



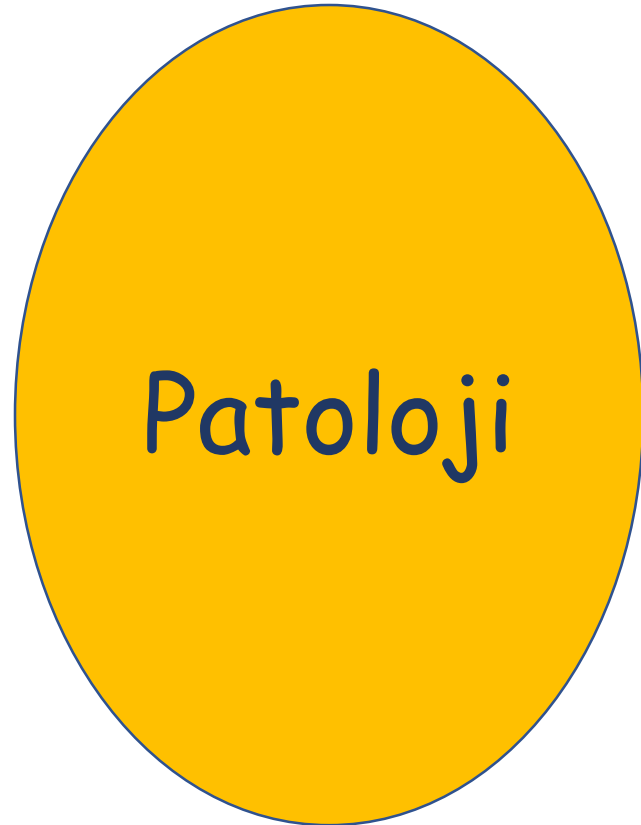
# SANTRAL VEN BULGUSU MYELOKORTİKAL MS

Dr Ufuk Ergün

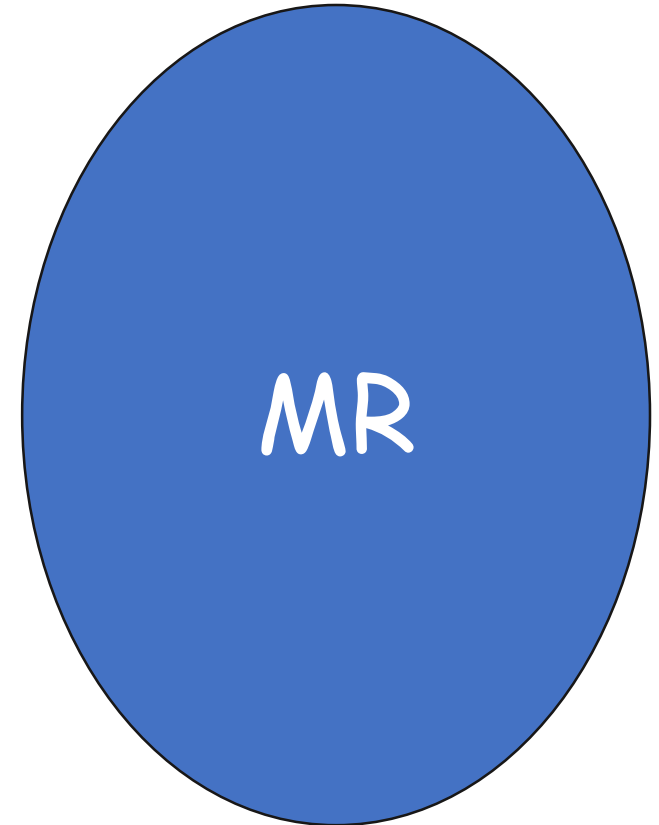
*Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi*

*Nöroloji ABD*

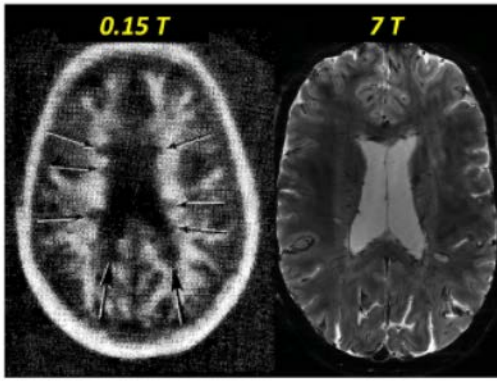
# Multiple Sklerosis



Santral ven bulgusu



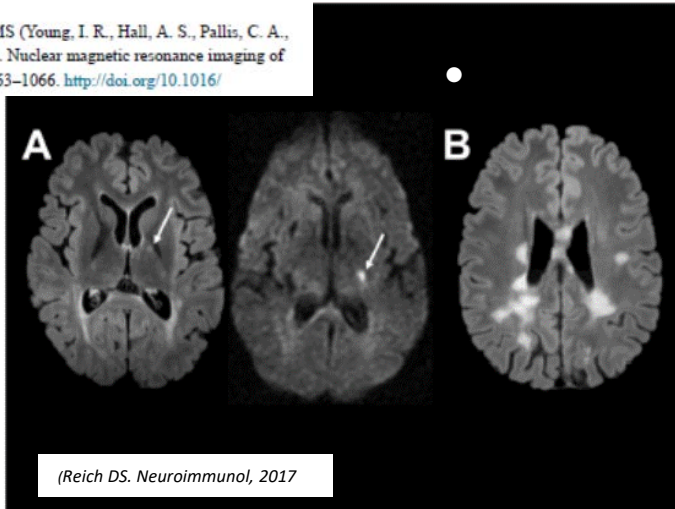
Myelokortikal MS



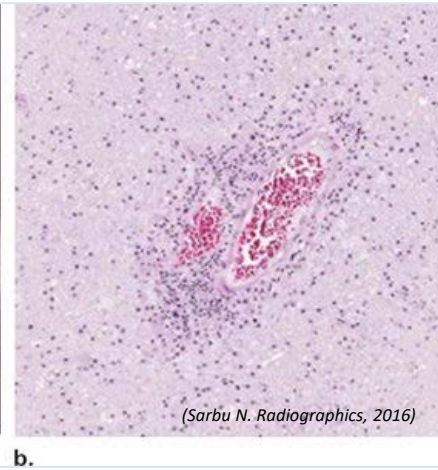
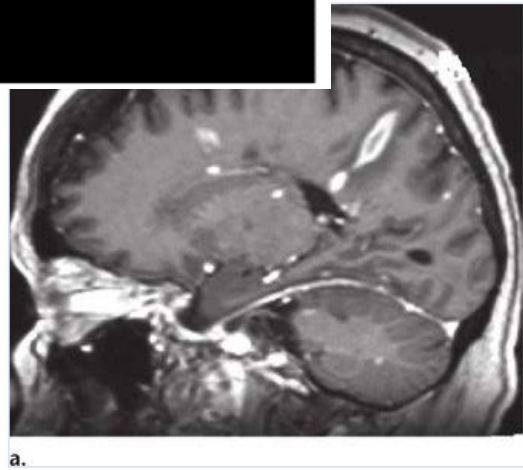
Beyaz cevher lezyonları üzerine kurulu tanı/ tedavi kriterleri,

AMA....

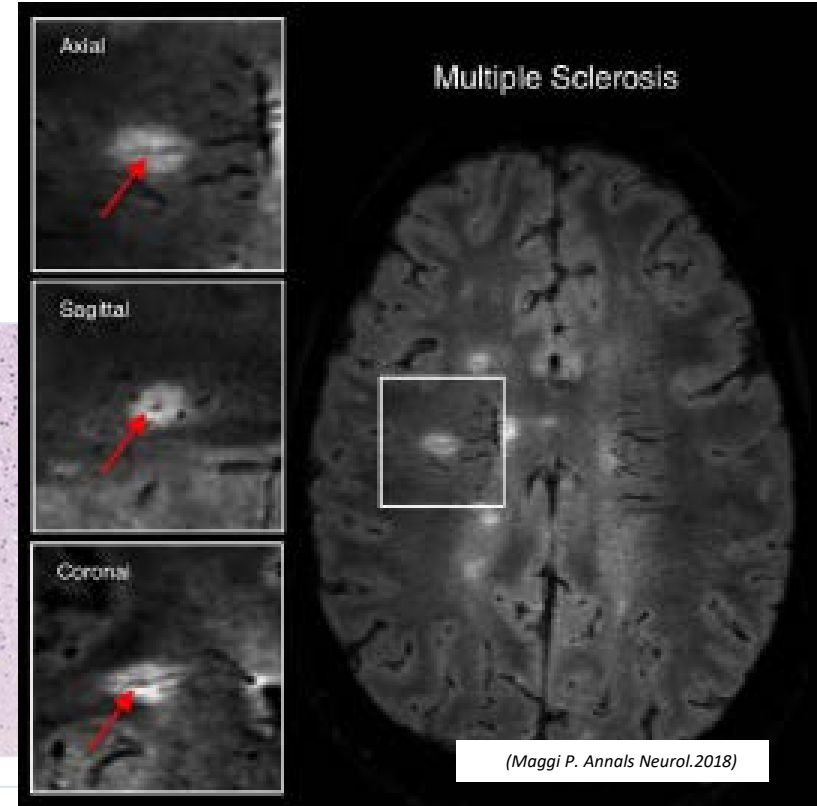
Figure 6.  
A: The first published MRI scan of a person with MS (Young, I. R., Hall, A. S., Pallis, C. A., Legg, N. J., Bydder, G. M., & Steiner, R. E. (1981). Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet*, 2(8255), 1063–1066. <http://doi.org/10.1016/>



(Reich DS. *Neuroimmunol*, 2017)



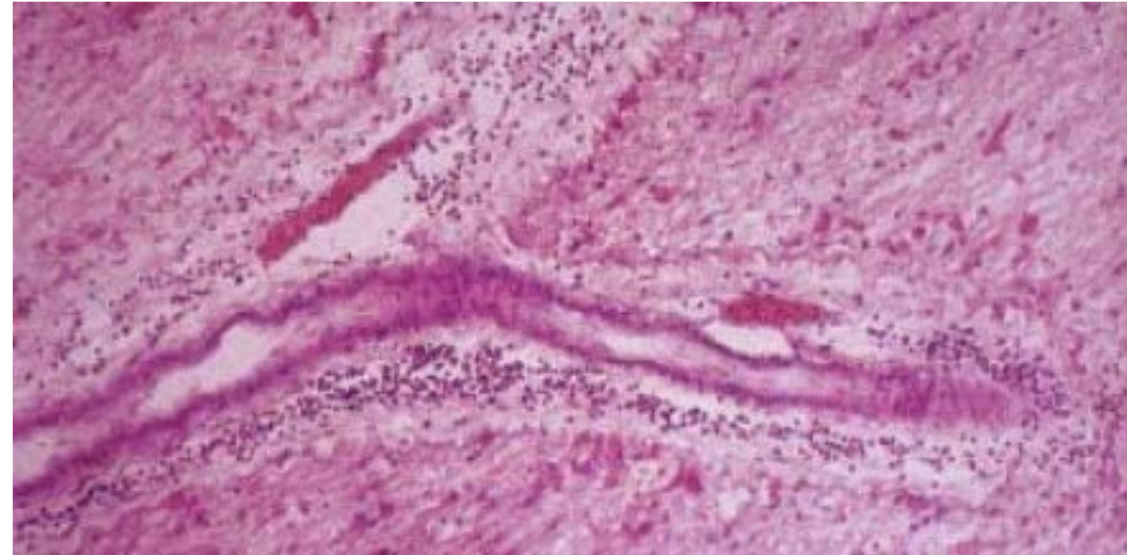
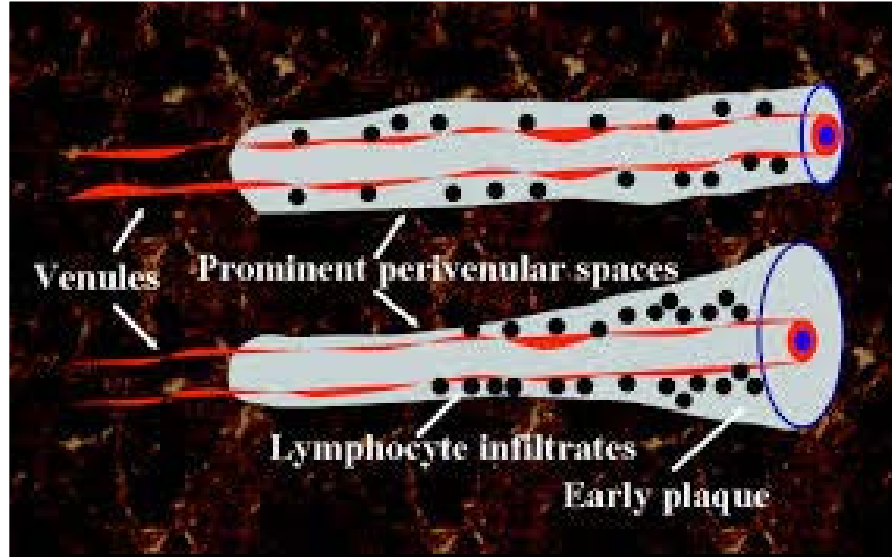
(Sarbu N. *Radiographics*, 2016)



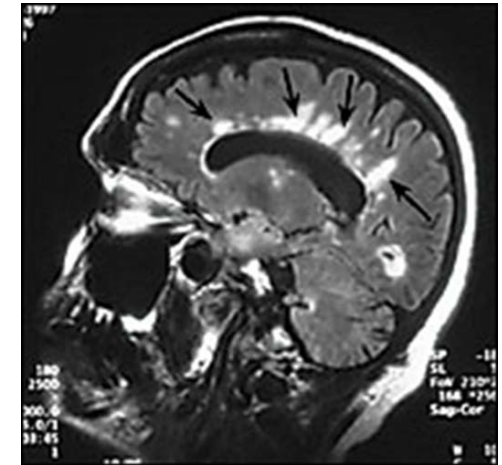
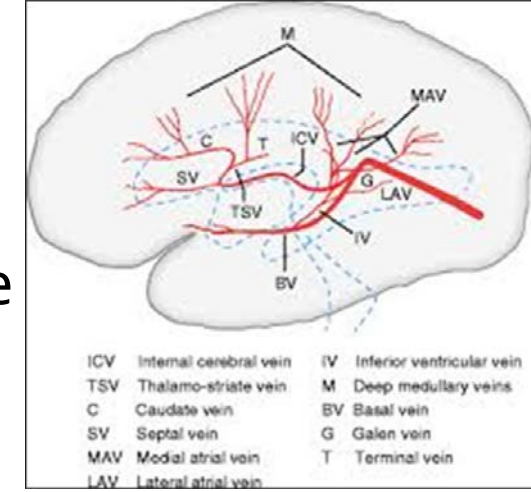
(Maggi P. *Annals Neurol*.2018)

- Perivasküler inflamasyon, KBB'nin bozulması, ve BOS arasındaki yakın komşuluk, lezyon formasyonunda önemli.
- MS lezyonlarının ven etrafındaki yerleşimi, öteden beri (*Charcot, 1868*) bilinmektedir.
- Dawson (*1916*); ventriküllerin ependimal yüzeyinden, geniş santral venler boyunca uzanan periventriküler lezyonları tanımladı.
- Lezyon/ ven ilişkisi biliniyor olsa da, in vivo görüntülemesi yeni yapıyor.

(GeY. *AJNR, 2005*; Absinta M. *Nature Rev Neurol, 2016*)



- Lezyonlar venöz yapıları izlediği için sıklıkla;
  - a. ventrikül çevresinde (derin venöz sistem, subependimal ve medullar venler),
  - b. gri-beyaz cevher sınırında (yüzeyel venöz sistem, özellikle kortikal venler),
  - c. optik sinir içinde (santral retinal ven dalları),
  - d. beyinsapı (ant ve transvers yerleşimli derin venler),
  - e. spinal kord (sıklıkla posterior derin venler) de yerleşir



(Kidd D. Brain, 1999; Tan IL. AJNR 2000)

- Beyin parankimindeki venlere göre, MS lezyonlarının içinde yer alan santral venlerde, deoksihemoglobinin konsantrasyonları yüksektir (inflamasyon alanındaki yüksek oksijen ekstraksiyonu nedeniyle).
- Venler için en uygun sekanslar; T2\*, SWI (susceptibility weighted imaging) ve Flair/SWI füzyon sekansları,
- T2\* sekansı, homojen olmayan manyetik alana sensitiftir. Voxel içindeki manyetik alanları geniş bir dağılımı varsa, rezonanstaki spinler hızlıca koherans kaybeder ve sinyal azalır. Deoksi Hb, paramanyetik özelliği nedeniyle venöz kandaki lokal manyetik alanı değiştirir. Böylece venler, T2\*'de çevre dokuya göre daha hipointens görülür.
- SWI ; hız düzeltilmiş üç boyutlu bir gradient echo sekansıdır. Çeşitli paramanyetik maddelerin neden olduğu manyetik duyarlılık değişikliklerini gösterir. Deoksihemoglobine duyarlılığı nedeniyle, beyin oksijen metabolizmasındaki değişkenlikleri ve venöz yapıyı demonstre edebilmektedir.
- 0.5x 0.5 x 1 mm lik voxel kesitlerde, 100-200 mikrom lik parenkimal venleri görüntülemek mümkündür.

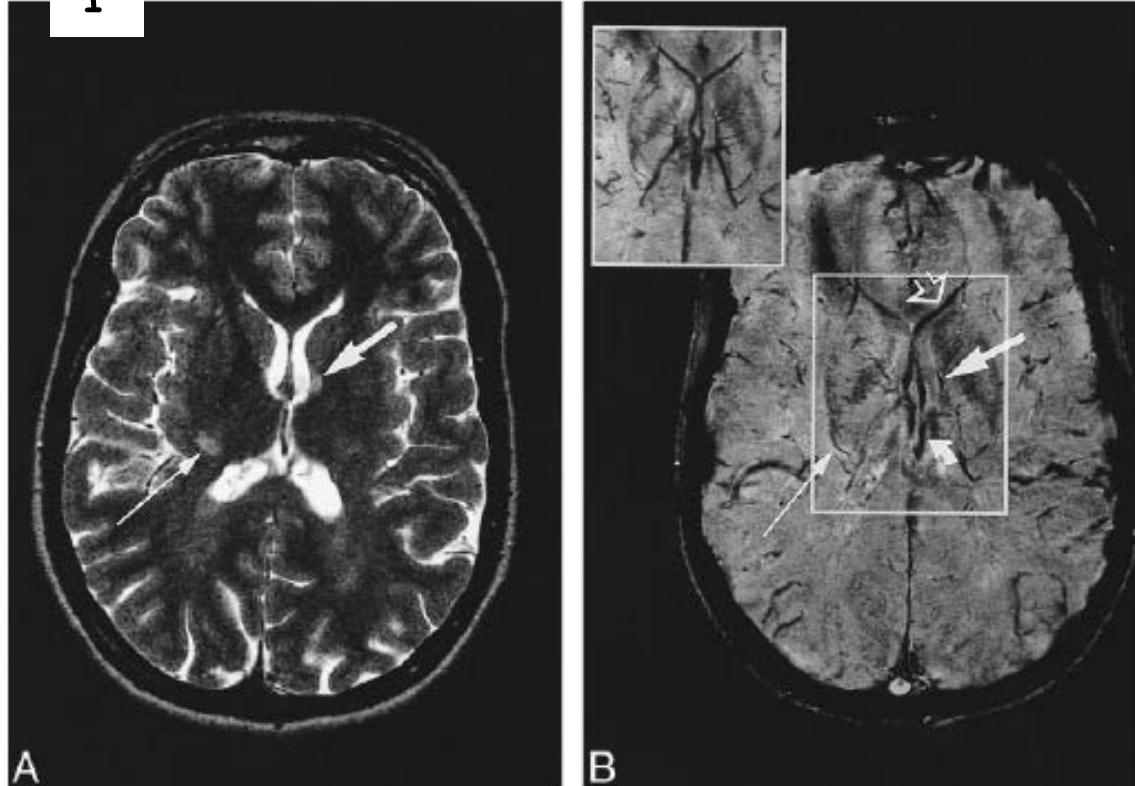
(Quinn MP. *Front Neurol*, 2013; Eisele P. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018; Moll N. *Ann Neurol*, 2012; Absinta M. *Nature Neurol Rev*, 2016)



## MR Venography of Multiple Sclerosis

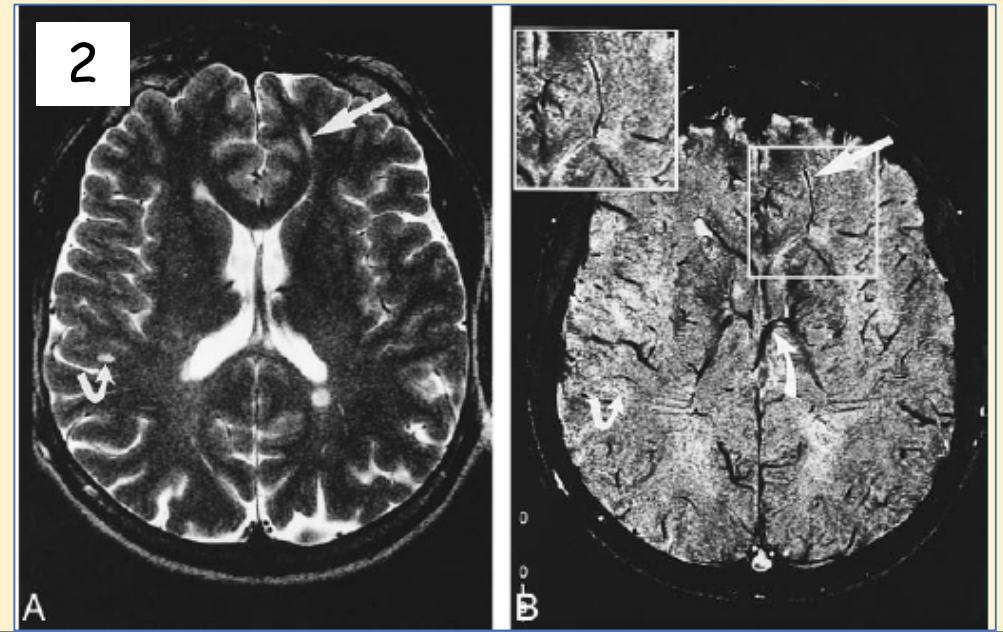
I Leng Tan, Ronald A. van Schijndel, Petra J. W. Pouwels, Marianne A. A. van Walderveen, Juergen R. Reichenbach, Radu A. Manoliu, and Frederik Barkhof

1



AJNR: 21, June/July 2000

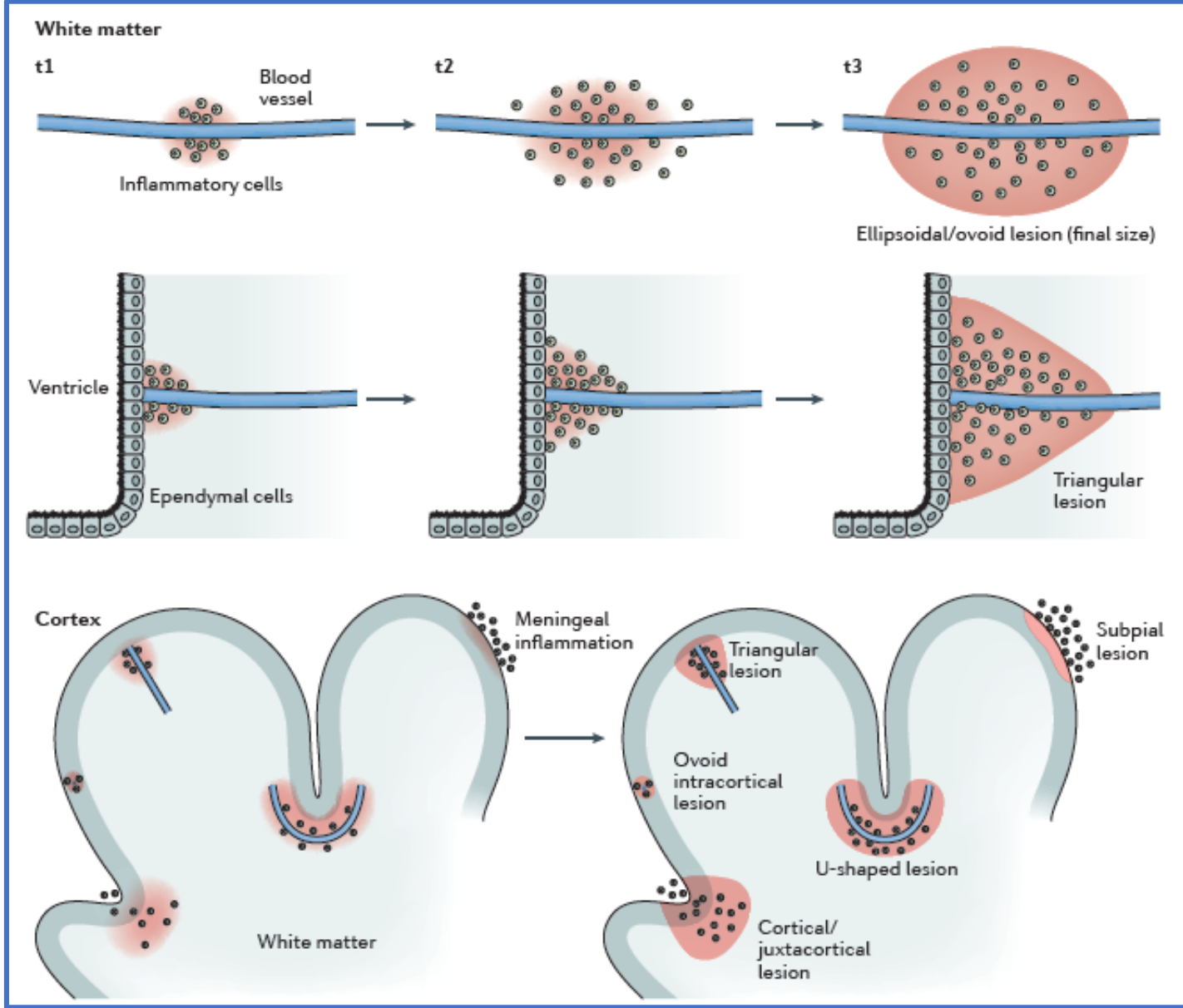
2



**Resim 1.** A.Axial T2 lat ventr düzeyindeki kesit B. Post kontrast MR venografi karşılığı .  
Sol periventriküler lezyonun şekli ve oryantasyonu, Long Caudat ven ile uyumlu.  
Sağ int kapsül post bacağındaki lezyon, bir striat ven ile uyumlu.

**Resim 2.** Santral ven trasesi ile uyumlu lezyon

- İn vivo ilk demonstrasyonu, biyo-belirteç olma potansiyeli,
- 1.5T SWI ile postkontrast görüntülemeye, **95 MS** lezyonunun **%99**'ünün içinde ven görüntüledi.
- Ven boyunca yerleşen «ovoid» lezyonların **MS'e spesifik** olduğu bildirildi

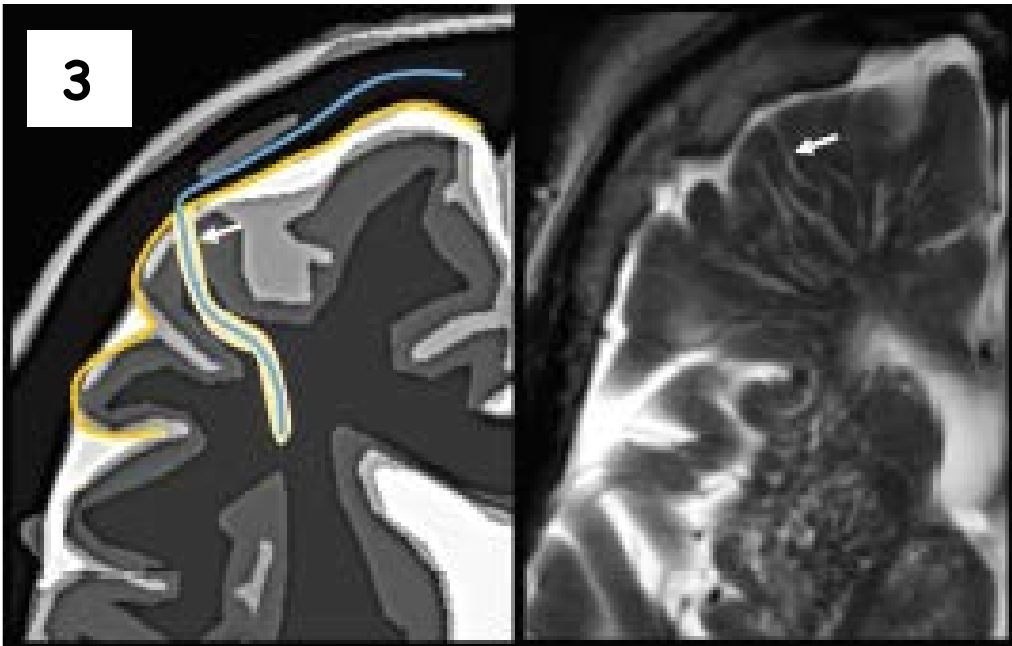
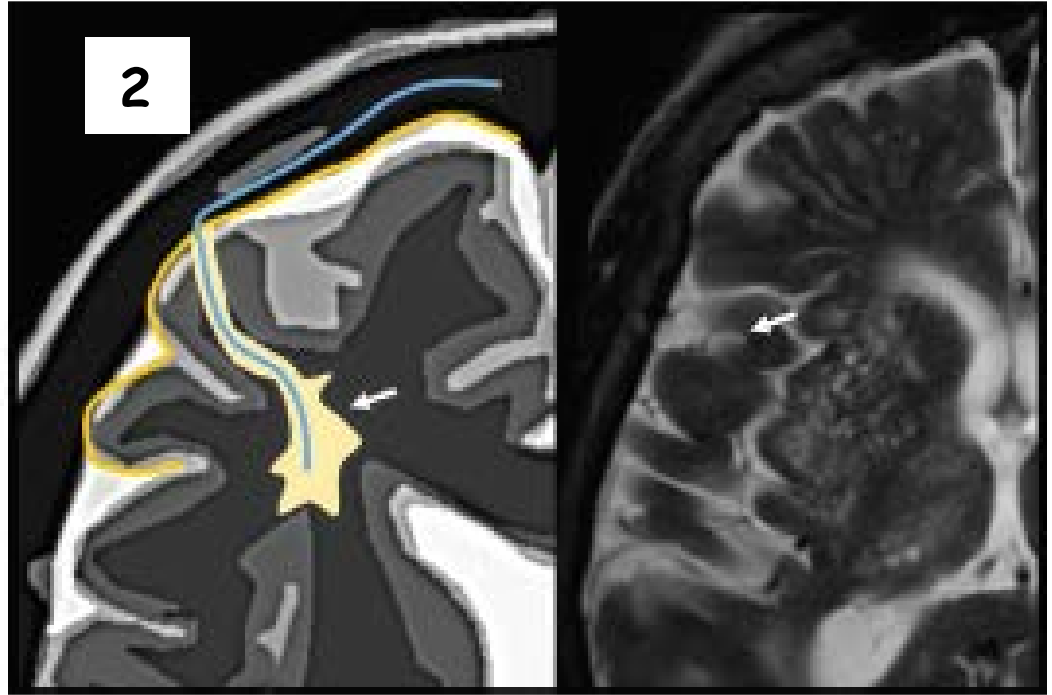
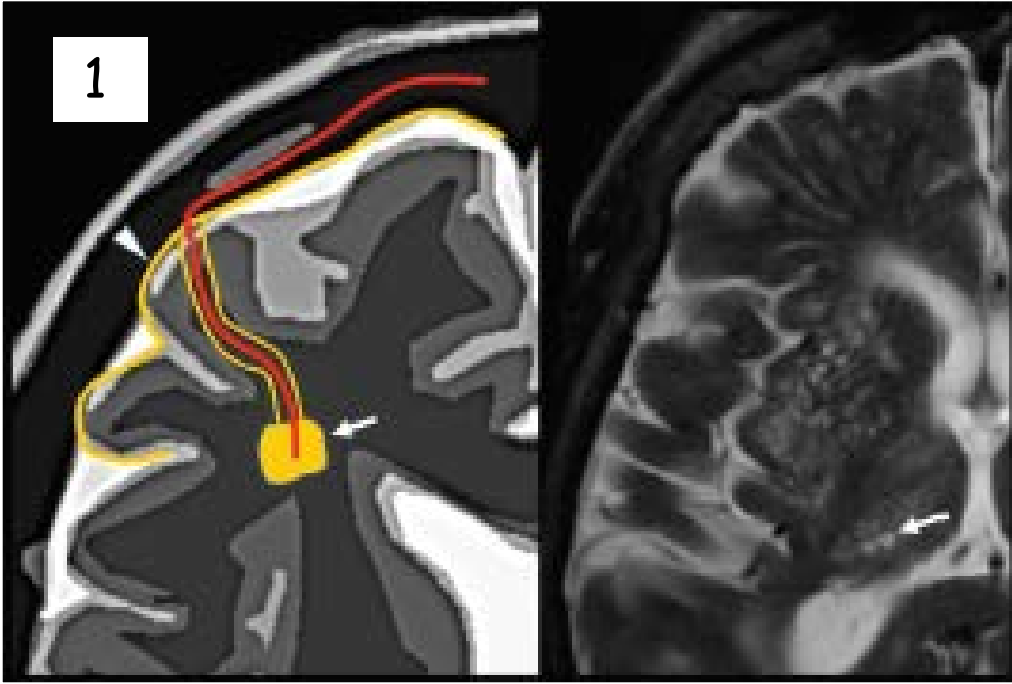


Şekil- Beyaz ve gri cevherdeki MS lezyonlarının perivenüler topografisi.

- Yeni oluşan lezyonda, myelini hasarlayan inflamatuvar hücreler, inflame bir santral ven boyunca yayılırken, lezyon konfigürasyonunu belirler.
- Elipsoid ve/veya yuvarlak konfigürasyon, beyaz cevherdeki lezyonlar için tipiktir.
- MS lezyonunun şekli, çevreleyen dokunun makro yapısından da etkilenir. Örneğin; ventriküllerin ependimal duvarı ve korteks, myelini yıkan inflamatuvar hücrelerin yayılımına bariyer olur. Venin duruşuna ve bu yapılara göre durumuna bağlı olarak; periventriküler ve lökokortikal-juxtakortikal lezyonlar üçgen, ya da 'U' şeklinde olabilir.
- Alt sırada ise kortikal demyelinizasyon tiplerini gösteriyor. Tümüy le intrakortikal ve lökokortikal lezyonlarda oluşan vaskulosentrik demyelinizasyona ek olarak, korteksin subpial katmanlarını tutan plak benzeri demyelinizasyon olur. Bu durumun, direkt olarak, leptomeningeal inflamasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir.

(Absinta M. Nature Neurol Rev. 2016)





Resim 1. Vaskuler pattern. İskemik mikrovaskuler parankim lezyonu, periarterioler inflamasyon (Martorelli).

Resim 2. Perivaskuler pattern. Perivenüler alandaki inflamasyon ve MS lezyonu. (Martorelli)

Resim 3. Perivaskuler boşluk.

(Saade C. AJNR, 2018 'den değiştirilerek)

## Santral Venin Radyolojik Tanımlaması

### **T2\* sekanslarda görüntülenen santral ven;**

- İnce, hipointens çizgi ya da küçük hipointens nokta şeklinde,
- En az 2 birbirine dik alanda görünebilmesi ve en az bir kesitte ince bir çizgi halinde görünmesi,
- Küçük belirgin diamater (< 2mm)
- Lezyonun tümüyle ya da kısmen içinden geçiyor olması,
- Lezyonun santralında olması (*lezyonu 2' den fazla noktadan geçmeyecek şekilde*)

### **Dışlama kriterleri:**

- Herhangi bir kesitte,  $3 >$  mm olması,
- Başka bir lezyonla karışması (*konfluent*),
- Birçok farklı ven içermesi,
- Lezyonun görünürlüğü'nün kötü olması

(NAIMS 2016)

- Santral Ven Bulgusu, **tüm MS klinik fenotiplerinde mevcut**, ayırdedici değil.
- Ama lezyon yerleşimi önemli. SVB; MS hastalarında, en fazla **periventriküler lezyonlarda (%94)** bulunuyor. Bu bölgede venöz dağılımın fazlalığından olabilir. İkinci sırada, **derin beyaz cevher (%84)**.
- Daha sonra sırasıyla; juktakortikal (%66), mikst gri-beyaz cevher (%52) ve intrakortikal (%25) dağılır.
- Lezyon sayısı ya da büyüklüğüne göre, **hiper geometrik dağılım metodu** kullanılır. 10< lezyonu olan bir hastada, yalnızca 10 tane lezyon değerlendirildiğinde, MS/ non-MS tanısı, 45 hastanın 44'de, **%90** öngörülebiliyor.
- 40 yaş üzeri MS'lerde **derin beyaz cevherde SVB, gençlerden daha az (%73 / %92)**. Yaşa bağlı vasküler lezyonlar nedeniyle olabilir.

(Sati. Et all. Nature Rev, 2016; Kilsdonk I. J Neurol, 2014; Tallantyre EC.et all. Neurology, 2011)

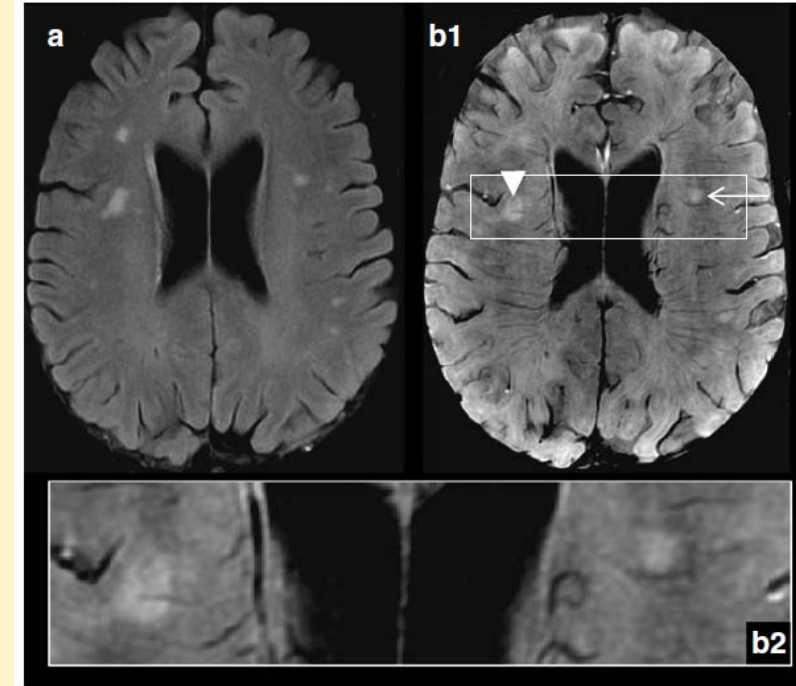
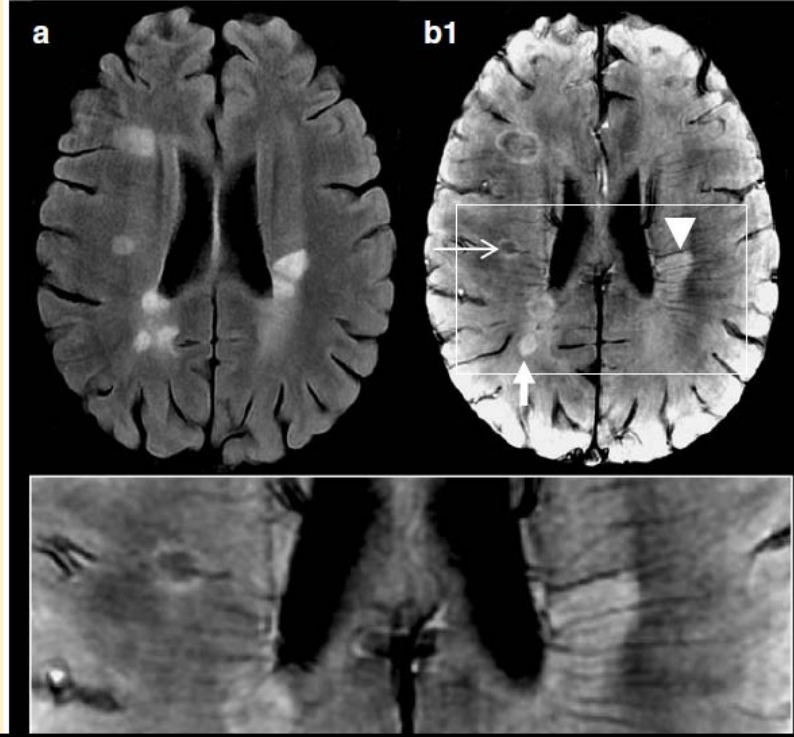
## MS / mikroanjiopati

- SVB'nun spesifitesinin araştırıldığı bir çalışma;
- 3T MR, 15 MS, 15 mikroanjiopati, Flair ve SWAN sekansları yapılmış.
- MS-WML'nin %80 de, m-WML'nin % 78 de SVB var.

- Supratentoryal lezyonlarda SVB, m-WML da bariz derecede daha fazla bulunmuş. Diğer bölgelerdeki lezyonlar benzer.

- Yani, **SVB MS için spesifik değil.**

(Lummel N. Neuroradiology, 2011)



**SWI sekansında SVB, MS için spesifik değil.**

Başka hastalıklarda da mevcut.

SVB'nun senitivite ve spesivitesi için başka faktörler de dikkate alınmalı.

***Inflamatuvar aktivite, SVB'nn görünürlüğünü etkilemiyor.***

(Lamot U. et all. Mult Sclerosis Relat disorder 2018)

# Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions

E.C. Tallantyre, BMBS, PhD  
 J.E. Dixon, PhD  
 I. Donaldson, BMBS  
 T. Owens, DPhil  
 P.S. Morgan, PhD  
 P.G. Morris, PhD  
 N. Evangelou, MD, DPhil

Address correspondence and reprint requests to Dr. Nikos Evangelou, Department of Clinical Neurology, Nottingham University Hospital NHS Trust, Nottingham, NG7 2UH, UK. [nikos.evangelou@nottingham.ac.uk](mailto:nikos.evangelou@nottingham.ac.uk)

## ABSTRACT

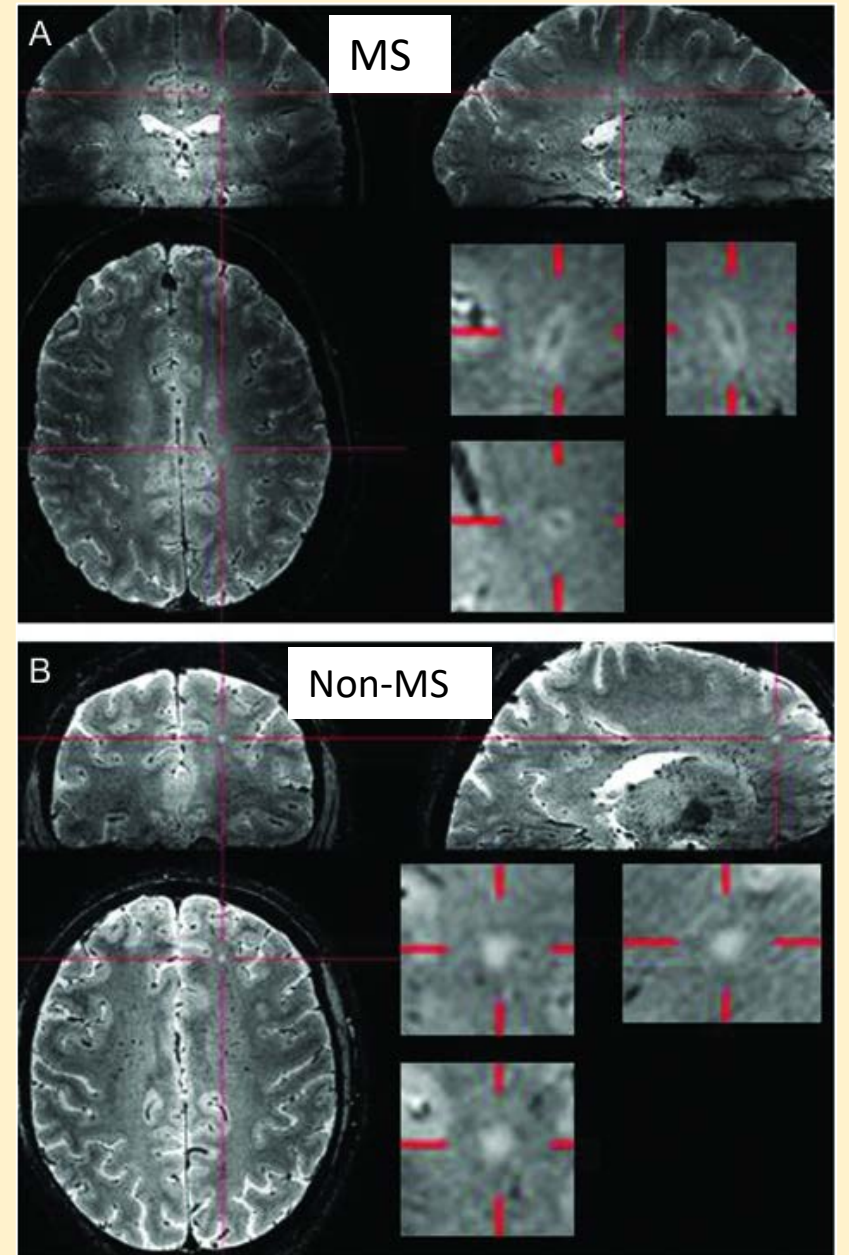
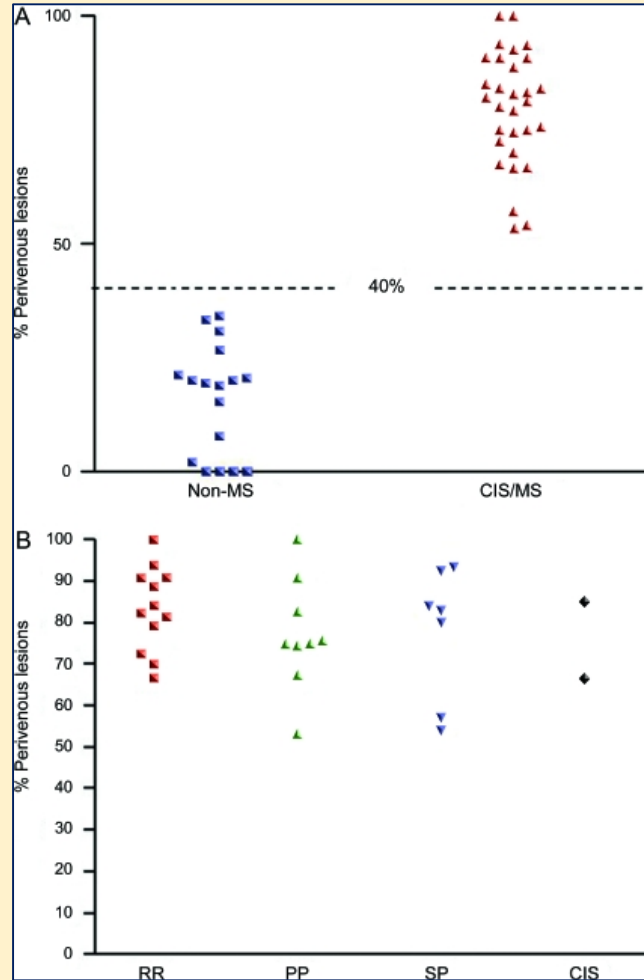
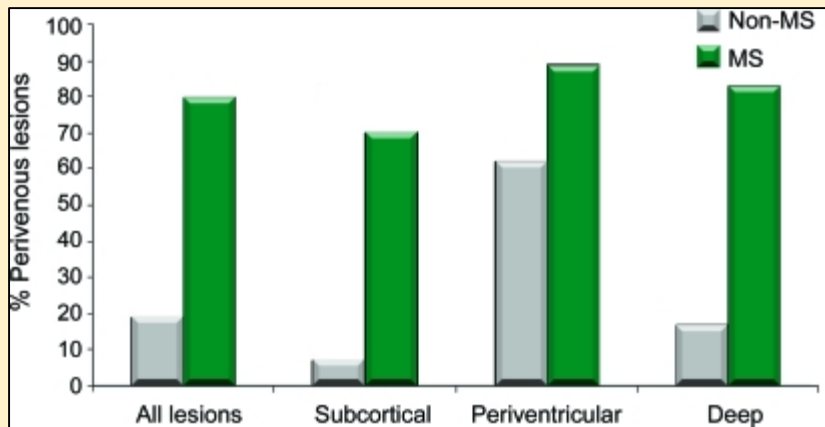
**Objectives:** To investigate whether multiple sclerosis (MS) and non-MS white matter brain lesions can be distinguished by their appearance on 7 T T2\*-weighted MRI.

**Methods:** This was an observational study of 28 patients with MS and 17 patients with cerebral white matter lesions who did not have MS. Subjects were imaged using 7 T T2\*-weighted imaging. White matter lesions were identified and analyzed for volume, location, and perivenous appearance.

**Results:** Out of 901 lesions identified in patients with MS, 80% were perivenous. In comparison, 19% of 428 lesions identified in patients without MS had a perivenous appearance. Seven-Tesla T2\*-weighted MRI reliably distinguished all patients with clinically definite MS (>40% lesions appeared perivenous) from those without clinical MS (<40% lesions appeared perivenous). Perivenous lesion appearance was more predictive of MS (odds ratio [OR] 14,  $p < 0.001$ ) than subcortical or periventricular lesion location (OR 4.5,  $p < 0.001$ , and OR 2.4,  $p = 0.009$ ). Perivenous lesion appearance was observed with a similar frequency in patients with clinically isolated syndrome of demyelination and in early (gadolinium-enhancing) MS lesions.

**Conclusion:** Perivenous lesion location on 7 T T2\*-weighted imaging is predictive of the presence of demyelination. Optimization of this imaging technique at lower magnetic resonance field strengths would offer benefit for the diagnosis of MS. *Neurology*® 2011;76:534-539

\* MS lezyonları ile asemptomatik beyaz cevher lezyonlarını ayırabiliyor





## The “central vein sign”: is there a place for susceptibility-weighted imaging in possible

Thomas Kau · Manuel Taschwer ·  
Hannes Deutschmann · Martina Schönfeldner ·  
Jörg R. Weber · Klaus A. Hausegger

- Lezyon temelinde pros
- 28 WML
- İlk MR, başka hastalık y
- 3T MR, T2\* ve SWI
- SVB, MS-WML ile non-  
**%84 sensitif, %89 spes**  
%73 negatif prediktif b
- **Periventriküler** lezyonlar  
ve bu lezyonlar daha büyük
- *Kronik MS lezyonlarında, venöz deoksiHb düşüklüğü ya da oksijenize venöz Hb yüksekliği nedeniyle venlerin visualizasyonu azalıyor.*

- 1.5T SWI, kontrastsız görüntüleme ile MS lezyonlarının **%40.9**'da SVB var,
- Bu lezyonların **%55.5'i periventriküler**,
- **Küçük damar hastalığı olanlarda %29.3 SVB** var ve bunların **yalnızca %29.3'ü** periventriküler yerleşimli.

(Sparacia G. Neuroradiol J, 2018)

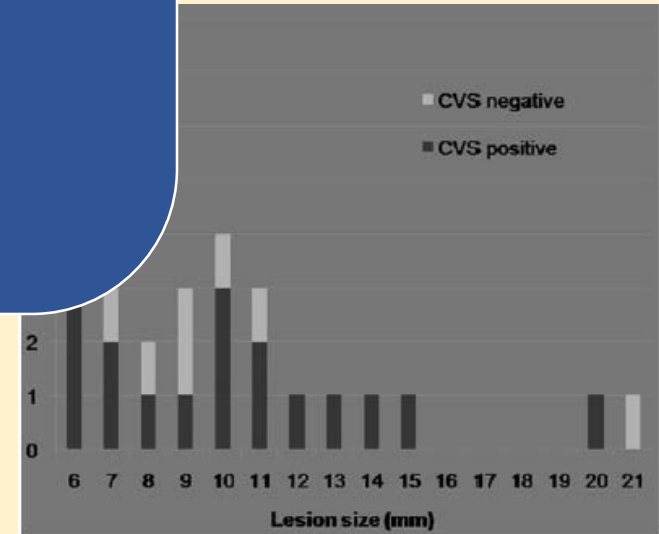
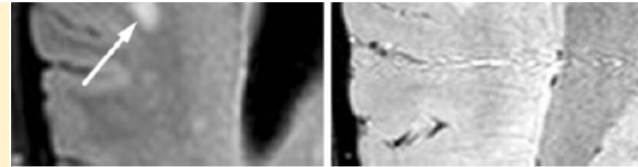
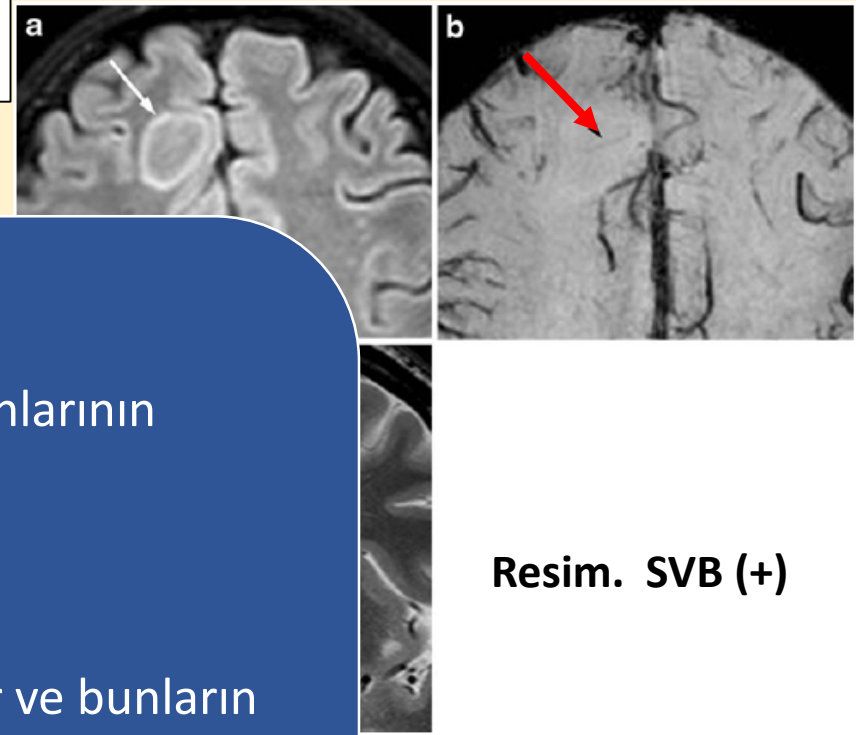


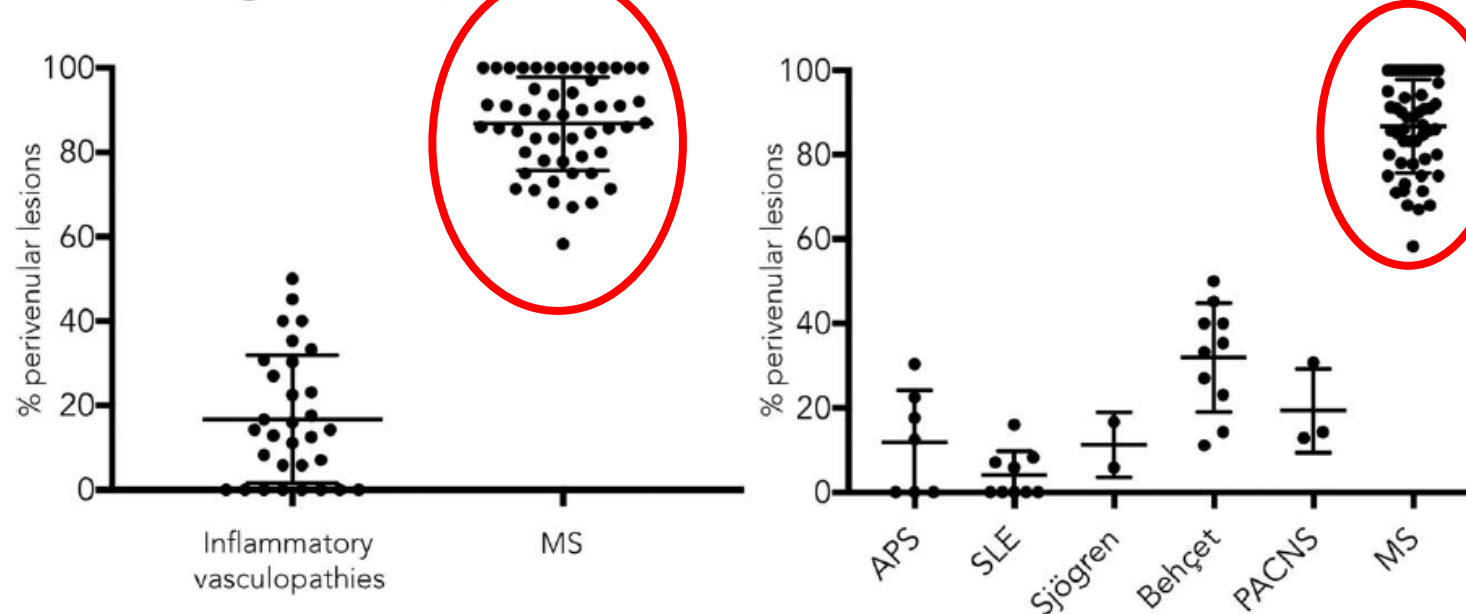
Fig. 3 Size of 17 WMLs positive for the central vein sign (CVS) and of eleven negative ones

Resim. SVB (-)

# Central Vein Sign Differentiates Multiple Sclerosis from Central Nervous System Inflammatory Vasculopathies

Pietro Maggi, MD,  
Matteo Grammatico, MD,  
Giovanna Ca  
Alessandro Barilaro, MD,  
Domenico Prisco, MD,  
Niloufar Sadeghi, MD,  
Bernard Dac  
Massimo F

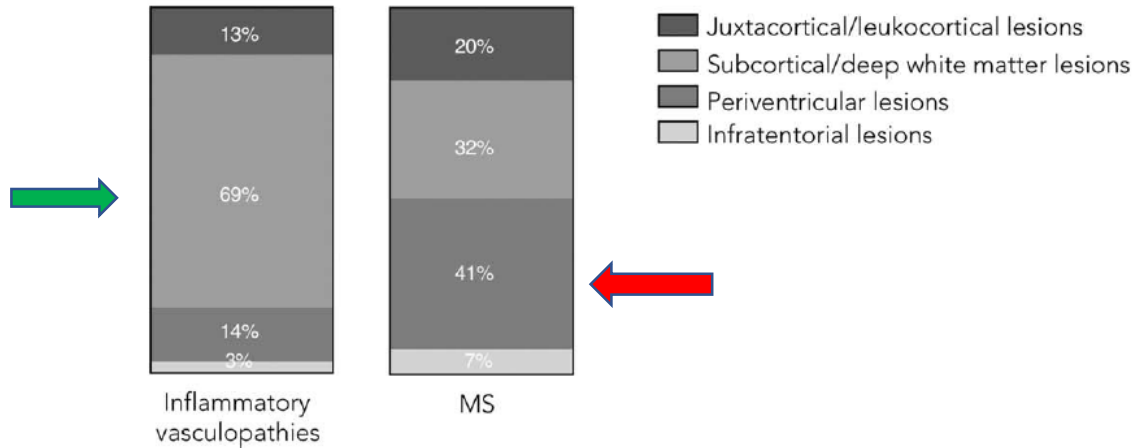
Central vein sign assessment



lesion count, volume, and brain location, as well as fulfillment of dissemination in space MRI criteria, were assessed.  
**Results:** MS showed higher frequency of perivenular lesions (median = 88%) than did inflammatory CNS vasculopathies (14%), without overlap between groups or differences between 3T and 1.5T MRI. Among inflammatory vasculopathies, Behçet disease showed the highest median frequency of perivenular lesions (34%), followed by PACNS (14%), antiphospholipid syndromes (12%), Sjögren syndrome (11%), and systemic lupus erythematosus (0%). When a threshold of 50% perivenular lesions was applied, central vein sign discriminated MS from inflammatory vasculopathies with a diagnostic accuracy of 100%.  
**Interpretation:** The central vein sign differentiates inflammatory CNS vasculopathies from MS at standard clinical magnetic field strengths.

tool for detecting white matter  
clinical practice. Detection of peri-  
of MS diagnosis, but comprehen-  
diseases, such as central nervous  
used the frequency of perivenular  
ngiitis of the CNS (PACNS).  
remitting MS, 3-dimensional T2\*-  
ngle MRI acquisition after gadolin-  
sus guidelines. For each patient,

### Topographical distribution of brain lesion frequency



**FIGURE 1:** Frequency of periventricular lesions and topographical distribution of brain lesions in inflammatory vasculopathies and multiple sclerosis (MS). APS = antiphospholipid syndrome; PACNS = primary angiitis of the central nervous system; SLE = systemic lupus erythematosus.

**TABLE 3. Fulfillment of Different MRI Criteria and Diagnostic Test Evaluation**

Variables	Inflammatory Vasculopathies, No. (%) of Patients Fulfilling Criteria	Multiple Sclerosis, No. (%) of Patients Fulfilling Criteria	Diagnostic Test Evaluation		
			Sensitivity	Specificity	Accuracy
Periventricular lesion criteria					
50% periventricular rule	0/31 (0%)	52/52 (100%)	100%	100%	100%
40% periventricular rule	4/31 (13%)	52/52 (100%)	100%	94%	95%
6-lesion rule	9/31 (29%)	44/52 (85%)	85%	71%	79%
3-lesion rule	15/31 (48%)	51/52 (98%)	98%	52%	81%
Dissemination in space MRI criteria					
Polman 2011 <sup>7</sup>	16/31 (52%)	49/52 (94%)	94%	48%	77%
Filippi 2016 <sup>28</sup>	8/31 (26%)	47/52 (90%)	90%	74%	84%
Combined criteria					
Both Polman and 40% periventricular rule	3/31 (10%)	49/52 (94%)	94%	90%	93%
Both Filippi and 40% periventricular rule	0/31 (0%)	47/52 (90%)	90%	100%	94%
Both Polman and 6-lesion rule	7/31 (23%)	42/52 (81%)	81%	77%	76%
Both Polman and 3-lesion rule	11/31 (36%)	48/52 (92%)	92%	64%	82%
Both Filippi and 6-lesion rule	3/31 (10%)	41/52 (79%)	79%	90%	83%
Both Filippi and 3-lesion rule	6/31 (19%)	46/52 (88%)	88%	81%	85%

MRI = magnetic resonance imaging.



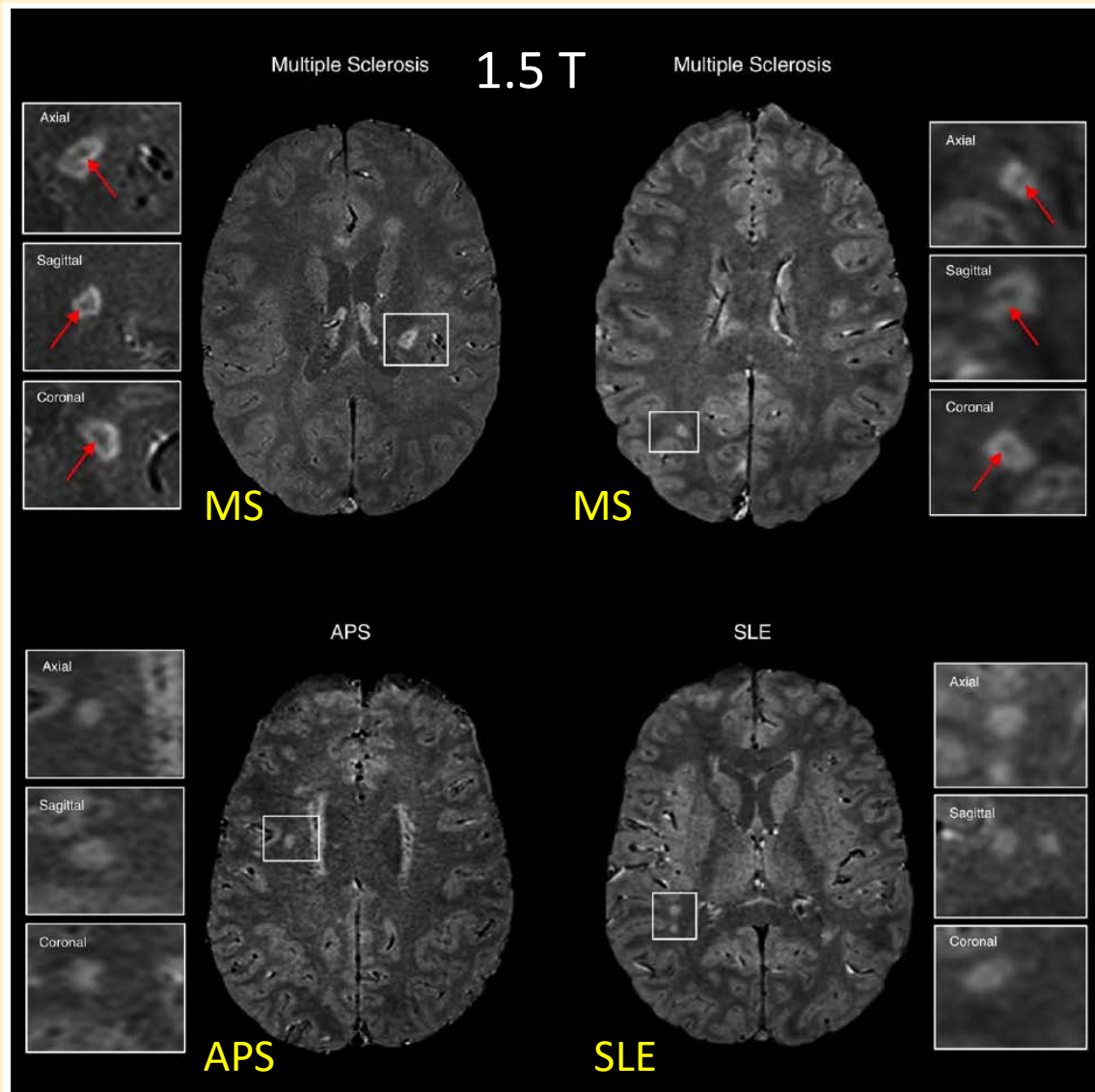


FIGURE 5: Representative axial 1.5T T2\* echo-planar images from individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis (MS; 55-year-old and 24-year-old women), antiphospholipid antibody syndrome (APS; 51-year-old woman), and systemic lupus erythematosus (SLE; 40-year-old woman). The central vein sign (arrows) is present in the majority of MS lesions but is not typical of white matter lesions in inflammatory vasculopathies. Boxes show magnified views of lesions in the 3 orthogonal planes for central vein assessment. [Color figure can be viewed at [www.annalsofneurology.org](http://www.annalsofneurology.org)]

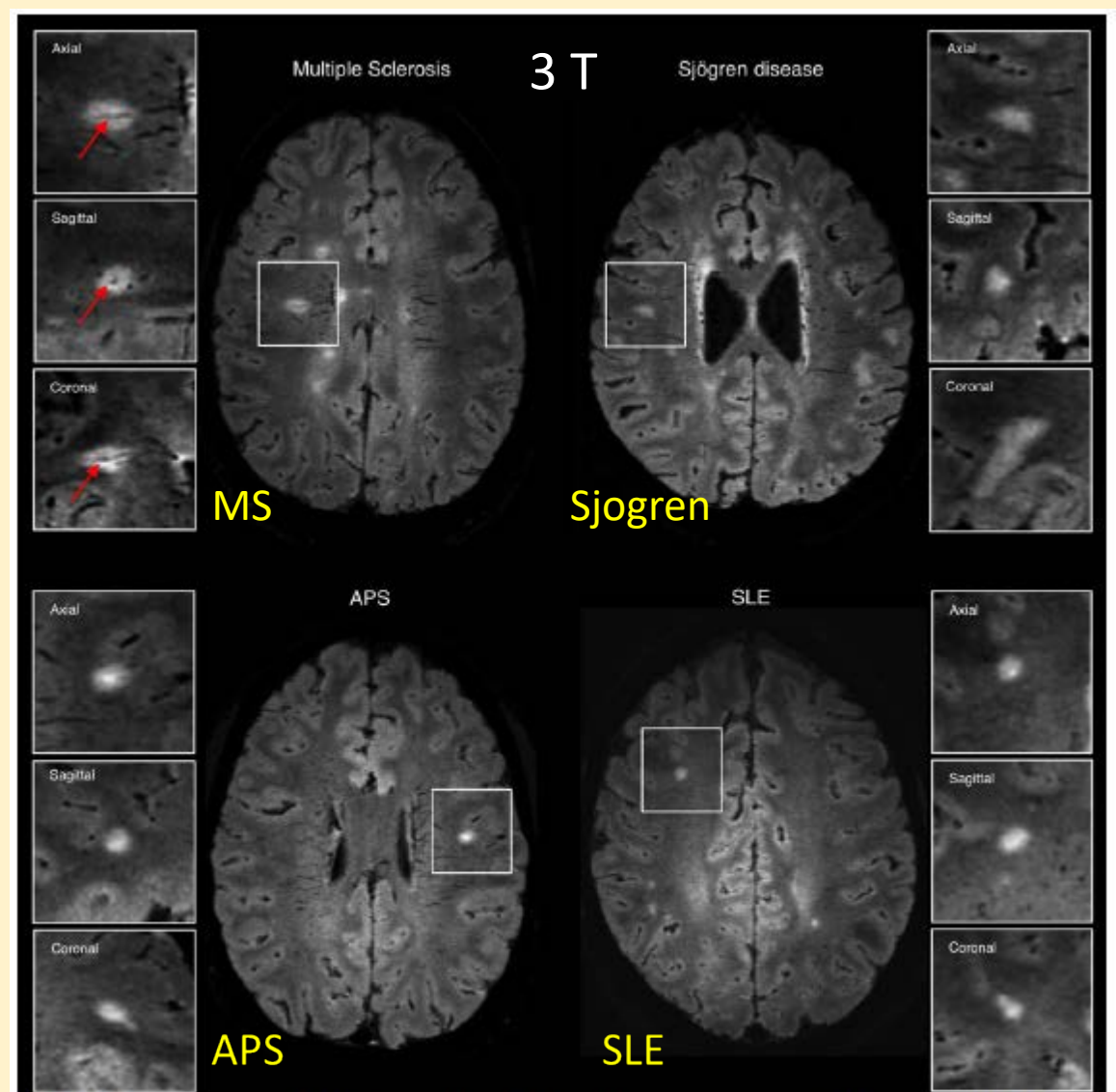


FIGURE 2: Representative axial 3T FLAIR\* images from individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis (MS; 27-year-old woman), Sjögren disease (46-year-old woman), antiphospholipid antibody syndrome (APS; 37-year-old man), and systemic lupus erythematosus (SLE; 38-year-old woman). The central vein sign (arrows) is present in the majority of MS lesions but is not typical of white matter lesions in inflammatory vasculopathies. Boxes show magnified views of lesions in the 3 orthogonal planes for central vein assessment. [Color figure can be viewed at [www.annalsofneurology.org](http://www.annalsofneurology.org)]

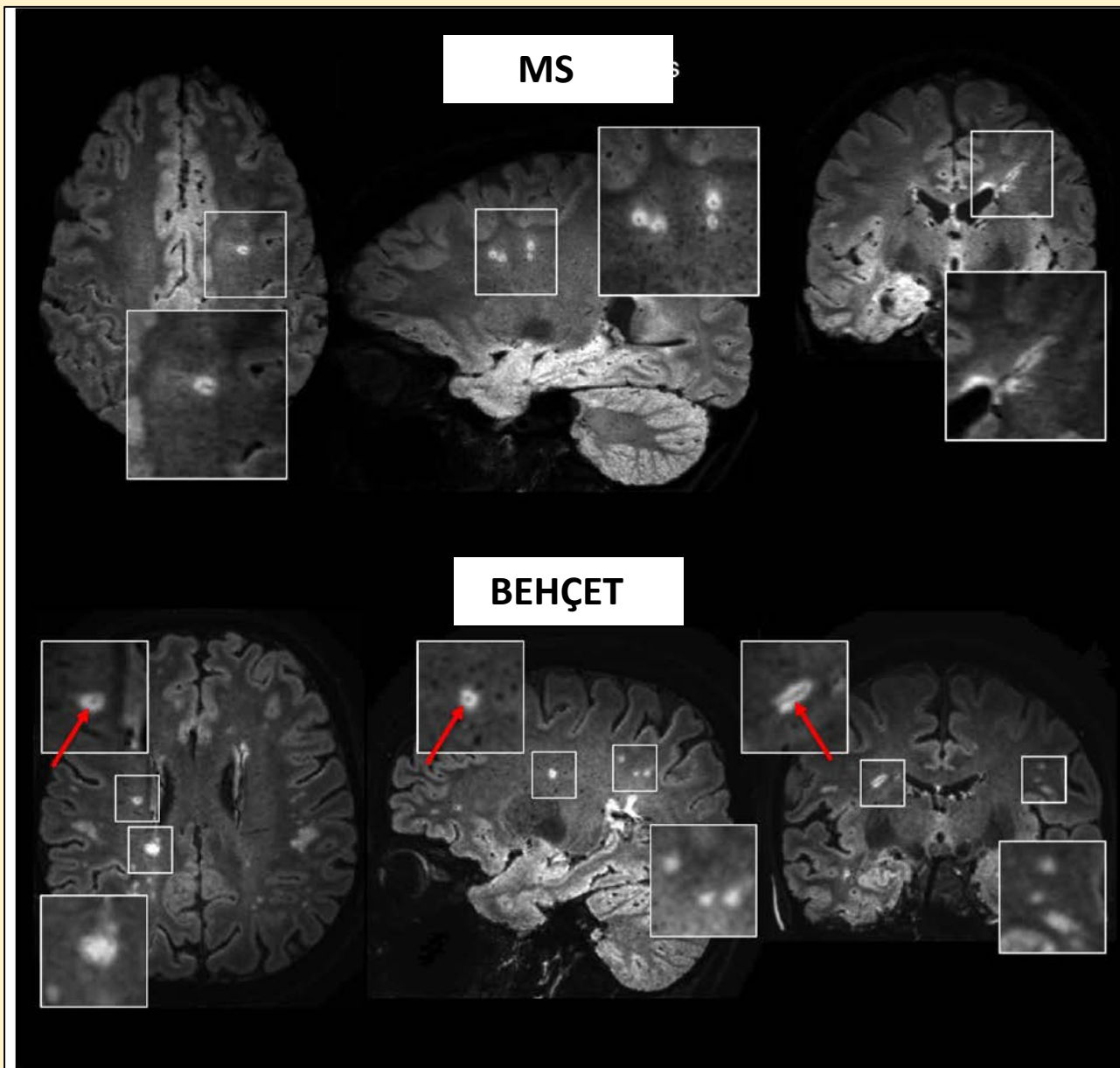


FIGURE 3: Axial, sagittal, and coronal 3T FLAIR\* images from individuals with relapsing–remitting multiple sclerosis (MS; 30-year-old woman; top) and Behçet disease (42-year-old woman; bottom), respectively. Perivenular MS-like lesions (arrows) can be seen in Behçet disease. Magnified views of representative lesions are displayed in the boxes. [Color figure can be viewed at [www.annalsofneurology.org](http://www.annalsofneurology.org)]

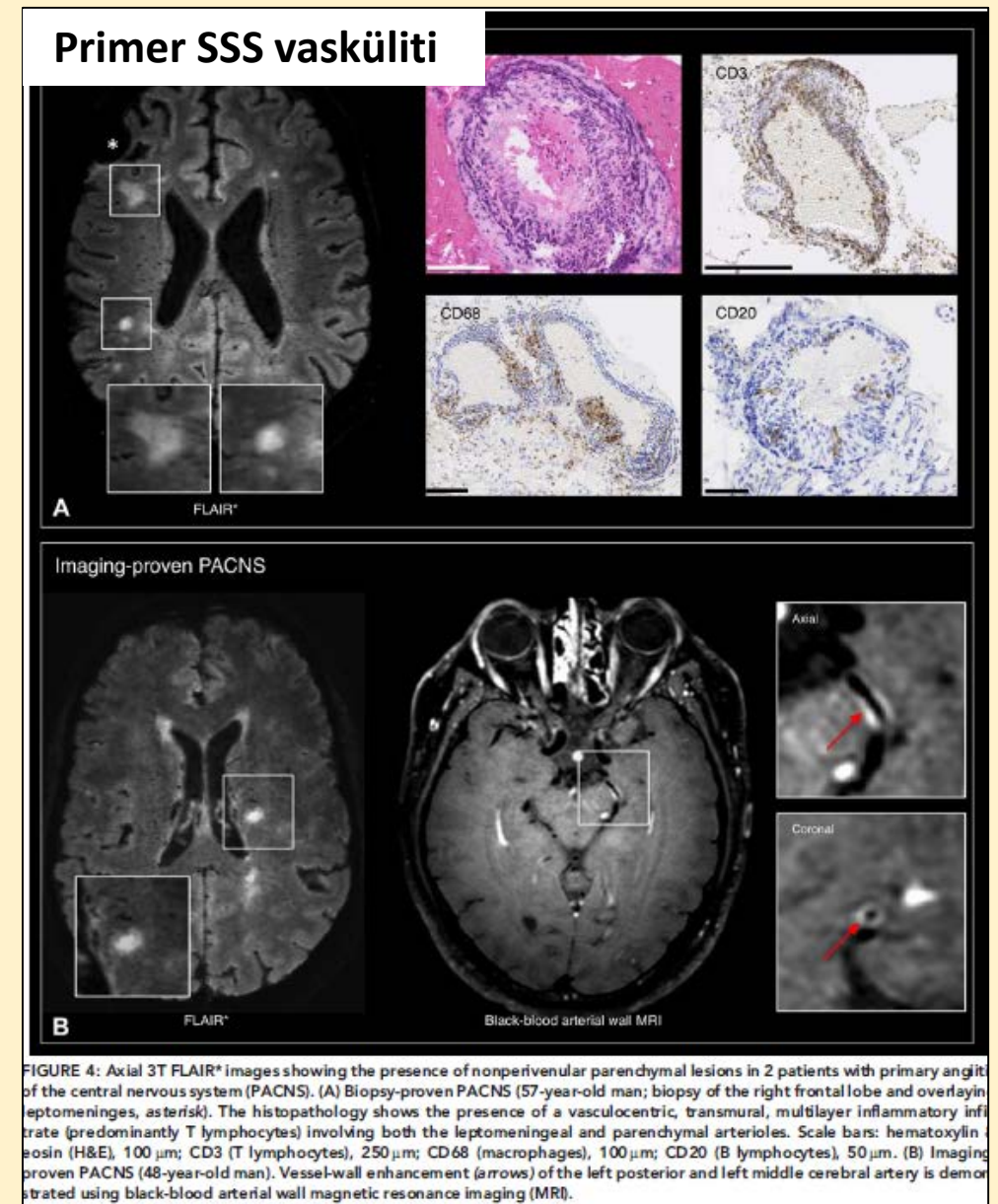


FIGURE 4: Axial 3T FLAIR\* images showing the presence of nonperivascular parenchymal lesions in 2 patients with primary angiitis of the central nervous system (PACNS). (A) Biopsy-proven PACNS (57-year-old man; biopsy of the right frontal lobe and overlying leptomeninges, asterisk). The histopathology shows the presence of a vasculocentric, transmural, multilayer inflammatory infiltrate (predominantly T lymphocytes) involving both the leptomeningeal and parenchymal arterioles. Scale bars: hematoxylin–eosin (H&E), 100  $\mu$ m; CD3 (T lymphocytes), 250  $\mu$ m; CD68 (macrophages), 100  $\mu$ m; CD20 (B lymphocytes), 50  $\mu$ m. (B) Imaging-proven PACNS (48-year-old man). Vessel-wall enhancement (arrows) of the left posterior and left middle cerebral artery is demonstrated using black-blood arterial wall magnetic resonance imaging (MRI).

Maggi P et al. *Annals Neurol.* 2018)



- SVB; MS ile **Susac, NMO, migren ve küçük damar hastalığını** ayırdedebiliyor.

*(Schindler MK. Neuroimag Clin N Am, 2017, Wuerfel J. Mult Sclerosis J, 2012)*

- 3T MR : MS ile **seropozitif NMO'yu** ayırdedebiliyor.

MS'de SVB olan lezyonları oranı %80 iken, NMOSD'da %32.

Eğer bir görüntülemelerde **lezyonların %54'den azı SVB varsa, %94 kesinlikle MS tanısı** veriyor.  
(sensitivite/ spesivite %90/ %100).

*(Cortese Neurology, 2018)*

- NMO SD'de penetran venler, lezyonların %35 de görülüyor MS de ise %92.

*(Sinnecker T. Neurology, 2012)*

- **RIS** 'da SVB (+) olan WML oranı **%83** ve periventriküler yerleşimli (3 T).

*(Suthiphosuwat S. Ectrims 2018 poster)*

Study	Field (T)	Subjects	Imaging	Voxel size	Metric	Outcome
Tan et al. (6)	1.5	17 CDMS	SWI post-gad	0.65 mm × 0.49 mm × 2.50 mm	% LCV	Periventricular WM: 100% deep WM: 98%
Ge et al. (27)	7	2 women with RRMS	T2* weighted	0.23 mm × 0.23 mm × 2 mm	%LCV	59%
Tallantyre et al. (28)	7	8 CDMS	T2* weighted	0.67 mm isotropic	% LCV	periventricular WM: 96% peripheral WM: 65%
Tallantyre et al. (29)	3, 7	7 CDMS, 7 HC	T2* weighted	7T: 0.5 mm isotropic 3T: 0.8 mm isotropic	% LCV	7T: controls: 8%, MS: 87%; 3T: MS only: 45%
Grabner et al. (25)	3, 7	10 patients with CDMS	FLAIR-SWI	0.3 mm × 0.3 mm × 1.2 mm	% LCV	25%
Lummel et al. (17)	3	15 MS, 15 microangiopathy	SWAN	0.52 mm × 0.52 mm × 2.6 mm	% LCV	MS: 80%; microangiopathy: 78%
Tallantyre et al. (30)	7	28 MS, 17 non-MS with white matter lesions (12 with vascular risk factors, 5 HC)	T2* weighted	0.5 mm isotropic	% LCV	MS: 80%, non-MS: 19%
Sinnecker et al. (14)	7	10 NMO-spectrum disorders, 18 MS	T2* weighted	0.5 mm × 0.5 mm × 2.0 mm	% LCV	NMO-SDs: 35%, MS: 92%
Wuerfel et al. (16)	7	5 Susac Syndrome (SS), 10 RRMS, 15 HC	T2* weighted	0.5 mm × 0.5 mm × 2.0 mm	% LCV	SS: 54%; MS: 92%, no lesions in HC
Kau et al. (31)	3	14 suspected MS; by follow-up, all were diagnosed (5 MS)	SWI	0.45 mm × 0.45 mm × 1.00 mm	CVS + lesions	All MS: ≥1 CVS + lesion; 8/9 non-MS, 0 CVS + lesions
Mistry et al. (7)	7	29 suspected MS; by follow-up, 22 were diagnosed (13 MS)	T2* weighted	0.5 mm isotropic	% LCV	All MS: >40% at baseline; all non-MS: <40% at baseline

HC, healthy controls; % LCV, percentage of all lesions with central veins; CVS, central vein sign [the presence of a central vein in a large lesion (31)].

**Tablo.**  
**Venosentrisite**  
**çalışmaları.**

**MR, bu lezyonlara sensitif**  
**hale getirilebiliyor.**

**Ama biyobelirteçin**  
**spesifitesi için henüz**  
**yeterli çalışma yok.**

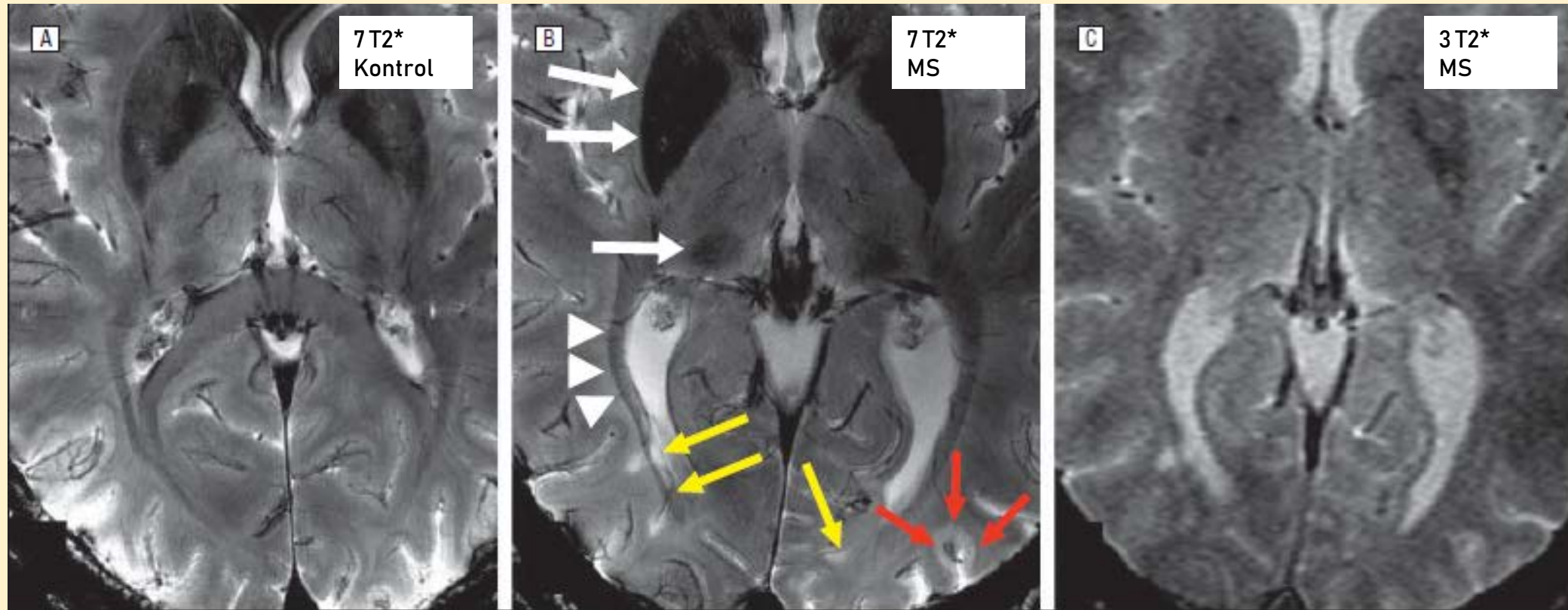
*(Quinn MP. Front Neurol, 2013)*




# Seven-Tesla Magnetic Resonance Imaging

## *New Vision of Microvascular Abnormalities in Multiple Sclerosis*

Yulin Ge, MD; Vahe M. Zohrabian, MD; Robert I. Grossman, MD

*Arch Neurol.* 2008;65(6):812-816



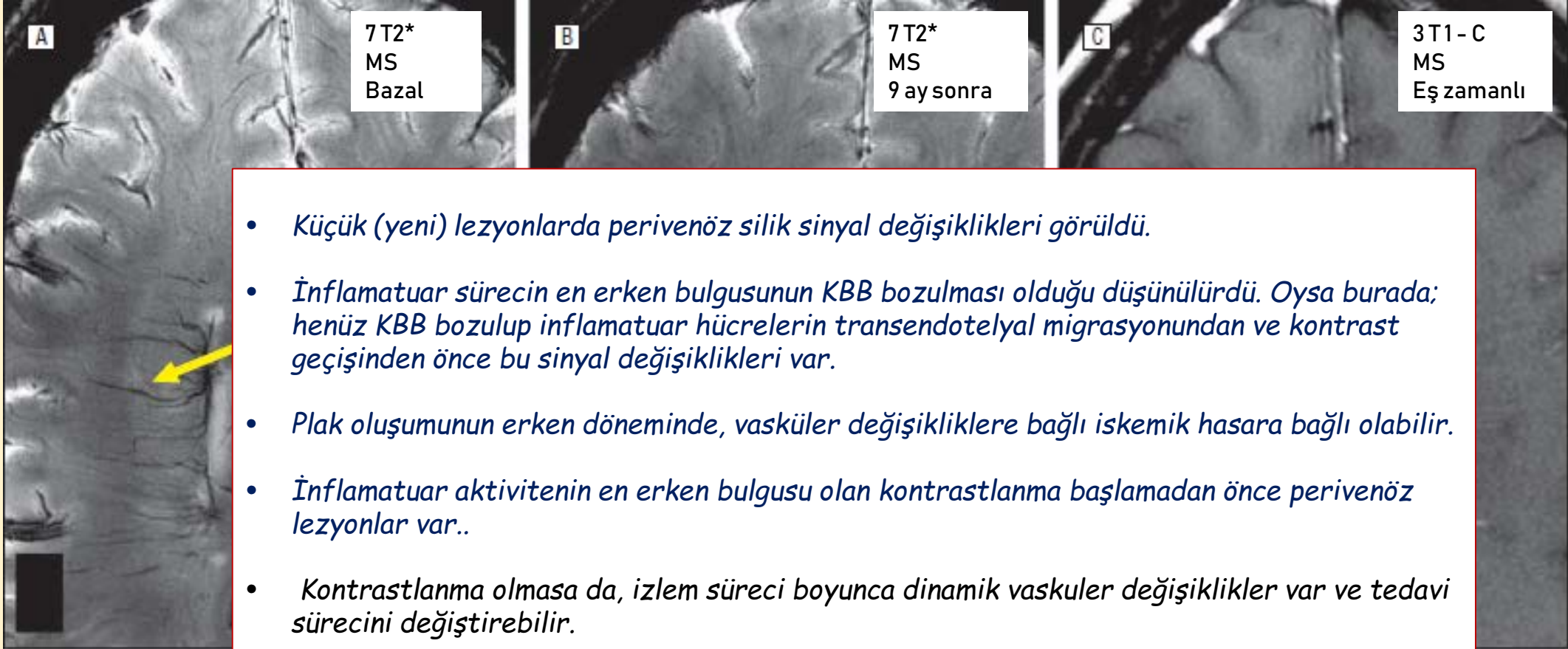
-  Fe birikintisi
-  Perivenüler MS lezyonu
-  Kortikal sulkustan çıkan perivenüler MS lezyonu

# Seven-Tesla Magnetic Resonance Imaging

## New Vision of Microvascular Abnormalities in Multiple Sclerosis

Yulin Ge, MD; Vahe M. Zohrabian, MD; Robert I. Grossman, MD

Arch Neurol. 2008;65(6):812-816



The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative

Pinelici Salfi<sup>1</sup>, Jason Oh<sup>2</sup>, R. Todd Constantini<sup>3</sup>, Nikos Evangelou<sup>4</sup>, Charles R. G. Guttmann<sup>5</sup>, Robert C. Jerng<sup>6</sup>, Eric C. Klawnsky<sup>7</sup>, Catherine Mowsey<sup>8</sup>, Lucid Montezano<sup>9</sup>, Henry McFarlane<sup>10</sup>, Klaus Nöcker<sup>11</sup>, David Olanow<sup>12</sup>, Alexander Rauscher<sup>13</sup>, William D. Rooney<sup>14</sup>, Axel P. R. Sorenson<sup>15</sup>, Russell T. Swoboda<sup>16</sup>, Raymond A. Sobel<sup>17</sup>, Andrew J. Soltman<sup>18</sup>, Constantinos A. Tsiouris<sup>19</sup>, Jens Wuerfel<sup>20</sup>, Robert Zivadinov<sup>21</sup>, Nancy L. Scolding<sup>22</sup>, Daniel Fiskeris<sup>23</sup> and Daniel S. Reich<sup>24</sup> on behalf of the NAIMS Cooperative

Abstract Over the past few years, MRI techniques are indispensable for diagnosing multiple sclerosis (MS). However, the current MRI criteria for MS diagnosis have imperfect sensitivity and specificity. The central vein sign (CVS) has recently been proposed as a novel MRI marker to improve the accuracy and speed of MS diagnosis. Evidence indicates that the presence of the CVS in individual lesions is associated with different MS lesion types. This condition, however, the predictive value of the CVS for the development of clinical MS in patients with suspected demyelinating disease is still unknown. Moreover, the lack of standardization for the definition and imaging of the CVS currently limits its clinical implementation and validation. On the basis of a thorough review of the existing literature on the CVS and the consensus opinion of the members of the North American Imaging in Multiple Sclerosis (NAIMS) Cooperative, this article provides statements and recommendations aimed at helping radiologists and neurologists to better understand, define, standardize and evaluate the CVS in the diagnosis of MS.

- In vivo ve ex vivo olarak **MS lezyonlarının içerisinde santral ven gösterilmiştir.**
- Tüm MS klinik fenotiplerinde mevcuttur.
- Lezyonun lokalizasyonu da önemli, en fazla periventriküler alan ve derin beyaz cevherde.
- Vasküler hastalıklar gibi komorbid durumlar önemli.
- Pediatrik MS grubunda henüz demonstre edilmemiştir.
- **AQP4-IgG(+)** NMOSD, Behçet sendromu, SLE, Anti-fosfolipid ab sendromu, küçük damar hastalığı, Susac sendromu ve migrenlilerde, MS hastalarına göre çok daha az oranda görülüyor. Nörosarkoidosis ve Sjogren senromu gibi MS taklitçileri de araştırılmalıdır.
- ADEM de santral ven yönünden araştırılmalıdır.



The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative

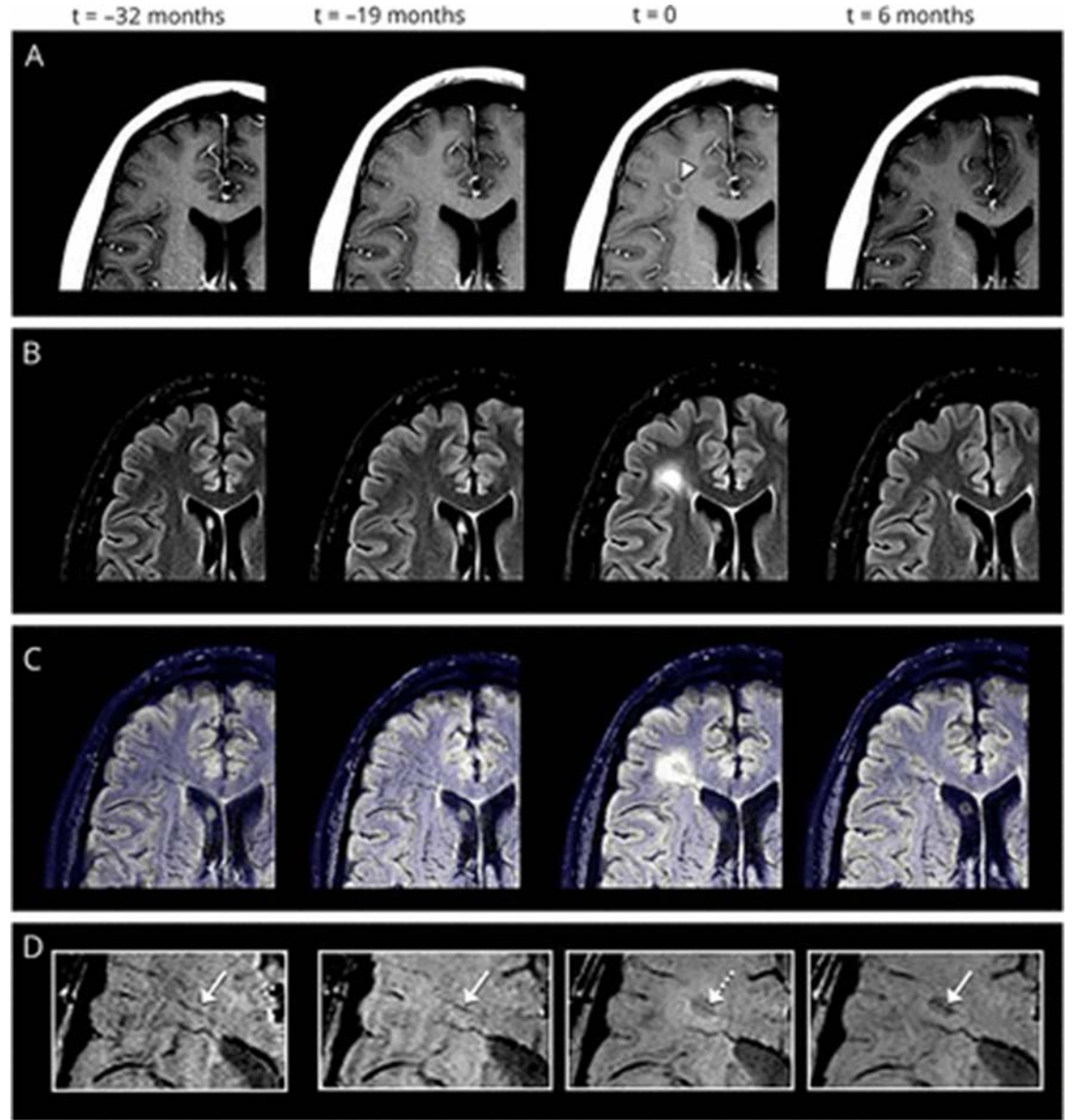
Pinel Sill<sup>1</sup>, Jason Dill<sup>1</sup>, R. Brett Condit<sup>1</sup>, Nikos Evangelou<sup>1</sup>, Charles R. G. Gutman<sup>1</sup>, Richard C. Alvey<sup>1</sup>, Eric C. Alderson<sup>1</sup>, Catherine Maleski<sup>1</sup>, Loral Moseley<sup>1</sup>, Henry McFarlane<sup>1</sup>, Anne Nelson<sup>1</sup>, Daniel Ostrowski<sup>1</sup>, Alexander Raucher<sup>1</sup>, William D. Rooney<sup>1</sup>, Arsal P. Sattarwanji<sup>1</sup>, Russell T. Shook<sup>1</sup>, Raymond A. Sobel<sup>1</sup>, Andrew J. Solomon<sup>1</sup>, Constantine A. Straker<sup>1</sup>, Jane Warner<sup>1</sup>, Robert Zivkovic<sup>1</sup>, Nancy L. Switzer<sup>1</sup>, Daniel Pelletier<sup>1</sup> and David S. Boik<sup>1</sup> on behalf of the NAIMS Cooperative

Abstract Over the past few years, MRI has become an indispensable tool for diagnosing multiple sclerosis (MS). However, the current MRI criteria for MS diagnosis have imperfect sensitivity and specificity. The central vein sign (CVS) has recently been proposed as a novel MRI marker to improve the accuracy and speed of MS diagnosis. Evidence indicates that the presence of the CVS in individual lesions can accurately differentiate MS from other diseases that mimic this condition. However, the predictive value of the CVS for the development of clinical MS in patients with suspected demyelinating disease is still unknown. Moreover, the lack of standardized criteria for the definition and imaging of the CVS currently hinders its clinical implementation and validation. On the basis of a thorough review of the existing literature on the CVS and the consensus opinion of the members of the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative, this article provides statements and recommendations aimed at helping radiologists and neurologists to better understand, utilize, consider and evaluate the CVS in the diagnosis of MS.

- SVB için henüz standart bir tanımlama yok,
- Non-MS hastalarda da, total lezyonların %40 < da da SVB var. Bu %40 kuralı, her hastalık için uygun olmayabilir
- T2\* sekansları ile (1.5 T, 3T, ?), en yüksek resolüsyon, sub milimetrik voxeller kullanılmalı
- Düşük teslada (1.5), daha iyi görüntü için SWI ve/ veya Gd kullanılması gerekir.
- HR izotropik T2\* 3D EPI, klinik olarak iyi bir tarama süresi sağlar ama pratik kullanımı yok
- Flair ve T2\* kombinasyonu, standart bir klinik protokol olabilir, teknik destek gerek.
- Intra-rater, inter-rater, scan-rescan ve inter-scanner güvenilirliği araştırılmalıdır.
- Spinal kordun, yüksek resolüsyonlu T2\* görüntülemesi gerekir.

- MS lezyonlarında venöz dansite, sağlıklılara göre daha az ayrıca penetran venlerin çapı, lezyon dışındaki venlerden daha dar.
- Lezyonların akut/ kronik süreçlerinde de venöz çap değişkenlik gösteriyor. 'Spasyo temporal' olarak venlerin çapı değişiyor.
- Kontrastlanma ve santral venin görüntülenebilme durumu kombine olarak kullanılırsa, spesifite atabilir.

(Eisele P. Et all. *Neurol NeuroimmunolNeuroinflamm* 2018)



(Eisele P. Et all. *Neurol NeuroimmunolNeuroinflamm* 2018)

- Eğer lezyon, erken perivaskuler inflamasyonla başlıyorsa, inflamatuvar patogenezi destekler. Ama eğer prelezyonal hasar olmadan diffüz inflamasyon varsa, reaktif bir inflamatuvar yanıtla birlikte olan **primer dejeneratif bir süreci** destekler.
- Marmoset EAE modelinde; perivenüler lezyonlar gösterilmiş.

*(Gaitan MI. Mult Scler, 2014)*

- SVB'nun yorumu, intra ve interrater deęişkenlięi nedeniyle sübjektif olabiliyor
- Her bir lezyonun incelenmesi zaman alıyor
- Bazı çalışmalar, incelenecek lezyon sayısını sınırlıyor
- Seçilen lezyon büyüklüğü çeşitli çalışmalarda farklı olabiliyor
- SVB olasılık değerlendirmesi için otomatik integre
- Non-MS'leri ayırmak yine de zor

*(Dworkin JD. AJNR, 2018)*

- Daha ayrıntılı görüntüler
- Spatiotemporal dinamiklerin görüntülenmesi
- Çok uzun süreli izlem çalışmaları
- Hayvan modellerinde patoloji-radyoloji korelasyonlarının tanımlanması
- Hastalığın en başlangıcının çalışılması

*(Reich . J Neuroimmunol, 2018)*

OPEN

EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative

Pascal Sati<sup>1</sup>, Jwan Oh<sup>1,2</sup>, R. Zed Constantini<sup>3</sup>, Niles Evangelou<sup>4</sup>, Charles R. G. Guttmann<sup>5</sup>, Richard C. Henry<sup>6</sup>, Eric C. Klaviter<sup>7</sup>, Caterina Mainero<sup>8</sup>, Luca Massimo<sup>9</sup>, Henry McFarland<sup>10</sup>, Flavio Nelson<sup>11</sup>, David Ontonari<sup>12</sup>, Alexander Rauber<sup>13</sup>, William D. Rooney<sup>14</sup>, Axel P. R. Sussman<sup>15</sup>, Russell T. Szechenyi<sup>16</sup>, Raymond A. Sobel<sup>17</sup>, Andrew J. Solomon<sup>18</sup>, Constantino A. Tzabala<sup>19</sup>, Jens Waeber<sup>20</sup>, Robert Zivadinov<sup>21</sup>, Nancy L. Scott<sup>22</sup>, David Pelletier<sup>23</sup> and Donald S. Reich<sup>24</sup> on behalf of the NAIMS Cooperative

Abstract Over the past few years, MRI has become an indispensable tool for diagnosing multiple sclerosis (MS). However, the current MRI criteria for MS diagnosis have imperfect sensitivity and specificity. The central vein sign (CVS) has recently been proposed as a novel MRI marker to improve the accuracy and speed of MS diagnosis. Evidence indicates that the presence of the CVS in white matter lesions can accurately differentiate MS from other diseases that mimic this condition. However, the predictive value of the CVS for the development of clinical MS in patients with suspected demyelinating disease is still unknown. Moreover, the lack of standardization for the definition and imaging of the CVS currently hinders its clinical implementation and validation. On the basis of a thorough review of the existing literature on the CVS and the consensus opinions of the members of the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative, this article provides statements and recommendations aimed at helping radiologists and neurologists to better understand, define, standardize and evaluate the CVS in the diagnosis of MS.

Sonuç:

*SVB'nun tanısal değeri formal olarak gösterilene kadar, klinik pratikte dikkatle kullanılmalıdır.*



Myelokortikal MS

[www.thelancet.com/neurology](http://www.thelancet.com/neurology) Vol 17 October 2018

---



## Cortical neuronal densities and cerebral white matter demyelination in multiple sclerosis: a retrospective study

*Bruce D Trapp, Megan Vignos, Jessica Dudman, Ansi Chang, Elizabeth Fisher, Susan M Staugaitis, Harsha Battapady, Sverre Mork, Daniel Ontaneda, Stephen E Jones, Robert J Fox, Jacqueline Chen, Kunio Nakamura, Richard A Rudick*

- MR, klinik fenotiple uyumlu değil. Klinik tanı ve ayırıcı tanıda MR'ın daha belirleyici olmasına gerek var
- MS histopatolojisinin, ayrıntılı MR sekansları ile görüntülenmesi mümkün
- Ama, MR'da görülen her lezyonun histopatolojik karşılığı olmayabilir
- Basit bir 'MR-Patoloji' korelasyonunu kurmak kolay değil. Aynı lezyon ya da aynı alan içinde farklı patolojik süreçler de birlikte olabilir.
- MR, doku anormallikleri için sensitif ama spesifite ..? Yanlış tanı mümkün...

*(Reich D. J Neuroimmunol, 2017)*



## Cortical neuronal densities and cerebral white matter demyelination in multiple sclerosis: a retrospective study

Bruce D Trapp, Megan Vignos, Jessica Dudman, Ansi Chang, Elizabeth Fisher, Susan M Staugaitis, Harsha Battapady, Sverre Mork, Daniel Ontaneda, Stephen E Jones, Robert J Fox, Jacqueline Chen, Kunio Nakamura, Richard A Rudick

### Myelokortikal MS;

- MS'in bir alt tipi,
- Spinal kord ve serebral kortekste demyelinasyon var,
- Serebral beyaz cevherde demyelinasyon YOK....
- Tipik MS' e göre, myelokortikal MS'de kortikal nöronal kayıp daha fazla.

*Lancet Neurol* 2018; 17: 870–84



- MS'de kalıcı hasarın nedeni nörodejenerasyondur,
- İnflamatuvar nedenli demyelinasyon, akson harabiyeti yapar ve kronikleşen demyelinize aksonlar, dejenere olur. Kronik demyelinize aksonlarda, myelinin trofik desteği olmayıp mitokondrial disfonksiyon eklenince hastalığın progresif fazı ve geri dönüşsüz disabilite ortaya çıkıyor.
- MS'in patolojik parmak izi, serebral beyaz cevherdeki demyelinasyondur.
- T2 ağırlıklı kesitlerdeki hiperintens lezyonlar tanısaldır ve tedavilerin etkisini izlemede önemlidir

- T2 T1 ve MTR sekansları birlikte değerlendirildiğinde, **lezyonların %83'de** patolojik olarak demyelinasyon vardır.
- Aksonal alanda fark olmasa da, üçlü sekansla **aksonal ödem** ve **kayıp** daha iyi görüntüleniyor.
- ***Serebral T2 ağırlıklı hiperintens lezyonların yalnızca %55'i demyelinizedir ve beyin atrofisine katkisi %30'dan azdır***
- Kalıcı nörolojik disabilitenin, beyaz cevher demyelinasyonu dışındaki nedenleri muhtemelen; spinal kord ve korteks demyelinasyonu ve nörodejenerasyondur.

(Fisher E. *Annals Neurol*, 2007; Trapp *Lancet Neurol*, 2018)

- Nörolojik disabilitenin en iyi MR göstergesi, gri cevher atrofisidir ve beyaz cevher lezyonlarından bağımsızdır.
- MS'in hem erken hem de geç evrelerinde benzer beyin atrofi hızlarının olması; atrofi ve nörodejenerasyonda, beyaz cevher demyelinasyonun rolünü sorgulatmaktadır.

*(Fisher F. Et all. An Neurol;Bo L. Arch Neurol, 2007)*



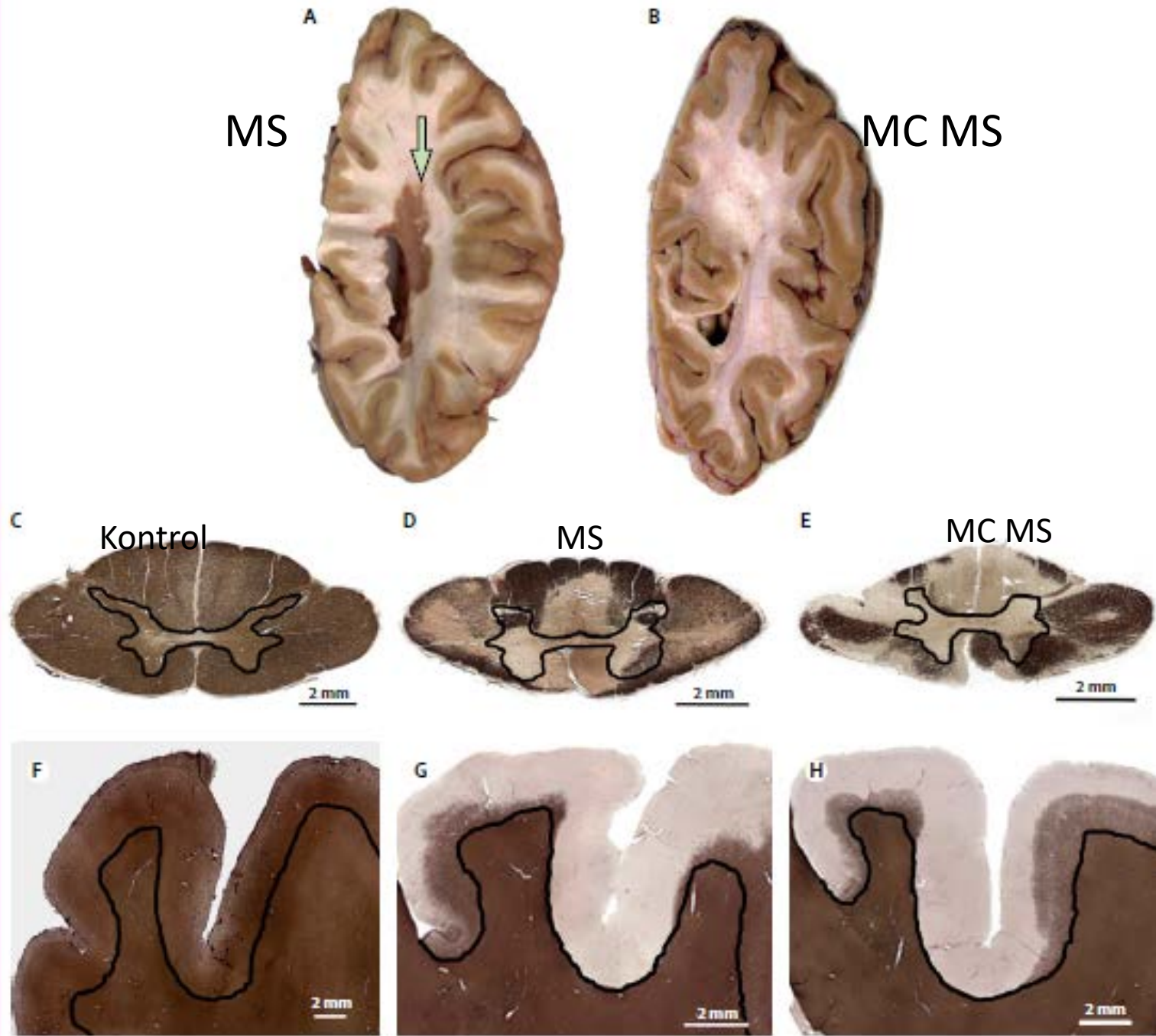
## Cortical neuronal densities and cerebral white matter demyelination in multiple sclerosis: a retrospective study

*Bruce D Trapp, Megan Vignos, Jessica Dudman, Ansi Chang, Elizabeth Fisher, Susan M Staugaitis, Harsha Battapady, Sverre Mork, Daniel Ontaneda, Stephen E Jones, Robert J Fox, Jacqueline Chen, Kunio Nakamura, Richard A Rudick*

- 100 MS hastasının beyin ve spinal kordu
- Bir hemisfer postmortem MR, ardından otopsi
- Diğer hemisfer, 2-4 ay formaldehit sonra tekrar MR
- 12 beyinde beyaz cevherde hiçbir görülebilir lezyon yok (myelokortikal MS grubu) %12
- Tipik MS lezyonları olan gruptan 12 beyin ve spinal kord
- Nörolojik hastalığı olmayan 8 beyin, kortikal nöron sayımı için kontrol grubu
- 13 yaşayan nörolojik hastalığı olmayan kontrol, serebral atrofi ölçümü için
- T<sub>2</sub>, T<sub>1</sub> ve MTR sekansları, 3D 1mm isotropik T<sub>1</sub> gradient echo kesitleri



- Otopsi materyalleri 1998-2012 arasında toplandı
- Çalışma süresi 2011-2018
- Kesin MS , NMO yok (expert görüşü)
- %12 MCMS
- Expertler myelokortikal MS ayırımını yapamadı
- Myelokortikal MS / Klasik MS arasında EDSS farkı yok
- Klasik MS'de beyaz cevher lezyonlarının sayısı ve alanı belirgin derecede fazla
- Spinal lezyonlar iki grupta da benzer sayıda
- Ama spinal lezyonların kordu tuttuğu alanın oranı, MS grubunda daha fazla



**Figure 1: Demyelination in myelocortical multiple sclerosis and typical multiple sclerosis**

(A) A centimetre-thick slice from a typical multiple sclerosis brain that contains a large white-matter lesion (arrow). (B) A centimetre-thick slice from a myelocortical multiple sclerosis brain without white-matter lesions. (C) A normally myelinated spinal cord section labelled with antiPLP antibodies. (D and E) Spinal cord demyelination was detected in tissue sections from individuals with typical multiple sclerosis (D) and myelocortical multiple sclerosis (E). (F) Normally myelinated cortex labelled with an antiPLP antibody. (G and H) Subpial cortical lesions in typical multiple sclerosis (G) and myelocortical multiple sclerosis (H). Black lines separate spinal cord grey and white matter (C–E) and cortical and subcortical white matter (F–H). PLP=myelin proteolipid protein.

- Subpial kortikal lezyonlar, iki grupta da var, bunlar subkortikal alana uzanmıyor
- Kortikal, subpial lezyon içeren bölgelerin sayısı: **MS > MCMS**
- Etkilenen kortikal alanların genişliği: **MS = MCMS**
- Korteksin 3, 5 ve 6. katmanlarındaki nöronal yoğunluk: **MCMS < Kontrol**
- 5. katmandaki nöronal yoğunluk: **MS < < Kontrol**  
3 ve 4. katman: **MS = Kontrol**
- Korteksin bu üç katmanındaki nöron yoğunluğu : **MCMS = MS**
- Tipik MS grubunda; korteksin 5 alanı ile beyaz cevherdeki nöron yoğunluğu arasında belirgin bir negatif korelasyon var. MCMS'de böyle bir ilişki yok

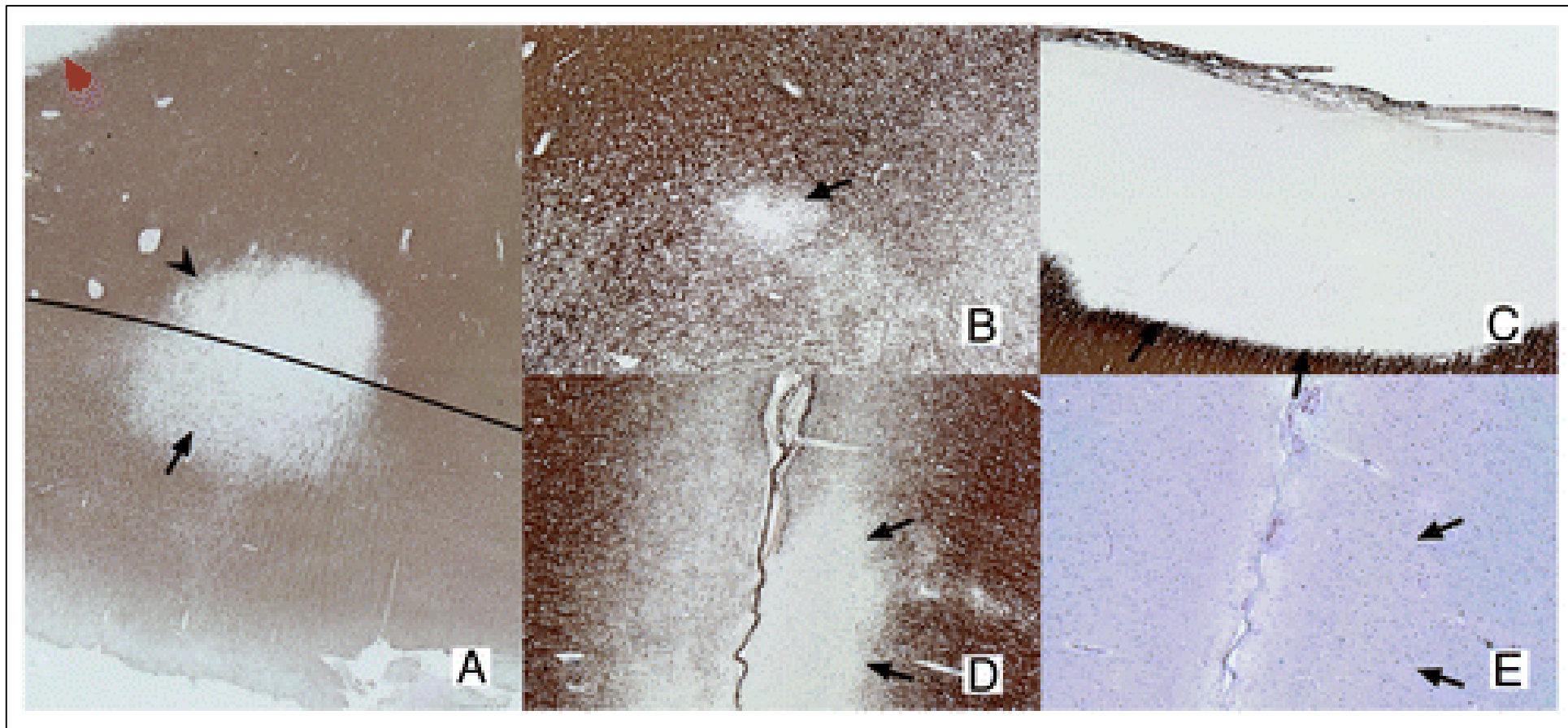


Figure 1. Classification of GM lesions.

Bø L, Vedeler CA, Nyland H, Trapp BD, Mørk SJ. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult Scler* 2003; 9:323 - 31;

- Type I lesions (A) are GM/WM mixed lesions (original magnification 2.5x). The black line indicates the border between WM and GM. The GM and WM parts of the lesion are indicated with an arrow and arrowhead, respectively. The red arrowhead indicates a WM lesion. Type II lesions (B) are located completely intracortically, while type III and IV lesions run from the pial surface toward deeper cortical layers (D and E) or all the way to the GM/WM border, respectively (C; original magnification 5x). Both D and E are sections showing the same type III lesion. The lesion is visible in the MBP staining (D), showing a clearly demyelinated area (arrows indicate lesion borders), while the same area is invisible in a consecutive slide stained with a more conventional histochemical staining (E; Luxol Fast-Blue). The original magnification is 5x. (A-D), sections stained using myelin basic protein (MBP) antibodies. (E) Section stained using LFB.

## ***Myelokortikal MS:***

*Serebral beyaz cevherde demyelinasyon yok.*

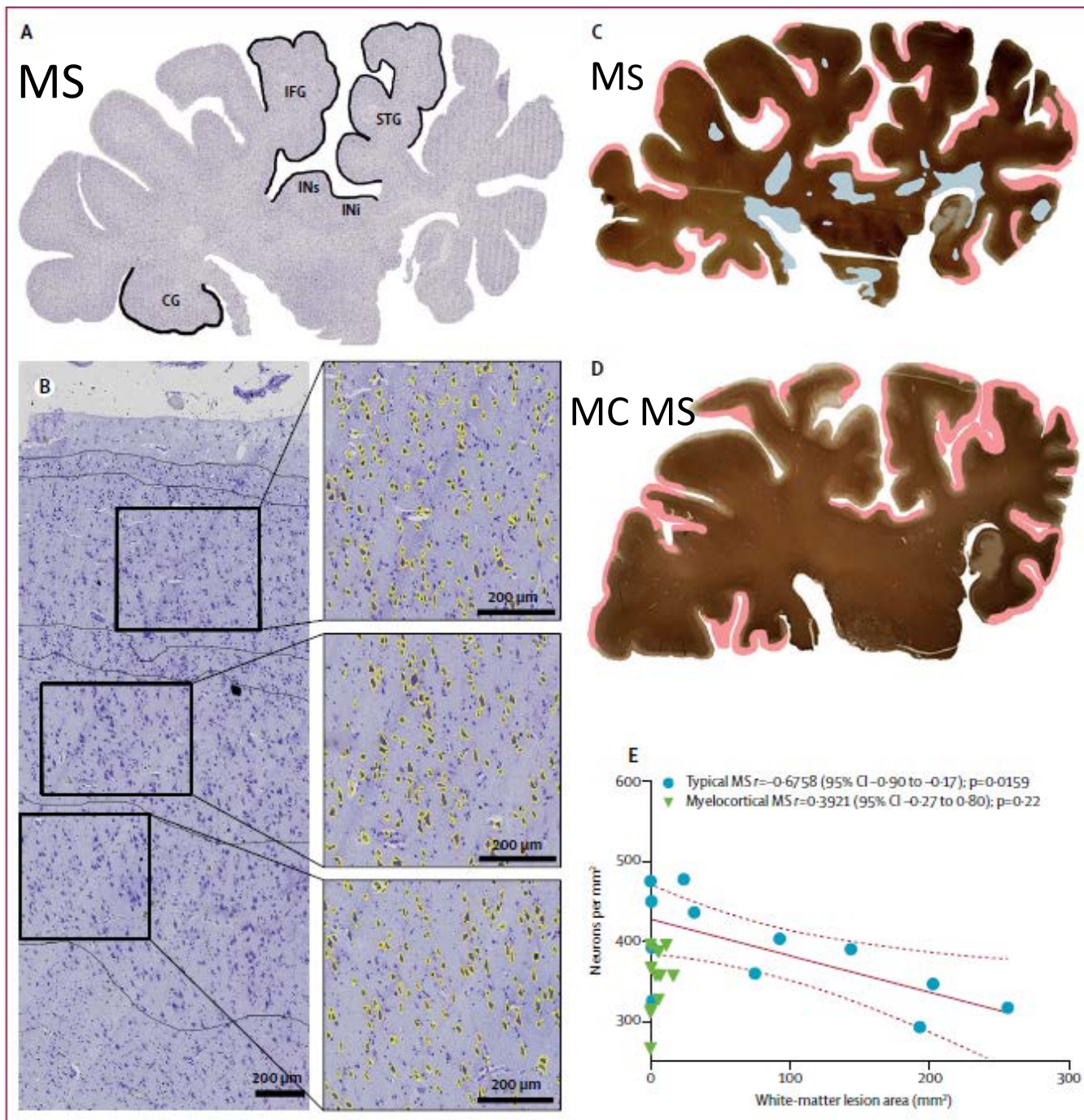
*Subpial kortikal ve spinal kordda demyelinasyon var.*

- MC MS'de; beyaz cevherde demyelinasyon olmamasına rağmen, kortikal nöronal yoğunluk ve kortikal kalınlık belirgin derecede azalmış bulundu (kontrollere göre).
- O zaman MC MS'de ciddi fiziksel disabilite, spinal kord demyelinasyonu ile ilgili olabilir,
- Kortikal demyelinasyon; MC MS'de , kortikal nöron kaybı ile korele değil.



**MC MS'de kortikal nöron kaybı ile demyelinasyon birbirinden bağımsız**





**Figure 2: Neuronal loss in the absence of cerebral white-matter demyelination**

(A) A cresyl violet-stained coronal hemispheric section from an individual classed as having typical multiple sclerosis. Neuronal densities were compared in cortical layers III, V, and VI in each of the five labelled areas. (B) Neurons with an area greater than  $60 \mu\text{m}^2$  (yellow) are shown in a representative image from the superior temporal cortex. (C and D) Labelling for myelin proteolipid protein and the distribution of demyelinated lesions (white-matter demyelination is highlighted in blue; subpial demyelination is highlighted in pink) in hemispheric sections from individuals with typical multiple sclerosis (C) and myelocortical multiple sclerosis (D).

(E) A significant correlation between reduced cortical neuronal density and increased cerebral white-matter lesion volume was found in typical multiple sclerosis, but not in myelocortical multiple sclerosis; dashed lines indicate 95% CI. IFG=inferior frontal gyrus. STG=superior temporal gyrus. INi=inferior insula. INs=superior insula. CG=cingulate gyrus. MS=multiple sclerosis.

- MC MS'de; T2-T1-MTR ile görüntülenen lezyon bölgelerinde, aktive mikroglia, astrositosis ve serum proteinleri gözlemlendi.
- Küçük damar hastalığı bulgusu gözlemlenmedi.
- Yalnızca, 2 MC MS hastasında, iskemi ile uyumlu perivasküler myelin incelmesi olan küçük alanlar gözlemlendi.



olabilir.

MC MS'deki MR anormalesinde, küçük damar hastalığının ancak ufak bir rolü

- MS olgularında daha önceki çalışmalarda; beyaz cevherdeki kronik demyelinizan lezyonların T<sub>1</sub> hiperintensitelerindeki azalma derecesi ve MTR değerlerindeki azalmanın, demyelinize aksonlardaki ödem artışı ile korele olduğu gösterilmiş.
- Benzer bulgu MC MS'de de var. Ama bir farkla; ödemli aksonlar myelinli.

- Myelin normal iken neden MR lezyonu görülüyor ve neden sınırları da belirgin?
- Periferal immün sistemin rolü olabilir belki...
- MC MS'de antiinflamatuvar tedaviler, yeni MS lezyonlarını ve kortikal atrofiyi azaltabilir mi?
- SSS'de bazı bölgeler spesifik olarak etkilenmiş olabilir mi? Ya da NMO gibi spesifik moleküler bir hedef olabilir mi? bir
- Belki de MC MS'de, T2T1MTR de gözlenen lezyonlar, **bağımsız bir nörodejeneratif** bir süreç olabilir

*(Styes PK. Lancet Neurol, 2018; Trapp D et al Lancet Neurol 2018)*

- Myelokortikal MS, patogenez ve tedavinin yeniden gözden geçirilmesine neden olabilir....

TEŞEKKÜRLER.....

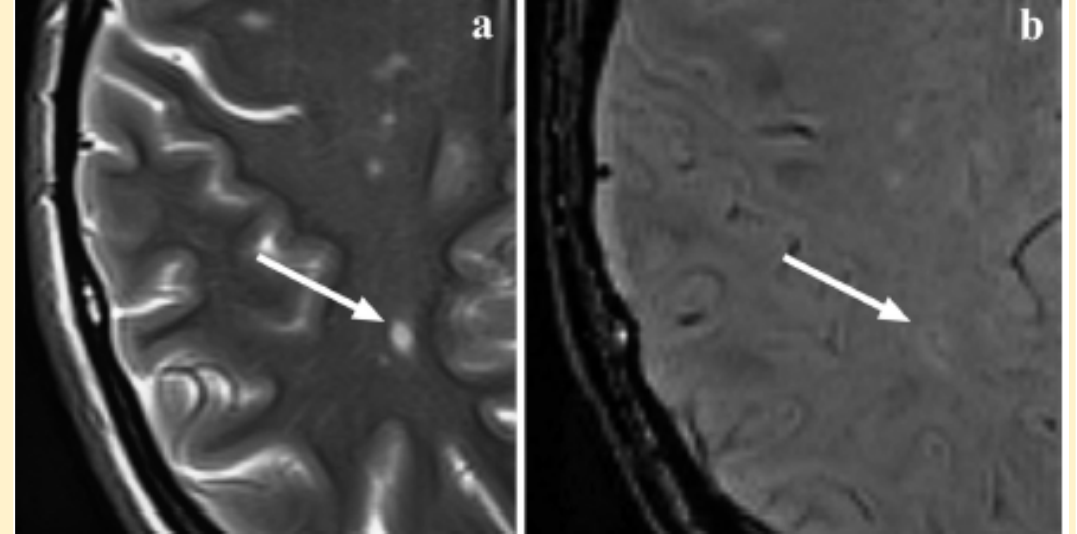
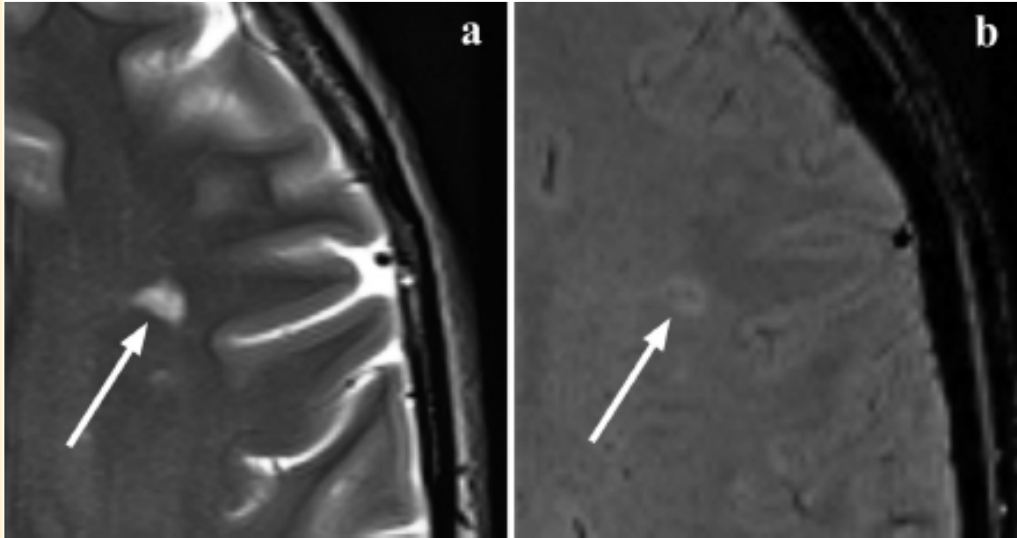




## MS / Non- MS

Presence of central veins and susceptibility weighted imaging for evaluating lesions in multiple sclerosis and leukoaraiosis

Urška Lamot<sup>a,\*</sup>, Jernej Avsenik<sup>a</sup>, Saša Šega<sup>b</sup>, Katarina Šurlan Popovič<sup>a,c</sup>



**Table 2**  
MS lesions activity.

	Total lesion load	Lesions with central vein (SWI)
Active MS lesions	29	55%
Inactive MS lesions	226	74%

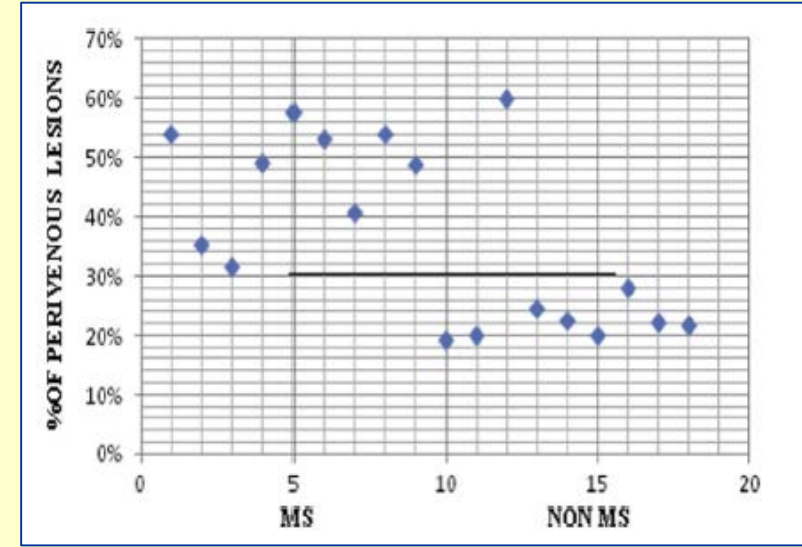
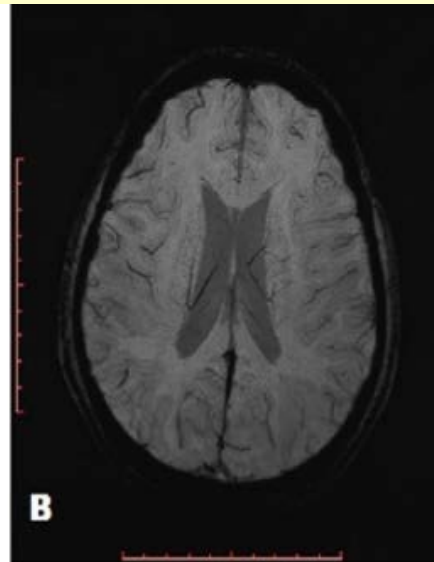
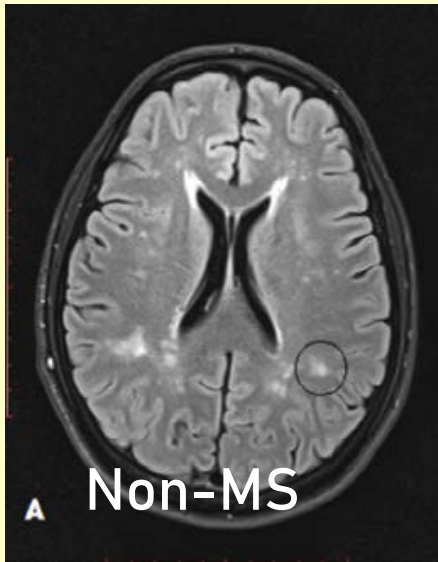
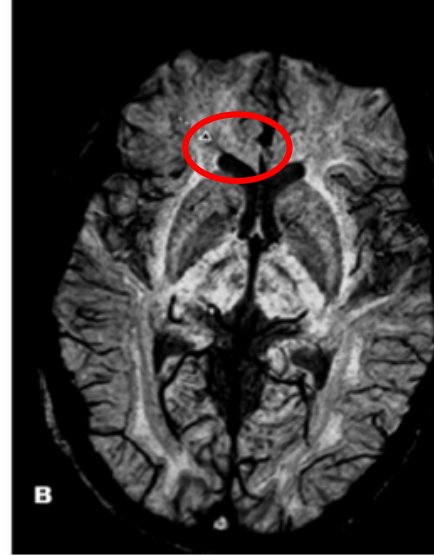
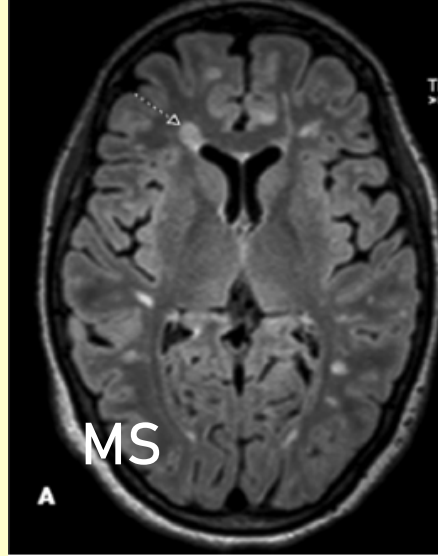
- SWI sekansında SVB, MS için spesifik değil.
- Başka hastalıklarda da mevcut.
- İnflamatuar aktivite, SVB'nin görünürlüğünü etkilemiyor.
- SVB'nun sensitivite ve spesifitesini değerlendirirken başka faktörler de olmalı.

*Mult Sclerosis Relat disorder 2018*

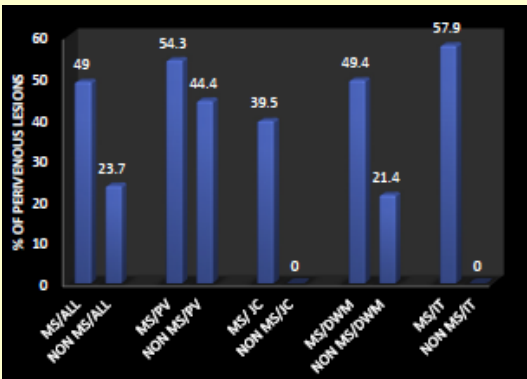
# Value of central vein sign in discriminating multiple sclerosis plaques from other white matter lesions

Eman A.F. Darwish\*, Yosra Abdelzaher Ibrahim, Dina A. Zamzam

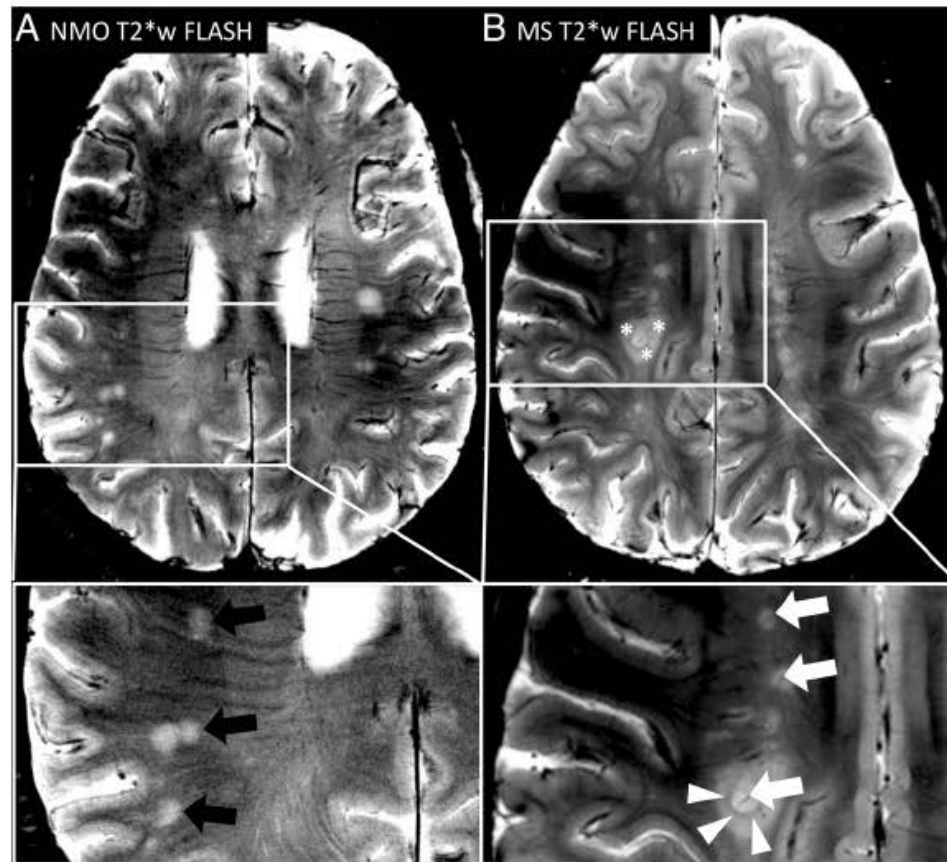
- 3T, Flair, SWI
- 9 MS, 3 SLE, 4 hipertansif mikroanjopati, 2 Behçet
- >3 mm lezyonlar
- SVB (+):  
281/ 572 MS lezyonu  
66 / 279 non-MS lezyonu



- SVB, non-MS hastalıklarda da görülüyor.
- Ama MS'de çok daha fazla oranda görülüyor.
- Tanıyı destekleyici olabilir.
- Öncelikle SVB'nun MS işareti olup olmadığının araştırılması gerekir.



## NMO / MS



**Fig. 4** Neuromyelitis optica (NMO) versus multiple sclerosis (MS) lesion morphology. 7 T T2\*w FLASH images from one exemplary NMO (a) and MS (b) patient are displayed. A small central vein can be displayed within the inner third of many MS lesions (*white arrows*). One acute MS lesion is characterised by a hypointense rim (*white arrowheads*) and surrounding edema (*asterisks*). Contrarily, a central vessel is not visible in NMO lesions (*black arrows*) despite using a very high spatial resolution of 0.2 mm × 0.2 mm × 2 mm

(Sinnecker T. EPMA, 2015)

## MS – 3T T2\* / 7 T T2\*

- 3T T2\* / 7T T2\*
- 7 hasta, 358 beyin lezyonu,
- 3T T<sub>2</sub>\* sekansları lezyonların **%89**'unu tespit ederken, 7T T2\* sekansları ile **%94** tespit ediliyor. ( $P = 0.0002$ ).
- 3T T2\* de görülen lezyonların **%45**'de santral ven gözlenirken, 7T T2\*'de, **%87** ( $P < 0.0001$ ).
- Sağlıklı kontrollerde, 7T T<sub>2</sub>\* ile beyaz cevher lezyonlarında **SVB %8** bulunuyor.

(Tallantyre E. Invest Radiol, 2009)

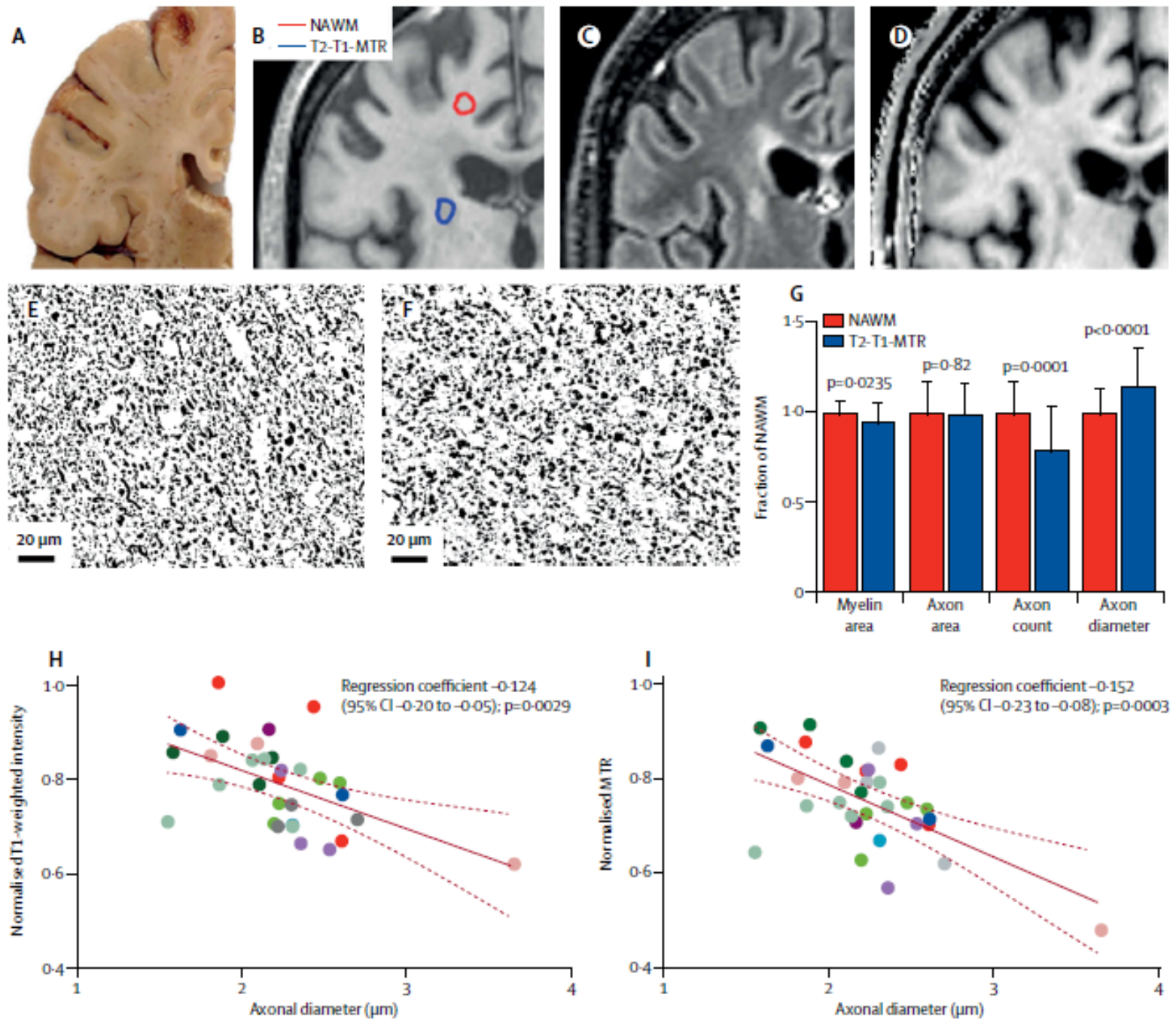
- MS patogenezi için hipotezlerden biri;

Plak oluşumunun başlangıcında, intrensek oligodendrosit hasarı var, bu hasar inflamatuvar yıkıma kadar gidiyor.

Bunu destekler şekilde; lezyon sınırına komşu olan dokuda, mikroskopik düzeyde, immün infiltrasyon olmaksızın, hücresel hasarlanmanın varlığı gösterilmiş.

*(Saade C. AJNR, 2018)*





**Figure 4: Pathological correlates of cerebral white-matter imaging abnormalities in myelocortical multiple sclerosis**

A brain slice from an individual with myelocortical multiple sclerosis (A) is co-registered with T1-weighted (B), T2-weighted (C), and MTR (D) images. The red circle indicates a normal-appearing white-matter region, as defined by no imaging abnormalities. The blue circle indicates a region of interest that is abnormal in T2-weighted, T1-weighted, and MTR images (T2-T1-MTR). (E and F) Axonal staining in tissue sections of the normal-appearing white-matter (E) and T2-T1-MTR (F) regions. (A–D) Scale bars show 20  $\mu\text{m}$ . (G) Measurements of myelin area, axonal area, axonal numbers, and axonal diameter in 46 normal-appearing white-matter regions and 31 T2-T1-MTR regions. Data in error bars are mean and SD of fraction of normal-appearing white-matter,  $n=10$ ,  $p=0.82$ . (H and I) Average axonal diameter versus normalised T1-weighted intensity (H) and MTR (I) derived from linear models where group, age, and sex were specified as fixed factors, and patient was specified as a random factor; individual dot colours represent ten individual patients, and dashed lines indicate 95% CI. NAWM=normal appearing white-matter region. MTR=magnetisation transfer ratio.