki BOS’un ileri-geri salınımı ile birliktedir. Sistolde arteryel kanın net bir şekilde kraniuma akması ve beyin sapı ile diensefalonun kaudal pulsatil hareketine neden olan bir basınç dalgasının oluşmasından dolayı kapalı bir sistem olan kalvaryum içindeki BOS basıncı artar ve sistolde doğal olarak kraniokaudal yönde bir BOS akımı oluşur. Diastolde ise venöz kanın kalvaryum dışına çıkması nedeni ile BOS basıncı azalır ve diastolde kaudokranial yönde bir BOS akımı meydana gelir. Bu akıma diensefalonun kontraksiyonu ve dura materin elastikiyetine bağlı subaraknoid boşluğun diastol esnasında bir geri tepme reaksiyonu göstermesi de katkı sağlar. İşte BOS’un temelde kardiyak siklusa kaynaklanan ve kardiyak siklusla senkronize bir şekilde subaraknoid boşlukta foramen magnumdan spinal kanal içine doğru ileri-geri hareketine “pulsatile-flow” denilir (24, 29, 31, 36).

BOS'un koroid pleksuslarda üretildiği yerden periferde absorbe olacağı araknoid granülasyonlara doğru olan akımına "bulk-flow" adı verilir. Temelde bu hareket BOS'un üretimi ve emilimi arasında oluşan basınç gradyentinden kaynaklanır. Bu düşük hızlı ileri doğru olan bulk-flow, kardiyak siklusla ilişkili olan pulsatile-flow ile üst üste örtüşmektedir. Çok yavaş olmasından ve net akımın küçük bir komponentini oluşturmasından dolayı FK-MRG ile gösterilen bulk-flow değil pulsatile-flow'dur (29).

Daha az olmakla beraber, solunumun da BOS akımının ileri-geri olan hareketine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. İnspiryum sırasında epidural venler kollabe olarak venöz dönüş artar, dolayısıyla inspiyum kraniokaudal BOS akımının ilerlemesine katkıda bulunur. Ekspiryum esnasında ise, epidural venlerin distansiyonu sonucu ters yönde, kaudokraniale doğru BOS akımında bir artış söz konusudur (37).

BOS sirkülasyonunun kardiyak siklusla ilişkili olarak senkronize bir şekilde hareket ettiği myelografi, ventrikülografi ve pnömoensefalografi gibi invaziv teknikler ile gösterildikten sonra FK-MRG sekansları EKG tetiklemeli kullanılarak BOS dolanımındaki normal ya da anormal değişiklikler gösterilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmalarda intrakranial subaraknoid boşluktaki BOS'un yaklaşık olarak %60'ının sistol esnasında foramen magnumdan servikal subaraknoid boşluk içerisine doğru yer değiştirdiği gösterilmiştir (40).

2.5. Faz Kontrast MR Görüntüleme

MR Anjiyografi (MRA) esas olarak anatomiye değil, hareket eden yapıların fizyolojisini gösterir. Temelde hareketli yapılar Spin Eko sekansında hipointens, buna karşın Gradyent Eko sekansında hiperintens olarak görülmektedir. Bundan dolayı MRA görüntüsünün elde edilmesinde Gradyent Eko sekansları kullanılmaktadır (36).

Sinyal kontrastı, incelenen hacimdeki durağan ve hareketli protonların manyetizasyon farkından elde edilir. Bu amaçla temelde Time of Flight MRA (satürasyon yöntemi) ve FK-MRA (çıkartma yöntemi) olmak üzere iki yöntem kullanılmaktadır (41).

Time of Flight (TOF) tekniğinde daha önceden uyarılmış ve sinyal gücü baskılanmış durağan dokular ile sinyal kaydı anında inceleme alanına giren yeni spinler arasındaki longitudinal manyetizasyon farkı sinyali oluşturmaktadır. Görüntüleme başlamadan önce görüntüleme alanı içindeki hareketli ve durağan tüm protonlar ansatüredir. Çok kısa TR ve TE değerleri kullanılarak ardı ardına RF pulsu

uygulandığından kesitteki tüm protonlar longitudinal manyetizasyonlarını tamamlamakta, bir başka deyişle satüre olmaktadır. Satüre protonlar düşük sinyal oluştururlar. Ancak hareketli yapı ile birlikte kesite giren yeni protonlar satüre olamamakta ve hareketli yapılardan yüksek sinyal kaydedilmektedir. Akım nedeni ile hareketli protonlar sürekli kesiti terk ettiği için satüre olamayacaklar, bu nedenle de eğilebilecek daha büyük longitudinal manyetizasyona sahip olacaklardır. Bu durum akıma bağlı parlaklaşma (flow related enhancement) olarak adlandırılmaktadır. Ortaya çıkan bu farkın büyüklüğü vasküler sinyalin gücünü belirler.

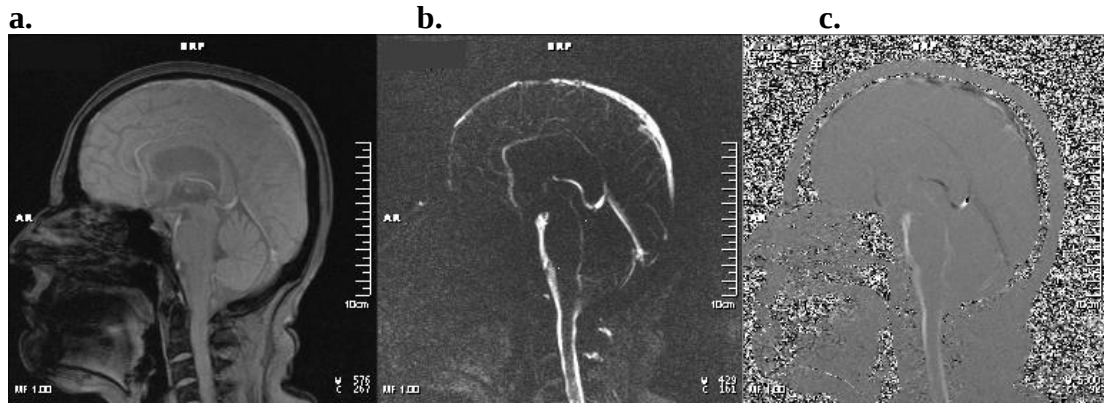
Kesiti terk edip başka bir kesite giren protonlar, bir önceki kesitte aldıkları uyarılar nedeniyle, yeni kesit içerisindeki diğer oluşumlara göre faz farklılığı gösterecektir. Bir manyetik alan gradyenti boyunca hareket eden protonların fazları değişkendir. Gradyent boyunca akmakta olan protonlar arasında hıza bağlı gelişen transvers manyetizasyondaki faz değişikliği, FK-MRA tekniğinin temelini oluşturmaktadır.

Bu teknik çift eko esasına dayanmaktadır. Görüntüler gradyent pozitif ve negatif yönlerde iken çiftler halinde alınır, ilk eko harekete bağlı kaybı ifade eden "dephasing" dir. Bunun etkisi sonucu hareketli spinlerden sinyalsiz görüntüler elde edilir. İlk ekonun ardından aynı bölgeye birincinin simetriğinde ikinci bir selektif puls uygulanarak, bu sefer hareketli spinlerdeki faz değişikliği sinyalli olarak kaydedilir. Yani hareketli spinler transvers manyetizasyonda faz şifti gösterirler. Bu ikinci işleme ise "rephasing" adı verilir. Böylece ilk 90°'lik RF pulsunu takiben, bipolar puls ile kesit içerisindeki dipollerin fazları belirlenir. Kaydedilen refaze ve defaze imajlar bilgisayar yardımı ile birbirinden çıkarılır. Yani akımın kompanse edildiği faz imajlarından, akıma duyarlı faz imajları çıkartılarak net faz şifti elde edilir. Sonuç olarak, üzerinde sadece incelenecek olan akımın bulunduğu, sabit yapıların ise silindiği görüntüler elde edilir. Bu net faz şifti, akım hızı ile doğru orantılıdır.

FK-MRA tekniğinin önemli bir özelliği de, sekansın belirli bir hız aralığına duyarlı olmasıdır. Akımı kodlayan bipolar gradyent pulsarı öyle dizayn edilmeli ki, akımdaki maksimum hızın oluşturacağı faz değişikliği 180 derecenin altında olsun. Bu değere hız kodlama değeri denilmektedir (Velocity Encoding; Venc). Seçilen Venc değeri incelenen bölgedeki maksimum akımdan yüksek olmalıdır. Seçilen Venc görüntülerdeki en yüksek akım hızını gösterir. Akım hızı daha fazla ise faz imajlarda ters yönde küçük intensiteler şeklinde kodlanır (aliasing etkisi). Dolayısıyla maksimum akım hızı ile yaklaşık olarak aynı değerdeyse maksimum sinyal kaydı alınır. Akım hızı

Venc'in iki katıysa o vokselden sinyal alınmaz. Sonuç olarak damarlarda kesintiler oluşur. Venc çok yüksek seçilirse diferansiyel sinyal büyüklüğü çok düşük kalır ve sinyal gürültü oranı düşer.

BOS akım dinamiği en iyi kardiyak tetiklemeli iki boyutlu FK-MRG ile değerlendirilmektedir. İnceleme retrospektif veya prospektif kardiyak tetiklemeli olarak elde olunabilir. Her iki teknikte de elde edilen veri "ortalama modulus image" (Refaz görüntü), "magnitude of complex difference image" (Magnitüd görüntü) ve "directional phase difference image" (Faz görüntü) olarak ayrı ayrı görüntülenebilir ve bu görüntüler sine olarak izlenebilir (Resim 2.2).



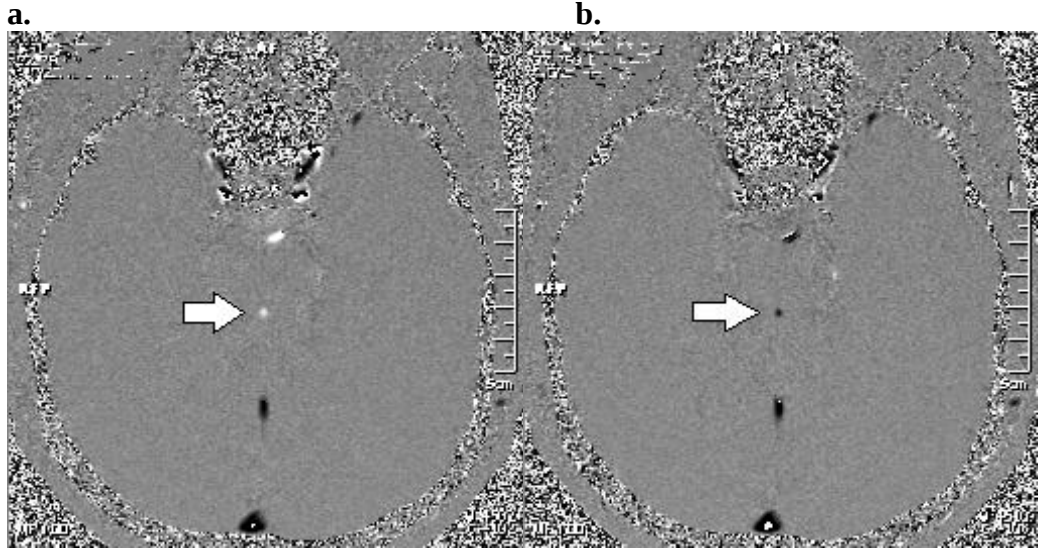
Resim 2.2. FK-MRG ile refaz (a), magnitüd (b) ve faz (c) görüntüleri.

Ortalama modulus imaj (Refaz görüntü); yüksek kaliteli, akım kompanzasyonlu, yalnızca in-flow (magnitude) bilgisi içeren gradyent eko T1 ağırlıklı görüntülerdir. Faz bilgisi içermezler. Anatomik yapının değerlendirilmesi için kullanılır.

"Magnitude of complex difference" imaj (Magnitüd görüntü); 3 ortogonal primer kompleks çıkarma imajının birleştirilmesi ile elde edilir. Her bir imaj bir vasküler yapıda akım olup olmadığı konusunda bilgi verir. Bu arka planın tamamen suprese olması ve akım olan her pikselde mutlaka sıfırdan büyük bir sinyal ölçülmesi ile gerçekleştirilir. Burada akım içermeyen dokulardan gelen sinyal tamamen baskılanmış, olup sinyal alınan tüm pikseller akımı temsil etmektedir ancak bu görüntülerde akımın yönü ya da büyüklüğü söylenemez.

"Directional phase difference" imaj (Faz görüntü); ham verilerin işlenmesiyle elde edilir. Seçilen yönle aynı yöndeki akım hiperintens (beyaz), ters yöndeki akım ise hipointens (siyah) olarak kodlanır. Akım olmaması ara intensite (gri) ile karakterizedir (Resim 2.3). Görüntünün net olmamasının sebebi sinyalin büyüklüğünden çok fazını göstermesindendir. Bu imaj tipi 'aliasing'e çok duyarlıdır ve uygun kodlama yapılmazsa

yanlış sonuçla akım yönü ters algılanabilir. Elde edilen hız ve yön bilgileri kullanılarak hem sayısal hem de grafiksel sonuçlar elde edilir. Dolayısıyla faz görüntüler diğer sekanslara göre daha fazla bilgi verir.



Resim 2.3. Serebral akuaduktta kraniokaudal (a) ve kaudokranial (b) akımın faz görüntüleri.

Her iki yöntemde de kardiyak tetikleme EKG veya parmak pletismograf ile gerçekleştirilebilir. Ancak BOS akımının fazı, kullanılan yöntemle ilgili olarak kardiyak siklus fazına göre değişir. Parmak pletismograf ile parmakta sistol kalpteki sistolden 400-500 msn sonra izlenmektedir (40-44).

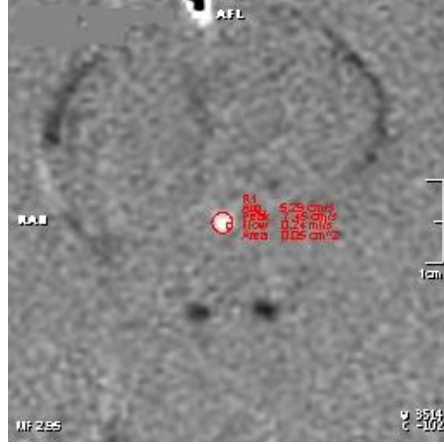
Prospektif tetikleme: Sinyal toplanması EKG'deki R dalgası ile başlar, yaklaşık 50-75 msn sürer ve bir sonraki R dalgasından 200 msn önce biter. TR ve dolayısıyla sine görüntü sayısı, R-R arasındaki süreye bağlıdır. R-R arasındaki son 200 msn'lik süre boyunca BOS akımı değerlendirilemez. Bu prospektif ölçümün dezavantajlarından birisidir. Bu süre boyunca BOS akımı kranial yöndedir. Elde edilen görüntüler sistol ağırlıklıdır.

Retrospektif tetikleme: Tarama başlatılmadan önce hastanın ortalama kalp hızı belirlenir. Tarama yapıldıktan sonra elde edilen görüntüler retrospektif olarak hastanın kalp atım hızına göre bir kardiyak siklus boyunca yerleştirilir. Her siklus için yapılan ölçüm sayısı operatör tarafından belirlenebilir. TR, R-R süresinden bağımsızdır ve tüm kardiyak siklus boyunca görüntüleme imkanı vardır. Bir kardiyak siklus boyunca net akımın sıfır olduğu varsayılır ve bu da arka plan faz hesaplamasının diğer tekniğe göre daha doğru bir şekilde olmasını sağlar. Sıfır akım varsayımı akuaduktustaki strok volüm hesaplamasında %5 hataya neden olmaktadır (44-46).

FK-MRG ile akım hakkında hem kalitatif (görsel) hem de kantitatif (sayısal) veriler elde edilmektedir. Bunun için in-plane ve through-plane olmak üzere iki farklı sekans geliştirilmiştir. Kalitatif incelemede (in-plane) sadece akımın olup olmadığı, akım varsa hangi yönde olduğu hakkında bilgi elde edilir. Ancak ortaya çıkan intensiteden akımın hızı hakkında rölatif bilgi elde edilebilir. Kalitatif inceleme sekansı; araknoid kistlerde subaraknoid mesafeyle bağlantı olup olmadığının araştırılmasında, Chiari 1 malformasyonu bulunan olgularda posterior fossa yapılarındaki BOS akım patolojilerinin belirlenmesinde, 3. ventrikülostomilerin patentliğinin değerlendirilmesinde, endoskopik akuaduktoplasti sonrası akuaduktal BOS akımının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Kantitatif incelemede ise (through-plane) maksimum akım hızı ve ortalama volüm gibi değerler elde edilebilir. Bu sekans özellikle kranial MR incelemelerinde serebral akuadukt akımı hakkında bilgi edinmek için kullanılmaktadır. Akımın kantifikasyonu için kullanılan sekans kalitatif inceleme için kullanılan sekanstan daha uzundur.

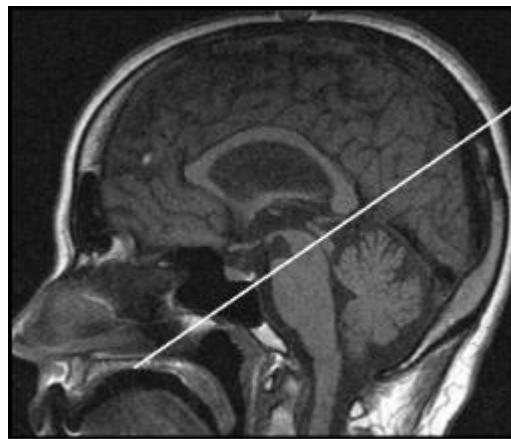
Akuaduktan geçen akım normalde bifaziktir. Her kardiyak siklusta hem kranial hem de kaudal yönde akım vardır. EKG tetiklemesi anında yani grafiğin zaman komponenti sıfırdarken akım kranial yöne doğrudur. Bundan hemen sonra kranial yönde pik yapar, daha sonra kaudale doğru yer değiştirir ve kaudal yönde pik yapar. Siklusun sonuna doğru tekrar kranial yönde akım olur. Normal şartlarda net kranial ve kaudal akım neredeyse birbirine eşittir, aradaki fark sadece birkaç mikrolitredir. Ancak bu durum patolojik şartlarda değişkenlik gösterebilir (47).

BOS akım analiz programına aktarılan faz, refaz ve magnitüd görüntüler sayesinde akım, aksiyel planda hem kalitatif hem de kantitatif olarak değerlendirilir. Kalitatif çalışmada pozitif yön kraniokaudal olduğu için bu yöndeki akım yüksek, aksi yöndeki akım ise düşük sinyalde izlenir. Kantitatif çalışmada ise görüntüler akuaduktun yerini daha iyi belirlemek amacıyla uygun boyutta büyütülerek tam akuaduktusa denk gelecek ve beyin dokusu alan dışı bırakılacak şekilde ROI (region of interest) çizilir (Resim 2.4).



Resim 2.4. Serebral akuadukta tam denk gelecek şekilde ROI çizimi.

Serebral akuadukt dar bir yapı olduğundan ROI çizimiyle ilgili teknik güçlükler yaşanabilmektedir. Eğer alan sadece akımın olduğu piksellerden seçilmeyip statik beyin dokusu da alana dahil edilirse normalden düşük pik sistolik akım hızı sonuçları elde edilir. Aynı durum ROI'nin gerekenden küçük seçildiği durumlar için de söz konusudur. Buna ek olarak akuadukt stenozu bulunan hastalarda akuaduktun proksimal kesimi daha dar iken distal kesimi göreceli olarak korunmuş izlenir. Dolayısıyla akım ölçümlerinde standart olarak en geniş kesim olan ampulla bölgesinin kullanımı ortaya çıkabilecek hataların azaltılması ve BOS dinamiklerindeki normal ve patolojik değişikliklerin anlaşılması açısından önemlidir (48). Bunun için bu kesimden akuadukta dik olarak geçen yarı aksiyel faz görüntüleri elde edilir (Resim 2.5).

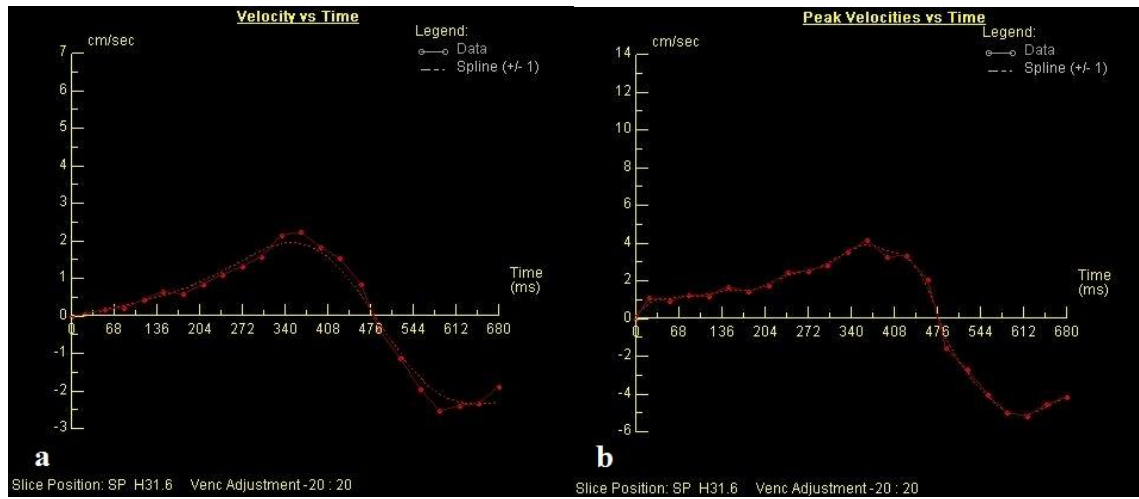


Resim 2.5. Akuaduktan dik olarak geçen yarı aksiyel planın belirlenmesi.

Her kesit için bu amaca yönelik olarak ayrı ayrı ROI belirlemek doğru sonuçların elde edilebilmesi açısından önemli bir noktadır. ROI çizildikten sonra kaudal ve rostral yönlerde doğru olan BOS akımının bir kardiyak siklus boyunca zamana karşı

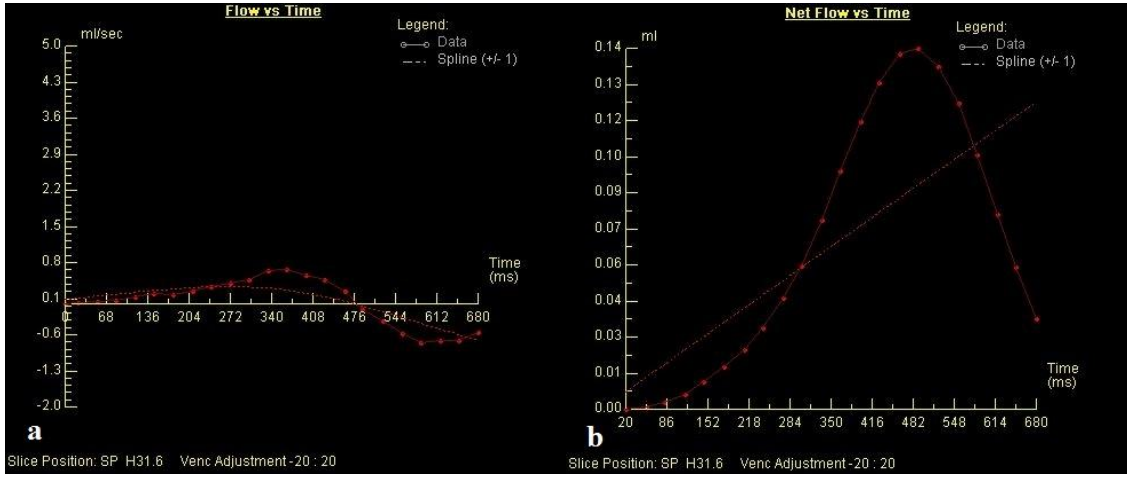
ortalama hız, pik hız, akım ve net akım grafikleriyle birlikte veri tablosu elde edilir. Grafiklerde horizontal aksın üstünde kalan alan pozitif (kraniokaudal), altında kalan alan ise negatif (kaudokranial) olarak değerlendirilir.

Ortalama hız-zaman grafiği (Resim 2.6.a) serebral akuaduktta belirlenen kontur içindeki alanda ortalama hızı verir. Akımın yönüne göre hem pozitif hem de negatif komponentleri vardır. Pik hız-zaman grafiği (Resim 2.6.b) yine serebral akuaduktta belirlenen kontur içindeki maksimum hızı verir. Akımın türbülant olduğu durumlarda pik hız ortalama hızdan belirgin şekilde yüksek olabilir ancak laminar akım varlığında genelde her ikisi de birbirlerine yakın değerlerdedir. Pik hız eğrisi seçilen Venc değerinin gerçek pik hıza ne kadar uyduğunu göstermesi açısından önemlidir. Eğer Venc belirgin şekilde düşük seçilmişse pik hız eğrisi artefaktı olur. Eğrinin tam tepe noktasında ani bir düşüş görülür.



Resim 2.6. Ortalama hız-zaman (a) ve pik hız-zaman grafiği (b).

Akım-zaman grafiği (Resim 2.7.a) serebral akuaduktta belirlenen kontur içindeki alanda ml/sn cinsinden akımı gösterir. Bu eğri; ortalama hız eğrisinin çizilen akuadukt alanı ile çarpılması sonucu ortaya çıkar. Eğrinin pozitif kısmında kalan alan tek bir kardiyak siklusta kraniokaudal yöndeki BOS volümünü gösterirken, negatif kısmında kalan alan kaudokranial yöndeki volümü verir. Bu egride verilen değerler ml/sn cinsinden olduğu için değerleri literatürde kullanılan ml/dk cinsine çevirmek için 60 ile çarpmak gerekmektedir.



Resim 2.7. Akım-zaman (a) ve net akım-zaman grafiği (b).

Akım-zaman grafiğine ortalama hız-zaman grafiği entegre edilerek net akım grafiği (Resim 2.7.b) elde edilir. Diğer tüm grafiklerin aksine bu eğri başladığı noktada sonlanmaz. Bu eğrinin son noktası akuaduktun lümeninden bir siklusta geçen toplam volümü verir. R-R intervalinin süresi de dikkate alınarak dakikadaki atım sayısı ile bir atımdaki volüm çarpılıp dakikadaki volümün ne kadar olduğu hesaplanabilir (45-50).

2.6. Multipl Skleroz Hastalığı

MS, genellikle atak ve iyileşmelerle seyreden santral sinir sisteminin demiyelinizan kronik bir hastalığıdır (2). Spinal kord, beyin sapı, serebellum, serebrum ve optik sinir gibi SSS'nin birçok bölümünü etkilemekte olup periferik sinir sistemini etkilememektedir (51).

Hastalıkla ilgili ilk tanımlamalar 1800'lü yıllara dayanmaktadır. Hastalıkla ilgili ilk bildiri 1824'te Olivier (52) tarafından yapılmış; yaşayan hastada ilk tanı Von Frerich (53) tarafından konulmuştur. Hastalığın klasik tanımı, klinik ve patolojik bulguları ise Jean-Martin Charcot (54) tarafından yapılmıştır.

2.6.1. Epidemiyoloji

MS genç erişkinlerde daha sık görülmekte olup başlangıç yaşı sıklıkla 20-40 yaş arası olarak bildirilmektedir. Ancak nadir olarak daha erken ve geç başlangıçlı bildirilen vakalar da vardır (55). Kadın erkek oranı 2/1 olarak saptanmıştır (2).

MS tüm dünyada yaklaşık 2,5 milyon insanı etkilemektedir. Prevelansı bölgelere göre değişmektedir. Ülkemizdeki MS prevelansı ve insidansı tam olarak bilinmemekle

birlikte muhtemelen Türkiye orta risk grubundadır. Klinik gözlemlere göre prevalans 101.4/100.000 olarak bildirilmiştir (56).

2.6.2. Etiyoloji ve Histopatoloji

Bugüne kadar yapılan araştırmalara rağmen MS'nin nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Çok sayıda değişik hipotez ortaya atılmıştır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel ve immün faktörler sonucu gelişen otoimmün demiyelinizasyon mekanizması en çok kabul gören hipotezdir (57). Yapılan aile çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde % 26, çift yumurta ikizlerinde ise % 2,5 diğer kardeşte görülme oranı saptanmıştır (7). Enfeksiyonlar, aşılar, stres, meslek ve iklimler çevresel risk faktörleridir (58).

MS'de çok sayıda, değişik boyutlarda, keskin sınırlı, yuvarlak, oval veya düzensiz şekilli demiyelinizan lezyonlar (plaklar) görülür. MS lezyonları, nedbe ve inflamatuvar aktivitelere göre kronik plak, kronik-aktif plak, akut plak ve gölge plak olmak üzere 4 grupta incelenir (2). MS plaklarının histolojisi hastalığın progresyon evresi ile ilişkilidir. Plaklar genellikle perivenöz yerleşimli olup ven oval şekilli plağın uzun eksenini boyunca ortasından geçer (59). MS lezyonlarında patoloji ödemden, demiyelinizasyona ve aksonal kayba kadar değişir. Aktif dönemde ödem ve miyelin hasarlanması vardır. Miyelin yıkımının olduğu bu alanlarda fokal inflamatuvar bir reaksiyon mevcuttur. Kronik inaktif MS plağında ise fibriler gliosis belirgindir. Oligodendrositler ve akson yoğunluğunda ileri derecede azalma meydana gelir. MS lezyonlarında akut dönemde daha belirgin olmak üzere remiyelinizasyon görülebilir (60).

Lateral ventrikül çevresi (özellikle nukleus kaudatus ve korpus kallozum arası), 4.ventrikül tabanı ve tavanı, optik sinir, pons, akuadukt çevresi ve medulla spinalis plakların en sık izlendiği bölgelerdir. MS hastalığında korpus kallosum tutulumu iyi bilinmektedir. Korpus kallosum tutulumu, difüz ya da fokal atrofi veya intrensek demiyelinizan lezyonlar şeklinde olmaktadır (2).

2.6.3. Klinik ve Hastalık Seyri

MS lezyonları santral sinir sisteminde serebral korteksten spinal korda kadar herhangi bir yerde olabileceğinden semptom ve bulgular da buna bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hastalık seyri boyunca sıklıkla alevlenmeler ve remisyonlar

görülür. Başlıca semptomlar motor, duyuşal, görsel, serebellar ve otonom sinir sistemine ait semptomlardır (7).

Uluslararası bir komitenin 1996 yılında yayınlamış olduğu çalışmada hastalık 4 ana kategoride toplanmıştır. Bunlar; relapsing remitting MS (RRMS), sekonder progresif MS (SPMS), primer progresif MS (PPMS) ve progresif relapsing MS (PRMS)'dir (61).

Olguların %80-85'i RRMS olarak başlar ve % 44 oranı ile MS'nin en sık görülen formudur. Ancak bu olguların % 50'sinde 10 yıl içinde, % 90-95'inde 25 yıl içinde sekonder progresyon gelişir. RRMS'de kadın erkek oranı yaklaşık 2/1'dir (61, 62).

MS hastalarının yaklaşık % 10-15'inde PPMS görülür. Hastalıkta herhangi bir düzelme izlenmeksizin sürekli ilerleyici bir gidiş söz konusudur. PPMS'de başlangıç yaşı daha ileridir (40 yaş civarı) olup erkeklerde daha sık görülür. Genellikle özürllülük daha ağırdır ve prognoz kötüdür (7, 61, 63).

PRMS, en nadir grup olup MS'lerin % 5'ini oluşturur. Süperempoze ataklar dışında PPMS'den ayırt edilemez. İlerleyici gidişe sahip hastalarda tabloya eklenen ve belirgin düzelme ile sonuçlanmayan ataklar izlenmektedir.

Hastaların % 20'sinde iyi gidiş söz konusudur ve bu seyre benign MS adı verilir. İlk belirtiler başladıktan 10-15 yıl sonra hastalarda tam iş gücü mevcut olup bağımsız hareket edebilmektedirler. Yalnızca hafif belirtiler ile tüm hayatlarını geçirebilirler.

Nadiren akut fulminan seyir gösteren Marburg tip MS görülür. Bu ender ve malign tip hızlı progresif ve fatal bir seyir gösterir (7, 61, 64).

Klinik olarak hastalar sıklıkla nörolojik semptomların başlamasından haftalar veya aylar önce yorgunluk, kilo kaybı, kas ve eklem ağrısı tanımlarlar. Nörolojik semptomların % 20'si dakikalar içinde, % 20'si saatler içinde, % 30'u bir veya birkaç gün içinde, % 20'si haftalar aylar içinde, % 10'u aylar-yıllar içinde sinsi olarak gelişir. MS tanısı alan hastalarda ortaya çıkan semptomların erkek ve kadındaki dağılımı ve sıklıkları Tablo I'de gösterilmiştir (65).

Piramidal sistem bulguları: Ekstremitte güçsüzlüğü en çok görülen semptomlardandır. Motor sistemin tutulması hastalığın seyri sırasında erken dönemde oluşabilir, hatta paraparazi ilk bulgu olarak görülebilir (66). Hastaların yaklaşık yarısında bir ya da birkaç ekstremitede güçsüzlük veya uyuşukluk görülür. Spastik veya

ataksik paraparazi, derin tendon reflekslerinde hiperaktivlik, Babinski bulgusu da görülebilir (65).

Serebellar sistem tutulumu: Serebellum, beyin sapı ve vestibüloserebellar yollar birçok hastada etkilenir. Ataksi, dizartri, vertigo, bulantı, baş dönmesi bu tanımlanan bölgelerin tutulumuna bağlı görülebilir (66). Nistagmus, ataksi ve istirahat tremoru üçlüsüne Charcot triadı denir (65).

Kafa çiftlerinin tutulumu: Kafa çiftlerinin tutulmasına bağlı olarak trigeminal nevralji, fasial paralizi, işitme kaybı, hiperakuzi, hipoakuzi, yutma güçlüğü gibi semptomlar görülebilir. İşitme kaybı genellikle tek taraflıdır (67). Genç erişkinlerde geçici fasial anestezi veya trigeminal nevralji görülmesi MS'yi akla getirmelidir (66).

Oküler bulgular: MS'nin zengin klinik bulgu ve belirtileri arasında görsel sistem ve optik sinir tutulumuna ait olanlar önemli yer tutar. Bu bulgular başlangıç döneminde veya hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilir (66). Erişkinlerin % 25'inde başlangıç optik nörit veya retrobulber nörit şeklindedir. MS'de ortaya çıkan görsel sistem ile ilgili bulgular göz küresi ve retina tutulumuna, optik disk, optik sinir ve arka görsel yollarla ilgili patolojilere aittir. Bunlar arasında üveit, retinal liflerin yıpranması, afferent pupilla defekti, Argyll-Robertson pupili, paradoksal pupiller reaksiyon, optik sinir ödemi, optik nörit, primer optik atrofi ve çeşitli görme alanı defektleri sayılabilir. Plakların kranial sinir tutulumlarına göre çeşitli oküler motor bozukluklar (diplopi ve nistagmus) da görülebilir (68).

Karakteristik olarak saatler ya da günler içinde retrobulber nörit sonucu tam veya kısmi görme kaybı gelişir. Bazı hastalarda her iki optik sinir ardı ardına veya aynı anda etkilenir. Çift görme çoğunlukla longitudinal fasikül tutulumuna bağlı olarak gelişir. Genç erişkinlerde bilateral internükleer oftalmopleji olması tanı koydurucudur (65).

Duyu bulguları: Genellikle gövdede, alt ve üst ekstremitelerde parestezi, uyuşukluk tanımlanır. Bulgular keskin sınırlar çizmez, hasta bu duyu kusurundan huzursuzdur. Sızlama, batma, iğnelenme veya hipoestezi gibi duyu kusurları MS'nin sık görülen başlangıç şikayetleridir. Boynun öne doğru eğilmesi sırasında sırtta boylu boyunca elektriklenme hissi olabilir, buna Lhermitte belirtisi denir. Bu semptom tanı koydurucu değildir ama MS'yi kuvvetli düşündürmektedir (66).

Otonomik fonksiyon bozuklukları: MS'de üriner sistem bozukluklarına sık rastlanmaktadır. Spinal kord tutulumuna bağlı olarak idrar aciliyeti, sık idrara çıkma,

idrar kaçırma gibi mesane disfonksiyonları, özellikle genç bayanlar ve orta yaşlı erkeklerde sık görülür. Erkeklerde bu semptomlara impotans da eşlik edebilir (69).

Kognitif bozukluklar: MS'li hastalarda kognitif bozukluklar ilk defa 1877 yılında Charcot tarafından tanımlanmıştır (70). Yapılan nöropsikolojik testlerde MS'li hastaların % 34-65'inde kognitif bozuklukların olduğu gözlenmiştir (67). Emosyonel değişiklikler, öfori, depresyon gibi duygu durum bozuklukları, bellek bozukluğu, demans, konfüzyonel psikoz görülebilir (65). MS'de kognitif değişikliklere yol açan yapısal değişiklikler tam olarak açık değildir. Ventriküler genişleme, korpus kallozum atrofisi, periventriküler demiyelinizasyon derecesi kognitif bozukluklulukların şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Fokal ya da diffüz periventriküler ve kallozal demiyelinizasyondan kaynaklanan kortikal-subkortikal veya kortikal-kortikal bağlantıların kesilmesi MS'deki kognitif bozuklukların en uygun açıklaması olarak görülmektedir (71).

Epilepsi: MS'li hastaların % 2-3'ünde epileptik nöbetler meydana gelmektedir. Konvülzyonlar tonik klonik ya da parsiyel kompleks olabilir. Genellikle benign ve geçicidir. Antiepileptiklere iyi yanıt verir ya da tedavi gerektirmeyebilir (65, 67).

MS hastalığında; erken, akut başlangıç, kadın cinsiyet, ilk atağın optik nörit olması, epizodlar halinde duysal semptomların olması, atakların az dizabilite ile veya dizabilite olmadan düzelmesi ve ilk yıllarda atak sayısının az, ataklar arası sürenin uzun olması iyi prognozlu olduğunu düşündürür. Geç başlangıç, erkek cinsiyet, başlangıçtan itibaren progresif seyir, sık olan ve az düzelen ataklar, serebellar ve/veya motor fonksiyonların etkilenmesi ise kötü prognozu işaret etmektedir (53, 72).

Tablo I. MS hastalarında semptomların dağılımı.

Semptomlar	Erkek (%)	Kadın (%)	Total (%)
Sensoriyal kayıp - ekstremiteler	25.1	33.2	30.7
Görme kaybı	15.1	16.3	15.9
Motor (subakut)	10.4	8.3	8.9
Çift görme	8.5	6.0	6.8
Gaita kaçırma	8.3	3.2	4.8
Motor (akut)	4.2	4.4	4.3
Denge sorunu	4.0	2.5	2.9
Yüzde sensoriyal kayıp	2.5	2.9	2.8
Lhermitte's fenomeni	2.3	1.6	1.8
Vertigo	1.5	1.8	1.7
Üriner sistem sorunları	1.1	0.9	1.0
Ekstremitate ataksisi	1.3	0.9	1.0
Akut transvers myelit	0.6	0.8	0.7
Ağrı	0.8	0.3	0.5
Sınıflandırılmayan semptomlar	2.5	2.6	2.5
Çok semptomlu başlangıç	11.9	14.5	13.7

2.6.4. Tanı

MS hastalarında tanı; detaylı öykü, dikkatli nörolojik inceleme, MRG, BOS, uyarılmış potansiyel (EP) incelemeleri ve kan testleri birlikte değerlendirilerek konur (73). MS'nin görüntüleme bulgularının çok çeşitli olması nedeniyle tanıya gidişi kolaylaştırmak ve standardize etmek amacıyla sınıflama yoluna gidilmiştir. Günümüze kadar çeşitli sınıflamalar önerilmiştir. En çok kabul edilmiş ve uygulanmış olanlar; Schumacher (1965), Rose (1976) ve Poser (1983) sınıflamalarıdır (74). Yapılan çeşitli çalışmalarda Poser kriterleri ile daha büyük bir hasta grubuna tanı konabildiği ve özellikle hastalığın erken dönemlerinde Poser kriterlerinin diğerlerine göre daha duyarlı olduğu ortaya konmuştur (69, 75). Poser, atak sayısı, klinik bulgular, laboratuvar testlerini dikkate alarak MS'yi;

- 1- Klinik olarak kesin MS,
- 2- Laboratuvar destekli kesin MS,
- 3- Klinik olarak olası MS
- 4- Laboratuvar destekli olası MS olarak sınıflamıştır (74).

Bu tanı kriterleri içinde görüntüleme bulguları kullanılmamıştır, çünkü o zamanlar MRG yeni yeni tanıda kullanılmaya başlanmıştı. MRG lezyonların yaşı ve dağılımının ortaya konmasında yardımcı olabilmektedir (73). 2001 yılında klinik bulgular ile MRG bulgularının birleştirildiği McDonald kriterleri oluşturulmuş ancak McDonald kriterlerinin de özellikle PPMS tanısında bazı güçlüklerle yol açması nedeniyle 2005 yılında gözden geçirilmiş ve düzeltilmiş McDonald kriterleri olarak yayınlanmıştır (76). Son yayımlanan özelliklerine göre McDonald kriterleri tablo II’de verilmiştir.

MS için mekanda yayılım MRG kriterleri: Barkhof ve ark. (77), Tintore ve ark. (78)’na göre; 4 ana özelliğin en az 3’ünün bir arada olması gerekir. Bunlar;

1. Kontrast tutan 1 lezyon veya 9 T2 hiperintens lezyon
 2. En az 1 infratentorial lezyon
 3. En az 1 jukstakortikal lezyon
 4. En az 3 periventriküler lezyon
- Bir adet spinal lezyon bir adet beyin lezyonu yerine geçer.

MS için zamanda yayılım MRG kriterleri:

1. İlk klinik olayın başlangıcından en az 3 ay sonra yapılan MRG’de ilk olayla ilişkili olmayan bir bölgede kontrast tutan lezyonun saptanması.
2. İlk klinik olayın başlangıcından en az 30 gün sonra yapılan MRG ile kıyaslandığında herhangi bir zamanda ortaya çıkan yeni bir T2 lezyonun saptanması.

Tablo II. Gözden geçirilmiş McDonald MS tanı kriterleri (76)

Klinik Atak Sayısı	Objektif Lezyon	Tanı için Gerekli Ek Veriler
2 veya daha fazla	2 veya daha fazla	İlave bilgi gerekmiyor.
2 veya daha fazla	1	MRG’de yeni lezyon veya pozitif BOS bulgusu ile birlikte MRG’de 2 veya daha fazla lezyon veya ikinci klinik atak
1	2 veya daha fazla	MRG’de yeni lezyon veya ikinci klinik atak
1	1	MRG’de yeni lezyon veya pozitif BOS bulgusu ile birlikte MRG’de 2 veya daha fazla lezyon VE MRG’de yeni lezyon veya ikinci klinik atak
0 (Başlangıçtan itibaren progresif)	1	MS düşündürülen nörolojik progresyon ile birlikte retrospektif veya prospektif olarak belirlenen 1 yıl süren hastalık progresyonu ve aşağıdakilerden ikisi: 1- Pozitif beyin MRG sonucu (9 veya daha fazla beyin lezyonu veya en az 4 beyin lezyonu ve pozitif VEP) 2- MRG’de 2 spinal kord lezyonu 3- Pozitif BOS bulgusu

BOS Bulguları

Klinik prezentasyon atipik olduğunda ve/veya MRG yeterli destek sağlamadığında BOS bulguları önem taşımaktadır. Konsantre BOS örneğinde (tercihen izoelektrik fokuslama yöntemi ile) yapılan elektroforezde oligoklonal bantların varlığı ve/veya immünglobulin G (IgG) indekisinde artış tanıya katkı sağlayan bulgulardır. Vakaların % 70’inde anormal intratekal IgG sentezi vardır. Kesin MS tanısı almış hastaların % 90’ından fazlasında oligoklonal bant gösterilmektedir. Oligoklonal bant çalışması hem BOS hem de serumda yapılmalıdır. Ancak oligoklonal bantlar MS’ye özgün değildir. Ayrıca hafif lenfositik pleositoz (<50/mm³) bulunabilir (2, 7, 79).

Elektrofizyolojik İncelemeler [Uyarılmış Potansiyeller (EP)]

Elektrofizyolojik testler yüzeysel elektrotlar yoluyla yazdırılan, duysal bir yolun uyarılmasına karşı alınan elektriksel cevaplardır. Anormal bir EP, MS için özgül değildir, klinik tablo ile uyum sağlamalıdır. Aynı şekilde EP’nin normal olması MS tanısını dışlamaz (80). En sık kullanılan EP’ler alt ve üst ekstremitelerde

somatosensöryel EP (SSEP), görsel uyarılmış potansiyel (VEP) ve işitme ile uyarılmış beyin sapı uyarılmış potansiyelidir (BAEP). MRG'nin gelişmesi ile EP kullanımı gerilemiştir. Çünkü MRG'de EP ile olduğundan daha çok anatomik bilgiler elde edilmektedir. MS'li hastaların % 80-85'inde görsel, % 65-80'inde somatosensöryel, % 50-65'inde işitsel EP'ler pozitifdir. Demiyelinizan lezyonlara sekonder gelişen en karakteristik bulgu dalga formu ve yüksekliğinin korunması, ancak latansta gecikme olmasıdır (65, 67).

MRG bulguları

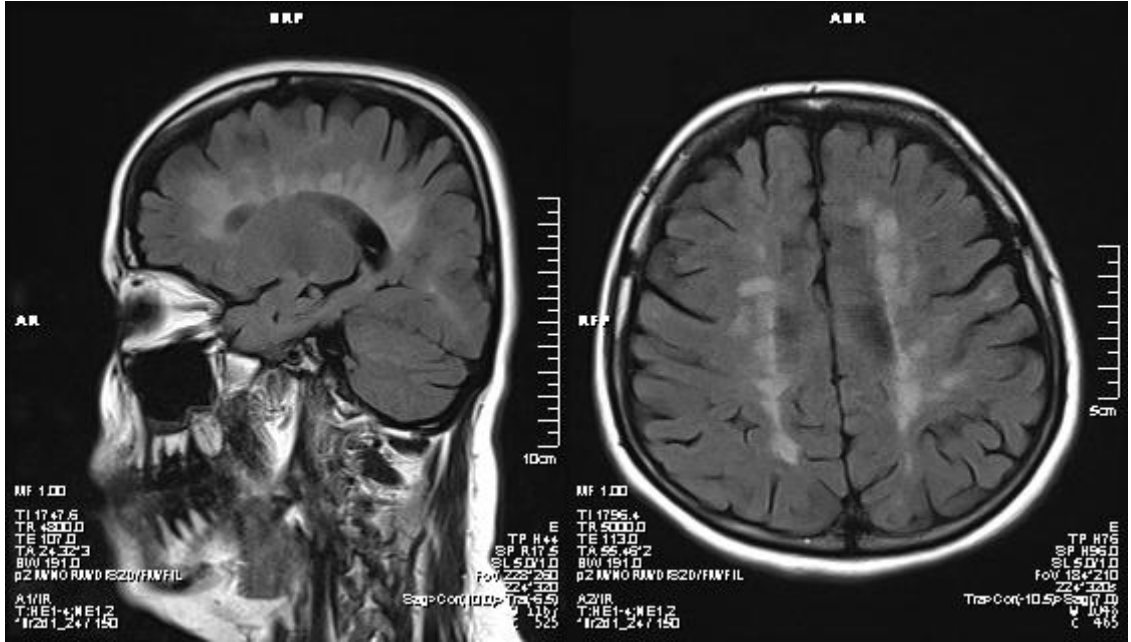
MRG günümüzde MS'li hastaların tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılan en önemli tanı yöntemidir. Kolaylıkla saptanan lezyonların MS lezyonu olup olmadığı hakkında yüksek duyarlılığa sahiptir (81).

Ondokuzuncu yüzyılın ortalarından itibaren postmortem çalışmalar MS'li hastalarda patolojik özellikleri tariflemeye başlamıştır. Bunlar temelde inflamasyon, demiyelinizasyon, gliosis ve aksonal yaralanmadır. Bununla birlikte 1980'lerin başlarında MRG'nin gelişmeye başlaması ile birlikte Young ve ark. T2A görüntülerde MRG'de saptanan lezyon yerlerinde postmortem çalışmalarda MS plaklarına karşılık geldiğini göstermişlerdir. Ayrıca in vivo çalışmalarda bazı lezyonların kontrast madde sonrası kontrastlandığı gösterilmiştir (82).

Son yıllarda daha hızlı sekansların gelişmesi ile örneğin turbo ya da fast spin eko (TSE ya da FSE) ve fast fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)'in görüntülemeye girmesi ile beyin görüntüleme gelişmiştir. Çift eko TSE/FSE sekanslarıyla konvansiyonel spin eko sekanslarına göre daha kısa sürede görüntü elde edilmekte olup MS lezyonlarını saptamada benzer özgüllüğe sahiptir. Örneğin hızlı FLAIR, bir inversion recovery sekansı olup BOS'dan sinyal alınmayan ağır T2A görüntüler sağlamaktadır. MS lezyonları bu sekansta açıkça seçilebilir. Özellikle jukstakortikal bölgedeki MS plaklarının saptanmasında konvansiyonel spin ekoya göre daha özgüldür (82).

MS hastalarında plaklar tipik olarak periventriküler, korpus kallozum, sentrum semiovale, internal kapsül, pons ve brakium pontis yerleşimli olmalarına rağmen daha az olarak da derin beyaz cevher yapılarında ve bazal ganglialarda görülür. MS plakları genellikle ovoid görünümlü olup korpus kallozuma radial tarzda dik uzanım gösterirler (Resim 2.8). Erken evrede lezyonlar tipik olarak ince ve lineer görünüme sahiptirler (Dawson's fingers). Bu görünüm muhtemelen ventriküler sisteme dik uzanan dilate perivenüler boşlukların inflamasyonu ile ilişkilidir. Korpus kallozumda, U fiberlerinde

ve optik sinirde etkilenme olması, MS'yi serebrovasküler hastalıklardan ayırt etmeyi sağlamaktadır (81).



Resim 2.8. RRMS'li hastada FLAIR sagital ve aksiyel kesitlerde ventriküle radial tarzda dik uzanım gösteren plaklar izlenmekte.

MRG'de izlenen periventriküler endependimal düzensizlik ve sinyal artışları (dot) ile arada kalan endependimal hipointensite (dash) “Dot-Dash” işareti olarak adlandırılmaktadır. MS'li hastaların erken tanı almasında ve diğer beyaz cevher patolojilerinden ayırımında önemli bir bulgudur (83).

T1A görüntülerde ise akut lezyonlar normal beyaz cevher ile aynı sinyale sahip yani izointens, kronik lezyonlar ise tekrarlayıcı doku hasarı ve şiddetli inflamatuvar ödeme bağlı hipointens (siyah halo) görülür (67, 84). Eğer T1A serilerde hipointens lezyon kalıcı ise aksonal kayıp, ciddi matriks yıkımını gösterir ve hastalığın kötü prognozu ile ilişkilendirilmiştir. Kontrastsız T1A görüntülerde hiperintens halkanın izlenmesi tanıda yardımcı olabilir. RRMS'li hastalarda, SPMS'li hastalara göre daha sık görülmektedir (82).

Akut inflamatuvar fazda lezyonlar kan beyin bariyerinin bozulmasına bağlı kontrast tutmaya başlar. Kontrastlanan lezyon çeşitli büyüklükte ve şekilde olabilir. Genellikle homojen nodüler şekilde kontrastlanabildikleri gibi progresyon gösterdikleri zaman halka şeklinde de kontrast tutabilir. Çoğu kontrastlanan lezyon klinik olarak sessiz olabilir. Bu nedenle klinik olarak atağın saptanmasından 5-10 kat daha değerli

olduğu ileri sürülmektedir (81). Kontrast madde tutulumunda azalma 4-6 hafta sonra görülür. Lezyonun T1A görüntülerde izointens olması ya da orta derecede hipointens izlenmesi kısmi ya da tamamen remiyelinizasyona işarettir (85).

Akut plaklar, proton dansite (PD) ve T2A görüntülerde hiperintens olarak izlenir. Kronik plaklar da T2A görüntülerde hiperintens görüntülenir ancak akut plaktan farklı olarak lezyonun küçüldüğü ve ödem alanının gerilediği görülür. Kronik evrede periventriküler düzlemde hiperintens sinyal artışı görülür (85).

Lezyonlar gri cevherde de görülebilir. Gri cevher lezyonları FLAIR görüntülerle daha iyi görüntülenebilir. Gri cevher lezyonları genellikle küçük, daha az inflamasyonun geliştiği lezyonlar olduklarından orta derecede sinyal artışına yol açmaktadır (86). Optik nörit ise erken evrede görülür ve hastalar sadece optik nörit kliniği ile başvurabilirler. MRG ile optik nöritli hastalarda tanıda yağ baskılama tekniği ve kontrastlı inceleme ya da uzun eko STIR (short-tau inversion recovery) sekanslarının birlikte kullanılması ile lezyonlar saptanabilir (87, 88).

MS lezyonlarını;

- 1- Akut ve yeni (kontrast tutar)
- 2- Akut ve tekrarlayan (kontrast tutar)
- 3- Kronik lezyonlar (kontrast tutmaz) olarak ayırabiliriz (89).

Akut-yeni olan lezyonlar; normal ya da normal görülen beyaz cevherden gelişirler, inflamasyonun baskın olduğu lezyonlardır. Lezyon 1-2 milimetreden birkaç santimetreye kadar değişir. Kan beyin bariyerinin bozulması ile lezyonda kontrast tutulumunun olması sıklıkla hastalık aktivitesinin ilk göstergesidir. Kontrastlanan alanda 2-8 haftalık bir süreç sonunda kontrast tutulumunda tamamen ve T2 hiperintensitesinde bir miktar gerileme izlenmektedir (90).

Akut-tekrarlayan lezyon; akut olay başladıktan bir süre sonra lezyonlar iyileşme döneminde küçülür. Atak döneminde hastalarda 3 ya da daha çok lezyonda relaps izlenir. Lezyonlar tekrar genişler ve iyileşme döneminde tekrar küçülür. Otopsi çalışmalarında demiyelinize plaklarda tekrar remiyelinizasyon alanları izlenmiştir (89).

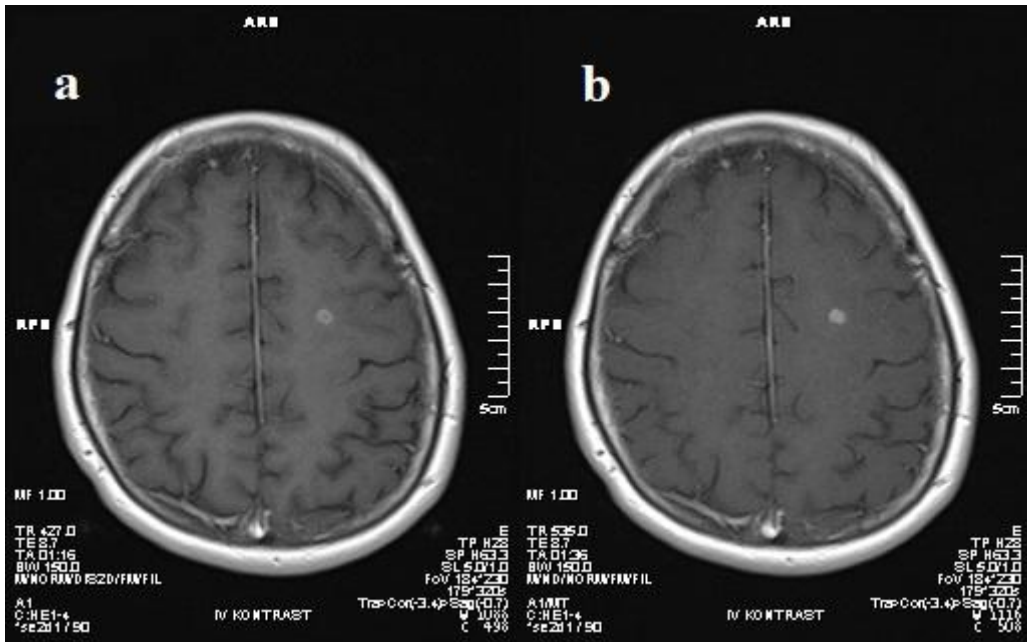
Daha agresif lezyonlar, kontrastlanma sonrasında birkaç hafta ya da daha uzun süre, kontrastlanma geçmeye başlamadan önce halka benzeri yayılım gösterir. Lezyonların santrali T1A görüntülerde hipointens izlenir ve uzun süre bu şekilde kalır. Tam olmayan halka şeklindeki kontrastlanma (açık yüzük şeklinde) gri cevhere komşu MS plakları için tanı koydurucudur. Tam yüzük şeklindeki lezyonlar ise özellikle beyaz cevherde yer alan lezyonlar için geçerlidir. Lezyon santrali gliozise gider, lezyon

komşuluğunda volüm kaybı görülebilir. Lezyon komşuluğundaki ventrikülde genişlemeye ve çekintiye neden olabilir (85).

Akut plaklarda kontrast tutulumunu daha iyi göstermek amacıyla çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Birinci yöntem; kullanılan kontrast madde dozunu arttırmaktır. İkinci yöntem; kontrast madde enjeksiyon zamanı ile çekime başlama arasındaki süreyi uzun tutarak (20-30 dakika) ekstrasellüler bölgedeki kontrast maddenin etkisini arttırmaktır. Ancak bu yöntem çekim süresini uzatmaktadır. Günümüzde daha sık kullandığımız diğer bir yöntem de, kesitler arasında boşluk bırakmadan ince kesitler (3 mm) ile çekim yaparak ve kontrastlı T1A görüntülerde manyetizasyon transfer tekniği (resim 2.9) kullanarak uygulanmaktadır (91).

MRG'de hastalık aktivasyonunu gösteren bulgular;

- 1- Yeni lezyonların ortaya çıkışı,
- 2- Kaybolan bir lezyonun yeniden ortaya çıkması ya da reaktivasyonu,
- 3- Eski lezyonların genişlemesi ya da reaktivasyonu, 1 cm'den küçük lezyonlarda % 70'lik, 1 cm'den büyük lezyonlarda ise % 10'luk bir büyüme olması aktivasyonu gösterir.
- 4- Lezyon çapında artış olsun ya da olmasın kontrast tutması.
- 5- Periventriküler lezyonlar daha çok kronik lezyonlardır. Akut lezyonlar sıklıkla korona radiata ve sentrum semiovale beyaz cevherinde yer alır.



Resim 2.9. Sol sentrum semiovale düzeyinde izlenen nodüler plağın kontrastlanması manyetizasyon transfer tekniği (b) ile normal T1A (a) görüntüden daha iyi gösterilmekte.

Aktif lezyonların seyri ile ilgili yapılan çalışmalarda bu plakların % 59'unun küçülerek kaybolduğu, % 25'inin aktivitesinin sürdüğü, % 16'sının ise konfluens gösterdiği görülmüştür.

Kronik lezyonlar; T2A görüntülerde fokal ya da birbiriyle birleşme eğiliminde artmış sinyal değişiklikleri şeklinde görülür. T2A görüntülerde izlenen kronik lezyonlarda histopatolojik olarak minimal demiyelinizasyondan, akson kaybına kadar giden değişiklikler izlenir. T1A görüntülerde hipointens izlenen alanlarda ciddi doku kaybı mevcuttur (89).

Patoloji ve MRG çoğunlukla koreledir ancak MRG ile çok küçük lezyonlar saptanamayabilir. Klinik olarak kesin MS tanısı alan hastaların % 90'ından fazlasında MRG'de MS lezyonları saptanabilir. Bununla birlikte iskemi, sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı, diğer vaskülitler, insan T hücreli lenfositik virüs (HTLV-1) ve sarkoidoz gibi hastalıklarda görülen MRG lezyonları MS'ye benzer (6).

Yeni gelişen MRG teknolojisi ile MS plakları spinal kordda % 75 oranında saptanmaktadır (92). Spinal kord lezyonları sıklıkla servikal ve torasik düzeyde ve genellikle periferik yerleşimli, iki vertebral segment uzunluğunda ya da daha kısa ve kordun tek tarafında görülür. Genellikle T1A görüntülerde görülmez. Akut plaklar kordda şişmeye neden olur ve kontrast madde enjeksiyonu sonrası kontrastlanır (82). MRG ile spinal lezyonlar saptandığı zaman doğrudan MS tanısı konması doğru değildir. Özgül beyin lezyonları ile spinal kord lezyonları klinik tanıyı oldukça güçlendirir (84).

Demirin normal nöron fonksiyonu için kritik bir öneme sahip olduğu bilinmektedir. Ancak aşırı demir birikimleri beyinde yağların peroksidasyonunu başlatabilir ve serbest hidroksil radikallerinin üretimi yolu ile hücre ölümüne neden olabilir. Histoloji ve MRG çalışmaları beyinde demir birikiminin normal yaşlanmada ve kronik nörolojik hastalıklarda (MS, Parkinson, Alzheimer gibi) rolü olduğunu göstermiştir. Ancak demir birikiminin hastalığın bir işareti mi olduğu yoksa bu yıkıcı olayda aracı mı olduğu halen tartışmalıdır. Hayvan deneylerinde demir nedeni ile gelişen toksisitenin farmakolojik olarak engellenmesi nöronlar için koruyucu etki yarattığı kanıtlanmış, ancak insanlar için bu kanıtlanamamıştır (93). Demir paramanyetik özelliği nedeniyle T2 relaksasyon süresini kısaltır ve bu da T2A görüntülerde hipointens görünüme neden olur. MS'li hastalarda T2A görüntülerdeki hipointensite gri cevherde (talamus, dentat nükleus, lentiform nükleus, kaudat nükleus) olup beyin atrofi ve klinik bozulma ile ilişkilidir (94).

Lezyonlara ek olarak MS'li hastalarda diğerk bir görüntüleme bulgusu beyin atrofisidir. Atrofi, MS hastalığının erken evresi dahil her evresinde, tüm alt gruplarında görülebilir.  alışmalar, beyaz cevherdeki kaybın gri cevhere göre daha fazla olduğunu göstermiş, bu da diğerk nörodejeneratif hastalıklarda  rneėin Alzheimer hastalığında görülen atrofiden daha farklı mekanizmalarla geliştiğini göstermektedir (81). İlerleyen dönemde MS'li hastalarda nöroaksonal dejenerasyona bağlı gelişen serebral atrofi MRG ile volüm ölçümü yapılarak saptanmaktadır (95).

2.6.5. Tedavi

MS'nin tedavisi; atak tedavisi, semptomatik tedavi, hastalığı modifiye edici tedavi ve rehabilitasyon olmak üzere 4 başlık altında incelenebilir. Ancak halen MS kesin tedavisi yapılabilen bir hastalık değildir.

Akut atak tedavisinde kortikosteroidler ve daha nadir olarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) kullanılır. Her iki ilacın da antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri vardır ve MS'de klinik relaps süresini kısaltır (7, 64).

Hastalığı modifiye edici tedavi olarak, RRMS ve bazıları SPMS'de onay almış rekombinan beta-interferonlar (Betaferon, Avonex, Rebif), Glatiramer-acetat (Copaxone), Mitoxantrone, Natalizumab kullanılmaktadır (64, 96, 97). Bunların dışında etkileri tartışmalı olsa da Azatioprin, Siklofosfamid, Methotreksat gibi immünsupresifler de zaman zaman kullanılmaktadır. Bu tedaviler atak sayısını, MRG'de lezyon yükünü azaltmakta ve  z rl l k artışını yavaşlatmaktadır. PPMS için henüz onaylanmış bir tedavi yoktur (98-100).

Semptomatik tedavi; spastisite, idrar inkontinansı, yorgunluk, ağrı gibi semptomlara yönelik verilir.

Rehabilitasyon, özellikle ataklar sırasında ihmal edilmemesi gereken tedavi yöntemidir (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı'na Mayıs 2012 - Mayıs 2013 tarihleri arasında başvuran klinik ve radyolojik olarak multipl skleroz tanısı almış 32 hasta ve çevremizdeki sağlıklı gönüllülerden seçtiğimiz 16 kontrol grubunu kapsamaktadır. Çalışma kontrastlanan aktif plağı olan yaşları 19-52 arasında (ortalama 32,8) değişen 16 hasta (12 kadın, 4 erkek), kronik plakları olan yaşları 18-50 arasında (ortalama 32,6) değişen 16 hasta (12 kadın, 4 erkek) ve yaşları 21-49 arasında (ortalama 32,6) değişen 16 (12 kadın, 4 erkek) kontrol grubu olmak üzere toplam 3 gruptan oluşmaktadır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından belirgin bir fark yoktur.

Çalışmada revize McDonald tanı kriterlerini (76) karşılayan 32 MS hastası için dahil olma kriterleri şöyleydi: relapsing-remitting (RR) hastalık süreci; Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) skoru 0-5,5 arasında; hastalık süresi 1-15 yıl arasında. Yirmi hasta modifiye edici tedavi almaktaydı: interferon (n=14), glatiramer-acetat (n=4), natalizumab (n=2).

Bu çalışma öncesinde fakülte etik kurulundan izin alınmış (Bkz. EK 10.1), her hasta MR çekimi öncesi bilgilendirilmiş ve inceleme öncesinde bilgilendirilmiş onam formu (Bkz. EK 10.2 ve EK 10.3) elde olunmuştur.

MRG incelemesi:

BOS akımının kantitatif olarak değerlendirilmesi bölümümüzde bulunan 1,5 Tesla MR cihazında (Magnetom Avanto, Siemens), standart 'head coil' kullanılarak 2D Q FLOW faz kontrast MR anjiyografi tekniği ile aksiyal planda elde olunan görüntüler üzerinden yapılmıştır. Her bir hasta için FK-MRG çekim süresi yaklaşık olarak 5 dk kadardı. Öncelikle orta hattan sagittal, koronal ve aksiyel T1A öncü görüntüler elde

olunmuştur. Daha sonra sagittal plan üzerinden serebral akudakta dik olacak şekilde alınan yarı aksiyal planda ‘ortalama modulus’, ‘magnitude of complex difference’ ve ‘directional phase difference’ imajlar elde edilmiştir. Aksiyel planda görüntüler için TR: 31,25 msn, TE: 8,06 msn, kesit kalınlığı 5,5 mm, NSA:1, FOV:16x10 cm, matriks 128x256, sapma açısı 10 derece olan, kalp hızına göre 14-30 arasında değişen kardiyak fazda kesitler elde edilmiştir. Kardiyak tetikleme parmak pletismograf ile prospektif olarak yapılmıştır. Akım duyarlılığı (Venc) 20 cm/sn olarak belirlenmiştir. Kaudokranial yöndeki akım negatif, kraniokaudal yöndeki akım ise pozitif olarak belirlenmiştir.

MRG Analizi:

Elde olunan görüntüler Siemens kullanıcı konsolunda (Argus yazılımı) değerlendirilmiştir. Bir kardiyak sıklustaki elde edilen aksiyel faz görüntülerde tüm akuaduktusu içine alacak şekilde ROI (regions of interest) yerleştirilerek akuaduktustan geçen akımın pik hız (cm/sn), ortalama hız (cm/sn), ileri akım volümü (ml), geri akım volümü (ml), net ileri akım volümü (ml), debi (ml/sn) değerleri ile hız-zaman, akım-zaman eğrileri elde edilmiştir. BOS debi değerleri 60 ile çarpılarak literatürde yer alan ml/dk şekline çevrilmiştir.

İstatiksel Analiz:

İstatiksel değerlendirmede; hız değerleri, negatif değerler yön belirttiği için mutlak değer olarak alınmıştır. Parametreler ortalama değer olarak ifade edilmiştir. Üç grup arasında normal dağılım gösteren akuaduktadaki ileri akım volümü ve dakikadaki ortalama BOS debileri ANOVA testi ($p=0,05$) ile gruplar birbiriyle LSD (en küçük önemli fark yöntemi) testi ile karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen ortalama akuaduktus alanı, pik hız, ortalama hız, geri akım volümü parametreleri Kruskal-Wallis varyans analizi testi ($p=0,05$) ile gruplar birbirleriyle Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ($p=0,016$) ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

4. BULGULAR

Kontrol grubunda ortalama akuaduktus alanı $3,11 \pm 1,29 \text{ mm}^2$ ($1,60\text{--}5,80 \text{ mm}^2$), ortalama pik hız $4,36 \pm 1,35 \text{ cm/sn}$ ($2,92\text{--}7,74 \text{ cm/sn}$), ortalama hız ortalaması $0,41 \pm 0,27 \text{ cm/sn}$ ($0,05\text{--}1,07 \text{ cm/sn}$), ortalama ileri akım volümü $0,021 \pm 0,010 \text{ ml}$ ($0,01\text{--}0,05 \text{ ml}$), ortalama geri akım volümü $0,013 \pm 0,007 \text{ ml}$ ($0,00\text{--}0,03 \text{ ml}$), ortalama debi $0,72 \pm 0,69 \text{ ml/dk}$ ($-0,42\text{--}2,52 \text{ ml/dk}$) bulunmuştur (Tablo III).

Aktif plağı olan hasta grubunda ortalama akuaduktus alanı $4,10 \pm 1,57 \text{ mm}^2$ ($1,80\text{--}7,30 \text{ mm}^2$), ortalama pik hız $4,90 \pm 1,05 \text{ cm/sn}$ ($2,72\text{--}6,44 \text{ cm/sn}$), ortalama hız ortalaması $0,50 \pm 0,30 \text{ cm/sn}$ ($0,08\text{--}1,13 \text{ cm/sn}$), ortalama ileri akım volümü $0,030 \pm 0,014 \text{ ml}$ ($0,01\text{--}0,06 \text{ ml}$), ortalama geri akım volümü $0,018 \pm 0,009 \text{ ml}$ ($0,01\text{--}0,04 \text{ ml}$), ortalama debi $1,11 \pm 0,78 \text{ ml/dk}$ ($-0,24\text{--}2,58 \text{ ml/dk}$) bulunmuştur (Tablo III).

Kronik plakları olan hasta grubunda ortalama akuaduktus alanı $5,04 \pm 1,37 \text{ mm}^2$ ($2,70\text{--}9,10 \text{ mm}^2$), ortalama pik hız $5,50 \pm 1,40 \text{ cm/sn}$ ($3,46\text{--}8,40 \text{ cm/sn}$), ortalama hız ortalaması $0,36 \pm 0,20 \text{ cm/sn}$ ($0,04\text{--}0,70 \text{ cm/sn}$), ortalama ileri akım volümü $0,038 \pm 0,015 \text{ ml}$ ($0,01\text{--}0,08 \text{ ml}$), ortalama geri akım volümü $0,027 \pm 0,017 \text{ ml}$ ($0,01\text{--}0,08 \text{ ml}$), ortalama debi $0,99 \pm 0,76 \text{ ml/dk}$ ($-0,66\text{--}2,22 \text{ ml/dk}$) bulunmuştur (Tablo III).

Üç grup arasındaki parametrelerin karşılaştırılmasında gruplar arasında ileri akım volümü, geri akım volümü ve akuaduktus alanı parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Pik hız parametresinde, Bonferroni düzeltmesi sonrası üç grup arasında farklılık saptanmamıştır ($p > 0,016$). Ortalama hız ve debi parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo III. Aktif ve kronik plakları olan MS hasta grupları ile kontrol grubu arasındaki parametrelerin karşılaştırılması

	Ortalama akuaduktus alanı (mm ²)	Pik hız (cm/sn)	Ortama hız (cm/sn)	İleri akım volümü (ml)	Geri akım volümü (ml)	Ortalama debi (ml/dk)
Kontrol G.	3,11±1,29	4,36±1,35	0,41±0,27	0,021±0,010	0,013±0,007	0,72±0,69
Aktif Plak	4,10±1,57	4,90±1,05	0,50±0,30	0,030±0,014	0,018±0,009	1,11±0,78
Kronik Plak	5,04±1,37	5,50±1,40	0,36±0,20	0,038±0,015	0,027±0,017	0,99±0,76
p	0,002	0,041	0,420	0,002	0,003	0,341

Bir atımdaki ileri akım volümü parametresindeki anlamlı farklılık kontrol grubundan kaynaklanmıştır (Tablo IV). Kontrol grubunda bir atımdaki ileri akım volümü aktif plağı olan ve kronik plakları olan MS hasta gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Aktif plağı olan MS grubunda ileri akım volümü, kronik plakları olan MS grubuna göre düşük olmakla birlikte anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,099$).

Tablo IV. Üç grup arasındaki ileri akım volümü parametresinin karşılaştırılması

	İleri akım volümü (ml)	p
Kronik Plak - Kontrol Grubu	0,038±0,015 / 0,021±0,010	0,001
Aktif Plak - Kontrol Grubu	0,030±0,014 / 0,021±0,010	0,049
Aktif Plak - Kronik Plak	0,030±0,014 / 0,038±0,015	0,099

Bir atımdaki geri akım volümü parametresinde kontrol grubu ve kronik plakları olan MS grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,000$). Kronik plakları olan MS grubunda bir atımdaki geri akım volümü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer ikili grup karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo V).

Tablo V. Üç grup arasındaki geri akım volümü parametresinin karşılaştırılması

	Geri akım volümü (ml)	p
Kronik Plak - Kontrol Grubu	0,027±0,017 / 0,013±0,007	0,000
Aktif Plak - Kontrol Grubu	0,018±0,009 / 0,013±0,007	0,184
Aktif Plak - Kronik Plak	0,018±0,009 / 0,027±0,017	0,043

Ortalama akuaduktus alanı parametresinde kontrol grubu ve kronik plakları olan MS grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,000$) Kronik plakları olan MS grubunda ortalama akuaduktus alanı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Diğer ikili grup karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo VI).

Tablo VI. Üç grup arasındaki ortalama akuaduktus alanı parametresinin karşılaştırılması

	Ortalama akuaduktus alanı (mm²)	p
Kronik Plak - Kontrol Grubu	5,04±1,37 / 3,11±1,29	0,000
Aktif Plak - Kontrol Grubu	4,10±1,57 / 3,11±1,29	0,051
Aktif Plak - Kronik Plak	4,10±1,57 / 5,04±1,37	0,094

Net BOS akım yönü ve ortalama hızlar, kontrol grubunda ve aktif plağı olan MS grubunda 15 hastada kraniokaudal, bir hastada kaudokranial, kronik plakları olan MS grubunda 14 hastada kraniokaudal, iki hastada kaudokranial yönde bulunmuştur. Gruplar arasında net BOS akım yönü açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

MS, hala patogenezi kesin olarak bilinmeyen SSS'nin inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır (1, 3). MS'te çok sayıda, boyutları değişken, sınırları keskin, yuvarlak, oval veya düzensiz şekilli demiyelinizan plaklar görülür (2). Beyaz cevherdeki fokal MS plakları ve serebral venler arasındaki topografik ilişki (plakların venosentrik dağılımı) uzun yıllardan beri dikkat çekmektedir. Bu ilişki MR venografi (101-104) ve postmortem (105) çalışmalarla gösterilmiştir. Bu ilişkiyi açıklamak için ekstrakranial venöz drenajı, görüntüleme yöntemleri ile değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. CCSVI, MS etyopatogenezinde rol oynayan ve kısa zamanda bilim camiasında dikkatleri üzerine çeken yeni bir hipotez olarak öne sürülmüştür (106). MS-CCSVI hipotezi, MS'nin SSS'den bozulmuş venöz çıkışa sekonder geliştiğini ve venöz reflünün kan-beyin bariyerinin bozulması ile otoimmün olayları tetikleyen demir birikimine yol açtığını savunmaktadır (106). Bozulmuş ekstrakranial venöz hemodinamiklerin BOS akım dinamiklerini etkilediği düşünülmektedir (10, 107). Normal BOS dolaşımı, BOS ultrafiltrasyonu (lateral ventrikül venlerinden) ve dural sinüsler düzeyinde BOS aralığından venöz sisteme klerensi arasındaki uygun dengeye bağlıdır (108-111).

Zamboni ve ark. (9) yaptıkları bir çalışmada CCSVI ile MS arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Görüntüleme yöntemleri (transkranial-ekstrakranial renkli Doppler ve selektif venografi) ile orjini bilinmeyen multipl ekstrakranial venöz yapılar saptayarak anormal venöz hemodinamikleri tanımlamışlardır. Çalışmanın neticesi 'CCSVI MS'nin klinik sürecini etkiler mi?' ve 'venöz stenozlar MS'nin nedeni mi yoksa sonucu mudur?' sorularına gönderme yapmaktadır. Yine Zamboni ve ark. (8, 10)'nın yaptıkları çalışmalarda MS hastalarında CCSVI sıklığının kontrol grubuna göre belirgin olarak daha fazla olduğunu ve bununla ilişkili olarak akuaduktustan geçen net

BOS akımının (mm^3/vuru) azaldığını göstermişlerdir. CCSVI'nin beyin patofizyolojisinde özellikle intrakranial sıvı dengesi üzerine belirgin bir etkisi olduğu sonuçlarına varmışlardır. Bizim yaptığımız çalışmada ise akuaduktustan geçen ortalama debi (ml/dk) yönünden MS hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Biz çalışmamızda farklı olarak MS hastalarını kontrast tutan aktif plakları olan ve kronik plakları olan hasta grupları olarak ayırdık ancak iki grup arasında da ortalama debi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Ayrıca farklı olarak tüm gruplar arasında baktığımız aquaduktustan geçen BOS pik hız ve ortalama hız (cm/sn) değerlerinde de anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Sundström ve ark. (112) CCSVI hipotezini test etmek için yaptıkları çalışmada internal juguler venöz çıkış ve akuaduktal BOS akımı konusunda MS hastaları ile normal grup arasında bir farklılık saptamamıştır. Sundström'ün çalışması bu yönüyle bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Baracchini ve ark. (113) ile Simka ve ark. (114) yaptıkları çalışmalarda MS ile CCSVI arasında sebep-sonuç ilişkisi olduğunu; Patti ve ark. (115) ise yaptıkları çalışmada MS ile CCSVI arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda BOS akım dinamiklerinden bahsedilmemiştir.

Biz bu çalışmamızda MS-CCSVI hipotezini tüm yönleri ile araştırmadık. Bu hipotezi sadece MS hastalarında BOS akım dinamiklerinin nasıl etkilendiği yönünden ele aldık ve bu amaçla birçok parametreyi karşılaştırdık. Bu açıdan literatürde karşılaştığımız çok az sayıda araştırma mevcuttu. Ayrıca MS hastalarında MRG'de saptadığımız plakların durumuna göre kontrast tutan aktif plakları olan hastaları ve kontrast tutmayan kronik plakları olan hastaları ayırdık. Burada, eğer MS hastalarında bozulmuş ekstrakranial venöz drenaja bağlı BOS akım debisinde bir azalma oluyorsa inflamasyonun yoğun olduğu aktif plak fazında daha düşük BOS akımı değerleri ile karşılaşabileceğimizi görmeyi amaçladık. Böylece FK-MRG'nin MS hastalığında aktif dönemi kronik dönemden ayırmada katkısı olup olmadığını belirlemeyi hedefledik.

Karşılaştırdığımız diğer parametreler akuaduktustan geçen bir kalp vurusundaki ileri ve geri akım volümleriydi. İleri akım volümü kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuş, aktif plakları olan MS grubunda ise kronik plakları olan MS grubuna göre düşük olmasına rağmen anlamlı fark saptanmamıştır. Geri akım volümü kontrol grubunda kronik plaklı MS grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş olup yine aktif plaklı MS grubu, kronik plak grubuna göre daha düşük geri akım volümü göstermesine rağmen anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte

karşılaştırdığımız parametrelerden ortalama akuaduktus alanı, kronik plaklı MS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Aktif plaklı MS grubunda ise kronik plaklı gruba göre daha düşük olmakla birlikte anlamlı fark saptanmamıştır. MS hastalarında; kronik plaklı MS grubunda, aktif plaklı MS grubuna göre daha yüksek olmak üzere, saptadığımız ileri-geri akım volüm değerleri ile birlikte ortalama akuaduktus alanlarındaki artışın nedeninin MS'nin her evresinde meydana gelebilen serebral atrofik değişikliklere bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Serebral atrofi ile BOS alanlarında genişleme olacak ve buna bağlı olarak kardiyak siklusa akuaduktustan geçen akım volümleri artacaktır. MS hastalarında bu bulgularla birlikte akuaduktustaki BOS akım debisinde anlamlı bir değişiklik olmaması bu düşüncemizi desteklemektedir. Zamboni ve ark. (8) yaptıkları çalışmada MS hastalarında bozulmuş BOS hemodinamiklerinin 3. ve lateral ventrikül volümlerinin artmasına katkıda bulunduğunu ortaya atmışlardır. Biz bulgularımız sonucunda, Zamboni'nin aksine BOS hemodinamiklerinde belirgin bir bozulma saptamamakla birlikte sadece MS hastalarındaki serebral atrofiye bağlı olduğunu düşündüğümüz bazı değişiklikler bulduk.

Prospektif olarak yapılan çalışmamızın en önemli sınırlılığı ise örneklem boyutunun küçük olmasıydı. Ayrıca FK-MRG ile kantitatif ölçümlerde hatalar olabilmektedir. Bu hataların nedenlerinin lineer olmayan gradyentler, girdap akımları, parsiyel volüm etkileri ve ROI yerleştirmedeki yanlışlıklar olduğu bildirilmiştir (17, 46, 49). Akuaduktusu dar olan olgularda ROI yerleştirmedeki güçlükler hata oranını artırabilmektedir (48). Güvenilir ölçüm olabilmesi için akuaduktus alanının 1,5 mm² üzerinde olması gerektiği rapor edilmiştir (18). Bizim çalışmamızda akuaduktus alanı en küçük ölçülen olgu 1,6 mm² ile kontrol grubundaydı. Bunlara ilave olarak, biz çalışmamızda MR cihazımızın uygunluğuna göre prospektif tetikleme kullandık. Prospektif tetiklemede sinyal toplanması, bir sonraki tetiklemenin doğru tespiti için sonraki R dalgasından yaklaşık 200 ms önce durur. Bu nedenle tüm kardiyak siklus değerlendirilemez ve sistol ağırlıklı görüntüler elde edilir. Bu da prospektif tetiklemenin, retrospektif tetiklemeye göre dezavantajıdır (18).

6. SONUÇ

Sonuç olarak, biz MS hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilen kronik serebrospinal venöz yetmezlik hipotezini BOS dinamiklerini nasıl etkilediği yönünden araştırdık ve aktif-kronik hastalık ayırıcı tanısına katkısının olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. FK-MRG ile yaptığımız bu çalışmada daha önce rapor edildiği gibi MS hastalarında BOS akımının bozulduğuna veya azaldığına ilişkin anlamlı sonuçlar elde edemedik. MS etyopatogenezinde öne sürülen bu hipotez çerçevesinde ekstrakranial venöz hemodinamikleri ve BOS dinamiklerini tüm kapsamıyla belirlemek için yeni bir yöntem olan non-invazif FK-MRG kullanılarak daha geniş kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

MULTİPL SKLEROZ'LU HASTALARDA SEREBROSPİNAL SIVI AKIM DİNAMİK ÇALIŞMALARININ AKUT-KRONİK HASTALIK AYIRICI TANISINA KATKISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Bu çalışmada MS hastalarında BOS akım dinamiğini faz kontrast MRG ile değerlendirerek hastalığın etyopatogenezendeki rolünü ve aktif-kronik dönemdeki hastalığın ayırıcı tanısına katkısı olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya klinik ve radyolojik olarak kesin MS tanısı almış MR'sinde kontrastlanan aktif plağı olan 16 hasta, kronik plakları olan 16 hasta ve çevremizden seçtiğimiz sağlıklı 16 kişi dahil edilmiştir. BOS akımının kantitatif olarak değerlendirilmesi faz kontrast MR anjiyografi tekniği ile akuaduktus düzeyinden aksiyal planda elde olunan görüntüler üzerinden 2 radyolog tarafından yapılmıştır. Üç grup arasında akuduktustan geçen akımın pik hız (cm/sn), ortalama hız (cm/sn), ileri akım volümü (ml), geri akım volümü (ml), net ileri akım volümü (ml), debi (ml/dk) değerleri ve akuaduktus alanları karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Kontrol grubunda ortalama akuaduktus alanı $3,11 \pm 1,29 \text{ mm}^2$ ($1,60\text{--}5,80 \text{ mm}^2$), ortalama pik hız $4,36 \pm 1,35 \text{ cm/sn}$ ($2,92\text{--}7,74 \text{ cm/sn}$), ortalama hız ortalaması $0,41 \pm 0,27 \text{ cm/sn}$ ($0,05\text{--}1,07 \text{ cm/sn}$), ortalama ileri akım volümü $0,021 \pm 0,010 \text{ ml}$ ($0,01\text{--}0,05 \text{ ml}$), ortalama geri akım volümü $0,013 \pm 0,007 \text{ ml}$ ($0,00\text{--}0,03 \text{ ml}$),

ortalama debi $0,72 \pm 0,69$ ml/dk ($-0,42$ – $2,52$ ml/dk) bulunmuştur. Aktif plağı olan hasta grubunda ortalama akuaduktus alanı $4,10 \pm 1,57$ mm² ($1,80$ – $7,30$ mm²), ortalama pik hız $4,90 \pm 1,05$ cm/sn ($2,72$ – $6,44$ cm/sn), ortalama hız ortalaması $0,50 \pm 0,30$ cm/s ($0,08$ – $1,13$ cm/sn), ortalama ileri akım volümü $0,030 \pm 0,014$ ml ($0,01$ – $0,06$ ml), ortalama geri akım volümü $0,018 \pm 0,009$ ml ($0,01$ – $0,04$ ml), ortalama debi $1,11 \pm 0,78$ ml/dk ($-0,24$ – $2,58$ ml/dk) bulunmuştur. Kronik plakları olan hasta grubunda ortalama akuaduktus alanı $5,04 \pm 1,37$ mm² ($2,70$ – $9,10$ mm²), ortalama pik hız $5,50 \pm 1,40$ cm/sn ($3,46$ – $8,40$ cm/sn), ortalama hız ortalaması $0,36 \pm 0,20$ cm/sn ($0,04$ – $0,70$ cm/sn), ortalama ileri akım volümü $0,038 \pm 0,015$ ml ($0,01$ – $0,08$ ml), ortalama geri akım volümü $0,027 \pm 0,017$ ml ($0,01$ – $0,08$ ml), ortalama debi $0,99 \pm 0,76$ ml/dk ($-0,66$ – $2,22$ ml/dk) bulunmuştur. Bu parametrelerden ortalama debi yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

SONUÇ: Bu çalışmamızda daha önceden MS hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilen kronik serebrospinal venöz yetmezlik hipotezine bağlı olarak BOS akımının bozulduğuna veya azaldığına ilişkin anlamlı sonuçlar elde edemedik. Ancak MS etyopatogenezinde öne sürülen bu hipotez çerçevesinde ekstrakranial venöz hemodinamikleri ve BOS dinamiklerini tüm kapsamıyla belirlemek için daha geniş kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, FK-MRG, BOS akımı

8. SUMMARY

EVALUATION OF THE CEREBROSPINAL FLOW DYNAMIC STUDIES' CONTRIBUTIONS TO ACUTE-CHRONIC DISEASE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

OBJECTIVE: In this study, we purposed to determine the contributions to differential diagnosis in active-chronic term and role in the etiopathogenesis of disease by evaluating CSF flow dynamic in patients with MS, by phase contrast MRI.

MATERIALS AND METHODS: To study, 16 patients with clinical and radiological diagnosis of definite MS with active plaque-enhanced on MRI, 16 patients with chronic plaque and 16 healthy people chose our environment, were included. CSF flow's quantitatively evaluation was performed with images that were obtained by phase contrast MR angiography technique, from aqueduct level on the axial plan by two radiologists. Between 3 groups, peak velocity (cm/sec), average velocity (cm/sec), forward volume (ml), reverse volume (ml), net forward volume (ml), average flow (ml/min) values of current flowing from aqueduct and average aqueduct areas were compared.

FINDINGS: The mean aqueduct area was found $3,11 \pm 1,29 \text{ mm}^2$ ($1,60\text{--}5,80 \text{ mm}^2$), mean peak velocity $4,36 \pm 1,35 \text{ cm/sec}$ ($2,92\text{--}7,74 \text{ cm/sec}$), mean of the average velocity $0,41 \pm 0,27 \text{ cm/sec}$ ($0,05\text{--}1,07 \text{ cm/sec}$), mean forward volume $0,021 \pm 0,010 \text{ ml}$ ($0,01\text{--}0,05 \text{ ml}$), mean reverse volume $0,013 \pm 0,007 \text{ ml}$ ($0,00\text{--}0,03 \text{ ml}$), mean flow $0,72 \pm 0,69 \text{ ml/min}$ ($-0,42\text{--}2,52 \text{ ml/min}$) in the control group. The mean aqueduct area was found

4,10±1,57 mm² (1,80–7,30 mm²), mean peak velocity 4,90±1,05 cm/sec (2,72–6,44 cm/sec), mean of the average velocity 0,50±0,30 cm/sec (0,08–1,13 cm/sec), mean forward volume 0,030±0,014 ml (0,01–0,06 ml), mean reverse volume 0,018±0,009 ml (0,01–0,04 ml), mean flow 1,11±0,78 ml/min (-0,24–2,58 ml/min) in the group of patients with active plaque. The mean aqueduct area was found 5,04±1,37 mm² (2,70–9,10 mm²), mean peak velocity 5,50±1,40 cm/sec (3,46–8,40 cm/sec), mean of the average velocity 0,36±0,20 cm/sec (0,04–0,70 cm/sec), mean forward volume 0,038±0,015 ml (0,01–0,08 ml), mean reverse volume 0,027±0,017 ml (0,01–0,08 ml), mean flow 0,99±0,76 ml/min (-0,66–2,22 ml/min)) in the group of patients with chronic plaque. There was no significant difference between the groups in terms of mean flow.

CONCLUSION: We couldn't obtain significant results for CSF flow's breaking down or reducing due to chronic cerebrospinal venous failure hypothesis that was reported earlier as it was related MS disease. However larger controlled studies are needed to definite the entire scope of CSF dynamics and extracranial venous hemodynamics within the framework of this hypothesis that was expressed for MS etiopathogenesis.

Keywords: Multipl sclerosis, PC-MRI, CSF flow

9. KAYNAKLAR

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000;343:938-52.
2. Tunalı G. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı. 2004;2(3):161-5.
3. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multipl sclerosis-the plaque and its pathogenesis. N Engl J Med 2006;354:942-55.
4. Rowland PL. Meritt's Textbook of Neurology. Tenth Edition. Section XIX. Chapter 133:773-92.
5. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al. MRI in the diagnosis of MS:A prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. Neurology 1988;38:180-5.
6. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, et al. Assessment of MRI criteria for diagnosis of MS. Neurology 1993;43:2625-31
7. Gilroy J. Basic Neurology. Çeviri ed: Rana Karabudak. 3.baskı. Güneş Yayınevi. Ankara. 2002:199-219.
8. Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Malagoni AM, et al. CSF dynamics and brain volume in multiple sclerosis are associated with extracranial venous flow anomalies: a pilot study. Int Angiol 2010;29(2):140-8.
9. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(4):392-9. doi: 10.1136/jnnp.2008.157164. Epub 2008 Dec 5.
10. Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Malagoni AM, et al. The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. Funct Neurol. 2009;24(3):133-8.

11. Feinberg DA, Mark AS. Human brain motion and cerebrospinal fluid circulation demonstrated with MR velocity imaging. *Radiology*. 1987;163(3):793-9.
12. Gideon P, Thomsen C, Stahlberg F, Henriksen O. Cerebrospinal fluid production and dynamics in normal aging: a MRI phase-mapping study. *Acta Neurol Scand*. 1994;89(5):362-6.
13. Sherman JL, Citrin CM, Gangarosa RE, Bowen BJ. The MR appearance of CSF pulsations in the spinal canal. *AJNR*. 1986;7(5):879-84.
14. Jacobson EE, Fletcher DF, Morgan MK, Johnston IH. Fluid dynamics of the cerebral aqueduct. *Pediatric Neurosurgery*. 1996;24(5):229-36.
15. Fin L, Grebe R. Three dimensional modelling of the cerebrospinal fluid dynamics and brain interactions in the aqueduct of sylvius. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2003;6(3):163-70.
16. Maschalchi M, Ciraolo L, Tanfani G, Taverni N. Cardiac-gated phase MR imaging of aqueductal CSF flow. *J Comput Asist Tomog*. 1988;12(6):923-6.
17. Barkhof F, Kouwenhoven M, Scheltens P. Phase-contrast cine MR imaging of normal aqueductal CSF flow. Effect of aging and relation to CSF void on modulus MR. *Acta Radiologica*. 1994;35(2):123-30.
18. Unal O, Kartum A, Avcu S, Etlik O, Arslan H, Bora A. Cine phase-contrast MRI evaluation of normal aqueductal cerebrospinal fluid flow according to sex and age. *Diagn Interv Radiol*. 2009;15(4):227-31. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.2321-08.1. Epub 2009 Oct 27.
19. Sadler TW. Santral sinir sistemi. In: Sadler TW, ed. *Langman.'s medikal embriyoloji*. 7th ed. Williams and Wilkins. 1995;358-96.
20. Dziegielewska KM, Ek J, Habgood MD, Saunders NR. Development of the choroid plexus. *Microscopy Research and Technique* 2001;52:5-20.
21. Grossman RI, Yousem DM. *Cranial anatomy. Neuroradiolgy* 2nd ed. Elsevier Inc. 2003;37-96.
22. McComb JG. Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. *J Neurosurg*. 1983;59:369-83.
23. McComb JG. Cerebrospinal fluid physiology of the developing fetus. *AJNR*. 1992;12:595-9.
24. Begsneider M. Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2001;36:632-8.
25. Men S. BOS akım hastalıkları ve hidrosefali. *Nöroradyoloji manyetik rezonans uygulamaları*. 2006;80-96.

26. Silverberg GD, Mayo M, Saol T, Rubinstein E, McGuire D. Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *The Lancet Neuroradiology*. 2003;2:506-11.
27. May C, Kaye JA, Attack JR, Schapiro MB, Friedland RP, Rapaport SI. Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. *Neurology*. 1990;40:500-3.
28. Papaiconomou C, Bozanovic-Sosic R, Zakharov A, Johnston M. Does neonatal cerebrospinal fluid absorption occur via arachnoid projections or extracranial lymphatics? *Am J Physiol*. 2002;283:869-76.
29. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications of therapy. *Neurosurg Rev*. 2004;27:145-65.
30. Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol*. 1993;34:1-23.
31. Greitz D, Franck A, Nordell B. On the pulsatile nature of the intracranial and spinal CSF circulation demonstrated by MR imaging. *Acta Radiol*. 1993;34:321-8.
32. Greitz D, Jan Hannerz J. A proposed model of cerebrospinal fluid circulation: observations with radionuclide cisternography. *Am J Neuroradiol*. 1996;17:431-8.
33. Greitz D, Greitz T, Hindmarsh TV. A new view on the CSF circulation with the potential for pharmacological treatment of childhood hydrocephalus. *Acta Paediatr*. 1997;86:125-32.
34. Greitz D, Greitz T. The pathogenesis and hemodynamics of hydrocephalus. A proposal for a new understanding. *Int J Neuroradiol*. 1997;3:367-75.
35. Greitz D, Wirestam R, Franck A, Nordell B, Thomsen C, Stahlberg F. Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance imaging. The Monroe-Kellie doctrine revisited. *Neuroradiology* 1992;34:370-80.
36. Schroth G, Klose U. Cerebrospinal fluid flow. Part I Physiology of cardiac-related pulsation. *Neuroradiol*. 1992;35:1-9.
37. Schroth G, Klose U. Cerebrospinal fluid flow. Part II Physiology of respiration-related pulsations. *Neuroradiol*. 1992;35:10-5.
38. Schroth G, Klose U. Cerebrospinal fluid flow. Part III Pathological cerebrospinal fluid pulsations. *Neuroradiol*. 1992;35:16-24.
39. Hoffmann O. Integration of pulsatory components and autoregulation into a mathematical model. In: Ishii S, Nagai H, Brock M, eds. *CSF dynamics*. Vol 5. Intracranial pressure. Springer. Berlin. 1983;169-73.

40. Yıldız H. İntrakranial araknoid kistlerin subaraknoid boşluk ile bağlantısını göstermede BOS flow MR inceleme. Radyoloji Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi. Bursa. 2001.
41. Gülbahar F. Normal basınçlı hidrosefali olgularında faz kontrast MRG ile BOS akımının kantitatif olarak değerlendirilmesinin ayırıcı tanı ve takibe katkıları. Radyoloji Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi. İzmir. 2006.
42. Kartum A. Cinsiyet ve yaşın normal BOS akımına etkisinin faz kontrast MRG ile değerlendirilmesi. Radyoloji Uzmanlık Tezi, Yüzüncüyıl Üniversitesi. Van. 2005.
43. Bradley WG. Flow phenomena. Magnetic Resonance Imaging. 1999;1:231-55.
44. Bradley WG, Quencer RM. Hydrocephalus and cerebrospinal fluid flow. Magnetic Resonance Imaging. 1999;3:1483-506.
45. Kizziar R, Nesbit GM. The quantitative evaluation of cerebral spinal fluid flow. Seminars in Ultrasound CT MRI. 2000;6:452-61.
46. Nitz WR, Bradley GB, Watanabe AS, Lee RR, Burgoyne B, O'Sullivan RM, et al. Flow dynamics of cerebrospinal fluid: Assesment with phase contrast velocity MR imaging performed with retrospective cardiac gating. Radiology. 1992;183:395-405.
47. McNeal G, Johnson K. MRI flow quantification techniques. Siemens Magnetom FLASH. 2002;90-100.
48. Lee JH, Lee HK, Kim JK, Kim HJ. CSF flow quantification of the cerebral aqueduct in normal volunteers using phase contrast cine MR imaging. Korean Journal of Radiology. 2004;5(2):81-6.
49. Henry-Feugeas MC, Idy-Peretti I, Blanchet B, Hassine D, Zannoli G, Schouman-Claeys E: Temporal and spatial assessment of normal cerebrospinal fluid dynamics with MR imaging. Magn Reson Imaging 1993;11:1107-18.
50. Hüsmer G. BOS akım bozukluklarının faz kontrast sine MRG ile incelenmesi. Radyoloji Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi. Ankara. 2007.
51. Warren S, et al. Multiple Sclerosis. International journal of Epidemiology. 2001;2:477.
52. Oliver CP. La Moelle Epiniere et de ses maladies. Paris, Crevot. 1824.
53. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. Martin Dunitz Press, UK. 2003:1-15.
54. Adams RD, Victor M, Principles of Neurology. 7. edition, Mc Graw-Hill international editions. 2001;954-979.

55. Azzimondi G, Stracciari A, Rinaldi R, D'Alessandro R, Pazzaglia P. Multiple sclerosis with very late onset: report of six cases and review of the literature. *Eur Neurol*. 1994;34(6):332-6.
56. Börü ÜT, Alp R, Sur H et al. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*. 2006;27:17-21.
57. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *The LANCET Neurology*. 2004;3:709-18.
58. Ludwin SK. The neuropathology of multiple sclerosis. In: Frank JA, ed. *Neuroimaging clinics of North America*. Philadelphia, USA: W. B. Saunders Company, 2000:625-48.
59. Marks MP. Cerebral Ischemia and Infarction. In: Atlas WS, ed. *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*, 3rd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:919-79.
60. Simon JH. Pathology of multiple sclerosis as revealed by in vivo magnetic resonance-based approaches. In: Herndon RM, ed. *Multiple sclerosis: immunology, pathology, and pathophysiology*. Ch 15. New York: Demos Medical Publishers, 2003:199-213.
61. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. *Neurology*. 1996;46:907-11.
62. Miller A, Bourdette D, Chen J. Multiple sclerosis. *Continuum*. 1999;5:7-185.
63. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH. *Primer progressif multiple sclerosis*. *Brain*. 1997;120:1085-96.
64. Ropper AH, Brown RH. *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 8th ed. USA, Mc Graw-Hill. 2005;771.
65. Erden İ. Beyaz Cevher Hastalıkları. *Nöroradyoloji Magnetik Rezonans Uygulamaları*. Pozitif Matbaacılık Ltd. Şti. Ankara. 2006;32-58.
66. Tunçbay T, Altınış A. Patogenez, etiyoloji, epidemiyoloji ve klinik özellikleri. *Multipl skleroz*. Aynı kitabı. Ed.T.Tunçbay. Ege Ün.Tıp Fak. Dekanlığı Yayın bürosu. İzmir. 1991-1992;68:1-46.
67. Olek MJ. Multiple Sclerosis Etiology, Diagnosis, and New Treatment Strategies. 2005;2:15-53.
68. Tunçbay T, Akyürekli Ö, Altınış A, Gökçay A. Multipl skleroz'da amaro. *Ege nörolojik bilimler dergisi*, 1987;4(3):24-7.
69. Kelly R. Clinical aspects of MS. *Handbook of Clinical Neurology*. Demyelinating Diseases. Amsterdam, Elsevier Science Publishing Co. 1985;49-78.

70. Callanan MM, Logsdail SJ, Ron MA, Warrington EK. Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in MS. A psychometric and MRI study. *Brain* 1989;112:361-74.
71. Franklin GM, Nelson LM, Filley CM, Heaton RK. Cognitive loss in MS. Case reports and review of the literature. *Arch Neurol* 1989;46:162-7.
72. Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):357-64.
73. Inglese M. Multiple Sclerosis: New Insights and Trends. *AJNR*. 2006;27:954-7.
74. 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.
75. Rudick RA, Schiffer RB, Schwetz KM, Herndon RM. Multiple sclerosis. The problem of incorrect diagnosis. *Arch Neurol*. 1986;43(6):578-83.
76. 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.
77. Barkhof F, Filippi M, Miller DH. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120:2059-69.
78. Tintore M, Rovira A, Martínez MJ, Río J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MRI criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(4):702-6.
79. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(8):897-902.
80. Swanson JW. MS; update in diagnosis and review of prognostic factors. *Mayo Clin. Proc.* 1989;64:577.
81. Go Y. Multiple Sclerosis: The Role of MR Imaging. *AJNR* 2006;27:1165-76.
82. Filippi M, Rocca A. M. Conventional MRI in MS. *J. Neuroimaging* 2007;17;3-9.
83. Lisanti CJ, Asbach P, Bradley WG. The periventricular “Dot-Dash” sign: An MR imaging finding of early multiple sclerosis. *AJNR* 2005;26:2033-36.
84. Nusbaum AO, Fung KM, Atlas SW. White matter disease and inherited metabolic disease. In *Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine*. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins 2002;1:457-563.

85. Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, Wolinsky JS. Imaging of Multiple Sclerosis: role in neurotherapeutics. *NeuroRx*. 2005;2(2):277-303.
86. Bø L, Vedeler CA, Nyland H, Trapp BD, Mørk SJ. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult Scler*. 2003;9(4):323-31.
87. Tartaro A, Onofri M, Delli Pizzi C, Bonomo L, Thomas A, Fulgente T, et al. Long time echo STIR sequence magnetic resonance imaging of optic nerves in optic neuritis. *Ital J Neurol Sci*. 1996;17(1):35-42.
88. Then RD, Hersselink JR, Szurnowski J. MR fat suppression combined with Gd-DTPA enhancement in optic neuritis and perineuritis. *J Comput Assist Tomogr*. 1991;15:223-7.
89. Simon JS, et al. MRI of multiple sclerosis Lesions Measuring Outcome in Treatment Trials. Conferences and reviews. *WJM*. 1996;164:6.
90. Lindsay KW. Demyelinizan Hastalıklar. *Nöroloji ve Nöroşirürji*. 2000;5:500-8.
91. Atalay K, Diren HB, Gelmez S, İncesu L, Terzi M. Multipl sklerozda santral sinir sisteminde görülen akut plakların değerlendirilmesinde manyetizasyon transfer tekniğinin etkinliği ve klinik bulgular ile korelasyonu. *Diagn Interv Radiol*. 2005;11:137-141.
92. Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ, Kendall BE, Moseley IF, MacManus DG, et al. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo II. Findings in MS. *Neurology* 1993;43:2632-7.
93. Bras SD, Chen N, Mulkern R, Bakshi R. Magnetic resonance imaging of iron deposition in neurologic disorders. *Top Magn Reson Imaging* 2006;17(1):31-40.
94. Nema M, Stankiewicz J, Arora A, Dandamudi VSR, Batt CE, Guss ZD, et al. T1- and T2-Based MRI Measures of Diffuse Gray Matter and White Matter Damage in Patients with Multiple Sclerosis. *J. Neuroimaging* 2007;17(1):16-21.
95. Stefano ND, Battaglini M, Smith SM. Measuring Brain Atrophy In Multiple Sclerosis. *J. Neuroimaging* 2007;17:10-15.
96. Zimmermann C, Walther EU, Goebels N, Lienert C, Kappos L, Hartung HP, et al. Interferon beta-1b for treatment of secondary chronic progressive multiple sclerosis. *Nervenarzt*. 1999;70(8):759-63.
97. Durelli L, Clerico M. The importance of maintaining effective therapy in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005;252(3):38-43.
98. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, et al. Overview of Azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet*. 1991;338(8774):1051-5.

99. Weiner H L, Cohen J A. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. *Multiple Sclerosis*. 2002;8(2):142-54.
100. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer J, et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2004;37(1):30-40.
101. Ge Y, Zohrabian VM, Grossman RI. Seven-Tesla magnetic resonance imaging. New vision of microvascular abnormalities in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008;65:812-6.
102. Kermode AG, Thompson AJ, Tofts P, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, et al. Breakdown of the blood–brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. Pathogenetic and clinical implications. *Brain*. 1990;113(5):1477-89.
103. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain*. 1999;122(1):17-26.
104. Tan IL, van Schijndel RA, Pouwels PJ. MR venography of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2000;21:1039-42.
105. Fog T. The topography of plaques in multiple sclerosis with special reference to cerebral plaques. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1965;15:1-161.
106. Singh AV, Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29:1867-78.
107. Doepp F, Paul F, Valdueza JM, Schmierer K, Schreiber SJ. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68(2):173-83. doi: 10.1002/ana.22085.
108. Ursino M, Lodi CA. A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics. *J Appl Physiol*. 1997;82:1256-69.
109. Kim J, Thacker NA, Bromiley PA, Jackson A. Prediction of the jugular venous waveform using a model of CSF dynamics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:983-9.
110. Hansen J, Koeppen B. *Netter's Atlas of Human Physiology*. Amsterdam; Elsevier. 2008.
111. Schaller B. Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans. *Brains Res Rev*. 2004;46:243-260.
112. Sundström P, Wåhlin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: a case-control study. *Ann Neurol*. 2010;68(2):255-9.

113. Baracchini C, Perini P, Calabrese M, Causin F, Rinaldi F, Gallo P. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol*. 2011;69(1):90-9.
114. Simka M, Ludyga T, Kazibudzki M, Latacz P, Swierad M. Multiple sclerosis, an unlikely cause of chronic cerebrospinal venous insufficiency: retrospective analysis of catheter venography. *JRSM Short Rep*. 2012;3(8):56.
115. Patti F, Nicoletti A, Leone C, Messina S, D'Amico E, Lo Fermo S, et al. Multiple sclerosis and CCSVI: a population-based case control study. *PLoS One*. 2012;7(8):e41227. doi: 10.1371/journal.pone.0041227. Epub 2012 Aug 3.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multiple Skleroz'lu Hastalarda Serebrospinal Sıvı Akım Dinamik Çalışmalarının Akut-Kronik Hastalık Ayırıcı Tanısına Katkısının Değerlendirilmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	2012/39			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr. Ayşegül SAĞIR KAHRAMAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji ABD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐			
	Yüksek Doz Araştırması	☐			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:	Tarih: 08.05.2012		
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Tamer BAYSAL

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Tamer BAYSAL	Radyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Tayyar KALCIOĞLU	K.B.B.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Saim YOLOĞLU	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr. Tarkan TOĞAL	Anesteziyoloji ve Rea.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hakan PARLAKPINAR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ahmet KARADAĞ	Çocuk Sağlığı ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Alaadin POLAT	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr. H.Birgül CUMURCU	Psikiyatri	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr. Yusuf YAKUPOĞULLARI	Tıbbi Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Yrd.Doç.Dr. Neslihan ŞİMŞEK	Diş Hekimliği	İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm.Dr. Ömer Murat AYDIN	Nükleer Tıp Uzmanı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Hasan CANDAN	Hukuk	Malatya Defterdarlığı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Hasan KONAN	Sivil Üye	Zaloglu Ltd.Şti.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

EK 10.2. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ (İlaç-dışı Araştırmalar için)

GÖNÜLLÜ SAĞLIKLI (Veli/Vasi) BİLGİLENDİRME FORMU

Bu klinik çalışmanın amacı Multiple Skleroz (MS) hastalığında faz kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme isimli tıbbi uygulamanın etkinliğini değerlendirmektir.

Bu tıbbi uygulamanın, MS hastalığının nedenlerini anlamada ve ayırıcı tanı yapmada katkıda bulunma olasılığı söz konusudur.

Bu tıbbi uygulama ile ilgili herhangi bir yan etki bulunmamaktadır.

Fakültemiz Etik Kurulu tarafından, bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Çalışma öncesinde bu tıbbi uygulama ile ilgili Manyetik Rezonans (MR) çekilmesini istediğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmaya katılmakta karar tamamen size aittir (özgürsünüz). Başlangıçta kabul edip, daha sonra fikir değiştirip, hiç gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

GÖNÜLLÜ SAĞLIKLI (Veli/vasi) RIZA FORMU

Aşağıda imzası bulunan ben, Manyetik Rezonans adlı tıbbi uygulamayla yapılması planlanan klinik çalışma hakkında, Dr. Serkan ÖNER'den tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim.

Bu tıbbi uygulamanın etik açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun kurallarına uygun olarak incelendiğini ve insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı.

Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi. Bunun açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.

Son dört haftadır herhangi bir çalışmada yer almadım.

Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını anlıyorum.

Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiç bir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyid ediyorum.

Gönüllü No:

Gönüllünün Adı, Soyadı / İmzası:

Gönüllü Doğum tarihi:

(Gerekli veya zorunlu durumlarda) Gönüllünün veli/vasisinin Adı, Soyadı / İmzası:

Doktorun İmzası:

Tanığın Adı, Soyadı / İmzası:

Tarih:

EK 10.3. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ (İlaç-dışı Araştırmalar için)

HASTA (Veli/Vasi) BİLGİLENDİRME FORMU

Bu klinik çalışmanın amacı Multiple Skleroz hastalığında faz kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme isimli tıbbi uygulamanın etkinliğini değerlendirmektir.

Bu tıbbi uygulamanın hastalığınızla ilgili nedenleri anlamada ve ayırıcı tanı yapmada katkıda bulunma olasılığı söz konusudur.

Bu tıbbi uygulama ile ilgili herhangi bir yan etki bulunmamaktadır.

Fakültemiz Etik Kurulu tarafından, bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Çalışma öncesinde bu tıbbi uygulama ile ilgili Manyetik Rezonans çekilmesini istediğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmaya katılmakta karar tamamen size aittir (özgürsünüz). Başlangıçta kabul edip, daha sonra fikir değiştirip, hiç gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

HASTA (Veli/vasi) RIZA FORMU

Aşağıda imzası bulunan ben, Manyetik Rezonans adlı tıbbi uygulamayla yapılması planlanan klinik çalışma hakkında, Dr. Serkan ÖNER'den tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim.

Bu tıbbi uygulamanın etik açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun kurallarına uygun olarak incelendiğini ve insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı.

Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi. Bunun açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.

Son dört haftadır herhangi bir çalışmada yer almadım.

Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını anlıyorum.

Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiç bir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyid ediyorum.

Hasta No:

Hastanın Adı, Soyadı / İmzası:

Hastanın Doğum tarihi:

(Gerekli veya zorunlu durumlarda) Hastanın veli/vasisinin Adı, Soyadı / İmzası:

Doktorun İmzası:

Tanığın Adı, Soyadı / İmzası:

Tarih: