

Parental Nöro-Behçet Hastalığında Difüzyon Tensör Görüntüleme

Diffusion Tensor Imaging in Parenchymal Neuro-Behçet's Disease

Tuncay GÜNDÜZ¹, Sadık SERVER², Cem İsmail KÜÇÜKALİ³, Onur ÖZYURT⁴, Gülşen AKMAN DEMİR⁵, Murat KÜRTÜNCÜ¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Boğaziçi Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği, İstanbul, Türkiye

⁵Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Parental Nöro-Behçet hastalığı (p-NBH) genellikle mezodiencefalik bölgede karakteristik bir lezyonla kendini gösterir. Bununla birlikte, p-NBH'de normal görünümlü ak maddenin aksonal bütünlüğüne ilişkin bilgiler yeterli değildir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTI), aksonların bütünlüğünü gösteren difüzyon ve anizotropi özelliklerine dayanmaktadır. Bu çalışmanın birincil amacı, difüzyon tensor manyetik rezonans görüntüleme (DTI-MRG) kullanarak p-NBH hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya hastalığı 12 ay boyunca stabil seyreden p-NPH hastaları dâhil edilmiştir. Sağlıklı kontroller benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip bir popülasyondan seçilmiştir. Aksiyel DTI, tek çekim eko-planar görüntüleme kullanılarak elde edilmiştir. Grup analizleri FMRIB yazılım kütüphanesi (FSL)'nin iz tabanlı uzamsal istatistik aracı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hasta grubunda DTI parametreleri ile

linik sonuçlar arasındaki korelasyonlar analiz edilmiştir.

Bulgular: P-NBH'li 12 hasta ve 12 sağlıklı birey çalışmaya dâhil edilmiştir. Gruplar arasında başta frontal ak madde olmak üzere superior longitudinal fasikül, superior korona radiata, anterior korona radiata, korpus kallozumun gövdesi ve genu, kapsüla eksterna ve kapsüla interna ön bacağına anlamlı fraksiyonel anizotropi (FA), ortalama difüzyon hızı (OD) ve radyal difüzyon hızı (RD) farklılıkları bulunmuştur.

Sonuç: p-NBH'li hastalar, normal görünen frontal asosiyasyon yollarında önemli DTI değişiklikleri sergilemektedir. Bu çalışma, p-NBH hastalarında sıklıkla frontal bilişsel ağlarla ilişkili olan nöropsikolojik bozulma modelinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

Anahtar Sözcükler: difüzyon tensör görüntüleme, frontal ak madde traktusları, kognitif tutulum, nöro-Behçet hastalığı

ABSTRACT

Introduction: Parenchymal Neuro-Behçet's disease (p-NBD) usually presents with a characteristic lesion in the mesodiencephalic region. However, there is a lack of information regarding the axonal integrity of normal-appearing white matter in p-NBD. Diffusion tensor imaging (DTI) is based on the properties of diffusivity and anisotropy that indicate the integrity of axons. The primary objective of the study was to compare p-NBD patients to healthy controls using diffusion tensor magnetic resonance imaging (DTI-MRI).

Methods: The study enrolled parenchymal p-NBD patients who maintained stable disease status for 12 months. Healthy controls were chosen from a population with a similar age and gender distribution. Axial DTI was acquired using single-shot echo-planar imaging. Group analyses were carried out using the track-based spatial statistics tool of FMRIB software library (FSL). Correlations between DTI parameters and clinical outcomes were analyzed in the patient group.

Results: We recruited 12 patients with p-NBD and 12 healthy individuals. We found significant fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), and radial diffusivity (RD) differences in the superior longitudinal fasciculus, superior corona radiata, anterior corona radiata, body and genu of the corpus callosum, external capsule, and anterior limb of the internal capsule, mainly in the frontal white matter.

Conclusion: Patients with p-NBD exhibit significant DTI alterations in the otherwise normal-appearing frontal association tracts. This study may contribute to a better understanding of the neuropsychological impairment pattern in patients with p-NBD, which is often associated with frontal cognitive networks.

Keywords: cognitive involvement, diffusion tensor imaging, frontal white matter tracts, neuro-Behçet's disease

Cite this article as: Gündüz T, Server S, Küçükali Cİ, Özyurt O, Akman Demir G, Kürtüncü M. Parental Nöro-Behçet Hastalığında Difüzyon Tensör Görüntüleme. Arch Neuropsychiatry 2024;61:39–46.

GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), ataklı veya progresif klinik seyirli multisistemik ve enflamatuvar bir hastalıktır. Esas olarak Japonya'dan Orta Doğu'ya uzanan İpek Yolu boyunca görülür ve geniş bir prevalans aralığına sahiptir (örneğin, Türkiye'de 20–141/100.000, Birleşik Krallık'ta 0,64/100.000) (1). Hastalığın

patofizyolojisi konusunda hâlâ bir fikir birliği yoktur; çeşitli uzmanlar BH'yi otoenflamatuvar, otoimmün veya MHC-1-opati (spondiloartropati) olarak sınıflandırmaktadır (2–5). 1937 yılında BH, üveit, oral ve genital ülserleri içeren bir semptom grubu olarak tanımlanmıştır. Ancak yıllar

Öne Çıkan Noktalar

- Parenkimal nöro-Behçet hastalığı difüzyon tensör görüntüleme değerlerini değiştirir.
- DTG değerleri özellikle normal görünen frontal beyaz cevherde etkilenir.
- DTG değişiklikleri parenkimal NBH'daki yürütücü işlev bozukluğunu açıklayabilir.
- Difüzyon tensör görüntüleme NBH'da tanı ve takip için yararlı bir araç olabilir.

içinde sinir sistemi (Nöro-Behçet hastalığı, NBH) de dâhil olmak üzere diğer organların da etkilendiği gösterilmiştir (6).

Nöro-Behçet hastalığı (NBH) en sık beyin parenkimi (%60-80) ve vasküler tutulum (dural venöz sinüs trombozu, %10-20) ile kendini gösterir. Akut fazda beyin sapı ve diensefalik lezyonlara bağlı nörolojik bulgular görülebilir; bu lezyonlar tipik olarak perilezyonel vazojenik ödem ile kontrast tutar. Kronik fazda somatik ve bilişsel nörolojik işlev bozuklukları ve yukarıda belirtilen bölgelerde atrofi gelişebilir (7). Konvansiyonel ve volümetrik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) atrofiyi tespit edebilir. Ancak ak madde yollarının yapısal bütünlüğünü ve bunların NBH hastalarında nörolojik defisitlerle ilişkisini belirlemek için başka bir hassas araç gereklidir.

Difüzyon tensör görüntüleme (DTI), su difüzyonunu ölçerek beyin ak madde yollarının yerini, yönünü ve anizotropisini tahmin eder ve beyindeki mikro yapısal değişiklikleri değerlendirebilir. Bu değerler radyal difüzyon (yola dik), aksiyal difüzyon (yola paralel), ortalama difüzyon (her yöndeki ortalama difüzyonun bir ölçüsü) ve aksonal lifler boyunca suyun yönsel hareketinin toplam büyüklüğünü ölçen fraksiyonel anizotropi değerleri ile hesaplanabilir (8-10). Beyindeki sağlam aksan demetleri boyunca su difüzyonu, baskın bir yönlü akışa, yani anizotropik akışa yol açar. Demiyelinizasyon ve aksonal kayıp ile ilişkili kronik hasar, anizotropinin azalmasına yol açar (10). Bilişsel bozulma ve çeşitli serebral bölgelerin bağlantısının kesilmesi, daha önce ak madde yolları içindeki aksonal bütünlüğün kaybıyla ilişkilendirilmiştir (11). NBH'li hastalarda

şimdiye kadar sadece birkaç difüzyon MRG çalışması yapılmıştır (12,13). Bu çalışmalarda geleneksel MRG sekanslarında normal görünen frontal, temporal ve oksipital bölgelerde difüzyon hızının azaldığı gösterilmiştir. Şu anda, DTI MRG'nin NBH hastalarında somatik ve bilişsel nörolojik bozukluk için öngörücü değeri bilinmemektedir. Bu çalışmanın temel amacı, DTI kullanarak NBH hastaları ile sağlıklı bireylerin ak madde mikroyapılarını karşılaştırmak ve ardından DTI bulgularını nörolojik engellilik durumu ile ilişkilendirmektir.

YÖNTEM

Katılımcılar

Herhangi bir komorbid nörolojik hastalığı olmayan ve son 12 ay içinde steroid tedavisi görmemiş stabil NBH hastaları çalışmaya dâhil edilmiştir. Sağlıklı kontroller benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip bir grup birey arasından seçilmiştir. Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2009/2982-119). Manyetik rezonans görüntüleme sırasındaki nörolojik engelliliği belirlemek için modifiye Rankin skoru (mRS), genişletilmiş engellilik durum ölçeği (EDSS) skoru (14), ve NBH özürlülük skoru (NBÖS) kaydedilmiştir. NBÖS, NBH hastalarında fiziksel ve bilişsel engelliliğin birleşik etkisini değerlendirmek üzere tasarlanmış yeni bir ölçektir (Tablo 1). Skalada 0 puan normal nörolojik muayeneye, 8 puan ise NBH'ye bağlı ölüme karşılık gelmektedir (15,16).

Manyetik Rezonans Görüntüleme Verisinin Toplanması

Manyetik rezonans görüntüleme görüntüleme, sekiz kanallı kafa bobinine sahip 3-T tarayıcı (GE Signa HDxt, Milwaukee, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Aksiyel DTI, tek çekim eko-düzlemsel görüntüleme ve 2,00 hızlandırma faktörü (TR/TE=17000/89,2 ms, 36 dilim, dilim kalınlığı=3 mm, dilimler arası boşluk=0,5 mm, matris=256×256, düzlem içi çözünürlük=0,875×0,875 mm, NEX=2, gradyan yönlerinin sayısı=13, b değerleri=0 ve 1000 s/mm², tarama süresi=15 dakika 01 saniye) kullanılarak elde edildi. Ayrıca, anatomik referans için tüm beyin yüksek çözünürlüklü sagittal T1 ağırlıklı 3D gradyan eko sekansı (TR/TE=8,41/3,3 ms, 170 dilim, dilim kalınlığı=1 mm, dilimler arası boşluk=0 mm, matris=512×512, NEX=1, düzlem içi çözünürlük=0,43×0,43 mm, çevirme açısı=12°, tarama süresi=4 dakika 26 saniye) yapısal görüntüleri elde edildi.

Tablo 1. Nöro-Behçet Hastalığı Özürlülük Skoru motor ve bilişsel alanlardaki fonksiyonel skorların toplamı ile hesaplanır. Nöro-Behçet hastalığı nedeniyle ölüm=8 puan.

Motor durum skoru (MSS)
0: Normal nörolojik muayene
1: Sadece belirtiler. Bulgular günlük aktiviteleri engellemez. Hasta bağımsızdır. Yardım almadan tamamen yürüyebilir.
2: Hafif engellilik. Bulgular günlük aktiviteleri etkiliyor. Hasta bağımsızdır. Yardım almadan veya 100 metreden fazla dinlenmeden yürüyebilir.
3: Hasta bağımlıdır. Hasta üst ekstremitelerini etkin bir şekilde kullanmaktadır. Bazı öz bakım fonksiyonlarını korur, ancak birçok günlük aktivitede bağımlıdır. Hasta yardım almadan 5 metreden fazla yürüyebilir. Tekerlekli sandalyeden yatağa bağımsız olarak geçebilir.
4: Esasen tekerlekli sandalye veya yatakla sınırlıdır. Hasta günlük aktivitelerinin çoğu için bir bakıcıya bağımlıdır. Bağımsız olarak 5 mt. yürüyemiyor. Günün yarısından fazlasında yatağa mahkum.
X: Değerlendirmeyi engelleyen diğer organ tutulumu (örn. oftalmik, ortopedik, vasküler, vb.).
Bilişsel durum skoru (CSS)
0: Normal
1: Hasta unutkanlıktan şikâyetçidir. Hasta günlük aktivitelerine engel olmayan hafıza problemlerinden endişe duymaktadır.
2: Günlük aktivitelerin çoğunu engelleyen veya sosyal ilişkileri bozan bilişsel engellilik veya hasta çalışmıyor veya psödobulber etki var.
3: Demans kriterlerini karşılayan bilişsel bozukluk veya bilişsel rahatsızlık nedeniyle günlük aktivitelerin hepsini olmasa da çoğunu yapamaz veya tamamen bağımlı.

Nöro-Behçet Engellilik Skoru (NBDS)=MSS + CSS

Tablo 2. Çalışma katılımcılarının demografik ve klinik profili

	NBH hastaları (n=12)	Sağlıklı gönüllüler (n=12)	p
Yaş	39,6 (±6,1)	38,2 (±6,4)	0,61
Cinsiyet	6 E, 6 K	6 E, 6 K	0,65
BH başlangıç yaşı	27,5 (±4,8)		
NBH başlangıç yaşı	32,4 (±5,8)		
Son atak ve DTI-MRG arası süre (yıl, ortalama)	5,1 (±3,8)		
DTI-MRG'ye kadar toplam atak sayısı (ortalama)	2 (±0,9)		
DTI-MRG sırasında			
EDSS (ortalama)	2,9 (±1,0)		
Modifiye Rankin Skoru (ortalama)	2 (±0,9)		
NBÖS (ortalama)	3 (±1,4)		

Standart sapmalar parantez içinde belirtilmiştir.

BH: Behçet hastalığı; DTI-MRG: difüzyon tensör manyetik rezonans görüntüleme; E: Erkek; EDSS: genişletilmiş engellilik durumu ölçeği; K: Kadın; NBH: nöro-Behçet hastalığı; NBÖS: nöro-Behçet özürüllük skoru.

Traktus Tabanlı Mekansal İstatistik Analizi

Difüzyon tensör görüntüleme analizleri FMRIB yazılım kütüphanesi (FSL) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (17). Her katılımcı için, difüzyon ağırlıklı görüntüler (DWI) FSL'nin eddy correct aracı kullanılarak baş hareketi ve eddy akımları için düzeltilmiştir. Şu DTI parametre haritaları düzeltilmiş DWI verileri kullanılarak oluşturulmuştur: fraksiyonel anizotropi (FA), ortalama difüzivite (OD), aksiyal difüzivite (AD) ve radyal difüzivite (RD). Grup analizleri FSL'nin iz tabanlı uzaysal istatistik (TBSS) aracı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (18). Her bir katılımcının FA haritası bir FMRIB58-FA standart uzay görüntüsüne kaydedilmiştir. Daha fazla analiz için çalışmaya özgü bir ortalama FA görüntüsü ve MNI152 standart uzayında WM iskeleti oluşturulmuştur. Her hasta için DTI parametre haritaları daha sonra voksel bazında grup analizinde kullanılmak üzere bu iskelet üzerine yerleştirilmiştir. Nöro-Behçet hastaları ve sağlıklı kontroller arasındaki DTI parametre haritalarındaki farklılıkları belirlemek için eşleştirilmemiş t-testleri kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar, 5000 permütasyon kullanılarak eşsiz küme geliştirme (TFCE) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Eşsiz küme geliştirme görüntüleri (uzayda çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş) 0,05 p-değeri eşiği ile istatistiksel anlamlılığı belirlemek için kullanılmıştır. Hasta grubundaki DTI parametreleri ve klinik sonuçlar arasındaki korelasyonlar permütasyon tabanlı lineer korelasyon analizi kullanılarak araştırılmıştır. EDSS, mRS ve NBÖS tasarım matrislerine ilgi faktörleri olarak dâhil edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza parenkimal nöro-Behçet hastalığı olan 12 hasta (6 erkek ve 6 kadın) ve 12 sağlıklı birey dâhil edildi. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalığın klinik seyri sırasında tüm hastalar azatioprin, üç hasta intravenöz siklofosamid ve bir hasta infliksimab almıştı. Hastalar MRG çekimi sırasında hafif ila orta derecede nörolojik engelliliğe sahipti (MRS aralığı: 1-3, EDSS aralığı: 1,5-4,0, NBDS aralığı: 0-8). Nöro-Behçet hastalığı nüksleri sırasında yapılan tüm konvansiyonel MRG'lerin retrospektif değerlendirmesi, lezyonların üç hastada bulbus, dört hastada pons, on hastada mezensefalon, altı hastada diensefalon ve bir hastada serebellum yerleşimli olduğunu ortaya koydu. Dokuz hastada birden fazla anatomik bölgede lezyon vardı (Şekil 1).

Nöro-Behçet hastalarının TBSS analizi sağ superior longitudinal fasikül, superior korona radiata, anterior korona radiata, korpus kallozum gövdesi ve genu, dış kapsül ve sol anterior korona radiatada anlamlı FA düşüşü gösterdi (Şekil 2, Tablo 3).

Ek olarak, korpus kallozumun gövdesi ve genuunda, bilateral anterior korona radiata, superior korona radiata, internal kapsülün sağ anterior ekstremitesinde, eksternal kapsülde ve superior longitudinal fasikülde anlamlı bir OD artışı tespit edildi (Şekil 2, Tablo 4).

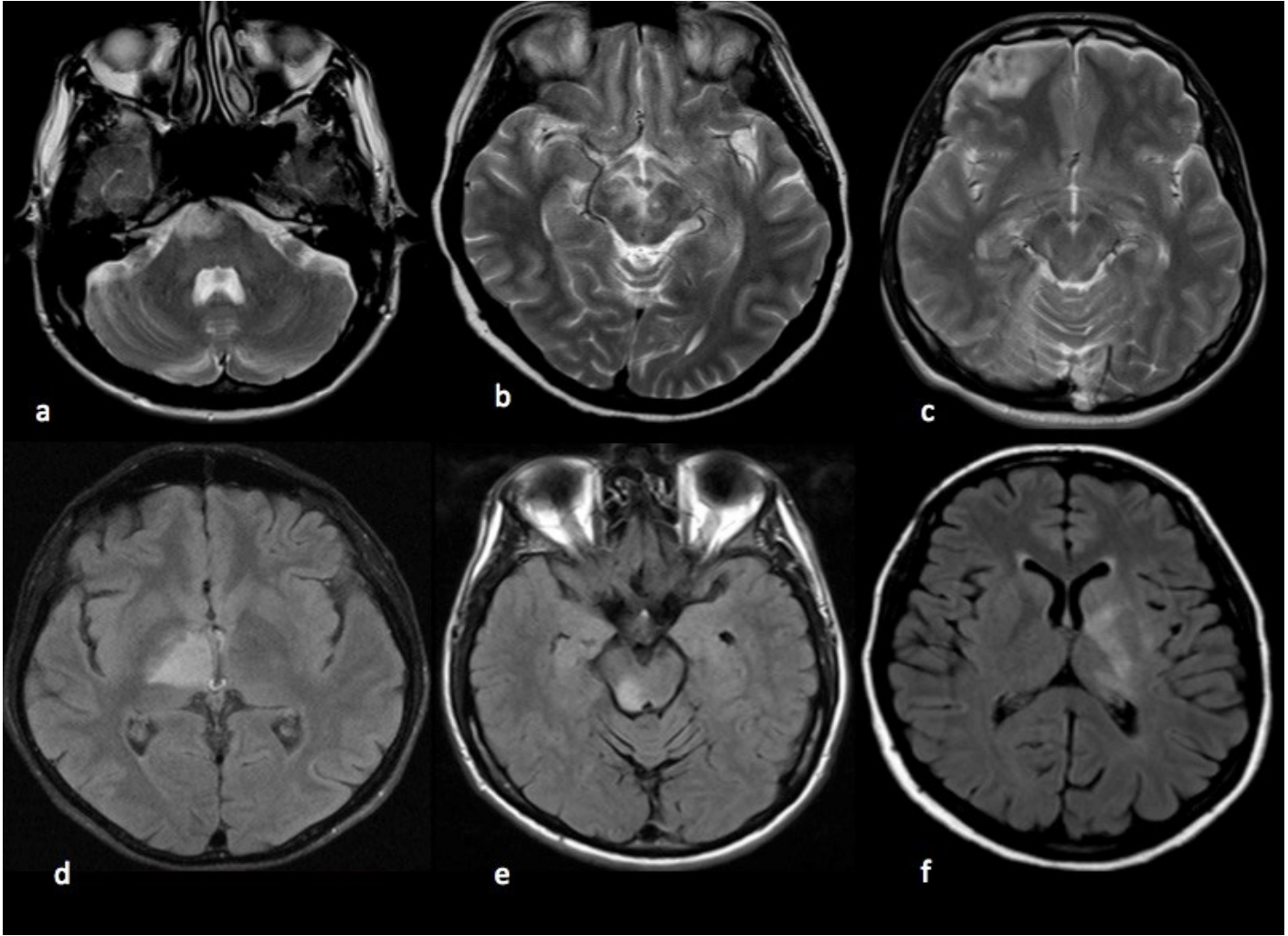
Nöro-Behçet hastalarında ayrıca korpus kallozumun gövdesi ve genuunda, bilateral anterior korona radiata, superior korona radiata, sağ eksternal kapsül, internal kapsülün anterior kolu ve superior longitudinal fasikülde artmış RD görüldü (Şekil 2, Tablo 5). Hastalar ve kontrol denekleri arasındaki AD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (P >0,05). Ayrıca, çeşitli bölgelerde DTI ölçümleri (FA, RD) ile klinik engellilik skoru mRS arasında anlamlı korelasyonlar bulundu (Tablo 6).

TARTIŞMA

Behçet hastalığında nörolojik tutulum önemli bir morbidite nedenidir. NBH'li hastaların neredeyse %80'inde parenkimal tutulum (p-NBH) vardır. p-NBH'li hastaların yarısında mezodiensefalik kavşakta ön kraniokaudal yollar boyunca uzanan ve koronal MR T2 ağırlıklı veya FLAIR görüntülerinde "kaskad işareti" olarak ortaya çıkan lezyonlar vardır (19). Talamus ve pons en çok etkilenen ikinci bölgelerdir ve vakaların sadece %8'inde telensefalik lezyonlar görülür (20). Aktif ve kronik parenkimal NBH lezyonlarının konvansiyonel MRG bulguları ve farklı kontrastlanma paternleri çeşitli çalışmalarda kapsamlı olarak bildirilmiştir.

Manyetizasyon transfer oranı (MTR) ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme gibi diğer görüntüleme yöntemleri yakın zamanda NBH hastalarında rapor edilmiş ve hastalığın patofizyolojisine ışık tutmuştur. Bunlardan birinde, Anik ve arkadaşları NBH hastaları ile sağlıklı kontroller arasında MTR'yi karşılaştırmıştır. Normal görünen on anatomik bölge arasında sadece talamusta istatistiksel olarak anlamlı bir MTR artışı bulmuşlardır (21). Bir başka çalışmada, hem akut hem de kronik p-NBH lezyonlarında, iskemik olmayan doku hasarına işaret eden daha yüksek görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri bulunmuştur (22).

Bir başka difüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniği olan DTI, düzensiz veya bağlantısı kesilmiş ak madde yolları hakkında bilgi verir. Sonuç olarak, nöropatoloji ve tedavi sonrası mikro yapısal değişiklikleri incelemek için potansiyel bir araçtır. Aksonal lif demetlerinde paralel olarak ilerleyen ak madde yolları DTI'nın hedefleridir. Difüzyon tensör görüntüleme prensibi, paralel liflerdeki difüzyonun dik liflerdekinden daha hızlı olduğu gerçeğine dayanır. En hızlı difüzyonun yönüne bağlı olarak, FA, OD ve RD kullanılarak ak madde yollarının yönelimini temsil eden renk kodlu haritalar oluşturulur. DTI'nın temel çıktı değeri, su moleküllerinin aksonal lifer boyunca yer değiştirmesini yansıtan FA'dır. Başka bir deyişle, bir voksel içindeki su molekülü difüzyon asimetrisinin bir ölçüsüdür. FA, bozulmuş uzunlamasına difüziviteye, aşırı dik difüziviteye veya bu iki faktörün kombinasyonuna yanıt olarak azalır. Sonuç olarak, FA ve OD difüzyon bariyerlerindeki değişiklikleri gösterir; artmış aksiyal difüzivite aksonal dejenerasyonla bağlantılıyken, artmış RD demiyelinizasyonla ilişkilidir (23).



Şekil 1. Akut atak sırasında altı farklı hastanın parenkimal NBH lezyonları. Anterior pons (a), sağ anteromedial mezensefalon (b) ve sağ anterior frontal lobda (c) T2 lezyonları. Sağ talamusta (d), sağ posterolateral mezensefalonda (e) ve kapsula interna dâhil sol talamusta (f) T2 FLAIR lezyonları

Kronlage ve arkadaşları, kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropatili hastalarda FA ve RD'nin demiyelinizasyonun elektrofizyolojik göstergeleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuşlardır (24). Dahası, FA gri madde astrogliozisi ile bağlantılı iken, OD gelişmiş hücresellik ile ilişkilidir (10). Bir başka çalışmada, FA'nın travmatik beyin hasarı hayvan modelinde aksonal bütünlük ile güçlü bir korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (25).

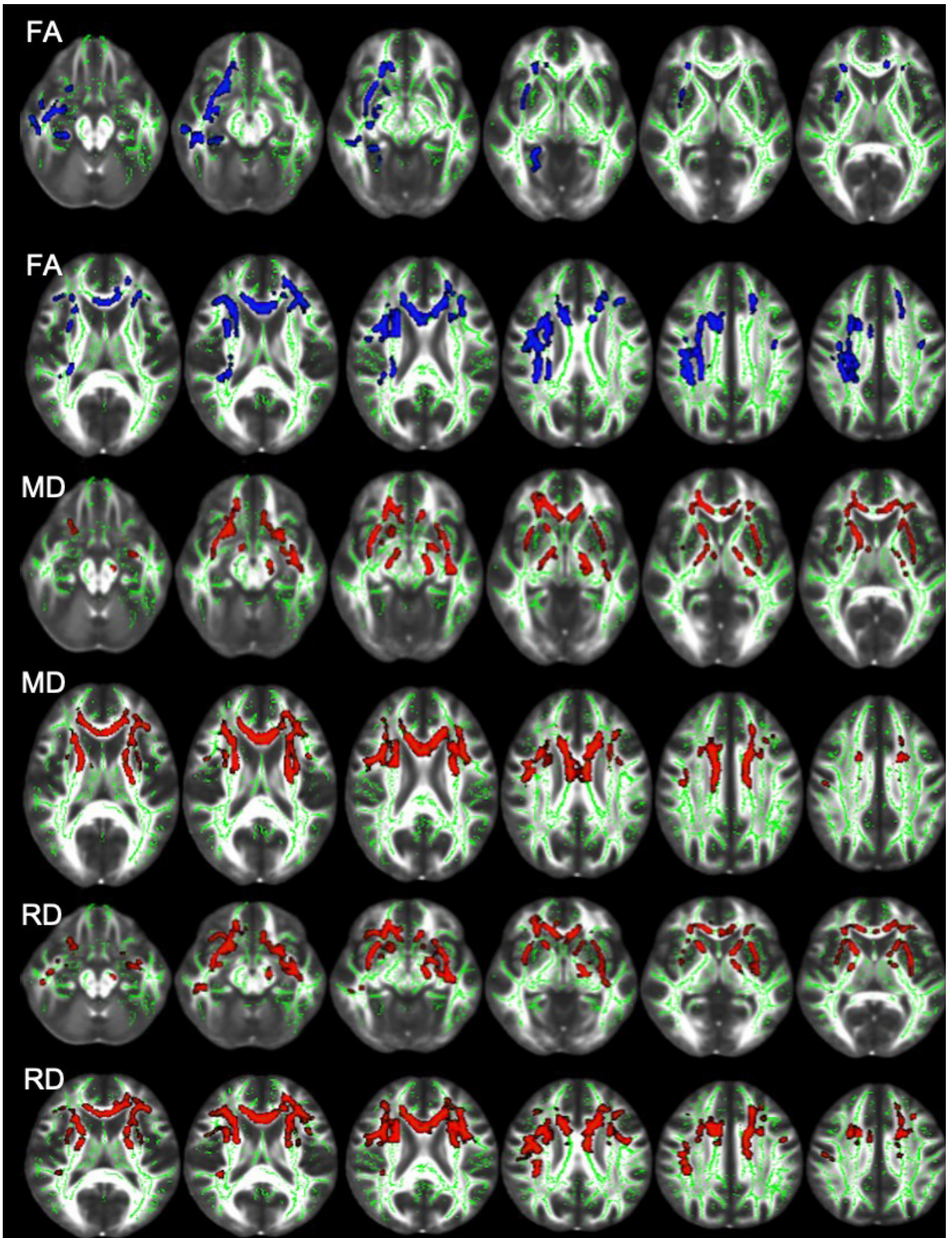
Biz çalışmamızda, p-NBD'li hastalarda normal görünen beyaz cevherdeki yol bütünlüğünü tespit etmek için DTI metriklerini vekil bir araç olarak kullandık. Beynin çeşitli bölgelerinde düşük FA, yüksek OD ve RD değerleri tespit ettik. İlginç bir şekilde, normal görünen frontal ak madde yolları DTI parametre haritalarında önemli ölçüde etkilenmişti. Bu yeni bulgu, p-NBD hastalarında görülen ve tipik olarak frontal ağları içeren nöropsikolojik bozukluk modelinin anlaşılmasına yardımcı olabilir.

BH'li hastalarda DTI kullanan ve normal görünen ak madde yollarında anormallikler olduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır. Bunlardan birinde, Aykaç ve arkadaşları, BH ve NBH hastalarında internal kapsülün arka bacağına ve serebral pedinküllerde bilateral olarak daha düşük FA değerleri bulmuş ve bu da kortikospinal yolların asemptomatik tutulumunu düşündürmüştür (26). Başka bir çalışmada, Atasoy ve arkadaşları, DTI kullanarak BH hastalarında subklinik serebral tutulumu araştırmış ve 19 serebral bölgedeki ADC, FA, OD ve RD değerlerini hastalık süresi ve nörobilişsel testlerle ilişkilendirmiştir. Behçet hastalarında kontrollere kıyasla singulum ve spleniumda daha düşük FA

değerleri ve superior longitudinal fasikulus ve spleniumda daha yüksek RD değerleri bulmuşlardır. Ayrıca, singulum, korpus kallozum genusu ve iç kapsülün arka kolunun FA değerleri ile hastalık süresi arasında bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, parieto-okspital beyaz maddenin OD değerleri ile seçici hatırlama testi arasında bir ilişki keşfetmişlerdir (27).

Nöro-Behçet hastalarının %30-100'ünde nöropsikolojik eksiklikler bildirilmektedir. Ağırlıklı olarak frontal yürütücü işlev bozukluğu ve bellek bozukluğu gösteren hastalar, kişilik değişiklikleri ve kleptomani dâhil olmak üzere diğer psikiyatrik bozukluklar da gösterebilir (28). Yanıt inhibisyonunda bozulma ve değişken şiddette perseverasyonlar gibi frontal yürütücü işlev bozukluğu sık görülür (29). Hastalar ayrıca günlük yaşamlarının birçok yönünü etkileyen apati, depresyon, psödobulber duygulanım ve disinhibisyon şikâyet edebilirler. İlginç bir şekilde, hafıza ve yürütme alanlarındaki bilişsel işlev bozukluğu, nörolojik tutulum olmaksızın BH hastalarının %45'inde de görülmektedir ve bu da BH'de frontal şebekelerin subklinik tutulumunu düşündürmektedir (30,31).

Gözlemlerimizi destekler şekilde, NBH'de frontal anormallikler çeşitli görüntüleme yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalarda tespit edilmiştir. Örneğin, Park-Matsumoto ve arkadaşları mutizm ile başvuran ve bilateral talamik lezyonları olan bir p-NBH hastasında tek foton emisyon tomografisinde (SPECT) bilateral frontal hipoperfüzyon bulmuşlardır (32). Ek olarak, García-Burillo ve arkadaşları nöropsikiyatrik semptomları olan



Şekil 2. Kontroller ve nöro-Behçet hastalığı hastaları arasındaki FA, OD ve RD farklılıkları. Fraksiyonel anizotropi görüntülerindeki mavi bölgeler ve OD ve RD görüntülerindeki kırmızı bölgeler hasta grubu için daha düşük FA ve daha yüksek OD ve RD'yi göstermektedir ($p < 0,05$). Fraksiyonel anizotropi iskeleti (yeşil) FSL tarafından sağlanan ortalama FA hacmi (FMRIB58) üzerine bindirilmiştir (FA: fraksiyonel anizotropi; OD: ortalama difüzyivite; RD : radyal difüzyivite).

Tablo 3. Nöro-Behçet hastalarında kontrol grubuna kıyasla fraksiyonel anizotropinin önemli ölçüde azaldığı nöroanatomik bölgeler

Anatomik bölgeler	FA küme büyüklüğü (mm ³)	FA p-değeri
Sa-SLF	667	0,045
Sa-SKR	509	0,045
Sa-AKR	439	0,04
KK-G	432	0,037
KK-Gen	410	0,038
Sa-KE	405	0,038
So-AKR	192	0,038
Sa-Si	82	0,049
Sa-SFOF	57	0,034
Sa-UF	38	0,043
Sa-IKAK	20	0,036
So-SKR	10	0,04
So-Si	7	0,039
Sa-IKPK	6	0,049
So-SLF	6	0,049

FA: Fraksiyonel Anizotropi; KK-G: korpus kallozum gövdesi; KK-Gen: korpus kallozum genu; So-AKR: sol anterior korona radiata; So-SKR: sol superior korona radiata; So-SLF: sol superior longitudinal fasikulus; Sa-AKR: sağ anterior korona radiata; Sa-IKAK: internal kapsülün sağ anterior kolu; So-Si: sol singulum; Sa-Si: sağ singulum; Sa-KE: sağ kapsula eksterna; Sa-IKPK: internal kapsülün sağ posterior kolu; Sa-SKR: sağ superior korona radiata; Sa-SFOF: sağ superior fronto-okspital fasikulus; Sa-SLF: sağ superior longitudinal fasikulus; Sa-UF: sağ uncinate fasikulus.

Tablo 4. NBH hastalarında kontrol grubuna kıyasla ortalama difüzivitenin anlamlı derecede arttığı nöroanatomik bölgeler

Anatomik bölgeler	OD küme büyüklüğü (mm ³)	OD p-değeri
KK-G	1170	0,038
KK-Gen	902	0,036
Sa-AKR	677	0,036
So-AKR	500	0,038
Sa-IKAK	388	0,049
Sa-KE	353	0,049
So-SKR	292	0,038
Sa-SKR	201	0,049
Sa-SLF	190	0,049
Sa-IKPK	125	0,041
So-SLF	61	0,044
Sa-SFOF	55	0,036
Sa-UF	33	0,034
Sa-Si	23	0,049
So-Si	11	0,036

KK-G: korpus kallozum gövdesi; KK-Gen: korpus kallozum genu; So-AKR: anterior korona radiata; So-Si: sol singulum; So-SKR: sol superior korona radiata; So-SLF: sol superior longitudinal fasikulus; Sa-AKR: sağ anterior korona radiata; Sa-IKAK: internal kapsülün sağ anterior kolu; Sa-Si: sağ singulum; Sa-KE: sağ kapsula eksterna; Sa-IKPK: internal kapsülün sağ arka kolu; Sa-SKR: sağ superior korona radiata; Sa-SFOF: sağ superior fronto-okspital fasikulus; Sa-SLF: sağ superior longitudinal fasikulus; Sa-UF: sağ uncinat fasikulus; OD: Ortalama difüzivite

BH hastalarında ve hatta asemptomatik hastalarda anormal HMPAO beyin SPECT bulmuşlardır, bu da erken subklinik merkezi sinir sistemi tutulumu olarak disfonksiyonel perfüzyon veya lokal metabolik bozukluğa işaret etmektedir. İlginç bir şekilde, en yaygın anormalliğin vakaların %48'inde frontal loblarda meydana geldiğini de bildirmişlerdir (33).

p-NBH'de frontal disfonksiyonun altında yatan patofizyoloji belirsizdir çünkü frontal korteksin doğrudan tutulumu, ağırlıklı olarak mezodienfalelik

bölgeyi etkileyen p-NBH'de son derece nadirdir. Beyin sapı ve talamustaki röle ağları aracılığıyla serebellumdan telensefalona projeksiyonlar içeren serebello-talamo-serebro-kortikal devrelerin (STSK) kesintiye uğraması, NBH'deki frontal disfonksiyonun nedeni olabilir. Bir başka örnek olan serebellar afektif sendrom, STSK bozulmasının neden olduğu kendine özgü bir durumdur. Yürütücü işlevler, dil işleme, uzamsal biliş ve duygusal düzensizlik, NBD hastalarında görülen frontal yürütücü işlev bozukluğuna benzer şekilde serebellar afektif sendromda da gözlenebilir. (28).

Tablo 5. Kontrol grubuna kıyasla NBH hastalarında radyal difüzivitenin anlamlı derecede arttığı nöroanatomik bölgeler

Anatomik bölgeler	RD-Küme büyüklüğü (mm ³)	RD-p-değeri
KK-G	871	0,045
KK-Gen	847	0,029
Sa-AKR	585	0,034
So-AKR	507	0,029
Sa-KE	457	0,045
Sa-SKR	316	0,04
Sa-İKAK	300	0,031
So-SKR	260	0,045
Sa-SLF	250	0,034
So-SLF	92	0,031
Sa-Si	81	0,045
Sa-İKPK	62	0,045
Sa-SFOF	61	0,029
Sa-UF	38	0,029
So-Si	21	0,03

KK-G: korpus kallozum gövdesi; KK-Gen: korpus kallozum genu; So-AKR: anterior korona radiata; So-Si: sol singulum; So-SKR: sol superior korona radiata; So-SLF: sol superior longitudinal fasikulus; Sa-AKR: sağ anterior korona radiata; Sa-İKAK: internal kapsülün sağ ön kolu; Sa-Si: sağ singulum; Sa-KE: sağ kapsula eksterna; Sa-İKPK: internal kapsülün sağ arka kolu; Sa-SKR: sağ superior korona radiata; Sa-SFOF: sağ superior fronto-okspital fasikulus; Sa-SLF: sağ superior longitudinal fasikulus; Sa-UF: sağ uncinat fasikulus; RD: radyal difüzivite

Tablo 6. MRS skorları ile FA haritasında pozitif korelasyon ve RD haritasında negatif korelasyon gösteren nöroanatomik bölgeler

Anatomik bölgeler	FA-MRS (pozitif korelasyon)		RD-MRS (negatif korelasyon)	
	Küme büyüklüğü (mm ³)	p-değeri	Küme büyüklüğü (mm ³)	p-değeri
KK-G	871,0	0,030	534,0	0,036
KK-S	461,0	0,019	172,0	0,036
So-İKAK	48,0	0,039	-	NS
Sa-İKRL	56,0	0,020	-	NS
So-İKRL	226,0	0,044	20,0	0,049
So-AKR	89,0	0,049	-	NS
Sa-SKR	138,0	0,044	-	NS
So-SKR	229,0	0,041	42,0	0,049
Sa-PKR	442,0	0,024	155,0	0,049
So-PKR	483,0	0,019	383,0	0,035
Sa-PTR	143,0	0,021	8,0	0,048
So-PTR	449,0	0,013	217,0	0,030
So-ST	39,0	0,044	4,0	0,049
So-KE	64,0	0,039	-	NS
So-Si	8,0	0,021	-	NS
Sa-SLF	338,0	0,044	-	NS
So-SLF	328,0	0,044	213,0	0,041
So-SFOF	43,0	0,044	-	NS
Sa-Tap	15,0	0,018	-	NS

KK-G: korpus kallozum gövdesi; KK-S: korpus kallozum spleniumu; So-AKR: sol anterior korona radiata; Sa-İKAK: internal kapsülün sol ön kolu; So-Si: sol singulum (singulat giris); So-KE: sol kapsula eksterna; So-PKR: sol posterior korona radiata; So-PTR: sol posterior talamik radyasyon (optik radyasyonu içerir); So-İKRL: internal kapsülün sol retrolentiküler kısmı; So-SKR: sol superior korona radiata; So-SFOF: sol superior fronto-okspital fasikulus (anterior internal kapsülün bir parçası olabilir); So-SLF: sol superior longitudinal fasikulus; So-ST: Sagittal tabaka (inferior longitudinal fasikulus ve inferior fronto-okspital fasikulusu içerir); NS: anlamlı değil; Sa-PKR: sağ posterior korona radiata; Sa-PTR: sağ posterior talamik radyasyon (optik radyasyon dâhil); Sa-İKRL: internal kapsülün sağ retrolentiküler kısmı; Sa-SKR: sağ superior korona radiata; Sa-SLF: sağ superior longitudinal fasikulus; Sa-Tap: sağ tapetum.

Çalışmamızın iki kısıtlaması bulunmaktadır. Birincisi, DTI bulgularının başlangıcını ortaya çıkarabilecek herhangi bir uzunlamasına veriye sahip değiliz. İkincisi, hastalar kapsamlı bir nöropsikolojik değerlendirmeden yoksundur. Sonuç olarak, DTI bulgularını nöropsikolojik bozuklukla ilişkilendiremedik.

Difüzyon tensör görüntüleme kullanarak, sağlıklı kontrollere kıyasla p-NBH'li hastalarda, özellikle frontal ak madde yollarında FA, RD ve OD değişiklikleri gösterdik. Bu sonuç, p-NBH'de özellikle frontal yürütücü işlev bozukluğu gibi belirgin bir bilişsel bozukluğa işaret eden daha önceki çalışmaları desteklemektedir. Ortaya çıkan kanıtlar, NBH'deki beyin patolojisinin klinik semptomlardan önce gerçekleştiğini göstermektedir. Mümkün olduğunca erken müdahale edebilmek için semptom öncesi değişiklikler bilinmelidir. İnvaziv olmaması ve tekrarlanmasının kolay olması nedeniyle MRG, beyindeki erken değişiklikleri ortaya çıkarmak için en uygun yöntemdir. Gelecekteki araştırmalar, DTI'nin NBH'nin klinik ilerlemesini izleme potansiyeline sahip olup olmadığını değerlendirmek için DTI ölçümleri ile bilişsel işlev arasındaki korelasyonları daha derinlemesine incelemeye odaklanmalıdır.

Etik Komite Onayı: Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2009/2982-119).

Hasta Onamı: Tüm çalışma katılımcıları yazılı bilgilendirilmiş onam vermiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- TG, SS, MK; Tasarım- TG, SS; Denetleme- GAD, MK; Kaynaklar- ÇIK; Malzemeler- TG, SS; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- TG, OÖ; Analiz ve/veya Yorum- TG, OÖ, MK; Literatür Taraması- OÖ, TG; Yazıyı Yazan- TG, SS, GAD, MK; Eleştirel İnceleme- GAD, MK.

Makalenin ilk iki yazarı (TG ve SS) eşit katkıda bulunmuşlardır.

Çıkar Çatışması: O. Ö. DTI görüntülerinin teknik analizi için Nöroimmünoloji Derneği, Türkiye'den burs almıştır. Diğer yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma, Türkiye Nöroimmünoloji Derneği'nin (NİMDER) bağışlarıyla desteklenmiştir. Bu bağışın makalenin yazılması veya yayına sunulması kararı üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):793-809. [Crossref]
2. Gul A. Pathogenesis of Behçet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):413-418. [Crossref]
3. Hatemi G, Karatemiz G, Yazici H. Behçet's disease: an MHC-I-opathy? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 104(2):5.
4. Leccese P, Alpsoy E. Behçet's disease: An overview of etiopathogenesis. *Front Immunol*. 2019;10:1067. [Crossref]
5. McGonagle D, Aydın SZ, Gul A, Mahr A, Direskenli H. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):731-740. [Crossref]
6. Behçet H. Über rezidivierende, apthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wschr*. 1937;105(36):1152-1157.
7. Gunduz T, Kurtuncu M, Matur Z, Tuzun E, Limon U, Tanyildiz B, et al. Laboratory and clinical correlates of brain atrophy in neuro-Behçet's disease. *J Neurol Sci*. 2020;414:116831. [Crossref]
8. Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*. 2003;20(3):1714-1722. [Crossref]
9. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002;17(3):1429-1436. [Crossref]
10. Winkowski PJ, Sabisz A, Naumczyk P, Jodzio K, Szurowska E, Szarmach A. Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes -what do we know? *Front Neurol*. 2018;9:92. [Crossref]

11. O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*. 2001;57(4):632-638. [Crossref]
12. Baysal T, Dogan M, Karlidag R, Ozisik HI, Baysal O, Bulut T, et al. Diffusion-weighted imaging in chronic Behçet patients with and without neurological findings. *Neuroradiology*. 2005;47(6):431-437. [Crossref]
13. Kunimatsu A, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Okubo T, Masumoto T, et al. Neuro-Behçet's disease: analysis of apparent diffusion coefficients. *Neuroradiology*. 2003;45(8):524-527. [Crossref]
14. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol*. 2001;248(2):95-103. [Crossref]
15. Emekli AS, Ersozlu E, Emekli MA, Gunduz T, Kurtuncu M. Lesion distribution pattern of parenchymal neuro-Behçet's disease using probability mapping. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;58:103457. [Crossref]
16. Kurtuncu M, Aydın BN, Gunduz T, Ala S, Akman-Demir G. Neuro-Behçet's disease: Analysis of 430 patients. *J Neurol Sci*. 2017;381(5):121-122. [Crossref]
17. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S208-219. [Crossref]
18. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;31(4):1487-1505. [Crossref]
19. Kürtüncü M, Tüzün E, Akman-Demir G. Behçet's disease and nervous system involvement. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18(5):19. [Crossref]
20. Kocer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, et al. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *AJNR*. 1999;20(6):1015-1024.
21. Anik Y, Kural Z, Demirci A, Akansel G, Aksu S, Vural M. Magnetization transfer ratio in neuro-Behçet disease. *Neuroradiology*. 2005;47(2):108-113. [Crossref]
22. Alis D, Alis C, Tutuncu M, Kocer N, Islak C, Kizilkilic O. Apparent diffusion coefficient characteristics of parenchymal neuro-Behçet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1452-1458. [Crossref]
23. Alves GS, Oertel Knochel V, Knochel C, Carvalho AF, Ieva Pantel J, Engelhardt E, et al. Integrating retrogenesis theory to Alzheimer's disease pathology: insight from DTI-TBSS investigation of the white matter microstructural integrity. *Biomed Res Int*. 2015;2015:291658. [Crossref]
24. Kronlage M, Pitarokouli K, Schwarz D, Godel T, Heiland S, Yoon MS, et al. Diffusion tensor imaging in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic accuracy and correlation with electrophysiology. *Invest Radiol*. 2017;52(11):701-707. [Crossref]
25. Tu TW, Williams RA, Lescher JD, Jikaria N, Turtzo LC, Frank JA. Radiological-pathological correlation of diffusion tensor and magnetization transfer imaging in a closed head traumatic brain injury model. *Ann Neurol*. 2016;79(6):907-920. [Crossref]
26. Aykac SC, Gokcay F, Calli C. What is the role of diffusion tensor imaging (DTI) in detecting subclinical pyramidal tract dysfunction in Behçet's and neuro-Behçet's cases? *Neurol Sci*. 2019;40(4):753-758. [Crossref]
27. Atasoy B, Toprak H, Su Kucuk O, Selvitop R, Yaman A, Gursoy E, et al. Relationship of diffusion tensor imaging parameters with neurocognitive dysfunction in patients with Behçet's disease. *Acta Neurol Belg*. 2022;122(5):1177-1186. [Crossref]
28. Gündüz T, Ertekin E. Neuropsychiatric symptoms in Neuro-Behçet's disease. In: Tüzün E, Kürtüncü M, editors. *Neuro-Behçet's Disease*. Springer Verlag; 2021. p. 107-121. [Crossref]
29. Oktem-Tanor O, Baykan-Kurt B, Gurvit IH, Akman-Demir G, Serdaroglu P. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease. *J Neurol*. 1999;246(2):113-119. [Crossref]
30. Altunkaynak Y, Usta S, Ertem DH, Koksal A, Dirican AC, Baybas S. Cognitive functioning and silent neurological manifestations in Behçet's disease with ocular involvement. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2019;56(3):173-177.
31. Monastero R, Camarda C, Pipia C, Lopez G, Camarda LK, Baiamonte V, et al. Cognitive impairment in Behçet's disease patients without overt neurological involvement. *J Neurol Sci*. 2004;220(1-2):99-104. [Crossref]
32. Park-Matsumoto YC, Ogawa K, Tazawa T, Ishiai S, Tei H, Yuasa T. Mutism developing after bilateral thalamo-capsular lesions by neuro-Behçet disease. *Acta Neurol Scand*. 1995;91(4):297-301. [Crossref]
33. Garcia-Burillo A, Castell J, Fraile M, Jacas C, Vilardell M, Ortega D, et al. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in Behçet's disease. *J Nucl Med*. 1998;39(6):950-954.