



Multipl skleroz hastalarında derin gri cevher demir birikimi: Gradyan-eko manyetik rezonans görüntüleme ile yapılmış bir çalışma

Ülgen Yalaz Tekan¹, Feray Kıymaz Seleker², Ender Uysal³, Zahide Mail Gürkan⁴, Hulki Forta⁵

ÖZET:

Multipl skleroz hastalarında derin gri cevher demir birikimi: Gradyan-eko manyetik rezonans görüntüleme ile yapılmış bir çalışma

Amaç: Radyolojik olarak görüntülenebilen beyin demir birikimi, multipl skleroz (MS) patogenezinde rol oynayabilmektedir. Bu çalışmada MS hastalarında derin gri cevher yapılarındaki demir içeriğinin kontrol grubu ile karşılaştırılması ve demir birikiminin dizabilite ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 24 MS hastası (ortalama [\pm SS] 37.17 ± 8.6 yaş) ve hastalarla yaş bakımından benzer dağılım gösteren 10 kontrol (ortalama [\pm SS] 37.6 ± 12.6 yaş) dahil edildi. MS hastalarının "Expanded disability status scale" (EDSS) skorları hesaplandı. Tüm bireyler için kranial manteik rezonans görüntüleme gradyan eko (GE) sekansında; caudat nukleus, putamen, globus pallidus, thalamus, substantia nigra ve red nukleus yapılara "regions-of-interest" (ROIs) uygulanarak sinyal yoğunluğu ölçüldü.

Bulgular: Derin gri cevher sinyal yoğunluğu, ölçüm yapılan tüm anatomi bölgeler için, MS hastalarında kontrol grubuna oranla düşük bulundu. Thalamus ($p < 0.05$) ve red nukleusta ($p < 0.01$) bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Sonuç: Elde edilen bulgular; MS hastalarında patolojik demir birikimini desteklemekte, GE sekansının bu yöndeki tespit ve izlem için uygun olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, demir, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT:

Iron accumulation in the deep gray matter of patients with multiple sclerosis: A study with gradient echo magnetic resonance imaging

Objective: Iron accumulation in brain which can be imaged radiologically may play a role in multiple sclerosis (MS) pathogenesis. This study's aim is to compare iron content in the deep gray matter regions between MS patients and controls and to examine the relation of iron accumulation with disability.

Method: Twenty four MS patients (mean age [\pm SD] 37.17 ± 8.6 years) and 10 control subjects (mean age [\pm SD] 37.6 ± 12.6 years) were included in the study. The expanded disability status scale (EDSS) scores among MS patients were recorded. Signal intensities in the caudate nucleus, putamen, globus pallidus, thalamus, substantia nigra and red nucleus were measured for all individuals by placing regions of interests (ROIs) on cranial Gradient Echo (GE) magnetic resonance imaging sequence.

Results: Deep gray matter signal intensity was found lower in MS patients compared to the control group for all anatomic regions that measured. It was seen that this difference reached statistically significant levels for the thalamus ($p < 0.05$) and red nucleus ($p < 0.01$).

Conclusion: Reports obtained from patients with MS purport pathological accumulation of iron and GE sequence can be a reliable method to define and monitor it.

Key words: Multiple sclerosis, iron, magnetic resonance imaging

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2013;47(4):198-203

¹Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Van-Türkiye

²Serbest Nörolog, İstanbul-Türkiye

³Şişli Etfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul-Türkiye

⁴Yedikule Nöropsikiyatri Tip Merkezi, İstanbul-Türkiye

⁵Serbest Nörolog, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Ülgen Yalaz Tekan, Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği,
Van-Türkiye

Telefon / Phone: +90-432-217-7604

E-posta / E-mail:
dr_ulyg@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
29 Temmuz 2013 / July 29, 2013

Kabul tarihi / Date of acceptance:
3 Aralık 2013 / December 3, 2013

GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS); sıkılıkla genç erişkinlerde görülen, santral sinir sisteminde multifokal plaklarla karakterize, kronik inflamatuar, demiyelinizan, nörodegeneratif bir hastalıktır. Etyolojide genetik ve çevre-

sel faktörlerin birlikte rol oynadığı, otoimmün mekanizmaların hastalık oluşumu ve sürdürülmesinde temel etken olduğu düşünülmektedir (1). Hastalık önciplanda genç erişkinleri etkilemesi, kronik gidişi ve ilerleyen dönemlerinde dizabiliteye neden olması sebebiyle ciddi önem arz etmektedir.

Demir; pek çok nörobiyolojik aktivitenin sürdürülmesinde önemli role sahip bir elementtir. Oksidatif fosforilasyon, elektron transferi, nörotransmitter sentezinde olduğu kadar miyelin yapımı gibi enzimatik reaksiyonlarda da gereklidir. Demir, beyinde ferritine bağlı olarak, aksonlar yoluyla taşınır. Aksonal hasarlanma veya normal yaşlanma sürecine bağlı olarak bu transportun kesintisiye uğraması durumunda beyinde demir birikimine bağlı oksidatif hücre hasarı ve nörodejenerasyon ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar; MS'te demir birikimini desteklemekte ve bunun patogenezdeki rolü üzerinde durmaktadır (2).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniğinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte, 1980'li yılların başında; non-heme demirin, ferritin ve hemosiderin formlarında radyolojik olarak görüntülenebileceği ortaya konmuştur. Demir birikiminin yoğun olduğu beyin bölgelerinde T2 ağırlıklı sekanslarda sinyal kaybı (hipointensite) varlığı dikkat çekmiştir. Demir depozitlerini çevreleyen mikroskopik manyetik alanların; lokal inhomojenite yaratarak T2 relaksasyon zamanında kısalmasına sebep olması; sinyal kaybının

sebebi olarak gösterilmektedir (3).

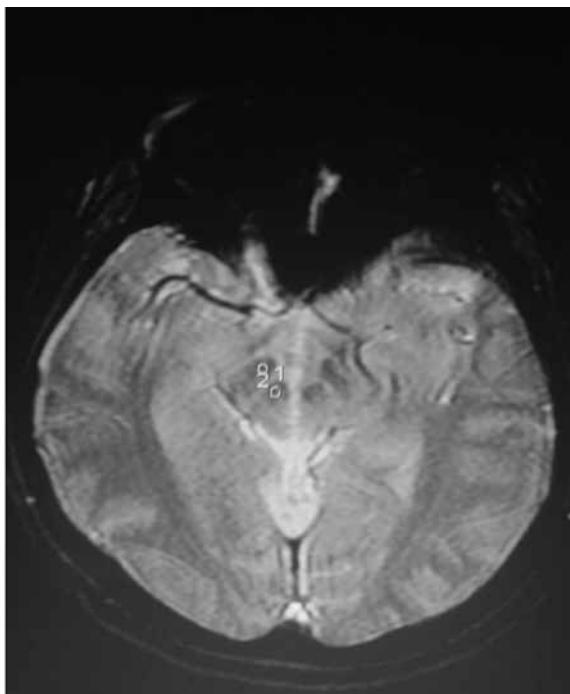
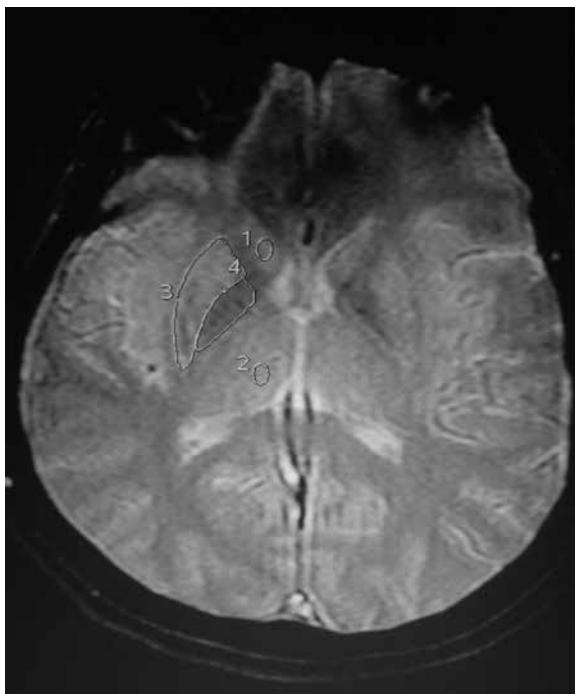
T2 ağırlıklı sekanslar; dokular arasındaki manyetik duyarlılık farkına çok hassastır. Bu sekanslar arasında spin eko ve gradyan eko (GE) arasındaki bir fark; spin eko tekniği ile paramanyetik maddelerin (kan, kalsiyum, demir vs.) neden olduğu faz dağılımı düzeltilmekte iken; GE'de bu etkilerin düzeltilememesi ve görüntü üzerinde fark edilmesidir. Bu nedenle GE sekansı; demir birikiminin daha kolay saptanmasına olanak tanımaktadır (4).

Bu çalışmada MS hastalarında derin gri madde yapılarındaki demir içeriğinin GE sekansı kullanılarak kontrol grubu ile karşılaştırılması ve demir birikiminin dizabilite ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışmaya; modifiye McDonald kriterlerine göre (5) kesin MS tanısı almış 24 hasta ve baş ağrısı yakın-



Şekil 1: Gradyan eko MRI sekansında "regions-of-interest" (ROIs) teknigi ile derin gri cevher sinyal yoğunluğu ölçümü görülmektedir. Ölçümler benzer biçimde karşı hemisferde de tekrarlanmış ve aynı taraf BOS sinyal yoğunluğuna bölünerek normalize edilmiştir (A. 1- kaudat nukleus, 2- talamus, 3- putamen, 4- globus pallidus. B. 1- red nukleus, 2- substantia nigra).

ması ile genel nöroloji polikliniklerine başvuran 10 kontrol dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu yaş bakımından benzer dağılım göstermekteydi. Hastaların hiçbiri 20 yaşından küçük ve 60 yaşından büyük değildi. Ek sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Yine hastaların hiçbirinde kranial MRG'de derin gri cevher sinyal yoğunluğunu etkileyebilecek kalsifikasiyon ya da kanama odağı saptanmadı. MRG çekimi ile aynı hafta içerisinde tüm hastalara "Expanded disability status scale" EDSS uygulandı. Kontrol grubu oluşturulurken normal nörolojik muayene ve kranial MRG bulguları olması şartı arandı. Tüm bireyler için kranial MRG GE sekansı ile kaudat nukleus, putamen, globus pallidus, talamus, substantia nigra ve red nukleus yapılarında sinyal yoğunluğu ölçüldü.

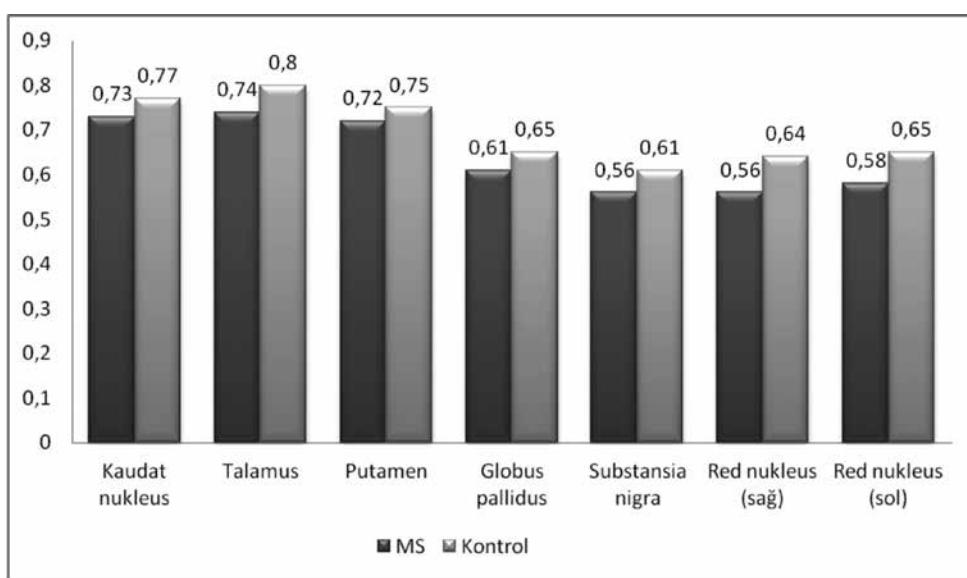
MRG Protokolü

Çalışmaya alınan tüm bireyler için aynı çekim protokolü uygulandı. MRG morfometrik incelemesi; 1.5-T Magnet (General Electric, Signa HDI, Milwaukee) ve sekiz kanallı nörovasküler koil kullanılarak yapıldı. Teknik parametreler; repetition time (TR) / echo time (TE) = 700/26 ms; matriks = 256x192, 6.5 mm slice thickness olarak belirlendi. Lokalizasyon tekniği olarak bilinen (6) regions-of-interest (ROIs); kaudat nukleus, putamen, globus pallidus, talamus,

substantia nigra, red nukleus ve lateral ventriküle yerleştirilerek her bir bölgeye ait sinyal yoğunluğu kaydedildi (Şekil 1). Dairesel ROI alanı; kaudat nukleus ve talamus için 15 mm^2 , substantia nigra ve red nukleus için 5 mm^2 olarak belirlendi. Putamen ve globus pallidus sınırları manuel olarak çizildi. Uygulama esnasında MS plakları ya da perivasküler boşluklar gibi sinyal artışı yaratabilecek alanları dışarıda bırakmak için özen gösterildi. Elde edilen sayısal değerlerin her biri; aynı taraf lateral ventrikül sinyal yoğunluğununa bölünerek normalize edildi. Her hemisfer için ayrı ayrı ölçüm yapıldı. Veri sayısını azaltmak amacıyla; daha önce yapılmış olan ve hemisferler arasında asimetri görülmediği istatistiksel olarak test edilen bir çalışmaya (7) benzer biçimde sağ ve sol hemisfer ortalamaları alınarak her bölge için tek değer kullanıldı.

Istatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel hesaplamalar için SPSS 17.0 programı kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki farkları değerlendirmek amacıyla independent sample t test uygulandı. Sağ ve sol hemisferlere ait değerler paired sample t test uygulanarak karşılaştırıldı. MS hastalarında derin gri cevher sinyal yoğunluğunun EDSS skoru ile ilişkisinin belirlenmesi amacıyla Pearson korelasyon testi kullanıldı.



Şekil 2: Hasta ve kontrol gruplarında derin gri cevher sinyal yoğunluğunun karşılaştırılması.

Tablo 1: MS ve kontrol grubu derin gri cevher sinyal yoğunluğu değerleri

	MS (n= 24)	Kontrol (n= 10)	p değeri
Kaudat nukleus	0.73 ± 0.04	0.77 ± 0.09	0.15
Talamus	0.74 ± 0.06	0.80 ± 0.09	0.02
Putamen	0.72 ± 0.04	0.75 ± 0.07	0.11
Globus pallidus	0.61 ± 0.04	0.65 ± 0.08	0.07
Substantia nigra	0.56 ± 0.06	0.61 ± 0.08	0.05
Red nukleus (sağ)	0.56 ± 0.06	0.64 ± 0.06	0.002
(sol)	0.58 ± 0.06	0.65 ± 0.07	0.008

Tablo 2: MS hastalarında derin gri cevher sinyal yoğunluğu ve EDSS skorları arasındaki ilişki

	Kaudat nukleus	Talamus	Putamen	Globus pallidus	Substantia nigra	Sağ red nukleus	Sol red nukleus
EDSS	r -0.240	r -0.147	r -0.349	r -0.245	r -0.285	r -0.249	r -0.249
	p 0.259	p 0.492	p 0.095	p 0.249	p 0.177	p 0.240	p 0.242

BULGULAR

MS grubunda kaudat nukleus, talamus, putamen, globus pallidus ve substantia nigra için yapılan ölçümelerde hemisferler arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.3$, 0.7 , 0.4 , 0.3 ve 0.5). Red nukleus için elde edilen değerler ise hemisferler arasında istatistiksek olarak anlamlı fark gösterdiğinden ($p=0.02$) iki tarafa ait değerler ayrı ayrı hesaplandı. Kontrol grubunda ise elde edilen sinyal yoğunluğu değerleri açısından hiçbir anatomik bölge için hemisferler arası anlamlı fark tespit edilmedi. Bu sayede, MS grubuna uygulandığı üzere, ölçüm yapılan her bölge için sağ ve sol hemisfer ortalaması alındı.

Yapılan sinyal yoğunluğu ölçümelerinde; her bir anatomik bölge için MS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük değerler elde edildi (Şekil 2). MS grubunda görülen hipointensite; talamus ($p=0.02$) ve red nukleus [$p=0.002$ (sağ) ve $p=0.008$ (sol)] yapılarında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 1).

MS grubunda EDSS skorlarının derin gri cevher sinyal yoğunluğu ile ilişkisi Tablo 2'de görülmektedir. EDSS skorları ile sinyal yoğunluğu karşılaştırıldığında; her bir anatomik yapı için negatif korelasyon saptanmakla birlikte; istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda; derin gri cevher sinyal yoğunluğu, ölçüm yapılan tüm anatomik bölgeler için, MS hastalarında kontrol grubuna oranla daha düşük saptanmış olup bu bulguların; her birinde farklı bölgelere yönelik ölçümeler yapılan daha önceki çalışma sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmüştür. Brass ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kaudat nukleus, putamen, globus pallidus ve talamus'a yönelik ölçüm gerçekleştirilmiş (8), Tjoa ve arkadaşların çalışmada bu bölgelere ek olarak talamus ve dentat nukleus incelenmiştir (9). Ge ve arkadaşları; putamen, talamus, globus pallidus yanı sıra frontal ak madde ile korpus kallosum splenium ve genuus üzerinde yapmış oldukları ölçümlerde sadece bazal ganglion yapılarında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (10).

Drayer ve arkadaşları; çalışmalarında vizuel değerlendirme skalası kullanarak hasta ve kontrol gruplarının talamus ve putamendeki sinyal yoğunlığını globus pallidus ile karşılaştırmış ve MS hastalarında putamen ve talamusta; globus pallidustakine göre daha düşük sinyal yoğunluğu saptayarak bunu patolojik demir birikiminin bir göstergesi olarak sunmuşlardır (11). Benzer metodu uygulayan Grimaud ve arkadaşları ise; bazal ganglion yapılarını birbiriyile

karşılaştırmadan yanısıra; globus pallidus, substansia nigra, red nukleus, dentat nukleus, talamus, putamen ve kaudat nukleus sinyal yoğunluklarını, kortikal gri madde sinyal intensitesini referans olarak sınıflamışlardır. Çalışmaları sonucunda sadece talamusta iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmiş ve bunu nadir görülen ve güvenilir olmayan bir radyolojik bulgu olarak değerlendirmişlerdir (12). Her iki çalışmada kullanılan yöntem; non kantitatif olup vizuel değerlendirmeye dayandığından subjektif görünülmektedir.

Bakshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada T2 ağırlıklı spin eko sekansı kullanılmış olup incelenen anatomik bölgeler çalışmamızdakilerle aynıdır (7). Atmış hasta ve elli kontrolün dahil edildiği bu çalışmada; tüm lokalizasyonlarda MS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük sinyal intensite değerleri tespit edilmiş, substansia nigra dışındaki bölgelerde bu farkın istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği görülmüştür. Bu bulgular multipl skleroz olgularında hem bazal ganglion hem beyin sapı derin gri cevher yapılarında patolojik demir birikimi olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda diğer T2 ağırlıklı sekanslar kullanılarak yapılacak yeni çalışmaların varlığına gerek duyulduğu belirtilmektedir.

MS hastalarında demir birikiminin klinik ile korelasyonuna yönelik yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Neema ve arkadaşları; 97 hastayı 4 yıl boyunca izlemiş, bu süre içerisindeki derin gri cevher sinyal intensite değişikliklerini klinik progresyonla karşılaştırmış, putamen ve talamustaki sinyal kaybının dizabilite ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (13). Bakshi ve arkadaşları; EDSS skorları ile talamus, putamen ve kaudat nukleus sinyal yoğunluğu arasında korelasyon saptamıştır. Yine aynı çalışmada tekerlekli sandalyeye bağımlı hastaların diğer hastalarla karşılaştırıldığında talamus ve putamen sinyal intensiteleri anlamlı düşük bulunmuştur (14). Tjoa ve arkadaşları dentat nukleus sinyal yoğunluğunun diğer gri madde yapılarına göre EDSS skorları ile daha güçlü ilişkisi olduğunu bildirmiştir (9), Hammond ve arkadaşları ise çalışmalarında demir birikimi ile EDSS skorları arasında herhangi bir korelasyon göstermemiştir (15). Bizim çalışmamızda EDSS skorları ile derin gri cevher sinyal yoğunlukları arasında; tüm anatomi-

bölgeler için negatif korelasyon gösterilmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sonuçlarımıza bakıldığından; putamen sinyal yoğunluğunun, tüm yapılar arasında EDSS skoru ile ilişkisi en fazla gibi görülmektedir. Tüm bu bulgular ışığında demir birikiminin dizabilite ile ilişkili olduğu söylemekle birlikte EDSS skorları ile direkt ilişki tartışmalı görülmektedir.

Bu çalışmada, MS grubunda derin gri cevher sinyal yoğunluğunun red nukleus dışındaki bölgelerde simetrik olduğu görülmüştür. T2 ağırlıklı görüntülemelerde her iki hemisfer bölgelerinde simetrik hipointensite izlendiğini destekleyen çalışmalar (7,9) olmakla birlikte Bermel ve arkadaşları çalışmalarında bazı derin gri cevher yapılarında asimetrik tutulum saptamışlardır (16). Hastalık patogenezine etki eden aksonal hasar ya da demir birikimi gibi süreçlerin; demiyelinizan plakların aksine beyni global olarak etkileyebilmesi, elde edilen sinyal yoğunluğu değerlerinin genel olarak simetrik olmasını açıklar niteliktedir. Çalışmamızda red nukleus tutulumunda görülen asimetri; varyasyonel olabileceği gibi teknik bir artefakta ya da örneklem grubunun küçük olmasına bağlanabilir.

Çalışmamız sonucunda MS hastalarında derin gri cevher sinyal yoğunluğunun sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptanması, geçmiş çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuş olup; MS hastalarında patolojik demir birikiminin desteklemektedir. MS hastalarında derin gri cevher demir birikimi ile ilgili bugüne kadar yapılmış çalışmalarda genellikle T2 ağırlıklı spin eko sekansının kullanıldığı görülmüş olup GE sekansı ile yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (15, 17-19). Çalışmamızın sonuçları MS hastalarında patolojik demir birikiminin desteklemekte, GE sekansının bu yönde tespit ve izlemde güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir.

MS'te gri madde tutulumu, demir birikiminin patogenezdeki rolü ve dizabilite üzerine etkisi ile ilgili araştırmalar yoğun biçimde devam etmektedir. Çalışmalar ışığında MS'te demir birikiminin toksik etkilerini hedefleyen tedaviler gündeme gelebilecektir. Demir birikimin hastalık patogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı ve MRG teknikleri arasında karşılaştırmalı çalışmalar yapılması gereği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Altıntaş A. *The immunopathogenesis and pathology of multiple sclerosis*. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 2(2): 1-8.
2. Stankiewicz J, Panter SS, Neema M, Arora A, Batt CE, Bakshi R. *Iron in chronic brain disorders: Imaging and neurotherapeutic implications*. *Neurotherapeutics* 2007; 4(3): 371-86.
3. Schenck JF, Zimmerman EA. *High-field magnetic resonance imaging of brain iron: birth of a biomarker?* *NMR Biomed* 2004; 17: 433-45.
4. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. *Principles, techniques, and applications of T2-based MR imaging and its special applications*. *RadioGraphics* 2009; 29: 1433-49.
5. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. *Ann Neurol* 2005; 58: 840-6.
6. Vymazal J, Righini A, Brooks RA, Canesi M, Mariani C, Leonardi M, Pezzoli G. *T1 and T2 in the brain of healthy subjects, patients with Parkinson disease, and patients with multiple system atrophy: relation to iron content*. *Radiology* 1999; 211: 489-95.
7. Bakshi R, Benedict RHB, Bermel RA et al. *T2 hypointensity in the deep gray matter of patients with multiple sclerosis*. *Arch Neurol* 2002; 59: 62-8.
8. Brass SD, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Munschauer F, Bakshi R. *Cognitive impairment is associated with subcortical magnetic resonance imaging grey matter T2 hypointensity in multiple sclerosis*. *Mult Scler* 2006; 12: 437-44.
9. Tjoa CW, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Fabiano AJ, Bakshi R. *MRI T2 hypointensity of the dentate nucleus is related to ambulatory impairment in multiple sclerosis*. *J Neurol Sci* 2005; 234: 17-24.
10. Ge Y, Jensen JH, Lu H, et al. *Quantitative Assessment of iron accumulation in the deep gray matter of multiple sclerosis by magnetic field correlation imaging*. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1639-44.
11. Drayer B, Burger P, Hurwitz B, Dawson D, Cain J. *Reduced signal intensity on MR images of thalamus and putamen in multiple sclerosis: increased iron content?* *AJR* 1987; 149: 357-63.
12. Grimaud J, Millar J, Thorpe JW, Moseley IF, McDonald WI, Miller DH. *Signal intensity on MRI of basal ganglia in multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 306-8.
13. Neema M, Arora A, Healy B et al. *Deep gray matter involvement on brain MRI scans is associated with clinical progression in multiple sclerosis*. *J Neuroimaging* 2009; 19: 3-8.
14. Bakshi R, Shaikh ZA, Janardhan V. *MRI T2 shortening ('black T2') in multiple sclerosis: frequency, location, and clinical correlation*. *Neuroreport* 2000; 11(1): 15-21.
15. Hammond KE, Metcalf M, Carvajal L, et al. *Quantitative in vivo magnetic resonance imaging of multiple sclerosis at 7 tesla with sensitivity to iron*. *Ann Neurol* 2008; 64: 707-13.
16. Bermel RA, Puli SR, Rudick RA, Weinstock-Guttman B, Fisher E, Munschauer FE 3rd, Bakshi R. *Prediction of longitudinal brain atrophy in multiple sclerosis by gray matter magnetic resonance imaging T2 hypointensity*. *Arch Neurol* 2005; 62: 1371-6.
17. Haacke EM, Garber J, Miao Y, Habib C, Liu M, ve ark. *Iron stores and cerebrail veins in MS studied by susceptibility weighted imaging*. *Int Angiol* 2010; 29(2): 149-57.
18. Bagnato F, Hametner S, Yao B, et al. *Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla*. *Brain* 2011; 134(Pt 12): 3602-15.
19. Bian W, Harter K, Hammond-Rosenbluth KE, et al. *A serial in vivo 7T magnetic resonance phase imaging study of white matter lesions in multiple sclerosis*. *Mult Scler* 2012; 19(1): 69-75.