T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM
DALI

KOGNİTİF BOZUKLUĞUN EŞLİK ETTİĞİ MULTİPL SKLEROZLU HASTALARDA PERFÜZYON AĞIRLIKLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Dr. Ahmet YALÇIN

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Suat EREN

ERZURUM
2013

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **II**
TEŞEKKÜR ..... **III**
ÖZET ..... **IV**
ABSTRACT ..... **V**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **VI**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **VIII**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **IX**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Epidemiyoloji 2
2.2. Klinik Bulgular 2
2.3. Patogenez 4
2.4. Tanıda Kullanılan Yöntemler 5
2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme 6
2.6. DSC perfüzyon ağırlıklı görüntüleme 14
2.7. DCE Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM **17**
3.1. Hasta Seçimi 17
3.2. MRG protokolü 17
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi 18
3.4. İstatistiksel analiz 20
4. BULGULAR **22**
4.1 Perfüzyon Parametreleri Bakımından Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırma 22
4.2. Perfüzyon parametreleri ile EDSS ve MSFC arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi 22
5. TARTIŞMA **25**
6. SONUÇ **40**
KAYNAKLAR **41**

ONAY

“Kognitif Bozukluğun Eşlik Ettiği Multipl Sklerozlu Hastalarda Perfüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme” isimli çalışmamız, Radyoloji Anabilim Dalı’nın 06.03.2012 tarih ve 79 sayılı yazısına istinaden, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 12.03.2012 tarih ve 1 sayılı oturumunun 16 sayılı kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmaları Etik Kurulu’nun 27.09.2012 tarih ve 6 no’lu oturumunun 13 sayılı kararı ile tez çalışması olarak uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve deneyimleriyle her türlü konuda desteklerini hissettiğim başta tez yöneticim Doç Dr. Suat EREN ve bölüm başkanımız Prof.Dr. Adnan OKUR olmak üzere, bana mesleğimi öğreten Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri; Prof.Dr. Akın LEVENT'e, Prof.Dr. Zeki BAKIR'a, Prof.Dr. Mecit KANTARCI'ya, Prof.Dr. Fatih ALPER'e, Yrd. Doç. Dr.Hayri OĞUL'a, Yrd. Doç. Dr. Ümmügülsüm BAYRAKTUTAN'a, Yrd. Doç. Dr. Adem KARAMAN'a ve Yrd. Doç.Dr. Irmak DURUR SUBAŞI'na;

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum başta nöroloji kliniği asistanı Dr. Tülay YILMAZ olmak üzere tüm klinik ve preklinik asistan arkadaşlarıma; bölüm içerisinde mükemmel bir uyum ve azimle çalışan sekreter, teknisyen ve diğer tüm radyoloji ekibine; beraber aynı yolda yürüdüğümüz ve eğitimimin her aşamasında yanımda olan sevgili asistan arkadaşlarıma;

Öğrenim hayatım boyunca, her türlü maddi ve manevi desteğini eksik etmeyen başta annem Selma YALÇIN olmak üzere çok sevdiğim aile üyelerime, zorlandığım her anımda beni yalnız bırakmayan dayım Doç. Dr. Mehmet YALÇIN'a (Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi) sonsuz teşekkürler.

Dr. Ahmet Yalçın

Erzurum, 2013

ÖZET

Multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde travmatik olmayan nörolojik fonksiyon kaybının önde gelen nedenidir. MS hastalarında uzun dönemde beyaz cevherin etkilenmesine bağlı değişik derecede nörolojik sekeller oluşması beklenmektedir. Perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (PA-MRG) son dönemlerde kullanıma giren ve santral sinir sisteminin mikrovasküler dolaşımını değerlendirmeye yarayan bir manyetik rezonans görüntüleme yöntemidir. Çalışmamızda kognitif bozukluğun eşlik ettiği klinik testler ile kanıtlanmış MS hastalarda serebral beyaz cevherdeki perfüzyon değişikliklerini göstermeyi ve bu değişikler ile klinik testler arasındaki korelasyonun varlığını araştırmayı planladık.

Bu amaçla belirlenen 25 hasta ve 25 kontrol grubuna, EDSS ve MFSC testlerinin uygulanmasını takiben PA-MRG yapıldı. Tüm olgulardan serebral kan volümü (CBV), serebral kan akımı (CBF) ve ortalama transit zamanı (MTT) haritaları elde edildi. Elde edilen değerler bakımından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldı. Ayrıca perfüzyon değerleri ile klinik testler arasındaki olası korelasyon istatistiksel olarak araştırıldı.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre CBV değerleri bakımından kontrol ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p< 0.01$). Ayrıca MSFC ile CBV ile zayıf bir korelasyonun varlığı gösterildi ($r: 0.64$, $p<0.05$).

Sonuç olarak PA-MRG, MS'li hastalarda takipte kullanılabilecek yeni bir paraklinik görüntüleme yöntemi olup, teknik gelişmeler ışığında hastalığın takibinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde potansiyele sahip bir inceleme yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Perfüzyon.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is one of the leading causes of neurological function deterioration in young adults. Various degrees of neurological sequelae are expected to be occurring in MS patients due to effected white matter disease in long term. Perfusion weighted magnetic resonance imaging (PW-MRI) is a novel magnetic resonance imaging technique which is used in evaluation of the micro circulation of the central nervous system. In our study we aimed to demonstrate the perfusion changes in white matter in MS patients that have proven cognitive impairment and also searched the possible statistical correlation between clinical tests and perfusion parameters.

Patient group and control group consisted of 25 cases per group. EDSS and MSFC tests are applied both groups followed by PW-MRI. Cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF) and mean transit time (MTT) maps were acquired from all cases. Patient and control group was compared regarding the perfusion parameters and possible correlation between clinical tests and perfusion parameters was also investigated.

Results showed that there was statistically significant difference between patient and control group regarding the CBV values ($p< 0.01$). There was also a weak correlation between MSFC score and CBV values ($r: 0.64$, $p< 0.05$).

The study data provided that, PW-MRI is a novel paraclinical imaging modality which can be used to follow-up MS patients and has a potential in evaluation of treatment response as well as follow up in disease course with the aid of technological advances.

Keywords: Multiple Sclerosis, Magnetic Resonance Imaging, Perfusion.

KISALTMALAR DİZİNİ

MS : Multipl Skleroz

PA-MRG **:** Perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme

NGBC **:** Normal görünümdeki beyaz cevher

MRG **:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS **:** Manyetik Rezonans Spektroskopi

fMRG **:** Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

DSC PA-MRG **:** Dinamik susceptibilite kontrastlı perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme

DCE PA-MRG **:** Dinamik kontrastlı perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme

ROI **:** Region of interest

BT **:** Bilgisayarlı tomografi

PET **:** Pozitron emisyon tomografisi

SPECT **:** Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi

EDSS **:** Geliştirilmiş disabilite durum skalası

MSFC **:** Multipl skleroz fonksiyonel bileşim skalası

RRMS **:** Relapsing remitting multipl skleroz

PPMS **:** Primer progresif multipl skleroz

CIS **:** Klinik izole sendrom

Gd-DTPA **:** Gadolinyum dietilentriamin pentaasetat

FSE **:** Fast spin eko

PD **:** Proton dansite

FLAIR **:** Fluid attenuated inversion recovery

ASL **:** Arterial spin labeling

CBV **:** Serebral kan hacmi

CBF **:** Serebral kan akımı

MTT **:** Ortalama transit süresi

rCBV **:** Rölatif serebral kan hacmi

rMTT **:** Rölatif ortalama transit süresi

AT **:** Ulaşma süresi

TTP **:** Pik noktaya ulaşma süresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. T2 FLAIR ağırlıklı görüntüde periventriküler beyaz cevherde multipl sayıda hiperintens plaklar izleniyor. 8

Şekil 2. T1 ağırlıklı kontrast sonrası alınan görüntüde sentrum semiovale düzeyinde hipointens kontrast tutulumu göstermeyen lezyon alanı izleniyor. Kara delik olarak adlandırılan bu alanlar aksonal kaybı ve demyelinizasyonu temsil etmekte..... 11

Şekil 4. Multipl sklerozlu hastada elde edilen CBV, CBF ve MTT haritalarından ROI kullanılarak kantitatif perfüzyon değerleri elde ediliyor. 19

Şekil 5. Multipl sklerozlu hastada periventriküler bölgede plak üzerinden yapılan kantitatif intensite ölçümünde (1 numaralı ROI) hem T1 ağırlıklı görüntüde hem de perfüzyon haritasında komşu normal beyaz cevhere göre (2 numaralı ROI) daha düşük intensite değerleri ölçülüyor. 20

Şekil 6. Her üç perfüzyon ölçümü (CBV, CBF ve MTT) sonucu elde edilen hasta ve kontrol grubuna ait verilerin kutu grafik olarak sunumu. 24

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Multipl sklerozun ayırıcı tanısındaki hastalıklar (5). (SLE: sistemik lupus eritamatosus, AFA: anti fosfolipid antikoru, HIV: İnsan immunyetmezlik virüsü, HTLV-1: İnsan T lenfotropik virüs tip I,SSS: santral sinir sistemi, CADASIL: serebral otozomal dominant arteriyopati-subkortikal enfarkt- lökansefalopati sendromu 7

Tablo 2. Serebral lezyonlarda uzaysal yayılım kriterleri. Dört kriterden üçünün bulunması uzaysal yayılımın olduğunu gösterir (5) 10

Tablo 3. Zamansal yayılım kriterleri (5) 12

Tablo 4. Hasta grubuna ait klinik veriler. 23

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde travmatik olmayan nörolojik fonksiyon kaybının önde gelen nedeni olup dünya çapında yaklaşık iki milyon kişiyi etkilemektedir. Hastalıkta, kişiyi yatağa ve dışa bağımlı hale getiren sürece en çok katkıda bulunan sebebin aksonal kayıp olduğu ve bu kaybın hastalığın erken dönemlerinde oluşmaya başladığı savunulmaktadır. MS'nin oluşum mekanizmaları hakkında yeni bilgiler elde etmeye başlanmış olsa da hastalığın tipik özelliği olan plak oluşum patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır (1, 2).

MS hastalarında uzun dönemde beyaz ve gri cevherin etkilenmesine bağlı olarak motor ve duyusal iletinin sekteye uğraması ve bunun sonucunda kişide değişik derecede nörolojik sekeller oluşması beklenmektedir. Yine aynı mekanizma ile beyaz cevherdeki değişik bağlantı yollarını tutulumu ile bu hastalarda kognitif fonksiyonlarda yavaşlama veya kayıp da ortaya çıkabilmektedir (3).

Perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (PA-MRG) son dönemlerde kullanıma giren ve özellikle santral sinir sisteminin mikrovasküler dolaşımını değerlendirmeye yarayan gelişmiş bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemidir (1). Literatürde çeşitli beyaz ve gri cevher hastalıklarının PA-MRG bulguları üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur (4).

Biz çalışmamızda ileri MRG tekniklerinden PA-MRG ile kognitif bozukluğu bulunan MS hastalarını değerlendirdik. Elde edilen perfüzyon değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırdık. Ayrıca klinikte kullanılan ve hastalığın progresyonunu değerlendiren EDSS ve MSFC test sonuçları ile PA-MRG arasında olması muhtemel bir korelasyonun varlığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

MS, merkezi sinir sisteminin kronik enflamatuar demyelinizan hastalığıdır. Sıklıkl*a* genç erişkinleri etkiler ve bu nedenle genç yaştaki debilitenin en sık sebeplerinden birisidir. Hastalığa yakalananlarda kadın erkek oranı 2-3:1 olup hastalık çoğunlukla 20 ila 40 yaşları arasında ortaya çıkar. Bununla birlikte çocukluk çağında ve 50 yaş üzeri kişilerde de görülebilmektedir (5).

MS'nin prevalansı dünya çapında farklılık göstermekle birlikte genel olarak ekvatordan uzaklaştıkça artmaktadır. Kuzey Avrupa, Güney Avustralya ve Kuzey Amerika'nın orta kesimlerinde 80-150/ 100.000 oran ile sık olarak görülmektedir. Almanya 120.000-150.000 vakaya sahip bir ülke olarak MS'nin sık görüldüğü ülkelerden birisidir. Hastalık özellikle güney Avrupa'da insidans ve prevalans oranları bakımından yükselme eğilimine sahiptir. Bu artışın nedeni olarak hastalığın daha bilinir bir hale gelmesi ve tanı olanaklarının artışı gösterilmektedir. MS'nin dünya genelindeki insidans ve prevalansının farklılık göstermesinin nedeni tam anlaşılamamıştır. Çevresel ve genetik faktörlerin bu tür bir farklılık oluşmasında muhtemel rolleri bulunduğu kabul edilmektedir. Örneğin yüksek prevalansa sahip bir yerde yaşayan ve sonrasında düşük prevalansa sahip bir coğrafyaya göç eden insanlarda hastalığa yakalanma riskinin azalmadığı bilinmektedir. Bu nedenle hastalığın oluşmasında etkisi olduğu farz edilen çevresel etmenler birçok vaka-kontrol çalışmasının konusunu oluşturmaktadır (5).

2.2. Klinik Bulgular

MS'nin klinik prezantasyonu birçok semptomdan oluşan bir heterojenite ile karakterize olup MS tanısı bu semptomların zamansal olarak değişimi göz önüne alınarak konur. Relapsing-remitting MS (RRMS) vakaların yaklaşık % 80 ini oluşturan

ve semptom ve belirtilerin bir süre devam ettikten sonra hastanın stabil hale döndüğü bir formdur. Bu formda hastalığın düzelmesi spontane olarak veya kortikosteroidlere yanıt olarak gerçekleşir. Relaps, semptomların 24 saatten daha fazla sürmesi olarak tarif edilir. RRMS genel olarak hayatın 2. veya 3. dekadında başlar ve kadın predominansı mevcuttur. İlk tedavi ile semptomlar hızlı ve etkili olarak geriler ancak yıllar geçtikçe relapsların tedaviye cevabı azalır. RRMS'nin bening ve malign olarak iki alt tipi mevcut olup "bening" tipi hastalık ortaya çıktıktan sonraki 30 yıl boyunca semptomların orta derecede seyretmesi ile karakterizedir ve vakaların % 10 u bu gruba dahil olur. Malign gruba dahil olan hastalar ise 20-30 yıl içerisinde sekonder progresif MS'e ilerler (6-10).

RRMS'den sonraki bir diğer form olan ve hastaların % 20 sini oluşturan Primer Progresif MS (PPMS) formunda ise; semptomların giderek derinleştiği bir klinik seyir görülür. Bu formda kadın erkek oranı birbirine yakındır (6-10).

RRMS sıklıkla duysal rahatsızlıklar ve Lhermitte bulgusu (boynun fleksiyonu ile gövde ve bacakta oluşan parestezi) ile başlar. İlk bulgular arasında tek taraflı optik nörit ve diplopi (internükleer oftalmopleji) görülebilir. Ekstremite güçsüzlüğü, sakarlık, ataksi ve nörojenik mesane gibi semptomların başlangıçta görülmesi hastalığın seyrinin daha ağır olacağına dair bir işaret olarak yorumlanabilir. Semptomların post-partum olarak görülmesi, vücut ısısına bağlı olarak artması (Uhthoff semptomu) ve ateş ile alevlenen semptomlar MS'i düşündürür. Ayrıca kısa süreli, tekrarlayıcı ve sterotipik (paroksismal ağrı veya parestezi, trigeminal nevralji, epizodik sakarlık veya dizartri ve tonik ekstremite postürü gibi) semptomlar da MS ile ilişkili olabilmektedir. Kognitif bozukluklar, depresyon, duygu durumda ani değişiklikler, dizartri, disfaji, vertigo, spasisite, progresif kuadriparezi ve işitme kaybı gibi semptomlar hastalığın başlangıcında bile görülebilirler. Bununla birlikte ekstrapiramidal semptomlar ve

kortikal bozukluklar (afazi, apraksi, nöbetler ve görme alanında kayıplar gibi) nadiren ortaya çıkarlar (6-10).

PPMS hastalarında sıklıkla "kronik progesif myelopati" gelişir ve bacaklarda giderek artan üst motor nöron semptomları ortaya çıkar. Zamanla bu durum kuadriparezi, kognitif durumda bozulma, görme bozukluğu, beyin sapı ve serebellar sendromlar, barsak, mesane disfonksiyonuna ve seksüel disfonksiyona neden olur (6-10).

Hastalığın progresyonunu değerlendirmek için birçok klinik parametre ve ölçekleme metotları mevcuttur. Kısa dönemde hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için relapsların sıklığını belirlemek önemlidir. Nörolojik zafiyeti değerlendirmek amacı ile en sık kullanılan direkt yöntem "geliştirilmiş zaafiyet durumu ölçeğidir (Expanded Disability Status Scale, EDSS). EDSS, defisitin boyutunu belirlemek için geliştirilmiş ve bir uçta 0 (normal) ve diğer uçta 10 (MS nedeni ile ölüm) değerlerinin bulunduğu bir ölçektir. Kognitif bozulmanın derecesi ise birçok nörofizyolojik test ile değerlendirilir. Bunlardan birisi bilgi işleme hızını ölçen "ritmik işitsel seri ekleme testi"dir (Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT). Bu alanda kullanılan diğer testler arasında üst ekstremite motor fonksiyonu ölçen 9HPT (The nine hole peg test) ve alt ekstremite fonksiyonlarını değerlendiren "25 adım" testi sayılabilir. Yukarıda saydığımız üç testin kombinasyonu, kişisel uygulamalardan ziyade hastalığın klinik olarak değerlendirilmesinde daha sensitif olup Multipl Skleroz Fonksiyonel Bileşim (MSFC) olarak adlandırılır (6-10).

2.3. Patogenez

MS klasik olarak merkezi sinir sisteminin kronik demyelinizan/enflamatuar bir hastalığı olarak tarif edilir (11). Hastalığın patogenezi hakkında derinlemesine yapılan araştırmalarda plak oluşumuna yol açan süreçlerin sıralaması ve bu süreçlerdeki önemli

mekanizmalar hala net olarak ortaya konamamıştır (12). Bununla birlikte MS'de kan beyin bariyerinin kesintiye uğraması ilk ve en önemli basamak olarak kabul edilir (13). Bu kesintiye ise merkezi sinir sistemine göç eden ve burada bir enflamatuar yanıt başlatan CD4 lenfositlerin neden olduğu öne sürülmektedir. Son yıllarda bu tür enflamatuar bir yanıtı etkileyebilecek veya etkisini azaltacak yeni tedavi yöntemlerini ortaya çıkması şaşırtıcı değildir (14). Enflamasyonun yanı sıra yapılan birçok çalışmada MS'nin patogenezinde birçok vasküler faktörün rol oynadığı gösterilmiştir (15-18). Tipik olarak bilinen "Dawson parmakları" aslında perivenüler demyelinizasyon alanları olup histopatolojik incelemelerde bu alanlarda lenfosit birikimleri gösterilmiştir (19, 20). Ayrıca aktif MS lezyonlarında peri ve intravasküler fibrin birikimi ve veno-oklüzif değişiklikler izlenmiş olup kronik lezyonlarda ise sınırlı derecede perivenüler enflamasyona ek olarak ven duvarında hyalinizasyon olduğu gösterilmiştir (15-18).Tüm bu faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan plaklar hastalığın kliniğini oluşturan aksonal kayba neden olurlar. Hastalığın ilk ortaya çıkışından beri tarif edilen aksonal hasar, bireylerdeki geri dönüşsüz olan sekellerden de sorumludur (21). Burada asıl dikkat çekmeye çalıştığımız nokta ise aksonal hasarın yalnızca makroskopik lezyonların bulunduğu alanlarda değil, normal görünümdeki beyaz cevher (NGBC) alanlarında da oluştuğu gerçeğidir (22) . Bu nedenle MS de kliniğin nörodejenerasyona gidişatına yol açan moleküler mekanizmalar son yıllarda aktif bir araştırma konusudur.

2.4. Tanıda Kullanılan Yöntemler

MS'nin tanı duyarlılığını artırmak için hem klinik hem de paraklinik kriterler kullanılmalı ve bunun için de MRG, uyarılmış potansiyeller ve BOS incelemesi gibi testlerden elde edilen bilgiler kullanılmalıdır. Bu tür veriler kesin tanı koydurucu olmamakla birlikte tanıya yardımcı konumundadırlar. 2001 yılında yapılan Uluslararası MS Tanı Panelinde MS tanısında özellikle lezyonların uzaysal ve zamanda yayılımının

vurgu yapılarak yeni tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu yeni kriterler sayesinde MS'nin "klinik izole sendrom" (CIS) gibi sadece rutin MRG kontrollerinde yeni lezyonlar ile karakterize olan alt gruplarının bile tanılarının konulması mümkün olmuştur. BOS analizi daha çok PPMS'te vurgulanmıştır. 2005 yılında bu kriterler revize edilmiş olup spinal lezyonlar kriterlere dahil edilmiştir. Genel bir kural olarak paraklinik testlerin normal olması halinde alternatif bir tanı düşünülmesi, anormal olması halinde ise MS tanısının desteklenmesi prensibi esas alınmıştır. Ayrıca "nörolojik muayene bulguları ve hasta hikâyesi göz önüne alınarak objektif olarak hastanın klinik durumunu açıklayacak başka bir durum olmaması halinde MS tanısının düşünülmesi gereklidir" ifadesi benimsenmiştir. Bu nedenle MS tanısında diğer ayırıcı tanılar dikkatle göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 1).

2.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme

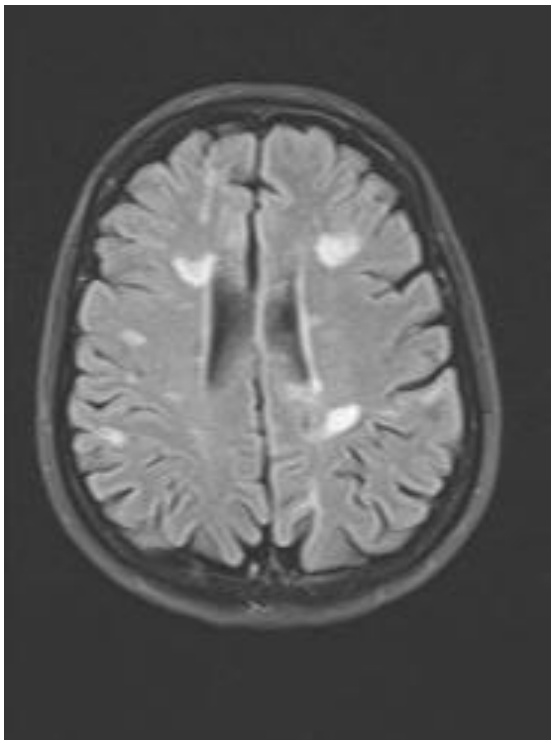
MS'de seçilecek birincil görüntüleme yöntemi MRG'dir. Lezyonun saptanabilirliği büyük ölçüde manyetik alanın gücü ile sınırlıdır. Bu nedenle kuvvetli manyetik alan oluşturan tarayıcılar (> 1 Tesla) tercih edilmelidir. Ancak klostrofobik veya obez hastalar için düşük manyetik alan gücüne sahip açık sistem tarayıcılar hala bir seçenek olmaktadır. 3 Tesla MRG tarayıcılarının geliştirilmesinin ardından MS lezyonlarının tespit ve gösterilmesi daha fazla oranda mümkün hale gelmiştir (23). Çoğu MS hastasına seri MRG takipleri yapıldığından dolayı kişinin kendi tetkiklerinin karşılaştırılabilmesi açısından doğru ve tekrarlanabilir kesit pozisyonlarının kullanılması önemlidir. Bu nedenle başlangıçta her üç planda öncül görüntüler alınmalı ve aksiyel kesitler mid-sagittal öncül görüntüde subkallozal çizgiye paralel olarak elde edilmelidir (24). Kesit pozisyonunu doğru olarak kurmanın bir diğer yolu da üç boyutlu veri gruplarının izotropik vokseller kullanarak sekonder olarak rekonstrüksiyonudur. Sekans parametreleri, açılar ve verilen kontrast madde miktarı tüm hastalar için aynı olmalıdır.

Genel olarak vücut ağırlığının kilogramı başına 0,1 mmol Gadolinyum dietilentriamin pentaasetat (Gd-DTPA) konsantrasyonu etkin görüntüleme sağlamaktadır (24). Bununla birlikte yüksek konsantraslarda (örneğin 0,2 veya 0,3 mmol) kontrast madde kullanılmasının daha yüksek lezyon tespit oranı ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (25).

Tablo 1. Multipl sklerozun ayırıcı tanısındaki hastalıklar (5). (SLE: sistemik lupus eritamatosus, AFA: anti fosfolipid antikoru, HIV: İnsan immunyetmezlik virüsü, HTLV-1: İnsan T lenfotropik virüs tip I,SSS: santral sinir sistemi, CADASIL: serebral otozomal dominant arteriyopati-subkortikal enfarkt- lökansefalopati sendromu

MS varyantları	Optik nörit, Nöromyelitis optika, Akut dissemine ensefalomyelit
Otoimmun hastalıklar	Sjögren sendromu, SLE, Behçet hastalığı, sarkoidoz, AFA sendromu, paraneoplastik hastalıkları
Enfeksiyonlar	HIV ilişkili myelopati, HTLV-1 ilişkili myelopati, nöroborelyoz, meningovasküler sifiliz
Metabolik hastalıklar	B12 ve folik asit metabolizma bozuklukları, lökodistrofiler
Vasküler hastalıklar	SSS vasküliti ve varyantları (Susac sendromu, Cogan hastalığı),CADASIL
Genetik sendromlar	Herediter ataksi ve paraplejiler, Leber'in atrofisi, diğer mitokondrial sitopatiler
Posterior fossa ve medulla spinalis lezyonları	Arnold-Chiari malformasyonu, non herediter ataksiler, spondiloza bağlı veya diğer myelopatiler
Psikiyatrik bozukluklar	Konversif bozukluk

Kontrast tutan lezyonların sayısının ve uzanımının saptanması açısından önem arz eden bir diğer faktör kontrastın verildiği andan itibaren çekime başlayana kadar geçen süredir. Bu süre en az 5 dakika olmalı ve daima sabit tutulmalıdır (24). Lezyon sayı ve hacminin tespit edilebilirliği direkt olarak kesit kalınlığı ile bağlantılıdır. MS hastalarında yapılacak incelemelerde aksiyel planda optimal kesit kalınlığının 3 mm olması gerekir (26). Klinik pratikte kesit kalınlığının 3 ila 5 mm arasında olması önerilmektedir (24). Örnek olması açısından MS hastalarında yapılması amaçlanan incelemedeki sekans protokolü şöyle olmalıdır: Sagittal Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) görüntüler, aksiyel FSE (fast spin echo) PD (proton dansite) ve T2 ağırlıklı görüntüler ve T1 ağırlıklı aksiyel SE (spin echo) kontrastlı ve kontrastsız görüntüler elde edilmelidir (24). Spinal kordun MRG incelemesi amacı ile T1 ve T2 ağırlıklı FSE sekanslarına ek olarak aksiyel T1 kontrastlı-kontrastsız görüntüler alınmalıdır.



Şekil 1. T2 FLAIR ağırlıklı görüntüde periventriküler beyaz cevherde multipl sayıda hiperintens plaklar izleniyor.

MRG, MS tanısında kullanılan en güvenilir paraklinik tanı kriteridir. Ayrıca hastalığın takibinde kullanılabilecek etkin bir parametredir. T2 ağırlıklı görüntülerin hiperintens MS lezyonlarının tespitinde sensitivitesi hayli yüksektir (Şekil 1). Bu nedenle hastalığın tanısında, takibinde, kısa vadede hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde ve hastadaki plak yükünün tespitinde kullanılır. Bununla birlikte bu lezyonlar altta yatan başka patolojilerden kaynaklanabilecekleri için hastalığa spesifik değildirler ve görüntülenen lezyon yükü ile hastanın kliniği arasındaki bağ zayıftır. T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak izlenen lezyonlar siyah oldukları için "kara delik" olarak da adlandırılırlar ileri derecede doku hasarının ve dolayısıyla demyelinizasyonun ve aksonal kaybın olduğu alanları temsil ederler (Şekil 2). Kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak izlenen lezyonlar lokal serbest radikal birikim alanları ile ilişkili olup güncel çalışmalar T1 hiperintens lezyonlar ile debilite arasında bir bağ olduğunu belirtmektedir. Bu nedenle post-kontrast T1 ağırlıklı görüntüler alınmadan önce kesinlikle kontrastsız T1 ağırlıklı görüntüler elde edilmelidir. Post-kontrast görüntülerde gadolinyum tutulumu aktif ve inaktif MS lezyonlarının birbirinden ayırımında önemli bir ayıraçtır. Gd-DTPA tutulumu akut enflamasyona bağlı gelişen kan beyin bariyerinin lokal olarak destrüksiyonunu temsil eder. MS lezyonlarının tipik görüldüğü lokalizasyonlar arasında posterior fossa (özellikle pons, serebellar pedinküller ve serebellar beyaz cevher), radiatio optika, internal ve eksternal kapsül, korpus kallozum ve periventriküler-subkortikal alanlar sayılabilir. Subkortikal lezyonlar tipik olarak subkortikal U liflerini içerirler ve "jukstakortikal" lezyonlar olarak ifade edilirler. 2001 yılında yapılan uluslararası panelde MS tanısında kullanılan diagnostik MRG kriterleri (8) tanımlanmıştır. Bu kriterler 2005 yılında revize edilip basitleştirilmiştir (26). Bu kriterlere göre MS'nin erken tanısı sadece tek bir klinik şikayet sonrası konulabilmektedir. MS için klinik

olarak tanımlanan uzaysal ve zamansal yayılım konsepti MRG uygulamasına adapte edilmiştir. Yani MS'nin klinik tanısında olduğu gibi MRG'de izlenen lezyonlar için de tanı konulabilmesi için uzaysal ve zamansal yayılım olması gereklidir. Uzaysal yayılım T2 ağırlıklı veya T1 ağırlıklı post-kontrast kesitlerde lezyon sayı ve lokalizasyonunu tarif etmekte kullanılır. Uzaysal yayılım şu dört kriterden oluşur: (i) En az bir infratentorial lezyon, (ii) en az bir jukstakortikal lezyon, (iii) en az üç periventriküler lezyon, (iv) toplam dokuz veya daha fazla lezyon. Ayrıca kontrastlı serilerde en az bir kontrast tutan lezyon bulunması dördüncü kriterin yerini alabilecek yedek bir kriterdir (Tablo 2). Eğer bu bahsedilen dört kriterden üçü mevcut ise lezyonların uzaysal yayılımından bahsedilir. Spinal kordun lezyonları hastalığın tanısının konulmasında önemli bir yere sahiptir çünkü beyindeki lezyonların aksine spinal lezyonların yaşa bağlı olarak gelişme ihtimali olmadığından, bu lezyonlar MS bakımından çok tipiktirler. Spinal kord görüntülemesi diğer olası ayırıcı tanıları eleme bakımından önem arz eder. Spinal kordda izlenen lezyonların MS açısından anlamlı olması için fokal olmaları, (ağır T2 sekanslarda keskin sınırlı ve seçilebilir olmaları), en az 3 mm çapa sahip olmaları, dikey olarak iki vertebra korpusu uzunluğundan daha kısa olmaları ve aksiyel kesitlerde spinal kordda kısmen yer kaplıyor olmaları gereklidir.

Tablo 2. Serebral lezyonlarda uzaysal yayılım kriterleri. Dört kriterden üçünün bulunması uzaysal yayılımın olduğunu gösterir (5)

Bir veya daha fazla infratentorial lezyon
Üç veya daha fazla periventriküler lezyon
Bir veya daha fazla subkortikal lezyon
Toplamda 9 veya daha fazla lezyon (veya en az bir kontrast tutan lezyon)

Spinal kord lezyonlarının tespiti uzaysal yayılıma dahil edilir. Bu durumda spinal lezyon infratentorial lezyon yerine geçebilir, spinal lezyonların sayısı toplam sayıya eklenebilir veya spinal kontrast tutan lezyon serebral kontrast tutan lezyon yerine geçebilir. Böylelikle spinal lezyonlar, MRG görüntülemede uzaysal yayılım kriterlerini etkilemiş olur.



Şekil 2. T1 ağırlıklı kontrast sonrası alınan görüntüde sentrum semiovale düzeyinde hipointens kontrast tutulumu göstermeyen lezyon alanı izleniyor. Kara delik olarak adlandırılan bu alanlar aksonal kaybı ve demyelinizasyonu temsil etmekte.

Zamansal yayılım, takip MRG'de yeni lezyon oluşumu olarak tarif edilir. Yeni lezyon; (i) atak oluştuğu tarihten en az 3 ay sonra takip MRG'de ortaya çıkan ve atak ile ilişkilendirilemeyen kontrast tutan lezyon, (ii) atak oluştuğu tarihten herhangi bir zaman sonra çekilen MRG ile atak geçirdikten en az 30 gün sonra yapılan kontrol MRG'nin

karşılaştırılması sonucunda yeni ortaya çıktığı gözlenen T2 ağırlıklı görüntüdeki lezyon olarak tanımlanır. Buradan da anlaşılabileceği gibi ilk kriterde sadece bir kere MRG incelemesi yapılmış olması gerekirken, ikinci kriterde iki MRG tetkiki yapılmış olması gerekir (Tablo 3). Son dönemde bu kriterler daha basitleştirilerek MS tanısının daha erken konulması gündeme gelmiştir. Bu yeni sisteme göre uzaysal yayılım kriterlerinin dört tipik lokalizasyonun (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial ve spinal kord) en az ikisinde en az bir lezyonun bulunması ile karşılanabileceği öne sürülmüştür. Zamansal yayılım kriterlerinin ise 3 aylık takip MRG de bir veya daha fazla yeni T2 lezyonu bulunması ile tamamlanabileceği öne sürülmüştür. Bu kriterler baz alınarak net olarak klinik erken MS tanısı sensitivite ve spesifiteden ödün vermeksizin konulabilmektedir (27).

Tablo 3. Zamansal yayılım kriterleri (5)

1. Ataktan en az 30 gün sonra çekilen referans MRG ile bundan sonra çekilen takip MRG'nin karşılaştırılması ile yeni ortaya çıktığı anlaşılan en az bir T2 hiperintens lezyon
2. Farklı bir anatomik lokalizasyonda, ataktan en az 3 ay sonra ortaya çıkan en az bir kontrast tutan lezyon

MS'nin araştırılmasında ve takibinde çok önemli bir rol oynayan MRG'nin birçok limitasyonu da mevcuttur. Bunlardan bazıları konvansiyonel MRG'nin gri cevher tutulumunu göstermekteki sensitivitesinin düşük olması ve MRG bulguları ile klinik arasındaki ilişkinin zayıf olmasıdır. Bu nedenle son dönemlerde hastalık hakkında daha ayrıntılı bilgi elde etmek amacı ile MRG'de yeni teknikler geliştirilmiştir. Bu teknikler arasında proton manyetik rezonans spektroskopi (MRS), manyetizasyon

transfer görüntüleme, diffüzyon görüntüleme, fonksiyonel MRG, optik sinir görüntüleme, spinal kord görüntüleme, myelin-su fraksiyonu görüntüleme, yüksek manyetik alanlara sahip (1,5 Tesladan daha büyük) cihazlarda görüntüleme ve PA-MRG sayılabilir.

Perfüzyon, bir organ ya da dokuda bulunan vasküler ve lenfatik yapılar içerisinden sıvıların geçişi olarak tanımlanır. Perfüzyonun tanımında olduğu gibi bir organ ya da dokuya ulaşan kanın dokulardaki hemodinamisini fonksiyonel olarak görüntüleyen yöntemlere perfüzyon görüntüleme yöntemleri adı verilir. Bu amaçla bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve MRG gibi yöntemler perfüzyon görüntüleme amacı ile kullanılabilmektedir.

Fizyolojik veya fonksiyonel nöro görüntüleme, uzaysal ve anatomik bilginin gerçek zamanlı fizyolojik fonksiyon bilgisi ile kombine edilerek veri elde etmeyi amaçlayan bir görüntüleme yöntemidir. PA-MRG özellikle lokal serebrovasküler hemodinaminin ve metabolik aktivitenin araştırılmasında kullanılan nispeten yeni bir tür manyetik rezonans görüntüleme yöntemidir *(28).*

PA-MRG kontrast madde verilerek veya kontrast madde verilmeden yapılabilen bir görüntüleme yöntemidir. Kontrast madde kullanılmadan yapılan perfüzyon inceleme "arterial spin labeling" (ASL) adını alır. Görüntüleme teknik ve görüntüleme bulguları olarak geniş bir yelpazede incelenir.

Bizim çalışmamızın konusu olan ve gadolinyum içeren kontrast madde verilmek suretiyle yapılan beyin PA-MRG iki kategoride incelenmektedir; dinamik susceptibilite kontrastlı perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (DSC PA-MRG) ve dinamik kontrastlı perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (DCE PA-MRG). Hem DCE PA-MRG hem de DSC PA-MRG, gadolinyumu doku içerisinde takip eden izleyici bağımlı tekniklerdir. Bu izleme işlemi sonucunda gadolinyum ile birlikte dokuya giden kanın dokuya giriş ve

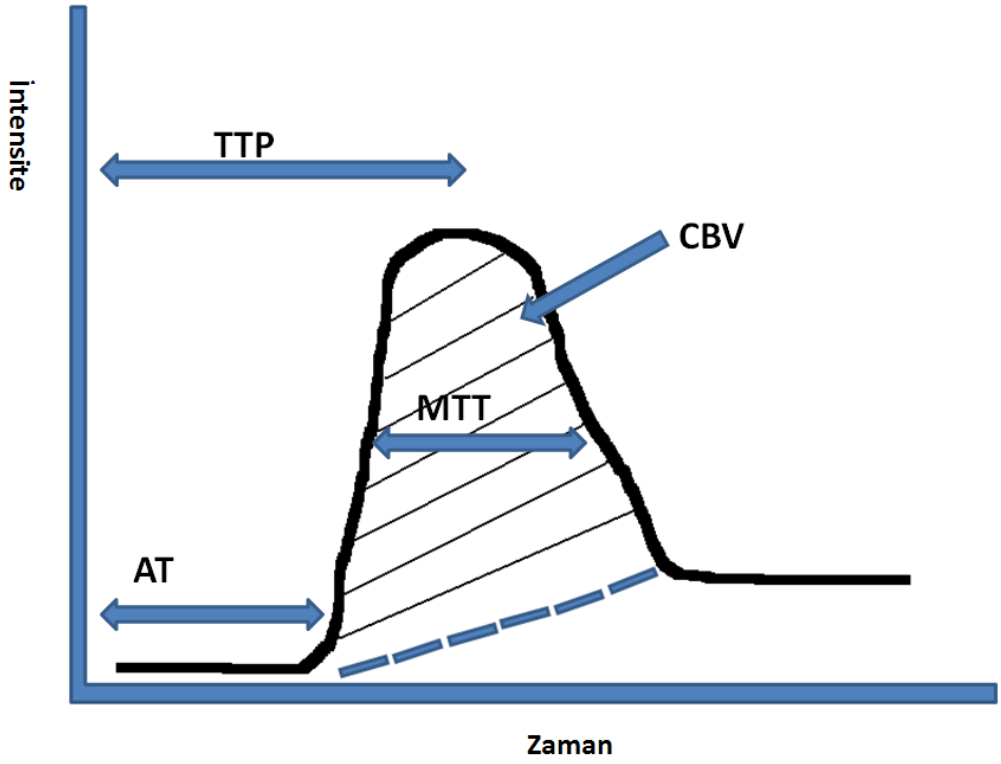
dokudan çıkışı analiz edilir (29). DSC PA-MRG, bolus verilen gadolinyumun T2* etkisini kullanarak kontrast ajanın dokuya ulaştığında dokudan gelen sinyalde azalmaya neden olması ile görüntü elde etmeyi amaç edinirken (30-32), diğer taraftan DCE PA-MRG, T2* etkisinden ziyade, verilen kontrastın dokudaki T1 relaksasyon zamanının kısalması ile dokudan gelen sinyalin artmasına neden olur ve bu yolla elde edilen görüntüleri kullanır. Kontrastın dokuda bulunmasından kasıt dokunun kapiller yatağındaki veya kan-beyin bariyerinin yıkılması ile hücreler arası sıvıdaki konsantrasyonudur. Kontrast madde kaynaklı bu tür sinyal değişiklikleri ölçülüp nitelik ve nicelik olarak kaydedilebilmekte ve böylelikle beynin perfüzyon ölçütlerine göre kodlanmış renkli haritaları çıkarılabilmektedır. Aşağıda her iki yöntemin de (bizim kullandığımız ve daha yaygın kullanılan DSC PA-MRG'ye daha fazla ağırlık vermek suretiyle) teknik özelliklerinden bahsedeceğiz.

2.6. DSC perfüzyon ağırlıklı görüntüleme

DSC PA-MRG de gadolinyum izleme modeli kullanılarak elde edilen parametreler "pik noktaya ulaşma süresi" (TTP), "ulaşma süresi" (AT), "serebral kan hacmi "(CBV), "serebral kan akımı" (CBF) ve "ortalama transit süresi" (MTT) olarak bilinir.

CBV 100 gram beyin dokusundaki kanın mililitre cinsinden ölçülmesi olarak tanımlanır (mL kan/ 100gr). CBF ise belirli bir hacimdeki beyin dokusu içerisinden belirli bir zaman diliminde geçen kanın mililitre cinsinden miktarıdır (mL kan/ 100gr/ dakika). Teorik olarak CBF, CBV ve MTT arasında bir ilişki mevcuttur; MTT=CBV/CBF *(33).* Tanımlardan da anlaşılacağı üzere her ne kadar gadolinyumun susceptibilite etkisi damar dışı molekülleri etkilese de, değerler temelde vasküler yapılar içerisinden elde edilmektedir *(30, 32).* T2* etkisine ve manyetik alan gücüne bağlı olarak, gadolinyum bileşiği dokuya ulaştığında voksel bazında sinyal intensitesi

düşmeye başlar (30). AT, bolus kontrast madde verilişinden doku konsantrasyon eğrisinin yükselişe geçmesine kadar ki zamandır. TP ise bolus enjeksiyondan pik sinyal intensitesi elde edilene kadar ki geçen süre olarak tanımlanır (Şekil 3). MTT rölatif olarak (rMTT) zaman intensite eğrisi elde edildiğinde zamana bağlı pik konsantrasyon eğrisinin tam ortasındaki grafiğin zaman cinsinden genişliğidir. Zaman intensite eğrisinin altında kalan alan CBV'yi verir. Bu eğrinin altında kalan alanın integralini aldığımızda rCBV'yi elde etmiş oluruz.



Şekil 3. DSC PA-MRG de elde edilen zaman intensite eğrisinin şematik çizimi.

Yaksında dokunun intensite değeri ve X aksında ise zaman bulunur. Basit olarak eğrinin altında kalan alan CBV'yi vermektedir. Kontrastın dokuya varış zamanı ve dokuda pik değerine ulaşma zamanı sırası ile AT ve TTP olarak ifade edilir.

Konsantrasyon değerinin ortasında çizilen çizginin zaman cinsinden değeri MTT'yi vermektedir.

2.7. DCE Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

DSC PA-MRG yöntemi gadolinyum içeren bileşikler kullanılarak yapılan PA-MRG çalışmaları arasında standart olarak görülmektedir. Ancak bu yöntemde birçok nedenden dolayı veri işleme safhasında hatalar oluşmaktadır. Bu hata nedenlerinden birisi de doku ve kan arasındaki relaksasyon farkıdır *(34).* Bu tür dezavantajların üstesinden gelebilmek için kontrastlı başka alternatif yöntemler kullanılmaktadır. DCE PA-MRG metodu, kan beyin bariyerinin permeabilitesine ve ektrasellüler ekstravasküler boşluğa daha hassas bir yöntemdir. DSC PA-MRG den farklı olarak dinamik T1 ağırlıklı bir sekans kullanılır. DSC PA-MRG'de görüntü alımı 60 saniye içerisinde başlarken, DCE PA-MRG'de görüntü alma süreci dakikalar sürer. Bu süreç içerisinde DCE PA-MRG metodunda ektrasellüler ekstravasküler yatakta kontrast maddenin wash-in ve wash-out değerleri elde edilir. Görüntünün yorumlanması için değişik yöntemler mevcut olmakla birlikte en basit yöntem "region of interest" (ROI) çizilmek suretiyle o alandaki sinyal intensite eğrisinin elde edilmesidir. Bu yöntemle birçok alanın ROI yardımı ile wash-in ve wash-out özelliği değerlendirilebilir. Böylelikle örneğin tümör dokusu (dik ve erken yükselen eğri) ile radyasyon nekrozu (eğimli ve yavaş yükselen eğri) arasında ayırım yapılabilir. Semi kantitatif hesaplama metodu ile ayrıca wash-in, wash-out, maksimal kontrastlanma ve AT haritaları elde edilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız Ocak 2012 ile Ocak 2013 tarihleri arasında hastanemizde takip edilen ve kesin olarak MS tanısı alan 25 hasta ve, ayrıca yine bu tarihler arasında herhangi bir şikâyet nedeni ile radyoloji servisimize yönlendirilen ve beyin MRG'si normal olarak değerlendirilen 25 olgu üzerinde yapıldı. Tüm hastalardan ve kontrol grubundan yazılı onam formu alındı. MS'li hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; kesin MS tanısı almış olmaları, çalışma öncesinde nöroloji kliniğinde kognitif fonksiyonları değerlendirilmesi amacı ile EDSS ve MSFC testlerinin yapılmış olması, hastaların çalışmaya dahil edildikleri sırada remisyonda olmaları ve intrakranial başka bir patolojiye sahip olmamaları olarak belirlendi. Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri ise, herhangi bir bilinen sağlık probleminin olmaması ve intrakranial MRG'nin normal sınırlarda değerlendirilmesi olarak belirlendi. MRG'ye kontrendikasyon oluşturan bir duruma sahip olan hastalar (metalik implant, kalp pili, ferromanyetik protezler, işitme cihazı, klostrofobik hasta) ve klinik testlere uyum gösteremeyecek kadar genel durumu bozuk olan hastalar çalışmadan ihraç edildi. Karşılaştırılacak kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet eşleştirmesi mevcut olup her iki grupta 13 erkek ve 12 kadın hasta mevcuttu (E/K:1,08). Her iki grupta yaş ortalaması 37,8± 9,2 idi (yaş aralığı 22-55). Tüm hasta ve kontrol grubuna klinik testleri takiben en geç 48 saat içerisinde PA-MRG yapıldı.

3.2. MRG protokolü

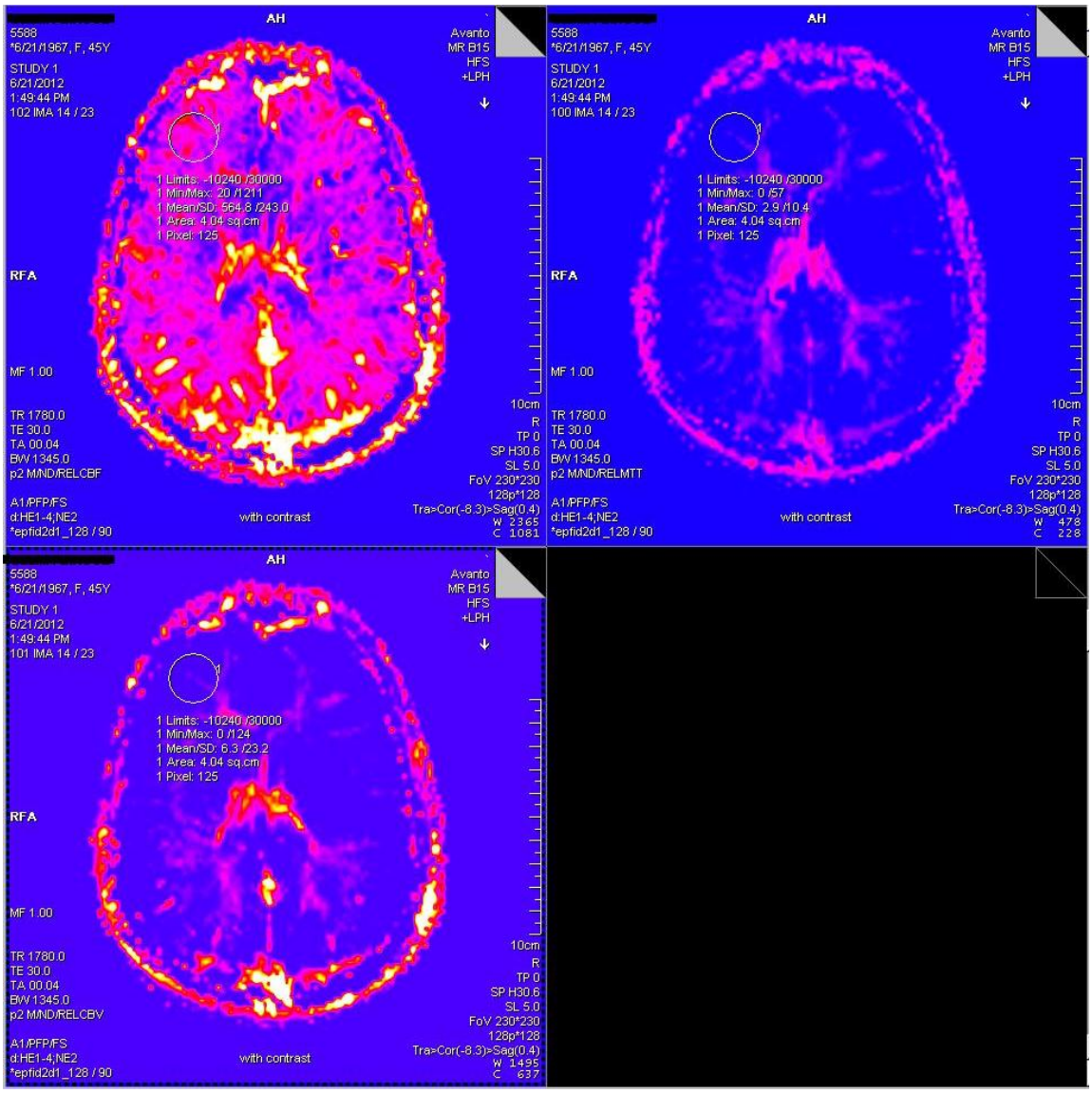
Görüntülemeler 8 kanallı faz dizilimli kranial koile sahip 1,5 Tesla MRG cihazı kullanılarak (Avanto, Siemens Medikal Sistemler, Forcheim, Almanya) gerçekleştirildi. Tüm hastalardan T2 FLAIR ağırlıklı görüntülerin yanı sıra DSC PA-MRG ile

görüntüler elde edildi. DSC PA-MRG sekansı için kullanılan T2* ağırlıklı eko planar görüntüleme sekansı için TR: 800 ms, TE: 54 ms, matrix:128x128, veri akım süresi 60 sn, FOV: 256 mm, kesit kalınlığı 5 mm, kesit arası boşluk: 0 mm parametreleri kullanıldı. İntravenöz kontrast madde olarak vücut ağırlığının kilogramı başına 0,20 mmol Gd-DTPA verilmiş olup (Magnevist, Schering, Berlin, Almanya) kontrast madde otomatik enjektör yardımı ile 4 ml/sn hızla verildi. Bunu takiben 20 ml salin infüzyonu yapıldı. Görüntü alımına kontrast verilmesinin ardından 1. saniye içerisinde başlanmış olup 60 saniye boyunca veri alımına devam edildi.

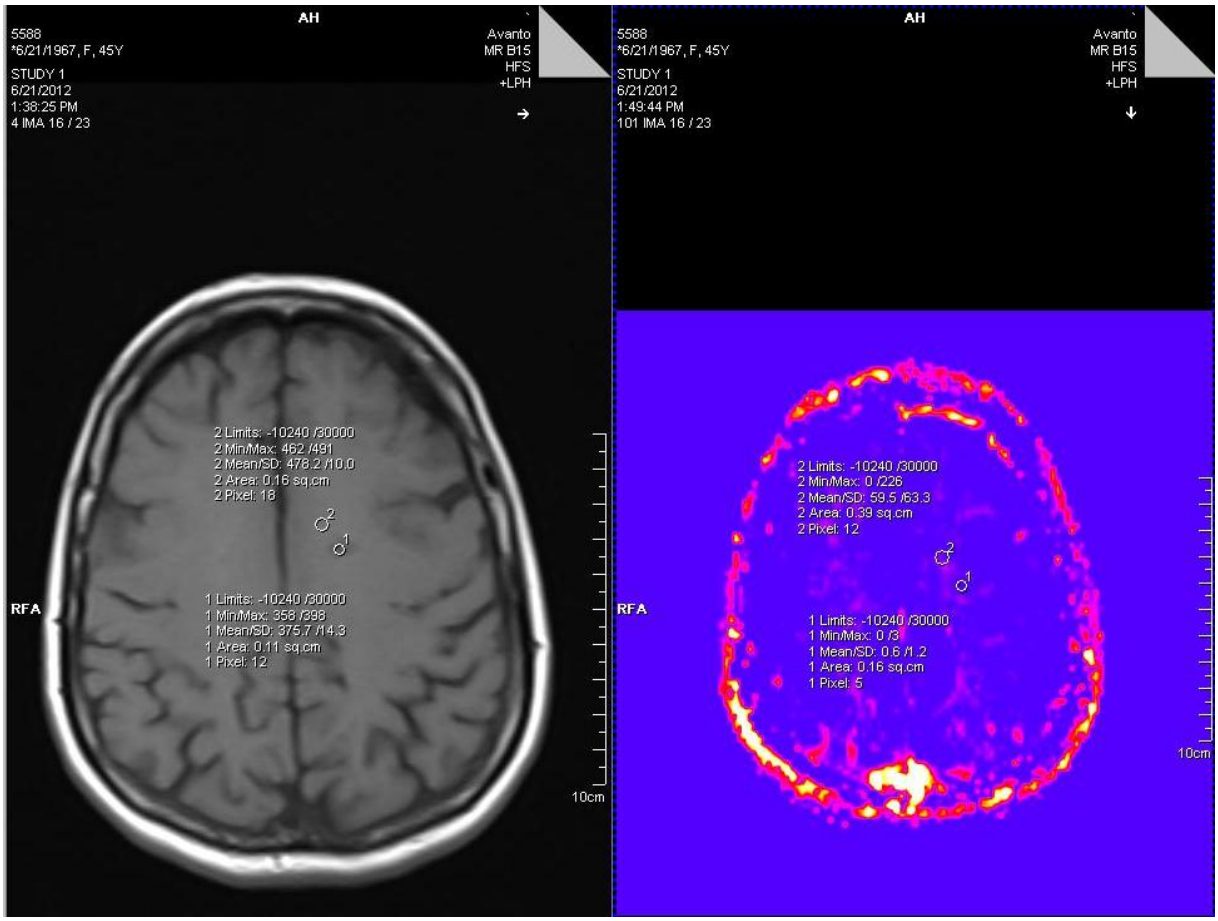
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Görüntüleme sonucu elde edilen veriler daha sonra değerlendirme yapılabilmesi amacı ile iş istasyonuna gönderildi (Leonardo, Siemens Medikal Sistemler). Tam otomatik yazılım yardımı ile veriler işlenerek arteryel input faktör üzerinden rölatif olarak CBV, CBF ve MTT haritaları elde edildi. Elde edilen bu haritalar üzerinde ROI kullanılarak hasta ve kontrol grubundan periventriküler NGBC'den kantitatif değerler elde edildi (Şekil 4). ROI alınırken ROI alanının ve ROI nin alındığı lokalizasyonun tüm hastalarda ve kontrol grubunda aynı olmasına ve hasta grubunda ROI alanının plak üzerinden alınmamasına özen gösterildi (Şekil 5). Reprodüktif sonuçların elde edilebilmesi açısından değerler tek bir radyolog tarafından, aynı lokalizasyonlardan elde edildi.

Perfüzyon haritalarından sayısal değerlerin elde edilmesinin ardından hastaların EDSS ve MSFC skorları ile perfüzyon değerleri arasında korelasyonun araştırılması yönüyle karşılaştırma yapıldı.



Şekil 4. Multipl sklerozlu hastada elde edilen CBV, CBF ve MTT haritalarından ROI kullanılarak kantitatif perfüzyon değerleri elde ediliyor.



Şekil 5. Multipl sklerozlu hastada periventriküler bölgede plak üzerinden yapılan kantitatif intensite ölçümünde (1 numaralı ROI) hem T1 ağırlıklı görüntüde hem de perfüzyon haritasında komşu normal beyaz cevhere göre (2 numaralı ROI) daha düşük intensite değerleri ölçülüyor.

3.4. İstatistiksel analiz

Olgulardan elde edilen CBV, CBF ve MTT değerleri arasındaki farklılıklar yaş ve cinsiyet faktörleri sabit olmak kaydı ile varyans analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen her veri grubu (CBF, CBV, MTT) için analiz ayrı ayrı yapılmıştır.

Diğer taraftan her üç perfüzyon ölçümü ile EDSS ve MSFC arasındaki ilişkinin varlığı Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

Tüm bildirilen p değerleri iki yönlü olarak hesaplanmış olup 0.05 ten daha küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler bilgisayar ortamında istatistik yazılımı kullanılarak yapılmıştır (Medcalc ver. 12, Mariagerke, Belçika).

4. BULGULAR

Kontrol grubuna seçilen hastaların hiçbirinde T2 FLAIR ağırlıklı imajlarda MS plağı ile uyumlu görünüme rastlanmamıştır.

Hastalara ait olan ve klinik verileri içeren özet bilgiler Tablo 4'te verilmiştir.

4.1 Perfüzyon Parametreleri Bakımından Hasta ve Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırma

Hasta ile kontrol grubu arasındaki yaş ve cinsiyet eşleştirilmesi yapıldıktan sonra, hastalar ve sağlıklı bireyler arasında CBV haritasından elde edilen verilerde anlamlı farklılıklar izlenmiştir ($p< 0.01$).

Diğer taraftan hasta ve kontrol grubu arasında CBF ve MTT haritalarından elde edilen verilen bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p> 0.05$).

Hasta ve kontrol grubuna ait olan ve perfüzyon değerlerini gösteren kutu grafikler Şekil 6'da gösterilmiştir.

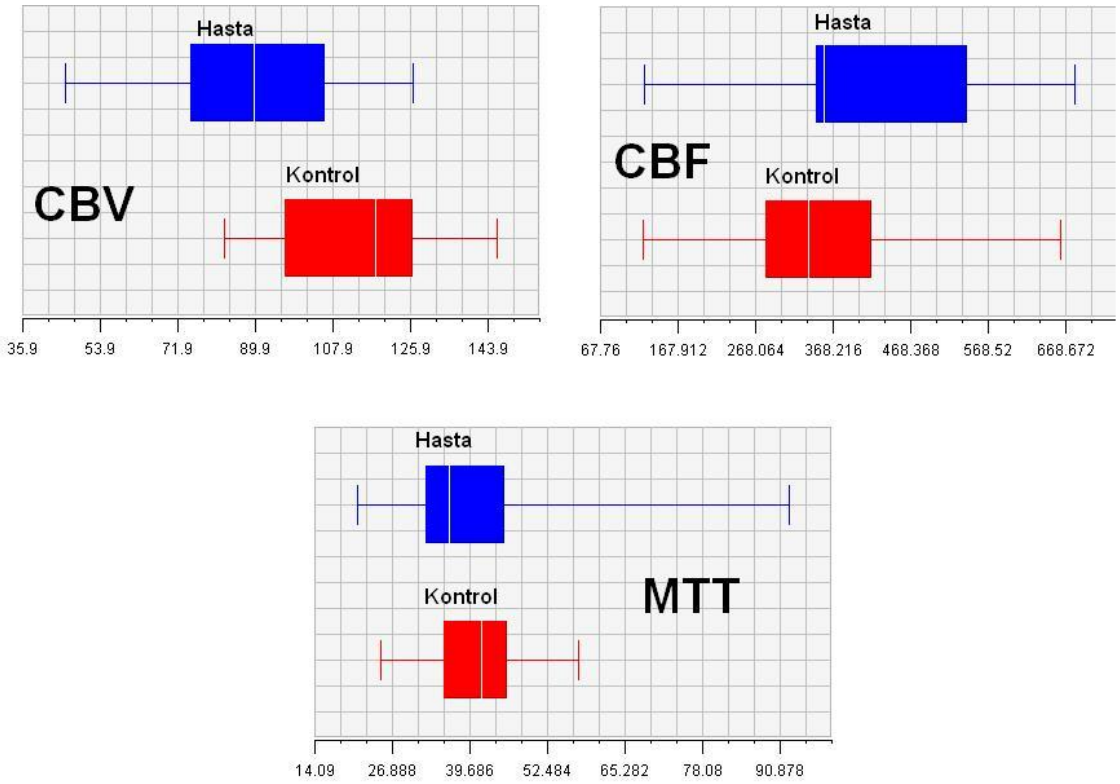
4.2. Perfüzyon parametreleri ile EDSS ve MSFC arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Her üç perfüzyon ölçümü ile EDSS ve MSFC skorları arasında korelasyonun varlığı istatistiksel olarak araştırıldı.

Yapılan analizlerde EDSS ile CBV, CBF ve MTT arasında korelasyon izlenmedi ($p>0.05$). MSFC ile CBV arasında zayıf bir korelasyon tespit edilmiş olup ($r: 0.64$, $p< 0.04$), CBF ve MTT ile MSFC arasında korelasyon mevcut değildir ($p> 0.05$).

Tablo 4. Hasta grubuna ait klinik veriler.

Hasta no	Cinsiyet	Yaş (Yıl)	EDSS skoru	MSFC skoru
1	E	39	3	-0,830
2	K	45	2	0,480
3	E	26	2	0,177
4	E	32	1	0,875
5	E	46	4	-1,382
6	K	29	2	-0,601
7	K	40	1	0,011
8	E	25	1	-0,219
9	K	35	3	-1,293
10	E	37	4	-0,346
11	E	34	2	-0,533
12	E	45	4	-1,080
13	K	45	4	0,336
14	K	48	5	-1,246
15	K	49	1	-1,053
16	K	55	3	0,136
17	E	38	2	0,448
18	E	23	2	-0,264
19	K	23	1	-1,391
20	E	45	4	-1,022
21	K	44	3	-0,073
22	E	33	2	0,508
23	K	32	1	-0,971
24	E	24	3	0,100
25	K	45	3	0,098



Şekil 6. Her üç perfüzyon ölçümü (CBV, CBF ve MTT) sonucu elde edilen hasta ve kontrol grubuna ait verilerin kutu grafik olarak sunumu.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda MS'li hastalarda CBV değerleri göz önüne alındığında kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık tespit edildi. Bu sonuca göre MS tanısı ile takip edilen hastalarda CBV değerleri kontrol grubuna göre daha düşük değerler göstermektedir. Bu durum ise hastalığın kronik süreçte beyin perfüzyonunun azalması ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte CBF ve MTT gibi diğer perfüzyon parametreleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmemesi CBV'de azalmaya karşın hastalarda CBF ve MTT gibi dinamik değişikliklerin sağlıklı bireyler ile aynı düzeyde olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda ortaya çıkan bir diğer sonuç, CBV değerleri ile MSFC skoru arasında zayıf bir korelasyonun varlığıdır. Çoğu takip ve tanı testinin MS'nin kliniği ile zayıf ilişki gösterdiği göz önüne alınırsa bu alanda kullanılabilecek yeni paraklinik testlerin önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

Perfüzyon tanım olarak kabaca bir organ ya da dokuda bulunan vasküler yapılar içerisinden kanın geçişi olarak tanımlanır. Bu açıdan değerlendirildiğinde perfüzyon görüntüleme organ ya da dokuya ulaşan kanın dokulardaki hemodinamisini fonksiyonel olarak gösteren yöntem olarak tarif edilir. Bu amaçla kullanılan yöntemlerden en başta gelenlerinde biri de MRG'dir.

PA-MRG özellikle lokal serebrovasküler hemodinaminin ve metabolik aktivitenin araştırılmasında kullanılan nispeten yeni bir tür manyetik rezonans görüntülemedir (28).

PA-MRG'nin yeni ve ilgi çekici bir yöntem olması nedeni ile santral sinir sistemini ilgilendiren birçok hastalıkta kullanımına başlanmıştır. Literatürde bu alanda kayda değer sayıda çalışma mevcuttur.

Bu konuda yapılan en temel çalışmalardan birisi Latchaw ve arkadaşlarının akut stroke hastaları üzerinde 2004 yılında yaptığı çalışmadır (35). Bu çalışmada araştırmacılar, stroke geçirmiş hastalarda trombolitik tedavi öncesinde PA-MRG ile kurtarılabilir parankimin tespit edilmesinin önemini vurgulamış ve gereksiz trombolitik ajan kullanılmasının ve dolayısı ile olası komplikasyonların önüne geçilebileceğinin altını çizmiştir (35). Bu tür hastalarda PA-MRG, diffüzyon ağırlıklı görüntülemeye tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Yapılan hayvan modellerinde vasküler oklüzyonu takiben perfüzyon değişiklikleri meydana gelmekte ve bu değişiklikler trombolitik tedavi sonrasında çözülmektedir (36, 37). Erken evrede enfarkt gelişen hastalarda tipik olarak perfüzyon defekti bulunan alan, diffüzyon kısıtlaması gösteren alandan daha geniştir (perfüzyon diffüzyon uyumsuzluğu) (38, 39). Akut stroke hastalarında erken evrede nörolojik defisit daha çok PA-MRG'deki perfüzyon defekti ile ilişkilidir. Bu nedenle akut evrede fonksiyonu bozulan beyin dokusunun volümünü göstermede PA-MRG daha isabetlidir (38, 40). Ancak erken dönemde reperfüzyon sağlanmadığı takdirde diffüzyon kısıtlaması gösteren alanın genişlemesi ve perfüzyon defekti olan alanı doldurması mümkündür (perfüzyon diffüzyon uyumu). Diffüzyon MRG'deki bu genişleme hastanın enfarktının son halini ve nörolojik defisitin maksimal olduğu durumu göstermektedir (38). Buradan yola çıkarak perfüzyon diffüzyon uyumsuzluğu gösteren beyin dokusunun (penumbra) enfarkta dönüşme riskinin bulunduğu sonucuna varılabilir.

PA-MRG ile ilgili çalışmalar son dönemlerde beynin vasküler hastalıkları ile birlikte dejeneratif bozukluklarını da konu edinmeye başlamıştır. Bu yönde çalışma konusu olan hastalıklar arasında Alzheimer, Parkinson ve MS hastalıkları sayılabilir.

Firbank ve arkadaşlarının Parkinson hastaları üzerine yaptıkları çalışmada (41), Parkinson'a bağlı demans gelişen olgularda tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

(SPECT) ile birlikte PA-MRG!nin etkinliğini araştırılmıştır. Yazarlar, Tc99 HMPAO kullanılarak elde edilen SPECT görüntülerinde, izleyici ajanın tutulumunun azaldığı alanları tespit ederek aynı bölgeyi PA-MRG görüntülerinde değerlendirmiştir. PA-MRG'de, SPECT ile uyumlu olarak lateral parietooksipital bölgede CBF'de azalmanın varlığı gösterilmiştir. Bu alanlar aynı zamanda demanslı hastalarda beyin atrofisinin bulunduğu alanları temsil etmektedirler. Parkinson'a bağlı demans gelişen hastalarda perfüzyon defektinin nedeni olarak özellikle bu hasta grubunda kognitif bozukluğunda temel nedeni olarak kabul edilen kolinerjik hücrelerin kaybı ve hücresel düzeydeki nörokimyasal değişiklikler gösterilmiştir. Çalışmacılar ayrıca bu alanlarda önceden tespit edilen perfüzyon değişikliklerinin hastalığın ortaya çıkışının erken bir işareti olabileceğini vurgulamıştır (41).

Benzer bir çalışma da Alzheimer hastaları üzerinde yapılmıştır. Johnson ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada Alzheimer hastaları ve kognitif fonksiyonları normal olan kontrol grubuna arterial spin labeling tekniği ile PA-MRG yapılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır (42). Sonuç olarak, hasta grubunda özellikle parietal assosiasyon alanları ile posterior singulat giruslar lokalizasyonunda hipoperfüzyon alanları izlenmiştir. Bu çalışmada farklı olarak perfüzyondaki azalmanın beyin atrofisi ile ilişkili olmayan alanlarda ortaya çıktığı görülmüştür. Ancak bu çalışmadaki hasta grubunun yaş ortalamasının yüksek oluşu ve buna bağlı özellikle subkortikal alanlarda beyaz cevherde yaşa bağlı gelişen değişikliklerin varlığı rölatif bir limitasyon oluşturmaktadır. Çalışmacılar literatürdeki diğer çalışmalardan elde edilen benzer sonuçlara da dikkat çekerek, Alzheimer hastalığındaki bölgesel hipoperfüzyon alanlarının arka planda gelişen beyin atrofisinden bağımsız olarak hastalığın seyri ile korele olduğunu öne sürmüşler ve PA-MRG'nin Alzheimer hastalığının fonksiyonel

olarak değerlendirilmesinde faydalı bir yöntem olduğunu ve hastalığın erken teşhisinde etkili olabileceğini vurgulamışlardır (42).

MS klasik olarak merkezi sinir sisteminin kronik demyelinizan bir hastalığı olarak tarif edilir (11). Hastalığın patogenezi hakkında derinlemesine yapılan araştırmalarda plak oluşumuna yol açan birçok faktörün varlığı tartışılmaktadır. Patolojik mekanizma nasıl olursa olsun tüm bu faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan plaklar hastalığın kliniğini oluşturan aksonal kayba neden olurlar. Hastalığın ilk ortaya çıkışından beri tarif edilen aksonal hasar, bireylerdeki geri dönüşsüz olan sekellerin de sorumlusudur (21). Burada vurgulanması gereken asıl nokta aksonal hasarın yalnızca makroskopik lezyonların bulunduğu alanlarda değil, NGBC alanlarında da oluştuğu gerçeğidir (22). Bu nedenle MS'nin tanısı ve takibinde klasik plak formasyonlarının varlığının tespitinin yanı sıra NGBC'deki erken evre değişikliklerin gösterilmesi de önem arz etmektedir.

Son dönemlerde MS'nin klinik tanı ve takibi ile birlikte hastalığın derinlemesine araştırılmasında birçok umut vaad edici MRG teknikleri geliştirilmiştir. İleri MRG teknikleri olarak adlandırabileceğimiz bu yöntemler sayesinde hastalığın erken tanısı veya daha iyi tarif edilmesi hedeflenmektedir. Post-processing olarak adlandırılan ve çekim sonrası görüntünün bilgisayar ortamında işlenmesi konusunda sağlanan teknolojik gelişmelere bağlı olarak ham görüntülerden artık daha fazla veri ortaya çıkarılmaktadır. Örnek olarak daha güçlü manyetik alanlarda yapılan MRS de, daha geniş bir yelpazedeki metabolitler tespit edilebilmekte iken diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ile beynin yapısal bağlantıları daha ayrıntılı olarak incelenebilmekte ve böylelikle spesifik bir lokalizasyonda yerleşen lezyonların fonksiyonel olarak değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Yeni nesil kontrast ajanların geliştirilmesi hücre spesifik görüntülemeyi mümkün hale getirmiştir. Ultra yüksek manyetik alan üreten

tarayıcıların kullanılması lezyon tespitinde sensitiviteyi arttırmıştır. Son olarak fonksiyonel MRG ve PA-MRG'nin kullanıma girmesi santral sinir sisteminin fizyolojik ve fonksiyonel olarak görüntülenmesine olanak sağlamıştır (43).

Kontrastsız T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler ile birlikte kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerin konvansiyonel olarak değerlendirilmesi hastalığın seyrinin takip edilmesinde önemli rol oynamaktadır (44). Ancak konvansiyonel MRG'nin klinik ile zayıf korelasyon göstermesi, kliniği etkileyen gri cevher tutulumu veya diffüz beyaz cevher tutulumu gibi birçok plak dışı lezyonu saptamadaki sensitivitesinin düşük olması gibi nedenlerden dolayı yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır (45, 46). Bu yeni yaklaşımlardan birisi de lezyonun evriminde piksel bazlı sinyal değişikliklerinin ölçümü ile yapılan dinamik çalışmadır (47). Bu yaklaşım sayesinde lezyonların birer birer değişimi göz önüne alınarak hastalığın örneğin enflamatuar bir süreçten daha çok dejeneratif bir sürece yöneldiği bilgisi elde edilebilir. Lezyon tabanlı bu tür bir incelemeye bir diğer örnek substraksiyon görüntülemedir. Bu yöntemde ardışık iki görüntüleme arasında piksel bazında çıkarım yapılarak tek bir harita oluşturulabilir ve kantitatif veriler ışığında lezyonun geçirdiği evreler hakkında bilgi elde edilebilir (48).

Atrofi tabanlı inceleme ise MS'nin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yeni tekniktir. Bu yöntem son dönemlerde çeşitli sebeplerden dolayı gelişen beyin atrofisinin değerlendirilmesi amacı ile yaygın olarak uygulanmaktadır. Tekniğin temelinde voksel temelli bir hesaplama yöntemi kullanılarak beynin topografisini ve atrofi hızını belirleme ilkesi bulunur (49). Böylelikle MRG kullanılarak serebral hacim ölçüleri yapılabilir ve kısa periyotlar halinde inceleme tekrarlanarak gelişen atrofi hakkında bilgi edinilebilir (50). Son yıllarda kullanılan bu tekniğin en ilginç yönlerinden birisi de bölgesel atrofi paternleri ile hastanın kognitif bozukluğu arasında bağlantıların ortaya çıkarılmaya başlanmasıdır (51, 52). Şu an geldiğimiz noktada artık

lezyon alanının tespitinin ötesinde, atrofik alanlar ile bu alanlar ile ilişkili beyaz cevherdeki aksonal yolların hasarını gösterilmeye başlanmıştır. Diffüzyon tensor MRG ile beyaz cevher mimarisini tam olarak göstererilmesi klinik ile ilişkili olarak traktuslarda oluşan hasarı kantitatif olarak değerlendirme fırsatını sunmaktadır (53).

Konvansiyonel MRG incelemede lezyonların gadolinyum enjeksiyonu sonrası kontrastlanması, kontrast ajanın artmış kan beyin bariyeri permeabilitesine bağlı olarak interstisyel alanda birikmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Son dönemde MS'nin biyolojik belirteçleri araştırılmakta ve patofizyoloji ile ilişkili hücresel ve moleküler markerlar bulunmaya çalışılmaktadır. Demir veya demir oksitin ultra küçük partiküllerinden elde edilen yeni nesil MRG kontrast ajanlar sayesinde MS'li hastalarda makrofajları takip etmek mümkün olmaktadır (54, 55). Ancak bu ajanların pahalı olmaları ve yaygın olarak ulaşılabilir olmamaları, kullanımlarını kısıtlayan dezavantajlarıdır. Enflamasyonun hücresel komponentlerini takip ederek elde edilen tamamlayıcı bilgi, enflamasyonu modüle etmeye yarayan yeni ilaçların etkilerinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Bu yöntem kapsamında kullanılan yeni nesil ajanlara bir diğer örnek olarak Gadofluorine M gösterilebilir. Bu ajan spesifik olarak Wallerian dejenerasyon gösteren sinir liflerinde birikerek T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görünüme neden olmaktadır (56).

MRS, incelenen alanda bulunan metabolitlerin tespiti amacıyla kullanılan yöntemdir. Santral sinir sisteminde tespit edilen başlıca metabolitler arasında N-asetil-aspartat,laktat, glutamat, kolin, kreatinin, GABA (gama-aminobutirik asit) ve myoinositol sayılabilir. N-asetil-aspartat nöronal marker olarak bilinir ve aksonal kayıp veya nöronal hasar ile ilişkilidir. Kolin içeren bileşikler myelin yıkımı, remyelinizasyon ve enflamasyon olduğunda artış gösterirler. Kreatin konsantrasyonu hücre yoğunluğunun bir göstergesidir. Myoinositol temel olarak glial hücrelerde bulunur ve

artmış seviyeleri glial proliferasyon ve astrogliozis ile ilişkilidir. Laktat ise anaerobik metabolizmanın bir göstergesidir ve tümör ve enfeksiyon gibi süreçlerde oluşan nekroz alanlarında pik yapar. Aktif MS lezyonlarında kreatin, kolin, myoinositol ve glutamat artışı izlenirken, N-asetil-aspartat seviyeleri düşük veya hafif düşük olarak izlenir. Lezyonların yanı sıra NGBC'de de benzer şekilde metabolit anormallikleri izlenir. Tipik kontrast tutmayan kronik lezyonlar ise N-asetil-aspartat seviyesinde belirgin düşüş, myoinositol seviyesinde artış ve normal glutamat seviyeleri ile karakterizedir (57, 58).

Manyetizasyon transfer görüntüleme, manyetizasyon transfer oranı (MTR) kullanılarak serbest sıvılara bağlı bulunan protonlar ile makromoleküllere bağlı protonlar arasındaki etkileşimi ölçen bir yöntemdir. Düşük MTR, myelin ve aksonal hasarın bir göstergesidir (59). Post mortem çalışmalarda MTR nin, MS'li hastalarda T2 hiper lezyonlardaki ve NGBC'deki rezidüel aksonal doku ve demyelinizasyon ile kuvvetli bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (60, 61). Yapılan çalışmalarda akut ve kronik MS lezyonlarında MTR'de çeşitli derecede azalma olduğu gösterilmiştir (62). Aynı şekilde bir azalma MS'li hastalarda NGBC'de de tespit edilmiş olup (63, 64) bu azalmanın hastalığın progresif formunda daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (62).

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, MRG nin su moleküllerinin mikroskobik Brownian hareketine hassas hale gelmesi ile yapılan bir incelemedir. Bu hareket hücre membranları veya aksonal iskelet gibi sellüler yapılar tarafından kısmen sekteye uğratılır. Diffüzyonun anormal paternleri hem MS lezyonlarında hem de NGBC'de görülen bir durumdur.

Bununla birlikte farklı yönlerde uygulanan diffüzyon ağırlıklı manyetik alan gradientleri sayesinde görüntüleme, aksonların oryantasyonuna göre yapılabilmekte ve böylelikle beyaz cevherdeki belli başlı traktusların haritası çıkarılabilmektedir. Traktusların takip edilebilmesine imkân tanıyan bu yöntem diffüzyon tensor MRG veya

“fiber tracking” olarak adlandırılır (65, 66). MS lezyonlarının beyaz cevherdeki takibi diffüzyon tensor MRG ile kısmen yapılabilmektedir.

Fonksiyonel MRG (fMRG), nöronal aktivasyonun olduğu alanlarda kandaki deoksihemoglobin konsantrasyonundaki anlık değişmeler ile ilişkili, kan oksijen seviyesine bağlı (BOLD) oluşan kontrast mekanizması kullanılarak yapılan görüntüleme yöntemidir (67). MS’li hastalar üzerinde yapılan ve kognitif, motor ve görsel performansı değerlendiren çalışmalarda, hasta grubunda sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, verilen görev ya da etki sonucu oluşan aktivasyon alanlarında farklılıklar olduğu gösterilmiştir (68). Bu çeşit anormal aktivasyonların varlığı oluşan yapısal hasara karşı beyin plastisitesinin doku hasarını sınırlandırmaya çalıştığını göstermektedir. Fonksiyonel kortikal aktivasyon alanlarının yeniden düzenlenmesi hastadan hastaya ve hastalığın evresinden evresine değişiklik göstermektedir (68, 69). Ayrıca yine bu çalışmalarda anormal beyin aktivasyon paterninin MS kliniğindeki yorgunluk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68).

MRG kullanılarak beyin dokusunun perfüzyonunun değerlendirilmesi artık optimal olarak yapılabilmektedir. Akut MS lezyonlarında artmış perfüzyon izlenirken, NGBC’de azalmış perfüzyon bulguları görülür (70, 71). Beyinde hipoperfüzyonun varlığı hipometabolizma, iskemi, doku hasarı ve doku kaybı gibi altta yatan nedenlere bağlı gelişebilir. PA-MRG teknikleri, ekzojen ajanlar (gadolinyum içeren ajanlar) veya endojen arteryel protonlar (arterial spin labeling) kullanılarak uygulanabilmektedir. Bu yöntemler, PET ve SPECT gibi daha önceden kullanılan ve perfüzyonu değerlendiren teknikler ile karşılaştırıldıklarında bir takım avantajlara sahiptirler. Bu avantajlar arasında yüksek sinyal gürültü oranı, yüksek kontrast gürültü oranı, daha iyi anatomik ve uzaysal rezolüsyon, görüntü elde etme süresinin düşük olması ve radyoaktif madde kullanılmaması sayılabilir. Ek olarak çok kanallı koil kullanımı ve daha yüksek

manyetik alan üreten tarayıcıların kullanılması ile beyaz cevherdeki daha küçük lezyonların analiz edilmesi mümkün olmakta ve böylelikle PA-MRG'nin rezolüsyonu ve sensitivitesi artmaktadır (71, 72).

Hem kontrast ajan kullanılarak hem de arterial spin labeling tekniği kullanılarak yapılan MRG incelemelerde, perfüzyonun daha etkin olarak kantitatif değerlendirilmesi için daha da geliştirilmeye ihtiyaçları vardır. PA-MRG'nin güvenilirliği ve uygulanabilirliği, beyin perfüzyonunun net olarak ortaya konulması açısından hala araştırılmaktadır. Ayrıca MS hastalarında PA-MRG'nin takipte kullanılmasından önce MS ile ilişkili değişikliklerin longitudinal olarak tespitinde sensitivitesi ve klinik ile korelasyonu ilgili geniş serileri içeren çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Literatürde MS'li hastalar üzerinde bizim çalışmamız ile ortak yönleri bulunan PA-MRG çalışmaları mevcuttur. Wuerfel ve arkadaşlarının 2004 yılındaki yaptıkları çalışmada (2) araştırmacılar MS'te plak formasyonu oluşmadan önceki safhada lezyon oluşumuna öncelik eden enflamatuar değişiklikleri PA-MRG ile göstermeyi hedeflemiştir. Böylelikle PA-MRG'nin henüz plak oluşmadan hastalığa işaret edebilecek bulguları tanıyabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar MS tanısı almış 20 hasta üzerinde longitudinal bir çalışma yapmışlar ve hastaları 1,5 Tesla MRG tarayıcısı kullanarak aylık olarak DSC PA-MRG ile incelemek kaydıyla takip etmiştir. Tüm hastaların çalışma öncesi EDSS ve MSFC skorları elde edilmiştir. Araştırma sonucuna göre takipleri boyunca aktif MS lezyonları gelişen hastaların bir kısmında lezyon oluşmadan daha önceki dönemlerde perfüzyon parametrelerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar kontrastlı serilerde lezyonun görülür hale gelmesinden haftalar öncesinde CBV ve CBF'de değişikliklerin ortaya çıktığını ve bu durumun kontrast tutan lezyonun ortaya çıkmasına neden olan kan beyin bariyeri yıkımından öncesinde meydana geldiğini düşünmüştür. Enflamasyona sekonder

vasküler yataktaki dolaşımın yeniden düzenlenmesi nedeni ile perfüzyon parametrelerinin değişiklik gösterdiğini öne sürülmüştür (2). Çalışma boyunca hasta grubunda EDSS ve MSFC skorları değişmemiştir. Teknik olarak çalışmamıza benzer yönleri bulunan bu çalışmada araştırmacılar klinik testler ile perfüzyon çalışması arasında bir korelasyon saptayamamıştır. Ayrıca çalışmadaki veriler bizim çalışma grubumuzdan farklı olarak relaps geçiren ve aktif MS lezyonları bulunan hastalardan elde edildiği için perfüzyon değerlerinin önceden de tahmin edileceği üzere artması beklenen bir bulgudur. Araştırmacılar buradan yola çıkarak MS'li hastalarda lezyon oluşum sürecinde MRG'deki ölçülen parametrelerdeki değişikliklerin plak öncesi oluşan erken olaylardan birisi olduğu sonucuna varmıştır. Bununla birlikte daha net bilgiler elde edilebilmesi için incelemenin teknik anlamda geliştirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Bu konu ile ilgili yapılan bir diğer çalışmayı Varga ve arkadaşları 2009 yılında gerçekleştirmiştir (1). Bu çalışmada araştırmacılar MS hasta grubu ile kontrol grubu arasında hemodinamik bir değişikliğin varlığını araştırmış ve bu amaçla DSC PA-MRG'yi kullanmıştır. Metot olarak MS tanısı almış 24 hasta ve 12 kontrol grubunu 3 Tesla tarayıcı kullanarak DSC PA-MR ile değerlendiren araştırmacılar klinik durum ile perfüzyon bulguları arasındaki bağlantıyı araştırmak amacı ile hastalara EDSS testi yaparak sonuçları kaydetmiştir. Araştırma sonucuna göre değişik alanlardan alınan perfüzyon parametreleri karşılaştırıldığında hasta grubunda CBF değerinde azalma ile karakterize anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Bununla birlikte elde edilen perfüzyon değerleri ile EDSS arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Akut olarak ortaya çıkan lezyonlarda artmış perfüzyonun tersine araştırmacılar kronik lezyonlara sekonder olarak NGBC'deki hipoperfüzyonu tespit etmeye çalışmıştır (1). Çalışma bu yönüyle bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Araştırmacılar sonuç olarak hastalığın değişik

evrelerinde, beyaz cevherin değişik lokalizasyonlarında perfüzyonun azaldığını öne sürmüş ve perfüzyon ile klinik test arasında bir bağıntıya rastlamamıştır.

Literatürde benzer bir çalışma 2006 yılında Adhya ve arkadaşları tarafından yürütülmüştür (71). Çalışmada araştırmacılar MS tanısı almış hastalar ile kontrol grubuna PA-MRG uygulamışlar ve her iki grupta NGBC'de bölgesel doku perfüzyon paternlerini araştırmıştır. Araştırmacılar ayrıca hasta grubunda perfüzyon değişiklikleri ile klinik debilite arasında korelasyonun varlığını araştırmıştır. Bu amaçla 22 hasta ve 11 kontrol seçilmiş ve hastalar 3 Tesla MRG tarayıcısı kullanılarak DSC PA-MRG ile değerlendirilmiştir. Tüm hastaların EDSS skorları çalışma öncesi nörolog tarafından yapılmış ve skorlar kaydedilmiştir. Araştırma sonucuna göre hasta ve kontrol grubunda NGBC'den elde edilen CBV ve CBF parametreleri açısından anlamlı farklılıklar ortaya çıkmıştır. Her iki grupta MTT değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ayrıca CBF ile EDSS arasında, bizim çalışmamızdan farklı olarak, anlamlı korelasyonun varlığı gösterilmiştir. Daha önceden yapılan PET çalışmalarına paralel olarak NGBC'de perfüzyonda azalma olduğunu bildiren araştırmacılar bunun nedeninin hastalığın patogenezinde bulunan enflamatuar yanıtın bir sonucu olarak mikrovasküler dolaşımın etkilenmesi ve endotel hasarı olduğu fikrini savunmuştur. Bununla birlikte mikrovasküler ve fonksiyonel anomalilikleri göstermekte düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olan konvansiyonel MRG'ye ek olarak yapılan DSC PA-MRG'nin hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde objektif bir yöntem olduğu öne sürülmüştür. Bu sonuçlardan yola çıkarak araştırmacılar PA-MRG'nin değişik tedavi rejimlerine cevabın değerlendirilmesi yönünden faydalı olabileceği ancak klinik ile perfüzyon bulguları arasındaki ilişkinin yeni çalışmalar ile korele edilmesi gerektiği sonucuna varmıştır (71). Bizim çalışmamız ile metodolojik benzerliği bulunan çalışma, sonuç bakımından kısmen bizim sonuçlarımız ile korelasyon göstermekle birlikte klinik

test olarak kullanılan EDSS nin PA-MRG ile uyumluluğu açısından çalışmamız ile farklılık göstermektedir. Çalışmada klinik durumu değerlendirmek amacı ile MSFC skorlamasının kullanılmaması ayrı bir tartışma konusudur.

MS'nin araştırılmasında ve takibinde çok önemli bir rol oynayan MRG'nin birçok limitasyonu da mevcuttur. Bunlara örnek olarak konvansiyonel MRG'nin gri cevher tutulumunu göstermekteki sensitivitesinin düşük olması ve MRG bulguları ile klinik arasındaki ilişkinin zayıf olması gösterilebilir. Bahsettiğimiz ileri MRG tekniklerine ihtiyaç duyulmasının en büyük nedeni de klinik ile görüntüleme arasında bu zayıf ilişkinin kuvvetlendirilmesi gerekliliğidir. Çünkü ancak böyle etkin bir görüntüleme yöntemi sayesinde yeni tedavi seçeneklerinin hastalık üzerine etkisinin efektif olarak ölçülmesi mümkün olmaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda görüntüleme yönteminin ne kadar etkili olduğuna karar vermek için MS'te kullanılan klinik testler ile görüntüleme yöntemi arasında bir bağıntı aranmaktadır. Hastalığın progresyonunu değerlendirmek için birçok klinik parametre ve ölçekleme metodu mevcuttur. Kısa dönemde hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için relapsların sıklığını belirlemek önemlidir. Hastalığın birey üzerindeki uzun dönem etkilerini araştırmak için kullanılan en önemli iki test EDSS ve MSFC'dir. Her iki testin amacı temel olarak nörolojik zafiyeti ölçmek olsa da, değerlendirilen parametreler bakımından farklılık göstermektedirler. EDSS, MS hastalarında yaygın olarak kullanılan ve hastadaki nörolojik zafiyetin derecesini gösteren bir skaladır (73-75). Piramidal (motor), serebellar, beyin sapı, görsel, duysal, gayta/idrar kontinansı ve mental komponentleri bulunan test temel olarak hastanın kognitif fonksiyon bozukluğundan çok debilitesini tarif etmek için kullanılır (76). EDSS skalası 0 ile 10 arasında değer alır ve 0,5 puanlık artışlar ile seyreder. Sıfır değeri normal nörolojik fonksiyonu tariflerken 10 değeri MS nedeni ile ölüme karşılık gelir. Bu testin en önemli özelliği 4 puandan daha yüksek

değerlerde hastanın yürüyebilme kabiliyetinin teste etkisinin çok fazla olmasıdır (73). Bu nedenle EDSS'nin bu aralıktaki sensitivitesi hastanın kognitif bozukluk derecesinin yansıtması açısından düşüktür. Bu durum klinik çalışmalarda tedaviye cevabın değerlendirildiği durumlarda EDSS'nin test kapasitesini bir hayli azaltmaktadır (77-82).Diğer taraftan EDSS'ye göre daha yeni geliştirilmiş olan MSFC, hastalardaki motor defisit ile birlikte kognitif bozukluğunda derecesi ölçen bir testtir. Üç temel testin birleşiminde oluşur; (i) 25 adım yürüme testi, (ii) dokuz delik test ve (iii) 3 saniye süreli ve sıralı işitsel toplama testi. Test sonucu elde edilen değer EDSS'nin aksine ordinal olmayıp sayısal veridir.

Literatürde perfüzyonda azalma ile kognitif bozukluğun derecesini ilişkilendiren birçok çalışma mevcuttur (41, 42, 83-85). Bu çalışmalar ışığında perfüzyondaki azalmayı kognitif bozulma ile ilişkilendirecek olursak, MS'li hastalardaki kognitif bozukluğun derecesini, kognitif fonksiyonlara daha spesifik olan MSFC ile değerlendirmek daha rasyonel bir seçimdir. Böylece perfüzyon parametreleri ile MSFC arasındaki bağıntı, hastanın motor fonksiyonu ile birlikte kognitif fonksiyonunun da perfüzyon ile ilişkilendirilebilmesine olanak sağlamaktadır. Nitekim yukarıda bahsettiğimiz MS'li hastalar üzerinde yürütülen perfüzyon çalışmalarına bu yönden bakacak olursak, perfüzyon parametreleri ile EDSS ve MSFC arasındaki korelasyonun varlığı hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise EDSS ile perfüzyon parametreleri arasında bir bağıntıya rastlanmamış olup ancak CBV ile MSFC arasında bir korelasyon tespit edilmiştir. Yukarıdaki anlatılan verilere dayanarak —eğer varsa— kognitif fonksiyon ile perfüzyon arasındaki bağıntının varlığının MSFC üzerinden gösterilmesi literatürdeki genel kanı ile uyuşmaktadır.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Bunlardan birincisi hasta ve kontrol grubu popülasyonunun göreceli olarak az olmasıdır. Literatürdeki benzer sayıda hasta

ile yapılan çalışmalarda da belirtildiği üzere sonuçların daha fazla sayıdaki seriler ile doğrulanması gerekmektedir. İkincisi, bizim çalışmamızda MS'nin subtiplemesi yapılmadan hasta grubu seçilmiştir. Literatürde değişik formlar üzerinde yapılan çalışmalarda tam bir fikir birliği olmamakla birlikte bu formlar arasında perfüzyon parametreleri açısından farklılık olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur. Üçüncüsü, çalışmamızda MS tanısı alan hastaların hastalık sürelerinin perfüzyon üzerine etkileri araştırılmamıştır. Yaş ile beyin perfüzyonu arasında ters bir ilişkinin varlığı iyi bilinen bir gerçek olmakla birlikte yaşa bağlı değişikliklerin etkilerini en aza indirmek adına hasta ve kontrol grubu arasında yaş bakımından eşleştirme yapılmıştır. Dördüncüsü, çalışmamızda elde olunan hasta grubunun EDSS skorlarına dikkat edildiğinde, EDSS skoru 5'ten yüksek olan hasta olmadığı göze çarpmaktadır. EDSS ile perfüzyon arasındaki bir bağıntının araştırılmasında EDSS skorunun 0-10 arasında homojen dağıldığı optimal bir hasta grubunun gerekliliğini kabul etmek gerekir. Ancak yukarıda da tartışıldığı üzere skoru 5 ten daha yüksek olan hastalar debilite ve kognitif bozukluk yönüyle ileri derecede etkilenmiş hasta grubu oldukları için bu hasta grubunu optimal olarak MRG tarayıcısının içerisinde bekletip uygun görüntüler almak neredeyse imkansızdır. Beşincisi, yine bir önceki limitasyona benzer bir nedenden dolayı ileri yaştaki hastaları çalışmamıza dahil edemedik. Ancak şunu da belirtmek gerekir ki, yaşlı hasta popülasyonunda perfüzyonun yaşa bağımlı veya altta yatan muhtemel başka bir hastalığa bağlı azalması çalışmamızda yanıltıcı sonuçlara yol açabilirdi. Altıncısı, hasta grubunu inceleme yöntemimiz kesitsel bir özellik göstermekte olup bu tür hastalarda perfüzyon incelemelerini longitudinal olarak değerlendirmek, perfüzyon parametrelerinin zamanla değişim paternlerini elde etmek açısından çok değerli veriler sağlayabilirdi. Ancak longitudinal çalışmaların uzun zaman gerektirmesi, maliyetinin

yüksek olması ve çalışma süresince hastaların takipten çıkması gibi iyi bilinen dezavantajlarını göz önünde bulundurup kesitsel bir model tercih ettik.

6. SONUÇ

Çalışmamızda MS tanısı ile takip edilen hastalardaki perfüzyon değişikliklerini normal insanlar ile karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz veriler ışığında hasta grubunda NGBC de perfüzyon değerlerinde azalma olduğu sonucuna ulaştık. Ayrıca klinik testlerden MSFC ile perfüzyon ölçümleri arasındaki korelasyonun varlığını ortaya çıkardık. Sonuç olarak DSC PA-MRG, MS'li hastalarda takipte kullanılabilecek yeni bir paraklinik görüntüleme yöntemi olup, teknik gelişmeler ışığında hastalığın takibinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde potansiyele sahip bir inceleme yöntemidir.

KAYNAKLAR

(1). Varga AW, Johnson G, Babb JS, ve ark. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2009: 282; 28-33.

(2). Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, ve ark. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. Brain 2004: 127; 111-119.

(3). Mesaros S, Rocca MA, Kacar K, ve ark. Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. Neurology 2012: 78; 969-75.

(4). Chen Y, Wolk DA, Reddin JS, ve ark. Voxel-level comparison of arterial spin-labeled perfusion MRI and FDG-PET in Alzheimer disease. Neurology 2011: 77; 1977-85.

(5). Hahnel S, Inflammatory Diseases of the Brain. 2009, Berlin: Springer. 4–16

(6). Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B,Hartung HP. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. Nat Clin Pract Neurol 2006: 2; 201-11.

(7). Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, ve ark. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol 2000: 47; 707-17.

(8). McDonald WI, Compston A, Edan G, ve ark. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001: 50; 121-7.

(9). Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF,Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 2006: 66; 1485-9.

(10). Young NP, Weinshenker BG,Lucchinetti CF. Acute disseminated encephalomyelitis: current understanding and controversies. Semin Neurol 2008: 28; 84-94.

(11). Hauser SL, Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. K.J.W.J. Isselbacher, Martin, J.B., Fauci, A.S., Kasper, D.L. 1994, New York: McGraw-Hill.

(12). Steinman L, Martin R, Bernard C, Conlon P,Oksenberg JR. Multiple sclerosis: deeper understanding of its pathogenesis reveals new targets for therapy. Annu Rev Neurosci 2002: 25; 491-505.

(13). Harris JO, Frank JA, Patronas N, McFarlin DE,McFarland HF. Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging scans in patients with early, relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for clinical trials and natural history. Ann Neurol 1991: 29; 548-55.

(14). McFarland HF, Frank JA, Albert PS, ve ark. Using Gadolinium-Enhanced Magnetic-Resonance-Imaging Lesions To Monitor Disease-Activity In Multiple-Sclerosis. Annals of Neurology 1992: 32; 758-766.

(15). Adams CWM, Poston RN,Buk SJ. Pathology, Histochemistry And Immunocytochemistry Of Lesions In Acute Multiple-Sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 1989: 92; 291-306.

(16). Su JJ, Osoegawa M, Matsuoka T, ve ark. Upregulation of vascular growth factors in multiple sclerosis: Correlation with MRI findings. Journal of the Neurological Sciences 2006: 243; 21-30.

(17). Wakefield AJ, More LJ, Difford J,McLaughlin JE. Immunohistochemical Study Of Vascular Injury In Acute Multiple-Sclerosis. Journal of Clinical Pathology 1994: 47; 129-133.

(18). Proescholdt MA, Jacobson S, Tresser N, Oldfield EH,Merrill MJ. Vascular endothelial growth factor is expressed in multiple sclerosis plaques and can induce inflammatory lesions in experimental allergic encephalomyelitis rats. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 2002: 61; 914-925.

(19). Adams CWM, Poston RN, Buk SJ, Sidhu YS,Vipond H. Inflammatory Vasculitis In Multiple-Sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 1985: 69; 269-283.

(20). Tanaka R, Iwasaki Y,Koprowski H. Ultrastructural Studies Of Perivascular Cuffing Cells In Multiple-Sclerosis Brain. American Journal of Pathology 1975: 81; 467-478.

(21). Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, ve ark. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. New England Journal of Medicine 1998: 338; 278-285.

(22). Evangelou N, Konz D, Esiri MM, ve ark. Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. Brain 2000: 123; 1845-1849.

(23). Wattjes MP, Harzheim M, Kuhl CK, ve ark. Does high-field MR imaging have an influence on the classification of patients with clinically isolated syndromes according to current diagnostic mr imaging criteria for multiple sclerosis? AJNR Am J Neuroradiol 2006: 27; 1794-8.

(24). Simon JH, Li D, Traboulsee A, ve ark. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. AJNR Am J Neuroradiol 2006: 27; 455-61.

(25). Filippi M, Rovaris M, Capra R, ve ark. A multi-centre longitudinal study comparing the sensitivity of monthly MRI after standard and triple dose gadolinium-DTPA for monitoring disease activity in multiple sclerosis. Implications for phase II clinical trials. Brain 1998: 121 (Pt 10); 2011-20.

(26). Polman CH, Reingold SC, Edan G, ve ark. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005: 58; 840-6.

(27). Swanton JK, Rovira A, Tintore M, ve ark. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. Lancet Neurol 2007: 6; 677-86.

(28). Gupta A, Nair S, Schweitzer AD, ve ark. Neuroimaging of cerebrovascular disease in the aging brain. Aging Dis 2012: 3; 414-25.

(29). Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. J Magn Reson Imaging 1997: 7; 91-101.

(30). Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM,Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. Magn Reson Med 1990: 14; 249-65.

(31). Edelman RR, Mattle HP, Atkinson DJ, ve ark. Cerebral blood flow: assessment with dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging at 1.5 T. Radiology 1990: 176; 211-20.

(32). Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR,Weisskoff RM. MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. Magn Reson Med 1995: 34; 555-66.

(33). Roberts GW, Larson KB,Spaeth EE. The interpretation of mean transit time measurements for multiphase tissue systems. J Theor Biol 1973: 39; 447-75.

(34). Kiselev VG. Transverse relaxation effect of MRI contrast agents: a crucial issue for quantitative measurements of cerebral perfusion. J Magn Reson Imaging 2005: 22; 693-6.

(35). Latchaw RE. Cerebral perfusion imaging in acute stroke. J Vasc Interv Radiol 2004: 15; S29-46.

(36). Muller TB, Haraldseth O, Jones RA, ve ark. Combined perfusion and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a rat model of reversible middle cerebral artery occlusion. Stroke 1995: 26; 451-7; discussion 457-8.

(37). Yenari MA, de Crespigny A, Palmer JT, ve ark. Improved perfusion with rt-PA and hirulog in a rabbit model of embolic stroke. J Cereb Blood Flow Metab 1997: 17; 401-11.

(38). Barber PA, Darby DG, Desmond PM, ve ark. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion- and diffusion-weighted MRI. Neurology 1998: 51; 418-26.

(39). Warach S, Mosley M, Sorensen AG,Koroshetz W. Time course of diffusion imaging abnormalities in human stroke. Stroke 1996: 27; 1254-6.

(40). Baird AE, Austin MC, McKay WJ,Donnan GA. Sensitivity and specificity of 99mTc-HMPAO SPECT cerebral perfusion measurements during the first 48 hours for the localization of cerebral infarction. Stroke 1997: 28; 976-80.

(41). Firbank MJ, Colloby SJ, Burn DJ, McKeith IG,O'Brien JT. Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. NeuroImage 2003: 20; 1309-1319.

(42). Johnson NA, Jahng GH, Weiner MW, ve ark. Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: Initial experience. Radiology 2005: 234; 851-859.

(43). Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, ve ark. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. The Lancet Neurology 2008: 7; 615-625.

(44). Neema M, Stankiewicz J, Arora A, Guss ZD,Bakshi R. MRI in multiple sclerosis: what's inside the toolbox? Neurotherapeutics 2007: 4; 602-17.

(45). Miller DH, Thompson AJ,Filippi M. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. Journal of Neurology 2003: 250; 1407-1419.

(46). Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S,Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. Neurology 2007: 68; 634-42.

(47). Meier DS, Weiner HL,Guttmann CR. MR imaging intensity modeling of damage and repair in multiple sclerosis: relationship of short-term lesion recovery to progression and disability. AJNR Am J Neuroradiol 2007: 28; 1956-63.

(48). Duan Y, Hildenbrand PG, Sampat MP, ve ark. Segmentation of subtraction images for the measurement of lesion change in multiple sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol 2008: 29; 340-6.

(49). Bermel RA, Sharma J, Tjoa CW, Puli SR,Bakshi R. A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 2003: 208; 57-65.

(50). Lazeron RHC, de Sonneville LMJ, Scheltens P, Polman CH,Barkhof F. Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction. Multiple Sclerosis 2006: 12; 760-768.

(51). Morgen K, Sammer G, Courtney SM, ve ark. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. Neuroimage 2006: 30; 891-898.

(52). Prinster A, Quarantelli M, Orefice G, ve ark. Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. Neuroimage 2006: 29; 859-67.

(53). Nucifora PG, Verma R, Lee SK,Melhem ER. Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. Radiology 2007: 245; 367-84.

(54). Vellinga MM, Oude Engberink RD, Seewann A, ve ark. Pluriformity of inflammation in multiple sclerosis shown by ultra-small iron oxide particle enhancement. Brain 2008: 131; 800-7.

(55). Dousset V, Brochet B, Deloire MS, ve ark. MR imaging of relapsing multiple sclerosis patients using ultra-small-particle iron oxide and compared with gadolinium. AJNR Am J Neuroradiol 2006: 27; 1000-5.

(56). Wessig C, Bendszus M,Stoll G. In vivo visualization of focal demyelination in peripheral nerves by gadofluorine M-enhanced magnetic resonance imaging. Exp Neurol 2007: 204; 14-9.

(57). Helms G. Volume correction for edema in single-volume proton MR spectroscopy of contrast-enhancing multiple sclerosis lesions. Magn Reson Med 2001: 46; 256-63.

(58). Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, Nelson S,Pelletier D. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. Brain 2005: 128; 1016-25.

(59). Wolff SD,Balaban RS. Magnetization transfer imaging: practical aspects and clinical applications. Radiology 1994: 192; 593-9.

(60). van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, ve ark. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. Ann Neurol 1999: 46; 747-54.

(61). Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ,Miller DH. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. Ann Neurol 2004: 56; 407-15.

(62). Filippi M, Rocca MA, Martino G, Horsfield MA,Comi G. Magnetization transfer changes in the normal appearing white matter precede the appearance of enhancing lesions in patients with multiple sclerosis. Annals of Neurology 1998: 43; 809-814.

(63). Ge YL, Grossman RI, Udupa JK, ve ark. Magnetization transfer ratio histogram analysis of normal-appearing gray matter and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. Journal of Computer Assisted Tomography 2002: 26; 62-68.

(64). Filippi M, Iannucci G, Tortorella C, ve ark. Comparison of MS clinical phenotypes using conventional and magnetization transfer MRI. Neurology 1999: 52; 588-94.

(65). Audoin B, Guye M, Reuter F, ve ark. Structure of WM bundles constituting the working memory system in early multiple sclerosis: a quantitative DTI tractography study. Neuroimage 2007: 36; 1324-30.

(66). Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, ve ark. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. Nat Neurosci 2003: 6; 750-7.

(67). Ogawa S, Lee TM, Kay AR,Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A 1990: 87; 9868-72.

(68). Rocca MA,Filippi M. Functional MRI in multiple sclerosis. J Neuroimaging 2007: 17 Suppl 1; 36S-41S.

(69). Rocca MA, Colombo B, Falini A, ve ark. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. Lancet Neurol 2005: 4; 618-26.

(70). Ge YL, Law M, Johnson G, ve ark. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: Characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. American Journal of Neuroradiology 2005: 26; 1539-1547.

(71). Adhya S, Johnson G, Herbert J, ve ark. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. Neuroimage 2006: 33; 1029-35.

(72). Wang J, Alsop DC, Li L, ve ark. Comparison of quantitative perfusion imaging using arterial spin labeling at 1.5 and 4.0 Tesla. Magn Reson Med 2002: 48; 242-54.

(73). Kurtzke JF. Rating Neurologic Impairment In Multiple-Sclerosis - An Expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology 1983: 33; 1444-1452.

(74). Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, ve ark. Interrater And Intrarater Scoring Agreement Using Grades 1.0 To 3.5 Of The Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology 1992: 42; 859-863.

(75). Noseworthy JH, Vandervoort MK, Wong CJ,Ebers GC. Interrater Variability With The Expanded Disability Status Scale (Edss) And Functional-Systems (Fs) In A Multiple-Sclerosis Clinical-Trial. Neurology 1990: 40; 971-975.

(76). Balcer LJ. Clinical outcome measures for research in multiple sclerosis. J Neuroophthalmol 2001: 21; 296-301.

(77). Wingerchuk DM, Noseworthy JH,Weinshenker BG. Clinical outcome measures and rating scales in multiple sclerosis trials. Mayo Clinic Proceedings 1997: 72; 1070-1079.

(78). Willoughby EW,Paty DW. Scales For Rating Impairment In Multiple-Sclerosis - A Critique. Neurology 1988: 38; 1793-1798.

(79). Rudick R, Antel J, Confavreux C, ve ark. Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. Annals of Neurology 1996: 40; 469-479.

(80). Rudick R, Antel J, Confavreux C, ve ark. Recommendations from the national multiple sclerosis society clinical outcomes assessment task force. Annals of Neurology 1997: 42; 379-382.

(81). Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, ve ark. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain 1999: 122; 871-882.

(82). Fischer JS, LaRocca NG, Miller DM, ve ark. Recent developments in the assessment of quality of life in Multiple Sclerosis (MS). Multiple Sclerosis Journal 1999: 5; 251-259.

(83). Chang L, Ernst T, Leonido-Yee M,Speck O. Perfusion MRI detects rCBF abnormalities in early stages of HIV-cognitive motor complex. Neurology 2000: 54; 389-396.

(84). Rashid W, Parkes LM, Ingle GT, ve ark. Abnormalities of cerebral perfusion in multiple sclerosis. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2004: 75; 1288-1293.

(85). Warach S, Dashe JF,Edelman RR. Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis. J Cereb Blood Flow Metab 1996: 16; 53-9.

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

Kognitif Bozukluğun Eşlik Ettiği Multipl Sklerozlu Hastalarda Perfüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme

Dr. Ahmet YALÇIN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 29.07.2008

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 25.01.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 25.01.2013

Tez Yöneticisi : Doç.Dr.Suat EREN

Doç.Dr.Suat EREN'in tez yöneticiliğinde Dr. Ahmet YALÇIN'ın hazırlamış olduğu "Kognitif Bozukluğun Eşlik Ettiği Multipl Sklerozlu Hastalarda Perfüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme"

konulu tezi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinin hazırlamış olduğu tez yazım kurallarına biçimsel olarak uygundur.

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Akın LEVENT

Jüri Üyesi : Prof.Dr.Abdulmecit KANTARCI

Jüri Üyesi : Doç.Dr.Suat EREN

Jüri Üyesi : Doç.Dr.Bedri SEVEN

Anabilim Dalı Başkanı : Prof.Dr.Adnan OKUR

OCAK 2013
ERZURUM