



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**KLİNİK İZOLE SENDROM VE MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA
KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUKLARIN NÖROFİZYOLOJİK,
NÖROPSİKOLOJİK TESTLER VE NÖRORADYOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayçin YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2010



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**KLİNİK İZOLE SENDROM VE MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA
KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUKLARIN NÖROFİZYOLOJİK,
NÖROPSİKOLOJİK TESTLER VE NÖRORADYOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayçin YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

**Danışmanlar: Prof. Dr. Ömer Faruk TURAN
Prof. Dr. Mustafa BAKAR**

BURSA- 2010

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce özet	iv
Giriş	1
1. Multiple Skleroz	1
2. Klinik İzole Sendrom	8
3. Kognitif bozukluklar ve depresyon	9
4. Uyarılmış potansiyeller	13
5. Nöropsikolojik değerlendirme	15
6. Nöroradyoloji	16
7. Nöroradyoloji ve kognitif bozukluk	18
Gereç ve yöntem	20
Bulgular	27
Tartışma ve Sonuç	40
Kaynaklar	50
Ekler	58
Teşekkürler	66
Özgeçmiş	67

ÖZET

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniğinde Mc Donald's tanı kriterlerine göre 15 Klinik İzole Sendrom (KİS), 30 Multiple skleroz (MS) tanısı almış toplam 45 hasta(14 erkek, 31 kadın) alındı. MS'li olgular Relapsing Remiting (RRMS) ve Sekonder Progresif (SPMS) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Beck Depresyon Envanteri ile depresyon varlığı dışlandı. Tiroid fonksiyon testi ve vitamin B12 kan düzeyleri incelendi. Nörofizyoloji laboratuvarında aynı oturumda Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP), Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyel (BAEP), Olaya İlişkin Endojen Potansiyelleri (Görsel ve işitsel P300) yapıldı. Uzman Psikolog tarafından PASAT, vizüospasyal test, sözel hafıza testi, sembol sayı modalariteleri, Hayvan KAS testi, RAVEN, STROOP ve Benedict testi uygulandı. Tüm hastaların kranial MR görüntülemelerinde T1, T2 ve serebellar lezyon yükü, serebral ve korpus kallozum atrofisi, kontrast madde tutulum bilgileri değerlendirildi.

Gruplar arasında VEP, BAEP, Görsel ve İşitsel P300 arasında farklılık saptanmadı. Nöropsikolojik testlerin gruplar arası karşılaştırmasında ise MMSE, PASAT, STROOP, Sembol sayı modalariteleri, RAVEN, FAMS, Benedict, Hayvan KAS toplam, sözel hafıza testlerinde anlamlı farklılık mevcuttu. Hastaların Kranial MR'larında 3. Ventrikül genişliği, Korpus kallozum indeksi ve alanı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Optik nörit öyküsü olsun yada olmasın hastalığın erken dönemlerinde vizüospasyal işlevlerde bozukluk tespit edildi. RRMS hasta grubunda serebellar lezyon yükü ile STROOP ve sözel akıcılık test performansları ile anlamlı korelasyon bulundu. KİS hastalarında PASAT ve RAVEN testi ile işitsel P300 latansı arasında pozitif korelasyon saptanırken RRMS ve SPMS grubunda bu ilişki gösterilemedi.

Nöropsikolojik testler hasta asemptomatik evrede iken kognitif fonksiyon bozukluğunun saptanmasında önemli yardımcı tanı yöntemlerindedir. Özellikle erken dönem MS hastalarının kognitif fonksiyon

bozukluğunun objektif olarak takibinde işitsel P300 kullanılabilir. Çalışmamızda MR daki nöroinflamasyon, nörodejenerasyon, atrofi ölçümleri ile uyarılmış potansiyel ve kognitif testler ilişkilendirilerek literatüre katkı sağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Multiple skleroz, klinik izole sendrom, kognitif disfonksiyon, görsel ve işitsel P300.

SUMMARY

Evaluation of Cognitive Deficits with Neurophysiological, Neuropsychiatric and Neuroradiological Measures in Patients with Clinical Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis

A total number of 45 patients (14 male, 31 female) i.e., 15 with Clinical Isolated Syndrome and 30 with Multiple Sclerosis according to diagnostic criteria of Mc Donald's in Uludag University School of Medicine Polyclinics were enrolled into this study. Depression was excluded in all patients, based on Beck's Depression Questionnaire. Thyroid function tests and Vitamin B12 were evaluated in all patients. All patients were evaluated with Visual Evoked Potentials (VEP), Brainstem Evoked Potentials (BAEP) and Event related potentials with visual and auditory stimuli (Visual and Auditory P300) in neurophysiology laboratory. A psychologist applied PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test), visuospatial test, verbal memory, Symbol Digit Modalities Test, Animal KAS test, RAVEN (Raven's standard Progressive Matrices), STROOP (Stroop Colour Word interference test) and Benedict tests to all participants in the study. MRI was evaluated based on the T1, T2, cerebellar lesion load, atrophy in cerebellum and corpus callosum and contrast enhancement parameters.

VEP; BAEP; visual and auditory P300 did not reveal any difference among patient groups and controls. There were significant differences for MMSE, PASAT, STROOP, Symbol digit modalities, FAMS, Benedict, animal KAS, verbal memory RAVEN. Width of 3rd ventricle, index of corpus callosum and area of corpus callosum revealed significant differences among patient groups. Visuospatial functions were deteriorated in early phases regardless of the existence or absence of optic neuritis in patients' history. Cerebellar lesion load was correlated with STROOP and verbal fluency test performances in RRMS patients. Also, PASAT and RAVEN were positively

correlated with auditory P300 latency in CIS patients, where as this was not shown in RRMS and SPMS groups.

Neuropsychiatric tests are important additional procedures for diagnosis of cognitive deficiency in patients within asymptomatic stage. We consider that P300 could be valuable in objective tracking of the cognitive deficit of early stage MS patients. We put addition to the literature based on the correlations of neuroinflammation, neurodegeneration, atrophy measurements in MRI and cognitive function tests.

Key words: Multiple sclerosis, clinical isolated syndrome, cognitive dysfunction, visual and auditory P300.

GİRİŞ

1. Multipl Skleroz

MS merkezi sinir sisteminin (MSS); inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliosis ile karakterize ak maddenin ön planda olduğu, korteks ve derin gri maddeyi etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik bir hastalıktır (1). MS'in etiyolojisi henüz net olarak bilinmemekle birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar, birçok farklı immün mekanizmanın demiyelinazasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açacağı gösterilmiştir (2).

MS'a ait klinik ve patolojik tanımlama ilk kez 1868 yılında Charcot tarafından yapılmıştır (3). 1933 yılında Thomas River MS'in bir hayvan modeli olan deneysel alerjik ensefalomyeliti (DAE) geliştirmiştir (4). 1948 yılında Evlin Kabat MS hastalarının BOS'larında oligoklonal imünglobulinlerin arttığını göstererek hastalığın inflamatuvar yönüne dikkat çekmiştir (5).

MS genç erişkinlerde en sık nörolojik özürülük nedenidir ve görülme sıklığı coğrafi konuma göre 5-200/100.000 olduğu düşünülmektedir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde başlangıç yaşı 20 ile 40 arasındadır. Çeşitli prevalans çalışmalarında kadın/erkek oranı 2-3/1 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde MS prevalansı ve insidansı net olarak bilinmemektedir, ancak Edirne'de büyükşehir merkezli yapılan bir epidemiyolojik çalışmada MS prevalansı 100.000'de 34 olarak, Maltepe'de ise 100.000'de 101 olarak bulunmuştur (6). MS'a sıcak bölgelerde çok daha az rastlanmaktadır. Ekvator kuşağında hemen hemen hiç görülmeyen ya da çok düşük oranlarda karşılaşılan MS hem kuzey, hem de güney yarım kürede kutuplara yaklaştıkça giderek artış göstermektedir (6, 7). Aynı coğrafyada yaşayan ancak ırk ve etnik farklılıkları olan topluluklarda çarpıcı prevalans farklılıkları bildirilmekte; beyaz ırkta daha fazla görüldüğü vurgulanmaktadır (8). Prevalansın farklı coğrafi bölgelerdeki değişkenliği, çalışmaların göçmenler üzerinde odaklanmasına neden olmuştur. Bu çalışmalar, genetik faktörler

sabitken, çevresel faktörlerin, MS riskine etkilerini göstermektedir. Bunun yanında göç yaşının da önemi vurgulanmaktadır. Yüksek riskli bölgelerde doğan bireyler 15 yaşından önce düşük riskli bölgelere göç eder ve buralarda yerleşirlerse, MS gelişimi açısından taşıdıkları risk azalmaktadır. Tersine, 15 yaşından önce yüksek riskli bir bölgeye göç ederlerse MS gelişme riskleri artar.

Araştırmacılar viral, bakteriyel infeksiyonlar, çevresel toksinler, güneş ışığına maruz kalma, ısı ve nem değişiklikleri ve beslenme alışkanlıklarının MS gelişiminde etkili olabileceğini veya şiddetini artırabileceğini düşünmektedirler. Ancak bugüne kadar MS'in nedeni olarak özgül bir çevresel neden ortaya konamamıştır.

MS'in genetik özellikleri gerek hastalık sürecini anlamada, gerekse hastalığın erken tanısını ve risk gruplarını saptamada önemlidir. Birden fazla MS'linin bulunduğu ailelerde etkilenmemiş aile bireyleri genel nüfustaki MS olmayan bireylerle karşılaştırıldığında riskleri fazladır (%1-4). Genel nüfusta MS gelişme riski yaklaşık %0.015'tir. Ailesel sıklık ve dağılım birçok genin genetik yatkınlığına katkıda bulunduğunu gösterir. İkiz çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde %26 konkordans saptanırken çift yumurta ikizlerinde bu oran %2,4'tür (9). HLA bölgesinin önemi doğrulanmış fakat MS için spesifik bir genetik bölge saptaması mümkün olmamıştır. MS poligenik bir hastalıktır. MS'te sıklıkla HLADR2, DR3, B7, A3, DR15, DQ6, DW2 birlikteliği görülür (9).

MS lezyonunu oluşturan nöroinflamatuvar reaksiyonu tetikleyen faktör ya da faktörler halen tartışma konusudur. MS'te CD4 T hücrelerinin SSS içinde inflamasyonla sonlanan immun cevabın düzenlenmesi ve sürdürülmesinde temel rolü oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca CD4 T hücrelerinin bir grubu olan CD4 T regülatuar (Treg) hücreler, inflamasyonun önlenmesi ve azaltılmasında önemli bir role sahiptir. T reg hücreler; CD25 ve foxp3 transkripsiyon faktörü eksprese eden hücrelerdir. DAE'de hem lenfoid organlar hemde inflamasyonlu MSS de rol aldıklarını göstermiştir (10). CD4 T hücreleri pro ve antiinflamatuvar cevaplar arasındaki dengeyi sağlamaktan sorumlu hücrelerdir. Bu denge herhangi bir immun karışıklıkta kolayca

bozulabilirler (11). Ancak MS'de ne kanda ne de BOS'ta kantitatif bir defekt gösterilememiştir (12). MS'in T hücreli otoimmün bir hastalık olmasına rağmen, T hücrelerinin nasıl reaktif olduğu ve inflamasyonun zaman içinde niçin tekrar ettiği hala bilinmemektedir (13). DAE modellerinde, CD8 T hücrelerinin hastalığın şiddeti ve patolojisi üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir (14). CD8 T hücrelerinin sayısı MS'li hastaların beyin dokusunda CD4 T hücrelerinden yüksek bulunmuştur. CD8 T hücreleri ve makrofajların sayısının, MS lezyonlarında aksonal hasarın yoğunluğu ile korrelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (15).

Humoral immüitenin MS patogenezindeki rolüne dair bulgular vurgulanmaktadır. MS'li hastaların MSS dokusunda ve BOS'larında B hücreleri, plazma hücreleri antikorlar ve immünglobinlerin varlığı bilinmektedir (16). İntratekal oligoklonal immünglobulinler MS'li hastaların %80'nından fazlasında saptanmaktadır (17). B hücrelerinin antijeni yakalama ve T hücre sunumu, sitokin sentezi, antikor salgılanması, demiyelinizasyon, doku hasarı ve remiyelinizasyon üzerinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir (18).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda MS'li hastaların meningeal dokusunda ektojik lenfoid folliküller ve psödogerminal merkezlerin varlığı ortaya konmuştur (19). Bu yapıların proliferen CD20 B hücreleri, T hücreleri, plazma hücreleri, dendritik hücreler içerdikleri saptanmıştır. Ektojik folliküllerin öncelikle serebral sulkuslardaki subaraknoid alanlarda lokalize olduğu ve kortikal patoloji ve agresif klinik seyirle ilişkili olduğu bildirilmiştir (20).

Edinilmiş bir enfeksiyonun MS patogenezinde rol oynamasını sağlayan diğer mekanizmalar arasında moleküler taklit yanıtları, EBV ile infekte olmuş B lenfositlerde görüldüğü gibi sistemik immün yanıtın özelliklerinde bozulma ve glial hücrelerin immün özelliklerinin değişmesi sayılabilir. MS'te EBV enfeksiyonunun otoimmüniteyi tetiklediği yönünde düşünceler mevcuttur, fakat %90 oranında EBV pozitifliği olduğu bir ortamda bunu söylemek doğru değildir. EBV'ye karşı BOS'ta yapılan reaktivite çalışmalarında MS'li ve sağlıklı kontrol gruplarında fark bulunamamıştır (21). Ayrıca MS lezyonlarında Herpes virus 6 ve retro viruslerin saptanması

merkezi sinir sisteminin persistan viral infeksiyonuna bağlı gelişen inflamasyonun rolü olabileceğini düşündürmektedir. HHV 6 da MS'te otoimmüniteyi başlattığı öne sürülmüştür. Fakat BOS'ta HHV6 antikoru tespit edilememiştir (21). MS lezyonlarında görülen inflamatuvar yanıtın hastalığın patogenezinin temelini mi oluşturduğu yoksa hastalık sürecine sekonder mi geliştiği tartışılmaktadır.

İnflamatuvar mekanizmaların rolü kadar mitokondria disfonksiyonunun nitrikoksit, kalsiyum ve serbest radikallerin rolü üzerinde de durulmaktadır (22). Akson yıkımının MS seyrinde gelişen klinik özürllükte rol oynadığı gösterilmiş olup bu veriler ışığında aksonal korumaya ve aksonal yıkımı durdurmaya yönelik tedaviler yeni ilgi alanları haline gelmiştir. Aksonal kaybın yanı sıra radyolojik olarak normal görünümlü ak maddede (NGAM) de hastalık sürecini aktif olduğu gösterilmiştir. NGAM; diffüz T hücre infiltrasyonu, gliosis, mikroglial aktivasyon, diffüz aksonal kayıp ve sinir hücre dejenerasyonu ile karakterizedir (11).

Multipl skleroz tanısı için inflamatuvar, demiyelinizan sürecin zamanda ve mekânda yayılımını göstermek gereklidir. MS hastalığında beyin ve spinal kordda ortaya çıkan inflamatuvar plaklar multifokal nörolojik defesitlerle kendilerini gösterirler. Plaklar karakteristik olarak multipl sayıda ve değişik yaşlardadır. Başlangıç şikâyetleri sıklıkla güçsüzlük, duyu kayıpları, uyuşma, çift görme, yürüme güçlüğü, sfinkter disfonksiyonu, körlük ve demansa kadar giden tablolar ortaya çıkabilir (3).

Yakın zamana kadar "beyaz cevher" hastalığı olarak kabul edilen MS'in artık gri cevheri de etkilediği, hastalığın erken dönemlerinden itibaren miyelin yanında nöronların ve merkezi sinir sisteminin diğer yapılarının da değişik derecelerde tutulduğu bilinmektedir. MS'in tek bir hastalık mı yoksa bir hastalıklar grubu mu olduğu anlayışı giderek ön plana çıkmış ve bu bağlamda "MS Spektrumu" kavramı daha çok tartışılmaya başlanmıştır (23). Bu spektrum içinde kabul edilen "Akut dissemine ensefalomyelit - ADEM", "Nöromiyelitis optika - NMO" gibi klinik tabloların farklı hastalıklar olabileceği öne sürülmektedir.

MS'in doğal gidişu oldukça geniş bir yelpazededir. MS seyri ve prognozu bireyler arasında son derece değışiklik gösterir. 1996 yılında Lublin ve Reingold çalışmalarında (24) hastalık seyrini dört alt grupta incelemiş ve bu alt grupları ayrıntılı olarak tanımlamışlardır. Günümüzde halen hastalık klinik seyir alt gruplandırmasında Lublin ve Reingold'un çalışması temel alınmaktadır. Bu 4 alt gruplar şunlardır:

1-Relapsing Remitting MS (RRMS): Atak ve remisyon dönemleriyle giden MS olgularını kapsar. Ataklardan kalan sekellerin birikimi ile özürölülük ilerleyebilir, ancak ataklar haricinde özürölülükte bir ilerleme söz konusu değildir. Ataklar 24 saati aşan, sıklıkla günler, haftalar süren ve tam ya da kısmi iyileşme ile sonuçlanan akut ya da subakut başlangıçlı bir ya da birden fazla nörolojik işlev kaybının görüldüğü epizodlardır. Birbirini izleyen ataklar arasında en az bir ay süre geçmelidir. MS hastalarının yaklaşık %80 i RRMS olgularıdır (24).

2-Primer progresif MS (PPMS): Başlangıçtan itibaren özürölülüğün ilerleyici seyir gösterdiği MS olgularını kapsar. MS olgularının yaklaşık %15'i progresif başlangıçlıdır, bunların 1/3'ünde seyir sırasında 1 ya da daha fazla klinik atak gözlenmektedir. Dolayısıyla MS grubunun sadece %10'u kesin PPMS tanısını içermektedir (25). Atak geçirmenin prognoz üzerine bir etkisi yoktur(26). Hastalık tipik olarak sinsi başlangıçlıdır ve tedricen ilerler; bazen platolar ya da geçici hafif iyileşme dönemleri görülebilir (25).

PPMS hastalarında hastalık başlangıç yaşı tipik olarak daha ileridir ve kadın erkek oranı yaklaşık olarak eşittir. PPMS en sık pramidal disfonksiyonun geliştiğı bir tablodur. PPMS'te en sık gözlenen klinik sendrom da kronik progresif miyelopatidir. Sfinkter problemler ve seksüel disfonksiyon daha belirgindir. Özürölülük 8-12 yıl içerisinde ilerleyerek kişiyi giderek daha bağımlı hale getirir. Bu sürenin sonunda göreceli bir stabilizasyon evresinden söz edilebilir. Diğer MS formlarına kıyasla MR incelemelerinde lezyon yükü daha azdır.

PPMS'in aslında başlangıçtaki relapsing remitting formun olmadığı Sekonder Progresif MS olduğu görüşü vardır. Başlangıçtaki atakların sessiz ve dikkate alınmadığı bu sebepten semptomların geç başladığını

savunmaktadırlar (27). Son yıllarda tek atak progresif hastaları PPMS grubunun alt grubu olarak incelenmeye başlamıştır (28).

3-Relapsing Progresif MS (RPMS): Olguların son derece az bir kısmı arada düzelmeler olmadan ataklarla beraber kronik ilerleyici seyir gösterir ve ataklı progresif MS olarak adlandırılır. Hastalar tıpkı RRMS hastaları gibi ataklar ile karakterizedir ancak RPMS hastalarında ataklar sonrasında düzelmeler görülmez ve başlangıçtan itibaren ataklar arasında progresyon vardır. Bu tür gidiş aslında SPMS ve PPMS profilinin değişik versiyonu olarak değerlendirilebilmektedir (24). Başlangıçtan itibaren progresif seyirinden dolayı PPMS'in alt grubu olduğu düşünülmektedir (28).

4-Sekonder progresif MS(SPMS): Zaman içerisinde (10-19 yıl) RRMS olgularının yaklaşık %50-60'ı zaman içinde klinik tablonun tedrici kötüleşme gösterdiği sekonder progresif MS dönüşüm gösterir. Sekonder progresif faza geçiş sıklıkla tedrici bir süreçtir. Bu aşamadaki hastalar için transisyonel MS terimi kullanılmaktadır. SPMS seyri sırasında hastalarda ataklar olabilir ya da olmayabilir ancak klinik tabloda progresif kötüleşme oluşur (24).

Hastalık süreci içerisinde klinik ve/veya radyolojik olarak hastalığın ilerlediğini ya da stabil seyrettiğini vurgulamak için aktif ya da inaktif terimleri kullanılabilir. Aktif MS'te hastalık sürecinin klinik ya da radyolojik olarak devam ettiği gözlenir. İnaktif MS'te ise klinik ve radyolojik olarak sessizlik söz konusudur (29).

Pek çok kısıtlılığa rağmen MS uzmanları tarafından özürülük düzeyinin gerek klinik gerekse izlemde popüler olarak kullanılan ölçek Kurtzke tarafından geliştirilmiştir. Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) MS hastalarında nörolojik tabloyu değerlendirmek için kullanılan özürülük skalasıdır (Ek-1). Bu 10 puanlık bir skaladır ve genellikle 3 ve 3'ün altı puan alan hastalar minimal özürülük sahibi olarak kabul edilirler. EDSS 6'da yürümek için tek yanlı desteğe, 6.5'ta iki yanlı desteğe gereksinim gösterirler, 7'de ise tekerlekli sandalyeye bağımlıdırlar. EDSS 10 MS'e bağlı ölümdür (30).

Hastalığın seyrine göre benign ve malign terimleri de kullanılmaktadır. Benign varyantta az sayıda atak söz konusudur. Ataklar arasında uzun süreli stabil dönemleri vardır. Olgular yıllar boyunca çok az özürülük geliştirirler. Tanımlamalar değişken olmakla birlikte benign MS ilk 15 yıl içerisinde EDSS skoru 3 ve altında olan vakalar için kullanılan bir terimdir. Aslında benign MS sonuçta retrospektif bir tanıdır. Prognozu öngörmede çeşitli ipuçlarından yararlanılsa bile yeni tanı alan bir hastada hastalığın benign seyredeceği iddia edilemez, sadece öngörülebilir. Akut, polisemptomatik başlangıçlı hızla ciddi özürülük düzeyine ulaşan olgularda malign MS terimi kullanılabilir (8).

Tipik bir MS olgusunda ilk atak tamamen ya da tama yakın düzelmeye gösterir ve sonraki atağa kadar sessiz seyreder. Sonraki atağın zamanı hastalar arasında değişiklik gösterir. Tipik ataklar saatler, günler içerisinde gelişme gösterirler. Semptomlar bir hafta içinde kaybolabileceği gibi düzelmeleri ayları da bulabilir. Klinik atakların en iyi radyolojik karşılığı olarak kabul edilen MR'da kontrast tutulumu atak sonrasında 4-6 hafta kadar devam etmektedir (29).

RRMS'te ortalama başlangıç yaşı 25-32.5'tir. Olguların %70'inde başlangıç yaşı 20 ila 40 yaş arasında iken %10'u daha erken, %20'si daha geç yaşlarda başlangıç gösterir. RRMS olgularındaki başlangıç yaşı PPMS olgularına göre daha düşüktür. PPMS olgularında başlangıç yaşı daha ileri yaşlardadır. PPMS'te kadın baskınlığı, RRMS'teki kadar belirgin değildir (29).

Optik nörit, beyin sapı tutulumuna bağlı şikayetler ve duysal şikayetler erken yaştan başlayan MS olgularında daha yüksek oranlarda iken, motor semptom başlangıçları daha geç yaşlarda başlayan MS olgularında ön plandadır (29).

Erken başlangıç, kadın cinsiyeti, optik nörit veya duysal semptomlarla prezentasyon, atak sonrasında minimal özürülük kalması ve ataklar arasında uzun süreli stabil görülmesi iyi seyir ile ilişkilidir. Aksine erkek hasta, progresif başlangıç, başlangıç semptomu motor, serebeller, sfinkter oluşum, başlangıç yaşının ileri oluşu, ilk 5 yıldaki özürülük skorunun fazla oluşu, EDSS 3'e kısa geliş kötü prognoz belirtileridir. MR'da beyaz

cevher atrofisi, hipointens lezyon sayısı, erken dönemde lezyon yükü prognoz tayininde kullanılmaya başlamıştır.

2. Klinik İzole Sendromlar

MS'in ilk atağı veya idiyopatik olarak görülebilen merkezi sinir sistemindeki tek yada bir çok bölgeyi etkileyen, en az 24 saat süren demiyelinizan sendromlara klinik izole sendromlar adı verilir (KİS). Tipik örnekler olarak optik nörit, transvers miyelit veya beyin sapı sendromlarıdır. Bu grup olgularda hastalık MS'in habercisi olabileceği gibi monofazik de kalabilir. MR ve BOS bulguları normal ise MS gelişme riski düşüktür. İsveç'te yapılan optik nörit atağı geçiren hastaların 15 yıllık takipte MS gelişme riski %40 olarak saptanmıştır. BOS'ta pozitif bulgu saptananlar risk%49 iken BOS negatif saptananlarda risk %23 idi. Tekrarlayan ON atakları MS gelişme riskini arttırmış olduğu bulundu (31).

KİS hastalarının MS'e dönüşüm riskini belirlemek amaçlı hastaların klinik ve MR bulgularına göre 2008 yılında Miller Konsensus raporu hazırlandı. Ancak incelenen MR parametrelerinin hiç biri takipte klinik olarak kesin MS tanısı alacakları tahmin edememektedir (32). MS hastalarının %85'i KİS ile başvurmaktadır (33).

CHAMPS (The Controlled High Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study), ETOMS (Early Treatment of MS) ve ONTT (Kuzey Amerika Optik Nörit Çalışması) çalışmalarında ikinci atak geçirme oranları sırasıyla %38, %45 ve %17 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda başlama biçimi multifokal olanların MS'e dönüşüm riskinin fazla olduğu bulunmuştur. İnterferon beta1-a ve 1-b tedavilerinin KİS olgularında klinik kesin MS'e dönüşüm etkileri incelenmiş ve yüksek riskli KİS olgularında erken dönemde koruyucu tedavi başlanması gündeme gelmiştir (34-35).

3. Kognitif Bozukluklar ve Depresyon

1980'lerden bu yana yapılan araştırmalar kognitif bozukluğun MS de sık olduğunu göstermektedir. MS de hastalığın hem erken döneminde hem de geç döneminde kognitif bozukluğun prevalansı %43-70 olarak bildirilmektedir (36). MS dikkat, bilgilerin düzenlenmesi yeteneği, problem çözme, eksekütif fonksiyonlar, işlem hızı ve uzun dönem hafıza gibi kognitif fonksiyonları olumsuz olarak etkilemektedir (37). Benedict ve ark. (36) tarafından yapılan çalışmada işlem hızı, görsel öğrenme ve hafıza MS de en çok etkilenen kognitif fonksiyonlar olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla %51.9, %54.3). MS'de sık etkilenmeyen kognitif fonksiyonlar basit dikkat (r sayıları tekrarlama) ve basit sözel yeteneklerdir (r sözcük isimlendirme ve anlama). Bu nöropsikolojik paternden özellikle subkortikal lezyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir (38). MS hastalarında genel zekanın etkilenmediği gösterilmiş olsa da zeka düzeyinde hafif ancak anlamlı düşüş olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (39). Belirgin demans MS de nadirdir (40). Kognitif performansın sakatlık durumu ile korelasyonu zayıftır. alışmalar nörolojik hastalığı olan birçok hastada emosyonel semptomlarla kognitif fonksiyonlar arasında bağlantı olduğunu göstermektedir (40).

Uzun süreli hafıza yeni bilgileri öğrenebilmek için daha önceki bilgileri geri çağırma yeteneğidir. Uzun süreli hafıza MS de en çok etkilenen kognitif fonksiyonlardan biridir ve hastaların %40-65 inde gözlenir (41). Yapılan ilk çalışmalar uzun süreli hafıza defisitinin asıl nedeninin uzun süreli saklanan bilgilere erişimde zorlanma olduğunu desteklerken son dönemde yürütülen çalışmalar primer hafıza sorununun bilgi öğrenimine başlamada olduğunu göstermektedir (42). MS'li hastalar belirli öğrenme kriterine ulaşabilmek için bilginin daha fazla tekrarlanmasına gereksinim duymaktadırlar. Ancak bilgi bir kez kazanıldığında, geri çağırma ve tanımlama yetenekleri sağlıklı kontrollerle benzer olmaktadır. Yeni bilgi edinmedeki bu defisit hastaların karar verme yeteneklerini zayıflatmaktadır ve prospektif hafıza yeteneklerini de etkiliyor görünmektedir. MS de işlem hızının yavaşlaması, karışıklığa yatkınlık (r önemsiz, konu dışı uyaranları önemsememekte zorluk) yönetim

disfonksiyonu, algısal defisitler gibi öğrenme yeteneğini zayıflatan birçok faktör bulunmaktadır (43).

Bilginin işleme yeteneği bilginin beyinde kısa bir zaman periyodu içinde korunması ve manipüle edilebilmesi yeteneğini yansıtır. Bu bilginin işlenmesi için geçen zamanada işleme hızı denir. İşleme hızının azalması MS de en sık gözlenen kognitif defisittir. İşleme hızı testleri uzun süreli kognitif zayıflığı belirlemek için kullanılmaktadır. Hastanın takibi sırasında işleme hızındaki belirgin düşüş yıllar sonra farkedilmektedir. Hafıza bozukluğunun derecesi işleme hızındaki düşüşle pozitif olarak ilişkili bulunmuş (44). Kamlar ve ark. (45) tarafından yapılan çalışmada işleme hızının, yönetim fonksiyonu ve performans testini yansıttığı tespit edilmiştir.

Çalışma hafızası işlevsel olarak dikkat, konsantrasyon ve kısa dönem belleğin bir kombinasyonu sayılabilir. Bu bellek türü sayesinde öğrendiğimizi ya da aklımıza geleni geçmiş deneyimlerimiz eşliğinde sorgulayarak bu bilginin zihnimizdeki kullanım süresini ayarlayabiliriz. Özellikle prefrontal lobun bazal gangliyon ve posterior kortikal alanlarla kordinasyonu sayesinde olur. Çalışma hafızası bozukluklarının kesişme noktasında dikkat bozukluğu yapan hastalıklar yer almaktadır. Çalışan bellekte kişi hatırladığı materyalin farkındadır. Yani açık ve deklaratifdir. MS dışında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, frontotemporal demans, Lewy Body demansı, şizofreni, ilaç yan etkisi, vasküler demans, normal yaşlanma ve Alzheimer hastalığı sayılabilir. Çalışma hafızası ve işleme hızı defisitleri MS hastalarında birbirlerini etkilerler. Çalışma hafızası gereksinimi arttıkça hem çalışma hafızası hem de işleme hızındaki defisitler daha belirginleşir. Çalışma hafızası bozuklukları MS hastalarında erken dönemlerde tespit edilebilmektedir. Son dönemde yürütülen geniş katımlı çalışmaların sonuçları MS li özellikle de SPMS hastalarda işleme hızı defisitinin çalışma hafızası defisitinden daha sık olduğunu gösterilmiştir (46).

PASAT testi (adımlı işitsel ardışık işitme testleri), işleme hızı gereksinimi ile birlikte çalışma hafızasını ölçen bir testtir. %74 sensitiviteye ve %65 spesifiteye sahiptir (47). Dikkat performansı işleme hızı ve çalışma hafızası ile ilişkilidir. Tipik olarak temel dikkat işlevleri (ör rakamların

tekrarlanması) MS hastalarında etkilenmez. Dikkatin sürekliliğinde bozukluk gözlemlenebilir ve bölünmüş dikkatte spesifik kayıplar gözlenir (ör hastadan birçok işlevi aynı anda yapması istendiğinde).

Eksekütif fonksiyonlar amaca yönelik kompleks davranış ve çevresel değişimlere adaptasyon gerektiren kognitif yetenekleri yansıtır. Plan yapma, sonuçları tahmin etme, olanakları uygun bir şekilde yönetme-yönlendirme gibi fonksiyonlar buna dâhildir. MS hastalarında hafıza ve bilgi işlevi yeterliliğindeki defisitler kadar sık olmasa da yönetim fonksiyonlarında defisitler gözlemlenebilir (ör: soyut ve kavramsal mantık, akıcılık, planlama ve organizasyon). Drew ve ark. (48) MS hastalarının %17 sinde yönetim fonksiyonlarında zorlanma olduğunu bildirmişlerdir. Eksekütif fonksiyonların değerlendirilmesinde günlük pratikte akıcılık testi kullanılmaktadır. Bu testte sınırlı koşullarda kelimelerin spontan üretimi değerlendirilir (Hayvan KAS testi). Henry ve ark. (49) MS hastalarında hem fonetik hem de semantik akıcılıkta defisit geliştiğini belirtmiş, akıcılık düzeylerinin MS de nörolojik bozukluğun değerlendirilmesinde duyarlı bir ölçüm olduğunu dikkate çekmişlerdir. Benzer şekilde perseverasyon bozuklukları MS'de görülebilmektedir.

Vizüospasyal fonksiyonlar sadece görsel uyarıları tanımadan ibaret değildir, uyarının karakteristiklerini de tam olarak algılayabilme kabiliyetidir. Bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır. MS'li hastalarının yaklaşık dörtte birinde vizüospasyal fonksiyonlar ile ilgili defisit gözlenmektedir. MS'de primer görsel işlevlerdeki güçlükler görsel algılama işlevlerini olumsuz olarak etkileyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca oluşan bu durum kognitif görevlerdeki zorluklara katkıda bulunabilmektedir (50).

Depresyon MS'de siktir, kognitif ve non-kognitif aktiviteleri etkilediği düşünülmektedir. Depresyonun MS hastalarında nöropsikolojik fonksiyonlarla ilişkisini gösteren birçok çalışma olmasına rağmen depresyon ve kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki net değildir (51). Depresyon MS hastalarında çalışma belleği, işleme hızı, öğrenme ve bellek fonksiyonları, yönetsel fonksiyonlar ve soyut düşüncenin dahil olduğu kognitif fonksiyonları birçok açıdan etkilemektedir. MS hastalarında depresyonda düzelleme nöropsikolojik

iyileşmeye neden olmaktadır. MS hastalarının %60 kadarında depresyon bulunmaktadır. MS hastalarında depresyonun yıllık prevalansı %20 civarındadır. Bu oran diğer nörolojik hastalıklardan yüksek olduğu gibi toplumdaki depresyon oranından da bir kaç kat yüksektir. MS'te depresyon aile öyküsü ile birlikte değildir ve nörolojik semptomlardan önce başlaması beklenmez. Bu konuda sosyal stresörler, yetersiz aile ve toplum desteği gibi birçok karıştırıcı durum vardır (52).

MS hastalarında ilaçların etkileri, fiziksel disabilite, kognitif defisitler, yorgunluk, hastalık süresi gibi nedenlerle depresyonun kaynağını ilişkilendirmeye yönelik çabalar başarılı olamamıştır. Lezyonları ağırlıklı olarak omurilikte olan MS hastalarında depresyon lezyonları beyinde olan hastalara göre daha az sıklıkta gözlenmektedir (53). Beynin bazı bölgelerindeki demyelinizasyonun depresyonla daha fazla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sabatini ve ark. (54) kortikal ve subkortikal bölgeler arasındaki diskonneksiyonun limbik sistem fonksiyonları için önemli olduğunu ve MS de depresyonla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Bakshi ve ark. (55) frontal ve pariyetal beyaz maddedeki lezyonların (nörolojik disabileden bağımsız olarak) neden olduğu kortikal-subkortikal diskonneksiyonun MS hastalarında depresyonla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Yine çalışmalarda depresyonu olan MS hastalarında temporal bölge lezyonlarının depresyonu olmayan MS hastalarına göre belirgin olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir (56). Lezyon yerleşimindeki farklılıklardan başka, immunolojik markerların da özellikle T4+ helper hücre sayısında artış MS de depresyonla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (57). Lezyona bağlı gelişen organik depresyon dışında tedavide kullanılan immünmodülatör ilaçlara bağlıda depresyon gelişebileceği düşünülmektedir. Kortikosteroidler de önce hiperaktivite ve öforiye yol açıp sonra depresif bir dönemin gelişmesine yol açmaktadırlar.

Depresyon hem morbiditeyi hemde intihar riskini belirgin olarak arttırmaktadır. Erkek cinsiyet ve hastalığın 30 yaş altında başlaması intihar için daha büyük risk oluşturmaktadır. Batı kaynaklarında MS'li bireyler arasında intihar oranının normal popülasyonun 2-7 katı olduğu

bildirilmektedir. Ülkemizde bu konuda sağlıklı istatistikler olmamakla birlikte MS gruplarında depresyonun sık bir bozukluk olduğu genel kabul gören bir gözlemdir.

4. Uyarılmış Potansiyeller

Kısa duysal uyarılara yanıt olarak merkezi sinir sisteminin yarattığı elektriksel potansiyellerdir. İlk kez Caston tarafından 1875 yılında tanımlanmış, 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Elektrofizyolojik incelemeler; bireylerin sistem bazında fonksiyonlarını değerlendirmeye imkan verir ve lezyonların doğasını gösterir. Lezyonların mekanda dağılımını göstermekte yardımcı olabileceği gibi, subjektif yakınmaların dokümanite edilmesini de sağlar (Ek-2). Tanı kriterlerine göre MR ve OKB pozitif olması halinde elektrofizyolojik incelemelerin yapılması zorunlu değildir.

Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP): Bir gözün görme alanına verilen uyarının oksipital korteks üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Uyarı değişen, dama taşı şeklindeki siyah-beyaz karelerden oluşur. Uyum göstermeyenlerde ve çocuklarda flaş uyarıda verilebilir. Dama taşı uyarımı ile negatif iki dalga (N70, N135) ve pozitif (P100) dalga potansiyeli gözlenir. Dalgaların latans ve amplitüdü yaş ve cinsiyete göre değiştiği için her laboratuvarın kendi normal değerlerini oluşturması önerilir (58). Demiyelinizasyon durumlarında konfigürasyon çok fazla etkilenmez iken latans belirgin olarak uzar. Aksonal bir lezyonda ise latans etkilenmez iken amplitüdde ciddi düşme saptanır. Pratik olarak iki taraf amplitüdü oranlanır. VEP patoloji için duyarlı olmakla birlikte özgül değildir (59). MS'de görme yollarının en sıklıkla etkilenen parçası prekizamatik yollar yani optik sinirler özellikle maküler liflerdir. Kesin MS'li hastalarda %83-97, olası MS'li hastalarda %20-100 arasında değişen VEP anormallikleri saptanmıştır (60).

İşitsel Uyarılmış Potansiyel (BAEP): Bir kulağa işitsel uyarı verilmesinin ardından temporal korteks üzerinden yanıtın kayıtlanması esasına dayanır. Uyarı incelenen kulakta 0,1 ms süreli kare dalga

şeklindeki klik uyarıdır. Diğer kulağa ise eş zamanlı “ beyaz gürültü” denen maskeleyen uyarısı verilir. Beyin sapı işitsel potansiyelleri temel olarak 10 ms’lik bir kayıtlamada 6-7 dalgadan oluşur. Bu dalgalardan 5’i günlük pratikteki değerlendirmelerde en çok üzerinde durulandır. İlk iki dalga beyin sapı öncesi kohlea ve kohlear sinir potansiyeli olarak bilinir. 3,4 ve 5. dalgalar beyin sapı yapılarından kohlear nükleuslar, korpus trapezideum, kollikulus inferior, süperior olivar nükleus ve lateral lemniskus aracılı yolun değerlendirmesini sağlar (61). BAEP’teki anormallikler temel olarak biçim, latans ve amplitüd değişikliklerine göre değerlendirilir. BAEP duyarlı bir yöntem olmakla beraber özgül değildir. Klinikte beyin sapı tutulumlarında duyarlılığı fazladır (62). MS’li hastalarda BAEP anormallikleri, SEP ve VEP anormallikleri kadar yüksek oranda değildir. Olguların ancak %34,3’ünde BAEP anormal olarak değerlendirilmiştir (63).

Somatosensoryel Uyarılmış Potansiyel (SEP): Duysal sinir ya da mikst sinirin periferde uyarılması ve yanıtların primer duysal kortekse kadar olan yol üzerinden kayıtlanması esasına dayanır. Uyarıcı için duysal ya da motor eşğin hafif üzerinde 0,1-0,2 ms süreli dalga elektrik uyarısı verilir. Üstte median sinir, altta fibuler veya tibular sinir uyarımı ile periferik sinir, spinal kord, fasikulus kuneatus-grasilis, medial lemniskus ve duysal korteks yanıtları kaydedilir. Elde edilen latanslar ve amplitüdüer iki taraf arasında kıyaslanır (64). Posterior yerleşimli çıkan duysal yolun dışındaki spinal tutuluştta patolojiyi göstermez. Klinik pozitif semptomlar ve vibrasyon duyumunun yitimi ile korelasyonu iyi değildir. MS’li hastalarda SEP anormallikleri oldukça yaygındır. Kesin MS’li hastaların %54-64’ünde, olası MS’li hastaların da %10,3-37,1’inde SEP patolojileri saptanmıştır (63).

Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller: Dikkat, bellek, lisan, yürütücü fonksiyonlar, harekete hazırlık gibi fonksiyonları yansıtan potansiyellerdir. Beynin integratif bilgi işlem sürecini yansıtır. Bilişsel işlevin zamansal olarak göstergesidir. Deneğin; bilinç durumu, bilişsel yeterliliği, dikkati, uyarıcının anlamı , verilen görev , uyarıcının göreve uygunluğu ile bağlantılıdır. Kullanılan uyarıcının modalitesinden ve özelliklerinden bağımsız olarak ortaya çıkarlar. Uyarıcılar; işitsel, görsel, somatosensoryel, semantik, kompleks,

beklenen uyarının verilmemesi şeklinde olabilir. Pek çok klinik çalışmada olaya ilişkin endojen potansiyellerden P300, Uyumsuzluk negativitesi, N400 - sözel olaya ilişkin potansiyeller, beklentisel negatif değişim, devinime ilişkin kortikal potansiyeller bilişsel işlevlerdeki değişiklikler ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Rutinde kullanılmamakla birlikte demans, şizofreni, epilepsi, ensefalopati, serebrovasküler hastalıklar, mental retardasyon ve multiple skleroz gibi hastalıklarda halen araştırılmaktadır.

P300 ilk kez 1965 Sutton ve ark. (65) tarafından tanımlanmıştır. Kişinin dikkati uyarana yönelik iken, niteliği farklı ve tekrar aralığı değişken iki uyarı (hedef ve hedef olmayan) ayırt etmesi sonucu elde edilir. Uyarının fizik özellikleri yanıtı etkilemez. Hedef uyarana yönelik seçici dikkatin yönlendirilmesiyle elde edilen olaya ilişkin endojen potansiyelin bilişsel fonksiyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sık olmayan (hedef) uyarana dikkat yönelimi sonucu oluşan potansiyeller negatif (N1)-pozitif (P2)-negatif (N2)-pozitif (P3) dalga kompleksleridir. Zihinsel işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılan P300, olaya ilişkin endojen potansiyellerde en iyi bilinen dalgadır. P300 latansı uyarı değerlendirme zamanını yansıtır. Yanıt seçim zamanı ve yanıtın etkilenmez. Dikkat değişkenliklerinden fazla etkilenmez. MS hastalarının %41,6-56'sında P300 latans uzaması saptanmıştır (65).

5. Nöropsikolojik Değerlendirme

Nöropsikoloji bedenin konjenital, travmatik, tümoral ve enfeksiyöz hasarları sonucu zihinde bilişsel süreç ve davranışlarda oluşan değişikliklerle ilgilenir. Nöropsikolojik değerlendirme öncelikle beyinsel hasarın zihinsel değişikliklerle olan ilişkisine duyarlı psikometrik araçların kullanımı yolu ile yapılır. Nöropsikolojik testlerden tanı koyma, hastanın izlenmesi, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve rehabilitasyonda yararlanılmaktadır.

MS hastalarında kognitif disfonksiyonun sık görülmesi nedeniyle bu bozuklukların doğru bir şekilde değerlendirilmesi ayrı bir önem taşımaktadır. Araştırmacılar MS hastalarında sık gözlenen kognitif bozuklukları saptamak

için birçok farklı test kullanmışlardır. Sonuçta ortak bir görüş olarak MS de kognitif fonksiyonları değerlendirmek için minimal değerlendirme testi geliştirilmiştir ve bu test MS hastalarında önerilmiştir (66). Bu değerlendirme formu kelime akıcılığını, görsel mekansal yeteneği, sözel belleği, işlev hızını, vizüospasyal hafızayı, çalışma belleğini ve yönetici fonksiyonları değerlendiren 7 testten oluşmaktadır ve bu testin MS hastalarının kognitif profillerinin değerlendirilmesinde sensitif bir test olduğu gösterilmiştir (67).

MS hastalarında kognitif disfonksiyon için risk altındakileri belirlemek için tarama testleride geliştirilmiştir. Özellikle hastalara harcanan zamanı ve maliyeti azalttığı tespit edilmiştir. Ancak bu testler klinik bakı ve normal nöropsikiyatrik değerlendirmenin yerini almamalıdır. Kısa tekrarlanabilir batarya, nöropsikolojik durum değerlendirilmesi için yinelenebilir batarya ve MS için nöropsikolojik tarama bataryası en çok kullanılanlardır. Tarama amaçlı daha kısa testlerin geliştirilmesine devam edilmektedir. Nöropsikolojik tarama için uyarıcı olması gereken hasta özellikleri şunlardır: Fiziksel dizabilitesi oldukça az olmasına karşın mesleki aktivitesini sürdüremeyen hastalar, patolojik gülme ve ağlama, ileri yaş ve düşük eğitim düzeyidir (68).

6. Nöroradyoloji

Radyolojik incelemeler günümüz laboratuvar incelemeleri arasında gerek tanı gerekse hastalık seyri için en iyi bilgi veren modalitedir. Girişim gerektirmemesi, güvenli oluşu, tekrarlanabilirliği uygulanabilirliği açısından en önemli avantajlarıdır. MS'te MR görüntülemesi 3 temel bilgiyi sağlamaktadır:

1- Demiyelinizan lezyonların santral sinir sistemi boyunca yerleştiği alanlar (Alanda yayılım kriteri)

2- Tekrarlayan zamanlarda MR tetkiklerinde lezyonların zamansal değişimi (Zamanda dağılım kriteri)

3- Klinik Görünümü taklit eden olası farklı nedenlerin ayırıcı tanısında destek (ayırıcı tanı kriterleri)

Kranial MR incelemesinde tipik MS görüntüsü multipl, yuvarlak veya oval, ventriküllere dik yerleşim gösteren T2 hiperintens lezyonlardır. T1

hipodens lezyonlar görülebilir ancak sayıca T2 ağırlıklı çekimlerde görülen lezyon miktarı daima daha fazladır. Yeni gelişen lezyonların çoğu 4-6 hafta süresince kontrast tutulumu gösterir. Kranial MR ile birlikte spinal MR incelemesinde hastalık hakkında bilgi verir. Spinal kord incelemesinde görülen lezyon yükünün kranial incelemeye göre daha az olmasına rağmen, kranial MR'da yaşa bağlı görülen ak madde değişikliklerinin spinal MR'da görülmemesi nedeniyle spesifikliğı yüksektir. MR incelemesi MS hastalığının klinik durağan haline rağmen aktif ve süregelen bir süreç olduğuna dair bilgiler edinmemizi sağlayan temel araştırma yöntemi olmuştur. Süregelen sessiz lezyon oluşumu beyin lezyon yükü artışı ile sonuçlanır. MR çalışmaları hastalığın erken döneminde ve klinik tablosu hafif olan hastalarda serebral atrofi geliştirdiğini göstermiştir (69). Magnetization Transfer Imaging (MTI) metodunun MS araştırmalarında kullanılmaya başlaması ile hastalık seyrinde ve patogenezinde aksonal yıkım sürecinin önemi anlaşılmıştır (70). MTI ile yapılan çalışmalar MR ile normal görülen ak maddede de hastalık sürecinin aktif olarak süregeldiğini göstermiştir. Hastalığın erken dönemlerinde kontrast tutan lezyonların, inflamasyonun ve relapsların ön planda olduğunu, zaman içinde kontrast tutulumu ve inflamasyonun yerini aksonal yıkımın ve atrofının aldığını da MR çalışmaları göstermiştir (71, 72).

Klinik izole sendrom ile başvuran hastaların %65'inde serebral MR lezyonları saptanır. 50 yaş altında açıklanamayan ak madde lezyonları olan hastalarda MS gelişme riski yüksektir. İlk atağında MR ile ak madde lezyonu görülen hastaların ilk 1 yıl içerisinde %30'u, 5 yıl içerisinde %50'si, 10 yıl içerisinde %80'i MS'e dönüşmektedir. İlk atakta MR bulguları normal olan olguların 14 yıllık takiplerinde sadece %19'u MS'e dönüşmektedir. Lezyon yükü ayrıca klinik özürülük gelişimi içinde belirteçtir. MSS atrofisi özürülükle ilişkili en iyi gösterilmiş MR parametrelerinden biridir. Spinal kord atrofisi hem EDSS hem de hastalık süresi ile yakın ilişkilidir. Serebral atrofide artış klinik özürülükte artış ile korelasyon göstermektedir (73).

7. Nöroradyoloji ve Kognitif Bozukluk

MR kullanılarak tüm beyin atrofisi, kortikal atrofi, lezyon hacmi gibi bir çok ölçüm yapılabilmektedir. Beyin atrofisinin ölçümleri özellikle beyin integrasyonu ile kognitif durum arasındaki ilişkiyi göstermede sensitiftir. Talamik atrofiye bağlı gelişen 3. ventrikülün genişliği ile kognitif durum arasında güçlü bir ilişki vardır ve subkortikal atrofi, tüm beyin atrofisine veya lezyon yüküne göre kognisyonla daha fazla ilişkili olduğu bulunmuştur (74). 3. ventrikülün genişliği MS de sadece o andaki kognitif performansı yansıtmakla kalmayıp ileriki dönemlerde gelişecek kognitif disfonksiyonunda haberkİSi olduğu tespit edilmiştir. Beynin belli bölgelerinde gri veya beyaz cevherde tespit edilen atrofi bazı kognitif bozukluklarla korelasyon göstermektedir. Örneğin sol frontal atrofi verbal bellek testleri ile ilişkili iken sağ frontal atrofi görsel hafıza ve çalışma hafızası ile ilişkili bulunmuştur (75). Hastalığın erken döneminde beyin atrofisinin gelişmesi daha sonraki 5 yıl içinde kognitif bozukluğun gelişeceğinin göstergesi olabilir. Buna karşıt olarak Scanderberg ve ark. (37) kognitif disfonksiyonun lezyon yükü ve atrofiden daha çok normal görünümlü beyaz cevherin ADC değerleri ile korele olduğunu belirtmişlerdir.

MR ile karşılaştırıldığında fonksiyonel görüntülemenin kullanıma girmesi MS de beyin fonksiyonlarını inceleme konusunda yeni alanlar oluşturmuştur. PET, SPECT ve perfüzyon MR'ın kullanıldığı başlangıç çalışmalarında MS'li bireylerde serebral oksijen kullanımında ve kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir (76). Ayrıca bu değişimlerin kognitif bozuklukla ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Son 10 yılda fonksiyonel MR'ın MS ile ilgili çalışmalarda kullanımı MS'de beyin-davranış ilişkisinin belirlenmesinde birçok yeni bilginin edinilmesine neden oldu. MS de kognitif işlevler ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları üç ana konu üzerine odaklanmıştır: çalışma belleği, dikkat ve yönetsel fonksiyonlar. PASAT'ın kullanıldığı çalışmalarda MS hastalarının bilateral kortikal aktivasyonu olduğu ancak sağlıklı kontrol bireylerden daha fazla fokal sol frontal aktivasyon olduğu gözlenmiştir. Ayrıca MS hastalarında bilateral parietal, temporal loblar

ve sağ serebellum gibi diğer beyin b6lgelerinde de sağlıklı kontrol bireylerdekine g6re daha fazla aktivasyon olduğu g6zlemlenmiştir (77).

Li ve ark. (78) MS hastalarında sağ ve sol serebellar hemisferlerin aktivasyonlarında sağlıklı kontrol bireyelerine g6re anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Bu bulgu MS'de serebellumun kognitif işlevlerinin de bozulduğunu g6stermektedir ve bu durumun korteksten serebelluma uzanan yolakların etkilenmesine bağlı olabileceği d6ř6n6lmektedir. Son yıllarda Flair MR ile tespit edilen jukstakortikal lezyonların sayısının kognitif disfonksiyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur (79).

Çalışmamızın amacı klinik izole sendrom ve MS hastalarında kognitif fonksiyon bozuklukların n6rofizyolojik ve n6ropsikolojik testler ile tespit edilip hastaların mevcut kranyal kranial MR'larındaki bulgular ve klinik ile karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D. (U.Ü. Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu; Onam tarihi: 9 Haziran 2009 Karar no: 2009-11/32) Polikliniğinde Mc Donald's Kriterlerine göre 15 KİS, 15 RRMS ve 15 SPMS tanısı ile takip edilen toplam 45 hasta çalışmaya alındı. En az ilkokul mezunu, Beck Depresyon Envanterine göre 16 ve altında puan alan, tiroid fonksiyon testi ve vitamin B12 kan düzeyleri normal olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Görme keskinliği %75'in altında, MMST 24'ün altında olan, tedavi edilebilir kognitif fonksiyon bozukluğu olan ve/veya buna yönelik tedavi alan, onam formunu imzalamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri alınıp nörolojik muayeneleri yapılarak genişletilmiş yetersizlik durum skalası (EDSS) hesaplandı.

Elektrofizyolojik Yöntemler

Hastalara Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı Nörofizyoloji laboratuvarında, aynı oturumda Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP), Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyel (BAEP), Olaya ilişkin Endojen Potansiyeller (Görsel ve işitsel P300), Medelec/TECA "Sapphire" marka cihaz kullanılarak ve yeterli cilt temizliği sağlandıktan sonra ortalama oda ısısındaki (22°C) laboratuvarında kayıtlama yapıldı. Elektrot impedansları bütün uygulamalarda 5kOhm'un altında tutuldu.

BAEP; kulaktan 80-85 dB monoaural klik uyarını takiben ilk 10 msn içinde ortaya çıkan dalgalar kaydedildi. Klik işitme eşiğinin 60 desibel üzerine uygulandı. Diğer kulak gürültü ile maskelendi. Kayıtlamada aktif elektrod CZ noktasına, referans elektrod ipsilateral mastoid üzerine (M1 ve M2) yerleştirildi. Analiz zamanı 100 msn, polarite alternan ve frekans sınırları ise 100-200 Hz olarak seçildi.

VEP; gözler ayrı ayrı dama tahtası pattern reversibl uyaran ile uyarılarak oksipitalden kayıt yapıldı. Dama tahtası şeklindeki ekranda siyah-beyaz karelerin rengi 20 msn'de bir değişmekte idi. Olgular uyarının görüldüğü TV ekranından 90 cm uzağında oturtuldular ve saniyede 3 siklusla uyarıldılar. Kayıtlamada yüzeysel elektrotlar kullanıldı. Aktif elektrod OZ noktasına, referans elektrod FZ noktasına yerleştirildi. Frekans sınırları 1-100 Hz, analiz zamanı 250 msn olarak seçildi. Ekranın ortasına vizüel fiksasyonu sağlamak için işaret konuldu. Bu yöntemle tüm ekran 23 derecelik açı, bir kare ise bir derecelik açı ile görülmektedir. Bir göz uyarılırken diğer göz özel bir göz kapama aracı ile kapatıldı.

Görsel P300 değerlendirmesinde hedef uyaran, her iki göze saniyede bir tekrarlı rutin uyarımı takiben değişken aralıklarla verildi ve Pz noktasından aktif kayıtlama yapıldı. Rutin uyarımlar 2 msn süreli ve tüm uyarımların %85'ini, hedef uyarımlar ise 30 msn süreli ve tüm uyarımların %15'ini oluşturdu. Averajlama analiz süresi 1 sn, alt ve üst frekanslar 0,1-50 Hz olarak uygulandı.

İşitsel P300 değerlendirmesinde her iki kulağa aynı anda 200 klik sesi verildi. Bunların yaklaşık %80'i düzenli, %20'si ise rastgele verilen uzun süreli seslerden oluşmakta idi. İntensite 80 dB, rise-full time 10 msn, plato 20 msn idi. P300 latansları değerlendirildi.

Nöropsikolojik Değerlendirme

MS hastalarında gelişen kognitif disfonksiyon özellikle dikkat ve dikkati sürdürme, kelime akıcılığı, görsel mekansal işlevler, sözel bellek, işlem hızı, vizüospasyal hafıza, çalışma belleği ve yönetici fonksiyonlar olduğu tespit edilmiştir. Bizde çalışmamızda bu parametreleri değerlendirmek için aşağıdaki testleri uyguladık.

-PASAT (Paced Auditory Serial Additional Test): Hastaya 2 kez alıştırmaya yapıldı, sonra teste geçildi. Test 60 rakamdan meydana gelmekte ve doğru cevaplar sayılarak % si alındı. Hastaların dikkat ve dikkati sürdürme yeteneği değerlendirildi.

-Vizüospasyal test: Hastaların 10 yuvarlaktan oluşan şekli 1 dakika boyunca incelemesi istendi. Aynı şekli 0., 7. ve 14. Dakikada kopyalaması istendi. Hastaların görsel-mekansal işlevleri ve çalışma belleği değerlendirildi.

-Sözel hafıza: 13 kelimedenden oluşan liste hasta tarafından 1 dakika boyunca incelendi. Sıralama önemli olmadan 0. Ve 12. Dakikada hatırlanması istendi. Hastaların sözel hafıza ve çalışma belleği değerlendirildi.

-Sembol sayı modaliteleri: Testin alıştırmaya kısmı tarafımızca yapıldıktan sonra hastanın 2 dakika boyunca bakarak şekilleri kopyalanması istenir. Hastaların görsel-mekansal işlevleri, dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendirildi.

-Hayvan-KAS testi: Hastadan 1 dakika boyunca özel isim ve sayı olmayan hayvan, K, A ve S harfleri ile başlayan kelimeler türetmesi istendi. Sözel akıcılık değerlendirildi.

-Benedict testi: Hastaya 15 tane soru sorulur ve 0-4 arasında derecelendirilmesi istendi. Hastanın kognitif bozulmanın farkında olup olmadığını göstermekte ancak sonuç Beck depresyon ile kıyaslanmalıdır.

-Raven's standart Progressive Matrices test (RSPM): Düzenli doğru düşünme, akıl yürütme yeteneğinin ölçümü, görsel mekansal algılama, kategori değiştirebilme, çalışma belleği, soyutlama ve irdeleme, genel yetenek değerlendirildi.

-STROOP: Cevap inhibisyonu, kategori değiştirme, odaklanmış dikkat, bozucu etkiye direnç, bilgi işleme hızı değerlendirildi.

-FAMS yorgunluk testi: Temel olarak bu ölçekte Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) kullanılmıştır. 59 madde ve mobilite, semptomlar, duygusal iyilik, genel durum, düşünce\yorgunluk ve aile\sosyal iyilik olmak üzere 6 alt ölçekten oluşmaktadır.

Hastalara ayrıca MMSE ve Beck depresyon envanteri uygulandı. Diğer testlerle korelasyonu değerlendirildi.

Nörogörüntüleme

Çalışma 1.5 T süper iletken manyette sirküler polarize kafa sargısı kullanılarak yapılmıştır (Magnetom Vision Plus, Siemens, Erlangen, Almanya). Aksial düzlemde T1-ağırlıklı spin eko (SE) (TR/TE, 520/15), aksial ve sagittal düzlemde T2-ağırlıklı fast spin eko (FSE) (TR/TE, 3450/90) ile ve fast FLAIR (TR/TE/ TI 8000/110/2100) görüntüler elde edildi. Kantitatif ölçümler için 3D T1-ağırlıklı MP-RAGE volüm sekansı kullanılmıştır. (TR 9.7 msn, TE 4.0 msn, flip açısı 20°, matrix 256×256, 132 kesit, kesit kalınlığı 1.25 mm, görüntüleme zamanı 5 dakika).

Bu incelemede T1, T2, serebellar lezyon yükü, serebral ve korpus kallozum atrofisi, kontrast madde tutulum bilgileri değerlendirilmiştir.

T2 yükü Kranial MR'daki lezyon sayılarına göre numaralandırılmıştır. Buna göre dokuz ve dokuzdan az lezyonu içeriyorsa T2 yükü bir pozitif, ondan fazla lezyon mevcutsa T2 yükü iki pozitif olarak hesaplanmıştır. 1 cm üzerindeki lezyonlar iki tane olarak hesaplanmıştır. 2 cm üzerindeki lezyonlar tümeffaktif plaklar olarak değerlendirilmekte olup dikkate alınmamıştır.

T1 yükü Kranial MR'daki kara deliklerin sayısına göre hesaplanmıştır. Buna göre üç ve üçten az lezyon içeriyorsa T1 yükü bir pozitif, dörtten fazla lezyon içeriyorsa T1 yükü iki pozitif olarak hesaplanmıştır.

Serebellar lezyon yükü Kranial MR'daki lezyon sayılarına göre numaralandırılmıştır. Buna göre iki ve ikiden az lezyonu içeriyorsa serebellar lezyon yükü bir pozitif, üçten fazla lezyon mevcutsa serebellar lezyon yükü iki pozitif olarak hesaplanmıştır.

Serebral atrofiyi belirlemek için üçüncü ventrikül genişliği ve Evans indeksine bakılmıştır. Evans indeksi; frontal hornların arasındaki ventrikül mesafesi aynı kesitteki ve aynı hat üzerinden geçen iki frontal korteks arasındaki mesafeye oranlanmıştır (Şekil-1). Oran üçte 1'den büyükse ve veya üçüncü ventrikül genişliği 0,5 cm'den büyük olanlarda serebral atrofi olduğu kabul edilmiştir. Hastalara ait kranial MR'lar kontrast madde tutulumu açısından değerlendirilmiştir.



Şekil-1: Evans İndeks (EI) ölçümü.

3D T1-ağırlıklı görüntüler üzerinde lateral ventrikül frontal hornlar (a) ile aynı düzlemden geçen iç tabula arasındaki (b) mesafenin oranı ($EI=a/b$).



Şekil-2: Üçüncü ventrikül genişliği.

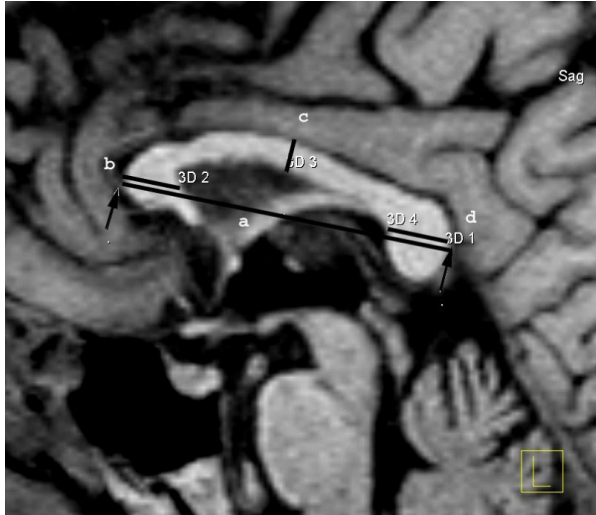
3D T1-ağırlıklı görüntüler üzerinde aksial rekonstrüksiyon yapıldı. Üçüncü ventrikülün en belirgin görüldüğü kesitten lateral ölçümler gerçekleştirildi (Şekil-2).

Korpus kallozum atrofisi alan ölçümü ve korpus kallozum indeksi ile değerlendirilmiştir.



Şekil-3: Korpus kallozum alan ölçümü.

3D T1-ağırlıklı görüntüler üzerinden orta hat sagittal imaj kullanılarak korpus kallozum görüntüledi. Manuel olarak resimdeki şekle göre alan ölçümleri gerçekleştirildi (Şekil3, 4).



Şekil-4: Korpus kallozum indeks ölçümü.

3D T1-ağırlıklı görüntüler üzerinden orta hat sagittal imaj kullanılarak korpus kallosum görüntülendi. Korpus kallosum genu (b), korpus (c), splenium (d) ve genu-splenium arası mesafe (a) ölçümleri yapıldı. Korpus kallosum indeksi; genu, korpus ve splenium uzunluklarının toplamı ile genu-splenium arası mesafeye oranlanmasıyla gerçekleştirildi (Korpus kallosum indeks=(b+c+d)/a).

Kullanılan İstatiksel Yöntemler

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 for Windows (Chicago, IL.) programında yapılmıştır. Sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu kolmogorov smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucunda göre gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, verilerin dağılım yapısına göre Kruskal Wallis testi ya da tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Alt grup analizlerde grupların ikili karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi sonrası Mann Whitney U testi ile, tek yönlü varyans analizi sonrası ise çoklu karşılaştırma testleri ile yapılmıştır. Kategorik değer alan değişkenler sayı ve yüzde ile birlikte verilmiş olup gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi, Yates'in düzeltilmiş ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiş olup Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Çalışmada $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 45 hastanın 14'ü (%31.1) erkek ve 31'i (%68.9) kadın, yaş ortalaması 35.09 ± 10.66 yıl idi. Gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir. Eğitim durumunun gruplar arası karşılaştırılmasında ilköğrenim, lise ve yüksek öğrenim şeklinde üç gruba ayrıldı (Tablo-2). Gruplar arasında cinsiyet ve eğitim durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$, $p = 0,56$).

Tablo-1: Olguların gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımı.

	KİS	RRMS	SPMS	p
Yaş	30.40 ± 6.11	29.33 ± 7.11	45.53 ± 9.65	<0,001
Cinsiyet (K/E)	9/6	10/5	12/3	$>0,05$

Tablo-2: Olguların gruplar arası eğitim düzeylerinin dağılımı.

Eğitim Durumu	KİS	RRMS	SPMS
İlköğretim	4 (%26.6)	4 (%26.6)	4 (%26.6)
Lise	8 (%53.3)	5 (%33.3)	3 (%20.0)
Yükseköğretim	3 (%20.0)	6 (%40.0)	8 (%53.3)

45 hastanın ortalama hastalık süresi 72 ± 59.12 ay, son ataktan sonra geçen süre 21.8 ± 24.08 ay idi. Gruplar arası ortalama hastalık süresi ve son ataktan sonra geçen süre Tablo-3 de gösterilmiştir.

Tablo-3: Olguların gruplar arası ortalama hastalık süresi ve son ataktan sonra geçen süre.

	KİS	RRMS	SPMS	p
Hastalık Süresi (Ay)	15.40 ± 12.06	61.00 ± 31.59	139.60 ± 37.21	0,001
Son Ataktan Sonra Geçen Süre (Ay)	15.40 ± 12.06	10.40 ± 10.90	39.06 ± 32.18	0,001

Hastaların 19'u (%42.2) antidepresan tedavi kullanmakta idi. Gruplar arasında antidepresan kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların 33'ü (%73.33) ortalama olarak 41.18 ± 38.9 ay koruyucu tedavi almakta idi (Tablo-4).

Tablo-4: Olguların gruplar arası koruyucu tedavi kullanma ve ortalama kullanma sürelerinin dağılımı.

	KİS	RRMS	SPMS	p
Koruyucu Tedavi Kullanan Hasta Sayısı	4 (%26.7)	15 (%100)	14 (%93.3)	<0,001
Koruyucu Tedavi Kullanma Süresi(Ay)	4 ± 2.16	23.60 ± 17.73	70.64 ± 40.93	<0,001

KİS grubunda 5 (%33.3), RRMS ve SPMS hasta gruplarında 7 (%46.7, %46.7) hastanın öyküsünde optik nörit atağı geçirme öyküsü mevcut idi. Gruplar arasında hastaların optik nörit atağı geçirme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

EDSS ortalama \pm SS değerleri; KİS'da $0,33\pm0,48$, RRMS'da $2,47\pm0,91$, SPMS'da $5,43\pm1,88$ idi.

KİS, RRMS, SPMS hasta gruplarının VEP, BAEP, P300 görsel ve işitsel ortalama ve standart sapma değerleri Tablo-5 ve 6'da belirtildiği gibi bulunmuştur. VEP ile Görsel P300, BAEP ile İşitsel P300 karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Yine gruplar arası Görsel ve İşitsel P300 değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$).

Tablo-5: Gruplar arası VEP-Görsel P300 değerlerinin karşılaştırılması.

	KİS Ortalama±SS	RRMS Ortalama±SS	SPMS Ortalama±SS
Vep Sağ	116,33±16,58	120,93±16,74	125,64±19,53
Vep Sol	111,96±13,14	118,6±12,02	129,63±20,73
Görsel P300	406,6±99,67	367,2±73,09	410,92±82,27

*Görsel P300 latans değerleri verilmiştir.

Tablo-6: Gruplar arası BAEP-İşitsel P300 değerlerinin karşılaştırılması.

	KİS Ortalama±SS	RRMS Ortalama±SS	SPMS Ortalama±SS
BAEP1 sağ	1,66±0,16	1,71±0,12	1,70±0,12
BAEP1 sol	1,67±0,13	1,71±0,18	1,74±0,13
BAEP2 sağ	2,87±0,17	2,84±0,12	2,72±0,16
BAEP2 sol	2,79±0,33	2,85±0,20	2,78±0,21
BAEP3 sağ	3,82±0,14	3,83±0,14	3,76±0,12
BAEP3 sol	3,72±0,17	3,84±0,15	3,92±0,28
BAEP4 sağ	5,07±0,19	4,83±0,34	4,92±0,27
BAEP4 sol	4,89±0,18	4,88±0,32	5,00±0,45
BAEP5 sağ	5,62±0,30	5,54±0,28	5,71±0,35
BAEP5 sol	5,59±0,20	5,58±0,29	5,80±0,49
İşitsel P300	400,67±43,02	410,33±62,63	432,27±58,50

*Karşılaştırmaların tümü için $p>0,05$ tir. **İşitsel P300 latans değerleri verilmiştir.

Optik nörit geçirme öyküsü olan ve olmayan hastaların Görsel P300 değerleri (Tablo-7) istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,248$).

Tablo-7: Optik nörin atağı geçiren ve geçirmeyen hastaların Görsel P300 değerlerinin karşılaştırılması.

Optik Nörin Atağı	Görsel P300
Evet	416,12±97,73
Hayır	379,81±76,32
p Değeri	,248

*Görsel P300 latans değerleri

KİS, RRMS ve SPMS hastalarının Görsel ve İşitsel P 300 değerlerinin EDSS değerleri (Tablo-8) ile korelasyonu araştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-8: Görsel ve İşitsel P300 değerlerinin EDSS ile gruplar arası dağılımı.

	KİS		RRMS		SPMS	
	Görsel P300	İşitsel P300	Görsel P300	İşitsel P300	Görsel P300	İşitsel P300
EDSS	p=0,60	p=0,87	p=0,65	p=0,67	p=0,56	p=0,74

*Görsel ve İşitsel P300 latans değerleri

Hastalara uygulanan Nöropsikolojik testlerin gruplar arası karşılaştırması yapıldı. MMSE, PASAT, STROOP, Sembol sayı modaliteleri, RAVEN, FAMS, Benedict, Hayvan KAS toplam, sözel hafıza testlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Alt grup analizleri Tablo-9,10,11 ve12'de gösterilmiştir.

Özellikle dikkatin ve çalışma belleğinin ön planda değerlendirildiği PASAT, sembol sayı modaliteleri testlerinde KİS-RRMS hastaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak RRMS hastalarının test performansı daha yüksek olarak tespit edildi.

KİS-RRMS hastalarının Beck Depresyon Envanterleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Ancak ortalamalar değerlendirildiğinde KİS hastalarının daha depresif olduğu bulundu (ort: 8,27-6,33).

Hastaların yorgunluğunun değerlendirildiği FAMS testinde RRMS grubunda KİS grubundan daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo-9: Nöropsikolojik testlerin gruplar arası dağılımı.

	KİS Ortalama±SS	RRMS Ortalama±SS	SPMS Ortalama±SS	p*	p**	p***	p
MMSE	28,80±1,47	28,93±1,16	27,13±2,06	0,83	0,04	0,02	0,03
PASAT	46,93±12,05	49,53±5,31	27,60±12,86	0,90	<0,001	<0,001	<0,001
STROOP	35,00±8,90	37,80±13,00	62,67±32,57	0,43	<0,001	0,005	0,001
Sembol Sayı Mod.	50,20±12,48	52,87±11,81	32,87±10,92	0,71	0,001	<0,001	<0,001
Raven	34,67±9,87	41,27±9,60	27,00±10,02	0,06	0,04	0,001	0,003
FAMS	32,73±23,45	21,53±16,07	52,33±27,88	0,25	0,07	0,001	0,008
BECK Dep.	8,27±5,17	6,33±4,18	9,40±3,41	0,34	0,48	0,02	0,10
Benedict	8,33±10,93	15,80±7,83	15,67±13,65	0,003	0,08	0,36	0,01

p* : KİS ve RRMS karşılaştırması; p** : KİS ve SPMS karşılaştırması; p*** : RRMS ve SPMS karşılaştırması.

Sözel akıcılığın değerlendirildiği Hayvan-KAS testinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,03).

Tablo-10: Nöropsikolojik testlerin gruplar arası dağılımı

	KİS Ortalama±SS	RRMS Ortalama±SS	SPMS Ortalama±SS	p*	p**	p***	p
H	9,60±1,35	10,60±2,92	8,27±2,01	0,18	0,07	0,01	0,02
K	4,80±2,88	4,07±1,83	3,13±1,76	-	-	-	0,14
A	3,13±1,95	3,60±1,05	2,47±1,80	0,12	0,34	0,02	0,04
S	2,93±1,75	3,53±1,84	2,80±1,56	-	-	-	0,5
Toplam	20,47±5,78	21,80±5,30	16,60±5,39	0,26	0,08	0,01	0,03

p* : KİS ve RRMS karşılaştırması; p** : KİS ve SPMS karşılaştırması; p*** : RRMS ve SPMS karşılaştırması.

Görsel mekansal hafıza ve çalışma belleğinin değerlendirildiği vizüospasyal testte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo-11: Nöropsikolojik testlerin gruplar arası dağılımı.

Vizüospasyal Test	KİS Ortalama±SS	RRMS Ortalama±SS	SPMS Ortalama±SS	p genel
Hemen	5,33±1,95	5,80±2,67	4,53±2,53	0,34
Yedinci Dakika	4,40±2,23	5,20±2,62	4,13±2,03	0,49
Ondördüncü Dakika	4,13±2,13	5,13±2,23	3,53±2,26	0,20

Sözel hafıza hemen ve 12. dak testi RRMS hastalarında KİS hastalarından daha yüksek olarak saptandı ($p=0,01$).

Tablo-12: Nöropsikolojik testlerin gruplar arası dağılımı.

Sözel Hafıza	KİS Ortalama±SS	RRMS Ortalama±SS	SPMS Ortalama±SS	p*	p**	p***	p genel
Hemen	8,27±1,48	9,87±1,88	7,93±2,43	0,01	0,74	0,02	0,02
Onikinci Dakika	6,40±1,84	7,67±1,83	5,13±2,53	0,07	0,20	0,008	0,01

p* : KİS ve RRMS karşılaştırması; p** : KİS ve SPMS karşılaştırması; p*** : RRMS ve SPMS karşılaştırması.

Kranial MR'da atrofi göstergesi olarak değerlendirilen Korpus kallosum indeksi, Korpus kallosum alanı ve 3. Ventrikül genişliği açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). RRMS ve SPMS hastalarında 3. Ventrikül genişliği 0,5 cm üzerinde idi. Gruplar Evans indeksi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,43$). RRMS ve SPMS hastalarında evans indeksi 1/3'ten büyük olarak hesaplandı (Tablo-13).

Tablo-13: Kranial MR bulgularının gruplar arası dağılımı.

	KİS Ortalama±SS	RRMS Ortalama±SS	SPMS Ortalama±SS	p*	p**	p***	p
Korpus Kallozum İndeksi	0,43±0,03	0,39±0,03	0,28±0,06	0,009	<0,001	<0,001	<0,001
Korpus Kallozum Alanı	6,19±1,08	5,45±0,73	4,25±0,83	<0,001	0,002	0,002	<0,001
3. Ventrikül Genişliği	0,44±0,18	0,53±0,16	0,83±0,30	1,00	<0,001	0,002	<0,001
Evans İndeksi	3,23±0,30	2,98±0,43	2,89±0,66	-	-	-	0,43

p* : KİS ve RRMS karşılaştırması; p** : KİS ve SPMS karşılaştırması; p*** : RRMS ve SPMS karşılaştırması.

Gruplar T1 lezyon yükü açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.04). Alt grup analizleri Tablo-14'de gösterilmiştir.

Tablo-14: Kranial MR bulgularının gruplar arası dağılımı

T1 Lezyon Yükü	KİS n (%)	RRMS n (%)	SPMS n (%)	p*	p**	p***	p
+	12(%80)	9 (% 60)	3 (% 20)	0,42	0,003	0,06	0,004
++	3 (%20)	6 (% 40)	12 (% 80)				

+ : üç ve üçten az kara delik; ++ : dörtten fazla kara delik

p* : KİS ve RRMS karşılaştırması; p** : KİS ve SPMS karşılaştırması; p*** : RRMS ve SPMS karşılaştırması

Gruplar T2 lezyon yükü açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.001). Alt grup analizleri Tablo-15'de gösterilmiştir.

Tablo-15: Kranial MR bulgularının gruplar arası dağılımı.

T2 Lezyon Yüğü	KİS n (%)	RRMS n (%)	SPMS n (%)	p*	p**	p***	p
+	11 (%73,3)	6 (%40)	0 (%0,00)	0,14	<0,001	0,002	<0,001
++	4 (%26,7)	9 (%60)	15 (%100,0)				

+ : dokuz ve dokuzdan az lezyon; ++ : ondan fazla lezyon

p* : KİS ve RRMS karşılaştırması; p** : KİS ve SPMS karşılaştırması; p*** : RRMS ve SPMS karşılaştırması

Gruplar serebellar lezyon yüğü açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.001). Alt grup analizleri Tablo-16'da gösterilmiştir.

Tablo-16: Kranial MR bulgularının gruplar arası dağılımı.

Serebellar Lezyon Yüğü	KİS n (%)	RRMS n (%)	SPMS n (%)	p*	p**	p***	p
+	13(%86,7)	9(%60)	3(%20)	0,21	<0,001	0,06	0,001
++	2(%13,3)	6(%40)	12(%80)				

+ : iki ve ikiden az lezyon; ++ : üçten fazla lezyon

p* : KİS ve RRMS karşılaştırması; p** : KİS ve SPMS karşılaştırması; p*** : RRMS ve SPMS karşılaştırması

Gruplar kontrast tutan lezyon açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.04). Alt grup analizleri Tablo-17'de gösterilmiştir.

Tablo-17: Kranial MR bulgularının gruplar arası dağılımı.

Kontrast Tutan Lezyon	KİS n (%)	RRMS n (%)	SPMS n (%)	p*	p**	p***	p
Yok	13(%86,7)	10 (%66,7)	15 (%100)	0,39	0,48	0,04	0,04
Var	2(%13,3)	5 (%33,3)	0 (%0,00)				

p* : KİS ve RRMS karşılaştırması; p** : KİS ve SPMS karşılaştırması; p*** : RRMS ve SPMS karşılaştırması

Gruplar demografik verileri ile Görsel ve İşitsel P300 latansları karşılaştırıldığında SPMS hastalarının Görsel P300 latansı ile koruyucu tedavi kullanım süresi arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon saptandı ($p<0.01$) (Tablo-18).

Tablo-18: Hastaların demografik verileri ile Görsel ve İşitsel P300 değerlerinin karşılaştırılması.

		Yaş	Eğitim durumu	Hastalık süresi	Son ataktan sonra geçen süre	Koruyucu tedavi kullanım süresi
KİS	Görsel P300	$p=0,52$	$p=0,76$	$p=0,09$	$p=0,09$	$p=0,60$
	İşitsel P300	$p=0,11$	$p=0,08$	$p=0,10$	$p=0,10$	$p=0,80$
RRMS	Görsel P300	$p=0,61$	$p=0,50$	$p=0,94$	$p=0,79$	$p=0,77$
	İşitsel P300	$p=0,43$	$p=0,94$	$p=0,11$	$p=0,73$	$p=0,58$
SPMS	Görsel P300	$p=0,73$	$p=0,98$	$p=0,75$	$p=0,71$	$p<0,01$ $r=0,85$
	İşitsel P300	$p=0,29$	$p=0,63$	$p=0,01$	$p=0,20$	$p=0,85$

*Görsel ve İşitsel P300 latansı.

KİS, RRMS, SPMS hastalarının demografik verileri ile nöropsikolojik testler karşılaştırıldığında her üç grupta yaş ve hastalık süresi ile testler arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Eğitim düzeyi KİS grubunda PASAT, anlık görsel hafıza ve sembol sayı modaliteleri ($p<0,01$, $p=0,04$, $p=0,01$) ile; RRMS grubunda PASAT ve anlık sözel hafıza ($p<0,01$, $p=0,04$) ile; SPMS grubunda ise RAVEN, görsel anlık hafıza, sözel akıcılık testi ve uzun dönme sözel hafıza testleri ($p=0,02$, $p=0,03$, $p=0,01$, $p=0,04$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

RRMS grubunda EDSS ile korpus kallosum indeksi arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0,01$ $r=-0,65$) RRMS grubunda T1 ve T2 lezyon yükü

ile koruyucu tedavi kullanım süresi arasında istatistiksel olarak fark saptandı ($p < 0,05$).

KİS, RRMS ve SPMS hastalarının MR bulguları ile Nöropsikolojik testlerinin karşılaştırılması Tablo-19, 20 ve 21'de gösterilmiştir.

Tablo-19: KİS ve RRMS hastalarının MR bulguları ile Nöropsikolojik testlerinin karşılaştırılması.

	KİS				RRMS			
	Korpus kallozum indeksi	Korpus kallosu m alanı	3.Vent. genişliği	Evans indeksi	Korpus kallozum indeksi	Korpus kallosu m alanı	3.Vent. genişliği	Evans indeksi
MMSE	p=0,63	p=0,77	p=0,42	p=0,55	p=0,90	p=0,01 r=0,66	p=0,46	p=0,26
PASAT	p=0,25	p=0,91	p=0,97	p=0,92	p=0,87	p=0,33	p=0,93	p=0,26
STROOP	p=0,90	p=0,24	p=0,40	p=0,93	p=0,16	p=0,67	p=0,71	p=0,27
Sembol Sayı Mod.	p=0,23	p=0,87	p=0,21	p=0,73	p<0,01 r=0,71	p=0,32	p=0,04 r=-,52	p=0,76
Raven	p=0,26	p=0,76	p=0,65	p=0,63	p=0,90	p=0,69	p=0,38	p=0,10
Vizüospasyal test hemen	p=0,02 r=-,58	p=0,36	p=0,65	p=0,98	p=0,84	p=0,24	p=0,82	p=0,17
7. dakika	p=0,04 r=-,55	p=0,75	p=0,62	p=0,60	p=0,57	p=0,26	p=0,72	p=0,15
14. dakika	p=0,04 r=-,53	p=0,65	p=0,80	p=0,42	p=0,17	p=0,04 r=-,50	p=0,04 r=-,50	p=0,79
Sözel hafıza hemen	p=0,04 r=-,42	p=0,38	p=0,74	p=0,68	p=0,95	p=0,57	p=0,67	p=0,23
12. dakika	p=0,04 r=-,53	p=0,45	p=0,88	p=0,46	p=0,94	p=0,73	p=0,59	p=0,28
Benedict	p=0,07	p=0,90	p=0,08	p=0,19	p=0,41	p=0,21	p=0,75	p=0,60
H	p=0,58	p=0,17	p=0,63	p=0,46	p=0,22	p=0,82	p=0,58	p=0,51
K	p=0,26	p=0,57	p=0,51	p=0,86	p=0,48	p=0,13	p=0,75	p=0,53
A	p=0,47	p=0,94	p=0,93	p=0,81	p=0,60	p=0,14	p=0,75	p=0,08
S	p=0,30	p=0,11	p=0,94	p=0,93	p=0,72	p=0,69	p=0,87	p=0,51
Toplam	p=0,69	p=0,40	p=0,65	p=0,79	p=0,69	p=0,25	p=0,93	p=0,60

Tablo-20: SPMS hastalarının MR bulguları ile Nöropsikolojik testlerinin karşılaştırılması.

SPMS	Korpus kallozum indeksi	Korpus kallozum alanı	3.Ventrikül genişliği	Evans indeksi
MMSE	p=0,03 r=0,55	p=0,04 r=0,53	p=0,39	p=0,69
PASAT	p=0,28	p=0,26	p=0,14	p=0,14
STROOP	p=0,46	p=0,99	p=0,06	p=0,07
Sembol Sayı Mod.	p=0,16	p=0,40	p=0,10	p=0,21
Raven	p=0,81	p=0,62	p=0,41	p=0,60
Vizüospasyal test hemen	p=0,52	p=0,82	p=0,94	p=0,88
7. dakika	p=0,09	p=0,08	p=0,89	p=0,97
14. dakika	p=0,48	p=0,51	p=0,70	p=0,87
Sözel hafıza hemen	p=0,08	p=0,25	p=0,04 r=-,52	p=0,10
12. dakika	p=0,19	p=0,24	p=0,08	p=0,10
Benedict	p=0,85	p=0,89	p=0,11	p=0,06
H	p=0,90	p=0,90	p=0,03 r=-,55	p=0,04 r=0,54
K	p=0,65	p=0,71	p=0,54	p=0,44
A	p=0,84	p=0,79	p=0,41	p=0,85
S	p=0,97	p=0,76	p=0,51	p=0,42
Toplam	p=0,75	p=0,66	p=0,55	p=0,42

RRMS hastalarının serebellar lezyon yükü ile STROOP ve sözel akıcılık testleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptandı (p=0,001, p=0,04).

Tablo-21: KİS ve RRMS hastalarının MR bulguları ile nöropsikolojik testlerin karşılaştırılması.

	KİS				RRMS			
	T1 lezyon yükü	T2 lezyon yükü	Serebeller lezyon yükü	Kontrast tutan lezyon	T1 lezyon yükü	T2 lezyon yükü	Serebeller lezyon yükü	Kontrast tutan lezyon
MMSE	p=0,53	p=0,22	p=0,47	p=0,47	p=0,95	p=0,68	p=0,45	p=0,37
PASAT	p=0,63	p=0,28	p=0,38	p=0,80	p=0,52	p=0,60	p=0,45	p=0,85
STROOP	p=0,73	p=1,00	p=0,93	p=0,80	p=0,95	p=0,18	p=0,001	p=0,75
Sembol Sayı Modaretileri	p=0,94	p=0,94	p=0,80	p=0,93	p=0,22	p=0,32	p=0,52	p=0,25
Raven	p=0,23	p=0,41	p=0,22	p=0,47	p=0,52	p=0,38	p=0,68	p=0,85
Vizüospasyal test hemen	p=0,23	p=0,13	p=0,68	p=1,00	p=0,86	p=0,32	p=0,95	p=0,85
7. dakika	p=0,63	p=0,94	p=0,30	p=0,80	p=0,60	p=0,95	p=0,77	p=0,59
14. dakika	p=0,63	p=0,34	p=0,30	p=0,80	p=0,38	p=0,04	p=0,68	p=0,37
Sözel hafıza hemen	p=0,84	p=0,48	p=0,57	p=0,80	p=0,95	p=0,95	p=0,32	p=0,76
12. dakika	p=0,73	p=0,66	p=0,93	p=0,57	p=0,18	p=0,45	p=0,68	p=0,59
Benedict	p=0,63	p=0,94	p=0,93	p=0,80	p=0,60	p=0,86	p=0,77	p=0,37
H	p=0,73	p=0,57	p=0,57	p=0,80	p=0,06	p=0,95	p=0,04	p=0,67
K	p=0,44	p=0,94	p=1,00	p=0,80	p=0,60	p=0,60	p=0,22	p=0,51
A	p=0,23	p=0,28	p=0,47	p=0,68	p=0,22	p=0,95	p=1,00	p=0,95
S	p=0,53	p=0,22	p=0,80	p=0,80	p=0,77	p=0,86	p=0,77	p=0,25
Toplam	p=0,44	p=0,66	p=0,93	p=0,93	p=0,14	p=0,60	p=0,04	p=0,85

Mann-Whitney testi kullanılmıştır.

Hastaların Görsel-ışitsel P300 testleri ile Nöropsikolojik testlerin gruplar arası karşılaştırılması Tablo-22'de gösterilmiştir.

Tablo-22: Görsel-ışitsel P300 testleri ile Nöropsikolojik testlerin gruplar arası karşılaştırılması.

	CIS		RRMS		SPMS	
	Görsel P300	İşitsel P300	Görsel P300	İşitsel P300	Görsel P300	İşitsel P300
PASAT	p=0,80	p=0,04 r=0,54	p=0,85	p=0,77	p=0,39	p=0,91
Raven	p=0,47	p=0,03 r=0,57	p=0,46	p=0,63	p=0,79	p=0,48
Sözel hafıza hemen	p=0,12	p=0,10	p=0,92	p=0,08	p=0,10	p=0,60
12. dakika	p=0,50	p=0,07	p=0,56	p=0,03 r=-0,57	p=0,37	p=0,55
Benedict	p=0,03 r=-0,56	p=0,78	p=0,41	p=0,46	p=0,76	p=0,49
BECK Depresyon	p<0,01 r=-0,66	p=0,70	p=0,39	p=0,69	p=0,96	p=0,24
FAMS	p<0,01 r=-0,65	p=0,16	p=0,51	p=0,46	p=0,21	p=0,77

*Görsel ve İşitsel P300 latans değerleri

RRMS hastalarının işitsel P300 latansı ile 3. Ventrikül genişliği arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu (p=0,04, r=0,49).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Multipl Skleroz merkezi sinir sisteminin; inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozis ile karakterize ak maddenin ön planda olduğu, korteks ve derin gri maddeyi etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik bir hastalıktır (1). MS'in etiyolojisi henüz net olarak bilinmemekle birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar, birçok farklı immün mekanizmanın demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açacağı gösterilmiştir (2). 1980 lerden bu yana yapılan araştırmalar kognitif bozukluğun MS de sık olduğunu göstermektedir. MS de hastalığın hem erken döneminde hem de geç döneminde kognitif bozukluğun prevalansı %43-70 olarak bildirilmektedir (39). Demans kriterlerini karşılayacak kadar ağır kognitif yıkım MS de nadirdir (40).

MS hastalığında kadın-erkek oranı yaklaşık olarak 2-3/1 olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda KİS grubunda bu oran 1,5/1, RRMS'da 2/1 ve SPMS'de ise 4/1 idi. Çalışmamızda gruplar arası cinsiyet ve eğitim durumu açısından fark yoktu. SPMS hasta grubunun yaş ortalaması KİS ve RRMS den daha yüksek idi. Hastalar antidepresan tedavi kullanımı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmadı.

Birçok çalışmada KİS hastalarının %21 optik nörit, %46 akut-subakut hemiparezi ve hemihipoestezi, yarasız-kullanılmayan el, %10 beyin sapı sendromu, %23 multifokal anormallikler saptanmıştır (80). Çalışmamızda KİS grubunda 5 (%33.3) hastada optik nörit geçirme öyküsü mevcut idi. RRMS ve SPMS grubu ile karşılaştırıldığında optik nörit geçirme öyküsü açısından fark yoktu.

P300, bilişsel işlevlere bağlı nöral olayların bir belirteci olduğundan, yoğun psikofizyolojik araştırmalara konu olmuştur. Ancak elde edilen sonuçlar konusunda görüş birliği yoktur. Saçlı deriden kayıtlanan P300, bilişsel işlevleri destekleyen yüksek derecede entegre olmuş kortikal ağın senkron aktivitesinin elektrofizyolojik bir yansımasıdır ve ortaya çıkışında hipokampusun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (81).

Yapılan çalışmalarda MS hastalarının %41,6-56'sında P300 latans uzaması tespit edilmiştir. MS hastalarında oluşan kognitif etkilenmeyi objektif olarak gösterebilmek için P300 olaya bağlı potansiyellerin kullanılabilceği önerilmiştir (82). Pliskin ve ark. (83) IF β -Ib tedavisi alan MS hastalarında görsel uyarımla yaptıkları çalışmada, 30 hastanın P300 latanslarının normal sağlıklılarından farklı olmadığını bildirmişlerdir. Ellger ve ark. (84) SPMS grubunda P300 latansını diğer MS alt gruplarından daha uzun olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda KİS, RRMS ve SPMS hastalarından elde edilen görsel ve işitsel P300 latans değerlerinde uzama saptamadık. 3 grup birbiriyle karşılaştırıldığında latans değerleri açısından fark yoktu. Ayrıca hastaların VEP ile Görsel P300, BAEP ile İşitsel P300 karşılaştırıldığında ilişki bulunamadı. Optik nörit geçirme öyküsü olan ve olmayan hastaların Görsel P300 latansları karşılaştırıldığında fark saptanmadı. Bu durum kortikal demyelinizasyonla açıklanabilir.

MS hastalarının takibinde hastalık süresi, EDSS ve P300 latansı arasındaki ilişki uzun yıllardan beri çok sayıda araştırmacının ilgisini çekmiştir. Gil ve ark. (85) P200-300 latans uzamasının EDSS ve hastalık süresi ile korele olduğunu göstermişken , Berilgen ve ark.'nın (86) yaptığı çalışmada gösterilememiştir. Bizde çalışmamızda hastalık süresi, Görsel ve İşitsel P300 latansları ve EDSS arasında korelasyon saptamadık. Literatürde çelişki yaşanmasının nedeni EDSS'nin farklı kişiler tarafından hesaplanması olabilir.

Kognitif bozulmanın sadece klinik muayene bulguları ile tanısı ve takibi yapılamamaktadır. Nöropsikolojik testler demansa gidişin belirlenmesinde hasta asemptomatik evrede iken saptanmasında önemli yardımcı tanı yöntemlerinden biridir. MS dikkat, bilgilerin düzenlenmesi yeteneği, problem çözme, eksekütif fonksiyonlar, işlem hızı ve uzun dönem hafıza gibi kognitif fonksiyonları olumsuz olarak etkilemektedir (37). Benedict ve ark. (36) tarafından yapılan çalışmada İşlem hızı, görsel öğrenme ve hafıza MS de en çok etkilenen kognitif fonksiyonlar olduğu tespit edilmiştir. MS'de sık olarak etkilenmeyen kognitif fonksiyonlar basit dikkat (ör sayıları tekrarlama) ve basit sözel yeteneklerdir (ör sözcük isimlendirme ve anlama).

Progresif MS genellikle RRMS'e göre daha şiddetli kognitif bozukluklara neden olmaktadır. Ancak, hastalığın süresi ve gidişatı ile ilgili verdiğimiz bu bilgi karışıklığa neden olmaktadır. Örneğin tedavi edilmeyen RRMS'li hastaların yaklaşık %50 sinde 10–15 yıllık bir süre içinde SPMS gelişmektedir. Bu nedenle, tanım olarak, hastalık süresi ve nörolojik disabiletinin derecesi (EDSS) SPMS hastalarında RRMS hastalara göre daha yüksek olarak saptanmaktadır. Bu ayrıntı göz ardı edilmemelidir.

Kognitif yakınmalar RRMS olgularının yaklaşık yarısında görülür, hastalarda işlevselliği ve yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlardandır. Kognitif defisit karakteristlik özellikleride araştırılmıştır. RRMS hastalarında hastalar çalışmaya dahil edildiklerinde ve daha sonraki 4. ve 10. yıllarda kognitif fonksiyonlar açısından değerlendirilmiş. Hastalık ilerledikçe, kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastaların yüzdesinin de artma eğiliminde olduğu gözlemlenmiş izlem süresince hastaların bellek ve semantik erişim testlerinde anlamlı değişim olmadığı halde çalışma belleği ve işlem hızı testlerinde hastaların %27-44'ünde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (87). Erken dönem MS hastalarının %19-38 dikkat bozukluğu, %33 non verbal hafıza fonksiyon bozukluğu, %24 eksekütif fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir. 2 yıllık takip süresinde vizüospasyal anormalliklerinde geliştiği görülmüştür (88). Feinstein ve ark. (89) yaptıkları çalışmada KİS hastalarının 4,5 yıllık kognitif takiplerinde vizüel hafıza performanslarında düşüklük geliştiği tespit edilmiştir. Glanz ve ark. (90) 92 KİS hastanın 3 yıllık takiplerinde %49 kognitif fonksiyonlarda düşme saptamıştır. Öncelikle PASAT, vizüospasyal test ve sembol sayı modaliteleri testlerinin performanslarında düşüklük saptanmıştır. Kognitif açıdan değerlendirildiğinde bilgi işlem hızı ve çalışma hafızasının, sözel bellek ve uzun dönem hafızadan önce etkilendikleri bulunmuştur.

PPMS ve SPMS hastalarını karşılaştıran çok az çalışmada, SPMS grubunda kognitif disfonksiyonlar PPMS gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır (91). Bizim çalışmamızda KİS ve RRMS hastaların kognitif testleri karşılaştırıldığında mental durumun değerlendirildiği MMSE; dikkat ve dikkatin sürdürülmesinin değerlendirildiği PASAT; cevap

inhibisyonu, kategori değiştirme, bilgi işlem hızı ve çalışma belleğinin değerlendirildiği STROOP; dikkat, görsel mekansal işlevler, bilgi işlem hızı ve yürütücü işlevlerin değerlendirildiği Sembol sayı modaliteleri; düzenli doğru düşünme, akıl yürütme görsel mekansal algılama, çalışma belleği ve soyutlamanın değerlendirildiği RAVEN; Eksekütif fonksiyonlardan sözel akıcılığın değerlendirildiği Hayvan KAS ve Vizüospasyal test performansları arasında fark saptanmadı. Anlık ve uzun dönem sözel hafıza ve çalışma belleğinin, değerlendirildiği sözel hafıza testinde RRMS hastalarının test sonuçları anlamlı olarak daha yüksek idi. FAMS yorgunluk ve Beck depresyon ölçekleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak ortalama sonuçlar değerlendirildiğinde KİS hastalarının RRMS hastalarından daha depresif ve yorgunluk yaşadıkları tespit edildi. Benedict zbildirim testinde KİS hastalarının kognitif yıkımlarının daha az farkında olduğu tespit edildi. RRMS ve SPMS hastaların kognitif testleri karşılaştırıldı. MMSE, PASAT, STROOP, Sembol sayı modaliteleri, RAVEN, Hayvan KAS ve sözel hafıza test performansları RRMS istatistiksel olarakta daha yüksek idi. Ancak görsel mekansal işlevlerin, çalışma belleğinin ve uzun dönme hafızanın değerlendirildiği vizüospasyal testte KİS, RRMS, SPMS hastaları arasında fark yoktu. KİS hastalarının RRMS hastalarından daha depresif ve yorgunluk yaşadıkları tespit edildi.

Nöropsikolojik testlerden sözel akıcılık ile depresyon arasında negatif korelasyon saptanmışken diğer kognitif fonksiyon azalmaları ile depresyon arasında ilişki gösterilememiştir (92). Bizim alışmamızda literatürle uyumlu olarak sözel akıcılık testi olan Hayvan KAS testinde KİS hastalarının RRMS hastalarından daha düşük performans göstermiştir. Ancak dikkat testlerinde depresyondan etkilendiğini düşünmekteyiz.

Yaş arttıķa PASAT, Stroop, sözel akıcılık testlerinde performans düşüklüğü saptanmıştır. Eğitim düzeyi kognitif test performansının etkilediği gösterilmiştir. Cinsiyetin kognitif testleri etkilediği gösterilmemiştir (93-94). Ancak biz kognitif testlerle yaş ve hastalık süresi arasında korelasyon saptamadık. Çalışmamızda KİS hastalarında PASAT, sembol sayı modalitelerinin ve anlık vizüospasyal testin; RRMS hastalarında PASAT ve

anlık sözel hafızanın; SPMS hastalarında RAVEN, anlık vizüospasyal test, uzun dönem sözel hafıza ve sözel akıcılığın eğitim düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulduk. Bu durum SPMS hastalarının yaş ortalamasının daha fazla olmasıyla açıklanabilir.

Kognitif bozukluklar hastalık süresinden bağımsız olarak ortaya çıkabilmekte ve kognitif bozukluklar fiziksel disabiliteyle de ilişkisi zayıf olduğu bulunmuştur (95). Bizim çalışmamızın sonuçlarında literatürle uyumludur.

MS hastalarında aksonal kayba bağlı beyin atrofisi geliştiği bilinmektedir. Eskiden MS'un erken döneminde sadece enflamasyon olduğu, aksonal dejenerasyonun olmadığı ve sadece beyaz cevher hastalığı olduğu zannedilmekte idi. Ancak şu anki bilgilerimiz hastalığın erken döneminde akson kaybının olduğu ve gri cevherde etkilediği bilinmektedir. Literatürde MS hastalarında kortikal asosiasyon alanları, kortikal subkortikal iletişimlerde demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon olduğu gösterilmiştir (96). Calabrese ve ark. (98) KİS hastalarında kortikal atrofi olduğu bulunmuştur (97). Ayrıca erken dönem MS hastalarında aksonal kayba bağlı gelişen gri cevher atrofileri olan hastalarda kognitif bozukluk daha çok gösterilmiştir. Çalışmamızda KİS ve MS hastalarında beyin atrofisini değerlendirmek ve bu parametrelerin kognitif bozuklukla korelasyonunu tespit etmek için korpus kallosum indeksi ve alanı, 3. Ventrikül genişliği ve evans indeksini hesapladık. Korpus kallosumdaki demiyelinizasyon ve aksonal kayba bağlı atrofi gelişmektedir. Korpus kallosum indeksi beyin atrofisini yansıtan iyi bir marker olduğu düşünülmektedir (99).

Yapılan çalışmalarda talamik volüm kaybı ile 3. ventrikül genişliği arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (100). MS hastalarındaki talamik etkilenim MR da T2 hipointensite, manyetizasyon transfer oranında azalma, difüzyonda artış ve otopsi sonuçlarında makroskopik olarak atrofi olarak gösterilmiştir (101-104). Çalışmamızda KİS ve RRMS hastaları korpus kallosum alanları açısından ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık mevcut idi. RRMS ve SPMS hastaları karşılaştırıldığında korpus kallosum alanları ve

indeksi, 3. Ventrikül genişliği açısından fark vardı. Evans indeksi 3 grupta atrofi göstergesi olarak anlamlı bulunmadı.

Kranial MR' da enflamasyon T2 deki lezyon yüküyle gösterilirken, dejenerasyon T1 deki kara delikler ile gösterilmektedir. Çalışmamızda hastaların kranial MR'daki T1 ve T2 lezyon yüküne bakılmıştır. KİS ve RRMS hastaları arasında fark yokken RRMS ve SPMS hastaları arasında T2 lezyon yükü açısından fark vardı. Serebellar lezyon yükü KİS-RRMS ve RRMS-SPMS arasında saptanmadı. Bu durum hasta sayımızın az olmasına bağlı olabilir.

Yapılan çalışmalarda korpus kallozum indeksi kognitif disfonksiyon göstergesi olabileceği gösterilmiştir (105). Öztürk ve ark. (106) yaptığı çalışmada MS hastalarının traktografilerinde korpus kallozumun anterior anormallikleri ile düşük PASAT performansını, posterior anormallikler ile üst ekstremitte performansında yavaşlama olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda KİS hasta grubunda korpus kallozum indeksi ile anlık ve uzun dönem vizüospasyal ve sözel hafıza testleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. RRMS hasta grubunda korpus kallozum indeksi ile sembol sayı modaliteleri uzun dönem vizüospasyal hafıza testi arasında negatif korelasyon bulunmuştur. SPMS hasta grubunda korpus kallozum indeksi ve alanı MMSE ile pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Yaş ortalamasının daha yüksek olmasıyla açıklanabilmektedir.

Talamus, Limbik sistem ve papez halkasının bir parçası olarak yer almaktadır. Özellikle bellek, emosyon, dikkat, uyanıklık, motivasyon ve dil modülasyonunda görev yapmaktadır (107). Talamik atrofiye bağlı gelişen 3. ventrikülün genişliği ile kognitif durum arasında güçlü bir ilişki vardır ve subkortikal atrofi, tüm beyin atrofisine veya lezyon yüküne göre kognisyona daha duyarlı olduğu bulunmuştur (74). Yapılan PET çalışmasında Talamik hipometabolizma ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasında korelasyon saptanmıştır (108). 3. ventrikülün genişliği MS de sadece o andaki kognitif performansı yansıtmakla kalmayıp ileriki dönemlerde gelişecek kognitif disfonksiyonunda habercisi olduğu tespit edilmiştir. Özellikle görsel hafıza ve bilgi işlem hızı ile korele olduğu tespit edilmiştir (109). Bizim çalışmamızda

RRMS hasta grubunda 3. Ventrikül genişliği ile sembol sayı modaliteleri uzun dönem vizüospasyal hafıza testi arasında negatif korelasyon bulunmuştur. SPMS hasta grubunda 3. Ventrikül genişliği ile anlık sözel hafıza ve sözel akıcılık arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. PASAT, RAVEN, STROOP test performanslarının frontal lob kortikal atrofisi ile daha ilişkili olduğu tespit edilmiştir (110).

Birçok çalışmada (111, 112) lezyon yükü fazla olan hastalarda lezyon yükü az olan hastalara göre daha fazla kognitif fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda KİS hastalarının kognitif testleri ile lezyon yükü arasında ilişki saptanmazken, RRMS hastalarında uzun dönem vizüospasyal hafıza testi ile T2 lezyon yükü, SPMS hastalarında ise RAVEN ile T1 lezyon yükü arasında ilişki bulunmuştur. Her iki grupta vizüospasyal işlevlerle ve çalışma belleği ile ilgili test olması ilgi çekicidir.

Yapılan çalışmalarda fokal yada dejeneratif serebeller hastalıklarda spesifik olarak sözel akıcılık, sembol sayı modaliteleri ve vizüospasyal yeteneklerde zafiyet olduğu saptanmıştır (113, 114). Bizim çalışmamızda RRMS hasta grubunda serebeller lezyon yükü ile STROOP ve sözel akıcılık test performansları ile ilişki saptanmıştır.

Li ve ark. (78) fonksiyonel MR kullanarak yürüttükleri çalışmada MS hastalarına PASAT testini uygulamış, sağ ve sol serebellar hemisferlerin aktivasyonlarında sağlıklı kontrol bireylerine göre anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Bu bulgu MS'de serebellumun kognitif işlevlerinin de bozulduğunu göstermektedir ve bu durumun korteksten serebelluma uzanan yolların etkilenmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda hastalık aktivitesini gösteren kontrast tutan lezyon ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasında ilişki saptanmamıştır.

Birçok çalışmada olaya ilişkin endojen potansiyeller kognitif fonksiyon bozukluğunun objektif olarak gösterilmesinde kullanılmıştır. RRMS hastalarında P300 latans ve amplitüdlерinin kognitif fonksiyon bozukluğu ile korelasyonu saptanmıştır (115). SPMS hastalarının kognitif disfonksiyonu ile P300 arasında korelasyon gösterilmiştir (116). P300 latans uzaması bilginin işlem hızı ile bağlantılı bulunmuşken amplitüd düşmelerinin dikkatle ilgili

olduğu tespit edilmiştir (117). Ancak bazı çalışmalarda P300 ile kognitif disfonksiyon arasında bağlantı bulunamamıştır (118). Kognitif fonksiyon bozukluğu olmayan MS hastalarında da P300 latans uzaması tespit etmişlerdir (119). Bu konuda literatürde çelişkili araştırmalar bildirilmiştir. Bizim alışmamızda KİS hastalarında PASAT ve RAVEN testi ile işitsel P300 latansı arasında pozitif korelasyon saptanırken RRMS ve SPMS grubunda bu ilişki gösterilememiştir.

Sonuç olarak;

- KİS, RRMS ve SPMS hastalarında oluşan kognitif etkilenmeyi objektif olarak gösterebilmek için kullandığımız Görsel ve İşitsel P300 latansları, VEP ile Görsel P300, BAEP ile İşitsel P300 karşılaştırıldığında ilişki bulunamadı.
- Optik nörit geçirme öyküsü olan ve olmayan hastaların Görsel P300 latansları karşılaştırıldığında fark saptanmadı.
- Kognitif test performansı ile hastaların yaş ve hastalık süresi arasında korelasyon yoktu.
- KİS hastalarında PASAT, sembol sayı modalitelerinin ve anlık vizüospasyal testin; RRMS hastalarında PASAT ve anlık sözel hafızanın; SPMS hastalarında RAVEN, anlık vizüospasyal test, uzun dönem sözel hafıza ve sözel akıcılığın eğitim düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulduk.
- Kognitif bozuklukların hastalık süresinden bağımsız ve fiziksel disabilitayla de ilişkisi olmadığını saptadık.
- RRMS hastalarının anlık ve uzun dönem sözel hafıza ve çalışma belleğinin, değerlendirildiği sözel hafıza testinde performanslarının KİS hastalarından daha iyi olduğu tespit edildi.
- KİS hastalarının RRMS hastalarından daha depresif ve yorgunluk yaşadıkları tespit edildi.

- Görsel mekansal işlevlerin, çalışma belleğinin ve uzun dönem hafızanın değerlendirildiği vizüospasyal testte KİS, RRMS, SPMS hastaları arasında fark yoktu.
- Sözel akıcılığın değerlendirildiği Hayvan KAS testinde KİS hastalarının RRMS hastalarından daha düşük performans saptandı.
- KİS hasta grubunda korpus kallozum indeksi ile anlık ve uzun dönem vizüospasyal ve sözel hafıza testleri arasında negatif korelasyon saptandı.
- RRMS hasta grubunda korpus kallozum indeksi ile sembol sayı modaliteleri uzun dönem vizüospasyal hafıza testi arasında ve 3. Ventrikül genişliği ile sembol sayı modaliteleri uzun dönem vizüospasyal hafıza testi arasında negatif korelasyon saptandı.
- SPMS hasta grubunda korpus kallozum indeksi ve alanı MMSE ile pozitif , 3. Ventrikül genişliği ile anlık sözel hafıza ve sözel akıcılık arasında negatif korelasyon tespit edildi.
- KİS hastalarının kognitif test performansları ile lezyon yükü arasında ilişki saptanmazken, RRMS hastalarında uzun dönem vizüospasyal hafıza testi ile T2 lezyon yükü, SPMS hastalarında ise RAVEN ile T1 lezyon yükü arasında ilişki saptandı. Her iki grupta vizüospasyal işlevlerle ve çalışma belleği ile ilgili test olması ilgi çekicidir.
- RRMS hasta grubunda serebellar lezyon yükü ile STROOP ve sözel akıcılık test performansları ile negatif korelasyon saptandı.
- Hastalık aktivitesini gösteren kontrast tutan lezyon ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasında ilişki bulunamadı.
- KİS hastalarında PASAT ve RAVEN test performansı ile işitsel P300 latansı arasında pozitif korelasyon saptandı.
- RRMS hastalarının işitsel P300 latansı ile 3. Ventrikül genişliği arasında pozitif korelasyon bulundu.
- Çalışmamızda MS de hastalığın hem erken döneminde hem de geç döneminde görsel işlevlerde daha belirgin olmak üzere

kognitif bozukluk geliştiği tespit edildi. Hastalardaki kognitif bozulmanın sadece klinik muayene bulguları ile tanısı ve takibinin yapılamayacağını, nöropsikolojik testlerin demansa gidişin belirlenmesinde hasta asemptomatik evrede iken saptanmasında önemli yardımcı tanı yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-8.
2. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008;274:45-527.
3. Cook SD. Multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1998;55:421-4.
4. Rivers TM, Sprunt DH, Berry GP. Observations on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys. *J Exp Med* 1933;58:39-53.
5. Kabat EA, Glusman M, Knaub V. Immunochemical estimation of albumin and gamma globulin in normal and pathological cerebrospinal fluid. *Fed Proc* 1948;7:306.
6. Turk Boru U, Alp R, Sur H, Gul L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006;27:17-21.
7. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005;16:327-49.
8. Weinschenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995;13:119-46.
9. Kantarci OH. Genetics and natural history of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2008;28:7-16.
10. Anderton SM, Liblau RS. Regulatory T cells in the control of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2008;21:248-54.
11. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005;23:77-105.
12. Zozulya AL, Wiendl H. The role of regulatory T cells in multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:384-98.
13. Dittel BN. CD4 T cells: Balancing the coming and going of autoimmune-mediated inflammation in the CNS. *Brain Behav Immun* 2008;22:421-30.
14. Jiang H, Zhang SI, Pernis B. Role of CD8+ T cells in murine experimental allergic encephalomyelitis. *Science* 1992;256:1213-5.
15. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000;123:1174-83.
16. Racke MK. The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell-targeted therapies. *Curr Opin Neurol* 2008;21:S9-18.
17. Cross AH, Stark JL. Humoral immunity in multiple sclerosis and its animal model, experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Res* 2005;32:85-97.
18. Franciotta D, Salvetti M, Lolli F, Serafini B, Aloisi F. B cells and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:852-8.
19. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients

- with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2004;14:164-74.
20. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, Reynolds R, Aloisi F. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007;130:1089-104.
 21. Harris VK, Sadiq SA. Disease biomarkers in multiple sclerosis: potential for use in therapeutic decision making. *Mol Diagn Ther* 2009;13:225-44.
 22. Su KG, Banker G, Bourdette D, Forte M. Axonal degeneration in multiple sclerosis: the mitochondrial hypothesis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9:411-7.
 23. Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:333-8.
 24. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-11.
 25. Wolinsky JS. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003;206:145-52.
 26. Confavreux C, Vukusic S. The natural history of multiple sclerosis. *Rev Prat* 2006;56:1313-20.
 27. Kremenutzky M. Primary progressive MS. *Int MS J* 2003;10:89-95.
 28. Montalban X, Sastre-Garriga J, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal. *Mult Scler* 2009;15:1459-65.
 29. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology* 2002;59:1-33.
 30. Gaspari M, Roveda G, Scandellari C, Stecchi S. An expert system for the evaluation of EDSS in multiple sclerosis. *Artif Intell Med* 2002;25:187-210.
 31. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158-64.
 32. Fernando KTM, Tozer DJ, Miszkiel KA, et al. Magnetization transfer histograms in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 2005 128:2911–25.
 33. Miller DH, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 281–8.
 34. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, Hartung H, Seeltrayers P, Sorensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-82.
 35. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol* 2002;51:481-90.

36. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:549–58.
37. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Rev, Cognitive impairment in multiple sclerosis, *Lancet Neurol* 2008;7:1139–51.
38. Rao S, Leo G, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: frequency, patterns, and predictions. *Neurology* 199;41: 685–91.
39. Macniven JA, Davis C, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E, Constantinescu CS. Stroop performance in multiple sclerosis: information processing, selective attention, or executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:805–14.
40. Fischer JS. Cognitive impairments in multiple sclerosis. In: Cook SD (ed). *Handbook of multiple sclerosis*. New York: Marcel Dekker; 2001. 233–56.
41. Rao SM, Grafman J, DiGuilio D, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. *Neuropsychology* 1993; 7: 364–74.
42. Rao SM, Leo GJ, St. Aubin-Faubert P. On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11:699–712.
43. Renell PG, Jensen F, Henry JD. Prospective memory in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:410–6.
44. Lengenfelder J, Bryant D, Diamond BJ, Kalmar JH, Moore NB, DeLuca J. Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21:229–38.
45. Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB, Halper J, DeLuca J. The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2008; 22: 442–9.
46. DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26: 550–62.
47. Rosti E, Hamalainen P, Koivisto K, Hokkanen L. PASAT in detecting cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Appl Neuropsychol* 2007; 14: 101–12.
48. Drew M, Tippett LJ, Starkey NJ, Isler RB. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis from New Zealand: A descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol* 2008; 23: 1–19.
49. Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2006; 44: 1166–74.
50. Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A, et al. Visuospatial impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with with neuropsychological tasks. *Mult Scler* 2000; 6: 241–54.
51. Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14: 691–724.

52. Minden SL, Schiffer RB. Depression and mood disorders in multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1991; 4: 62–77.
53. Berg D, Supprian T, Thomae J, et al. Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2000; 6: 156–62.
54. Sabatini U, Pozzilli C, Pantano P, et al. Involvement of the limbic system in multiple sclerosis patients with depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 970–5.
55. Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, et al. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport* 2000; 11: 1153–8.
56. Zorzon M, deMasi R, Nasuelli D, et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis: a clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001; 248: 416–21.
57. Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14: 691–724.
58. Celesia GG, Brigell MG. Recommended standards for pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1999;52:53-67.
59. Rot U, Ledinek AH, Jazbec SS. Clinical, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:233-8.
60. Zgorzalewicz M, Michalowska-Wender G, Losy J, Wender M. The value of VEP assessment and immunological CSF analysis in the diagnosis of childhood and juvenile MS. *Przegl Lek* 2003;60:1-4.
61. Robinson K, Rudge P. Abnormalities of the auditory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1977;100:19-40.
62. Capra R, Mattioli F, Vignolo LA, Antonelli AR, Bonfioli F, Cappiello J, Nicolai P, Peretti G, Orlandini A. Lesion detection in MS patients with and without clinical brainstem disorders: magnetic resonance imaging and brainstem auditory evoked potentials compared. *Eur Neurol* 1989;29: 317-22.
63. Kurukawa T, Kira J, Tobimatsu S. Electrophysiological diagnosis for multiple sclerosis. *Nippon Rinsho* 2003;61:1347-54.
64. Manguiere F, Allison T, Babiloni C, et al. Somatosensory evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;52:79-90.
65. Türkdoğan D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. Akyüz G (ed). *Elektrodiagnoz*. Ankara: güneş kitabevi; 2003. 411-21.
66. Basso MR, Beason-Hazon S, Lynn J, Rammohan K, Bornstein RA. Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53: 980–4.
67. Younes M, Hill J, Quinless J, Kilduff M, Peng B, Cook SDCD. Internet-based cognitive testing in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 1011–9.
68. Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA, Krupp LB. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: is the use of

- acetylcholinesterase inhibitors a viable option? *CNS Drugs* 2008;22:87-97.
69. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999; 53:1698-704.
 70. van Walderveen MA, Lycklama ANGJ, Ader HJ, Jongen PJ, Polman CH, Castelijns JA, Barkhof F. Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58: 76-81.
 71. Barkhof F, Karas GB, van Walderveen MA. T1 hypointensities and axonal loss. *Neuroimaging Clin N Am* 2000;10:739-52.
 72. Filippi M, Agosta F. Magnetic resonance techniques to quantify tissue damage, tissue repair, and functional cortical reorganization in multiple sclerosis. *Prog Brain Res* 2009;175:465-82.
 73. Fox NC, Jenkins R, Leary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR, Harvey RJ, Rossor MN, Miller DH, Thompson AJ. Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology* 2000;54:807-12.
 74. Sanfilippo MP, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 685–92.
 75. Tekok-Kilic A, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, et al. Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007; 36: 1294–300.
 76. Blinkenberg M, Rune K, Jensen CV, et al. Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology* 2000; 54: 558–64.
 77. Chiaravalloti ND, Hillary FG, DeLuca J, Ricker JH, Liu WC, Kalnin AJ. Cerebral activation patterns during working memory performance in multiple sclerosis using fMRI. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005;27:33–54.
 78. Li Y, Chiaravalloti ND, Hillary FG, et al. Differential cerebellar activation on magnetic resonance imaging during working memory performance in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:635–9.
 79. Lazeron RH, Langdon DW, Filippi M, et al. Neuropsychological impairment in multiple sclerosis the role of (juxta) cortical lesion of FLAIR. *Mult Scler* 2000;6:280-5.
 80. Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4:281–8.
 81. Yalrkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. *Klinik Nörofizyoloji*. Ankara: EEG-EMG Derneği Yayınları; 1994. 22-35.
 82. Oken BS. Endogenous event-related potentials. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Chippa KH Philadelphia: Lipincott-Raver Publishers 1997; 529-563.9.

83. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology* 1996;47:1463-8.
84. Ellger T, Bethke F, Frese A, Luettmann RJ, Buchheister A, Ringelstein EB, Evers S. Event-related potentials in different subtypes of multiple sclerosis-a cross-sectional study. *J Neurol Sci.* 2002;205:35-40.
85. Gil R, Zai L, Neau JP, et al. Event-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;88:182-5.
86. Berilgen MS, Kansız F, Bulut S, Müngen B. İnterferon Beta-1a'nın Multipl Skleroz Hastalarında Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin P300 ile Değerlendirilmesi, *Fırat Tıp Dergisi* 2005;10:160-3.
87. Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, McDermott MP, Johnson KP. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci* 2007; 255: 57-63.
88. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253:1002-10.
89. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, et al. 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.
90. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13:1004-10.
91. Comi G, Filippi M, Martinelli V, et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995; 132: 222-7.
92. Piras MR, Magnano I, Canu EDG, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:878-85.
93. Williams J, O'Rourke K, Hutchinson M, Tubridy N. The Face-Symbol Test and The Symbol-Digit Test are not reliable surrogates for the Paced Auditory Serial Addition Test in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:599-604.
94. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Mult Scler* 2006;12:786-93.
95. Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 469-76.
96. Piras MR, Magnano I, Canu EDG, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:878-85.
97. Calabrese M, Atzori M, Bernardi V, et al. Cortical atrophy is relevant in multiple sclerosis at clinical onset. *J Neurol* 2007; 254:1212-20.

98. Dalton CM, Chard DT, Davies GR, et al. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* 2004;127:1101–7.
99. Figueira FF, Santos VS, Figueira GM, et al. Corpus callosum index: a practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65:931–5.
100. Cifelli A, Arridge M, Jezzard P, et al. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52:650–3.
101. Ranjeva JP, Audoin B, Au Duong MV, et al. 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* 2005;26:119–27.
102. Davies GR, Altmann DR, Rashid W, et al. Emergence of thalamic magnetization transfer ratio abnormality in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:276–81.
103. Taylor I, Butzkueven H, Litewka L, et al. Serial MRI in multiple sclerosis: A prospective pilot study of lesion load, whole brain volume and thalamic atrophy. *J Clin Neurosci* 2004;11:153–8.
104. Fabiano AJ, Sharma J, Weinstock-Guttman B, et al. Thalamic involvement in multiple sclerosis: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *J Neuroimaging* 2003;13:307–14.
105. Hines M, Chiu L, McAdams LA, et al. Cognition and the corpus callosum: verbal fluency, visuospatial ability, and language lateralization related to midsagittal surface areas of callosal subregions. *Behav Neurosci* 1992;106:3–14.
106. Ozturk A, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Harrison DM, Shiee N, Pham DL, Caffo BS, Calabresi PA and Reich DS. MRI of the corpus callosum in multiplesclerosis: association with disability. *Mult Scler* 2010;16: 166–77.
107. Schmahmann J. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke* 2003;34:2264–78.
108. Blinkenberg M, Rune K, Jensen CV, et al. Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology* 2000;54:558–64.
109. Benedict RH, Weinstock Guttman B, Fishman I, et al. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004;61:226–30.
110. Locatelli L, Zivadinov R, Grop A, Zorzon M. Frontal parenchymal atrophy measures in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:562–8.
111. Berg D, Supprian T, Thomae J, et al. Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2000; 6: 156–62.
112. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology* 1992; 42: 1291–5.

113. Leggio MG, Silveri MC, Petrosini L, Molinari M. Phonological grouping is specifically affected in cerebellar patients: a verbal fluency study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:102–6.
114. Molinari M, Petrosini L, Misciagna S, Leggio MG. Visuospatial abilities in cerebellar disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 235–40.
115. Magnie MN, Bensa C, Laloux L, et al. Contribution of cognitive evoked potentials for detecting early cognitive disorders in multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2007;163:1065–74.
116. Ellger T, Bethke F, Frese A, et al. Event-related potentials in different subtypes of multiple sclerosis: a cross-sectional study. *J Neurol Sci* 2002;205:35–40.
117. Casanova-Gonzalez MF, Cabrera-Gomez JA, Aquino-Cias J, et al. Neurophysiological assessment in patients with clinically defined multiple sclerosis with special reference to P300 wave study. *Rev Neurol* 1999; 29:1134–7.
118. Van Dijk JG, Jennekens-Schinkel A, Caekebeke JF, Zwinderman AH. Are event-related potentials in multiple sclerosis indicative of cognitive impairment? Evoked and event-related potentials, psychometric testing and response speed: a controlled study. *J Neurol Sci* 1992; 109:18–24.
119. Giesser BS, Schroeder MM, LaRocca NG, et al. Endogenous event-related potentials as indices of dementia in multiple sclerosis patients. *Electroencephalogr Clin Neuro - physiol* 1992; 82:320–9.

EKLER

Ek-1: EDSS Skalası

FONKSİYONEL SİSTEMLER

Piramidal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta paraparezi veya hemiparezi; ağır monoparezi.
4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; orta kuadriparezi; ya da monopleji.
5. Parapleji, hemipleji, ya da belirgin kuadriparezi.
6. Kuadripleji.

V. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal bulgular
2. Hafif ataksi
3. Orta trunkal ya da ekstremitate ataksisi
4. Ağır ataksi, tüm ekstremiteler
5. Ataksiye bağlı olarak koordine hareket edememe

V. Bilinmeyen

X. incelemede zayıflık testi etkiliyorsa (piramidalde 3. derece ve fazlası) o numaradan sonra eklenir.

Beyin Sapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yalnızca bulgular
2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler
3. Ağır nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı veya diğer kranial sinirlerde orta derecede özürlülük
4. Belirgin dizartri ya da belirgin başka özürlülük

5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

V. Bilinmeyen

Duysal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede yalnızca vibrasyon veya şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duygusundan hafif azalma, ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyonda orta derecede azalma; ya da 3-4 ekstremitede tek basına vibrasyon kusuru (örn, şekil çizme)
3. Bir yada iki ekstremitede dokunma, ağrı veya pozisyon duygusunda orta derecede azalma, ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da 3-4 ekstremitede hafif derecede dokunma, ağrı ve/veya orta derecede tüm proprioseptif testlerde bozukluk
4. Bir ya da iki ekstremitede tek basına ya da kombine olarak, belirgin derecede dokunma, ağrı duygusunda azalma ya da propriosepsiyon kaybı; ya da ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma, ağrı ve/veya ağır propriosepsiyon kaybı
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı (temel olarak); ya da dokunma, ağrı duyularında orta derecede azalma ve/veya propriosepsiyonda vücudun kafa altında kalan bölümlerinin çoğunda kayıp
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

V. Bilinmeyen

Barsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. idrara başlamada hafif derecede duraklama (aciliyet), idrara sıkışma hissi ya da idrar retansiyonu
2. Orta derecede idrar duraklaması (aciliyet), idrara sıkışma, barsak veya mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçırma
3. Sık idrar kaçırma
4. Neredeyse devamlı olarak kalıcı kateterizasyon gereği
5. Mesane fonksiyonunun kaybı
6. Mesane ve barsak fonksiyonunun kaybı

V. Bilinmeyen

Görsel (ya da Optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan iyi olduğu skotom
2. Kötü gözde maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 - 20/59 arasında
3. Kötü gözde geniş skotom, ya da görme alanında derecede azalma ancak maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arasında
4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve maksimum düzeltilmiş görme keskinliği 20/100- 20/200 arasında; 3. derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Kötü gözde düzeltilmiş maksimum görme keskinliği 20/200'den az;
- 4.derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Besinci derece artı iyi gözde maksimum görme keskinliği 20/60 ya da daha az

V. Bilinmeyen

X.Temporal pallor varsa, 0-6. derecelere X eklenir.

Serebral (ya da Mental) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Yalnızca mood bozukluğu (DSS skorunu etkilemez)
2. Mental fonksiyonlarda hafif azalma
3. Mental fonksiyonlarda orta derecede bozulma
4. Mental fonksiyonlarda ileri derecede bozulma (orta dereceli kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da kronik beyin sendromu - ağır ya da inkompetan

V. Bilinmeyen

Diğer Fonksiyonlar

0. Yok

1. MS' e atfedilebilecek diğer nörolojik bulgular (ayrıntılılandırınız)

V. Bilinmeyen

GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUMU DERECESİ

- **0** : Normal Nörolojik inceleme (fonksiyonel sistemlerin (FS) tümünde 0 derece; serebral derece 1 ise kabul edilebilir)
- **0.5** : Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu (örn. 1. derece – serebral 1.derece hariç)
- **1.0** : Özürlülük yok, birden fazla FS' de minimal bulgu (1. dereceden fazla – serebral 1.derece hariç)
- **2.0** : Bir FS' de minimal özürlülük (bir FS 2. Basamak; diğerleri 0 ya da 1).
- **2.5** : İki FS' de minimal özürlülük (iki FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1).
- **3.0** : Bir FS' de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece, diğerleri 0 ya da 1);
ya da 3 veya 4 FS' de hafif özürlülük (3/4 FS 2. Derece, diğerleri 0 ya da 1),
tam ambulatuvar hasta.
- **3.5** : Tam ambulatuvar hasta, ancak bir FS'de orta derecede özürlülük (bir adet 3. derece) ve bir ya da iki FS 2. derece; veya beş FS 2. derecede (diğerleri 0 ya da 1)
- **4.0** : Yardımsız tam ambulatuvar hasta, bir FS' de 4. derece ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1) olmasına karşın günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.
- **4.5** : Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuvar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görece olarak ağır özürlülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.
- **5.0** : Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürlülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak FS

esdegeri tek basına bir FS' de derece 5, digerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini asan kombinasyonları)

- **5.5** : Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak FS esdegerleri bir FS' de tek basına 5. derece, digerleri 0veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini asan kombinasyonları)

- **6.0** :Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk degnegi, baston vb.) gerekir. (FS esdegerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

- **6.5** : Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk degnegi, baston v.b.) gerekir. (FS esdegerleri ikiden çok FS'de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

- **7.0** : Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir; yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS esdegerleri bir FS'de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)

- **7.5** : Birkaç adımdan fazlasını atamaz; tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; tekerlekli sandalyeye geçiste yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS esdegerleri 4. derece bozukluk içeren birden fazla FS)

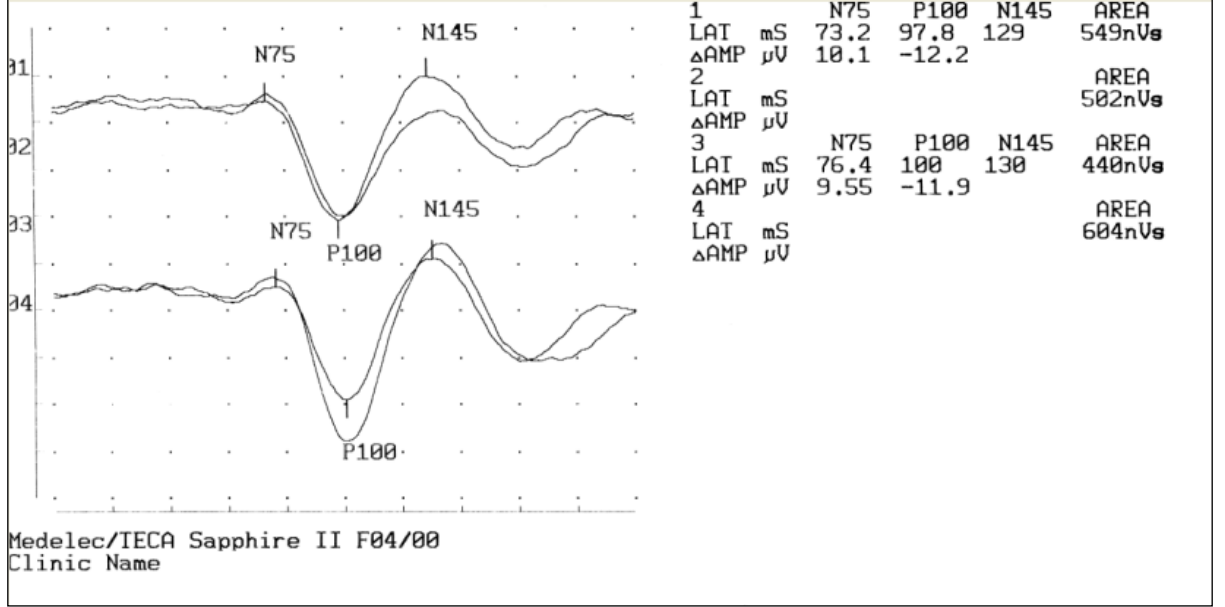
- **8.0** : Esas olarak yataga ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalyede ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok isini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

- **8,5** : Günün çoğunda yataga bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir; bazı islerini kendisi görebilir. (FS esdegerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

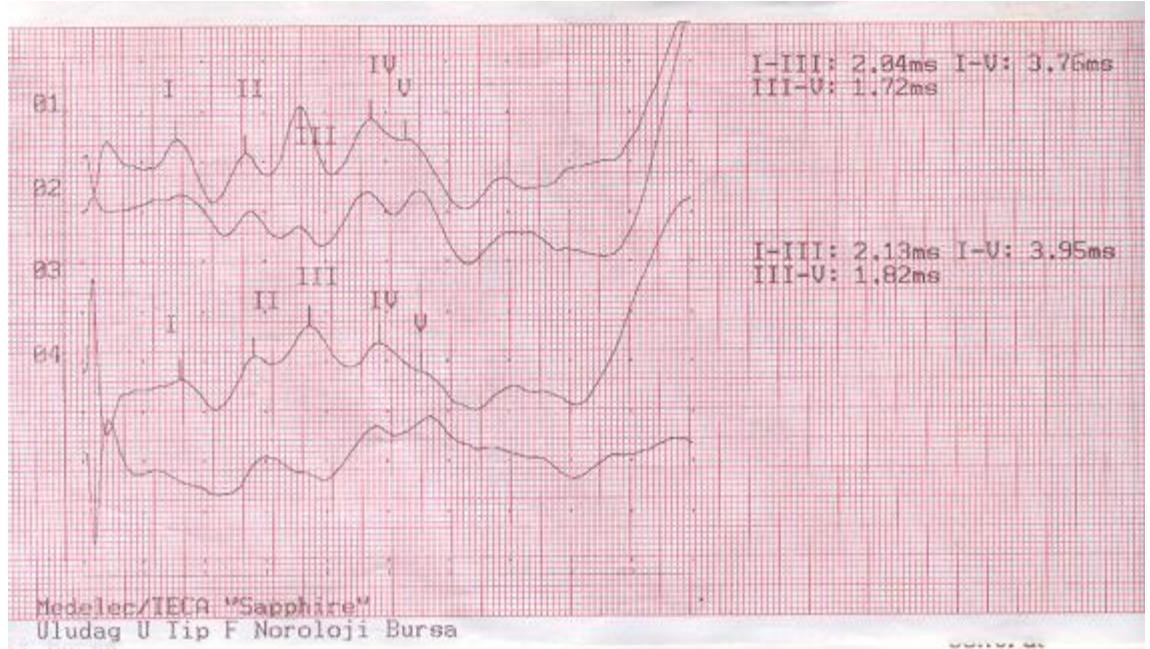
- **9.0** : Ümitsizce yataga bağlı hasta; iletişim kurabilir ve yiyebilir. (FS esdegerleri çoğu 4. derece ve üstünde olan kombinasyonlar)

- **9.5** : Tümüyle ümitsiz, yataga bağlı hasta; etkin iletişim kuramaz ya da yutma yeme bozulmuştur. (FS esdeğerleri neredeyse tümü 4. derece üstünde olan kombinasyonlardır)
- **10.0** : MS'e bağlı ölüm

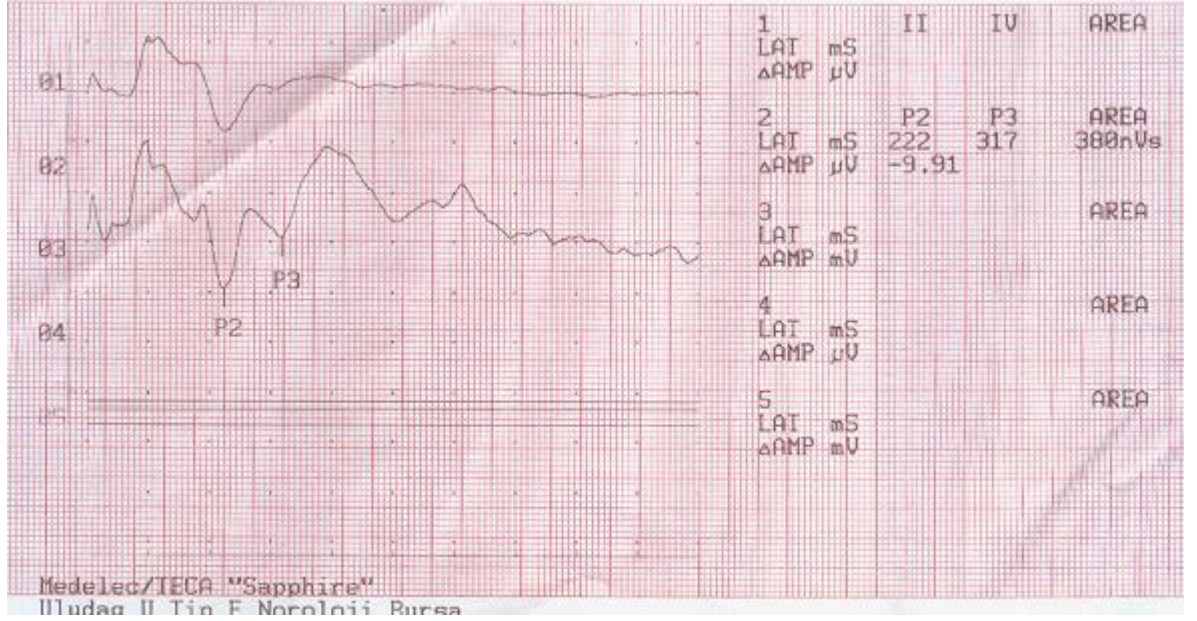
Ek-2: Uyarılmış potansiyel örnekleri



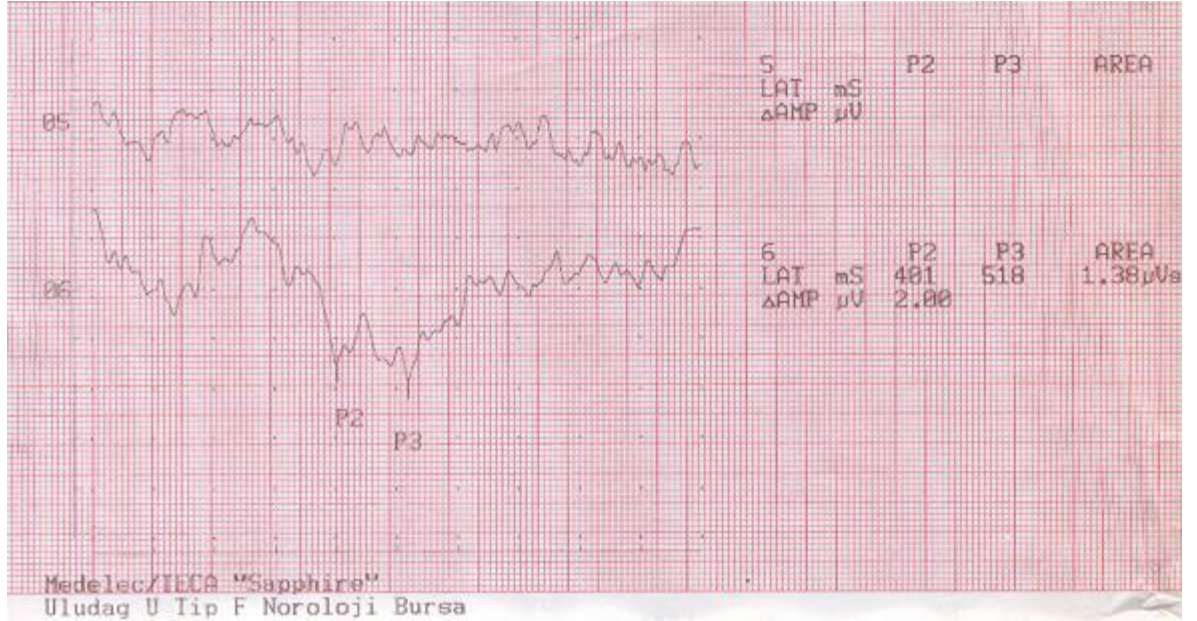
Şekil-5: Normal VEP



Şekil-6: Normal BAEP



Şekil-7: Normal GörSEL P300.



Şekil-8: Normal İşitsel P300.

TEŐEKKÜR

Bugünlere gelmemde her zaman yanımda olan, büyük emek ve desteğini esirgemeyen ve her Őeyimi boçlu olduğum canım aileme,

Eğitimim ve uzmanlık tezimin planlanma aŐamasından sonuçlanma dönemine kadar sonsuz desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanlarım Prof.Dr. Ö.Faruk TURAN ve Prof.Dr. Mustafa BAKAR'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof.Dr. İbrahim BORA, Prof.Dr. Mehmet ZARİFOğLU, Doç.Dr. Necdet KARLI, Yrd.Doç.Dr. Sevda ERER ve Uzm.Dr. Özlem TAŐKAPILIOęLU'na,

Tezimin hazırlık aŐamasında emeği geçen Doç.Dr. Bahattin HAKYEMEZ, Uzm.Dr. BarıŐ İSAK, nörofizyoloji teknisyeni Fulya ÇELİKEL, Uzman psikolog Nevin TÜRKEŐ ve Őafak YILDIZ'a, istatistik çalışmaları esnasında yardımlarını esirgemeyen Deniz hanım'a,

Her zaman destek olan Yıldırım TABAKOğLU'na

Ve son olarak tüm Nöroloji Anabilim Dalı çalıŐanlarına,

TeŐekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Aydın'da doğdum. İlköğrenimimi Şehit Cafer İlkokulu, ortaokul ve lise öğrenimimi Germencik Yabancı Dil Ağırlıklı Lise'sinde tamamladım. 2004 yılında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu bölümde eğitimime devam etmekteyim.