

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**BEYİN SAPI TUTULUŞU OLAN KLİNİK İZOLE SENDROM  
VE MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA  
NÖROSENSORİYAL, NÖROFİZYOLOJİK VE MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Ozan SAGUT**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2010**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**BEYİN SAPI TUTULUŞU OLAN KLİNİK İZOLE SENDROM  
VE MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA  
NÖROSENSORİYAL, NÖROFİZYOLOJİK VE MANYETİK  
REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Ozan SAGUT**

**Tez Danışmanı: Prof.Dr. Egemen İDİMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2010**

# İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ .....	ii
ŞEKİL LİSTESİ .....	iv
KISALTMALAR .....	v
ÖNSÖZ .....	vii
ÖZET .....	1
ABSTRACT .....	3
GİRİŞ ve AMAÇ .....	5
GENEL BİLGİLER .....	7
I. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi .....	9
II. Multipl Sklerozda Klinik .....	9
II.1. Klinik Alt Tipler .....	9
II.2. Klinik Bulgular .....	10
III. Multipl Sklerozda Tanı .....	14
IV. Multipl Sklerozda Beyin Sapı Tutuluşu .....	20
IV.1. Oküler Hareket Bozuklukları .....	20
IV.2. Diğer Beyin Sapı Bulguları .....	26
V. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller .....	28
VI. Manyetik Rezonans Görüntüleme .....	30
GEREÇ ve YÖNTEM .....	34
BULGULAR .....	38
TARTIŞMA .....	66
SONUÇLAR .....	76
KAYNAKLAR .....	78
EKLER .....	92

## **TABLolar**

- Tablo 1:** Multipl skleroz başlangıcında görülen semptom ve bulgular (s.13)
- Tablo 2:** Multipl Sklerozda hastalık seyrinde görülen semptom ve bulgular (s.13)
- Tablo 3:** Schumacher Kriterleri (1965) (s.15)
- Tablo 4:** Poser Kriterlerine Göre MS Sınıflaması (1983) (s.16)
- Tablo 5:** MS Tanı Kriterleri (McDonald Kriterleri 2001 ve 2005) (s.17)
- Tablo 6:** Progresif seyir için tanı kriterleri (McDonald 2001 ve 2005) (s.18)
- Tablo 7:** Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001,2005 Swanton ve ark. 2007) (s.19)
- Tablo 8:** Hasta ve kontrollerde demografik özellikler (s.38)
- Tablo 9:** Hastaların çalışma başlangıcındaki yakınmalarının sıklığı (s.39)
- Tablo 10:** Akut ve kronik gruplarda EDSS ve fonksiyonel alt skorlar (s.40)
- Tablo 11:** MS alt tiplerinde EDSS ve fonksiyonel alt skorlar (s.41)
- Tablo 12:** Nörosensoryel muayenede saptanan bulgular (s.42)
- Tablo 13:** Akut ve kronik grupta MRG'de beyin sapı 4 mm'lik kesitlerde saptanan lezyon sayıları (s.44)
- Tablo 14:** 4 mm'lik MRG kesitlerindeki lezyon lokalizasyonları (s.45)
- Tablo 15:** Hastalık alt tiplerinde 4 mm'lik MRG kesitlerinde lezyon lokalizasyonları (s.45)
- Tablo 16:** Akut ve kronik grupta MRG'de beyin sapı 3 mm'lik kesitlerde saptanan lezyon sayıları (s.46)
- Tablo 17:** 3 mm'lik MRG kesitlerindeki lezyon lokalizasyonları (s.47)
- Tablo 18:** Hastalık alt tiplerinde 3 mm'lik MRG kesitlerinde lezyon lokalizasyonları (s.47)
- Tablo 19:** Hastalarda beyin sapı volümü ortalama değerleri (s.48)
- Tablo20:** Kontrol ve hastalarda sağ BSİUP ortalama latans ve amplitüt değerleri (s.49)
- Tablo 21:** Kontrol ve hastalarda sol BSİUP ortalama latans ve amplitüt değerleri (s.50)
- Tablo 22:** Gruplarda BSİUP'da patoloji saptanma oranları (s.52)
- Tablo 23:** Ortalama hastalık süresi ile akut ve kronik hastalarda EDSS ilişkisi (s.55)
- Tablo 24:** Ortalama hastalık süresi ile MS alt tiplerinde EDSS ilişkisi (s.56)
- Tablo 25:** Akut ve kronik hastalarda hastalık süresi ile MRG lezyon sayısı ilişkisi(s.57)

- Tablo 26:** Akut ve kronik hastalarda EDSS İle beyin sapı volüm ilişkisi (s.59)
- Tablo 27:** MS alt tiplerinde EDSS ile beyin sapı volüm ilişkisi (s.60)
- Tablo 28:** 4 mm ve 3 mm beyin sapı MRG kesitlerinde saptanan ortalama lezyon (s.63)
- Tablo 29:** Beyin sapı volümü ile MRG'deki lezyon sayıları arasındaki ilişki (s.63)
- Tablo 30:** 4 mm ve 3 mm'lik beyin sapı MRG kesitlerinde patolojisi varlığı ile beyin sapı volüm ilişkisi (s.64)
- Tablo 31:** BSİUP da patoloji varlığı ile beyin sapı volüm ilişkisi (s.64)
- Tablo 32:** BSİUP patolojisi varlığı ile MRG 'de beyin sapı lezyon sayısı ilişkisi (s.64)
- Tablo 33:** Klinik lokalizasyonla MRG ve BSİUP uyumu (s.65)
- Tablo 34:** Klinik lateralizasyonla MRG ve BSİUP uyumu (s.65)
- Tablo 35:** Tüm hastalarda MRG ve BAEP de patoloji saptanma oranları (s.65)

## **ŐEKİLLER**

**Şekil 1:** Normal bir bireyde BSiUP rneği (s.29)

**Şekil 2:** Kontrol ve hastalarda sağ BSiUP rnekleri (s.51)

**Şekil 3:** Kontrol ve hastalarda sol BSiUP rnekleri (s.51)

## KISALTMALAR

**MS:** Multipl Skleroz

**SSS:** Santral Sinir Sistemi

**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı

**EDSS:** Expanded Disability Status Scale

**OG:** Oligodendrogliosit

**MBP:** Myelin Basic Protein

**MOG:** Myelin Oligodendrosit Glikoprotein

**MAG:** Myelin Associated Glikoprotein

**PLP:** Proteolipid Protein

**TNF  $\alpha$ :** Tümör Nekrozis Faktör alfa

**IFN  $\gamma$ :** İnterferon gama

**ASH:** Antijen Sunucu Hücre

**OİH:** Otoimmün Hastalık

**KİS:** Klinik İzole Sendrom

**RRMS:** Relapsing remitting Multipl Skleroz

**SPMS:** Sekonder Progresif Multipl Skleroz

**PPMS:** Primer Progresif Multipl Skleroz

**PRMS:** Primer Relapsing Multipl Skleroz

**ON:** Optik Nörit

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**UP:** Uyarılmış Potansiyeller

**GUP:** Görsel Uyarılmış Potansiyeller

**EOG:** Elektrokülografi

**riMLF:** Rostral İntertisyel Medial Longitudinal Fasikül

**PPRF:** Paramedian Pontin Retiküler Formasyon

**MLF:** Medial Longitudinal Fasikül

**İNO:** İnternükleer Oftalmopleji

**WEBİNO:** Wall Eyed İnternükleer Oftalmopleji

**VOR:** Vestibulooküler Refleks

**BPPV:** Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo

**BSİUP:** Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri

**PDA:** Proton Dansite Ağırlıklı

**T2A:** T2 Ağırlıklı

**Gd:** Gadolinyum

**T1A:** T1 ağırlıklı

**OKN:** Optokinetik Nistagmus

**FS:** Fonksiyonel Skor



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof.Dr. Fethi İdiman, Prof. Dr. Egemen İdiman, Prof. Dr. Ahmet Ali Genç, Prof.Dr. Kürşad Kutluk, Prof. Dr. Barış Baklan, Prof. Dr. Raif Çakmur, Prof.Dr. Görsev Gülmen Yener, Prof.Dr. Vesile Öztürk, Prof.Dr. Gülden Akdal, Doç. Dr. Serkan Özakbaş, Doç.Dr. Beril Çolakoğlu, Doç.Dr. İhsan Şengün ve Doç.Dr. İbrahim Öztura'ya sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince her zaman bana destek olan, engin bilgileri ile nöroloji eğitimime büyük katkısı dokunan, tez çalışmamın her aşamasında gülyüzü ve sıcaklığını esirgemeyen saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Egemen İdiman'a ayrıca teşekkür ederim.

Nöroloji eğitimime olan katkıları yanında entelektüel birikimi ile hayata dair birçok konuda tecrübe kazanmamı sağlayan, tezimin yapılması ve hazırlanmasında büyük katkıları olan sayın hocam Prof. Dr. Fethi İdiman'a teşekkürü borç bilirim.

Bilgi ve deneyimlerini bizlere durmaksızın ve sabırla aktaran, geleneksel sabah toplantılarımızı titizlikle sürdüren ve devam etmesini sağlayan Doç. Dr. Serkan Özakbaş'a ayrıca teşekkür ederim.

Zor ve güzel günleri paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, Uzm. Dr. Erdem Yaka'ya ve Nöroloji Anabilim Dalı'nın emektar çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde katkıları olan Psikiyatri Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Dahiliye Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, asistanlarına ve klinik çalışanlarına; tez çalışmama katkılarından dolayı Radyodiagnostik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Emel Ada'ya teşekkür ederim.

İstatistiksel analizleri gerçekleştiren, Türkiye'deki ilk büyük Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu olan Omega Araştırma Organizasyon Eğitim Danışmanlık Limited Şirketi'nin (Omega CRO) biyoistatistik sorumlusu Sn.Dr. Zübeyde Arat'a yardımları için teşekkür ederim.

Yaşamımın her aşamasında bana destek olan, sevgi ve ilgilerini hiçbir zaman eksik etmeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma Ege Nöroimmünoloji Derneği tarafından desteklenmiştir. Katkılarından dolayı Yönetim Kurulu'na teşekkür ederim.

Dr. Ozan SAGUT

29.10.2010

İzmir

## ÖZET

### **Beyin Sapı Tutuluşu Olan Klinik İzole Sendrom ve Multipl Skleroz Hastalarında Nörosensoriyal, Nörofizyolojik ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması**

Dr. Ozan SAGUT

Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji AD.

[ozansagut@gmail.com](mailto:ozansagut@gmail.com)

**Amaç:** Multipl sklerozda (MS) hastalığın başlangıcında veya hastalık seyrinde beyin sapı yapıları sıklıkla tutulmaktadır. Beyin sapı etkilenmesi olan hastalarda kalıcı dizabilite gelişme olasılığı beyin sapı tutuluşu olmayanlara göre daha yüksektir. Bu çalışmada, beyin sapı tutuluşu olan MS'lilerde ayrıntılı nörooftalmolojik ve nörootolojik değerlendirme ile lezyon lokalizasyonu ve lateralizasyonu yapmak, beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BSİUP) incelemesi ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile saptanan patolojik bulguların klinik ile korelasyonunu değerlendirmek ve tanıya katkısını saptamak amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmamıza ilk kez beyin sapı atağı geçiren 17 hasta (7 KİS, 10 RRMS), öyküde beyin sapı etkilenmesi olan ve sekel beyin sapı tutuluş bulgularına sahip 19 hasta (10 RRMS ve 9 SPMS) ile 13 yaş-cinsiyet olarak uyumlu sağlıklı kontrol alındı. Çalışmaya alınan olgulara nörolojik muayene ile ayrıntılı nörooftalmolojik ve nörootolojik muayene, BSİUP incelemesi ve beyin MRG'de 4 ve 3mm'lik beyinsapı kesitlerinde (T2 lezyon, kontrast tutan lezyon, beyin sapı volüm incelemeleri ) yapıldı.

**Bulgular:** Hastalarda 4 mm'lik beyin sapı kesitlerinde %80, 3 mm'rik kesitlerde %82.9 beyin sapı patolojisi saptandı. Tüm hasta grubunda %66,6 oranında BSİUP patolojisi bulundu. Beyin sapı etkilenmesi olan MS hastalarında MRG'de patoloji saptanma oranı BSİUP'a göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0.012$ ). Kronik hastalarda kontrollere ve akut hastalara göre beyin sapı volümü anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0.001$ ,  $p=0.008$ ). Volüm incelemelerinde KİS ve kontrol grubu arasında fark bulunmadı. KİS hastalarında EDSS puanı yüksek olanlarda beyin sapı volümü EDSS puanı düşük olanlardan anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0.008$ ). RRMS grubunda kontrollere göre beyin sapı volümü anlamlı olarak düşük bulundu.

( $p=0.017$ ). SPMS'li hastalarda kontroller, KİS ve RRMS grubuna göre beyin sapı volümü anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0.001$ ,  $p=0.014$ ,  $p=0.005$ ).

**Sonuç:** Beyin sapı tutuluşu olan hastalarda patolojiyi gösterme açısından MRG, BSIUP'a üstün bulundu. Klinik bulguların lokalizasyonunda istatistiksel anlamlılığa ulaşan BSIUP üstünlüğü saptandı. Hastalığın erken dönemlerinde bile beyin sapında volüm düşüklüğü olmakla beraber hastalık kronikleştikçe beyin sapı volümünün düştüğü görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Multipl skleroz (MS), beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BSIUP), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin sapı volümü

## **ABSTRACT**

### **Comparison of Neurosensorial, Neurophysiological and Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes with Brainstem Involvement**

SAGUT O, MD

Dokuz Eylul University, Department of Neurology

[ozansagut@gmail.com](mailto:ozansagut@gmail.com)

**Objective:** Brainstem structures frequently involved in the initial and course of MS. Patients with brainstem involvement are more likely to develop persistent disability than patients without brainstem involvement. In the present study we aimed to apply lateralization and localisation of lesion through detailed neuroophthalmological and neurootological assessment, to assess the correlation of pathological findings which were identified through brain stem auditory-evoked potential (BAEP) and brain magnetic resonance imaging (MRI) and to identify its contribution to diagnosis.

**Material and Methods:** In our study, we included 17 patients who experienced the first brainstem relapse (7 CIS and 10 RRMS), 19 patients with brainstem involvement and sequel brainstem symptoms and 13 age and sex matched healthy subjects. All subjects were applied neurological, and detailed neuroophthalmological and neurootological examination, as well as BAEP analysis and brain MRI in 3 and 4 mm brainstem sections ( T2 lesion, lesion contrast enhancement, brainstem volume measurement).

**Results:** In 4 mm brainstem sections, 80 % of patients had brainstem MRI pathology. In those with 3 mm sections, 82.9 % patients had brainstem MRI lesions. In the whole patient group 66,6 % of patients had BAEP pathology. In MS patients group with brainstem involvement, rate of pathology in MRI was significantly higher comparing to BAEP ( $p=0.012$ ). Brainstem volume was found to be significantly lower in choronical patients comparing with control group and acute patients ( $p=0.001$ ,  $p=0.008$ ). No difference was found in volume measurement between CIS and control group. It was determined that among CIS patients, brain stem volume was found to be significantly lower in patients with higher EDSS scores than those with lower scores ( $p=0.008$ ). Brainstem volume was found to be significantly lower in RRMS

group than controls ( $p=0.017$ ). It was also significantly lower in SPMS group than controls, CIS, RRMS group, brainstem volume was found to be ( $p=0.001$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.014$ ).

**Conclusion:** In terms of determining brainstem involvement, MRI found to be more sensitive than BAEP. For localization of clinical findings BAEP had statistical significant superiority. Although decreased brainstem volume was found even in the early period of the illness, the patients had chronic disease the more the brainstem volume decreased.

**Key words :** Multiple sclerosis (MS), brainstem auditory-evoked potentials (BAEP) magnetic resonance Imaging (MRI), brainstem volume.

## GİRİŞ AMAÇ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) inflamatuvar, otoimmün, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıdır. SSS'nin demiyelinizan hastalıklarının en sık görüleni ve prototipidir. Hastalık genellikle bireyin en üretken olduğu 20–40 yaş arasında başlar ve giderek artan özürlelikle gerek hastanın gerekse hasta ailesinin yaşam kalitesini etkiler. Multipl skleroz tanısı diğer bütün olası nedenler dışlandığında, klinik veriler eşliğinde, zaman ve mekan içinde dağılmış ak madde lezyonlarının görülmesine dayanır. Günümüzde MS tanısı tüm teknolojik gelişmelere karşın klinik verilere dayanmaktadır. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ,uyarılmış potansiyeller (UP) ve Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) incelemeleri klinik tanısı kesin olmayan olgularda tanıyı desteklemeye yardımcıdır. Gelişen teknoloji ve yöntemlerle; bu incelemelerin gerek erken ve doğru MS tanısının konmasında gerek hastalığın patogenezi ve prognozunu belirlemede gerekse patogeneze yönelik radikal tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve tedavi seçeneklerinin monitorizasyonundaki yeri ve önemi belirlenmeye çalışılmaktadır. Multipl sklerozda hastalık tablosu henüz klinik izole sendrom (KİS) aşamasında iken bile beyin sapı ve serebellum etkilenmiştir. Klinik kesin MS'lilerin %50 sinde beyin sapı ve serebellum lezyonu vardır (1). Bazı lokalizasyonlardaki MRG anormalliklerinin özel prognostik anlama sahip oldukları bilinmektedir. Beyin sapı veya serebellumda MRG'de 2 veya daha çok lezyon saptanması "Expanded Disability Status Scale" (EDSS)'de en az bir sistemde 3'ün üzerinde dizabilite gelişmesi için %50 risk içermektedir. Oysa infratentoriyel T2 lezyon yoksa bu risk %20 den azdır. (2). Bu nedenle MS'li hastalarda beyin sapında lezyon saptanması ileride gelişecek dizabilitenin öngörülmesi açısından büyük önem taşır.

Bu çalışmada:

I- Klinik olarak;

a- Akut (KİS veya MS atağı) ve kronik beyin sapı tutuluşu ile başvuran Relapsing remitting multipl skleroz (RRMS) ve sekonder progresif multipl skleroz (SPMS)' lu hastalarda nörosensoryel belirti ve bulgularla; beyin sapı tutuluşunu saptamak, lokalizasyon ve lateralizasyonunu yapmak,

b- Beyinsapı EDSS alt skorunun total EDSS skoru üzerine etkisini belirlemek,

II- Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BSİUP) ile akut ve kronik beyin sapı tutuluşu olan hastalarda (KİS ve MS hastaları) elektrofizyolojik patolojinin varlığını belirlemek, sağlıklı kontrollerden ve hasta gruplarının birbirlerinden farklılıklarını saptamak, BSİUP bulgularının total EDSS skoru ve EDSS beyinsapı alt puanı üzerine etkisini belirlemek,

III- MRG ile;

a- Akut beyin sapı atağı veya kronik beyinsapı tutuluşu olan tüm hastalarda (KİS ve MS'lilerde) ayrı ayrı beyinsapı (mezensefalon, pons, bulbus) ve serebellar pedinküllerde (üst, orta, alt), T2 lezyon lokalizasyonu, lateralizasyonu, lezyon sayısı, ve T1 kontrast tutan lezyon sayısını belirlemek, klinik ve elektrofizyolojik bulgular ile korelasyonunu değerlendirmek,

b- Sağlıklı kontrol grubunun beyin sapı volümü ile tüm hastalardan elde edilen değerleri akut ve kronik beyin sapı tutuluşu olan KİS ve MS'li hastalarda (RRMS ve SPMS) ayrı ayrı karşılaştırmak, radyolojik bulguların gerek klinik nörosensoryel, (total EDSS skoru ve EDSS beyinsapı alt skoru üzerine etkisini belirlemek ) gerekse BSİUP ile korelasyonlarını değerlendirmek

**Sonuç olarak bu çalışmada;**

A-Beyin sapı tutuluşuna ilişkin klinik nörosensoryel, radyolojik ve elektrofizyolojik bulguların klinik lateralizan ve lokalizan tanıya katkısını saptamak,

B- Beyin sapı tutuluşuna ilişkin klinik nörosensoryel, radyolojik ve elektrofizyolojik bulguların özürülük üzerine etkisini değerlendirmek, dolayısıyla erken ve geç dönem beyin sapı volüm değerleri ile hastalık prognozu hakkında dolaylı fikir sahibi olmak,

C-Yöntemler arasındaki korelasyonları saptamak amaçlanmıştır.



## **GENEL BİLGİLER**

Multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen, genellikle alevlenme ve düzelmelerle seyreden, Santral Sinir Sistemi (SSS) beyaz cevherini multipl lokalizasyonda etkileyen, zamanda ve mekanda disseminasyon gösteren, genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık etkileşimleri sonucu oluştuğu varsayılan, kronik, olasılıkla otoimmün, demiyelinizan ve dejeneratif bir hastalıktır (3,4).

Artan bilgi birikimine karşın MS klinik, immunolojik, nöropatolojik heterojenitesi nedeniyle hala patogenezi konusundaki sırlarını korumaktadır. Multipl sklerozda lezyonların histopatolojisi; fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon, oligodendrosit (OG) kaybı, remiyelinizasyon ve reaktif astrogliozdur. 2000'li yıllarda yoğunlaşan çalışmalar ile aktif MS lezyonlarının ayrıntılı ve dikkatli incelenmesi, bu hastalıkta lezyon paterni ve lezyon formasyon mekanizmaları arasında büyük farklılıklar olduğunu göstermiştir (5,6,7,8,9,10). Lassmann (2002) tarafından incelenen 150'den çok aktif MS lezyonunun patolojik sonuçları bu konuda yanıtlanmamış pek çok sorunun yanıtlanmasını sağlamıştır (7). Her ne kadar, aktif MS lezyonları, T hücre ve makrofaj egemenlikli inflamatuvar reaksiyon gösteriyorsa da demiyelinizasyon paterni; miyelin protein ekspresyonu, plak büyüklüğü ve yayılımı, OG zedelenme örneği ve aktif kompleman depolanması açısından farklılıklar gösterir. Dört farklı paternde MS patolojisi oluştuğu bilinmektedir. Bu paternlerden ilki; makrofaj aracılıklı demiyelinizasyon, ikincisi; antikor ve kompleman bağımlı demiyelinizasyon, üçüncüsü distal "dying-back" oligodendrogliopati, dördüncüsü ise primer oligodendrosit degenerasyonudur (7). Ancak, multipl sklerozda akut dönemde yapılan patolojik incelemeler, MS'in spesifik miyelin antijenlerine karşı oluşan primer otoimmün bir hastalık olduğu geleneksel görüşüne meydan okumaktadır. Barnett ve Prineas (2004) tarafından yeni şekillenen lezyonda en erken değişikliğin OG apoptozu olduğunun belirlenmesi ve doku zedelenmesinin ardıl sistemik immün yanıtla artması varsayımı MS patogenezi konusundaki düşüncelerde değişikliklere yol açtı. Barnett ve Prineas (2004) MS patolojisinin aylar-yıllar içinde değişim gösterdiğini, hastalığın geç fazına eşlik eden değişikliklerin inflamatuvar yanıtın progresif olarak SSS'ye kompartmantalize olması ve zamanla sistemik etkilerden izolasyonu ile eşlik ettiği görüşünü getirdiler (11). Bu yeni paradigma MS patogenezi konusundaki bilgilerimizi yeniden gözden geçirmemize yol açtı.

Epidemiyolojik alışmalar; MS'e genetik olarak yatkın bir bireyin olasılıkla prepubertal dönemde spesifik veya nonspesifik bir ajanla karşılaşması sonucu bir immün aktivasyonun oluştuğunu düşündürmektedir. Bilinen tek gerçek, myelin proteinleri Myelin Basic Protein (MBP), Myelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG), Myelin-associated Glycoprotein (MAG), Proteolipid Protein (PLP) başta olmak üzere SSS'nin birçok yapı taşının bu immün atağın hedefi olduğudur (12,13).

Otoimmün varsayımlara göre, myelin antijenine spesifik T hücrelerle periferde otoimmün efektör bir mekanizma başlatır. Sitotoksik T hücreleri ile oligodendroglia harabiyeti, antikor bağımlı myelin opsonizasyonu ya da komplement aktivasyonu ile doku zedelenmesi, Tümör Nekrotizan Faktör (TNF), Interferon gamma (IFN ) veya reaktif oksijen molekülleri gibi efektör moleküllerin salınımı, bu karmaşık otoimmün olayda rol alır(14).

Multipl skleroz, aktive olmuş myelin spesifik T hücrelerinin SSS' ne girmesi ile oluşan inflamatuvar, demyelinizan bir hastalıktır. Aktif lezyonlarda kan beyin bariyerinde bozulma, proinflamatuvar sitokin, kemokin, adezyon molekülleri ve bunların reseptörlerinde lokal ekspresyon oluşur. SSS'ye giren miyelin spesifik aktive CD4 T hücreler, SSS içinde olasılıkla mikrogliaların (antijen sunucu hcre=ASH) yüzeyinde bulunan self antijenlerle karşılaşınca lokal olarak reaktif olurlar ve farklı sitokin profili ve etki mekanizmalarına sahip olan Th1 ve Th2 hücrelere dnşrlir. MS de oluşan inflamasyonun temel nedeni, proinflamatuvar Th1 hücrelerinin aşırı aktive olmasıdır (10).

Myelin kılıfına yönelik güçlü inflamatuvar reaksiyon sırasında aynı zamanda aksonal hasarlanma ortaya çıkar. Bu durum MS'de irreversible nörolojik tutulumun patolojik karşılığıdır. Multipl skleroz patogenezi ve patolojisi konusunda göz ardı edilemeyecek tek gerçek bu kalıcı doku hasarının erken dönemde ortaya çıkması ve progresyonu önleyecek uzun dönemli tedavilerin bu dönemde başlanmasının önemidir. Multipl sklerozlularda kalıcı, geri dönüşsüz dizabilitenin en güçlü nedeni aksonal hasarlanmadır. Erken hastalık dönemlerinde çok belirgin olan remiyelinizasyon ileri evrelerde giderek azalmaktadır. Bu nedenle erken ve etkin immunomodulasyon tedavileri bugün için büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte inflamasyon sırasında lökositlerden rnlenen nörotrofik faktörlerin önemi bizi gelecekte MS tedavisinde yalnızca immunomodulatr tedavilerin yeterli olamayacağı gerçeği ile karşı karşıya getirmektedir (15).

## **I. Multipl Skleroz Epidemiyolojisi**

MS prevalansı: 1-100/100.000 arasında değişkenlik göstermektedir (16,17). Genel bir kural olarak prevalans oranları enlem derecesi ile paralel artış göstermektedir. Kuzey yarım kürede güneyden kuzeye, güney yarım kürede ise kuzeyden güneye doğru prevalans artmaktadır(16). Kurtzke çok sayıdaki epidemiyolojik çalışma sonuçlarını toplayarak prevalans oranlarına göre yüksek, orta, düşük prevalans oranlarına sahip coğrafi bölgeleri tanımlamıştır(16). Bütün Avrupa, ABD'nin kuzeyi, Kanada, güney Avustralya ve Yeni Zelanda yüksek prevalans, Asya, Karaibler, Meksika, güney Amerikanın kuzeyi, Venezuela ve Kolombiya düşük prevalans bölgeleri olarak sınıflanmıştır (16). Irk ve etnik köken farklılıkları hastalığın prevalansını ve klinik görünüşünü etkilemektedir. Afrikada yaşayan siyahlarda hastalık çok enderdir. ABD'de yaşayan siyahlarda ise insidans beyazların yarısıdır. Aynı şekilde doğu Asyalılarda hastalık enderdir (17). Japonlarda hastalık optik sinirleri ve spinal kordu tutan optiko-spinal form ya da Nöromiyelitis Optika biçimindedir (17).

Göçmenler üzerinde yapılan çalışmalarda yaş faktörünün üzerinde durulmaktadır. 15 yaş sonrası göç edenlerde riskin göç öncesi yaşadığı bölgeye benzer şekilde yüksek veya düşük olduğunu göstermektedir. Coğrafi dağılımı genetik ve çevresel faktörler etkiler (18).

## **II. Multipl Sklerozda Klinik**

### **II. 1. Klinik Alt Tipler**

Multipl skleroz birçok otoimmün hastalık (OİH) ta olduğu gibi kadın egemenlikli bir hastalıktır. Hastaların %70-75'i kadındır, hastalık genelde genç ve orta yaşlarda başlar; Hastaların %90'ında hastalık 15-50 yaş arasında başlar ve ortalama başlangıç yaşı 30'dur. Hastalığın, 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra görülmesi (%1'den az) nadirdir. 40 yaş üstünde başlayan olgularda hastalık seyri genellikle progressiftir (19). MS'te klinik tablo, asemptomatik patolojik süreçten (otopside fark edilen) hafif semptomlar ve ağır dizabiliteye neden olan hastalık tablosuna kadar geniş bir spektrum gösterir. Klinik olarak iki form gözlenir: relapsing form (belirgin farklı ataklar ve aralarında klinik stabilite) ya da progressif form (yavaş bir şekilde nörolojik defisitlerde artış). Klinik seyir olarak, nörolojik disfonksiyonun kendiliğinden sınırlandığı ataklarla seyreden formu relapsing

remitting multipl skleroz (RRMS), RRMS gibi başlayan ama bir noktada atakların sıklığının azalarak akut ataklardan bağımsız bir şekilde ilerleyici bir kötüleşme şeklinde seyreden sekonder progresif multipl skleroz (SPMS), akut ataklar olmaksızın başlangıçtan itibaren ilerleyici fonksiyon kaybı ile karakterize primer progresif multipl skleroz (PPMS) ve ataklarla birlikte baştan itibaren ilerleyici bir seyrin olduğu progresif relapsing multipl skleroz (PRMS) olarak 4 farklı MS seyri tanımlanmıştır. MS ender olarak benign seyirlidir (20,21).

## **II. 2. Klinik Bulgular**

**II.2.A. Motor bulgular:** Motor belirtiler ve dizabilite kortikospinal, kortikobulber yolların tutulumuna bağlıdır. Piramidal yol tutulumuna bağlı olarak motor güç kaybı ( monoparezi, hemiparezi, paraparezi, tetraparezi) görülebilir (22). Kuvvet kaybı bacaklarda kollardan daha belirgindir. Ayrıca var olan kuvvetsizlik; ruhsal durum, yorgunluk ve ısı değişikliklerinden etkilenebilir. Spastisite ile artmış kas tonusu, anormal gerilme refleksi, pasif hareketlere artmış direnç ortaya çıkar. Spastisite epizodik (extensör-flexör spazmlar) veya devamlı olabilir. Bazı durumlarda erekt postürü sağlayarak hayatı kolaylaştırırken şiddetine bağlı olarak ağır dizabilite nedeni de olabilmektedir (23). Alt ekstremitelerdeki ağır spastisite, yürüme ve dengeyi bozabilir veya ekstansör ve fleksör spazmlar özürüllüğe yol açabilmektedir. Kas atrofisi genellikle kullanılmamaya bağlı gelişir (20,24,25).

**II.2.B. Somatosensoryel bulgular:** Duyusal belirtiler hastalığın seyri sırasında neredeyse tüm hastalarda görülür. Klinik muayenede en sık görülen duyusal anormallikler vibrasyon ve eklem pozisyon duyusunda değişik derecelerde ortaya çıkan kayıplar, dört yanlı ekstremitelerde distallerinde azalmış ağrı ve dokunma hissi, kollar, bacaklar ve gövdede yama tarzında azalmış ağrı ve dokunma hissidir. Duyusal semptomlar arasında ağrı da oldukça sık görülür. Boynun pasif fleksiyon hareketi ile ortaya çıkan omuz, sırt ve bazen anterior uyluk bölgelerine yayılan elektriklenme hissi Lhermitte bulgusu olarak adlandırılır ve boyun fleksiyonu ile indüklenen spinal kord gerilmesine demiyelinize halde bulunan aksonların artmış duyarlılığına bağlı olduğu düşünülür (26). MS'de radiküler ağrı benzeri semptomlar da bildirilmiştir ve bu durum daha çok sinir kökünün giriş zonunda ufak bir demiyelinizan plağa bağlanmıştır (27).

**II.2.C. Beyin Sapı Belirtileri:** Oküler motilite sık olarak bozulmuştur ve MS zengin nörooftalmolojik belirti ve bulgulara sahiptir. İzole oküler sinir bozuklukları, istemli bakış anormallikleri, göz hareketlerinin yavaş fazının anormallikleri, çeşitli tipte nistagmuslar, paroksizmal bozukluklar MS'de sık görülen bulgulardır. MS zengin nörooftalmolojik bulgular yanında beyin sapında nükleer ve fasiküler etkilenme sonucu gelişen trigeminal nevralkji, periferik tipte fasial paralizi, yutma güçlüğü ile beyin sapı etkilenmesine ilişkin birçok bulgunun birlikte görüldüğü bir hastalıktır (1,20).

Bu konudan araştırmanın temelini oluşturması nedeniyle ileride ayrıntılı söz edilecektir.

**II.2.D. Serebellar Bulgular:** Serebellar etkilenme yürüyüş bozukluğu, koordine hareketlerde güçlük ve konuşma bozukluğu ile kendini gösterebilir. Muayenede özellikle ekstremitelerde dismetri, disdiadokokinezi ve hipotoni saptanır. Ekstremitelerde ve başta intansiyonel tremor izlenebilir, trunkal ataksi nedeniyle yürüyüş bozulabilir. Nistagmus, oküler dismetri ve fiksasyon bozukluğu serebellar ve serebello-vestibüler bağlantıların etkilenimini düşündürür (1,20,25).

**II.2.E. Görme Yolları İle İlgili Belirtiler:** Sıklıkla retrobulber optik nevrit olmak üzere Optik nörit (ON) MS'in en sık görülen belirtilerinden biridir. Hastalarda genelde tek taraflı görme kaybı, ipsilateral göz hareketleri sırasında ortaya çıkan ağrı, diskromatopsi şeklinde bilinen triad vardır. Başlangıç % 70'inde unilateral % 30'unda bilateralidir. Fosfenler, parlak ışık çakmalarının yarattığı vizyonda bozulma ve Uhthoff Fenomeni ON'li hastaların bilinen özellikleridir. Görme alanı incelemelerinde santral veya çeko-santral skotom sıklıdır. Subklinik olgular uyarılmış görsel potansiyellerde P100 dalga latansındaki uzama ile belirlenir (1,20).

**II.2.F. Kognitif ve Psikiyatrik Bozukluklar:** Multipl sklerozda kognitif bozukluklar sanıldığından çoktur ve hastalığın KİS aşamasında bile ortaya çıkabilir. En sık yakınma; bellek, dikkat, konsantrasyon ve problem çözme alanında olur. Bu belirtiler subkortikal lezyonlarla ilişkilidir. MS hastalarında psikiyatrik belirti ve bulgular görülebilir. Hastaların yaklaşık 2/3'ünde afektif bozukluklar görülmektedir. Depresyon sıklığı normal popülasyona göre 2-3 kat fazladır ve MS hastaları içinde %13-34 oranlarında bildirilmiştir. Hastalarda psikotik ataklarda görülebilir ve nadir olmakla beraber hastalığın başlangıç belirtisi olabilir (28,29).

**II.2.G. Yorgunluk:** Yorgunluk, hastalarda en sık görülen üç semptomdan biridir. Bazı hastalar, en önemli semptomlarının yorgunluk olduğunu ifade etmektedirler. Ancak yorgunluk birçok hastada diğer semptomlardan daha az önemsenmektedir. Yorgunluk tek başına atak belirtisi olabilir. Hastalığın kendisine bağlı olabilir veya depresyon, nokturi ve spazmlara bağlı uyku düzensizliği gibi sekonder nedenlere bağlı gelişebilir. Hastalık seyri sırasında sıklığı %78'e kadar çıkabilir (30, 31).

**II.2.H. Mesane Bağırsak ve Cinsel Fonksiyon Bozuklukları:** Yaşam kalitesini hastalığın erken dönemlerinden itibaren belirgin olarak etkileyebilen bozukluklardır. Sık idrar yapma idrar ve gaita kaçırma, idrar retansiyonu ve kabızlık, erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda vajinal kayganlıkta azalma, her iki cinsten de libido azalması hastalık seyri boyunca görülebilen semptomlardır. Bu semptomlar medulla spinalis lezyonlarından ileri gelmektedir. (32,33)

**II.2.I. Paroksizmal Belirtiler:** Hastalık süreci sırasında tekrarlayıcı ve stereotipik olarak ortaya çıkan kısa motor ve sensoriyel fenomenlerdir. Diplopi, epizodik ataksi, epizodik dizartri, Lhermitte bulgusu, trigeminal nevralsi, tonik spazmlar ve hemifasiyal spazmları kapsarlar. Bunlar gün içinde çok sayıda görülebilir, saniyeler ve dakikalar boyunca sürebilirler. Duysal stimulus ve hiperventilasyonla tetiklenebilirler. Bu fenomenler daha çok efaktik transmisyonla bağlantılıdır ve tedavilerinde karbamazepin etkilidir (34,35).

Nöbetler MS hastalarında genel popülasyondan daha sık (% 3) izlenir, parsiyel, kompleks-parsiyel veya jeneralize tonik-klonik olabilirler ve antikonvülzanlara yanıt iyidir (36,37).

**II.2.İ Ekstrapiramidal Sistem Bozuklukları:** Kinesiojenik distoni, paroksizmal kinesiojenik koreoatetoz, omurilik kaynaklı segmentel myoklonus nadiren trismus ve Parkinson tabloları rapor edilmiştir (38,39).

Tablo 1 ve 2 de MS başlangıcında ve hastalığın seyri boyunca görülen semptom ve bulguların oranı verilmiştir.

**Tablo 1: Multipl skleroz başlangıcında görülen semptom ve bulgular (38)**

Semptom-Bulgu	Oran %
Duysal kayıp	%30-50
Yorgunluk	%20
Nistagmus	%20
DTR artışı	%20
Yürüyüş bozukluğu	%18
İnternükleer oftalmopleji	%17
Optik nörit	%16
Vertigo	%4-14
Alt ekstremitelerde güçsüzlük	%10
Spastisite	%10
Mesane işlev bozukluğu	%3-10

**Tablo 2: Multipl Sklerozda hastalık seyirinde görülen semptom ve bulgular (38)**

Semptom-Bulgu	Oran(%)
Duysal kayıp	%90
DTR artışı	%90
Alt ekstremitelerde güçsüzlük	%90
Spastisite	%90
Yorgunluk	%80-90
Nistagmus	%85
Mesane işlev bozukluğu	%80
Retinal sinir lifi kaybı	%80
Yürüyüş ve gövde ataksisi	%50-80
Optik atrofi	%77
Seksüel işlev bozukluğu	♀: %50 ♂: %75
Bilişsel değişiklikler	%70
Optik nörit	%65
Öfori	%10-60
Depresyon	%25-54
Dizartri	%50
Ekstremitte ataksisi	%50
Ekstensör ve fleksör spazmlar	%50
Kramplar	%50
Amyotrofi	%50
Vertigo	%5-20

### **III. Multipl Sklerozda Tanı**

Tüm teknolojik gelişmelere karşın günümüzde MS tanısı temelde klinik ve hastalık seyir özelliklerine dayanmaktadır ve klinik tablo tanıda ağırlığını korumaktadır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) incelemesi ve uyarılmış potansiyeller (UP) tanıya ulaşmak için yardımcı yöntemlerdir ama hastalığın kesin tanısını koyduracak bir laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır.

MS tanısına yönelik ilk kriterler 1965 yılında Schumacher ve ark. tarafından geliştirilmiştir (3) (Tablo 3). 1983 yılında Poser ve ark. tarafından hazırlanan yeni kriterlerde MS'de paraklinik testler (nörofizyolojik testler, BOS kriterleri: oligoklonal band pozitifliği ve IgG indexi) tanıya yardımcı olarak kullanılmaya başlanmıştır (4) (Tablo 4). 2001 yılında Londra'da, ABD Ulusal MS Derneği ve Uluslararası MS Dernekleri Federasyonları tarafından düzenlenen uluslar arası bir panelde MS'in yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (40). Bu toplantıda eski kriterlerinin revizyonunun yanında bazı tanımlar netleştirilmiştir. Bunlar arasında 24 saat veya daha uzun süren yakınmalar atak olarak tanımlanmıştır. Tek paroksizmal epizotlar atak olarak kabul edilmemekte ve yeni bir ataktan söz edebilmek için iki epizod arasında en az 30 gün süre geçmiş olmalıdır. Mc Donald 2001 tanı kriterleri yanlış tanıdan uzaklaşmasını ve hastalığın tanısının daha erken konmasını sağlamıştır. Bu kriterlere göre daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip bir şekilde klinik olarak kesin MS tanısı konulabilmektedir. Ancak MS tanısında ana unsur olan lezyonların zaman ve mekanda dağılımının daha fazla vurgulanması, farklı görüntüleme kriterlerinin tanı şemasına dahil edilmesi, BOS analizinin değerinin güçlendirilmesi ve PPMS tanısını kolaylaştırılması amacıyla 2005 yılında Amsterdam'da yapılan uluslar arası panelde özgün ölçütler geliştirilmiş ve orijinal kriterlere bağlı kalınarak McDonald Kriterlerinin 2005 Revizyonu olarak sunulmuştur (41) (Tablo 5 ve 6). Revize edilmiş kriterler önceki kriterleri daha basitleştirmiş, netleştirmiş ve görüntüleme kriterleri daha esnek bir şekilde kullanılmaya uygun hale getirilmiştir. Yeni kriterlerde özellikle MRG ile zamansal yayılım ve alansal yayılım açısından kriterler sadeleştirilmiş ve özellikle PPMS için tanı kriterleri basitleştirilmiştir. 2006 yılında Swanton ve arkadaşları tarafından daha duyarlı olduğu ileri sürülerek McDonald kriterleri modifiye edilmiş ve 90 KİS'li olgunun değerlendirilmesinde aynı özgüllükte ancak daha duyarlı bulunmuştur (42). 2007 yılında yine bu alandaki yetkin isimlerin katıldığı çok merkezli çalışmada 2001,2005 McDonald kriterleri ve yeni kriterler geniş bir kohortta KİS'li



olgularda karşılaştırılmıştır (43). Her üçüde yüksek spesifitede bulunurken, yeni kriter daha duyarlı bulunmuştur. Swanton ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmalarda 2 veya daha fazla karakteristik lokalizasyonda (periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord) en az bir lezyonun alansal dağılım kriterlerini, bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG'de yeni T2 lezyonunun ise, zamansal dağılım kriterlerini karşıladığı öne sürülmektedir (43). MS de alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri tablo 7 de verilmiştir.

### **Tablo 3: Schumacher Kriterleri (1965)**

---

Başlangıç yaşı 10- 50 arasında

Nörolojik muayenede objektif bulguların olması

SSS'de beyaz cevher tutulumunu gösteren semptom ve bulgular

Zaman içinde dağılım

≥ 2 atak; en az 24 saat süren ve arası en az 1 ay olan

≥ 6 aydan beri devam etmekte olan progresyon gösteren klinik seyir

Alan içerisinde dağılım, multifokal lezyonlar

≥ 2 lezyon ile açıklanan semptom ve muayene bulguları

Tanı için MS'den daha iyi bir açıklamanın olmaması

---

**Tablo 4: Poser Kriterlerine Göre MS Sınıflaması(1983)**

---

***KESİN MS***

**Klinik olarak kesin**

A1. İki atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu

A2. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu

**Laboratuvar destekli kesin MS**

B1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve BOS bulgusu

B2. Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu

B3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu, bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu

***OLASI MS***

**Klinik olarak olası MS**

C1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu

C2. Bir atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu

C3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve başka bir lezyona ait paraklinik bulgu

**Laboratuvar destekli olası MS**

D1. İki atak ve BOS bulgusu

---

**Paraklinik bulgu:** MRG ve nörofizyolojik testlerle saptanan anormal bulgu

**BOS bulgusu:** IgG indeks artışı veya oligoklonal bant varlığı

**Tablo 5: MS Tanı Kriterleri (McDonald Kriterleri 2001 ve 2005)**

<b>Klinik Bulgu</b>	<b>MS tanısı için Ek bilgi</b>
≥ 2 atak, ≥ 2 lezyonun objektif klinik bulgusu	Ek bulguya ihtiyaç yok
≥ 2 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	MRG ile alanda yayılım <b>veya</b> MRG de ≥ 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS <b>veya</b> Farklı bölgeyi tutan yeni bir atak beklemek
1 atak; ≥ 2 lezyona ait objektif klinik kanıt	MRG ile zamanda yayılım <b>veya</b> İkinci klinik atağı beklemek
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; KİS)	MRG ile alanda yayılım <b>veya</b> MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS <b>ve</b> MRG ile zamanda yayılım <b>veya</b> İkinci klinik atağı beklemek

**Pozitif BOS:** İzoelektrik foküsleme yöntemi ile serumdan farklı olarak Beyin omurilik sıvısında oligoklonal bant varlığı veya IgG indeksinde artış

**Tablo 6: Progresif seyir için tanı kriterleri (McDonald 2001 ve 2005)**

<b>MS i düşündüren progresif seyir</b>	<b>McDonald 2001</b>	<b>McDonald 2005</b>
Ek bulgular	Anormal BOS <b>ve</b> MRG ile alansal yayılım ≥ 9 T2 beyin lezyonu veya ≥ 2 T2 spinal lezyon veya 4-8 beyin lezyonu + 1 spinal kord lezyonu  <b>veya</b>  Anormal VEP ile 4-8 beyin lezyonu veya < 4 beyin lezyonu + 1 spinal kord lezyonu <b>ve</b> MRG ile zamansal yayılım  <b>veya</b>  1 yıllık progresyonun sürmesi	1 yıllık progresyon (retrospektif/prospektif) <b>ve</b> Aşağıdakilerden 2'si olmalı  - Kraniyal MRG (≥ 9 T2 lezyon veya ≥ 4 T2 lezyon ile pozitif VEP - Spinal kord MRG (≥2 fokal T2 lezyon) - Anormal BOS

**Anormal BOS:** İzoelektrik foküsleme yöntemi ile serumdan farklı olarak Beyin omurilik sıvısında oligoklonal bant varlığı veya IgG indeksinde artış

**Anormal GUP:** Görsel uyarılmış potansiyel kaydında P100 dalga latansında uzama

**Tablo 7: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001,2005 ve Swanton ve ark.2007)**

	<b>Alansal yayılım</b>	<b>Zamansal yayılım</b>
<b>McDonald 2001</b>	<p>Aşağıdakilerden en az üçü  <math>\geq 9</math> T2 hiperintens lezyon veya <math>\geq 1</math> kontrast tutan lezyon  <math>\geq 3</math> periventriküler lezyon  <math>\geq 1</math> jukstakortikal lezyon  <math>\geq 1</math> infratentoriyel lezyon</p> <p><i>1 spinal kord lezyonu 1 beyin lezyonu olarak sayılabilir</i></p>	<p>İlk klinik olaydan <math>\geq 3</math> ay sonra çekilen MRG'de kontrast tutan lezyon yeterli yoksa 3 ay sonra tekrarlanan MRG'de kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyon saptanması</p>
<b>McDonald 2005</b>	<p>Aşağıdakilerden en az üçü  <math>\geq 9</math> T2 hiperintens lezyon veya <math>\geq 1</math> kontrast tutan lezyon  <math>\geq 3</math> periventriküler lezyon  <math>\geq 1</math> jukstakortikal lezyon  <math>\geq 1</math> infratentoriyel lezyon</p> <p><i>Spinal kord lezyon/lezyonları  Infratentoriyel lezyon yerine geçebilir  Total lezyon sayısına dahil olabilir  Kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir</i></p>	<p>İlk klinik olaydan <math>\geq 3</math> ay sonra çekilen MRG'de kontrast tutan lezyon ilk klinik olay ile ilişkili alanda değilse) veya ilk klinik olayda çekilen referans MRG'den en az 30 gün sonra çekilen MRG de, referans MRG ile kıyaslandığında, yeni T2 lezyonun gösterilmesi</p>
<b>Swanton 2007</b>	<p><math>\geq 2</math> karakteristik lokalizasyonda (Periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord) <math>\geq 1</math> lezyon olması</p>	<p>Bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG'de yeni T2 lezyonu</p>

## **IV. Multipl Sklerozda Beyin Sapı Tutuluşu**

### **IV. 1. Oküler Hareket Bozuklukları**

Multipl sklerozda hastalık süresince 1/3 oranında diplopi, 2/3 oranında nistagmus ve yaklaşık olarak 3/4 oranında diğer göz hareket bozuklukları görülmektedir (44,45,46). MS'den kuşkulanılan her hastada ayrıntılı nörooftalmolojik muayene yapılmalıdır. Gözlerin primer pozisyonda muayenesi fiksasyon instabilitesini, kare dalga sıçramaları, oküler flutter ve nistagmus gibi bazı spontan istemsiz hareketleri saptamak açısından son derece önemlidir. Ayrıca, primer bakış pozisyonunda gözlerin uzun süreli inspeksiyonu konjuge zorlu sapmaların ve periodik alternan nistagmusun saptanması açısından da gereklidir. Küçük amplitütlü hareketler fundusun oftalmoskopik muayenesi sırasında son derece iyi gözlenirler. Klinik olarak göz hareket bozukluğu gözlenemeyen hastalarda da sıklıkla elektrookülografik(EOG) anormallikler gözlenir (47,48). Beyin sapı uyarılmış potansiyel incelemeleri subklinik lezyonları saptama açısından tamamlayıcıdır (49).

Hastalar için semptom çeşitliliği dardır. Bulanık görme, çift görme ve osilopsi oküler motor sisteme ait semptom ve işaretlerdir. Çoğu zaman hastalar semptomlarını anlatmakta güçlük yaşarlar ve bazen göz yorgunluğu oküler motor sistem etkilenmesi olan bir hastanın tek yakınması olabilir ve bazen bu hastalar hiç bir şeyden yakınmamaktadırlar. Bununla birlikte hastalarda zengin nörooftalmolojik bulgular saptanabilir.

#### **IV.1.A.Konjuge Hareket Bozuklukları**

##### **IV.1.A.a. Konjuge Bakış Parezileri**

Konjuge bakış bozuklukları, istemli sakkadik hareketlerde ve/veya pursuit hareketlerde etkilenmeyi içermektedir ve bunlar MS'lilerde sıklıkla subklinik olarak bulunmaktadır. Serebral hemisferik beyaz cevher lezyonları oküler hareket bozukluklarının supranükleer nedenini oluşturmaktadır (50).

**Vertikal Konjuge Bakış Parezileri:** Bilateral frontal lezyonlar konjuge vertikal bakışı etkileyebilir (51). Beyin sapı demiyelinizan lezyonları, kortikal bölgelerden inen oküler motor yolları etkileyerek serebral lezyonların neden olduğuna benzer şekilde oküler hareket bozukluklarına neden olabilirler. Örneğin mezensefalondaki lezyonlar rostral intertisyel MLF (riMLF), mezensefalik retiküler formasyon ve posterior komissür bölgelerini etkilerse hastalarda tek taraflı veya bilateral vertikal bakış perezileri görülebilir. Dorsal orta beyin sendromunda vertikal bakış etkilenmesi yanında, göz kapağı pitozu veya retraksiyonu, akomodasyon perezisi veya spazmı, konverjans perezisi veya spazmı, konverjans retraksiyon nistagmusu, skew deviasyon ve aşağı bakış perezisi görülebilir. Genellikle bu bulguların hepsi birlikte gözlenmez (52).

**Horizontal Konjuge Bakış Parezileri:** Horizontal bakış perezisi; pontin paramedian retiküler formasyon (PPRF), abduzens nükleusu, her ikisinin etkilenmesi ve VI. Kranial sinir (KS) fasikül ve medial longitudinal fasikül (MLF) birlikte etkilendiği durumlarda görülmektedir. Frontal beyaz cevher lezyonlarında, lezyonun karşı tarafına horizontal konjuge bakış bozulabilir. Abduzens nükleusunun demiyelinizasyonu ile oluşan horizontal bakış perezisinde vestibuler stimulusa yanıt alınmaz. Çünkü vestibuler nükleuslardan kaynaklanan ve abduzens nükleusu ile sinaps yapan lifler hasarlanmıştır(50).

*Pons paramedian retiküler formasyon (PPRF) lezyonlarında,* etkilenen tarafa bakışta horizontal konjuge bakış perezileri, pursuit ve sakkadik hareketlerde etkilenme görülebilir. PPRF etkilenmesinde horizontal bakış kısıtlılığı okülofokal stimulusla düzeltilebilmektedir ve vestibulooküler refleks (VOR) PPRF hasarından etkilenmemektedir (50).

*Medial longitudinal fasikül (MLF) lezyonu,* MS'de en iyi bilinen göz hareket bozukluğu olan internükleer oftalmoplejiyi (İNO) oluşturur. İnternükleer oftalmopleji, hastaların %34-53 ünde görülmektedir(46,53) ve sıklıkla MLF'in bir bölümünün hasarı ile oluşmaktadır. Tipik İNO'da beyin sapının bir tarafındaki abduzens nükleusu ve kontrateral medial rektus subnükleusu arasındaki bağlantılar etkilenmiş olur. Tek taraflı İNO geliştiği zaman lezyonla aynı taraftaki gözde addüksiyon güçsüzlüğü ile lezyonun karşısındaki addüksiyon yapan gözde nistagmus ortaya çıkar (46,54,55,56). Addüksiyon güçsüzlüğü; addüksiyon yapan gözün orta hattı geçememesi,

adduksiyon hızında azalma ile adduksiyonda hafif sınırlılık, adduksiyon kısıtlılığı olmaksızın adduksiyon sakkadlarının hızında hafif derecede azalma şeklinde karşımıza çıkabilir (51). Unilateral İNO'lu hastalarda çoğunlukla lezyon tarafındaki gözde skew deviasyon bulunur. Bilateral İNO'lu hastalarda bilateral adduksiyon kısıtlılığı veya güçsüzlüğü görülür, tipik olarak bir skew deviasyon bulunmaz (55). Bu duruma neden olan lezyon, mezensefalonda olduğu zaman adduksiyondaki güçsüzlük yaygın olabilir ve bu durum primer pozisyonda ekzotrofi ile sonuçlanabilir. Böyle hastalarda “wall-eyed” bilateral internükleer oftalmopleji (WEBİNO) sendromu gelişir. Genç erişkin hastalarda bilateral İNO saptadığımız zaman ilk olarak aklımıza MS gelmelidir. Medial longitudinal fasikül lezyonundaki diğer göz hareket bozuklukları, vertikal bakış kısıtlılığı ve vertikal bakış nistagmusu, çoğunlukla ipsilateral hipertropia, skew deviasyon ve unilateral veya bilateral abduksiyon yavaşlamasıdır (57). Vertikal bakış parezisi, MLF ile rostral intertisyel nükleus arasındaki bağlantıların etkilenmesine bağlıdır. Konverjans sıklıkla zayıflamıştır. MLF lezyonuna sakkadik yavaşlama eşlik ettiği durumlarda diğer beyin sapı yapılarında etkilenme olduğu, özellikle sakkadik hareketleri planlayan yapıların etkilendiği düşünülmelidir (53).

*Bir-buçuk Sendromu;* aynı tarafta PPRF-abducens kompleksi ve MLF etkilenmesinden kaynaklanan horizontal bakış parezisi ve ipsilateral İNO'nun birlikte görülmesi durumudur. İlk kez 1967 yılında Miller Fisher tarafından tanımlanmış ve patolojik korelasyonu gösterilmiştir (52). Hastalarda lezyon tarafına konjuge bakış parezisi (bir) ve karşı tarafa bakışta adduksiyon parezisi (buçuk) görülür.

#### **IV.1.A.b. Konverjans Bozuklukları**

MS hastalarında tek taraflı ya da bilateral konverjans paralizileri, konverjans retraksiyon nistagmusu görülebilir. Mezensefalonda bulunan demiyelinizan lezyonlar konverjans patolojilerine neden olabilirler. Hastalarda ek olarak vertikal bakış paralizileri, vertikal bakış nistagmusu, skew deviasyon, göz kapağı pitozu veya retraksiyonu bulunabilir (58).

#### **IV.1.B. Oküler Motor Sinir Parezileri**

Multipl sklerozlu hastalarda nadir de olsa oküler motor sinir parezileri gelişebilir (50,59,60). Pareziler izole veya multipl, unilateral veya bilateral olabilir. Nervus abducens parezisi MS'li hastalarda en yaygın görülen oküler motor parezidir



(59,61,62) ve hastalığın ilk bulgusu olabilir (60,63,64). MS'li hastalarda nervus okülomotorius parezisi de görülebilir (65,66,67). Parezi parsiyel veya komplet olabilir (68). Nükleus, fasikül veya her ikisinin etkilenmesi bu duruma neden olmaktadır. Fasiküler lezyonlar süperior veya inferior divizyon parezilerine neden olabilirler (69). Trohlear sinir parezileri, abduzens ve okülomotor parezilerden daha az sıklıktadır ve çoğunlukla diğer oküler motor sinir parezileri ile birlikte görülmektedir (50,70,71). MRG, izole veya multipl oküler motor parezili MS'li hastalarda lezyonun beyin sapının hangi bölgesinde olduğunu büyük oranda doğru göstermektedir (72,73). Mayo klinikte yapılan bir çalışmada 144 MS hastasından 2'sinde lateral rektus parezisi saptanmış (74), benzer şekilde 1000 oküler motor parezili hastanın sadece 27'sinde (%2-7) etyolojik neden olarak MS bulunmuştur. Bunlardan 8'inde izole III. KS parezisi, 18'inde izole VI. KS parezisi ve 1'inde multipl oküler motor pareziler saptanmıştır. Bu seride izole IV. KS parezisi hiç gözlenmemiştir (75). Moster ve ark. yaptığı bir çalışmada 50 yaş altında izole lateral rektus parezili 49 hastanın değerlendirilmesinde hastaların %12 sinde etyolojik neden olarak demiyelinizasyon saptanmış ve bu üçüncü en sık neden olarak değerlendirilmiştir (76).

#### **IV.1.C. İstemsiz Göz Hareketleri**

##### **IV.1.C. a. Nistagmus**

*Bakışla uyarılan nistagmus*, primer bakış pozisyonunda olmayan fakat herhangi bir yöne bakışla ortaya çıkan ve hızlı fazı bakış yönüne doğru olan nistagmusdur. Normal fizyolojik uç bakış nistagmusundan ayrılmalıdır. Bakışla uyarılan patolojik anlamlı nistagmus genellikle antikonvulzan, trankilizan ve hipnotik sağıltım uygulanan hastalarda görülmektedir ve genellikle horizontal veya vertikal bakışla uyarılmaktadır. MS hastalarında da genellikle PPRF veya riMLF ve bağlantılarının etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Diğer yandan vestibuloserebellum ve beyin sapı bağlantılarının lezyonlarında da görülebilmektedir (77).

*Vestibuler nistagmus*, MS hastalarında periferik veya santral vestibuler lezyonlarda görülebilir. Periferik vestibuler nistagmus labirent veya sekizinci KS lezyonlarında görülmektedir. Nistagmusun yavaş fazı genellikle lezyon tarafını göstermektedir ve horizontal ve torsiyonel komponent belirgindir. Periferik vestibuler nistagmus fiksasyonla baskılanmaktadır. Baş pozisyonu ile periferik vestibuler nistagmus

tetiklenebilir, Dix-Hallpike manevrası ile ortalama 30 saniye sonra nistagmus çıkmaktadır. Manevra ile ortaya çıkan nistagmusun vertikal ve torsiyonel komponenti belirgindir ve 10-15 saniye sonra nistagmus azalmaktadır. Tekrarlayan manevralarla ortaya çıkan nistagmus yanıtı azalmaktadır. Santral vestibuler nistagmus MS hastalarında beyin sapı ve serebellum lezyonlarında ortaya çıkar. Nistagmusun yönü vertikal veya horizontaldır ve fiksasyonla baskılanmaz. Pozisyonla ortaya çıkan santral vestibüler nistagmus da Dix-Hallpike manevrasında latans olmadan hemen ortaya çıkar ve nistagmusu ortaya çıkaran pozisyon devam ettikçe nistagmus devam eder. Tekrarlayan manevralarla ortaya çıkan nistagmus yanıtı azalmaz ve sabit devam eder (77).

*Periodik alternan nistagmus*, MS hastalarında son derece nadir olarak saptanmaktadır. Primer pozisyonda sağa veya sola hızlı fazı olan belirli bir zaman sonra amplitüdü azalan ve nistagmussuz "null" periyod oluştuktan sonra yeniden aynı yöne veya karşı yana hızlı fazı olan nistagmus ortaya çıkması "periyodik alternan nistagmus" olarak adlandırılır. Periyotlar genellikle sabittir ve süresi 1-6 dakika arasında değişmektedir, periyotlar arasında 20 saniye kadar dinlenme dönemi "null" periyot olmaktadır. Periyotlar daha kısa olabilir ve bu durum Rudge ve Leech tarafından 10 saniyelik periyotların olduğu bir hastada gösterilmiştir (78). Periyodik alternan nistagmusun anatomik temelleri tam olarak gösterilememiştir ancak bilateral serebellar ve vestibuler nükleuslar arasındaki inhibitör yapıların etkilendiği ve bunun bir santral vestibüler nistagmus tipi olduğu düşünülmektedir (79). Periyodik alternan nistagmus ve aşağı vurumlu nistagmusu olan bir MS hastasının otopsisinde inferior vestibuler nükleus ve inferior serebellar pedinkülde simetrik lezyonlar saptanmıştır (80).

*Primer pozisyonda yukarı vuran nistagmus*, MS hastalarında saptanabilen bir nistagmus tipidir. Özellikle yukarı bakış olmak üzere vertikal bakış anormallikleri ile ilişkilidir ve lateral bakış ile konverjans çabasında nistagmus azalır artabilir. Genellikle pontomezensefalik veya pontomeduller birleşme lezyonlarında görülmektedir (81).

*Primer pozisyonda aşağı vuran nistagmus*, yukarı vuran nistagmusdan daha sık görülmektedir ve genellikle Arnold Chiari malformasyonu veya serebellar dejenerasyonlarda görülür (82). Aşağı vuran nistagmus MS'de ender görülür. Bununla birlikte, kazanılmış hastalıklar içinde de MS en ön sıralardaki nedendir (58). Aşağı vuran nistagmus genellikle aşağı bakış sırasında gözlerin horizontal

deviasyonu, aşağı pursuit göz hareketlerinin etkilenmesi, aşağı optokinetik nistagmus (OKN) bozukluğu ile birliktelik gösterebilir

*Edinilmiş pendüler nistagmus*, MS'li hastalarda sık görülen bulgulardan biridir. Nistagmusun bu formunda bir veya iki gözün vertikal veya horizontal hareketlerinde nistagmusun hızlı komponenti görülmemektedir. Burada ayrıca oblik veya eliptik komponent eşlik edebilir. Eliptik komponentin varlığı MS tanısını neredeyse garanti edecek kadar önemli bir bulgudur ve bu hastalarda osilopsi bulunabilir (83,84). Kazanılmış pendüler nistagmus gabapentin veya klonazepam ile tedaviye bağlı olarak da gelişebilmektedir (85). MS'li hastalarda kazanılmış pendüler nistagmus palatal myoklonus ile birlikte olduğu zaman Mollaret üçgeninde (red nükleus, inferior olive ve dentat nükleus) bir lezyon olduğunu düşündürür (58).

#### **IV.1.C. b. Diğer İstemdışı Hareketler**

*Kare dalga sıçramalar*, objenin maküler fiksasyonuna engel olan istemsiz sakkadik hareketlerdir. Sıçramalar gözü hedefin dışına çeker ve bunu düzeltici sakkadlar izler. Büyük amplitütlü formları MS hastalarında nadiren görülebilir. Genellikle horizontal planda görülürler (50,58).

*Oküler flutter*, bir sakkadik intervale ayrılmayan, istemli bakış ile artış gösterebilen tek bir ekseninde sıçrayıcı sakkadik hareketlerdir. *Opsoklonus* ise oküler flutterdeki gibi benzer sıçrayıcı hareketlerin kaotik bir şekilde tüm eksenlerde gözlendiği durumdur. Mezensefalik ve serebellar etkilenmelere bağlı olarak ortaya çıkarlar. MS genellikle nadir bir neden olarak karşımıza çıkmakla beraber genellikle paraneoplastik hastalıklarda ve viral enfeksiyonlarda gözlenmektedir (50,58).

*Oküler dismetri*, basitçe santrale bakan bir hastada hızlıca laterale bakması söylendiğinde laterale yerleştirilmiş bir hedefi tutturamama şeklinde tanımlanabilir ve serebellar vermiş lezyonlarından kaynaklanır. Buna sıklıkla trunkal ve yürüyüş ataksisi eşlik edebilir (58,86).

## IV. 2. Diğer Beyin Sapı Bulguları

Multipl sklerozlularda denge ile ilgili sorunlar %59 oranında görülmektedir. Hastaların 1/3'ü baş dönmelerini hastalığın en rahatsız edici semptomu olarak tanımlamaktadırlar(87). Bir başka çalışmada ise baş dönmesinin sıklığı %30, dengesizlik hissi %60 oranında bildirilmekte ve bu yakınmalarla ilişkili olarak yürüme bozukluğu da yüksek sıklıkta görülmektedir (88). Hastaların baş dönmesi ve dengesizlik yakınmalarına nörolojik muayenede spontan nistagmus, pozisyonel nistagmus, kalorik testlerde hipo veya hipereksitabilite veya yön üstünlüğü eşlik edebilir. Bunlar hastalardaki beyin sapı tutuluşu veya serebellar etkilenmeye bağlı olarak ortaya çıkan bulgulardır (89). MS'de başlangıç semptomu olarak ve %5 baş dönmesi ve kusma bildirilmiştir (90). İlk bulgu olarak baş dönmesi ve işitme kaybı olan olgularda bulunmaktadır ve bu durum VIII. KS'nin beyin sapına girmeden önceki santral kısmının demiyelinizasyona açık olması ile açıklanmaktadır(77). Serebellum ve beyin sapı tutuluşu bazı hastalarda kendisini izole baş dönmesi olarak da gösterebilir. Bu hastalarda dakikalar sürebilen, başın pozisyonu ile ilişkisi olan ve baş pozisyonunu korudukça devam eden sürekli bir pozisyonel vertigo izlenmektedir (91,92). Vertigo MS hastalarında hastalığın herhangi bir döneminde %20 oranında bildirilmektedir (38). Bunun dışında MS hastaları dengesizlik hissi, bayılma hissi, sallantı hissi, sersemlik hissi gibi denge ile ilgili yakınmalar %51 oranında bildirilmiştir(77). Bu yakınmalar MS hastalarında beyin sapı yapılarının yanında serebellum ve bağlantılarının etkilenmesi ile de ortaya çıkabilir. MS'de vertigo benign pozisyonel paroksizmal vertigo (BPPV) gibi periferik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. 1153 MS hastasının 4 yıllık kayıtlarının geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada 78 hastanın (%6,8) hastalığının herhangi bir döneminde baş dönmesi yaşadığı ve bunların %52'sinin BPPV ve %32'sinin, VIII. KS giriş zonunda veya medullada medial vestibüler nükleusta bir plağa bağlı olduğu bildirilmiştir. Diğer hastalarda ise Meniere hastalığı, vestibüler nörit, BPPV'ye bağlı olmayan paroksizmal vertigo ve vestibüler migren tanıları almışlardır. Bu çalışmaya göre MS'de vertigonun en sık nedeni BPPV'dir ve bu genel populasyonda da sık görülen bir neden olduğu için şaşırtıcı bulunmamıştır (93). MS'de gerek dengesizlik hissi, gerekse baş dönmesi her zaman bir atağa bağlı olarak ortaya çıkmayabilir ve bazen gün içinde saniyeler ya da dakikalar süren yineleyici aralıklı ataklar şeklinde ortaya çıkabilir (87,90,94). Malign seyirli MS olgularında serebellar-vestibüler semptomların

en sık başlangıç semptomu olduğu, özellikle intansiyonel tremor ve ekstremitte inkordinasyonu olan hastaların en kısa yaşam beklentisine sahip olduğu ve hastaların başlangıç semptomunun vertigo olmasının yaşam beklentisini kısalttığı belirtilmiştir(95).

Kronik bulantı ve kusmalar MS hastalarında beyin sapındaki inflamatuvar bir lezyona bağlı olarak ortaya çıkan paroksizmal belirtilerdir. Bunların tedavisinde düşük doz karbamazepin ve fenitoin etkilidir. MS'de akut vestibüler sendrom (bas dönmesi, bulantı, kusma ve postural instabilite) tanımlanmıştır. Bu semptomlar süreklilik kazanırsa beyin sapında gliozise bağlı olduğu düşünülür ve özellikle kronik bulantının emetik merkezde kemoreseptör zon sahalarının etkilenmesine bağlı olabileceği düşünülmekte ve tedavisinde serotonin 5-HT3 reseptör antagonistleri önerilmektedir (96) .

Sensorinöral işitme kaybı MS hastalarında hayatları boyunca %4-10 arasında görülmektedir. Hastalığın başlangıç semptomu olarak görülmesi son derece nadirdir. Progresif veya ani başlangıçlı, tek taraflı veya bilateral, simetrik veya asimetric olabilir (98,99). Unilateral işitme kaybının intramedüller odituar sinir veya kohlear nükleus lezyonuna bağlı olabileceği öne sürülmektedir ve sıklıkla vestibüler nükleuslar, inferior serebellar pedinkül, VII, IX ve X. KS'lere ait bulgular klinik tabloya eklenebilir (97). Hastalar sıklıkla işitme kaybından şikayet etmezler. Bazı çalışmalar MS hastalarının çoğunda pür tonlara karşı duyarlılıkta hafif derecede azalmanın olduğunu göstermiştir ancak tutarlı bir patern saptanamamıştır. Antonelli ve ark. MS hastalarında yaygın bir patern olarak yüksek frekans defekti saptamıştır ve işitme kaybı olan hastalarda yaygın olarak saptanmayan kubbeli odyogram paterninin MS hastalarında ayırt edici bir özellik olarak saptandığını ileri sürmüştür(99).

Trigeminal nevralji MS hastalarında görece olarak az görülmektedir(%1,9-4.9) ve hastalığın başlangıç semptomu olarak %1 oranında görülmektedir(100,101). Trigeminal nevraljisi olan MS hastalarında yapılan otopsi çalışmalarında ponsda lezyon olduğu gösterilmiştir (102,103,104). Cruccu ve ark. nın yaptığı bir çalışmada trigeminal nevraljisi olan MS'lilerde MRG'de ventromedial beyin sapı ve spinal beyin sapı kompleksinde lezyon olduğu gösterilmiştir. Trigeminal spinal komplekse doğru giden primer afferentleri etkileyen bir pontin demiyelinizan lezyona bağlı periferik trigeminal sinir etkilenmesi düşünülmektedir. MS'e bağlı trigeminal nevraljisi olan hastalarda infrapontin demiyelinizasyon ve eş zamanlı olarak vasküler kompresyon birlikte olabilir (105).

Fasial paralizi, MS hastalarında hastalığın başlangıcında veya hastalık boyunca herhangi bir dönemde görülebilir. MS hastalarında ortaya çıkan fasial paralizinin hastalığa mı bağlı yoksa Bell's paralizisini olduğunu ayırt etmek güçtür. Bu bağlamda görülme sıklığını saptamakta güçlük yaşanmaktadır. Yapılan çalışmalarda hastalık başlangıcında %1-5 arasında görüldüğü bildirilmiştir (1).

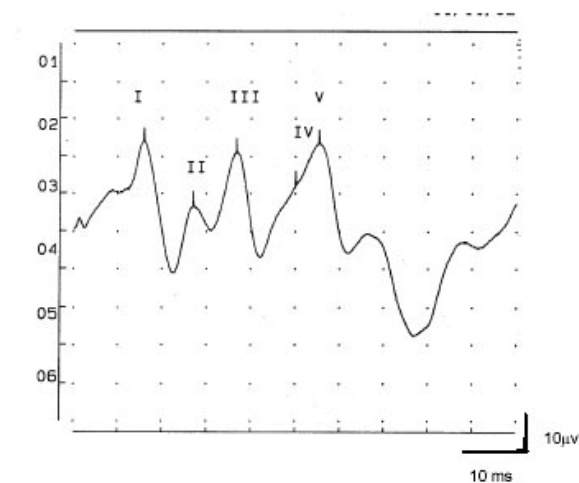
## **V. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri (BSİUP)**

İnsanda beyin sapı işitsel potansiyelleri ilk kez 1970 yılında Jewet ve Williston tarafından tanımlanmıştır. İşitsel uyarım ile saçlı deriden kısa, orta ve uzun latanslı işitsel uyarılmış potansiyeller yazdırılır. Kayıtlar vertekse (Cz) ve mastoid çıkıntılara (veya kulak memesine) konulan yüzeysel elektrodlarla yapılır. Her kulak için 2 kez olmak üzere en az 1000 stimulus verilir ve elde edilen potansiyellerin (sinyal 500.000-1.000.000 kez büyütülür) tekrarlanabilirliğini göstermek için üst üste kayıt şekli kullanılır. Potansiyellerin dalga latansları periferden santrale doğru köken aldıkları işitsel yapılara göre giderek uzar. Kohlea ve kohlear sinir ile beyin sapı işitsel yapılarından köken alan potansiyeller en kısa latanslı grubu oluşturur ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BSİUP) olarak adlandırılır. BSİUP, işitsel uyarılmış potansiyeller içerisinde biçim, latans ve amplitüd açısından en sabit, komponentlerinin kökeni bilinen, güvenilir ve değerlendirmeye en uygun grubu oluşturur. Diğer potansiyel gruplarından özellikle orta latanslıların kökeni konusunda tartışmalar vardır. Bu bağlamda orta ve uzun latanslı işitsel uyarılmış potansiyeller lezyon lokalizasyonu konusunda daha global bilgi verirler. Bu nedenle tanısal amaçla günlük pratikte kullanılmaları sınırlıdır. BSİUP ise her bir dalganın kökeninin bilinmesi nedeniyle güvenilir biçimde, lezyon lokalizasyonuna katkıda bulunur. BSİUP, temel olarak 10 msn'lik bir kayıtlamada 6-7 dalgadan oluşur. Bu dalgaların ilk 5'i günlük pratikteki değerlendirmelerde en çok üzerinde durulanlardır. İlk 2 dalga beyin sapı öncesi kohlea ve kohlear sinir potansiyeli olarak bilinir. III. IV. ve V. dalgalar ise beyin sapı yapılarından –kohlear nükleuslar, korpus trapezoideum, kollikulus inferior- köken alırlar. Bir başka deyişle III. dalgadaki değişiklikler alt beyin sapı-ponto medüller bölge fonksiyonları hakkında bilgi verirken, V. dalga üst beyin sapı mezensefalon bölgesi hakkında bilgilenmemizi sağlar. Beyinsapı işitsel yollarını etkileyen bir patolojik sürecin varlığında, lezyonun etkilediği düzeyden sonraki potansiyellerin

latansının uzaması veya bu potansiyellerin kaybolması beklenir. Böyle bir anormalliği en çok yansıtan parametre, dalgaların tepe latanslarıdır. I-III interpike ( tepeler arası uzaklık) latansının uzaması VIII. sinir ve altbeyinsapına (pontobulber) ilişkin patolojik durumları gösterirken, III-V interpike latansındaki uzama daha çok orta pons ve alt mezensefalonun uyarılan kulakla aynı tarafta olan lezyonunu işaret eder. I-V interpike latansı, beyinsapı isitme yollarındaki iletimin total süresini yansıtır ve bu yolların herhangi bir düzeyindeki lezyondan etkilenerek uzayabilir. Amplitüd ölçümleri değişkenlik gösterdikleri için genellikle güvenilir biçimde kullanılmaz. Ancak özellikle V/I amplitüd oranları hesaplanabilir ve her iki taraf arasında fark olup olmadığı karşılaştırılabilir (106).

BSİUP duyarlı bir yöntem olmakla beraber özgül değildir. Beyinsapını değişik lokalizasyonlarda ya da yaygın olarak etkileyen herhangi bir patolojik süreç BSİUP'lerde değişikliklere neden olabilir. Son yıllarda MS hastalarında da çok sayıda BSİUP çalışmaları yapılmıştır ve erken tanı da katkısı olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda kesin MS tanılı olgularda %47-93, beyin sapı semptom ve bulguları olmayanlarda da %20-50 arasında BSİUP anormalliği saptanmıştır (108,109,110). Klinik beyin sapı tutuluşu varlığında MRG'ye göre daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. (110,111). Bununla beraber MRG'nin daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır(112).

### Şekil 1: Normal bir bireyde BAEP örneği



## **VI. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme, klinik olarak kesin MS olgularında, %95 oranında varolan anormalliği göstermesi bakımından elimizdeki en iyi paraklinik testtir. Bu orana omurilik görüntüleme verileri de eklendiğinde, yöntemin MS lezyonlarını saptama duyarlılığının daha da yüksek olduğu görülmektedir. Her ne kadar MS tanısı klinik bulgular üzerine yapılandırılmakta ise de MRG klinik tanının doğrulanmasında önemli bir yere sahiptir. Uygun klinik verilere eşlik eden MRG incelemesi, MS tanısını güçlü bir biçimde destekler. Ancak tanı aşamasında MRG negatif MS olgularının olduğu da akılda tutulması gereken bir durumdur(113).

Multipl skleroz tanısında kullanılan MRG ölçütleri; konvansiyonel proton dansite ağırlıklı (PDA), T2 ağırlıklı (T2A) ve gadolinyum (Gd) kullanılarak elde edilen kontrastlı görüntüleri kapsar. Görüntüleme ile ilgili ilk tanı ölçütleri 1988 yılında Paty ve ark. tarafından tanımlanmıştır (114). Aynı yıl Fazekas ve ark. lezyonun 5 mm'den büyük olması, periventriküler yerleşmesi ve infratentoriyel yerleşim olarak belirledikleri 3 kriterden 2'sinin varlığının MS tanısı için temel olduğunu bildirmişlerdir (115). Paty ve ark. ve Fazekas ve ark. tarafından 1988'de önerilen kriterler daha sonra 1997 de Barkhof ve ark. tarafından yeniden irdelendi. MRG ile izlenebilen plakların sayısı, aktivitesi (kontrastlanma özelliği) ve lezyonların lokalizasyonuna göre (jukstakortikal, periventriküler, infratentoriyel) kesin MS tanısı koyduracak özellikler tanımlandı (116). Ardından Tintore ve ark. 2001 yılında bu modellemeyi modifiye ederek modifiye Barkhof kriterlerini bildirdiler. Buna göre MS tanısı için MRG'de aşağıdakilerden en az 3 kriter sağlanmalıdır (117).

- 1.Gd ile kontrastlanan bir tek lezyon veya dokuz adet T2A hiperintens lezyon
2. En az bir adet inrfatentoriyel lezyon
3. En az bir adet jukstakortikal lezyon
4. En az üç adet periventriküler lezyon

Proton dansite görüntüler periventriküler lezyonları göstermede daha duyarlıdır. Bu amaçla özellikle daha duyarlı olan FLAIR sekanslar kullanılmaktadır. T1 ağırlıklı sekanslar (T1A) aksonal kayıp gösteren kronik lezyonların ayırt edilmesinde ve kontrastlı görüntüler aktif plakların gösterilmesinde önemlidir(118,119). MS plakları



T1A görüntülerde hipointens ya da izointens alanlar şeklindedir. T1A kesitlerde hipointens lezyonlar "black hole-kara delik" olarak adlandırılır. Bu alanların en yoğun demiyelinizasyon gösteren alanlar olduğu ileri sürülmektedir(118).

Periventriküler plaklar genellikle oval şekildedir ve bazen birleşme özelliği gösterebilirler, çoğunlukla homojen iç yapıya sahiptirler(120). Plaklar, beyin herhangi bir yerinde görülebilmekle birlikte daha sık periventriküler, korpus kallozum, korona radiata, sentrum semiovale, internal kapsül, optik sinirler ve görsel yollar, posterior fossa ve omuriliğin servikal segmentlerini tutma eğilimindedir. Lezyonlar her iki hemisferde ve asimetrik yerleşimlidir (120).

Multipl sklerozda omurilik tutuluşu kesin MS hastalarının %74-85'inde görülmektedir. Omurilik lezyonlarının %75 kadarı servikal bölgede bulunmaktadır. MS plaklarına aksiyel kesitlerde bakıldığında, plakların omuriliğin periferine yerleştiği, kordun tamamını tutmadığı görülmektedir. Lezyonlar tipik olarak kordun posterior ve beyaz maddesini tutarlar. Lezyonların %90'ı iki vertebra korpus yüksekliğini aşmaz. Olguların az bir kısmında omurilikte şişme ve ödem görülür. Beyindeki lezyon sayısı ile omurilikteki lezyon sayısı arasında ilişki gösterilememiştir (121,122,123). Omurilikte MS plaklarının görüntülenmesinde T2A görüntüler iyi sonuç verir. Ancak FLAIR sekansı periventriküler lezyonları göstermedeki başarısını omurilikte gösterememektedir (124).

Gadolinyum şelatları MRG incelemede MS tanısının güvenilirliğini arttırmak ve aktif plakları ayırt edebilmek amacıyla kullanılmaktadır. Kontrastlanma homojen, nodüler, halka tarzında veya lezyonun bir bölümünde yarım halka şeklinde olabilir. Homojen kontrastlanma sıklıkla yeni oluşan aktif plaklarda izlenirken, periferik parlaklaşma genellikle eski lezyonun çevresinde yeni aktivasyon lehinedir (125). Yeni lezyonlar oluştuktan sonra ortalama 4-8 hafta kontrastlanma gösterebilirler. Bu süre 6 aya kadar da uzayabilir (126). Kontrastlanmanın nedeni lezyonda kan beyin bariyerinin bozulması ve bu bölgeye inflamatuvar hücre infiltrasyonu olmasıdır. Kontrastlanma, hastalığın aktivitesini belirlemede, gerek klinik muayene, gerekse T2A kesitlerden daha duyarlıdır. Genellikle 0,1 mmol/kg gadolinyum dozu yeterlidir. Kontrast madde enjeksiyonundan sonra 5 dakika beklenerek sekanslar alınmalıdır. Triple doz gadolinyum uygulamasının tek doz uygulamaya göre, lezyon saptanabilirliğini %75 oranında arttırdığı bildirilmiştir (127,128).

Beyin atrofisi MS hastalığının kronik dönemde ortaya çıkan bir bulgusudur. Genelde hastalığın seyri ne kadar uzunsa o kadar fazla MS lezyonu izlenir, atrofi ile birlikte

ventriküler ve sulkal genişleme ortaya çıkar. Beyin atrofisini ölçme kabaca MS'de objektif olarak geniş doku kaybını göstermede faydası bulunmaktadır (129).

Multipl skleroz gelişmiş KİS'li hastalarda yapılan çalışmalarda beyin atrofisi ile ilgili bilgiler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda beyin atrofisine işaret edecek anlamlı ventrikül genişlemesi gösterilmiştir (130,131). Dalton ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 3 yıllık izlem sonrasında kesin MS gelişmiş KİS hastalarında anlamlı gri madde kaybı olduğu fakat beyaz madde kaybının buna eşlik etmediği saptanmıştır (132). KİS'li hastalarda bölgesel gri madde atrofisi ile ilgili bilgiler hala çelişkilidir. Yine yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KİS'li hastalarda anlamlı gri madde kaybı gösterilememiştir (133). Ancak bilateral talamik, hipotalamik, putamen ve kaudat atrofinin klinik bulgularla korele olduğunu belirten çalışmalarda vardır (134).

Kesin MS tanısı olanlarda yapılan çalışmalarda, her yıl ortalama %0,5-1 arasında volüm kaybı olduğu belirtilmiştir ve kontrol grupları ile kıyaslandığında sağlıklılarda yılda ortalama % 0,1-0,3 arasında volüm kaybı saptanmıştır (135,136). RRMS'li hastalarda beyin volümü kontrollerle kıyaslandığında anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (137,138). Benzer şekilde anlamlı beyin atrofisi SPMS ve PPMS hastalarında da bildirilmiştir. Karışık gruplarda yapılan çalışmalarda (benign MS, RRMS, PPMS, SPMS) da yine her bir grupta kontrollerle kıyaslandığında anlamlı beyin atrofisi ve ventrikül genişlemesi izlenmiştir (138).

Multipl sklerozda volüm kaybına yol açan patolojinin gri madde bölgelerinde farklı etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. MRG çalışmaları MS'de temporal, frontal ve parietal loblardaki atrofinin en belirgin olduğunu göstermektedir. Seçici bölgesel ölçümler MS'in ataklarla seyreden ve progresif formlarında etkilenen beyin bölgelerinde farklılıklar olduğunu göstermiştir ve uzun hastalık süresi veya fazla dizabilitesi olan hastalarda kortikal bölgelerin daha belirgin ve progresif etkilendiğini göstermektedir. Hem global beyin atrofisi hem de gri madde ölçümlerinde saptanan volüm kaybı dizabilite ile sıkıca ilişkilendirilmiştir (139). Beyin atrofisi, hastalığı sürekli progresyon halinde olanlarda klinik olarak stabil olanlara göre daha fazladır (140,141,142). Hem relapsing hem de progresif MS hastalarında hastalığın erken dönemlerinde beyin volümü ölçümü disabilite derecesini tahmin etmede iyi bir araç gibi görünmektedir (143,144,145).

SPMS ve RRMS'li hastalarda yapılan bir çalışmada beyin sapı, serebellum ve st servikal spinal kord volümleri ölçülmüş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Serebellum ve st servikal spinal kord atrofisi ile dizabilite ve hastalık süresi arasında anlamlı ilişki bulunmuş, beyin sapı atrofisi ile dizabilite arasında zayıf anlamlı ilişki belirlenmiş, hastalık süresi arasında ilişki saptanmamıştır (146).

## **GEREÇLER VE YÖNTEM**

Bu çalışma Ocak 2009 ve Mayıs 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nın multidisipliner yaklaşımı ile kesitsel olarak gerçekleştirilmiştir.

### **Olgular**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Demiyelinizan Hastalıklar Polikliniğine başvuran akut başlangıçlı beyin sapı tutuluğu olan 17 ve klinik değerlendirmede geçmişte beyin sapı tutuluğu saptanan 19 kronik, toplam 36 hasta çalışmaya alınmıştır. Akut beyin sapı tutuluğu bulguları olan 17 hastanın 7'si KİS ve 10'u ilk kez beyinsapı tutulumu gösteren RRMS tanılıdır. Kronik beyin sapı etkilenmesi olan 19 hastanın 10'u RRMS ve 9'u SPMS tanılıdır. Akut beyin sapı tutuluğu olan hastaların tümü ilk 10 gün içinde çalışmaya alınmıştır.

Kontrol grubu, hasta gruplarındaki hastalar ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu, nörolojik ya da sistemik hastalık öyküsü olmayan, yapılan nörolojik ve nörooftalmolojik ve nörootolojik bakılarında anormallik saptanmayan 13 sağlıklı gönüllüden oluşmuştur.

Hastaların çalışmaya alınma ölçütleri

1. 18-55 yaş arasında olma
2. Poser (1983) ve/veya gözden geçirilmiş/ düzeltilmiş McDonald ölçütlerine (2005) göre MS tanısı alma veya KİS ölçütlerini karşılama
3. Ayrıntılı nörooftalmolojik ve nörootolojik değerlendirme ile beyin sapı tutuluğunun nörooftalmolojik ve nörootolojik bulgularına sahip olma şeklinde belirlenmiştir.

Çalışmada;

1. 18 yaşından küçük, 55 yaşından büyük olma,
2. MRG'de MS dışı nedenlere bağlı lezyonları bulunma,
3. Klinik değerlendirmeyi etkileyebilecek ve/veya beyin sapını etkileyebilen başka bir nörolojik hastalığa sahip olma (Diabetes mellitus, hipertansiyon, iskemik serebrovasküler olay, bağ dokusu hastalığı ve diğer otoimmün vaskülitler ile beyin sapını etkileyebilen diğer hastalıklar...)
4. Araştırmaya uyum gösterememe,

dışlanma kriterleri olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların 29'u McDonald ölçütlerine (2005) göre multipl skleroz (MS), 7'si KİS tanısı almıştır.

Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, değerlendirilmeler yapılmadan önce, tüm olgulara yapılacak incelemelerle ilgili, ayrıntılı sözel bilgi verildi ve aynı zamanda yazılı olan bilgilerle ilgili onam belgeleri imzalatıldı. Katılım konusunda onam veren hasta ve sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı.

Daha önceden beyin sapı tutuluşunu düşündüren belirti ve bulgulara sahip olduğu belirlenmiş olan hastaların onam belgesi alındıktan sonra, ayrıntılı nörolojik, nörosensoryel (nörooftalmolojik/nörootolojik) bakı, beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BSİUP) ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri yapıldı. Aynı şekilde kontrol grubunu oluşturan bireylerin de ayrıntılı nörolojik ve nörosensoryel bakıları ile BSİUP ve beyin MRG incelemeleri yapıldı.

### **Nörosensoryel Muayene**

Beyin sapı tutuluşu olan akut ve kronik hastaların ayrıntılı nörolojik ve nörosensoryel muayeneleri DEÜTF Nörooftalmoloji-Nörootoloji Birimi'nde yapıldı. Muayenelerin tümü aynı ortamda ve aynı koşullarda yürütüldü. Oküler motor sistem değerlendirmesinde, primer pozisyonda, ekzantrik bakışlarda (horizontal ve vertikal) gözlerin durumu, konjuge bakış hareketleri, tek göz hareketleri, çift görme olup olmadığı, istemsiz göz hareketleri değerlendirildi. Optokinetik nistagmus muayenesi yapıldı. Oküler dismetrinin varlığı araştırıldı. Göz kapaklarının hem primer pozisyonda hem de ekzantrik bakışlarda ve konverjans sırasındaki muayenesi yapıldı. Kranial sinir muayeneleri, yürüyüş muayenesi, Romberg testi, Dix-Halpike pozisyonel testi, bilateral kalorik test, diyapozon testleri( Weber, Rinne) uygulandı.

Ayrıca tüm deneklere nörooftalmolojik muayenenin bir parçası olarak görsel sistem değerlendirilmesi yapıldı. Uzak görme, yakın görme ve renkli görme, kampimetri ile görme alanı değerlendirmesi, standart ışık koşullarında pupil ve reaksiyonlarının değerlendirilmesi ve direkt oftalmoskopi ile göz dibi değerlendirmesi yapıldı.

## **Beyin Sapi İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri**

Olgularda BSiUP incelemeleri karanlık ve sessiz bir odada yapıldı. Çalışmada, Ege Nöroimmünoloji Derneğine ait “MEB-9204T” marka EMG-EP cihazı kullanıldı. Uygulama hastalar oturur pozisyonda ve istirahatte iken yapıldı. Aktif ve referans elektrotların yerleştirileceği Az ve Cz noktaları uluslararası 10-20 sistemine göre belirlendi. Bu noktalar empedansları 5 kiloohm altında olması için sıvı temizleyici jel ile silindi. Gümüş disk elektrotlar Cz’ ye referans, kulaklara (A1 ve A2) aktif ve toprak elektrotlarına “Ten 20 EEG pastası” ile yapıştırıldı. Her bir kulağa ayrı ayrı 90 dB alternan klik uyarım, karşı kulağa -30 dB maskeleyici beyaz gürültü uygulanarak monoaural kayıtlama yapıldı. Analiz süresi 10 ms, klik stimulus süresi 0,1 ms, filtre bandı genişliği 100 Hz - 3 kHz arası, monitor duyarlılığı 20 mV, stores 50 nV, amplifikatör aralığı 2,5 mV olarak belirlendi. Her bir kulağa 1024 uyarı verilerek elde edilen işitsel uyarılmış potansiyellerin gerçekliğini pekiştirmek amacı ile işlem 2 kez, gerektiğinde 3 kez yinelenenlerden sonra kayıtlar yapıldı. Artefaktlar otomatik olarak rejele edildi. Yazdırılan potansiyellerde I., III. ve V. dalgalar belirlenerek I., III., V., dalga latansları ve amplitütleri ile I-III, III-V, I-V interpike latansları ölçüldü.

## **Manyetik Rezonans Görüntüleme**

MRG incelemeleri, DEÜTF Radyodiagnostik Anabilim Dalındaki 1,5 Tesla gücündeki “Philips Interna” cihazı ile yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalara ve kontrol grubuna beyin MRG incelemesi yapıldı. Hastalık aktivitesi açısından çalışmaya alınan hastalara, IV 0,1 mmol/kg gadolinyum-DTPA enjeksiyonu yapıldı. İncelemede aşağıdaki sekanslar çalışılarak görüntüler elde edildi:

1. Turbo Spin Echo (TSE) T2 ve proton dansite ağırlıklı (TR/TE) aksiyel(4mm lik kesitlere ek olarak 3mm lik aksiyel T2
2. Sagittal T2 FLAIR ( Fluid Attenuated Inversion Recovery)
3. Aksiyel T1
4. Postkontrast transvers T1
5. Postkontrast transvers manyetizasyon transfer T1

Kontrol grubunda

1. Turbo Spin Echo (TSE) T2 ve proton dansite ağırlıklı (TR/TE) aksiyel sekanslar alındı.

Tüm MRG'ler hastaların tedavilerine kör olan bir uzman nöroradyolog tarafından değerlendirildi. Aksiyel T2 görüntülerde beyin sapı lezyon sayıları ve lokalizasyonları mezensefalon, pons ve bulbus ve tüm beyin sapı olmak üzere incelendi. Üst, orta ve alt beyin sapı pedinküllerindeki lezyonlar sırasıyla mezensefalon, pons ve bulbus lezyonlarına eklendi. Kontrast madde sonrası T1 görüntülerde kontrast tutan beyin sapı lezyonları incelendi. Beyin sapı volümü T2 ağırlıklı aksiyel kesitlerden yarı-otomatik işaretleme ve volüm değerlendirme bilgisayar programı "*Lesion Annotation and Volume Assessment (LAVA) software, Medical Image Mining Laboratories (New York)*" kullanılarak  $\text{Cm}^3$  olarak hesaplandı..

## **İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, kategorik veriler için sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal verilerin gruplar arası farklarının analizleri normal dağılım gösterme koşulu sağlanamadığı için Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Post hoc test olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı ve alfa anlamlılık seviyesine Benferroni correction uygulanarak değerlendirildi. Kategorik verilerin gruplar arası farklarının incelenmesinde Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

## **BULGULAR**

### **I- Olgular**

Çalışmaya beyin sapı tutuluşuna ait belirti ve bulguları olan 20 RRMS, 9 SPMS ve 7 KİS tanısı alan toplam 36 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 13 kontrol olgusu alınmıştır. Hastaların 17'si beyin sapı tutuluşunun akut döneminde, 19'u kronik dönemde incelenmiştir. Hastaların 15'i kadın 21'i erkektir. Kontrol grubu 5 kadın ve 8 erkek bireyden oluşmuştur. Hastaların yaş ortalaması  $32.42 \pm 10.03$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $32.08 \pm 10.03$  dir. Çalışmaya alındıkları sırada hastaların ortalama hastalık süresi  $73.36 \pm 67.28$  aydı.

Akut dönemde başvuran 17 hastanın 7'si KİS ve 10'u RRMS tanılıdır. Hastaların 6'sı (%35.3) kadın ve 11'i (%64.7) erkektir. Ortalama yaş  $25.82 \pm 6.58$  ve ortalama hastalık süresi  $27.24 \pm 38.44$  aydır.

Kronik dönemde incelenen 19 hastanın 10'u RRMS ve 9'u SPMS tanılıdır. Hastaların 9'u (%47.4) kadın ve 10'u (%52.6) erkektir. Ortalama yaş  $38.32 \pm 8.901$  ve ortalama hastalık süresi  $114.63 \pm 60.68$  aydır. Hasta ve kontrollere ait demografik veriler tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8: Hasta ve kontrollerde demografik özellikler**

	Akut	Kronik	Tüm Hastalar	Kontrol
KİS (n)	7	-	7	-
RRMS (n)	10	10	20	-
SPMS (n)	-	9	9	-
Ortalama Yaş	$25.82 \pm 6.58$	$38.32 \pm 8.90$	$32.42 \pm 10.03$	$32.08 \pm 10.03$
Cinsiyet K : E	6 : 11	9 : 10	15 : 21	5 : 8
Ortalama Hastalık Süresi	$27.24 \pm 38.44$	$114,63 \pm 60.68$	$73.36 \pm 67.28$	-

Akut dönemde çalışmaya alınan hastaların tümünde (7 KİS ve 10 RRMS) ilk kez beyin sapı tutuluşu ortaya çıkmıştır. Kronik dönemde incelenen hastaların (10 RRMS



ve 9 SPMS) tümünde beyin sapı tutuluşuna ilişkin belirtiler ve sekel bulgular bulunmaktaydı.

Tablo 9'da görüldüğü üzere çalışma başlangıcında hastaların tümünde yapılan değerlendirmede %63.9'unda dengesizlik, %55.6'sı diplopi, %41.7'sinde baş dönmesi, %19.4'ünde kulak çınlaması, %16.6 görüntü karışması, %8.3'ünde bulantı ve kusma, %8.3'ünde işitme azlığı, %5.6'sında kulakta dolgunluk hissi, %2.8'inde konuşma bozukluğu ve %2.8'inde yüzde uyuşma yakınması vardı.

**Tablo 9: Hastaların çalışma başlangıcındaki yakınmalarının sıklığı**

	Akut	Kronik	Tüm Hastalar
Dengesizlik	%58,.8	%68.4	%63.9
Diplopi	%70.6	%42.1	%55.6
Baş dönmesi	%47.1	%36.8	%41.7
Kulak çınlaması	%17.6	%21.1	%19.4
Görüntü karışması	%23.5	%10.5	%16.6
Bulantı ve kusma	%17.6	-	%8.3
İşitme azalması	%5.9	%10.5	%8.3
Kulakta dolgunluk	%11.8	-	%5.6
Konuşma bozukluğu	-	%5.3	%2.8
Yüzde uyuşma	%5.9	-	%2.8

Çalışmaya alınan hastaların ortalama EDSS puanı  $4.22 \pm 1.70$ , ortalama piramidal FS puanı  $1.81 \pm 1.72$ , ortalama serebellar FS puanı  $1.47 \pm 1.40$ , ortalama beyin sapı FS puanı  $2.78 \pm 0.63$ , ortalama duyu FS puanı  $1.72 \pm 1.11$ , ortalama mesane-barsak FS puanı,  $0.42 \pm 0.90$ , ortalama görsel FS puanı  $0.81 \pm 1.45$ , ortalama mental FS puanı  $0.11 \pm 0.66$  olarak saptandı.

Kronik hastalar ile akut hastalar karşılaştırıldığında ortalama EDSS puanı ( $p=0.001$ ), ortalama piramidal fonksiyonel skor (FS) puanı ( $p=0.002$ ), ortalama serebellar FS puanı ( $p=0.002$ ) ve ortalama mesane-barsak FS puanı ( $p=0.041$ ) kronik hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Beyin sapı fonksiyonel

skorları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Akut ve kronik dönemdeki hastaların ortalama EDSS puanları ve ortalama fonksiyonel skor (FS) puanları tablo 10'da görülmektedir.

**Tablo 10: Akut ve kronik gruplarda EDSS ve fonksiyonel alt skorlar**

	Gruplar	Ortalama	St. deviasyon	<i>p</i>
EDSS	Akut	3.29	1.10	<b>0.001</b>
	Kronik	5.05	1.74	
Piramidal FS	Akut	0.88	1.16	<b>0.002</b>
	Kronik	2.63	1.73	
Serebellar FS	Akut	0.71	1.16	<b>0.002</b>
	Kronik	2.16	1.73	
Beyin sapı FS	Akut	2.71	0.77	0.878
	Kronik	2.84	0.50	
Duyu FS	Akut	1.53	1.28	0.506
	Kronik	1.89	0.93	
Mesane barsak FS	Akut	0.06	0.24	<b>0.041</b>
	Kronik	0.74	1.14	
Görsel FS	Akut	0.29	0.58	0.085
	Kronik	1.26	1.82	
Mental FS	Akut	0	0	0.344
	Kronik	0.21	0.91	

Hastalar ayrıca KİS, RRMS ve SPMS olmak üzere ortalama EDSS ve FS puanları açısından incelenmiştir. KİS ve RRMS grupları karşılaştırıldığında ortalama EDSS puanı (**p=0.010**), piramidal FS puanı (**p=0.002**) RRMS grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. KİS ve SPMS grupları karşılaştırıldığında ortalama EDSS puanı (**p=0.001**), piramidal FS puanı (**p=0.001**), serebellar FS puanı (**p=0.002**) SPMS grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. RRMS ve SPMS grupları karşılaştırıldığında ortalama EDSS puanı (**p=0.000**), ortalama piramidal FS puanı (**p=0.004**) ve ortalama serebellar FS puanı (**p=0.010**) SPMS grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. MS alt tiplerinin EDSS ve FS değerleri tablo 11'de görülmektedir.

**Tablo 11: MS alt tiplerinde EDSS ve fonksiyonel alt skorlar**

	Gruplar	Ortalama	St. deviasyon
EDSS	RRMS	3.77	0.78
	SPMS	6.38	1.55
	KİS	2.71	1.21
Piramidal FS	RRMS	1.65	1.30
	SPMS	3.56	1.59
	KİS	0	0
Serebellar FS	RRMS	1.35	1.30
	SPMS	2.67	1.11
	KİS	0.29	0.75
Beyin sapı FS	RRMS	2.90	0.30
	SPMS	2.78	0.66
	KİS	2.43	1.13
Duyu FS	RRMS	1.70	1.12
	SPMS	2.33	0.50
	KİS	1.00	1.29
Mesane barsak FS	RRMS	0.25	0.63
	SPMS	1.11	1.36
	KİS	0	0
Görsel FS	RRMS	0.60	0.99
	SPMS	1.78	2.27
	KİS	0.14	0.37
Mental FS	RRMS	0	0
	SPMS	0.44	1.33
	KİS	0	0

## II. Nörosensoryel Muayene

Çalışmaya alınan tüm hastalarda nörosensoryel bakıda patoloji saptanmıştır. Kontrol grubunda hiçbir bireyde nörolojik ve nörosensoryel muayene bulgusu saptanmamıştır. Hastalara yapılan nörosensoryel muayenede saptanan bulguların görülme sıklığı tablo 12’de verilmiştir

**Tablo 12: Nörosensöriyel muayenede saptanan bulgular**

	<b>Akut</b>	<b>Kronik</b>	<b>KIS</b>	<b>RRMS</b>	<b>SPMS</b>	<b>Tüm Hastalar</b>
<b>MLF etkilenmesi</b>	% 64,7	% 94,7	% 42,9	% 90	% 88,9	% 80,6
<b>PPRF etkilenmesi</b>	% 35,3	% 57,9	% 28,6	% 45,6	% 66,7	% 47,2
<b>Vertikal bakış parezisi</b>	% 17,6	% 15,8	-	% 15	% 33,3	% 16,7
<b>Konverjans yetmezliği</b>	% 23,5	% 84,2	% 14,3	% 60	% 77,8	% 55,6
<b>III KS etkilenmesi</b>	% 5,9	-	-	% 5	-	% 2,8
<b>IV. KS etkilenmesi</b>	% 5,9	-	% 14,3	-	-	% 2,8
<b>V. KS etkilenmesi</b>	% 11,8	-	% 14,3	% 5	-	% 5,6
<b>VI . KS etkilenmesi</b>	% 35,3	% 26,3	% 42,9	% 30	% 22,8	% 30,6
<b>VII. KS etkilenmesi</b>	% 5,9	% 10,6	-	% 5	% 22,2	% 8,3
<b>VIII. KS etkilenmesi</b>	% 23,5	-	% 28,6	% 10	-	% 11,1
<b>IX . KS etkilenmesi</b>	-	-	-	-	-	-
<b>X. KS etkilenmesi</b>	-	-	-	-	-	-
<b>XI .KS etkilenmesi</b>	-	-	-	-	-	-
<b>XII. KS etkilenmesi</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Oküler dismetri</b>	% 17,6	% 31,6	% 14,3	% 10	% 66,7	% 25
<b>OKN anormalliği</b>	-	% 21,1	-	% 10	% 22,2	% 11,1
<b>Göz kapağı patolojisi</b>	% 17,6	% 42,1	-	% 30	% 55,6	% 30,6
<b>İstemsiz sakkadik göz hareketi</b>	0	% 5,3	-	-	% 11,1	% 2,8
<b>Primer pozisyonda vertikal nistagmus</b>	% 5,9	% 5,3	-	% 5	% 11,1	% 5,6
<b>Kalorik test anormalliği</b>	% 52,9	% 68,4	% 42,9	% 60	% 77,8	% 61,1
<b>Pozisyonel test anormalliği</b>	% 17,6	% 5,3	% 28,6	% 5	% 11,1	% 11,1
<b>Diyapozon test anormalliği</b>	% 29,6	% 15,8	% 14,3	% 30	% 11,1	% 22,2
<b>Romberg (+)</b>	% 47,1	% 47,4	% 28,6	% 55	% 44,4	% 47,3
<b>Yürüyüş ataksisi</b>	% 52,9	% 63,3	% 42,9	% 70	% 44,4	% 58,3

### III. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmaya alınan 36 hastadan 35'i ve tüm kontrol grubu konvansiyonel MRG sekansları ile değerlendirildi. Hastalardaki beyin sapı patolojisini gösterme açısından 4 milimetrelik beyin sapı kesitlerine ek olarak 3 milimetrelik ince kesit MRG incelemesi yapıldı.

Dört milimetrelik beyin sapı MRG kesitlerinde çalışmaya alınan hastaların 28'inde (%80) MRG' de beyin sapı lezyonu saptandı. 7 hastada (%20) MRG 'de beyin sapı lezyonu saptanmadı. Akut hastaların %70.6'sında, kronik hastaların %88.9'unda MRG'de beyin sapında lezyon saptandı. RRMS hastalarının % 85'inde, SPMS hastalarının % 87.5'inde ve KİS hastalarının %57.1'inde MRG de beyin sapında lezyon saptandı.

Hastalarda ortalama  $2.94 \pm 2.36$  beyin sapı lezyonu saptandı. Akut grupta ortalama  $2.18 \pm 2.03$  ve kronik grupta ortalama  $3.67 \pm 2.47$  beyin sapı lezyonu saptanmakla birlikte iki grup arasında toplam beyin sapı lezyon sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu lezyonların beyin sapında dağılımı göz önüne alındığında akut ve kronik grup arasında pons ve bulbusda lezyon sayıları açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak mezensefalon orta bölgede (**p=0.044**) ve toplam mezensefalon (**p=0.016**) lezyon sayısı kronik grupta istatistiksel olarak daha fazla saptandı (Tablo 13).

**Tablo 13: Akut ve kronik grupta MRG'de beyin sapı 4 mm'lik kesitlerde saptanan lezyon sayıları**

		Ort. $\pm$ SD	<i>p</i>
Sağ mezensefalon	Akut	0.18 $\pm$ 0.52	0.276
	Kronik	0.33 $\pm$ 0.59	
Sol mezensefalon	Akut	0.24 $\pm$ 0.56	0.940
	Kronik	0.22 $\pm$ 0.54	
Orta mezensefalon	Akut	0.06 $\pm$ 0.24	<b>0.044</b>
	Kronik	0.36 $\pm$ 0.60	
Mezensefalon toplam	Akut	0.47 $\pm$ 1.06	<b>0.016</b>
	Kronik	0.94 $\pm$ 0.80	
Sağ pons	Akut	0.53 $\pm$ 0.71	0.174
	Kronik	1.00 $\pm$ 1.08	
Sol pons	Akut	0.59 $\pm$ 0.87	0.097
	Kronik	0.94 $\pm$ 0.72	
Orta pons	Akut	0.18 $\pm$ 0.39	0.940
	Kronik	0.17 $\pm$ 0.38	
Pons toplam	Akut	1.29 $\pm$ 1.35	0.128
	Kronik	2.11 $\pm$ 1.64	
Sağ bulbus	Akut	0.12 $\pm$ 0.33	0.243
	Kronik	0.28 $\pm$ 0.46	
Sol bulbus	Akut	0.18 $\pm$ 0.39	0.586
	Kronik	0.11 $\pm$ 0.32	
Orta bulbus	Akut	0.12 $\pm$ 0.332	0.644
	Kronik	0.22 $\pm$ 0.54	
Bulbus toplam	Akut	0.41 $\pm$ 0.79	0.233
	Kronik	0.61 $\pm$ 0,698	
Tüm beyin sapı	Akut	2.18 $\pm$ 2.03	0.070
	Kronik	3.67 $\pm$ 2.47	

Akut, kronik ve tüm hastalarda lezyonların beyin sapındaki dağılımı tablo 14'de verilmiştir.

**Tablo 14: 4 mm'lik MRG kesitlerindeki lezyon lokalizasyonları**

	Akut	Kronik	Tüm Hastalar
Mezensefalon	%23.5	%72.2	%48.6
Pons	%58.9	%88.9	%74.3
Bulbus	%23.5	%50	%37.1

- Kronik hastalarda akut hastalara göre MRG de mezensefalik lezyon saptanması anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. (**p=0.013**).
- 4 milimetrelik MRG kesitlerindedeki pons ve bulbusda lezyon saptanma açısından akut ve kronik hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastalık alt tiplerine göre lezyonların beyin sapındaki dağılımı tablo 15'de verilmiştir.

**Tablo 15: Hastalık alt tiplerinde 4 mm'lik MRG kesitlerinde lezyon lokalizasyonları**

	RRMS	SPMS	KİS
Mezensefalon	%40	%75	%42.5
Pons	%80	%87.5	%42.9
Bulbus	%45	%50	%0

Gruplar arasında 4 milimetrelik MRG kesitlerinde mezensefalon, pons ve bulbusda lezyon saptanma açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Üç milimetrelik beyin sapı MRG kesitlerinde çalışmaya alınan hastaların 29' unda (% 82.9) MRG' de beyin sapı lezyonu saptandı. 6 hastada (%17.1) MRG 'de beyin sapı lezyonu gözlenmedi. Akut hastaların % 76.5' inde, kronik hastaların %88.9' unda MRG' de beyin sapında lezyon saptandı. RRMS hastalarının % 90'ında, SPMS hastalarının % 87.5'inde ve KİS hastalarının %57.1' inde MRG de beyin sapında lezyon saptandı.

Hastalarda ortalama  $3.03 \pm 2.30$  beyin sapı lezyonu saptandı. Akut grupta ortalama  $2.29 \pm 1.96$  ve kronik grupta ortalama  $3.72 \pm 2.44$  beyin sapı lezyonu saptanmakla birlikte iki grup arasında toplam beyin sapı lezyon sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu lezyonların beyin sapında dağılımı göz önüne

alındığında akut ve kronik grup arasında pons ve bulbusda lezyon sayıları açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak mezensefalonda orta bölgede (**p=0.044**) ve toplam mezensefalonda (**p=0.016**) lezyon sayısı kronik grupta istatistiksel olarak daha fazla saptandı (Tablo 16).

**Tablo 16: Akut ve kronik grupta MRG’de beyin sapı 3 mm’lik kesitlerde saptanan lezyon sayıları**

		Ort. ± SD	<i>p</i>
Sağ mezensefalonda	Akut	0.18 ± 0.52	0.276
	Kronik	0.33 ± 0.59	
Sol mezensefalonda	Akut	0.24 ± 0.56	0.940
	Kronik	0.39 ± 0.60	
Orta mezensefalonda	Akut	0.06 ± 0.24	<b>0.044</b>
	Kronik	0.36 ± 0.60	
Mezensefalonda toplam	Akut	0.47 ± 1.06	<b>0.016</b>
	Kronik	0.94 ± 0.80	
Sağ pons	Akut	0.53 ± 0.71	0.174
	Kronik	1.00 ± 1.08	
Sol pons	Akut	0.59 ± 0.87	0.097
	Kronik	0.94 ± 0.725	
Orta pons	Akut	0.24 ± 0.43	0.928
	Kronik	0.22 ± 0.42	
Pons toplam	Akut	1.35 ± 1.32	0.133
	Kronik	2.17 ± 1.61	
Sağ bulbus	Akut	0.12 ± 0.33	0.243
	Kronik	0.28 ± 0.46	
Sol bulbus	Akut	0.24 ± 0.43	0.337
	Kronik	0.11 ± 0.32	
Orta bulbus	Akut	0.12 ± 0.33	0.644
	Kronik	0.22 ± 0.54	
Bulbus toplam	Akut	0.47 ± 0.80	0.385
	Kronik	0.61 ± 0.69	
Tüm beyin sapı	Akut	2.29 ± 1.96	0.067
	Kronik	3.72 ± 2.44	



Akut, kronik ve tüm hastalarda lezyonların beyin sapındaki dağılımı tablo17'de verilmiştir.

**Tablo 17: 3 mm'lik MRG kesitlerindeki lezyon lokalizasyonları**

	Akut	Kronik	Tüm Hastalar
Mezensefalon	%23.5	%72.2	%48.6
Pons	%64.7	%88.9	%77.1
Bulbus	%29.4	%50	%40

- Kronik hastalarda akut hastalara göre MRG de mezensefalik lezyon saptanması anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. (**p=0,013**).
- 3 milimetrelilik MRG kesitlerindedeki pons ve bulbusda lezyon saptanma açısından akut ve kronik hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastalık alt tipleri arasında 3 milimetrelilik MRG kesitlerinde mezensefalon, pons ve bulbusda lezyon saptanma açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo18).

**Tablo 18: Hastalık alt tiplerinde 3 mm'lik MRG kesitlerinde lezyon lokalizasyonları**

	RRMS	SPMS	KİS
Mezensefalon	%40	%75	%42.5
Pons	%85	%87.5	%42.9
Bulbus	%45	%50	%0

Akut hasta grubunda 3 hastada (%17,6) kontrast madde tutulumu saptanmış, kronik hastaların hiçbirinde kontrast madde tutulumu gözlenmemiştir.

#### IV. Beyin Sapı Volüm Ölçümü

Hasta gruplarında ve tüm hastalarda ortalama beyin sapı volümü değerleri tablo 19'da gösterilmiştir.

**Tablo 19: Hastalarda beyin sapı volümü ortalama değerleri**

Gruplar	Ort. $\pm$ SD
Akut	23502.50 mm <sup>3</sup> $\pm$ 3793.26
Kronik	19968.89 mm <sup>3</sup> $\pm$ 3619.02
RRMS	21780.65 mm <sup>3</sup> $\pm$ 3572.06
SPMS	18483.00 mm <sup>3</sup> $\pm$ 2905.12
KİS	25581.50 mm <sup>3</sup> $\pm$ 3657.52
Kontrol	25065.54 mm <sup>3</sup> $\pm$ 2888.94
Toplam	22527.10 mm <sup>3</sup> $\pm$ 4060.89

- Kontrol grubu akut hastalar ile karşılaştırıldığında beyin sapı volümünde anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- Kontrol grubu kronik hastalar ile karşılaştırıldığında, kronik hastalarda beyin sapı volümü anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (**p=0.001**).
- Akut hastalar kronik hastalarla karşılaştırıldığında, kronik hastalarda beyin sapı volümü anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (**p=0.008**).
- Kontrol grubu KİS grubu ile karşılaştırıldığında, beyin sapı volümünde anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- Kontrol grubu RRMS grubu ile karşılaştırıldığında, RRMS grubunda beyin sapı volümü anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (**p=0.017**).
- Kontrol grubu SPMS grubu ile karşılaştırıldığında, SPMS grubunda beyin sapı volümü anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (**p=0.001**).
- KİS grubu RRMS grubu ile karşılaştırıldığında, beyin sapı volümünde anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- KİS grubu SPMS grubu ile karşılaştırıldığında, SPMS grubunda beyin sapı volümü anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (**p=0.005**).
- RRMS grubu SPMS grubu ile karşılaştırıldığında, SPMS grubunda beyin sapı volümü anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (**p=0.014**).

## V.Beyin Sapi İşitsel Uyarılmış Potansiyel İncelemesi

Tablo 20 ve 21'de kontrollerin, tüm hastaların, akut ve kronik gruplar ile MS alt tiplerinin BSİUP ortalama dalga latans, amplitüt ve intermik latansları gösterilmiştir.

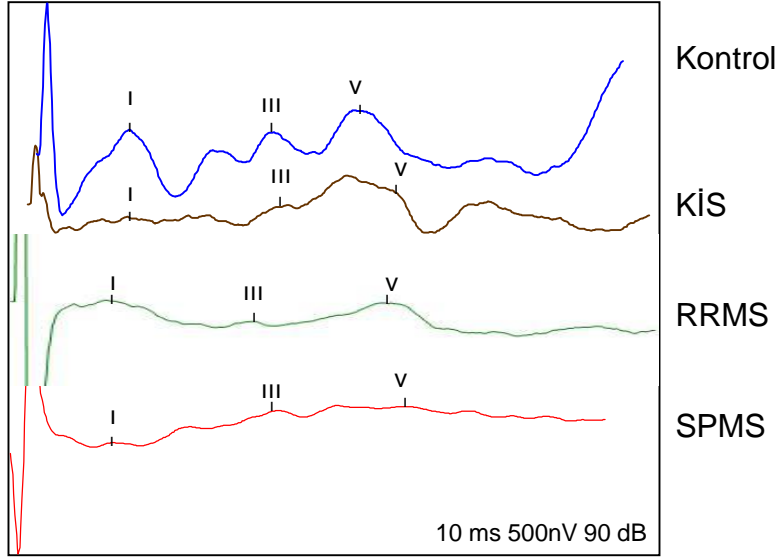
**Tablo20: Kontrol ve hastalarda sağ BSİUP ortalama latans ve amplitüt değerleri**

		Kontrol	Tüm hastalar	Akut	Kronik	KİS	RRMS	SPMS
<b>SAĞ</b>	<b>Latans msn</b>							
	I	1.59 ±0.13	1.68 ±0.16	1.70 ±0.17	1.66 ±0.15	1.83 ±0.12	1.64 ±0.13	1.65 ±0.19
	III	3.85 ±0.20	3.92 ±0.26	3.90 ±0.18	3.94 ±0.31	3.88 ±0.09	3.95 ±0.25	3.89 ±0.35
	V	5.65 ±0.21	5.97 ±0.57	5.82 ±0.29	6.10 ±0.72	5.79 ±0.14	6.00 ±0.48	6.03 ±0.91
	<b>Amplitüt µV</b>							
	I	0.20 ±0.11	0.23 ±0.12	0.21 ±0.12	0.24 ±0.13	0.26 ±0.13	0.23 ±0.14	0.22 ±0.13
	III	0.29 ±0.13	0.24 ±0.13	0.27 ±0.12	0.20 ±0.14	0.26 ±0.13	0.26 ±0.15	0.17 ±0.07
	V	0.38 ±0.57	0.25 ±0.12	0.26 ±0.10	0.23 ±0.13	0.24 ±0.08	0.28 ±0.13	0.17 ±0.09
	<b>İnterpik L. msn</b>							
	I-III	2.26 ±0.24	2.26 ±0.27	2.20 ±0.18	2.31 ±0.33	2.05 ±0.09	2.31 ±0.18	2.31 ±0.44
	I-V	4.03 ±0.25	4.29 ±0.57	4.11 ±0.31	4.44 ±0.70	3.95 ±0.95	4.36 ±0.42	4.38 ±0.92
	III-V	1.77 ±0.20	2.06 ±0.48	1.92 ±0.25	2.19 ±0.60	1.90 ±0.09	2.08 ±0.38	2.13 ±0.80

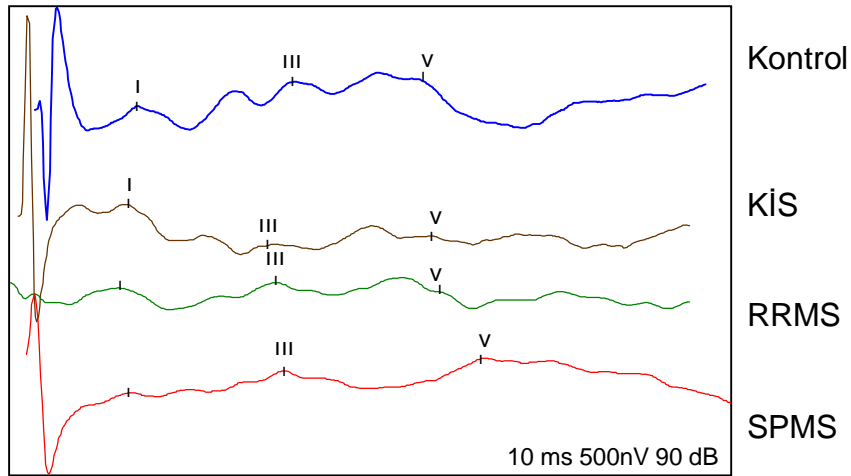
**Tablo 21: Kontrol ve hastalarda sol BSiUP ortalama latans ve amplitüt değerleri**

		Kontrol	Tüm hastalar	Akut	Kronik	KİS	RRMS	SPMS
<b>SOL</b>	<b>Latans msn</b>							
	I	1.59 ±0.10	1.62 ±0.14	1.63 ±0.12	1.61 ±0.15	1.72 ±0.09	1.61 ±0.13	1.56 ±0.14
	III	3.85 ±0.17	3.92 ±0.36	3.92 ±0.29	3.92 ±0.42	3.94 ±0.31	3.97 ±0.29	3.80 ±0.52
	V	5.66 ±0.18	5.98 ±0.49	5.98 ±0.37	5.98 ±0.58	5.79 ±0.30	6.08 ±0.34	5.92 ±0.80
	<b>Amplitüt µV</b>							
	I	0.25 ±0.15	0.24 ±0.12	0.26 ±0.08	0.21 ±0.14	0.23 ±0.07	0.24 ±0.11	0.23 ±0.16
	III	0.25 ±0.07	0.21 ±0.12	0.25 ±0.12	0.18 ±0.12	0.28 ±0.15	0.22 ±0.12	0.14 ±0.09
	V	0.36 ±0.16	0.26 ±0.13	0.29 ±0.12	0.24 ±0.13	0.33 ±0.15	0.26 ±0.12	0.22 ±0.13
	<b>İterpik L. msn</b>							
	I-III	2.26 ±0.18	2.28 ±0.32	2.28 ±0.26	2.28 ±0.37	2.21 ±0.35	2.35 ±0.19	2.18 ±0.49
	I-V	4.07 ±0.20	4.34 ±0.45	4.33 ±0.39	4.36 ±0.52	4.07 ±0.32	4.44 ±0.32	4.34 ±0.70
	III-V	1.86 ±0.16	2.06 ±0.45	2.05 ±0.35	2.07 ±0.53	1.85 ±0.12	2.10 ±0.39	2.14 ±0.69

**Şekil 2: Kontrol ve hastalardaki sağ taraf BSiUP örnekleri**



**Şekil 3: Kontrol ve hastalardaki sol taraf BSiUP örneği**



Çalışmaya alınan hastalarda % 66,6 oranında BSİUP patolojisi saptanmıştır. Hastalık gruplarında BSİUP da patoloji saptanma oranları tablo 22’de verilmiştir.

**Tablo 22: Gruplarda BSİUP’da patoloji saptanma oranları**

	BSİUP patolojisi
Tüm Hastalar	%66,6
Akut	%52,9
Kronik	%78,9
KİS	%28,6
RRMS	%75
SPMS	%77,8

### V.1. BSİUP Latans İncelemeleri

- Kontrollere hastaların tümü karşılaştırıldığında, sağ ( $p=0.015$ ) ve sol ( $p=0.007$ ) V. dalga latansı tüm hastalarda anlamlı olarak daha uzun bulundu.
- Kontrollere akut hastalar karşılaştırıldığında, sol V. dalga latansı akut atak dönemindeki hastalarda anlamlı olarak daha uzun bulundu ( $p=0.002$ ).
- Kontrollerle kronik hastalar karşılaştırıldığında, sağ ( $p=0.005$ ) ve sol ( $p=0.016$ ) V. dalga latansı kronik hastalarda anlamlı olarak daha uzun bulundu.
- Kontrollerle KİS grubu karşılaştırıldığında, sağ I. dalga latansı KİS grubunda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ( $p=0.002$ ).
- Kontrollerle RRMS grubu karşılaştırıldığında, sol V. dalga latansı RRMS grubunda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ( $p=0.000$ ).
- KİS grubu ile RRMS grubu karşılaştırıldığında, sağ I. dalga latansı KİS grubunda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ( $p=0.003$ ). sol V. dalga latansı RRMS grubunda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ( $p=0.048$ ).
- KİS grubu ile SPMS grubu karşılaştırıldığında, sağ I. dalga latansı anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur( $p=0.028$ ).
- SPMS grubunda kontrol grubuna göre BSİUP komponentlerinin latanslarında herhangi bir farklılık saptanmamıştır.
- Tüm hastalarda III. dalga latansında sağda veya solda anormallik saptanmamıştır.

## V.2. BSiUP Amplitüt İncelemeleri

- Kontrollere hastaların tümü karşılaştırıldığında, sağ ( $p=0.022$ ) ve sol ( $p=0.022$ ) V. dalga amplitütü ve sol III. dalga amplitütü ( $p=0.038$ ) hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
- Kontrollere akut hastalar karşılaştırıldığında, sağ ( $p=0.026$ ) ve sol ( $p=0.038$ ) V. dalga amplitütü akut hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulundu.
- Akut hastalarla kronik hastalar karşılaştırıldığında, sol III. dalga amplitütü kronik hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulundu. ( $p=0.040$ )
- Kontrollerle kronik hastalar karşılaştırıldığında, sağ ( $p=0.016$ ) ve sol V. dalga amplitütü ( $p=0,016$ ) ve sol III. dalga amplitütü ( $p=0.028$ ) kronik hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulundu.
- Kontrollerle RRMS grubu karşılaştırıldığında, sol V. dalga amplitütü RRMS grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0.022$ ).
- Kontrollerle SPMS grubu karşılaştırıldığında, sağ ( $p=0.003$ ) ve sol ( $p=0.018$ ) V. dalga amplitütü SPMS grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu.
- SPMS grubu ile RRMS grubu karşılaştırıldığında, sağ V. dalga amplitütü SPMS grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p=0.035$ ).
- KİS grubundaki hastalarda BSiUP komponentlerinin amplitüdlerinde herhangi bir anormallik saptanmadı.
- Tüm hastalarda I. dalga amplitütleri kontrollerden farklı bulunmamıştır.

## V.3. BSiUP İnterpik Latans İncelemeleri

- Kontrollere hastaların tümü karşılaştırıldığında, sağ I-V ( $p=0.012$ ) ve sağ III-V interpik latansı ( $p=0.005$ ) hastalarda anlamlı olarak daha uzun bulundu.
- Kontrollere akut hastalar karşılaştırıldığında, sağ III-V interpik latansı akut hastalarda anlamlı olarak daha uzun bulundu ( $p=0.042$ ).
- Kontrollerle kronik hastalar karşılaştırıldığında, sağ I-V ( $p=0.012$ ) ve sağ III-V ( $p=0.005$ ) interpik latansları kronik hastalarda anlamlı olarak daha uzun bulundu.
- Akut hastalarla kronik hastalar karşılaştırıldığında, sağ I-V ( $p=0.016$ ) ve sağ III-V ( $p=0,045$ ) interpik latansları kronik hastalarda anlamlı olarak daha uzun bulundu.

- Kontrollerle KİS grubu karşılaştırıldığında, sağ I-III intermik latansı KİS grubunda anlamlı olarak daha kısa bulundu (**p=0.012**).
- Kontrollerle RRMS grubu karşılaştırıldığında, sağ I-V (**p=0.020**), sağ III-V (**p=0.009**) ve sol I-V (**p=0.001**) intermik latansları RRMS grubunda anlamlı olarak daha uzun bulundu.
- KİS grubu ile RRMS grubu karşılaştırıldığında, sağ I-III (**p=0.003**), sağ I-V (**p=0.010**) ve sol I-V (**p=0.014**) intermik latansı RRMS grubunda anlamlı olarak daha uzun bulundu.

## VI. Korelasyonlar

### VI.1. Hastalık Süresi İle EDSS, MRG de Toplam Lezyon Sayısı, Beyin Sapı Volümü ve BSIUP Arasındaki İlişki

#### VI.1.a. Hastalık Süresi- EDSS

- Akut ve kronik hasta grubunda ortalama hastalık süresi uzunluğu ile ortalama EDSS puanı arasında sırasıyla (**p=0.033 r= 0.52**), (**p=0.000 r= 0.755**) ve ortalama piramidal FS puanı arasında sırasıyla (**p=0.000 r= 0.78**), (**p=0.003 r= 0.639**) anlamlı istatistiksel korelasyon saptandı. Her iki grupta ortalama hastalık süresi ile Serebellar FS, beyin sapı FS, duyu FS, mesane- barsak FS, görsel FS, mental FS arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo 23).



**Tablo 23: Ortalama hastalık süresi ile akut ve kronik hastalarda EDSS ilişkisi**

		Ortalama Hastalık Süresi	
		rho	<i>p</i>
Akut	EDSS	0.52	<b>0.033</b>
	Piramidal FS	0.78	<b>0.000</b>
	Serebellar FS	0.38	0.132
	Beyin Sapı FS	0.24	0.348
	Duyu FS	0.31	0.219
	Mesane barsak FS	0.53	0.840
	Görsel FS	- 0.34	0.896
	Mental FS	-	-
	Kronik	EDSS	0.755
Piramidal FS		0.639	<b>0.003</b>
Serebellar FS		0.102	0.679
Beyin Sapı FS		0.199	0.415
Duyu FS		0.218	0.370
Mesane barsak FS		0.448	0.540
Görsel FS		0.270	0.263
Mental FS		0.345	0.149

Hastalık alt tiplerinde hastalık süresi ile EDSS ilişkisi incelendiğinde;

- KİS hastalarının hepsi ilk atak döneminde olduğu ve yeni tanı aldıkları için hastalık süresi açısından tek başına değerlendirmeye alınmadı.
- RRMS grubunda ortalama hastalık süresi ile ortalama EDSS, piramidal FS, serebellar FS, beyin sapı FS, duyu FS, mesane- barsak FS, Görsel FS, mental FS arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
- SPMS grubunda ortalama hastalık süresi uzunluğu ile ortalama EDSS puanı (**p=0.022 r= 0.74**), mesane- barsak FS puanı (**p=0.039 r= 0.69**) yüksekliği arasında anlamlı istatistiksel korelasyon saptandı (Tablo 24).

**Tablo 24: Ortalama hastalık süresi ile MS alt tiplerinde EDSS ilişkisi**

		Ortalama Hastalık Süresi	
		rho	<i>p</i>
RRMS	EDSS	0.283	0.226
	Piramidal FS	0.408	0.074
	Serebellar FS	0.300	0.198
	Beyin Sapı FS	0.173	0.464
	Duyu FS	- 0.334	0.150
	Mesane barsak FS	- 0.065	0.784
	Görsel FS	- 0.063	0.792
	Mental FS	-	-
	SPMS	EDSS	0.743
Piramidal FS		0.633	0.067
Serebellar FS		- 0.200	0.960
Beyin Sapı FS		0.447	0.227
Duyu FS		0.456	0.217
Mesane barsak FS		0.692	<b>0.039</b>
Görsel FS		0.035	0.928
Mental FS		0.411	0.272

Tüm hasta gruplarında beyin sapı FS yüksekliği ile EDSS yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır

#### **VI.1.b. Hastalık Süresi- MRG Lezyon Sayısı**

- Akut hasta grubunda ortalama hastalık süresi uzunluğu ile ponsdaki toplam lezyon sayısı fazlalığı arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır. (**p= 0.043** **r= 0.49**)
- Kronik hasta grubunda ortalama hastalık süresi ile beyin sapı lezyon sayıları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- RRMS ve SPMS gruplarında ortalama hastalık süreleri ile beyin sapı lezyon sayıları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (tablo 25)

**Tablo 25: Akut ve kronik hastalarda hastalık süresi ile MRG lezyon sayısı ilişkisi**

		4 mm MRG		3 mm MRG	
		Ortalama Hastalık Süresi		Ortalama Hastalık Süresi	
		rho	<i>p</i>	rho	<i>p</i>
Akut	Mezensefalon	- 0.273	0.289	- 0.273	0.289
	Pons	0.496	<b>0.043</b>	0.515	<b>0.034</b>
	Bulbus	0.346	0.173	0.450	0.070
	Tüm beyin sapı	0.338	0.185	0.390	0.122
Kronik	Mezensefalon	0.169	0.503	0.169	0.503
	Pons	- 0.016	0.950	- 0.040	0.874
	Bulbus	- 0.120	0.634	- 0.120	0.634
	Tüm beyin sapı	0.027	0.916	0.010	0.969

#### **VI.1.c. Hastalık Süresi- MRG 'de Patoloji Varlığı**

- Akut ve kronik hasta gruplarında 4 mm ve 3 mm MRG de beyin sapında patoloji varlığı ile ortalama hastalık süresi arasında ilişki saptanmamıştır.
- RRMS, SPMS ve KİS gruplarında 4 mm ve 3 mm MRG de beyin sapında patoloji varlığı ile ortalama hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

#### **VI.1.d. Hastalık süresi- Beyin Sapı Volümü**

- Hasta gruplarında ortalama hastalık süresi ile beyin sapı volümü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

#### **VI.1.e Hastalık süresi- BSIUP ilişkisi**

- Hastaların tümünde BAEP te patoloji varlığı ile ortalama hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

- RRMS'li akut beyin sapı atağı ile değerlendirilen hastalarda ortalama hastalık süresi uzunluğu ile
  - Sol V. dalga latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (**p=0.017 r=0.56**).
  - Sağ I-III intermik latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (**p=0.002 r=0.69**).
  - Sol I-V intermik latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (**p=0.011 r=0.60**).
  - Sol III-V intermik latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (**p=0.005 r=0.64**).
- Kronik hastalarda ortalama hastalık süresi ile BAEP patolojisi arasında ilişki saptanmamıştır.
- RRMS ve SPMS grubunda ortalama hastalık süresi ile BAEP patolojisi arasında ilişki saptanmamıştır.

## VI.2. EDSS İle MRG de Toplam Lezyon Sayısı, Beyin Sapı Volümü Ve BSIUP Arasındaki İlişki

### VI.2.a. EDSS - MRG Toplam Lezyon Sayısı

- 4 mm ve 3 mm MRG de saptanan toplam beyin sapı lezyon sayısı ile toplam EDSS ve alt FS puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

### VI.2.b. EDSS – Beyin Sapı Volümü

- Akut hastalarda piramidal FS puanı yüksekliği ve duyu FS puanı yüksekliği ile beyin sapı volümü düşüklüğü arasında sırasıyla (**p=0.011 r=-0.61**), (**p=0,034 r=-0.53**) anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır .
- Kronik hastalarda ortalama EDSS puanı yüksekliği, Piramidal FS puanı yüksekliği Serebellar FS puanı yüksekliği, Mesane-barsak FS yüksekliği ile beyin sapı volümü düşüklüğü arasında sırasıyla (**p=0.048 r=-0.45**), (**p=0.007 r=-0.59**), (**p=0.008 r=-0.58** ),(**p=0.039 r= -0.47**) istatistiksel anlamlılığa ulaşan ilişki saptanmıştır (tablo 26).

**Tablo 26: Akut ve kronik hastalarda EDSS İle beyin sapı volüm ilişkisi**

		Beyin Sapı Volümü	
		rho	<i>p</i>
Akut	EDSS	- 0.493	0.052
	Piramidal FS	- 0.619	<b>0.011</b>
	Serebellar FS	- 0.216	0.422
	Beyin Sapı FS	- 0.077	0.778
	Duyu FS	- 0.532	<b>0.034</b>
	Mesane barsak FS	- 0.308	0.246
	Görsel FS	0.049	0.858
	Mental FS	-	-
Kronik	EDSS	- 0.459	<b>0.048</b>
	Piramidal FS	- 0.595	<b>0.007</b>
	Serebellar FS	- 0.585	<b>0.008</b>
	Beyin Sapı FS	- 0.099	0.686
	Duyu FS	- 0.352	0.140
	Mesane barsak FS	- 0.478	<b>0.039</b>
	Görsel FS	- 0.318	0.185
	Mental FS	- 0.215	0.376

- RRMS grubunda beyin sapı volümü ile EDSS arasında ilişki saptanmadı.
- SPMS grubunda görsel FS puanı yüksekliği ile beyin sapı volümü düşüklüğü arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (**p=0,001 r= -0,89**).
- KİS grubunda ortalama EDSS puanı yüksekliği ile beyin sapı volümü düşüklüğü arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (**p=0,008 r= -0,92**) Duyu FS yüksekliğinde beyin sapı volümü anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (**p=0,042 r= -0,82**)

Hastalık alt tiplerinde EDSS ile beyin sapı volüm ilişkisi tablo 27’de verilmiştir.

**Tablo 27: MS alt tiplerinde EDSS ile beyin sapı volüm ilişkisi**

		Beyin Sapı Volümü	
		rho	<i>p</i>
RRMS	EDSS	- 0,133	0,576
	Piramidal FS	- 0,425	0,062
	Serebellar FS	- 0,408	0,074
	Beyin Sapı FS	0,376	0,103
	Duyu FS	- 0,061	0,799
	Mesane barsak FS	- 0,178	0,453
	Görsel FS	0,412	0,071
	Mental FS	-	-
SPMS	EDSS	- 0,332	0,382
	Piramidal FS	- 0,486	0,184
	Serebellar FS	- 0,059	0,879
	Beyin Sapı FS	- 0,634	0,067
	Duyu FS	- 0,548	0,127
	Mesane barsak FS	- 0,498	0,173
	Görsel FS	- 0,896	<b>0,001</b>
	Mental FS	- 0,137	0,725
KİS	EDSS	- 0,926	<b>0,008</b>
	Piramidal FS	-	-
	Serebellar FS	- 0,655	0,158
	Beyin Sapı FS	- 0,655	0,158
	Duyu FS	- 0,828	<b>0,042</b>
	Mesane barsak FS	-	-
	Görsel FS	- 0,393	0,441
	Mental FS	-	-

## VI.2.c. EDSS – BAEP İlişkisi

### *Akut Hasta Grubunda*

- Piramidal FS puanı yüksekliği ile sağ I-III intermik latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0,045 r=0,49**)
- Serebellar FS puanı yüksekliği ile sol V. dalga latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0,014 r=0,58**).
- Serebellar FS puanı yüksekliği ile sol III. dalga amplitüt düşüklüğü arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0,026 r=-0,53**).
- Serebellar FS puanı yüksekliği ile sol I-V intermik latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0,008 r=0,62**).
- Beyin sapı FS puanı yüksekliği ile sol III. dalga latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0,018 r=0,56**).
- Beyin sapı FS puanı yüksekliği ile sol I-V intermik latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0,022 r=0,55**).

### *Kronik Hasta Grubunda*

- Piramidal FS puanı yüksekliği ile sağ V. dalga latans uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0,042 r=0,47**).
- Piramidal FS puanı yüksekliği ile sağ I-V intermik latans uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0,045 r=0,46**).
- Serebellar FS puanı yüksekliği ile sol III. dalga amplitüt düşüklüğü arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0,030 r=-0,49**).
- Mesane-barsak FS puanı yüksekliği ile sağ V. dalga latans uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0,026 r=0,51**).
- Mesane-barsak FS puanı yüksekliği ile sağ I-V intermik latans uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0,019 r=0,53**).
- Görsel FS puanı yüksekliği ile sol I-III intermik latans uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0,024 r=0,51**).

### *KİS Grubunda*

- Beyin sapı FS puanı yüksekliği ile sol III.dalga latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.036 r=0.78**).
- Beyin sapı FS puanı yüksekliği ile sol I-V intermik latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.030 r=0. 80**).

### *RRMS Grubunda*

- EDSS puanı yüksekliği ile sağ I-III intermik latans uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.022 r=0.50**).
- EDSS puanı yüksekliği ile sağ I-V intermik latans uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.030 r=0.48**).
- Serebellar FS puanı yüksekliği ile sağ V. dalga latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.044 r=0.45**).
- Serebellar FS puanı yüksekliği ile sol III. dalga amplitüt düşüklüğü arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.034 r=-0.47**).
- Serebellar FS puanı yüksekliği ile sağ I-V intermik latans uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.043 r=0.45**).
- Mesane-barsak FS puanı yüksekliği ile sağ I-III intermik latans uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.037 r=0.46**).
- Mesane-barsak FS puanı yüksekliği ile sağ I-V intermik latans uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.024 r=0.50**).
- Mesane-barsak FS puanı yüksekliği ile sol I-III intermik latans uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.032 r=0.48**).

### *SPMS Grubunda*

- Piramidal FS puanı yüksekliği ile sağ V. dalga latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.004 r=0.08**).
- Piramidal FS puanı yüksekliği ile sağ III-V intermik latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.026 r=0.72**).
- Piramidal FS puanı yüksekliği ile sağ I-V intermik latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0,004 r=0.84**).
- Serebellar FS puanı yüksekliği ile sol III. dalga amplitütü düşüklüğü arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.041 r= -0.68**).
- Serebellar FS puanı yüksekliği ile sol III-V intermik latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.020 r=0.74**).
- Beyin sapı FS puanı yüksekliği ile sağ I-V intermik latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.013 r=0.78**).
- Görsel FS puanı yüksekliği ile sol III.dalga latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır ( **p=0.031 r=0.71**).



- Görsel FS puanı yüksekliği ile sol V.dalga latansı uzunluğu arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (  $p=0.039$   $r=0.69$ ).

### VI.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve beyin sapı volümü arasındaki ilişki

Beyin sapı lezyonlarını gösterme açısından 4 mm ve 3 mm beyin sapı MRG kesitleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 28)

**Tablo 28: 4 mm ve 3 mm beyin sapı MRG kesitlerinde saptanan ortalama lezyon**

	Ortalama - SD	<i>p</i>
4 mm MRG	2,94 ± 2,36	0.083
3 mm MRG	3,03 ± 2,30	

Beyin sapı volümü ile 4 milimetre ve 3 milimetrelilik beyin sapı MRG kesitlerinde saptanan lezyon sayıları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 29).

**Tablo 29: Beyin sapı volümü ile MRG'deki lezyon sayıları arasındaki ilişki**

	Beyin sapı volümü	
	Rho	<i>p</i>
4 mm MRG	-,338	0.051
3 mm MRG	-,334	0.054

Dört milimetre ve 3 milimetrelilik MRG kesitlerinde beyin sapında patoloji saptanan hastalar ile saptanamayanlar arasında anlamlı beyin sapı volümü değişikliği saptanmamıştır (Tablo30).

**Tablo 30: 4 mm ve 3 mm'lik beyin sapı MRG kesitlerinde patoloji varlığı ile beyin sapı volüm ilişkisi**

4 mm	Ortalama – SD	<i>p</i>
MRG patolojisi var	23017,14 mm <sup>3</sup> ± 4568,77	0,482
MRG patolojisi yok	21423,04 mm <sup>3</sup> ± 3860,50	
3 mm		0,619
MRG patolojisi var	22984,17 mm <sup>3</sup> ± 5003,925	
MRG patolojisi yok	21423,04 mm <sup>3</sup> ± 3803,443	

#### **VI.4. Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel, MRG ve beyin sapı volümü arasındaki ilişki**

BSİUP incelemesinde patoloji saptanan ve patoloji saptanmayan hastalar arasında anlamlı beyin sapı volüm değişikliği saptanmamıştır (Tablo 31).

**Tablo 31: BSİUP da patoloji varlığı ile beyin sapı volüm ilişkisi**

BSİUP	Ortalama – SD	<i>p</i>
Patoloji var	22925,18 mm <sup>3</sup> ± 4208,53	0,241
Patoloji yok	20969,67 mm <sup>3</sup> ± 3923,59	

BSİUP'da etkilenmesi olanlar ile olmayanlar arasında MRG incelemelerindeki beyin sapı lezyon sayıları açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 32).

**Tablo 32: BSİUP patolojisi varlığı ile MRG 'de beyin sapı lezyon sayısı ilişkisi**

	BSİUP patolojisi	Ortalama - SD	<i>p</i>
4 mm MRG	var	2.25 ± 2.41	0.223
	yok	3.30 ± 2.305	
3 mm MRG	var	2.25 ± 2,417	0.162
	yok	3.43 ± 2.191	

## VI.5. Nörosensoryel muayene, BSİUP ve MRG arasındaki ilişki

Nörolojik ve Nörosensoryel muayenede lokalize edilen beyin sapı bölgesi ile BSİUP uyumluluğu, MRG uyumluluğuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 33).

**Tablo 33: Klinik lokalizasyonla MRG ve BSİUP uyumu**

	Akut	Kronik	Tüm Hastalar	<i>p</i>
MRG uyumu	2 (%11.8)	4 (%22.4)	6 (%17.1)	<b>0.038</b>
BSİUP uyumu	4 (%23.6)	8 (%44.8)	12 (%34.1)	

Nörolojik ve Nörosensoryel muayenede lateralize edilen beyin sapı bölgesi MRG uyumluluğu, BSİUP uyumluluğuna göre daha yüksek saptanmıştır (Tablo 34).

**Tablo 34: Klinik lateralizasyonla MRG ve BSİUP uyumu**

	Akut	Kronik	Tüm Hastalar	<i>p</i>
MRG uyumu	11(%64.7)	13 (%68.4)	24 (%68.5)	0.174
BSİUP uyumu	3 (%17.6)	9 (%47.3)	12 (%34.2)	

Hastalarda MR'de patoloji saptanma oranı BSİUP'da patoloji saptanma oranından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.012$ ) (Tablo 35).

**Tablo 35: Tüm hastalarda MRG ve BAEP de patoloji saptanma oranları**

	MRG	BAEP	<i>p</i>
Patoloji	29/35 (%80)	24/36 (%66.6).	<b>0.012</b>

## TARTIŞMA

Multipl skleroz santral sinir sisteminin progressif, inflamatuvar, demiyelinizan ve dejeneratif hastalığıdır. Hastalık giderek artan özürlülüğe yol açması nedeniyle ilk klinik bulgunun ortaya çıktığı KİS aşamasından SPMS aşamasına dek gerek patogenez ve patoloji gerek küratif tedavi çabaları ile yoğun araştırmalara konu olmaktadır (6,7,11). MS kesin patogenezi bilinmediği için küratif bir tedavisi de olmayan çok önemli bir gençlik hastalığıdır ve yalnızca etkilenen bireyi değil tüm aileyi etkileyen ciddi bir sosyal olgudur. Multipl sklerozu önemli kılan tek değişmez gerçek, her ne kadar % 85-90'ı başlangıçta relapsing-remitting seyretse dahi sonuçta hastaların büyük bir çoğunluğunda özürlülüğe yol açacağı gerçeğidir.

Multipl sklerozda hastalık tablosu henüz KİS aşamasında iken bile beyin sapı ve serebellum etkilenir (118). Beyin sapı ve serebellum etkilenmesi doğal olarak yalnızca MS'de görülmez, MS ayırıcı tanısında yer alan başka hastalıklarda da beyin sapı ve serebellum etkilenir. Örneğin küçük damar hastalıklarında lezyonlar pons santral ve mezensefalona yerleşirler, ancak parankim yüzeyine dek uzanmazlar. Oysa MS'de beyin sapı lezyonları, karakteristik olarak BOS aralıklarına doğru 4. ventrikül ve aquadukta komşu olacak biçimde uzanır. Klinik kesin MS'lilerin %50' sinde serebellar lezyon vardır (1).

Beyin sapı ve serebellum etkilenmeleri bugün için nesnel olarak en iyi MRG ile gösterilmektedir. Bazı lokalizasyonlardaki MRG anormalliklerinin özel prognostik anlama sahip oldukları gösterilmiştir. Beyin sapı veya serebellumda MRG'de 2 veya daha çok lezyon saptanması EDSS'de en az bir sistemde 3'ün üzerinde dizabilite gelişmesi için %50 risk içermektedir. Oysa infratentoriyel T2 lezyon yoksa bu risk %20 den azdır (2). Bu nedenle lezyon lokalizasyonu ileride gelişecek dizabilitenin öngörülmesi açısından büyük önem taşır.

Multipl sklerozda, klinik olarak beyin sapı tutuluşuna ilişkin zengin nörooftalmolojik ve nörootolojik bulgular yanında V.,VII.,IX. ve X. KS ve beyin sapı bağlantılarının etkilenişine ilişkin bulgular vardır. Beyin sapı lezyonları genellikle akut gelişir ve ender olarak yaşamı tehdit eden locked-in sendrom (147) ve lateral bulber sendroma (148) neden olabilir. Bir paroksizmal fenomen olarak ortaya çıkan hıçkırık NMO kadar uyarıcı olmasa bile MS'de beyin sapı tutuluşunu işaret eder (149) . Bulantı, kusma ve vertigo, ender olarak ani işitme yitimi akut beyin sapı ataklarının dramatik gösterileridir (1).

Çalışma başlangıcında hastalarımızın %63,9'unda dengesizlik, %55,6'sı diplopi, %41,7'sinde baş dönmesi, %19,4'ünde kulak çınlaması, %16,6 görüntü karışması, % 8,3'ünde bulantı ve kusma, % 8,3'ünde işitme azlığı, % 5,6'sında kulakta dolgunluk hissi, % 2,8'inde konuşma bozukluğu ve % 2,8'inde yüzde uyuşma yakınması vardı. Olgular akut ve kronik dönemde oluşlarına göre değerlendirildiklerinde, diplopi (% 58.8), baş dönmesi (% 47.1) görüntü karışması (%23.5), bulantı, kusma (% 17.6), gibi hastayı rahatsız edici yakınmaların tablo kronikleştikçe azaldığı (sırasıyla; % 42.1, % 36.8, % 10.5, % 0), ancak dizabilitayı artıran serebellar ya da duysal tutuluşa bağlı dengesizliğin giderek arttığı (akut dönemde başvuruların % 58.8 inde, kronik dönemde % 68.4) görülmektedir.

Nörosensoryel muayenede saptanan bulgular değerlendirildiğinde; MLF etkilenmesinin tüm olguların % 80.6'sında olduğu, akut olgularda % 64,7, kronik olgularda % 94,7 oranında görüldüğü ve görülme sıklığının KİS'den SPMS 'e doğru arttığı (sırasıyla % 42.9, % 90 ve % 88.9) görülmektedir. Medial longitudinal fasikül, MS'de beyin sapında en sık etkilenen anatomik yapıdır (58). Paramedian pontin formatio retikularis tutuluğu çalışmamızda olguların % 47.2 sinde saptanmıştır. PPRF tutuluğu, MLF tutuluğu ile benzer özellik göstermekte ve hastalık kronikleştikçe rastlanma sıklığı artmaktadır. Konverjans bozuklukları akut başlangıçlı olgularda % 23.5 oranında saptanırken kronik hastalarda % 84.2 oranında belirlenmiş ve KİS 'den SPMS'e olan yolculukta % 14.3'den % 77.8'e yükselmiştir. Vertikal bakış parezisi çalışmamıza alınan tüm olguların 16.7'sinde saptanmıştır. KİS olgularının hiçbirinde görülmezken (% 0), RRMS'lilerin % 15'inde SPMS'lilerin % 33.3'ünde saptanan bir bulgu olmuştur. İzole oküler motor sinir tutuluşları (III.KS tutuluğu % 2.8, IV.KS tutuluğu % 2.8 ) oldukça seyrek görülmektedir. Ancak izole VI.KS etkilenmesi tüm olguların yaklaşık 1/3 ünde saptanmıştır. Oküler motor sinir etkilenmesine ilişkin bu özellikler literatürde bilinen ve günlük pratikte sıkça rastlanan bir durumdur (58). MS'de VI.KS tutuluğu ya tek başına ya da PPRF tutuluğu ile birlikte görülmektedir. Çalışmamızda VII. KS etkilenmesi % 8.3, VIII. KS etkilenmesi % 11.1 oranında saptanmıştır. Yutma güclüğü ile ilgili yakınmalar özellikle kronik MS lilerde % 34.3 oranında bildirilmekle birlikte (150) hastalarımızın hiç birinde IX ve X. KS etkilenmesine ilişkin belirti ve bulgu saptanmamıştır. Çalışmamızda olguların % 25'inde oküler dismetri saptanmış, bu bulgu KİS'lilerde % 14.3 oranında görülürken SPMS'lilerde oran % 66,7'ye yükselmiştir. KİS'de % 0 oranında saptanan OKN anormalliği SPMS'de % 22.2 oranında saptanmış ve tüm hastaların %11.1'inde

gözlenmiştir. Göz kapağı etkilenmesi MS'de az görülen bir bulgu olmakla birlikte (58) bizim olgularımızın yaklaşık 1/3'ünde (%30.6) saptanmıştır. Olgularımızda istemsiz sakkadik göz hareketleri (%2.8), primer pozisyonda vertikal nistagmus (% 5.6) oldukça seyrek gözlenmiştir. Kalorik test anormalliği gerek akut (% 52.9) gerekse kronik dönemde(%68.4) incelenen hastalarda saptanmış olup rastlanma sıklığı KİS'den SPMS'e doğru (%42.9 dan % 77.8) artma göstermiş ve tüm hastaların % 61.1'inde saptanan bir bulgu olmuştur. Pozisyonel test anormalliği akut olgularda % 17,6, kronik olgularda % 5,3 oranında rastlanmış olup, tüm olgularda saptanma sıklığı % 11.1 bulunmuştur. Çalışmamızda işitme testlerinde patoloji tüm hastaların % 22.2'sinde saptanmıştır. Akut dönemde başvuran hastaların yaklaşık 1/3'ünde (% 29.6) diyapozon testleri patolojik bulunmuştur. Romberg pozitifliği olguların yaklaşık yarısında (%47.3) saptanan bir bulgu olup, KİS'den (% 28.6 ) SPMS'e doğru bir artma (%44.4) göstermiştir. Yürüyüş ataksisi gibi özürülüğe yol açan etkilenme kronik olgularda daha çok olmak üzere (% 63.3) akut olguların da % 52.9'unda saptanmış olup tüm olgularda rastlanma sıklığı % 58.3'dür. En lokalizan değere sahip beyin sapı bulgusu olan INO, pontin ve midbrain tegmentumunun etkilenişinde ortaya çıkar ve en sık nedeni MS'dir (58). İnternükleer oftalmopleji literatürde % 34-53 olarak bildirilmektedir (46,53). Multipl sklerozda INO, inflamatuvar demiyelinizasyona çok yatkın olan oküler motor aparatın beyin sapı periventriküler zonda etkilenişi sonucu ortaya çıkar. Nistagmus MS olgularının % 20-85 inde görülmekte (38) ve Charcot tarafından tanımlanan triadın en önemli komponentlerinden birini oluşturmaktadır (151). Denge bozukluğu %50-80 sıklıkta rastlanan (38) ve günlük yaşam kalitesini bozan bir bulgudur. Vertigo MS'lilerin % 4-14'ünde ilk başlangıç belirtisi veya hastalık sürecinde ortaya çıkan bir yakınmadır (% 20) ve periferik veya santral vestibüler etkilenme sonucu ortaya çıkar (38). Denge bozukluğu ve vertigo hastaların 1/3'ünde en rahatsız edici semptomlardan biri olarak bildirilmektedir (99). Baş dönmesi ve işitme kaybı, VIII. KS' in beyin sapına giriş zonunda veya medial vestibuler nükleusun etkilenmesine bağlıdır (152). Görüldüğü üzere MS'de beyin sapı tutuluşuna ilişkin belirti ve bulgular hastalığın ilerleyen dönemlerinde daha sık karşımıza çıkmakta hastalığın progressif doğası sonucu tüm beyin sapı yapıları ağır biçimde etkilenmektedir. Literatür gözden geçirildiğinde, multipl sklerozda çalışmamızda olduğu kadar ayrıntılı incelenmiş beyin sapı tutuluşuna ilişkin veri yoktur.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama EDSS skoru  $4,22 \pm 1,70$  dir ve alt skorlar içinde en yüksek Fonksiyonel Skor(FS) beyin sapına  $2,78 \pm 0,63$  aittir. Akut hasta grubuna ait ortalama EDDS skoru  $3.29 \pm 1.10$ , en yüksek FS beyin sapı  $2.71 \pm 0.77$  skorudur. Kronik grupta ortalama EDSS skoru  $5.5 \pm 1.74$  ve bu grupta alt skorlar içinde en yüksek FS beyin sapına  $2.84 \pm 0.50$  aittir. KİS'de ortalama EDSS skoru  $2.71 \pm 1.21$ , ortalama beyinsapı FS  $2.43 \pm 1.13$ , RRMS grubunda ortalama EDSS skoru  $3.77 \pm 0.78$ , ortalama beyinsapı FS  $2.90 \pm 0.30$ , SPMS grubunda ortalama EDSS skoru  $6.38 \pm 1.55$  tir. Bu grupta en yüksek FS piramidal FS  $3.56 \pm 1.59$  olup, beyin sapı FS  $2.78 \pm 0.66$  dir. Çalışmaya alınan hastalarda beklendiği gibi en yüksek ortalama EDSS skoru SPMS grubuna aittir ve yalnızca bu grupta piramidal FS., beyin sapı FS 'undan yüksektir. Çalışmamızda tüm hasta gruplarında beyin sapı FS yüksekliğinin ortalama EDSS'yi etkilemediği görülmüştür.

Çalışmamızda tüm hastaların % 80'inde 4 mm'lik beyin sapı kesitlerinde MRG'de beyin sapı patolojisi saptanmıştır. Akut dönemdeki hastaların % 70.6'sında, kronik dönemdeki hastaların % 88.9.'unda beyin sapı patolojisi vardır. KİS olgularının % 57.1'inde, RRMS 'lilerin % 85'inde, SPMS'lilerin % 87.5'unda beyin sapı MRG patolojik bulunmuştur. Ormerod ve ark (1986) tarafından yapılan öncü çalışmalardan birinde 27 beyin sapı tutuluşlu KİS olgusunun 25'inde ( % 92.5) beyin sapında lezyon saptanmıştır. Bu çalışmada MRG, uyarılmış kortikal potansiyellerden daha duyarlı bulunmuştur (153). Lopez ve ark.( 1996) 23'ü MS olan 27 akkiz penduler nistagmuslu olguda yaptıkları çalışmada anormal MRG patolojisinin ponsta olduğunu, lezyonların büyük ya da multipl olduğunu, ancak midbrain ve bulbusta da lezyonlar olabileceğini, direkt veya indirekt inferior oliver nükleusa projekte olan oliver nöronların etkilendiğini bildirdiler. Bu olgularda penduler nistagmusun nöral mekanizmasında afferent yol kaybının önem taşıdığını, penduler nistagmusun multipl sklerozun ilk ortaya çıkışında gözlemlenmediğini, anormal beyin sapı MRG patolojisinin %74 olguda saptandığını, % 80'inde beyin sapı lezyonlarının ponsta yerleştiğini, % 50 olguda ek olarak bulbusta, % 35' inde mezensefalonda lezyon olduğunu bildirdiler (154). Frohman ve ark (2001) MLF tutuluşlu 58 olgunun % 88'inde T2A görüntülerde, % 48'inde FLAIR sekanslarda patoloji saptandığını, hastaların % 93'ünde pons dorsomedial tegmentum lezyonu, % 66'sında midbrain lezyonu olduğunu bildirdiler. Bu çalışmada PDA sekansların MLF lezyonlarını göstermede en iyi sekans olduğu bildirildi (155). Comi ve ark ( 1993) tarafından beyin sapı tutuluşlu 50 hastada yapılan çalışmada, bizim çalışma sonuçlarımıza benzer biçimde MRG'de beyin sapında % 82 oranında

lezyon saptanmıştır (156). Çalışmamızda beyin sapı tutuluşlu KİS olgularının % 57.1' inde beyin sapı MRG'si patolojik bulunmuştur. KİS'den kesin MS'e dönüşümü belirlemede en önemli çalışmalardan biri olan Tintore ve ark ( 2001) nın çalışmasında klinik tiplere göre ayrılmaksızın ve beyin sapı ayrı incelenmeksizin tüm KİS'lerde kraniyal MRG' de patoloji saptanma oranı % 40-80 bulunmuştur (117).

Çalışmamızda tüm hastalarda, ortalama  $2,94 \pm 2,36$  beyin sapı lezyonu saptandı. Akut grupta ortalama  $2,18 \pm 2,03$  ve kronik grupta ortalama  $3,67 \pm 2,47$  beyin sapı lezyonu saptanmakla birlikte iki grup arasında toplam beyin sapı lezyon sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu lezyonların beyin sapında dağılımı göz önüne alındığında akut ve kronik grup arasında pons ve bulbusda lezyon sayıları açısından anlamlı fark bulunmamakla birlikte mezensefalonda orta bölgede ve toplam mezensefalonda lezyon sayısı kronik grupta istatistiksel olarak daha fazla saptandı. Comi ve ark (1993) tarafından yapılan ve beyin sapı tutuluşlu olguların incelendiği bir çalışmada, bizim çalışma sonuçlarımıza benzer biçimde, beyin sapında en fazla lezyonun ponsta saptandığı bildirilmiştir (156). 4mm' lik kesitlerde, tüm hastaların %48.6'sında mezensefalonda, % 74.3 'ünde ponsta ve % 37.1 'inde bulbusta lezyon saptanmıştır. Hastalığın kronik döneminde beyin sapında lezyon saptanma oranı giderek artmış, en yoğun olarak lezyonların üst beyin sapına yerleştiği görülmüştür. Mezensefalonda lezyon yerleşimi; KİS'te % 42.4, RRMS'te % 40, SPMS'te % 75, ponsta lezyon yerleşimi; KİS'te %42.9, RRMS'te %80, SPMS'te % 87.5 bulunmuştur. KİS'te bulbusta hiç lezyon saptanmazken, RRMS'te % 45, SPMS'te % 50 bulunmuştur. Bu durum hastalık ilerlerken tüm beyin sapı yapılarının sürece katıldığını göstermektedir. MRG'de kontrast tutuluşu değerlendirildiğinde yalnızca akut hastaların % 17.6'sında aktif plak saptanmıştır. Kontrast tutulumu histopatolojik olarak kan- beyin bariyerindeki bir bozulmanın ve inflamasyonun ifadesidir(125). Triple doz kullanımında kontrast tutan lezyon sayısında artış gerek optik nevitlerde (128) gerekse PPMS'de bildirilmiştir (157). Akut dönemde incelenmesine karşın hastaların yalnızca % 17.6 sında kontrast tutan lezyon saptanması beyin sapı araştırmalarında da triple doz uygulamalarını gündeme getirmektedir.

Çalışmamızda beyin sapı volüm ölçümlerinde en düşük beyin sapı volümü SPMS lerde saptanmıştır. Bunu sırasıyla RRMS ve KİS izlemiştir. Literatürde KİS olgularında global gri cevher volümünde kontrollerden bir fark saptanmamakla birlikte, derin gri cevher yapılarında hastalığın bu aşamasında bile volüm kaybı gözlenmiştir



(134). Filippi ve ark. (1998) tarafından RRMS ve SPMS'ler ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, beyin sapı volümünün hasta grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir (158). Bu çalışmada beyin sapı tutuluğu olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında, volüm kaybının beyin sapı tutuluğu olanlarda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Yakın zamanlı Ceccarelli ve ark (2008) tarafından yapılmış, çalışmamıza benzer şekilde MS alt tiplerini karşılaştırıldığı bir çalışmada, KİS'de volüm kaybı olmadığı, SPMS'de en belirgin olmak üzere hem SPMS' te hem de RRMS'te beyin volümünde kayıp olduğu bildirilmiştir (133). Çalışmamızda akut hastalar (KİS ve ataktaki RRMS'ler) ile kontrol grubu arasında beyin sapı volümü açısından fark saptanmayışı olasılıkla inflamatuvar ödem nedeniyle ya da KİS olgularında henüz doku kaybı olmayışı ile açıklanabilir.

Çalışmaya alınan hastaların %66,6'sında BSİUP patolojisi saptanmıştır. Akut dönemde incelenen hastaların %52.9'unda, kronik dönemdekilerin %78.9'unda olmak üzere hastalık süreci ilerledikçe patoloji saptanma oranı artmıştır. Bu durum, benzer biçimde hastalık alt gruplarına da yansımıştır. KİS'lerde % 28.6 oranında saptanan BSİUP patolojisi SPMS'lilerde %77,8'e ulaşmıştır. Çalışmamızda hastalık tablosu kronikleştikçe BSİUP amplitüdlerinin düştüğü görülmüştür. Bu durum giderek artan aksonal dejenerasyonun ifadesi olarak yorumlanmıştır. Amplitüplerdeki düşme kronik olgularda ve KİS 'ten SPMS'e doğru gidildikçe daha belirgin olmuştur. BSİUP latans anormallikleri hem akut hem kronik olgularda mezensefalon etkilenmesini işaret etmektedir. Akut dönemde incelenen KİS'lerde amplitüd anormalliği saptanmamasına karşın giriş zonu patolojisini düşündüren I. dalga latans uzaması görülmüştür. MS'te VIII. KS' in beyin sapına giriş zonunda etkilenmesi bilinen bir durumdur (152). Çalışmamızda MRG'de akut olguların %23.5'inde, kronik olguların % 50'sinde bulbusta lezyon saptanmıştır. Hem akut hem de kronik hastalarda, bulbus etkilenmesini gösteren III. dalga latansı istatistik anlamlılığa ulaşmayan bir uzama ve amplitüde ise istatistik anlamlılığa ulaşmış düşme saptanmıştır. Çalışmamızda en fazla patoloji V. dalgada ve I-V intermik latansında bulunmuştur.

Son 30 yılda MS'li hastalarda BSİUP ile birçok araştırma yapılmıştır. BSİUP, her ne kadar MS tanı kriterleri içerisinde yer almasa da, multimodal uyarılmış potansiyel incelemeleri paketi içinde günlük pratikte MS'de tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Literatürde kesin MS'lilerin %47-%93'ünde, beyin sapı semptom ve bulguları olmayanların %20-50 'sinde BSİUP anormalliği bildirilmiştir (159,160). Stockard ve ark. beyin sapı tutuluğu semptom ve bulgusu olmayan olası MS'lilerde %53, kesin

MS'lilerde %93 BSİUP anormalliği bildirdiler (159). La Mantia ve ark. kesin MS'lilerde %60, olası MS'lilerde %44 oranında BSİUP ile belirlenen beyin sapı sessiz lezyonlarının varlığına dikkat çektiler ve olası MS'lilerin %27'sinin BSİUP ile kesin MS olarak değerlendirilebileceğini ileri sürdüler (160). Chiappa ve ark. beyin sapı tutulumu olan kesin MS'lilerde %57 BSİUP anormalliği buldular. Birçok çalışma sonuçlarını da göz önüne alarak kesin MS'liler için anormal BSİUP oranını %67 olarak bildirdiler (161). Çalışmamızda KİS grubu dışlandığında kesin MS'lilerde BSİUP patolojisi % 75 bulunmuştur. Yine Fischer ve ark. kesin MS'li 33 olgunun %67'sinde BSİUP anormalliği saptamışlar ve bunların 4'ünde beyin sapı tutuluşunun önemli bir bulgusu olan MLF tutuluşuna dikkati çekmişlerdir (162). Antonelli ve ark. BSİUP anormalliklerinin kesin MS'lilerde daha yüksek oranda görülmekle birlikte, tüm hastalarda tanıya katkısının olabileceğini ileri sürmekte, beyinsapı bulguları olmayan MS'lilerde bile BSİUP anormalliğinin sıklığına işaret etmektedir (163). Günümüzde MS tanısında kullanılan McDonald 2001 ve 2005 kriterlerinde (40,41) ne BSİUP ne de SUP yer almamaktadır. Ancak bu çalışma sonuçları günlük pratikte beyin sapı patolojilerinin varlığının gösterilmesinde BSİUP'un önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Çalışmamızda gerek akut gerekse kronik hasta grubunda ortalama hastalık süresi uzunluğu ile ortalama EDSS puanı arasında ve ortalama piramidal FS puan yüksekliği arasında anlamlı istatistiksel korelasyon saptandı. Hastalık alt tiplerinde hastalık süresi ile EDSS ilişkisi incelendiğinde; yalnızca SPMS grubunda ortalama hastalık süresi uzunluğu ile ortalama EDSS puanı, mesane- barsak FS puanı yüksekliği arasında anlamlı istatistiksel korelasyon saptandı. Bu durum günlük pratikte bilinen bir durumdur. Ancak çalışmamızda tüm hasta gruplarında beyin sapı FS yüksekliği ile EDSS yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum bizim hasta grubumuzda ortalama EDSS skorunun yükselmesinde diğer FS' ların daha etkin olduğunu göstermiştir. Her ne kadar akut hasta grubunu oluşturan RRMS grubunda ortalama hastalık süresi uzunluğu ile ponsdaki toplam lezyon sayısı fazlalığı arasında bir ilişki saptanmışsa da genel olarak hastalık süresi beyinsapı lezyon sayısı üzerinde etkili bulunmamıştır.

Magnetik rezonans görüntüleme 4mm ve 3 mm kesitler arasındaki önemli farklılıklar, 1 hastada 4 mm'lik kesitte MRG normalden 3 mm'lik kesitte pons santralinde 1 lezyonun görülmesi ve farklı 2 hastada pons lezyonlarına 1'er lezyonun eklenmesi şeklinde olmuştur. Her ne kadar bu durum çalışmanın bütününde istatistik

farklılığa yol açmamışsa da beyin sapı araştırmalarında 3 mm'lik kesitlerin önemini göstermektedir. Genelde MS'de hastalık süresi arttıkça ve hastalık progressif faza girdikçe özellikle supratentiyal lezyon sayısı artmaktadır(40,41). Ancak çalışmamızda hastalık süresinde artışın ve klinik tablodaki değişimin beyin sapı lezyon sayısında istatistiksel anlamlılığa ulaşan artışa yol açmadığı görülmüştür. Çalışmamızda hasta gruplarında, ortalama hastalık süresi ile beyin sapı volümü arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Beyin Sapı Volümü ile EDSS arasındaki ilişkiler incelendiğinde, akut dönemde başvuran hastalarda piramidal ve duyu FS puanı yüksekliği ile beyin sapı volümü düşüklüğü arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur. Kronik hastalarda ortalama EDSS puanı yüksekliği, piramidal, serebellar, mesane-barsak FS yüksekliği ile beyin sapı volümü düşüklüğü arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir ilişki saptanmıştır ve KİS grubunda hastalığın erken döneminde ortalama EDSS puan yüksekliği ile beyin sapı volümü düşüklüğü arasında anlamlı istatistiksel ilişki görülmüştür. Çalışmamızda KİS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında beyin sapı volümü açısından fark saptanmamakla birlikte, yüksek EDSS skoruna sahip KİS hastalarında beyin sapı volümü EDSS skoru düşük olanlara göre daha düşük bulunmuştur.

Literatürde genellikle RRMS, SPMS ve PPMS'de total beyin volüm incelemeleri mevcut olmakla birlikte (133,134,137,158) beyin sapı tutuluşlu KİS olgularında beyin sapı volümünü inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Henry ve ark. (2008) KİS olgularında global olarak gri cevher volümünde kontrollerden bir fark saptanmamakla birlikte, derin gri cevher yapılarında hastalığın bu aşamasında bile volüm kaybı olduğunu bildirmektedir (134). Çalışma sonuçlarımız, özellikle beyin sapı tutuluşlu KİS'lerde bile doku kaybının erken dönemde başladığına işaret etmektedir. Çalışmamızda 4 mm ve 3 mm'lik MRG kesitlerinde beyin sapında patoloji saptanan hastalar ile saptanmayanlar arasında anlamlı beyin sapı volümü değişikliği bulunmamıştır.

Çalışmamızda beyin sapı FS puanı yükseldikçe III. dalga latansı uzunluğu ve I-V interpeak latansının uzadığı görülmüştür. Akut dönemde beyin sapı FS başta olmak üzere, piramidal ve serebellar FS skorlar ile BSİUP (I-III, I-V interpeak latansı, V dalga latansı ve III. dalga amplütüdü ) arasında ilişki saptanmıştır. BSİUP, akut dönemde başvuran RRMS'li hastalarda pontomezensefalik ileti, KİS'te alt beyin sapının etkilenmiş olduğunu işaret etmektedir Hastalık kronikleştikçe, hastalık

patolojisi tüm beyin sapında yaygınlaştıkça ve bir çok alt skor yükseldikçe, BSİUP' un bir çok parametresinin etkilendiği görülmüştür.

Cutler ve ark. olası MS'lilerde MRG'nin BSİUP 'den daha duyarlı olduğunu, kesin MS'lilerde MRG ile eşit öneme sahip olduğunu bildirmektedirler (112). Barbara ve ark. toplam 26 MS'li olgunun %65.4'ünde MRG'da plak ve %80.8'inde BSİUP anormalliği buldular ve BSİUP'un beyin sapı lezyonlarını MRG'den daha duyarlı şekilde ortaya koyabildiğini ileri sürdüler (164). Baum ve ark. BSİUP anormalliğini %44.2 ve MRG'de lezyon saptanma oranını %39.5 olarak rapor ettiler (165). Capra ve ark. MS'te beyinsapı anterior yerleşimli plakların belirlenmesinde BSİUP'un MRG'ye göre duyarlılığının düşük olduğunu, aktif ve sessiz beyin sapı lezyonlarında BSİUP'un daha yüksek tanı değerine sahip olduğunu öne sürdüler (110). MRG, BSİUP'e göre duyarlılığı yüksek olmakla birlikte beyin sapındaki plaklar küçük laküner infarktlarla karışabilir. MRG'nin plakları belirlemede yetersizliği, plak çapının küçük olması veya remyelinize olmasına bağlı olabilir. Ayrıca MS'li hastalarda demiyelizan plakların MRG ile saptanabilmesi için belli bir zamana ihtiyaç vardır. Yani demiyelizan plak, patolojik sürecin görüntülenebilir, makroskobik bir sonucudur. Halbuki henüz bu plak gösterilmeden önce de patolojik süreç devam edip gitmektedir. Bu safhada patolojik süreç, elektrofizyolojik değişikliklere yol açabilmekte ve bu değişiklikler MRG gibi görüntüleme yöntemleri ile gösterilemese bile BSİUP gibi elektrofizyolojik testlerle ortaya konulabilmektedir. Bu da BSİUP 'un, MRG'den görece daha duyarlı olabileceği düşüncesini doğurmaktadır. BSİUP'un duyarlılığı, plakların çıkan odituar yolları kesip kesmediğine göre de değişir. Pakalnis ve ark. MRG'de beyinsapı lezyonu olan ve ağır disabiliteli hastalarda I-III, III-V interplik latans uzaması ile giden BSİUP anormalliğini anlamlı yüksek saptamışlar ve BSİUP ile MRG arasında anlamlı ilişki olduğuna işaret etmişlerdir (166). Orhan ve ark.(2006) tarafından yapılan yakın zamanlı bir çalışmada BSİUP anormalliği, beyin sapı tutuluşlu olgularda % 83.3, olmayanlarda şaşkırtıcı biçimde % 100 olarak bulunmuştur (167). Anlaşılacağı üzere günümüzde MS tanı kriterleri içerisinde yer almamakla birlikte (40,41) BSİUP beyin sapının bütünlüğünü gösterme açısından kolay ve MRG'ye göre ucuz bir yöntemdir. Çalışmamızda BSİUP incelemesinde patoloji saptanan ve patoloji saptanmayan hastalarda gerek beyin sapı lezyon sayısı gerek beyin sapı volümü arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda, literatürde belirtildiği üzere tüm hastalarda MRG de patoloji saptanma oranı (% 82.9) BSİUP 'de patoloji saptanma oranından (KİS grubu dışlandığında kesin MS'lilerde % 75) daha yüksek bulunmuştur. Nörolojik

ve nörosensoryel muayenede lokalize edilen beyin sapı bölgesi ile BSİUP uyumluluğu, MRG uyumluluğuna göre daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda nörolojik ve nörosensoryel muayenede lateralize edilen beyin sapı bölgesi MRG uyumluluğu, BSİUP uyumluluğuna göre daha yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda tüm hastalarda MRG 'de patoloji saptanma oranı BSİUP'da patoloji saptanma oranından daha yüksek bulunmuştur.

Olguların tümünde nörosensoryel bulgularla BSİUP ve MRG verileri karşılaştırılmıştır. BSİUP ve MRG'nin normal veya anormal olması, anormal ise bulguların sağ, sol veya bilateral oluşuna göre değerlendirmeler yapılarak aralarındaki uyum araştırılmıştır. Yapılan değerlendirmelerde en yüksek uyum nörosensoryel bulgularla MRG verileri arasında (%66.5) saptanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları ve BSİUP inceleme sonuçları arasındaki uyum %45.7, klinik nörosensoryel ve BSİUP verileri arasındaki uyum ise %34.2 olarak belirlenmiştir. Comi ve ark. (1993) klinik ve MRG uyumunu % 74 olarak, BSİUP ve MRG uyumunu % 65 olarak bildirmektedir (156). Değerlendirme sonuçları, bulber, pontobulber, pontomezensefalik sağ veya sol veya bilateral lokalizasyon açısından irdelendiğinde; BSİUP verileri ve klinik nörosensoryel bulgular arasındaki uyum %34.2, MRG ve nörosensoryel bulgular arasındaki uyum %17.1 MRG ve BSİUP arasındaki uyum %11.4, klinik nörosensoryel, MRG ve BSİUP verilerinin tümünün birbiriyle uyumu irdelendiğinde %11.4 uyum saptanmıştır. Bu değerlendirmelerde, klinik nörosensoryel verilerle uyumlu en yüksek anormalliğin MRG'de saptandığı ancak lokalizasyon açısından en yüksek uyumun BSİUP'lerde olduğu belirtilebilir.

Sonuç olarak bu çalışma; klinik nörosensoryel verilerle uyumlu en yüksek laboratuvar anormalliğin MRG'de saptandığını, ancak lokalizasyon açısından en yüksek uyumun BSİUP'lerde olduğunu, klasik nörolojik muayenin beyin sapını değerlendirmede yetersiz kalabileceğini, MRG'nin ve BSİUP'un önemini ve BSİUP'un MS'de lezyon lokalizasyonundaki ve kronikleşme sürecindeki katkılarını ortaya koymuştur. Ayrıca EDSS beyin sapı, piramidal, serebellar alt skorlarının BSİUP anormallikleri ile uyumluluğunu, bir başka anlatımla BSİUP'un beyin sapı işlevsellik kaybının elektrofizyolojik yansıması olabileceğini ve beyin sapı tutuluşlu yüksek EDSS skoruna sahip KİS olgularında hastalığın erken döneminde bile volüm kaybının başlayabileceğini yani MS hastalarında erken dönemde de nöronal kaybın olabileceğini göstermiştir.

## SONUÇLAR

1- Multipl skleroz gibi beyin sapı etkilenmesinin zengin nörooftalmolojik-nörootolojik bulgularına sahip bir hastalıkta klasik nörolojik muayene yanında nörosensoriyal değerlendirme günlük pratiğe çok büyük katkı sağlamaktadır.

2- MRG'de kullanılan kesitler açısından, 3 mm'lik ve 4 mm'lik beyin sapı kesitleri arasında istatistik anlamlılığa ulaşmayan bireysel temelde farklılıklar görülmüştür. Bu nedenle araştırmalar dışında 3 mm'lik kesitler günlük pratiğe bir katkı sağlamayacak görünmektedir. Akut dönemde incelenmesine karşın hastaların yalnızca % 17.6'sında kontrast tutan lezyon saptanması beyin sapı araştırmalarında da triple doz uygulamalarını gündeme getirmektedir. Yüksek ortalama EDSS skoruna sahip KİS olgularında beyin sapı volümünde azalma saptanması hastalığın erken döneminde bile doku kaybı geliştiğini göstermektedir. Bu çalışma beyin volüm ölçümünün hastalığın her aşamasında büyük önem taşıdığını ortaya koymuştur.

3- Çalışma sonuçları, tüm hastalarda MRG'de patoloji saptanma oranının ( % 82.9) BSİUP 'de patoloji saptanma oranından (KİS grubu dışlandığında kesin MS'lilerde % 75) daha yüksek olduğunu göstermektedir.

4- Beyin sapı bulgularının lokalizasyonu ve lateralizasyonu açısından MRG ve BSİUP ile uyumları değerlendirildiğinde; çalışmamızda klinik lateralizasyon açısından en yüksek uyum nörosensoriyel bulgularla MRG verileri arasında (%66.5) saptanmıştır. MRG bulguları ve BSİUP sonuçları arasındaki uyum % 45.7, klinik nörosensoriyel ve BSİUP verileri arasındaki uyum ise % 34.2 olarak belirlenmiştir. Lokalizasyon açısından irdelendiğinde; BSİUP ve klinik nörosensoriyel bulgular arasındaki uyum %34.2, MRG ve nörosensoriyel bulgular arasındaki uyum %17.1 MRG ve BSİUP arasındaki uyum %11.4, klinik nörosensoriyel, MRG ve BSİUP verilerinin tümünün birbiriyle uyumu irdelendiğinde %11.4 uyum saptanmıştır. Bu durum BSİUP'un beyin sapında lokalizasyon, MRG'nin ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa bile lateralizasyon açısından önemli bilgiler verdiğini ortaya koymuştur.

**Çalışmanın Sınırlılıkları:**

Bu çalışmada hedef beyin sapı tutuluşlu KİS ve MS' ler olmuş, beyin sapı tutuluşu olmayan KİS ve MS'ler incelenmeye alınmamıştır. Gerek klinik, gerek BSIUP, gerek MRG sensitivitesi ve spesifitesinin belirlenmesinde yeni hedef olarak beyin sapı tutuluşu olan ve olmayan olgular yeni bir proje kapsamında çalışılmaya başlanmıştır.

**Çalışmadan Çıkan Yeni Hedefler:**

- 1- Bu çalışmada total beyin volümü incelenmemiştir. Yeni hedefler total beyin sapı (mezensefalon, pons, bulbus) / total beyin volüm indeksleri olacaktır. Çalışma materyeli program sağlandığında tüm beyin sapı volüm ölçümleri için kullanılacaktır.
- 2- Bu çalışmada beyin sapı lezyon volüm ölçümü değerlendirme güçlüğü açısından yapılamamıştır. Yeni hedef beyin sapı lezyon volüm/ beyin sapı total volüm incelemeleri olacaktır. Gerekli programların sağlanması durumunda lezyon volümleri ölçülebilecektir.

## **KAYNAKLAR**

1. Compston A, Confavreux C, Lassmann H, Mc Donald I, Miller D, Noseworthy J, Wekerle H, Smith K. Mc Alpine's Multiple Sclerosis, 4th edition. London: Churchill Livingstone-Elsevier 2006: 287-347.
2. Minneboo A, Barkhoff F, Polmann CH Et al. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. Arch Neurol 2004;61(2):217-21.
3. Schumacker GA, Bebe G, Kibler RF, Kurland LT, Krutzke JF, Mcdowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci 1965;122:552-68.
4. Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983;13:227-31.
5. Lassmann H. The pathology of multiple sclerosis and its evolution. PhilTrans R Soc Lond B 1999;354:1635-40.
6. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis implications for diagnosis and therapy. Trends Mol Med 2001;7:115-21.
7. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2002;104:168-71.
8. Lucchinetti CF, Brueck W, Rodriguez M, et al. Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity in pathogenesis. Brain Pathol 1996;6:259-74.
9. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 117 cases. Brain 1999;122:279-95.
10. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J et al. Implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol 2000;47:707-17.
11. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. Ann Neurol 2004;55(4):458-68.



12. Raine CS, Wu E, Ivanyi J et al. Multiple sclerosis a protective or pathogenic role for heat shock protein 60 in the central nervous system *Lab Invest* 1996; 75: 109-23.
13. Storch M, Lassmann H. Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 186-92.
14. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK, Epidemiology and genetics. Miller AE, Lublin FD, Coyle PK, eds. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. London-New York. Martin Dunitz Publishing: 2003; 31-53.
15. Hartung HP, Keiseler BC: The role of matrix metalloproteinases in autoimmune damage to the central and peripheral nervous system. *J. Neuroimmunol* 1999. 107-75.
16. Kurtzke JF. Multiple Sclerosis Epidemiology World wide. One view of current status. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995; 161: 23-33.
17. Zivadinov R, Iona L, Monti - Bragadin L, et al. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on Multiple Sclerosis *Neuroepidemiology* 2003; 22: 65-7.
18. Kurtzke JF, dean G, Botha DBJ. A method of estimating age at immigration of white immigrants to South Africa with an example of its importance. *S Afr Med J* 1970; 63: 663-9
19. Weinshanker BG The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13: 119-46.
20. Adams RD, Victor M, Ropper AH, Brown RH. *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 8. edition. Mc Graw-Hill companies New York 2005: 771-97.
21. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430-8.
22. Bitsch A, Briick W.: MRI Pathological correlates In MS. *MS Forum The International MS Journal* volume 8 Number 3 January 2002.: 89-95.
23. Noth J. Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity. *J Neurology*. 1991; 238. 131-9.
24. Thomson AJ, Polman CH, Miller DH, Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 1085-96.
25. MS forum pathology and clinical features of Multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13; 119-46.

26. Fryze W, Zaborski J, Czlonkowska A. Pain in the course of multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2002;36:275-84.
27. Ramirez-Lassepas M, Tulloch JW, Quinones MR, Snyder BD. Acute radicular pain as a presenting symptom in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992;49:255-8.
28. Grant I, Mc Donald WI, Trimble MR et al. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 250-5.
29. Figved N, Klevan G, Myhr KM, Glad S, Nyland H, Larsen JP, Harboe E, Omdal R, Aarsland D. Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:463-8.
30. Krupp LB, Alvrez LA, La Rocca NG. fatigue in MS. *Arch Neurol* 1988; 45:435-7.
31. Krupp LB, Serafin DJ, Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10(9):1437-47.
32. Chia Y-W, Fowler CJ, Kamm MA et al, Prevalance of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. *J Neurol* 1995; 242(2):105-8.
33. Nortvedt MW, Riise T, Frugård J, Mohn J, Bakke A, Skår AB, Nyland H, Glad SB, Myhr KM. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler.* 2007 Jan;13(1):106-12.
34. Taylor RS. Multiple sclerosis potpourri. Paroxysmal symptoms, seizures, fatigue, pregnancy, and more. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998;9:551-9.
35. Solaro C, Lunardi GL, Capello E, Inglese M, Messmer Uccelli M, Uccelli A, Mancardi GL. An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998;51:609-11.
36. Belletrutti PJ, Courchesne CE, Gray GW. Seizure as the manifestation of relapse of multiple sclerosis in a military pilot. *Aviat Space Environ Med* 2004;75:367-9.
37. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, Vacca G, Striano S. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci* 2003;24:322-8.
38. Paty DW, Ebers GC: Multiple sclerosis. *Davis Comp.* Philedelphia,1998. 76-80.

39. Ozturk V, Idiman E, Sengun IS, Yuksel Z. Multiple sclerosis and parkinsonism: a case report. *Funct Neurol*. 2002;17(3):145-7.
40. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1):121-7.
41. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2005;58(6):840-6.
42. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkief KA, Thompson AJ, Plant GT, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(7):830-3.
43. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6(8):677-86.
44. Reulen JPH, Sanders EACM, Hogenhuis LAH. Eye movement disorders in multiple sclerosis and optic neuritis. *Brain* 1983;106:121-40.
45. Knezevic W, Mastaglia FL, Black JL, Collins DWK. Brainstem auditory evoked responses and quantitative saccade studies in multiple sclerosis: a comparative evaluation. *Clin Exp Neurol* 1984;20: 175-9.
46. Muri RM, Meienberg O. The clinical spectrum of internuclear ophthalmoplegia in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1985;42:851-5.
47. Mastaglia FL, Black JL, Collins DWK. Quantitative studies of saccadic and pursuit eye movements in multiple sclerosis. *Brain* 1979;102:817-34.
48. Scarpalezos S, Tsakanikas C, Stamboulis E. Electronystagmo-graphic studies in multiple sclerosis. *Rev Neurol* 1981;137: 137-46.
49. Knezevic W, Mastaglia FL, Black JL, Collins DWK. Brainstem auditory evoked responses and quantitative saccade studies in multiple sclerosis: a comparative evaluation. *Clin Exp Neurol* 1984;20: 175-9.
50. Barnes D, McDonald WI. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:863-8.

51. Meinenberg O, Müri R, Rabineu PA. Clinical and oculographic examinations of saccadic eye movements in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1986;43:438-43.
52. Fisher CM. Some neuro-ophthalmological observations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967;30:383-92.
53. Reulen JPH, Sanders EACM, Hogenhuis LAH. Eye movement disorders in multiple sclerosis and optic neuritis. *Brain* 1983;106:121-40.
54. Bronstein AM, Rudge P, Gresty MA, et al. Abnormalities of horizontal gaze: clinical, oculographic and magnetic resonance imaging findings. II. Gaze palsy and internuclear ophthalmoplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:200-7.
55. Thömke F, Hopf HC, Bren LA. Slowed abduction saccades in bilateral internuclear ophthalmoplegia. *Neuro-Ophthalmology* 1992;12:241-6.
56. Feldon SE, Hoyt WF, Stark L. Disordered inhibition in internuclear ophthalmoplegia: analysis of eye movement recordings with computer simulations. *Brain* 1980; 103:113-27.
57. Bird AC, Leech J. Internuclear ophthalmoplegia. An electro- oculographic study of peak angular saccadic velocities. *Br J Ophthalmol* 1976;60:645-51.
58. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, (editors, Neil R. Miller et al.) 6. edition. Lipincot Williams & Wilkins companies Philadelphia, Pennsylvania 2005: 3469-527.
59. Thömke F, Lensch E, Ringel K, et al. Isolated cranial nerve palsies in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:682-685.
60. Chou KL, Galetta SL, Liu GT, et al. Acute ocular motor mononeuropathies: prospective study of the roles of neuroimaging and clinical assessment. *J Neurol Sci* 2004;219:35-39.
61. Shettle PL, Kaufman DI, Kokinakis J. A study of MRI in acute isolated sixth nerve palsies in younger adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(suppl):609.
62. Rose JW, Digre KB, Lynch SG, et al. Acute VIth cranial nerve dysfunction in multiple sclerosis: evaluation by magnetic resonance imaging. *J Clin Neuroophthalmol* 1992;12:17-20.
63. Barr D, Kupersmith MJ, Turbin R, et al. Isolated sixth nerve palsy: an uncommon presenting sign of multiple sclerosis. *J Neurol* 2000;247:701-704.

64. Sturzenegger M. Isolated sixth nerve palsy as the presenting sign of multiple sclerosis. *Neuro-Ophthalmology* 1994;14:43-48.
65. Lee AG, Tang RA, Wong GG, et al. Isolated inferior rectus muscle palsy resulting from a nuclear third nerve lesion as the initial manifestation of multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 2000;20:246-7.
66. Bently PI, Kimber T, Schapira AHV. Painful third nerve palsy in MS. *Neurology* 2002;58:1532.
67. Guanaraj L, Rao VJ. Partial unilateral third nerve palsy and bilateral internuclear ophthalmoplegia: an unusual presentation of multiple sclerosis. *Eye* 2000;14:673-5.
68. Newman NJ, Lessell S. Isolated pupil-sparing third-nerve palsy as the presenting sign of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1990;47:817-8.
69. Ksiazek SM, Repka MX, Maguire A, et al. Divisional oculomotor nerve paresis caused by intrinsic brainstem disease. *Ann Neurol* 1989;26:714-8.
70. Jacobson DM, Moster ML, Eggenberger ER, et al. Isolated trochlear nerve palsy in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53:877-9.
71. Savitsky N, Rangell L. The ocular findings in multiple sclerosis. *Proc Assoc Res Nerv Dis* 1950;28:403-13.
72. Bronstein AM, Morris J, du Boulay G, et al. Abnormalities of horizontal gaze: clinical, oculographic and magnetic imaging findings. I. Abducens palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:194-9.
73. Rose JW, Digre KB, Lynch SG, et al. Acute VIth cranial nerve dysfunction in multiple sclerosis: evaluation by magnetic resonance imaging. *J Clin Neuroophthalmol* 1992;12:17-20.
74. Ivers RR, Goldstein NP. Multiple sclerosis: a current appraisal of symptoms and signs. *Proc Mayo Clin* 1963;38:457-66.
75. Rush JA, Younge BR. Paralysis of cranial nerves III, IV and VI. *Arch Ophthalmol* 1981;99:76-9.
76. Moster ML, Savino PJ, Sergott RC, et al. Isolated sixth nerve palsies in younger adults. *Arch Ophthalmol* 1984;102: 1328-30.
77. Jack S Burks and Kenth P Johnson. Multiple sclerosis: diagnosis, medical management, and rehabilitation. Demos Medical Publishing New York 2000: 341-77.

78. Rudge P, Leech J. Analysis of a case of periodic alternating nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:314-9.
79. Daroff RB, Dell'Osso LF. Periodic alternating nystagmus and the shifting null. *Can J Otolaryngol* 1974;3:367-71.
80. Todman DH. A paroxysmal ocular motility disorder in multiple sclerosis. *Aust NZJ Med* 1988;18:785-7.
81. Fisher A, Gresty M, Chambers B, Rudge P. Primary position upbeating nystagmus. *Brain* 1983; 106:949-64.
82. Halmagyi GM, Rudge P, Gresty MA, Sanders MD. Downbeating nystagmus. A review of 62 cases. *Arch Neurol* 1983;40:777-84.
83. Aschoff JC, Conrad B, Kornhuber HH. Acquired pendular nystagmus with oscilopsia in multiple sclerosis: a sign of cerebellar nuclei disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:570-7.
84. Gresty MA, Eli JJ, Findley LJ. Acquired pendular nystagmus:its characteristics, localising value and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:431-9.
85. Serra A, Derwenskus J, Downey DL, et al. Role of eye movement examination and subjective visual vertical in clinical evaluation of multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250:669-75.
86. Selhorst JB, Stark LO, Ochs AL, Hoyt WF. Disorders in cerebellar ocular motor control. I. Saccadic overshoot dysmetria. An oculographic control system and clinicoanatomical analysis. *Brain* 1976;99:497-508.
87. Rae-Grant AD, Eckert NI, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler* 1999;5: 179-83.
88. Williams NP, Roland PS, Yellin W. Vestibular evaluation in patients with early multiple sclerosis. *Am J Otol* 1997;18;93-100.
89. Johnsen NJ, Dam M, Thomsen J, Zilstorff K. Multiple sclerosis. The value of clinical vestibular examination. *Clin otolaryngol* 1976;1:225-32.
90. Protti-Patterson E, Young ML. The use of subjective and objective audiologic test procedures in the diagnosis of multiple sclerosis. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1985;18:241-55.
91. Sanders EACM, Reulen JPH, Hogenhuis LAH, van der Velde EA. Electrophysiological disorders in multiple sclerosis and optic neuritis. *Can. J. Neurol. Sci* 1985;12:308-13.

92. Cipparrone L, Fratiglioni L, Siracusa G, Amato MP, Amaducci L, Pagnini P, Giaccai F. Electronystagmography in the diagnosis of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1989;80:193-200.
93. Frohman EM, Zhang HZ, Dewey RB, Hawker KS, Racke MK, Frohman TC. Vertigo in MS: utility of postural and particle repositioning maneuvers. *Neurology* 2000;55:1566-8.
94. Johnsen NJ, Dam M, Thomsen J, Zilstorff K. Multiple sclerosis. The value of clinical vestibular examination. *Clin otolaryngol* 1976;1:225-32.
95. Williams NP, Roland PS, Yellin W. Vestibular evaluation in patients with early multiple sclerosis. *Am J Otol* 1997;18:93-100.
96. Macleod D. Ondansetron in multiple sclerosis. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:388-91.
97. Daugherty WT. Hearing loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1983; **40**: 33-5.
98. Jerger JF. Patterns of auditory abnormality in multiple sclerosis. *Audiology*, 1986; **25**: 193 –9.
99. Antonelli AR, De Mitri T. Audiometric findings in multiple sclerosis. *Sist Nerv.* 1963; 15: 138 – 45.
100. Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45:1294–6.
101. Jensen TS, Rasmussen P, Reske-Nielsen E. Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis: clinical and pathological features. *Acta Neurol Scand* 1982;65:182–9.
102. Jensen TS, Rasmussen P, Reske-Nielsen E. Association of trigeminal neuralgia with multiple sclerosis: clinical and pathological features. *Acta Neurol Scand* 1982;65:182–9.
103. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 2001;124:2347–60.
104. Olafson RA, Rushton JG, Sayre GP. Trigeminal neuralgia in a patient with multiple sclerosis: an autopsy report. *J Neurosurg* 1966;24:755–9.
105. Cruccu G, Biasiotta A, Di Rezze S, Fiorelli M, Galeotti F, Innocenti P, Mameli S, Millefiorini E, Truini A. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain* 2009;143:186–91.
106. Markand ON. Brainstem auditory evoked potentials. *J Clin Neurophysiology* 1994;11:319-42.

107. Stockard JJ, Stockard EJ, Sharbrough WF. Detection and localization of occult lesions with brainstem auditory responses. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 761-9.
108. La Mantia L, Milanese C, Corridori F. Brainstem auditory evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis. *Ital J Neurol* 1982; 4: 289-93.
109. Chiappa KH. Pattern-shift visual, brainstem auditory and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1984; 436: 315-27.
110. Capra R, Mattioli F, Vignolo LA, Antonelli AR, Bonfioli F, Cappiello J, et al. Lesion detection in MS patients with and without clinical brainstem disorders: magnetic resonance imaging and brainstem auditory evoked potentials compared. *Eur Neurol* 1989;29(6):317-22.
111. Comi G, Canal N, Martinelli V, Medaglini S, Locatelli T, Triulzi F, et al. Comparison between magnetic resonance imaging and other techniques in 39 multiple sclerosis patients. *Riv Neurol* 1987;57(1):44-7.
112. Cutler JR, Amioff MJ, Brant-Zawadzki M. Evaluation of patients with multiple sclerosis by evoked potentials and magnetic resonance imaging: A comparative study. *Ann Neurol* 1986; 20: 645-8.
113. Grossman RI, Yousem DM. *Neuroradiology: The Requisites*. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby; 2003.
114. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988;38:180-5.
115. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822-5.
116. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-69.
117. Tintoré M, Rovira A, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MRI criteria to predict conversion to CDMS. *Mult Scler* 2001;7:359–63.
118. Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR, et al. Accumulation of hypointense lesion ("black holes") on



- T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996;47:1469-76.
119. van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, van Waesberghe JH, Ravid R, Valk J, et al. Histopathological correlates of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50:1282-8.
  120. Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, White RT, Salberg LM. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *AJNR* 1989;10:303-5.
  121. Losseff NA, Wang L, Miller DH, Thompson AK. T1 hypointensity of the spinal cord in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001;248:517-21.
  122. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, Miller D, Polman C, Fazekas F, et al. Spinalcord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2003;2: 555-62.
  123. Lycklama a Nijeholt GJ, Barkhof F, Scheltens P, Castelijns JA, Ader H, van Waesberghe JH, et al. MR of the spinal cord in multiple sclerosis: relation to clinical subtype and disability. *AJNR* 1997;18:1041-8.
  124. Keiper MD, Grossman RI, Brunson JC, Schnall MD. The low sensitivity of fluid-attenuated inversion-recovery MR in the detection of multiple sclerosis of the spinal cord. *AJNR* 1997;18:1035-9.
  125. Gasperini C, Paolillo A, Rovaris M, Yousry TA, et al. A comparison of the sensitivity of MRI after double and triple-dose Gd-DTPA for detecting enhancing lesions in multiple sclerosis. *Magn Reson Imag* 2002;18:761-3.
  126. Simon JH. Contrast-enhanced MR imaging in the evaluation of treatment response and prediction of outcome in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:29-37.
  127. Rovaris M, Bastianello S, Capra R, Comi G, Yousry TA, Filippi M. Correlation between enhancing lesion number and volume on standard and triple dose gadolinium-enhanced brain MRI scans from patients with multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging* 1999;17:985-8.
  128. Acar G, Idiman F, Kirkali G, Ozakbaş S, Oktay G, Cakmakci H, Idiman E. Intrathecal sICAM-1 production in multiple sclerosis--correlation with triple dose Gd-DTPA MRI enhancement and IgG index. *J Neurol.* 2005 Feb;252(2):146-50.
  129. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Comi G, Filippi M. The use of magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: lessons learned from clinical trials. *Mult Scler* 2004;10:341-7.

130. Brex PA, Jenkins R, Fox NC, et al. Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS. *Neurology* 2000;54:1689–91.
131. Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, et al. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:141–7.
132. 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;127:1101–1107.
133. Ceccarelli A, Rocca MA, Pagani E, et al. A voxel-based morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes. *Neuroimage* 2008;42:315–22.
134. Henry RG, Shieh M, Okuda DT, Evangelista A, Gorno-Tempini ML, Pelletier D. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1236–44.
135. Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992;42:527–36.
136. Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 1994;51:874–87.
137. Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002;125:327–37.
138. Fox NC, Jenkins R, Leary SM, et al. Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology* 2000;54:807–812.
139. Giorgio A, Battaglini M, Smith SM, De Stefano N. Brain atrophy assessment in multiple sclerosis: importance and limitations. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18:675–86.
140. Molyneux PD, Kappos L, Polman C, et al. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2000;123(Pt 11):2256–63.

141. Ingle GT, Stevenson VL, Miller DH, et al. Two-year follow-up study of primary and transitional progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8:108–14.
142. Chen JT, Narayanan S, Collins DL, Smith SM, Matthews PM, Arnold DL. Relating neocortical pathology to disability progression in multiple sclerosis using MRI. *Neuroimage* 2004;23: 1168–75.
143. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, et al. Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. *Brain* 2005;128:1454–60.
144. Fisher E, Rudick RA, Simon JH, et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002;59:1412–20.
145. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol* 2008;64:255–65.
146. Edwards S, Gong Q, Liu C et al. Infratentorial atrophy on magnetic resonance imaging and disability in multiple sclerosis. *Brain* 1999;122:291–301.
147. Mathews WB, Compston DAS, Allen IV, Martyn CN 1991 *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone
148. Bonduelle M, Albaranes R Etude statistique de 145 cas de sclerose en plaques. *Semanie Hopitaux* 1962;38: 3762-73
149. McFarling DA, Susac JO Hoquet diabolique: intractable hiccups as a manifestation of multiple sclerosis. *Neurology* 1979;26: 797-801.
150. Calcagno P, Ruoppolo G, Grasso MG, De Vincentiis M, Paolucci S. Dysphagia in multiple sclerosis - prevalence and prognostic factors. *Acta Neurol Scand.* 2002 Jan;105(1):40-3.
151. Charcot JM Leçons sur les Maladies chroniques du système nerveux I: Des scleroses de la moelle épinière *Gazette Hopitaux* 1868;41:405-6,409.
152. Frohman EM, Zhang HZ, Dewey RB, Hawker KS, Racke MK, Frohman TC. Vertigo in MS: utility of postural and particle repositioning maneuvers. *Neurology* 2000;55:1566-8.
153. Ormerod I E, Bronstein A, Rudge P et al. Magnetic resonance imaging in clinically isolated lesions of the brain stem *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1986;49:737-43.
154. Lopez Lucrecia I, Bronstein A M, Gresty A. et al. Clinical and MRI correlates in 27 patients with acquired pendular nystagmus. *Brain* 1996,119: 465-72.

155. Frohman E M, Zhang H, Kramer P D, MRI characteristics of the MLF in MS patients with chronic internuclearophthalmoparesis. *Neurology* 2001;57:762–8
156. Comi G, Filippi M, Martinelli V. Brain stem magnetic resonance imaging and evoked potential studies of symptomatic multiple sclerosis patients. *Eur Neurol.* 1993;33(3):232-7.
157. Filippi M, Campi A, Martinelli M et al. Comparison of triple dose versus standard dose gadolinium-DTPA for detection of MRI enhancing lesions in patients with primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:540-4
158. Filippi M, Mastronardo G, Roccaa M A. Quantitative volumetric analysis of brain magnetic resonance imaging from patients with multiple sclerosis *Journal of the Neurological Sciences* 158 (1998) 148–53.
159. Stockard JJ, Stockard EJ, Sharbrough WF. Detection and localization of occult lesions with brainstem auditory responses. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 761-9.
160. La Mantia L, Milanese C, Corridori F. Brainstem auditory evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis. *Ital J Neurol* 1982; 4: 289-93.
161. Chiappa KH. Pattern-shift visual, brainstem auditory and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1984; 436: 315-27.
162. Fischer C, Blanc A, Mauguiere F. Diagnostic value of brainstem auditory evoked potentials. *Rev Neurology* 1981; 137(4): 229-40.
163. Antonelli AR, Bellotto R, Bertazolli M. Auditory brainstem response test battery for multiple sclerosis patients: Evaluation of test findings and assesment of diagnostic criteria. *Audiology* 1986; 25: 227-38.
164. Barbara S, Giesser MD, Kurtzberg D. Trimodal evoked potentails compared with magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1987;44: 281-4.
165. Baum K, Scheuler W, Hegerl U. Detection of brainstem lesions in multiple sclerosis: Comparison of brainstem auditory evoked potentials with nuclear magnetic resonance imaging. *Acta Neurol Scand* 1988; 77: 283-8.
166. Pakalnis A, Drake ME, Dadmehr N, Weiss K. Evoked potentials and EEG in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 67: 333-6.

167. Orhan A, Aygöl R, Deniz O Ve ark. Multiple Sklerozis'li Olgularda BAEP ve MRI Bulgularının Karşılaştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006;13(1): 13-6.

## **EKLER**

### **Bilgilendirilmiş Onam Formu (Gönüllü Hasta Grubu)**

Multipl skleroz (MS) hastalarında beyin sapı etkilenmesi hastalığın başlangıcında veya hastalık süresi boyunca görülebilmektedir. Çift görme, odaklanma güçlüğü, gözlerde istem dışı hareket, bulantı ve kusma, baş dönmesi, kulak çınlaması veya işitmede azalma beyin sapı etkilenmesini düşündürecek belirti ve bulgulardır.

Klinik olarak beyin sapı etkilenmesini düşündüğümüz MS hastalarında bu durumu gösterecek bir çok tetkik vardır. Bunların başında nöroftalmolojik ve nörootolojik değerlendirme, beyin MRG incelemesi, Beyin sapı uyarılmış potansiyel incelemeleri gelmektedir.

Biz yaklaşık 20 gönüllü hastada sırasıyla nöroftalmolojik ve nörootolojik değerlendirme, Beyin sapı uyarılmış potansiyel incelemesi, beyin MRG incelemesi yaparak, bu incelemelerden hangisinin tanı koymada daha yararlı olduğunu belirleyip, bundan sonra yalnızca hangi tetkiklerin mutlaka yapılması gerektiğini saptamayı amaçlıyoruz. Bu incelemeler çalışma içinde sadece bir kez yapılacak olup araştırmaya katılacağınız süre en fazla 3 gün olacaktır. Bu incelemeler bugün için size tıbbi bir yarar sağlamayacaktır ama elde edilecek veriler ileriki tıbbi tedavilerin planlanmasında size ya da benzer durumdaki hastalara yarar sağlayabilecektir. Bugün için güncel ve geçerli tedaviniz kliniğimiz tarafından sürdürülmektedir.

Size böyle bir çalışmaya gönüllü olarak katılmanız için bir öneri sunuyoruz. Bu incelemeler bu hastalıkta ve başka bir çok durumda bütün dünyada rutin uygulamalar olarak kullanılmaktadır. Pratik olarak herhangi bir yan etkileri yoktur. Bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilecektir. Bu çalışma sırasında yapılacak tetkikler ile ilgili tüm masraflar size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşu ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Hastanın :**

**Adı :**

**Soyadı :**

**Adres :**

**Telefon Numarası:**

**Tarih :**

**İmza :**

**Araştırma Yapan Araştırmacının :**

**Adı :**

**Soyadı :**

**Telefon Numarası :**

**Tarih :**

**İmza :**

**Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş  
Görevlisinin**

**Adı :**

**Soyadı :**

**Görevi:**

**Telefon Numarası :**

**Tarih :**

**İmza :**



## **Bilgilendirilmiş Onam Formu (Sağlıklı Kontrol Grubu)**

Multipl skleroz(MS) hastalarında beyin sapı etkilenmesi hastalığın başlangıcında veya hastalık süresi boyunca görülebilmektedir. Çift görme, odaklanma güçlüğü, gözlerde istem dışı hareket, bulantı ve kusma, baş dönmesi, kulak çınlaması veya işitmede azalma beyin sapı etkilenmesini düşündürecek belirti ve bulgulardır.

Klinik olarak beyin sapı etkilenmesini düşündüğümüz MS hastalarında bu durumu gösterecek bir çok tetkik vardır. Bunların başında nöroftalmolojik ve nörootolojik değerlendirme, beyin MRG incelemesi, Beyin sapı uyarılmış potansiyel incelemeleri gelmektedir.

Biz yaklaşık 20 gönüllü hastada bu tetkikleri yaparak, bu incelemelerden hangisinin tanı koymada daha yararlı olduğunu belirleyip, bundan sonra yalnızca hangi tetkiklerin mutlaka yapılması gerektiğini saptamayı amaçlıyoruz.

Ancak bu hastalıklarda tetkiklerin gerekliliğini ve üstünlüğünü göstermek için sağlıklı kontrollere de gerek vardır. Bu nedenle çalışmaya sizin gibi 15 gönüllü sağlıklı kontrolün alınması amaçlanmıştır. Sizlere yapılacak olan ziyaret bir defa olarak planlanmıştır. Vizite olası bir patolojiyi dışlamak için sırasıyla ayrıntılı nöroftalmolojik ve nörootolojik muayene, beyin sapı uyarılmış potansiyel incelemesi ve beyin MRG yapılacaktır. Veriler hasta gruptan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılarak değerlendirme yapılacaktır. Bu incelemeler çalışma içinde sadece bir kez yapılacak olup araştırmaya katılacağınız süre en fazla 3 gün olacaktır. Bu incelemeler bugün için size tıbbi bir yarar sağlamayacaktır ama elde edilecek veriler ileriki tıbbi tedavilerin planlanmasında Multipl skleroz tanılı hastalara yarar sağlayabilecektir.

Size böyle bir çalışmaya gönüllü olarak katılmanız için bir öneri sunuyoruz. Bu incelemeler bu hastalıkta ve başka birçok durumda bütün dünyada rutin uygulamalar olarak kullanılmaktadır. Pratik olarak herhangi bir yan etkileri yoktur. Bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına

sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilecektir. Bu çalışma sırasında yapılacak tetkikler ile ilgili tüm masraflar size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Hastanın :**

**Adı :**

**Soyadı :**

**Adres :**

**Telefon Numarası:**

**Tarih :**

**İmza :**

**Araştırma Yapan Araştırmacının :**

**Adı :**

**Soyadı :**

**Telefon Numarası :**

**Tarih :**

**İmza :**

**Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş  
Görevlisinin:**

**Adı :**

**Soyadı :**

**Görevi:**

**Telefon Numarası :**

**Tarih :**

**İmza :**