

Multipl sklerozlu hastalarda perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme bulguları ve klinik testler ile ilişkisi*

Ahmet Yalçın¹, Tülay Yılmaz Erol²

¹Erzincan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Erzincan

²Gebze Fatih Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kocaeli

Öz

Amaç: Perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, santral sinir sisteminin mikrovasküler dolaşımını değerlendirmek için kullanılan yeni bir tekniktir. Bu çalışmamızda nörolojik defisite sahip multipl skleroz hastalarını perfüzyon görüntüleme ile değerlendirmeyi ve elde edilen değerleri kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ataklarla seyreden 25 multipl skleroz hastası ve 25 yaş/cinsiyet eşleştirmeli kontrol grubu çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastalara klinik testler uygulandı ve takip eden 48 saat içerisinde perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme yapıldı.

Bulgular: Periventriküler normal beyaz cevherden elde edilen hasta ve kontrol grubuna ait perfüzyon verilerinin karşılaştırılmasında, serebral kan hacmi haritasından elde edilen perfüzyon değerlerinde her iki grup arasında anlamlı fark izlenirken ($p < 0.001$) serebral kan akımı ve ortalama transit süresi haritalarından elde edilen veriler bakımından her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Ayrıca uygulanan klinik testler ile herhangi bir haritadan elde edilen perfüzyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda, multipl skleroz hastalarında beyaz cevherde normal bireylere göre azalmış perfüzyon tespit edildi. Perfüzyon parametreleri ile klinik testler arasında bir korelasyon tespit edilememesini, perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin multipl sklerozdaki nörolojik defisit derecelendirilmesinde henüz kullanışlı bir yöntem olmadığını bir göstergesi olarak kabul etmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, nörolojik defisit

Abstract

Objective: Perfusion-weighted magnetic resonance imaging is recently used for the assessment of the microvascular circulation of the CNS. In this study, we aim to evaluate multiple sclerosis patients with neurologic disability using perfusion MRI and compare the perfusion parameters of those with controls. This study also aims to demonstrate any possible correlations between these parameters and clinical scales which assess the progression of the disease.

Material and Methods: Twenty-five consecutive patients with relapsing-remitting MS and 25 age and gender-matched controls were selected. All patients were subjected to clinical scales and perfusion MRI was performed in all patients within the next 48 hours after the clinical scales were concluded.

Results: Significant difference were observed between patient group and controls regarding the periventricular normal-appearing white matter perfusion values extracted from CBV maps ($p < 0.01$). There were not any significant differences found between two groups by means of perfusion values extracted from other maps. There was not any statistically significant correlation found between clinical scales and perfusion values.

Conclusion: White matter in MS patients have reduced perfusion compared to healthy subjects. We think that these changes are due to the reduced capillary volume which is associated with MS pathogenesis. Lack of association between perfusion values and clinical scales suggests perfusion MRI has not been useful in the determination of neurologic disability in MS patients yet.

Key words: Multiple sclerosis, perfusion weighted magnetic resonance imaging, neurologic deficit.

Genel Tıp Derg 2018;28(4):157-161

Alınan: 28.05.2018 / 10.08.2018 / Yayınlanma: 20.12.2018

Yazışma adresi: Ahmet Yalçın, Erzincan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Erzincan

E-posta: dr_ayalcin@hotmail.com

Giriş

Multipl skleroz (MS), klasik olarak santral sinir sisteminin (SSS) kronik demyelinizan/enflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanır ve genç erişkinlerdeki travmatik olmayan

nörolojik fonksiyon kaybının en önde gelen nedenlerinden biridir. Hastalıktan dünya çapında 2 milyon kişi etkilenmektedir. MS 'da hastayı debilitateye götüren en önemli faktör hastalığın erken fazında ortaya çıkan aksonal kayıptır. Hastalığın muhtemel patogenezi hakkında yeni

Multipl sklerozlu hastalarda perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme bulguları ve klinik testler ile ilişkisi - Yalçın A. ve Erol TY.

Genel Tıp Derg 2018;28(4):157-161

mekanizmalar ortaya sürülse de plak formasyonunun kesin nedeni ortaya konulamamıştır (1–3). Birçok faktörün hastalığın oluşmasında etkisi olduğu öne sürülmüştür (4). Bahsedilen faktörlerin etkisi ile, uzun bir süreçte, motor ve duysal yolların etkilenmesi sonucu hastalarda değişik derecede nörolojik sekeller beklenmektedir. Dahası serebralhemisferlerdeki asosiyasyon yollarının etkilenmesi ile birçok hastada kognitif fonksiyonlarda bozulma görülebilmektedir (5).

Perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (PAMRG), son yıllarda SSS'nin mikrovasküler dolaşımını değerlendirmek amacı ile kullanıma girmiş yeni bir görüntüleme yöntemidir (1). Literatürde PAMRG'nin çeşitli beyaz ve gri cevher hastalıklarının tanısında sağladığı faydayı gösteren çalışmalar mevcuttur (6).

Bu çalışmamızda, MS hastalarını PAMRG ile değerlendirerek, perfüzyon parametrelerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı hedefledik. Ayrıca bu parametreler ile MS'da kullanılan ve hastalığın progresyonunu belirleyen klinik testler arasında olası bir bağlantının varlığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya kurumumuzun etik kurulundan gerekli onay verilmiş olup tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hasta seçimi

Bu prospektif olarak yürütülen çalışmada, Ocak 2012 ile Ocak 2014 tarihleri arasında, nöroloji polikliniğine başvuran ve MS tanısı ile takip edilen hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Bu hasta popülasyonundan poliklinik başvuru sırasına göre, ataklarla seyreden (relapsing-remitting) türde 25 hasta seçildi. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet eşleştirmeli 25 birey tarafından oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan ihraç edilme kriterleri **Resim 1**'de sunulmuştur.

Tüm hastalara aynı nörolog tarafından "genişletilmiş özürülülük durum skalası" (Expanded Disability Status Scale, EDSS) ve "Multipl Skleroz Fonksiyonel Kompozit" (Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC) testleri uygulandı. Testlerden elde edilen skorlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi. Testleri takiben 48 saat içerisinde tüm hastalara PAMRG yapıldı.

Görüntüleme Protokolü

Görüntü alımı 1.5T MR tarayıcısı ve 8 kanallı, faz dizilimli, koil kullanılarak gerçekleştirildi (Avanto, Siemens Medikal, Forchheim, Almanya). T1 ve T2 FLAIR ağırlıklı görüntülerin yanı sıra dinamik suseptibilite perfüzyon (DSP) modeli üzerinden T2 görüntüler elde edildi. DSP için kullanılan parametreler, TR, 800 ms; TE, 54ms; matris, 128x128; veri elde edilme süresi, 60 sn; FOV, 256 mm; kesit kalınlığı, 5 mm; kesitler arası boşluk, 0 mm olarak belirlendi. Kontrast madde olarak 0,20 mmol/kg dozunda Gd-DTPA (Magnevist, Schering, Berlin, Almanya) kullanıldı. Kontrast madde, otomatik enjektör sistemi kullanılarak 4 mL/sn hızında verildi ve takibinde 20mL-salininfüzyonu yapıldı. DSP için görüntü alınmasına kontrast madde verilmesini takiben hemen başlandı.

Elde edilen veriler, iş istasyonuna (Leonardo, Siemens Medikal, Forchheim, Almanya) aktarılarak, arteryelinput faktörün belirlenmesinden sonra, tam otomatik yazılım kullanılarak "serebral kan hacmi" (SKH), "serebral kan akımı" (SKA) ve "ortalama transit süresi" (OTS) ile ilgili renkli haritalar çıkarıldı. Bu haritalar üzerinde ROI kullanılarak, hasta ve kontrol grubundaki, periventriküler alandaki normal görünümdeki beyaz cevherden (NGBC) kantitatif ölçümler yapıldı (**Resim 2**). Ölçümler tek bir radyolog tarafından gerçekleştirildi. Ölçümlerin reproduktif olması açısından, tüm hasta ve kontrollerde ROI'ler aynı anatomik lokalizasyona yerleştirildi. Ayrıca ROI'ler yerleştirilirken, perfüzyon parametrelerinde belirgin bir düşmeye neden olacağı için, ROI'lerin mevcut bir plağa denk gelmemesine özen gösterildi.

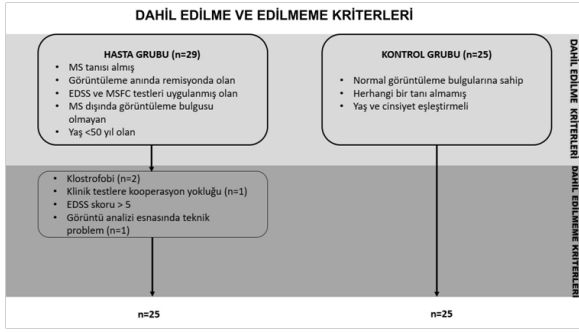
İstatistiksel Analiz

Her iki gruba ait özet istatistiksel veriler ortalama± standart sapma olarak hesaplanmıştır. Perfüzyon parametrelerine ait veriler kutu grafik şeklinde sunulmuştur. Dağılımın normal olup olmadığı D'Agostino-Pearson testi ile kontrol edilmiştir. Eşleştirilmiş gruplarda normal dağılıma uyan veriler eşleştirilmiş t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İki yönlü p değeri <0,05'ten küçük olduğu durumlarda test anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler Medcalc istatistik programı (Medcalc, version 12, Ostend, Belçika) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

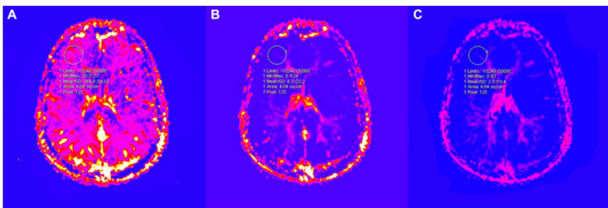
Bulgular

Hasta popülasyonunun ortalama yaşı $37,4 \pm 9,1$ yıl (aralık: 23–55 yıl) olarak hesaplandı. Yirmi beş hastanın 12 tanesi kadındı (%48). Ortalama EDSS ve MSFC skorları sırasıyla 2 ve -0,36 idi. Perfüzyon parametreleri açısından yapılan karşılaştırmada, normal grup ile hasta grubu arasında SKH haritasından elde edilen NGBC'e ait veriler arasında anlamlı fark mevcuttur ($p < 0,001$). Öte yandan, SKA ve OTS haritalarından elde edilen verilerin karşılaştırılmasında her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla $p: 0,203$ ve $p: 0,902$) (Resim 3).

Klinik testler ile SKH, SKA ve OTS haritalarından elde edilen perfüzyon parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p: 0,053$, $p: 0,658$ ve $p: 0,362$).

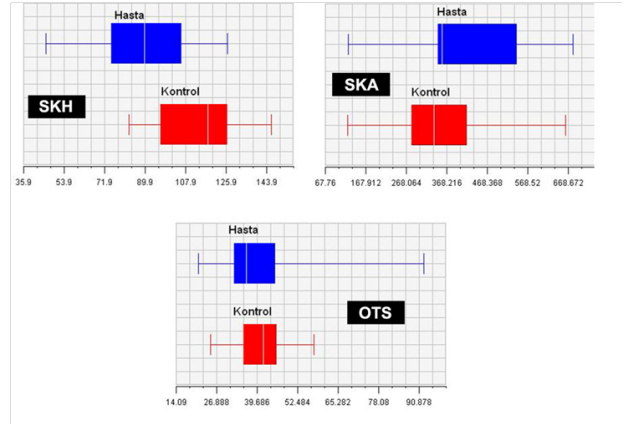


Resim 1. Çalışmaya ait dahil ve ihraç edilme kriterleri.



Resim 2AC. SKH (A), SKA (B) ve OTS (C) haritalarında periventriküler beyaz cevherden yapılan ölçümler.

Multipl sklerozlu hastalarda perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme bulguları ve klinik testler ile ilişkisi - Yalçın A. ve Erol TY.



Resim 3. SKH, SKA ve OTS haritalarından elde edilmiş hasta ve kontrol grubuna ait perfüzyon değerlerinin kutu grafikleri (dikdörtgen sınırları 25 ve 75 persentili temsil etmektedir).

Tartışma

Bu çalışmada, MS hastalarında serebral kan hacmini temsil eden değerlerde kontrol grubuna göre düşme olduğunu gösterdik. SKH'de izlenen ancak SKA ve OTS'de tespit edilemeyen bu değişimin, kan akımının değişmeden kapiller yatak hacminin azalmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca çalışmamızda, mevcut perfüzyon değişikliklerinin hastaların klinik durumları ile bir korelasyon göstermediğini bulduk.

Perfüzyon spesifik bir doku ya da organın vasküler ağında bulunan kanın dinamik hareketi olarak tanımlanır. Bu açıdan bakıldığında, perfüzyon görüntüleme dokulardaki kanın hemodinamik özellikleri göz önünde bulundurularak yapılan fonksiyonel görüntüleme tekniği olarak kabul edilir (1). MR tarayıcısı bu tür bir görüntüleme yapabilecek kapasiteye sahip bir teknolojidir. PAMRG'nin bu konudaki faydalı rolü ilk olarak 2004 yılında ortaya konulmuştur. Latchaw ve arkadaşları inme geçiren hastalarda trombolitik tedavi öncesi kurtarılabilir beyin dokusu varlığını göstermek için PAMRG'yi kullanmışlardır. Bu yöntemle hastalara gereksiz trombolitik tedavi verilmesinin önüne geçilmesi ve böylelikle komplikasyon oranının azaltılması amaçlanmıştır (7).

SKH, 100 gr. beyin dokusundaki kanın mililitre cinsinden ölçülmesi olarak tanımlanır (mL kan/ 100gr). SKA ise belirli bir hacimdeki beyin dokusu içerisinde belirli bir za-

man diliminde geçen kanın mililitre cinsinden miktarıdır (mL kan/ 100gr/ dakika). Teorik olarak SKA, SKH ve OTS arasında bir ilişki mevcuttur; OTS=SKH/SKA (8). OTS, T2* etkisine ve manyetik alan gücüne bağlı olarak, gadolinium bileşiği dokuya ulaştığında, voksel bazında sinyal intensitesinin düşmeye başlamasından, zamana bağlı denge konsantrasyonuna ulaştığı ana kadar ki geçen süredir (9).

MS patofizyolojisinde kan beyin bariyerinin yıkılması ve CD4 lenfositlerin SSS'ye migrasyonu öncül bir role sahiptir. Dahası, akut MS' daperivasküler ve intravasküler fibrin birikimi ve kronik MS' davenüllerde duvar hyalinizasyonu gibi vasküler faktörler MS'nin patofizyolojisine katkı sağlamaktadır (10–12). Biz de çalışmamızda ortaya çıkan ve SKH'de izlenen perfüzyon değişikliğini, bahsedilen faktörler nedeni ile etkilenen serebralkapiller yatağın bir göstergesi olarak yorumladık.

MS' da, hastalığın prognozunun tahmininde kullanılan birçok test mevcuttur. Kısa dönemde, hastalığın klinik belirtisi olan, atakların frekansının belirlenmesi takipte kritik öneme sahiptir. Ancak uzun dönemde takip için güvenilir parametrelere ihtiyaç duyulmuştur. EDSS ve MSFC, MS'un hastalar üzerindeki uzun dönem etkilerini ortaya koymayı amaçlayan iki önemli testtir. Her iki test de nörolojik sekel oluşumunun gösterilmesini farklı yollarla ortaya koymayı amaçlar (13–15). EDSS temel olarak nörolojik defisit derecesini belirlemek için kullanılır ancak kognitif yıkımın derecesini tespit etmekteki rolü sınırlıdır (13,14). MSFC ise daha karışık bir test olup, üç parçadan oluşur ve nörolojik defisit ile birlikte kognitif bozukluğun derecesini de ölçmeyi amaçlar (15). EDSS skoru 1 ile 10 arasında bir sıralı değişken olarak ifade edilirken, MSFC skoru, sürekli değişken olarak ifade edilir (13).

Literatürde, MS'un PAMRG bulgularını değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Wuerfel ve arkadaşları yaptıkları longitudinal bir çalışmada, MS'da lezyon gelişiminden çok önceki bir dönemde beyaz cevherde oluşan perfüzyon değişikliklerini PAMRG ile göstermişlerdir. Bu çalışmada, aktif MS'u olan 20 hasta, PAMRG ile değerlendirilmiş ve perfüzyon değişikliği gösteren bazı hastalara ait NGBC'de sonradan yapılan kontrollerde plak oluştuğu gözlemlenmiştir. Ayrıca yazarlar tarafından, perfüzyon parametreleri ile klinik testler (EDSS ve MSFC) arasında korelasyon olup olmadığı da araştırılmış ancak anlamlı ilişki tespit

edilememiştir (2). Bizim çalışmamıza benzer metodolojiye sahip başka bir çalışma Varga ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Yazarlar MS hastaları ile kontrol grubu arasında PAMRG kullanılarak elde edilen perfüzyon parametrelerini karşılaştırmışlar ve bu çalışmadan bizim sonuçlarımızdan farklı olarak, SKA haritasından elde edilen perfüzyon değerlerini MS hastalarında daha düşük olarak bulmuşlardır. Ayrıca klinik testlerden EDSS ile perfüzyon parametreleri arasında korelasyonun varlığı araştırılmış ancak anlamlı ilişki bulunamamıştır (1). Diğer bir çalışmada ise Adyha ve arkadaşları MS hastalarında NGBC'i PAMRG ile incelemiş ve bulguları normal insanlar ile karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak, SKH ve SKA haritalarından elde edilen perfüzyon değerleri hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca yine aynı çalışmada yazarlar, SKA ile EDSS skoru arasında korelasyon tespit etmişlerdir (16). Bizim sonuçlarımız ile birlikte yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda, PAMRG'nin MS'da ortaya çıkan perfüzyon değişikliklerini gösterme potansiyeline sahip olduğu söylenebilir. Ancak perfüzyon ile klinik testler arasında bağlantı kurulamaması, bu bulguların klinik olarak ne anlama geldiğine dair soruları yanıtsız bırakmaktadır.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Bunlardan ilki çalışma popülasyonunun göreceli olarak küçük olmasıdır. Bulgularımızın daha büyük örneklem gurubuna sahip çalışmalar tarafından teyit edilmesi gerekir. İkincisi, perfüzyon parametreleri ile hastalık süresi arasında bir bağıntıyı araştırmadık. Üçüncüsü, çalışmamıza yaşlı hastaları ve EDSS skoru 5'in üzerinde olanları almadık. Bunun nedeni, bu hastaların ileri yaş ve ileri evre hastalık nedeni ile klinik testlere koöper olamamalarıdır. Dördüncüsü, aynı grup üzerinde longitudinal bir metodoloji ile yapılan değerlendirme daha faydalı olabilirdi. Böylelikle zaman ilerledikçe oluşan perfüzyon değişiklikleri ortaya konulabilirdi. Ancak böyle bir yaklaşımın da daha fazla süre ve maliyet gerektirdiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, MS hastalarında NGBC, normal insanlara göre farklı perfüzyon özelliği göstermektedir. Bunun sebebinin MS patofizyolojisi ile ilgili olarak, azalmış kapiller hacimden kaynaklandığını düşünüyoruz. Perfüzyon parametreleri ile klinik testler arasında ilişki olmaması, MS hastalarında nörolojik defisit derecesinin belirlenmesinde PAMRG'nin henüz etkin bir role sahip olmadığını düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Varga AW, Johnson G, Babb JS, ve ark. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2009; 282: 28-33.
2. Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, et al. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. Brain 2004; 127:111-9.
3. Hauser SL, Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. K.J.W.J. Isselbacher, Martin, J.B., Fauci, A.S., Kasper, D.L. McGraw-Hill, New York, 1994; pp. 2287-95.
4. Steinman L, Martin R, Bernard C, Conlon P, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: deeper understanding of its pathogenesis reveals new targets for therapy. Annu Rev Neurosci 2002; 25:491-505.
5. Mesaros S, Rocca MA, Kacar K, et al. Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. Neurology 2012; 78: 969-75.
6. Chen Y, Wolk DA, Reddin JS, et al. Voxel-level comparison of arterial spin-labeled perfusion MRI and FDG-PET in Alzheimer disease. Neurology 2011;77: 1977-85.
7. Latchaw RE. Cerebral perfusion imaging in acute stroke. J Vasc Interv Radiol 2004; 15: 29-46.
8. Roberts GW, Larson KB, Spaeth EE. The interpretation of mean transit time measurements for multiphase tissue systems. J Theor Biol 1973; 39: 447-75.
9. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. Magn Reson Med 1990;14: 249-65.
10. Harris JO, Frank JA, Patronas N, McFarlin DE, McFarland HF. Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging scans in patients with early, relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for clinical trials and natural history. Ann Neurol 1991; 29: 548-55.
11. McFarland HF, Frank JA, Albert PS, et al. Using Gadolinium-Enhanced Magnetic-Resonance-Imaging Lesions To Monitor Disease-Activity In Multiple-Sclerosis. Annals of Neurology 1992; 32: 758-66.
12. Adams CWM, Poston RN, Buk SJ. Pathology, Histochemistry And Immunocytochemistry Of Lesions In Acute Multiple-Sclerosis. J Neurological Sciences 1989; 92: 291-306.
13. Kurtzke JF. Rating Neurologic Impairment In Multiple-Sclerosis - An Expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology 1983; 33; 1444-52.
14. Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, et al. Interrater And Intrarater Scoring Agreement Using Grades 1.0 To 3.5 Of The Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Neurology 1992; 42; 859-63.
15. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. Brain 1999; 122; 871-82.
16. Adhya S, Johnson G, Herbert J, et al. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. Neuroimage 2006; 33: 1029-35.