T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA KOGNİTİF ETKİLENMENİN KONVANSİYONEL MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE DİFÜZYON TENSÖR-FİBER TRAKTOGRAFİ İLE ARAŞTIRILMASI

Dr. Özden OBUZ

Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

2010

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA KOGNİTİF ETKİLENMENİN KONVANSİYONEL MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE DİFÜZYON TENSÖR-FİBER TRAKTOGRAFİ İLE ARAŞTIRILMASI

Dr. Özden OBUZ

Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Tez danışmanı
Prof. Dr. Hüsnü EFENDİ
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Sezer KOMSUOĞLU

2010

ETİK KURUL ONAY
2009/94 İAEK 12/16

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, yoğun iş temposu arasında paylaştığımız her anda, bizi bilgi ve deneyimlerinden faydalandıran değerli hocam Prof. Dr. Sezer Ş. Komsuoğlu'na,

Tezimi hazırlamamda bana her zaman yardımcı olan, ihtisas sürem içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Hüsnü Efendi'ye,

Büyük bir saygı ve yanında içten bir sevgi beslediğim değerli hocalarım Doç. Dr. Macit Selekler ve Doç. Dr. Pervin İşeri'ye,

Tezimin temelini oluşturan radyolojik incelemelerde bana her zaman içtenlikle yardım eden sevgili hocam Doç. Dr. Yonca Anık'a,

Kognitif değerlendirmelerde yardımları için sevgili arkadaşım Uzm.Psik.Gökçen Gökçe'ye, birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, servis hemşilerine ve tüm Nöroloji kliniği çalışanlarına,

Bu aşamalarda bana manevi desteklerini hiç esirgemeyen, varlıklarıyla beni onurlandıran sevgili eşime, aileme ve küçük kızım ADA' ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özden Obuz

KISALTMALAR

(MS)	Multipl skleroz
(KIS)	Klinik izole sendrom
(MRG)	Magnetik rezonans görüntüleme
(DTI-FT)	Difüzyon tensor görüntüleme-fiber traktografi
(SSS)	Santral sinir sistemi
(MBP)	Myelin basic protein
(PLP)	Proteolipid protein
(MOG)	Myelin oligodentrosit glikoprotein
(APC)	Antijen sunan hücre
(KBB)	Kan beyin bariyeri
(MHC)	Major histocompatibility complex
(NGBC)	Normal görünümlü beyaz cevher
(OG)	Oligodendrosit
(RRMS)	Relapsing remitting multipl skleroz
(Gd)	Gadolinyum
(SPMS)	Sekonder progresif multipl skleroz
(PPMS)	Primer progresif multipl skleroz
(PRMS)	Progresif remitting multipl skleroz
(EDSS)	Expended disability status scale
(ADEM)	Akut demiyelinizan ensefalomiyelit
(NMO)	Nöromiyelitis optika
(AQP4)	Aquaporin 4 antikoru
(INO)	İnternükleer oftalmopleji
(BOS)	Beyin omurilik sıvısı
(VEP)	Görsel uyarılmış potansiyel
(FLAIR)	Fluıd attenuated inversion recovery
(MTI)	Magnetizasyon transfer görüntüleme
(DWI)	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
(MRS)	Magnetik rezonans spektroskopi
(NAA)	N-Asetil aspartik asit

(FA)	Fraksiyonal anizotropi
(KST)	Kortikospinal trakt
(MSFC)	Multiple sclerosis functional composite
(PASAT)	Paced Auditory Serial Addition Test
(WCST)	Wisconsan kart eşleme testi
(WMS)	Wechsler bellek testi
(SLF)	Superior longitudinal fasikül
(ILF)	Inferior longitudinal fasikül
(UF)	Unsinat fasikül
(KK)	Korpus kallosum
(ADC)	Apparent diffusion coefficient

TABLOLAR DİZİNİ **Sayfa**

Tablo 1: Nöromiyelitis Optica tanı kriterleri 8
Tablo 2: Schumacher tanı kriterleri 16
Tablo 3: Poser tanı kriterleri 17
Tablo 4: McDonald Tanı Kriterleri 2001 ve 2005 18
Tablo 5: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001 ve 2005) 19
Tablo 6: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (Swanton 2007) 20
Tablo 7: Magnetik rezonans sekans ve çekim parametreleri I 35
Tablo 8: Magnetik rezonans sekans ve çekim parametreleri II 35
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı 37
Tablo 10: Hasta ve kontrol grubu yaş ve eğitim yılı ortalaması 37
Tablo 11: Hasta grubunda hastalık süresi ve EDSS ortalamaları 37
Tablo 12: Sözel bellek süreçleri testleri 38
Tablo 13: Görsel bellek testleri 38
Tablo 14: Mantıksal bellek testleri 39
Tablo 15: WCST 39
Tablo 16: Stroop testi 40
Tablo 17: Diğer kognitif testler 40
Tablo 18: MSFC alt test ve toplam MSFC ortalama değerleri 41
Tablo 19: Hastalık süresi ile EDSS ve MSFC karşılaştırması 41
Tablo 20: EDSS ile MSFC karşılaştırması 41
Tablo 21: Kognitif testler ile EDSS ve hastalık süresi karşılaştırması 42
Tablo 22: Traktografi bulgularının hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması 43
Tablo 23: T1 ve T2 lezyon yükü ile PASAT ve EDSS karşılaştırması 44
Tablo 24: Wisconsan kart eşleme testi ile frontal lezyon yükü ilişkisi 44
Tablo 25: Stroop ile frontal lezyon yükü karşılaştırması 45
Tablo 26: Sayı menzili ile frontal ve toplam lezyon volümleri arasındaki ilişki 45

Tablo 27: PASAT- SLF traktografi bulguları ilişkisi 46
Tablo 28: Nörokognitif testler ile toplam T1 T2 lezyon volümü ilişkisi 46
Tablo 29: KK traktografi bulguları ve volümü ile EDSS
MSFC karşılaştırması 47
Tablo 30:Vizyospasyal işlevler-SLF 47
Tablo 31: Görsel bellek-ILF 48

ŞEKİLLER DİZİNİ **Sayfa**

Şekil1: Korpus kallosum renkli FA haritası 31
Şekil2: Kortikospinal traktus renkli FA haritası 32
Şekil 3: Kortikospinal traktus 3D T1 görüntüsü 32
Şekil 4: İnferior longitudinal fasikül 3D T1 görüntüsü 33
Şekil 5: Süperior longitudinal fasikül 3D T1 görüntüsü 33
Şekil 6: Unsinat fasikül 3D T1 görüntüsü 34
Şekil 7: Unsinat fasikül renkli FA haritası 34

İÇİNDEKİLER:

Sayfa

1. Amaç ve kapsam 1
2. Genel bilgiler 2

MS patofizyolojisi 2
MS' de klinik seyir 6
MS' de semptom ve bulgular 10
MS de kognitif disfonksiyon 14
Tanı 16
MS ve difüzyon tensör fiber traktografi 23

3. Gereç ve Yöntem 25
İstatistiksel analiz 36
4. Bulgular 37
5. Tartışma 49
6. Sonuçlar ve Öneriler 59
7. Özet 61
8. Abstract 62
9. Kaynaklar 63

1. AMAÇ VE KAPSAM

Multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde özürlülüğe yol açan en önemli hastalıklardan birisidir. Tanısı sıklıkla 20-50 yaş arasında konulur ve kadınlar erkeklere göre bu hastalıktan 2-3 kat daha fazla etkilenirler (1).

MS hastalarının %30-70'inde kognitif disfonksiyona rastlanabilir (2,3,4). Kognitif yıkımın paterni homojen olmadığı gibi, yıkımın patofizyolojisi de net değildir (2,5). Kognitif yıkım MS in erken evrelerinde başlayabildiği gibi klinik izole sendromda (KIS) da izlenebilir (4,6,7,8).

Kognitif fonksiyon bozukluğu, fiziksel işlevi etkilemeyen beyin bölgelerine olan hasarı yansıtır ve böylece, rutin nörolojik muayene ile tespit edilemez. Geleneksel olarak, kognitif fonksiyon muayenesi klasik klinik değerlendirmeye dahil edilmez, bu nedenle de MS de birçok kognitif hasar tanı konulmadan atlanır. Halbuki hiçbir semptomatik yakınması olmayan hastada bile kognitif bozukluk önemli bir bulgudur (7).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) MS için halen hastalığın tanı ve takibinde en önemli değerlendirme aracıdır. MRG ile saptanan lezyonların zaman ve alan içerisinde dağılımının gösterilmesi MS tanısında önemlidir (1).

Kognitif süreçler ile MRG bulguları arasındaki bağıntı ise son zamanlarda üzerinde özellikle durulan bir konudur. Özürlülük ile MRG lezyon yükü arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan bir çok yayın varken bununla nörokognitif süreçler arasındaki ilişkiye dair çalışmalar sınırlıdır. Multiple sklerozda günümüzde kullanımına yeni başlanan Difüzyon tensor görüntüleme-fiber traktografi (DTI-FT) in vivo olarak beyaz madde liflerinin içeriğini ve oryantasyonunu gösteren yeni bir metottur (9,10,11,12,13).

Biz de bu çalışmamızda MS hasta grubunda kognitif yıkımı ve fiziksel özürlülüğü belirleyip, bunun konvansiyonel MRG bulguları ve difüzyon tensör görüntüleme bulguları ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

Multipl skleroz, santral sinir sisteminin (SSS) ön planda beyaz cevher olmak üzere derin gri cevher ve korteksi etkileyen, fokal demiyelinizan plak lezyonlarla karakterize, ataklar halinde gelen ve/veya ilerleyici özellikte olabilen kronik inflamatuar bir hastalığıdır (14). Multipl skleroz; içinde akut dissemine ensefalomiyelit, nöromiyelitis optica ve Balo'nun konsantrik sklerozu gibi hastalıkların da olduğu santral sinir sisteminin inflamatuar demiyelinizan hastalık spektrumu içinde yer alır (15). MS genç erişkin hastalığıdır. Ortalama başlangıç yaşı 25 dir. Pik yaptığı yaşlar ise 23-30 yaşlarıdır (16). %70 hastada 20-40 yaşları arasında izlenir. Kadınlarda daha sık görülüp kadın/erkek oranı 1.1-2.8/1 arasında değişmektedir. Hastaların %90'dan fazlası beyaz ırktandır (17).

MS in patofizyolojisi; hasar ve tamir mekanizmalarının bir arada işlediği dinamik bir süreçtir. Üç farklı fazı vardır: İnflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal hasar. Aksonal hasarlanma, kalıcı özürlülükten sorumlu tutulmaktadır (18,19).

2.1. MS Patofizyolojisi

2.1.1. İnflamasyon

MS öncelikli olarak myelin basic protein (MBP), proteolipid protein (PLP), myelin oligodentrosit glikoprotein (MOG), gibi miyelin antijenlerine spesifik T hücre bağımlı bir inflamatuar hastalıktır. Bu hücreler öncelikle aktive olurlar ve daha sonra da SSS içerisine girerler. SSS'ye giren CD4 T hücreler, antijen sunucu hücrelerin (APC) yüzeyinde bulunan self antijenlerle karşılaşınca lokal olarak aktive olurlar ve farklı sitokin profili ve etki mekanizmalarına sahip olan Th1 ve Th2 hücrelerine dönüşürler (20).

TH1 hücreler IL-2, TNF ve INF- gama gibi proinflamatuar sitokinler üretirler. Bu sitokinler antijen sunan hücreleri (APC) aktive edip, Th1 differansiasyonunu arttırır ve TH2 differansiyasyonunu azaltırlar. Buna karşın, TH 2 ler IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi antiinflamatuar sitokinler üretirler. Bu sitokinler humoral immuniteyi düzenleyip, lokal inflamasyonu azaltırlar, Th2 differansiyasyonunu

arrttırır ve Th1 differansiyasyonunu da azaltırlar. MS deki bu inflamasyon kendi kendine aşırı aktif TH1 hücre aktivitesine bağlı olarak oluşur. Önceden var olmayan bu otoaktivite SSS dışındaki süperantijenler ve yabancı proteinlere bağlıdır. Periferde aktive olmuş olan hücreler değişik aşamalardan sonra kan beyin bariyerini geçerler ve SSS içinde reaktive olurlar (21).

MS de kan beyin bariyerinin (KBB) bozulduğu uzun süredir bilinen bir gerçektir. Patolojik incelemelerde patern ne olursa olsun değişmez bir bulgu olarak lezyon merkezinde vasküler yapının bulunması bunu desteklemektedir. KBB nin normal görünümlü beyaz cevherde (NGBC) de bozulmuş olduğu gösterilmiş ve etkinin NGBC de de izlenecek olan demiyelizan sürece katkısı olduğu bunu başlatabildiği çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (22).

2.1.1.1. Kan beyin bariyeri

KBB santral sinir sistemi (SSS) ile sistemik dolaşımı birbirinden ayıran hem fiziksel hem de metabolik bir bariyerdir. Optimal nöronal aktivite için eşit ve stabil bir çevre sağlar (23). KBB beyin ve spinal kord kapillerlerini saran endotelyal hücrelerden meydana gelir. Aynı zamanda bu endotelyal hücreler, kas hücreleri, perisitler, mikroglialar ve astrosistler gibi çeşitli hücrelerle de iletişim halindedirler (23,24).

Aktive lenfositler ortamda IL-12 varlığı ile klonal expansiyona uğrarlar ve adezyon moleküllerindeki artış ile KBB'ini yıkarlar ve SSS'ne girerler. Burada da antijen sunan hücreler ile aktiviteleri artar. Bu arada ortamda artan sitokin düzeyleri lenf nodlarında antijen sunma görevi olan dendritik hücre yüzeylerindeki MCH moleküllerinde artışa neden olur (24).

CD 8 T hücreleri MHC class I ile sunulan antijenleri tanırken CD 4 T hücreleri MHC class II molekülüne bağlanan antijenleri tanır ve klonal çoğalma gerçekleşir. Aktive T hücreleri böylece lezyona infiltre olurlar (24).

B hücre cevapları da aynı şekilde lenf nodlarında başlatılır. B hücre aktivasyonu ve çoğalması aktive T hücreleri ile olur. Aktive B hücreleri KBB ni geçer ve lezyona infiltre olurlar (25).

2.1.2. Demiyelinizasyon

MS de izlenen demiyelinizasyon iki nedenden kaynaklanabilir. Birinci neden inflamasyon hücrelerinin oluşturduğu direkt hasarlanma, ikincisi ise inflamasyonun yarattığı ortamın sebep olduğu indirekt hasarlanmadır. Nöroimmünolojik çalışmalar göstermiştir ki; inflamatuar demiyelinizan lezyonlar çok çeşitli immun mekanizmalarla oluşturulabilir. Bunun da en güzel kanıtı tüm bu bileşenlerin aktif MS plaklarında gösterilebilmesidir (25). İmmun mekanizmaların aynı hasta için homojen karakter gösterdiği otopsi çalışmaları ile gösterilmiştir. İmmun mekanizmalar hastalar arasında ise heterojen karakter göstermektedirler. Bir hastanın demiyelinizan lezyonunda sadece T hücreler ve makrofajlar hakimken bir başka hastanınkinde immunglobulin ve kompleman hakimiyeti izlenebilir (26).

Lezyonların büyük bir kısmında T lenfosit ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar reaksiyon saptanmasına rağmen, oldukça farklı miyelin yıkım paternleri gözlenmiştir. Bu bulgulara göre, MS'de dört farklı immünopatolojik patern tanımlanmıştır (26).

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

Patern I ve II, aktif demiyelinizasyon; T lenfositlerin dominant olduğu inflamatuvar reaksiyon ile birliktedir. Aynı zamanda, miyelin yıkım ürünlerini taşıyan ve tüm miyelin komponentlerine reaktif olan makrofajlar da olaya etki etmektedir. Demiyelinize plak merkezinde küçük ven yada 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 immünglobulinlerin (temel olarak Ig G) ve kompleman C9 neo antijeninin saptanmasıdır (26,27).

Patern III, patern I ve II'den temel olarak farklı özellikler taşımaktadır. İnflamatuvar infiltrat açısından 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. Aktif lezyonun sınırları düzensizdir (26,27).

Patern IV, inflamatuvar infiltratlar açısından diğer paternlere benzemekle beraber, aktif miyelin yıkımına komşu bölgelerde (peri-plak ak maddede) küçük halkasal alanda da OG ölümü görülmektedir (26,27,28).

MS lezyonlarında demiyelinizasyonla beraber remiyelinizasyon da izlenebilir fakat yeni oluşan myelin eskisine göre her zaman daha incedir (29).

MS da inflamasyon demiyelinizan plağa sınırlı değildir. SSS inflamasyondan alansal olarak daha yaygın etkilenir. İnflamatuar infiltratlar periplak beyaz cevherde olduğu gibi lezyondan çok uzaktaki beyaz ve gri cevherde de saptanır. Yani fokal demiyelinizasyonun yanısıra, normal görünen ak maddede de diffüz-global hasar gözlenebilir. Bu bulgu nöroradyolojik çalışmalarla da desteklenir. Normal görünen ak madde patolojisi; diffüz T hücre infiltrasyonu, gliozis, mikroglial aktivasyon, diffüz aksonal kayıp ve sinir hücre dejenerasyonu ile ilişkilidir (29).

2.1.3. Aksonal hasar

Demiyelinizasyonun yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun, MS'daki progresif nörolojik disabilitenin majör belirleyicisi olduğu artık son gelişmelerin ışığında bilinmektedir (30,31). Aksonal dejenerasyon hastalığın başlangıcında başlar ve RR-MS boyunca olan inflamatuar demiyelinizan lezyon içerisindeki inflamasyonun derecesi ile uyumlu olarak seyreder (30). Bu nedenle artık MS ; inflamatuar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (31).

MS de inflamasyonun, aksonal ve nöronal dejenerasyonun bir sebebi olduğu klasik düşüncesi artık değişmiştir. En önemli göstergelerden biri, anti inflamatuar ve immunmodulatuar tedavilerin özellikle hastalığın relapslarına etkili olurken, nörodejenerasyona, özürlülüğün gelişmesine ve hastalığın primer progresif formunun

ilerlemesine ya kısıtlı bir etkisinin olması ya da hiçbir etkisinin olmamasıdır. Magnetik rezonans ve MR spektroskopi görüntüleme çalışmaları, Gd tutulumu ile saptanan inflamasyon ile beyin ve spinal kord atrofisi arasındaki bağlantıyı göstermiştir (32,33,34). Nöropatoloji demiyelinize lezyonda olan aksonal hasardan bağımsız gelişen NGBC daki şiddetli aksonal hasarı ortaya koyar. Ayrıca aksonal dejenerasyon inaktif plaklarda da görülebilir (35).

2.2. Klinik seyir

MS, kliniği gereği heterojen özellik gösteren bir hastalıktır. Hastalık seyri hastadan hastaya farklılık gösterir. Hastalık spektrumu günler haftalar içerisinde ölümle sonuçlanabilecek fulminan bir seyirden, klinik bulgu olmadan rastlantısal olarak yapılan MRG incelemelerinde saptanan MS plaklarına kadar uzanır (36). Hasatalığın 4 klinik alt tipi oluşturulmuştur (36).

5.2.1.Klinik Alt Tipleri

1.Relapsing-remitting (RR) MS: Tam veya sekelli iyileşmenin olduğu kesin tanımlanmış hastalık relapsları vardır ve ataklar arasında hastalık progresyonu izlenmez. RR-MS in tanımlayıcı kriterleri, nörolojik fonksiyonlardaki akut kötüleşme episodları, takiben değişik derecelerde olan iyileşme, ataklar arası stabil seyirdir. Atakların zamanı tahmin edilemez . 10-15 yıl sonra hastalığın progresyon göstererek % 50 gibi bir oranda sekonder progresif MS e dönmesi beklenir (37).

2.Primer progresif (PP) MS: Tüm MS hastalarının %10-15 inde rastlanır. Burada, ataklar ve ara dönemler söz konusu olmadan, özürlülük ve belirtiler başlangıçtan itibaren kötüleşir. Başlangıç yaşı daha geçtir. Genel olarak başlangıç aktivitesi daha çok spinal korddadır. Kadın predominansı bu formda görülmez (37,38).

3.Sekonder Progresif (SP) MS: Hastalık başlangıç olarak relapsing remmitting MS fazından sonra gelir. Özürlülük ataklardan bağımsız olarak progresif olarak ilerler. Relapslar, minör remisyonlar ve platolar olabilir. Başlangıçta relapsing-remitting

hastalığa sahip kişilerin yaklaşık %50'sinde, hastalık 10 yıl içinde sekonder-progresif MS formuna doğru ilerler (37,38).

4.Progresif Relapsing (PR) MS: Hstalığın başından beri progresyon mevcuttur. Bu gidişat zaman zaman akut relapslarla bölünür. Atak sonunda tam düzelme söz konusu değildir (37,38).

MS hastalarının %80-85 i başlangıçta RRMS dir. Yaklaşık %10-15 i PPMS, çok az bir kısmı da (%5 den azı) PRMS dir. RRMS hastalarının yaklaşık % 50 si başlangıçtan itibaren 10 yıl içerisinde SPMS e progrese olurlar. Neredeyse % 90 ı bu progresyonu 25 yıl içerisinde yaparlar (38).

Bazı özel MS formlarını tanımlamak için bening ve malign MS tanımları da kullanılabilir. Bening MS RRMS in bir alt tipidir. RRMS den farklılaşan yanı, hastaların uzun yıllar boyunca (çoğu olguda 25 yıl) progresyon yaşamamaları, yada çok az bir özürlülük artışı yaşamalarıdır. Bu tanımlama dışında bening MS genel olarak EDSS si hastalık başlangıcından 10 sene sonra 3 ve altında olan hasta grupları için de kullanılmaktadır. Malign yada fulminan MS ise akut polisemptomatik başlayıp hızla ağır özürlülüğe ulaşan, birkaç yıl içerisinde de ölüme neden olabilen form için kullanılmaktadır (39,40).

2.2.2. MS varyantları

MS'le ayırıcı tanısı yapılması gereken klinik tablolar vardır. Bunlar; MS'in Marburg varyantı, Balo'nun konsantrik sklerozu, tümefaktif MS, Devic hastalığı veya nöromyelitis optika ve akut dissemine ensefalomyelittir (41).

2.2.2.1. ADEM

ADEM bir viral enfeksiyondan yada aşılanmadan günler sonra ortaya çıkan MSS nin monofazik inflamatuar demiyelinizan hastalığıdır. Çoğu infeksiyöz sebep döküntülü hastalıklardır. Spesifik MRG kriterleri olmamasına rağmen tüm olgularda lezyonlar multifokal ve temel olarak supratentoryel yerleşimlidir.

Tipik klinik bulguları ani başlangıçlı multifokal nörolojik semptomlardır; bilateral optik nörit, görme değişiklikleri, afazi, motor ve duyusal kayıp, ataksi,

hareket bozuklukları, akut meningoensefalit ve değişen derecelerde depresyon, psikoz, jeneralize ve fokal konvülziyonlar olabilir (42).

2.2.2.2.Nöromiyelitis Optika (Devic hastalığı)

NMO optik sinir ve spinal kordu tutarak optik nörit ve transvers miyelit ile sonlanan SSS nin inflamatuar demiyelinizan bir hastalığıdır. Kural olarak transvers miyelit 3 yada daha fazla vertebra boyunca yayılır. Optik sinir ve spinal kord tutulumuna ait bulgular dışında ek nörolojik tutulum bulguları çok sık değildir. NMO tipik olarak geç-orta yaşlarda başlar (43).

Spinal kord relapsları komplet transvers miyelit olarak, bilateral motor güçsüzlük, duyusal kayıp ve sfinkter disfonksiyonu ile gelişir. Miyelit beyin sapına doğru genişlediğinde inatçı bulantılara ve solunumsal problemlere sebep olabilir (43).

Tablo1: Nöromiyelitis Optica tanı kriterleri (44)

Revize edilmiş Nöromiyelitis Optica kriterleri 2006
Mutlak kriterler:
Optik Nörit
Akut miyelit
Destekleyici bulgular(3 bulgudan en az 2 si olmalıdır)
3 vertebra seviyesini aşan spinal kord lezyonu
MS bulgularını karşılamayan beyin MRG bulguları
AQP4 seropozitifliği

2.2.2.3. Marburg varyant MS

Marburg's hastalığı MS un akut, fulminan ve monosemptomatik bir formu olarak tanımlanmıştır. Multifokal nörolojik bozukluklar ve değişik derecelerde bilinç bozuklukları da eşlik eder. Çoğunluk tedaviye düşük düzeyde yanıt vererek ölümle sonuçlanır. Tipik olarak periventriküler beyaz cevheri tutan sıklıkla multifokal ve konfluens gösteren lezyonlar görülür (45).

2.2.2.4. Balo'nun konsantrik sklerozu

Genelde genç erkeklerde rastlanmıştır ve Asya toplumlarında daha sıktır. En sık izlenen klinik bulgular başağrısı, afazi, kognitif ve davranışsal bozuklular ve nöbettir. Karakteristik patolojik bulgular demiyelinize ve parsiyel miyelinize aksonlardan oluşan lameller yapıdır. Önceki bilgiler hastalığın ölümcül olduğu ile ilgiliyse de MRG bu fikri değiştirmiş ve uzun dönem sağkalım bildirilmiştir. Spontan remisyonlara işaret eden olgular bildirilmiştir (46).

2.2.2.5. Tümefaktif multiple skleroz

Kitle etkisi ve çevresel ödemi olan büyük MS plakları ile karakterizedir. 2 cm den büyük, fokal demiyelinizasyon alanı ve kitle etkisi ile beyin tümörü yada absesini taklit edebilir. Akut ve progresif bir seyir izler. Çocuklardaki başlangıç genel olarak 1 hafta içerisinde olur genellikle intrakranial hipertansiyonu yansıtan bulantı ve başağrısı ile başlayabilir (47). Nörogörüntülemede bazen kitle etkisi ve beyin ödemiyle birlikte unifokal veya multifokal kontrast tutan lezyonlar saptanır. MRG, tümefaktif lezyonları diğer nedenlerden tam olarak ayıramadığı için tanıyı doğrulamada beyin biyopsisi gerekebilir (42).

2.2.3. Relaps sıklığı

Relaps sıklığı MS hasta grupları ile yapılan çalışmalara göre farklılık gösterir. Tüm bu çalışmaların gözden geçirilmiş hali yayınlanmış ve her yıl her hastada 0.14 ile 1.1 arasında bulunmuştur. Relaps sıklığı yaş ve hastalık süresinden etkilenmektedir. En fazla atak erken evrelerindeki genç hastalarda izlenmektedir. Ortalama değer ise tüm MS popülasyonu için her yıl her hasta için 0,5 iken hastalık başlangıcından itiberen bir yıl boyunca ise bu oran 0.9-1.8 dir (48).

2.2.4. Özürlülüğün progresyonu

MS hastalarının özürlülüklerinin progresyonu oldukça farklıdır. Hastaların yürüyüşünde bozulma yaklaşık 10 sene alır. Yürürken tek taraflı destek ihtiyacı ortalama 15-20 sene içerisinde gelişirken, 30 yılda ancak bir iki adım atabilecek hale gelinebilir (49).

2.2.5. Prognostik faktörler

MS de cinsiyetin kadın olması, erken yaşta başlangıç, hastalığın optik nörit ya da duyusal yakınmalar ile başlamış olması ve ilk 5 sene özürlülüğün minimal olması durumunda prognozun daha iyi olduğu söylenebilir. Yine de sadece klinik bulgularla prognozu tahmin etmek yetersizdir. MS başlangıcında yaygın beyaz madde lezyonu varlığı, 5 yıl içinde hastalığın kliniğinin ve MR lezyonlarının progrese olacağına işaret edebilir. Başlangıçta kontrast tutan lezyonun varlığı klinik relapsın sıklığına işaret edebilir (50).

2.3. Belirti ve bulgular

Multiple sklerozun kliniği oldukça heterojendir. Tipik bir başlangıç şekli yoktur. Klinik ve patolojik bulgularda değişiklikler olsa da klinik özellikler primer yaygın SSS harabiyetini yansıtır. Klinik belirtiler SSS nın tutulma alanlarına göre değişir**.** Klinik bulgu veya belirtilerin gerçek sıklığını ortaya koymak oldukça zordur. Hastalık başlangıcında bazı semptom ve bulgular daha sık olarak görülür. 3 ayrı çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde kas güçsüzlüğü %80, paresteziler %80, optik atrofi %44-70, sfinkter bozuklukları %56-74 mental bulgular % 30 oranında ortaya çıkar (51).

2.3.1. Duyusal semptomlar

MS de sık görülen başlangıç bulgusudur. Erken dönem relapslar sırasında da sıkça izlenir. Sensoryel semptomlar, uyuşma, iğnelenme, karıncalanma, gerginlik, soğukluk, kaşıntı, şişme hissi, mantarlaşmayı içerir. Şüphelenilen hastalarda sensoryel semptomlar mutlak sorgulanmalıdır. En sık görülen duyusal bulgular, vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybı, ekstremite distallerinde ağrı ve dokunma duyu kayıplarıdır. (50,51).

2.3.2. Lhermitte bulgusu

Başın öne fleksiyonu ile boyundan aşağıya doğu yayılan elektriklenme hissi, ağrı ve iğnelenmedir. Ağrı gittikçe artan biçimde engelleyici bir durum olarak algılanabilir. Bu bulgu sadece MS e özgü olmayıp servikal spinal kord basısı, radyasyon miyelopatisi, subakut kombine dejenerasyon gibi başka nörolojik hastalıklarda da izlenebilir (51).

2.3.3. Motor bulgular

Kortikospinal tarktus bulguları sıktır. Alt ekstremitede güçsüzlük üste nazaran daha sıktır. En sık spastik paraparezi görülür.Başlangıç genellikle asimetriktir. Derin tendon refleksleri artmış ve plantar deri cevabı extensör olmuştur. Sürekli klonus alınabilir. Hemiparazi sık bir semptom değildir (51).

2.3.4. Optik Nörit

Optik nörit optik sinirin akut inflamasyonu sonucu oluşan ağrılı vizyon kaybıdır. Optik nöropatinin pratikte en sık sebebidir ve sıklıkla MS ile ilişkilidir. İlk atakta optik nörit MS grubunda %20 oranındadır (52). Yaklaşık MS hastalarının %50'si de hastalıkları süresince bir defa optik nörit atağı yaşarlar. Ağrı göz çevresinde ve frontal bölgede olup göz hareketleri ile artar. Vizyon kaybı genelde 10 günde pik yapar. Düzelme şansı çok fazladır. Renkli görme de etkilenir. Bazı olgularda rölatif affernet pupil defekti izlenir. Görme alanı defektleri ve fundus incelemesinde optik sinir şişmesi, peri papiller 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 (53).

2.3.5. Oküler bulgular

En sık izlenenleri internükleer oftalmopleji (INO) ve horizontal nistagmustur. Genç bir hastada özellikle iki yanlı INO varlığında MS akla gelmelidir. Bu bulgular MS için karakteristik olsalar da patognomonik değildirler (51).

2.3.6. Serebellar bulgular

Serebellar semptomlar MS de sık olmakla beraber bu bulguları güçsüzlük, spastisite, duyusal kayıp ve vertigodan ayırmak güçtür. Hastalığın başlangıcında sık olmamakla beraber seyir sırasında % 50 hastada rastlanabilir. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognozla ilişkili olup, serebellar bulgular genel olarak persistan olup tam remisyona girmezler. Serebellar tremor, dizartri, ataksi, nistagmus ve titübasyon en sık rastlanan serebellar bulgulardır (54).

2.3.7. Sfinkter ve cinsel bozukluklar

Mesane disfoksiyonu % 5 hastada başlangıç semptomudur. Daha çok urgency inkontinans şeklinde olup hastalığın ilerleyen safhalarında % 80 hastada izlenir. Bundan başka sık idrara çıkma, yetişememe, damlatma şeklinde de olabilir. Çoğu hastada yaşam kalitesini düşüren bir bulgudur. Sfinkter dissinerjisi sfinkterin kapanmaya yol açan spontan aktivitesi olup rezidü idrar volümüne sebep olan bir mekanizmadır (54).

Konstipasyon MS hastalarında sıktır, en sık nedenler azalmış gastrik motilite, fonksiyonel pilor obstrüksiyonu, pelvik duvar spastisisitedir. Kadında ve erkekte seksuel disfonksiyon izlenebilir. Erkeklerde önde gelen sorunlar impotans, ejekülasyon ve orgazm problemleridir. Kadınlarda ise önde gelen sorunlar libido azalması, lubrikasyon kaybı, orgazm zorluğudur (51).

2.3.8. Depresyon

Depresyona MS hastalarının yaklaşık %40 ında rastlanabilir. Depresyonla ilişkili olabilecek pek çok faktöre dikkat çekilmiştir. Bunlar; sosyal stres, destek eksikliği, uyku bozuklukları, hastalığa verilen psikolojik tepki, immun disfonksiyonlar ve hormonal bozukluklardır. Psikoz, histeri gibi psikiyatik semptomlar da izlenebilir (54).

2.3.9. Yorgunluk

Yorgunluk MS in yaşam kalitesini düşüren en sık sebeplerinden biridir. Kontrol edilemeyen apati, bitkinlik, enerji azlığı ile karakterizedir. Altta yatan mekanizmalar hala çok net olmamakla beraber nöroendokrin ve immün mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Tedavide en önemli basamak ilaç etkisi, infeksiyon, uyku bozukluğu ve metabolik hastalıklar gibi sekonder sebepleri elimine etmektir (55).

2.3.10. Nöbet

Normal popülasyona oranla nöbete daha sık rastlanır (%1-5). Nöbetler kortikal ve subkortikal alanlarda yer alan lezyonlardan kaynaklanır. Jeneralize tonik klonik nöbetler parsiyel nöebetlere oranlara daha sıktır (58).

2.3.11. Ağrı

Hastaların % 80 inde izlenir. Ağrı sendromu disestezi, alt sırt ağrısı, spazmlar, ekstremitelerde gerginlik ve ağrılı his ile beraberdir. Bu semptomların hastalık süresi ve yaş ile beraber arttığı söylenebilir (56).

2.3.12. Tonik spazmlar

Herhangi bir hareket veya hiperventilasyon ile tetiklenen kısa süreli sterotipik kasılmalardır**.** Otuz ile doksan saniye sürer ve vücudun bir tarafını, tamamını veya bir kısmını tutar (49).

2.3.13. Kognitif disfonksiyon:

Kognitif disfonksiyona MS hastalarında yaklaşık %30-70 oranında rastlanmakta olup tüm MS alt tiplerinde ve hastalığın her safhasında görülebilmektedir (57). Kognitif yıkımın semptomları ve ciddiyeti hastalar arasında değişiklik gösterse de; en sık olarak bellek, dikkat, bilgi işleme hızı, vizyospasyal işlevler ve yürütücü işlevler etkilenmektedir. Demans ve dil işlevlerinde bozukluk sık değildir. Serbest hatırlama (geri çağırma) sorununun en önemli kayıp parametresi olduğu bilinmektedir. Uzun süreli bellek ve çalışma belleği ön planda olmak üzere kısa süreli bellek etkilenimi belirgindir. Serbest hatırlama süreci bozulmuş ancak tanıma süreci korunmuştur. Kognitif yıkım süreçlerinde remisyon pek gözlenmediği gibi kognitif kötüleşme hastalığın fiziksel bulguları stabil seyretmesine rağmen progresyon gösterebilir (57,58).

Kognitif disfonksiyonun doğal gidişi hakkında az şey bilinmektedir. Kognitif kötüleşmeyi araştıran geniş ölçekli çalışmalar azdır ve mevcut bilgilerin yorumlanması hasta grubunun hastalık süresi, hastalığın subtipi, evresi gibi heterojen özellik göstermesi bakımından da zordur (58).

Kognitif disfonksiyonu olan MS hastalarının iş bulmada, sosyal aktivitelere katılmada, tedaviden, rehabilitasyondan yarar sağlamada kognitif açıdan sağlam olan MS hastlarına göre daha başarısız oldukları görülmüştür (59).

Bilişsel fonksiyon bozulmasının, hastalığın ilerleyen evrelerinde belirgin olduğu bilinmekle beraber erken evre MS hastalarında da etkilenimin başlayabileceği gösterilmektedir (60). Kısa süreli takip çalışmalarında fiziksel özürlülük ile bilişsel işlev bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki kurulamasa da, 10 yıllık takip çalışmalarında oran %56 olup, ileri yaş, fiziksel özürlülüğünün ağırlığının, ilerleyici form hastalık seyri ile ilintili olduğu ve kognitif kötüleşme için kritik noktanın ataklı formdan ilerleyici forma geçiş olduğu vurgulanmaktadır (60).

Kognitif ve fiziksel defisitler MS hastalarında paralellik göstermez. Hem fiziksel özürlülüğü belirleyen EDSS hem de hastalık süresi ile kognitif durum arasında zayıf bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu durum hastalığın doğal seyrindeki kişisel farklılılara ve lezyon lokalizasyonuna bağlanmıştır (61).

Kognitif yıkım tüm MS alt tiplerinde gösterilmiştir. Ancak yıkımın derecesi SPMS'de, PPMS ve RRMS'e göre daha ciddi olduğu bulunmuştur (62). Ayrıca farklı MS formlarını farklı kognitif süreçler açısından karşılaştıran bazı çalışmarlarda mevcuttur. Sözel öğrenmenin PPMS ve SPMS'de RRMS'e göre daha zor olduğu, ve vizyospasyal işlevlerin SPMS ve RRMS'de PPMS'e göre bozuk olduğu gösterilmiştir. SPMS ve PPMS i karşılaştıran bir çalışmada vizyospasyal işlevlerin SPMS'de PPMS'e göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (62,63).

Bazı gözlemcilere göre klinik ile kognitif yıkım arasında cinsiyet farklılıkları da mevcuttur. Beatty ve Aupperle'ye göre erkeklerde kognitif yıkım daha fazladır (64).

Uzun süreli takip çalışmalarına göre, MS deki kognitif yıkım süreci diğer Alzheimer hastalığı gibi dejeneratif demans tablolarına göre daha yavaş seyirli olmaktadır. Kognitif disfonksiyonun ilerlemesinde kısa dönem için en önemli belirteç, hastalığın başlangıcında kognitif yıkımın olmasıdır. Uzun dönem için ise, hastalığın kendisinin progresif seyri ve özürlülük derecesindeki artış kognitif kötüleşme ile beraberdir (65).

Bazı çalışmalara göre kognitif bozukluk hastalığın başlangıç safhasında olur ve hastalık progresif bir seyir gösterdikçe de ilerler (65,66). Optik nöritli, beyin sapında ya da spinal kord lezyonu gibi multiple sklerozu işaret eden lezyonu olan hastalarda izlenen kognitif bozukluk oldukça ılımlı iken bu bozukluğun RRMS grubunda ılımlıdan ciddiye kadar olan bir aralıkta olduğunu SPMS grubunda ise bu bozukluğun daha ciddi olduğu gösterilmiştir (66). Birçok çalışma kognitif bozukluk ile hastalık progresyonu, özürlülük ve hastalık süresi arasında bir ilişki kuramazken bunun tam aksini savunan çalışmalar da mevcuttur (67).

MS deki kognitif bozukluğun paterni homojen değildir. Patofizyolojisi de net değildir. İntra ve interhemisferik bağlantıları etkileyen MS plaklarının varlığı ve yayılımı sorumlu olarak tutulmaktadır. Ama ayrıca gri madde atrofisi gibi başka sebepler de bu mekanizmada rol oynamaktadır (68).

Bazı klinik ve magnetik rezonans görüntüleme çalışmalarının sonuçları MS deki kognitif bozukluğun beyindeki hastalık yükü ile bağıntılı olduğunu savunsa da spesifik kognitif bileşenler ile bu işlevlere karşılık gelen beyin bölgelerinin lezyon yükü arasındaki ilişki de çelişkilidir. Ayrıca gri madde içindeki patolojik etkilenmenin de kognitif süreçlerde etkili olduğu bazı çalışmalarda reddedilmiş olsa da bazı çalışmalara göre de kabul görmüş bir düşüncedir. Yürütücü fonksiyonlarda bozulmanın özellikle diffüz beyaz cevher patolojisiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Kortikal ve subkortikal alanlardaki bağlantının bozulmasına bağlı olabileceği de öne sürülmüştür (69).

2.4. Tanı

MS tanısı esas olarak klinik bir tanıdır. Semptomlar, objektif bulgular ve klinik seyire göre tanı konur. Radyolojik yöntemler, BOS analizleri, nörofizyolojik testlerin tümü yardımcı tanı araçlarıdır.

2.4.1. Tanı kriterleri

2.4.1.1. Schumacher kriterleri

Schumacher kriterleri 1965 de yayınlanan ve diğer tüm tanı kriterlerinin klavuzu niteliğinde olan kriterlerdir**.** Schumacher kriterlerinde sadece tek hastalık kategorisi tarif edilmiş olup bu da "klinik olarak kesin multipl skleroz" dur (70).

Tablo2: Schumacher tanı kriterleri

SCHUMACHER KRİTERLERİ

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

Zaman içinde klinik değerlendirmelerdeki değişkenlikler tanı kriterlerinin güvenilirliğinin oldukça zayıf olduğunu göstermiştir. Bunun üzerine 1983 de Poser başkanlığında toplanan komite MRG; nörofizyolojik testler ve BOS incelemelerini değerlendirerek 2000 senesine kadar altın standart olarak kabul edilecek olan Poser tanı kriterlerini tanımlamışlardır (71).

Poser kriterleri hastalığı öncelikle kesin ve olası olarak 2 gruba ayırıyor daha sonra bu iki grup da laboratuar ve klinik destekli olarak 2 alt gruba ayrılıyordu. Atak, semptomların ortaya çıkması ve bunların 24 saat boyunca devam etmesi anlamındaydı. Paraklinik terimi, santral sinir sistemindeki tutulumun MRG ya da uyandırılmış potansiyeller ile ortaya konulmasıydı. Remisyon 1 ay süreli olmalıydı. Laboratuar destekli tanı ise BOS da oligoklonal bant varlığının ve artmış IgG varlığının gösterilmesini kastetmektedir (72).

Tablo 3: Poser tanı kriterleri

POSER KRİTERLERİ

KESİN MS	OLASI MS
KLİNİK OLARAK KESİN MS **A1**: İki atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu **A2**: İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu	**KLİNİK OLARAK OLASI MS** **C1:** İki atak,bir lezyona ait muayene bulgusu **C2:** Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu **C3:** Bir atak, bir ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu
LABORATUAR DESTEKLİ KESİN MS **B1:** İki atak,bir lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve bir BOS bulgusu **B2:** Bir atak,iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu **B3:** Bir atak,bir lezyona ait muayene bulgusu,bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu	**LABORATUAR DESTEKLİ OLASI MS** **D1:** İki atak ve BOS bulgusu

2.4.1.3. McDonald Kriterleri

MS tanısında MRG nin giderek daha çok önem taşımaya başlaması, tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesini kaçınılmaz hale getirmiştir. 2001 de yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlerde hastalığın 2 temel özelliği (tekrarlayıcı oluşu ve farklı bölgeleri tutuyor oluşu) MRG ile de ortaya konmuştur ve primer progressif multipl skleroz için de tanı kriterleri oluşturulmuştur. Yeni tanı kriterleri ile **kesin MS**, **olası MS** ve **MS değil** olmak uzere 3 ayrı sınıflama yapılmıştır. Mc Donald kriterlerinin Poser kriterlerinden farkı, erken tanıya olanak sağlamasıdır (73).

Tablo4: McDonald Tanı Kriterleri 2001 ve 2005

McDonald Tanı Kriterleri 2001 ve 2005

BULGU	EK BULGULAR
İki veya daha fazla atak oykusu, iki veya daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu	Gerekmiyor
İki veya daha fazla atak öyküsü, bir lezyonun objektif klinik bulgusu	Alanda yayılım (MRG ile) veya MRG de 2 adet MS uyumlu lezyon gösterilmesi+pozitif BOS *veya* farklı bölgeleri tutan yeni bir atak beklemek
Bir atak öyküsü, iki veya daha fazla lezyonun objektif klinik bulgusu	Zamanda yayılım (MRG ile) *veya* ikinci klinik atağı beklemek
Bir atak öyküsü, bir lezyonun objektif klinik bulgusu (monosemptomatik klinik tablo yani klinik izole sendrom)	Alanda yayılım(MRG ie) *veya* MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon+pozitif BOS ve zamanda yayaılım(MRG ile) *veya* ikinci atağı beklemek
MS telkin eden progresif seyir	Anormal BOS *ve* MR'da alan içinde dağılım kriterleri: 1)beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu *veya* 2)spinal 2 veya daha fazla lezyon *veya* 3)4-8 beyin lezyonu + 1 spinal lezyon *veya* Anormal VEP ile birlikte MR'da alan içinde dağılım kriterleri: 4)8 beyin lezyonu veya 4'den az beyin

lezyonu+ 1spinal lezyon *ve* MR'da zaman icinde dağılım kriterleri
Veya
bir yıldan beri surekli progresyon

Tablo 5:Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001 ve 2005)

Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (Mcdonald 2001)

Alansal yayılım

Aşağıdakilerden en az üçü:

En az 9 adet T2 hiperintens lezyon veya en az 1 kontrast tutan lezyon;

En az 1 adet infratentorial lezyon

En az 1 adet jukstakortikal lezyon

En az 3 adet periventriküler lezyon

Zamansal Yayılım

İlk klinik olaydan 3 ay ya da daha sonra çekilen MRG de kontrast tutan lezyon olması;

yoksa 3 ay sonra tekrarlanan MRG de kontrast tutan lezyon

veya

Yeni T2 lezyon saptanması

Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri(Mcdonald 2005)

Alansal Yayılım

Aşağıdaki kriterlerden 3 tanesinin bulunması;

En az 1 adet kontrast tutan lezyon ya da T2 a incelemelerde 9 hiperintens lezyon

En az 1 adet infratentorial lezyon

En az 1 adet jukstakortikal lezyon

En az 3 adet periventriküler lezyon

Spinal kord lezyonları: 1 adet spinal kord lezyonu 1 adet beyin lezyonu yerinegeçer:kontrast tutan bir spinal kord lezyonu kontrast tutan bir beyin lezyonuna eşdeğer olarak değerlendirilir

Zamansal Yayılım

İlk klinik tablonun başlanıcından en az 3 ay sonra kontrast tutulumu

veya

İlk klinik tablonun başlangıcından en az 30 gün sonra yapılan referans bir incelemeyle karşılaştırıldığında herhangibir zamanda yeni bir T2 lezyonunun saptanması

McDonald kriterlerinin saptandığı panelde 24 saat ya da daha uzun süren yakınmalar atak olarak kabul edilmiştir. Tek paroksismal epizotlar atak olarak kabul edilmemektedir. Fakat 24 saat içerisinde ortaya çıkan ve kısa süren nörolojik rahatsızlıklar tek atak olarak kabul edilmiştir. Ataklar arasındaki süre en az 30 gün olmalıdır. Hastalık semptomları tanı için yeterli değildir. Yardımcı tetkikler içinde sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek olan MRG'dir (74).

Klinik tablo atipik ve MR kriterleri yetersizse BOS bulguları önemlidir. Üçüncü önemli tetkik ise VEP'tir. Spinal korda T2 ağırlıklı kesitlerde büyüklüğü 3mmden fazla ve 2 vertebral segmentinden az olan lezyon anlamlıdır. Bir spinal kord lezyonu bir beyin lezyonuna eşdeğerdir. Spinal kord lezyonu klinik izole sendrom, başlangıçtan itibaren progresif seyir gibi bazı durumlarda ve Kranial MRG'nin yetersiz kaldığı durumlarda önemlidir. 2005 yılında panel tekrar toplanmış ve kriterler revize edilmiştir (74).

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

Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri(Swanton 2007)

Alansal Yayılım

En az 2 karekteristik lokalizasyonda en az 1 lezyon

Periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord

Beyin sapı ve spinal kord sendromundakiler hariç semptomatik bölgedeki tüm lezyonlar

Zamansal Yayılım

Bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG'de yeni T2 lezyonu

2006 yılında Swanton ve ark. tarafından daha duyarlı olduğu ileri sürülerek McDonald kriterleri modifiye edilmiş, 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. Swanton ve ark. tarafından yapılan bu çalışmalarda 2 veya daha fazla karekteristik lokalizasyonda (periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord) en az bir lezyonun, alansal dağılım kriterlerini bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG'de yeni T2 lezyonunun ise , zamansal dağılım kriterlerini karşıladığı öne sürülmektedir (74).

2.4.2. MS Tanısında Görüntüleme:

2.4.2.1. Magnetik Rezonans Görüntüleme:

Konvansiyonel MRG MS lezyonlarını göstermede en güvenilir yöntemdir. Böylece MS tanısını koymada ya da tanıyı dışlamada önemli bir göreve sahiptir. MS lezyonları beyinin her bölgesinde olabilirse de en çok periventriküler beyaz cevheri tutma eğilimindedir. Plaklar ovoid şekilde ventrikül yüzeyine dik olacak şekilde konumlanırlar. Başlangıç safhasında lezyonlar tipik olarak ince lineer yapıda olurlar (Dawson parmakları). Bunlar medüller venlerin uzun eksenleri çevresindeki inflamuar değişikliklere bağlı gelişen genişlemiş perivenüller alanlardır. Periventriküler alana ek olarak korpus kallosum, subkortikal bölge, beyinsapı, U-lifleri, optik sinir lezyonların en sık yerleştiği alanlardır. Korpus kallosuma yerleşmiş olan plaklar en iyi sagital fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) görüntüleme ile gösterilir. Lezyonlar myelinize beyaz cevherde olmakla birlikte gri cevherde de gözlenebilir. MS hastalığını değerlendirmede en sık tanımlanan konvansiyonel MRG parametreleri; Gd tutulumu, T2 lezyon yükü,T1 plak sayısıdır (75)

T1 ağırlıklı incelemede akut MS plakları çoğunlukla izointens izlenirken kronik lezyonlar ve şiddetli ödem hipointens olarak izlenir. T1 kesitlerdeki hipointens MS lezyonları kara delik olarak adlandırılır. Değişik sinyal yoğunluğunda olabilir ve kontrast tutmazlar. Patolojik olarak gliozis, miyelin kaybı ve aksonal kayıp gibi ciddi doku hasarını yansıtırlar. Dolayısıyla hastalık progresyonu ve özürlülük ile ilişkilidirler (76).

T2 ağırlıklı MRG nin MS'deki değişiklikleri saptamada oldukça sensitif olduğu kabul edilse de T2 anomalileri klinik özürlülüğü tahmin etmekte zayıf kalmaktadır.

T2 ağırlıklı kesitlerdeki lezyon volümü beyindeki lezyon yükünü belirlemede kullanılırken , kontrastlı kesitlerdeki Gd tutan lezyon volümü ise beyindeki hastalık aktivitesini yansıtır. Kontrastlı incelemeler, kan-beyin engelinin yıkıldığını gösteren, aktif demiyelinizan alanları en iyi gösteren görüntüleme yöntemidir (76).

Konvansiyonel MRG teknikleri MS hastalarının beyin ve spinal kordundaki makroskopik anormallikleri belirleyebilme gücümüzü önemli ölçüde arttırmıştır. Fakat bu yöntemler MS de görülen plak lezyonlardaki ve çevre dokudaki mikrostriktürel değişiklikleri algılamada yetersiz kalırlar. MR spektroskopi, magnetizasyon transfer görüntüleme (MTI) ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) yöntemleri artık MS deki geri dönüşsüz özürlülüğü ve patogenezi açıklamak için sıkça başvurulan yöntemler olmuşlardır (77).

Magnetik Rezonans Spektroskopi (MRS), noninvaziv bir tetkiktir ve MS plaklarindaki metabolik değişiklikleri ve MS prognozunu belirlemede önemi vardır . N-acetyl aspartate (NAA) sadece nöronlarda bulunur, kronik MS lezyonlarında NAA piki azalır. Çeşitli farklı görüşler olmasına karşın bu kimyasal değişikliğin akson kaybının bir yansıması olduğu kabul edilir (77).

Spektroskopik görüntüleme teknikleri ile standart MRG de normal görünümlü beyaz maddenin aslında anormal olduğu anlaşılmaktadır. Magnetisation Transfer Imaging (MTI) ile stabil lezyonlardaki demiyelinizasyon derecesi saptanabilir. DTI ve DWI yöntemleri T2 lezyonların içinde ve dışındaki normal dokuda meydana gelen yapısal değişiklikleri belirlemede kullanılırlar (77).

Yeni geliştirilen difüzyon tensör görüntüleme (DTI) beyaz madde içeriğini göstermede ve konvansiyonel T1 ve T2'de görülmeyen erken dönem beyin anomalilerini belirlemede önemli bir yere sahiptir. DTI proton atomlarının termal enerjilerinden kaynaklanan Brownian hareket olarak adlandırılan mikroskopik hareketleri değerlendirmede noninvazif indirekt bir yöntemdir. Difüzyon tensor görüntüleme-fiber traktografi (DTI-FT) in vivo olarak beyaz madde liflerinin içeriğini ve oryantasyonunu gösteren yeni bir metodtur (77).

2.4.2.2. MS de difüzyon tensör-fiber traktografi

Son yıllarda MRG , MS de tanı koymada, hastalığın doğal gidişini belirlemede ve tedavi etkilerini izlemede kullanılan en önemli paraklinik yöntem halini almıştır. Daha yeni olarak da konvansiyonel MR ile tespit edilemeyen spesifik patolojik değişiklikleri saptamak amacı ile difüzyon tensör görüntüleme (DTI) kullanıma girmiştir. DTI proton atomlarının termal enerjilerinden kaynaklanan Brownian hareket olarak adlandırılan mikroskopik hareketleri değerlendirmede noninvazif indirekt bir yöntemdir. DTI dışında hiçbir görüntüleme yöntemi in vivo olarak beyindeki mikrostrüktürel hasarın yarattığı patolojik süreci ortaya koymada daha faydalı değildir (78,79).

Difüzyon tensor görüntüleme-fiber traktografi (DTI-FT) in vivo olarak beyaz madde liflerinin içeriğini ve oryantasyonunu gösteren yeni bir metodtur. Ancak klinik uygulanması halen araştırma aşamasındadır. DTI-FT ile ilgili dismiyelizan ve demiyelizan hastalıklar, gelişimsel malformasyonlar, travma ve infarktlar üzerinde sınırlı sayıda çalışmalar yapılmıştır (80).

Traktografi beyindeki özgün beyaz cevher yolaklarının izlenmesi ve bunların özel grafik teknikleri kullanılarak üç boyutlu olarak gösterilmesi işlemidir traktografi tabanlı DTI teknikleri, beyaz cevher yolaklarının gösterilmesinde en çok kullanılan yöntemdir (80).

MS de traktografi 4 soruya cevap bulmak amacı ile kullanılabilir. 1. Traktografi MS deki patolojik süreci değerlendirmede kullanılabilir mi? 2.Traktografi radyoloji bulguları ile klinik özürlülük arasında ilişki kurabilir mi? 3. Fraksiyonel anizotropiden bağımsız olarak konnektiviti index ile özürlülük arasında ilişki kurabillr mi? 4. Fonksiyonel adaptasyon mekanizmaları sonrası oluşan yapısal değişiklikleri gösterebilir mi? (81).

MS de traktografi kullanılarak yapılan çalışmalar beyaz madde lezyonları ve bunların klinik sonuçları ile ilgilidir. Bu çalışmalarda göstermiş ki; hasarlı beyaz maddeden geçen traktlarda izlenen FA değerleri beyaz madde hasarı olmayan örnek gruplarından ve NGBC dan daha düşüktür. FA'daki düşmenin miyelin kılıf bozulması ve aksonal hasarı yansıttığı düşünülmektedir (81).

RRMS ve motor semptomlu klinik izole sendromlu hastalarla kortikospinal trakta yönelik yapılan bir çalışmada motor semptomsuz KIS lara ve normal gruba göre düşük FA değerleri gösterilmiştir (82). KST içindeki bu difüzyon anormallikleri ve lezyon yükünün korelasyonu KST de sürekli devam eden walleryen dejenerasyon

yada diffüz inflamasyon gibi bir süreci göstermektedir. Bu çalışmaların ışığında motor yada kognitif sistemler gibi spesifik beyin yolakları ile de aynı ilişkinin kurulabileceği düşünülmüştür(83,84).

MS in artık beyini diffüz olarak etkileyen bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Konvansiyonel MRG ile normal gözüken beyaz cevherin mikroskopik anormalliği bilinmemektedir (85). Bu durum belki de MRG daki T1 ve T2 lezyon yükü ile klinik özürlülük arasında anlamlı bir ilişki kurulamamasından sorumludur. Bunun altında da MRI ın NGBC daki patolojiyi saptayamaması yatmaktadır. Bu nededenle NGBC deki mikrostrüktürel değişiklikleri saptayabilmek için DTI geliştirildi. Konvansiyonel MG de normal görünümlü beyaz cevherin farklı bölümlerinde artmış MD azalmış FA değerleri mikroskopik patolojiyi yansıtır. MS patolojisinde anizotropi değerleri diffüsivite değerlerinden daha değerlidir (84). Bu patolojiyi yaratan inflamasyonun sebep olduğu demiyelinizasyon, ödem, gliozis ve akson kaybıdır. Bunların arasında en çok sorumlu tutulanlarsa miyelin ve akson kaybıdır.

Korpus kallosum 2 hemisferi birbirine bağlayan en geniş subkortikal beyaz madde yolağıdır. MS'da da bilindiği gibi sıkça etkilenir. Ge Y ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bir grup erken MS hastasında normal görünümlü korpus kallosumda difüzyon değişiklikleri gösterilmiş ve bu bulgunun beyin lezyon yükü ile de korele olduğu belirtilmiştir. Bunun sebebi olarakta altta yatan diffüz inflamasyon gösterilmiştir. Böylece KIS da erken safhalardan itibaren; yani hiç atrofi ve lezyon olmadan da KK da difüzyon anormallikleri saptanabilir. Bu nedenle DTI'nın erken evre MS de faydalı olabileceği düşünülmektedir (84).

3. GEREÇ-YÖNTEM:

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı Multipl Skleroz polikliniği tarafından Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış relapsing remiting ve sekonder progressif MS tanısı ile takipli 18-55 yaş arası 25 kadın, 15 erkek toplam 40 hasta ve 12 kadın, 8 erkek toplam 20 sağlıklı kontrol alındı. **A**kut atağı olan, ileri derecede özürlülüğü olan, eşlik eden başka serebral lezyonu ve sistemik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalarda EDSS skorunun 6 ve altında olması istenmiştir.

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 (2009/94 İAEK12/16).

Hastaların öncelikle klinisyen tarafından ayrıntılı öyküleri alındı ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Tüm hastaların Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale 'EDSS') puanı hesaplandı.

Aynı muayenede hastaların 3 farklı fonksiyonunun değerlendirildiği MSFC skorları hesaplandı. Üst ekstremite fonksiyonlarını değerlendirmek için '9 Hole Peg Test' (9-HPT), alt ekstremite fonksiyonlarını değerlendirmek için 'Timed 25 foot Walk Test' (T25WT) ve bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için de 'Paced Auditory Serial Addition Test' (PASAT) yapıldı. Her üç testin z skorları hesaplandı. Ve geniş multiple skleroz hasta grubu veri tabanına dayanılarak oluşturulan denklem kullanılarak MSFC skorları hesaplandı (86).

MSFC Score = { (Average (1/9-HPT) - 0.0439) / 0.0101
+ { - (Average 25-Foot Walk - 9.5353) / 11.4058}
+ (PASAT-3 - 45.0311) / 12.0771 } / 3.0

3.1. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

Burada hastalara 3 saniye aralıklarla okunan rakamların son iki rakamının toplamını söylenmesi istenir. 60 soruya verdiği doğru yanıtlar toplanır (86).

3.2. Nine Hole Peg Testi

Nine hole peg testi el parmaklarının motor kordinasyonunu test eder. 9 delikli çivi test materyaline, bu deliklere uygun çubukların mümkün olduğunca hızlı bir şekilde yerleştirilmesine ve tek tek geri çıkartılmasına dayanır. Test hem sağ hem de sol elle ikişer defa yapıldıktan sonra her bir el için ortalama alınarak hesaplanır (86).

3.3. 25 Feet Testi

Alt ekstremite işlevleri için Timed 25-Foot Walk (T25W) kullanılır. Burada, hastanın 25 feet (7,62 metre)'lik bir uzaklığı ne kadar sürede kat ettiği hesaplanır. Test iki kez yinelenerek ortalaması alınır (86).

Hastalar ve kontrol grubuna ayrı birgün nöropsikolojik batarya uygulandı. Veri toplama araçları olarak farklı dört alanı değerlendirmek amacıyla testler yapıldı

3.4. Dikkat Testleri

3.4.1. WAIS-R İleri Ve Geri Sayı Menzili Alt Testi(Digit Span Test)

WAIS-R(Wechsler yetişkinler için zeka ölçeği geliştirilmiş formu) ve WMS-R(Wechsler bellek ölçeği geliştirilmiş formu) testlerinin sayı menzili alt testleri basit dikkatin değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir. Bu testlerin uygulamalarında, düz sayı menzilinde, hastanın kendisine söylenen sayıları aynı sırayla tekrarlaması istenir. Ters sayı menzilinde ise, hasta söylenen sayıları sondan başa doğru tekrarlamak zorundadır. Hasta, aynı sayı uzamından iki tanesini yapamadığında testin uygulanmasına son verilir. WAIS-R Sayı Menzili Alt Testi normatif verileri bir yüksek lisans projesi çerçevesinde toplanmıştır (87).

3.4.2. Sözel Akıcılık Testi

Benton ve arkadaşları (1968) hastalardan 1 dakika içinde F, A ve S harfleriyle başlayan, özel isim, sayı, aynı kelime kökünden eklerle üretilmiş olmayan kelimeler söylemesini istemişlerdir. Testin, ayrıca, C, F, L, P, R, W harfleriyle yapılan

versiyonları da geliştirilmiştir (88). Sözel Akıcılık Testi'nin uygulanması esnasında, hastanın belli bir sayıda kelime üretememesi, aynı kelimeyi tekrar söylemesi (perseverasyon), 5 saniyenin üzerinde duraklamalar yapması, ilk 15 saniyede çok sayıda kelime üretip sonraki 45 saniyede çok daha az sayıda kelime üretmesi hastada dikkati sürdürme zorluğunu gösterir. Sözel Akıcılık Testi Türkçe'de K,A,S harfleriyle uygulanmaktadır. Testin Türkçe formunun normları bir psikoloji yüksek lisans çalışmasında toplanılmıştır (89).

3.4.3. Stroop Testi

Bu test, enterferansa direnç gösterebilme becerisi ile alışılmış cevabı bastırıp istenilen cevabı verebilme becerisini ölçer. Hastadan önce renkli karelerin renklerini söylemesi istenir. Daha sonra renk isimlerini okuması; daha sonra da hastada, okuma ve renk söyleme eğilimi oluşturulduktan sonra, enterferans durumunda, renkli kalemlerle yazılmış renk isimlerinin yazıldığı karttaki kelimeyi okumayıp, kelimenin hangi renkte basılmış olduğunu söylemesi istenir; yani, hastadan, kırmızı mürekkeple yazılmış mavi yazısını okumayıp, mürekkebin rengini söylemesi beklenir. Enterferansa direnci düşük, çeldiricilerle baş edemeyen hastalar rengi söylemek yerine yazıyı okurlar. Test puanlarken spontan düzeltmeler, yanlışlar ve süre kayıt edilir. Hastanın, kelimeleri okumayıp rengini söylediği bölümün süresinden, renkli harflerle basılmış kelimeleri okuma bölümünün süresi çıkarılır. (90). Ülkemizde kullanılan Stroop Testi, orijinal Stroop Testi ile Stroop Testi'nin Victoria formunun bileşimiyle hazırlanmıştır. Bu forma Stroop Testi TBAG Formu adı verilmiştir ve BİLNOT Bataryası kapsamında güvenirlilik ve geçerlilik analizleri yapılmış ve normatif verileri toplanmıştır (90)

3.4.4. Wısconsin Kart Eşleme Testi(WCST)

WCST, ilk olarak 1948 yılında Berg tarafından geliştirilmiştir. Heaton testi gözden geçirmiş ve son şeklini vermiştir. Soyutlama, kavramsallaştırma, mental esneklik, problem çözme, kategori oluşturma ve kategori değiştirebilme becerisini

ölçebilmek için geliştirilen test aynı zamanda karmaşık dikkat becerisini de ölçmektedir (90)

WCST'de 2 tane 64 karttan oluşan deste vardır. Hastanın yapması gereken ilk destenin üstünden bir kart alıp, bu kartın uyaran kartlarından hangisi ile eşleştiğini bulmaktır. Yönerge verirken hastaya neye göre nasıl eşleyeceğine dair ipucu verilmemelidir. Hastanın yaptığı her eşlemeden sonra doğru ya da yanlış olduğuna dair geri bildirimde bulunulur. Hastadan, geri bildirimlerden yararlanarak eşleme kuralını tespit etmesi beklenmektedir. Hasta 6 kategoriyi oluşturduğunda ya da 128 kartın tamamını kullandığında teste son verilir. WCST'nin normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanmıştır (90)

3.5. Bellek Testleri

3.5.1. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi(Ö-Sbst)

Öktem (1992) tarafından geliştirilmiş ve Türk örneklemlerde normatif çalışmaları tamamlanmak üzere olan bir sözel bellek testidir. 15 tane birbiriyle ilişkisiz kelimeden oluşmaktadır. 15 kelime hastaya 10 defa okunur. Her okumadan sonra hastadan hatırlayabildiklerini hatırlaması istenir. Hastanın ilk denemede hatırlayabildiği kelime sayısı anlık belleğe işaret ederken, 10 deneme sonundaki performansı kısa süreli belleğe ve öğrenme stratejilerini kullanıp kullanmadığına işaret etmektedir.

Deneğin hatırlayamadığı kelimeler için "tanıyarak hatırlama" denemesi yapılır. Hastaya fonemik ve semantik çeldiricilerin olduğu çoktan seçmeli tanıma listesi tek tek okunur ve hastanın doğru kelimeyi bulması beklenir (91).

3.5.2. WMS Görsel Üretim Alt Testi

Sözel olmayan bellek testleri içinde yer alan Wechsler Hafıza Ölçeği'nin Görsel Üretim Alt Testi 3 karttan oluşmaktadır. İlk iki kart 10sn, son kart ise 13 sn olmak üzere gösterilir ve her karttan sonra hastanın gördüğü şekli aklında kaldığı kadarıyla çizmesi istenir. (92).

Wechsler Hafıza Ölçeği'nin Görsel Üretim Alt Testi'nin normal örneklem için normatif verileri bir psikoloji yüksek lisans projesi çerçevesinde toplanmıştır (92).

3.5.3. WMS-R mantıksal bellek alt testi

Wechsler Hafıza Ölçeği'nin Mantıksal Bellek Alt Testi aynı hastaya farklı zamanlarda uygulama imkanı sağlamak üzere iki farklı hikayeden oluşmaktadır. İlk olarak hastaya birden çok ayrıntı içeren bir hikaye okunur ve hastadan hikayenin okunmasından sonra aklında kalanları bizim okuduğumuz şekilde geri anlatması istenir. Hastanın geri getirdiği her ayrıntı 1 puan olarak nitelendirilir. Hastanın ilk denemede geri getiremediği ayrıntılar hatırlatıcı sorularla hatırlatılmaya çalışılır.

Aradan 30 dakika geçtikten sonra hikâyeden hatırladığı ayrıntılar ve hatırlamadığı ayrıntılar için sorulan sorularla uzun süreli kendiliğinden hatırlama ve tanıma denemesi yapılır (92).

3.6. Görsel mekansal işlev testleri

3.6.1. Çizgi yönünü belirleme testi

Bu test karmaşık görsel algı işlevini ölçmektedir. Testin uygulanmasına geçmeden önce 5 alıştırma denemesi yapılır. Hasta bu denemelerden en az ikisini doğru olarak cevaplandırırsa 30 maddelik asıl teste devam etmeye hak kazanır. Test uygulamasında hastanın görevi test kitapçık sayfasının üst yarısında bulunan iki çizginin, kitapçık sayfasının alt yarısında bulunan 11 çizgiden hangisi ile aynı yönde olduğunu, hangi ikisiyle tam açısal özellik taşıdığını tespit etmektir. Çizgi Yönünü Belirleme Testi'nin Türk örneklemlerde norm çalışması BİLNOT bataryası projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir (90).

3.6.2. Şekil kopyalama

Şekil kopyalama testi (bir kare içinde baklava dilimi, bir daireye birleşmiş baklava dilimi, yıldız, dikdörtgen prizma ve iç içe geçmiş iki altıgen) sağ hemisfer

işlevi olan görsel mekânsal yapılandırma becerisini ölçmek için klinikte kullanılan pratik bir testtir(90)

3.7.Yürütücü işlev testleri

3.7.1. WAIS-R ikili benzerlikler alt testi

WAIS-R İkili Benzerlikler Alt Testi, WAIS-R yetişkinler için zekâ testinin bir alt testidir. Testin uygulanmasında hastaya birbirine benzemeyen iki nesne adı söylenir; hastanın görevi, bu birbirine benzemeyen iki nesnenin ortak yönlerini tespit edip belirtmektir . Soyutlama becerisi bozulmuş hastalar soyut bir ortak yön bulup söyleyemezler; bunun yerine nesneler arasındaki farkları söylerler veya somut bir cevap verirler .

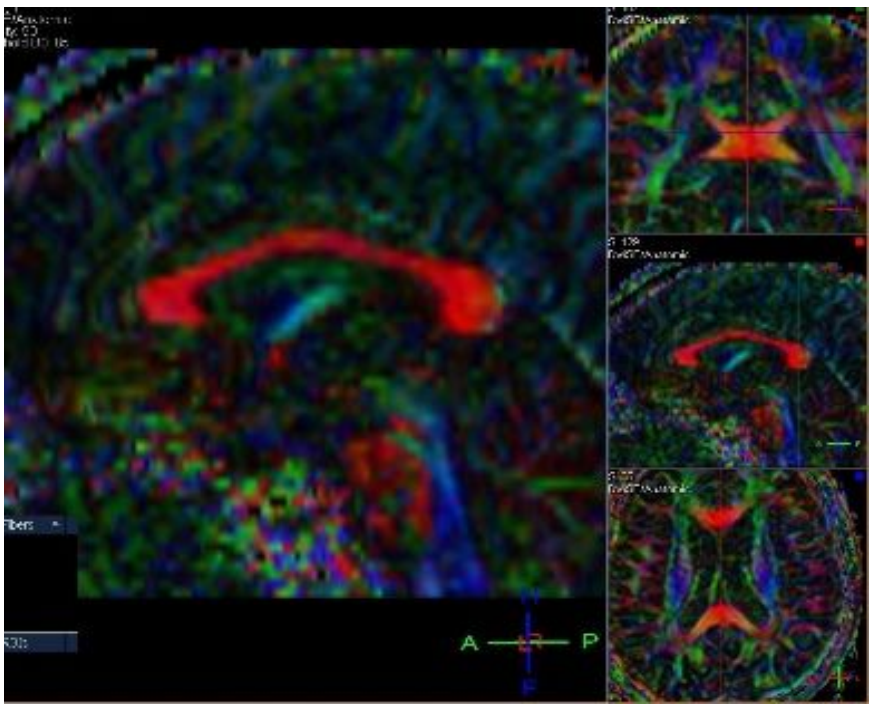
3.7.2. Saat çizme testi

Saat çizme testi ilk kez 1983 yılında Boston Afazi Bataryasının bir parçası olarak Goodglass ve Kaplan tarafından kullanılmıştır. Entelektüel ve algısal beceriler hakkında genel bilgi verebilen, sağlıklı yetişkinleri bilişsel bozukluğu olanlardan ayırt etmek için yaygın olarak kullanılan, kolaylıkla ve kısa sürede uygulanan bir bilişsel tarama testidir. Testin birden çok versiyonu olmakla birlikte, bu çalışmada hastaya yuvarlak bir daire çizilip verilerek, daireyi bir duvar saati gibi düşünüp içine rakamlarını yerleştirmesi ve daha sonra da akreple yelkovanı saat 11.10 olacak şekilde çizmesi istenmektedir. Testin puanlandırması 7 puan üzerinden yapılmaktadır (93).

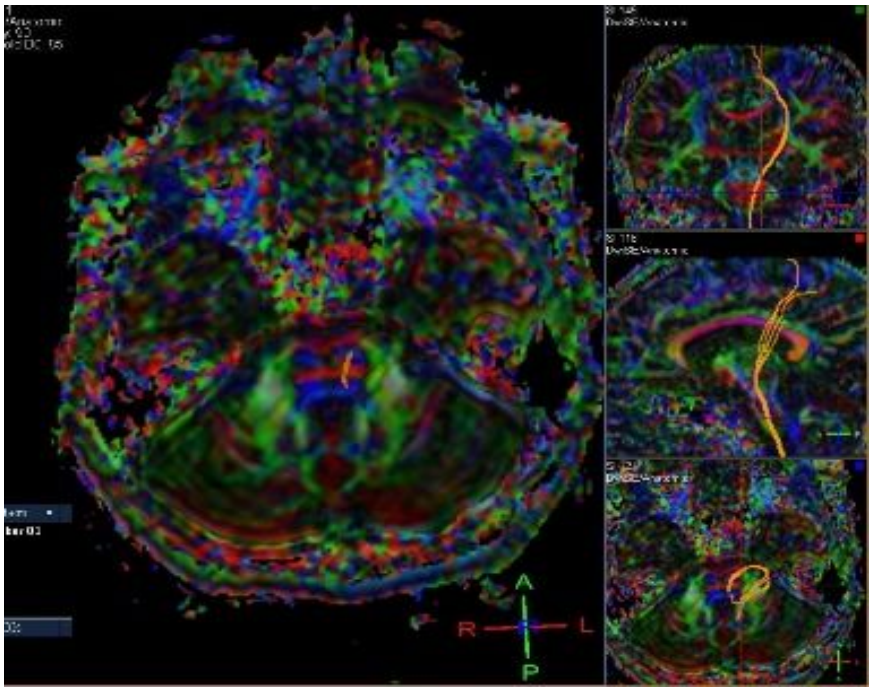
3.8. MRG incelemesi

Hastalar ve sağlıklı kontrollerin MRG incelemeleri Kocaeli Üniversitesi Radyoloji AD da yapıldı.Çalışma; 3 Tesla MR ünitesinde (Philips Achievea İntera Release Einthoven, the Netherlands, MR Systems Achieve 1 2008-07-18 Philips Medical Systems Nederland, software 22), 8 kanallı head coil ile, hasta supin pozisyonunda yatırılarak gerçekleştirilmiştir. Postprocessing iş istasyonunda

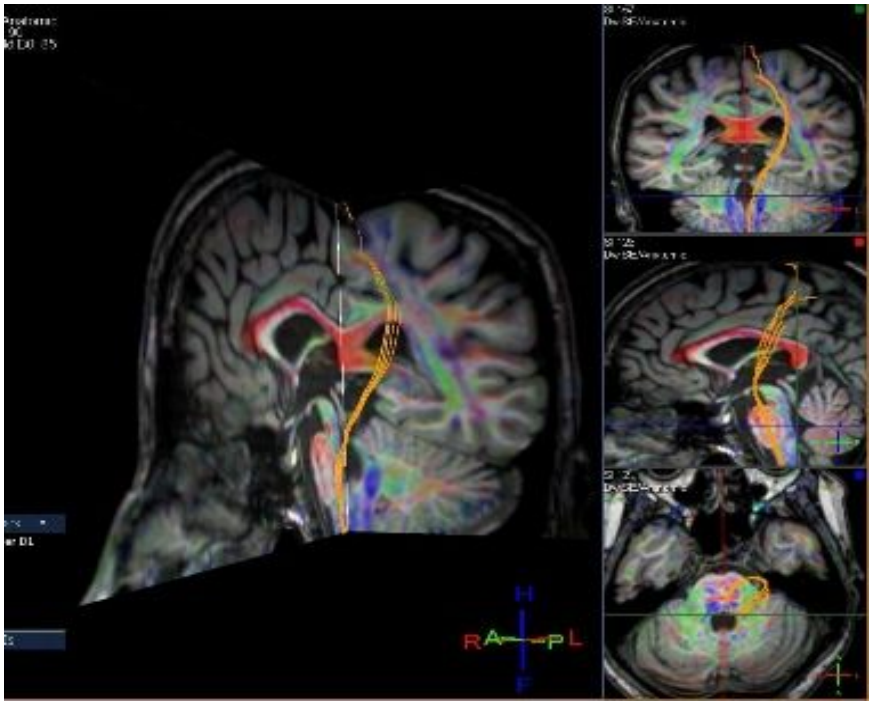
yapılmıştır (Release 2.5.3.0 2007-12-03 Philips Medical Systems Nederland B.V) Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna 3 Tesla Difüzyon Tensor MRG ve traktografi, hasta grubuna ayrıca kranial MRG yapılmıştır. Traktografide kortikospinal traktus, inferior longitudinal traktus, superior longitudinal traktus, unsinat traktus ve korpus kallosum olmak üzere 5 yolak kullanılmıştır (Şekil 1-2-3-4-5-6). Çekimde kullanılan sekans ve parametreleri tablo 7 ve tablo 8'de belirtilmiştir.



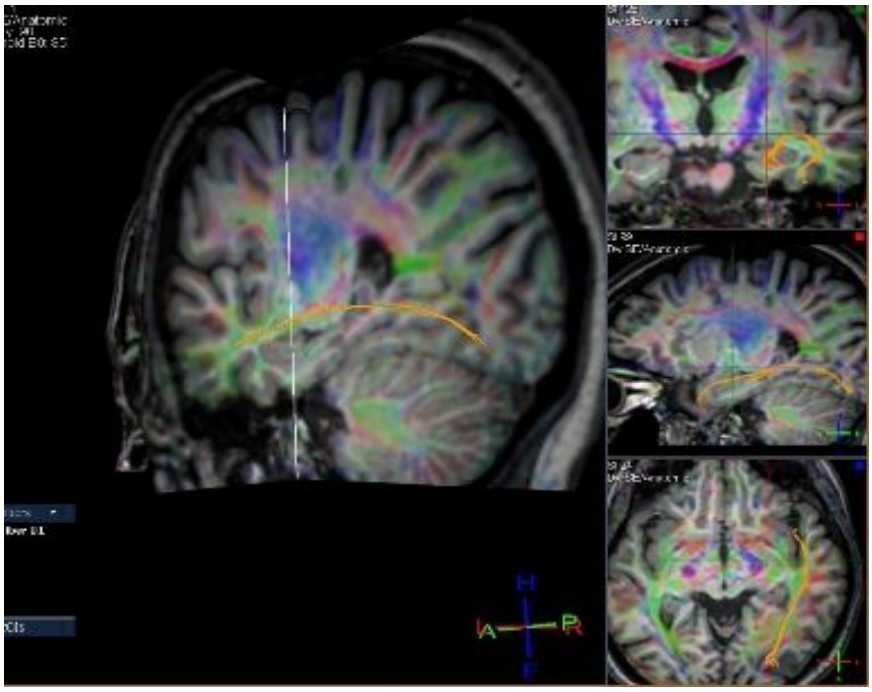
Şekil1: Korpus kallosum renkli FA haritası



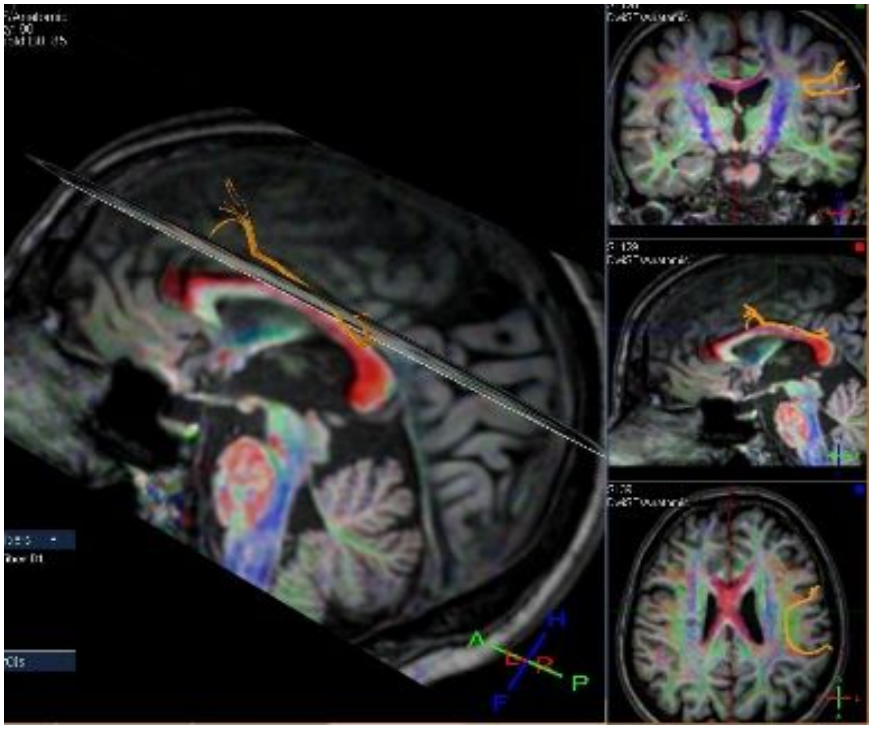
Şekil2: Kortikospinal traktus renkli FA haritası



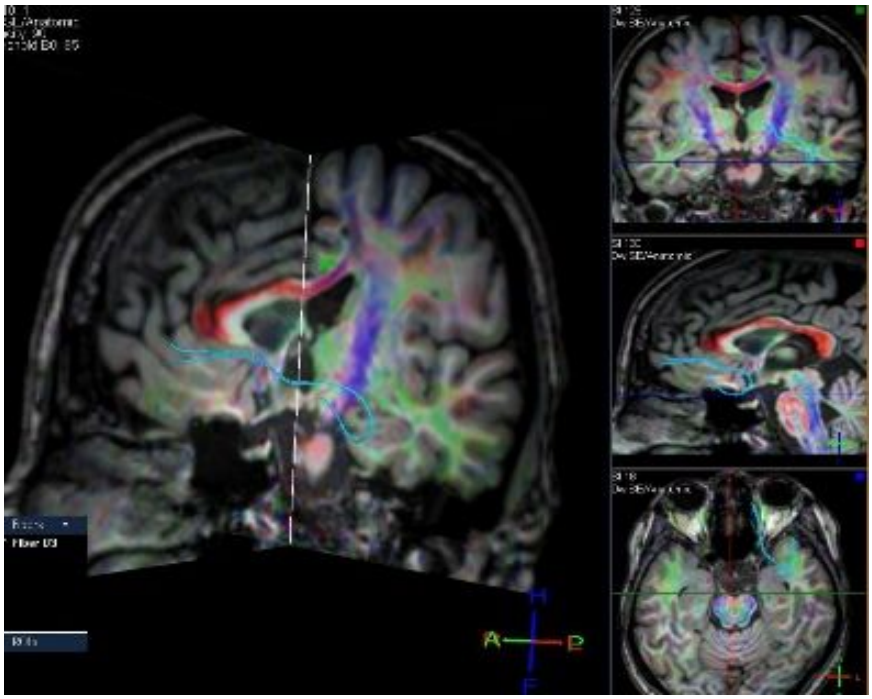
Şekil 3: Kortikospinal traktus 3D T1 görüntüsü



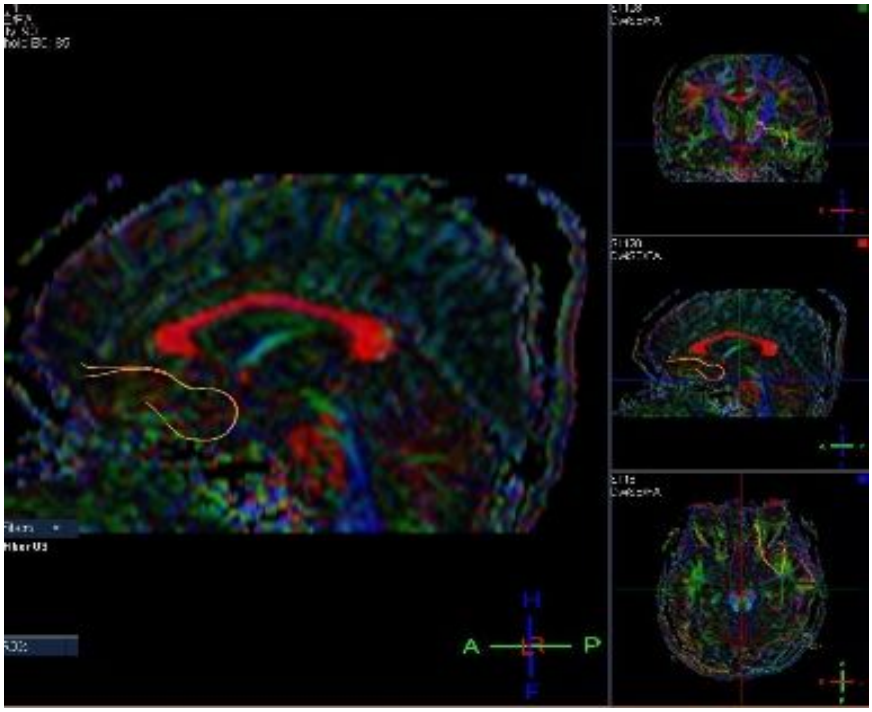
Şekil 4: İnferior longitudinal fasikül 3D T1 görüntüsü



Şekil 5: Süperior longitudinal fasikül 3D T1 görüntüsü



Şekil 6: Unsinat fasikül 3D T1 görüntüsü



Şekil 7: Unsinat fasikül renkli FA haritası

Tablo7: Magnetik rezonans sekans ve çekim parametreleri

Sekans	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	matriks	NSA	Kesit kalınlığı (mm)	Kesit aralığı (mm)	FOV (mm)	b değerleri	Süre (dak)
T2 TSE aksiyel	2000	10/80		364x240	1	5	1,5	210		6dk 32s
FLAIR	11/2800	125	2800	252x158	1	5	1,5	190		3dk 40s
T1 TSE (+C)	450	10		264x179	1	5	1,5	210		4dk 41s
DTI	11051	55		112x112	2	2	0	224	0,125,250,500,750,825,1000	6dk 37sn

Tablo 8: Magnetik rezonans sekans ve çekim parametreleri II

Type	**Non resonant, self shielded, 3.0T dedicated coil design**
Gradient performance	
Max amplitude	80 mT/m
Effective maplitude	139mT/m
Max.Slew rate	200 mT/m/msec
Effective Slew rate	346mT/m/msec
Mode	Dual
Mode I	40mT/m & 200mT/m/msec. with max. FOV
Mode II	8 mT/m & 100 mT/m/msec. With FOV
Duty cycle	100%
Gradient lienearity at 40 cm DSV	1.0%
Coil cooling	Liquid
Amplifier cooling	Liquid

3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz ve verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Tüm olguların yaşları, MS hastalarının hastalık süreleri, EDSS değerleri, MSFC skorları ve MSFC alt testlerinin z skorları, MRG lezyon volümleri ve DTI-FT değerleri 'ortalama ± standart sapma' şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet karşılaştırılması student t testi ile yapıldı. Sonuçlar. $p<0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Her iki grubun nörokognitif test sonuçları ve DTI-traktografi bulgularını değerlendirmede Mann whitney u testi kullanıldı ve $p<0.05$ ise anlamlı, $p<0.01$ ise ileri derecede anlamlı ve $p<0.001$ ise çok ileri derecede anlamlı kabul edildi. MS hastalarının hastalık süresi, EDSS, MSFC skorları, DTI traktografi ve MRG bulguları, nörokognitif test sonuçları arasındaki korelasyon Pearson korelasyon kat sayısı testi ile değerlendirildi. Korelasyon kat sayısı; r=0.000-0.240 arasında ise zayıf, r=0.250-0.490 arasında ise orta, r=0.500-0.740 arasında ise güçlü, r=0.750-1.000 arasında ise çok güçlü korelasyon olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Mc Donald kriterlerine göre kesin multipl skleroz tanısı alan 25 kadın, 15 erkek toplam 40 hasta ve 12 kadın, 8 erkek toplam 20 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 60 kişi dahil edildi (Tablo 9). Hastaların yaş ortalaması (37,25 ± 9,89 yıl), sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması (36,10 ± 12,26 yıl) idi (Tablo 10). Hastalar ve sağlıklı kontroller arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05) Ortalama hastalık süresi (5,95± 5,007yıl), EDSS skoru ortalama (1,50± 1,466) idi (tablo 11). Hasta grubunda ortalama eğitim yılı (9,05 ± 3,39), sağlıklı kontrol grubunda ise (9,60± 4,68) idi (Tablo 10). Hastalar ve sağlıklı kontroller arasında eğitim yılı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05)(tablo 10)

Tablo9: Hasta ve Kontrol Grubu Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Hasta (n= 40)	Kontrol (n= 20)
Kadın	25	12
Erkek	15	8

p>0,05

Tablo10: Hasta ve Kontrol Grubu Yaş ve eğitim yılı Ortalaması

	Yaş ortalaması (yıl)	Eğitim süresi ortalaması (yıl)
Hasta (n=40)	37,25 ± 9,88	9,05 ± 3,39
Kontrol (n=20)	36,10 ± 12,26	9,60± 4,68

p>0,05

Tablo11: Hasta grubunda hastalık süresi ve EDSS Ortalamaları

MS hastası	Hastalık süresi/yıl	EDSS
	5,95± 5,007	1,50± 1,466

Sözel bellek süreçlerinden anlık bellek puanı hasta grubunda (5,40±2,18), kontrol grubunda (6,35±1,72) idi. Toplam öğrenme puanı hasta grubunda

(91,28±33,48) kontrol grubunda (120,30±16,49) olarak bulundu. Uzun süreli hatırlama puanı hasta grubunda (10,58±3,94) kontrol grubunda (12,55±1,84) idi. Toplam hatırlama puanı hasta grubunda (13,90±2,94) kontrol grubunda (14,65±0,74) olarak bulundu. Yanlış hatırlama puanı hasta grubunda (2,08±1,94) kontrol grubunda (1,75±0,96) idi.

Gruplar arasında toplam hatırlama ve yanlış hatırlama puanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, anlık bellek puanı, toplam öğrenme puanı ve uzun süreli hatırlama puanı kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı derecede düşük olarak bulundu ($p<0.05$) (Tablo 12). Hasta grubunda kontrollere göre anlık bellek bozukluğu olduğu söylenebilir. Öğrenme puanlarındaki düşüklük ve uzun süreli hatırlamadaki kötü performansı yüzünden, öğrenme stratejilerini kullanmada ve kısa süreli bellekte defisit olduğu söylenebilir.

Tablo12: Sözel bellek süreçleri testleri

	Hasta	Kontrol	p
Anlık bellek	5,40±2,18	6,35±1,72	**0,044**
Toplam öğrenme	91,28±33,48	120,30±16,49	**0,000**
Uzun süreli hatırlama	10,58±3,94	12,55±1,84	**0,017**
Toplam hatırlama	13,90±2,94	14,65±0,74	0,575
Yanlış hatırlama	2,08±1,94	1,75±0,96	0,936

(Mann Whitney u testi)

Görsel anlık bellek puanı hasta grubunda (9,56±4,16), kontrol grubunda (12,00±2,81) olarak bulundu. Görsel uzun süreli hatırlama puanı hasta grubunda (8,69±4,52), kontrol grubunda (11,20±2,93) olarak bulundu. Sonuçlar hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak bulundu ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo13: Görsel bellek testleri

	Hasta	Kontrol	p
Anlık bellek	9,56±4,16	12,00±2,81	**0.013**
Uzun süreli hatırlama	8,69±4,52	11,20±2,93	**0,030**

(Mann Whitney u testi)

Mantıksal anlık bellek puanı hasta grubunda (12,94±4,8) kontrol grubunda (15,45±5,11) olarak bulundu. Mantıksal uzun süreli hatırlama puanı hasta grubunda (12,25±5,14), kontrol grubunda (15,10±4,83) olarak bulundu. Mantıksal anlık bellek

puanı hasta grubunda anlamlı derecede düşük bulunurken mantıksal uzun süreli bellek puanı gruplar arasında istatistiksel açıdan farklı değildi (Tablo 14).

Tablo14: Mantıksal bellek testleri

	Hasta	Kontrol	p
Anlık bellek	12,94±4,80	15,45±5,11	**0,043**
Uzun süreli hatırlama (Mann Whitney u testi)	12,25±5,13	15,10±4,83	0,069

Wisconsan kart eşleme testinde toplam tepki sayısı hasta grubunda (107,72±33,39) kontrol grubunda (94,35±22,556) olarak bulundu. Toplam yanlış sayısı hasta grubunda (51,58±22,09) kontrol grubunda (26,05±22,16) idi. Toplam doğru sayısı hasta grubunda (62,42±14,98) kontrol grubunda (68,30±11,70) idi. Tamamlanan kategori sayısı hasta grubunda (3,81±1,89) kontrol grubunda (5,10±1,79) olarak saptandı. Perseveratif hata yüzdesi hasta grubunda (%22.52±%17.40) kontrollerde (%21.31±%28.72) idi. Kavramsal düzey tepki yüzdesi hasta grubunda (%44.53±%22.53) kontrol grubunda (%67.72±%19.55) olarak saptandı. Kurulumu sürdürmede başarısızlık hastalarda (0,58±0,77) kontrollerde (0,25±0,44) olarak bulundu. Toplam yanlış sayısı ve perseveratif hata yüzdesi hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunurken, toplam doğru sayısı, tamamlanan kategori sayısı,kavramsal düzey tepki yüzdesi kontrol grubuna göre anlamlı dercede düşük olarak bulundu (Tablo 15).

Tablo15: Wisconsan kart eşleme testi

	Hasta	Kontrol	p
Toplam tepki	107,72±33,388	94,35±22,556	0,097
Toplam yanlış	51,58±22,094	26,05±22,161	**0,001**
Toplam doğru	62,42±14,983	68,30±11,703	**0,001**
Tamamlanan kategori	3,81±1,89	5,10±1,79	**0,005**
Perseveratif hata yüzdesi	0,2252±0,1740	0,2131±0,2872	**0,002**
Kavramsal düzey tepki	0,4453±0,2253	0,6772±0,1955	**0,000**
Kurulumu sürdürmede başarısızlık	0,5833±0,7699	0,2500±0,4442	0,127

Stroop testinde hasta grubunda yanlış okuma sayısı (7,03±6,42) kontrol grubunda (1,9±2,47) idi. Enterferans süresi hasta grubunda (53,03±22,02) kontrol grubunda (36,95±19,18) idi. Spontan düzeltme sayısı ise hasta grubunda (5,73±1,74)

konrol grubunda ise (1,15±1,84) idi. Her 3 alt test için de hasta ve kontrol grubu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark vardı.(Tablo 16).

Tablo 16: Stroop Testi

	Hasta	Kontrol	p
Enterferans süresi	53,03±22,02	36,95±19,18	**0,01**
Yanlış sayısı	7,03±6,42	1,9±2,47	**0,001**
Spontan düzeltme	5,73±1,74	1,15±1,84	**0,001**

(Mann Whitney u testi)

Verbal akıcılık testinde, hasta grubu ortalalama (28,11±14,92) tane isim sayabilirken kontrol gubu (37,25±11,78) tane saydı. Soyut düşünme puanı kontrol grubunda (16,60±2,68) iken hasta grubunda (13,73±4,80) idi. Saat çizme testinden hasta grubu (6,30±1,77) puan alırken kontrol grubu (7,0) puan almışlardır. Soyut düşünme, verbal akıcılık ve saat çizme testi puanları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak bulundu (tablo 17).

Tablo 17: Diğer kognitif testler

	Hasta	Kontrol	p
Yapılandırma	13,16±3,19	13,90±1,91	0,192
İleri sayı menzili	5,41±0,83	5,75±1,29	0,213
Geri sayı menzili	3,86±0,97	3,90±1,37	0,704
Hayvan sayma	18,16±6,36	20,70±5,92	0,116
K+A+S	28,11±14,92	37,25±11,78	**0,004**
Soyut düşünme	13,73±4,80	16,60±2,68	**0,024**
Çizgi yönü belirleme	18,16±7,93	20,50±5,85	0,150
Saat çizme	6,30±1,77	7,0	**0,01**

(Mann Whitney u testi)

EDSS ile PASAT skorları arasında negatif orta anlamlı bir korelasyon bulunurken (r:-0,456,p<0,05), hastalık süresi ile PASAT skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 19). Fakat hastalık süresi ile EDSS arasında (r: 0,342, p<0,05) negatif orta anlamlı bir korelasyon vardır (Tablo 19).

Tablo 18: MSFC alt test ve toplam MSFC ortalama değerleri

MS hastası	9-hole peg	25-foot	PASAT	MSFC

21,8±119,49	7,60±4,392	33,50±17,745	-0,11±0,95

Tablo19: Hastalık süresi ile EDSS ve MSFC karşılaştırması

	EDSS	9-hole peg	25-foot	pasat	msfc
Hastalık süresi	**0,031****	0,343	0,243	0,151	0,177

**orta korelasyon

Tablo 20: EDSS ile MSFC karşılaştırması

	9-hole peg	25-foot	pasat	msfc
EDSS	**0,027****	**0,000*****	**0,003****	**0,000*****

**orta korelasyon
***güçlü korelasyon

Görsel anlık bellek ve uzun süreli bellek işlevlerinde hastalık süresi ve EDSS (sırası ile r: -0,477, $p<0,05$ r: -0,407 $p<0,05$) ile anlamlı bir korelasyon kurulurken mantıksal bellek işlevlerinde sadece EDSS ile (r: -0,305,$p<0,05$) anlamlı bir ilişki kurulmuştur. Sözel bellek süreçleri ile EDSS ve hastalık süresi arasında anlamlı bir korelasyon kurulamamıştır. WCST testinde hastalık süresi ile anlamlı bir korelasyon kurulamazken toplam tepki, toplam doğru ve tamamlanan kategori sayıları ve kavramsal düzey tepki yüzdesi ile EDSS arasında anlamlı bir ilişki (sırasıyla; r:-0,347, $p<0,05$ r:-0,44, $p<0,05$ r:-0,367, $p<0,05$ r:-0,415 $p<0,05$) sağlanmıştır. Yine verbal akıcılık testinde güçlü anlamlı bir ilişki saptanırken, yapılandırma, çizgi yönü belirleme, ileri ve geri sayı menzili testlerinde EDSS ile orta anlamlı korelasyon sağlanmıştır (Tablo 21).

Tablo 21: Kognitif testler ile EDSS ve hastalık süresi karşılaştırması

	EDSS	Hastalık süresi
Sözel bellek süreçleri		
Anlık bellek	0,66	0,26
Toplam öğrenme	0,24	0,42
Uzun süreli hatırlama	0,24	0,60
Toplam hatırlama	0,42	0,55
Yanlış hatırlama	0,13	0,13
Görsel bellek		

Anlık bellek	**0,00****	**0,02****
Uzun süreli hatırlama	**0,00****	**0,01****
Mantıksal bellek		
Anlık bellek	**0,05****	0,90
Uzun süreli hatırlama	**0,05****	0,62
WCST		
Toplam tepki	**0,02****	0,15
Toplam yanlış	0,19	0,33
Toplam doğru	**0,00****	0,25
Tamamlanan kategori	**0,02****	0,61
Perseveratif hata	0,22	0,59
Kavramsal düzey tepki	**0,00****	0,72
Kurulumu sürdürmede başarısızlık	0,17	0,69
Stroop		
Enterferans süresi	**0,01*****	0,16
Yanlış sayısı	0,06	0,95
Spontan düzeltme	**0,00*****	0,66
Yapılandırma	**0,02****	0,53
İleri sayı menzili	**0,03****	0,11
Geri sayı menzili	**0,00****	0,46
Hayvan sayma	**0,02****	0,42
K+A+S	**0,00*****	0,15
Soyut düşünme	0,19	0,80
Çizgi yönü belirleme	**0,01****	0,99

** orta korelasyon

*** güçlü korelasyon

İncelenen tüm traktusların FA değerleri kontrollere göre düşük saptanırken tüm ADC değerleri kontrollere göre yüksek idi. Sağ KST FA sol KST FA, sağ UF ADC, sol KST ADC, CC genu ADC değerleri dışındaki tüm karşılaştırmalar ise istatistiksel açıdan açıdan anlamlıdır (Tablo 22).

Tablo 22: Traktografi bulgularının hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Sağ SLF FA	0,44±0,41	0,47±0,027	**0,006**
Sağ SLF ADC	0,78±0,14	0,75±0,04	**0,004**
Sol SLF FA	0,46±0,03	0,49±0,04	**0,07**
Sol SLF ADC	0,80±0,08	0,75±0,03	**0,008**
Sağ ILF FA	0,48±0,05	0,53±0,03	**0,000**
Sağ ILF ADC	0,28±0,07	0,79±0,03	**0,000**
Sol ILF FA	0,48±0,05	0,55±0,10	**0,000**
Sol ILF ADC	0,87±0,15	0,80±0,04	**0,000**
Sağ UF FA	0,40±0,08	0,45±0,02	**0,000**

Sağ UF ADC	0,89±0,06	0,83±0,05	0,37
Sol UF FA	0,41±0,10	0,44±0,03	**0,01**
Sol UF ADC	0,89±0,13	0,83±0,06	**0,004**
Sağ KST FA	0,53±0,05	0,56±0,04	0,06
Sağ KST ADC	0,79±0,04	0,76±0,02	**0,03**
Sol KST FA	0,53±0,03	0,58±0,11	0,06
Sol KST ADC	0,80±0,05	0,77±0,02	0,29
CC genu FA	0,51±0,43	0,55±0,03	**0,03**
CC genu ADC	0,79±0,08	0,76±0,02	0,07
CC corpus FA	0,53±0,06	0,57±0,02	**0,03**
CC corpus ADC	0,86±0,15	0,77±0,08	**0,01**
CC splenıum FA	0,54±0,05	0,61±0,05	**0,000**
CC plenıum ADC	0,86±0,16	0,75±0,03	**0,000**
CC volume	7846±2229	11018±1379	**0,000**

Hasta grubunda PASAT skoru ile sağ (r:-0,343 p<0,05) ve sol frontal (r:-0,366, p<0,05)lezyon volümleri arasında istatistiksel açıdan negatif ve orta anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. EDSS ile sağ ve sol frontal, paryetal T1 T2 sağ ve sol oksipital T1 lezyon yükü arasında istatistiksel açıdan otra- yüksek anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Tablo 23: T1 ve T2 lezyon yükü ile PASAT ve EDSS karşılaştırması

		PASAT	EDSS
Sağ frontal T1	92,41±113,94	**0,03****	**0,00*****
Sağ frontal T2	175,68±188,024	0,10	**0,02*****
Sol frontal T1	85,408±129,66	**0,02****	**0,00*****
Sol frotal T2	181,323±182,34	0,08	**0,02****
Sağ paryetal T1	52,56±68,21	0,15	**0,00*****
Sağ paryetal T2	109,96±91,10	0,08	**0,03****
Sol paryetal T1	57,58±78,42	0,08	**0,00*****
Sol paryatel T2	114,70±103,81	0,11	**0,05****
Sağ oksipital T1	61,69±80,59	0,46	**0,01****
Sağ oksipital T2	136,81±131,92	0,49	0,10
Sol oksipital T1	53,71±80,96	0,32	**0,00****
Sol oksipital T2	134,113±131,07	0,55	0,07
Sağ temporal T1	11,85±35,50	0,72	0,15
Sağ temporal T2	56,17±66,04	0,61	0,06
Sol temporal T1	9,55±30,91	0,25	0,66
Sol temporal T2	52,56±59,61	0,78	0,27
Sağ serebellar	2,45±8,77	0,34	0,28

Sol serebellar	5,06±20,09	0,06	0,17
Cc	7,19±18,195	0,04	0,92
Kontrast	24,95±68,91	0,21	0,66
Toplam T1	419,23±519,99	0,06	**0,00*** **
Toplam T2	954,32±831,23	0,14	0,12

**orta korelasyon

***güçlü korelasyon

Wisconsan kart eşleme testinin toplam doğru sayısı ile sağ ve sol frontal T2 lezyon volümü arasında istatistik açısından anlamlı fark elde edildi (Tablo 24).

Tablo 24: Wisconsan kart eşleme testi ile frontal lezyon yükü ilişkisi

WCST	Sağ frontal T2	Sol frontal T2	Toplam T2
Toplam tepki	0,19	0,08	0,58
Toplam yanlış	0,96	0,98	0,99
Toplam doğru	**0,03****	**0,00****	0,113
Tamamlanan kategori	0,08	0,06	0,139
Perseveratif hata	0,93	0,95	0,727
Kavramsal düzey tepki	0,12	0,13	0,986
Kurulumu sürdürmede başarısızlık	0,88	0,44	0,299

** orta korelasyon

Stroop testinde enterferans süresi ile sağ ve sol frontal T2 lezyon volümleri ile sağ frontal T1 lezyon volümleri arasında , yanlış sayısı ve spontan düzeltme sayısı ile frontal T1ve T2 lezyon volümleri arasında istatistiksel olarak orta anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo 25)**.**

Tablo 25: Stroop ile frontal lezyon yükü karşılaştırması

Stroop	Sağ frontal T1	Sağ frontal T2	Sol frontal T1	Sol frontal T2
Enterferans süresi	**0,00****	**0,01****	0,07	**0,02****
Yanlış sayısı	**0,00****	**0,01****	**0,00****	**0,00****
Spontan düzeltme	**0,09****	**0,02****	**0,00****	**0,01****

** orta korelasyon

İleri sayı menzili ile konvansiyel MRG bulguları ile ilişki kurulamazken 8p>0,05) geri sayı menzili ile hem frontal hem de toplam T1 T2 lezyon volümleri arasında anlamlı bir ilişki kurulmuştur (Tblo 26).

Tablo 26: Sayı menzili ile frontal ve toplam lezyon volümleri arasındaki ilişki

	Toplam T1	Toplam T2	Sağ frontal T1	Sağ frontal T2	Sol frontal T1	Sol frontal T2
İleri sayı menzili	0,084	0,069	0,078	0,091	0,086	0,125
Geri sayı menzili	**0,003****	**0,008****	**0,00 *****	**0,006****	**0,011****	**0,011****

**orta korelasyon

***güçlü korelasyon

PASAT skorları ile sol SLF ADC si arasında anlamlı bir korelasyon vardır.

Tablo 27: PASAT- SLF traktografi bulguları ilişkisi

	Sağ SLF FA	Sol SLF ADC	Sol SLF FA	Sol SLF ADC
PASAT	0,31	0,30	0,10	**0,00****

**orta korelasyon

Tablo 28: Nörokognitif testler ile toplam T1 T2 lezyon volümü ilişkisi

	Toplam T1 yükü	Toplam T2 yükü
Sözel bellek süreçleri		
Anlık bellek	0,14	0,11
Toplam öğrenme	**0,04****	**0,04****
Uzun süreli hatırlama	0,07	0,36
Toplam hatırlama	**0,007****	0,05
Yanlış hatırlama	**0,005****	**0,03****
Görsel bellek		
Anlık bellek	**0,000*****	**0,03****
Uzun süreli hatırlama	**0,005****	0,11
Mantıksal bellek		
Anlık bellek	0,53	0,66
Uzun süreli hatırlama	0,08	0,24
WCST		
Toplam tepki	0,30	0,58

Toplam yanlış	0,51	0,99
Toplam doğru	**0,02****	0,11
Tamamlanan kategori	**0,03****	0,13
Perseveratif hata	0,95	0,72
Kavramsal düzey tepki	0,08	0,29
Kurulumu sürdürmede başarısızlık	0,61	0,98
Stroop		
Enterferans süresi	**0,02****	0,06
Yanlış sayısı	**0,01****	0,08
Spontan düzeltme	**0,04****	0,17
Yapılandırma	0,128	0,55
İleri sayı menzili	0,08	0,16
Geri sayı menzili	**0,003****	0,08
Hayvan sayma	0,21	0,32
K+A+S	**0,05****	0,21
Soyut düşünme	**0,04****	0,08
Çizgi yönü belirleme	0,344	0,85

** orta korelasyon

*** güçlü korelasyon

PASAT skorları ile KK corpus FA sı (r:0,330, p<0,05) ve KK volümü arasında (r:0,322, p<0,05)orta anlamlı bir ilişki, EDSS ile KK corpus FA ve ADC değerleri arasında (sırasıyla r:-0,447, p<0,05 r: 0,363 p<0,05) ve KK volümü (r: -0,437 p<0,05) arasında orta anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo 29).

Tablo 29: KK traktografi bulguları ve KK volümü ile EDSS MSFC karşılaştırması

	KK genu FA	KK genu ADC	KK corpus FA	KK corpus ADC	KK splenıum FA	KK splenum ADC	KK volume
EDSS	0,68	0,32	**0,00****	**0,02****	0,70	0,06	**0,00****
Z leg	0,64	0,68	**0,05****	**0,50***	0,44	0,17	0,06
Z arm	0,51	0,61	0,08	0,49	0,25	0,16	**0,02****
PASAT	0,99	0,58	**0,03****	0,09	0,42	0,38	**0,04****
MSFC	0,91	0,59	**0,01****	0,18	0,40	0,21	**0,02****

* zayıf korelasyon

** orta korelasyon

Sözel bellek süreçleri ile sol SLF ADC ve FA değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo 30)

Tablo 30:Sözel bellek süreçleri-SLF

	Sol SLF FA	Sol SLF ADC
Anlık bellek	0,21	**0,005****
Toplam öğrenme	**0,026****	**0,001****
Uzun süreli hatırlama	**0,006****	**0,001****
Toplam hatırlama	**0,004****	**0,001****
Yanlış hatırlama	**0,047*****	**0,000****

**orta korelasyon

***güçlü korelasyon

Görsel bellek ile sağ ve sol ILF FA değerleri arasında anlamlı (sırasıyla r: 0,377, r: 0,330) bir ilişki saptanmıştır (Tablo 31).

Tablo 31: Görsel bellek-ILF

	Sağ ILF fA	Sağ ILF ADC	Sol ILF FA	Sol ILF ADC
Görsel anlık	**0,04****	0,62	**0,03****	0,68
Uzun süreli	0,22	0,19	0,25	0,08

**orta korelasyon

5. TARTIŞMA

Multiple sklerozda kognitif etkilenmeden ilk olarak 1877 yılında bahsedilmiştir. Son 10 yılda görüntüleme tekniklerindeki ilerleme , bilişsel fonksiyonların daha net anlaşılması ve bilişsel fonksiyonlar ile nöroanatomi ilişkisinin keşfedilmesi ile de bilgilerimiz daha da artmıştır. Bilişsel fonksiyon bozulmasının, hastalığın ilerleyen evrelerinde belirgin olduğu bilinmekle beraber yapılan çalışmalarda ilk klinik bulguların ortaya çıktığı erken evre olgularda da etkilenmenin başlayabileceği gösterilmektedir (94).

Kognitif durum ile hastalık süresi, tipi ve özürlülük arasındaki ilişki kafa karıştırıcıdır ve bir konsensüs sağlanamamıştır. Hastalık süresi ve özürlülülüğün kognitif yıkım ile korele olmadığı genel görüştür. Kognitif hasar daha çok lezyon lokalizasyonu ve kişisel farklılıklara bağlanmıştır (95).

Kognitif hasarın patofizyolojisi de net değildir. Kortikal yapıları subkortikal yapılara bağlayan intra ve inter hemisferik beyaz cevher yolaklarının MS lezyonları tarafından etkilenmesiyle kognitif yıkımın oluştuğu önemli bir faktörmüş gibi gözükse de, gri madde atrofisi gibi başka mekanizmalar da bu süreçten sorumlu tutulmaktadır. Klinik magnetik rezonans görüntüleme çalışmalarına göre MS deki kognitif hasarın beyindeki hastalık yükü ile orantılı olduğu söylense de spesifik kognitif parametreler ile bölgesel lezyon yükü arasındaki ilişki de tartışmalıdır (96).

Marta Cerezo García ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; kognitif yakınmaları olan 28 MS hastasından 24'ünde (%89) kognitif defisit saptamışlardır. Literatüre göre kognitif defisit sıklığını fazla bulmalarını ise bellek sorunları olduğunu ifade eden hastaları çalışmaya almış olmalarına bağlamışlardır. Hastaların büyük çoğunluğunda yürütücü fonksiyonlar ve bellek sorunları ile karşılaşmışlar ve özellikle de kavrama, kategorize etme, otomatik olmayan stratejileri sürdürebilmede sorunlar olduğu görülmüştür. Hepsi de perefrontal lobu ilgilendiren durumlardır (97).

Rao ve ark. 100 MS hastası ve 100 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada %43 oranında kognitif defisit yakalamışlardır. Defisitin hastalık süresi, depresyon, hastalık tipi ve medikasyon ile ilişkili olmadığını, yalnızca fiziksel özürlülük ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (98).

Kognitif yıkımda remisyon beklenen bir durum değildir. Klinik stabil seyretse dahi kognitif yıkım devam edebilir. Hastalar arasında farklar olsa da en çok etkilenen kognitif süreçler öğrenme, bellek, dikkat, serbest hatırlama (geri çağırma), vizyospasyal işlevler ve yürütücü işlevlerdir. Dil fonksiyonları MS de tipik olarak etkilenmez (99). Uzun süreli bellek ve çalışma belleği ön planda olmak üzere kısa süreli bellek etkilenimi belirgindir. Serbest hatırlama süreci bozulmuş ancak tanıma süreci korunmuştur. Alzheimer hastalığı gibi semantik bellek bozukluğu, dil ve görsel-mekansal algının ön planda bozulduğu kortikal demanslardan farkı, yavaşlamış bilgi işleme süreci, frontal lob bulguları ve kayıt belleğinin korunduğu ancak geri çağırma güçlüğünün yaşandığı subkortikal demansların klinik özelliklerini göstermektedir. Olgulardaki yavaşlamış bilgi işlem süreci duysal-motor bilginin işlenme hızından bağımsız olarak hemisferler arasında bilginin transferinin yavaşlamasıyla ilişkilidir (100).

Achiron ve ark. ilk klinik başvurusu olan ve MS tanısı alan 67 olguda kognitif değişiklikleri araştırmışlar, %53.7 olguda etkilenim saptamışlar ve en sık dikkat, takiben bilgi işlem süreci ve bellek etkileniminin olduğunu göstermişlerdir (101). Başka bir çalışmada ise, kognitif bozulmanın nörolojik özürlülük ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulguları ile korelasyon göstermediği, hastalığın erken dönemlerinde hatta ilk tanı alan hastalarda dahi ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır (99).

Beatty ve arkadaşlarının 42 MS hastası ve yaş eğitim olarak benzer özelliklerde 24 kontrol ile yaptıkları çalışmada RRMS hastalarında bilgi işleme hızı, verbal akıcılık, problem çözme,bellek ve geri çağırma fonksiyonlarında bozukluk tespit edilmiştir. Kognitif bozukluğun paterni genel olarak subkortikal demanslara benzetilmiştir (102).

Kısa süreli takip çalışmalarında fiziksel özürlülük ile bilişsel işlev bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki kurulamasa da, Amato ve ark.nın 10 yıllık takip çalışmalarında oran %56 olup, ileri yaş, fiziksel özürlülüğün ağırlığı, ilerleyici formun hastalık seyri ile ilintili olduğu ve kognitif kötüleşme için kritik noktanın ataklı formdan ilerleyici forma geçiş olduğu vurgulanmaktadır (103).

Rao ve arkadaşlarının MS hasta grubu ile yaptıkları bir çalışmada kognitif hasarlanma ile fiziksel özürlülük ve hastalık süresi arasında bir fark bulunmamıştır. Erken dönemlerde yapılan çalışmalarda MS subgrupları arasında, RRMS e göre progresif formda hasarın daha fazla olduğu belirtilmiş. Ancak daha geç dönemdeki çalışmalarda hasarlanma, hastalık subtipinden çok lezyon yükü ve atrofiye bağlanmıştır. Kortikal lezyon sayısı ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişki kurulmuş (3).

Yine Callanan ve arkadaşlarının bir çalışmasında 48 klinik izole sendrom (KİS) lu hastada kognitif hasar belirlenmiş, sonuçlar MRG bulguları ile korele bulunmuştur (104). Feinstein ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 42 optik nörit atağı geçiren hastanın neredeyse yarısında (%55) MRG de patolojik bulgu saptanmış ve MRG bulgusu olan hastalar olmayanlara göre dikkat ve bilgi işleme hızının ölçen testlerde daha kötü performans sergilemişlerdir (105). Achiron ve Barak 42 optik nörit atağı geçiren hastada MRG bulgusu olanlarla olmayanlar arasında kognitif açıdan önemli farklılıklar bulamamışlardır (101). İlişki kuramamalarını da şöyle açıklamışlardır; konvansiyonel MRG tek başına beyaz cevherde olan hasarı belirlemeye yetmez, ve kognitif hasar MRG deki gross yapısal anormallikten daha erken oluşur ve hastalık aktivitesinin erken belirtecidir (101).

Nieto ve arkadaşları 52 hastalık geniş bir MS grubu ile çalışmış ve ılımlı özürlülülük olmasına rağmen hasta grubunda yürütücü fonksiyonlarda hasar saptamışlardır. Bu da göstermektedir ki; frontal lobun diğer beyin bölgeleri ile yapmış olduğu sayısız subkortikal bağlantı, buraların hasarına duyarlıdır (106).

Bizim çalışmamızda bilgi işlem hızı ve dikkati ölçen PASAT skorları ile EDSS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. EDSS skoru arttıkça PASAT de doğru cevap sayısında düşme tespit edildi. Fakat hastalık süresi ile PASAT skorları arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı. Bunun nedeni, olasılıkla EDSS ile hastalık süresinin her zaman korele olmaması olabilir. Yine nörokognitif test bataryasında yer alan görsel bellek süreçleri testleri ile hastalık süresi arasında bir ilişki kurulurken diğer tüm testlerle hastalık süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Nörokognitif defisitleri belirlemede kullanılan bilişsel testlerden olan WCST de dikkat kusuru olan hastalar daha az kategoriye ulaşırlar, daha çok perseveratif hata yaparlar ve doğru cevap kalıbını sürdürmekte de zorlanırlar. WCST nin ne ölçtüğüne dair yapılan çalışmalardan bir tanesi Baddeley ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadır ve testi çalışma belleği ile ilişkilendirmişlerdir (90). Perseveratif olmayan hata sayısı, kavramsal düzey tepki sayısı ve yüzdesi ve kurulumu sürdürmede başarısızlık puanlarının çalışma belleği ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir. Yine benzer bir çalışma Lehto nun yaptığı bir çalışma olup yine çalışma belleği ile tamamlanan kategori sayısı ve toplam hata sayısı ile bağlantısı gösterilmiştir (107). WCST aynı zamanda da karmaşık dikkati değerlendiren bir testtir. WCST deki kötü performanstan frontal lob beyaz cevher hasarı sorumlu tutulmuştur (108). Özellikle de sol frontal hasarlanma ile perseverasyonlar arasında ilişki kurulmuştur. Yine frontal ve parietal alanlar ile de dikkat ve çalışma belleği arasında negatif korelasyon saptanmıştır (109)

Bizim çalışmamızda da MS hastaları sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldıklarında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların tamamlanan kategori yüzdesi, toplam doğru sayısı ve kavramsal düzey tepki yüzdeleri kontrol grubuna göre düşük, perseveratif hata yüzdeleri ve toplam yanlış sayıları da kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Literatürün ışığında mevcut bulgular ile hastalarımızda çalışma belleği, yönetici işlev bozukluğu ve dikkat kusuru olduğunu söyleyebiliriz. Frontal lob lezyon yükü ve toplam T2 lezyon yükü ile WCST alt test skorlarını karşılaştırdığımızda ise toplam doğru sayısı ile frontal T2 lezyon yükü arasında anlamlı bir ilişki saptadık.

Rao ve arkaşları 36 RRMS ve 33 kronik progresif MS arasında WCST yapmışlar; hastaları hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile

karşılaştırdıklarında kronik progresif MS ler kontrollere göre anlamlı düşük puanlar alırken RRMS grubunda kontrollere göre anlamlı fark bulunmamış. Yazarlar bu farkı fiziksel özürlülüğe ya da hastalık süresine değil de hastalık subtipine bağlamışlardır (110).

MS de bozulan kognitif süreçlerden bir tanesi de karmaşık dikkattir. Bu fonksiyonu en iyi ve erken ölçen testlerden biri de strooptur. Stroop un başlıca özelliği bozucu bir etki altında algısal kurulum veya tepkiyi değiştirebilme becerisini ölçmesidir. Diğer özellikleri arasında bilgi işleme hızı ve dikkat yer alır. Çalışmamızda stroop testinde enterferans süresi kontrollere göre anlamlı derecede uzun, hem yanlış hem de spontan düzeltme sayısı daha fazladır. Dikkatin bu karmaşık yönüne fontal lob içinde yer alan sistemler aracılık ederler. Burada fronto subkortikal bağlantılar önem kazanırlar. Stroop testteki performans zamanı frontal lezyon belirteci olarak kabul görmüş özellikle de sol frontal ile ilişki kurulmuştur (111). Sol parietal lezyonlar da daha çok enterferans zamanı ile ilişkilendirilmiştir (112). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak stroop alt test puanları ile frontal lezyon yükü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Yani frontal lob lezyon yükündeki artış; dikkat , bilgi işleme hızı gibi fonksiyonlarda bozulma ile ilişkilendirilmiştir.

WAIS-R bataryasında bir alt test olan sayı menzili en sık kullanılan global dikkat ölçeğidir. İleri ve geri menzil olarak iki skorlama yapılmaktadır. Lezak ileriye doğru sayı menzilinin dikkat testi, geriye doğru sayı menzilinin ise bellek testi olarak iki farklı test biçiminde ele alınmasını önermektedir (92). Bizim çalışmamızda hem ileri hem de geri sayı menzilinde hasta grubu normal gruba göre az sayı hatırlayabilmiş fakat aradaki fark istatistik açısından anlamlı bulunmamıştır.

Sözel akıcılık; hayvan sayma ve KAS testleriyle değerlendirildi. Çalışmamızda bir dakikada sayılan hayvan sayısında hasta grubu ve kotrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı fakat KAS da sayılan kelime sayısı belirgin olarak hasta grubunda düşük olarak bulundu. Hayvan sayma semantik bilginin korunmuşluğunu gerektiren bir test olduğundan MS hastalarında bozulmamış olması literatür ile uyumlu idi (113).

Bellek fonksiyonlarını değerlendiren sözel bellek süreçleri testi içinde anlık belleğin değerlendirilmesinde ilk defada sayılan kelime sayısı kontrol grubuna göre

anlamlı olarak düşük bulundu. 10 deneme sonundaki öğrenme skoru da kontrollere göre anlamlı derecede bozuk olup kısa süreli bellek bozukluğuna işaret etmekteydi. 40 dakika sonunda hatırlanan kelime sayısı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak bulundu. Toplam hatırlanan kelime sayısının ise hasta ve kontrol grubu arasında farklı olmaması, hasta grubunda geri çağırmanın bozulmadığına işaret etmekteydi. Sonuç olarak literatür ile uyumlu olarak kendiliğinden hatırlama süreci bozulmuş tanıyarak hatırlama süreci de korunmuştur (91).

Görsel bellek testlerinde hastalar hem anlık hem de uzun süreli hatırlamada kontrollere göre düşük puanlar almışlardır. Mantıksal bellek testinde ise ilk okumada hatırlanan ayrıntı sayısı hasta grubunda kontrollere göre daha az iken uzun süreli hatırlamada iki grup arasında fark yoktur.

.

Soyut düşünme (ikili benzerlikler testi) testinde ilişki kurabilme yeteneği iki grup arasında istatistik açısından anlamlı farklıydı. Yine saat çizme testinde elde edilen puanlar hasta grubumuzda kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü. Soyutlama becerisindeki bozulma yürütücü işlev bozukluğuna işaret etmektedir.

Çalışmamızın genelinde total T1, T2 lezyon yükü (LY) ile kognitif defisit arasında direkt bir ilişki saptamadık. Benzer şekilde Karlinska arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada total LY nün kognitif defisitin varlığı ile alakalı olduğu fakat paternine dair fikir vermediği söylenmiştir (114).

DT-traktografi tekniği, beyin mikrostrüktürel yapısını in vivo olarak incelememize olanak sağlayan bir yöntemdir. Traktografi beyindeki özgün beyaz cevher yolaklarının izlenmesi ve bunların özel grafik teknikleri kullanılarak üç boyutlu olarak gösterilmesi işlemidir noninvaziv bir metottur. Beyaz maddede difüzyon, traktların oryantasyonuna, miyelinizasyonun içeriği ve derecesine bağlıdır. DTI, oryantasyonel olarak ortalama su difüzyonunu (D) ve FA ölçümünü sağlamaktadır. Bu tekniğin serebral dokudaki mikro yapısal değişiklikleri tespit etmede yüksek derecede hassas olduğu gösterilmiştir (115).

Bazı kısıtlamalara rağmen DTI-FT kognisyonu açıklamaya yarayan bir tekniktir. Bir çok kognitif bozuklukta kullanım alanı mevcuttur. Alzheimer demansda,

epilepsilerde ve şizofreni gibi hastalıklardaki kognitif durumu inceleyen çalışmalar mevcuttur (116,117,118).

Nörodejenerasyonun daha çok kısa özellikte assosiasyon ve projeksiyon liflerindeki aksonları etkileyeceği düşünülüyor olsa da Kezele ve ark. bu hipotezi test etmek için kısa projeksiyon lifleri ve çok uzun kortikospinal traktusta ki atrofiyi karşılaştırdıklarında KST deki atrofinin en az olduğunu göstermiş yani atrofinin traktus uzunluktan bağımsız oduğunu göstermiştir (119).

Çalışmamızda incelenen tüm traktuslarda hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek ADC ve düşük FA değerleri saptanmıştır. Bu diffüzyon değişiklikleri iskemik süreçler, demiyelinizasyon, gliozis yada akson kaybının sebep olduğu patolojik değişiklikleri yansıtır. Traktuslar MS plakları tarafından etkilenip etkilenmediklerine bakılmadan incelendiklerinden, mevcut bulgular hastalık seyrinde gerçekleşen inflamatuar ve dejeneratif süreçlerin diffüz bir karakter gösterdiğine dair bir kanıt olabilir düşüncesindeyiz.

Vishwas ve arkadaşlarının 10 hasta ve 10 kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada pediatrik hasta grubunda incelenen tüm traktuslarda benzer bulgular elde edilmiştir. Hasta grubunda incelenen tüm traktuslarda ADC değerleri kontrollere göre yüksek ve tüm FA değerleri de düşük olarak bulunmuş. Tüm bu traktografi bulguları T2 lezyon yükü ile karşılaştırıldığında; T2 lezyon yükü arttıkça FA değerlerinin düşüp, ADC değerlerinin yükseldiği tespit edilmiş fakat bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmamıştır (120).

Unsinat fasikül (UF) orbitofrontal kortexi temporopolar ve limbik bölgelere bağlar (121). Frontotemporal bağlantılarda kritik öneme sahiptir. UF deki lezyonlar isimlendirme ve bellek defisitlerine sebep olur. UF un kognitif fonksiyonlardaki önemini araştırmak için ALS ve alzheimer demans hastalarında yapılan çalışmalar mevcuttur. Sato ve arkadaşları çalışmalarında ALS hastalarında DTI-FT de UF e bakmışlar ve sağlıklı kontroller ile ADC ve FA değerlerini karşılaştırmışlardır. ALS lerde yüksek ADC ve düşük FA değerleri saptamışlardır. FA düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ADC yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada yüksek FA değerlerinin yüksek kognitif fonksiyonları yansıttığı ve ALS hastalarında kognitif fonksiyonları yansıtmada objektif ve duyarlı bir belirteç olduğu savunulmuştur (122).

Yasmin ve arkadaşlarının bir çalışmasında AD hastalarında UF traktografi çalışması yapılmıştır. 19 AD ile 19 kontrol karşılaştırılmış ve hasta grubunda UF değerleri kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuş ve sonuç olarak FA nın AD da hastalık bağımlı UF deki histopatolojik değişiklikleri yansıttığını ve hastalık izleminde kullanılabilecek bir belirteç olduğunu savunmuşlardır (123).

Bizim çalışmamızda da sağ ve sol UF ADC değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek, FA değerleri ise düşük olarak bulunmuştur. Fakat bu değerlerin bellek ve dikkat testleri ile arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Bu durum kognitif hasarlanmada sadece interhemisferik yollakların dejenerasyonun değil başka bir takım ekanizmaların da etkili olabileceğini düşündürmüştür.

ILF anterior temporal bölgeleri oksipital bölgeye bağlayan assosiasyon lifidir. Görsel bellek için önemlidir. Kubicki ve arkadaşlarının çalışmasında sağ ILF ile iz sürme testi arasında ilişki kurulmuş ve ILF ün görsel belek fonksiyonlarına etkili olduğu savunulmuştur (120).

Çalışmamızda literatür bilgisi ile uyumlu olarak, sağ ve sol ILF FA değerleri ile görsel anlık bellek arasında anlamlı bir ilişki kurulmuştur. Görsel bellek sorunlarında temporooksipital bağlantıların bozukluğu literatür ile uyumlu bulunmuştur.

SLF dorsolateral prefrontal alanları superior temporal ve oksipital kortekse bağlar. Dorsolateral prefrontal korteksi parietal alanlara bağlayan bağlantılar visyospasyal yeteneklerden sorumludur. SLF nin yürütücü işlevlerle olan ilişkisi travmatik beyin yaralanması olan hastalarda gösterilmiştir. (124). SLF nin bir diğer fonksiyonu ise sözel bellek ile olan bağlantısıdır (125). Sol temporal hasrlanmalarda sözel bellek süreçlerini bozulduğu bilinektedir (84). Çalışmamızda da sol SLF ile sözel bellek süreçleri alt testleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Lin ve arkadaşlarının 29 MS hastası ve 13 sağlıklı kontrol ile yaptıkları bir çalışmada; korpus kallosum ve piramidal trakt ADC si kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. EDSS nin piramidal sistemi test eden komponenti olan FSS ile piramidal traktın ADC bulguları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Total T2 lezyon volümü EDSS ile uyumlu değil fakat KST ve KK ADC ile uyumlu olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada KK ADC si ile PASAT arasında ilişki de saptanmıştır. Fakat hiçbir test skoru ile FA değerleri arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Piramidal trakt ve KK T2 volümü KK ve KST ADC ile uyumlu

olarak saptanmış, fakat EDSS ve PASAT ile uyumlu olmadığı belirtilmiştir. (84). Fakat buna rağmen başka bir çalışmada da EDSS nin CST deki T2 lezyon yükü ile uyumlu olduğu belirtilmiştir (126).

Çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiş olup piramidal taktus ADC si kontrol grubuna göre yüksek iken her iki piramidal yol FA değerleri de kontrol grubuna göre düşüktür ve sağ KST ADC değerindeki artış istatitiksel açısından anlamlıdır. Sağ KST ADC si ile EDSS arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Diğer KST traktografi bulguları ile EDSS arasında ilişki saptanmamış olması EDSS nin sadece motor defisiti yansıtan bir parametre olmamasından kaynaklı olabileceği gibi çalışmamıza katılan hastaların yaklaşık %75 inin EDSS skorunun 4,5 un altında olmasına ve bunun ağır bir motor özürlülüğü yansıtmıyor olmasına bağlanabilir. Yine toplam T2 LY ile EDSS ve PASAT arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum T2 lezyon yükünün NGBC e olan hasarı yansıtmada yetersiz kaldığını ve tek başına fiziksel özürlülüğü belirlemede kullanılamayacağını göstermektedir.

Lin ve arkadaşlarının çalışması 36 MS hastası ve 13 kontrol ile yapılmış ve kognitif durum ile KK un mikrokopik ve makroskopik yapısal bozuklukları karşılaştırılmış, konvansiyonal MRG, MTI ve DTI kullanılmıştır. Hastaların %25 inde kognitif disfonksiyon saptanmıştır. KK alanı hastalar ile kontroller arasında farklı bulunmamış fakat kognitif açıdan sağlam olanların KK alanı defisiti olanlardan daha geniş olarak saptanmıştır. KK ADC si hasta grubunda kontrollere göre yüksek bulunmuştur. PASAT; KK ADC, KK alanı ve toplam T2 lezyon yükü ile uyumlu iken EDSS, KK T2 lezyon yükü ve hastalık süresi ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (127).

Achiron ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; PASAT EDSS ve hastalık süresi arasında zayıf bir ilişki kurabilmişlerdir. Bunu da;kognitif defisitin hastalığın erken evrelerinde ve kısıtlı fiziksel özürlülük varken dahi olabilmesine bağlamışlardır. Aynı çalışmada KK ADC'si ve volümü ile PASAT arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu durum grubun daha önceki bulgularını da destekleyici niteliktedir (127).

Beyin atrofisi MS de erken dönem oluşabilir, ve irreversibl hasarı yansıtır. Daha önceki çalışmalar ile tüm beyin volümü ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişki kurulmaya çalışılmış fakat karmaşık ve kafa karıştırıcı ilişkiler kurulmuştur. Fakat

KK volümü gibi spesifik ölçümler yapıldığında daha uygun korelasyonlar sağlanmıştır. Bu nedenle spesifik beyaz cevher yolaklarında ki patolojiyi tanımlamak, kognitif disfonksiyon ile MRG korelasyonunun spesifitesini arttırır (127).

Öztürk ve arkadaşları 69 hasta 29 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında; üst ekstremite fonksiyonu, PASAT ve MSFC ile KK volüm ve FA ları karşılaştırılmış. Sonuç olarak KK un ön bölgesinin daha çok kognisyon arka bölgesinin ise üst ekstremite motor fonksiyonu ile bağlantılı olduğunu düşünmüşlerdir. Çalışmalarında yine DTI-FT de MS hastalarında KK FA larını kontrole göre düşük bulmuşlardır (128). EDSS ile yalnızca hasta yaşı arasında ilişki kurabilmişler ama aynı ilişkiyi tüm beyin yada KK ölçümleri ile sağlayamamışlardır. Bunun yanında 9 delikli çivi testi ve PASAT ile KK ölçümleri arasında ilişki kurmuşlardır. 25 adım yürüme testi ile KK ölçümleri arasında ilişki kurulamazken, 9 delikli çivi testi ve PASAT ile KK lezyon FA sı ile değil KK NGBC FA sı arasında ilişki kurulabilmiştir. Daha önceki literatür gruplar arasında en fazla genu ve istmusun etkilendiğini söylüyor ise de bizim çalışmamızda KK bölümleri eşit olarak etkilenmiştir.

Mesaros ve arkadaşlarının 54 bening MS ve 24 sağlıklı kontrolle yaptıkları bir çalışmada; BMS de CC volümü ve FA sı anlamlı olarak düşük, kognitif defisiti olanlarda olmayanlara oranla KK volümü ve KK NGBC FA sı daha düşük, defisti olanlarda yine kontrollere göre bu sefer KK volümü ve FA sı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. PASAT skoru KK T2 si ve NGBC FA ve MD si ile de uyumludur. Sonuç olarak; bening MS lerde kognitif disfonksiyon hem fokal lezyona hem de diffüz hasara bağlanmıştır (129).

Özellikle DTI-FT yi KK ve piramidal traktuslarda kullanarak bölgesel artmış ADC ile motor ve kognitif fonksiyonlar arasında ilişki kurulabilir. KK birçok sebeple PASAT ile ilişkilendirilir:1. KK her iki hemisferi birbirine bağlayan en geniş yolaktır. Bir çok beyin bölgesi arasında kompleks görevler için gerekli olan bilgi aktarımını üstlenir. 2. MS patolojisine kanıt oluşturan radyolojik bulguların % 55 inin lokalizasyon olarak tercih ettikleri alandır. 3. KK da görünen T2 lezyon olmasa da, kendinden uzaktaki beyin bölgelerinde oluşan hasarı, kendisine aktarılan aksonlardaki dejenerasyon varlığı ile nicel olarak yansıtabilir. Bu özellikle kognitif hasarlanmalar için önemlidir (127).

Çalışmamızda PASAT; EDSS ve KK volüme ile uyumlu iken, toplam T2 lezyon yükü ve hastalık süresi ile bağıntılı değildi. Yani kognitif etkilenme hastalığın süresinden bağımsız olarak erken ya da geç evrede olabilmektedir. PASAT ile KK corpus FA sı arasında ilişki vardı. PASAT T2 lezyon yükü ile uyumlu değildi fakat toplam T2 LY ile CC genu ADC, corpus FA, ADC ve splenium ADC değerleri arasında anlamlı bir korelasyon vardı. Yani CC DTI değerleri makroskopik patolojiden ağırlıklı olarak etkilenmekteydi. Bu sonuç MS de lezyon lokalizasyonun CC komşuluğunda olma eğilimi ile açıklanabileceği görüşünü akla getirmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1.Dikkat testlerinden olan WCST'inde hasta grubunun tamamlanan kategori yüzdeleri, toplam doğru sayıları ve kavramsal düzey tepki yüzdeleri kontrol grubuna göre düşük, perseveratif hata yüzdeleri ve toplam yanlış sayıları ise kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Hastalarımızda bu sonuçlara göre dikkat ve çalışma belleği defisiti saptandı ve toplam doğru sayıları ile frontal T2 ve toplam T2 lezyon yükü arasında da anlamlı bir ilişki saptandı.

2. Stroop testinde hasta grubunun enterferans süreleri kontrol grubuna göre uzun, yanlış sayıları ve spontan düzeltme sayıları ise fazla olarak saptandı. Bilgi işlem hızı ve karmaşık dikkati ölçen stroop testinde, hastalar kontrollere göre tüm parametrelerde başarısız olmuşlardır ve test sonuçları ile frontal T2 lezyon yükü arasında da anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

3. Hasta grubunda sözel akıcılık kontrollere göre azalmıştır.

4. Sözel bellek süreçleri testinde ilk defada hatırlanan kelime sayısı ve öğrenme skorları kontrollere göre düşük bulunmuştur. Bu sonuç kısa süreli bellek defisitini göstermektedir. Hasta grubunda kendiliğinden hatırlama süreci bozulmuş fakat tanıma süreci korunmuştur.

5. Görsel bellek süreçleri test sonuçları hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede düşüktür.

6. Çizgi yönü belirleme ve yapılandırma testlerinde hasta ve kontroller arasında anlamlı fark yoktur.

7. Soyut düşünme ve saat çizme testlerinde hasta grubu kontrollerden daha başarısızdır.
8. Bu sonuçlar ışığında; hasta grubumuzda vizyospasyal fonksiyonlar ve tanıma süreçleri korunurken, karmaşık dikkat, bellek, çalışma belleği ve yürütücü işlevler bozulmuştur.
9. Kognitif defisit tipleri ile hastalık süreleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Yani kognitif tutulum hastalık süresinden bağımsızdır ve hastalığın başında olabileceği gibi ağır özürlülüğü olan hastalarda rastlanmayabilir.

10. DT-FT de incelenen tüm traktuslarda hasta grubunun FA değerleri kontrollere göre düşük ADC değerleri ise yüksekti. Bunun MS hastalarındaki diffüz inflamasyonu gösterdiği düşüncesindeyiz.
11. MSFC içerisinde ağırlıklı olarak bilgi işlem hzı ve dikkat olmak üzere kognisyonu değerlendiren PASAT skorları ile EDSS arasında anlamlı bir ilişki saptanırken PASAT ile hastalık süreleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu.
12. Frontal T1 lezyon volümleri ile PASAT arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Diğer lokalizasyonlarda T1 lezyon yükü ile PASAT arasında korelasyon yoktu.
13. Fiziksel özürlülük ile toplam T1 yükü arasında anlamlı ilişki vardı.
14. Fiziksel özürlülükte frontal ve paryetal lezyon lokalizasyonları daha belirleyicidiydi. Bu lokalizasyonlarda artan lezyon yükü özürlülüğün derecesi ile korele idi.
15. Toplam T1 lezyon yükü ile dikkat ve görsel bellek arasında ilişki vardı.
16. KK volümü ile EDSS, PASAT ve MSFC arasında anlamlı ilişki vardı.
17. Görsel bellek ile ILF traktografi bulguları arasında anlamlı bir ilişki vardı.
18. Bu sonuçlara göre, traktografide çalışılacak yolakların sayısı arttırılarak daha geniş çalışmalar yapılabilir. Bizim çalışmamızın sınırlılığı çalışılan yolaklarla ilişkilidir. Daha ayrıntılı traktografik incelemeler yararlı olabilir.

7. ÖZET

Giriş: Multipl skleroz, SSS nin ön planda beyaz cevher olmak üzere derin gri cevher ve korteksi etkileyen, fokal demiyelinizan plak lezyonlarla karakterize, ataklar halinde gelen ve/veya ilerleyici özellikte olabilen kronik inflamatuar bir hastalığıdır. MS hastalarının %30-70'inde kognitif disfonksiyona rastlanabilir.

Amaç: Bu çalışmada öncelikli olarak MS hastalarında bilişsel bozulmanın paterni belirlenmiştir, ve kognitif etkilenmenin hem konvansiyonel MRG bulguları hem de beyin beyaz cevher mikrostrüktürel yapısını in vivo olarak tanımamamıza olanak sağlayan difüzyon tensör fiber traktografi yöntemi ile olan bağlantısı araştırılmıştır.

Metod: Bu amaçla KOÜ Tıp fakültesi Nöroloji AD Multiple Skleroz birimince takip edilen 40 MS hastası ve 20 sağlıklı kontrol çalışmamıza dahil edilmiştir. Hasta ve sağlıklı kontrol grubuna öncelikle nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Daha sonra hem hasta hem kontrol grubuna 3 tesla difüzyon tensor MRG ve traktografi, hasta grubuna ayrıca kranial MRG yapılmıştır.

Sonuçlar: MS hasta grubumuzda vizyospasyal fonksiyonlar ve tanıma süreçleri korunurken, karmaşık dikkat, bellek, çalışma belleği ve yürütücü işlevler bozulmuştur. Kognitif defisitin hastalık süresinden bağımsız iken, fiziksel özürlülükle ilişkili olduğu görülmüştür. Konvansiyonel MRG ile tespit edilen toplam T1 lezyon yükü ile kognitif defisitler daha korele iken özellikle frontal T1 yükü ile dikkat ve bilgi işleme hızı arasında pozitif bir ilişki vardır. DTI-FT ölçümlerinde tüm MS hastalarında incelenen traktusların FA değerleri kontrol grubuna göre düşük saptanır iken ADC değerleri kontrol grubuna göre tüm traktuslarda yüksek olarak

bulunmuştur. Sol SLF ile sözel bellek ilişkili iken ILF FA ile görsel bellek arasında ilişki saptanmıştır. Özellikle KK volümleri hem fiziksel özürlülük hem de kognitif duruma etkili olarak bulunmuştur.

Yorum: DTI-FT non-invazif bir metod olarak klinik araştırmalarda kullanılmalı ve farklı yolaklar incelemeye alınarak spesifik kognitif parametreler ile beyin mikrostrüktürel yapısı ilişkilendirmelidir.

8. ABSTRACT:

Background: Multiple sclerosis is a chronical, inflammatory central nervous system disorder which effects white matter more than grey matter and characterized by focal demyelinated lesions. Patients can present with relapsing/remitting disease or progressive form. Cognitive impairment occurs in %30-70 of patients with MS.

Purpose: We aimed to determine pattern of cognitive impairment in MS patients, and relation between cognitive abnormalities and combined conventional MRI and diffusion tensor fiber tractography that can provide to understand brain white matter microstructure in vivo.

Methods: 40 MS patients followed by Kocaeli Unıversity Department of Neurology and 20 healthy controls were included in the study. We administered a comprehensive neuropsychological test battery to MS patients and healthy controls. Sixty individuals were examined for ADC and FA in brain using diffusion tensor imaging sequence at 3 T and data from conventional MRI were obtained from 40 MS patients.

Results: We determined that attention, memory, working memory and executive functions were impaired, and good performance in visuospatial functions. Cognitive impairment were corraleted with physical disability but independent from disease duration**.** T1 lesion load was correleted with cognitive defisits especially there was a strong relation between frontal T1 LL and attention and information prossesing speed in MS, all tracts had higher mean ADC values and lower mean FA than those in healthy controls. Data from left SLF was correlated with verbal memory, and

there was a same correlation between ILF FA and visual memory. The volume of CC was important for both physical disability and cognition.

Conclusions: We suggest that DTI-FT should be used as a noninvasive method in clinical investigations and by investigating different pathways specific cognitive domains and the microstructure of brain should be asociated.

9. KAYNAKLAR

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; **359**: 1221-31

2. Peyser JM, Edwards KR, Poser CM, Filskov SB. Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurol*ogy 1980; **37**:577– 9

3. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; **41**:685– 91

4. Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaducci L. Cognitive impairment in early onset multiple sclerosis.Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of Neurol*ogy 1995; **52**:168– 72

5. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2000; **48**:885– 92

6. Haase CG, Tinnefeld M, Lienemann M, Ganz RE, Austmann PM. Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. *Behavioural Neurology* 2003; **14**: 39–45

7. Lullet L, Reuter F, Audoin B. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007; **13**:124–127

8. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2009; **15**: 2–8

9. Filippi M, Cercignani M, Inglese M, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;**56**:304-311

10. Ge Y, Law M, Johnson G. Preferential occult injury of corpus callosum in multiple sclerosis measured by diffusion tensor imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2004;**20**(1):1-7

11. Lee SK, Mori S, Kim DJ. Diffusion tensor MRI and fiber tractography of cerebellar atrophy in phenytoin users. *Epilepsia* 2003;**44:**1536– 1540

12. Inglese M, Salvi F, Iannucci G, Mancardi GL, Mascalchi M, Filippi M. Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR, American Journal of Neuroradiology* 2002;**23**:267–272

13. Ulug AM, Moore DF, Bojko AS, Zimmerman RD. Clinical use of diffusion-tensor imaging for diseases causing neuronal and axonal damage. *AJNR American ournal of Neuroradiology* 1999;**20**:1044–1048

14. Lassmann H, Brück W, Claudia F. Lucchinetti C. The Immunopathology of multiple sclerosis. *An overview brain pathology 2007;***17***:210–21*

15. Paty DW, Noseworthy JH, Ebers GC. Diagnosis of multiple sclerosis. In: Paty DW, Ebers GC, eds. *Multiple Sclerosis.* Philadelphia,Pa:FA Davis;1998: 85-91

16. Vukusic S, Confavreux C. The natural history of multiple sclerosis. Cook SD, ed. *Handbook of multiple sclerosis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001:433–447

17. Yüceyar N, Sağduyu A. Multıpl skleroz'da tanı kriterleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2009;**2**:22-29.

18. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nature Immunology* 2001;**2:**762–764.

19.Martino G, Furlan R, Brambilla E, et al. Cytokines and immunity in multiple: the dual signal hypothesis*. J Neuroimmunology* 2000; **109**:3–9

20. Fox EJ. Immunpathology of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; **63**Suppl 6:3–7

21. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of Autoimmunity, *Nature Immunology* 2007;**8**:913-19

22.Pardridge WM. A morphological approach to the analysis of blood–brain-barrier transport function. Paulson O, Knudsen G, Moos T, editors. *Brain barrier systems*. Copenhagen: Munkgaard; 1999; p:19–42

23. Begley D, Brightman MW. Structural and functional aspects of the blood–brain-barrier. Prokai L, Prokai-Tatrai K,editors. *Peptide transport and delivery into the central nervous system.* Basel: Birkhauser Verlag; 2003, p 39–78

24.Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung HP. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology.* 2006 Apr;**2**(4):201-11

25. Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR .Continual breakdown and regeneration of myelinin progressive multiple sclerosis plaques. *Annals of the* New York Academy *of Sciences*. *1984;***436**:11–32

26. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology* 2000;**47:**707-717

27. Lucchinetti C, Bruck W, Noseworthy J. Multiple sclerosis: recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imagings, and treatment. *Current Opinion in Neurology* 2001;**14**(3):259-269

28. Stangel M, Hartung HP. Remyelinating strategies for the treatment of multiple sclerosis. *Progress in Neurobiology* 2002;**68**:361–376

29. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurologic clinics* 2005.**23**:77-105

30. 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

31.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

32. Rovaris M, Filippi M. Contrast enhancement and the acute lesion in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clinics of Nourth America.* 2000;**10**(4):705-16

33.Bielekova B, Kadom N, Fisher E, et al. MRI as a marker for disease heterogeneity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2005 Oct **11**;65(7):1071-6

34.Gilmore CP, DeLuca GC, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri MM, Evangelou N. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis caused by white matter volume loss. *Archives of Neurology*. 2005 Dec;**62**(12):1859-62

35.Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, Linington C, Schmidbauer M, Lassmann H. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active,

inactive, and remyelinated lesions. *American Journal of Pathology*. 2000 Jul;**157**(1):267-76.

36.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.)

37. Ropper HA, Brown HR. Multiple sclerosis and allied demyelinative diseases . Ropper HA, Brown HR .Adams and Victor's Principles of Neurology,8th edition. Mc Graw,New York, 2005;771-797

38.Miller AE. Clinical features. Cook SD, ed. Handbook of multiple sclerosis. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001; 231–232.

39.Paul O'Connor. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis An overview.*Neurology* 2002; **59**(supp.3):1-33

40.Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;**112**:133–146

41. Filiz K. Multiple sklerozun klinik varyantları. *Arşiv* 2006; **15**; 418-28

42. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME et al. Disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002;110-21

43.Mısu T, Fijuhara K, Nakashıma I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaquaductal lesions in neuromiyelitis optica. *Neurology*2005;**65** 1479-1482

44. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006 May 23;66(10):1485-9.

45.Wood DD, BilbaoJM, O'Connors P, et al. Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature miyelin basic protein. *Annals of Neurology* 1996;**40**:18-24

46. 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 lesions in Chinese. *Multiple Sclerosis* 2008;**14**:418-24

47.Mcadam LC, Blaser SI, Banwell BL. Pediatric tumefactive demyelination: case series and review of the literature. *Pediatric Neurology* 2002;**26**:18–25

48. 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

49. Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, MD, Gerald Fenichel, MD and Joseph Jankovic, Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of central nervous system.In: *Neurology in Clinical Practice Volume II: The Neurological Disorders*. New York 2004; p:1431-67

50.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

51.McDonald IR, Compston A. The symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassmann H, McDonald IR, Miller DH, Noseworthy J, Smith KJ, Wekerle H; editors. *Mc Alpine's Multiple Sclerosis. 4 th Edition.* Churchill Livingstone Elsevier; 2006;p.191-221

52.Chu ER, Chen CS. Optic neuritis--more than a loss of vision. *Australian Family Physician*. 2009 Oct;**38**(10):789-93.

53.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

54.Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2004;**2**: 237-43

55. Flensner, Christina A, Soderhamn O. Lived experience of MS related fatigue- a phenomenological interview study. *Internaional Journal of Nursing Studies* 2003;**40:** 707-717.

56.Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1991 Sep;**84**(3):197-200.

57.Lynch, SG, Parmenter, BA, Denney, DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; **11:** 469–476

58.Rogers, JM, Panegyres, PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007; **14:** 919–927

59.Rao SM, Leo GJ, Ellington L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis II: Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;**41**:692–6

60.Amato, MP, Ponziani, G, Siracusa, G, Sorbi, S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology* 2001; **58:** 1602–1606.

61.Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology Review* 1998;**8:**43–77

62.Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alberoni M, et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995;**132:** 222– 7

63. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis *Expert Review of Neurotherapeutics* *2008,***8**, 1585-1596

64. Savettieri G, Messina D, Andreoli V, Bonavita S, Caltagirone C, Cittadella R, Farina D. Gender-related affect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in ultiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2004; Vol **251**, Number 10 :1208-14

65. Ron MA, Callanan MM, Warrington EK. Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychological Medicine* 1991 Feb;**21**(1):59-68.66.

66.Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991 May;**41**(5):685-91.

67.Rovaris M, Filippi M, Falautano M, et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;**50**:1601– 8

68. Rovaris M, Iannucci G,Falautano M, Possa F. Martinelli V, Comi G, Filippi M, 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**, 103– 109

69. Catalaa I, Fulton JC, Zhang X, et al. MR imaging quantitation of gray matter involvement in multiple sclerosis and its correlation with disability measures and neurocognitive testing. *AJNR American Journal of Neuroradiology* 1999;**20:**1613– 8

70. Mutlu M, Akman Demir G. Multiple skleroz tanısında tarihsel gelişim ve son durum .*Nöropsikiyatri Arşivi* 2008; **45:**1-5

71.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

72.Charles M. Poser, Vesna V. Brinar , Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2004;**106** : 147–158

73. Mc Donald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the İnternational panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2001;50:121-127

74.Swanton JK,Rovira A, Tintore M. Criteria for multiple svlerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurology* 2007;**6**(8);67-86

75. Sahraiana MA, Eshaghib A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis.*Clinical Neurology and Neurosurgey.* 2010 Apr 21; 609-15

76. Ge Y. Multiple Sclerosis: The Role of MR Imaging *AJNR American Journal of Neuroradiology* 2006; **27**:1165–76

77. Filippi M. Non-conventional MR techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis *Neurological Sciences* 2001; **22**:195-200

78. Le Bihan D. *Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging*. Raven Press, New York ,1995;p.395-9

79.Sinha S, Bastin ME, Whittle IR, Wardlaw JM. Diffusion tensor imaging of high-grade cerebral gliomas. *AJNR American Journal Of Neuroradiology* 2002; **23**: 520–527

80. Ono J, Harada K, Mano T, Sakurai K, Okada S. Differentiation of dys and demyelination using diffusional anisotropy. *Pediatric Neurology* 1997; **16**: 63–66

81.Rovaris M, Gass A, Bammer R, et al. Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; **65:** 1526–32

82.Lin F, Yu C, Jiang T, Li K, Chan P. Diffusion tensor tractography based group mapping of the pyramidal tract in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *AJNR American Journal of Neuroradiology* 2007; **28:** 278–82

83.Wilson M, Tench CR, Morgan PS, Blumhardt LD. Pyramidal tract mapping by diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: improving

correlations with disability. *Journal of Neurology, Neurosurgey and Psychiatry* 2003; **74:** 203–07.

84.Lin X, Tench CR, Morgan PS, Niepel G. Constantinescu C Importance sampling' in MS: use of diffusion tensor tractography to quantify pathology related to specific impairment. *Journal of the Neurological Sciences* 2005; **237:** 13–19

85.Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998;**121**3-24

86. Fischer JS. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Multiple Sclerosis*.1999; **5**, 244-250

87. Özdeniz E. *Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi*. Yüksek lisans tezi İstanbul, 2001

88.Lezak MD. Neuropsychological assessment batteries, Lezak MD, *Neuropsychological assessment* (4rd ed.). Oxford Unıversty, Press, New York 2004.

89.Umaç A. *Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi.* İstanbul üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.1997

90.Öktem Ö. Klinik nöropsikoloji bakış açısıyla (Bölüm 6). Karkas S. Bilnot Bataryası Elkitabı: Nöropsikolojik Testler icin Araştirma ve Geliştirme Çalışmaları Ankara: Dizayn Ofset (2. Baskı)2004;115-132

91. Öktem Ö. Sözel Bellek Süreçleri Testi, Bir ön çalışma. *Nöropsikoloji arşivi,* 1992.**29**: 196-206.

92. Mollahasanoğlu A, *Normal deneklerde bir grup görsel ve sözel bellek testleri performansına yaş ve eğitimin etkisi*. Yüksek lisans tezi, İstanbul. 2002

93.Cangöz B**,** Karakoç E, Selekler K, Saat Çizme Testi'nin Türk yetişkin ve yaşlı örneklemi üzerindeki norm belirleme, geçerlik ve güvenirlik çalışmaları. *Türk Geriatri Dergisi* 2006; **9** (3), 136-142

94. Tuncer N. Cognitive function impairment in multiple sclerosis patients: Medikal education. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; **26**:559-56495.

95. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neurosciences.*2007 Oct;**14**(10):919-27

96. Rovaris M, Iannucci G, Falautano 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 Mar 30;**195**(2):103-9

97. Marta Cerezo García, Pilar Martín Plasencia, Yolanda Aladro Benito, José Jesús Balseiro Gómez and Almudena Rueda Marcos. Executive function and memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psicothema* 2009; Vol**. 21**, pp. 416-420

98. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991 May;**41**(5):685-91

99. Rao SM, Grafman J, DiGuilio D. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. *Neuropsychology* 1993;**7**: 364-74

100. Archibald CJ, Fisk JD. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinicaland Experimental Neuropsychology* 2000;**22**:686-701

101. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgey and Psychiatry* 2003;**74**: 443-6

102. Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA.Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology.* 1989 Oct;**46**(10):1113-9

103. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology* 2001;**58**:1602-6

104. Callanan MM, Logsdail SJ, Ron MA, Warrington EK. Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis. A psychometric and MRI study. *Brain* 1989; **112**: 361–74

105. Feinstein A, Youl B, Ron M. Acute optic neuritis. A cognitive and magnetic resonance imaging study. *Brain* 1992; **115**: 1403–15

106. Sánchez MP, Nieto A, Barroso J, Martín V, Hernández MA. Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis.*European journal of neurology* 2008 Oct;**15**(10):1091-9

107. Rossell SL , David AS. Improving performance on the WCST: variations on the original procedure. *Schizophrenia Research.*1997; 63–76

108. Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994 Mar;**44**:420-5

109. Sperling RA, Guttmann CR, Hohol MJ, Warfield SK, et al. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Archives of* Neurology 2001 Jan;**58**(1):115-21.

110. Rao, Stephen M.; Hammeke, Thomas A.; Speech, Thomas J. Wisconsin Card Sorting Test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1987 Apr; Vol **55**(2), 263-265

111. Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 2000; **247**, 97–101

112. Pujol J, Vendrell P, Deus J, Junqu´e C, Bello J, Mart´ı-Vilalta JL. The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on Stroop Interference. *Neuroimage* 2000; **13**, 68–75

113. Öktem Ö. Mental Durum Muayenesi. In: Nöroloji. (Ed.E.Öge). Nobel Tıp Kitabevi, 2004. İstanbul; 125-126

114. Karlińska I, Siger M, Lewańska M, Selmaj K. Cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. The correlation with MRI lesion volume *Neurologia i Neurochirrurgia Polska.* 2008 Sep-Oct;**42**(5):416-23

115. Le Bihan, D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of magnetic resonance imaging* 2001; **13**: 534–546

116. Kiuchi K, Morikawa M, Taoka T, Nagashima T, Yamauchi T, et al. Abnormalities of the uncinate fasciculus and posterior cingulate fasciculus in mild

cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a diffusion tensor tractography study. *Brain Research* 2009 Sep 1;**1287**:184-91

117. McDonald CR, Ahmadi ME, Hagler DJ, Tecoma ES, Iragui VJ, Gharapetian L, Dale AM, Halgren E. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2008 Dec 2;**71**(23):1869-76

118. Kubicki M, Niznikiewicz M, Connor E, Nestor P, Bouix S, Dreusicke M, Kikinis R, McCarley R, Shenton M. Relationship Between White Matter Integrity, Attention, and Memory in Schizophrenia: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Brain Imaging and Behavior* 2009 Jun 1;**3**(2):191-201.

119. Kezele IB, Arnold DL, Collins DL. Atrophy in white matter fiber tracts in multiple sclerosis is not dependent on tract length or local white matter lesions. *Multiple Sclerosis* 2008 Jul;**14**(6):779-85.

120. Vishwas MS, Chitnis T, Pienaar R, Healy BC, Grant PE.Tract-based analysis of callosal, projection, and association pathways in pediatric patients with multiple sclerosis: a preliminary study. *American Journal of Neuroradiology AJNR* 2010; **31**(1):121–128

121. Perry ME, McDonald CR, Hagler DJ Jr, Gharapetian L, Kuperman JM, Koyama AK, Dale AM, McEvoy LK. White matter tracts associated with set-shifting in healthy aging. *Neuropyschologia* 2009 Nov;**47**(13):2835-42.

122 . Sato K, Aoki S, Iwata NK, Masutani Y, Watadani T, Nakata Y, Yoshida M, Terao Y, Abe O, Ohtomo K, Tsuji S. Diffusion tensor tract-specific analysis of the uncinate fasciculus in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiology* 2010: 729-733

123. Yasmin H, Nakata Y, Aoki S, Abe O, Sato N, Nemoto K, Arima K, Furuta N, Uno M, Hirai S, Masutani Y, Ohtomo K.Diffusion abnormalities of the uncinate fasciculus in Alzheimer's disease: diffusion tensor tract-specific analysis using a new method to measure the core of the tract. *Nuroradiology* 2008 April;**50**(4):293-9.

124. Kraus M, Susmaras T, Caughlin B, Walker C, Sweeney J, Little D. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study *Brain* 2007; **130**, 2508-2519

125. Wim Van Hecke, Guy Nagels, Alexander Leemans, Evert Vandervliet, Jan Sijbers, Paul M. Parizel. Correlation of Cognitive Dysfunction and Diffusion Tensor

MRI Measures in Patients With Mild and Moderate Multiple Sclerosis. *Journal of magnetic resonance imaging* 2010; Jun;1492-8

126. Riahi F, Zijdenbos A, Narayanan S, Arnold D, Francis G, Antel J, et al. Improved correlation between scores on the expanded disability status scale and cerebral lesion load in relapsing– remitting multiple sclerosis. Results of the application of new imaging methods. *Brain* 1998;**121**:1305– 12

127. Lin X, Tench CR, Morgan PS, Constantinescu CS Use of combined conventional and quantitative MRI to quantify pathology related to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of neurology, Neurosurgey and Psychiatry.* 2008 April;**79**:437-41

128. Ozturk, M.D et al. MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: Association with disability. *Multiple Sclerosis* 2010 February ; **16(**2): 166

129. Mesaros S, Rocca M, Riccitelli G, Pagani E, Rovaris M, Caputo D, Ghezzi A et al. Corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS. *Human Brain Mapping* 2009; **30**:2656–2666