

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA DİFÜZYON TENSÖR  
GÖRÜNTÜLEME**

Dr. İsa ÇAM

RADYODİAGNOSTİK UZMANLIK TEZİ

2015

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA DİFÜZYON TENSÖR  
GÖRÜNTÜLEME**

Dr. İsa ÇAM

RADYODİAGNOSTİK UZMANLIK TEZİ

Tez danışmanı: Prof. Dr. Yonca ANIK

Ana bilim dalı başkanı: Prof. Dr. Ercüment ÇİFTÇİ

Etik kurul onay no: KAEK 14/18 Proje no: 2015/320

2015

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER DİZİNİ	II
KISALTMALAR DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
1. AMAÇ VE KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 MS Patofizyolojisi	2
2.1.1 İmmün Faktörler	2
2.1.2 Genetik Faktörler	3
2.1.3 Çevresel Faktörler	4
2.1.4 Heterojenite	4
2.1.5 Aksonal Hasar	6
2.1.6 Remiyelinizasyon	6
2.1.7 Normal Görünen Ak Madde	7
2.1.8 Gri Madde Patolojisi	7
2.2. Klinik Seyir	9
2.2.1 Klinik Alt Tipleri	9
Relaps Remitting Multipl Skleroz	9
Primer Progresif Multipl Skleroz	10
Sekonder Progresif Multipl Skleroz	10
Progresif Relapsing Multipl Skleroz	10
Diğer MS Formları	10
2.2.2 MS Varyantları	11
2.2.2.1 ADEM	11
2.2.2.2 Nöromiyelitis Optika (Devic hastalığı)	11
2.2.2.3 Marburg Multipl Sklerozu	12
2.2.2.4 Balo'nun Konsantrik Sklerozu	12
2.5.2.5 Tümefaktif Multiple Skleroz	12
2.2.3 Relaps Sıklığı	12

2.2.4 Prognostik Faktörler	13
2.3 Belirti Ve Bulgular	13
2.3.1 Duyusal Semptomlar	13
2.3.2 Lhermitte bulgusu	14
2.3.3 Motor bulgular	14
2.3.4 Optik nörit	14
2.3.5 Oküler bulgular	14
2.3.6 Serebellar bulgular	15
2.3.7 Sfinkter ve cinsel bozukluklar	15
2.3.8 Depresyon	15
2.3.9 Yorgunluk	16
2.3.10 Nöbet	16
2.3.11 Ağrı	16
2.3.12 Tonik spazmlar	16
2.3.13 Kognitif disfonksiyon	16
2.3.13 EDSS (Expanded Disability Status Scale)	18
2.4 Tanı	21
2.4.1 Tanı Kriterleri	21
2.4.1.1 Schumacher Kriterleri	21
2.4.1.2 Poser Kriterleri	21
2.4.1.3 McDonald Kriterleri	23
2.4.2 MS Tanısında Manyetik Rezonans Görüntüleme	27
2.4.2.1 Konvansiyonel MRG	27
2.4.2.2 Volümetrik MRG	31
2.4.2.3 Difüzyon Tensör Görüntüleme	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1.Hasta Ve Kontrol Grubu	36
3.2 MRG İncelemesi	37
3.2.1 MRG Çekim Protokolü	37
3.2.2 MRG Görüntü Analizi	39
3.3 İstatiksel Analiz	41

4.BULGULAR	42
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri	42
4.2. Hasta ve kontrol grupları arasında DTI değerlerinin ve volüm ölçümlerinin karşılaştırılması	43
4.2.1 Hasta ve kontrol grupları arasında FA-MD ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	43
4.2.2 Hasta grubunda FA -MD ölçüm değerlerinin EDSS ile korelasyonu	50
4.2.3 Hasta grubunda izlenen MS plaklarından alınan FA -MD ölçüm değerlerinin EDSS ile korelasyonu	52
4.2.4 Hasta ve kontrol grupları arasında gri-beyaz cevher volüm değerlerinin karşılaştırılması	52
4.2.5 Hasta grubunda volüm değerleri ile EDSS skorlarının karşılaştırılması	53
5.TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	58
7. ÖZET	59
8. ABSTRACT	60
9. KAYNAKLAR	61

## KISALTMALAR

MS	: Multipl Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
KK	: Korpus Kallosum
SLF	: Sperior Longitudinal Fasikül
İFL	: İinferior Longitudinal Fasikül
KST	: Kortikospinal Traktus
UF	: Unsinat Fasikül
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
NGBC	: Normal Görünen Beyaz Cevher
NGGC	: Normal Görünen Gri Cevher
NACC	: Normal Görünen Korpus Kallozum
RRMS	: Relaps Remitting Multipl Skleroz
PPMS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
SPMS	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
PRMS	: Progresif Remitting Multipl Skleroz
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
MTR	: Manyetik Rezonans Transfer
SE	: Spin eko
FSE	: Fast Spin Eko
TS	: Turbo Spin Eko
GRE	: Gradient Eko
FLAIR	: Fluid Attenuation Inversion Recovery
PD	: Proton Density
DWI	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient (Aşık Difüzyon Katsayısı)
DTI	: Diffusion Tensor Imaging (Difüzyon Tensör Görüntüleme)

FA	: Fraksiyonel Anizotropi
MD	: Mean Diffusivity (Ortalama Difüzivite )
TR	: Repetition Time
TE	: Echo Time
TI	: Inversion Time
2D	: İki Boyutlu
3D	: Üç Boyutlu
3T	: Üç Tesla
FS	: Fat saturated ( yağ baskılı)
Gd	: Gadolinyum

## **TABLULAR DİZİNİ**

Tablo 1. EDSS’ de skorların klinik anlamı	20
Tablo 2: Poser tanı kriterleri	22
Tablo 3. McDonald Tanı Kriterleri	23
Tablo 4. Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (Mcdonald 2001)	24
Tablo 5. Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (Mcdonald 2005)	24
Tablo 6. Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (Swanton 2007)	25
Tablo 7: McDonald Ölçütleri 2010	26
Tablo 8: Magnetik rezonans sekans ve çekim parametreleri	38
Tablo 9: DTI çekim parametreleri	39
Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun ‘yaş’ dağılımı	42
Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunun ‘cinsiyet’ dağılımı	42
Tablo 12: Hasta grubunun DTI - FA değerleri	43
Tablo 13: Hasta grubunun DTI - MD değerleri	44

Tablo 14: Kontrol grubunun DTI - FA değerleri	45
Tablo 15: Kontrol grubunun DTI - MD değerleri	46
Tablo 16: Hasta grubu ile Sağlıklı gönüllülerin DTI lmlerin Independent Samples Test – T Testi ile karşılaştırılması.	48
Tablo 17: DTI lmlerinin OneWay ANOVA ile değerlendirilmesi	49
Tablo 18: DTI lmleri ile EDSS Pearson korelasyon testi sonuçları	51
Tablo 19: Hasta ve kontrol gruplarının gri cevher volüm değerleri	52
Tablo 20: Hasta grubu gri cevher volümü ile EDSS karşılaştırması	53



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: MS İmmünopatogenezi	3
Şekil 2: MS'te immünopatogenik heterojenite	5
Şekil 3: MS hastasında aksiyel FLAIR sekansı görüntüsü	28
Şekil 4: MS hastasında koronal kontrastlı T1 ağırlıklı görüntü	30
Şekil 5: MS hastasında sagittal T2 ağırlıklı görüntü	32
Şekil 6: MS hastasında aksiyel plan ve yanda 3 ortogonal planda T1 ağırlıklı anatomik görüntü üzerinde renkli FA haritalaması	40
Şekil 7: MS hastasında plan ve yanda 3 ortogonal renkli FA haritalaması	41
Şekil 8: Hasta ve kontrol gruplarının gri ve beyaz cevher volüm değerleri	53

## 1. AMAÇ VE KAPSAM

Multipl skleroz (MS); santral sinir sisteminde (SSS) ak madde de ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejenaratif bir hastalıktır.

Çalışmamızda MS hastalarında konvansiyonel olarak normal görünen korpus kallozum genu, korpus ve splenium, forniks, pons, bilateral süperior longitudinal fasikül(SLF), inferior longitudinal fasikül(İFL), kortikospinal traktus(CST), uncinat fasikül(UF), prefrontal korteks, talamus, putamen, glabus pallidus, mezensefelon ve serebellum lokalizasyonlarında difüzyon tensör görüntüleme bulguları ve DTI değerlerin EDSS ile ilişkisini incelendi. Ayrıca beyaz ve gri cevher volümlerini sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldı. EDSS ile beyaz ve gri cevher volümleri korele edildi.

## 2.GENEL BİLGİLER

Multipl skleroz (MS); santral sinir sisteminde (SSS) ak madde de ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejenaratif bir hastalıktır (1-3). Demiyelinizasyon yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun MS'te ortaya çıkan kalıcı nörolojik özür lülüğünün temel nedeni olduğu bilinmektedir (3). SSS'de inflamatuvar demiyelinizan olaylar sonucu gelişen hastalıklardan en sık görülenidir. Genç erişkinlerde gelişen yeti yitiminin başta gelen nedenidir. Yıllar içinde gelişen yeti yitimi için potansiyel oluşturduğundan, önemli sosyoekonomik ve psikolojik sonuçları vardır. Ortalama başlangıç yaşı 29-32'dir. Genellikle diğer otoimmün hastalıklarda da olduğu gibi erkeklerden çok kadınları etkiler. Kadın/erkek oranı 1.77/1.00'dir ve başlangıç yaşı erkeklere göre 5 yıl daha erkendir (4).

MS; tüm dünyada yaklaşık 2,5 milyon insanı etkilemektedir. Prevelansı bölgelere göre değişir (5,6,7). Hastaların %90'dan fazlası beyaz ırktandır (8).

Ülkemizdeki MS prevalansı ve insidansı tam olarak bilinmemektedir, (9). MS'in etiolojisi henüz net olmamakla birlikte, yapılan deneysel çalışmalar birçok farklı immün mekanizmanın demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya neden olabileceğini göstermiştir (10). Patofizyolojisinde; hasar ve tamir mekanizmaları birlikte rol alır ve bu mekanizmalar arasındaki etkileşimin hastalığın klinik seyrini belirlemede önemli olduğuna inanılmaktadır (11).

## **2.1. MS Patofizyolojisi**

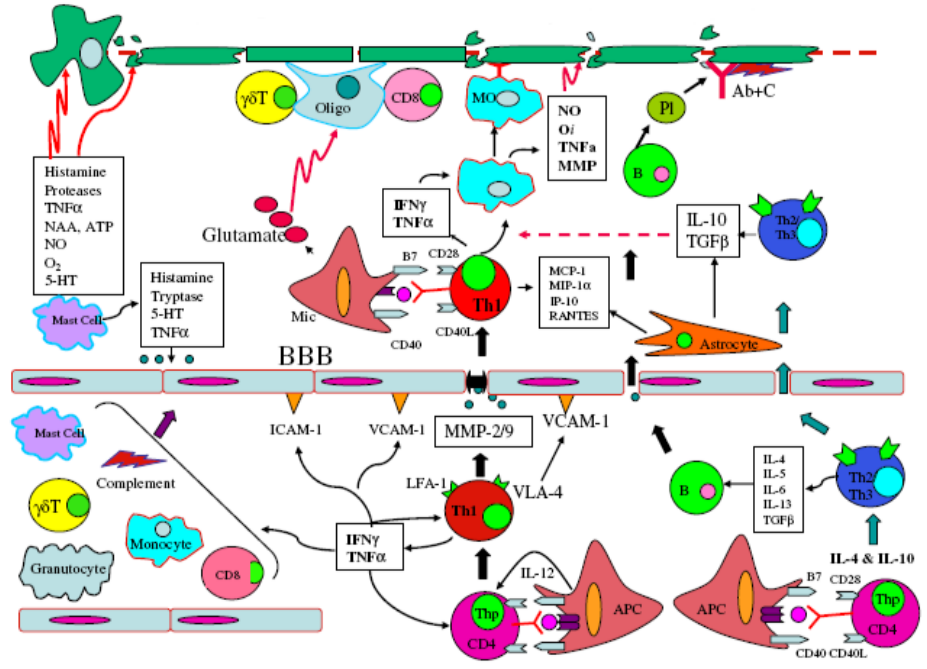
Multipl sklerozun patogenez ve fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Otoimmün ve infeksiyöz mekanizmaların rol oynayabileceği düşünülmele birlikte genetik ve çevresel faktörlerinde hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (12-14).

### **2.1.1. İmmün Faktörler**

MS lezyonlarının histopatolojisi, fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon ve reaktif astrogliazdır (15). Beyin ve spinal kord'da ak maddenin T ve B lenfositlerince fokal infiltrasyonu gösterilmiştir (16,17,18).

Ancak hedefteki temel antijenik yapı ve bunların "self" ya da "non-self" yapılar mı oldukları gösterilememiştir. T lenfositlerin, myeline karşı reaksiyon gösterip, mikroglia ve makrofajları aktive ederek, myelin kılıfta sinir iletiminin bozulduğu anlaşılmaktadır (19-21).

Santral sinir sistemine lökosit girişi; kan beyin bariyeri yoluyla kandan perivasküler aralığa, koroid pleksustan beyin omurilik sıvısı içine veya pial yüzde bulunan postkapiller venüller yoluyla subaraknoid ve Virchow-Robin perivasküler alanlarına geçiş şeklindedir (1).



APC=Antijen sunan hücre; IFN=İnterferon; IL=İnterlökin; Mic=Mikroglia; MMP=Matriks metalloproteinaz  
MO=Monosit; NAA=N-asetil aspartat; NO=Nitrik oksit; PI=Plazma; VCAM=Damar hücre adezyon molekülleri

**Şekil 1: MS İmmünopatogenezi**

Günümüzde CD4+ ve CD8+ T hücrelerin etki mekanizmaları daha iyi anlaşılmıştır ve bu hücreler SSS'de ki hedefleri üzerinde antijen spesifik hasar oluşturabilirler (26-28).

### 2.1.2 Genetik Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar, MS'e genetik olarak yatkın bir bireyin olasılıkla prepubertal dönemde spesifik ya da nonspesifik bir ajanla karşılaşması sonucu bir immün aktivasyonun oluştuğunu düşündürmektedir. İkiz deneklerle yapılan çalışmalarda, MS'in tek yumurta ikizlerinde görülme oranı % 25.9, çift yumurta ikizlerinde %2.3 ve ikiz olmayan kardeşlerde %1.9 olarak bildirilmiştir (37). Monozigot ikizlerde normal popülasyona göre hastalık riski 150-300 kat fazla bulunmuştur (38).

### 2.1.3 Çevresel Faktörler

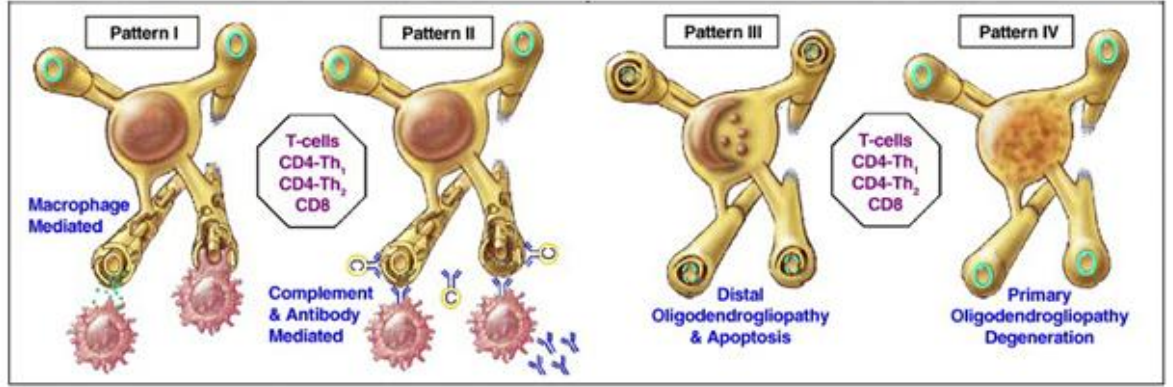
Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya gibi bölgelerde MS daha sık olmasına karşın, Asya ve tropik bölgelerde daha nadir görülmektedir (39). Daha önceki ekolojik çalışmalarda güneş ışığı ile MS prevalansı arasındaki bağlantı gösterilmiştir (40-44).

Epidemiyolojik veriler, D vitamini eksikliği ve MS gelişme riski arasında potansiyel bir ilişkiyi desteklemektedir (45). Patogeneizde etkili bir mikroorganizma henüz gösterilememiştir. Hangi mekanizmalarla MS riskini arttırdığı tam bilinmemekle birlikte Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonunun rolü ileri sürülmektedir (26). Sigaranın da MS hastalığı için risk oluşturduğu ve MS progresyonunu olumsuz etkilediğine dair kanıtlar vardır. Fazla sigara içenlerde bu risk artışı %70 civarında rapor edilmektedir (39).

### 2.1.4. Heterojenite

MS lezyonlarının nöropatolojik incelemesinde, demiyelinizasyonun immünopatolojik paternler açısından farklılıkları gösterilmiştir (46,47). Demiyelinizasyon mekanizmaları bakımından lezyonlar dört ayrı paterne ayrılmıştır.

- 1. Patern I:** Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon,
- 2. Patern II:** Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon ve aktif miyelin yıkım alanlarında gözlenen immünooglobulin ve kompleman birikimi,
- 3. Patern III:** Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon, miyelin asosiyat glikoprotein (MAG) kaybı ve OG apoptozu,
- 4. Patern IV:** Makrofajla ilişkili demiyelinizasyon ve beraberinde peri-plak ak maddede OG dejenerasyonu.



**Şekil 2: MS'te immüno patojenik heterojenite**

Patern I ve II'de, makrofajlar ve T hücreleri küçük ven ve venülleri çevreleyen düzgün sınırlı plaklarda yoğunlaşmaktadır. Patern II lezyonlarda aktif miyelin yıkım bölgelerinde immunoglobulin ve aktive kompleman birikimi de eşlik etmektedir. Miyelin proteinlerinin (MBP, PLP, MAG ve MOG) ekspresyonu azalmıştır (6). Demiyelinize plak merkezinde küçük ven ya da venüller bulunmakta ve lezyon kenarları çevre dokudan keskin sınırlarla ayrılmaktadır. Remiyelinizasyon ve OG'ler vakaların çoğunda mevcuttur. İki patern arasındaki fark; patern II'de aktif miyelin yıkım alanlarında immüno globulinlerin (temel olarak Ig G) ve kompleman C9 neo antijeninin saptanmasıdır.

Patern III, inflamatuvar infiltrat açısından Patern I ve II ile benzer olmakla beraber, bu lezyonlarda OG distrofisi ön plandadır. Patern I ve II'deki tüm miyelin proteinlerinin birlikte etkilenmesinin tersine, patern III'de selektif olarak MAG kaybı vardır. MAG kaybının olduğu bölgelerde tipik OG apoptozu saptanır. Patern III'de demiyelinizan plak alanında inflamatuvar infiltrasyon gözlenen damarlar çevresinde halkasal şekilde sağlam miyelin varlığı saptanmaktadır ve aktif lezyonun sınırları düzensizdir (46,48).

Patern IV, inflamatuvar infiltratlar açısından diğer paternlere benzemektedir. Bu lezyonlarda öncelikli bir MAG kaybı, immüno globulin veya kompleman birikimi ile ilgili bir bulgu saptanmazken, lezyona komşu normal görünümlü ak maddede apoptotik olmayan oligodendrosit ölümü bulguları gözlenir. Bu en nadir paternidir ve sadece az sayıda primer progressif vakada tanımlanmıştır (6).

MS lezyonlarında demiyelinizasyonla beraber remiyelinizasyon da izlenebilir fakat yeni oluşan myelin eskisine göre her zaman daha incedir (49).

### **2.1.5. Aksonal Hasar**

Demiyelinizasyonun yanında gelişen aksonal dejenerasyonun, MS'daki progresif nörolojik disabilitenin majör belirleyicisi olduğu son çalışmalarla ortaya konulmuştur (50,51).

MS; inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Çünkü; aksonal dejenerasyon hastalığın başlangıcında başlar ve RR-MS boyunca olan inflamatuvar demiyelinizan lezyon içerisindeki inflamasyonun derecesi ile ilişkili olarak devam eder (50). Hasarlanmanın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, CD8+ T hücrelerinin sayısı ile, aksonal hasarın korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (52). Aksonlarla komşu makrofaj ve mikroglia hücrelerinin de proteaz, sitokin ve serbest radikal salınımıyla aksonal hasara yol açabilecekleri düşünülmektedir (53). Yine akson spesifik antikorlar ve komplemanlar ile aksonal hasar oluşabileceğine ilişkin bulgular da mevcuttur (54,55).

Nöropatoloji demiyelinize lezyonda olan aksonal hasardan bağımsız gelişen NGBC'deki şiddetli aksonal hasarı ortaya koyar. Ayrıca aksonal dejenerasyon inaktif plaklarda da görülebilir (56).

### **2.1.6. Remiyelinizasyon**

Remiyelinizasyonda ilk basamak, demiyelinize alana oligodendrosit öncül hücrelerinin göçüdür. Bu hücrelerin myelin yapan hücrelere diferansiye olması ve proliferasyon olarak ardından da remiyelinizasyonu sağladıkları düşünülmektedir. Ancak bu kaskadın oluşumunda etkili pek çok başka faktörün bulunduğu (inflamatuvar hücreler, akson, sitokinler, büyüme faktörleri gibi), bu nedenle remiyelinizasyon mekanizmasının komplike ve çok faktörden etkilendiği akıldan çıkarılmamalıdır. Tüm hastalar remiyelinizasyon kapasitesi gösterememesine karşın, tüm plakların yaklaşık %40'ında remiyelinizasyonun geliştiği tahmin edilmektedir.

Remiyelinizasyonun bazı olgularda yaygın, bazılarında ise yetersiz olmasının nedeni bilinmemektedir (6).

### **2.1.7. Normal Görününen Beyaz Cevher**

Normal Görününen Beyaz Cevher hasarı özellikle hastalığın progressif dönemindeki hastalarda belirgindir (2,49,57).

MS'te NGBC patolojisi; diffüz (çoğunlukla CD8+) T hücre infiltratları, glioz, mikroglial aktivasyon, diffüz aksonal hasar ve sinir lifi dejenerasyonu ile karakterizedir (2,56,58). Primer progressif MS hastalarında yapılan manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) incelemelerinde; NGBC'de azalmış N-asetil-aspartat (NAA) ve yükselmiş kreatinin seviyeleri gösterilmiştir (59,60).

MS'teki beyin atrofisinin kısmen T2 lezyon yükünden bağımsız olması, NGBC patolojisinin sadece walleryan dejenerasyonu değil, ayrıca MRG ile görüntülenemeyen mikroskobik ve diffüz lezyonları da yansıttığını düşündürmektedir (6). Yapılan bir çalışmada (61); MS'daki plaklarda, plak çevresi beyaz cevher ve NGBC lezyonlarındaki bulguların difüzyon MRG, MTR ve MR spektroskopisi ile değerlendirilmesi amaçlanmış ve MTR ve MR spektroskopisi bulgularının NGBC'deki gözle görülemeyen anormallikleri tespit etmede yararlı olduğu saptanmıştır. Çalışmada ADC değerleri önemli ölçüde değişmiş olmasına rağmen NGBC'de önemli bir fark saptanmamıştır.

### **2.1.8. Gri Madde Patolojisi**

MS bir ak madde hastalığı olarak tanımlansa da, bu hastalıkta derin serebral nukleuslarda ve serebral kortekste de demiyelinizasyonun olduğu son yıllarda sıkça üzerinde durulan konulardan biridir (49,62,63).



MS, uzunca zamandır myelin bileşenlerine karşı yöneltilmiş primer otoimmün yanıt ile beyaz cevherde inflamatuvar demiyelinizasyonla sonuçlanan tipik bir beyaz cevher hastalığı olarak kabul edilmiştir. Ancak, gri madde tutulumu giderek daha açık hale gelmiştir. Yirminci yüzyılın başından bu yana beyaz cevherde olduğu gibi, gri cevherdeki aksonların da myelinli olduğu ve bu alanda oluşan demiyelinizasyon multiple skleroz hastalarının post-mortem incelemelerinde görülmüştür (64). İlk çalışmaların ardından, bu bulgu uzun yıllar ihmal edilmiştir. Myelin immünohistokimya kullanımı gri madde lezyonlarının yaygınlığı ve zamansal-mekansal kalıpları hakkındaki bilgileri büyük ölçüde arttırmıştır (65). Birçok çalışmada kortikal ve derin gri cevher alanlarında (motor korteks, frontal, temporal ve parietal korteks, singulat girus, serebellum, talamus, kaudat, putamen, globus pallidus, hipotalamus, hipokampus, substansia nigra, amigdala ve spinal kord gri cevher) yoğun demiyelinizasyon gösterilmiştir (66-72).

Kortikal ve derin gri madde inflamatuvar demiyelinizan lezyonları nöronal hücre gövdeleri ile yakın komşuluk göstermekte olup, nöron ve sinapsların immün süreç tarafından direkt olarak hasarlanmış olabileceğini düşündürmektedir (73). Gri madde bölgelerindeki ağırlıklı olarak akson demiyelinizasyonundan oluşan ama aynı zamanda gri cevherdeki nöroaksonal dejenerasyonu içeren hasarın nedeni bilinmemektedir. Son zamanlarda, gri madde hasarına yol açan olası patojenik süreçlerin araştırıldığı birçok yeni hipotez öne sürülmüştür. Bu patojenik süreçler; gri madde bölgeleri içinden kaynaklanan primer süreçler, serebral beyaz maddedeki devam eden hasardan kaynaklanan gri madde bölgelerindeki patolojiyi içeren sekonder süreçler ve bunların birbiri ile etkileşimi sonucunda meydana gelen değişiklikler ile açıklanabilmektedir (65). Dağılımları açısından kortikal lezyonlar üç gruba ayrılmışlardır. Tip I lezyonlar lökokortikal bileşkede yerleşirler ve ak madde ve korteksi etkilerler. Tip II lezyonlar korteks içinde yerleşim gösterirken, tip III lezyonlar pial yüzden kortekse uzanım gösterirler. Aynı MS hastasının beyin örneğinde her üç tipte de lezyon birlikte saptanabilmektedir. Tip III veya subpial kortikal lezyonlar en yaygın olanlarıdır (6,74,75).

Gri madde lezyonlarının patolojisi beyaz madde lezyonlarından farklıdır. Gri madde lezyonlarında belirgin lenfosit infiltrasyonu, komplemen kümelenmesi ve kan beyin bariyeri bozukluğunun izlenmemesi ancak beyaz madde lezyonlarının genellikle inflamatuvar özellik göstermesi gibi patolojik farklılıklar izlenmektedir (76,77,78).

Ayrıca kortikal lezyonlar; daha az inflamatuvar yapıya sahip olmaları, dominant hücre popülasyonunun dallı mikroglialardan oluşması ve makrofaj fenotipinde hücreleri içermemeleri gibi özellikler nedeniyle ak madde plaklarından farklılık göstermektedirler. Demiyelinize kortekste apoptotik nöronların sayısının arttığı da gösterilmiştir (79). Nöronal glial ve sinaptik kayba ek olarak aksonal transeksiyon bir yere kadar kortikal gri madde lezyonlarında görülebilir (79,80). Bu da MRG ile ölçülen MS'teki atrofi ve kortikal incelmanın kalıcı bulgusunun anlaşılması açısından önemlidir (81-86).

## **2.2. Klinik Seyir**

Hastalığın relaps ve remisyonlarla seyretmesi ve SSS'de birden fazla lezyona ait klinik belirti ve bulguların ortaya çıkması karakteristiktir (87,88).

MS, klinik açıdan heterojen bir hastalıktır, seyri hastadan hastaya farklılık gösterir. Hastalığın 4 klinik alt tipi mevcuttur (89).

### **2.2.1. Klinik Alt Tipleri**

#### **1. Relapsing-Remitting (RR) MS:**

Akut ataklar ve bunları izleyen tam ya da kısmi düzelme dönemleri ve ataklar arasında hastalığın stabil kalması ile karakterizedir. Olguların %80-85'i bu formda başlar ve % 44 oranı ile MS'in en sık gözlenen formudur. Ancak bu olguların % 50'nde 10 yıl içinde, %90-95' in de 25 yıl içinde sekonder progresyon gelişir (89,90).

## **2. Primer Progresif (PP) MS:**

Hastalarının yaklaşık %10-15'nde PPMS formu görülür. Herhangi bir düzelmeye izlenmeksizin sürekli ilerleyici bir klinik gidişe sahiptir. PPMS'de başlangıç yaşı daha ileridir (39-40 yaş arası) ve kadın predominansı bu formda görülmez. Genellikle özürllük daha ağır ve prognoz kötüdür (91,92,89,93).

## **3. Sekonder Progresif (SP) MS:**

MS'in %30 unu içerir. Başlangıçta remisyon ve relapslarla seyrederek. Ardından nadiren relapslar, minör remisyonlar ve platolar olarak veya bunlar olmaksızın progresyonun görüldüğü bir seyir olur. Bayanlarda sık görülür. Kognitif yıkım daha fazladır. Sekonder progresif MS'un immunolojik yönü diğer MS tiplerinden daha belirgindir (94,95).

RRMS hastalarının yaklaşık % 50 si başlangıçtan itibaren 10 yıl içerisinde SPMS'e progrese olurlar. Neredeyse % 90'ı bu progresyonu 25 yıl içerisinde yaparlar (96).

## **4. Progresif Relapsing (PR) MS:**

MS'lerin %5 ini oluşturur. En nadir gruptur, süperempoze ataklar dışında PPMS'den ayırt edilemez. Ataklar halinde seyrederek. Sürekli bir progresyon söz konusudur. Progresyona eşlik eden ve premorbid yeti durumuna göre tam veya kısmi geri dönüşüm evrelerinin olmadığı akut relaps evreleri mevcuttur (97,98,99,100).

## **5. Diğer MS Formları:**

Bening ve malign MS gibi bazı özel MS formları tanımlanmıştır. Bening MS, RRMS in bir alt tipidir. Az sayıda atak söz konusudur ve ataklar arasında uzun süreli yatışma dönemleri vardır. Tanımlamalar değişken olmakla birlikte benign MS ilk 10 yıl içerisinde EDSS skoru 3 ve altında olan vakalar için kullanılan bir terimdir. Malign/fulminan MS terimi ise akut, polisemptomatik başlangıçlı, hızla ciddi özürllük düzeyine ulaşılan hatta birkaç ay içerisinde ölümlü sonuçlanan olgular için kullanılmaktadır (101).

### **2.2.2. MS Varyantları**

MS'le ayırıcı tanısı yapılması açısından; MS'in Marburg varyantı, Balo'nun konsantrik sklerozu, tümefaktif MS, Devic hastalığı veya nöromiyelitis optika ve akut dissemine ensefalomyelit akılda bulundurulması gereken klinik tablolardır (102).

#### **2.2.2.1. ADEM**

Çoğunlukla çocuk ve genç erişkinlerde, viral enfeksiyondan yada aşılardan günler sonra ortaya çıkan MSS nin monofazik inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. Perivasküler inflamasyon ve demiyelinizasyon hastalığının karakteristik patolojik özelliğidir (103). Tipik klinik bulguları; bilateral optik nörit, görme değişiklikleri, afazi, motor ve duyuşsal kayıp, ataksi, hareket bozuklukları, akut meningoensefalit ve değişen derecelerde depresyon, psikoz, jeneralize ve fokal konvülsiyonlar gibi ani başlangıçlı multifokal nörolojik semptomlardır (104). Bilateral optik nörit, epileptik nöbet ve koma MS tanısından uzaklaştırır. Mortalitesi %15 olup iyileşme kısmidir. Lezyonlar MS'e göre daha yaygın, birleşme özelliği gösteren, daha az keskin ve derin nükleer gri cevherde lokalize tarzdadır (103).

#### **2.2.2.2. Nöromiyelitis Optika (Devic hastalığı)**

Akut optik nörit atakları ve subakut transvers miyelit ile karakterize optik sinir veya spinal kord dışında lezyonun olmadığı bir tablodur. Beyin MRG normal olup spinal MRG'de 3 ya da daha fazla vertebra boyunca lezyon görülmesi tipiktir. Bir su kanal proteini olan aquaporin-4'e bağlanan, nöromiyelitis optika (NMO) IgG antikoru hastalığa spesifiktir ve hastaların büyük çoğunluğunda pozitiftir. Plazma değişimi tedavisine anti NMO IgG pozitif olan hastalar daha iyi yanıt verirler (103).

### **2.2.2.3. Marburg Varyant MS**

MS'un akut, fulminan ve monosemptomatik bir formudur. Değişik derecelerde bilinç bozukluklarının eşlik ettiği multifokal nörolojik bulgular gözlenebilir. Tipik olarak periventriküler beyaz cevheri tutan ancak beyin sapı, spinal kord ve optik sinirler tutulumunun da olabildiği, sıklıkla ölümcül seyreden bir hastalıktır (105).

### **2.2.2.4. Balo'nun Konsantrik Sklerozu**

MS'in histolojik bir varyantıdır. Demiyelinizasyon ve remiyelinizasyonun konsantrik halkalarıyla karakterize bir lezyonudur. Genç erkeklerde ve Asya toplumlarında daha sıktır. Başağrısı, afazi, kognitif ve davranışsal bozukluklar, nöbet en sık izlenen klinik bulgularıdır (106).

### **2.2.2.5. Tümefaktif Multiple Skleroz**

Tümefaktif demiyelinizan lezyonlar, genellikle 2 cm'den büyük olup kitle etkisi oluşturabilir ve post gadalinyum manyetik rezonans incelemelerde tipik olarak inkomplet halkasal tutulum gösterir. Klinik ve görüntüleme bulguları; sekonder beyin tümörlerini, beyin abselerini, tbc absesini veya diğer enflamatuvar hastalıkları (sarkoidoz gibi) taklit edebilir. Klinik prezentasyonu polisemptomatiktir ve baş ağrısı, kognitif değişiklikler, mental konfüzyon, afazi ve apraksiyi içerir (107-110).

### **2.2.3. Relaps Sıklığı**

MS hasta gruplarında relaps sıklığını araştırmak için yapılan çalışmalar gözden geçirilmiş hali ile yayınlanmış ve her yıl her hastada 0.14 ile 1.1 arasında bulunmuştur. Relaps sıklığı yaş ve hastalık süresinden etkilenmektedir. En fazla atak erken evrelerdeki genç hastalarda izlenmektedir. Ortalama değer ise tüm MS popülasyonu için her yıl her hasta için 0,5 iken hastalık başlangıcından itibaren bir yıl boyunca ise bu oran 0.9-1.8 dir (5).

#### **2.2.4. Prognostik Faktörler**

MS’de kadın cinsiyet, hastalığın başlangıcının erken yaşta olması, optik nörit ya da duyuşal yakınmalar ile klinik prezentasyon ve ilk 5 senede özürölölölölöl minimal olması durumunda prognozun daha iyi olduğu söylenebilir (111). Bunun yanında progresif başlangıç, başlangıç semptomunun motor, serebellar, sfinkterik oluşu, ilk beş yıldaki özürölölölölöl skorunun ve tutulan fonksiyonel sistem sayısının fazla olması, ilk iki epizod arasındaki sürenin kısa oluşu özürölölölölöl hızının yüksek olduğuna ilişkin klinik özelliklerdir (112). MRG yöntemlerinin tanıda sıkça kullanıma girmesiyle prognoz tayininde MRG’de saptanan özelliklerden yararlanılmaya başlanmıştır. Beyaz cevher atrofisi, hipointens lezyon sayısı, erken dönemde lezyon yükü, magnetizasyon transfer oranı bunlar arasında sayılabilir (113).

#### **2.3. Belirti ve Bulgular**

Hastalığın seyrinde ortaya çıkan bulgu veya belirtilerin gerçek sıklığını saptamak hayli güçtür. Mc Alpine ve arkadaşlarının çalışmasında MS başlangıç bulguları; bir veya daha fazla ekstremitede güçsüzlük %40, optik nörit %22, parestezi %21, çift görme %12, vertigo %5, idrar yapmada güçlük %5, diğerleri %5 olarak bildirilmektedir. Yapılan üç ayrı çalışmanın değerlendirilmesinde; kas güçsüzlüğü %80, optik atrofi %44-70, sfinkter bozukluğu %56-74, mental bulgular %30 oranında bildirilmektedir (112).

##### **2.3.1. Duyusal semptomlar**

MS’in seyri boyunca %52 - 70 oranında en sık görülen belirtidir (114). Uyuşma, iğnelenme, karıncalanma, gerginlik, soğukluk, kaşıntı, şişme hissi gibi sensoryel semptomlar içerir. Vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybı, ekstremitelerde distallerinde ağrı ve dokunma duyu kayıpları en sık görülen duyuşal bulgulardır (111,112).

### **2.3.2. Lhermitte bulgusu**

Başın öne fleksiyonu sonrası boyundan aşağıya doğru yayılan elektriklenme hissi, ağrı ve iğnelenmedir. Sadece MS e özgü olmayan bu bulgu servikal spinal kord basısı, radyasyon miyelopatisi, subakut kombine dejenerasyon gibi başka nörolojik hastalıklarda da izlenebilir (112).

### **2.3.3. Motor bulgular**

%32-41 oranıyla hastalarda ilk atakta motor bulgular gözlenmektedir. Kronik dönemde bu oran %62'ye kadar çıkar. Piramidal yol tutulumuna bağlı olarak motor güç kaybı görülür. Paraparezi kollardaki güçsüzlükten daha siktir. Spastisite daha çok alt ekstremitelerde görülür. Derin tendon refleksleri artar ve ekstensör plantar deri cevabı alınır (94,95).

### **2.3.4. Optik nörit**

Optik nörit %14-23 oranında görülür ve MS'in en sık belirtilerinden biridir. Bir gözde ani görme kaybı ve ağrı ile birlikte genellikle tek taraflı olarak başlar, total görme kaybına dek ilerleyebilir. Optik nörit ile ek belirtilerin gelişimi arasında uzun zaman aralığının olması prognoz açısından iyidir (92). Görme kaybı genelde 10 günde pik yapar. Renkli görme de etkilenir. Bazı olgularda rölatif afferent pupil defekti izlenir. Görme alanı defektleri ve fundus incelemesinde optik sinir şişmesi, peripapiller hemoraji odakları izlenebilir. Optik nörit atağı geçiren hastalarda 15 yıl içinde MS gelişmesi olasılığı % 40 civarında iken başlangıçta MR lezyonu olan hastalarda bu oran %70-85 lere çıkar (115).

### **2.3.5. Oküler bulgular**

İnternükleer oftalmopleji (INO) ve horizontal nistagmus en sık izlenen oküler bulgulardır. Genç hastada iki yanlı INO varlığında MS akla gelmelidir. Ancak bulgular patognomonik değildirler (112). İNO, ipsilateral medial longitudinal fasikül lezyonunda adduksiyon kısıtlılığı ve abduksiyondaki gözde dissosiyeye nistagmus görülmesidir.

### **2.3.6. Serebellar bulgular**

Serebellar bozukluklar hastaların yaşam kalitesini en çok bozan semptomlardandır. Serebellar tremor, ataksi, nistagmus, dizatri ve titubasyon MS'in sık görülen serebellar semptomlarındandır. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognozla ilişkilidir. Serebellar bulgular genel olarak kalıcı olup tam remisyona girmezler (116,117).

### **2.3.7. Sfinkter ve cinsel bozukluklar**

MS hastalarının %5'inde miksiyon bozukluğu başlangıç belirtisidir. Yetişememe şeklinde idrar kaçırma, sık idrar yapma, damlama şeklinde idrar yapma olabilir ve bunlar hastalık süresince hastaların %80'inde görülebilir. Frontal lob pontin mesane kontrol merkezine inhibitör veya mesane boşaltmasını sağlayan sinyaller yollar. Pontin merkezde, spinal kordun S2-S4 parasempatik bölgesiyle mesane kontraksiyonunu inhibe eder veya kontraksiyona izin verir. Bu bağlantıdaki bozulmalar mesane fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Ayrıca erkeklerde erektil disfonksiyon ve libido azalması, kadınlarda libido azalması gibi problemler MS hastalarındaki yaygın görülen seksüel bozukluklardır (116,118,119).

### **2.3.8. Depresyon**

MS hastalarıyla depresyon ve bipolar affektif bozukluk yakından ilişkilidir. Bazı vakalarda MS semptomlarına öncülük edebilir (120). Hastalık süresince %75 oranında affektif bozukluklar görülür. Nadiren psikotik tablolar, sizofreni benzeri tablolar ve delüzyonel sendromlarda nadiren görülebilir. Semptomların temporal lob periventriküler alandan kaynaklandığını düşündüren sınırlı yayınlar bulunmaktadır (94).



### **2.3.9. Yorgunluk**

MS'de yaşam kalitesini düşüren en sık sebeplerinden biridir. Apati, bitkinlik, enerji azlığı ile karakterizedir. Mekanizma hala çok net olmamakla beraber nöroendokrin ve immün mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. İlaç etkisi, infeksiyon, uyku bozukluğu ve metabolik hastalıklar gibi sekonder sebeplerin dışlanması tedavide önceliklidir (121).

### **2.3.10. Nöbet**

Kortikal ve subkortikal alanlardaki lezyonlardan kaynaklanır. Parsiyel nöbetlere oranla Jeneralize tonik klonik nöbetler daha sıktır (122).

### **2.3.11. Ağrı**

Hastaların %80'inde ağrılı kas spazmlarına, aralıklı veya sürekli ekstremitelerine ya da omurga ağrılarına rastlanır. Trigeminal nevralsisi olan genç bir hastada her zaman MS' den şüphelenilmelidir (123).

### **2.3.12. Tonik spazmlar**

Tonik spazmlar; 30-90 saniye kadar süren, herhangi bir hareket veya hiperventilasyon ile tetiklenen, vücudun bir tarafının tamamının ya da bir kısmının etkilendiği, unilateral stereotipik kasılmalardır. Klonik hareketler ataklara öncülük ederler. Hastalar tamamen uyanıktırlar ve genellikle çok az ağrı hissederler. Beyin sapındaki ya da spinal kordaki kortikospinal yolların akut demyelinizasyonu sonucu bu durumun olduğuna inanılır (124).

### **2.3.13. Kognitif disfonksiyon**

MS'te kognitif bozukluğun sık karşılaşılan bir sorun olduğu son yapılan çalışmalarda gösterilmektedir. Hastalık seyrinde % 40-65 oranında kognitif tutulum

rastlanmakta ve bu da MS’de görülen özürlülüğün önde gelen sebeplerinden birini oluşturmaktadır (125,126,127).

Kognitif bozulma, fiziksel özürlülüğün bağımsız kişinin günlük yaşam aktivitelerini, sosyal yaşamını ve iş verimini etkileyen önemli bir unsurdur (128,129,122).

MS’te kognitif bozulmanın patogenezi hala tam aydınlatılmamış noktalardan biridir (130). Periventriküler beyaz cevherde demiyelinizan plakların fizyopatolojide önemli rolü olduğu bilinmektedir. Geri dönüşümsüz nörolojik hasarla ilişkilendirilen aksonal kaybın da kognitif bozulmadaki önemi vurgulanmaktadır. Ayrıca tüm bunlara ek olarak bilişsel işlev bozukluğu olan MS olgularının MRG’de görüntüleyemediğimiz kortikal ve derin gri cevher lezyonları postmortem doku örneklerinde gösterilmiştir (131,132).

Neokortikal volüm azalmasının da kognitif bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve bununla ilgili bir çalışmada erken evre MS olgularında ilk üç yılda ilerleyici gri cevher atrofisi gelişimi olduğu bildirilmiştir (133,134).

Kognitif bozulmanın görüldüğü hastalarda kantitatif MRG ile normal görünümü beyin dokudaki MTR görüntüleme arasında anlamlı istatistiksel farklılık gösteren hasar olduğu bildirilmektedir (135).

Bu ve diğer MRG çalışmaları kortikal gri maddeyi ilgilendiren patolojik değişikliklerin hastalığın klinik şiddetiyle çok fazla ilgili olduğunu gösteren kanıtlar sunmaktadır (81-,83,138-140).

Hastalık seyrinde en sık etkilenen kognitif işlevler; bilgi işleme hızı, dikkat, dikkati sürdürme ve bellektir (141). Demans ve dil işlevlerinde bozukluk sık gözlenmemektedir. Geri çağırma sorununun en önemli kayıp parametresi olduğu bilinmektedir. Uzun süreli bellek ve çalışma belleği ön planda olmak üzere kısa süreli bellek etkilenimi de belirgindir (142). Serbest hatırlama süreci bozulmuş

olmakla birlikte tanıma süreci ise korunmuştur (143). MS’de ortaya çıkan bellek bozuklukları kayıt işlevinin bozulduğu ve bununla ilişkili geri çağırmanın mümkün olmadığı primer bellek bozukluklarının aksine; esas olarak, kayıt fonksiyonlarının korunmasına karşın saklanan bilgiye ulaşma ve geri çağırmadaki bozukluğun gözleendiği sekonder bellek bozukluğuna örnek teşkil etmektedir (127). Kognitif yıkımda remisyon pek gözlenmemekle beraber kognitif kötüleşme hastalığın fiziksel bulguları stabil seyretmesine rağmen progresyon gösterebilmektedir (144,122).

MS’de kognitif bozukluğun hastalığın erken dönemlerinden itibaren, hatta klinik izole sendrom döneminde dahi görülebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (128). Son yayınlarda radyolojik izole sendromlarda da ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme yapıldığında kognitif işlevlerde zayıflama gösterildiği bildirilmektedir (145). Schultheis ve ark. (146) 28 MS hastası üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada; fiziksel özürüllüğü olmayan MS hastalarında da bilişsel bozuklukların ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Son 10 yılda yapılan araştırmalar; MS’teki global ve/veya seçici bilişsel özürüllüğün belirlenmesinde inflamatuvar kortikal lezyonları ve kortikal atrofiyi içeren kortikal patolojinin primer rolü konusunda kanıt sağlamıştır (147). Kognitif bozukluğun spesifik paternleri, kortikal bölgelerde azalmış gri madde hacmi ile pozitif ilişkili bulunmuştur (148-150).

Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, kognitif bozukluğu olan MS hastalarının frontal, temporal ve parietal bölgelerinde daha geniş bir kortikal hacim kaybı olduğu tespit edilmiştir (149)

Sonuç olarak; demiyelinizasyon, aksonal kayıp, gri cevher plakları ve neokortikal atrofi MS’de kognitif etkilenim ile ilişkilendirilen nöropatolojik değişikliklerdir.

#### **2.3.14 EDSS (Expanded Disability Status Scale)**

EDSS, multiple sklerozda özürüllüğü saptamakta kullanılan bir yöntemdir. Burada sekiz fonksiyonel sistem (FS) değerlendirilir ve nörologlara fonksiyonel

sistem skoru (FSS) hesaplama şansı verir. 1983' te Kurtzke [157] tarafından tanımlanmıştır.

Kurtzke' nin tanımına göre fonksiyonel sistemler:

- a. Piramidal (istemli hareketler),
- b. Serebellar (denge)
- c. Beyin sapı (göz hareketleri, duyu, yüz hareketleri, yutma),
- d. Sensoryal,
- e. Mesane ve barsak,
- f. Vizüel,
- g. Serebral (bellek, konsantrasyon, mizaç)
- h. Diğer (yorgunluk gibi)

EDSS' de her sistemdeki bozukluğun derecesine göre 0' dan 5-6' ya kadar skorlama yapılır ve skorlar toplanarak EDSS skoru oluşturulur. EDSS 0 normal nörolojik muayeneyi, 1-4.5 yardımsız yürüyebilmeyi, 5-9.5 yürümede yardım alma gerekliliğini anlatır. EDSS skorlarının anlamı Tablo 6 da belirtilmiştir.

**Tablo 1. EDSS’ de skorların klinik anlamı**

0.0	Normal nörolojik bulgular
1.0	Özürlülük yoktur, 1 işlevsel sistemde minimal anormal bulgu
1.5	Özürlülük yoktur, 7 işlevsel sistemden 2 tanesinde minimal anormal bulgu
2.0	7 işlevsel sistemden birinde minimal özürlülük
2.5	2 işlevsel sistemde minimal özürlülük
3.0	Bir işlevsel sistemde orta derecede özürlülük ya da üç yada dört işlevsel sistemde özürlülük, tamamen yardımsız yürüyebiliyor
3.5	Tamamen yardımsız yürüyebiliyor fakat bir işlevsel sistemde orta derecede özürlülük ve bir ya da iki işlevsel sistemde hafif özürlülük var; veya iki işlevsel sistemde orta derecede özürlülük; ya da beş işlevsel sistemde hafif derecede özürlülük mevcut
4.0	Tamamen yardımsız yürüyebiliyor; bir işlevsel sistemde şiddetli özürlülük olmasına rağmen, kendine yeterli ve günde 12 saat yatak dışında geçiriyor, yardımsız ya da dinlenmeden 500 metre yürüyebiliyor
4.5	Tamamen yardımsız yürüyebiliyor ; günün büyük bir bölümünde ayakta; tüm gün çalışabiliyor; tüm aktiviteler açısından bazı sınırlamaları olabilir ya da minimal yardım gerekebilir; yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebiliyor
5.0	Tam gün çalışmasını da içererek tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özürlülük; yardımsız ya da dinlenmeden 200 metre yürüyebilir
5.5	Yardımsız ya da dinlenmeden 100 metre yürüyebilir; tam günlük aktiviteyi engelleyecek derecede özürlülük
6.0	Dinlenmeli ya da dinlenmeden aralıklı ya da tek taraflı sürekli yardım ile 100 metre yürüyebilir
6.5	Dinlenmeden 20 metre yürümek için sürekli ve iki taraflı yardım gerekir
7.0	Yardımla bile yaklaşık 5 metre yürüyemez; tekerlekli sandalye ile sınırlıdır; standard tekerlekli sandalyeyi kendi yürütebilir; günde 12 saate yakın tekerlekli sandalyededir
7.5	Birkaç adım atamaz; tekerlekli sandalye ile sınırlıdır; ulaşım için yardıma gereksinim duyabilir; tekerlekli sandalyeyi götürebilir fakat standart bir tekerlekli sandalyede tam gün kalamaz; motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir
8.0	Temel olarak yatağa, bir sandalyeye ya da tekerlekli sandalyeye bağlıdır fakat günün çoğunu yatağın dışında geçirebilir ; kişisel bakım işlevlerinin birçoğunu yapabilir; kollarını etkin kullanabilir
8.5	Temel olarak günün büyük bir bölümünde yatağa bağlıdır; kişisel bakım işlevlerinin bazılarını yapabilir; kollarını bir miktar etkin kullanabilir
9.0	Çaresiz ve yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir
9.5	Tamamen çaresiz ve yatağa bağımlı; etkin biçimde iletişim kuramaz ya da yemek yiyemez/yutamaz
10.0	Solunum paralizisi, bilinmeyen nedenli koma ya da tekrarlayan epileptik nöbetler sonucu MS nedenli ölüm

## **2.4. Tanı**

MS tanısı için spesifik olan bir test bulunmamaktadır. Tanı; semptom ve bulgularla hastalığın klinik izlemi dikkate alınarak konmaktadır. MRG, nörofizyolojik testler ve BOS incelemesi tanıya ulaşmada önemli katkılar sağlayan yardımcı araçlardır.

### **2.4.1. Tanı Kriterleri**

#### **2.4.1.1. Schumacher Kriterleri**

Schumacher ve arkadaşları tarafından (151). 1965 yılında ilk kayda değer kriterler tanımlaması yapıldı. Kriterler yalnızca anemnez ve muayene bulgularına dayanmakta idi. Schumacher kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

1. Objektif nörolojik bulguların olması

2. 10-50 yaş arası başlangıç

3. Tanı için MS den daha iyi açıklayan bir sebebin olmaması

4. Beyaz cevher tutulumunu gösteren semptom ve bulgular

5. a. En az 1 ay arayla ortaya çıkan ve en az 24 saat süren 2 ya da daha fazla atak geçirilmiş olmalıdır

b. Nörolojik bulgular 2 yada daha fazla bölgeye ait olmalı

#### **2.4.1.2. Poser Kriterleri**

1983 yılında Poser başkanlığında toplanan komite, MRG; nörofizyolojik testler ve BOS incelemeleri gibi tanı yöntemlerini de içine alacak şekilde MS'de tanı kriterlerini yeniden tanımladı. Bu tanı kriterleri 2000 senesine kadar altın standart olarak kabul edilmiştir (152). Poser kriterlerinde, kesin ve muhtemel olmak üzere iki ana sınıf ile her bir sınıfta ise klinik ve laboratuvar destekli olmak üzere iki alt sınıf yer almaktadır. Kriterde söz edilen atak; meydana gelen nörolojik fonksiyon bozukluğunun 24 saatten daha uzun süre devam etmesi anlamındaydı. Paraklinik bulgular, santral sinir sistemindeki tutulumun MRG ya da uyandırılmış potansiyeller

(VEP) ile ortaya konmasıdır. Remisyonda en az 30 günlük düzelme hali olmalıydı. Laboratuvar destekli tanıyla ise BOS da oligoklonal bant ve artmış IgG varlığının gösterilmesi kastedilmektedir (153).

### POSER KRİTERLERİ

<b>KESİN MS</b>	<b>OLASI MS</b>
<b>KLİNİK OLARAK KESİN MS</b>	<b>KLİNİK OLARAK OLASI MS</b>
<b>A1:</b> İki atak, iki lezyona ait muayene bulgusu	<b>C1:</b> İki atak, bir lezyona ait muayene
	<b>C2:</b> Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu
	<b>C3:</b> Bir atak, bir ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu
<b>LABORATUVAR DESTEKLİ KESİN MS</b>	<b>LABORATUVAR DESTEKLİ OLASI MS</b>
<b>B1:</b> İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve bir BOS bulgusu	<b>D1:</b> İki atak ve BOS bulgusu
<b>B2:</b> Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu	
<b>B3:</b> Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu, bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu	

**Tablo 2: Poser tanı kriterleri**

### 2.4.1.3. McDonald Kriterleri

MRG'nin tanıda giderek daha fazla önem taşımaya başlaması ile tanı kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve 2001 de yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlerde hastalığın tekrarlayıcı ve farklı bölgeleri tutuyor olması ile ilgili 2 temel özelliği MRG ile de ortaya konmuştur. Ayrıca PPMS için de tanı kriterleri oluşturulmuştur. Yeni tanı kriterleri ile **kesin MS**, **olası MS** ve **MS değil** olmak üzere 3 ayrı sınıflama yapılmıştır. Poser kriterlerinden farkı, erken tanıya olanak sağlamasıdır (154).

Klinik bulgu	MS tanısı için ek bilgi
$\geq 2$ atak; $\geq 2$ lezyona ait objektif klinik kanıt	Gerekmiyor
$\geq 2$ atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım (MRG ile)a VEYA MRG de $\geq 2$ adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VEYA Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle
1 atak; $\geq 2$ lezyona ait objektif klinik kanıt	Zamanda yayılım (MRG ile)b VEYA İkinci klinik atağı bekle
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; klinik izole sendrom)	Alanda yayılım (MRG ile) a VEYA MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS VE Zamanda yayılım (MRG ile)b VEYA İkinci klinik atağı bekle

**Tablo 3: McDonald tanı kriterleri 2001 ve 2005 (8)**



Not: a) MRG ile alanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır. (Tablo 4'deki McDonald 2001 ve 2005 kriterlerine göre) b) MRG ile zamanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır. (Tablo 4'deki McDonald2001 ve 2005 kriterlerine göre)

<b>Alansal yayılım</b>	<b>Zamansal Yayılım</b>
Aşağıdakilerden en az üçü: $\geq 9$ T2 hiperintens lezyon veya $\geq 1$ kontrast tutan lezyon; $\geq 3$ periventriküler lezyon; $\geq 1$ jukstakortikal lezyon; $\geq 1$ infratentorial lezyon 1 spinal kord lezyonu 1 beyin lezyonu olarak sayılabilir.	İlk klinik olaydan $\geq 3$ ay sonra çekilen MRG de kontrast tutan lezyon olması; yoksa 3 ay sonra tekrarlanan MRG de kontrast tutan lezyon Veya Yeni T2 lezyon saptanması

**Tablo 4: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001)**

<b>Alansal Yayılım</b>	<b>Zamansal Yayılım</b>
Aşağıdaki kriterlerden en az 3 tanesinin bulunması; $\geq 9$ T2 hiperintens lezyon veya $\geq 1$ kontrast tutan lezyon $\geq 3$ periventriküler lezyon; $\geq 1$ jukstakortikal lezyon; $\geq 1$ infratentorial lezyon <b>spinal kord lezyon/lezyonları</b> infratentorial lezyon yerine geçebilir total lezyon sayısına dahil olabilir kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir.	İlk klinik tablonun başlanıcından en az $\geq 3$ ay sonra kontrast tutulumu veya İlk klinik tablonun başlanıcından en az 30 gün sonra yapılan referans bir incelemeyle karşılaştırıldığında herhangi bir zamanda yeni bir T2 lezyonunun saptanması

**Tablo 5: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2005)**

Kriter içerisinde atak olarak 24 saat ve daha fazla süren yakınmalar

tariflenmiştir. 4 saat içinde ortaya çıkıp, süresi kısa olan nörolojik rahatsızlıklar atak olarak değerlendirilmiş olup tek paroksisimal epizodlar atak olarak değerlendirilmemiştir. İkisi arasındaki sürenin en az 30 gün olması şartıyla 2 ataktan söz edilebilmektedir. Anamnezle hastalık semptomlarının varlığı tanı koymada yeterli değildir. Yardımcı tetkikler olarak MRG, BOS analizi ve VEP incelemesi klinik bulgular yetersiz olduğunda tanıya katkı sağlamaktadır. Bunlar içerisinde sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek olan MRG'dir (155).

<b>Alansal Yayılım</b>	<b>Zamansal Yayılım</b>
En az 2 karakteristik lokalizasyonda en az 1 lezyon Periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord Beyin sapı ve spinal kord sendromundakiler hariç semptomatik bölgedeki tüm lezyonlar	Bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG'de yeni T2 lezyonu

**Tablo 6: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (Swanton 2007)**

McDonald kriterleri, 2006 yılında Swanton ve ark. tarafından daha duyarlı olduğu ileri sürülerek modifiye edilmiştir. 2007 yılında yine bu alandaki bilim adamlarının katıldığı çok merkezli çalışmada 2001, 2005 McDonald kriterleri ve yeni kriterler geniş kohort klinik izole sendromlu olgularda karşılaştırılmıştır. Her üçü de yüksek spesifiklikte bulunurken, yeni kriterler daha duyarlı bulunmuştur (155).

Mayıs 2010'da İrlanda'da yapılan panel'de MS'a dönüşümü daha erken saptama ve dolayısıyla erken tedavi olanağı sağlamak amacıyla McDonald ölçütleri yeniden gözden geçirilmiştir. Revizyonunun en önemli katkısı ilk klinik olayda dahi eş zamanlı asemptomatik kontrast tutan lezyon varlığı ile MS tanısı koyabilme ve immünmodülatör tedaviye olabildiğince erken başlayabilme olanağı sağlamasıdır. Bütün tanı ölçütlerindeki ana hedef; lezyonların klinik ve radyolojik olarak zaman ve SSS içerisindeki yayılımını göstermektir (156).

**Tablo 7: McDonald Ölçütleri 2010**

Klinik Prezantasyon	Tanı için Gerekenler
$\geq 2$ atak <sup>a</sup> ; objektif klinik kanıtı olan $\geq 2$ lezyon ya da objektif klinik kanıtı olan 1 lezyon ile önceki atağa <sup>b</sup> ait kanıt varlığı	Yok <sup>c</sup>
$\geq 2$ atak <sup>a</sup> ; objektif klinik kanıtı olan 1 lezyon	Mekanda yayılımın tanımlanması; SSS 'inin 4 alanından en az 2'sinde $\geq 1$ T2 <sup>d</sup> lezyon (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal, spinal kord <sup>e</sup> ); ya da Farklı bir SSS alanında olan ikinci atağı bekle
1 atak <sup>a</sup> ; objektif klinik kanıtı olan $\geq 2$ lezyon	Zamanda yayılımın tanımlanması; Herhangi bir zamanda yapılan görüntülemeye eşzamanlı asemptomatik Gd tutan ya da tutmayan lezyon varlığı, ya da Takip MRG 'de yeni T2 lezyon ve/veya Gd tutan lezyon varlığı (ilk MRG zamanı ne zaman olursa olsun) ya da İkinci atağı bekle
1 atak <sup>a</sup> ; objektif klinik kanıtı olan 1 lezyon (KİS)	Mekanda yayılımın tanımlanması; SSS 'inin 4 alanından en az 2'sinde $\geq 1$ T2 lezyon (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal, spinal kord <sup>d</sup> ) ya da Farklı bir SSS alanında olan ikinci atağı bekle Zamanda yayılımın tanımlanması; Herhangi bir zamanda yapılan görüntülemeye eşzamanlı asemptomatik Gd tutan ya da tutmayan lezyon varlığı, ya da Takip MRG 'de yeni T2 lezyon ve/veya Gd tutan lezyon varlığı (ilk MRG zamanı ne zaman olursa olsun) ya da İkinci atağı bekle
PPMS'i düşündüren sinsi nörolojik progresyon	1 yıl boyunca hastalığın progresyonu ve aşağıdaki 3 kriterden 2'si <sup>e</sup> Mekanda yayılım için, beyinde MS için karakteristik bölgelerde (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal) $\geq 1$ T2 <sup>d</sup> lezyon Spinal kordda mekanda yayılım için $\geq 2$ T2 lezyon Pozitif BOS ( izoelektrik odaklama yöntemi ile saptanan OKB varlığı, artmış İgG indeksi)

**a;** atak (relaps; ekserbasyon); olay anında ya da geçmişte olan, SSS' inin akut demiyelinizan olayının hastanın belirttiği ya da objektif kanıtının olduğu, en az 24 saat süren ve ateş yüksekliği ya da enfeksiyonun olmadığı durumda tanımlanmıştır. Bu durum; eş zamanlı nörolojik muayene ile dökümente edilmelidir. Ayrıca MS için karakteristik ,dökümente edilmiş objektif nörolojik bulguya sebep olmayan geçmiş bir klinik olay ya da önceki demiyelinizan olaya uygun bir kanıt bu durumu sağlayabilir. Ancak paroksizmal semptomlar ( geçmiş ya da bugünkü), 24 saatten daha kısa süreli çok sayıda epizoddan oluşmalıdır. Kesin MS tanısı konulmadan önce nörolojik muayene bulguları ile en az 1 atak olması, ya da öyküsünde SSS'nin bir alanını etkileyen klinik olayın MRG ile kanıtlanması, ya da görsel yakınlığı olan hastalarda bozulmuş VEP yanıtı saptanması gerekmektedir.

**b;** 2 atak için objektif klinik bulgulara dayanan tanı en güvenilirdir.,dökümente edilmiş objektif nörolojik bulguların yokluğunda geçmiş bir atakla uyumlu kanıt oluşturabilecek 2 durum olabilir; eski semptomlara ait geçmiş klinik olay ya da önceki bir enflamatuvar demiyelinizan olaya ait karakteristik bulgular olmalı, ancak en az 1 atak objektif bulgularla desteklenmelidir.

**c;** Ek teste gerek yok. Ancak MS tanısı bu kriterlere dayanan görüntüleme ile desteklenmelidir. Ancak görüntüleme ya da diğer testler (BOS) negatif ise MS tanısı koymada oldukça dikkatli olmak gerekir ve diğer alternatif tanımlar gözden geçirilmelidir. Klinik olayın daha iyi bir açıklaması olmamalı ve objektif kanıtlar MS tanısını destekler özellikle olmalı.

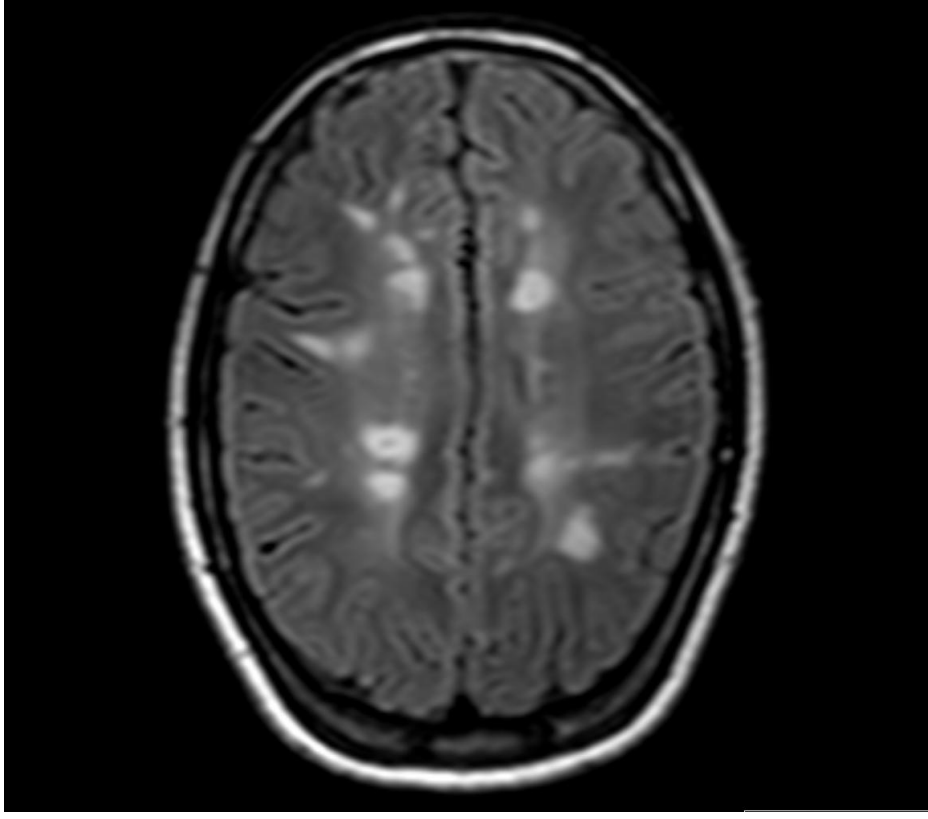
**d;** Gadolinyum tutması gerekmez

**e;** Semptomatik spinal kord veya beyin sapı lezyonu dahil edilmez ve lezyon sayısına katkıda bulunmaz.

## **2.4.2. MS Tanısında Magnetik Rezonans Görüntüleme :**

### **2.4.2.1 Konvansiyonel MRG**

Konvansiyonel MRG MS lezyonlarını saptamada, lezyonların natüründeki değişiklikleri göstermede ve MS tanısının konulmasında oldukça önemli bir role sahiptir. Tanıda kullanılan sekansların başında proton ağırlıklı ( proton density; PD), T2 ağırlıklı spin-eko (SE) imajlar, FLAIR ve gadolinyumlu T1 ağırlıklı görüntülerdir. PD ve T2 AG imajlar konvansiyonel SE tekniğiyle eę zamanlı elde edilirler (dual eko). TR zamanları uzun (2500-3000 ms) TE zamanları ise PD imajlarda 80-120 ms, PD imajlarda ise 15-40 ms' dir. Posterior fossa lezyonları T2AG, periventriküler lezyonlar ise PD imajlarda daha kolay izlenebilmektedir.Öte yandan FLAIR sekansı, BOS' a bağlı parsiyel volüm etkisinin baskılanması ve periventriküler, jukstakortikal lezyonları göstermesi nedeniyle popülerdir; ancak beyin sapı ve spinal kord lezyonlarını göstermede başarısız olabilmektedir. (158)Şekil. 3



**Şekil 3: MS hastasında aksiyel FLAIR sekansı görüntüsü; Periventriküler beyaz cevherde multiple hiperintens plak görülmektedir.**

MS plakları beyinde herhangi bir yerde olabilir ancak tipik lokalizasyonları periventriküler beyaz cevherdir. Plaklar ovoid şekilli olup major eksenleri ventriküle diktir. Başlangıçta lezyon incedir ve lineer olma eğilimindedir. (Dawson parmakları) Lezyonun lineer şekilli olmasının nedeni muhtemelen meduller venin uzun eksenini boyunca oluşan inflamasyondur, böylece perivenüler dilate boşluklar gelişir. Histopatolojik olarak perivasküler inflamasyonun KBB yıkımında ve myelin kaybında önemli bir basamak olduğu bilinmektedir. (159)

Lezyonlar uzun T2 relaksasyon zamanı nedeniyle hiperintens görülürler ancak T2 hiperintensite; plağın yaşı, inflamasyonun derecesi, myelin ve aksonal hasarı göstermez. Yeni oluşan T2 hiperintens lezyon, gelişen inflamasyonu gösterir ve lezyon boyutu akut dönemde 4 haftada en büyük çapa ulaşır. İnflamasyonun kendini sınırlamasıyla ve remiyelinizasyonun gelişmesiyle bir sonraki 6-8 haftada lezyon boyutları küçülür. Sonuçta çoğu lezyon küçük de olsa T2 hiperintens odak bırakır.

MS' de periventriküler bölge haricinde korpus kallozum, subkortikal bölge, beyin sapı, subkortikal U lifleri, optik sinir ve vizüel yollar da plakların bulunduğu tipik lokalizasyonlardır. Korpus kallozuma yerleşmiş plaklar en iyi FLAIR sekansında görülürler. MS beyaz cevher hastalığı olarak bilirse de lezyonlar gri cevheri de tutabilir ve bu tutulum FLAIR sekansında daha iyi görülürler. (160)

Gri cevher lezyonları genellikle küçük boyutlu olup orta derecede sinyal artışı gösterirler; ayrıca inflamasyon, beyaz cevher lezyonlarına oranla daha az olduğu için lezyonlar daha belirsiz ve seçilmesi güçtür.

Spinal kord lezyonları en sık servikalde görülür ve kordun daha çok posterior ve lateralini tutma eğilimindedirler. Ayrıca transvers kesitlerde spinal kordun yarısından daha azını tutarlar ve genellikle uzunlukları iki vertebra boyunu geçmez. Servikal lezyonların, MS hastalarında %50-90 arasında görüldüğü bildirilmektedir. (158)

Optik nörit, erken dönemde MS' in ilk ve tek bulgusu olabilir. Yağ baskılı ve kontrastlı görüntüler ya da STIR sekansı ile saptanabilir. T1 ağırlıklı görüntülerde (T1AG), T2 hiperintens olan akut MS plakları genellikle izointensitir, ancak ağır inflamatuvar ödem ve kronik doku hasarında plak hipointens (kara delik) görülür. T2 hiperintens lezyonların %5-20' si T1AG' de hipointens olarak izlenir. Kara deliklerde histopatolojik olarak aksonal dansite azalması saptanırken MRG' de manyetizasyon transfer oranı (MTO) ve NAA azalır. (161)

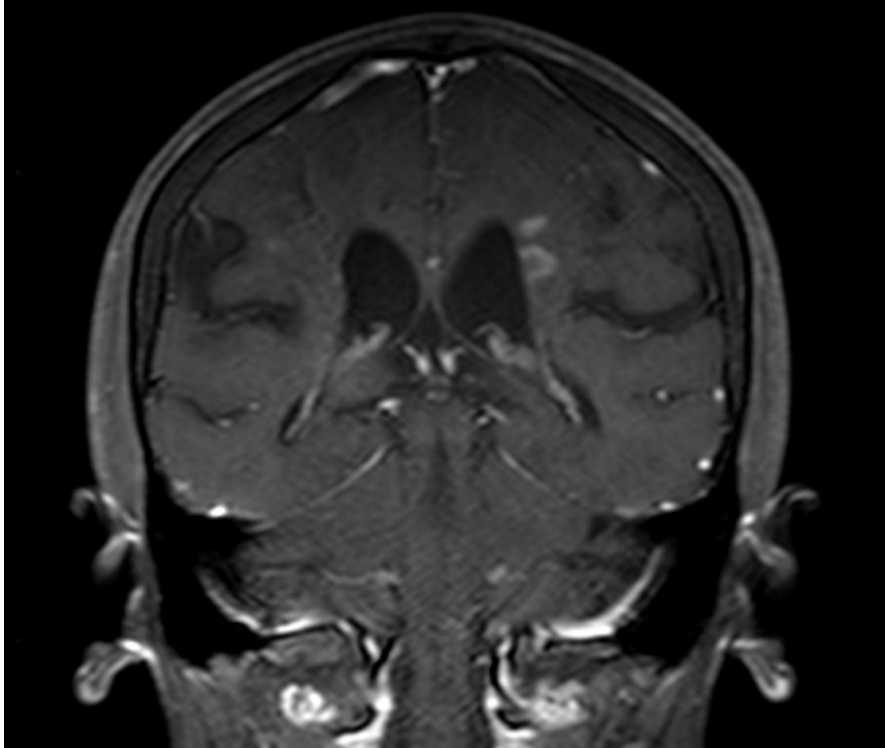
T1AG hipointens plak yükü hastalığın progresyonu ve özürüllükle yakından ilişkilidir, oysa T2 hiperintens lezyon yükü ve özürüllük arasında zayıf bir ilişki söz konusudur. (162)

Akut inflamatuvar fazda KBB' nin yıkılması sonucunda vasküler endoteldeki sıkı bağlantılar bozulur ve kontrast madde geçişi sonucu aktif plak lehine kontrastlanma görülür. Bu olayın konvansiyonel MRG' de saptanan ilk bulgulardan biri olduğu düşünülmektedir. Akut plağın kontrastlanması günlerden haftalara dek sürebilir ancak üç aydan daha uzun süren kontrastlanma akla MS harici patolojileri getirmelidir. Lezyonlar öncelikle homojen kontrastlanma göstermekle birlikte daha sonra halka tarzı boyanma dikkat çeker. Kontrastlı T1AG' ler, inflamatuvar aktiviteyi ölçmek amacıyla rutin kullanılır ve relapsın saptanmasında klinik

değerlendirmeye göre üstündür. Dolayısıyla klinik olarak relaps düşünülmeyen olgularda aktif plak kontrastlı MRG ile saptanabilir, bu durum kontrastlanan plakların çoğunun klinik bulgu vermediğini gösterir. (158)Şekil 4.

Kronik dönemde ise lezyon T1 AG'de izo ya da hipointens izlenebilir ve T2 hiperintensite yıllarca devam edebilir.

Akut ödeme bağlı T1 hipointensite ve kara delik birbirinden ayrılması gereken iki antitedir. Akut ödem geçici iken, kara delik inflamasyonun ağır hasar bırakarak iyileştiğini gösterir. Ayrıca akut ödemde kontrast tutulumu mevcutken, kara deliklerde boyanma olmaz.



**Şekil 4: MS hastasında koronal kontrastlı T1 ağırlıklı görüntü; Sol lateral ventrikül komşuluğunda aktif plak ile uyumlu halkasal kontrast tutan plaklar görülmektedir.**

MRG' de sadece puls sekansları önemli değildir, diğer bazı faktörlerin lezyonları göstermede etkili olduğu bilinmektedir. Örneğin, yüksek teslalı manyetik alanın lezyonları göstermede üstündür. Keiper ve arkadaşları, 15 MS hastasında 4T MRG' de 1.5T MRG' ye göre 88 ek lezyon tesbit etmiştir. (163) Dikkate alınması gereken ikinci bir etken de yeni lezyonların ve inflamasyonun gösterilmesinde kontrast dozunun etkili olduğudur. Yapılan çalışmalarda üç kat doz veya üç sıralı dozun lezyon sayı ve boyutunu göstermede daha etkili olduğunu göstermiştir. (164,165) Kontrastlanma paterni immün cevaba göre farklılık göstermektedir; halka tarzı kontrastlanma ağır inflamasyonu gösterirken, üç kat doza rağmen geç kontrastlanma daha hafif inflamasyonu düşündürür. 0.1 mmol/kg gadolinyum kullanılarak 5-15 dakika sonra geç serilerin alınması lezyon saptanabilirliğini arttırmaktadır. (158)

#### **2.4.2.2 Volümetrik MRG**

Son yıllarda MRG ile hastalık yükünü hesaplamak için T2 hiperintens lezyon yükü ölçümü sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Bilgisayar destekli yazılımlar sayesinde objektif ve kesin ölçümler yapılabilmektedir ancak bu veriler; sekans ve kesit kalınlığı gibi pek çok etkene bağlıdır. (166) T2 ağırlıklı imajlarda hesaplanan lezyon yükü ve postkontrast T1 ağırlıklı imajlarda ölçülen total lezyon aktivitesi günümüzde kabul görmüş olan tedavilerin etkinliğinin saptanmasında da yol gösterici olmaktadır. RRMS' de, takipler esnasında dalgalanmalar olmakla birlikte T2 hiperintens lezyon sayısında her yıl ortalama %10 oranında artış izlenmektedir. (167) Bu durum aslında çoğu RRMS olgusunun zamanla SPMS' ye dönüşümünü göstermektedir. SPMS' de T2 hiperintens lezyon yükü RRMS' ye göre belirgin yüksek olmakla birlikte; postkontrast boyanma gösteren lezyon yükünün RRMS' ye göre daha az olduğu bildirilmektedir.(168)

Yapılan bir diğer çalışmada; lezyon yükü ve EDSS korelasyonu yapılmış olup elde edilen verilere göre kontrast tutan ve kara delik morfolojisinde olan T1 lezyon yükü T2 hiperintens lezyon yüküne göre EDSS ile daha yakın ilişkili bulunmuştur.



Bu durum T2 hiperintens lezyon yükünün patolojik olduğu bilinen NAWM' yi kapsamamasına bağlı olabilir.(169)

Bu lezyonlara ek olarak beyin atrofisi de, MS hastalarında tüm subtiplerin nihai sonucu olarak karşımıza çıkmakta ve MS hastalarının %47 ila %100' ünde görülmektedir. Genellikle karşımıza çıkan atrofi bulguları korpus kallozum atrofisi ve ventriküllerde dilatasyondur.(Şekil 5) Normal yaşlanma ile oluşan atrofi yaklaşık olarak yıllık %0.1-0.3 iken MS hastalarında bu oran yıllık %0.6-1 civarındadır. Sonuç olarak MS' de normal yaşlanmaya oranla daha fazla atrofi meydana gelmektedir. (170) Atrofi; RRMS' de SPMS' ye oranla daha belirgin olmaktadır.



**Şekil 5: MS hastasında sagittal T2 ağırlıklı görüntü; Korpus kallozum atrofik görünümündedir.**

Yapılan çalışmalar beyin atrofisi ile EDSS arasındaki ilişkinin, lezyon yükü ve EDSS arasında ilişkiye oranla daha anlamlı olduğunu göstermiştir ancak diğer birtakım çalışmalarda beyaz cevher kaybı ile EDSS arasındaki ilişki zayıf bulunmuştur. (170)

Gelişmiş bilgisayar destekli yazılımlar ve yüksek spasyal çözünürlüklü görüntüler doku kaybını ölçmede yeni bir dönem başlatmıştır. (171)

MS beyaz cevheri tutan bir hastalık olmasına rağmen gri cevher de etkilenmektedir ve total beyin parenkimal kaybına oranla beyaz ya da gri cevherin atrofisinin dağılım oranı net olarak bilinmemektedir.

Sonuç olarak volümetrik analiz; hastalığın progresyonu ile aktivitesini ölçmek, lezyonların net kümülatif etkisini ortaya koymak ve atrofiyi objektif değerlendirmek açısından önemli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

#### **2.4.2.3 Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) ve Fiber Traktografi**

Su molekülünün biyolojik dokulardaki mikroskobik rastgele hareketleri; Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme' nin (DWI) temelini oluşturur. (166) İlk olarak 1986' da Le Bihan ve arkadaşları tarafından tanımlanan DWI, radyolojide özellikle iskemik süreçlerin tansında kullanılmaya başlandı. (172) Biyolojik dokuda ölçülen difüzyon katsayısı serbest sıvıdakinden daha düşüktür ve bundan dolayı aslında 'aşikar difüzyon katsayısı – apparent diffusion coefficient' (ADC) ölçülür. (173) Moleküllerin üç boyutlu ortamla yaptıkları ısı bağımlı serbest devinime 'Brownian hareketi' denir. Mikroyapıları rastgele dizilmiş ve moleküllerin hareketine düzenli engel oluşturmayan dokularda difüzyon her yöne eşit olur. Bu olaya izotropi adı verilir. (174) Oysa mikroyapıları belirli bir düzende yerleşmiş olan dokularda moleküllerin hareketi her yöne eşit olmaz ve bu duruma anizotropi denir. Gri cevher gibi görünür difüzyonun doku diziliminden bağımsız olduğu izotropik dokularda tek bir ADC ölçümü ile dokunun tüm difüzyon özelliklerini göstermede yeterlidir. ADC tek bir yöndeki difüzyonun sayısal ifadesidir. Beyaz cevher gibi görünür difüzyonun doku dizilimine bağlı olduğu anizotropik ortamlarda tek bir ADC ölçümü yetersiz kalır ve en az altı nonkollinear ADC ölçümü ile görünür difüzyon tensörü tanımlanır. (173)

DTI, beyin beyaz cevher traktüslerinin kantitatif bilgisini ve traktüslerin yönelimini noninvaziv olarak gösteren önemli bir tekniktir. Traktografi ise beyaz cevher yapısının DTI verileri ile hesaplanmasıdır. (173)

DTI modelinde; belirli zaman aralığında difüze olan su molekülünün difüzyon elipsoidi olarak bilinen bir volüme sınırlandırılabilir. Voksel içerisinde tanımlanan bu volüm, difüzyonun simetrik yani izotropik olduğu koşullarda küreseldir. Öte yandan anizotropik difüzyon varlığında difüzyon elipsoidleri rölatif özdeğerlerinin rölatif büyüklüğüne bağlı olarak basık veya eliptiktir. Her bir vokseldeki difüzyon elipsoidleri kullanılarak görüntü elde etmek mümkündür ancak bu görüntünün anlaşılması güçtür. Bu nedenle her bir tensörün indeksleri çıkarılarak gri skala ya da renkli görüntüler elde edilir. Anizotropi haritaları renkli kodlanmış olup yön bilgisi verirler. Burada yön bilgisi için kırmızı (soldan sağa), mavi (kraniokaudal) ve yeşil (anterior posterior) renkler kullanılır. (173) Gri skala ve renkli haritalanmış bu görüntüler beraber kullanıldığında daha değerli bilgiler sunar.

Fraksiyonel Anizotropi (FA), su moleküllerinin her yöne olan difüzyonundan ziyade, herhangi bir yöndeki difüzyon eğiliminin bir ölçüsü olup 0 (izotropik) ve 1 (anizotropik) arasındadır. (174) FA' nın hesaplanması için şu denklem kullanılır:

$$FA = \sqrt{\frac{2}{3} \cdot \frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Ortalama Difüzivite – Mean Diffusivity (MD), difüzyon büyüklüğünün bir ölçüsü olup voksel bazında magnitud farkını gösterir ve tek bir difüzyon tensör izinin üçte birine eşittir, bu nedenle ADC ile eşdeğerdir. (173,174,175)

MS lezyonları oldukça heterojen olup değişken difüzyon indeksi gösterirler.(172) Genel olarak plaklarda, karşı tarafın normal görününen beyaz cevheri (NGBC) ve normal beyaz cevhere oranla, artmış MD ve azalmış FA değerleri görülür. (166,173,175,176) Bu durum myelin ve aksonal yıkım sonucu oluşan dezorganizasyon ve ekstrasellüler boşluğu gösterir. Yapılan araştırmalarda; hipointens lezyonlarda MD değerinin, kontrastlanan lezyonlar ve izointens lezyonlara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum; hipointens lezyonlardaki uzun süreli destrüktif hasar sonucunda su difüzyonunun daha mobil olması ve difüzyon kısıtlılığının azalmasına bağlıdır. (177)

Kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların ADC değerlerine göre ayrımı mümkün olmamaktadır, oysa FA değerleri kontrastlanan lezyonlarda kontrastlanmayan lezyonlara oranla daima daha düşüktür. (176) Dolayısıyla inflamasyonun MD üzerindeki etkisi FA' ya oranla daha değişkendir. Öte yandan ring tarzı kontrastlanan lezyonlarda homojen kontrastlanan lezyonlara oranla FA değerinin daha düşük olduğu belirtilmektedir. (177)

Konvansiyonel MRG' de normal görününen beyaz cevherde (NGBC) manyetizasyon transfer görüntüleme (MTI) ile mikrostrüktürel değişiklikler saptanabilir. DTI ile NGBC' de MTR ile uyumlu olarak düşük FA ve artmış MD değerleri saptanır. Anormal DTI bulguları plak çevresinde daha şiddetli olma eğilimindedir.(61,169,170)

Bazı çalışmalarda erken MS' li olgularda NGBC' de DTI indekslerinin belirgin anormallik göstermediği belirtilmiştir, ancak bir çalışmada erken MS' li olgularda NGBC'de anormallik saptanmamasına rağmen, normal görününen korpus kallozumda (NACC) anlamlı difüzyon değişikliği gösterilmiştir. (166)

MS' de hastalık yükünü ölçen metodlar, hastalığın progresyonu ve ilaçların etkinliğini ölçmek için önemli yere sahiptir. (178) MTI gibi DTI' da da histogram analizi kullanılarak global değerlendirme yapılabilir. [116] Ayrıca gri cevher tutulumu da DTI ile gösterilebilir ve MS' in progresif formlarında anormal bulguların daha yüksek olduğu belirtilmiştir. (179, 180) RRMS' li hastalarda gri cevher MD değerleri ve kognitif bozukluk arasında orta dereceli ilişki saptanmış olup kortikal hasara sekonder linguistik, dikkat ve hafıza bozuklukları, DTI ile korrelasyon gösterir. (180)

Fiber Traktografi ile plaklar tarafından hasara uğrayan yolaklar gösterilebilmektedir ve NGBC' ye göre lezyonlarda daha düşük FA değeri ile daha az fiber traktüs görülmektedir. Yapılan çalışmalarda DTI traktografi ile lezyon yükü fazla olan hastalarda, lezyon yükü az olan hastalara oranla, kortikospinal traktüste beyin sapı seviyesinde daha az lif saptanmıştır. (181)

DTI ile korpus kallozuma (KK) yönelik oldukça başarılı görüntüler elde edilebilmektedir. İnsan beynindeki en büyük demet olan KK, her iki hemisferi birbirine bağlar. Prefrontal ve orbitofrontal alanları birbirine bağlayan kesime genu, presantral frontal ve parietal lobları bağlayan kesime korpus, oksipital lobları

birbirine bağlayan kesime splenium, temporal lobları bağlayan kesime ise tapetum adı verilmektedir. Anteriorda genu ve rostruma ait liflerin yaptıkları arkusa forseps minör, posteriorda spleniuma ait liflerin yaptığı arkusa ise forseps majör denir. (173)

### **3. GEREÇ-YÖNTEM:**

#### **3.1. Hasta Ve Kontrol Grubu**

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı Multipl Skleroz polikliniği tarafından Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış relapsing remiting MS tanısı ile takipli 21-53 yaş arası 20 kadın, 12 erkek toplam 32 hasta ve 13 kadın alındı. Kontrol grubu olarak 11 erkek 13 kadın toplam 24 sağlıklı kontrol alındı. Hasta grubu inceleme tarihinden 1 ay öncesine kadar yeni atak geçirmemiş ve kortikosteroid tedavisi almayan hastalar arasından seçildi. İleri derecede özürüllüğü olan, eşlik eden başka serebral lezyonu ve sistemik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. EDSS skoru 6 ve altında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu sağlıklı gönüllüler yaşı ve cinsiyeti hasta grubuna uyacak şekilde seçilmiş olup gebeler, MRG için kontendikasyon olan kalp pili taşıyanlar, klostrifobik olanlar, herhangi bir protezi olan bireyler çalışmamıza dahil edilmemiştir. Hasta ve kontrol grubunda şizofreni, diğer psikiyatrik bozukluklar, bipolar bozukluk, alkol-madde kullanımı gibi bilişsel yetersizliğe neden olabilecek psikiyatrik rahatsızlığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan bütün hastalara ve sağlıklı gönüllülere, çalışma ile ilgili bilgi verilerek yazılı onayları alındı. Çalışma protokolü Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. (KAEK 14/18 Proje no: 2015/320)

Hastalar öncelikle MS polikliniğinde klinisyen tarafından ayrıntılı muayene edilmiş ve Genişletilmiş Özürüllük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale 'EDSS') puanları hesaplandıktan sonra Kocaeli Üniveristesi Radyoloji Anabilim Dalı' na yönlendirilmişlerdir. Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı kontrol grubu

bireylere çalışma hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgi verilmiş, yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır.

## **3.2. MRG İncelemesi**

### **3.2.1 MRG Çekim Protokolü**

Tüm MRG incelemeleri Kocaeli Üniversitesi Radyoloji AD da yapıldı. Çekimler 3T Philips MRG ünitesinde (Philips Medical Systems Achieva 1 2008-07-18 Release 2.3.6.7, Software 22), supin pozisyonda yatarken 8 kanallı kafa sargısı kullanarak gerçekleştirilmiştir.

Hasta grubu MRG çekimlerinde MS protokolüne uygun olarak alınan rutin kontrastlı kranial MRG sekanslarına ek olarak aksiyal planda DTI ve sırasıyla sagittal, aksiyel ve koronal 3D T1 FFE alınmıştır. Rutin MRG tetkikine 15 dakikalık ek çekim süresi eklenmiştir.

Kontrol grubu bireylerde sadece ek çekim sekansları olan aksiyal planda DTI ve sagittal, aksiyel ve koronal 3D T1 FFE sekansları alınmıştır.

*Volümetrik Görüntüleme:* Gri ve beyaz cevher volümünü ölçmek için 3 planda 3D FFE T1AG sekansı alındı. Kullanılan MRG parametreleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

*DTI protokolü:* DTI incelemede SE EPI sekansı 2mm kesit kalınlığı ile aksiyel planda tüm beyini kapsayacak şekilde alınmıştır. Çekim parametreleri Tablo 9’de belirtilmiştir.

<b>Tarama modu</b>	<b>3D</b>
<b>Teknik</b>	<b>FFE</b>
<b>Görüntü kontrastı</b>	<b>T1</b>
<b>Hızlı görüntüleme modu</b>	<b>TFE</b>
<b>TFE faktörü</b>	<b>232</b>
<b>TE</b>	<b>2.3 ms</b>
<b>TR</b>	<b>5.1ms</b>
<b>Flip angle</b>	<b>8°</b>
<b>Yağ baskılama</b>	<b>Yok</b>
<b>Total tarama süresi</b>	<b>02:16</b>
<b>ACQ matriks MxP</b>	<b>248 x 232</b>
<b>ACQ voksel MPS (mm)</b>	<b>0.99 / 1.01 / 1.00</b>
<b>REC voksel MPS (mm)</b>	<b>0.85 / 0.85 / 1.00</b>
<b>TFE shots</b>	<b>46</b>
<b>TFE duration shot / acq (ms)</b>	<b>1227.0 / 1192.1</b>
<b>PNS/Level</b>	<b>%49 / Normal</b>
<b>FOV ( FH/AP/RL) (mm)</b>	<b>246 / 234 / 65</b>
<b>Voksel size ( FH/AP/RL) (mm)</b>	<b>1 / 1 / 1</b>
<b>Reconstruction matrix</b>	<b>288</b>
<b>SENSE (P reduction – AP/ P os factor/ S reduction – RL)</b>	<b>(+) / 1 / 1 / 2</b>
<b>Kesit</b>	<b>65</b>
<b>Kesit Kalınlığı</b>	<b>1 mm</b>

**Tablo 8: 3D FFE T1A İnceleme Protokolü**

<b>Teknik</b>	<b>SE</b>
<b>Hızlı görüntüleme modu</b>	<b>EPI</b>
<b>TE</b>	<b>55 ms</b>
<b>TR</b>	<b>10077 ms</b>
<b>Flip angle</b>	<b>90°</b>
<b>Yağ baskılama</b>	<b>SPIR</b>
<b>Total tarama süresi</b>	<b>06:50</b>
<b>ACQ matriks MxP</b>	<b>112 x 112</b>
<b>ACQ voksel MPS (mm)</b>	<b>2.00 / 2.00 / 2.00</b>
<b>REC voksel MPS (mm)</b>	<b>0.88 / 0.88 / 2.00</b>
<b>PNS/Level</b>	<b>%82 / 1. Level</b>
<b>FOV ( FH/AP/RL) (mm)</b>	<b>120 / 224 / 224</b>
<b>Voksel size (AP/RL) (mm)</b>	<b>2 / 2</b>
<b>Reconstruction matrix</b>	<b>256</b>
<b>SENSE</b>	<b>(+)</b>
<b>Kesit</b>	<b>60</b>
<b>Kesit oryantasyonu</b>	<b>Transvers</b>
<b>Kesit Kalınlığı</b>	<b>2 mm</b>
<b>Gap (mm)</b>	<b>0 mm</b>

**Tablo 9: DTI çekim parametreleri**

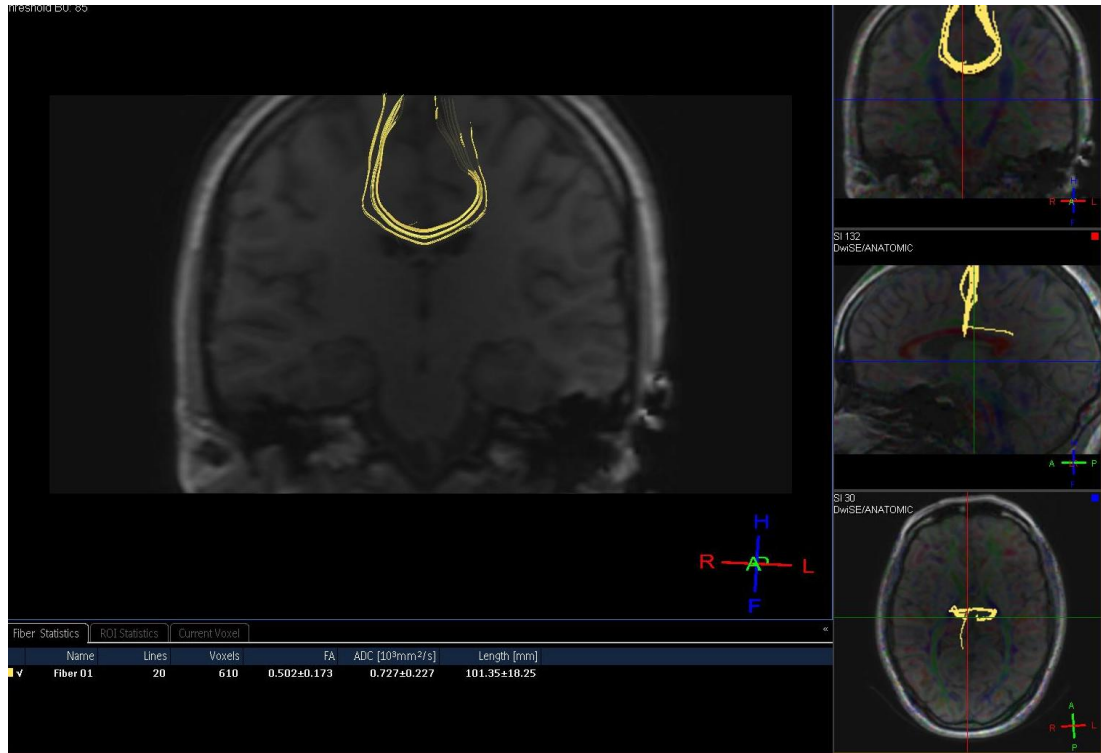
### **3.6.2 MRG Görüntü Analizi**

*MRG analiz:* Elde edilen görüntülerin postproses işlemleri 3T Philips iş istasyonunda yapıldı. (Release 2.5.3.0 2007-12-03, Philips Medical Systems, Netherlands B.V. )

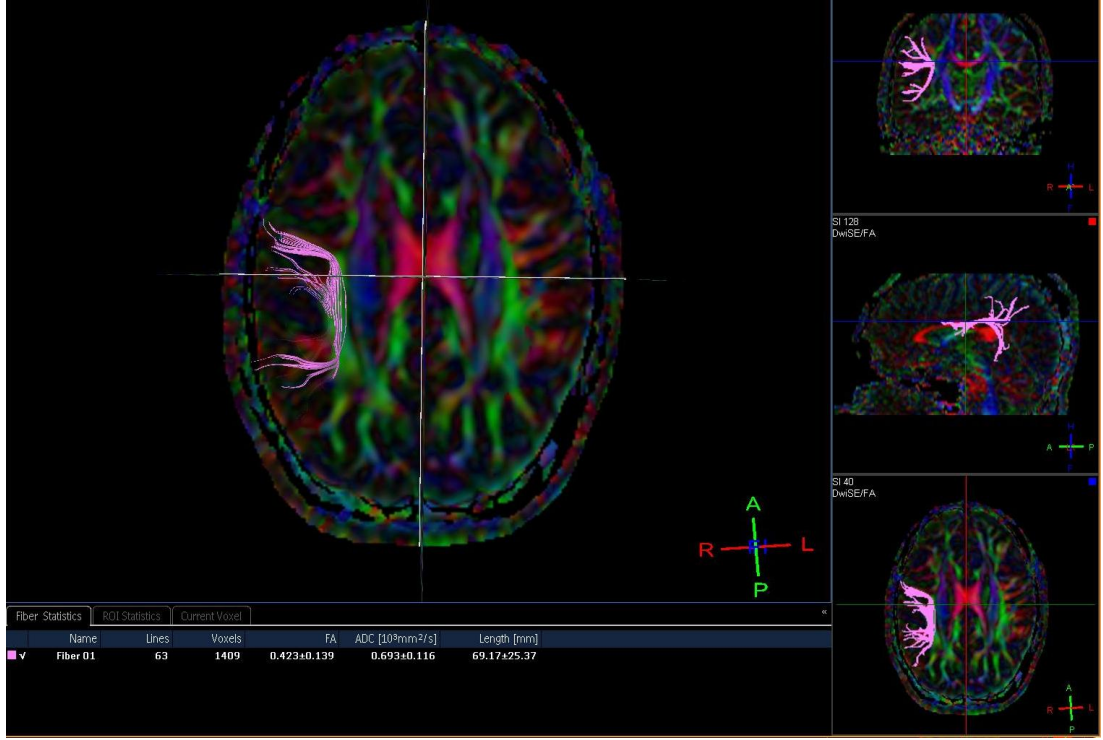
*Volümetrik analiz:* 3D FFE T1 ağırlıklı görüntüler iş istasyonunda çalışıldı. Hasta ve kontrol gruplarında total gri cevher ve beyaz cevher volümleri full automated neuroimaging software ile hesaplanmıştır.



*DTI analiz:* Hasta ve kontrol grubuna ait DTI veriler iş istasyonunda işlendi ve fiber traktografi görüntüleri elde edildi. FA, renkli FA, ADC, eksponensiyel ADC haritaları çıkarıldı. Hasta ve kontrol gruplarının korpus kallozum genu, korpus ve splenium, forniks, pons, bilateral süperior longitudinal fasikül(SLF), inferior longitudinal fasikül(İFL), kortikospinal traktus(CST), uncinat fasikül(UF), prefrontal korteks, talamus, putamen, glabrus pallidus, mezensefalon ve serebellum'u içeren alanlarından manuel olarak ROI çizimi yapılarak MD (ADC) ve FA değerleri kaydedilmiştir. ROI çiziminde anatomik alanı kapsayacak ancak parsiyel volüm etkisi oluşturmayacak büyüklükte olmasına özen gösterildi. Hasta grubunda söz konusu alanlarda lezyon bulunması durumunda lezyonun çevresindeki normal görünen alandan ölçüm yapıldı.



**Şekil 6: Aksiyel plan ve yanda 3 ortogonal planda T1 ağırlıklı anatomik görüntü üzerinde renkli FA haritalamanın eşleştirildiği imajlarda hasta grubunun korpus kallozum korpus alanına ROI (region of interest) uygulanarak elde edilen traktografi, FA ve ADC değerleri görülmektedir.**



**Şekil 7: Aksiyel plan ve yanda 3 ortogonal renkli FA haritalama imajlarında hasta grubunun sağ SLF'ye ROI (region of interest) uygulanarak elde edilen traktografi, FA ve ADC değerleri görülmektedir.**

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatiksel analiz SPSS 13.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol grubu tüm olguların yaşları, cinsiyetleri, ortalama değerleri ve standart sapmaları, basit tanımlama testi ile değerlendirildi. 29 anatomik lokalizasyondan (korpus kallozum genu, korpus ve splenium, forniks, pons, bilateral süperior longitudinal fasikül(SLF), inferior longitudinal fasikül(İFL), kortikospinal traktus(CST), uncinat fasikül(UF), prefrontal korteks, talamus, putamen, glabus pallidus, ve serebellum) ve MS grubunda plaklardan ölçüm yapıldı. MS hastası ve kontrol gruplarının DTI ile volümetrik analiz değerleri arasındaki anlamlı fark T testi ve Oneway ANOVA - Post Hoc testi ile değerlendirildi. Ayrıca Pearson test kullanılarak EDSS skorları ile volümetrik analiz ve DTI değerleri arası korelasyon incelendi.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Çalışmaya Mc Donald kriterlerine göre kesin multipl skleroz tanısı alan 20 kadın, 12 erkek toplam 32 hasta ve 13 kadın, 11 erkek toplam 24 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 55 kişi dahil edildi. Cinsiyet dağılımları açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,539$ ). Hastaların yaş ortalaması ( $37,8\pm 9,43$  yıl), sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması ( $33,6\pm 11,02$  yıl) idi. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,177$ ). Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 10 ve 11 'de verilmiştir.

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Deviasyon
Hasta Grubu yaş	32	21	53	37,38	9,435
Kontrol Grubu yaş	24	18	57	33,63	11,021

**Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun “yaş” dağılımı.**

		Sıklık	Oran
Hasta Grubu	Kadın	20	62,5
	Erkek	12	37,5
	Total	32	100,0
Kontrol Grubu	Kadın	13	54,2
	Erkek	11	45,8
	Total	24	100,0

**Tablo 11: Hasta ve kontrol grubunun “cinsiyet” dağılımı**

Hasta grubunda EDSS dağılımı 0-6 arasındaydı, ortalama  $1.64\pm 1.81$  olarak hesaplandı.

## 4.2. Hasta ve kontrol grupları arasında DTI değerlerinin ve gri-beyaz cevher volüm ölçümlerinin karşılaştırılması

### 4.2.1. Hasta ve kontrol grupları arasında FA-MD ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda korpus kallozum genu, korpus ve splenium, forniks, pons, bilateral süperior longitudinal fasikül(SLF), inferior longitudinal fasikül(İFL), kortikospinal traktus(CST), uncinat fasikül(UF), prefrontal korteks, talamus, putamen, glabus pallidus, ve serebellum FA ve MD değerlerinin ortalamaları tablo 12 ve 13’de verilmiştir.

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kk genu	,164	,588	,49996	,084932
kk korpus	,189	,591	,51600	,087926
forniks	,165	,589	,38960	,068895
ccs splenium	,189	,617	,54644	,093771
Rf major	,148	,548	,42744	,076056
Lf major	,193	,538	,43572	,072252
Rf minor	,163	,522	,40692	,070747
Lf minor	,165	,543	,41168	,069588
RSLF	,137	,496	,41548	,065958
LSLF	,141	,520	,42700	,070109
RILF	,173	,518	,43620	,070136
LILF	,167	,536	,44488	,075608
RKST	,181	,551	,46704	,065314
LKST	,156	,553	,47580	,074926
RUF	,131	,504	,41424	,075221
LUF	,163	,531	,43580	,071280
RPFC	,147	,521	,39788	,083951
LPFC	,142	,511	,39472	,093225
Rtalamus	,168	,545	,43956	,067917
Ltalamus	,180	,531	,43196	,067647
Rputamen	,124	,536	,34968	,082882
Lputamen	,137	,434	,35500	,059719
RGP	,187	,477	,41212	,055432
LGP	,182	,515	,43040	,063390
PONS	,197	,562	,50312	,074247
RMtegmentum	,177	,569	,52312	,074005
LMtegmentum	,187	,572	,53128	,073267
Rserebellum	,165	,500	,42752	,063794
Rserebellum	,159	,502	,42724	,066246

**Tablo 12: Hasta grubunun DTI - FA değerleri.**

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kk genu	,628	,955	,73732	,083841
kk korpus	,629	1,251	,76292	,138483
forniks	,851	1,630	1,27056	,191712
ccsplenium	,649	1,226	,79360	,127235
Rfmajor	,623	,866	,69308	,061837
Lfmajor	,610	,968	,69636	,090260
Rfminor	,627	,918	,72236	,067944
Lfminor	,609	,802	,69104	,052938
RSLF	,607	,816	,68024	,051705
LSLF	,620	,883	,67108	,055628
RILF	,649	1,066	,75896	,091451
LILF	,640	1,021	,75352	,094997
RKST	,617	,855	,66316	,045653
LKST	,602	1,000	,67536	,077511
RUF	,666	,900	,73880	,067321
LUF	,630	,890	,71196	,054123
RPFC	,583	,991	,73184	,096822
LPFC	,603	,859	,69412	,058757
Rtalampus	,613	,908	,67152	,063323
Ltalampus	,600	,839	,67128	,056981
Rputamen	,566	,868	,68072	,081332
Lputamen	,532	,781	,65416	,052900
RGP	,595	,897	,67760	,064088
LGP	,585	,787	,65248	,048488
PONS	,627	,804	,67648	,042670
RMtegmentum	,616	,714	,65236	,028595
LMtegmentum	,607	,712	,64744	,024281
Rserebellum	,475	,913	,65376	,074308
Lserebellum	,545	,789	,67460	,064917

**Tablo 13: Hasta grubunun DTI - MD değerleri.**

Kontrol grubunda korpus kallozum genu, korpus ve splenium, forniks, pons, bilateral süperior longitudinal fasikül(SLF), inferior longitudinal fasikül(İFL), kortikospinal traktus(CST), uncinat fasikül(UF), prefrontal korteks, talampus, putamen, glabrus pallidus, ve serebellum FA ve MD değerlerinin ortalamaları tablo 14 ve 15’de verilmiştir.

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kk genu	,491	,612	,54145	,026511
kk korpus	,506	,574	,55214	,017740
forniks	,389	,582	,45336	,041064
ccsplenium	,556	,640	,59495	,021940
Rf major	,401	,532	,47141	,034124
Lf major	,423	,531	,48473	,032206
Rf minor	,402	,493	,43864	,021262
Lf minor	,402	,479	,44223	,021186
RSLF	,382	,469	,43009	,021381
LSLF	,414	,512	,44932	,025078
RILF	,418	,531	,47114	,024854
LILF	,459	,540	,49364	,020056
RKST	,428	,546	,48409	,025247
LKST	,457	,531	,49341	,021882
RUF	,402	,506	,44809	,029676
LUF	,407	,513	,45432	,026352
RPFC	,400	,505	,45641	,026620
LPFC	,386	,487	,44609	,025648
Rtalampus	,400	,530	,45991	,035605
Ltalampus	,398	,506	,45091	,033422
Rputamen	,378	,547	,43195	,044466
Lputamen	,367	,490	,42664	,035851
RGP	,390	,454	,42314	,019199
LGP	,395	,506	,44886	,029235
PONS	,485	,555	,51695	,022942
RMtegmentum	,436	,568	,52345	,031723
LMtegmentum	,432	,574	,52845	,031879
Rserebellum	,403	,571	,44927	,039917
Lserebellum	,386	,556	,44855	,040793

**Tablo 14: Kontrol grubunun DTI - FA değerleri.**

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kk genu	,611	,691	,65232	,025391
kk korpus	,620	,769	,67064	,034675
forniks	,828	1,423	1,05641	,147336
ccsplenium	,641	,782	,69750	,037919
Rfmajor	,611	,693	,63964	,021593
Lfmajor	,611	,696	,65182	,023266
Rfminor	,623	,701	,66286	,022718
Lfminor	,603	,708	,66132	,030484
RSLF	,591	,708	,64291	,027011
LSLF	,595	,675	,63841	,021462
RILF	,620	,823	,69791	,060690
LILF	,631	,817	,72300	,051128
RKST	,597	,685	,63286	,025013
LKST	,596	,706	,63941	,025284
RUF	,658	,752	,69123	,024429
LUF	,630	,740	,67986	,028461
RPFC	,627	,731	,67132	,031350
LPFC	,626	,717	,66741	,026545
Rtalamus	,583	,653	,62295	,018992
Ltalamus	,580	,683	,62418	,026834
Rputamen	,589	,713	,64650	,033797
Lputamen	,601	,708	,64900	,029240
RGP	,600	,703	,64427	,027054
LGP	,593	,746	,62791	,036244
PONS	,612	,805	,66914	,051643
RMtegmentum	,595	,688	,62959	,025472
LMtegmentum	,547	,660	,62205	,023900
Rserebellum	,578	,774	,64409	,041794
Lserebellum	,587	,756	,65536	,041817

**Tablo 15: Kontrol grubunun DTI - MD değerleri.**

Tüm anatomik lokalizasyonlarda FA değerleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre FA değerleri düşük MD değerleri ise yüksek bulundu.

İstatiksel olarak FA değerleri; korpus kallozum genu bölümünde  $P=0.033$ , spleniumda  $P=0.022$ , fornikste  $P<0.0001$ , sağ forseps majorde  $P=0.016$ , sol forseps majorde  $P=0.005$ , sağ forseps minörde  $P=0.049$ , sol forseps minörde  $P=0.046$ , sağ İLF'de  $P=0.032$ , sol İLF'de  $P=0.005$ , sağ prefrontal kortekste  $P=0.003$ , sol prefrontal kortekste  $P=0.016$ , putamende bilateral  $P<0.0001$  düzeyinde anlamlı bulunmuştur. MD değerleri ise; korpus kallozum genu bölümünde  $P<0.0001$ , korpusta  $P=0.004$ , spleniumda  $P=0.001$ , fornikste  $P<0.0001$ , sağ forseps majorde  $P=0.0001$ , sol forseps majorde  $P=0.03$ , sağ forseps minörde  $P<0.0001$ , sol forseps minörde  $P=0.025$ , sağ

SLF'de  $P=0.004$ , sol  $P=0.013$ , sağ İLF'de  $P=0.011$ , sağ prefrontal kortekste  $P=0.007$ , sol prefrontal kortekste  $P=0.048$ , bilateral talamusta  $p=0.001$ , sağ GLP  $P=0.028$ , sağ mezensefalon tegmentumda  $P=0.006$ , sol mezensefalon tegmentumda  $P=0.001$  düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Ayrıntılar tablo 16 ve 17 verilmiştir.



DTI	Anatomik Lokalizasyon	P
FA	Korpus Kallozum Genu	0,033
	Korpus Kallozum Korpus	0,055
	Korpus Kallozum Splenium	0,022
	Fomiks	<0,000,1
	Sağ Forseps Majör	0,016
	Sol Forseps Majör	0,006
	Sağ Forseps Minör	0,049
	Sol Forseps Minör	0,046
	Sağ SLF	0,326
	Sol SLF	0,164
	Sağ İLF	0,032
	Sol İLF	0,005
	Sağ KST	0,256
	Sol KST	0,294
	Sağ UF	0,054
	Sol UF	0,046
	Sağ Prefrontal Korteks	0,003
	Sol Prefrontal Korteks	0,016
	Sağ Talamus	0,013
	Sol Talamus	0,199
	Sağ Putamen	<0,0001
	Sol Putamen	<0,0001
	Sağ Globus Pallidus	0,381
	Sol Globus Pallidus	0,200
	Pons	0,383
	Sağ Mezensefalon	0,984
	Sol Mezensefalon	0,862
	Sağ Serebellum	0,175
	Sol Serebellum	0,198

DTI	Anatomik Lokalizasyon	P
MD	Korpus Kallozum Genu	<0,0001
	Korpus Kallozum Korpus	0,004
	Korpus Kallozum Splenium	0,001
	Fomiks	<0,0001
	Sağ Forseps Majör	<0,0001
	Sol Forseps Majör	0,003
	Sağ Forseps Minör	<0,0001
	Sol Forseps Minör	0,025
	Sağ SLF	0,004
	Sol SLF	0,011
	Sağ İLF	0,011
	Sol İLF	0,186
	Sağ KST	0,008
	Sol KST	0,036
	Sağ UF	0,003
	Sol UF	0,016
	Sağ Prefrontal Korteks	0,007
	Sol Prefrontal Korteks	0,048
	Sağ Talamus	0,001
	Sol Talamus	0,001
	Sağ Putamen	0,073
	Sol Putamen	0,677
	Sağ Globus Pallidus	0,024
	Sol Globus Pallidus	0,054
	Pons	0,596
	Sağ Mezensefalon	0,006
	Sol Mezensefalon	0,001
	Sağ Serebellum	0,175
	Sol Serebellum	0,229

**Tablo 16: Hasta grubu ile Sağlıklı gönüllülerin DTI ölçümlerin Independent Samples Test – T Testi ile karşılaştırılması.**

DTI	Anatomik Lokalizasyon	P
FA	Korpus Kallozum Genu	0,033
	Korpus Kallozum Korpus	0,065
	Korpus Kallozum Splenium	0,022
	Fomiks	<0,000,1
	Sağ Forseps Majör	0,016
	Sol Forseps Majör	0,006
	Sağ Forseps Minör	0,049
	Sol Forseps Minör	0,049
	Sağ SLF	0,326
	Sol SLF	0,164
	Sağ İLF	0,032
	Sol İLF	0,005
	Sağ KST	0,256
	Sol KST	0,294
	Sağ UF	0,054
	Sol UF	0,044
	Sağ Prefrontal Korteks	0,003
	Sol Prefrontal Korteks	0,016
	Sağ Talamus	0,013
	Sol Talamus	0,199
	Sağ Putamen	<0,0001
	Sol Putamen	<0,0001
	Sağ Globus Pallidus	0,381
	Sol Globus Pallidus	0,200
	Pons	0,383
	Sağ Mezensefalon	0,984
	Sol Mezensefalon	0,862
	Sağ Serebellum	0,175
	Sol Serebellum	0,198

DTI	Anatomik Lokalizasyon	P
MD	Korpus Kallozum Genu	<0,0001
	Korpus Kallozum Korpus	0,004
	Korpus Kallozum Splenium	0,001
	Fomiks	<0,0001
	Sağ Forseps Majör	<0,0001
	Sol Forseps Majör	0,003
	Sağ Forseps Minör	<0,0001
	Sol Forseps Minör	0,025
	Sağ SLF	0,004
	Sol SLF	0,013
	Sağ İLF	0,011
	Sol İLF	0,186
	Sağ KST	0,008
	Sol KST	0,043
	Sağ UF	0,003
	Sol UF	0,016
	Sağ Prefrontal Korteks	0,007
	Sol Prefrontal Korteks	0,046
	Sağ Talamus	0,001
	Sol Talamus	0,001
	Sağ Putamen	0,073
	Sol Putamen	0,677
	Sağ Globus Pallidus	0,024
	Sol Globus Pallidus	0,054
	Pons	0,596
	Sağ Mezensefalon	0,006
	Sol Mezensefalon	0,001
	Sağ Serebellum	0,175
	Sol Serebellum	0,229

**Tablo 17: DTI ölçümlerinin OneWay ANOVA ile değerlendirilmesi**

#### **4.2.2. Hasta grubunda FA -MD ölçüm değerlerinin EDSS ile korelasyonu**

FA değerleri ile EDSS arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. ( $p>0.05$ )

MD değerleri ile EDSS arasında bilateral forceps major, sağ prefrontal korteks, sol globus pallidus ve sol mezensefalon tegmentumda ve sağ serebellar hemisferde anlamlı korelasyon saptandı. MD değerleri ile EDSS arasında korelasyon Tablo 18' de verilmiştir.

		edss
KKgenu	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,283 ,170
KKkorpus	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,135 ,520
Forniks	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,002 ,991
KKsplenium	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,203 ,330
RFmajor	<b>Pearson Correlation Sig. (2-tailed)</b>	<b>,409(*) ,042</b>
LFmajor	<b>Pearson Correlation Sig. (2-tailed)</b>	<b>,467(*) ,019</b>
RFminor	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,183 ,381
LFminor	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,265 ,200
RSLF	Pearson Correlation ( r ) Sig. (2-tailed) ( p )	,170 ,416
LSLF	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,265 ,201
RILF	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,137 ,514
LILF	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,292 ,157
RKST	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-,073 ,728
LKST	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,354 ,083
RUF	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,248 ,232

		edss
LUF	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,243 ,241
RPFC	<b>Pearson Correlation Sig. (2-tailed)</b>	<b>,501(*) ,011</b>
LPFC	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	-,059 ,778
RTalamus	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,144 ,492
LTalamus	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,286 ,166
RPutamen	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,344 ,092
LPutamen	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,026 ,900
RGP	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,075 ,720
LGP	<b>Pearson Correlation Sig. (2-tailed)</b>	<b>,424(*) ,035</b>
PONS	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,016 ,939
RMezensefalon	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,314 ,126
LMezensefalon	<b>Pearson Correlation Sig. (2-tailed)</b>	<b>,398(*) ,049</b>
RSerebellum	<b>Pearson Correlation Sig. (2-tailed)</b>	<b>,591(**) ,002</b>
LSerebellum	Pearson Correlation Sig. (2-tailed)	,373 ,066

**Tablo 18: DTI ölçümleri ile EDSS Pearson korelasyon testi sonuçları**

#### 4.2.3. Hasta grubunda izlenen MS plaklarından alınan FA -MD ölçüm değerlerinin EDSS ile korelasyonu

Tüm MS hastalarında en az 1, en fazla 9 plakta FA ve MD ölçümleri yapıldı. EDSS ile korelasyon görülmedi. ( $p>0.05$ )

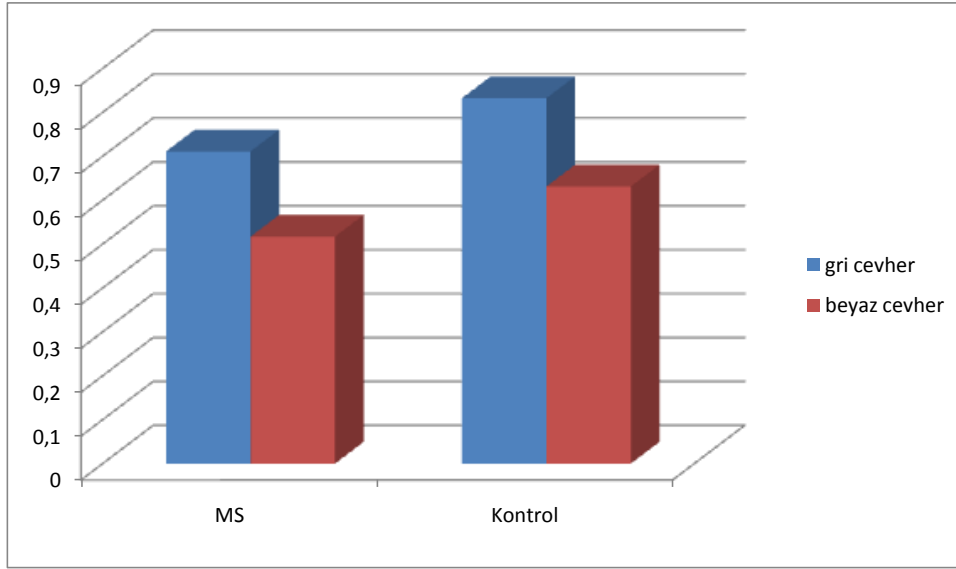
#### 4.2.4. Hasta ve kontrol grupları arasında gri-beyaz cevher volüm değerlerinin karşılaştırılması

Hasta grubunun gri cevher volüm değeri  $0,711\pm 0,09\text{mm}^3$ 'tür. Kontrol grubunun gri cevher volüm değeri  $0,832\pm 0,08\text{mm}^3$ 'tür. Gri cevher volüm değeri açısından hasta grubu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,0001$ ).

Hasta grubunun beyaz cevher volüm değeri  $0,517\pm 0,06\text{mm}^3$ 'tür. Kontrol grubunun beyaz cevher volüm değeri  $0,631\pm 0,07\text{mm}^3$ 'tür. Beyaz cevher volüm değeri açısından hasta grubu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,0001$ ).

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
Gri Cevher Volüm ( $\text{mm}^3$ )	$0,711\pm 0,09$	$0,832\pm 0,08$	<b>&lt;0,0001</b>
Beyaz Cevher Volüm( $\text{mm}^3$ )	$0,517\pm 0,06$	$0,631\pm 0,07$	<b>&lt;0,0001</b>

**Tablo 19: Hasta ve kontrol gruplarının gri cevher volüm değerleri**



**Şekil 8: Hasta ve kontrol gruplarının gri cevher volüm değerleri**

#### 4.2.5 Hasta grubunda volüm değerleri ile EDSS skorlarının karşılaştırılması

EDSS skorları ile gri ve beyaz cevher volüm ölçümleri arasında EDSS arttıkça her iki volüm de azalmaktadır ancak istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). Ayrıntılar tablo 20’de verilmiştir.

Hasta Grubu	EDSS	
Gri Cevher Volüm (mm <sup>3</sup> )	<b>r</b>	-0,247
	<b>p</b>	0,174
Beyaz Cevher Volüm (mm <sup>3</sup> )	<b>r</b>	-0,094
	<b>p</b>	0,609

**Tablo 20: Hasta grubu gri cevher volümü ile EDSS karşılaştırması**

## 5. TARTIŞMA

Multipl skleroz (MS); ak maddede ön planda olmak üzere, fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejenaratif bir hastalıktır (1-3).

Konvansiyonel MRG MS tanısının konulmasında, MS lezyonlarını saptamada ve lezyonların natüründeki değişiklikleri göstermede ve oldukça önemli bir role sahiptir. Volümetrik analiz; hastalığın progresyonu ile aktivitesini ölçmek, lezyonların net kümülatif etkisini ortaya koymak ve atrofiyi objektif değerlendirmek açısından önemlidir.

Beyin atrofişi, MS hastalarının tüm alt tiplerinde ortaya çıkabilir. MS hastalarının %47 ila %100' ünde görüldüğü bildirilmektedir. Genellikle korpus kallozum atrofişi ve ventriküllerde dilatasyon şeklinde görülür. (170) Bir histopatolojik çalışmada, 33MS olgusunun %10'unda genel kortikal kalınlık azalması tanımlanmıştır (80).

Global inceleme, kortikal alanlardaki fokal demiyelinizasyonun birikiminin sekonder bir sonucu ya da fokal kortikal lezyonların dışındaki nöroaksonal kaybın bir neticesi olabilir (82,85).

Korteks demiyelinizasyonunu gösteren topografi ve erken histopatolojik bulgularla uyumlu olarak MRG'deki kortikal incelenmenin en fazla frontal ve temporal alanlarda mevcut olduğu gösterilmiştir (136,137).

Bu konu üzerine yapılmış çalışmalar incelendiğinde atrofinin geliştiği ancak EDSS ile korele olmadığı yönündedir.

Ge ve arkadaşları(22); RRMS ve SPMS hastalarında beyin atrofişi ve klinik sakatlık ile korelasyonunu araştırdıkları. 27 RRMS, 9 SPMS toplam 36 MS hastası ve 20 sağlıklı gönüllüde SPMS hastalarında beyin atrofişi ve EDSS arasında negatif korelasyon saptanırken, RRMS hastalarında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Fox ve arkadaşları (23) volümetrik yıllık MRG değerlendirmesinde MS hastalarındaki beyin atrofişi kontrol grubuna göre iki kata yakın fazla iken ventriküler genişleme 5 kat büyük bildirmişlerdir.

Kalkers ve arkadaşları (24), beyin atrofisini farklı MS subtiplerinde çalışmışlardır. 42 RRMS, 21SPMS ve 20 PPMS olmak üzere toplam 83 hasta, 2-4 yıllık intervallerle uzun dönem değerlendirilmiştir. Her 3 subtipte anlamlı doku

kaybı mevcut olup ventriküler fraksiyondaki azalmanın SPMS hastalarında PPMS hastalarına oranla dahafazla olduğu bulunmuştur. Sonuçta beyin atrofi gelişiminin, hastalık seyrinden ve diğer klinik karakteristiklerden bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır.

Volüm - EDSS korelasyonuna dair yapılmış çalışmalardan Yıldızlı ve arkadaşları (29); korpus kallozum indeksindeki yıllık azalma, hastalığın süresi ve EDSS ile ilişkili bulunmuş olup indeksin SPMS hastalarında, RRMS hastalarına oranla çift kat daha düşük olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte tedavi almayan MS hastalarında, tedavi alanlara oranla indeksin daha düşük olduğu bulunmuştur. KK indeksi; MS hastalarındaki beyin atrofisini saptamak için basit bir yöntemdir ancak uzun dönem sakatlık için bağımsız bir tahmin unsuru olmadığı belirtilmiştir.

Figueira ve arkadaşları (30) da ; KK indeksinin SPMS ve RRMS hastaları arasında, kontrol grubuna göre özellikle üçüncü yıldan sonra daha belirgin istatistiksel anlam kazandığını ancak EDSS ile korele olmadığını saptamışlardır.

Ge ve arkadaşları (31); beyin atrofisi ve EDSS arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. MS hastalarında, kontrol grubuna oranla beyin atrofisinin daha fazla olduğu , SPMS hastalarında beyin atrofisi ve EDSS skoru arasında negatif bir korelasyon saptanırken RRMS hastalarında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Biz çalışmamızda MS grubunda hem gri hem beyaz cevher atrofisi saptadık. Bu atrofi sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında ileri dercede anlamlıydı ( $p<0.0001$ ). Ancak biz de literatür ile paralel şekilde atrofi ile EDSS arasında anlamlı korelasyon saptayamadık.

DTI, beynin beyaz cevher yollarının kantitatif bilgisini ve traktüslerin yönelimini noninvaziv olarak gösteren önemli bir tekniktir. Traktografi ise beyaz cevher yapısının DTI verileri ile hesaplanmasıdır. Diğer görüntüleme yöntemleri in vivo olarak beyindeki mikrostrüktürel hasarın yarattığı patolojik süreci ortaya koymada DTI kadar yararlı değildir. (173)

Genel olarak plaklarda, karşı tarafın normal görünen beyaz cevheri (NGBC) ve normal beyaz cevhere oranla, artmış MD ve azalmış FA değerleri görülür. (166,173,175,176) Bu durum myelin ve aksonal yıkım sonucu oluşan dezorganizasyon ve ekstrasellüler boşluğu gösterir. Yapılan araştırmalarda; hipointens lezyonlarda MD değerinin, kontrastlanan lezyonlar ve izointens



lezyonlara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum; hipointens lezyonlardaki uzun süreli destrüktif hasar sonucunda su difüzyonunun daha mobil olması ve difüzyon kısıtlılığının azalmasına bağlıdır. (177)

Kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların ADC değerlerine göre ayrımı mümkün olmamaktadır, oysa FA değerleri kontrastlanan lezyonlarda kontrastlanmayan lezyonlara oranla daima daha düşüktür. (176) Dolayısıyla inflamasyonun MD üzerindeki etkisi FA' ya oranla daha değişkendir. Öte yandan ring tarzı kontrastlanan lezyonlarda homojen kontrastlanan lezyonlara oranla FA değerinin daha düşük olduğu belirtilmektedir. (177)

Bazı çalışmalarda erken MS' li olgularda NGBC' de DTI indekslerinin belirgin anormallik göstermediği belirtilmiştir, ancak bir çalışmada erken MS' li olgularda NGBC' de anormallik saptanmamasına rağmen, normal görünümlü korpus kallozumda (NACC) anlamlı difüzyon değişikliği gösterilmiştir. (166)

DTI' nın demyelizan hastalıklarda özellikle MS' de kullanımı sıktır. Demyelinizasyonda FA değerlerinde azalma, MD değerlerinde ise artma saptanmıştır.

Tievsky ve arkadaşları (25); Akut lezyonlarda, NGBC ve kronik lezyonlara oranla, plak merkezinde artmış MD ve azalmış FA değerleri bildirdiler. Subakut ve kronik MS lezyonlarında orta dereceli MD artışı/FA düşüşü bildirdiler. Sonuç olarak FA ve MD değerlerinin demyelizasyon sürecinde altta yatan patolojik değişiklikleri yansıttığını öne sürdüler.

Bammer ve arkadaşları (32), MS hastalarında fokal ve difüz beyaz cevher lezyonlarının DTI ile karakterizasyonu üzerine bir çalışma yapmışlardır. Klinik olarak kesin MS tanısı alan 14 hastada, NGBC ve farklı tipteki MS lezyonlarına ait FA ve MD değerleri ölçülmüştür. NGBC' de, kontrol grubu beyaz cevherine göre küçük ama anlamlı artmış MD ve azalmış FA değerleri bulunmuştur. Non akut lezyonlarda T1 hipointens lezyonlarda, T1 izointens lezyonlara oranla artmış MD, azalmış FA değerleri saptanmıştır.

Filippi ve arkadaşları(33); RRMS, SPMS ve PPMS tanısı alan 78 hasta ile 20 sağlıklı kişiden oluşan çalışmada NGBC' ye oranla artmış MD azalmış FA değerleri saptanmıştır. Kontrastlanan lezyonlarda daha düşük FA ölçülmüştür. T1 hipointens lezyonlarda, izointens lezyonlara oranla daha yüksek MD ve daha düşük

FA saptanmıştır. Hasta grubunda lezyonların MD değeri ile EDSS arasında orta dereceli korelasyon bulunmuştur. Özellikle SPMS hastalarında, lezyonların FA değeri ile EDSS arasında korelasyon mevcuttur. Bu çalışma, DTI' nın MS lezyonlarındaki doku hasarını ve NGBC' deki değişiklikleri yansıttığını, DTI kaynaklı değerlerin EDSS ile korelasyonunu göstermektedir.

Castriota-Scanderbeg ve arkadaşları (34,35), T1A görüntülerde farklı intensitelerde görülen lezyonlardaki FA ve MD değerlerini araştırmışlardır. 10 RRMS, 8 SPMS ve 18 sağlıklı gönüllü ile yapılan çalışmada lezyonlar T1 izointens, T1 hafif hipointens ve T1 belirgin hipointens olarak üç ana kategoriye ayrılmışlardır. En düşük FA ve en yüksek MD değerleri T1 belirgin hipointens lezyonlarda saptanmıştır. T1 izointens ve T1 belirgin hipointens lezyonlar arasında belirgin FA farkı izlenirken, T1 hafif hipointens ile anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm lezyon gruplarındaki MD değerleri, T1 AG' deki hipointensiteyle ters orantılı olarak korele bulunmuştur ancak FA ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışma, T1 hipointensitesi ile doku hasarı arasındaki ilişkide MD değerinin FA' dan daha sensitif olduğunu göstermiştir.

Bizim çalışmamızda, DTI ölçümlerinde hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla FA değerlerin düşük MD değerlerinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu farklılık MD değerlerinde daha belirgindir. FA değerleri ile EDSS arasında fark saptanmazken, özellikle derin gri cevherde daha belirgin olmak üzere MD değerleri ile EDSS arasında anlamlı korelasyon saptadık.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları da vardı. Öncelikle hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle bazı anatomik lokalizasyonlarda anlamlılığa çok yakın olmakla birlikte anlamlılık yakalanamadı. Ayrıca MS hastalarında lezyon yükü ile DTI parametrelerinde korelasyon bakılabildi.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonucunda MS hastalarında, kontrol grubuna göre gerek beyaz gerekse gri cevher volümlerinde azalma saptanmıştır. Ancak EDSS skorları arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

DTI inceleme ile FA ve MD değerleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda MD değerlerinin kontrol grubuna oranla arttığı; FA değerlerinin ise azaldığı tesbit edilmiştir. Ayrıca MS hasta grubunda FA ve MD değerleri EDSS ile karşılaştırılmış; ancak sadece derin gri cevher alanlarında MD değerlerinde EDSS ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

## 7. ÖZET

**Giriş:** MS’de gri ve beyaz cevher hasarını ve klinik ilişkisini saptamaya yönelik ve normal görünen beyaz cevherdeki patoloji erken dönemde saptamaya yönelik pek çok çalışma yapılmaktadır.

**Amaç:** Çalışmamızda konvansiyonel MRG yöntemleriyle saptanan MS plaklarının ve saptanamayan korpus kallozum genu, korpus ve splenium, forniks, pons, mezensefalon bilateral süperior longitudinal fasikül(SLF), inferior longitudinal fasikül(İFL), kortikospinal traktus(CST), uncinat fasikül(UF), prefrontal korteks, talamus, putamen, glabus pallidus, ve serebellum alanlarındaki patolojik değişiklikleri Difüzyon tensor görüntüleme (DTI) ve volümetrik MR görüntüleme gibi ileri MR teknikleriyle göstermeyi ve bununla ilişkili yapısal, fonksiyonel ve klinik hasar ilişkisini gösteren EDSS ile korelasyonu araştırmayı amaçladık.

**Metod:** Çalışmamıza 32 MS hastası ve demografik özellikleri benzer 24 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna 3 tesla difüzyon tensor MRG-traktografi ve volümetrik MR incelemeleri ile hasta grubuna rutin kranial MRG incelemesi yapılmıştır.

**Sonuçlar:** DTI-FT ölçümlerinde tüm MS hastalarında incelenen korpus kallozum genu, korpus ve splenium, forniks, pons, mezensefalon bilateral süperior longitudinal fasikül(SLF), inferior longitudinal fasikül(İFL), kortikospinal traktus(CST), uncinat fasikül(UF), prefrontal korteks, talamus, putamen, glabus pallidus, ve serebellumu alanlarında FA değerleri kontrol grubuna göre düşük saptanır iken MD değerleri aynı alanlarda kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur. Gri ve beyaz cevher volüm değeri açısından hasta grubu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

**Yorum:** DTI-traktografi ve volümetrik MR gibi konvansiyonel olmayan yeni MRG yöntemleri MS’de aksonal dejenerasyon tutulumunun değerlendirilmesinde önemli katkılar sağlayacaktır.

## 8. ABSTRACT

**Introduction:** In recent years, many researches have been performed in order to detect grey and white matter lesions and their correlation with clinical findings in MS.

**Aim:** To determine Diffusion Tensor Imaging (DTI) findings of MS plaques and disease burden on corpus callosum genu, body and splenium, fornix, pons, mesencephalon and bilateral superior longitudinal fasciculus, inferior longitudinal fasciculus, the corticospinal tract, uncinate fasciculus (UF), prefrontal cortex, thalamus, putamen, globus pallidus and cerebellum, to measure gray and white matter via volumetric analysis for interpretation of anatomical, functional data and clinical damage and to correlate these findings with EDSS.

**Methods:** 32 patients under observation of our MS polyclinic and 24 healthy control patients with same demographic characteristics were involved in our study. 3 Tesla Diffusion Tensor MRI - tractography and volumetric MRI were performed in each group and conventional MRI in MS group as well.

**Results:** In DTI-FT measurements of corpus callosum genu, body and splenium, fornix, pons, mesencephalon and bilateral superior longitudinal fasciculus, inferior longitudinal fasciculus, the corticospinal tract, uncinate fasciculus (UF), prefrontal cortex, thalamus, putamen, globus pallidus and cerebellum areas revealed that, FA values were decreased and MD values were increased in MS patients compared with that of healthy control group. Grey and white matter volume values were lower in MS patients group. Volumetric correlation was not found with EDSS in MS group.

**Conclusion:** Advanced MRG techniques as Diffusion Tensor MRI- tractography and volumetric imaging will make remarkable contributions to the evaluation of axonal degeneration in MS.

## 9. KAYNAKLAR

- 1) Altıntaş A. Multipl Sklerozun immunopatogenezi ve patolojisi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; **2**(2).
- 2) Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007; **17**(2):210-8.
- 3) Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009; **8**(3):280-91.
- 4) Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in clinical practice*. Fifth edition. Boston: Butterworth H; 2008; 1588-90.
- 5) Ebers GC, Paty DW. Natural history studies and applications to clinical trials. In: Paty DW, Ebers GC, eds. *Multiple sclerosis*. Philadelphia: FA Davis, 1997; 192–228.
- 6) Altıntaş ve ark. Multipl skleroz immunopatogenezi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008; **45** Özel Sayı: 10-4.
- 7) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M ve ark. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; **343**:938-52.
- 8) Yüceyar N, Sağduyu A. Multipl skleroz tanı kriterleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2009; **2**:22-29.
- 9) Y. Çelik ve arkadaşları, Aksel Siva ve Türk Multipl Skleroz Çalışma Grubu: Edirne şehir merkezinde MS prevalans çalışması. 39. Ulusal Nöroloji Kongresi program ve bildiri özet kitabı s: 248, 2003.
- 10) Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; **274**(1-2):45-7.
- 11) Stadelmann C, Brück W. Interplay between mechanisms of damage and repair in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; **255**(Suppl 1):12-8.
- 12) Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; **354**:942-955.

- 13) Bennett JL, Stüve O. Update on inflammation, neurodegeneration, and immunoregulation in multiple sclerosis: therapeutic implications. *Clinical Neuropharmacology* 2009; **32**(3):121-130.
- 14) Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; **7**:268–277.
- 15) Tunalı G. Multipl sklerozda tanı kriterleri. Multipl skleroz özel sayısı. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2004; **2**(3):161-209.
- 16) Traugott U, Reinherz EL, Raine CS. Multiple sclerosis: distribution of T cell subsets within active chronic lesions. *Science* 1983; **219**:308–310.
- 17) Hauser SL, Bhan AK, Gilles F, et al. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 1986; **19**:578–87.
- 18) Hohlfeld R, Wekerle H. Immunological update on multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2001; **14**:299–304.
- 19) Mustafa Tavşanlı, Ayşe Altıntaş. Multiple skleroz patogenezi ve yenilikler. *Klinik gelişim* 2010; **23**(1):61-64.
- 20) Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; **23**: 683–747.
- 21) Madsen LS, Andersson EC, Jansson L, et al. A humanized model for multiple sclerosis using HLA-DR2 and a human T-cell receptor. *Nat Genet* 1999; **23**:343–347.
- 22) Ge, Y., et al., Brain Atrophy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Longitudinal Quantitative Analysis1. *Radiology*, 2000. **214**(3): p. 665-670.
- 23) Fox, N.C., et al., Progressive cerebral atrophy in MS. *Neurology*, 2000. **54**(4): p. 807-812.
- 24) Kalkers, N.F., et al., Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Archives of neurology*, 2002. **59**(10): p. 1572.
- 25) Tievsky, A.L., T. Ptak, and J. Farkas, Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis

lesions. *American Journal of Neuroradiology*, 1999. 20(8): p. 1491-1499.

26) İdiman E. Multiple Sklerozun İmmünopatogenezi. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; 2(4).

27) Jiang H, Curan S, Ruiz-Vazquez E, et al. Regulatory CD8+ T cells fine tune the myelin basic protein reactive T cell receptor V beta repertoire during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**(14):8378-83.

28) Manavalan JS, Kim-Schulze S, Scotto L, et al. Alloantigen specific CD8+CD28-FOXP3+ T suppressor cells induce ILT3+ ILT4+ tolerogenic endothelial cells inhibiting alloreactivity. *Int Immunol* 2004; **16**(8):1055-68.

29) Yaldizli, A., et al., Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients. *Journal of neurology*, 2010. **257**(8): p. 1256-1264..

30) Figueira, F.F., et al., Corpus callosum index: a practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*, 2007. **65**(4A): p. 931-5.

31) Ge, Y., et al., Brain Atrophy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Longitudinal Quantitative Analysis1. *Radiology*, 2000. **214**(3): p. 665-670.

32) Bammer, R., et al., Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis. *Magnetic resonance in medicine*, 2000. **44**(4): p. 583-591.

33) Filippi, M., et al., Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology*, 2001. **56**(3): p. 304-311.

34) Castriota-Scanderbeg, A., et al., Coefficient Dav is more sensitive than fractional anisotropy in monitoring progression of irreversible tissue damage in focal nonactive multiple sclerosis lesions. *American Journal of Neuroradiology*, 2003. 24(4): p. 663-670.

35) Nucifora, P.G.P., et al., Diffusion-Tensor MR Imaging and Tractography: Exploring Brain Microstructure and Connectivity1. *Radiology*, 2007. **245**(2): p. 367-384.

36) Esiri MM. Immunoglobulin-containing cells in multiple-sclerosis plaques. *Lancet* 1977; **2**:478.



- 37) Pender MP. Multiple sclerosis. *Medical Journal of Australia*, 2000; **172**(5):556-562.
- 38) Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, et al. Multiple Sclerosis. *Immunological Reviews* 2005; **204**:208-231.
- 39) Ascherio A, Munger K. Epidemiology of multiple sclerosis: From risk factors to prevention. *Seminars in Neurology* 2008; **28**(1):17-28.
- 40) Acheson ED, Bachrach CA, Wright FM. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatr Scand* 1960; **35**(Suppl): 132–147.
- 41) Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr Opin Neurol* 2006; **19**(3):248-254
- 42) Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; **62**:60-65.
- 43) van der Mei IA, Ponsonby AL, Blizzard L, et al. Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation. *Neuroepidemiology* 2001; **20**:168–174.
- 44) Kurtzke JF. On the fine structure of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1967; **43**:257- 282.
- 45) Lewis P. Rowland Timothy A. Pedley. *Merritt's Neurology*. Twenty edition. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2010; 903-918.
- 46) Lucchinetti CF, Bruck W, Parisi J et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; **47**:707-717.
- 47) Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; **7**:115-121.
- 48) Lucchinetti C, Bruck W, Noseworthy J. Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging, and treatment. *Current Opinion in Neurology* 2001; **14**(3):259-269.
- 49) Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2005; **23**:77-105.

- 50) Bjartmar, C, Wujek, JR, and Trapp, BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *Journal of Neurological Sciences* 2006; **206**:165–171.
- 51) Van Waesberghe, JH, et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Annals of Neurology* 1999; **46**:747–754.
- 52) Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; **123**:1174-83.
- 53) Smith KH, Kapoor R, Hall SM ve ark. Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Ann Neurol.* 2001; **49**:470-6.
- 54) Neuman H. Molecular mechanisms of axonal damage in inflammatory central nervous system diseases. *Curr Opin Neurol.* 2003; **16**:267-73.
- 55) Sadatipour BT, Greer JM, Pender MP. Increased circulating antiganglioside antibodies in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1998; **44**:980-3.
- 56) Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, Linington C, Schmidbauer M, Lassmann H. Multiple sclerosis and chronic autoimmuneencephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *American Journal of Pathology.* 2000 Jul; **157**(1):267-76.
- 57) Pittock S, Lucchinetti C. The pathology of MS. New insights and potential clinical applications. *The Neurologist* 2007; **13**: 45-56.
- 58) Evangelou N, Esiri NM, Smith S, et al. Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; **47**:391-5.
- 59) Suhy J, Rooney WD, Goodkin DE. IH MRSI comparison of white matter and lesions in primary progressive and relapsing-remitting MS. *Multiple sclerosis* 2000; **6**:148-55.
- 60) Filippi M, Campi A, Martinelli V, et al. A brain MRI study of different types of chronic progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995; **91**:231-3.

- 61) Anik Y, Demirci A, Efendi H, Bulut SS, Celebi I, Komsuoglu S. Evaluation of normal appearing white matter in multiple sclerosis: comparison of diffusion magnetic resonance, magnetization transfer imaging and multivoxel magnetic resonance spectroscopy findings with expanded disability status scale. *Clin Neuroradiol* 2011 Nov; **21**(4):207-15.
- 62) Cifelli A, Arridge M, Jezzard P ve ark. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; **52**:650-3.
- 63) Peterson JW, Trapp BD. Neuropathobiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; **23**: 107-29.
- 64) Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2012; **11**:1082-92.
- 65) Geurts JJ, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; **7**:41–51.
- 66) Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; **128**:2705–12.
- 67) Gilmore CP, Donaldson I, Bo L, et al. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**:182–87.
- 68) Vercellino M, Plano F, Votta B, et al. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; **64**:1101–07.
- 69) Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J, et al. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2007; **17**:38–44.
- 70) Geurts JJ, Bo L, Roosendaal SD, et al. Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; **66**:819–27.
- 71) Huitinga I, De Groot CJ, van der Valk P, et al. Hypothalamic lesions in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; **60**:1208–18.
- 72) Gilmore CP, Bo L, Owens T, et al. Spinal cord gray matter demyelination in multiple sclerosis-a novel pattern of residual plaque morphology. *Brain Pathol* 2006; **16**:202–08.

- 73) Stadelmann C, Albert M, Wegner C, Brück W. Cortical pathology in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2004; **21**:229-234.
- 74) Bö L, Geurts JJ, van der Valk P, Polman C, Barkhof F. Lack of correlation between cortical demyelination and white matter pathologic changes in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007; **64**:76–80.
- 75) Bö L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mörk SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; **62**:723–32.
- 76) Bö L, Vedeler CA, Nyland H, Trapp BD, Mörk SJ. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult Scler* 2003; **9**:323–31.
- 77) Brink BP, Veerhuis R, Breij EC, et al. The pathology of multiple sclerosis is location-dependent: no significant complement activation is detected in purely cortical lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; **64**:147–55.
- 78) Van Horssen J, Brink BP, de Vries HE, van der Valk P, Bö L. The blood-brain barrier in cortical multiple sclerosis lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; **66**:321–28.
- 79) Peterson JW, Bo L, Mork S ve ark. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001; **50**:389-400.
- 80) Wegner C, Esiri MM, Chance SA, Palace J, Matthews PM. Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; **67**:960–67.
- 81) Sailer M, Fischl B, Salat D, et al. Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain* 2003; **126**:1734–44.
- 82) De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 2003; **60**:1157–62.
- 83) Chen JT, Narayanan S, Collins DL, et al. Relating neocortical pathology to disability progression in multiple sclerosis using MRI. *Neuroimage* 2004; **23**:1168–75.

- 84) Prinster A, Quarantelli M, Oreffi ce G, et al. Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Neuroimage* 2006; **29**:859–67.
- 85) Sepulcre J, Sastre-Garriga J, Cercignani M, et al. Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol* 2006; **63**:1175–80.
- 86) Audoin B, Davies GR, Finisku L, et al. Localization of grey matter atrophy in early RRMS: a longitudinal study. *J Neurol* 2006; **253**:1495–501.
- 87) Lewis P. Rowland. *Merritt's Neurology*. In: James R. Miller (eds), Multiple sclerosis (10th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, pp. 773-92.
- 88) W. Ian McDonald, John H. Noseworthy. Multiple Sclerosis 2. In: Roland Martin, Claudia F. Lucchinetti, W. Brück, (eds). *Immunology, Pathology and Pathogenesis* (First ed) Butterworth-Heinemann, Philadelphia 2003, pp.33-113.
- 89) Fred D. Lublin, MD, and Stephen C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*. 1996 Apr; **46**(4):907-11.
- 90) Miller A, Bourdette D. Chen J . Multiple sclerosis. *Continuum* 1999; **5**:7-185
- 91) Ropper AH, Brown RH. *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 8nd ed. USA: Mc Graw-Hill. 2005; 771.
- 92) Gilroy J. Multipl Skleroz. Karabudak R, Türkçe ed. *Temel Nöroloji*. 3.baskı, Ankara: Güneş yayınevi; 2002; 199-219.
- 93) Thompson AJ, Polman CH, Miller DH. Primer progressif multiple sclerosis. *Brain* 1997; **120**: 1085-1096.
- 94) İdiman E.: Demyelinizan hastalıklar : Oğul E. (Ed), *Klinik Nöroloji*, Nobel-Günes Yayınevi, Bursa; 2002; 159-185.
- 95) Olek MJ, Dawson DM. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: Bradley WG ed. *Neurology in clinical practice* 4th edition Elsevier Inc: Philadelphia; 2004. pp. 1631–1638
- 96) Miller AE. Clinical features. Cook SD, ed. *Handbook of multiple sclerosis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001; 231–232.
- 97) Paty DW, Ebers GC. Multiple Sclerosis. *Contemporary Neurology Series* 1998; **50**:Chapter 4 - Diagnosis

- 98) Thomson AJ Symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1998; **11**:305-9.
- 99) Adams RD, Victor M, Ropper AH, Principles of Neurology,6th edition. Mc Graw, New York, 1997. Andersson PB, Waubant E, Gee L, Goodkin DE. Multiple sclerosis that is prog ressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neu rol* 1999; **56**(9):1138-42.
- 100) Bitsch A, Briick W.: MRI pathological correlates in MS. MS Forum The International MS Journal volume 8 Number 3 January 2002; 89-95.
- 101) Bir LS, multiple skleroz: doğal seyir ve prognoz, *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; **2**(2).
- 102) Filiz K. Multiple sklerozun klinik varyantları. *Arşiv* 2006; **15**:418-28.
- 103) Çelik Y. Multipl sklerozda ayırıcı tanı. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; **2**(2).
- 104) Murthy SN, Faden HS, Cohen ME et al. Disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002; 110-21.
- 105) Wood DD, BilbaoJM, O'Connors P, et al. Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature miyelin basic protein. *Annals ofNeurology* 1996; **40**:18-24.
- 106) Chaodong W, Zhang KN, Wu XM, Gang H, Xie XF, Qu XH, et al. Balo's disease showing benign clinical course and co-existence with multiple sclerosis-like lesionsin Chinese. *Multiple Sclerosis* 2008; **14**:418-24.
- 107) Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, Parisi JE, Scheithauer BW, Weigand S, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain* 2008; **131**:1759-75.
- 108) Ragel BT, Fassett DR, Baringer JR, Browd SR, Dailey AT. Decompressive hemicraniectomy for tumefactive demyelination with transtentorial herniation: Observation. *Surg Neurol* 2006; **65**:582-3.
- 109) Dagher AP, Smirniotopoulos J. Tumefactive demyelinating lesions. *Neuroradiology* 1996; **38**:560-5.

- 110) Malhotra HS, Jain KK, Agarwal A, Singh MK, Yadav SK, Husain M, et al. Characterization of tumefactive demyelinating lesions using MR imaging and in-vivo proton MR spectroscopy. *Mult Scler* 2009; **15**:193-203.
- 111) R, Kremenchutzky M, Rice GPA: The naturel history of multiple sclerosis. In: Freedman MS ed. *Multiple sclerosis and demyelinating diseases. Avences in Neurology Volume 98*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins:2006;p.1-15.
- 112) McDonald IR, Compston A. The symptoms and sings of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald IR, eds. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier. 2006; 183-269.
- 113) Traboulsee A, Dehmeshki J, Peters KR, Griffin CM, Brex PA, Silver N, et al. Disability in multiple sclerosis is related to normal appearing brain tissue MTR histogram abnormalities. *Mult Scler* 2003; **9**(6):566-73.
- 114) Clanet M. MS Forum. The symptoms of multiple sclerosis and their management proceedings of the MS Forum-Modern Management Workshop. 1994; 12-13.
- 115) The Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis. Final optic neuritis treatment trial follow-up. *Archives of Neurology* 2008; **65**:727–32.
- 116) Boz C. multiple sklerozda klinik bulgular ve semptomlar. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009; **2**(2):9-14.
- 117) Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2004; **2**:237-43.
- 118) Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler* 2006; **12**(2):209-14.
- 119) Stenager E, Stenager EN, Jensen K. Sexual function in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Ital J Neurol sci* 1996; **17**(1):67-9.
- 120) Hutchinson M, Stack J, Buckley P: Bipolar affective disorder prior to the onset of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1993; **88**:388.

- 121) Flensner, Christina A, Soderhamn O. Lived experience of MS related fatigue a phenomenological interview study. *International Journal of Nursing Studies* 2003; **40**:707-717.
- 122) Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007; **14**:919–927
- 123) Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. *Multiple sclerosis in clinical practice*. UK: Martin Dunitz press, 2003; 31-35.
- 124) Rose MR, Ball JA, Thompson PD.: Magnetic resonance imaging in tonic spasm of multiple sclerosis. *J Neuro*; 1993; 1241:115.
- 125) Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA and Krupp LB. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option. *CNS Drugs* 2008; **22**(2):87-97.
- 126) Christodolou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE, Krupp LB. Effects of donepezil on memory and cognition in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; **245**(1-2) 127-36.
- 127) Bilgiç B. Farklı beyin hastalıklarında bellek bozuklukları. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Bellek Bozuklukları Özel Sayısı* 2007; (3):58.
- 128) Chiaravalloti ND, Deluca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; **7**(12):1139-1151.
- 129) Winkelmann A, Engel C, Apel A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; **255**(2):309-310.
- 130) Mathiesen HK, Jonsson A, Tscherning T, Hanson LG, Andresen J, Blinkenberg M, et al. Correlation of global N-Acetyl Aspartate with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Arc Neurol* 2006; **63**:533-6.
- 131) Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; **122**:17-26.
- 132) Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Kolson DL, McGowan JC. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR* 2001; **22**:470-5.



- 133) Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; **63**:89-93.
- 134) Dalton CM, Chard DT, Davies GR. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* 2004; **127**:1101-1107.
- 135) Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, et al. Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **68**:157-61.
- 136) Lumsden CE. The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology*, vol. 9. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Amsterdam: Elsevier, 1970; 217–309.
- 137) Wegner C, Matthews PM. A new view of the cortex, new insights into multiple sclerosis. *Brain* 2003; **126**:1719–21.
- 138) Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007; **64**:1157–61.
- 139) Vrenken H, Geurts JJ, Knol DL, et al. Whole-brain T1 mapping in multiple sclerosis: global changes of normal-appearing gray and white matter. *Radiology* 2006; **240**:811–20.
- 140) Charil A, Dagher A, Lerch JP, et al. Focal cortical atrophy in multiple sclerosis: relation to lesion load and disability. *Neuroimage* 2007; **34**:509–17.
- 141) Benedict RH, Cookfair D, Gavett R et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006; **12**:549-58.
- 142) Thornton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: A quantitative review. *Neuropsychology* 1997; **11**:357-66.
- 143) Tuncer N. Multipl sklerozlu olgularda kognitif fonksiyon bozuklukları. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; **26**:559-564
- 144) Lynch, SG, Parmenter, BA, Denney, DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; **11**:469–476.

- 145) Lebrun C, Blanc F, Brassat D et al. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler* 2010; **16**:919-25.
- 146) Schultheis M, Gray E, DeLuca J. The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; **56**:1089-1094.
- 147) Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Gallo P. Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2011 Mar; **11**(3):425-32.
- 148) Tekok-Kilic A, Benedict RH, Weinstock-Guttman B et al. Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007; **36**(4),1294–1300.
- 149) Morgen K, Sammer G, Courtney SM et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing–remitting MS. *Neuroimage* 2006; **30**(3), 891–898.
- 150) Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; **80**(2), 201–206.
- 151) Schumacher GA, Beebe G, Kubler RF et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of New York Academy of Science* 1965; **122**:522-68.)
- 152) Poser C, Paty D, Scheinberg L, McDonald W, David F, Ebers G et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 1983; **13**:227-31.
- 153) Charles M. Poser, Vesna V. Brinar, Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2004; **106**:147–158
- 154) Mc Donald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2001; **50**:121-127
- 155) Swanton JK, Rovira A, Tintore M. Criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurology* 2007; **6**(8);67-86).

- 156) Polman CH, Reingold SC, Banwell B. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria, *Ann Neurology* 2011; **69**:292–302
- 157) Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis*. *Neurology*, 1983. **33**(11): p. 1444-1444.
- 158) Filippi M, et al., *MR Imaging in White Matter Diseases of Brain and Spinal Cord*, 2005, Springer: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- 159) Adams, C.W.M., et al., Periventricular lesions in multiple sclerosis: their perivenous origin and relationship to granular ependymitis. *Neuropathology and applied neurobiology*, 1987. **13**(2): p. 141-152.
- 160) Paolillo, A., et al., Fast spin echo and fast fluid attenuated inversion recovery sequences in multiple sclerosis]. *La Radiologia medica*, 1997. **93**(6): p. 686.
- 161) Arnold, D.L., et al., Proton MR spectroscopy in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*, 2000. **10**(4): p. 789-98 ,ix-x.
- 162) Truyen, L., et al., *Accumulation of hypointense lesions (" black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis*. *Neurology*, 1996. **47**(6): p. 1469-1476.
- 163) Keiper, M.D., et al., MR identification of white matter abnormalities in multiple sclerosis: a comparison between 1.5 T and 4 T. *American Journal of Neuroradiology*, 1998. **19**(8): p. 1489-1493.
- 164) Wolansky, L.J., et al., *Triple-dose versus single-dose gadoteridol in multiple sclerosis patients*. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*, 1994. **4**(3): p. 141.
- Wolansky, L.J., et al., *Triple-dose versus single-dose gadoteridol in multiple sclerosis patients*. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*, 1994. **4**(3): p. 141.
- 165) Sardanelli, F., et al., *Three subsequent single doses of gadolinium chelate for brain MR imaging in multiple sclerosis*. *American Journal of Neuroradiology*, 2003. **24**(4): p. 658-662.
- 166) Ge, Y., *Multiple sclerosis: the role of MR imaging*. *American Journal of Neuroradiology*, 2006. **27**(6): p. 1165-1176.

- 167) McFarland, H.F., et al., *MRI studies of multiple sclerosis: implications for the natural history of the disease and for monitoring effectiveness of experimental therapies*. Multiple Sclerosis, 1996. **2**(4): p. 198.
- 168) Miki, Y., et al., *Computer-assisted quantitation of enhancing lesions in multiple sclerosis: correlation with clinical classification*. American Journal of Neuroradiology, 1997. **18**(4): p. 705-710.
- 169) Filippi, M., et al., *Quantitative assessment of magnetic resonance imaging lesion load in multiple sclerosis*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1998. **64**: p. S88
- 170) Kalkers, N.F., et al., *Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype*. Archives of neurology, 2002. **59**(10): p. 1572.
- 171) Miller, D.H., et al., *Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance*. Brain, 2002. **125**(8): p. 1676.
- 172) Le Bihan, D., et al., *MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders*. Radiology, 1986. **161**(2): p. 401-407.
- 173) Anik Y, *Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) ve Nöroşirürjide Kullanım*. Sinir sistemi Cerrahisi Dergisi, 2010. **3**(2): p. 49-60.
- 174) Nucifora, P.G.P., et al., *Diffusion-Tensor MR Imaging and Tractography: Exploring Brain Microstructure and Connectivity1*. Radiology, 2007. **245**(2): p. 367-384.
- 175) Lu, S., et al., *Diffusion-Tensor MR Imaging of Intracranial Neoplasia and Associated Peritumoral Edema: Introduction of the Tumor Infiltration Index1*. Radiology, 2004. **232**(1): p. 221-228.
- 176) Filippi, M. and M. Inglese, *Overview of diffusion-weighted magnetic resonance studies in multiple sclerosis*. Journal of the neurological sciences, 2001. **186**: p. S37-S43.
- 177) Bammer, R., et al., *Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis*. Magnetic resonance in medicine, 2000. **44**(4): p. 583-591.

- 178) Miller, D.H., et al., *Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis*. Annals of neurology, 1996. **39**(1): p. 6-16.
- 179) Cercignani, M., et al., Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2001. **70**(3): p. 311.
- 180) Rovaris, M., et al., Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. Journal of the neurological sciences, 2002. **195**(2): p. 103-109.
181. Trapp, B.D., et al., *Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(5): p. 278-285.