



**T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KLİNİK İZOLE SENDROMLU OLGULARDA KONVANSİYONEL
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İNCELEMELERİNDE
NORMAL GÖRÜNEN BEYAZ VE GRİ CEVHERDE, DİFÜZYON
TENSOR VE MANYETİZASYON TRANSFER GÖRÜNTÜLEME
YÖNTEMLERİYLE, TESPİT EDİLEN DOKU HASAR ORANLARI İLE
KOGNİTİF SÜREÇLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. MÜGE KOÇAK
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2011



T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**KLİNİK İZOLE SENDROMLU OLGULARDA KONVANSİYONEL
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İNCELEMELERİNDE
NORMAL GÖRÜNEN BEYAZ VE GRİ CEVHERDE, DİFÜZYON
TENSOR VE MANYETİZASYON TRANSFER GÖRÜNTÜLEME
YÖNTEMLERİYLE, TESPİT EDİLEN DOKU HASAR ORANLARI İLE
KOGNİTİF SÜREÇLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MÜGE KOÇAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman:Prof. Dr. DİLEK İNCE GÜNAL

İSTANBUL 2011

İÇİNDEKİLER

Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
2. GENEL BİLGİLER.....	3-36
2.1. Multipl Skleroz ve Klinik İzole Sendrom Tanım	3
2.2. Tarihçe.....	4
2.3. Epidemiyoloji.....	4-5
2.4. Hastalığın Genetik Temelleri	5
2.5. Immunoloji.....	6-9
2.6. Patogenez.....	9-12
2.7. Klinik bulgular	12-14
2.8. Tanı Kriterleri	14-16
2.9. Seyir ve Prognoz	17-18
2.10. Ayırıcı Tanı	18-19
2.11. MS hastalığında Kognitif Süreç	19-23
2.12. Kognitif Testler.....	23-30
2.13. İleri MR teknikleri	30-36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37-44
4. BULGULAR	45-60
5. TARTIŞMA	61-67
6. SONUÇLAR-ÖNERİLER.....	68
7. KAYNAKLAR.....	69-79

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Önder Us, Prof. Dr. Sevinç Aktan, Prof. Dr. Tülin Tanrıdağ, Prof. Dr. Nazire Afşar Fak, Doç. Dr. Neşe Tuncer Elmacı'ya

Tezimin hazırlanması aşamasında çalışmalarımı yönlendiren, büyük ilgi ve desteğini gördüğüm tez danışmanım Prof. Dr. Dilek İnce Günal hocama,

Sadece tezim de değil tüm asistanlık süresince bana destek olup, her zaman yanımda olduğunu hissettiren, her türlü yardımını benden esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Kadriye Ağan'a

Asistanlığa başladığım ilk günden beri bilgisi ve deneyimlerinden fazlası ile yararlandığım, asistanlık süresince desteğini her daim hissettiğim sevgili hocam Doç. Dr. Kayıhan Uluç'a

Asistanlığım boyunca her zaman bana destek olan, bilgisinden yararlandığım ve sabrına hayran olduğum sevgili hocam Doç. Dr. İpek Midi'ye

Asistanlık dönemimi güzelleştiren ve kolaylaştıran Gülin Yörük, Orhan Yılmaz, Celal Şalçini ve diğer asistan arkadaşlarıma;

Sadece iş hayatımda değil asistanlığım süresince yaşamımın her döneminde bana destek olan, beni yalnız bırakmayan ve bundan sonra da bırakmayacağına inandığım sevgili arkadaşım Selda Özşahin'e

Tezim'e katkılarından dolayı Psikolog Aynur Mollahasanoğlu'na

Her an yanımda ve bana sonsuz destek olan, benimle hayat yarışında savaştırmaktan yılmayan canımdan çok sevdiğim annem Sevgül Koçak ve babam Hamdullah Koçak'a, varlığından her zaman güç aldığım, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili kardeşim Gözde Sezgin ve eşi sevgili Oğuz Sezgin'e

İçten teşekkür ve saygılarımla,

Dr. Müge Koçak

ÖZET

Klasik olarak beyaz cevher hastalığı olarak bilinen Multipl Skleroz (MS)'da yapılan son histopatolojik çalışmalarda gri madde alanlarında da etkilenimin olduğu gösterilmiştir. Ancak bu değişiklikleri Klinik İzole Sendrom (KİS) hastalarında gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Çalışmamızda, KİS hastalarında Normal Görünen Beyaz Cevher (NGBC) ve Gri Cevher (NGGC)'deki değişiklikleri ve bu değişikliklerle korele olabilecek kognitif etkilenimin ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu değişiklikler Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG), Manyetizasyon Transfer Görüntüleme (MTG), Fraksiyonel Anizotropi (FA) teknikleri ile tespit edilebilmektedir. Çalışma KİS tanısıyla takip edilen 16 hasta ve demografik özellikleri benzer 16 olguluk kontrol grubunda gerçekleştirilmiştir.

Kontrol ve hasta grubunda normal görünen korpus kallosum genu ve splenium, sol ve sağ anterior cingulat girus, sağ ve sol dorsalateral prefrontal korteks (DLPF), sağ ve sol serebellum dentat nukleus alanlarından DTG, MTR, FA ölçümleri yapılmıştır. Winsconsin Kart Eşleme Testi (WCST), California Sözel Öğrenme Testi (CVLT), Stroop Test, Hayvan ve KAS, Sayı Menzili gibi Nörokognitif Testler uygulanmıştır.

Hasta grubunda DLPF kortekste DTG ile hesaplanan FA değerlerinde sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptadık. Nörokognitif Test değerlendirmesinde hasta grubunda WCST, CVLT, Stroop Test, Sayı Menzili Testi, Hayvan ve KAS testlerinde performans düşüklüğü gözlemledik. Bu performans düşüklüğünü saptanan sol DLPF kortekste FA değişikliği ile ilişkilendirdik. PASAT'da ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Çalışmamızın sonuçları da göstermektedir ki kortikal-gri cevherde oluşan demiyelinizasyon MS hastalığında önemlidir, çünkü beyaz cevherdeki fokal demiyelinizasyon, hastalığın kliniğini özellikle kognitif etkilenimi tam olarak açıklayamamaktadır. Önerimiz, kortikal-gri maddede oluşan fonksiyonel hasarlanma ve kognitif etkilenimin KİS hastalarında tespit edilip tedavi edilmesidir.

Anahtar sözcükler: Multipl Skleroz, Klinik İzole Sendrom, Nörokognisyon, Aksonal hasar, DTG-FA

ABSTRACT

Multiple Sclerosis (MS) has been traditionally regarded as a white matter disease. However, recent histopathological studies have convincingly shown that grey matter regions are also heavily affected. On the other hand, there are not enough studies to predict these changes at the clinically isolated syndrome (CIS).

Our aim was to assess the normal-appearing white matter and grey matter changes in CIS patients and its correlations if exist with neurocognitive tasks. Those changes can be revealed by magnetization transfer imaging (MTI), Diffusion-tensor imaging (DTI) and Fractional anisotropy (FA) techniques. Sixteen CIS patients were included in the study.

DTI, FA and MTI measurements at normal appearing left-right dorsolateral prefrontal cortex, right-left anterior cingulate gyrus, right-left dentate nucleus, corpus callosum genu-splenium were calculated for the patient and control groups. Wisconsin Card Sorting Test (WCST), California Verbal Learning Test (CVLT), Stroop Test (ST), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Digit Range (DR) were performed.

The patients were found to have a higher fractional anisotropy compared to the controls in the left dorsolateral prefrontal cortex at DTI technique. The neurocognitive assessment showed that patients did not perform well in WCST, CVLT, ST, DR. Those results were associated with abnormal FA in the left dorsolateral prefrontal cortex. No statistical difference has been observed between the patient and control groups in PASAT.

According to this study results, cortical-grey matter functional damages (especially demyelination of axons in the cortex) are of importance, because focal demyelination in the white matter, visible on MRI, cannot explain the full extent of clinical, including cognitive deficits in patients with MS. In our suggestion cortical-grey matter functional damages and cognitive impairment can be detected and treated in the very early stages of MS.

SİMGELER VE KISALTMALAR

KİS	: Klinik İzole Sendrom
MS	: Multipl Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemini
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NGBC	: Normal Görünen Beyaz Cevher
NGGC	: Normal Görünen Gri Cevher
BOS	: Beyin-Omurilik Sıvısı
f MRG	: Fonksiyonel MRG
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
MTG	: Manyetizasyon Transfer Görüntüleme
MMP	: Matriks Metalo Proteinazlar
WD	: Wallerian Dejenerasyon
EP	: Uyandırılmış Potansiyeller
SEP	: Somatosensorial Uyandırılmış Potansiyeller
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyel
BAEP	: İşitme ile Uyarılmış Beyin Sapı uYayarılmış Potansiyelidir
WCST	: Winsconsin Kart Eşleme Testi
WMS	: Wechsler Bellek Ölçekleri Sayı Dizisi
CVLT	: California Sözel Öğrenme Testi
MTG	: Manyetizasyon Transfer Görüntüleme
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
DLPRF	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
ACG	: Anteroir Cingulat Girus
KKG	: Korpus Kallosum Genu
KKS	: Korpus Kallosum Splenium
DN	: Dentat Nukleus

1. GİRİŞ-AMAÇ:

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sistemini (SSS) etkileyen kronik, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıktır. MS tanısı alan genç erişkin hastaların yaklaşık %85 inde optik sinir, spinal kord, beyin sapı tutulumlu akut veya subakut klinik izole sendrom (KİS) tanısı ile başlangıç izlenmektedir. KİS'li hastaların %30-70 i MS'e dönmektedir.

MS tanısı için bilinen spesifik bir laboratuvar test yoktur, ancak ayrıntılı nörolojik muayene, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), uyarılmış potansiyeller ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri kullanılmaktadır. MS demiyelinizan hastalık prototipidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda geri dönüşümsüz SSS hasarını gösteren aksonal lezyonların da bu hastalıkta görülebildiği ve dizabiliteye neden olabileceği bildirilmiştir. Çalışmalarda mikrostruktürel değişikliklerin yalnızca beyaz cevherde değil, kortikal gri cevher alanlarında da izlenmekte olduğu ve bu durumun kortikal demiyelinizasyon ile açıklandığı belirtilmiştir. Kortikal gri cevher hasarı hastalığın erken döneminde başlamaktadır ve aslında kognitif fonksiyonları etkilemektedir. Günümüzde hastalıktaki demiyelinizan ve aksonal hasarın erken gösterilmesi için fonksiyonel MRG (fMRG), difüzyon tensör görüntüleme (DTG), manyetizasyon transfer görüntüleme (MTG) gibi yeni MRG yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu yeni teknikler ile konvansiyonel MRG ile normal görünen gri cevher (NGGC) ve normal görünen beyaz cevher (NGBC) alanlarındaki doku hasarı gösterilmektedir.

MS'in sık klinik belirtileri yorgunluk, duysal bozukluklar, kuvvetsizlik, görme bozuklukları, denge, postür, koordinasyon problemleri, mesane ve barsak disfonksiyonları, vertigo, seksüel disfonksiyon, ağrı, kognitif fonksiyonlarda bozulma, depresyon ve spastisitedir. MS hastalarının erken ve geç döneminde %43-70 oranında kognitif etkilenim izlenmektedir. En sık olarak etkilenen kognitif alanlar dikkat, bilgi işlem süreci ve hızı, bellek ve yönetici işlevlerdir. Zihinsel fonksiyon etkilenimi, hastalığın tipi ve süresi ile ilişkili olup, ileri dönemlerinde belirgin olmakla birlikte yapılan son çalışmalarda klinik bulguların ilk ortaya çıktığı erken evrelerde (KİS hastalarında) dahi başlayabileceği belirtilmiştir.

Yaptığımız bu çalışmanın amacı, KİS hastalarında ileri MR görüntüleme teknikleri ile NGBC ve NGGC alanlarındaki değişikliklerin gösterilmesi ve saptanan fonksiyonel doku hasarı ile ilişkili olabilecek kognitif süreçlerdeki etkilenimin saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. Multipl Skleroz:

MS, daha çok genç erişkinleri etkileyen SSS' nin birçok farklı alanlarına yayılan inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıktır (1). MS tanısı alan geç erişkin hastaların yaklaşık %85 inde optik sinir, spinal kord, beyin sapı tutulumlu subakut veya akut KİS tanısı ile başlangıç izlenmektedir (1). KİS hastaları klinik olarak kendini sınırlamaktadır ve zamansal patern olarak ikinci atak çıkana kadar monofazik seyretmektedirler (1). Görüntüleme teknikleri ile elde edilen verilere göre aynı hastada farklı lezyon dağılımı mevcuttur, lezyonların bazıları klinik ile ilişkili tek bir alanda sınırlı iken, bazıları ise klinik bulgu olmamasına rağmen birçok alanda yayılım göstermektedir (1). KİS'li hastaların %30-70'i MS'e dönmektedir (1). MRG'de lezyon izlenmeyen hastaların klinik olarak MS'e dönüşümü %16 olup, bu oran üç veya daha fazla lezyonu olanlarda %51'e kadar yükselmektedir (1). KİS hastalarında yapılan 15 yıllık takiplerde ise ikinci atağı geçirme riski Kranial MR'da lezyon olmayan hastalarda %19, Kranial MR'da lezyonu olanlarda ise %88'dir (1).

MS hastalarında asıl süreç inflamatuvar demiyelinizasyon olup, lezyonlar çoğunlukla beyaz cevherde izlenmektedir (2). Buna rağmen yapılan patolojik ve radyolojik çalışmalar gri cevherin de lezyon içerdiğini göstermektedir (2). Gri cevher etkilenimi hastalığın erken döneminde başlamakta, hastalık süresince artmakta ve kognitif fonksiyonları etkilemektedir (3).

MS hastalığının hem erken hem de geç dönemlerinde kognitif etkilenim izlenmektedir ve bu oran %43-%70 arasında değişmektedir (3). MS hastalarındaki gri cevher etkilenimi üzerine yapılan çalışmalarda, beyaz cevherdeki fokal demiyelinizasyonun kognitif fonksiyon bozukluklarını tam olarak açıklayamadığı, korteks ve diğer gri madde alanlarındaki etkilenimin kognitif fonksiyon üzerinde daha önemli olduğu vurgulanmaktadır (3).

2.2. Tarihçe

İngilizler tarafından “disseminated sclerosis”, Fransızlar tarafından da “sclerose en plaques” olarak adlandırılmıştır (4). Hastalık ile ilgili ilk bildiri 1824’te, Charles Prosper Ollivier d’Angers, tarafından yayınlanmış, 1838’de Robert Carswell, 1842’de Cruveilhier MS’in patolojik bulgularından ve MS plaklarından söz etmişlerdir (5). 1849’da Freidrich Theodore von Frerichs, yaşayan bir hastada klinik tanıyı koymuş ve spontan remisyonların görüldüğünü belirtmiştir (5). 1868’de ise Jean-Martin Charcot, MS hastalığının klasik tarifini yapıp, klinik ve patolojik özelliklerini tanımlamıştır (5).

2.3. Epidemiyoloji

MS genellikle genç erişkinlerde ve kadınlarda görüldüğü bilinmektedir (6). MS’li hastaların üçte ikisinde başlangıç yaşı 20-40 arasında olup, geri kalanların büyük çoğunluğu 20 yaşından önce başlangıç göstermektedir (6). Geç dönemde başlangıç ise çok nadir izlenmektedir (6). Kadınlarda MS sıklığı erkeklerden 2 veya 3 kat daha fazladır (6). Çocuklarda sıklık düşük olup, ilk dekatta ortaya çıkma oranı % 0,3 ile 0,4 arasında değişmektedir (6).

MS prevalansının yüksek olduğu bölgeler (60/100.000) tüm Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zellanda’dır. Orta frekansta görüldüğü bölgeler Avusturalya, Güney Amerika, Akdeniz kıyısı, Sovyetler birliğinin Asya kesimleridir (7). Meksika, Asyanın çoğu bölgeleri, tüm Afrika ise düşük riskli bölgelerdir (7). Prevalans oranları enlem derecesi ile paralel olarak artış göstermektedir (7).

MS’in nedeni bilinmemekle birlikte, mevcut bulgular çevreden gelen etkenleri genetik olarak duyarlı kişilerde hastalığı tetiklediğini göstermektedir. Bu bulgular MS için hem genetik hem de çevresel nedenlerin araştırılmasına yol açmıştır (7).

Pek çok çalışma, yüksek riskli bölgeden düşük riskli bölgeye göç eden kişilerin göç kaynağı olan bölgenin risk düzeyini kısmen de olsa taşıdıkları ve 20 yıl sonra bile ortaya çıkabileceğini göstermektedir (7). Dean ve Kurtzke⁽⁸⁾’nin verilerinde göç yaşının önemi de vurgulanmaktadır. Yüksek riskli bölgelerde doğan

bireyler 15 yaşından önce düşük riskli bölgelere göç ederler ve buralarda yerleşirlerse, MS geliştirme bakımından düşük bir riske sahip oldukları görülür. 15 yaşından sonra göç ederlerse doğum yerlerindeki oranın geçerli olduğu ortaya konulmuştur (7,9). Kritik yaşın 15 olduğu görölmektedir. Bu ve yapılan diğer epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki, MS belirli bir etnik gruptan çok bölgesellekle ilişkilidir ve hastalık gelişim süresinde çevresel faktörlerin de rolü mevcuttur (7,9).

MS'in sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olan toplumlarda daha sık görüldüğü kuramı ispatlanamamış olup, Kuzey Amerika ve Kanada' dan bazı çalışmalar, kırsal kesimde MS gelişme riskinin şehire göre yüksek olduğunu gösterirken İngilterede yapılan araştırmalarda yüksek sosyoekonomik grupta düşük gruba göre daha sık izlendiği gözlemlenmiştir (6).

2.4. Hastalığın Genetik Temelleri

MS geliştirmeye yatkınlık genetik nedenlerden etkilenir (7). Birinci derece akrabalarda risk %5 kadar olup, kardeşlerde risk en yüksektir. İkiz çalışmalarında, dizigotik ikizlerde risk kardeşlerde olduğu gibi % 3-5 iken, monozigot ikizlerde en az % 20 olduğu gösterilmiştir (7).

MS etyolojisinde genetik faktörlerin rolü ile ilişkin verilerden biri, MS hastalarında kontrollere oranla daha yüksek HLA antijenlerinin bulunmasıdır. Beyaz ırkta DR15, DQ6, Dw2 artmış MS riski ile ilişkili bulunmuştur (10).

2.5. İmmunpatogenez:

2.5.1. İnflamasyon

MS'de inflamatuvar yanıt T hücre aracılıklı immün bir reaksiyondur ve T hücre aktivasyonu için rol oynayan faktörler, moleküler benzerlik, sitokinler ve süperantijenlerdir (7).

- **Moleküler benzerlik:** Bakteri ve virüsün proteinleri ile otoantijenler arasında kısa zincir benzerliği olup, insanda spesifik T hücreleri tarafından tanınan en önemli zincir, miyelin temel proteini (Myelin Basic Protein, MBP). Normal bireylerde MBP-reaktive T hücreleri bulunurken, MS hastalarında ise periferik kan ve BOS da yüksek oranda aktive olmuş MBP-reaktive T hücreleri bulunmaktadır (7).

- **Sitokinler:** Sitokinlerin etkisi ile T Helper (TH) hücreleri; TH-1 ve TH-2 hücrelerine dönüşürler ve TH-1 hücreleri IL-2, IL-12, TNF α , IFN Gamma salgırlar. Bu proinflamatuvar sitokinler; makrofaj aktivasyonundan, hücre aracılı immüniteden, TH-1 hücrelerinin farklılaşmasının stimülasyonundan, TH-2 hücrelerinin farklılaşmasının inhibisyonundan, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonundan sorumludurlar. TH-2 hücreleri ise IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 salgırlar (7).

- **Süperantijenler:** Bakteri, virüs, mikoplazma gibi mikroorganizmalardan üretilen ve CD4 T hücrelerini uyaran moleküllerdir. Süperantijenler ile myelin spesifik CD4 T hücreleri aktive olmakta, bu aktivasyon ile T hücreleri proliferasyon olup, sitokin üretmektedir (7).

Aktif T hücreleri Kan Beyin Bariyeri (KBB)'yi geçip SSS'ye girmekte ve inflamasyonun ilerlemesiyle kemokin ve sitokin salınımını artırmaktadırlar. KBB'de direkt veya sitokin- kemokin bağımlı olarak lökosit aracılı hasar oluşmaktadır. IFN Gamma, TNF α , IL-1B gibi sitokinlerin salınımı ile endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar bozulup KBB'i zayıflatılmaktadır. KBB'yi geçmiş olan T hücreleri daha sonra da ekstraselüler matriks bariyerini aşmaktadır (7).

Çinko endopeptidaz grubundan olan Matriks Metallo Proteinazlar (MMP) miyelin komponentlerini ve ekstraselüler matriks elemanlarını yıkarak T hücrelerinin

ekstraselüler matriks bariyerini aşmasında yardımcı olmaktadır. MMP'ler; TNF α gibi proinflamatuvar sitokinleri artırır, hücre göçünü uyarır, ekstraselüler matriks harabiyeti ile KBB'nin aşılmasını sağlar, ayrıca direkt olarak miyelini de harap ederler (11). Otoreaktif T hücreleri, SSS'de MHC Sınıf-II molekülünde bulunan otoantijenleri tanır ve reaktif olurlar (11).

KİS'li hastaların yaklaşık 2/3 ünde anormal B hücre yanıtı izlenmektedir ve bu yanıtın MS'e dönüşümde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda KİS'li hastaların BOS incelemelerinde MBP antikor, Miyelin oligodendroglio (MOG) ve fosfolipid antikorlarının kontrole göre daha yüksek olduğu izlenmiştir (12).

2.5.2. Demiyelinizasyon

Miyelin kılıfına ait hasar; antikor, makrofaj, mikroglia, TNF α , sitotoksik T hücre aracılığıyla ve direkt oligodendroglio (OG) zedelenmesi sonucu oluşmaktadır.

• **Antikor aracılı demiyelinizasyon:** Miyelin kılıf ve oligodendrositler yüzeyinde bulunan antijenlere karşı oluşan antikorlar masif demiyelinizasyona neden olmaktadır. Antikor aracılı demiyelinizasyonda çok az sayıda hedef antijen belirlenmiş olup MOG önemli yer tutmaktadır. Miyelin yüzeyine bağlanan antikorlar komplemanı aktive etmekte, bunun sonucu olarak da makrofaj ve mikroglialar ortama çekilmektedir (11).

• **Makrofaj, mikroglia aracılı demiyelinizasyon:** Makrofaj- mikroglia aracılığı ile oluşan demiyelinizasyon, miyelini spesifik antikor ve T hücre yokluğunda oluşmaktadır. Makrofajlar miyelini harap etmekte ve ürettikleri reaktif oksijen (O₂) radikalleri, TNF α gibi inflamatuvar medyatörler ile komplemanı uyararak demiyelinizasyona neden olmaktadır. İnflamatuvar sitokinlerle üretimi tetiklenen Nitrik Oksit (NO) de bu patogeneizde rol almaktadır (11).

• **TNF α aracılı demiyelinizasyon:** Akut ve kronik MS'de TNF α ve onun mRNA'sının yoğun olarak üretilmesi demiyelinizasyonu artırır. TNF α 'nın demiyelinizasyona etkisi, makrofaj ve mikroglial hücrelerinin varlığına bağlı olup OG apoptozunu indüklerler (11).

- **Sitotoksik T hücre aracılı demiyelinizasyon:** Glial hücreler özellikle de OG'ler demiyelinizan plakta farklı stres proteinleri üretirler. Bu proteinler akut dönemde OG için protektif olsa da kronik dönemde sitotoksik T hücrelerince tanınan otoantijenik özellik kazanır ve OG'nin demiyelinizasyonuna neden olur (11).

2.5.3. Akson kaybı

Son dönemlerde yapılan çalışmalar, birincil inflamatuvar demiyelinizan süreç ile beraber aksonal zedelenmenin de olduğunu ortaya koymuş olup, SSS nin mikroçevresindeki değişikliklerin, immün moleküller ve inflamatuvar medyatörlerin bu süreçte rol oynadığı belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda akut aksonal hasarın, hastalığın ilk yıllarında dahi olduğu gösterilmektedir. NGBC ve kortikal gri cevherde yapılan postmortem çalışmalarda, birçok histopatolojik değişiklikler rapor edilmiştir (13).

MS'de aktif demiyelinizan plaklarda yüksek oranda aksonal transeksiyon mevcut olup, inaktif plaklarda da, difüz aksonal ve nöronal kayıp gözlenmiştir. Hastalığın erken dönemlerinde, aksonal hasar makrofaj infiltrasyonu ile oluşan inflamasyon ile ilişkilendirilmiş ve aksonal hasarın miktarı makrofaj/mikroglia ya da CD-8 T hücre sayısı ile korele edilmiştir (13). Gri ve beyaz cevherdeki aksonal ve nöronal kayba bağlı kümülatif doku kaybı geri dönüşümsüz nörolojik sekel gelişimine ve hastalığın progresif forma dönüşmesine neden olmaktadır. Yayınlarda demiyelinizan plak çevresinde normal görünen beyaz cevherde akson kaybı olduğu bildirilmiş ve aksondaki bu hasar amiloid prekürsör protein artışı ile ilişkilendirilmiştir (13).

- **İnflamasyona bağlı aksonal kayıp:** Akson spesifik antikor, kompleman, miyelin spesifik antikor, sitokinler, miyelin spesifik T hücresi, makrofaj ve mikroglial hücreler, CD8 T hücresi, NO, Matriks metalloproteinaz (MMP) gibi proteolitik enzimler, serbest radikaller, glutamat aracılığıyla oluşan inflamatuvar süreç neticesinde akson hasarı gelişebilmektedir (14). Aksonlar özellikle makrofaj ve aktif mikroglia hücrelerinin hedefi olmaktadır.

- **Demiyelinizasyona sekonder aksonal hasar:** Miyelin proteinlerini üreten glial hücrelerin demiyelinizasyon sonrasında aksonda direkt veya indirekt hasar oluşabilmektedir (14).
- **Wallerian Dejenerasyon:** Aksonun distal kısmı dejenere olduğu zaman Wallerian dejenerasyon (WD) gelişmektedir, MS'de normal görünen beyaz madde alanlarında WD olabileceği ve miyelin kaybı olmadığında bile akson hasarı olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14).
- **Akson kaybında ortak son yol modeli:** Mitokondrial disfonksiyon ya da iskemik bir nedenle ortaya çıkan enerji yetersizliği nedeni ile ve demiyelinize akson boyunca iyon gradientinin yıkılmasıyla çok miktarda Ca^{+} açığa çıkar. Enerji yetersizliği nedeniyle Na^{+} - K^{+} ATP'az pompasında oluşan fonksiyon kaybı nedeni ile Na^{+} aksona girer, inaktive olmayan Na^{+} kanallarından K^{+} çıkışıyla çok miktarda Na^{+} aksonda toplanmış olur. Voltaj duyarlı Ca^{+} kanalları ve Na^{+} - Ca^{+} değişiminin tersine stimüle olmasıyla aksona Ca^{+} girişi olur. Na^{+} bağımlı transportun ters yönde çalışmasıyla serbestlenen glutamat gibi nörotransmitterler sellüler Ca^{+} 'nın aşırı artışı ile metabotropik ve iyonotropik reseptörleri aktive eder. Ca^{+} , kalpain, fosfolipaz gibi enzim sistemlerini uyararak yapısal ve fonksiyonel akson hasarına yol açabilir. Kalsiyumla indüklenen nötral proteinaz olan calpain, WD sırasında intraselüler Ca^{+} artışı ile aktive olarak akson ve miyelin proteinlerinde destruksiyona neden olur (14).

2.6. Patoloji

MS'deki patolojik değişiklikler fokal demiyelinizan plağın yaşına göre değişiklik göstermektedir (15). Plaklar sıklıkla periventriküler bölgede lokalize olup özellikle serebral hemisferlerdedir. Fakat beyaz cevherin herhangi bir bölgesinde de olabilmektedirler. Sıklıkla korteksin gri cevherinde, serebrum ve serebellumun derin gri cevher yapılarında da izlenmektedirler (15).

Beyin sapı, serebellum, spinal kord ve optik sinirde de plak formasyonu görülebilmektedir. Plakların en sık izlendiği bölgeler yan ventrikülün çevresi (özellikle nukleus kaudatus ile korpus kallosum arası), 4. ventrikül tabanı ve tavanı, optik sinir, pons, akuadukt çevresi ve medulla spinalistir (15).

MS'de görülen başlıca patolojik değişiklikler:

- ❖ Çok sayıda birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen, sınırları keskin, yuvarlak, oval ve düzensiz şekilli plaklar görülebilmektedir (16).
- ❖ Bu plaklar SSS'nin herhangi bir yerinde, beyaz veya gri maddede izlenmektedir. Öte yandan, sıklıkla da ependim, pia altında ve gri-beyaz cevher sınırında da yerleşirler (16).
- ❖ Lezyonlar değişik yaşlarda olabilir. Yeni ve eski lezyonlar bir arada görülebilirler (16).
- ❖ Makroskopik ve mikroskopik bulgular, plağın yaşına ve aktif olup olmamasına göre değişir. Aynı plakta aktif ve inaktif süreçler bir arada görülebilir (16).

Yapılan çalışmalardaki sonuçlara göre NGBC patolojisinde **1-** Astrosit proliferasyonu, **2-** Perivasküler inflamasyon, **3-** Damar duvarlarında bir miktar skleroz, **4-** Nadir olarak demiyelinizasyon görülmektedir. Son yapılan çalışmalarda inflamatuvar değişiklikler de gösterilmiştir. Bruck ve arkadaşlarının⁽¹⁷⁾ yaptığı çalışma sonucunda NGBC de T hücreleri, mikroglial ve makrofaj foküslerin de görüldüğü rapor edilmiştir. Yapılan biopsi çalışmalarında ise bu inflamatuvar hücreler ile aksonal hasarlı alanlar arasında ilişki gösterilmiştir. Bu hücreler TNF-alfa, IL-1beta gibi nöronal dokular için sitotoksik sitokinleri salgılamaktadırlar (18). Biopsi sonuçlarında hastalık süresi 5 yıl olan hastalardaki inflamasyon genişliğinin, süresi 10-20 yıl olanlarınkinden daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Lezyon foküsünde aksonal kayıp izlenmektedir, fakat NGBC de az miktardadır.

NGBC anormallikleri KİS'li hastalarda da görülebilmektedir, NGBC anormallik derecesi ile dizabilite ve kognitif hasar arasında ilişki bulunmakta olup, prognozdaki rolü net değildir. Peterson ve arkadaşlarının⁽¹⁹⁾ yaptığı çalışmada 50 MS hastasından alınan 110 doku blokunda 112 kortikal lezyon tespit edilmiştir. Yüzde 34'ü hem beyaz cevher-hem de kortikal lezyon, %16'da tüm kortikal alanda lezyon, %50'de korteksin pial alanında lezyon tespit edilmiştir. Kortikal lezyonlar beyaz cevherdeki lezyonlara göre daha az lenfosit, mikroglia, perivasküler kolluk içerdiği de belirtilmiştir (20).

2.6. MS'de Gri Cevher Etkilenimi

Yapılan son çalışmalarda klasik olarak beyaz cevher hastalığı olarak bilinen MS'de gri cevher alanlarında da etkilenmelerin olduğu gösterilmiştir (3). Gri cevher hasarının hastalığın ilk dönemlerinden itibaren başladığı, hastalık süresi ile orantılı olarak arttığı ve kognitif fonksiyonları etkilediği artık bilinmektedir (3).

Korteks ve diğer gri cevher alanlarındaki aksonal demiyelinizasyon önemlidir, çünkü beyaz cevher alanlarındaki fokal demiyelinizasyon hastalığın kliniğini özellikle kognitif etkilenimi tam olarak açıklayamamaktadır (3). Halen gri cevher alanlarındaki demiyelinizasyon hasarının sebebi tam olarak bilinmemektedir.

Yakın zamanda gri cevher alanlarındaki hasarın sebebini ortaya koyacak olası mekanizmalar ile ilgili yeni hipotezler öne sürülmüştür. Gri cevher etkilenimi primer olarak gri cevher kaynaklı hasarlar, sekonder olarak devam eden beyaz cevher hasarı sonucu gri cevherdeki değişiklikler ve bunların birbiri ile etkileşimi sonucunda meydana gelen değişiklikler ile açıklanabilmektedir (21). Gri cevherdeki lezyonların patolojisi beyaz cevher lezyonlarından farklı olmaktadır. Gri cevher lezyonlarında belirgin lenfosit infiltrasyonu, kompleman birikimi ve KBB'de bozulma görülmezken, beyaz cevher lezyonları çoğunlukla inflamatuvardır. Fakat aksonal transeksiyon yanında nöronal, glial ve sinaptik kayıp bazı gri cevher lezyonlarında bulunmuştur (3).

- **Sekonder patolojik mekanizmalar:** MS'de beyaz cevherdede oluşan demiyelinizasyon sonrasında aksonal Na⁺ kanalları üretiminde bazı değişiklikler izlenmiştir. Aktif MS lezyonlarında, aksonal hasar belirteci olan amiloid prekürsör protein pozitif olan demiyelinize aksonlar boyunca anormal bir şekilde Nav1.2 ve Nav1.6 sodyum kanallarının yaygın olarak anormal bir şekilde dağıldığı bulunmuştur. Yeni şekillenmiş olan bu iyon kanallarının, hasarlanmış akson kısmında sinyal iletim mekanizmalarını korumak için yüksek miktarda sellüler ATP'ye ihtiyaç duyar. Bu sırada inflamatuvar sürecin bir parçası olarak NO maruziyeti sonucunda mitokondriyal fonksiyonlarda da bozukluklar oluşup, mitokondriyal bozukluk sonucu beyaz cevherdeki demiyelinize aksonlar 'hayati hipoksi' denilen bir duruma maruz kalır ve sonuçta gri cevherde de nöroaksonal dejenerasyon ortaya çıkar (22).

• **Primer patolojik mekanizmalar:** Sekonder patolojik olaylar, MS'deki gri cevher hasarında önemli role sahiptir. Son dönemde primer patolojik olayların da gri cevher hasarındaki önemi vurgulanmaktadır. Primer ve sekonder olaylar eş zamanlı olarak gerçekleşmekte olup, gri cevherdeki demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyona da kümülatif etkileri vardır (22). MS hastalarının küçük bir bölümünde tespit edilen gri cevher lezyonlarındaki miyelin ile ilişkili kompleman faktör C4 dışında, MS kortikal lezyonlarında beyaz cevherdeki lezyonların aksine kompleman birikimi pek izlenmez. Genelde kronik kortikal MS lezyonlarında kompleman ve hatta otoantikörler küçük konsantrasyonlarda olabilmektedir, fakat immünohistokimyasal olarak saptanabilecek sınırların altındadır. Otoantikörler komplemandan bağımsız olarak mikrogliya, monosit kaynaklı makrofajlar veya 'natural killer' (NK) hücrelerinin Fc reseptörleri ile ilişkiye girmektedir. Brink ve arkadaşlarının⁽²³⁾ yaptığı çalışmalarda gri cevherde mikrogliyal aktivasyon veya migrasyona dair bir işaret bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda beyaz madde MS lezyonlarında damar duvarlarında makrofaj, mikrogliya, C1q, C3d, C5b-9 kompleman aktivitesi, gri- beyaz madde kombine lezyonların gri madde kısmında daha az miktarda ve daha çok C3d, C4d ü içeren kompleman aktivitesi gösterilmiştir (23).

2.7. Klinik prezentasyon:

Tablo 1 : KİS un klinik prezentasyonları

Optik Nörit
Transvers Miyelit
İzole Beyin Sapı Sendromu
İzole Serebellar Sendromlar
Multifokal Belirtiler

a. Optik nörit

Tipik olarak unilateraldir. Retrobulber ve ağrılıdır. Görsel kayıp parsiyeldir, kısmi düzelme beklenir. Retinal eksuda veya makuler yıldız yoktur. Disk hemorajileri seyrekler. İzole optik nörit hastaları 2-3 hafta içinde spontan olarak iyileşebilmektedir. Optik nörit sonrası MS gelişme riski ilk 2-5 yılda belirgin artarken sonra bu risk azalarak devam etmektedir (24).

Optik nörit sonrası MS gelişme risk faktörleri arasında; genç yaş (26-40 yaş), rekürren optik nörit, kadın cinsiyet, minör nörolojik semptom öyküsü, beyin MRG lezyonları ve beyin omurilik sıvısı (BOS)' nda oligoklonal band (OKB) veya intratekal IgG üretilimi sayılmaktadır. On yaşından küçük olma, makuler yıldız/eksudalar, retinal veya disk hemorajileri, ağır disk ödemi varlığı, beyin MRG lezyonlarının yokluğu ve normal BOS ise azalmış risk ile ilişkili bulgulardır (24,25). MR bulgularına bağlı yapılan analizlerde, T2 Kranial MR normal olan hastalarda MS'e dönüşüm %22 iken, 1 yada daha fazla lezyonu olan hastalarda bu oran %56, üç veya daha fazla lezyonu olanlarda ise bu oran %80 lere çıkmaktadır (1).

b. Transvers miyelit / miyelopati

Hastaların şikayetleri duysal ağırlıkta olan duysal ve motor bulguları içermektedir. Lhermitte belirtisi, barsak ve mesane disfonksiyonu, "band-benzeri" abdominal veya göğüsde basınç hissi görülmektedir. Akut transvers miyelit, MS'in ilk atağı olarak veya izole bir klinik tablo olarak gelişebilir. Komplet transvers miyelit MS için düşük risk (% 2-8) oluştururken, inkomplet transvers miyelit ise daha yüksek bir risk (% 72-80) taşımaktadır (26).

Beyin MRG'de anormal bulgular (% 59-93), anormal BOS (% 78) ve anormal uyandırılmış potansiyeller (% 30) ileriki yıllarda MS gelişmesi için risk faktörleridir. Simetrik motor ve duysal bulgular, MRG'de spinal kordda ödem veya çok seviyede kontrast tutan lezyonların varlığı ise MS gelişimi açısından düşük risk oluşturan faktörlerdir (26).

c. İzole beyin sapı sendromları:

Okülomotor sendromlar (internükleer oftalmoparezi), çaprazlaşmış duysal sendromlar, hemiparezi, trigeminal nevralji, hemifasyal spazm görülebilir (26).

d. İzole serebellar sendromlar

Serebellar tremor, akut ataksik sendrom görülebilir. Ayrıca paroksizmal tonik sendromlar; paroksizmal tonik spazmlar, dizartri/ataksi de görülebilir (26).

2.8. Tanı Kriterleri

MRG, nörofizyolojik testler ve BOS incelemesi tanıya ulaşmada önemli katkılar sağlar. Ancak kesin tanı koydurtacak bir laboratuvar bulgu yoktur (27). Bu tetkikler içerisinde sensitivite ve spesifisitesi en yüksek olan MR'dir. Bunu BOS incelemesi izler. Eğer klinik tablo atipik ise ve MRG kriterleri yeterli değilse BOS bulguları önemlidir. Bunu VEP kayıtları izler (28).

Tamsal algoritma

Tanı, klinik prezantasyon ve tetkik bulgularına dayandırılmakta olup Tablo 2,3,4'de özet halinde gösterilmektedir.

Tablo 2: Multipl Skleroz Gözden Geçirilmiş Mc Donald Tanı Kriterleri (2005)

- 1- İki veya daha fazla atak, klinik bulgu ile ilişkili iki veya daha fazla MRG lezyonu
 - ❖ Ek araştırma şart değil
- 2- İki veya daha fazla atak, klinik bulgu ile ilişkili bir MRG lezyonu
 - ❖ MRG de mekanda dağılım ya da MS ile uyumlu 2 veya daha fazla MRG lezyonu + pozitif BOS bulgusu (oligoklonal band veya IgG artışı) ya da başka bir yeri düşündüren sonraki klinik atak beklenir.
- 3- Bir atak, klinik ile ilişkili iki veya daha fazla MRG lezyonu
MRG de zamansal yayılma ya da ikinci klinik atak
- 4- Bir atak, klinik ile ilişkili bir MRG lezyonu
 - ❖ MRG de mekansal yayılım ya da MS ile uyumlu 2 veya daha fazla MRG lezyonu + BOS ve MRG de zamansal yayılma ya da ikinci klinik atak
- 5- Klinik atak yok, başlangıçtan itibaren progresyon, bir ya da daha fazla MRG lezyonu
 - ❖ Hastalık progresyonu 1 yıl boyunca ve aşağıdakilerin üçünden ikisi:
 - Pozitif beyin MRG (9 T2 lezyonu ya da pozitif VEP ile birlikte 4 ya da daha fazla T2 lezyonu)
 - Pozitif spinal kord MRG (2 ya da daha fazla fokal T2 lezyonu)
 - Pozitif BOS

Kesin tanıda, lezyonların dağılımını (zaman-alan) gösteren objektif kanıtlar esastır

Tablo 3: MR kriterleri (zaman içinde dağılım)

- İlk klinik ataktan 3 ay sonra çekilen beyin MRG sinde başlangıç olayından farklı bir yerde tespit edilen gadolinyum tutan bir lezyon ya da
- İlk klinik ataktan 30 gün sonra çekilen beyin MRG de yeni bir T2 lezyon saptanması.

Tablo 4: MR kriterleri (alan içinde dağılım)

<p>Aşağıdaki kriterlerden 4 ünden 3 tanesinin bulunması</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Beyin ya da spinal kord lezyonunda gadolinyum tutulumu ya da gadolinyum tutulumu yok ise 9 adet T2 ağırlıklı kesitte hiperintens beyin ve/veya spinal kord lezyonu➤ 1 ya da daha fazla beyin infratentoryal ya da kord lezyonları➤ 1 ya da daha fazla juktakortikal lezyonlar➤ 3 ya da daha fazla periventriküler lezyonlar <p>*1 adet spinal lezyon 1 adet beyin lezyonu yerine geçer</p>
--

2.8.1. Elektrofizyolojik incelemeler (Uyandırılmış Potansiyeller (EP))

Tek sistem yada tek lokalizasyon tutuluşu olduğunda başka sistem ya da lokalizasyonda lezyon ortaya koymada, asemptomatik lezyonları göstermek için elektrofizyolojik testler kullanılır (29). Elektrofizyolojik incelemeler yüzeysel elektrotlar yoluyla yazdırılan, duysal bir yolun uyarılmasına karşı alınan elektiriksel cevaplardır (29).

Anormal bir EP, MS için özgül değildir, klinik tablo ile uyum sağlamalıdır. Aynı şekilde EP'in normal olması MS tanısını dışlamaz (30). En sık kullanılan EP'ler alt-üst ekstremitelerde somatosensorial EP (SEP), görsel uyarılmış potansiyel (VEP) ve işitme ile uyarılmış beyin sapı uyarılmış potansiyelidir (BAEP) (31).

VEP'de pozitif dalga piki yaklaşık 100 ms'dir. Her iki visüel yol her iki hemisfere projekte olduğu için tek gözden uyarılar ile elde edilen unilateral bir VEP patolojisi stimülasyon tarafında optik sinir veya kiazma lezyonuna bağlanır. VEP kayıtlarından elde edilen potansiyellerden en basit ve değerlendirilebilir olanı, P100 dalga biçimi, latans ve amplitüd değerleri olup; demiyelinizan lezyonlara sekonder olarak gelişen bulgu dalga formu ve yüksekliğinin korunup, latansta gecikmenin olmasıdır (31).

BAEP’de genellikle tek kulaktan stimülasyonla her kulaktan ayrı ayrı elde edilir. Subklinik beyin sapı etkilenmesinin gösterilmesinde ve çok odaklı hastalık sürecini ortaya koymada anlamlıdır (31).

SEP’de genellikle periferik mikst ya da duyuusal sinirlerin transkutanöz yol ile elektiriksel stimülasyonu ile elde edilir. En sık median, unlar, posterior tibial ve peroneal sinirlere uygulanır. MS’li hastalarda kortikal yanıtta gecikme, anormal morfolojik özellikler veya komponentlerde kayıp şeklinde ve latans yükselteleri arasında uzaması tipindedir. MS hastalarında SEP anormalliği, klinik olarak tespit edilen duyuusal (özellikle derin duyu) değişiklikleri doğrulamada kullanılır. Medulla spinalisteki sessiz lezyonu işaret eder (30).

Tablo 5: Elektrofizyolojik incelemelerin görülme oranları

Test	MS’li hastalarda görülme oranları (%)
BAEP	50- 65
SEP	65- 80
VEP	80- 85
BOS artmış IgG indeksi	70- 90
BOS oligoklonal bant	85- 95

2.9. Klinik Seyir

EDSS: Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Derecesi)

MS’de klinik gidiş çok değişkendir ve klinik gidişin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan skala, EDSS’dir (Kurtzke’s Expanded Disability Status Scale). Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki (FS) yetersizlik ölçülmektedir (32). Bunlar pİramidal, serebellar, beyin sapı, duyuusal, barsak ve mesane, vizuel ve serebral

fonksiyonlardaki bozulmayı kategorize etmek ve MS'le ilgili olabilecek başka bir nörolojik bulguyu karakterize etmek için kurgulanmıştır edilmiştir EDSS'de '0', normal nörolojik muayeneyi gösterirken, '10' ise, MS'e bağlı ölümü göstermektedir (32). Dizabilitede kötüleşmenin kalıcı ve geri dönüşümsüz kabul edilebilmesi için skorda 1,0 veya daha fazla puan artışının en az altı ay boyunca kalıcı olması gerekir. Bu skala, kognitif fonksiyonlar ve üst ekstremitelerde dizabilitesini çok iyi değerlendirebilen bir skala değildir (32).

2.10. MS Ayırıcı Tanısı:

İnflamatuvar hastalıklar (SLE, Sjögren Sendromu, Sarkoidoz, Behçet Hastalığı), infeksiyonlar (Lyme Hastalığı, Sifiliz, Progresif multifokal lökoensefalopati, HTLV-1, HZ), metabolik (B12 vitamin eksikliği), neoplastik (SSS lenfoması) hastalıklar MS ayırıcı tanısında düşünülüp, ileri tetkikleri yapılmalıdır (33).

- **Sistemik Lupus Eritromatozis:** Nöropsikiyatrik sendrom, nöbet, aseptik menenjit, vasküler olaylar, hareket bozuklukları, kranial ve periferik nöropati, transvers miyelit, optik nörit gibi nörolojik bulgular izlenir. SLE nörolojik bulguları, MS gibi relapslarla seyredip, multifokal olmaktadır. MR da beyaz cevher lezyonları izlenmekte olup, kortikal ve derin gri cevheri içermektedir. BOS incelemesinde OKB pozitif, IgG indeks yüksekliği mevcuttur. Tanı sistemik bulgular, pozitif serolojik testler (yüksek titrede ANA pozitifliği) ile konulmaktadır (33).

- **Sjögren Sendromu:** Periferik nöropati (aksonal sensorimotor polinöropati, mononöritis multipleks, duysal ganglionopati), serebral vaskülit, aseptik menenjit, miyopati, akut transvers miyelit, akut optik nöropati ile presente olurlar. Kranial MR da beyaz cevher lezyonları izlenir. BOS incelemesinde OKB pozitif, IgG index yüksekliği mevcuttur. Tanı sistemik bulgular, pozitif serolojik testler (ANA, SS-Ro, SS-La) ile konulmaktadır (33).

- **Sarkoidoz:** Kranial nöropati, aseptik menenjit, intrakranial kitle lezyonu, mononöropati multipleks, inflamatuvar optik nöropati, göz hareket anormallikleri, miyelopati gibi nörolojik bulgular izlenir. Tanı sedimentasyon, serum ACE düzeyi,

pulmoner fonksiyon testleri, Toraks BT ve oftalmolojik inceleme sonuçları ile konulmaktadır (33).

• **Behçet Hastalığı:** Meningoensefalit, nöbet, akut ensefalopati, kranial nöropati, optik nörit, miyelopati izlenmektedir. BOS incelemesinde pleositoz, protein artışı, OKB pozitifliği görülmektedir (33).

• **Lyme Hastalığı:** Menenjit, kranial nöropati, radikulonörit, periferik nöropati, ensefalomyelit, ensefalopati izlenmektedir. BOS IgG indeks artışı ve OKB pozitifliği izlenmektedir. Tanıda BOS da Lyme antikor titre yüksekliği kullanılmaktadır (33).

• **Sifiliz:** Monoküler görme kaybı, progresif-multifokal kognitif hasarlanma, kronik optik nöropati, duyu bulguları, ataksi, progresif miyelopati izlenmektedir. Kranial MR da beyaz cevher multifokal lezyonlar izlenmektedir. Tanıda serolojik test olarak VDRL kullanılmaktadır (33).

• **Vitamin B12 eksikliği:** Servikal miyelopati, periferik nöropati, optik nöropati, kognitif hasar izlenmektedir. MR da serebral beyaz cevher değişiklikleri izlenebilmektedir. Tanıda serum metil malonik asit ve homosistein seviye yüksekliği önemlidir (33).

2.11. Kognisyon

2.11.1. Tanım

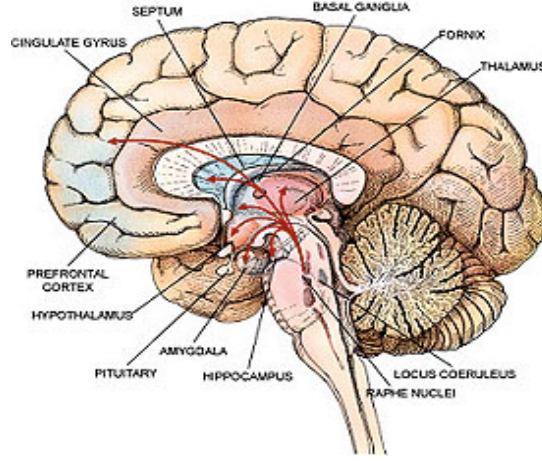
MS hastalarının erken ve geç döneminde %43-70 oranında kognitif etkilenim izlenmektedir (15). Hastalığın ileri dönemlerinde zihinsel fonksiyonlarda etkileniminin belirgin olduğu bilinmektedir (15). Çalışmalarda ilk klinik bulguların ortaya çıktığı erken evrede dahi kognitif etkilenimin başlayabileceği, bunun da özür lülük ve MRG bulguları ile korelasyon göstermediği belirtilmiştir (34,35). Bu durum erken dönemde ortaya çıkan doku değişiklikleri ile ilişkilidir. Kognitif etkilenimin fizyopatogenezinde periventriküler beyaz cevherde demiyelinizan plakların önemli rolü olduğu bilinmektedir.

Son yapılan çalışmalarda demiyelinizan plaklar dışında aksonal kaybın da zihinsel fonksiyon bozulmasındaki önemi vurgulanmaktadır. Postmortem doku

örneklerinde zihinsel işlev bozukluğu olan MS olgularında, fizyopatolojik değişikliklere ek olarak MR görüntülerinde tanımlayamadığımız kortikal ve derin gri cevher lezyonları gösterilmiştir (36,37). Nöropatolojik değişikliklerle kognitif etkilenimi ilişkilendiren çalışma yoktur, ancak demiyelinizasyon, aksonal kayıp, gri cevher plakları ve neokortikal atrofinin birlikte sorumlu tutulabilecekleri düşünülmektedir (36). Çalışmalar en sık olarak etkilenen kognitif alanların sırasıyla dikkat, bilgi işlem süreci (çalışma belleği ve işleme hızı) ve hızı, görsel-mekansal algı olduğunu, entellektüel yetiler ve dilin görece korunmuş olduğunu göstermektedir. Uzun süreli bellek ve çalışma belleği ön planda olmak üzere kısa süreli bellek etkilenimi de belirgindir (38). Serbest hatırlama süreci bozulmuş olmakla birlikte tanıma süreci ise korunmuştur (39).

2.11.2. Prefrontal korteks fonksiyonu

Prefrontal korteks, arkuat fasikül içinde dağılmış olan unimodal asosiasyon korteksinden ve inferior paryetal lobün posterior heteromodal korteksinden lifler alır. Ayrıca amigdala ve medyal temporal korteksten kaynaklanan lifler uncinat fasikül yoluyla prefrontal bölgelere girer (40). Prefrontal korteksin subkortikal projeksiyonları ise talamusun medyal dorsal nukleusundan gelmektedir. Aynı zamanda hipotalamusdan afferent bağlantılar da vardır (Şekil 1). Böylece, prefrontal korteks posterior kortikal alandan duyu ile ilgili bilgiyi; temporal, talamik ve hipotalamik alanlardan ise limbik girdileri olarak çevresel, emosyonel ve içsel bilgiyi bütünleştirir (40).



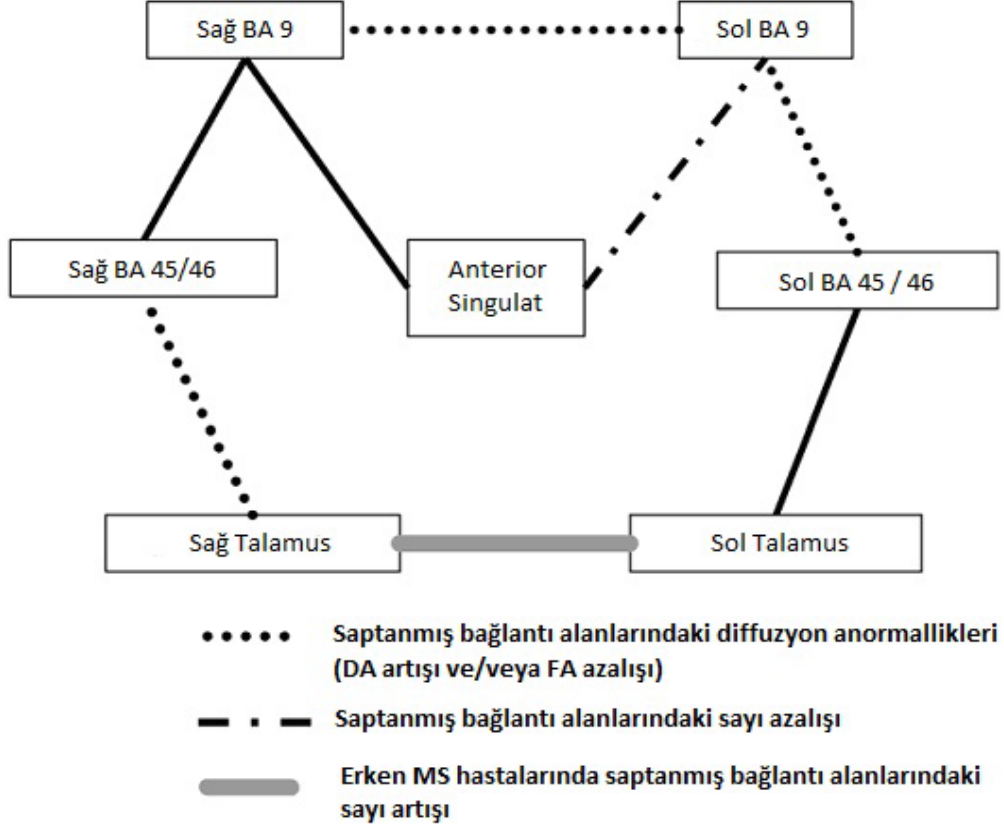
Şekil 1: Prefrontal korteks projeksiyonları

Prefrontal korteks iki fonksiyonel bölgenin kesişimi olarak düşünülebilir. Bunlardan birincisi çalışma belleği-yürütücü işlevler-dikkati (prefrontal ve posterior parietal korteksdeki transmodal üst-merkezleriyle birlikte), ikincisi sosyal davranışı (prefrontal ve orbitofrontal paralimbik korteksteki transmodal üst-merkezler) içeren bölgelerdir (40). Çalışma belleği genellikle iki grup sürece ayrılır: Birincisi bilginin dikkatle ilişkili çevrim içi tutulması, ikincisi ise yürütücü süreçlerdir. Çalışma belleğinin yürütücü yönlerinin üzerinde duran testler, yalnızca prefrontal dorsalateral korteks aktivasyonu ile ilişkilendirilirken, bilginin dikkatle ilişkili olarak çevrim içi tutulması hem prefrontal, hem de posteriyor parietal korteks aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (41).

Yapılan çalışmalarda çalışma belleğinin idari sistemi ile ilgili yapısal özelliklerin sol dominant prefrontal korteks ile basal ganglion (BA 45/46-talamus) arasında, buna ek ama daha az olarak da sağ dominant prefrontal korteks bağlantılarının (BA 45/46 ile BA9 arasında) olduğu belirtilmiştir. Ayrıca erken MS hastalarında da önemi az olarak, sağ dominant bağlantılarda BA9 ile anterior cingulat arasında ilişki gözlenmektedir (Şekil 2).

Frontal lob hastalarındaki nöropsikolojik test sonuçları, bu bölgenin çalışma belleği, yürütücü işlev ve uygunsuz dürtülerin inhibisyonunda oynadığı kritik rol ile uyumludur. Dolayısıyla, konsantasyon (sayı menzili), enterferansa direnç gösterme yeteneği, hipotez sına (Winsconsin Kart Eşleme Testi), tutarlı düşünce akışını sürdürebilme yeteneği (kelime akıcılığı ve bellek geri getirme testi), anlık uygunsuz

cevap inhibisyonu (go no go testi), cevapları içsel planlama, seçme ve sıralama prefrontal lezyonları olan kişilerde bozuk saptanmaktadır (40).



Şekil 2: Prefrontal korteks ile bağlantılı merkezler

2.11.3. Serebellumun kognisyon üzerine etkisi

Kognitif ve affektif anormalliklere, serebellar hemisferler, özellikle assosiyasyon alanları, paralimbik alanlar ya da bunların karşılıklı bağlantılı olduğu subkortikal alanlarda bozukluğu olan hastalarda rastlanır (40). Prefrontal korteks hasarı olan hastalarda yürütücü işlevlerde bozukluklar saptanırken, pariyetal lob hasarı olanlarda ise görsel-mekansal defisitler görülmektedir. Sözel akıcılıkta azalma ve dil fonksiyon bozuklukları ya frontal ya da temporal lob patolojilerinde görülür (40).

Singulat ve parahipokampal giruslardaki limbik korteksle ilişkili oluşan bozukluklar affekt ve motivasyonda değişikliklerine neden olmaktadır. Serebellar

lezyonu olan hastalardaki bu kognitif defisitlerin varlığı, serebral assosiyasyon alanları ve paralimbik bölgeleri serebelluma bağlayan anatomik bağlantılarla daha iyi anlaşılmaktadır (40,42).

Serebellar hemisferlerin dentat nükleus aracılığıyla, kognitif fonksiyonlarda önemli rolü olan prefrontal korteksle, dorsolateral konveksite ve medial prefrontal korteksi de içeren bölgelerle, yoğun bağlantılarının olduğu gösterilmiştir. Problem çözme esnasında serebellumun temel çıktı çekirdeği olan dentat nükleusun daha fazla aktive olduğu kanıtlanmıştır (42,43). Bu gözlemler sonucunda, serebellumun bazal ganglialar ile birlikte motor öğrenmede önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür. Tek taraflı serebellar lezyonların bile dikkat, kelime akıcılığı ve akıl yürütme alanlarındaki performansları bozabileceği, affektte küntleşme ve disinhibe davranışlara neden olabileceği gösterilmiştir (43).

Sağlıklı kontrollerde yapılan PET ve fMRG çalışmaları çeşitli kognitif görevler sırasında oluşan serebellar aktiviteyi göstermektedir. Bazı çalışmalarda, motor tutulumdan bağımsız olarak, mekansal olmayan dikkati başka yere kaydırma görevlerinde ya da seçici dikkat görevlerinde serebellumun farklı alanlarının aktive olduğu gösterilmiştir (44).

2.11.4. Kognitif testler:

2.11.4.1. Winsconsin Kart Eşleme Testi (WCST)

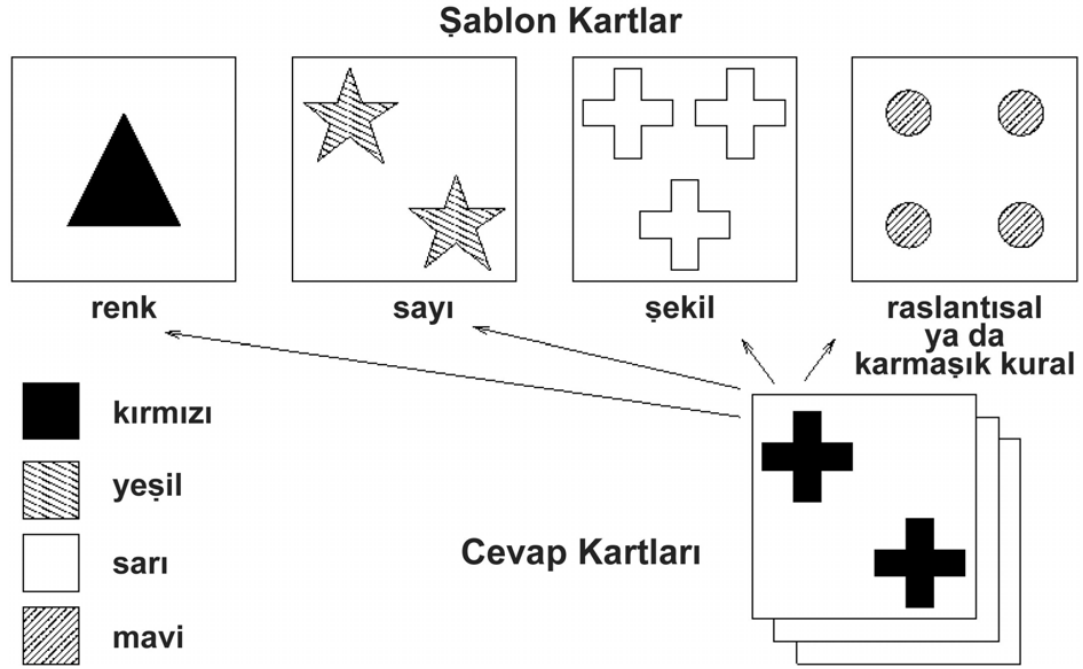
WCST 'nin bir frontal lob testi olduğu düşünülmektedir. WCST özellikle sol prefrontal dorsolateral bölgenin faaliyetini yansıtır (45). WCST performansının, DLPFC'nin yanı sıra inferior parietal lob, temporal lob, görsel assosiyasyon korteksi ve serebellum'un bazı kısımlarını içeren karmaşık bir nöral ağ faaliyeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yürütücü işlevlerin ölçülmesinde kullanılan testler arasında WCST ilk sıralarda yer almaktadır (45).

Yürütücü işlev bozukluğu; zihinsel faaliyeti başlatma, planlama ve bilgi işleme hızındaki bozukluğu içermektedir. Yürütücü işlev bozukluğunun DLPFC ve fronto-striato-talamik sinirağı ile ilişkili olduğunu belirtilmiştir. Bu işlevsel

bozukluk, zaman içinde meydana gelen olayları ve algıları bütünleştirme, planlama, amaca-yönelik davranışı sürdürabilme ve davranışsal esneklik konusundaki bozuklukları ve ayrıca ilgisizlik, güdüsüzlük ve apatiyi içermektedir. Ayrıca bu test, çalışma belleği ile de ilişkilendirilmiştir.

Testte üzerinde farklı renkte (kırmızı, sarı, yeşil,mavi), farklı sayıda (1, 2, 3,4) ve farklı geometrik şekiller (üçgen, yıldız, artı, daire) bulunan 64 kartlık 2 deste kart kullanılmaktadır. Bu kartlardan her üç özelliği de birbirinden farklı olan ve Şekil 1’de gösterilen 4 kart, şablon (referans) kartı olarak test süresi boyunca deneğe gösterilmektedir. Denekten kendisine teker teker gösterilen diğer kartların (cevap kartları), şablon kartlarından biriyle eşleştirmesi istenir. Deneğin her seçiminin ardından test yürütücüsü seçimin doğruluğunu bir açıklama yapmaksızın yalnızca “doğru” ya da “yanlış” kelimelerini kullanarak deneğe bildirir. Deneğin amacı mümkün olduğunca fazla sayıda doğru eşleştirme yapmaktır (45). Deneğin doğru eşleştirme yapabilmesi için eşleştirmede kullanılan kriteri, kendisine daha önceki seçimleri için verilen cevapları göz önünde bulundurarak ortaya çıkarması gereklidir. Şekil 1’de bir örnek olarak üzerinde 2 kırmızı artı bulunan cevap kartı, eşleştirme kuralı olarak rengin kullanılması durumunda 1.referans kartı ile sayı kullanılması durumunda 2.referans kartı ile şekil durumunda ise 3. referans kartı ile eşleşmektedir. Deneğin eşleştirmenin rastlantısal olarak yapıldığını ya da karmaşık bir kuralın eşleştirmede kullanıldığını düşünmesi durumlarında ise cevap kartını 4. referans kartı ile eşleştirmesi söz konusu olabilmektedir. Yapılan doğru eşleştirmeler belli bir sayıya ulaşıncaya, eşleştirme kriteri deneyin yürütücüsü tarafından deneğe haber verilmeden değiştirilir. Bu durumda deneğin önceki seçimlerde kullandığı Prefrontal korteks modelleri kriter hatalı eşleştirmeye neden olur ve denek artık “yanlış” cevapları alır. Bu durumda denekten farklı kriterleri denemesi beklenir. Sağlıklı denekler birkaç denemeden sonra doğru kriteri yakalamayı başarır. Ancak, PFC hasarlı denekler, “yanlış” cevaplarına rağmen kendi kriterlerinde ısrar ederler (46). PFC hasarlı deneklerde soyut düşünme, zihinsel esneklik ve dışarıdan gelen uyarılara göre davranışlarını düzenleme konusunda problemlere neden olduğu için, bu tür deneklerde perseverasyon olarak adlandırılan ısrarcı davranışlar gözlenmektedir. Perseverasyon WCST ile ölçülmeye çalışılan en belirgin davranış bozukluğudur. Bazı hastalar ise seçimleri doğru olduğu halde zihinsel dağınıklıkları

nedeniyle yakaladıkları kriteri koruyamaz ve doğru cevaplara rağmen kriterlerini değiştirirler. Bu tipteki davranışlar, kurulumu sürdürmede başarısızlık (Failure to Maintain Set, FMS) puanı ile ölçülmektedir. Normal erişkinlerde yapılan altmışdört kartlık testte, altı kategori içinden en az dört kez kategori değiştirebilirler (46).



Şekil 3: WCSTde kullanılan kartlar (Dehaene, S., Changeux, J.P.1991, The Wisconsin card sorting test: theoretical analysis and modeling in a neuronal network, Cerebral Cortex, 1,62-79)

2.11.4.2. Sayı Dizisi Öğrenme Testi (Wechsler Bellek Ölçekleri Sayı Dizisi-WMS)

Dikkat/konsantrasyonu ölçmektedir. Ayrıca bellek ve öğrenme yeteneğini de ölçmektedir. Bir bilginin bellekte yer alması üç sürecin gerçekleşmesini gerektirir, bilginin kodlanması, depolanması ve geri çağırılması. Hipokampus ve meziyal temporal alan işlevselliğiyle ilgilidir (40).

Bu test Wechsler bellek skalasının bir bileşenidir. İleri sayı menzili testinin uygulaması sırasında denekten verilen sayı dizilerini aynı sıra ile tekrar etmesi istenir, doğru tekrarlanan her sayı dizisi sonrası testi yapan kişi bir sonraki daha uzun sayı dizisini söyler ve bu denek hata yapıncaya kadar devam eder. Genellikle ileri sayı menzili için 7 basamağa kadar hatırlama normal olarak kabul edilir. İleri sayı

menzili testi en iyi dikkat fonksiyonlarını değerlendirir. İleri sayı menzili sol hemisfer lezyonlarında daha çok etkilenmektedir (40).

Geri sayı menzili testinin uygulaması sırasında, testi alan kişiden verilen rakam dizilerini tersinden söylemesi istenir. Her doğru yanıt sonrası tersten tekrarlanması gereken rakam dizisi uzunluğu, kişi yanlış yanıt verinceye kadar artırılır. Geriye doğru menzil ile ileriye doğru menzil arasında 2 rakamdan fazla fark olmamalıdır. Sayı menzili eğitim ve yaştan etkilenmektedir. Bu test özellikle mental takip fonksiyonlarını gösteren çalışma belleğini değerlendirmek amacı ile kullanılır. Sol hemisfer fonksiyonları bozuk olan, görme alanı defekti olan hastaların geri sayı menzili testinde elde ettikleri sonuçlar daha kötüdür. Ayrıca geri sayı menzili testi frontal lob disfonksiyonu olan hastalarda da etkilenmektedir (41,47).

2.11.4.3.Stroop testi

Prefrontal korteksin en önemli özelliklerinden birisi amaca yönelik davranış geliştirme özelliğidir (48). Bu özelliğin sağlanabilmesi için, davranış boyunca amacın bozucu etkenlere karşı korunabilmesi gerekmektedir. Bu bozucu etkenler dışarıdan kaynaklanabileceği gibi, otomatik olarak yapılan ancak o anki davranışa uygun olmayan eğilimlerden de kaynaklanabilir. Böyle durumlarda, PFC otomatik davranışları aktif hale getiren etkileri bastırmak durumunda kalır. Stroop testi bu gibi durumlarda PFC'nin gerçekleştirdiği bastırma yeteneğini ölçmektedir (49).

Stroop testinde üzerinde bir takım renk isimlerinin yazılı olduğu ve renkli kutucukların bulunduğu kartlar kullanılır. Testte deneğin test performansını etkileyeceği düşünülen okuma ve renk söyleme hızlarının ölçüldüğü üç karttan farklı olarak, renk kelimelerinin anlamlarından farklı renkteki mürekkepler ile yazıldığı bir kart da kullanılmaktadır. Bu kart PFC'nin bastırma yeteneğinin ölçüldüğü karttır. Denekten önce bu kartta bulunan renk kelimelerini (24 kelime) okuması istenir ve bu aşama için geçen süre renklerini söylemesi istenir ve aynı şekilde yine süre kaydedilir. Testin bu bölümünde alışlagelmiş kelime okuma işlevinin, alışık olmadığımız ancak istenen renk söyleme işlevi lehine bastırılması gerekmektedir. Bu bastırma işlemi yüzünden sağlıklı denekler de testin renk söyleme kısmını kelime

okuma kısmından daha uzun sürede tamamlamaktadır. Ancak bu farklılık prefrontal hasarlı deneklerde daha da artmaktadır. Bazı prefrontal hasarlı denekler bastırma işini ilk seferde başaramayıp önce sözcüğü okumakta, daha sonra ise hata yaptığını fark ederek sözcüğün rengini söylemektedir. Prefrontal hasarlı deneklerde rastlanılan bir başka davranış biçimi ise hatalarını fark etmeyerek testi tamamlamalarıdır (48).

2.11.4.4. California Sözel Öğrenme Testi (CVLT)

Sözel kısa süreli bellek için kullanılır. Sol medial superior frontal gri madde fonksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (50). Öğrenme hasarı, hafızada bozulma gibi spesifik kognitif işlem defisitini göstermektedir. Sol dorsalateral prefrontal korteks veya posterior medial frontal alan lezyonları öğrenme ve geri çağırma hasarı ortaya çıkarmaktadır. Çalışmalarda özellikle sol dorsalateral prefrontal kortekste anlamlı ölçüde hasar görülmüştür. Bellek işlevlerini ölçmek için kelime listeleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testlerde kelimeler çok sayıdaki öğrenme denemelerinde sunulur ve ardışık olarak her denemede hatırlanan kelimelerin sayısındaki artış, öğrenmenin ölçütü olarak kabul edilir (50).

Rey İşitsel Öğrenme Testi (RAVLT) ve California Sözel Öğrenme Testi (CVLT) hafif bozukluklara duyarlı olan ve iyi eğitilmiş hastalarda tercih edilen testlerden en zor olanlarıdır. Her iki testte de, birinci listenin beşinci öğrenme denemesinden sonra, ikinci bir kelime listesi sunulur. Daha sonra iki liste için de hatırlama test edilir. Kelimelerin tanınması ise ayrıca test edilir (41).

Test alışveriş listesi formatında gösterilmiş olan 4 kategoriye (4 meyve, 4 bitki ve baharat, 4 giyim eşyası, 4 alet) bölünmüş 16 kelimedenden oluşmaktadır. 16 kelimeyi iki alışveriş listesinin sunumuna ek olarak kısa gecikmeli ve uzun gecikmeli serbest hatırlama, geri çağırma kolaylaştırıcı kategori ipucu ile hatırlama, ayrıca tanıma denemesi için 44 kelimeyi içeren bir listenin okunmasını içerir (51). Kısa gecikmeli serbest hatırlama uygulamasında gecikmeyi sağlayan B listesi deneğe "Salı Listesi" olarak sunulur. 20 dakikalık gecikmeden sonra uzun gecikmeli serbest hatırlama değerlendirilir. Salı listesi (B listesi), Pazartesi listesine (A listesi) meyve ve bitki/baharat kategorileri bakımından benzerlik gösterirken, balık çeşitleri ve

mutfak eşyalarını içeren iki kategori ile farklılık göstermektedir (48). CVLT hatırlanan kelime sayısına ek olarak öğrenme ve hatırlama stratejilerini de değerlendiren bir çok özelliğe sahiptir (52). CVLT’de hatırlama hataları, perseverasyonlar ve karışmalar şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

- **Perseverasyonlar:** Aynı denemede, deneğin söylediği kelimeyi tekrar söylemesidir. Perseverasyon iki sebepten dolayı ortaya çıkabilir;

1. Denek, söylemiş olduğu kelimeyi kısa bir aradan sonra tekrarlıyor olabilir. Bu durum frontal hasarlı hastalarda, “cevap eğilimini” yani tekrarlamayı engelleyememe sonucu görülür.

2. Denek kelimeyi, diğer kelimeleri söyledikten sonra, uzunca bir aradan sonra tekrarlıyor olabilir. Bu durum da dikkat ya da bellek bozukluğu olan hastalarda, kelimeyi söyleyip söylemediğini hatırlayamamaktan kaynaklanır (52).

- **Karışmalar:** Karışmaların (hedef listesinde olmayan yanıtlar) sayısının fazla oluşu, konu ile ilgili olan ve olmayan yanıtların ayırt edilmesindeki zorlukları yansıtıyor olabilir. Karışma önceki cevapla aynı kategoride ise semantik işlemin sağlam olduğunu, fakat öğrenilmiş parçaların diğer kategori üyelerinden ayırt edilebilmesindeki bozukluğu gösterebilir (52).

Tanımanın değerlendirilmesindeki ölçütler ise aşağıdaki gibidir:

- **Yalancı pozitifler:** Yalancı pozitif cevapların fazla sayıda olması, hedef kelimeleri hedef dışı kelimelerden ayırt etmede zorluğu, ya da “evet” cevabı verme yönündeki eğilimi gösteriyor olabilir. Her iki listede de bulunmayan kelimelerle verilmiş olan yalancı pozitif cevapların çok sayıda olması bozuk performansı gösterir. Buna karşın, birkaç tane B Listesindeki kelimelerle verilen yalancı pozitif cevap en bozuk performansı göstermektedir (52).

- **Ayrımlanabilirlik:** Hedef kelimelerin yalancı pozitifler arasından ayırt edilebilme yetisini göstermektedir. Belleği iyi olan bir denek yüksek ayrımlanabilirlik yüzdesine sahiptir (52).

- **Cevap eğilimi:** 0 puan, tüm hedef kelimelere “evet”, tüm yalancı pozitif kelimelere ise “hayır” yanıtının verildiği durumu gösterirken, +1’e veya -1’e yaklaşan puanlar sırasıyla “evet” ya da “hayır” şeklindeki cevap eğilimini yansıtır. İdeal skor 0’dır. Özellikle 65 yaş ve üstünde, yaşa bağlı performans azalması görülmektedir (52).

2.11.4.5. Kategori adlandırma testi (Hayvan test, KAS test)

“Akıcılık” veya “Kategori adlandırma” adı verilen testler, karmaşık dikkat işlevinin değerlendirilmesinde kullanılabilir testlerden biridir (53). Bu testte hastadan 1 dakika boyunca belli bir kategoriden kelimeler söylemesi beklenilir; örneğin kendisine 1 dakika boyunca hayvan isimleri sayması söylenmektedir. Normal bir insan, bir söylediği hayvan ismini tekrar söylemeden ve farklı hayvan kategorileri arasında dolaşarak (örneğin kuşlar, balıklar, vb) en az 20-22 hayvan adı sayabilir; bunu yaparken de 1 dakika içinde bir ya da en çok iki kez, 5 saniye duraklayabilmektedir. Oysa yürütücü işlev bozukluğu olan hasta çok daha az sayıda hayvan ismi üretebilir, söylediği hayvan ismini tekrar tekrar söylemek gibi perseverasyonlar yapabilir ve iki kez duraklayabilmektedir. Özellikle de başlarda hızla bir takım hayvan isimleri saydıktan sonra duraklayıp kalabilir ve örneğin ikinci 30 saniyede ancak 1 ya da 2 hayvan daha söyleyebilmektedir. Yapılan araştırmalarda insan dikkatinde prefrontal lobun rolü gösterilmiştir (53).

2.11.4.6. PASAT

Bilgi işleme hızı ve esnekliği, çalışma belleği, dikkat ve hesap yapma gibi kognitif fonksiyonları ölçmektedir. Sensivite ve spesivitesi %65-74 oranında değişmektedir. Literatürde PASAT nin birçok kognitif mekanizma (dikkat, bilgi işleme hızı, mental artmatik, çalışma belleği) için gerekli olduğu belirtilmiş ve birçok kortikal alan ile ilişkisi gösterilmiştir (40).

2.12. Beck Depresyon Ölçeği

Duygudurum ve affekt değişiklikleri, klinik gözlem ve standart bazı ölçekler yardımıyla değerlendirilmektedir (41).

1961 yılında Beck tarafından geliştirilen Beck Depresyon Ölçeği, depresyonu kapsamlı, geçerli ve güvenilir bir biçimde değerlendiren ve yaygın olarak kullanılan ölçeklerden biridir.

Beck Depresyon Ölçeği, depresyonun derecesini objektif olarak değerlendirmektedir. Ölçek duygudurum, kötümserlik, başarısızlık hissi, doyumsuzluk, suçluluk duygusu, cezalandırılma duygusu, kendinden nefret etme, kendini suçlama, kendini cezalandırma arzusu, ağlama nöbetleri, sinirlilik, içedönüklük, kararsızlık, beden imgesi, çalışabilirliğin ketlenmesi, uyku bozuklukları, yorgunluk-bitkinlik, iştahın azalması, kilo kaybı, somatik yakınmalar, cinsel istek kaybı gibi 21 kategoriden oluşmaktadır. 0-9 minimal, 10-16 hafif, 17-29 orta, 30-63 ciddi depresyon olarak değerlendirilir (41).

2.13. MS ve MRG teknikleri

MS hastalığını değerlendirmede MRG yöntemleri büyük bir rol oynamaktadır. MS hastalığından şüphelenilen hastalarda tanı koymak ya da dışlamak, ayrıca SSS'inin akut inflamatuvar demiyelinizasyonundan şüphelenilen, ilk klinik atakla gelen hastalarda hastalık progresyonunu göstermek amacıyla kullanılmaktadır (54).

2.13.1. MS tanı ve seyri sırasında kullanılan ileri MRG teknikleri

MS hastalarında kognitif disfonksiyon patogenezini anlamak için MR tetkiki kullanılmaktadır, ancak birçok çalışma klasik MR tetkikleriyle gösterilen T2 lezyon yükü ile kognitif hasar arasında zayıf ilişki olduğunu ve normal görünen alanlardaki doku hasarını göstermede için ileri MR tekniklerine (Manyetizasyon Transfer Görüntüleme, Difüzyon Tensör Görüntüleme) gereksinim olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda kortikal alan ve beyaz cevherde izlenen lezyon sayısı ile ilişkili hafıza ve bilgi işlem hızında etkilenimin olduğu gösterilmektedir (55). Çalışmalarda MS hastalarındaki kognitif etkilenim sürecinde MTG yöntemi ile tespit

edilen normal görünen beyin doku hasarının, T2 Kranial MR'da görünen lezyonlardan daha önemli olduğu gösterilmiştir (56).

2.13.1. Manyetizasyon transfer görüntüleme (MTG)

Konvansiyonel MR görüntülemeden farklı olarak MTG yöntemi miyelin gibi makromoleküllere patolojik seçicilik sunar (57). Bu puls sekans tekniği makromoleküllere geçici olarak bağlı hareketsiz su protonu ile makromoleküllere bağlı olmayan serbest su protonu arasındaki relaksasyon farkını kullanır. Demiyelinizasyon, suyun bağlı fraksiyonunda azalmaya yani serbest su fraksiyonunda artmaya neden olur. Hareketsiz suyun (makromolekülle bağlanmış) selektif baskılanması off-rezonans saturasyon pulsü uygulanması ile sağlanır. Off rezonans saturasyon pulsü makromoleküllere bağlı protonların geniş rezonansını sature eder. Geçici olarak bağlı protonlar difüzyon ile serbest su protonları ile yer değiştirir (58). Manyetizasyon transfer etkisini ölçerek elde edilen manyetizasyon transfer oranı (MTR) ile miyelin yıkımını gösteren çalışmalar yapılmıştır (59-61). Demiyelinizasyon ve/veya aksonal kayıp ile ilişkili alanlarda MTR değerinde azalma gözlenmiştir. Oysa inflamasyon ve ödemin neden olduğu patolojik süreçlerde MTR değerinde daha az azalma izlenmektedir.

Birçok çalışmada KİS'li hastalarda hem NGBC hem de NGGC de MTR'de azalma izlenmiştir (62). Normalde beyaz cevher muhtemel miyelin içerdiği için gri cevhere göre daha yüksek MTR değerlerine sahiptir (63).

2.13.1.1. Region of interest (ROI) analizi

MTR değerleri demiyelinize ve aksonal kaybın olduğu alanlarda düşük izlenmektedir, ayrıca inflamatuvar ve ödem alanlarında da düşük saptanmıştır. MS'li hastalarda yapılan MTR çalışmalarında, NGBC ve NGGC anormallikleri ROI veya histogram analiz yöntemi kullanılarak elde edilen MTR düşüklüğü ile gösterilmektedir. Perilezyonal MTR değerleri lezyona uzak alanlar ile

karşılaştırıldığında daha düşük MTR değerlerine sahiptir (64). Kirli görünen alanlardaki MTR değerleri normal görünen alanlardaki MTR değerlerinden düşüktür, ama lezyon bulunan bölgelere göre yüksektir. Halkasal kontrast tutan lezyonlar, santral kısmı homojen kontrast tutan lezyonlara göre (65) ve demiyelinizan lezyonlar, inflamatuvar lezyonlara (ödem) göre daha düşük MTR değerlerine sahiptir (58).

Ayrıca MS lezyonları küçük damar hastalıklarındaki iskemik lezyonlar ile karşılaştırıldığında genellikle daha düşük MTR değerleri göstermektedir (66,67). Bu sonuçlar MS lezyonlarında demiyelinizasyon ve rezidü miyelinizasyonu değerlendirmede MTG'nin MR görüntülemenin özgüllüğünü arttırdığını ileri sürmektedir.

MTG sadece MS plaklarını değil NGBC –NGGC anormalliklerini saptamada da hassastır (68). MS hastalarının NGBC'de ortalama MTR değerleri normal kontrollere göre belirgin olarak düşüktür (69,70). Normal görünen beyaz ve gri cevher MR görüntülemelerindeki bu gizli lezyonlar, düşük dereceli demiyelinizasyon, perivasküler infiltrasyon, aksonal kayıp, ve oligodendrosit kaybı içermektedirler (71). Bununla birlikte lezyon evrimi için yapılan prospektif çalışmalarda ileri MRG yöntemleri ile NGBC-NGGC'deki MTR değer düşüklüğü izlenen alanlarda ileriki yıllarda konvansiyonel MRG tetkikleri ile de yeni lezyon gelişimi gösterilmiştir (72,73).

Yapılan çalışmalarda PASAT ile lokal uzun anterioposterior ileti lifleri, splenium, sağ BA4 ve sol BA40 alanları MTR değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (74).

Çalışmalarda gri cevher olduğu kortikal alanlarda da MTR değerlerinde düşüklük görülmüştür. Bu değişiklikler özellikle pre ve post-sentral, orta frontal giruste izlenmiştir. Çalışmalar MS'in patolojik sürecinde beyin gri cevherinin de korunmadığını göstermiştir (75). Gri cevher lezyonların küçük ve az kontrast tutmaları sebebi ile konvansiyonel T2 Kranial MR görüntülerinde izlenememektedir. MS hastalarındaki MTR değişikliği, beyaz cevherdeki hasara sekonder gri cevher wallerian dejenerasyonu ile açıklanmaktadır. Bu patolojik mekanizma NAGC deki MTR düşüklüğünü göstermenin yanında MS hastalarındaki kognitif etkilenimi de açıklamaktadır (75).

2.13.1.2. MTR histogram analizi

Tüm beyin dokusunda yapılan MTR histogram analizi hastalık yükünü değerlendirmede önemli rol oynamaktadır (76). MTR histogramı tüm beyin dokusunun (parankim, gri cevher, beyaz cevher) tüm piksellerinden gelen dataların değerlendirilmesi ile normal görünen beyaz ve gri cevherdeki gizli patolojiyi de içerecek şekilde, hastalık yükünün belirlenmesini sağlar. MS gibi difüz natürü olan hastalıkları değerlendirmede, hastalık progresyonu veya tedavi etkinliğinin gözlemlenmesinde kullanılabilir. MTR histogramından elde edilen ölçümler (ortalama, pik pozisyon, pik yükseklik) MS hastalarında normal kontrollere göre anlamlı olarak farklıdır (76,77). MTR histogramının özellikleri MS'in çeşitli klinik formlarında da farklılık göstermektedir (77,78). Çeşitli çalışmalarda global MTR histogramı ile nörokognitif bozulma arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (77,79,80). Global MTR histogram analizi klinik nörokognitif fonksiyonlardaki değişimlere hassastır.

Fernando ve ark. (77) 100 KİS'li hasta ve 50 kişilik kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, KİS hastalarındaki MTR histogram analizlerinde NGBC ve NGGC alanlarındaki MTR parametrelerinde anlamlı düşüklük olduğunu göstermişlerdir. Normal görünen beyaz ve gri cevherdeki MTR anormalliklerin lezyondan bağımsız olarak, demiyelinizasyon ve akson kaybına bağlı olduğu düşünülmektedir. NGGC ve NGBC deki MTR değişiklikleri, MS fenotipleri arasında da değişiklik gösterip farklı progresyon hızını göstermektedirler (80,82). Gri ve beyaz cevherin ayrı analizleri MS hastalığının doğal hikayesini anlamının yanı sıra, altta yatan gizli doku anormalliklerini saptamaya da yardımcı olmaktadır.

2.13.1.3. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

Demyelinizan hastalıklarda difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme suyun moleküler hareketine dayanmakta olup doku yapısı hakkında kantitatif bilgi sağlamaktadır. Bu

hareket daha çok makroskobik düzeyde olduğundan ‘‘görünür difüzyon’’ olarak adlandırılmakta ve bir katsayı (ADC) ile ölçülmektedir (83,84). Bu teknikte spin eko sekansı içine 180 derece RF pulsu öncesi ve sonrasında bir çift gradient pulsu eklenmektedir (85,86).

Temel olarak vazojenik ve sitotoksik ödemi birbirinden ayırmakta kullanılmaktadır. Hücre dışı mesafede su miktarının artması (ADC artışı) vazojenik ödemi; hücre içi mesafede su miktarının artışı, hücre dışı mesafede azalması (ADC azalması) ise sitotoksik ödemi göstermektedir. Akut inflamatuvar lezyonlarda difüzyon kısıtlaması izlenmektedir. Olgun (miyelinize) beyaz cevherin kendine özgü organizasyonel yapısı nedeni difüzyonel anizotropiye neden olur (87). Miyelinin kendisinin anisotropinin kaynağı olup olmadığı kesin olmamasına rağmen , fokal akut plaklarda ödem ve demiyelinizasyona bağlı olarak difüzyon kısıtlaması izlenirken, kronik plaklarda ise aksonal kayıp ve gliosis sonucu ekstraselüler mesafenin genişlemesine bağlı difüzyon artışı görülmektedir.

MS hastalarının T2 görüntülerindeki hiperintens lezyonlarda ve NGBC'de saptanan ADC değerleri sağlıklı kontrol gruplarına göre belirgin yüksek izlenmekte olup, bu difüzyon artışını göstermektedir (57,88). Yapılan çalışmalarda kortikal nöronlarda dendritik dallanma kaybına bağlı difüzyon anizotropi değerlerinde artış izlenmektedir. Aynı çalışmada NGGC deki FA değerlerinde de artış olduğu saptanmıştır (89).

2.13.1.4. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG)

DTG yöntemi ile sadece makroskopik değil NGBC ve NGGC’ de mikroskopik değişiklikler de gösterilmektedir (90). Çalışmalarda sadece lezyon alanlarında değil, NGBC ve NGGC de de FA değerinin düşük olduğu izlenmiştir (91).

Gri cevher gibi görünür difüzyonun doku diziliminden bağımsız olduğu dokularda (izotropik), tek bir ADC ölçümü ile dokunun tüm difüzyon özelliklerini tanımlamaktadır. ADC ölçümü, sadece tek bir yöndeki difüzyonun sayısal gösterim

yönü olduğundan, özellikle görünür difüzyonun doku dizilimine bağlı olduğu beyaz cevher, kalp kası, prostat ve iskelet kası gibi dokularda (anizotropik) yetersiz kalır. Bu durumda tek bir ADC yerine, tensör uygulaması ile en az altı ve daha çok ADC ölçümü ile görünür difüzyon tanımlanmaktadır. DTG, her bir voksel içindeki efektif difüzyonu ölçen, analiz eden ve bu bilgiyi gösteren bir yöntem olarak tanımlanmaktadır. Difüzyonel anizotropinin hem yönünü hem de yaygınlığını gösterirken, difüzyon oranı hakkında bilgi taşımaz (92).

2.13.1.5. Multipl sklerozisli hastalarda ROI analizi

MS'li hastalarda DTG ile miyelin yıkımı ve zedelenmeye bağlı olarak, NGBC'de daha yüksek ADC değerleri ve daha düşük FA değerleri izlenmektedir. Bu değişiklik akut lezyonlarda kroniklere göre daha belirgin olmaktadır (93). Ayrıca kontrast tutulumu ve T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens izlenen lezyonlarda da izointens lezyonlara göre yüksek ADC değerleri ve daha düşük FA değerleri gösterirler. ADC değerleri ilerleyen olgularda daha yüksektir. Beyaz cevher değişikliklerinin gösterilmesinde FA, ADC'ye göre daha duyarlıdır (93, 94).

MS lezyonları patolojik olarak heterojendir (95) ve değişken difüzyon indeks değerleri göstermektedirler. Genelde lezyonlar kontralateral NGBC ile karşılaştırıldığında yüksek ortalama difüzite (OD) veya ADC ve düşük FA değerleri gösterirler (96). Bu değerler disorganizasyon ve artmış eksrasellüler alana neden olan miyelin ve aksonal yapıların hasarını göstermektedir. FA, kontrast tutan lezyonlarda kontrast tutmayanlara oranla her zaman daha düşük ise de (97,98), ADC değerlerindeki fark tutarlı değildir (99-101). Bu durum inflamatuvar etkilerin ADC ve OD üzerinde FA' ya göre oranla daha değişken etkileri olduğunu göstermektedir. Ayrıca, FA halkasal kontrastlanan lezyonlarda homojen kontrastlanan lezyonlara göre belirgin olarak düşüktür. NGBC alanlarından yapılan DTG çalışmalarında NGBC'deki farklı bölgelerde DTG çalışmaları ile uyumlu olarak azalmış FA ve artmış OD değerleri izlenmiştir (102).

2.13.1.6. Difüzyon tensor görüntüleme (DTG) histogram global analizi

MS’de hastalık progresyonu ve ilaçların etkinliğini belirlemek amacı ile hastalık yükünü ölçme metodlarına ihtiyaç duyulmuştur (103). DTG histogram analizi kullanılarak DTG bulguları ile klinik dizabilite arasında önemli klinik korelasyon olduğu gösterilmiştir (104,105). Bu korelasyon ROI ölçümleri kullanılarak gösterilememiştir (99,106). DTG çalışmaları ile gri cevher tutulumunun MS’in progresif formunda daha fazla olduğu gösterilmiştir (107,108). Relaps-remisyonlarla seyreden MS (RRMS) hastalarında gri cevher MD ile kognitif bozukluk arasında orta düzeyde korelasyon olduğu gösterilmiştir. DTG bu hastalarda kortikal fonksiyonun bozulmasına bağlı linguistik, dikkat ve hafıza kayıplarının ciddiyetini yansıtabilir (108). Ayrıca MS hastalarında DTG ile yapılan postmortem çalışmalar, FA değerlerinin beyaz ve gri cevherdeki hem akson hem de miyelin hasarından etkilendiğini göstermektedir. DTG histogram ile yapılan tüm beyin analizinde, MS hastalarındaki FA pik değerinin sağlıklı gruba göre anlamlı ölçüde düşük, OD değerinin de anlamlı ölçüde artmış olduğu gözlenmiştir.

Son yapılan DTG çalışmalarında kortikal-gri cevher lezyonu olan MS hastaları ile sağlıklı grubun kortikal-gri cevher alanları karşılaştırılmış olup, kortikal-gri cevherde lezyon olan MS hastalarının gri cevher ve tüm beyin histogram OD pik değerlerinin sağlıklı gruba göre yüksek, FA değerinin ise düşük olduğu, buna karşılık kortikal-gri cevher lezyon alanlarından yapılan ölçümlerde ise MS hastalarında benzer lokalizasyonlu ölçüm alınan sağlıklı gruba göre hem OD ve hem de FA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu izlenmiştir (109).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (MÜTF) Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'nın MS Polikliniğinde KİS tanısı ile takip edilen hastalar alındı. Kontrol amacı ile aynı yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyinde olan, yapılan nörolojik muayenesinde patoloji saptanmayan, ek nöropsikolojik hastalığı olmayan ve çekilen Kranial MR'larda patoloji saptanmayan kontrol grubu alındı.

MÜTF Etik Kurulu'ndan araştırmaya yönelik etik kurul izni alındı (MÜTF Etik kurulu onay tarihi: 08-05-2009, onay numarası: MAR-YÇ-2009-0134'tür). Tüm hastalara ve kontrol grubuna araştırmanın amacı ve nasıl yapılacağına ilişkin yeterli bilgi verilip, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

3.1.Hastalar:

- KİS tanısı ile takipli 16 hasta (8 erkek) alındı.
- Hastaların yaşları 18 ile 52 arası değişmekte olup, ortalama yaş $32,20 \pm 8,35$ idi,
- Klinik atakları transvers miyelit (6) veya optik nörit (10) idi.
- Hastaların tanı konulduğu dönemde ve MR görüntüleme çekiminden önce MÜTF Nöroloji bölümü tarafından nörolojik muayeneleri yapıldı ve EDSS değerleri hesaplandı.

3.1.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri

- Modifiye Mc-Donald kriterlerine göre KİS tanısı alan hastaların ilk tanı konulduğu dönem ile MR görüntüleme çekimine kadar geçen süre ay-yıl olarak hesaplandı, süre en az 3 ay en fazla 5 yıl idi.
- Hastaların MRG'den en az 1 ay önceki dönemde kortikosteroid tedavisi almamış olması,
- Takiplerinde de hiç immunomodulator tedavisi almamış olması göz önünde bulunduruldu.

3.1.2. Çalışma dışı tutulma kriterleri

- İlk ataktan en az 1 ay sonra çekilen kontrol T2 ağırlıklı Kranial MR sekanslarında Mc-Donald zamanda yayılım kriterlerine göre MS kriterlerini dolduran ve
- Kranial MRG'de serebral ve serebellar atrofisi olan hastalar.

KİS tanısı ile takip edilmekte olan 16 hastanın lezyon varlığını göstermek amacı ile yapılan kontrol PD T2 ağırlıklı Kranial MR sekanslarında,

- Hiçbir hastada yeni lezyon saptanmadı.

16 kişilik kontrol grubunda lezyon varlığını araştırmak amacı ile yapılan PD T2 ağırlıklı sekans incelemesinde, hiçbir kişide patolojik sinyal intensitesi, serebral ve serebellar atrofi saptanmadı.

Hastalara ayırıcı tanıya yönelik yapılan enfeksiyöz marker sonuçlarında patoloji izlenmedi, vaskülit marker sonuçlarında 4 hastada ANA titresi 1/80 de pozitif saptandı.

SEP ve BAEP tetkiki bir optik nöriti olan vaka dışında diğer hastalarda yapılmadı, yapılan bir hastada ise normal saptandı. Miyeliti olan altı vakadan üçünde yapılan SEP ve BAEP incelemesinde bir hastada SEP solda uzun izlendi.

Çalışmaya dahil edilen KİS hastalarına ait demografik bilgiler, elektrofizyolojik incelemeler ve MR bulguları tablo 6,7,8,9 da gösterilmiştir.

Tablo 6: Optik Nörit Hastalarının Demografik Özellikleri ve EDSS,OKB sonuçları

Hastalar	Yaş,Cinsiyet	Hastalık süresi	İlk EDSS	Son EDSS	OKB
Vaka 1	32 yaş, E	2 ay	2,0	0	Pozitif
Vaka 2	32 yaş, E	20 ay	2,0	0	Pozitif
Vaka 3	35 yaş, K	53 ay	1,0	0	Yapılmamış
Vaka 4	52 yaş, E	60 ay	2,0	2,0	Yapılmamış
Vaka 5	25 yaş, K	22 ay	2,0	0	Yapılmamış
Vaka 6	41 yaş, K	28 ay	3,0	3,0	Negatif
Vaka 7	18 yaş, K	8 ay	2,0	0	Pozitif
Vaka 8	32 yaş, E	14 ay	2,0	0	Yapılmamış
Vaka 9	26 yaş, K	4 ay	4,0	0	Negatif
Vaka 10	25 yaş, K	4 ay	1,0	0	Negatif

Tablo 7: Miyelit Hastalarının Demografik Özellikleri ve EDSS, OKB sonuçları

Hastalar	Yaş, Cinsiyet	Hastalık süresi	İlk EDSS	Son EDSS	OKB
Vaka 11	32 yaş, E	3 ay	6,0	2,5	Negatif
Vaka 12	30 yaş, K	8 ay	2,0	0	Pozitif
Vaka 13	35 yaş, E	16 ay	3,0	2,0	Negatif
Vaka 14	23 yaş, E	10 ay	2,0	0	Pozitif
Vaka 15	32 yaş, E	6 ay	2,0	0	Pozitif
Vaka 16	37 yaş, K	34 ay	1,0	0	Negatif

Tablo 8: Optik nörit hastalarının elektrofizyolojik ve Kranial-Servikal MR sonuçları

Hasta	VEP	Kranial MR	Servikal-Torakal MR
Vaka 1	Solda patolojik	Periventriküler 3-4 adet lezyon	Normal sınırlarda
Vaka 2	Yapılmamış	Sağ lateral arka horn komşuluğunda lezyon	Normal sınırlarda
Vaka 3	Solda patolojik	Normal sınırlarda	Normal sınırlarda
Vaka 4	Sağda patolojik	Normal sınırlarda	Normal sınırlarda
Vaka 5	Solda patolojik	Sağ paryatelde lezyon	Normal sınırlarda
Vaka 6	Solda patolojik	Normal sınırlarda	Normal sınırlarda
Vaka 7	Sağda patolojik	Korpus kallosum genusunda 1 adet lezyon	Normal sınırlarda
Vaka 8	Sağda patolojik	Normal sınırlarda	Normal sınırlarda
Vaka 9	Solda patolojik	Normal sınırlarda	Normal sınırlarda
Vaka 10	Solda patolojik	Normal sınırlarda	Normal sınırlarda

Tablo 9: Miyelit hastalarının elektrofizyolojik ve Kranial-Servikal MR sonuçları

Hastalar	VEP	Kranial MR	Servikal-Torakal MR
Vaka 11	Normal sınırlarda	Normal sınırlarda	T8-11 seviyesinde demiyelinizan lezyon
Vaka 12	Normal sınırlarda	Normal sınırlarda	C3-4 seviyesinde demiyelinizan lezyon
Vaka 13	Normal sınırlarda	Normal sınırlarda	C2 seviyesinde demiyelinizan lezyon
Vaka 14	Normal sınırlarda	Normal sınırlarda	C3-5 vertebra düzeyinde spinal kordda genişleme,miyelitle uyumlu lezyon
Vaka 15	Yapılmamış	Parietal lob beyaz cevherde iki adet lezyon	C2-3 vertebra seviyesinde demiyelinizan lezyon
Vaka 16	Normal sınırlarda	Normal sınırlarda	C3-4 seviyesinde demiyelinizan lezyon

3.2. MR İncelemeleri

Çalışmaya alınan hastalara ve kontrol grubuna Mart 2009- Mayıs 2009 tarihleri arasında 1,5 T MR görüntüleme cihazı ile (Magnetom Symphony 1,5 T; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) Kranial MRG'leri yapıldı.

- MTR ölçümleri için hasta ve kontrol grubuna aksiyel T1 ağırlıklı, aksiyel MT'li T1 ağırlıklı, aksiyel GE ve aksiyel MT'li GE sekansları uygulandı.

- ADC ölçümleri için hasta ve kontrol grubuna aksiyel difüzyon ağırlıklı sekans uygulandı.

- Fraksiyonel anizotropi ölçümleri için hasta ve kontrol grubuna difüzyon tensor inceleme yapıldı.

Hastalarda takip süresince varolan ve yeni oluşabilecek lezyonları saptayabilmek amacı ile ek olarak tüm beyine yönelik PD, T2 ve FLAIR ağırlıklı incelemeler yapıldı.

3.2.1. MR görüntülemeye kullanılan sekanslar

** T1 ağırlıklı SE sekansı: 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR:517 milisaniye(ms), TE: 11 ms, Averages:2, Matriks: 208x256, FOV: 240 mm, 20 imaj

** Proton dansite (PD) ve T2 ağırlıklı dual eko SE sekansı: 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR: 3090 ms, TE: 14/86 ms, Averages: 2, Matriks: 448x512, FOV: 230 mm, 40 imaj

** FLAIR sekansı: 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR: 9560 ms, TE: 114 ms, TI: 2300 ms, Average: 1, Matriks: 256x256, FOV: 230, 20 imaj

** MT T1 sekansı: 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR: 517 ms, TE: 11 ms, Averages: 2, Matriks: 208x256, FOV: 240 mm, 20 imaj

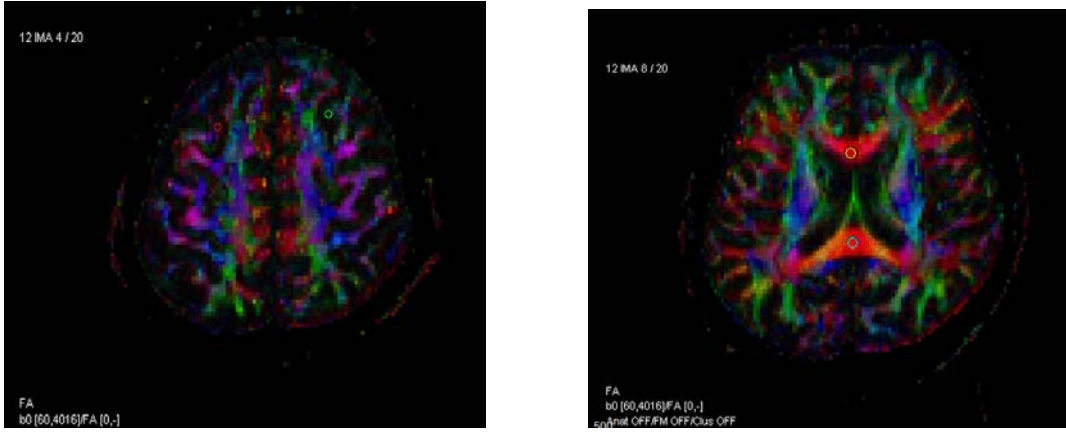
** T2 gradient eko sekans: 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR: 794 ms, TE: 26 ms, FA: 20, Average: 1, Matriks: 166x256, FOV: 230 mm, 20 imaj

** MT T2 gradient eko sekans: 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR: 794 ms, TE 26 ms, FA:20, Average: 1, Matriks:166x256, FOV: 230 mm, 20 imaj

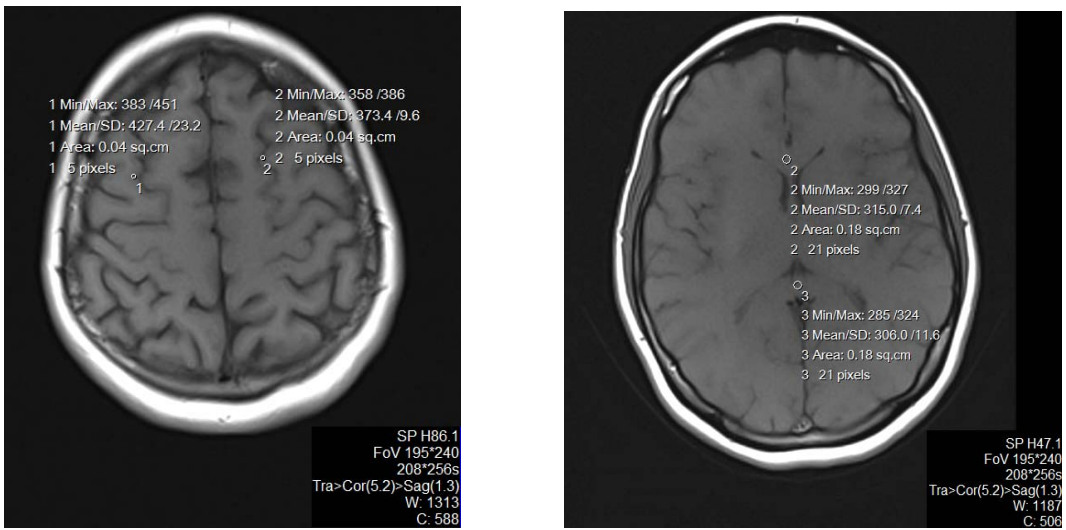
** Difüzyon ağırlıklı inceleme: EPI, 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR: 3700 ms, TE 97 ms, b:0 sn/mm² ve b: 1000 sn/mm² değerleri. EPI faktör: 128, Bandwidth: 1260 Hz/px., Averages: 3, Matriks: 128x128, FOV: 230 mm, 40 imaj

** Difüzyon tensor inceleme: EPI, 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR: 5000 ms, TE 118 ms, EPI faktör: 128, Bandwidth: 1388 Hz/px, Averages:3, Matriks: 144x144, FOV: 230 mm, 260 imaj

ADC, FA haritalandırılması ile ROI (region of interest) ölçümleri iş istasyonunda (Leonardo Workstation; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany cihazında) yapıldı (Şekil 3-4).



Şekil 3: FA haritalandırmasında tarif edilen lokalizasyonlardan ROI ölçümü.



Şekil 4: MTR haritalandırmasında tarif edilen lokalizasyonlardan ROI ölçümü

3.2.2.Ölçümler

MS hastalarında dikkat, çalışma belleği ve yönetici işlevler; frontal korteks, serebellum, periventriküler alanlar ve korpus kallosum lezyonlarından sık etkilendiğinden, hasta ve kontrol grubundaki ölçümler bu lokalizasyonlardan yapıldı. Ölçüm yapılan lokalizasyonlar:

- 1- Sağ normal görünen dorsolateral prefrontal korteks (Sağ DL PRF C)
- 2- Sol normal görünen dorsolateral prefrontal korteks (Sol DL PRF C)
- 3- Sağ normal görünen anteroir singulat girus (Sağ ASG)
- 4- Sol normal görünen anteior singulat girus (Sol ASG)
- 5- Normal görünen korpus kallosum genusu (NGKKG)
- 6- Normal görünen korpus kallosum splenium (NGKKS)
- 7- Sağ normal görünen serebellum dentat nukleus
- 8- Sol normal görünen serebellum dentat nukleus

Tanımlanan lokalizasyonlardaki ölçümler, kontrol ve hasta grubunda korpus kallosumun genusu ve spleniumu, sol ve sağ anterior cingulat girus, sağ ve sol dorsolateral prefrontal korteks, sağ ve sol serebellumun dentat nukleus alanlarının aksiyel kesitlerinden yapıldı.

3.2.2.1. Region of Interest (ROI) ölçümleri

İş istasyonunda klinik bilgi ve nörolojik muayene bulguları bilinmeden ölçümler yapıldı. Konvansiyonel MR görüntülemelerinde saptanmayan gizli hasarı ortaya çıkarmak amacı ile, normal görünen dorsolateral prefrontal kortikal alana, ve normal görünen korpus kallosuma, normal görünen serbellum dentat nukleusuna, normal görünen anterior singulat girusa yönelik ortalama 0.2 cm²'lik ROI ölçümleri yapıldı. ROI ölçümleri her olguda aynı lokalizasyonlardan yapıldı. Ancak hastada bu lokalizasyonda lezyon bulunması durumunda lezyonun çevresindeki normal görünen alandan ölçüm yapıldı. Ölçüm yapılırken, ROI alanının çevresinde parsiyel hacim etkisinin engellemek amacı ile 1 mm'lik güvenlik sınırı bırakıldı.

Hasta ve kontrol grubunda NGBC ve NGGC'den T1, T1 MT, GE, GE MT görüntüleri ve ADC ve FA haritalarından ROI ölçümleri yapıldı. Hastalarda bu lokalizasyonlarda lezyon olması durumunda, en yakın lezyonsuz alandan ölçümler yapıldı.

Tarif edilen lokalizasyonlarda T1 MTR ve GE MTR hesaplaması için T1 ve MT T1 ile GE ve GE MT ağırlıklı incelemelerde ROI ölçümleri yapıldı. T1 MT veya GE MT ağırlıklı incelemede elde edilen ortalama sinyal intensitesi (Ms), T1 veya GE ağırlıklı incelemede elde edilen ortalama sinyal intensitesinden (Mo) çıkartılarak, Mo değerine bölündü. Elde edilen değer %100 ile çarpılarak MTR değerleri hesaplandı.

MTR hesaplanması: »

$$MTR = [(Mo - Ms) / Mo] \times 100$$

Mo: SE T1 veya GE ağırlıklı incelemelerdeki ortalama sinyal intensitesi.

Ms: MT T1 veya GE MT ağırlıklı incelemelerdeki ortalama sinyal intensitesi.

İş istasyonunda ADC haritasından aynı lokalizasyonlardan ortalama 0.2 cm²'lik ROI kullanılarak ölçümler yapıldı. Ölçümler yapılırken lezyonlardan ölçüm yapmamak için, anatomik referans olarak T2 ağırlıklı kesitlerle kontrol edilerek lezyon dışı alanlardan ROI ölçümü yapıldı.

İş istasyonunda difüzyon tensor imajların işlenmesi ile elde edilen FA haritalarında ortalama 0.2 cm²'lik ROI kullanılarak aynı lokalizasyonlardan ölçümler yapıldı. Ölçümler yapılırken lezyonlardan ölçüm yapmamak için, anatomik referans olarak T2 ağırlıklı kesitlerle kontrol edilerek lezyon dışı alanlardan ROI ölçümü yapıldı.

3.3. Kognitif Testler

Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı grup Kranial MR çekimini takip eden 2 aylık dönem içerisinde (Mayıs 2009- Haziran 2009 tarihleri arasında) uzman nöropsikolog tarafından değerlendirildi ve aşağıdaki testlere tabi tutuldu.

Nöropsikolojik değerlendirme amacıyla uzman bir nöropsikolog tarafından uygulanan testler;

1. Basit dikkat fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile; düz ve ters sayı menzili testi

2. Sözel bellek fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile; California Sözel Öğrenme Testi
3. Sözel akıcılığı değerlendirmek amacı ile; Hayvan ve KAS testi
4. Yürütücü fonksiyonları ve mental esnekliği değerlendirmek amacı ile; PASAT, Winsconsin Kart Eşleme Testi
5. Uygun olmayan cevabı inhibe etme ve çeldiricilere direnç becerisi değerlendirmek amacı ile; Stroop test
6. Her hasta Beck depresyon ölçeği ile depresyon açısından değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 32 olgu, hasta ve kontrol grubuna ayrıldı.
 - Hasta ve kontrol grubunun ADC, T1 MTR, GE MTR, FA değerleri kaydedildi.
 - Normal görünen beyaz-gri cevher tutulumu ve derecesini belirleyebilmek için hasta ve kontrol grubunda T1 MTR, GE MTR, ADC, FA değerleri karşılaştırıldı.
 - Hasta grubunun tanı tipi (optik nörit veya transvers miyelit),
 - Hastalık süresi (tanıdan MR görüntüleme çekimine kadar ki süre-ay),
 - İlk EDSS ve son EDSS değerleri ve
 - Kranial MR daki ADC, T1 MTR, GE MTR ve FA değerleri ile Nöropsikolojik testler arasındaki korelasyon karşılaştırıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İstatistiksel analizlerde gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında t-test varyantları kullanılmıştır. "p" değerinin 0,05'den küçük olması ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Grupları Arasındaki Cinsiyet ve Yaş Dağılımının Değerlendirilmesi

Tablo 10. ‘Hasta ve kontrol grubunun’ cinsiyet ve gruplara göre dağılımı

Gruplar	Cinsiyet		Toplam (n,%)
	Erkek (n,%)	Kadın (n,%)	
Kontrol	8 (50 %)	8 (50 %)	16 (100%)
Hasta	8 (50 %)	8 (50 %)	16 (100%)
Total	16 (100%)	16 (100%)	16 (100%)

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.713$).

Tablo 11. ‘Hasta ve kontrol grubunun’ yaş ortalamalarına göre dağılımı

Gruplar	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığındaki farklılık	
				Alt	Üst
Kontrol	32,06±8,26	0,965	3,03	-6,35	6,08
Hasta	32,20±8,35				

Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0,965$).

4.2. Hasta ve Kontrol Grup Arasında MTR-FA Değerlerinin Karşılaştırılması

4.2.1. Frontal lob lokalizasyonlu MTR ve FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo 12. ‘Hasta ve kontrol grubunun’ Dorsolateral Prefrontal (DLPF) korteks MTR değerleri

DLPF korteks MTR değerleri	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığındaki farklılık	
				Alt	Üst
Sağ-DLPF	Kontrol: 19,49±5,69	0,145	1,88	-6,71	1,03
	Hasta: 22,33±4,59				
Sol-DLPF	Kontrol: 18,84±2,20	0,657	1,56	-3,99	2,58
	Hasta: 19,55±5,65				

Sağ DLPF korteks alanındaki ortalama MTR değeri kontrol grubunda 19,49±5,69, hasta grubunda 22,33±4,59, sol DLPF korteks ortalama MTR değeri kontrol grubunda 18,84±2,20, hasta grubunda 19,55±5,65 idi. Sağ DLPF korteks (p:0,145) ve sol DLPF korteks (p:0,657) MTR değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 13. ‘Hasta ve kontrol grubunun’ Anterior Singulat Girus (ASG) MTR değerleri

ASG MTR değerleri	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığındaki farklılık	
				Alt	Üst
Sağ-ASG	Kontrol: 21,04±3,70	0,307	1,50	-1,51	4,63
	Hasta: 19,48±4,47				
Sol-ASG	Kontrol: 20,24±3,95	0,557	1,39	-2,025	3,67
	Hasta: 19,42±3,65				

Sağ ASG lokalizasyonunun ortalama MTR değeri kontrol grubunda $21,04 \pm 3,70$, hasta grubunda $19,48 \pm 4,47$, sol ASG lokalizasyonunun ortalama MTR değerleri kontrol grubunda $20,24 \pm 3,95$, hasta grubunda $19,42 \pm 3,65$ idi. Sağ ASG ($p:0,307$) ve sol ASG de ($p:0,557$) MTR değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 14. ‘Hasta ve kontrol grubunun’ Dorsolateral Prefrontal (DLPF) korteks FA değerleri

DLPF korteks FA değerleri	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığındaki farklılık	
				Alt	Üst
Sağ-DLPF	Kontrol: $0,26 \pm 0,88$	0,863	0,03	-0,05	0,06
	Hasta: $0,25 \pm 0,79$				
Sol-DLPF	Kontrol: $0,24 \pm 0,61$	0,019*	0,01	-0,08	0,01
	Hasta: $0,28 \pm 0,29$				

Sağ DLPF korteks alanındaki ortalama FA değeri kontrol grubunda $0,26 \pm 0,88$, hasta grubunda $0,25 \pm 0,79$, sol DLPF korteks alanındaki ortalama FA değeri kontrol grubunda $0,24 \pm 0,61$, hasta grubunda $0,28 \pm 0,29$ idi. Sağ DLPF korteks FA değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,863$). Sol DLPF korteks FA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,019$)*.

Tablo 15. ‘Hasta ve kontrol gruplarının’ Anterior Singulat Girus (ASG) FA değeri

ASG FA değerleri	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığındaki farklılık	
				Alt	Üst
Sağ-ASG	Kontrol: $0,21 \pm 0,05$	0,309	0,05	-0,17	0,06
	Hasta: $0,27 \pm 0,21$				
Sol-ASG	Kontrol: $0,20 \pm 0,04$	0,212	0,06	-0,23	0,05
	Hasta: $0,29 \pm 0,25$				

Sağ ASG lokalizasyonunun ortalama FA değeri kontrol grubunda $0,21\pm0,05$, hasta grubunda $0,27\pm0,21$, sol ASG lokalizasyonunun ortalama FA değeri kontrol grubunda $0,20\pm0,04$, hasta grubunda $0,29\pm0,25$ idi. Sağ ASG ($p:0,309$) ve sol anterior singulat girus ($p:0,212$) FA değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

4.2.2. Korpus kallosum lokalizasyonlu MTR ve FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo 16. ‘Hasta ve kontrol grubunun’ Korpus Kallosum (KK) MTR değerleri

KK MTR değerleri	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığındaki farklılık	
				Alt	Üst
KK Genu	Kontrol: $28,82\pm2,00$	0,884	0,58	-1,13	1,30
	Hasta: $28,73\pm1,05$				
KK Splenium	Kontrol: $29,06\pm2,19$	0,949	0,72	-1,43	1,53
	Hasta: $29,01\pm1,73$				

KK Genu lokalizasyonunun ortalama MTR değeri kontrol grubunda $28,82\pm2,00$, hasta grubunda $28,73\pm1,05$ bulundu ve gruplar arasında MTR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,884$). KK Splenium lokalizasyonunun ortalama MTR değerleri kontrol grubunda $29,06\pm2,19$, hasta grubunda $29,01\pm1,73$ bulundu ve gruplar arasında MTR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,949$).

Tablo 17. ‘Hasta ve kontrol grubunun’ Korpus Kallosum (KK) lokalizasyonuna ait FA değerleri

KK FA değerleri	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığındaki farklılık	
				Alt	Üst
KK Genu	Kontrol: 0,79±0,05	0,292	0,05	-0,06	0,19
	Hasta: 0,72±0,22				
KK Splenium	Kontrol: 0,85±0,04	0,236	0,06	-0,06	0,22
	Hasta: 0,77±0,25				

KK Genu lokalizasyonunun ortalama FA değeri kontrol grubunda 0,79±0,05, hasta grubunda 0,72±0,22 bulundu ve gruplar arasında FA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,292). KK Splenium lokalizasyonunun ortalama FA değerleri kontrol grubunda 0,85±0,04, hasta grubunda 0,77±0,25 bulundu ve gruplar arasında FA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,236).

4.2.3. Serebellum lokalizasyonlu MTR ve FA ölçümlerinin değerlendirilmesi

Tablo 18. ‘Hasta ve kontrol grubunun’ serebellum dentat nukleusuna (DNN) ait FA

DNN FA değerleri	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığındaki farklılık	
				Alt	Üst
Sağ DNN	Kontrol: 0,56±0,08	0,853	0,03	-0,07	0,08
	Hasta: 0,56±0,12				
Sol DNN	Kontrol: 0,58±0,07	0,760	0,03	-0,07	0,05
	Hasta: 0,59±0,09				

Sağ Serebellum DNN lokalizasyonunun ortalama FA değeri kontrol grubunda $0,56\pm0,08$, hasta grubunda $0,56\pm0,12$ bulundu ve gruplar arasında FA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,853). Sol Serebellum DNN lokalizasyonunun ortalama FA değeri kontrol grubunda $0,58\pm0,07$, hasta grubunda $0,59\pm0,09$ bulundu ve gruplar arasında FA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,760).

Tablo 19. ‘Hasta ve kontrol grubunun’ serebellum dentat nukleusuna (DNN) ait MTR değerleri

DNN MTR değerleri	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığındaki farklılık	
				Alt	Üst
Sağ DNN	Kontrol: 28,16±2,23	0,491	1,06	-1,45	2,94
	Hasta: 27,41±3,47				
Sol DNN	Kontrol: 28,33±1,90	0,428	0,82	-1,03	2,369
	Hasta: 27,66±2,57				

Sağ DNN lokalizasyonunun ortalama MTR değeri kontrol grubunda $28,16\pm2,23$, hasta grubunda $27,41\pm3,47$ bulundu ve gruplar arasında MTR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,491). Sol Serebellum DNN lokalizasyonunun ortalama MTR değeri kontrol grubunda $28,33\pm1,90$, hasta grubunda $27,66\pm2,57$ bulundu ve gruplar arasında MTR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,428).

4.3. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Kognitif Testlerin Karşılaştırılması

4.3.1. Sayı menzili test sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 20. ‘Hasta ve kontrol grupları’ arası Sayı Menzili Testinin karşılaştırılması

Sayı Menzili Testi	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığı	
				Alt	Üst
Sayı menzili düz	Kontrol:6,44±0,81	0,002*	0,288	0,412	1,588
	Hasta: 5,44±0,81				
Sayı menzili ters	Kontrol:5,25±0,93	0,008*	0,308	0,245	1,504
	Hasta: 4,38±0,80				

İleri sayı menzili testinde kontrol grubu ortalama 6,44±0,81 rakam, hasta grubu 5,44±0,81 rakam tekrarladığı, geri sayı menzili testinde kontrol grubunun ortalama 5,25±0,93 rakam, hasta grubunun 4,38±0,80 rakamı tekrarladığı saptandı. İleri sayı menzili (p:0,002)* ve geri sayı menzili (p:0,008)* testleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

4.3.2. Stroop test sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 21. ‘Hasta ve kontrol gruplarının’ arası Stroop Testinin karşılaştırılması

Stroop Test	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığı	
				Alt	Üst
Stroop Test süre farkı	Kontrol: 37,06±7,67	0,881	4,111	-7,885	9,135
	Hasta: 36,43±14,55				
Stroop Test Spontan düzeltme	Kontrol: 0,50±0,81	0,002*	0,740	-4,185	-1,064
	Hasta: 3,12±2,85				

Stroop Test birinci ve beşinci kartlar arası okuma süresi sağlıklı grupta ortalama $37,06 \pm 7,67$ saniye iken hasta grubunda $36,43 \pm 14,55$ saniye olarak bulundu. Birinci ve beşinci kartlar arasındaki süre farkı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,881$). Stroop Testi spontan düzeltilmesi sayısı sağlıklı grupta ortalama $0,50 \pm 0,81$ iken, hasta grupta $3,12 \pm 2,85$ olarak bulundu. Stroop testi spontan düzeltme açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$)*.

Tablo 22. ‘Hasta ve kontrol grupları’ arası Stroop Hata Testinin karşılaştırılması

Stroop Test	Stroop Hata Testi		
	Hata Sayıları (n,%)		
Gruplar	0,00 (n,%)	1,00 (n,%)	2,00 (n,%)
Kontrol	14 (%87,5)	1 (%6,3)	1 (%6,3)
Hasta	13 (%81,3)	1 (%6,3)	2 (%12,5)

Stroop Testinin hata sayıları analizinde ki-kare testi kullanıldı, sağlıklı grupta bir hata yapan bir kişi , iki hata yapan bir kişi; hasta grubunda ise bir hata yapan bir kişi, iki hata yapan iki kişi olduğu görüldü, Stroop hata testi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,83$).

4.3.3. Winsconsin Kart Eşleme Test sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 23. ‘Hasta ve kontrol grupları’ arası Winsconsin Kart Eşleme Test (WCST) karşılaştırılması

Winsconsin Kart Eşleme Test	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95lik güven aralığı	
				Alt	Üst
WCST toplam katogori sayısı	Kontrol: 6,00±0,00	0,029*	0,30	0,09	1,41
	Hasta: 5,25±1,24				
WCST ilk katogoriyi tamamlamadaki deneme sayısı	Kontrol: 11,12±1,40	0,021*	1,59	-7,42	0,71
	Hasta: 15,19±6,19				
WCST kavramsal düzey tepki yüzdesi	Kontrol: 75,73±4,94	0,061	4,69	-0,50	19,25
	Hasta: 66,36±18,08				

WCST toplam doğru kategoriyi eşleştirme sayısı sağlıklı grupta ortalama 6,00±0,00, hasta grubunda 5,25±1,24 olarak saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p:0,029)*. Winsconsin Test ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı sağlıklı grupta ortalama 11,12±1,40 kez iken, hasta grubunda 15,19±6,19 olarak bulundu, bu da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmaktadır (p:0,021)*. Winsconsin Test kavramsal düzey tepki yüzdesi sağlıklı grupta ortalama %75,73±4,94 iken, hasta grubunda %66,36±18,08 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p:0,061).

Tablo 24. ‘Hasta ve kontrol gruplarının’ Arasında Winsconsin Kart Eşleme Test sonuçlarının karşılaştırılması

Winsconsin Kart Eşleme Test (WCST)	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığı	
				Alt	Üst
WCST perseveratif tepki sayısı	Kontrol:13,06±7,52	0,138	4,89	-17,76	2,63
	Hasta: 20,62±18,05				
WCST Perseveratif Hata Yüzdesi	Kontrol:12,06±4,52	0,162	2,70	-9,53	1,70
	Hasta: 15,97±9,82				

WCST perseveratif tepki sayısı sağlıklı grupta ortalama 13,06±7,52, hasta grubunda 20,62±18,05 olarak saptandı, Perseveratif hata yüzdesi ise sağlıklı grupta ortalama %12,06±4,52 iken hasta grubunda %15,97±9,82 ‘dir. Öğrenme sırasındaki perseveratif tepki sayıları (p:0,138) ve perseveratif hata yüzdeleri (p:0,162) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 25. Hasta ve kontrol grupları Arası WCST Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanının Karşılaştırılması

Gruplar	Hata Sayıları (n,%)			
	0,00	1,00	2,00	3,00
Kontrol	16 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Hasta	8 (%50,0)	5 (%31,3)	2 (%12,5)	1 (%6,3)

Winscontan Test Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanı analizinde ki-kare testi kullanıldı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,014)*.

4.3.4. California Sözel Öğrenme test sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 26. California Sözel Öğrenme Testinin (CVLT) Hasta ve kontrol grupları' arası karşılaştırılması

California Sözel Öğrenme Testi (CVLT)	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığı	
				Alt	Üst
CVLT A toplam denemeler 1-5	Kontrol:64,12±6,39	0,001*	2,39	3,55	13,33
	Hasta: 55,69±7,13				
CVT A listesi deneme 1	Kontrol:8,75±1,48	0,038*	0,52	0,06	2,19
	Hasta:7,62±1,45				
CVLT A listesi deneme 5	Kontrol:15,37±0,88	0,001*	0,48	0,88	2,87
	Hasta:13,50±1,71				

CVLT'inde, 5 denemenin toplamında sağlıklı grubun ortalama 64,12±6,39 kelimeyi, hasta grubunun ortalama 55,69±7,13 kelimeyi öğrendiği saptandı. Birinci denemede öğrenilen kelime sayısı kontrol grubunda ortalama 8,75±1,48 iken hasta grubunda 7,62±1,45 idi. 5 denemede en fazla öğrenilen toplam kelime sayısı hasta grubunda ortalama 13,50 iken, kontrol grubunda 15,37 idi. 5 denemenin toplamında öğrenilen kelime sayısı (p:0,001)*, birinci (p:0,038)* ve beşinci (p:001)* denemede en fazla öğrenilen toplam kelime sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 27. ‘Hasta ve kontrol grupları’ Arası California Sözel Öğrenme Testinin (CVLT) Karşılaştırılması

California Sözel Öğrenme Testi (CVLT)	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığı	
				Alt	Üst
CVLT A listesi kısa gecikmeli serbest hatırlama	Kontrol: 14,87±1,09	<0,001*	0,58	1,23	3,64
	Hasta: 12,44±2,06				
CVLT A listesi kısa gecikmeli ipucu ile hatırlama	Kontrol: 15,37±0,80	0,001*	0,54	1,06	3,32
	Hasta: 13,19±2,01				
CVLT A listesi uzun gecikmeli serbest hatırlama	Kontrol: 15,06±0,85	<0,001*	0,51	1,69	3,81
	Hasta: 12,31±1,85				
CVLT A listesi uzun gecikmeli ipucu ile hatırlama	Kontrol: 15,44±0,81	<0,001*	0,49	1,34	3,40
	Hasta: 13,06±1,81				

CVLT A liste kısa süreli gecikmede toplam doğru hatırlanan kelime sayısı sağlıklı grupta ortalama 14,87±1,09, hasta grupta 12,44±2,06, CVLT A liste uzun süreli gecikmede toplam doğru hatırlanan kelime sayısı sağlıklı grupta ortalama 15,06±0,85, hasta grubunda 12,31±1,85 idi. Uzun süreli ipucuyla hatırlamada toplam doğru kelime sayısı sağlıklı grupta ortalama 15,44±0,81, hasta grubunda 13,06±1,81, kısa süreli ipucuyla hatırlamada toplam doğru kelime sayısı sağlıklı grupta ortalama 15,37±0,80, hasta grupta 13,19±2,01 olarak bulundu. Kısa süreli gecikmeli serbest hatırlama ile hatırlanan toplam doğru kelime sayısı ($p<0,001$)*, uzun süreli gecikmeli serbest hatırlama ile hatırlanan toplam doğru kelime sayısı ($p<0,001$)*, uzun süreli ipucuyla hatırlamada toplam doğru kelime sayısı ($p<0,001$)*, kısa süreli ipucuyla

hatırlamada toplam hatırlanan kelime sayısı (p:0,001)* açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 28. ‘Hasta ve kontrol grupları’ arası California Sözel Öğrenme Testinin (CVLT) Karşılaştırılması

California Sözel Öğrenme Testi (CVLT)	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığı	
				Alt	Üst
CVLT yalancı pozitifler	Kontrol: 0,00±0,00	0,004*	0,12	-0,71	-0,16
	Hasta: 0,44±0,51				
CVLT karışmalar	Kontrol: 0,37±1,02	0,002*	0,91	-5,16	-1,34
	Hasta: 3,62±3,48				
CVLT perseverasyonlar	Kontrol: 0,94±1,39	0,003*	0,93	-5,08	-1,17
	Hasta: 4,06±3,47				

CVLT yalancı pozitif sağlıklı grupta izlenmedi, hasta grubunda ortalama 0,44±0,51 adet ızlendi, CVLT karışmalar sağlıklı grupta ortalama 0,37±1,02, hasta grupta 3,62±3,48 idi, CVLT perseverasyon puanları sağlıklı grupta ortalama 0,94±1,39, hasta grupta 4,06±3,47 idi. CVLT yanlış pozitif cevap (0,004)*, karışmalar (0,002)* ve öğrenme sırasındaki perseverasyon puanları (p:0,003)* açısından yapılan analizlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 29. ‘Hasta ve kontrol grupları’ arası California Sözel Öğrenme Testinin (CVLT) Karşılaştırılması

California Sözel Öğrenme Testi (CVLT)	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığı	
				Alt	Üst
CVLT ayrımlanabilirlik	Kontrol: 100±0,00	0,003	0,31	0,45	1,79
	Hasta: 98,87±1,25				

Ayrımlanabilirlik hasta grubunda ortalama % 98,87, kontrol grubunda %100 olarak bulundu. Ayrımlanabilirlik istatistiksel olarak anlamlılık ifade ediyordu (p:0,003)*.

Tablo 30. Katılımcılar Arası California Sözel Öğrenme Testinin (CVLT) Karşılaştırılması

California Sözel Öğrenme Testi (CVLT)	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığı	
				Alt	Üst
CVLT tanıma doğruları	Kontrol: 16,00±0,00	0,164	0,08	-0,06	0,31
	Hasta: 15,87±0,34				

CVLT Tanıma aşamasında sağlıklı grup ortalama 16 kelimeyi, hasta grup 15,87±0,34 kelimeyi doğru olarak tanıdı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,164).

4.3.5. Hayvan test sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 31. Hayvan Akıcılığı Testinin ‘Hasta ve kontrol gruplarının’ arası karşılaştırılması

Hayvan Testi	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığı	
				Alt	Üst
Hayvan Akıcılığı	Kontrol: 25,37±4,04	<0,001*	1,45	2,48	8,39
	Hasta: 19,93±4,14				

Hayvan Akıcılığı Testinde bir dakikada söylenen ortalama hayvan ismi sayısı sağlıklı grupta $25,37 \pm 4,04$, hasta grubunda $19,93 \pm 4,14$ idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$)*.

Tablo 32. Hayvan Perseverasyon Testinin Katılımcılar Arası Karşılaştırılması

Gruplar	Hayvan Perseverasyon Sayısı (n,%)	
	0,00	1,00
Kontrol	16 (%100)	0 (%0)
Hasta	14 (%87,5)	2 (%12,5)

Hayvan Perseverasyon Testi açısından ki-kare testi uygulanmış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0,144$).

4.3.6. KAS test sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 33. KAS Testinin Katılımcılar Arası Karşılaştırılması

KAS Testi	Ortalama±Standart Sapma	p	Farkın Standart Hatası	%95 lik güven aralığı	
				Alt	Üst
KAS	Kontrol: $44,00 \pm 9,05$	0,012*	3,98	2,53	18,84
	Hasta: $33,31 \pm 13,07$				

KAS Testinde sağlıklı grupta bir dakikada ortalama söylenen kelime sayısı $44,00 \pm 9,05$ ve hasta grubunda $33,31 \pm 13,07$ bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0,012$)*.

Tablo 34. KAS Perseverasyon Testinin ‘hasta ve kontrol grupları’ arası karşılaştırılması

KAS Test	KAS Perseverasyon		
Gruplar	Hata Sayıları (n,%)		
	0,00	1,00	2,00
Kontrol	16 (%100)	0 (%0)	0 (%0)
Hasta	10 (%62,5)	4 (%25)	2 (%12,5)

KAS Perseverasyon Testi açısından ki-kare testi uygulanmış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,025)*.

5. TARTIŞMA

Klasik olarak beyaz cevher hastalığı olarak bilinen MS hastalarında yapılan son çalışmalarda gri cevher alanlarında da etkilenimin olduğu gösterilmiştir. Gri cevher hasarının hastalığın ilk dönemlerinden itibaren başladığı, hastalık süresi ile orantılı olarak arttığı ve kognitif fonksiyonları etkilediği de artık bilinmektedir (110).

Yapılan son histokimyasal çalışmalar serebral kortikal-gri cevherin, miyelinli kortikal nöronlardan kaynaklanan aksonlardan dolayı miyelin içerdiğini göstermektedir. Korteks ve diğer gri cevher alanlarındaki aksonal demiyelinizasyon önemlidir, çünkü beyaz cevher alanlarındaki fokal demiyelinizasyon, hastalığın kliniğini özellikle kognitif etkilenimi tam olarak açıklayamamaktadır (110,111). Şimdiye kadar kullanılan rutin histokimyasal ve konvansiyonel MRG yöntemleri ile kortikal miyelinler tespit edilememekte olup kortikal lezyonlar atlanmakta idi (111). Ancak ileri MR teknikleri ile yapılan son dönem çalışmalarda normal görünen beyaz ve gri cevherde (T2 Kranial MR'ları normal olup MS ile ilişkili patolojik değişikliklerin başladığı alanlar) ilk hasarlanmanın olduğu gösterilmiştir. Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada, KİS hastalarında konvansiyonel MRG yöntemleri ile tespit edemediğimiz erken dönem gizli patolojik değişiklikleri ileri MR tetkikleri ile göstermeyi amaçladık. Bu amaçla NGBC ve NGGC'deki FA, DT ve MTR ölçümlerini yaptık. Tespit ettiğimiz beyin dokusundaki fonksiyonel etkilenim ile ilişkili olabileceğini düşündüğümüz kognitif süreçlerdeki etkilenimi ortaya koymak amacı ile hasta ve kontrol grubuna nöropsikolojik test uyguladık.

Konvansiyonel MR görüntülemeye farklı olarak MTG yöntemi miyelin gibi makromoleküllere patolojik seçicilik sunmaktadır (57). Bu puls sekans tekniği makromoleküllere geçici olarak bağlı hareketsiz su protonu ile makromoleküllere bağlı olmayan serbest su protonu arasındaki relaksasyon farkını kullanır. Demiyelinizasyon, suyun bağlı fraksiyonunda azalmaya yani serbest su fraksiyonunda artmaya neden olur. MTG ile elde edilen MTR değerleri dokudaki demiyelinizasyon yanında demiyelinizasyona sekonder gelişen aksonal hasardan, perivasküler infiltrasyondan ve oligodendrosit kaybından etkilenmektedir. Perilezyonal MTR değerleri lezyona uzak alanlar ile karşılaştırıldığında daha düşük

MTR değerlerine sahiptir (64). Kirli görünen alanlardaki MTR değerleri normal görünen alanlardaki MTR değerlerinden daha düşüktür ama lezyon bulunan bölgelere göre yüksektir. Literatürde NGGC ve NGBC histogram analiz çalışmalarında, MTR değer düşüklüğünün tüm MS hastalarında ve erken klinik dönemde dahi görülebileceği belirtilmektedir. Ancak KİS'li hastalarda yapılan bazı çalışmalarda T2 Kranial MR lezyon yükü fazla olup, 'Mc-Donald kriterlerine' göre MS'e dönüşüm riski yüksek olan hastalarda MTR değerlerinde anlamlı düşüklük olduğu, T2 Kranial MR da lezyonu olmayan hastalarda ise MTR değerlerinde anlamlı düşüklük olmadığı gözlenmiştir (112). Biz de çalışmamızda hasta grubunda NGGC ve NGBC'deki MTR değerlerinde sağlıklı gruba göre anlamlı farklılık saptamadık, bu durumu yapılan diğer çalışmalarla korele olarak, hasta grubunun T2 Kranial MR'larında hiç ya da çok az lezyona sahip olması ve takiplerinde MS e dönüşmemiş olması ile açıkladık. Ayrıca yapılan çalışmalarda MTR ölçümleri için tüm beyin histogram analizleri kullanılmış olup MTR pik değerleri alınmıştır. Biz merkezimizde histogram analizi yapamamış olduğumuzdan incelemeye alınmamış alanlardaki değişiklikler atlanmış olabilmektedir. Benzer hasta grubu ile aynı merkezde yapılan bir başka çalışmadaki ölçümlerde korpus kallosum ve periventriküler MTR değerlerinin literatür ile uyumlu olarak düşük olduğu saptanmıştır (113). Bu çalışmada ise takip süresinde bazı hastaların MS'e dönüştüğü izlenmiştir. MTR değerlerindeki düşüklük, hastalığın patolojik süreci ve progresyonu ile ilişkili olduğundan, bizim çalışmamızda olduğu gibi patolojik değişikliğin minimal seviyede olduğu KİS hastalarda belirgin MTR değerlerinde değişiklik izlenmeyebilmektedir.

Demyelinizan hastalıklarda difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme suyun moleküler hareketine dayanmakta olup, doku yapısı hakkında kantitatif bilgi sağlamaktadır. Bu hareket daha makroskobik düzeyde olduğundan "görünür difüzyon" olarak adlandırılmakta ve bir katsayı (ADC) ile ölçülmektedir (83,84). Temel olarak vazojenik ve sitotoksik ödemi birbirinden ayırmak için kullanılmaktadır. Hücre dışı mesafede su miktarının artması (ADC artışı) vazojenik ödemi; hücre içi mesafede su miktarının artışı, hücre dışı mesafede azalması (ADC azalması) ise sitotoksik ödemi göstermektedir. Olgun (miyelinize) beyaz cevherin kendine özgü organizasyonel yapısı difüzyonel anizotropiye neden olmaktadır (87).

Miyelinin kendisinin anisotropinin kaynağı olup olmadığı kesin olmamasına rağmen , fokal akut plaklarda ödem ve demiyelinizasyona bağlı olarak difüzyon kısıtlaması izlenirken, kronik plaklarda ise aksonal kayıp ve gliosis sonucu ekstrasellüler mesafenin genişlemesine bağlı difüzyonda artış görülebilmektedir. MS hastalarında ise DTG yöntemi ile miyelin yıkımı ve zedelenmeye bağlı olarak, normal görünen beyaz cevherde daha yüksek ADC değerleri ve daha düşük FA değerleri görülmektedir. MS lezyonları patolojik olarak heterojen olup (95) ve değişken difüzyon indeks değerleri gösterirler. Genelde lezyonlar kontralateral NGBC ile karşılaştırıldığında yüksek ortalama difüzite (OD) veya ADC ve düşük FA değerlerine sahiptirler (96). Bu değerler disorganizasyon ve artmış ekstrasellüler alana neden olan miyelin hasarını göstermektedir. DTG ile yapılan potmortem çalışmalarda ise FA değerlerinin beyaz ve gri cevherdeki hem akson hem de miyelin hasarından etkilendiğini göstermektedir (114).

MS hastalarında DTG histogram yöntemi ile yapılan tüm beyin analiz çalışmalarında, FA pik değerinin sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük, OD pik değerinin ise artmış olduğu gözlenmiştir (115). Son yapılan DTG çalışmasında ise kortikal-gri cevherde lezyonu olan MS hastaları ile sağlıklı grubun kortikal-gri cevher alanları karşılaştırılmıştır. Kortikal-gri cevher lezyonu olan MS hastalarının tüm beyin histogram incelemesinde diğer çalışmalarla korele bir şekilde, OD pik değerlerinin sağlıklı gruba göre yüksek, FA pik değerinin ise düşük olduğu izlenmiştir. Buna karşılık kortikal-gri cevherdeki lezyon alanlarından yapılan ölçümlerde ise MS hastalarında sağlıklı gruba göre hem OD ve hem de FA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (109). Biz de çalışmamızda bu çalışma ile korele olarak hasta grubunda dorsalateral prefrontal (DLPF) kortekste FA değerlerinde sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptadık (p:0,019). Bu da göstermektedir ki kortikal lezyonlar MS hastalık sürecinde çok erken dönemde başlamakta ve çok küçük olduğundan T2 ağırlıklı Kranial MR yöntemi ile tespit edilememekte, tespiti için ileri MR tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Birçok çalışmada önemi belirtilen ve bizim çalışmamızda patolojik değişiklik tespit edilen prefrontal korteks iki fonksiyonel bölgenin kesişimi olarak düşünülebilir: Bunlardan birincisi çalışma belleği-yürütücü işlevler-dikkati

(prefrontal ve posterior pariyetal korteksdeki transmodal üst-merkezleriyle birlikte), ikincisi sosyal davranışı (prefrontal ve orbitofrontal paralimbik kortekste transmodal üst-merkezler) içeren bölgelerdir. Çalışma belleği genellikle iki grup sürece ayrılır: Birincisi bilginin dikkatle ilişkili çevrim içi tutulması, ikincisi ise yürütücü işlevlerdir. Çalışma belleğinin yürütücü yönlerinin üzerinde duran testler, yalnızca prefrontal dorsalateral korteks aktivasyonu ile ilişkilendirilirken, bilginin dikkatle ilişkili olarak çevrim içi tutulması hem prefrontal, hem de posterior pariyetal korteks aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (44).

MS hastalarında erken ve geç dönemde %43-70 oranında kognitif etkilenim izlenmektedir (15). Hastalığın ileri dönemlerinde zihinsel fonksiyon etkileniminin belirgin olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda ilk klinik bulguların ortaya çıktığı erken evrede dahi kognitif etkilenimin başlayabileceği, bunun da özürülük ve Kranial MRG bulguları ile korelasyon göstermediği belirtilmiştir. Kognitif etkilenimin fizyopatogenezinde periventriküler beyaz cevherde demiyelinizan plakların önemli rolü olduğu bilinmektedir. Son yapılan çalışmalarda demiyelinizan plaklar dışında aksonal kaybın da zihinsel fonksiyon bozulmasındaki önemi belirtilmiştir (39,40). Bunun yanı sıra çalışmalarda neokortikal atrofinin zihinsel fonksiyonlardaki bozulmaya olan katkısı vurgulanmakta ve kognitif bozulma için bağımsız belirleyici olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızdaki neokortikal atrofiye sekonder gelişebilecek kognitif etkilenmeyi dışlamak amacıyla, hasta ve sağlıklı grupta Kranial MRG sinde serebral atrofi olan kişiler çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmalar MS hastalarında en sık olarak etkilenen kognitif alanların dikkat, çalışma belleği , yürütücü işlevler, görsel-mekansal algı ve bellek olduğunu göstermektedir. Kognitif etkilenimin hastaların dizabilite skorları (EDSS) ile ilişkili olmadığı, düşük EDSS puanları olan hastaların kognitif etkileniminin daha fazla olabileceği literatürde belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak EDSS ile kognitif etkilenme arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p:<0,005$). Yapılan çalışmalarda MS hastalarında kognitif süreçte etkilenimi değerlendirmek için PASAT, Sayı Menzili Testi, Seçici Hatırlama Testleri ,California Sözel Öğrenme Testi kullanılmıştır (116).

Biz çalışmamızda da sol dorsalateral prefrontal korteks fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile WCST, CVLT , PASAT, İleri ve Geri Sayı Menzili, Hayvan ve KAS, Stroop testlerini kullandık.

WCST 'nin bir frontal lob testi olduğu düşünölmektedir. WCST özellikle sol prefrontal dorsalateral bölgenin faaliyetini yansıtmaktadır. Yürütücü fonksiyonların değeriendirilmesinde kullanılan testler arasında WCST ilk sıralarda yer almaktadır. Yürütücü işlev bozukluğu; zihinsel faaliyeti başlatma, planlama ve bilgi işlem hızındaki bozukluğu içermektedir. Çalışmamızda hasta grubunda WCST'deki Toplam Doğru Katogoriyi Eşleştirme sayısını sağlıklı gruba göre istatikselsel olarak anlamlı düşük, İlk Katogoriyi Tamamlamada Kullanılan Deneme sayısını ise istatikselsel olarak anlamlı yüksek saptadık (p:0,029; p:0,021). Prefrontal korteks fonksiyonlarından biri olan 'dikkati' değeriendiren WCST'deki Kurulumu Sürdürmede Başarısızlık Puanında ise hasta grubunda sağlıklı gruba göre istatikselsel olarak anlamlı fark saptamadık (p:0,014). Literatürle de uyumlu olarak WCST performansındaki düşüklüğu sol DLPF kortekste saptadığımız patolojik değerişiklikler ile ilişkilendirdik.

Sayı Dizisi Öğrenme Testi dikkat/konsantrasyonu ölçmektedir. Ayrıca bellek ve öğrenme yeteneğini de değeriendirmektedir. İleri sayı menzili testi en iyi dikkat fonksiyonlarını değeriendirmekte ve sol hemisfer lezyonlarından daha çok etkilenmektedir. Geri sayı menzili testi ise özellikle mental takip fonksiyonlarını gösteren çalışma belleğini değeriendirmek amacı ile kullanılmaktadır. Sol hemisfer fonksiyonları bozuk olan, görme alanı defektli hastaların geri sayı menzili testinde elde ettikleri sonuçlar daha kötü olmaktadır. Ayrıca geri sayı menzili testi frontal lob disfonksiyonu olan hastalarda da etkilenmektedir (37,43). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, hasta grubunda ileri ve geri sayı menzili testlerinde sağlıklı gruba göre istatikselsel olarak, anlamlı fark saptadık (p:0,002; p:0,008). Bu testlerdeki performans düşüklüğünü saptadığımız sol DLPF korteks değerişikliği ile ilişkilendirdik.

Prefrontal korteksin en önemli özelliklerinden birisi amaca yönelik davranış geliştirme özelliğidir (44). Bu özelliğin sağlanabilmesi için, davranış boyunca amacın bozucu etkenlere karşı korunabilmesi gerekmektedir. Bu bozucu etkenler dışarıdan kaynaklanabileceği gibi, otomatik olarak yapılan ancak o anki davranışa uygun olmayan eğilimlerden de kaynaklanabilmektedir. Böyle durumlarda, PFC otomatik davranışları aktif hale getiren etkileri bastırma durumunda kalır. Stroop testi bu gibi durumlarda PFC'nin gerçekleştirdiği bastırma yeteneğini ölçmeyi

amaçlamaktadır (45). Çalışmamızda Stroop Test Spontan Düzeltme sayısını hasta grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk (p:0,002). Bu durumu yine saptadığımız sol DLPF korteks alanındaki etkilenim ile ilişkilendirdik.

CVLT sözel kısa süreli bellek için kullanılmaktadır. Sol medial süperior frontal gri cevher fonksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. (46). Öğrenme hasarı, hafızada bozulma gibi spesifik kognitif işlem defisitini göstermektedir. Çalışmamızda yapılan CVLT alt gruplarının tümünde hasta grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit ettik. Prefrontal korteks hasarı olan hastalarda CVLT’inde etkilenimin özellikler hatırlama hataları, perseverasyonlar ve karışmalar şeklinde olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi perseverasyonlar ya frontal hasarlı hastalarda“cevap eğilimini” yani tekrarlamayı engelleyememe sonucu, ya da dikkat, bellek bozukluğu olan hastalardaki kelimeyi söyleyip söylemediğini hatırlayamamaktan kaynaklanmaktadır. CVLT alt gruplarından olan ayrımlanabilirlik ise hedef kelimelerin yalancı pozitifler arasından ayırt edilebilme yetisini göstermektedir. Uzun süreli belleği iyi olan bir denek yüksek ayrımlanabilirlik yüzdesine sahiptir (52). Bizim çalışmamızda ayrımlanabilirlik yüzdesinde hasta grup ile sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasına rağmen hasta grubtaki oran %98,87 gibi yüksek olup, bu farklılığın sağlıklı grubtaki oranın %100 olması ile açıkladık. Hasta grubunda saptadığımız bu yüksek ayrımlanabilirlik yüzdesi bize hastalardaki uzun süreli bellek fonksiyonlarının korunduğunu gösterdi.

Bellek fonksiyonunda tempora-talamo-frontal yolak rol oynamaktadır. Kısa süreli bellek frontal korteks, uzun süreli bellek ise temporal, hipokampal alan aktivasyonları ile ilişkilendirilmiştir. CVLT’de uygulanan kelime listesindeki doğru hatırlamanın daha çok ilk ve orta bölümdeki kelimelerden (%75), daha az oranda ise son bölümdeki kelimelerden olduğu (%25) izlenmiştir. Bu veriler ışığında çalışmamızdaki hasta grubunda uzun süreli bellek fonksiyon kaybı olmaması sebebi ile başta söylenen kelimelerin iyi kayıtladığını, dikkat fonksiyon kaybı (frontal işlev) nedeni ile de son bölgedeki kelimelerin ise kayıtlanamadığını göstermiş olduk. CVLT deki bu değerlendirme ile uzun süreli bellek fonksiyonun korunduğunu bir kez daha doğrulamış olduk.

“Akıcılık” veya “Kategori adlandırma” adı verilen testler, karmaşık dikkat işlevinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek testlerden biridir ve yapılan araştırmalarda prefrontal lobun rolü gösterilmiştir (49). Hayvan akıcılığı ve KAS bu grup testlerden olup, çalışmamızda bu testlerde hasta ve sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$, $p0,012$). Bu testlerdeki performans düşüklüğünü saptadığımız sol DLPF korteks değişikliği ile ilişkilendirdik.

PASAT bilgi işleme hızı ve esnekliği, çalışma belleği, dikkat ve hesap yapma gibi kognitif fonksiyonları ölçmektedir. Sensivite ve spesifitesi %65-74 oranında değişmektedir. Literatürde PASAT’ın birçok kognitif mekanizma (dikkat, bilgi işleme hızı, mental aritmetik, çalışma belleği) için gerekli olduğu belirtilmiş ve birçok kortikal alan ile ilişkisi gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda difüz beyaz madde hasarını gösteren NGBC MTR değerleri ile PASAT performansı arasında ilişki olduğu gösterilmiş olup, gri cevher MTR değerleri ile PASAT performansı arasında korelasyonu ise gösterilmemiştir (117). Yine KİS hastalarında yapılan bir çalışmada, fMR ile sol DLPF kortekste aktivasyon izlenen hastaların PASAT performansında kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptanmamış ve bu durum kortikal reorganizasyon ile açıklanmıştır (118). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hasta grubunda PASAT performansında anlamlı düşüklük saptamadık.

Çalışmamız da ayrıca hastalar, ON ile TM kliniğine göre ve OKB (+) ve (-) olması dikkate alarak kognitif testlerdeki etkilenimi değerlendirilmiş olup, her iki parametrede de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$)

Sonuç olarak çalışmamızda literatürle uyumlu olarak sol DLPF korteks fonksiyonları olan çalışma belleği, yürütücü işlevler, dikkat, bellek fonksiyonlarını değerlendiren testlerin çoğunda etkilenim olduğu izlenmiştir. Literatürdeki hasta grupları MS ya da MS’e dönme riski fazla olan KİS’li hastaları içermekte iken, bizim çalışmamız sadece KİS hastaları içermektedir. Bu da bize hastaların kognitif etkilenimlerinin çok erken dönemlerde, lezyon yükünden bağımsız, kortikal-gri cevherdeki fonksiyonel etkilenim ile birlikte oluşabileceğini göstermektedir.

SONUÇLAR:

1- Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0.713).

2- Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,965).

3- EDSS ile kognitif etkilenme arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p:<0,005).

4- MTR değerleri açısından;

- Sağ DLPF korteks (p:0,145) ve sol DLPF korteks (p:0,657),

- Sağ ASG (p:0,307) ve sol ASG da (p:0,557),

- Korpus Kallosum Genusu (p:0,884)ve Korpus Kallosum Spleniumunda (p:0,949),

- Sağ sebellum DNN (p:0,853), sol serebellum DNN (p:0,760).

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

5- FA değerleri açısından;

- Sağ ASG (p:0,309) ve sol ASG (p:0,212),

- Korpus Kallosum Genusu (p: 0,292) ve Korpus Kallosum Spleniumunda (p:0,236).

- Sağ sebellum DNN (p:0,853), sol serebellum DNN (p:0,760).

- Sağ DLPF korteks (p:0,863).

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

6- Sol DLPF korteks FA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,019)*.

7- Winscontan Kart Eşleme Testi;

- Toplam doğru katogoriyi eşleştirme sayısı (p:0,029)*,

- İlk katogoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı (p:0,021)*,

- Kurulumu sürdürmede başarısızlık puanı (p:0,014)*

her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

- Kavramsal düzey tepki yüzdesi (p:0,061),

- Perseveratif tepki sayıları (p:0,138),

- Perseveratif hata yüzdeleri (p:0,162) açısından

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

8- Sayı menzili testinde;

- İleri sayı menzili (p:0,002)*
- Geri sayı menzili (p:0,008)* testleri

açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

9- CVLT’inde, California Sözel Öğrenme Testinin

- Beş denemenin toplamında öğrenilen kelime sayısı (p:0,001)*,
- Birinci denemede en fazla öğrenilen toplam kelime sayısı (p:0,038)*
- Beşinci denemede en fazla öğrenilen toplam kelime sayısı (p:001)*
- Kısa süreli gecikmeli serbest hatırlama ile hatırlanan toplam doğru kelime sayısı (p<0,001)*,
- Uzun süreli gecikmeli serbest hatırlama ile hatırlanan toplam doğru kelime sayısı (p<0,001)*,
- Uzun süreli ipucuyla hatırlamada toplam doğru kelime sayısı (p<0,001)*,
- Kısa süreli ipucuyla hatırlamada toplam hatırlanan doğru kelime sayısı (p:0,001)*
- Yanlış pozitif cevap puanları (0,004)*
- Karışmalar puanları (0,002)*
- Öğrenme sırasındaki perseverasyon puanları (p:0,003)*
- Ayrılabilirlik yüzdesi (p:0,003)*

açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

10- Stroop Test

- 1. ve 5. kartlar arasındaki süre farkı açısından (p=0,881)

her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

- Stroop testi spontan düzeltme açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,002)*.

11- Hayvan Testi

- Hayvan akıcılığı sayısında (p<0,001)* gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

- Hayvan perseverasyon sayısı (p:0,144)

açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

12- KAS Testinde (p:0,012)*

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

ÖNERİLER:

Bu çalışma ışığında KİS hastalarında konvansiyonel MR incelemeleri ile tespit edilemeyen fonksiyonel değişikliklerin (özellikle kortikal-gri cevherdeki) ileri MR teknikleri ile tespit edilip, değişikliklerin sonucunda oluşabilecek kognitif performans düşüklüğünün erken dönemde saptanması ve tedavi edilmesi görüşündeyiz. Bizim çalışmamızda sınırlı hasta sayısı olduğundan, daha geniş hasta grubu ile çalışmanın genişletilmesiyle daha net sonuçlara ulaşılabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde KİS hastalarında ileri MR teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalar ve kortekste ki aksonal-demyelinizan değişikliklerin gösterilmesi sınırlı sayıda olup, ileriki dönemlerde bu çalışmaların daha da artacağı süphesizdir. Son dönemde araştırmalar immünmodulatör ajanlar ile erken dönemdeki tedavinin klinik ve kognisyonda etkili olabileceği görüşündedir. Fakat bunlar çalışma aşamasında olup bizim çalışmamızın da öngördüğü gibi bu yönü destekleyici geniş, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- 1- David Miller, Frederik Barkhof, Xavier Montalban, Alan Thompson, Massimo Filippi. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 281-88
- 2- Yulin Ge, Robert I. Grossman, Jayaram K. Udupa, James S. Babb, Dennis L. Kolson, and Joseph C. McGowan. Magnetization Transfer Ratio Histogram Analysis of Gray Matter in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* 2001; 22:470-475
- 3- Jeroen J G Geurts, Frederik Barkhof. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 841–51
- 4- Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. pp:954-979. 7th. Edition , New York, 2001.
- 5- Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. pp.1-15, Martin Dunitz press, UK, 2003.
- 6- Adams RD, Victor M. Ed: Mc Graw-Hill. *Principles of Neurology*. 8 th Edition, pp.771-796, 2006.
- 7- Bradley W.G, Daroff R.B, Fenichel G.M, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. pp.1584-1612, 5 th Edition, USA, 2008
- 8- Geoffrey Dean, John F. Kurtzke, On the Risk of Multiple Sclerosis According to Age at Immigration to South Africa, *Br Med J* 1971;3:725-729.
- 9- Tunalı G. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Multipl Skleroz Özel Sayısı, Cilt:2, Sayı:3, Aralık 2004;205-209.
- 10- Rowland L.P. Meritt's *Neurology* (Çev: Başlo B, Gürsel C.) s:941, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2008.
- 11- Lisa K. Peterson, BS and Robert S. Fujinami, PhD. Inflammation, Demyelination, Neurodegeneration and Neuroprotection in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2007 March ; 184(1-2): 37–44.
- 12- Prof David Miller, Frederik Barkhof, Xavier Montalban, Alan Thompson, Massimo Filippi. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part

- 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *The Lancet Neurology*, Volume 4, Issue 6, Pages 341 – 348; June 2005
- 13- Tanja Kuhlmann,¹ Gueanelle Lingfeld,¹ Andreas Bitsch,² Jana Schuchardt¹ and Wolfgang Brück¹. Axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125: 2202±2212
- 14- Ranjan Dutta, PhD Bruce D. Trapp, PhD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis,. *Neurology* 2007;68 (Suppl 3):S22–S31
- 15- Gilroy J. *Basic Neurology* (Çev: Karabudak R) s:199-219, Güneş Yayınevi, Ankara, 2002.
- 16- Sav A. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı, Cilt:2, Sayı:3, Aralık, 2004.
- 17- Stadelmann C, Kerschensteiner M, Misgeld T, Brück W, Hohlfeld R, Lassmann H. BDNF and gp145trkB in multiple sclerosis brain lesions: neuroprotective interactions between immune and neuronal cells? *Brain*, 2002; 125 (1):75-85.
- 18- V. Wee Yong, *Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis*. *Continuum*, s:11-23, 2009
- 19- John W. Peterson, Lars Bo, Sverre Mo, Ansi Chang, Bruce D. Trapp. Transected Neurites, Apoptotic Neurons and Reduced Inflammation in Cortical Multiple Sclerosis Lesions. *Ann Neurol* 2001;50:389–400
- 20- D. H. Miller, A. J. Thompson, M. Filippi. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250 : 1407–1419
- 21- Pirko I, Luchinetti C, Sriram S, Baski R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68:634-642
- 22- Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130: 1089–104.
- 23- Brink BP, Veerhuis R, Breij EC, van der Valk P, Dijkstra CD, Bö L. The pathology of multiple sclerosis is location-dependent: no significant complement activation is detected in purely cortical lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 147– 55.

- 24- Optic Neuritis Study Group. The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997;49: 1404–1413.
- 25- Lucchinetti C, Kiers L, O’Duffy A, et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997;49:1413–18
- 26- Weinshenker BG, Miller D. Multiple Sclerosis: one disease or many? In: Siva A, Kesselring J., Thompson AJ, eds. *Frontiers in Multiple Sclerosis*. UK, 1999 (2): 37-46.
- 27- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Tompson A, Van den Noort S, Weinshenker By, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50:121-127.
- 28- Traoulosee A, Li D, Frank J, Simon J, Coyle P, Wolinsky J, Paty D. Consortium of MS centers MRI protocol for the diagnosis and follow-up of MS. Consortium of multiple sclerosis centers. June 2003.
- 29- Erden İ. Nöroradyoloji Magnetik Resonans Uygulamaları. s:32-58. Pozitif Matbaacılık, Ankara , 2006.
- 30- Swanson JW. MS; update in diagnosis and review of prognostic factors. *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64;5:577-86.
- 31- Olek MJ. Multiple Sclerosis Etiology, Diagnosis, and New Treatment Strategies. *Multiple Sclerosis*. 2005; 2; 15-53. 99
- 32- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444–52.
- 33- M. Trojano, D. Paolicelli. The differential diagnosis of multiple sclerosis: classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. *Neurol Sci* (2001) 22:s:98–S102
- 34- Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1985;53:103-10.
- 35- Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: A cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:869-76.

- 36- Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999;122:17-26.
- 37- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Kolson DL, McGowan JC. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:470-5.
- 38- Thornton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: A quantitative review. *Neuropsychology* 1997;11:357-66.
- 39- Tuncer N. Multipl Sklerozlu Olgularda Kognitif Fonksiyon Bozuklukları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:559-564
- 40- Mesulam M.M, Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. İkinci baskı. (Çev: Gürvit İ.H), s:66-68, Yelkovan Yayıncılık, İstanbul, 2004.
- 41- Bertrand Audoin, Maxime Guye,a Françoise Reuter, My-Van Au Duong, Sylviane Confort-Gouny,a Irina Malikova, Elisabeth Soulier, Patrick Viout, André Ali Chérif, Patrick J. Cozzone, Jean Pelletier, and Jean-Philippe Ranjevaa, Structure of WM bundles constituting the working memory system in early multiple sclerosis: A quantitative DTI tractography study, *NeuroImage* 36 (2007) 1324–1330
- 42- Greg Allen, Roderick McColl, Holly Barnard, Wendy K. Ringe, James Fleckenstein, and C. Munro Culluma, Magnetic resonance imaging of cerebellar–prefrontal and cerebellar–parietal functional connectivity, *NeuroImage* 28 (2005) 39 – 48
- 43- Schmahmann JD, Sherman JC, The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998 Apr;121 (Pt 4):561-79
- 44- Gottwald B, Wilde B, Mihajlovic Z, Mehdorn H.M. Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1524-31
- 45- P.A.Arnet, S.M. Rao, L. Bernardin, M.S. Grafman. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994(3): 44:420
- 46- Heaton, R.K., Chelune, G.S., Talley, J.L., Kay, G.G. Curtis, C., Wisconsin card sorting test. *Psychological Assessment Resources* (1993).
- 47- Lezak, MD. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, 1985.

- 48- Wagner A.D, Maril A, Bjork A.R, Schacter D.L. Prefrontal Contributions to Executive Control: fMRI Evidence for Functional Distinctions within Lateral Prefrontal Cortex. *NeuroImage* 2001;14:1337–1347.
- 49- Weintraub S. Neuropsychological assessment of mental state. In: Mesulam M-M, ed. *Principles of Cognitive and Behavioral Neurology* (2nd Edition). pp. 121-173, New York, 2000.
- 50- Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: A cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:869-76.
- 51- A. Mollahasanoğlu, Normal deneklerde bir grup görsel ve sözel bellek testleri performansına yaş ve eğitimin etkisi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yüksek Lisans Tezi, İstanbul 2002.
- 52- M. P. Alexander,^{1,3} D. T. Stuss^{1,2} and N. Fansabedian¹, California Verbal Learning Test: performance by patients with focal frontal and non-frontal lesions, *Brain* 2003; 126, 1493±1503.
- 53- Öktem Ö: Nöropsikolojik Testler ve Nöropsikolojik Değerlendirme. *Türk Psikoloji Dergisi* 1994 ; 9 (33), 33-44.
- 54- Rohit Bakshi, Alireza Minagar, Zeenat Jaisani and Jerry S. Wolinsky. Imaging of Multiple Sclerosis: Role in Neurotherapeutics, *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* April 2005; 2: 277–303.
- 55- SD Roosendaal, B Moraal, PJW Pouwels. Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. *Multiple Sclerosis*, June 1, 2009; 15(6): 708 – 714.
- 56- M S A Deloire, E Salort, M Bonnet, Y Arimone, M Boudineau, H Amieva, B Barroso, J-C Ouallet, C Pachai, E Galliaud, K G Petry, V Dousset, C Fabrigoule and B Brochet, Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005;76; 519-526,
- 57- Grossman RI. Magnetization transfer in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;36, S97–99

- 58- Nusbaum AO, Fung KM, Atlas SW, White matter disease and inherited metabolic disease. In Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins 2002: 1; 457-563.
- 59- Dousset V, Grossman RI, Ramer KN ve ark, Experimental allergic ensefalomyelitis and multiple sclerosis:lesion characterization with magnetization transfer imaging, Radiology 1992;182:483-491
- 60- Grossman RI, Gomori JM, Ramer KN, et al. Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology. Radiographics 1994;14:279–90
- 61- Z. Khaleeli, M. Cercignani, B. Audoin, O. Ciccarelli, D.H. Miller and A.J. Thompsona. Localized grey matter damage in early primary progressive multiple sclerosis contributes to disability, Neuroimage,Received 9 January 2007
- 62- K. T. M. Fernando, D. J. Tozer, K. A. Miszkiel, R. M. Gordon, J. K. Swanton, C. M. Dalton, G. J. Barker, G. T. Plant, A. J. Thompson1 and D. H. Miller, Magnetization transfer histograms in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, Brain (2005), 128, 2911–2925
- 63- Ge Y, Grossman RI, Babb JS, et al. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part II. Quantitative magnetization transfer ratio histogram analysis. AJNR Am J Neuroradiol 2002;23:1334–41
- 64- Guo AC, Jewells VL, Provenzale JM. Analysis of normal-appearing white matter in multiple sclerosis: comparison of diffusion tensor MR imaging and magnetization transfer imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2001;22:1893–900
- 65- Petrella JR, Grossman RI, McGowan JC, et al. Multiple sclerosis lesions: relationship between MR enhancement pattern and magnetization transfer effect. AJNR Am J Neuroradiol 1996;17:1041–49
- 66- Mehta RC, Pike GB, Enzmann DR. Measure of magnetization transfer in multiple sclerosis demyelinating plaques, white matter ischemic lesions, and edema. AJNR Am J Neuroradiol 1996;17:1051–55
- 67- Gass A, Barker GJ, Kidd D, et al. Correlation of magnetization transfer ratio with clinical disability in multiple sclerosis. Ann Neurol 1994;36:62–67
- 68- Grossman RI, McGowan JC. Review Article. Perspectives on Multiple Sclerosis. AJNR. August 1998: 19; 1251-1265.

- 69- Loevner LA, Grossman RI, McGowan JC, et al. Characterization of multiple sclerosis plaques with T1-weighted MR and quantitative magnetization transfer. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1473–79
- 70- Filippi M, Campi A, Dousset V, Baratti C, Martinelli V, Canal N, Scotti G, Comi G, A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45: 478–82
- 71- De Groot CJ, Bergers E, Kamphorst W, et al. Post-mortem MRI-guided sampling of multiple sclerosis brain lesions: increased yield of active demyelinating and (p)reactive lesions. *Brain* 2001;124: 1635–45
- 72- Filippi M, Rocca MA, Martino G, et al. Magnetization transfer changes in the normal appearing white matter precede the appearance of enhancing lesions in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43:809–14
- 73- Catalaa I, Grossman RI, Kolson DL, et al. Multiple sclerosis: magnetization transfer histogram analysis of segmented normal-appearing white matter. *Radiology* 2000;216:351–55
- 74- Jean-Philippe Ranjeva, Bertrand Audoin, My Van Au Duong, Danielle Ibarrola, Sylviane Confort-Gouny, Irina Malikova, Elisabeth Soulier, Local Tissue Damage Assessed with Statistical Mapping Analysis of Brain Magnetization Transfer Ratio: Relationship with Functional Status of Patients in the Earliest Stage of Multiple Sclerosis, , *AJNR Am J Neuroradiol* 26:119–127, January 2005
- 75- M Cercignani, M Bozzali, G Iannucci, G Comi, M Filippi, Magnetisation transfer ratio and mean diffusion of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:311–317
- 76- Van Buchem MA, Udupa JK, McGowan JC, et al. Global volumetric estimation of disease burden in multiple sclerosis based on magnetization transfer imaging., *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1287–90
- 77- Rovaris M, Filippi M, Falautano M, et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1601–08
- 78- Filippi M, Iannucci G, Tortorella C, et al. Comparison of MS clinical phenotypes using conventional and magnetization transfer MRI. *Neurology* 1999;52:588–94

- 79- Van Buchem MA, Grossman RI, Armstrong C, et al. Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology* 1998;50:1609–17
- 80- Filippi M, Inglese M, Rovaris M, et al. Magnetization transfer imaging to monitor the evolution of MS: a 1-year follow-up study. *Neurology* 2000;55:940–46
- 81- K. T. M. Fernando, D. J. Tozer, K. A. Miszkiel ve ark. Magnetization transfer histograms in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* (2005), 128, 2911–2925
- 82- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Magnetization transfer ratio histogram analysis of normal-appearing gray matter and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:62–68
- 83- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986: 161; 401- 407.
- 84- Le Bihan D, Delannoy J, Levin RL. Temperature mapping with MR imaging of molecular diffusion: application to hyperthermia. *Radiology* 1989: 171; 853- 857.
- 85- Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 1965;42:288-292
- 86- Stejskal EO. Use of spin echoes in a pulsed magnetic field gradient to study restricted diffusion and flow. *J Chem Phys* 1965;43:3597-3603
- 87- Moseley ME, Kucharczyk J. Mintorovitch J ve ark. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:423-429
- 88- Caramia F, Pantano P, Legge SD, et al. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patient with early multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging* 2002: 20; 383-388.
- 89- Aziz H. Poonawalla, PhD Khader M. Hasan, PhD, Rakesh K. Gupta, MD, Chul W. Ahn, PhD Flavia Nelson, MD Jerry S. Wolinsky, MD Ponnada A. Narayana, PhD, Diffusion-Tensor MR Imaging of Cortical Lesions in Multiple Sclerosis *Radiology: Volume 246: Number 3—March 2008*
- 90- Quantitative diffusion weighted imaging measures in patients with multiple sclerosis, *Neuroimage* 36,2007,746-754

- 91- S.D. Roosendaala, J.J.G. Geurtsa, H. Vrenkena, H.E. Hulsta, K.S. Coverb, J.A. Castelijnsa, P.J.W. Pouwelsb and F. Barkhofa, Regional DTI differences in multiple sclerosis patient, *Neuroimage* 44,2009,1397-1403
- 92- Le Bihan D, Van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed* 2002; 32; 431- 434
- 93- Bozzali M, Cersignani M, Sormani MP, et al. Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of DTMRI. *AJNR* 2002; 23: 985-988
- 94- Dong Q, Welsh RC, Chenevert TL, et al. Clinical application of DTI. *J magn Reson Imaging* 2004; 20; 1995-2009.
- 95- Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47:707–17
- 96- Filippi M, Inglese M. Overview of diffusion-weighted magnetic resonance studies in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2001;186 (suppl 1):S37–43
- 97- Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, et al. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1999;52: 1626–32
- 98- Filippi M, Cercignani M, Inglese M, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56:304–11
- 99- . Droogan AG, Clark CA, Werring DJ, et al. Comparison of multiple sclerosis clinical subgroups using navigated spin echo diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Imaging* 1999;17:653–61
- 100- Roychowdhury S, Maldjian JA, Grossman RI. Multiple sclerosis: comparison of trace apparent diffusion coefficients with MR enhancement pattern of lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:869–74
- 101- Bammer R, Augustin M, Strasser-Fuchs S, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2000;44:583–91
- 102- Guo AC, MacFall JR, Provenzale JM. Multiple sclerosis: diffusion tensor MR imaging for evaluation of normal-appearing white matter. *Radiology* 2002;222:729–36

- 103- Miller DH, Albert PS, Barkhof F, et al. Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis: US National MS Society Task Force. *Ann Neurol* 1996;39:6–16
- 104- Wilson M, Morgan PS, Lin X, et al. Quantitative diffusion weighted magnetic resonance imaging, cerebral atrophy, and disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:318–22
- 105- Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CA, et al. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology* 2001;56:926–33
- 106- Filippi M, Iannucci G, Cercignani M, et al. A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging. *Arch Neurol* 2000;57:1017–21
- 107- Cercignani M, Bozzali M, Iannucci G, et al. Magnetization transfer ratio and mean diffusion of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:311–17
- 108- 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. *J Neurol Sci* 2002;195:103–09
- 109- Poonawalla AH, Hasan KM, Gupta RK, Ahn CW, Nelson F, Wolinsky JS, Narayana PA, Diffusion-Tensor MR Imaging of Cortical Lesions in Multiple Sclerosis: Initial Findings, *Radiology*. 2008 Mar;246(3):880-6.
- 110- J G Geurts J, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 841–51
- 111- Ranjan Dutta, PhD Bruce D. Trapp, PhD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology*, 2007;68 (3): 22– 31
- 112- K. T. M. Fernando, D. J. Tozer, K. A. Miszkil. Magnetization transfer histograms in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128, 2911–2925
- 113- Aslan M, Koçak M, Aslan A, Günel Ince D, Ağan K, Ekinçi G. Klinik İzol Sendromu Olguların Manyetizasyon Transfer, Difüzyon Ve Difüzyon Tensor Manyetik Rezonans Görüntülemeler İle Değerlendirilmesi. *Türkiye Radyoloji Bülteni*. 2009;10:551

- 114- Klaus Schmierer, Claudia A.M. Wheeler-Kingshott, Phil A. Boulby, Francesco Scaravilli. Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. *NeuroImage* 2007;(35): 467–477
- 115- Celia Oreja-Guevara, MD, Marco Rovaris, MD, Giuseppe Iannucci, MD, Paola Valsasina, PhD. Progressive Gray Matter Damage in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 2005;62: 578-584
- 116- A Achiron, Y Barak. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:443-446
- 117- Audoin B, Van Au Duong M, Ranjeva JP, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, et al. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2005;24(3): 216–28
- 118- C. Forn, A. Barros-Loscertales, J. Escudero, V. Belloch, S. Campos, M.A. Parcet, and C. A'vila. Cortical reorganization during PASAT task in MS patients with preserved working memory functions. *NeuroImage* 2006;31: 686 – 691
- 119- Stephen M. Rao. Cognitive Function in Patients with Multiple Sclerosis: Impairment and Treatment, *International Journal of MS Care* 2004;1: 9-22