

## GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin kronik, inflamatuvar ve demyelinizan bir hastalığıdır.<sup>1</sup> MS hastalarının tanısının konulması aşamasında ve hastalığın progresyonunun izlenmesinde beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) önemli katkılar sağlamıştır.<sup>2</sup> Bu incelemenin amacı, hastalığın farklı zamanlarda farklı yerleri etkilediğini göstermektir. Konvansiyonel MRG MS tanısının konmasında, hastalığın aktivitesinin izleminde ve klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılır.<sup>3</sup> Ancak konvansiyonel MRG ile klinik bulgular arasındaki ilişki net değildir. Bunun nedeni de MS'deki heterojen patolojik maddelere konvansiyonel MRG'nin özgüllüğünün yetersiz olmasıdır.<sup>4</sup> Modern niceliksel MRG teknikleri bu yönlerden konvansiyonel MRG'den üstündür. Özellikle son yıllarda uygulamaya kazanılmış olan difüzyon ağırlıklı MRG (DA-MRG) teknikleri MS'de aktif plak tanımlaması yanında, bu lezyonları iskemik lezyonlardan da

objektif verilerle ayırt edebilme şansını vermektedir.<sup>5-9</sup> Bu çalışmada MS olgularında, plaklar ve normal görünümlü beyaz cevherdeki difüzyon değişiklikleri araştırılmıştır.

## HASTALAR ve METOD

Bu çalışmaya Ekim 2000-Ocak 2005 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz Polikliniğine başvuran, Mc Donald's kriterlerine<sup>10</sup> göre MS tanısı alan ve MS polikliniğinde takibine devam edilen 45 hasta alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, başlangıç bulguları, nörolojik muayene bulguları, takip süreleri, kullandıkları tedaviler ve toplam atak sayıları saptandı. Hastalar kliniklerine göre relapsing remitting, primer progresif ve sekonder progresif olarak üç alt gruba ayrıldı. Relaps veya remisyonda olmalarına göre de sınıflandırıldılar. Tüm hastalardan çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı. MS polikliniğimizde değerlendirilmeyen ve nörolojik muayenesi yapılmayan, EDSS'si 6'nın üstünde olan, başka nörolojik hastalığı olan, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu doldurmamayan ve MRG için klostrofobisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Remisyonda veya relapstaki tüm MS hastalarının beyin MR incelemeleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında yapıldı ve değerlendirildi. Kranial MR incelemede PD-T2 transvers, T2 sagittal, T2 flair transvers, difüzyon ağırlıklı MR ve ADC haritası, Heavy IR-T1 transvers, T1 transvers, post-kontrast T1 transvers görüntülemelerdeki lezyon sayısı, tüm sekanslarda görülme oranları, kontrastlanma özellikleri değerlendirildi. Difüzyon ağırlıklı MR ve ADC haritasında lezyonların görünüm özellikleri belirlendi. Atak dönemindeki olguların beyin MRG'leri pulse kortikosteroid başlanmadan önce yapıldı.

MR incelemesi, 1,5 tesla gücünde süper iletken magnet (Magnetom Symphony Class Metro,

Siemens, Almanya) MR cihazında 6 kanallı standart kafa sargısı ile; değişik görüntüleme alanı (FOV) ve matriks büyüklüğü kullanılmak suretiyle, her bir sekansta ortalama 20 görüntü elde edilerek yapıldı. Hastalar herhangi bir ön hazırlık yapılmadan, supin pozisyonunda ve baş tarafı magnet içinde önde olacak şekilde yatırıldı. İlk önce lokalizasyon için 9 saniye süren T1 kesitler üç düzlemde (aksiyel, koronal ve sagittal) elde edildi. Bu görüntüler üzerinden uygun açı verilerek; sagittal düzlemde T2 SE görüntüler, transvers düzlemde PD, T2 SE ve FLAIR görüntüler, koronal ve transvers düzlemde paramanyetik kontrast madde (Gadolinium, Omniscan) öncesi ve sonrası T1 SE görüntüler elde edildi. Transvers düzlemde yapılan PD ve T2 ağırlıklı incelemeler ikili eko (double eko) yöntemi kullanılarak yapıldı. Aksiyel ve koronal kesitler, anterior ve posterior kommissürü birleştiren çizgiye paralel ve dikey olarak uygulandı. Paramanyetik kontrast madde 0,1 mmol/kg standart dozda uygulanmış olup akut lezyonlardaki kontrastlanma paternini daha iyi göstermesi sebebiyle kontrastlı T1 SE görüntüler magnetizasyon transfer tekniği kullanılarak elde edildi.

FLAIR inceleme için kullanılan parametreler şunlardı: TR: 9000 msn, TE: 114 msn, TI: 2500 msn, NEX: 2, matriks: 179x256, FOV: 20 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit aralığı: 1 mm, toplam tarama süresi: 4 dakika 32 saniye.

PD ve T2 ikili eko inceleme için kullanılan parametreler şunlardı; TR: 3270 msn, TE<sub>1</sub>: 14 msn, TE<sub>2</sub>: 86 msn, NEX: 2, matriks: 179x256, FOV: 18,5 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit aralığı: 1,5 mm, toplam tarama süresi: 4 dakika.

T2 ağırlıklı inceleme için kullanılan parametreler şunlardı; TR: 5710 msn, TE: 103 msn, NEX: 2, matriks: 203x256, FOV: 22 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit aralığı: 0,5 mm, toplam tarama süresi: 53 saniye.

T1 ağırlıklı inceleme için kullanılan parametreler şunlardı; TR: 500 msn, TE: 7,7 msn, NEX: 2, matriks:

256x256, FOV: 24 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit aralığı: 1 mm, toplam tarama süresi: 4 dakika 20 saniye.

Difüzyon MR görüntüleme "single shot" SE T2 EPG sekansı kullanılarak gerçekleştirildi. İnceleme b-değeri katsayısı 0,500 ve 1000 sn./mm<sup>2</sup> olacak şekilde yapıldı. İlk olarak EP T2 (b=0 sn./mm<sup>2</sup>) görüntüler elde edildi. Daha sonra inceleme her üç düzlemde eş zamanlı olarak difüzyon gradiyentlerinin (b=500 ve b=1000 sn./mm<sup>2</sup>) eklenmesiyle 3 kez tekrarlandı ve exponential "trace" görüntüler elde edildi. Sonuçta T2 (b=0 sn./mm<sup>2</sup>) görüntü, DAG (b=500 ve b=1000 sn./mm<sup>2</sup>) ve ADC (b1000-b0) haritası olmak üzere toplam 4 görüntü kümesi elde edildi.

DAG için kullanılan parametreler; TR: 3400 msn, TE: 94 msn, NEX: 3, matriks: 128x128, FOV: 23 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit aralığı: 1,5 mm, toplam tarama süresi: 1 dakika 16 saniye.

Lezyonlar önce transvers PD, T2 SE ve FLAIR görüntülerde lokalize edildi. Daha sonra T1 incelemedeki görünümüne göre isointens ve hipointens (kara delik) olarak sınıflandırılan lezyonlar, kontrastlı T1 görüntülerde kontrastlanma gösterip göstermemesine göre akut ve kronik MS plakları olarak iki gruba ayrıldı.

Elde edilen DA-MRG'lerde çalışma kriterlerine uyan lezyonların difüzyon değişiklikleri önce niteliksel olarak değerlendirildi. Niteliksel incelemede, difüzyon ağırlıklı "trace" ve ADC görüntülerde lezyonların sinyal intensiteleri, normal beyin parankimi ve BOS ile karşılaştırıldı. Difüzyon ağırlıklı "exponential" ve "trace" görüntüler birlikte değerlendirilerek lezyon alanlarında görülen intensite değişikliklerinin nedeni açıklanmaya çalışıldı.

DA-MRG'lerde niceliksel değerlendirilme için önce çalışmaya dâhil edilen hastalarda tespit edilen lezyonlar T2 görüntülerde lokalize edildi. Daha sonra lezyonların ve normal görünümlü beyaz cevher

(NGBC) alanlarının ADC değerlerinin ortalaması ve standart sapmasını hesaplayabilmek için sirküler ROI (region of interest)'lar, difüzyon T2 ( $b=0$  sn./mm<sup>2</sup>), b500 ve b1000 sn./mm<sup>2</sup> katsayılı DAG görüntüleri üzerine yerleştirildi. NGBC alanlarının ADC değerlerini hesaplamak için bu ROI'lar seçilmiş dört beyaz madde alanına (frontal, parietal, temporal ve oksipital) elle yerleştirildi. Ölçüm yapılan lezyonlarda, ilgilenilen her bir alana ROI'lar elle yerleştirildi. Kısmi hacim artefaktına bağlı oluşabilecek SI'nın inhomojenizasyonuna engel olmak için her bir ROI 18 piksel/58 mm<sup>2</sup> (piksel boyutu 1,8x1,8 mm) olarak belirlendi. Bu amaçla 5 mm'den küçük lezyonlar difüzyon değerlendirmesi için dikkate alınmadı. Frontal sinüs ve temporal kemik gibi artefakt oluşturabilecek alanlara yakın lezyonlardan elde edilen ROI değerleri çalışmaya dâhil edilmedi. Seçilen lezyon alanının altından ve üstünden geçen kesitlerin, NGBC alanı ve BOS içermemesine özen gösterildi. Elde edilen SI'ların doğal logaritmasının Stejskal ve Taner eşitliğine doğrusal yerleştirilmesi ile ADC değerleri hesaplandı.

Çalışma sonunda elde edilen veriler "SPSS for Windows 10.0" istatistik paket programına aktarılarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı kontrol edildi. Normal dağılıma uyanların karşılaştırılmasında parametrik istatistik yöntemler, uymayanların karşılaştırılmasında ise non-parametrik istatistik yöntemler kullanıldı.

Hasta grubunda klinik forma göre; kranial MRG'deki toplam lezyon sayısı, normal görünümü beyaz cevher ve T1 lezyonlardaki ADC ortalama değerleri arasındaki farklılığın belirlenmesinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Hastalık süresi ile kranial MRG özellikleri arasındaki ilişkinin saptanmasında Spearman korelasyon testi kullanıldı. P değeri 0,05 ve üzeri ise anlamsız, 0,05'in altı ise anlamlı, 0,001'in altı çok anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların 25'i kadın, 20'si erkek, yaş ortalaması  $36,04\pm 8,90$ 'dı. Hastaların hastalık süreleri bir yıl ile 20 yıl arasında değişkenlik göstermekte olup ortalama hastalık süresi  $5,16\pm 4,45$  yıldır. Hasta grubunda klinik seyir boyunca ortalama atak sayısı  $2,60\pm 1,36$ 'ydı. Hastaların 30'u RRMS (%66,7), 9'u SPMS (%20), 6'sı PPMS'ydiler (%13,3). Relapsing formdaki MS olgularının 14'ü atak dönemlerinde çalışmaya alındı. Hastaların klinik seyri boyunca etkilenen toplam nörolojik sistem sayısı ortalama  $3,022\pm 0,941$ 'di. Hastaların EDSS'leri bir ile altı arasında değişmekte olup ortalama EDSS  $2,82\pm 1,18$ 'di. Hastaların 28'inde daha önce puls kortikosteroid kullanılmıştı.

Kranial MRG'deki ortalama toplam lezyon sayısı  $17,07\pm 7,94$ , periventriküler beyaz cevher ortalama lezyon sayısı  $10,07\pm 4,43$ , hipointens lezyon sayısı  $11,53\pm 6,34$ , akut lezyon sayısı  $0,73\pm 1,62$ 'ydi. Klinik formlar arasında ortalama lezyon sayısı PPMS'de daha az olmakla birlikte gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). T1 hipointens lezyonların ortalama ADC değeri  $1,118\pm 0,15\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn., T1 izointens lezyonların ise  $0,985\pm 0,15\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn. olarak hesaplandı. Akut lezyonlardan ölçülen ortalama ADC değeri  $1,062\pm 0,15\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn., normal görünümü beyaz cevherden ölçülen ortalama ADC değeri ise  $0,801\pm 0,15\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn.ydi (Tablo 1).

**Tablo 1.** MS olgularının kranial MRG'lerindeki ortalama lezyon sayısı ve difüzyon MRG'deki ortalama ADC değerleri

MRG özellikleri	Minimum	Maximum	Ort±SD
Toplam lezyon	5	42	17,07±7,94
Periventriküler	3	22	10,07±4,43
Sentrum semiovale	2	20	5,8±4,26
Korpus kallozum	0	2	0,51±0,73
Beyin sapı	0	3	0,67±0,98
Hipointens lezyon	2	33	11,53±6,34
Akut lezyon	0	9	0,73±1,62
NGBC ADC ( $\pm 0,15\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn.)	0,77	0,85	0,801
AADC ( $\pm 0,15\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn.)	0,96	1,115	1,062
T1 izointens ADC ( $\pm 0,15\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn.)	0,92	1,114	0,985
T1 hipointens ADC ( $\pm 0,15\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn.)	0,97	1,119	1,118

Klinik formlarda, normal görünümlü beyaz cevherden ölçülen ortalama ADC değerleri RRMS'de  $0,79 \pm 0,15 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn., PPMS'de  $0,8 \pm 0,15 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn., SPMS'de  $0,82 \pm 0,15 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn. bulundu. Klinik formlar arasındaki normal görünümlü beyaz cevherden ölçülen ortalama ADC değeri farklılığı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). T1 izointens lezyonlardan ölçülen ortalama ADC değeri, RRMS'de  $0,97 \pm 0,15 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn., PPMS'de  $0,98 \pm 0,15 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn., SPMS'de  $0,99 \pm 0,15 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn. olup gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). T1 hipointens lezyonlardan ölçülen ortalama ADC değeri, RRMS'de  $1,106 \pm 0,15 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn., PPMS'de  $1,119 \pm 0,15 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn., SPMS'de  $1,132 \pm 0,15 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn. bulundu ve gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 2).

Hastalık süresi ile T1 hipointens lezyon sayısı, T1 hipointens lezyonların ortalama ADC değeri ve normal görünümlü beyaz cevherden ölçülen ortalama ADC değerleri arasında olumlu yönde, güçlü, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ( $p < 0,05$ ).

## TARTIŞMA

Konvansiyonel MRG MS tanısının konmasında, hastalığın aktivitesinin izleminde ve klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılır. Ancak konvansiyonel MRG ile klinik bulgular arasındaki ilişki net değildir. Bunun nedeni de MS'deki heterojen patolojik maddelere konvansiyonel MRG'nin özgüllüğünün yetersiz olmasıdır.<sup>8,11,12</sup> Modern niceliksel MRG teknikleri bu yönlerden konvansiyonel MRG'den üstündür. Günümüzde MRG teknolojisinde ulaşılan yeni görüntüleme teknikleri, MS tanısında aktif ve aktif olmayan lezyonları da

ayırt edebilecek son derece duyarlılığı yüksek bilgilere ulaşma şansını da sunmaktadır. Özellikle son yıllarda uygulamaya kazanılmış olan difüzyon ağırlıklı MRG (DA-MRG) teknikleri MS'de aktif plak tanımlaması yanında, bu lezyonları iskemik lezyonlardan da objektif verilerle ayırt edebilme şansını vermektedir.<sup>13-15</sup> DA-MRG tekniği, mikroskobik düzeyde su moleküllerinde görülen fizyolojik hareketlerin (Brownian hareketi) görüntülenmesi esasına dayanmaktadır.<sup>16</sup> Normal dokuda su moleküllerinin gösterdiği bu sabit fizyolojik hareket, hücre metabolizmasındaki değişikliğe paralel olarak bozulmakta, yani kaybolmaktadır. Normalde su moleküllerinin üç uzaysal düzlemde yapmakta olduğu bu difüzyon hareketi, görünen difüzyon katsayısının (Apparent Diffusion Coefficient: ADC) haritalarının DA-MRG tekniği ile ölçülebilmesine olanak tanımaktadır.<sup>16,17</sup> MS olgularında yapılan DA-MRG incelemelerinde plaklarda difüzyon artışı saptanmıştır.<sup>14,15,18</sup> Bu alanlar DA-MRG kesitlerinde fokal hiperintens alanlar olarak izlenirler. Yine, yapılan araştırmalar difüzyon artışının gliotik doku değişikliğini temsil ettiğini ortaya koymaktadır. Ancak ilginç olan, MS'li hastalarda normal görünen beyaz cevherin DA-MRG incelemelerinde patolojik sinyaller barındırdığının saptanmış olmasıdır.<sup>5,19-21</sup> Rutin MRG incelemelerinde lezyon görüntülenmemekle birlikte, mikroskobik olarak lezyon gelişmekte olan alanlarda DA-MRG ile elde edilen görüntülerde difüzyon artışı tespit edilmiştir. Bu hastalarda bir yıl süre ile yapılan aylık seri MR incelemelerinde ADC görüntülerinde sürekli bir sinyal artışı tespit edilmiş, rutin incelemelerde bu alanlarda lezyonlar görünür olduğunda, paramanyetik kontrast madde tutan aktif lezyonların ise ADC görüntülerinde yüksek sinyallerin aniden kaybolarak bu alanların hipointens görünüm kazandığı dikkat çekmiştir.<sup>21</sup> Bu veriler, aktif lezyonlarda gelişen doku hasarını yansıttığını ve şiddetli kan-beyin bariyeri yıkımını temsil

**Tablo 2.** MS klinik alt gruplarında ortalama ADC değerleri

	RRMS	PPMS	SPMS	X <sup>2</sup>	p
NGBC ADC ( $\pm 0,15 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn.)	0,79	0,8	0,82	10,3	<0,05
T1 izointens ADC ( $\pm 0,15 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn.)	0,97	0,98	0,99	0,06	>0,05
T1 hipointens ADC ( $\pm 0,15 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn.)	1,106	1,119	1,132	11,6	<0,05

ettiğini göstermektedir. DA-MRG'nin bu özellikleri ile MS hastalarının izleminde potansiyel lezyonların tanımlanması ve bu doğrultuda tedavi planlaması ile hastaların olası sekellerden korunmasında ciddi rol oynayabileceğine inanılmaktadır.

DA-MRG, T1 ve T2 özellikleri dışındaki mekanizmaları kullanarak, dokuların mikroskopik düzeyde hem araştırma hem de klinik amaçlar için incelenmesini sağlayan bir tanı yöntemidir. Bu teknikte görüntü kontrastının kaynağı su moleküllerinin hareketi olup bu hareket beyinde oluşan herhangi bir hasar durumunda değişime uğramaktadır. Çoğunlukla beyinde kullanılmakta olup özellikle de yüksek duyarlılığından ötürü akut inmenin erken tanısında ilk dakikalardan itibaren çok büyük rol oynamaktadır. Bunun dışında MS gibi demyelinizan hastalıklarda patolojinin şiddeti ve yaygınlığının in vivo olarak ölçülmesinde kullanılması da giderek yaygınlaşmaktadır. MS'nin patolojik elemanları beyin, optik sinir veya omurilikteki suyun moleküler hareketine karşı yapısal bariyerlerin geometrisini ve permeabilitesini değiştiren bir potansiyele sahiptir.<sup>22</sup> Bundan dolayı MS'de yapısal hasarın ölçülmesinde kullanılabilen ümit verici bir MR tekniğidir. Demyelinizasyonun boyutu, yaygınlığı ve miyelinli yollar ile ilişkisini göstermede de faydalı bir yöntemdir.

DA-MRG için gerekli cihazın özellikleri: DA-MRG için iki temel ihtiyaç vardır. Birincisi güçlü ve hatasız gradiyent aksamı, ikincisi ise görüntüleme yönteminin hasta hareketine karşı duyarsız olmasıdır. İkinci şartı sağlamak için ya navigatör teknikler ile hareket artefaktlarını düzeltmek, ayrıca kardiyak gating yapmak veya ekoplanar görüntüleme (EPG) ile hareket artefaktlarından kaçınmak gerekir. EPG'de bile hastanın kafasını oynatmamasına dikkat edilmelidir. Hızlı görüntüleme tekniklerinin önemli bir dezavantajı sinyal/gürültü oranlarının zayıf, rezolüsyonlarının düşük olmasıdır. Ayrıca gradiyent-eko tekniğinde olduğu gibi sinüs ve kemik komşuluklarında görüntü distorsiyonları önemli bir problemdir.<sup>5,7,15</sup> Ekoplanar sistemler güçlü gradiyent donanım, geniş bant

aralığı ve güçlü işlemci özellikleri ile alışlagelmiş sistemlere göre hem hız olarak hem de özellikle kantitatif ölçümlerde daha üstündür. Ancak alışlagelmiş sistemlerde de bazı yardımcı teknikler kullanılarak başarılı sonuçlar alınmaktadır.

DA-MRG'nin en önemli dezavantajı serebral yapılarda anatomik detayın konvansiyonel sekanslara göre yetersiz olarak gösterilmesidir.<sup>16,21</sup> Bu durum sekansın çok güçlü gradiyentler gerektirmesi ve sinyal-gürültü oranının yeterli düzeyde olmamasından kaynaklanır. EPG sekansından kaynaklanan, özellikle kafa tabanı düzeyinde izlenen, paranazal sinüsler ve temporal kemiklere yakın anatomik distorsiyon artefaktları görüntülerde bozulmaya yol açmaktadır. Ancak bu artefaktlar kemik-hava ara yüzeyinde izlendiğinden tanınması kolaydır. Özellikle premeduller ve prepontin sisternalar düzeyinde bu artefakt belirgin olarak izlenir.

MS'de difüzyon ağırlıklı MRG kullanımıyla ilgili ilk bildiri 1992 yılında Larsson ve arkadaşları tarafından sunulmuştur.<sup>9</sup> Bu çalışmada, T2'de görülebilen lezyonlarda difüzyon artışı görülmüştür. Daha sonra yapılan tüm çalışmalarda T2'de görülen lezyonlarda benzer şekilde difüzyon artışının olduğu bildirilmiştir. Takip eden çalışmalarda klinik formlar arasındaki farklılığın belirlenebilmesi amacıyla difüzyon MRG kullanılmıştır. İlk olarak Horsfield ve arkadaşları benign MS ve sekonder progressif MS'lilerde yaptıkları çalışmalarında her iki grup arasında difüzyon açısından farklılık bulamamıştır.<sup>23</sup> Bu çalışmadan sonra RRMS ve SPMS karşılaştırmasının yapıldığı çalışmalarda dikkate değer farklılıklar görülmüştür. Scanderbeg ve arkadaşları RRMS'lilerle karşılaştırıldığında, SPMS olgularındaki lezyonlarda %50 oranında daha fazla difüzyon artışının olduğunu göstermiştir.<sup>18</sup> Nusbaum ve arkadaşları da bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde SPMS olgularında difüzyon artışının anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir.<sup>24</sup> Difüzyon parametreleri ile patolojik bulguların karşılaştırmasının yapıldığı post-mortem çalışma olmamakla birlikte, diğer MR teknikleri kullanılarak difüzyon artışının olduğu bölgelerde şiddetli aksonal hasarın olduğunun

gösterilebildiği çalışmalar vardır.<sup>26</sup> Ayrıca MRG'de T1'deki hipointens lezyonlar destrüktif patolojiyi yansıtmakta olup bu bölgelerde difüzyonun oldukça fazla arttığı gösterilmiştir.<sup>25,27</sup> Bizim hasta grubumuzda T1 izointens ve T1 hipointens lezyonlardan yapılan ADC ölçümleri sonucunda T1 izointens lezyonlardan yapılan ölçümlerde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken, T1 hipointens lezyonlardan yapılan ölçümlerde SPMS grubunda lezyonlardaki difüzyon artışının diğer gruplara göre anlamlı oranda yüksek olduğu görülmüştür. En fazla difüzyon artışı ise RRMS grubundaki olguların akut lezyonlarından kaydedilmiştir.

MRG'de T2 ve T1'de görülen lezyonlarda difüzyon artışının gösterildiği çalışmalarla birlikte, MS olguları ile sağlıklı grubun karşılaştırıldığı çalışmalarda, MS olgularında normal görünümü beyaz cevherde %4-8 oranında difüzyon artışının olduğu görülmüştür.<sup>20,26</sup> Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, MS'nin sadece plak olan alanları değil mikroskobik düzeyde NGBM alanlarını da etkileyen difüz beyaz cevher hastalığı olduğu varsayımı genel kabul gören yaklaşımdır. Bu bulgu MS'nin multifokal natürde difüz bir beyaz cevher hastalığı olduğunu desteklemektedir. MS'de su difüzyonuyla ilgili yapılan tüm çalışmalarda normal görünümü beyaz cevher ADC değerleri, sağlıklı kontrol gruplarından daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar normal görünümü beyaz cevherde suyun moleküler difüzyonunu engelleyen yapıların organizasyonunun bozulduğunu ve net bir kayıp olduğunu göstermesine rağmen, bu bulguların muhtemel patolojik alt yapıları henüz tanımlanamamıştır. MS olgularının sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmalarda Christansen ve arkadaşları %8,45, Werring ve arkadaşları %4,76, Horsfield ve arkadaşları %12,7, Bammer ve arkadaşları %3,45, Flippi ve arkadaşları ise %12,9 oranında normal görünümü beyaz cevherde difüzyon artışı olduğunu göstermiştir.<sup>28,29,7,5,20</sup> Normal görünümü beyaz cevherdeki difüzyon artışı, bu bölgelerde görülen bir lezyon olmasa da histopatolojik düzeyde etkilenmenin olduğunu ve bu bölgelerde klinik

seyir esnasında yeni görünebilir lezyonların oluşabileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgular ışığında MS'nin beyaz cevheri difüz olarak etkileyen demyelinizan bir hastalık olduğu söylenebilir. Buna rağmen bu bulgular ile sadece hastalığın patolojik alt yapısı üzerinde tam bir yorum yapılamaz. MS'li hastaların normal görünümü beyaz cevherlerinde difüz astrositik hiperplazi, yama tarzı ödem, perivasküler infiltrasyon, gliosis, zayıf anormal myelin ve aksonal kayıp gibi bazı değişikliklerin olduğu bilinmektedir.<sup>12</sup> Tüm bu olaylar sonucunda myelin ve akson kaybı su difüzyonunu artırıyor olmalıdır. Belki inflamatuvar değişiklikler ve gliosis potansiyel olarak su difüzyon hareketini sınırlayabilir. Biz normal görünümü beyaz cevherdeki ADC artışında myelin ve akson kaybının en büyük rolü olduğuna inanıyoruz. Post-mortem ve MRS çalışmalarının sonuçları MS'li hastaların normal görünümü beyaz cevherlerinde doku yıkımı olduğunu desteklemektedir ve bu da hastaların klinik durumunu etkiliyor olabilir. Enteresan olarak bazı anormalliklerin ve difüzyon değişikliklerinin korpus kallosum, internal kapsül, periventriküler ve subkortikal alanlarda daha şiddetli olduğu görülmektedir. Bu bölgelerde makroskobik olarak da MS lezyonları lokalize edilmektedir. Çalışmamızda normal görünümü beyaz cevherlerden elde edilen ADC değerlerinde artış olduğu görülmüştür. Tüm klinik formlarda artış olmakla birlikte, SPMS'deki artış diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Scanderbeg ve arkadaşlarının çalışmasında, normal görünümü beyaz cevherden elde edilen ortalama ADC değerlerinin sağlıklı kontrol grubunda  $0,732 \pm 0,02 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn.}$ , RRMS hastalarının plaklarında  $0,951 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn.}$ , SPMS hastalarının plaklarında ise  $1,445 \pm 0,129 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn.}$  olarak hesaplanmıştır.<sup>18</sup> Ayrıca bu çalışmada ADC değeri ile EDSS skoru ve hastalık süresi arasında pozitif korelasyon, T1 görüntülerdeki lezyonların sinyal intensitesi ile negatif korelasyon bulundu. SPMS'li hastalarda ADC değerlerinin yüksek olmasının hastalık süresinin anlamlı derecede uzun

olmasına bağlı olabileceği sonucuna varıldı. Bu çalışma hastalığın farklı tipleri olan RRMS ve SPMS'nin ayırımlarının yapılmasında, plaklardan yapılan ölçümlerle hesaplanan ADC değerlerinin kullanılabilmesini göstermektedir. Ayrıca bu parametre klinik durumla olduğu kadar T1 görüntülerdeki lezyon intensitesiyle de koreledir. Filippi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, MS olgularında normal görünümü beyaz cevher alanlarından yapılan ölçümlerle hesaplanan ADC değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.<sup>20</sup> Normal görünümü beyaz cevher alanları ile karşılaştırıldığında plakların ADC değerleri anlamlı derecede yüksekti. Kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonlar arasında ADC değerleri arasında anlamlı fark yokken, T1 hipointens lezyonların ADC değerleri T1 izointens lezyonlardan anlamlı derecede yüksekti. Bu çalışmaya dâhil edilen hastalar bir yıldır immunosupresif veya immunomodülatuvar tedavi kullanmamışlardı. Ayrıca çalışmadan önceki üç ayda atak geçirmemiş ve steroid tedavisi almamışlardı. Normal görünümü beyaz cevher alanlarının ADC değeri  $0,821 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn.}$ , kontrol beyaz madde alanlarının  $0,727 \pm 0,09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn.}$  ydi. Ayrıca tüm plaklardan yapılan ölçümlerde ADC değeri  $1,085 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn.}$  olarak hesaplandı ve bu anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,001$ ).

Ortalama ADC değerleri MS lezyonlarında oldukça değişkendir ve normal görünümü beyaz cevherden daha yüksektir. Bu MS lezyonlarında görülen doku hasarının değişik derecelerde olduğunu göstermektedir. MS'nin bir hayvan modeli olan EAE'de difüzyon değişiklikleri üç çalışmayla araştırılmıştır. Beş maymunda yapılan bir çalışmada T2 görüntülerde lezyonlar görülmeden önce, DA-MRG'de bu bölgelerde sinyal intensitesinin ve ADC değerlerinin arttığı tespit edilmiştir. On altı maymunda yapılan diğer bir çalışmada, akut ve kronik lezyonlarda DAG ölçümleri yapılmış ve kronik lezyonlar ile karşılaştırdıklarında akut lezyonların anizotropilerini korudukları görülmüştür. Bu da farklı patolojik alt yapılardan kaynaklanan su

difüzyonundaki değişikliklerin ölçülmesine dayanan DAG'yi ümit verici bir duruma getirmiştir. Lewis farelerinde kronik EAE'yi indüklemekten önce ve indükledikten sonra ADC değerlerinin ölçüldüğü bir çalışmada, klinik bozukluğun şiddeti ve beyaz madde ADC değerleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Çalışmamızda akut ve kronik lezyonlarda değişik ADC değerlerinin hesaplanmış olması lezyonların suyun moleküler hareketi üzerine farklı etkileri olan oldukça heterojen patolojik elemanlardan oluştuğu yönündeki genel kabulü desteklemektedir. En yüksek ADC değerleri T1 hipointens lezyonlarda ölçülmüştür. Diğer bazı çalışmalarda, SPMS'li hastaların hastalık ilerlemesiyle korele olarak ve şiddetli doku kaybında T1 hipointens lezyonların böyle yüksek ADC değerlerine sahip olduğu görülmüştür. DAG değişiklikleri ve histopatolojik karakteristiklerin korelasyonu için post-mortem çalışmalara ihtiyaç duyulsa da T1 hipointens lezyonların en yüksek ADC değerlerine sahip olduğu yönündeki gözlemler, MS'de artmış ADC'nin aksonal kayıp ve demyelinizasyonun patolojik altyapısını oluşturduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızdaki tüm olguların DA-MRG'sinde kronik lezyon, akut lezyon ve normal görünümü beyaz cevherde difüzyon artışı olduğu görüldü. Akut lezyonlardan ölçülen ortalama ADC değeri  $1,062 \pm 0,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn.}$ , T1 hipointens lezyonların ortalama ADC değeri  $1,118 \pm 0,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn.}$ , T1 izointens lezyonların ise  $0,985 \pm 0,12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn.}$  olarak hesaplandı. T1 hipointens lezyonların ve akut lezyonların ADC değerlerinin anlamlı derecede yüksek olması, bu lezyonlarda oluşan doku hasarının daha fazla olduğunu ortaya çıkaran önemli bir bulgu olarak değerlendirildi.

Klinik olarak kesin MS tanısı alan hastalarda MRG pozitifliği %85-95 oranına ulaşabildiğinden, MRG tanısının standart tetkiklerinden biri olarak rutine girmiştir.<sup>26</sup> MRG'deki gelişmelere karşın, MS tanısı, hala klinik gözlem ve tecrübeye dayanmaktadır. Yapılacak hataların sonucunda gereksiz tedavi,

tedavisiz kalan hastalarda progresyonun gelişmesi gibi sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. MRG'nin uygulanması ve MS tanısında kullanımı ile ilgili uzun dönem çalışmalar ve MRG kullanım standardizasyonu gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Bammer R, Augustin M, Strasser-Fuch S, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2000;44:583-591.
  2. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Current Opinion in Neurology* 2002;15:239-245.
  3. Barkhof F, Jan-Hein TMW, Flippi M, et al. T1 hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: effect of interferon beta-1b treatment. *Brain* 2001;124:1396-1402.
  4. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000;123:1174-1183.
  5. Caramia F, Pantona P, Di Legge S, et al. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging* 2002;20(5):383-388.
  6. Cercignani M, Lanucci G, Rocca MA, et al. Pathologic damage in MS assessed by diffusion-weighted and magnetization transfer MRI. *Neurology* 2000;54:1139-1144.
  7. Christiansen P, Gideon P, Thomsen C, et al. Increased water self-diffusion in chronic plaques and in apparently normal white matter in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1993;87:195-199.
  8. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430-1438.
  9. Domzal TM. Multiple sclerosis-certain clinical and diagnostic problems. *Neurol Neurochir Pol.* 1999;32:61-64.
  10. Droogan AG, Clark CA, Werring DJ, et al. Comparison of MS clinical subgroups using navigated diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Imag* 1999;17:653-661.
  11. Ebers GC, Sadovnick AD. Epidemiology. In: Paty DW, Ebers GC, eds. *Multiple sclerosis*. Philadelphia: FA Davis, 1997:5-28.
  12. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822-1825.
  13. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997;120:393-399.
  14. Flippi M. Modern MR techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis. *Erciyes Medical Journal* 2002;24:96-106.
  15. Flippi M, Lanucci G, Cercignani M, et al. A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging. *Arch Neurol* 2000;57:1017-1021.
  16. Gilroy J. *Basic neurology* (3<sup>rd</sup> ed). Mc Graw-Hill, New York 2000, pp 199-223.
  17. Goodin D, Frohman E, Garmany G, et al. Disease-modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:168-178.
  18. Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:148-152.
  19. Horsfield MA. Using diffusion-weighted MRI in multicenter clinical trials for multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2001;186:51-54.
  20. Horsfield MA, Jones DK. Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases-a review. *NMR Biomed* 2002;15:570-577.
  21. Horsfield MA, Lai M, Webb S, et al. Apparent diffusion coefficients in benign and secondary progressive multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1996;36:393-400.
  22. Kantarci O, Weinschenker BG. Prognostic factors in multiple sclerosis. In: Cook D, ed. *Handbook of multiple sclerosis*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Marcel Dekker, 2001:449-463.
  23. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
  24. Larsson HBW, Thomsen C, Frederiksen C, et al. In vivo magnetic resonance diffusion measurement in the brain of patients with multiple sclerosis. *Magn Reson Imag* 1992;10:7-12.
  25. Lassmann H. Axonal injury in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:695-697.
  26. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121-127.
  27. Miki Y, Grossman R, Udupa JK, et al. Differences between relapsing-remitting and chronic progressive multiple sclerosis as determined with quantitative MR imaging. *Radiology* 1999;210:769-774.
  28. Miller AE. Clinical features. In: Cook SD, ed. *Handbook of multiple sclerosis*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Marcel Dekker. 2001:231-232.
  29. Mukherji SK, Chenevert TL, Castillo M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neuroophthalmol* 2002;22(2):118-122.
-