

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPLE SKLEROZ PLAKLARININ KARAKTERİZASYONLARINDA DİFÜZYON
TENSÖR GÖRÜNTÜLEME VE MANYETİZASYON TRANSFER
GÖRÜNTÜLEMENİN KARŞILAŞTIRILMASI

EMRAH ÖZCAN

Tbp. Kd. Ütğm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Radyoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2011

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPLE SKLEROZ PLAKLARININ KARAKTERİZASYONLARINDA DİFÜZYON
TENSÖR GÖRÜNTÜLEME VE MANYETİZASYON TRANSFER
GÖRÜNTÜLEMENİN KARŞILAŞTIRILMASI

EMRAH ÖZCAN

Tbp. Kd. Ütğm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Radyoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Cem TAYFUN

Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.

ANKARA

2011

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına/GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürlüğüne:

“Multiple Skleroz Plaklarının Karakterizasyonlarında Difüzyon Tensör
Görüntüleme ve Manyetizasyon Transfer Görüntülemenin Karşılaştırılması”
konulu bu çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı’nda Uzmanlık
Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.Cem TAYFUN (imza)

Üye : Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.Cem TAYFUN (imza)

Üye : Prof.Tbp.Kd.Alb.C.Çınar BAŞEKİM (imza)

Üye : Doç.Tbp.Alb.Fatih ÖRS (imza)

Yd. Üye : Doç.J.Tbp.Kd.Bnb.Uğur BOZLAR (imza)

ONAY:

Tbp.Kd.Ütğm. Emrah ÖZCAN’ın 23/06/2011 tarihinde savunduğu bu tez
Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun
görölmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof. Tbp. Tümg.
Dekan

TEŞEKKÜR

“Multiple Skleroz Plaklarının Karakterizasyonlarında Difüzyon Tensör Görüntüleme ve Manyetizasyon Transfer Görüntülemenin Karşılaştırılması” konulu tez Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı’nın 15 nisan 2010 tarih ve 1491-740-10/1539 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Biz bu çalışmada multiple skleroz plaklarını karakterize etmede difüzyon tensör ve manyetizasyon transfer görüntülemenin başarısını ve karşılaştırılmasını araştırdık.

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, iyi bir radyolog olmanın yanı sıra, bir insan olma konusunda bana örnek teşkil eden, tez danışmanım olan ve tezimi hazırlamamda büyük katkısı olan sayın hocam Prof.Dr. Cem TAYFUN'a, eğitimimim her aşamasında bana yol gösteren ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sayın hocalarım Prof.Dr. Mustafa TAŞAR'a, Prof.Dr. Bahri ÜSTÜNSÖZ'e ve Prof.Dr. Mutlu SAĞLAM'a, ne yazıkki emekli olarak aramızdan ayrılan ve tezimin yapılmasında büyük emeği bulunan sayın hocam Prof.Dr. Nail BULAKBAŞI'na çalışkanlığı ve azmiyle bana örnek olan sayın Doç.Dr. M.Şahin UĞUREL'e, bilgi ve tecrübelerini her fırsatta benimle paylaşan sayın Doç.Dr. Murat KOCAOĞLU'na, Doç.Dr. Fatih ÖRS'e , Doç.Dr. Uğur BOZLAR'a ve Doç.Dr. H.Tuba SANAL'a, eğitimime büyük katkısı olan, dostluklarını bizlerden esirgemeyen, iyi zamanlarda mutluluğumuzu, kötü zamanlarımızda dertlerimizi paylaşan başasistanlarımız Yrd.Doç.Dr. İnanç Güvenç'e, Yrd.Doç.Dr. Bülent KARAMAN'a , Yrd.Doç.Dr. A.Turan ILICA'ya , Yrd.Doç.Dr. Bilal BATTAL'a ve Uzm.Dr. Evren SEL'e , MR ünitesinde desteklerini çalışmanın hiçbir aşamasında gece gündüz esirgemeyen teknisyenler Tolga KAYA'ya, Nihat ERDEM'e, Ruhan KABLAY'a, Songül YALÇIN'a, raportörler Selver GÖKSU'ya, Hediye YEŞİLBAŞ' ve Derya ATASOY'a, değerli hemşirelerimiz Ord.Hem. Meral AYDINLI'ya, Ord.Hem. Zübeyde MAHİR'e, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Sertan GEZGİN'e, Dr. N.Cem ÖREN'e, Dr. Sinan AKAY'a,

Dr. Yalçın BOZKURT'a ,Dr. Selami İNCE'ye ve Dr.Fikret ÇOLAK'a en derin şükran ve saygılarımı sunarım. GATA Radyoloji Anabilim Dalı'nda özveriyle çalışan diğer tüm personele teşekkür ederim.

Son olarak büyük özverilerle beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan anne ve babama şükranlarımı sunuyorum.

ÖZET

MS plaklarının kantitatif şekilde karakterize edilmesi hastalığın takibinde, klinik seyrin öngörüsünde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir göstergedir. Konvansiyonel MRG uygulamaları MS plaklarının tanısında ve hastaların takibinde en sık kullanılan yöntemlerdir. Ancak hastalığın klinik seyri ile konvansiyonel MRG bulguları genelde uyumsuz olarak bulunmaktadır.

Difüzyon tensör görüntüleme ve manyetizasyon transfer görüntüleme MS hastalığında son yıllarda giderek artan ileri MR uygulamalarındandır. Her iki görüntüleme ile MS plakları kantitatif şekilde değerlendirilebilir. Çalışmamızda manyetizasyon transfer görüntüleme ile oluşturulan manyetizasyon transfer haritalarında MS plaklarının manyetizasyon transfer oranları (MTO) hesaplandı. Benzer şekilde difüzyon tensör görüntüleme sonucunda oluşturulan fraksiyone anizotropi haritalarında MS plaklarında fraksiyone anizotropi (FA) değerleri hesaplandı.

MS plakları konvansiyonel sekanslara göre akut ve kronik plak şeklinde ayrıldı. Akut plaklar kontrast tutulum şekline göre halkasal ve nodüler kontrastlananlar şeklinde, kronik plaklar ise T1 ağırlıklı görüntülere göre gri cevhere göre hipointens ve izointens plak şeklinde sınıflandırıldı.

Akut ve kronik plakların MTO ve FA değerleri hesaplandı. Hangisinin plakları kendi grubu içerisinde daha iyi karakterize ettiği istatistiksel olarak değerlendirildi.

30 hastada toplam 179 kronik 26 akut 205 MS plağı değerlendirildi. Kronik plaklar hem MTO hem de FA değeri ile istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.005$) şekilde karakterize edildi. Akut plakların karakterizasyonunda ise MTO değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. FA değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi.

Sonuç olarak her iki görüntüleme yöntemi de MS da izlenen kronik plakları karakterize edebilen ve hastalığın takibinde veya tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilecek ölçülebilen değerler verebilen ileri MR görüntüleme yöntemlerindendir. Akut plak karakterizasyonunda ise

manyetizasyon transfer görüntüleme ile difüzyon tensör görüntülemenin aksine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Multiple skleroz, Manyetizasyon Transfer Görüntüleme, Difüzyon Tensör Görüntüleme

Yazar Adı: Dr. Emrah ÖZCAN

Danışman: Prof. Dr. Cem TAYFUN

SUMMARY

Characterizing multiple sclerosis plaques is important because of following disease, clinical status and evaluating the response to medical therapy. Conventional magnetic resonance imaging is the most used protocol to follow MS patients and diagnose disease. But conventional MRI findings and clinical status are usually discordant with each others.

Recently diffusion tensor imaging and magnetization transfer imaging is most used MRI applications in MS. MS plaques may be evaluated by quantitatively in both imaging way. With magnetization transfer imaging we evaluated magnetization transfer maps and we measured MS plaques's magnetization transfer ratios (MTR) . Also we set fractional anisotropy (FA) maps by diffusion tensor imaging and measured MS plaques's FA values.

We first classified MS plaques with conventional MRI to acute and chronic plaques. Then we categorised chronic plaques with their appearance in T1- weighted imaging to isointense and hypointense plaques. Also we categorised acute plaques with contrast agent uptake as peripheral and nodular plaques.

Acute and chronic plaques's FA and MTR values were measured. Then we search for the which one better to characterize acute and chronic plaques in their subgroups.

179 chronic 26 acute total 205 MS plaques in 30 patient were evaluated in our study. Chronic plaques were characterized both statistically significant ($p < 0.005$) with DTI and MTI both. But in acute plaques characterization only MTR values showed statistically significant rates. FA values did not show statistically significant rates.

In conclusion, both MTI and DTI are good enough to characterizing chronic plaques in statistically significant rates and give quantitative values to follow MS patient and to evaluate the medicine therapy. In acute plaques characterization MTR show statistically significant rates unlike FA values.

Key Words: Multiple sclerosis, Difussion Tensor Imaging, Magnetization Transfer Imaging

Author: Emrah OZCAN M.D.

Counsellor: Cem TAYFUN Prof. M.D.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	vi
İNGİLİZCE ÖZET	viii
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR.....	xi
RESİMLER.....	xiii
TABLolar	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Multiple skleroz	3
2.1.1Patoloji.....	4
2.1.2.Klinik.....	5
2.1.3.Konvansiyonel MRG bulguları.....	7
2.1.4.İleri MRG uygulamaları.....	9
2.1.5.Multiple skleroz tanı.....	10
2.2.Difüzyon tensör görüntüleme.....	12
2.3.Manyetizasyon transfer görüntüleme.....	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Hasta seçimi	22
3.2. MRG protokolü	22
3.3. Görüntü analizi	23
4.BULGULAR	25
4.1.OLGU ÖRNEKLERİ	29
5. TARTIŞMA	35
6.SONUÇ	40
KAYNAKLAR	42
EKLER	49
Etik Kurulu Kararı.....	49

KISALTMALAR

ADC	: Apperent diffusion coefficient
CHO	: Kolin
CR	: Kreatinin
D	: Ortalama difüzyon
DTI	: Diffusion tensor imaging
DTG	: Difüzyon tensör görüntüleme
DWI	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
EPI	: Echo-planar imaging
FA	: Fraksiyone anizotropi
FLAIR	: Fluid attenuated inversion recovery
FOV	: Field of view
IG	: İmmünglobulin
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopi
MTI	: Magnetization transfer imaging
MTG	: Manyetizasyon transfer görüntüleme
MTO	: Manyetizasyon transfer oranı
MS	: Multiple skleroz
NAA	: N- asetil aspartat
PD	: Proton dansite

RA	: Relatif anizotropi
ROI	: Region of interest
RF	: Radio frekans
SSS	: Santral sinir sistemi
TNF	: Tümör nekrosiz faktör
TR	: Repetition Time
TSE	: Turbo spin echo
VR	: Volume ratio

RESİMLER DİZİNİ

RESİM	SAYFA
2. 1.Ellipsoidlerle gösterilen difüzyon biçimleri	16
4. 1.Kronik plak karakterizasyonu	29
4. 2.Akut plak karakterizasyonu	29
4. 3.Manyetizasyon transfer görüntüleme	30
4. 4.Difüzyon tensör görüntüleme	30
4. 5.Kronik T1 hipointens plağın FA ve MTO değerlerinin ölçümü	31
4. 6.Kronik T1 izointens plağın FA ve MTO değerlerinin ölçümü	32
4. 7.Akut halkasal kontrastlanan plağın FA ve MTO değerleri ölçümü	33
4. 8.Akut nodüler kontrastlanan plağın FA ve MTO değerleri ölçümü	34

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO	SAYFA
2.1. Mc Donald's kriterleri	11
4.1. Plak sınıflaması ve ortalama MTO – FA değerleri	25
4.2. Olgular	26-27
4.3. Kronik plak karakterizasyonu	28
4.4. Akut plak karakterizasyonu	28

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple skleroz (MS), santral sinir sisteminin en sık inflamatuvar demyelinizan hastalığıdır. MS temel olarak myelin kılıfları ve aksonları etkileyerek öncelikle enflamasyona sonrasında demyelinizasyona sebep olmaktadır. Hastalık daha çok beyaz cevheri tutmakla birlikte gri cevher, optik sinir, serebellum ve spinal kord da tutulabilir.

MS hastalığında sık rastlanılan klinik bulgular; ağrı, yorgunluk, denge ve postür bozuklukları, kognitif bozukluklar, vertigo ile mesane ve barsak fonksiyon bozukluklarıdır. Daha nadir olarak konuşma ve yutma bozuklukları, işitsel problemler, nöbet ve solunum problemleri de izlenebilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MS tanısında, hastalık aktivasyonunu ve progresyonunu gösterebilen en önemli görüntüleme yöntemidir. Ancak hastalığın morfolojik özelliklerini göstermede konvansiyonel MRG sınırlı role sahiptir. Bu MR lezyon yükü ile hastalığın yaygınlığı arasındaki uyumsuzluğun en önemli nedeni olduğu düşünülmektedir (1).

MS patolojisinden ve klinik bozukluklardan temel olarak multifokal demyelinizan plaklar sorumludur. MS plakları oluşum zamanlarına göre akut veya kronik plaklar şeklinde sınıflandırılır. Akut plak patolojisinde ödem ve enflamasyon izlenmekte olup buna bağlı gelişen kan beyin bariyerindeki harabiyet sonucunda paramanyetik kontrast madde tatbiki sonucunda akut plaklarda kontrast tutulumu izlenir. Kronik plaklarda ise myelin hasarı daha belirgin olup aksonal yoğunluk azalmıştır.

Manyetizasyon transfer görüntüleme (MTG) ve Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) son zamanlarda MS' da kullanımı giderek artan ileri MRG yöntemleridir. Konvansiyonel MRG ' den farklı olarak her iki görüntüleme yöntemi ile serebral dokudaki yapısal değişiklikler kantitatif şekilde gösterilebilmektedir.

Biz bu çalışmada DTG ve MTG' nin MS hastalığında izlenen akut ve kronik plakları karakterize etmedeki üstünlüklerini ve birbiriyle karşılaştırılmalarını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.MS

MS ilk olarak 1868 yılında Fransız nörolog ve anatomist Jean Martin Charcot tarafından tarif edilmiştir. Yaptığı post-mortem çalışmalarla santral sinir sistemindeki (SSS) plakları göstermiştir. Hastalığın ilk tanımlanmasıyla birlikte ilerleyen yıllarda MS giderek artan oranda araştırılmıştır.

MS SSS 'nin kronik demyelinizan hastalığı olup sıklıkla genç ve orta yaşları tutmaktadır. Dünyada yaklaşık iki buçuk milyon kişide MS olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda hastalığın kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık ile çevresel ve immünolojik faktörlerin rol aldığı ortaya konulmuştur (2). Bunun dışında MS ile ilişkili olabilecek birçok risk faktörü belirtilmiştir. Sigara ve alkol kullanımı, yüksek kolesterol, ultraviyole ışığa maruziyet, oral kontraseptif ilaç kullanımı ve infeksiyonlar risk faktörleri arasında gösterilmiştir (3).

Dünyada MS görülme sıklığı farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Kanada' da daha sıklıkla izlenirken, Asya ve Güney Amerika ' da daha az oranda görülmektedir (4). Ayrıca hastalığın sık görüldüğü bölgelerden daha seyrek görüldüğü bölgelere göç eden genç hastalarda MS görülme sıklığı göç ettiği bölgedekine benzer şekilde bulunmuştur. Bu durumun yaşlı hastalar için söz konusu olmadığı gösterilmiştir.

MS sıklıkla genç erişkin hastalarda görülmekte olup bayanları erkeklere göre daha sık etkilemektedir. MS ortalama 25-30 yaşlarda ortaya çıkmakta olup %10 oranında çocuk ve 50 yaş üstü hastalarda izlenir (5).

MS hastalarının yaklaşık %10'unun MS tanısı ile takip edilen bir akrabası bulunmaktadır. Monozigotik ikizlerden birinde MS var ise diğerinde olma olasılığı %25, dizigotik ikizlerde ise bu oran %5 olarak bulunmuştur (5).

Ancak tanımlanan bu risk faktörlerine rağmen MS hastalığının kesin etyo-patogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. En çok kabul edilen teorinin, genetik olarak yatkın çocukların gelişim çağından itibaren enfeksiyon

aşılama veya göç gibi çevresel faktörlerle karşılaşması sonucunda myelin proteinlerine karşı gelişen otoimmünite olduğu kabul edilmektedir.

2.1.1. Patoloji

MS lezyonlarının temel patolojisinde sırasıyla; enflamasyon, demyelinizasyon, remyelinizasyon, reaktif gliosis ve aksonal hasar yatmaktadır (6). Enflamasyona neden olan ilk basamak sitokinler ve süper-antijenlerin uyarması sonucu aktive olan T hücrelerdir. Sonuçta aktive olan T hücreler kan beyin bariyerini geçerek SSS de immünolojik olayları başlatır.

Myelin kılıftaki hasarın (demyelinizasyon sürecinin başlaması) immünolojik ateşlenmeye bağlı ortaya çıkan makrofaj aktivasyonu, tümör nekrozis faktör (TNF) ve sitotoksik lenfositlere bağlı olduğu ortaya çıkarılmıştır (7). Demyelinizasyon sürecini akut dönemde remyelinizasyon kronik dönemde ise aksonal kayıp ve kronik plak oluşumu izlemektedir.

MS' un temel patolojik süreci sonrasında gelişen demyelinize plaklar heterojen dağılım göstermekte olup sıklıkla periventriküler yerleşimi tercih ederler. Plaklar akut ve kronik olarak sınıflandırılır. Akut plaklardaki patoloji demyelinizasyondan ziyade ödem olup aksonlar sıklıkla korunmuştur. Akut dönemde plaklarda makrofaj aktivasyonu belirgin olup myelin debris ürünleri içerirler. Kronik plaklarda aktif myelin yıkımına ait belirtiler izlenmezken belirgin fibriler gliosis dikkati çeker. Plaklara komşu beyaz cevherde değişen miktarda enflamasyon bulgusu izlenebilir.

Myelin kaybı belirli eşiği geçtiği zaman sinir iletim impulslarında duraksamalar ve kesilmeler ortaya çıkmaktadır. Hastalığın aktif periyodunda klinik belirtilerden ana sorumlu olay bu demyelinizasyonun neden olduğu sinir iletim bloğudur. MS kliniğinde en sık rastlanan tipi olan relapsing-remitting tip de izlenen remisyon akut dönemdeki enflamasyonun azalıp remyelinizasyonun başlamasıyla açıklanabilir. Ancak hastalığın kronik döneminde demyelinizasyon belirgin hale geldikçe nörolojik bulgular kalıcı hale gelmektedir.

2.1.2.Klinik

MS kliniğinde en önemli özellikler; atak ve remisyonlarla seyretmesi ve SSS de birden fazla lezyona ait belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır. Atak sırasında izlenen bulgular remisyon döneminde tamamen veya büyük oranda düzelmektedir. MS da klinik spektrum her hastada farklı şekilde izlenmekte olup hastalığın başlangıç zamanına, klinik tipine ve kalan sekele göre değişebilir (1).

Geleneksel olarak MS klinik bir tanı olup en az 2 farklı zamanda en az 2 ayrı lezyona ait bulgunun gösterilmesi önemlidir.

Motor bulgular piramidal tutulumla ilgili olarak gelişir ve monoparaziden kuadriplejiye kadar değişebilen spektrumda izlenebilir. Derin tendon refleksleri hiperaktif olup ve Babinski bulgusu aktif dönemde pozitif olabilir.

Duyusal bulgular parestezi veya hiperestezi şeklinde olabilir. Boynun pasif fleksiyonu ile periferik doğru hissedilen elektrik çarpma hissine *Lhermitte belirtisi* denilmekte olup MS için tanı koydurucu değildir ancak MS' u kuvvetli düşündürmektedir.

Serebellar ve beyin sapı tutulumuna bağlı olarak disarti, ataksi, vertigo izlenir. Charcot triadı; ataksi, nistagmus ve tremor olup serebellar tutulumun önemli bir göstergesidir.

Kraniyal sinir tutulumları da sık rastlanan klinik bulgulardandır. İşitme kaybı, fasiyal paralizi, yutma güçlüğü ve trigeminal nevralji sıktır. İşitme kaybı sıklıkla tek taraflı olur. Genç hastada geçici fasiyal paralizi veya trigeminal nevralji MS' u düşündürmelidir.

Oküler bulgular, tüm MS hastalarında yaklaşık %25 oranında izlenir. Sıklıkla optik veya retrobulbar nörit şeklinde kliniğe yansır.

MS'da spinal tutulum sıklıkla transvers myelit şeklindedir. Klinikte paraparezi, seviye veren duyu kusurları veya sfinkter bozuklukları şeklinde izlenir. Bulgular sıklıkla asimetrik ve inkomplettir.

Sfinkter ve cinsel işlev bozuklukları kliniğe idrar yapmaktan zorluk, idrar yapamama, kabızlık ve empotans şeklinde yansır.

Kognitif bozukluklar hastaların büyük kısmında izlenir ve dikkat toplamada eksiklik, öğrenmede zorluk ve hafıza sorunları bulgular arasındadır.

MS hastaları klinik olarak homojen bir dağılım göstermese de 4 farklı spektrum tanımlanmıştır.

1.*Relapsing- Remitting MS*: Hastalığın en sık gözüken ve klasik formudur. 20 yaşlarda kadınlarda daha sık izlenir ve tamamen veya büyük oranda düzelen ataklar şeklinde başlar. Ataklar arası klinik durum sıklıkla normaldir.

2.*Primer progresif MS*: Yaklaşık %10-15 oranında izlenmektedir Hastalık başlangıcından itibaren hızla seyreder. Kadın ve erkeklerde eşit oranda izlenir ve parapleji ön plandadır.

3.*Sekonder progresif MS*: Başlanıç relapsing-remitting MS gibi olup zamanla iyileşmeler ortadan kalkar ve klinik progresyon devam eder. Kadınlarda daha sık olup relapsing –remitting hastaların büyük kısmı ilerleyen yıllarda sekonder progresif seyir göstermektedir.

4.*Progresif relapsing MS*: Başlangıcında yavaş nörolojik bulgular varken sonradan ataklar eklenir ve ataklar arası progresyon izlenir. Yaşlı ve erkeklerde daha sıktır.

MS genel olarak yukarıda tanımlanan 4 klinik seyir gösterse de varyant hastalıklar da tanımlanmaktadır.

1.*Benign MS*: İlk atak sonrasında tamamen sessiz klinikle seyreder.

2.*Spinal MS*: Sadece spinal bulgular izlenir.

3.*Marburg varyant*: Malign MS varyantı olup ağır klinik tabloyla başlayıp kısa zamanda ilerler.

4.*Nöromyelitis optica (Devic hastalığı)*: Optik nörit ve transvers myelit tablosuyla kendini gösteren MS varyantı. Daha çok MS hastalığının az görüldüğü yerlerde izlenir.

5.*Schilder hastalığı (Ensefalitis periaxialis difüsa)*: Daha çok çocuk hastaları etkileyip enfeksiyon sonrasında klinik tablo gelişir..

6.*Balo hastalığı (Ensefalitis periaxialis concentrica)*: Çok nadir MS varyantı olup cinsiyet farkı gözetmez ve Filipinlerde sık olarak izlenir. Klasik olarak patolojisinde demyelinize ve parsiyel remyelinize aksonların sıralanması şeklinde izlenir.

2.1.3.Konvansiyonel MRG Bulguları

MRG, MS tanısında ve hastaların takibinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Klinik olarak kesin MS tanısı konulan hastaların büyük kısmında anormal MR bulguları izlenmektedir (8). MRG bulgularının olmaması MS tanısını ekarte ettirmemesine rağmen klasik MR bulgularının olması MS tanısını yaklaşık %90-95 desteklemektedir.

MS plakları daha çok periventriküler beyaz cevherde yerleşme eğiliminde olup yuvarlak veya oval şekilde izlenmektedir. Bunun dışında en sık yerleşim yerleri; korpus kallosum, sentrum semiovale, posteriyor fossa ve temporal lop beyaz cevheridir.

Erken evre MS hastalarında ventrikül sistemine dik ince lineer uzanımı tercih ederler (Dawson's fingers). U fiberlerin tutulumunu gösteren jukstakortikal yerleşimli plaklar MS için önemli bir MRG bulgusudur.

MS hastalığında beyaz cevherde izlenen plakların çoğunluğu T1 ağırlıklı görüntülerde izointens veya hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens olarak izlenir (9). Akut ve subakut plaklar T1 ağırlıklı görüntülerde beyaz cevhere göre izointens olarak izlenirken kronik plaklar hipointens (kara

delik) olarak izlenir (10). T1 ağırlıklı görüntülerde izlenen hipointens lezyonların devam etmesi ciddi aksonal kaybı göstermekte olup kötü prognozun belirtisidir. T1 de izlenen plaklardaki hipointensitenin ile histopatolojik olarak lezyonda ki aksonal hasarın derecesinin korele olduğu postmortem çalışmalarda ortaya konulmuştur (11).

T2 ağırlıklı görüntülerde izlenen periventriküler ve subkortikal hiperintens lezyonlarla BOS hiperintensitesini ayırmak zor olduğundan BOS sinyalini baskılayan sekanslarla lezyonun görülebilirliğini artırabiliriz. Bunun için Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sekansı kullanılmaktadır.

Akut MS plağındaki temel patoloji ise kan-beyin bariyerinde ki bozulma sonucunda gelişen perivenüler enflamasyondur. Paramanyetik kontrast madde tatbiki ile kan beyin bariyeri bozulmuş akut plaklarda kontrastlanma izlenir (12). Genelde kontrastlanma homojen şekilde olup takip görüntüleme ile progresyon gösterip ring tarzında da kontrastlanabilirler. Kontrast tutulumu yaklaşık 2-8 hafta boyunca devam edip sonrasında azalmaktadır. Lezyondaki kontrastlanmayı daha iyi gösterebilmek için 2-3 doz kontrast madde uygulanabilir veya kontrast madde sonrası daha geç görüntüler (30 dakika sonra) alınabilir. Kontrastlanan lezyonların hepsi akut klinik tabloyu göstermeyebilir ve klinik durum sessiz olabilir. Bu nedenle klinik olarak atağın saptanmasından daha önemli bir bulgudur (13).

MS hastalığının spinal kord tutulumu da MRG ile tespit edilebilir. Lezyonlar en sık servikal bölgeyi tutmakla birlikte nadiren torakal veya lomber bölgede de izlenebilir. Lezyonlar genelde periferik yerleşimli olup 2 vertebral segmentten daha kısa segmenti tutmaktadır. Özellikle proton dansite (PD) görüntüler spinal kord plaklarını tespit etmede duyarlıdır. Akut plakları tespit etmek için kontrast öncesi ve sonrası T1 ağırlıklı görüntüler alınmalıdır.

Oküler tutulum için ince kesit yağ baskılı kesitler alınması özellikle optik sinir tutulumunu gösterebilir. Yağ baskılı kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler ile akut optik nörit tutulumu gösterilebilir.

MS plakları nadiren de olsa gri cevherde de izlenebilir. Bu plakların tespitinde FLAIR sekansının başarısı diğer sekanslara göre daha yüksektir.

2.1.4. İleri MR uygulamaları

1.Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme(DWI) : Dokudaki su protonlarının hareketini yansıtmaktadır. Akut olgularda ödeme bağlı difüzyon kısıtlanması izlenir. Kronik plaklarda ise belirgin demyelinizasyona bağlı difüzyon artışı izlenir.

2.Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) : İncelenen dokudaki metabolitler hakkında bilgi sağlayan bir yöntemdir. Akut lezyonlarda N-asetil aspartat (NAA) normal kalırken kolin (Cho) ve kreatinin (Cr) pikleri dikkati çekmektedir. Kronik plaklarda ise NAA pikinde azalma görülürken, Cho ve Cr pikleri ise normal olarak izlenmektedir.

3.Manyetizasyon Transfer Görüntüleme: Son yıllarda MS çalışmalarında sıklıkla kullanılmaya başlanan ileri MR uygulamalarındandır. İlk kez Hoffman tarafından 1966 yılında tanımlanmıştır (14). Dokularda bulunan serbest ve bağlı protonlar arasındaki manyetizasyonun transferi temeline dayanmaktadır (15). Bağlı protonlar off-rezonans radyo frekans (RF) pulsu ile satüre edilip manyetizasyonları serbest protonlara aktarılır. RF pulsu öncesi alınan görüntüler ile RF sonrası alınan görüntülerde sinyal farkı oranlanarak manyetizasyon transfer oranı (MTO) elde edilir.

4.Difüzyon tensör görüntüleme(DTG) : Difüzyon ölçümü 6 veya daha fazla gradyent yönünde uygulanırsa o bölgedeki ortalama difüzyon miktarını ve yönünü de gösterebilen difüzyon tensör görüntüleme elde edilmektedir. DTI özellikle anizotropik difüzyon özelliği gösteren (beyaz cevher gibi) dokularda incelenen bölgedeki her bir vokselle için efektif difüzyonu ölçüp analiz edebilir. MS da giderek artan oranda DTI ile ilişkili çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle plakları karakterize etmek için fraksiyone anizotropi (FA) haritaları kullanarak plaktaki ortalama görünür difüzyon katsayısı (ADC) ve FA değerleri ortaya çıkarılabilir.

2.1.5. MS Tanısı

MS tanısında Mc Donald ve arkadaşları klinik muayene, laboratuvar ve MRG bulgularına dayanarak bazı kriterler ortaya koymuşlardır (Tablo 1).

MRG Tanı kriterleri (4 kriterden en az 3' ü pozitif olmalı)

- 1.Kontrast tutan lezyon veya 9 T2 hiperintens lezyon
- 2.En az 1 infratentoriyal lezyon
- 3.En az 1 jukstakortikal lezyon
- 4.En az 3 periventriküler lezyon

MRG takip kriterleri

- 1.İlk ataktan en az 1 ay sonra atakla ilişkisiz kontrast tutulumu gösteren lezyon
- 2.Bu MRG'de kontrast tutulumu gösteren lezyon yoksa en az 1 ay sonra yapılan MRG de kontrast tutan lezyon veya yeni T2 hiperintens lezyon

BOS bulguları

BOS bulguları tek başına tanı koymada yeterli değildir ancak destekleyici bulgulardandır. En önemli BOS bulgusu Ig (immünoglobulin) G sentezinde artma ve Ig G indeksinin 0,7'den fazla olmasıdır. MS tanılı hastalarda %90 Ig G indeksi artmıştır. Ayrıca oligoklonal band da MS hastalarında yaklaşık %85 oranında bulunmaktadır (16).

IgG indeksi: $\frac{\text{BOS IgG} / \text{serum IgG}}{\text{BOS albümin} / \text{serum albümin}}$

Tablo 1: Mc Donald's kriterleri

KLİNİK ATAĞ	OBJEKTİF BULGU SAYISI	İLAVE YÖNTEM
2 veya daha fazla	2 veya daha fazla	Gerek yok
2 veya daha fazla	1	a)MRG tanı kriterleri b).2 MRG bulgusu artı pozitif BOS bulgusu (oligoklonal band ve artmış Ig G)
1	2 veya daha fazla	a).MRG takibi b).2.klinik atağı bekle
1	1	a).MRG bulguları b).2 MRG bulgusu artı pozitif BOS bulgusu artı MRG takibi
0 (Ancak kötü klinik seyir)	1	a).Hastanın 1 yıl takibinde kötüye gidiş. b).Pozitif BOS ve MRG bulguları 1.beyinde 9 veya fazla T2 hiperintens lezyon veya 2.omurilikte 2 veya fazla lezyon veya 3.beyinde 4-8 lezyon artı omurilikte 1 lezyon veya 4.anormal VEP (visual evoked potential) bulgusu artı beyinde 4-8 lezyon

2.2.DİFÜZYON TENSÖR İNCELEME

1973 yılında Lauterbur, MR görüntülemenin temel ilkelerini ve görüntü elde etme yöntemlerini açıkladı. Bu buluşun sonrasında 1985'te Bushel ve Taylor, difüzyon ile MR görüntüleme tekniğini birleştirip difüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniğini geliştirdiler. 1994'te Bassar ve arkadaşları, difüzyon verisini birden fazla yönde ölçen, difüzyon tensör görüntüleme adı verilen bir görüntüleme yönteminin temellerini ortaya koydular. Bu yöntemin klinik uygulaması ilk kez 1996'da Pierpaoli tarafından yapıldı (17).

Fizyolojide difüzyon yarı-geçirgen bir zarın iki tarafındaki derişim farkı boyunca moleküllerin yaptığı gelişigüzel ve pasif harekete denilmektedir. Geçirgen zarın iki tarafındaki moleküllerin derişimi eşit oluncaya kadar difüzyon devam etmektedir.

DTI tekniğinin temeli su moleküllerinin in-vivo difüzyon hızını ve yönünü ölçerek incelenilen dokunun patolojik yapısının saptanmasına dayanır. Difüzyon görüntülemenin önemi, mikroskobik ölçekte, su moleküllerinin difüzyon bağımlı yer değıştirmesini ölçebilmesinde yatmaktadır.

Difüzyon ağırlıklı MR, moleküllerin tek bir yöndeki difüzyon hızının bilgisini gösteren bir yöntemdir. Moleküllerin difüzyon sonucu devinimi, MR sinyalinde kayba neden olur. Bu kaybın oranı difüzyon hızını göstermektedir. Difüzyon tensör MR tekniğinde ise moleküllerin hızı yanında ve devinim yönü de saptanmaktadır.

Moleküler difüzyon 1827'de Robert Brown tarafından bulunan, moleküllerin ortamda rastgele yaptığı ısı bağımlı üç boyutlu serbest devinimini içeren fiziksel bir süreçtir ve "Brownian Devinim" olarak da adlandırılmaktadır. Bu devinim molekülün boyutuna, ortamın ısı ve yoğunluğuna bağlıdır. Brownian devinim, ideal ortamda kendiliğinden başlar ve sürer. Bir sıvıdaki difüzyon, molekül ağırlığına, moleküller arası ilişkiye (viskozite) ve ortam ısısına bağılı olarak değışir (18). Dokudaki hücresel yapı, kompartımanlar ve engeller yaratıp difüze olan moleküllerin devinimini etkiler. Serbest su molekülleri ortalama 50 ms olan difüzyon süresince yaklaşık 10

µm yol kat eder ve bu sürede hücre membranı ve makromoleküller gibi maddelere çarpar, etkileşir ya da içinden geçer.

Difüzyon, difüzyon katsayısı (D) olarak tanımlanan birimsel bir katsayıyla belirtilir, bu katsayının birimi mm²/s'dir. MR ile ölçülen difüzyon katsayısına *görünür difüzyon katsayısı* (apparent diffusion coefficient- ADC) adı verilir. Çünkü molekülün gerçek difüzyonunu değil, verilen ölçüm süresi içinde molekülün hücresel engellerle ilişkisini gösterir. Çok kısa bir difüzyon süresi ele alınırsa ölçülen difüzyon molekülün gerçek difüzyon hızını verebilir, daha uzun sürelerde engellerin etkisi ölçümü etkilemeye başlayacaktır. Ancak bu kadar kısa difüzyon sürelerinin kullanımı, hücrelerin çok küçük boyutları nedeniyle günlük deneyimde olası değildir. Sürenin uzun olması, bize moleküllerin dokudaki engellerle olan ilişkisini ölçme olanağı da verir.

Difüzyon ağırlıklı MR incelemede, difüzyona duyarlı gradientler kullanılarak moleküllerin difüzyon hızı ölçülebilir. Bu gradientlerin süresi ve gücü b etkeni olarak belirtilir ve birimi s/mm²'dir. B etkeni, görüntüdeki difüzyon ağırlığını gösterir. B=0 iken alınan görüntülerde difüzyonun etkisi görülmez ve görüntü T2 etkisiyle oluşurken yüksek b değerlerinde görüntüdeki difüzyon etkisi artmaktadır.

Moleküller manyetik alandan difüze olurken, geri dönüşümsüz spin değişimi olur ve ölçülen MR sinyali azalır. Difüzyon hızının, yani MR ile ölçülen görünür difüzyon katsayısının hesaplanması için difüzyona duyarlı gradientle ve b=0 durumunda iki ayrı inceleme yapılmalıdır. Bu iki incelemenin karşılaştırılması sonucunda ölçülen sinyal kaybı tutarı, gradient yönündeki difüzyonun sayısal ölçümünü verir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde yalnızca uygulanan gradient yönündeki difüzyonun değeri ölçülür. Ancak difüzyon üç boyutlu bir devinim olduğu için her vokseldeki ortalama difüzyon büyüklüğünü ve yönünü hesaplamak için en az üç ortogonal planda ölçümler yapılmalıdır. Bir voksel içindeki toplam etki, bu vokseldeki su moleküllerinin yer değiştirme dağılımına bağlıdır. Bu dağılım moleküllerin içinde bulunduğu ortamın özelliklerine bağlı olduğu için difüzyon katsayısı, biyolojik dokularda devinimin niceliği dokunun yapısını yansıtmaktadır.

Su molekülleri engellerle karşılaşmadığı zaman herhangi bir zamanda herhangi bir molekülün devinim yönü seçisizdir ve tüm yönlere toplam vektörü eşit olan bu diffüzyon çeşidine *izotropik difüzyon* adı verilir. Beyin omurilik sıvısında su moleküllerinin izotropik olarak devindikleri kabul edilmektedir. İzotropik devinimin baskın olduğu dokularda, difüzyon karakteristiklerini tek bir birimsel *görünür difüzyon katsayısı* (ADC) ile tanımlamak yeterlidir.

Moleküler devinim her zaman her yönde aynı büyüklükte olmayabilir. Bu ayrılık ortamın fiziksel yapısından ya da ortamdaki anatomik engellerden kaynaklanabilir. Bu durumdaki devinime *anizotropik difüzyon* adı verilmektedir. Beyin dokusunda devinim, hücre zarları, makromoleküller, lifler, miyelin kılıfları ve yolaklar tarafından sınırlandırılabilir. Sinir hücrelerindeki anizotropik devinim için myelin olmazsa olmaz bir etmen olmamakla birlikte, aksonlara eşlik eden sıkı paketlenmiş myelin membranları, nöronlardaki difüzyonu kısıtlayan en önemli engeldir. Beyaz cevherdeki su moleküllerinin devinimi, yolaklara dik olan yönlerde yolaklara paralel olan yönlerden daha fazla kısıtlanır. Bunun sonucunda yolaklara paralel olan devinim hızlı olurken yolaklara dik yöndeki devinim en yavaş olandır. Beyaz cevher yolaklarında aksonların yoğunluğu, ortalama akson çapı, myelin kılıf kalınlığı ve yolakların yönleri gibi özellikler o dokudaki difüzyonu etkilemekte ve bize yolakların yapısı hakkında önemli bilgiler vermektedir. Difüzyon tensör görüntülemenin yeri sinir hücrelerinin yapısının incelenmesi ile sınırlı olmayıp, bu yöntemle kas hücreleri ve renal tübüllerle ilgili değerli veriler sağlanabilmektedir.

ADC tek bir yöndeki difüzyon büyüklüğünü gösterdiği için anizotropik devinimin baskın olduğu sinir hücreleri, kas lifleri gibi dokularda difüzyonun özelliklerini tanımlamakta yetersiz kalır. Bu durumda her yöndeki devinimi ve bunlar arasındaki ilişkiyi tanımlamak için bir tensör belirtmek gerekmektedir. Tensör, karmaşık bir matematiksel işlemdir ve üçten fazla ögeye dayanarak tanımlanan bir vektör biçiminde gösterilir. Bu vektörü belirtmek için en az altı tane ayrı planda difüzyon ölçümü yapılması gerekmekte ve ölçümler sonucu

elde edilen vektöre *difüzyon tensor* adı verilmektedir. Difüzyon tensor 3x3'lük bir matriste de tanımlanabilir.

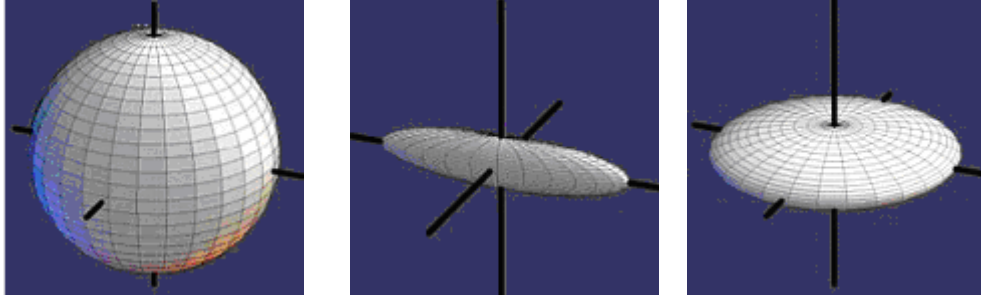
$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{yx} & D_{zx} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

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

Bu matris ortogonal planlardaki difüzyon gradientleri arasındaki ilişkiyi tanımlar. Bu matristeki diagonal elemanlar (D_{xx} , D_{yy} ve D_{zz}), ana yönlerde uygulanmış gradientler ile ölçülen difüzyon katsayılarını gösterir. Diğer elemanlar (D_{xy} , D_{yx} , D_{xz} , D_{zx} , D_{yz} ve D_{zy}) ise diğer akslardaki devinimleri gösterir. Simetri özelliklerine göre ($D_{xy}=D_{yx}$, $D_{xz}=D_{zx}$, $D_{yz}=D_{zy}$) matriste toplam altı değer olup bu altı değer belirlenmesi için altı tensör ölçümü yapılması gerekmektedir. Bu matristeki üç ana yöndeki (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}) difüzyon değerlerine *eigen values* (*eigen değerleri*) (λ_1 , λ_2 , λ_3) adı verilmektedir ve her değer "eigen vektör" ($\hat{e}_1$, $\hat{e}_2$, $\hat{e}_3$) ile tanımlanan bir vektörü vardır. En büyük eigen değer ve vektör, o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirler.

Difüzyon tensör verilerini göstermek için difüzyon elipsoidleri de kullanılmaktadır (*Resim 1*). Elipsoidler, belirli bir difüzyon süresinde, moleküllerin kapladığı üç boyutlu alanı temsil etmekte olup biçimleri üç ana yöndeki tensöre göre yapılanmaktadır. Elipsoidler, eigen değerleri ve vektörlerinden hesaplanabilmektedir. İzotropik bir ortamda, her yöndeki tensör simetrik olacağı için sferik bir biçim elde edilecektir. Anizotropik bir

devinim, elipsoid olarak görüntülenecektir, elipsoidin basıklığı devininin anizotropisiyle doğru orantılı olacaktır. Elipsoidin uzun aksı eigen vektörlerinden en büyük olana paralel olacaktır.



İzotropik difüzyon

lineer anizotropi

planar anizotropi

Resim 2.1: Ellipsoidlerle gösterilen difüzyon biçimleri: eigen değerler elipsoidin yarıçapını, eigen vektörler ise aksın yönelimini gösterir.

Difüzyon tensor ölçümleri bize geniş bir veri kümesi oluşturur. Bu veriler değişik matematiksel işlemler ile işlenir ve bize her vokseldeki doku yapısını gösteren üç temel belirteç verir: ortalama difüzyon, difüzyonun ana yönü ve anizotropi derecesi. Difüzyonun ana yönü, difüzyon vektörlerinin en büyüğü tarafından belirlenir. Ortalama difüzyon (D) ya da diğer adıyla *görünür difüzyon katsayısı*, izotropik difüzyonu en iyi tanımlayan veridir. Bu katsayıyı hesaplamak için ana eigen değerlerin ortalaması alınır (19).

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

Ancak anizotropik ortamlarda, D katsayısı yetersiz kalmaktadır. Anizotropi derecelerini belirlemek için *fraksiyonel anizotropi* (FA) ve *görece (rölatif) anizotropi* (RA) değerleri kullanılmaktadır. Fraksiyonel anizotropi, difüzyon vektörünün anizotropik difüzyona bağlı kısmını, RA ise anizotropik

difüzyonun izotropik difüzyona oranını temsil eder. Sık kullanılan bir diğer değer ise, *oylum oranı* dır (*volume ratio-VR*). Bu değer, difüzyon elipsoidinin oylumunun çapı elipsoidin en uzun çapına eşit olan bir kürenin oylumuna oranını temsil eder. FA değeri 0 ile 1, RA değeri 0 ile $\sqrt{2}$, VR değeri ise 1 ile 0 arasında değişmekte olup, izotropik difüzyonda değerler sırasıyla 0,0 ve 1'e yaklaşmaktadır. Fraksiyonel anizotropi, RA ve VR değerleri arasında gürültü duyarlılığı, sinyal- gürültü oranlarını da içeren bazı karşılaştırmalar yapılmış ancak tutarsız sonuçlar yayımlanmıştır (20). FA haritaları, daha ayrıntılı anizotropi bilgisi ve en yüksek sinyal-gürültü oranı içerir. VR haritalarında düşük ve yüksek anizotropi alanları arasındaki en güçlü kontrast sağlanır ancak gürültü artar ve anizotropi derecesi düşük olan alanlarda çözünürlük azalır. RA ise FA ve VR arasında yer almakta, iki değer özelliğini birleştirmektedir (21). RA, yüksek derecelerdeki anizotropi değişimlerine duyarlıdır, ancak beyaz maddedeki anizotropi düzey için (0,3- 0,4) FA değeri RA'dan daha güvenilirdir.

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

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

$$VR = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{\lambda^{-3}}$$

Bu değerlerden FA düşük, VR yüksek anizotropik difüzyona daha duyarlıyken RA tüm anizotropi düzeylerine duyarlıdır. Bu ölçekler anizotropinin düzeyini belirttiği için anizotropi tiplerini belirten lineer, planar ve küresel anizotropi tanımlamaları da kullanılmaktadır.

2.3.MANYETİZASYON TRANSFER GÖRÜNTÜLEME

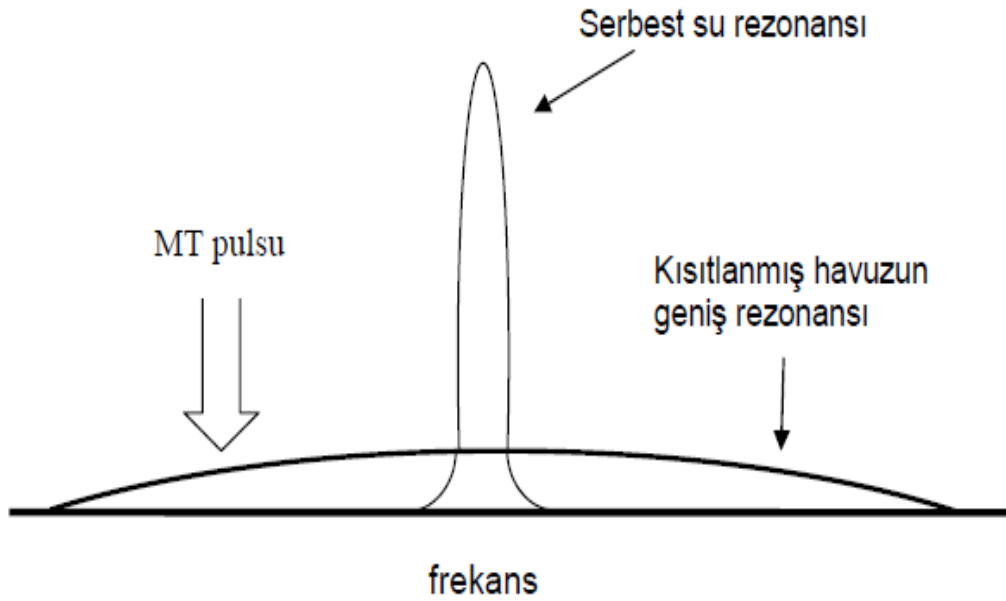
Manyetizasyon transfer tekniği son yıllarda gelişen MR uygulamalardan olup ilk defa 1963 yılında Hoffman ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (14). İlk olarak kimyasal değişim oranlarının hesaplanması için kullanılmıştır. 1983 yılında Müller ve arkadaşları görüntü kontrastını artırmak için off-rezonans irradyasyonu kullanmışlardır (22). Wolf ve Balaban ise ilk kez tavşanlarda off-rezonans irradyasyon kullanarak mükemmel doku kontrastı oluştuğunu göstermişlerdir (23). Bu görüntülemeye manyetik rezonans kontrastı şeklinde tanımlamışlardır. Manyetik transfer görüntülemenin ilk klinik kullanımı MR anjiyografi ve gradyent eko sekanslar için başvurulmuştur (24). Ayrıca kısa TR (time repetition: tekrarlama zamanı) zamanlı görüntülerle kullanıldığında kontrast tutulumunu ve kısa T1 zamanına sahip methemoglobini ve yağı daha iyi gösterdiği ortaya konulmuştur. Ayrıca manyetizasyon transfer görüntülemenin kullanılması beyin ve kas dokusunda standart kesitsel görüntülemeadaki sinyal intensitesinde baskılanmaya yol açarak kontrastı daha da belirginleştirdiği gösterilmiştir (25).

Manyetizasyon transfer görüntüleme, kontrast sağlayan yeni bir yöntem olmasının yanı sıra, dokuların veya patolojik antitelerin semi-kantitatif değerlendirilmesini sağlayarak MR görüntülemenin sensitivitesini artırmaktadır (26).

Konvansiyonel MR sekanslarında sinyal, serbestçe hareket eden ve uzun T2 relaksasyon zamanı bulunan su moleküllerindeki hidrojen protonlarından elde edilir. Makromoleküllere bağlı olan hidrojen protonları ise oldukça kısa T2 relaksasyon zamanları nedeni ile çabucak sinyal kaybına uğrarlar ve konvansiyonel sekanslar ile görüntülenemezler. Buna göre dokudaki protonlar, serbest havuz ve kısıtlanmış havuz olmak üzere iki grupta toplanabilir. Kısıtlanmış havuzdaki hareketsiz protonlar *dipolar coupling* adı verilen bir süreç ile serbest havuzdaki protonlar ile ilişki içerisindeyler ve manyetizasyonlarını serbest havuza aktarabilirler. Manyetizasyon transfer görüntülemesinde kısıtlanmış havuzdaki protonlar sature edilerek manyetizasyonları serbest havuza aktarılır ve kısıtlanmış

havuzun sinyali baskılanır. Saturasyon oluşturabilmek için o havuzda yer alan protonların presesyon frekansı bandında bir RF pulsu kullanmak gerekir. Serbest havuzun dar, kısıtlanmış havuzun ise oldukça geniş bir band aralığı bulunmaktadır. Kısıtlanmış havuzdaki protonları sature ederek baskılamak için kullanılan geniş band aralığındaki RF pulsuna *off-resonance* puls adı verilmektedir. Bu puls genellikle 1,5 kHz merkezli uzun bir *off-resonance* pulsudur.

Beyinde gri cevherin su içeriğinin daha yüksek olması nedeni ile komşu beyaz cevher ile karşılaştırıldığında daha az saturasyon gösterir. Ancak beyaz cevherde myelinin yoğun bir makromolekül içeriği bulunmaktadır ve bu nedenle doku su protonları ile arasındaki manyetizasyon aktarımı daha güçlü olmaktadır. Yani beyaz cevherde manyetizasyon transfer etkisi gri cevhere göre daha fazla olmakta ve sinyali daha fazla azalmaktadır (27).



Serbest protonlarda dar rezonans farkı izlenirken bağlı protonlarda geniş rezonans farkı bulunmaktadır. Off –rezonans puls serbest protonlardan uzak noktada bağlı protonlara uygulanınca bağlı protonlar baskılanmış olur.

BOS makromolekül içermemesi ve uzun T1 ve T2 zamanları bulunması nedeni ile manyetizasyon transfer sürecinden etkilenmez. Yağ

dokusu ise oldukça az hidrofilik yapı içermesi nedeni ile bu süreçten relatif olarak daha az etkilenir.

Manyetizasyon transfer oranı

MT tekniğinde kontrastı oluşturan yalnızca makromoleküller ile serbest su protonları arasındaki ilişkidir. Bu nedenle, MT tekniği beyindeki normal makromoleküler yapının bozulmasına neden olan pek çok patolojik sürecin kantitatif değerlendirmesinde kullanılabilecek bir pratik ölçüm yöntemi olabilir. Bu amaçla manyetizasyon transfer oranı (MTO) adı verilen bir ölçüt geliştirilmiştir. MTO saturasyon pulsu kullanılmaksızın ve kullanılarak elde edilen iki adet görüntü kümesine ait sinyallerden aşağıdaki formüle göre hesaplanır.

$$MTO = (Mo - Ms) / Mo$$

Mo: Puls öncesi sinyal, Ms: Puls sonrası sinyal

MTO normal beyaz cevherde yaklaşık %42, normal gri cevherde ise yaklaşık %39 olarak ölçülmektedir. Doku yapısını bozan lezyonlar bu değeri düşürmektedir.

Myelin, beyinde suyu ve lipidleri eşit miktarda içeren tek dokudur. Vücudun diğer bölgelerindeki lipidler yüksek miktarlarda hidrofobik trigliseridler içerirken, myelin molekül yüzeyindeki su ile güçlü etkileşim gösteren pek çok hidrofilik kısım içerir. MT, makromoleküllerdeki hidrofilik bölgelerin miktarı ile doğrudan ilişkilidir ve bu güçlü etkileşimler nedeni ile myelin manyetizasyon transferinin saturasyon etkilerine oldukça duyarlıdır. Myelin yapısındaki hangi komponentin kontrasttan veya duyarlılıktan sorumlu olduğu kesin olarak bilinmemektedir, ancak kolesterol ve sfingomyelinin bundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (28).

MTG, MS başta olmak üzere demyelinizan hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Demyelinizan plaklarda ödem ya da myelin kaybına bağlı olarak makromolekül sayısında azalma nedeni ile MT etkisi azalmaktadır (1). Multipl sklerozda klasik bulgu T2 ağırlıklı kesitlerde izlenen periventriküler yerleşimli çok sayıda plakların varlığıdır. Ancak bazı

Çalışmalarda görülebilir lezyonların boyutları ile klinik bulgular arasında zayıf bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (29). Bundan yola çıkarak yapılan çalışmalarda ise MS hastalarında normal görünen beyaz cevherde MTO'nın normal kontrollere oranla anlamlı ölçüde azaldığı ve bu bulgunun mikroskobik demyelinizasyonu yansıttığı gösterilmiştir (29). MT kullanılarak zemin parankim sinyali baskılanırken kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülerde MS plaklarının görülebilirliği de artırılmaktadır. Buna benzer şekilde MT ile kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal gürültü oranı artırılmakta ve kontrastlanan lezyonlar daha belirgin olarak izlenmektedir (12).

Ayrıca demyelinize plaklarda lezyonların santral kesimlerinden alınan MTO periferel kesimden alınanlara göre daha düşük çıkmaktadır. Lezyonun santral kesimdeki demyelinizasyonun periferel göre daha belirgin olduğu için bu değerin daha düşük çıkması beklenen bir sonuçtur. Benzer şekilde ödematöz lezyonlarda (akut ve subakut plak) MTO değerleri demyelinizasyon belirgin olmadığı için MTO değerleri daha az düşecektir.

Demyelinize hastalıklardan başka manyetizasyon transfer görüntüleme ve MTO lmleri; optik nörit, serebral hemoraji, AIDS ve metastatik hastalıklarda da kullanılmaya başlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Çalışmaya Haziran 2010 ile Haziran 2011 tarihleri arasında klinik ve laboratuvar yöntemlerle MS tanısı konulan ve kliniğimize beyin MRG tetkiki için sevk edilen hastalar dahil edildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Hastalara tetkik ve çalışma hakkında bilgi verildikten sonra yazılı ve sözlü onamları alındı. Çekim odasına girmeden önce hasta üstündeki metalik cisim ve aksesuarlardan arındırıldı. Ayrıca vücudunda MR çekimine engel teşkil edecek tıbbi cihaz ya da ekipman (internal fiksator, metalik kalp kapağı, kalp pili vb.) bulunduran hastalar çekime alınmadı.

Kontrast madde alerji hikayesi olan ve böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya katılan toplam 30 hastanın 11' i (%36) bayan, 19'u (%64) erkek hastaydı. Hastaların ortalama yaşı 25,8 olup erkek hastaların ortalama yaşı 27,5 bayan hastaların ise 23 olarak hesaplandı.

3.2. MRG protokolü

Bütün hastalara inceleme supin pozisyonunda kafa koili kullanılarak, 3,0 Tesla MR cihazında (Philips, Achieva x, The Netherlands) yapıldı. İncelemeye alınan tüm hastalarda antekübital venden damar yolu açıldı.

İncelemeye rutin kliniğimizde uygulanan MS MR protokolü alınarak başlandı. Paramanyetik kontrast madde uygulanmasından önce manyetizasyon transfer ve difüzyon tensör görüntüleme yapıldı. Son olarak kontrast madde 20 mg/ml dozunda uygulanarak T1 ağırlıklı görüntüler elde edildi.

Konvansiyonel görüntüler için aksiyel-sagittal ve koronal planda kesitlerin belirlenmesi için öncü görüntüler alındı. Kliniğimizde uygulanan MS protokolüne uygun olarak; T1 ağırlıklı Turbo Spin Eko (TSE) ,T2 ağırlıklı TSE

aksiyel, FLAIR aksiyel ve sagittal, T2 TSE yağ baskılı görüntüler ve son olarak kontrast madde uygulanarak üç boyutlu T1 aksiyel görüntüler elde edilmiştir.

MTG de MTO haritası oluşturabilmek için aksiyel planda off-rezonans manyetizasyon pulsu kullanılmadan ve kullanılarak 2 ayrı T1 ağırlıklı görüntüler elde edildi. Kullanılan parametreler; TR: 146 ms, TE: 2,2 ms, kanat açısı (flip angle) : 180°, görüntüleme alanı (FOV) 240*180*180 mm, rekonstruksiyon matriksi 128*128, voksel boyutu: 1.88*1.88*4.00 idi. Toplam 180 kesit görüntü ile tüm beyin tarandı. 90 kesit MT pulsu kullanılmadan 90 kesit ise MT pulsu kullanılarak elde edildi.

DTG ise hızlı görüntü alabilme özelliği bulunan Eko-planar görüntüleme (EPI) sekansı kullanılarak elde edildi. Görüntü parametreleri; TR:10136 ms, TE: 55 ms, flip angle: 90°, FOV: 224*224*120 mm, rekonstruksiyon matriksi: 256*256, voksel boyutu 2.00*2.00*2.00 mm, kesit sayısı: 60, kesit aralığı: 0 mm idi. Tensör görüntüler elde edilmesi için 16 yönde 2 farklı b değeri kullanarak toplam 1020 görüntü elde edildi. En yüksek b değeri 1000 mm²/sn olarak kullanılmıştır. Daha iyi sinyal gürültü oranı için yağ baskılı sekanslar kullanıldı.

3.3. Görüntü analizi:

Elde edilen tüm kesitsel görüntüler Dell Precision T-5500 iş istasyonunda Extended MR Workspace 2.6.3.2 (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) isimli yazılım kullanılarak değerlendirildi.

İlk olarak konvansiyonel kesitler iş istasyonunda analiz edilerek plaklar tespit edilmeye çalışıldı. Plaklar akut ve kronik olarak sınıflandırıldı. T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerde kontrast tutan plaklar akut plak olarak değerlendirildi. Akut plaklar ise nodüler ve halkasal kontrastlananlar şeklinde iki farklı gruba ayrıldı. Kronik plaklar ise T1 ağırlıklı kontrastlı görüntülerde kontrast tutulumu göstermeyen plaklardan seçildi. Kronik plaklar ise T1

ağırlıklı görüntülerde gri cevhere göre hipointens ve gri cevhere göre izointens plaklar şeklinde 2 gruba ayrıldı. MTG ve DTG de kantitatif ölçümler yapılacağından artefaktlardan ve parsiyel volüm etkisinden kurtulmak için 5 mm nin altındaki plaklar ve posteriyor fossa da yer alan plaklar çalışılmamıştır.

Konvansiyonel görüntülerle 4 gruba ayrılan plaklar MTG ile oluşturulan MTO ve DTG ile oluşturulan FA haritalarında kantitatif olarak ölçüldü. MTO ve FA haritalarında konvansiyonel sekanslarla 4 gruba ayrılan plakların, manuel olarak ROİ (region of interest) ' ler kullanılarak FA ve MTO değerleri hesaplandı.

MTO ve FA haritaları ile T1 ağırlıklı görüntüler eş zamanlanarak ölçümler yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların, MTO ve FA haritalarında analiz edilen akut ve kronik plaklar kaydedildi. Kendi içerisinde nodüler ve halkasal kontrastlanan şeklinde ikiye ayrılan akut plakların FA ve MTO değerleri hesaplanarak akut plak karakterizasyonundaki rolleri istatistiksel olarak değerlendirildi. Benzer şekilde T1 hipointens ve T1 izointens şeklinde iki gruba ayrılan kronik plaklarda FA ve MTO değerleri hesaplandı ve karşılaştırıldı.

Elde edilen verilerin analizi SPSS 15,0 paket program ile değerlendirildi. Verilerin tanımlanmasında ortalama $\pm$ standart, ortalama, minimum ve maksimum sapma değerleri kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenlerde normal dağılıma uyanlarda Student t testi, uymayanlarda ise Mann Whitneyh U testi kullanıldı. MTO ve FA değerleri kullanılarak MS plakların karakterizasyonun değerlendirilmesi için ROC eğrileri çizdirildi. Spesifite ve sensitivite değerlerinin toplamının en yüksek olduğu düzey kesim noktası olarak değerlendirildi. P değerinin <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 30 hastada toplam 205 plak analiz edildi. 205 plağın 179 tanesi kronik ve 26 tanesi akut kontrastlanan plak idi. Kontrast tutulumu gösteren plakların 18 tanesinin nodüler 8 tanesinin halkasal tarzda kontrastlandığı izlendi. Kronik plakların 92 tanesi T1 ağırlıklı görüntülerde gri cevhere göre izointens, 87 tanesi ise izointens olarak izlendi.

T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak izlenen 92 plağın MTG sonucunda elde edilen ortalama MTO değeri % 20,05 $\pm$ 3,76 olarak hesaplandı. DTG sonucunda oluşturulan FA haritalarda T1 hipointens plakların ortalama FA değeri 0,245 $\pm$ 0,05 olarak hesaplandı.

T1 ağırlıklı görüntülerde izointens olarak izlenen 87 plağın ortalama MTO değeri % 29,51, ortalama FA değeri ise 0,352 $\pm$ 0,065 olarak hesaplandı.

Nodüler kontrastlanan 18 plağın ortalama MTO değeri % 27.32 $\pm$ 3,50, ortalama FA değeri ise 0,321 $\pm$ 0,531 olarak hesaplandı.

Halkasal kontrastlanan 8 plağın ortalama MTO %22.28 $\pm$ 3,60, ortalama FA değeri ise 0,263 $\pm$ 0,07 olarak hesaplandı.

Tablo 4.1:Plak sınıflaması ve ortalama MTO – FA değerleri

	T1 Hipointens	T1 izointens	Nodüler kontrastlanan	Halkasal kontrastlanan
Sayı	92	87	18	8
Ortalama MTO (%)	20	29	27	22
Ortalama FA	0.245	0.352	0.321	0.263

Tablo 4.2: OLGULAR

	T1 hipointens	T1 izointens	Nodüler kontrastlanan	Halkasal kontrastlanan
1.olgu	4	2	-	-
2.olgu	5	3	-	-
3.olgu	3	2	-	-
4.olgu	5	6	1	-
5.olgu	2	4	-	-
6.olgu	7	4	-	1
7.olgu	1	4	-	-
8.olgu	2	1	3	2
9.olgu	2	4	-	-
10.olgu	2	1	2	1
11.olgu	4	5	-	-
12.olgu	2	1	1	-
13.olgu	4	3	-	-
14.olgu	2	1	1	-
15.olgu	2	4	1	-
16.olgu	5	3	-	-
17.olgu	3	4	-	-
18.olgu	-	4	-	-

19.olgu	4	4	-	-
20.olgu	5	3	1	1
21.olgu	2	2	2	-
22.olgu	2	-	-	-
23.olgu	1	-	-	-
24.olgu	-	1	2	3
25.olgu	1	1	-	-
26.olgu	3	4	-	-
27.olgu	4	3	2	-
28.olgu	6	7	1	-
29.olgu	5	4	1	-
30.olgu	4	2	-	-

Kronik T1 hipointens plaklarla kronik T1 izointens plakların MTO ve FA değerleri istatistiksel olarak araştırıldı.

Kronik plaklarda 2 grup arasında MTR değeri yönünden anlamlı fark tespit edildi (Mann Whitney U testi, $p < 0.001$). Benzer şekilde kronik plaklarda FA değeri yönünden de anlamlı fark bulundu (Student t testi, $p < 0.001$). Kronik plakları karakterize etmede MTO değeri %26 sınırını tespit edecek olursak (%26 değerinin altını T1 hipointens, %26 üstünü T1 izointens kabul edersek) sensitivite %84,5 spesifite %97,83 olarak bulundu. FA değerini 0,312 eşik değeri kabul edecek olursak (0,312 altındakileri T1 hipointens, 0,312 üstündeki değerleri T1 izointens kabul edersek) sensitivite %73,5 spesifite %92,3 olarak tespit edildi.

Tablo 4.3: Kronik plak karakterizasyonu

	Sensitivite	Spesifite
MTO (%26)	%84.5	%97.8
FA (0.312)	%73.5	%92.3

Kronik plaklar DTG ile elde edilen FA, hem de MTG sonucunda oluşturulan MTO değerleri ile yüksek sensitivitede ve spesifitede karakterize edilmiştir. Ancak MTO kronik plakların karakterizasyonunda daha yüksek sensitivite ve spesifite değerlerinde bulundu.

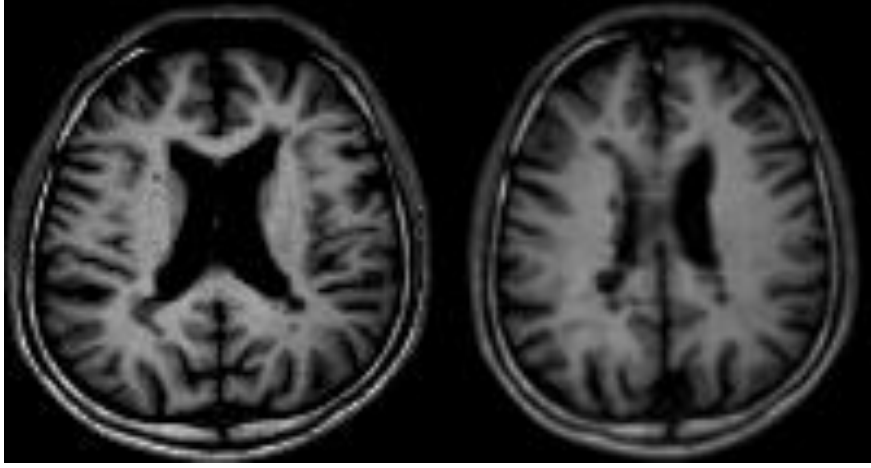
Akut plaklarda, nodüler ve halkasal kontrastlanan plaklar arasında MTO ve FA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

Nodüler ve halkasal kontrastlanan gruplar arasında MTO değeri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Mann Whitney U testi, $p < 0,005$). Ancak FA değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi (Mann Whitney U testi $p = 0,209$) .

Tablo 4.4: Akut plak karakterizasyonunu

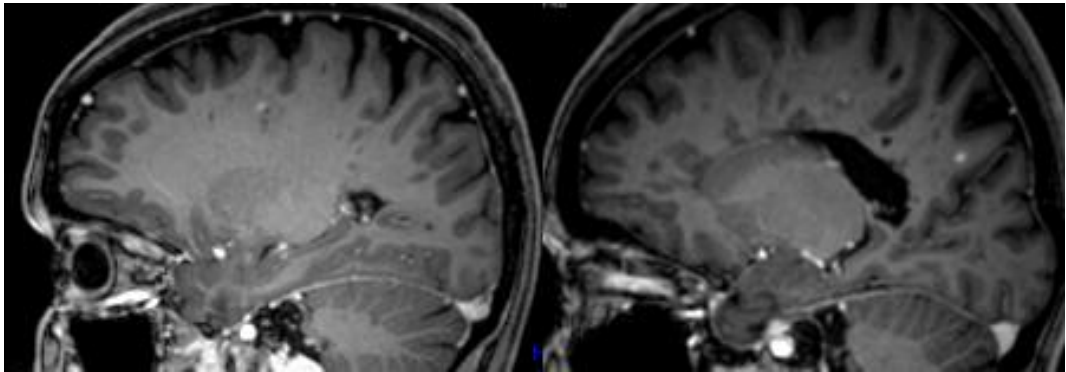
	Sensitivite	Spesifite
MTO (%25)	%75.0	%94.4
FA (0.300)	%50.0	%83.3

4.1. Olgu örnekleri



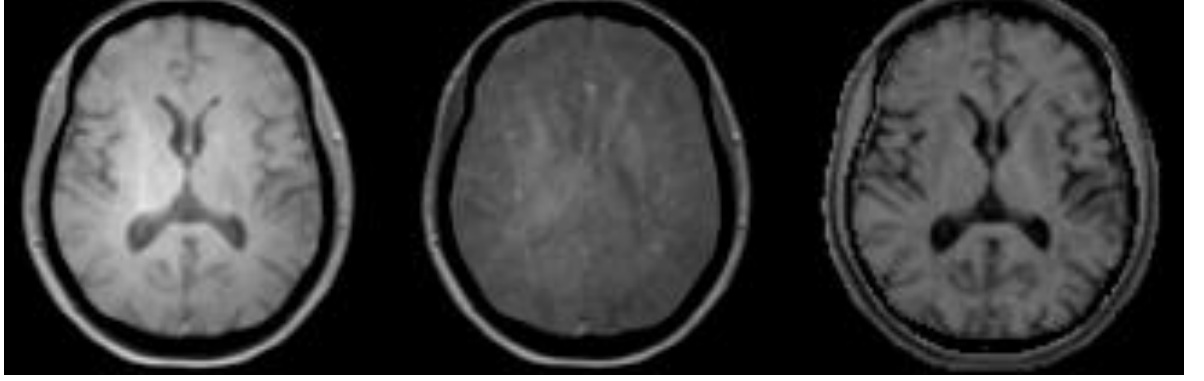
Resim 4.1: Kronik plak karakterizasyonu:

T1 görüntülerde gri cevhere göre hipointens ve izointens şeklinde yapıldı. Solda sağ yan ventrikül atriyum komşuluğundaki gri cevhere göre izointens plak izlenmekte. Sağda sağ ventrikül atriyum komşuluğunda izointens MS plağı izlenmekte.



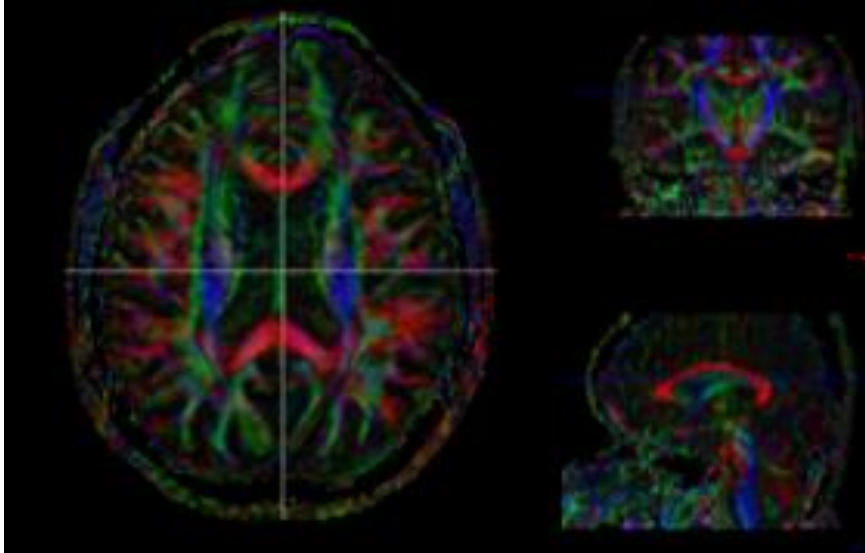
Resim 4.2: Akut plak karakterizasyonu

Kontrast madde enjeksiyonundan sonra alınan T1 görüntülere göre yapıldı. Solda halkasal tarzda sağda ise parietookspital sulkus komşuluğunda nodüler kontrastlanan akut MS plakları izlenmekte.



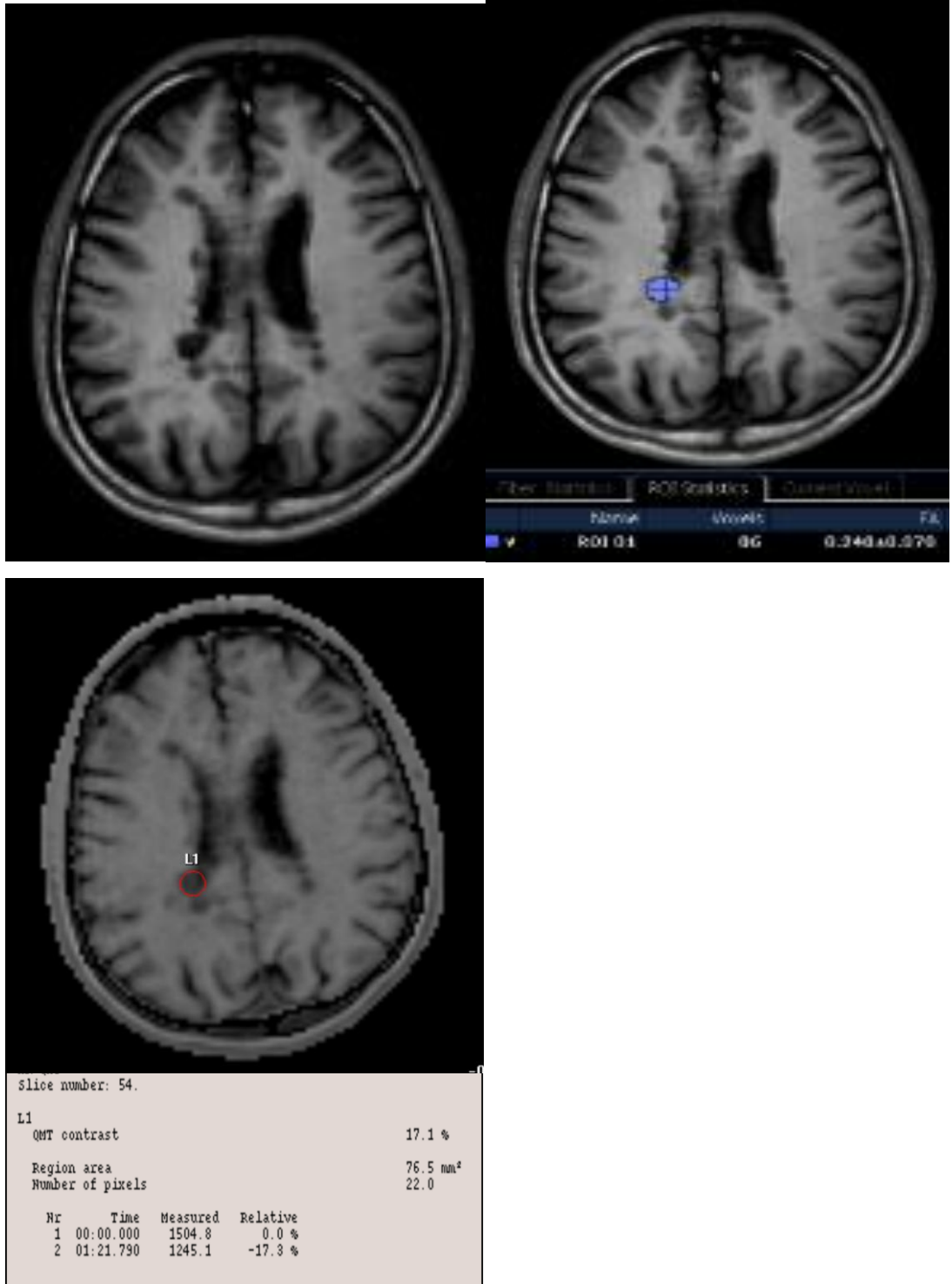
Resim 4.3: Manyetizasyon transfer görüntüleme

Sağda manyetizasyon pulsu öncesi görüntü, ortada ise puls sonrası elde edilen görüntü izlenmekte. Zemin sinyalin manyetizasyon pulsu sonrası belirgin baskıldığı izleniyor. Sağda ise plakların MTO ölçümlerinin yapıldığı MTO haritası izlenmekte.



Resim 4.4: Difüzyon tensör görüntüleme

16 farklı yönde difüzyon ile elde edilen difüzyon tensör görüntülerden fiber traktografi görüntüleri elde edildi. MS plaklarına uyan lokalizasyonlardan FA ölçümleri yapıldı.

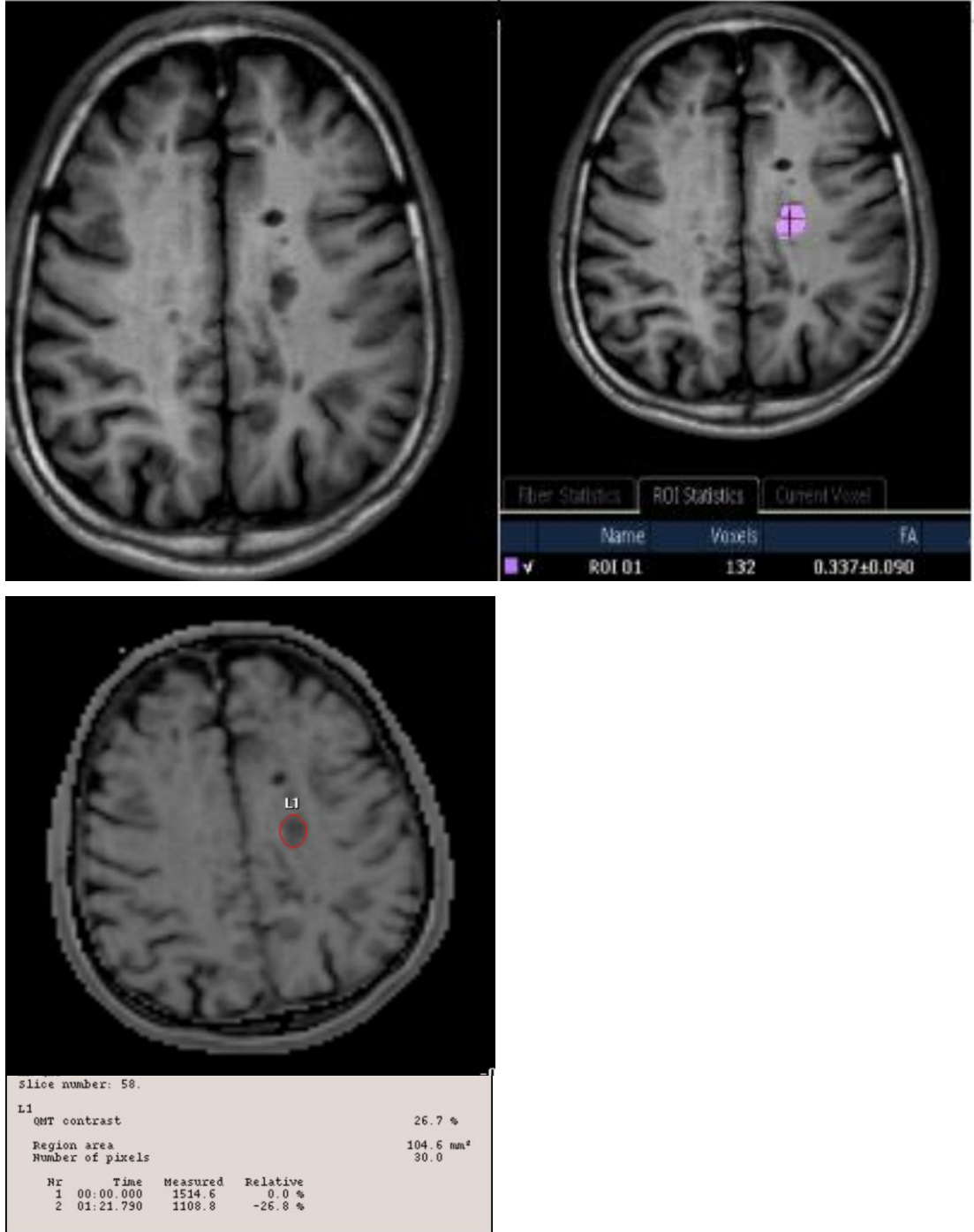


Resim 4.5: Kronik T1 hipointens plağın FA ve MTO değerlerinin ölçümü

Üst solda T1 de hipointens plak izleniyor

Üst sağda plağın FA değeri ölçümü yapıldı (0,240)

Alt görüntüde aynı plağın MTO ölçümü yapıldı (% 17,1)

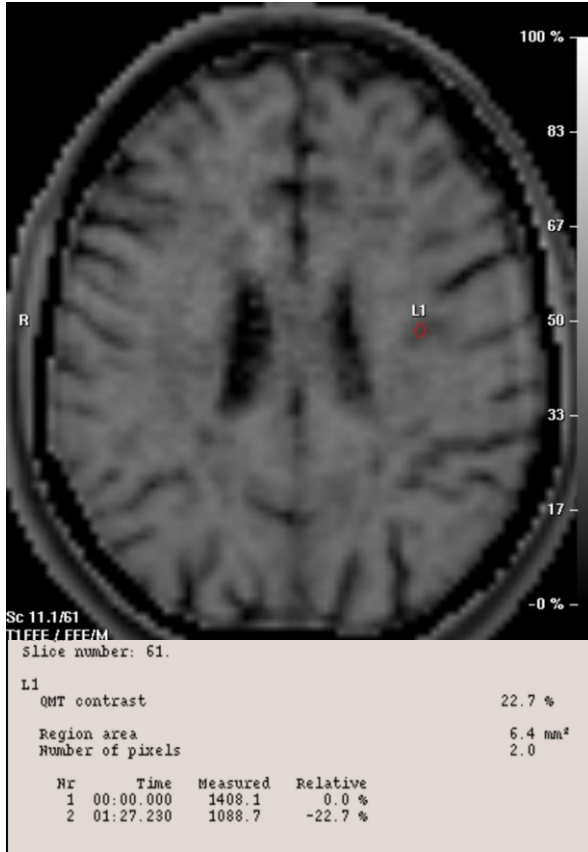
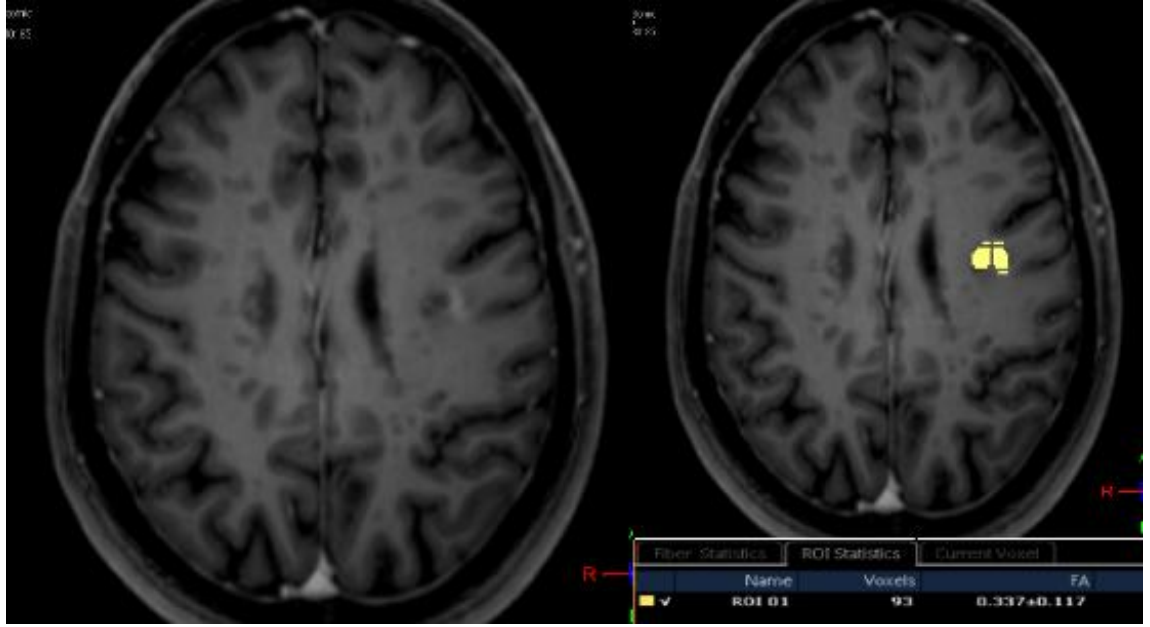


Resim 4.6: Kronik T1 izointens plağın FA ve MTO değerlerinin ölçümü

Üst solda T1 de izointens plak izleniyor

Üst sağda plağın FA değeri ölçümü yapıldı (0,337)

Alt görüntüde aynı plağın MTO ölçümü yapıldı (% 26,7)

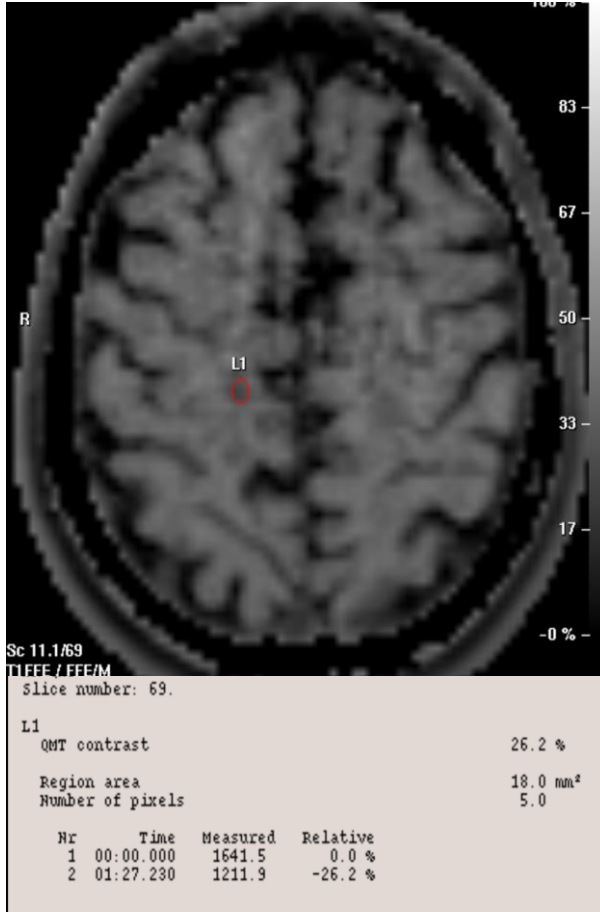
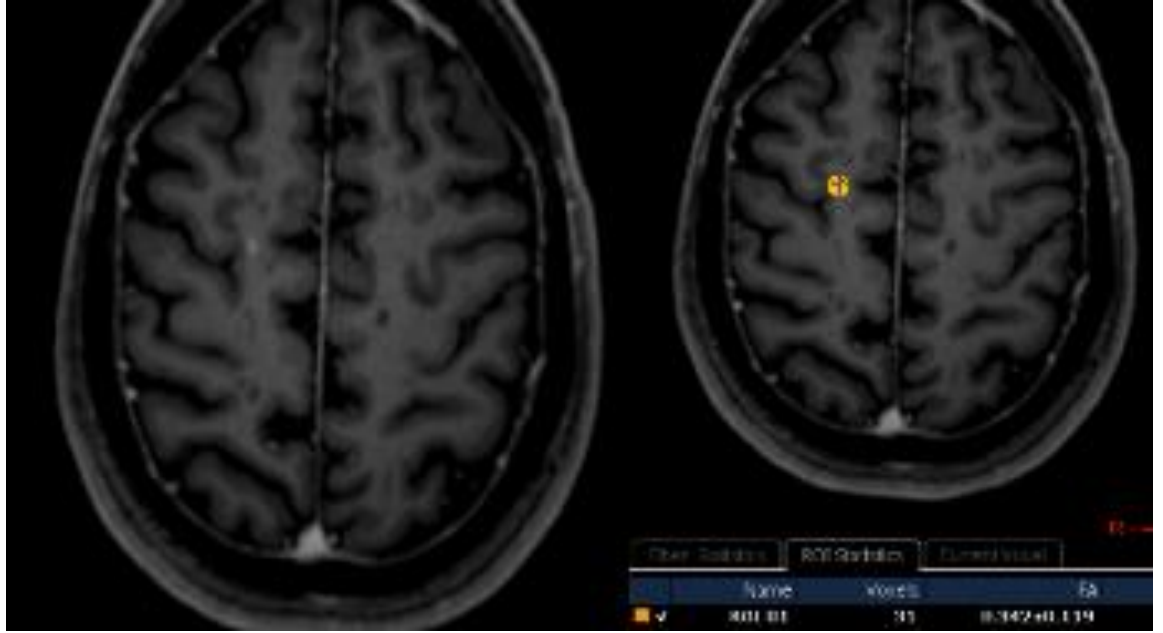


Resim 4.7: Akut halkasal kontrastlanan plağın FA ve MTO değerleri ölçümü

Üst solda sol sentrum semiovalede halkasal kontrastlanan plak izleniyor

Üst sağda plağın FA değeri ölçümü yapıldı (0,337)

Alt görüntüde aynı plağın MTO ölçümü yapıldı (%22,7)



Resim 4.8:Nodüler kontrastlanan plağın FA ve MTO değerleri ölçümü

Üst solda juksta-kortikal yerleşimli nodüler kontrastlanan plak izlenmekte

Üst sağda plağın FA değeri ölçümü yapıldı (0,342)

Alt haritada aynı plağın MTO ölçümü yapıldı (%26,2)

5.TARTIŞMA

MS hastalığında doku hasarı, ödem ve enflamasyondan geri dönüşümsüz demyelinizasyon ve aksonal kayıba kadar değişebilen spektrumda izlenebilir (30). Temel patolojik olay inflamatuvar demyelinizasyon olup bu süreç remyelinizasyona ilerleyebileceği gibi kalıcı demyelinizasyon ve aksonal hasarla da sonuçlanabilir. Bu patolojik süreçlerin in-vitro olarak doğru ortaya konulması kalıcı hasarın patolojisi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi hakkında önemli bilgiler sağlayabilir.

Konvansiyonel MR sekansları sonucunda elde edilen bilgiler değişik patolojik alt yapıları olan plakların değerlendirilmesinde eksik sensitivite ve spesifiteye yol açabilir (1). Konvansiyonel MR incelemede lezyonların dağılımı ile klinik seyir arasında uyumsuzluk bunun göstergesi olabilir.

MTG ve DTG ise dokunun biyokimyasal özelliklerini ve patolojik alt yapısını in-vitro olarak ortaya koyabilen MR uygulamalarıdır. Her iki MR uygulamada da ROİ analizleri şeklinde fokal lezyonlar değerlendirilebilir. Doku patolojisi hakkında kantitatif ve objektif değerler vermesi özellikle MS gibi hastalıkların takibinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir (31).

Çalışmamızda kronik plakları T1 ağırlıklı görüntülere göre 2 gruba ayırdık. Gri cevhere göre izointens grupla hipointens grup arasında MTR ve FA değerlerini karşılaştırdık. Sonuçta T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak izlenen grupta izointens gruba göre hem MTO değerlerinde hem de FA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit ettik. Toplam 92 hipointens plağın ortalama MTO değeri %20, FA değeri ise 0.245 olarak tespit edildi. 87 izointens plağın ortalama MTO değeri %29, FA değeri ise 0.352 olarak bulundu. Sonuçta MTG ve DTG ile kronik plakları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek sensitivitede ve spesifitede karakterize edebildik.

MTG nin temeli serbest protonlarla makromoleküllere bağlı protonlar arasındaki manyetizasyonun transferine bağlanmaktadır (32). Dokuda yer alan bağlı protonların konvansiyonel incelemelerde dokudan gelen sinyale

katkısı yoktur. Off-rezonans manyetizasyon pulsu ile makromoleküller bulunan protonlar sature edilip sinyale katkısı sağlanır (23). Manyetizasyon pulsu öncesi alınan sekanslarla puls sonrası alınan sekanslar arasında belirgin sinyal farklılığı oluşmaktadır. Normal makromoleküler yapısı korunmuş dokuda manyetizasyon transfer görüntülemeye manyetizasyon pulsu sonrası sinyalde baskılanma izlenecektir. Dokuda yer alan makromoleküller çeşitli patolojilere bağlı olarak hasarlanmış ise manyetizasyon sonrası alınan görüntülerde sinyaldeki baskılanma azalacaktır. MS da dokunun makromolekülleri (aksonlar) myelindeki hasara bağlı azalacaktır ve manyetizasyon pulsu sonrası sinyalde baskılanma normal dokulara göre azalacaktır. Puls önceki görüntüdeki sinyal ile puls sonraki sinyal MTO denilen denklem ($MTO = (Mo - Ms) / Mo$) ile oranlanmaktadır. MTO daki azalma incelenen dokudaki makromoleküler hasarı göstermektedir.

Yapılan post-mortem çalışmalarda rezidüel akson sayısı ile düşük MTO değerleri arasında korelasyon bulunmuştur (33). Ayrıca hayvan çalışmaları da düşük MTO değerleri ile aksonal hasarın ve myelin kaybının korele olduğunu göstermiştir (34). Aynı çalışmada ödematöz lezyonlarda hafifçe yüksek MTO değerleri ortaya çıkmıştır. Ayrıca T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak izlenen plaklar yaş olarak daha eski plakları gösterdiği ve izointens plaklara göre daha belirgin demyelinizasyon ve gliozisin izlendiği belirtilmiştir (26). MTO değerindeki azalma ne kadar belirginse demyelinizasyon ve aksonal hasarın fazla olduğu sonuçta kliniğin daha kötü seyirli olduğunu göstermektedir. Rovira ve ve diğ. yaptığı çalışmada T1 de hipointens plakların izointens plaklara göre daha düşük MTO değerleri gösterdiği ortaya çıkmıştır (35). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer şekilde T1 hipointens plakların izointens plaklara göre daha düşük MTO değerlerine sahip olduğu ortaya çıkmıştır.

Difüzyon moleküllerin rastlantısal mikroskobik hareketi olup difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile moleküllerin difüzyonu ölçülebilmektedir (36). Moleküler hareketin olduğu ortamın özellikleri difüzyonu etkilediği için

difüzyon ağırlıklı incelemeler sonucunda ortamın mikroskobik yapısı hakkında bilgi elde edilebilir.

Su moleküllerin difüzyonu hücresel seviyedeki yapısal bariyerler tarafından sınırlandırılmaktadır. Difüzyonu sınırlayan bu bariyerlerin artması veya azalması anormal su difüzyonuna neden olmaktadır.

Difüzyon normal olarak 3 boyutlu bir olay olup serebral beyaz cevher gibi farklı yapısal özelliği bulunan dokularda tüm yönlerde eşit miktarda değildir. Bu farklı yönlerdeki farklı difüzyon miktarına anizotropi denilmektedir (37). Beyaz cevher traktusları aynı hizalı aksonlardan oluştuğu için su molekülün difüzyonu aksonlara paralel olanda dik olana göre daha fazladır (38). Difüzyon tensör görüntüleme ile en az 6 yöndeki difüzyon ölçülüp moleküler ortalama difüzyon miktarını ve anizotropik difüzyonun oranı (FA) tespit edilebilir. Normal beyaz cevher traktusların MS gibi hastalıklara bağlı hasarlandığı ortamlarda normalde izlenen bu anizotropinin azaldığı ve aksonlara dik difüzyonun arttığı izlenmektedir. Sonuçta MS plaklarında su moleküllerinin difüzyonunu kısıtlayan bariyerlerdeki hasarlanmaya bağlı FA değerinin azaldığı ve ortalama difüzyonun arttığı gösterilmiştir (39).

Walderveen ve diğ. yapmış olduğu çalışmada T1 de hipointens plakların izointens plaklara göre daha düşük FA değerlerine sahip olduğu belirtilmiştir (11). T1 hipointens plaklarda demyelinizasyon, izointens plaklara göre daha fazla olduğundan difüzyonun anizotropik miktarı da izointens plaklara göre daha fazla olacaktır (40). T1 izointens lezyonlarda demyelinizasyon belirgin olmadığı için difüzyonu kısıtlayan aksonal hasar izointens lezyonlara göre daha azdır. Sonuçta FA değeri hipointens lezyonlarda daha belirgindir. Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde hipointens plakların FA değerini izointens plaklara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olarak tespit ettik.

Çalışmamızda akut plakları kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülere göre 2 gruba ayırdık. Halkasal kontrastlanan ve nodüler kontrastlanan gruplar arasında MTR ve FA değerlerini karşılaştırdık. Sonuçta halkasal kontrastlanan grupta nodüler kontrastlanan gruba göre MTO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit ettik. Toplam 8 halkasal kontrastlanan

plağın ortalama MTO değeri (%22) olarak tespit edildi. 18 nodüler kontrastlanan plağın ortalama MTO değeri (%27) olarak tespit edildi. 2 grup arasında istatiksel olarak anlamlı MTO farklılığı izlendi. Sonuçta MTG akut plakları yüksek sensitivitede ve spesifitede karakterize edebiliriz. Ancak halkasal kontrastlananların FA değerleri ile nodüler kontrastlananların FA değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edemedik. Halkasal kontrastlanan grubun ortalama FA değeri nodüler kontrastlanan gruba göre daha düşük olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi.

MS de akut plağın MRG bulguları yeni ortaya çıkmış olması ve kontrast madde uygulanması sonrası kontrastlanmasıdır. Aktif MS plağın temel patoloji kan-beyin bariyerinin perivenöz inflamasyona bağlı bozulmasıdır. Kontrast madde kullanılmasıyla kan-beyin bariyeri bozulan plaklar kontrast tutulumu gösterirler.

Akut plakların kontrastlanması halkasal tarzda veya nodüler tarzda izlenebilir. Halkasal tarzda kontrastlanma yapılan çalışmalarda reaktif olmuş kronik plağı gösterdiği ve nodüler kontrastlanan plaklara göre belirgin düşük MTO değerlerine sahip olduğu ortaya çıkmıştır (41,42). Halkasal tarzda kontrastlanan plakların etrafında ciddi derecede enflamasyona bağlı gelişen hücre dışı sıvı toplanması olduğu ve bu plakların takibinde boyutlarının azaldığı ortaya çıkarılmıştır (43). Sonuçta halkasal kontrastlanan plaklardaki enflamasyonun ve aksonal hasarın, nodüler kontrastlananlara göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Halkasal tarzda kontrastlanan plakların çevresinin akut demyelinizasyonu temsil ettiği gösterilmiştir. Ayrıca halkasal tarzda kontrastlanan plakların takiplerinde boyutunda azalma izlendiği ve kontrast tutulumu göstermeyen hipointens plağa dönüştüğü belirtilmiştir (44). Homojen kontrastlanan plakların takibinde ise sıklıkla izointens plağa dönüştüğü gösterilmiştir (44).

Yaptığımız çalışmada halkasal tarzda kontrastlanan plakların ortalama FA ve MTO değerlerinin nodüler kontrastlananlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak sadece MTO değerlerinin istatiksel olarak anlamlı olduğu, nodüler ve halkasal kontrastlanan plakları ayırabildiği gösterilmiştir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Kronik plakların aksine akut plak sayısının özellikle halkasal kontrastlananların sayısının az olması ve hastaların klinik takiplerinin yapılmaması çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

6.SONUÇ

Manyetizasyon transfer ve Difüzyon tensör görüntüleme MS hastalığının değerlendirilmesinde giderek artan sıklıkla araştırılan ileri MR yöntemlerindendir. Her iki görüntüleme ile konvansiyonel MR uygulamalarının aksine MS plakları kantitatif şekilde değerlendirilebilir ve hastalığın takibinde veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Çalışmamızda konvansiyonel MR görüntüleme MS plakları kontrastlanmalarına bakılarak akut ve kronik şekilde ayrılmıştır. Akut plaklar ise halkasal tarzda kontrastlananlar ve nodüler tarzda kontrastlananlar, kronik plaklar ise T1 ağırlıklı görüntüleme göre gri cevhere göre izointens ve hipointens plaklar şeklinde sınıflandırılmıştır. Her grubun manyetizasyon transfer görüntüleme ile manyetizasyon transfer oranı (MTO), difüzyon tensör görüntüleme ile fraksiyone anizotropi (FA) değerleri hesaplanıp karşılaştırılmıştır.

Yapılan ROI tabanlı ölçümler sonucunda, kronik plaklar hem MTO hem de FA değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde karakterize edilebilmiştir. Akut plaklarda ise sadece MTO değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde karakterize edilmiştir. FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ancak daha önceki çalışmalarda olduğu gibi halkasal kontrastlanan grubun ortalama FA değeri nodüler kontrastlanan gruba göre daha düşük değerde bulunmuştur.

Sonuçta kronik MS plakları hem manyetizasyon transfer görüntülemeyle hem de difüzyon tensör görüntülemeyle istatistiksel olarak anlamlı yüksek sensitivite ve spesifitede karakterize edilebilmiştir. Akut plakları ise sadece manyetizasyon transfer görüntüleme istatistiksel olarak anlamlı olarak karakterize edebilmiştir.

Hem DTG hem de MTG MS hastalığında izlenen akut ve kronik plaklardan kantitatif değerler elde edebilmektedir. Bu değerlerin hastalığın takibinde, klinik seyrin öngörüsünde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde

kullanılabileceği ve bu sayede konvasyonel MRG uygulamalarına göre daha yüksek sensitivite ve spesifite sağlayacağı düşünülmektedir.

Gelecekte MS plaklarında manyetizasyon transfer görüntülemeyi ve difüzyon tensör görüntülemeyi hastaların klinik bulgularıyla birlikte değerlendirip karşılaştırılmasının uzun dönemli çalışmalarla yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Miller, D.H., Grossman, R.I., Reingold, S.C., McFarland, H.F., The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain*. 121, 3-24, 1998.
2. Ludwin, S.K., The neuropathology of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 10,625-48, 2000.
3. Grossman, R.I., Lenkinski, R.E., Ramer, K.N., Gonzalez-Scarano, F., Cohen, J.A., MR proton spectroscopy in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 13, 1535-43, 1992.
4. Marrie, R.A., Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol*. 3, 709-18, 2004.
5. Grossman, R.I., McGowan, J.C., Perspectives on multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 19, 1251-65, 1998.
6. Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., Lassmann, H., Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 47, 707-17, 2000.
7. von Budingen, H.C., Naoyuki, T., Villoslada, P., Ouallet, J.C., Hauser, S.L., Genain, P.C., Immune responses against the myelin/oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune demyelination. *J Clin Immunol*. 21, 155-70, 2001.
8. Grimaud, J., Barker, G.J., Wang, L., Lai, M., MacManus, D.G., Webb, S.L., ve diğ., Correlation of magnetic resonance imaging parameters

- with clinical disability in multiple sclerosis: a preliminary study. *J Neurol.* 246, 961-7, 1999.
9. McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., ve diğ., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 50, 121-7, 2001.
 10. Zhang, J., Hutton, G., Role of magnetic resonance imaging and immunotherapy in treating multiple sclerosis. *Annu Rev Med.* 56, 273-302, 2005.
 11. van Walderveen, M.A., Kamphorst, W., Scheltens, P., van Waesberghe, J.H., Ravid, R., Valk, J., ve diğ. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology.* 50, 1282-8, 1998.
 12. Mehta, R.C., Pike, G.B., Enzmann, D.R., Improved detection of enhancing and nonenhancing lesions of multiple sclerosis with magnetization transfer. *AJNR Am J Neuroradiol.* 16, 1771-8, 1995.
 13. Ge, Y., Multiple sclerosis: the role of MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 27, 1165-76, 2006.
 14. Hiehle, J.F. Jr, Grossman, R.I., Ramer, K.N., Gonzalez-Scarano, F., Cohen, J.A., Magnetization transfer effects in MR-detected multiple sclerosis lesions: comparison with gadolinium-enhanced spin-echo images and nonenhanced T1-weighted images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 16, 69-77, 1995.

15. Mehta, R.C., Pike, G.B., Enzmann, D.R., Measure of magnetization transfer in multiple sclerosis demyelinating plaques, white matter ischemic lesions, and edema. *AJNR Am J Neuroradiol.* 17, 1051-5, 1996.
16. Offenbacher, H., Fazekas, F., Schmidt, R., Freidl, W., Flooh, E., Payer, F., ve diğ., Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology.* 43, 905-9, 1993.
17. Jones, D.K., Griffin, L.D., Alexander, D.C., Catani, M., Horsfield, M.A., Howard, R., ve diğ., Spatial normalization and averaging of diffusion tensor MRI data sets. *Neuroimage.* 17, 592-617, 2002.
18. Le Bihan, D., van Zijl, P., From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed.* 15, 431-4, 2002.
19. Sundgren, P.C., Dong, Q., Gómez-Hassan, D., Mukherji, S.K., Maly, P., Welsh, R., Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology.* 46, 339-50, 2004.
20. Wang, J.J., Chao, T.C., Wai, Y.Y., Hsu, Y., Novel diffusion anisotropy indices: an evaluation. *J Magn Reson Imaging.* 24, 211-7, 2006.
21. Papadakis, N.G., Xing, D., Houston, G.C., Smith, J.M., Smith, M.I., James, M.F., ve diğ., A study of rotationally invariant and symmetric indices of diffusion anisotropy. *Magn Reson Imaging.* 17, 881-92, 1999.
22. Muller, R.N., Marsh, M.J., Bernardo, M.L., Lauterbur, P.C., True 3-D imaging of limbs by NMR zeugmatography with off-resonance irradiation. *Eur J Radiol.* 3, 286-90, 1983.

23. Wolff, S.D., Balaban, R.S., Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magn Reson Med.* 10, 135-44, 1989.
24. Wolff, S.D., Eng, J., Balaban, R.S., Magnetization transfer contrast: method for improving contrast in gradient-recalled-echo images. *Radiology.* 179, 133-7, 1991.
25. Dixon, W.T., Engels, H., Castillo, M., Sardashti, M., Incidental magnetization transfer contrast in standard multislice imaging. *Magn Reson Imaging.* 8, 417-22, 1990.
26. Dousset, V., Grossman, R.I., Ramer, K.N., Schnall, M.D., Young, L.H., Gonzalez-Scarano, F., ve diğ., Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging. *Radiology.* 182, 483-91, 1992.
27. Elster, A.D., King, J.C., Mathews, V.P., Hamilton, C.A., Cranial tissues: appearance at gadolinium-enhanced and nonenhanced MR imaging with magnetization transfer contrast. *Radiology.* 190, 541-6, 1994.
28. Fralix, T.A., Ceckler, T.L., Wolff, S.D., Simon, S.A., Balaban, R.S., Lipid bilayer and water proton magnetization transfer: effect of cholesterol. *Magn Reson Med.* 18, 214-23, 1991.
29. Koopmans, R.A., Li, D.K., Grochowski, E., Cutler, P.J., Paty, D.W., Benign versus chronic progressive multiple sclerosis: magnetic resonance imaging features. *Ann Neurol.* 25, 74-81, 1989.
30. Coles, A.J., Wing, M.G., Molyneux, P., Paolillo, A., Davie, C.M., Hale, G., ve diğ., Monoclonal antibody treatment exposes three

mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 46, 296-304, 1999.

31. Iannucci, G., Rovaris, M., Giacomotti, L., Comi, G., Filippi, M., Correlation of multiple sclerosis measures derived from T2-weighted, T1-weighted, magnetization transfer, and diffusion tensor MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 22, 1462-7, 2001.
32. Grossman, R.I., Gomori, J.M., Ramer, K.N., Lexa, F.J., Schnall, M.D., Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology. *Radiographics.* 14, 279-90, 1994.
33. van Waesberghe, J.H., Kamphorst, W., De Groot, C.J., van Walderveen, M.A., Castelijns, J.A., Ravid, R., ve diğ., Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol.* 46, 747-54, 1999.
34. Brochet, B., Dousset, V., Pathological correlates of magnetization transfer imaging abnormalities in animal models and humans with multiple sclerosis. *Neurology.* 53, 12-7, 1999.
35. Rovira, A., Alonso, J., Cucurella, G., Nos, C., Tintoré, M., Pedraza, S., ve diğ., Evolution of multiple sclerosis lesions on serial contrast-enhanced T1-weighted and magnetization-transfer MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 20, 1939-45, 1999.
36. Filippi, M., Campi, A., Dousset, V., Baratti, C., Martinelli, V., Canal, N., ve diğ., A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology.* 45, 478-82, 1995.

37. Chenevert, T.L., Brunberg, J.A., Pipe, J.G., Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*. 177, 401-5, 1990.
38. Beaulieu, C., Allen, P.S., Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Magn Reson Med*. 31, 394-400, 1994.
39. Werring, D.J., Clark, C.A., Barker, G.J., Thompson, A.J., Miller, D.H., Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology*. 52, 1626-32, 1999.
40. Bammer, R., Augustin, M., Strasser-Fuchs, S., Seifert, T., Kapeller, P., Stollberger, R. ve diğ., Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis. *Magn Reson Med*. 44, 583-91, 2000.
41. Campi, A., Filippi, M., Comi, G., Scotti, G., Gerevini, S., Dousset, V., Magnetisation transfer ratios of contrast-enhancing and nonenhancing lesions in multiple sclerosis. *Neuroradiology*. 38, 115-9, 1996.
42. Petrella, J.R., Grossman, R.I., McGowan, J.C., Campbell, G., Cohen, J.A., Multiple sclerosis lesions: relationship between MR enhancement pattern and magnetization transfer effect. *AJNR Am J Neuroradiol*. 17, 1041-9, 1996.
43. Youl, B.D., Kermode, A.G., Thompson, A.J., Révész, T., Scaravilli, F., Barnard, R.O., ve diğ., Destructive lesions in demyelinating disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 54, 288-92, 1991.
44. Tievsky, A.L., Ptak, T., Farkas, J., Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic

multiple sclerosis lesions. AJNR Am J Neuroradiol. 1999. 20(8): p.
1491-9.

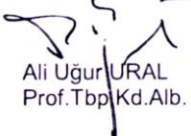
EK-A

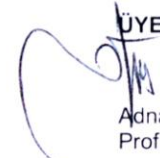
T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ KOMUTANLIĞI
ETİK KURUL TOPLANTI RAPORU

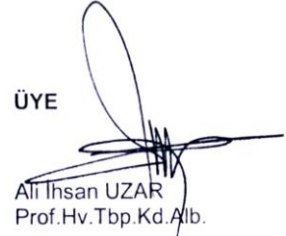
OTURUM NO : 149
OTURUM TARİHİ : 08 Nisan 2010
OTURUM BAŞKANI : Prof. Tbp. Kd. Alb. Ali Uğur URAL
OTURUM SEKRETERİ : Doç. Dr. Ecz. Kd. Alb. Adnan ATAÇ

GATA Etik Kurulu'nun 08 Nisan 2010 günü yapılan 149. oturumunda, GATA Radyoloji AD'dan Tbp. Ütgm. Emrah ÖZCAN'ın sorumlu araştırmacılığını yaptığı "**Multiple Skleroz Plaklarının Karakterizasyonlarında, Difüzyon Tensör Görüntüleme ve Manyetizasyon Transfer Görüntülemenin Karşılaştırılması**" başlıklı, tek merkezli, tanı geliştirme çalışması olan araştırma dosyası değerlendirildi.

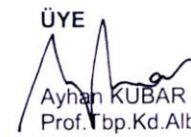
Araştırma dosyasının amaç, yöntem ve yaklaşım bakımından etik ilkelere UYGUN olduğuna karar verildi.

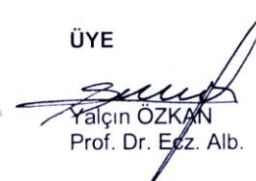
BAŞKAN

Ali Uğur URAL
Prof.Tbp.Kd.Alb.

ÜYE

Adnan ATAÇ
Prof.Dr.Ecz.Kd.Alb.

ÜYE

Ali İhsan UZAR
Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb.

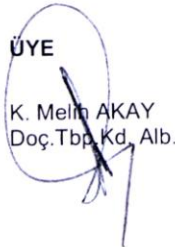
ÜYE
Toplantıya Katılmadı
Tunçer HAZNEDAROĞLU
Prof.Dz.Tbp.Alb.

ÜYE

Ayhan KUBAR
Prof. Tbp. Kd. Alb.

ÜYE

Yalçın ÖZKAN
Prof. Dr. Ecz. Alb.

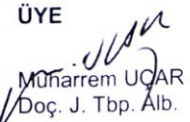
ÜYE
Toplantıya Katılmadı
Nalan AKBAYRAK
Prof. Dr. Sağ. Alb.

ÜYE
Toplantıda Giremedi
Mükerrem SAFALI
Doç.Tbp.Kd.Alb.

ÜYE

K. Melih AKAY
Doç.Tbp. Kd. Alb.

ÜYE

Ergun TOZKOPARAN
Doç.Tbp.Alb.

ÜYE

M. Harrem UÇAR
Doç. J. Tbp. Alb.

