

ARAŞTIRMA

Rahmi Çubuk¹
Abdulkadir Koçer²
Nuri Tasalı¹
Ayşegül Çubuk³
Mehmet Eryılmaz²
Şeyma Özdem²
Ülkü Türk Börü⁴

¹Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji AD Kliniği – İstanbul

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD – Düzce

³Kartal Yavuz Selim Devlet
Hastanesi, Nöroloji Kliniği –
İstanbul

⁴Kartal Dr.Lütfi Kırdar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Nöroloji
Kliniği - İstanbul

*Uluslararası kongrede "13th Congress
of the European Federation of
Neurological Societies, September 12-
15, 2009, Florence, Italy"bildiri olarak
sunuldu.*

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Rahmi Çubuk
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji AD, Maltepe, İstanbul
Telefon: +90 216 3999750-2016
Faks: +90 216 3830271
email: rahmicubuk@yahoo.com

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Multipl Sklerozda Fokal Lezyonların Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi

ÖZET

Amaç: Akut atakla gelen olgularda fokal multipl skleroz (MS) lezyonlarında T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme sekanslarında, kantitatif difüzyon farklılıklarının olup olmadığını tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Akut MS atağı geçiren 15 olgunun kranial manyetik rezonans görüntülemesinde T2 ağırlıklı sekansa saptanan 153 lezyondan average apparent diffusion coefficient (ADC) ölçümleri yapıldı. Lezyonlar kontrast öncesi serilerde izointens ve hipointens olmak üzere iki gruba ayrıldı. 133 lezyon (78 izointens, 55 hipointens) kontrast tutulumu gösterirken, 20 lezyon (5 izointens, 15 hipointens) kontrast tutulumu göstermemekteydi.

Bulgular: Dokuz olguda izlenen 20 aktif lezyonun 18 tanesi homojen, diğer 2 tanesi periferik olarak kontrastlanıyordu. Serebral beyaz cevher ADC değerleri MS'li olgularda kontrol grubundan yüksekti (p=0.01). Aktif olmayan hipointens lezyonların ADC değerleri aktif olmayan izointens lezyonlardan daha fazlaydı (p<0.05). Nonhomojen kontrastlanan lezyonların kontrast tutan kesiminin ADC değerleri kontrastlanmayan hipointens lezyonlardan düşüktü.

Sonuç: Bizim olgularımızın verileri kontrastlanan aktif MS lezyonlarının, kontrastlanmayan nonaktif hipointens MS lezyonlarına göre daha düşük ADC değerine sahip olduğunu göstermektedir. DAMRG'de kantitatif ADC farklılıkları ile aktif MS lezyonları kolaylıkla tanımlanabilir.

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

The evaluation of focal lesions with diffusion MRI in multiple sclerosis attack

Objective: We aimed to determine if there are quantifiable diffusion differences among focal multiple sclerosis lesions that appear differently on T1-weighted Magnetic Resonance images in MS patients with acute attack.

Methods: Average apparent diffusion coefficient was calculated for 153 lesions identified on T2-weighted images in 15 patients with acute multiple sclerosis attack. One hundred and thirty-three nonenhancing lesions (78 isointense, 55 hypointense) and 20 enhancing lesions (5 isointense, 15 hypointense) were categorized on the basis of un-enhanced T1-weighted images.

Results: In 18 of 20 active lesions, which were seen in 9 patients, the contrast enhancement was homogeneous. White matter of multiple sclerosis patients showed significantly higher ADC than normal white matter (p=0.01). Hypointense non-enhancing lesions showed higher ADC values than isointense non-enhancing lesions (p<0.05). Diffusion in enhancing portions of enhancing lesions was decreased when compared with non-enhanced hypointense lesions.

Conclusion: The data of our patients showed that hypointense lesions of non-active ones had higher ADC than active lesions with homogeneous contrast enhancement. These quantitative differences may indicate another easy and useful measurement in documenting acute multiple sclerosis attack.

Keywords: Multiple sclerosis, Magnetic Resonance Imaging, Diffusion Imaging.

GİRİŞ

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) Multipl Skleroz (MS) hastalığının tanı, tedavi ve takibinde kullanılan en etkin görüntüleme yöntemidir (1,2). MS plakları en çok T2 ağırlıklı sekanslarda tanımlanmakta, morfoloji, yerleşim lokalizasyonları ve lezyon sayıları değerlendirilebilmektedir. Fakat T2 ağırlıklı sekanslarda lezyonun aktivitesi, yaşı, zemindeki histopatolojik değişiklikler değerlendirilememektedir. Çünkü tüm lezyonlar T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak izlenmektedir (3). Yapılan çalışmalarda T2 ağırlıklı imajlarda izlenen lezyon yükünün her zaman MS'nin klinik gidişi ile kuvvetli korele olmadığı gösterilmiştir (4). Kontrast sonrası yapılan T1 ağırlıklı inceleme, lezyonların kontrastlanmalarına bağlı olarak sadece aktiviteleri hakkında bilgi vermektedir. MS'nin kronik bir demiyelinizan hastalık olması, tedavi ve takibinde (reversible/irreversible) lezyonların etkin olarak değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Difüzyon, su moleküllerinin mikroskobik olarak gelişigüzel hareketidir. Bu gelişigüzel hareket (Brownian) difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (DAMRG) tekniği ile değerlendirilebilmektedir. DAMRG tekniği ilk olarak 1965 yılında Stejkal ve Taner tarafından tanımlanmıştır. DAMRG de artmış sinyal intensitesi su moleküllerinin hareketindeki kısıtlanmadan kaynaklanmaktadır. Su moleküllerinde hareket kısıtlanması olan lezyon alanı, su moleküllerinin gelişigüzel hareket ettiği (Brownian) çevresindeki normal dokuya göre daha yavaş sinyal kaybeder. Normal doku hipointens, patolojik dokuda hiperintens olarak izlenmektedir. DAMRG sekansı ilave edilerek yapılan MRG'nin akut serebral iskemide etkin bir yöntem olduğu bilinmektedir (5,6). Ayrıca demiyelinizan hastalıklar, intrakranial abse ve kitle lezyonlar olmak üzere pek çok hastalığın ayrıca tanısında nöroradyolojiye yardımcı olmaktadır. DAMRG multipl skleroz hastalarında serebral beyaz cevherdeki oluşan patolojilerin biyofizik natürü hakkında önemli bilgiler vermektedir. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda MS lezyonlarının DAMRG sekansında anormal difüzyon karakteristikleri gösterdiği bildirilmiştir (7-9).

Bizim bu çalışmada amacımız, kontrast öncesi ve sonrası alınan T1 ağırlıklı sekanslarda farklı sinyal intensitesi ve farklı kontrastlanma gösteren fokal MS lezyonları arasında DAMRG deki kantitatif difüzyon farklılıklarını tespit etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta popülasyonu:

Çalışmaya klinik olarak MS tanısı almış, akut atakla gelen ve çalışmaya alınmayı kabul eden ardi sıra 15 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 5'i erkek 10'u kadındı. Çalışmaya alınan hastalara ait tanımlayıcı değişkenler **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Radyolojik inceleme ve MRG değerlendirilmesi:

Tüm olgulara aynı merkezde kranial MRG yapıldı. MR incelemede 1.5 tesla (mT/m) gücünde magnet (Echospeed; General Electric Medical System, Milwaukee, WI) ve standart baş sargısı kullanıldı. T1 ağırlıklı spin eko sekansı (sekans parametreleri: TR: 500 ms, TE: 15 ms, kesit kalınlığı: 5mm, FOV: 240mm, matriks: 256x192) ve T2 ağırlıklı fast spin eko sekansı (sekans parametreleri: TR: 4200 ms, TE: 102 ms, kesit kalınlığı: 5 mm, FOV: 240mm, matriks: 320x224) ile aksial, koronal ve sagittal planda görüntüler toplandı. Difüzyon inceleme kontrast madde verilmesinden önce gerçekleştirildi. İntravenöz kontrast madde (gadolinium dimeglumine, 0.1mmol/kg) antekubital venden verilerek aksial T1 ağırlıklı imajlar elde edildi. DAMRG'de multislice single shot spin eko EPG sekansı (sekans parametreleri: TR: 10000 ms, TE: 99 ms, kesit kalınlığı: 5mm, FOV: 240mm, matriks: 128x128) kullanıldı. Konvansiyonel MRG ve DAMRG sekanslarında kesitler aynı seviyesinden geçmekteydi. 0, 500 ve 1000 olmak üzere üç farklı b değerinde difüzyon inceleme yapıldı. Bu görüntüler üzerinden MRG cihazının üzerindeki yazılım ile apparent diffusion coefficient (ADC) haritası elde edildi. Değerlendirmeler hastaların kliniğini ve aldığı tedavileri bilmeyen nöroradyolojide deneyimli iki radyolog tarafından yapıldı ve değerlendirmelerde ortak görüşe varıldı. Değerlendirmelerde ilk olarak; lezyonlar T2 ağırlıklı sekanslarda tespit edildi. Bu lezyonlar T1 ağırlıklı sekanslardaki sinyal intensitelerine göre semikantitatif (vizüel/görsel) olarak hipointens ve izointens olmak üzere iki gruba ayrıldı. Lezyon eğer serebral gri maddeye göre belirgin olarak düşük sinyal intensitesinde ise hipointens, eğer lezyon gri maddeye göre aynı veya hafif düşük sinyal intensitesinde ise izointens olarak değerlendirildi (**Resim 1**).



Resim 1. 34 yaşındaki MS olgusunda sol PVBC'de izointens (uzun ok) ve hipointens (kısa ok) lezyonların görünümü.

İkinci olarak eğer lezyonlar kontrast sonrası T1 ağırlıklı sekanslarda kontrast tutuyorsa aktif, kontrast tutmuyorsa inaktif olarak yorumlandı. Üçüncü olarak lezyonlarda ADC ölçümleri yapıldı. ROI (region of interest) aracılığı ile lezyonların ADC ölçümleri yapıldı. ROI boyutu her bir lezyon için uygun boyutta seçildi. ROI'nin lezyon dışı alandan ölçüm yapmaması sağlandı. Ortalama ADC değeri farklı b değerindeki 3 difüzyon ağırlıklı imajlar kullanılarak hesaplandı. ADC ölçümü yapılırken yanlış ölçüme neden olabilecek beyin omurilik sıvısı, serebral sulkuslar, ventriküler komşuluk, kemik ve paranasal sinüslerden uzak kalınmaya çalışıldı. Nonaktif lezyonlardan (T1'de izointens / hipointens) değerlendirme tüm lezyonun kapsayacak şekilde ROI aracılığıyla yapıldı. Aktif lezyonlardan ADC ölçümü üç farklı şekilde yapıldı. Şöyle ki: eğer lezyon homojen kontrastlanıyor ise lezyonun tamamından örneklem alındı. Eğer lezyon

kısmi olarak kontrastlanıyorsa ROI vasıtasıyla lezyonun kontrast tutan ve tutmayan komponentinden ADC ölçümü ayrı ayrı yapıldı. MS'li olgular ve normal kontrol grubunda sağ ve sol serebral beyaz cevherden periventriküler düzeyden, frontal ve oksipital hornlar komşuluğundan toplam dört adet ADC ölçümü yapılarak ortalama ADC belirlendi. Yaş ve cinsiyet açısından benzer (Yaş Ort: 33.27±9.65 yıl, 10 kadın ve 5 erkek) kontrollere karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Aktif ve aktif olmayan lezyonların sayısı tespit edildi. Sıklık analizi yapıldıktan sonra, ADC ortalamaları karşılaştırıldı. Periventriküler beyaz cevher (PVBC) tutulumu olan ve olmayan olgulara ait ADC ortalamaları karşılaştırıldı. Sosyodemografik verilerin hesaplanmasında da ortalama ve sıklık analizleri kullanıldı.

Tablo 1. Hastalara ait tanımlayıcı bilgiler.

DEĞİŞKEN	n	Ort.	SS.	Aralık
Yaş (yıl)		32.44	10.15	20-52
Atak sayısı		7.60	6.47	2-26
Hastalık süresi (yıl)		5.60	4.07	1-21
Özürlülük skoru (EDSS: E. Disability S. Score)		33.33	21.52	10-80
Atak tipi				
Kötüleşme ve iyileşmelerle seyreden	12			
Birincil İlerleyici	1			
İkincil ilerleyici	2			

- n: hasta sayısı, Ort.: ortalama, S.S.: standart sapma,

BULGULAR

Hastaların T2 ağırlıklı MRG imajlarında toplam 153 adet lezyon saptandı. Kontrast sonrası T1 ağırlıklı imajların incelemesi sonucu, lezyonların 133 tanesi nonaktif, 20 tanesi aktif lezyon olarak saptandı. Kontrast öncesi T1 ağırlıklı imajlarda 153 lezyondan 83 tanesi izointens, 70 tanesi hipointens olarak değerlendirildi (**Tablo 2**). Dokuz olguda toplam 20 aktif lezyon mevcut olup bu lezyonlardan ikisi periferik, diğer 18 tanesi homojen olarak kontrastlanıyordu. Aktif olmayan lezyonların difüzyon sinyalleri normal beyaz

cevhere kıyasla belirgin olarak artmış olarak görüldü.

Tablo 2. Lezyonların dağılımı.

	Aktif	Nonaktif	Toplam
Hipointens	15	55	70
İzointens	5	78	83
Toplam	20	133	153

Hipointens aktif olmayan lezyonlarda daha yüksek ADC değerlerine rastlanmakla birlikte **Tablo 3**'de görüleceği gibi izointens lezyonların difüzyon değeri ortalaması daha yüksekti.

Tablo 3. ADC değerlerinin dağılımı

		ADC Ortalaması±SS (10 ⁻⁶ mm ² /sn)	Aralık
MS (Aktif tutulum gösteren olgular)	<i>Homojen kontrastlanan</i>	575.07±637.36	0-1300
	<i>Kontrastlanan</i>	159.20±421.63	0-1288
	<i>Kontrast tutmayan Santral/periferik</i>	166.40±439.50	0-1296
MS (Aktif tutulum olmayan olgular)	<i>İzointens</i>	661.20±741.79	0-1643
	<i>Hipointens</i>	1120.53±143.48	950-1460
PVBC Değerlendirmesi	<i>MS olguları</i>	874.73±127.97	700-1200
	<i>Normal</i>	638.13±96.80	521-811

* MS: Multipl skleroz, PVBC: Periventriküler beyaz cevher, Santral: lezyonun kontrast tutmayan santral komponenti, Periferik: lezyonun kontrast tutan periferik komponenti, S.S.: Standart sapma.

TARTIŞMA

MS olgularında rutin olarak yapılan kraniyal MRG incelemelerinde konvansiyonel T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar kullanılır. T2 ağırlıklı sekanslardaki MS lezyonların görünümüleri yerleşim bölgeleri dışında özel olmayıp diğer pek çok beyaz cevher patolojileri gibi hiperintens olarak izlenmektedir. T2 ağırlıklı sekanslar MS lezyonlarının yaşı ve lezyonda oluşan histopatolojik değişimi göstermez. Ayrıca klinik kötü gidiş ile korelasyon gösteren demiyelinizasyon ve aksonal kayıp hakkında bilgi vermemektedir (10-13). Kontrast önce ve sonrasında yapılan T1 ağırlıklı sekanslar ile kontrastlanma şekillerine göre lezyonun aktivitesi belirlenmektedir. Son yirmi yılda MS lezyonlarının tanımlanmasında konvansiyonel MRG sekanslarına ilave olarak magnetizasyon transfer görüntüleme ve DAMRG kullanılmaktadır. Bu tekniklerin kullanıldığı hayvan ve insan çalışmalarında miyelin kaybının sayısal olarak gösterilmesi sağlamıştır (3,10,11).

Su homojen bir yapı içerisinde tüm yönlere serbest olarak hareket eder, buna izotropik difüzyon denir. Fakat beyinde beyaz ve gri cevherde suyun hareketi kısıtlıdır, buna da anizotropik difüzyon denilir. ADC haritası oluşturulurken beyin parankimindeki suyun farklı difüzyonundan faydalanılır. Ve farklı su difüzyonuna sahip dokulardan kantitatif ADC ölçümü yapılır. Ayrıca ADC "T2 shine through" denilen dokuların T2 relaksasyon zamanından arındırılmıştır. Bu durum her ikisi de DAMRG 'de yüksek sinyale sahip akut ve kronik iskeminin ayırımında önem kazanmaktadır. Günümüzde difüzyon ağırlıklı MR görüntülemenin en önemli endikasyonu serebral iskeminin tanısı ve karakterizasyonudur. DAMRG düşük dereceli difüzyon olan alanları hiperintens olarak saniyeler içinde tanımlayabilir. DAMRG multipl sklerozda difüzyon sinyalinde artış izlenmektedir (9,14). Bunun nedeni bozulmuş anizotropidir. Şöyle ki MS'ye bağlı beyaz cevherde akson ve miyelinde yıkım olmakta, su ekstraselüler mesafeye geçmektedir. Buda difüzyon ve dolayısıyla difüzyon sinyalinde artışı sağlamaktadır. Öncü bazı çalışmalarda artmış difüzyonun aktif lezyonlarda görüleceği bildirilmiştir (15). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda difüzyon sinyali ve hastalığın aktivitesi arasında kuvvetli bir ilişki bulunamamıştır.

Biz çalışmamızda olguları öncelikli olarak gri madde sinyal intensitesine göre izo/hipointens olmak üzere iki gruba ayırdık. Ayrıca kontrast tutmalarına göre de aktif ve aktif olmayan olarak iki alt gruba ayırdık. Bizim çalışmamızda aktif olmayan lezyonların difüzyon sinyalleri normal beyaz cevhere kıyasla belirgin olarak artmış olarak görüldü. Hipointens aktif olmayan lezyonlar genel olarak en yüksek ADC değerine sahipti (**Tablo 3**).

Önceki yıllarda yapılan DAMRG çalışmalarında hipointens ve izointens lezyonlardaki ADC değerleri hakkında farklı görüşler bildirilmiştir. MS lezyonlarının T1 görünümünü histopatolojik bulgular ile karşılaştırılmıştır. Araştırmada nonaktif hipointens lezyonların ADC değerleri yüksek bulunmuştur. Aynı yazıda T1 ağırlıklı sekanslarda izointens izlenen lezyonlarda akson bütünlüğün kısmen korunduğu bildirilmektedir (3,16,17). Nusbaum ve ark. (3) 'nın 16 olgu ve 107 fokal MS lezyonu içeren ve T1 ağırlıklı sekansları temel alan DAMRG çalışmasında benzer bulgulara ulaşılmıştır. Bizim çalışmamızdaki bulgular yukarıda belirtilen literatür ile uyumlu olup MS lezyonlarında T1 ağırlıklı sekanslarda lezyonlar sinyal kaybettikçe (difüzyonları arttıkça) miyelin kaybı ve akson yıkımın daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Aktif MS lezyonları temelde homojen ve parsiyel olmak üzere iki farklı şekilde kontrastlanmaktadır. Kısmen kontrastlanan lezyonlarda, lezyonun kontrastlanan kısmının ADC değerinin santralde kontrastlanmayan kısma göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (3). Bu durumu açıklayan yapılmış histopatolojik çalışma olmamakla birlikte, kontrast tutan alandaki hücre infiltrasyonu veya remiyelinizasyondan kaynaklandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (17,18). Bizim çalışmamızda 2 olgunun toplam 4 lezyonu parsiyel olarak kontrast tutmaktaydı. Her 2 olguda da ADC değeri, kontrastlanan kısımda daha düşük ölçüldü. Çalışmamıza ait bir kısıtlılık olarak sayıların yetersizliği söylenebilir, bununla birlikte bulgularımızın literatür ile uyumlu olması gözlemediğimiz önemli bir veriydi.

Yukarıda tanımlanan fokal MS lezyonlarına ilave olarak MS olgularında serebral beyaz cevherin normal popülasyona göre DAMRG de yüksek sinyalli odaklar içerdiği bildirilmiştir (19-21). Bu olgularda yapılan takiplerde bu lezyonların zaman içerisinde konvansiyonel MRG sekanslarında görünür hale geldiği bildirilmektedir. Bu özelliği ile MS lezyonlarının takibinde DAMRG önemli bir yere sahip söylenmektedir. Çalışmamızda MS olgularına ait PVBC ADC ölçümleri ortalaması kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlılık ifade edecek biçimde yüksekti ($p < 0.001$, **Tablo 3**). Sonuç olarak; konvansiyonel MRG' ye ilave olarak DAMRG incelemelerde, ADC ölçümleri ile MS lezyonlarının kantitatif değerlendirilmesi yapılabilir. Kontrastlanmalarına göre aktivitesini belirlediğimiz lezyonların, difüzyon ölçümleri ile lezyonun prognozu hakkında öngörülebiliriz. DAMRG MS olgularının takip ve tedavisinde kullanılması gereken kolay uygulanabilir saniyeler içerisinde yapılabilen bir görüntüleme yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Miller DH, Albert PS, Barkhof F, et al. Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:6–16.
2. Miller D, Grossman R, Reingold S, et al. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:3–24.
3. Nusbaum AO, Lu D, Tang CY, et al. Quantitative diffusion measurements in focal multiple sclerosis lesions: correlations with appearance on T1-weighted MR images. *AJR Am J Roentgenol* 2000 175(3):821-825.
4. Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Relapsing remitting multiple sclerosis: longitudinal analysis of MR images—lack of correlation between changes in T2 lesion volume and clinical findings. *Radiology* 1999;213:395–399.
5. Sheerin F, Pretorius PM, Briley D, et al. Differential diagnosis of restricted diffusion confined to the cerebral cortex. *Clin Radiol.* 2008;63(11):1245-53.
6. Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol.* 2008;7(7):615-25.
7. Ernst T, Chang L, Walot I, et al. Physiologic MRI of a tumefactive multiple sclerosis lesion. *Neurology* 1998;51:1486–1488.
8. Horsfield MA, Lai M, Webb SL, et al. Apparent diffusion coefficients in benign and secondary progressive multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1996;36:393–400.
9. Horsfield M, Larsson H, Jones D, , et al. Diffusion magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;1:80-84.
10. Hiehle JF Jr, Lenkinski RE, Grossman RI, et al. Correlation of spectroscopy and magnetization transfer imaging in the evaluation of demyelinating lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 1994;32:285–293.
11. Loevner L, Grossman R, Cohen J, et al. Microscopic disease in normal-appearing white matter on conventional MR images in patients with multiple sclerosis: assessment with magnetization-transfer measurements. *Radiology* 1995;196:511–515.
12. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, et al. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68:634–642.
13. Miller DH, Thompson AJ, Filippi M. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250:1407–1419.
14. Larsson H, Thomsen C, Frederiksen J, et al. In vivo magnetic resonance diffusion measurement in the brain of patients with multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging* 1992; 10:7-12.
15. Dousset V, Grossman RI, Ramer KN, et al. Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging. *Radiology* 1992;182:483–491
16. Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, et al. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997;42:783–793
17. Tievsky A, Ptak T, Farkas J. Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions. *AJNR* 1999;20:1491–1499
18. Nesbit GM, Forbes GS, Scheithauer BW, et al. Multiple sclerosis: histopathologic and MR and/or CT correlation in 37 cases at biopsy and three cases at autopsy. *Radiology* 1991;180:467–474
19. Rocca MA, Cercignani M, Iannucci G, et al. Weekly diffusion-weighted imaging of normal-appearing white matter in MS. *Neurology* 2000;55(6):882-884.
20. Werring DJ, Clark CA, Droogan AG, et al. Water diffusion is elevated in widespread regions of normal-appearing white matter in multiple sclerosis and correlates with diffusion in focal lesions. *Mult Scler* 2001;7:83-89.
21. Caramia F, Pantano 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.