

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

**MULTİPL SKLEROZ (MS) HASTALARINDA  
MOTOR UYARANLARA KARŞI BEYİNDE  
OLUŞAN AKTİVİTE DEĞİŞİKLİKLERİNİN  
FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME (fMRG) İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. TANER ÇELİK**

**UZMANLIK TEZİ**

İZMİR - 2008

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

**MULTİPL SKLEROZ (MS) HASTALARINDA  
MOTOR UYARANLARA KARŞI BEYİNDE  
OLUŞAN AKTİVİTE DEĞİŞİKLİKLERİNİN  
FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEME (fMRG) İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. TANER ÇELİK**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. EMEL ADA**

Bu araştırma Opakim Tıbbi Ürünler San. Tic. A. Ş. tarafından desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında değerli katkıları için tez danışmanım **Sn. Prof. Dr. Emel Ada**' ya, deneyimlerini bizimle paylaşan ve çalışma grubunun oluşturulmasındaki işbirliği için **Sn. Prof. Dr. Egemen İdiman** ve **Sn. Doç. Dr. Serkan Özakbaş**' a, istatistiksel analizde yol gösteren **Sn. Doç. Dr. Hülya Ellidokuz** ve **Sn. Dr. Hatice Giray**' a, çalışmamızı finansal olarak destekleyen **Opakim Tıbbi Ürünler San. Tic. A. Ş.**' ne, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tüm DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, uzun uzmanlık eğitimi boyunca zorluklara karşı beraber göğüs gerdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma ve beraber çalışma fırsatı bulduğum tekniker arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde beni destekleyen annem, babam ve sevgili eşim **Neriman Çelik** 'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**DR. TANER ÇELİK**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	2
KISALTMALAR	4
ÖZET	6
SUMMARY	8
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Multipl skleroz	13
2.1.1 İnsidans ve Epidemiyoloji	13
2.1.2 Etiyoloji ve İmmunopatogenez	14
2.1.3 Patoloji	15
2.1.3 Patofizyoloji	15
2.1.5. Klinik	16
2.1.6. Klinik Tipleri	18
2.1.7. MS' da Laboratuvar Bulguları	20
2.1.8. MS' da Görüntüleme	21
2.1.9. MS Tanı Kriterleri	24
2.1.10. MS' da Tedavi	26
2.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)	26
2.2.1 MRG'de Temel Fizik Prensipleri	26
2.2.2. fMRG Fiziği	30
2.2.2.1. fMRG' nin Fizik Prensipleri	30
2.2.2.2. BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) Kontrastının Anlamı	33
2.2.2.3. BOLD Sinyalinin İşlenmesi	34
2.2.3. fMRG'nin Klinik Kullanımı ve Nöroplastisite	37
2.2.4. MS'da fMRG	38
3. GEREÇ ve YÖNTEM	39
4. BULGULAR	44
4.1. Olgu ve Kontrol Gruplarının Demografik Verileri	44
4.2. fMRG Bulguları	47
4.3. Olgu Örnekleri	54
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	66
8. EKLER	74

## KISALTMA LİSTESİ

MS	Multipl Skleroz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
RRMS	Relapsing-Remitting Multipl Skleroz
KİS	Klinik İzole Sendrom
SSS	Santral Sinir Sistemi
MBP	Miyelin Basic Protein
MHC	Major Histo Kompatibilite
KBB	Kan Beyin Bariyeri
MMPs	Matriks Metalo Proteinazlar
OD	Oligodendrosit
TNF	Tümör Nekroz Faktör
INF	İnterferon
MLF	Medial Longitudinal Fasciculus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FS	Fonksiyonel Sistem
ADEM	Akut Dissemine Ensefalomyelit
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
OKB	Oligoklonal Band
IgG	İmmünglobulin G
VEP	Visual Evoked Potential
BT	Bilgisayarlı Tomografi
SE	Spin Eko
FLAIR	Fluid -Attenuated Inversion Recovery
PD	Proton Dansite
STIR	Short-Time Inversion Recovery
Gd	Gadolinyum
FOV	Field of View
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopisi

NAA	N Asetil Aspartat
MTI	Manyetizasyon Transfer Görüntüleme
ACTH	Adreno Kortikotropik Hormon
H	Hidrojen
MHz	Mega Hertz
RF	Radyofrekans
rCBF	Bölgesel Serebral Kan Akımı
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
EPI	Eko-Planar Görüntüleme
GE	Gradyent Eko
Hb	Hemoglobin
ENR	Early Negative Response
LPR	Late Positive Response
SPM	Statistical Parametric Mapping
IR	Inversion Recovery
TR	Radyofrekans dalgasının tekrarlanma süresi
TE	Eko dinlenme süresi
TI	İnversion zamanı
ROI	Region of interest

## ÖZET

### MULTİPL SKLEROZ (MS) HASTALARINDA MOTOR UYARANLARA KARŞI BEYİNDE OLUŞAN AKTİVİTE DEĞİŞİKLİKLERİNİN FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (fMRG) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Çalışmamızda, Multipl Skleroz (MS) hastalığının iki farklı klinik subtipinde; Relapsing-Remitting MS (RRMS) ve Klinik İzole Sendrom (KİS) hastalarında, basit motor task ile beyinde oluşan fonksiyonel adaptif değişiklikleri fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) yöntemi ile araştırdık. Bu değişikliklerin yaş, hastalık süresi, özürülük (disabilite) derecesi ve tedavi şekline göre değişkenlik gösterip göstermediğini ve normal kontrol grubu ile arasındaki farklılıkları araştırdık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 8 Klinik İzole Sendrom tanılı, 12 Relapsing-Remitting MS tanılı hasta ile benzer yaş ve cinsiyet özellikleri gösteren 10 sağlıklı, toplamda 30 olgu dahil edildi. Her olguya fonksiyonel Manyetik Rezonans görüntülemesi (fMRG) sırasında saniyede 3 defa olmak üzere sağ elinin parmaklarına fleksiyon-ekstansiyon hareketi yaptırıldı. Elde edilen verilere MR cihazına bağlı iş istasyonunda görüntü analizi programı ile istatistiksel parametrik haritalama (statistical parametric mapping: SPM) yapıldı. Z-skoru, standart sapma, korelasyon, -log p-değeri haritaları elde edildi. Her iki serebral hemisfer için simetrik olarak 11 ayrı kortikal bölge seçilerek stimülasyon siklusu süresince gerçekleşen sinyal değişimleri elde edildi.

İstatistiksel analizde, grup ortalamalarının karşılaştırılmasında nonparametrik testler (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U-testi) ve bağımsız grup oranlarının karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Yaş, hastalık süresi ve EDSS skoru ile kortikal aktivite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman Korelasyon Analizi yapıldı.

**Bulgular:** RRMS Grubunda sol presantral ve postsantral girus ile \*sol süperior frontal girusta, KİS Grubunda sol presantral girus, sol ve \*sağ postsantral giruslarda, Kontrol Grubunda ise sol presantral ve postsantral giruslarda yüksek aktiviteler (z-skoru > 5) saptandı. Sağda postsantral girusta ve solda anterior singulat girusta ölçülen Z-skoru değerleri KİS grubunda, RRMS grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı (sırası ile \*p = 0.021 ve \*p = 0.025) olarak yüksek bulundu. RRMS grubunda sol talamusta ölçülen z-skoru değerleri kontrol grubuna göre anlamlı (\*p = 0.022) azalmış olarak bulundu. KİS grubunda ölçülen

kortikal aktivite değerleri, kontrol grubuna göre sağ postsantral girusta (alan 2) yaklaşık 2,5 kat fazla bulundu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Yaş artışı ile RRMS grubunda, sağ ve sol postsantral girusta güçlü korelasyon gösteren (sırası ile  $r = -0.594$ ,  $*p = 0.042$ ,  $r = -0.585$ ,  $*p = 0.046$ ) yaş ile ilişkili kortikal aktivitede azalma tespit edildi. KİS grubunda, solda middle frontal girusta kortikal aktivite artışı ile yaş arasında güçlü korelasyon ( $r = 0.731$ ,  $*p = 0.04$ ) bulundu. Kontrol grubunda, sol talamusta yaş artışı ile kortikal aktivitede azalma tespit edildi ( $r = -0.689$ ,  $*p = 0.028$ ).

RRMS grubunda, sol postsantral girusta immünomodülatör alanlarda, almayanlara göre anlamlı ( $*p = 0.012$ ) artmış aktivasyon bulundu. Sağda posterior singulat girusta immünosupresif tedavi alanlarda, almayanlara göre kortikal aktivasyon anlamlı olarak ( $*p = 0.032$ ) daha düşük iken, hiçbir tedavi almayan hastaların, tedavi alan hastalara göre sağ posterior singulat girustaki aktivite değerleri anlamlı olarak ( $*p = 0.013$ ) yüksek bulundu.

**Sonuç:** Bu alışma, MS hastalarında SSS 'de oluşan hasara karşı normal fonksiyonların en iyi şekilde sürdürülmesini sağlayan adaptif mekanizmaların devreye girdiğini göstermiştir. KİS grubunda ipsilateral postsantral girusta, RRMS grubunda ipsilateral presantral girusta sağlıklı kontrollere göre artmış aktivitenin saptanması hastalığın çok erken evrelerinde bile hasara karşı adaptasyonun başladığını göstermektedir. RRMS hasta grubunda en fazla aktive olan alanlar arasında basit motor harekette görevli olmayan sol superior frontal girusun da yer alması hastalığın ilerleyen dönemlerinde basit motor görevlerin yeni veya daha kompleks olarak algılandığına işaret etmektedir.

RRMS hastalarında, tedavi şekli ile sağ posterior singulat girus aktivitesinde anlamlı değişiklikler tespit etmemize rağmen bu konuda daha tutarlı ve belki de klinik pratikte uygulanırılığı olan sonuçlar elde etmek için çok daha geniş ve iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalardan çıkabilecek sonuçlar, MS hastalığının farklı subtiplerine uygulanan tedavi seçeneklerinin şekillendirilmesinde rol alabileceği gibi, verilen tedavilerin de SSS fonksiyonlarına olan etkilerinin aydınlatılmasına katkı sağlayabilir.



## SUMMARY

### EVALUATION OF THE ACTIVITY CHANGES IN THE BRAIN OCCURRING DURING MOTOR TASKS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS BY USING FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING

**Purpose:** In this study, we aimed to evaluate the functional adaptive changes in the brain occurring during basic motor tasks by using the method of functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) in two different clinical subgroups of the in multiple sclerosis disease such as Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) and Clinical Isolated Syndrome (CIS). We analyzed if such changes vary according to age, disease duration, disability and treatment method and also we studied the differences compared with the control group.

**Material and method:** Our study included 30 cases in total: 8 patients with the diagnosis of CIS, 12 with Relapsing-Remitting MS, 10 healthy subjects at similar age and sex. Each person was performed 3 times in a second the flexion-extension movement with the fingers of their right hand during the dynamic imaging. Statistical parametric mapping (SPM) was carried out on these data obtained by using image analyzing soft ware at work stations connected to the MR device. The mappings of Z-score, standard deviation, correlations, log-p value were obtained. Signal changes occurring during the stimulation periods were obtained by selecting 11 different cortical region "region of interest: ROI" for both cerebral hemispheres.

In the statistical changes, we used non-parametric tests (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U-test) to compare the group averages and personal ki-square was used to compare the independent groups. Spearman Correlation Analysis was made to evaluate the relationship between the age, duration of disease, EDSS score and the cortical activity.

**Results:** High activities (z-score > 5) were detected in left precentral gyrus, left postcentral gyrus and left superior frontal gyrus in RRMS groups as well as in the left precentral gyrus, in left and right postcentral gyri in CIS group; also in left precentral and postcentral gyrus in control group. Z score value measure in right postcentral gyrus and in left anterior cingulate gyrus of the CIS group has been significantly higher compared to the

RRMS group (respectively  $*p = 0.021$  and  $*p = 0.025$ ). Z score values measured in left thalamus has been significantly lower in RRMS group compared to the one in control group ( $*p = 0.022$ ). The cortical activity values measured at right postcentral gyrus in CIS group were found to be approximately 2.5 times higher compared to the control group; however this difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

In RRMS group, cortical activity which showed strong correlation with the age (respectively  $r = -0.594$ ,  $*p = 0.042$ ,  $r = -0.585$ ,  $*p = 0.046$ ) has been detected to decrease in right and left postcentral gyrus according to the age increase of the subjects. In CIS group, increase in cortical activity at left middle frontal gyrus showed strong correlation according to the age ( $r = 0.731$ ,  $*p = 0.04$ ). In control group, decrease in cortical activity at left thalamus has been detected according to the age, which represent a strong correlation with the age increase ( $r = -0.689$ ,  $*p = 0.028$ ).

In RRMS group, the level of activation at left postcentral gyrus of the patients that have been subject to immune modulator treatment has significantly increased compared to those that have not been subject to such treatment ( $*p = 0.012$ ). Cortical activation in right posterior cingulate gyrus of the patients, who have undergone immune suppressive treatment is significantly lower compared to the ones that have not received such treatment ( $*p = 0.032$ ); whereas the activity values at the right posterior cingulate gyrus of the patients who have not been subject to any treatment has found out to be significantly higher compared with those that have been subject to any treatment ( $*p = 0.013$ ).

**Conclusion:** This study showed that adaptive mechanisms consequently interfere in to the process in order to help the patients with MS to sustain at optimum extends their normal functions against the damages in SSS. Increased activity has been found at ipsilateral postcentral gyrus in CIS group and at ipsilateral precentral gyrus in RRMS group compared to the healthy controls. This data in the CIS group has showed us that adaptation against the damage starts even at the early stages of the disease. Among the areas that received the most activity in the RRMS patients group, includes also the left superior frontal gyrus which does not involve in the basic motor movement. These findings point out that the basic motor tasks are comprehended as new or more complex ones due to the damage which has been accumulated during the later stages of the disease.

In RRMS patients, even though we found out significant changes between the type of the treatment and the activity in the right posterior singulate girus, we need more

comprehensive and more organized studies which will help us to reach sound results that may be applied practical clinics. The results that may be obtained from such studies will not only help to form the types of the treatments that will be applied in various subtypes of the MS disease but also can contribute to highlight the effects of such treatments on the SSS functions.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sisteminin en sık rastlanan, inflamatuvar, demyelinizan hastalığıdır (1). MS miyelin kılıflarını ve aksonlarını etkileyen, rekürren multifokal enflamasyon ve demyelinizasyonla karakterize beyaz cevher hastalığıdır. Çoğunlukla serebrumun beyaz maddesi tutulmakla birlikte, gri madde veya nöroaksisin herhangi bir düzeyinde görülebilir. Ayrıca beyin sapı, serebellum, optik sinir ve spinal kord sıklıkla tutulmaktadır (2).

Klinik olarak MS homojen bir hastalık değildir. MS deki klinik bulgular ve hastalığın paternleri oldukça değişkendir ve konvansiyonel MRG ile tespit edilen lezyon sayısı ile klinik tablonun şiddeti arasında çok güçlü bir uyum bulunmamaktadır (3). Klinik ve MRG'deki yapısal bulgular arasındaki bu uyumsuzluk, özellikle hastalığın erken evrelerinde ve MRG ile tespit edilen lezyonların miktarına göre ılımlı klinik ile başvuran, "benign MS" olarak bilinen grupta, daha belirgindir (4,5). Ayrıca son zamanlarda yayınlanan bazı histopatolojik ve nicel MRG çalışmalarında hastalığın çok erken evrelerinde bile ciddi aksonal kayıp ve normal görünümlü beyin dokusunda yaygın bozuklukların varlığı rapor edilmektedir (6,7). Şiddetli doku hasarına rağmen, normal fonksiyonların önemli ölçüde sürdürülebilmesini sağlayan, birden fazla mekanizmanın varlığı tahmin edilmektedir. Bunlar; akut yangısal yanıtın çözülmesi, remiyelinizasyon ve kronik demyelinizasyon gösteren alanlarda sodyum kanallarının dağılımının değişmesi olarak sıralanabilir. Ancak bu mekanizmaların hiçbiri, aksonal kayıp gibi geri dönüşü olmayan olaylara bağlı oluşan işlev kayıplarından sonra meydana gelen klinik iyileşmeyi açıklayamamaktadır (8,9).

Son dekatta yapılan çok sayıdaki PET ve fMRG çalışmaları, insan beynindeki uyum sağlayıcı yeniden yapılanmanın, ciddi boyutlardaki nöral doku hasarının klinik etkilerini nasıl sınırladığını göstermiştir. SSS'nin plastisite olarak adlandırılan bu özelliği, paralel yolların kullanımı, yerel sinaptik reorganizasyonu, bazı alanlarda baskılamanın kalkması gibi birden fazla uyum sağlayıcı mekanizmayı kapsamaktadır (10 -12). MS'de oluşan bu fonksiyonel değişikliklerin özellikleri hala çok iyi bilinmemektedir.

MS hastalarının farklı subgruplarında yapılan fMRG çalışmaları, belirli bir görevin sürdürülmesinde etkili alanların aktivitelerinde oluşan değişiklikleri veya normalde sağlıklı kişilerde aktive olmayan yeni alanların devreye girdiğini göstermektedir. Bu fonksiyonel

değişiklikler beyin hasarının derecesi, lezyon yükü, kortikospinal trakt, spinal kord ve optik sinir gibi spesifik bölgelerin tutulum derecesi ile de uyumlu bulunmasına rağmen günümüzde konvansiyonel MRG ile açıklanamamaktadır. Bu nedenle hastalığın klinik etkilerini azaltmaya yönelik SSS'nin uyum sağlama ve yeniden yapılanma sürecini anlamamızda fMRG çalışmalarının rolü gün geçtikçe artmaya devam edecektir.

Bu çalışmada amacımız, multipl skleroz (MS) hastalığının klinik subtipleri olan relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS) ve klinik izole sendrom (KİS) hastalarında, basit motor görev ile beyinde oluşan aktivite değişikliklerini fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ile saptayarak iki hastalık grubu ve normal kontrol grubu arasında, yaş, hastalık süresi, özürlülük derecesi ve tedavi şekline göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS), etiyolojisi çok iyi bilinmeyen, santral sinir sisteminin en sık rastlanan, inflamatuvar, demyelinizan hastalığıdır. Beyaz cevher inflamasyonu, demyelinizasyon ve gliyal sklerozis ile seyreden kronik inflamatuvar bir süreçtir. MS'de santral sinir sistemi (SSS) 'nin özellikle beyaz maddesindeki sinir liflerinin myelininde harabiyet ve daha sonra aksonal yıkım meydana gelir (13).

Demyelinizasyon oluştuğunda önce impuls iletimi yavaşlar, daha ciddi durumlarda ise iletim bloğu oluşur ve buna bağlı olarak klinik belirtiler ortaya çıkar. MS'de demyelinize plakların yerleşim bölgeleri ile ilişkili olarak nörolojik fonksiyon bozuklukları çeşitlilik göstermekte ve SSS'nde birden fazla ve farklı bölgelerin lezyonuna ait klinik belirtiler görülmektedir (14).

#### 2.1.1.İnsidans ve Epidemiyoloji

Hastalık sıklıkla genç erişkinlerde görülür. Semptomlar hastaların üçte ikisinde 20–40 yaş arasında başlar. En sık görüldüğü yaş 30 civarındadır. MS, beyaz ırkta ve Avrupa kökenlilerde daha sık görülür. En sık görüldüğü ülkeler Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Kanada, Güney Avustralya ve Yeni Zelanda'dır. Bu ülkelerdeki görülme sıklığı 30–80 / 100,000 veya biraz daha fazladır. Buna karşın Asya kökenlilerde ve siyahlarda risk düşüktür. Hastalık kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Oran yaklaşık 2/1 dir (1, 2, 15,16).

MS görülme sıklığının düşük olduğu ülkelere, yüksek olduğu ülkelere göç eden topluluklar üzerinde yapılan bir takım epidemiyolojik çalışmalarda; 14–15 yaşından önce göç edenlerde, göç edilen ülkeye uymakta iken, 14–15 yaşından sonra göç edenlerde ise terk ettikleri ülkeye uymaktadır. Buna neden olan faktörler ya yaşamın erken dönemlerinde etkili olan bir takım çevresel etmenlerdir, ya da uzun kuluçka periyodu olan bazı enfeksiyon (viral) etkenleridir. MS'de ailesel yatkınlık görülmektedir. İkiz çalışmalarında; konkordans monozigot ikizlerde % 25–34, dizigotlarda % 2,4-15'dir (17,18).

## 2.1.2.Etiyoloji ve İmmünopatogenez

Yüz yılı aşkın bir süredir MS nedeni ve klinik tanımı hakkında yoğun araştırmalar yapılmasına rağmen kesin patogenezi halen bilinmemektedir. En fazla kabul gören patogenetik teori, genetik olarak yatkın bireylerin çocukluk çağından itibaren enfektif bir ajan, göç veya aşılama gibi çevresel bir etmenle karşılaşması sonucu öncelikle miyelin proteinleri üzere tüm SSS elemanlarına karşı gelişen otoimmün olayların sonucunda ortaya çıkmasıdır (19). Bir başka görüş ise, SSS'de zaman zaman alevlenmelerle yeni demiyelinizasyonlara yol açan persistan viral enfeksiyon varlığı ya da T hücre aktivitesinin olduğudur (20). MS, predominant olarak T hücre aracılı enflamatuvar bir hastalıktır. İmmün olaylar self ya da nonself antijenin tanınması ve T hücre aktivasyonu ile başlar (21).

MS lezyonlarının histopatolojinde fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon, reaktif astrositoz ve akson kaybı vardır (22- 24).

Enflamasyonda ilk adım, anerjik T hücrelerinin aktivasyonudur. Bu aktivasyon için öne sürülen varsayımlar; moleküler benzerlik, sitokinler ve süperantijenlerdir. Moleküler benzerlik için bakteri ve virüsün proteinleri ile otoantijenler arasında kısa zincir benzerliği gerekir (25–28).

Enflamasyondaki ikinci adım, aktif T hücrelerinin kan beyin bariyerini (KBB) geçip SSS'ye girmesidir. Bu süreçte sırasıyla selektinler, integrinler ve kemokinler rol alırlar (29).

Enflamasyondaki üçüncü adım, SSS de T hücrelerinin reaktivasyonudur. İmmün ateşlemeyi SSS ne giren otoreaktif T hücreleri başlatırken zamanla diğer enflamatuvar hücreler ve aktif glia hücreleri de bu olaya katılır (28).

**DEMİYELİNİZASYON:** Miyelin kılıfına ait hasar antikör aracılı, makrofaj, mikroglia aracılı, TNF Alfa aracılı, sitotoksik T hücre aracılı veya direkt oligodendrosit (OD) zedelenmesi sonucu oluşabilir (30 -33).

**OLİGODENDROSİT (OD) KAYBI:** Apoptotik bir süreçte veya direkt immün aracılı olarak gelişebilir (21)

**REMİYELİNİZASYON:** Yaygın olan düşünce MS'de remiyelinizasyonun inhibisyonu yönündedir. Fakat zamanla demiyelinize plak alanlarında remiyelinizasyon görülebilir (21).

**AKSON KAYBI:** Son dönemlerde yapılan çalışmalarla, birincil enflamatuvar demiyelinizasyon ile beraber SSS mikro çevresindeki değişikliklerin, immün moleküllerin ve

enflamatuar medyatörlerin akson zedelenmesine ve onun klinik yansıması olan işlev kaybına neden olduğu ortaya konulmuştur (22,23,34).

### **2.1.3.Patoloji**

MS'deki temel patoloji, multifokal demiyelinize plakların varlığıdır. Plakların dağılımı homojen değildir. Yaklaşık %50 'si periventriküler yerleşimlidir. Lateral ventrikül köşeleri, periakuaduktal alan ve 4. ventrikül tabanı sıklıkla tutulan bölgelerdir. MS nedeniyle ölen hastaların otopsilerinde, tüm vakalarda optik sinir, beyin sapı ve medulla spinalisin makroskobik olarak tutulduğu gözlenmiştir. Beyaz cevher tutulumuna karşın gri cevher tutulumu sık gözlenmez (35).

Plaklar aktif ve inaktif olarak sınıflandırılır. Aktif dönem ödem ve myelin fragmantasyonu ile karakterizedir. Ödem olmasına rağmen aksonlar sıklıkla korunur. Lezyonlardaki makrofaj aktivasyonu ve myelin proteinlerin fagositozu, devam etmekte olan demiyelinizasyon aktivitesini gösterir. Aktif lezyonlar yoğun bir şekilde makrofajlarca infiltre edilmişlerdir ve bu makrofajlar yoğun myelin debris içerirler. Bazı erken MS plaklarında değişik derecelerde remiyelinizasyon görülebilir(34).

Kronik plak ise keskin sınırlarla ayrılmış hiposelüler bir alandır ve aktif myelin yıkımına ait belirti yoktur. Burada fibriler gliosis belirgindir ve akson yoğunluğu belirgin azalmıştır. Oligodendrositler ileri dercede azalmış veya yoktur. Perivasküler alanlarda değişik derecelerde enflamasyon bulunabilir (34).

### **2.1.4. Patofizyoloji**

Santral sinir sistemi liflerinde parsiyel demiyelinizasyon olduğu zaman saltator (sıçrayıcı) iletim devam eder ancak önemli derecede yavaşlar. Myelin kaybı devam eder ve belirli kritik noktaya ulaştığı zaman sinir impuls iletimi durur. MS in aktif dönemlerinde saptanan körlük, paralizi ve uyuşukluk gibi semptomların temel nedeni iletim bloğudur ve bunların en önemli sebebi demiyelinizasyondur (35).

Son zamanlarda demiyelinizasyon olmaksızın, enflamasyon ve bazı proenflamatuar mediyatörlerin etkisiyle de direkt olarak ileti bloklarının olabileceği gösterilmiştir (36).



MS'deki kalıcı pareteziler, trigeminal nevralji ve Lhermitte fenomeni gibi pozitif semptomlar demiyelinize alandan doğan ektojik impulsların, komşu aksonlar arasında kısa devre yaparak iletilmesiyle açıklanabilir. Relapsing-remitting tip MS'de akut dönemleri takip eden enflamasyonun düzelmesi ve remiyelinizasyonun sağlanması ile iletinin yeniden sağlanması remisyonları açıklar. Hastalık kronikleştikçe nörolojik defisitler kalıcı hal alır. Bu durumdan birkaç mekanizma sorumludur. Bunlardan en önemli olanlar aksonal kayıp, demiyelinize alanlarda kalıcı iletim bloğu ve noronal kayıptır (36).

### 2.1.5. Klinik

Hastalığın iki karakteristik özelliği: relaps ve remisyonlarla seyretmesi ve SSS'de birden fazla lezyona ait klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır. Klinik bulguların yavaş yavaş kaybolması da MS için tipiktir (2,15). Atak, akut veya subakut başlangıçlı, günler haftalar içerisinde en yüksek düzeye ulaşan, sonrasında belirti ve bulgularda değişken derecelerde düzelmenin görüldüğü klinik disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır. Atak için minimum süre, 24 saattir ve iki atak arasında en az bir aylık bir süre olmalıdır (37 -40). Klinik olarak MS homojen bir hastalık değildir, aksine farklı fenotiplere sahiptir ve her hastada farklı seyretmektedir (2,3). Bu çeşitlilik, hastalığın başlangıç yaşında ve şeklinde, progresyonunda, atakların sıklığında, şiddetinde ve kalan sekellerde görülmektedir (15,37,41).

*Motor Semptomlar:* Piramidal yol tutulumuna bağlı olarak monoparezi, hemiparezi ve kuadriparezi veya pleji görülebilir.

*Duysal Semptomlar:* Duyu kaybı, parestezi, dizestezi ve hiperestezi görülebilir. Boynu pasif fleksiyona getirmekle boyundan aşağıya doğru elektriklenme hissi yayılır. Lhermitte belirtisi denilen bu bulgu, MS için karakteristiktir, fakat MS dışında servikal patolojilerde de görülebilir.

*Optik Nörit ve Diğer Görsel Bulgular:* Tüm MS olgularının yaklaşık %25'inde başlangıç bulgusu optik veya retrobulber nörittir. MS olgularında görülen Uhthoff fenomeni, vücut ısısının artmasıyla görme keskinliğinde azalma olmasıdır.

*Beyin Sapı Lezyonuna Ait Bulgular:* Nistagmus, trigeminal nevralji, fasiyal paralizi ve Medial Longitudinal Fasciculus (MLF) tutulumuna bağlı internükleer oftalmopleji en sık

görülen beyin sapı bulgularıdır. Bilateral internükleer oftalmopleji, özellikle gençlerde MS için tipik bulgudur.

*Serebellar Bulgular:* Ataksi, dizartri ve nistagmus gibi bulgular görülür.

*Transvers Miyelit:* MS'de spinal kord bulguları, sıklıkla asimetrik ve inkomplettir. Birkaç saat ve gün içinde ortaya çıkan paraparezi, seviye veren duyu kusuru, bilateral babinski yanıtı ve sfinkter kusurları bulunabilir.

*Mesane, Barsak ve Cinsel İşlev Bozuklukları:* İdrarını yapmaya başlamada zorluk, şiddetli sıkışma hali, sık idrara çıkma ve inkontinans görülebilir. Erkeklerde tüm bu bulgular impotansla birlikte. Her iki cinste de yaklaşık %50 oranında libido kaybı görülmektedir. MS'de kabızlık da sık görülmektedir.

*Paroksizmal Semptomlar:* MS'de 1-2 saniye veya dakika süren, gün boyu tekrarlayabilen nörolojik defisit atakları, sık görülmeyen fakat MS için oldukça tipik kabul edilen bulgulardandır. En sık görülenleri; trigeminal nevralji, hemifasiyal spazm, dizartri, afazi, diplopidir.

*Diğer Belirti ve Bulgular:* MS'de kognitif fonksiyon bozuklukları sık olarak görülmektedir. Hastalar en fazla hafıza, dikkat ve konsantrasyon bozukluğundan yakınır. Yorgunluk (fatigue), MS olgularında en sık görülen semptomlardandır. Depresyon sık görülmektedir (15,37,38,42).

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

MS'de klinik gidiş çok değişkendir ve klinik gidişin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan skala, EDSS'dir (Kurtzke's Expanded Disability Status Scale) (Ek 3). Bu skala ile 8 fonksiyonel sistemdeki (FS) yetersizlik ölçülmektedir. Bunlar pramidal, serebellar, beyin sapı, duyuusal, barsak ve masane, vizuel ve serebral (mental) fonksiyonlardaki bozulmayı kategorize etmek ve MS'le ilgili olabilecek başka bir nörolojik bulguyu karakterize etmek için dizayn edilmiştir EDSS'de '0', normal nörolojik muayeneyi gösterirken, '10' ise, MS'e bağlı ölümü göstermektedir (37,43). Dizabilitede kötüleşmenin kalıcı ve geri dönüşümsüz kabul edilebilmesi için skorda 1,0 veya daha fazla puan artışının en az altı ay boyunca kalıcı olması gerekir. Bu skala, kognitif fonksiyonlar ve üst ekstremiteler dizabilitesini çok iyi değerlendirebilen bir skala değildir (37).

### 2.1.6. Klinik Tipleri

MS, santral sinir sisteminin herhangi bir yerini etkileyebilse de, hastalık genellikle sekiz farklı klinik gidiş gösterir.

1- *Relapsing-Remitting MS*: MS'in klasik formudur ve hastalığın %70'i böyle başlar. 20 'li yaşlarda kısmen veya tamamen düzelen ağır atakla başlar. Sonraki ataklar tahmin edilemeyen aralıklarla oluşur ve her birinde hasar giderek artar.

2- *Primer Progresif MS*: Hastalık, hızla ilerleyen ve arada düzelme göstermeyen bir seyre sahiptir. İlerleme hızı farklılık gösterir. En ağırında birkaç yıl içinde ölüme yol açarken, kronik yavaş seyirli formu, hastalığın benign haline benzer.

3- *Sekonder Progresif MS*: Relapsing-Remitting formu, sıklıkla 30'lu yaşların sonunda sekonder progresif MS'e dönüşür.

4- *Relapslı Progresif MS*: Tamamen düzelme izlenmeyen relapslarla birlikte progresif gidiş gösteren şeklidir.

5- *Benign MS*: Hastaların %20'sinde görülür. İlk semptomlar başladıktan 10 yıl sonra tam iş görebilirliğe sahiptirler. Hastalar silik semptomlarla tüm yaşamlarını sürdürebilirler.

6- *Spinal form*: Hastalarda yalnızca spinal korda ait semptomlar ve bulgular olur. Başlangıçta keskin relaps ve remisyonlar olur. Sonradan sekonder progresif forma dönüşebilir.

7- *Nöromyelitis optika ( Devic Sendromu )*: Optik nöriti takip eden akut transvers miyelit tablosudur.

8- *Marburg Varyantı*: Hastalığın nadir ve malign formudur. Ağır görme kaybı, disartri, disfaji, bilinç kaybı, solunum yetmezliği ile seyreder (15,37,44,45,46).

#### 9- *Klinik İzole Sendromlar*:

SSS'nin tek bir alanını etkileyen bazı sendromlar MS'in ilk atağı olabilir (47,48). İzole optik nörit, inkomplet transvers miyelit ve izole beyinsapı ve serebellar sendromlar bu olaya örnek teşkil ederler ve klinik izole sendromlar (KİS) olarak adlandırılırlar. MS'in ilk atağı ADEM'e benzer şekilde, ancak ensefalopati ve artmış intrakranial basınç bulguları olmadan, multifokal bir sendrom olabilir. Unifokal veya multifokal monofazik sendromlarda hiçbir zaman MS gelişmeyebilir. Beyin MRG ve BOS'un normal olması takip eden yıllarda MS gelişme riskinin düşük olabileceğini gösterirken, anormal bulguların olması % 80-90 risk

ile uyumludur (49). MS varyantlarından olan KİS'ı düşündüren bulgular, uygun yaş (çok genç ve çok yaşlılar dışlanmalı), karakteristik sendromdur. Ayrıca etiolojide rol oynayabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır.

*a. Optik Nörit*

Tipik olarak unilateraldir. Retrobulber ve ağrılıdır. Yakınmalarda kısmi düzelme beklenir. Retinal eksuda veya maküler yıldız yoktur. Disk hemorajileri seyrekir. Optik nöritte MS'e dönüşümü artıran ve azaltan bazı faktörler rol oynar. Klinik izole sendromlu hastalarda (ör: izole optik nörit veya transvers myelit) sonradan MS tanısına götüren ataklar genellikle gelişir. Optik nörit, olguların % 8-33'ünde ilk MS atağı, % 24-41'inde multifokal ilk atağın bir parçasıdır ve tüm MS olgularının % 27-66'sında gelişir. İzole optik nörit sonrası MS gelişme riski % 12-85, zaman içerisinde en az % 75 olarak bildirilmiştir. Optik nörit sonrası MS gelişme riski ilk 2-5 yılda belirgin artarken sonra bu risk azalarak devam eder. Optik nörit sonrası MS gelişme risk faktörleri genç yaş (26-40 yaş), rekürren optik nörit, kadın cinsiyet, minör nörolojik semptom öyküsü, beyin MRG lezyonları ve BOS'da oligoklonal band (OKB) veya intratekal IgG üretimidir. 10 yaşından küçük olma, maküler yıldız/eksudalar, retinal veya disk hemorajileri, ağır disk ödemi varlığı, beyin MRG lezyonlarının yokluğu ve normal BOS ise azalmış risk ile ilişkili bulgulardır (50,51). Optik nöritin MS'e dönüşümünü artıran ve azaltan faktörler tablo-1'de sunulmuştur (52).

**Tablo 1:** Optik nöritin MS'e dönüşümünü artıran ve azaltan faktörler.

<b>Riski artıran faktörler</b>	<b>Riski azaltan faktörler</b>
Genç erişkin(26- 40)	Yaş < 10
Venöz kıliflanma	Maküler yıldız/eksuda
Rekürren optik nörit	Retinal veya diskde kanama
Kadın cinsiyet	Ciddi disk ödemi
Minor nörolojik semptomların varlığı	Serebral MRG'de lezyon yok
Serebral MRG'de lezyonlar	BOS normal
BOS'da OKB veya IgG üretimi	

### *b. Transvers miyelit / miyelopati*

Hastalar parsiyel duysal egemen duysal ve motor bulgularla doktora başvururlar. Lhermitte belirtisi, yanı sıra barsak ve mesane disfonksiyonu, “band-benzeri” abdominal veya göğüsde basınç hissi ve akut distoniler görülür. Akut transvers myelit de, MS’in ilk atağı olarak (myelopatik MS) veya izole bir klinik tablo olarak gelişebilir. Komplet transvers miyelit MS için düşük risk (% 2-8) oluştururken, inkomplet transvers miyelit daha yüksek bir risk (% 72-80) taşır. Beyin MRG’de anormal bulgular (% 59-93), anormal BOS (% 78) veya anormal uyarılmış potansiyeller (% 30) gelecek yıllarda MS gelişmesi için risk faktörleridir. Simetrik motor ve duysal bulgular, MRG’de spinal korda ödem veya çok seviyede kontrast tutan lezyonların varlığı ise MS gelişimi açısından düşük risk oluşturan faktörlerdir (49).

### *c. İzole beyin sapı sendromları*

Okülomotor sendromlar (internükleer oftalmoparezi, nistagmus), hemihipoestezi, çaprazlaşmış duysal sendromlar, hemiparezi, trigeminal nevralji, hemifasyal spazm görülebilir (49).

### *d. İzole serebellar sendromlar*

Serebellar tremor, akut ataksik sendrom görülebilir. Ayrıca paroksizmal tonik sendromlar; paroksizmal tonik spazmlar, paroksizmal dizatri/ataksi de görülebilir (49).

## **2.1.7. MS’da Laboratuvar Bulguları**

### *BOS Bulguları*

BOS bulguları tek başına tanı koydurucu değildir, ancak görüntüleme bulguları yetersiz veya klinik atipik olduğunda tanıyı desteklemektedir. MS’de BOS genellikle normaldir. Nadiren, başta T lenfosit olmak üzere mm<sup>3</sup> de 50’den az hücre bulunabilir (15,37,40).

MS’de en önemli BOS bulgusu, immünoglobülin sentezindeki artıştır. Diğer immünglobülin tiplerinde de artış olmakla birlikte, en fazla IgG konsantrasyonu artış gösterir. BOS IgG üretim anormalliği, IgG indeksi ile gösterilebilir:

IgG indeksinin 0.7’den daha büyük olması MS şüphesi oluşturmaktadır. MS tanısı almış olan hastaların %90’ından fazlasında indeks artışı görülmektedir (15, 37, 39).

BOS IgG / Serum IgG  
IgG indeksi: -----  
BOS albümin / Serum albümin

*Elektroforez:* BOS'da IgG fraksiyonunda oligoklonal bandların varlığını saptamak için kullanılır. BOS'da oligoklonal IgG bandı MS hastalarının %85-95'de görülen spesifik bir bulgudur, ancak MS dışındaki bazı patolojilerde de rastlanabilir: SSS enfeksiyonları, viral hastalıklar ve otoimmün nöropati gibi (15,35,36,37).

#### *Uyarılma Potansiyelleri*

Patolojilerin yerini tespit etmede ve duyu hızının ölçümünde yararlıdır. Klinik olarak sessiz lezyonların ortaya konmasında büyük katkıları vardır, ancak MS tanısında MRG'nin daha sensitif olması ve daha fazla anatomik bilgiler vermesi nedeniyle uyarılma potansiyellerinin kullanımı çok azalmıştır (15,37).

Görsel Uyarılma Potansiyeli (Visual Evoked Potential, VEP): Optik sinir, kiazma ve traktustaki plakları belirlemede çok duyarlıdır. Hastalığı kesin olanların %90'ından fazlasında görsel uyarılmış potansiyeller anormal oranda gecikme gösterir. 30-40 msn gibi büyük gecikmeler, diğer nörolojik hastalıklarda nadiren görülür. Bu hastaların çoğunda hiçbir görsel semptom yoktur (45).

MS'li hastaların %70'inde işitsel uyarılmış potansiyellerde ve %60'ında somatosensoriyal potansiyellerde gecikme saptanır ve bu gecikmelerde, ilgili hastaların bir kısmında hiçbir klinik semptom yoktur (45).

#### **2.1.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Bulguları**

MR, MS için ilk kez 1981 yılında kullanılmıştır ve günümüzde hastalığın tanısında ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. MR ile erken dönemde tanı konan hasta sayısı artmıştır. MS tanısı kesinleşmiş olan hastaların %90'ında MRG'de anormal bulgular görülmektedir (15,37,42,54). MS için tipik MRG bulguları varlığında spesifitesi %90-95 gibi oldukça yüksektir (55). MRG bulgularının olmaması, MS tanısını kesin olarak ekarte ettirmez. MRG, tedavinin izlenmesinde en güvenilir parametrelerden biridir. MRG de belirlenen hastalık aktivitesi, klinik aktivitenin 5-10 katıdır (37,44).

MRG'de çoğu plak T1 ağırlıklı görüntülemelerde izo-hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise hiperintensdir (18,40). MS lezyonları, yuvarlak veya oval olma eğilimindedirler ve büyüklükleri genellikle bir kaç mm ile bir kaç cm arasında değişmektedir (40,44).

Hem akut, hem kronik MS lezyonları, diğer beyin patolojilerinde olduğu gibi T2 ağırlıklı SE görüntülerde parlar. T2 ağırlıklı SE sekansı lezyonların T2 zamanı normalden daha uzun olduğundan dolayı en duyarlı sekanstır. Ancak bu sekanda periventriküler ve ya subkortikal parlak lezyonları BOS'un yüksek sinyal intensitesinden ayırmak zor olabilir. Eğer BOS sinyali baskılanırsa daha iyi bir lezyon-BOS kontrastı elde edilir. Bunun için proton dansite (PD) veya Fluid -Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sekansları kullanılır. FLAIR sekansı BOS' dan gelen sinyalleri baskılayarak, beyaz cevher lezyonlarını daha iyi tesbit etmektedir. Özellikle serebral hemisferlerin periferinde, bazal sisternalar lokalizasyonunda, beyin sapında, gri -beyaz cevher birleşim yerinde ve periventriküler alanlardaki, özellikle korpus kallozumun alt sınırında BOS pulsasyonuna maruz kalan, tanımlaması zor lezyonları tesbit etmede faydalıdır. Bu alanlar BOS artefaktına ve gri- beyaz cevher arasındaki parsiyel volüm etkisine bağlı olarak, T2 SE sekanda tanısal problem oluşturan alanlardır (56,57). Short-Time Inversion Recovery ( STIR) sekansı, hareket artefaktlarını azaltan ve yağ doku sinyalini baskılayan bir sekanstır. Bu sekanda optik sinir lezyonlarının daha başarılı gösterilebileceği belirtilmektedir (58). T2 ağırlıklı parasagittal kesitlerde, korpus kallozumdaki lezyonlar özellikle tanı koydurucudur. Yeni başlayan lezyonların Gd ile kontrastlanması karakteristiktir. Ortalama 4 hafta sonra bu kontrastlanma azalmaya başlar. Ardısıra yapılan MR incelemelerinde klinik bulgulara göre daha fazla sayıda yeni lezyonlar sayılabilir. MS tanısı almış hastaların %95'inde MR anormallikleri görülür. Ancak anormal MR bulguları klinik bulgular olmadığı sürece tek başına MS tanısı için yeterli değildir (59).

MS olgularının %85'den fazlasında periventriküler, lateral ventrikül uzun aksına dik, ovoid yapıda ve çapı 0,5-3 cm arasında değişen lezyonlar görülür. Periventriküler lezyon yükü ile kognitif fonksiyon bozuklukları arasında yakın ilişki vardır (15,37).

İkinci sıklıktaki yerleşim alanı korpus kallozumdur. Klinik olarak kesin MS tanısı alan olguların %50-90'ında bu yerleşim görülür. Plaklar sentrum semiovale, beyinsapı ve serebellumda da yerleşim gösterebilirler (15,37). İlerlemiş olgularda, T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens olarak görünen, kara delik (black hole) denen lezyonlar

görülebilmektedir. Bunlar, belirgin nörolojik hasarı ve klinik progresyonu gösterir. Ayrıca kronik olgularda kortikal atrofi görülebilmektedir (15,42,44).

MS lezyonlarının akut dönemde kontrast tutmasının nedeni kan beyin bariyerinin bozulmasıdır. Bunu vazojenik ödem ve demiyelinizasyon izler. Kan beyin bariyerinin düzelmesi için yaklaşık olarak 8 hafta gerekmektedir. Daha sonra 4-8 hafta içinde ödem çözülür, astrositik proliferasyon gelişir. Lezyonların kontrast tutması 6-12 hafta içinde giderek azalarak kaybolur MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması bu lezyonların daha çok MS ile uyumlu olduğunun bir göstergesidir (60).

MS spinal kord da dahil olmak üzere tüm SSS'ni etkiler. MR ile spinal kord plakları sıklıkla görülmeye başlanmıştır. Bazı araştırma serilerinde spinal kord plakları MR ile %40-75 oranında saptanmaktadır. Spinal kord MS plaklarının en yaygın görünümü Proton dansite veya T2 ağırlıklı görüntülerde, artmış sinyal intensitesinde, inen beyaz cevher traktları boyunca uzanan, ekzantrik yerleşimli alanlar şeklinde görülür. Çoğunlukla spinal kord normal boyuttadır, fakat bazı vakalarda aktif plaklarla birlikte artan derecede bir şişme mevcuttur. Şişme belirgin olduğunda ve özellikle lezyon içinde kontrast tutulumu varsa, bu görünüm spinal kord tümörüne benzeyebilir. Spinal kord görüntüleri genellikle sagittal olarak elde edilir. Aksiyel ve koronal görüntüler muhtemel ve kesin bölgeler üzerinde lezyonu daha iyi karakterize etmek için kullanılır. Kontrastsız T1 ağırlıklı görüntüler spinal kord morfolojisini göstermek için her zaman alınmalıdır ve postkontrast T1 ağırlıklı görüntülerde, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerdeki anormalliği daha iyi karakterize etmek ve/veya açıklanamayan myelopati sebebinin ortaya çıkarmak içindir. Spinal kord MR'i, klinik olarak spinal kord lezyonunun lokalizasyonu belirtilirse daha küçük FOV (Field of View) kullanılarak, yüksek rezolüsyonda görüntü elde edilmesiyle daha sensitif hale gelir. Büyük FOV kullanıldığında rezolüsyon kaybından dolayı küçük lezyonları göstermek zorlaşır (61).

MRG bulguları ile hastaların özürüllük durumu ve hastalığın klinik gidişi arasında zayıf bir ilişki vardır. Ancak T1 ağırlıklı görüntülerdeki kara deliklerin veya serebral ve spinal atrofinin ölçülebildiği, klinik ile daha korele yeni teknikler araştırılmaktadır (15,60).

Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS), MS tanısında giderek kullanımı artan bir tekniktir. MS plaklarındaki metabolik değişiklikleri göstermektedir ve MS prognozunu belirlemede önemi vardır. Akut ve kronik MS lezyonlarında NAA piki azalır (60,62,63).

MS'de Magnetization Transfer Görüntüleme (MTG), Difüzyon MRG ve fonksiyonel MRG ile çalışmalar yapılmaktadır. Bu yeni MRG teknikleri ile ödem, membran hasarı,



demiyelinizasyon, gliozis, hücrel infiltrasyon ve aksonal kayıp gibi MS’de görülen temel patolojik değişiklikler daha iyi görülebilmektedir (42,60,62).

### **2.1.9. MS Tanı Kriterleri**

MS ihtimalini değerlendirmek için bir dizi kliniğe dayalı teşhis kriterleri geliştirilmiştir. Bu gün daha çok Mc Donald ve ark.’nın tanı kriterleri (Tablo 2) kullanılmaktadır (40).

#### *MS’de MR Tanı Kriterleri ( Barkoff, Tintore)*

Aşağıdaki dört ana özellikten en az üç tanesinin birlikte bulunması gerekir.

- 1- Gadolinum (Gd) tutan bir lezyon veya Gd tutan lezyon yoksa, 9 tane T2 hiperintens lezyon.
- 2- En az bir tane infratentorial lezyon.
- 3- En az bir tane juksta-kortikal lezyon.
- 4- En az üç tane periventriküler lezyon.

Not: Bir omurilik lezyonu bir beyin lezyonu ile yer değiştirebilir (40).

#### *MS’de MR Takip Kriterleri*

- 1- İlk MR, olayın başlangıcından üç ay veya daha sonra çekilmiş ve Gd tutan lezyon var ise, orijinal klinik tabloyu yansıtma yeterlidir. Eğer kontrast tutan lezyon yok ise, 3 ay sonra MR tekrarlanır. T2 lezyonu veya Gd tutan lezyon var ise tanı için kriter yeterlidir.
- 2- Eğer ilk MR, klinik tablonun başından itibaren, 3 ay veya daha kısa bir sürede yapılmış ise, ikinci MR 3 ay sonra veya daha sonra tekrarlanır. Yeni Gd tutan lezyon var ise yeterlidir. Ancak kontrast tutan lezyon görülmez ise, yine 3 ay sonra çekilen MR’da yeni T2 lezyon veya kontrast tutan lezyon var ise tanı için yeterlidir (40).

**Tablo 2:** Mc Donald ve ark.'nın MS tanı kriterleri.

<b>Klinik atak</b>	<b>Objektif lezyon</b>	<b>MS tanısı için gerekli ilave bilgiler</b>
2 veya daha fazla	2 veya daha fazla	İlave test gerekmiyor (*)
2 veya daha fazla	1	MR bulguları (**) veya iki veya daha fazla MR bulgusu ile birlikte pozitif BOS bulgulan (***) veya farklı tarafı tutan klinik atağı bekle
1 atak	2 veya daha fazla	MR takipleri (****) veya ikinci klinik atak
1 atak (Monosemptomatik; Klinik İzole Sendromlar)	1	MR bulguları veya İki veya daha fazla MR bulgusu ile birlikte pozitif BOS bulgulan ve MR takipleri veya ikinci klinik atak
0 Başlangıçtan itibaren progresyon	1	Pozitif BOS ve MR bulguları; 1- Beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu veya 2- Omirilikte 2 veya daha fazla lezyon veya 3- Beyinde 4-8 lezyon + omirilikte 1 lezyon veya 4- Anormal VEP (*****) bulgusu ile birlikte 4-8 beyin lezyonu veya beyinde 4'den az lezyon + omirilikte 1 lezyon ve MR kontrolü veya 1 yıl sürekli progresyon

\*İlave test gerekmiyor ancak BOS bulguları negatif ise dikkatli olunmalı, başka tanılar da göz önünde bulundurulmalı.

\*\*MR tanı kriterlerine bakınız.

\*\*\*Pozitif BOS: oligoklonal band, artmış İg G indeksi.

\*\*\*\*MR takip kriterlerine bakınız.

\*\*\*\*\*Visuel Evoked Potentials ( Görsel Uyarılmış Potansiyeller): Dalga formu iyi ancak uzama mevcut.

### 2.1.10. Multipl Skleroz'da Tedavi

Multipl skleroz, multidisipliner olarak tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Bu disiplin içerisinde nörolog, psikiyatrist, fizyoterapist, hemşire ve sosyal hizmet uzmanı yer almalıdır.

#### 1) *Semptomatik Tedavi*

MS' da spastisite, tremor, yorgunluk, paroksizmal semptomlar, mesane-barsak fonksiyon bzk. ve depresyon gibi sık görülen klinik bulgulara yönelik tedaviyi kapsamaktadır. Ayrıca MS' da fizik tedavi programlarının ayrı bir önemi vardır (64).

#### 2) *Akut Atak Tedavisi*

Akut atak döneminde yatak istirahati önerilir. Hastalık aktivitesini arttıran stres faktörlerinden olabildiğince uzak durması sağlanır. Bu dönemde uygulanan ve son yıllarda oldukça benimsenen, İV pulse steroid tedavisidir (15, 64).

#### 3) *İmmünomodülatör Tedavi*

Supresör hücreleri indüklemek ve hastalık aktivitesini arttıran pro-inflamatuar sitokinleri baskılamak şeklinde immünomodülasyonla yeni tedavi seçenekleri oluşturulmuştur.

Bu amaçla *İnterferon (IFN)*, *Copaxone* ve *intra venöz immünoglobulin (İVİG)* gibi ilaçlar kullanılmaktadır. RR-MS tedavisinde IFN $\beta$  tercih edilmektedir (64).

#### 4) *İmmünosupresif tedavi:*

Bu amaçla *Azathioprine*, *Methotrexate*, *Cyclophosphamide*, *Cyclosporin A*, *Mitoxantrone* ve *Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine)* gibi ilaçlar kullanılmaktadır (64).

## 2.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)

### 2.2.1. MRG'de Temel Fizik Prensipler

Manyetik Rezonans Görüntüleme manyetik bir alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanmaktadır. MRG'nin yumuşak doku kontrast çözümü gücü en yüksek

radyolojik yöntem olması nedeni ile başta SSS'i olmak üzere vücuttaki tüm yumuşak dokuların görüntülenmesinde kullanılmaktadır (65).

Atom çekirdeğinin temel yapısını oluşturan proton ve nötronlar kendi eksenini etrafına devamlı bir dönüş hareketi (spin hareketi) yaparlar. Bu hareket sayesinde nükleonların çevresinde doğal bir manyetik alan oluşur. Çekirdekdeki nükleonlar çift sayıda olduklarında birbirlerinin dönüş hareketini ortadan kaldıracak şekilde dizilim gösterdiklerinden doğal manyetizasyonları yoktur. Bir atomun doğal manyetizasyon yada manyetik dipol hareketi nedeni olabilmesi için tek sayıda proton ve tek sayıda nötron içermesi gerekmektedir. MRG'de hidrojen (H) atomlarının diğer adıyla protonların fiziksel özelliklerinden yararlanır (65). Tüm proton ve nötronların "spin" adı verilen açısal momentumu vardır. Hidrojen atomunun çekirdeğini oluşturan proton da bu özelliğe sahiptir. Spinle ilişkili diğer bir özellik de manyetik dipol momentumudur. Yani H atomu manyetik alanın içinde küçük bir mıknatıs gibi davranır. Ana manyetik alan doğrultusunda hizaya girip adeta bir topaç gibi dönmeye başlar ve etrafında bir manyetik alan yaratır. Eksternal manyetik alan uygulanınca protonlar paralel dizilim yanı sıra anti paralel dizilim de gösterirler. Paralel dizilen protonların manyetik kuvvetler toplamı anti paralel dizilim gösteren protonların manyetik kuvvetleri toplamından çıkarılır. Böylece net manyetik kuvvet hesaplanır. Protonların yaptığı ikinci hareket türü ise salınım hareketidir. Salınım hareketi bir dış manyetik alan eksenini etrafında yapılan dönme hareketidir (65,66).

Rezonans bir frekansta titreşen ya da salınım gösteren bir sisteme enerji aktarımıdır.

Larmor formülü olarak da bilinen bu kural protonların salınım frekanslarının manyetik alan şiddeti ile orantılı olduğu ilkesidir;

$$\text{LARMOR FORMÜLÜ: } \omega \bullet = \gamma \cdot \beta \bullet$$

$\omega \bullet$  : frekans (MHz)

$\gamma$  : girometrik oran (Hertz/gauss)

$\beta \bullet$  : dış manyetik alan gücü (1 T = 10000 gauss)

Bir protona enerji aktarmak istersek aynı frekansta bir dalga uygulamamız gerekmektedir. Vektörel olarak görmek istersek,  $\beta_0$  = ana manyetik alan vektörünü

(magnetomun içinde oluşan manyetik alan) ; Mo'da  $\beta_0$  hizasında dönmekte olan protonların oluşturduğu manyetik alanı simgeler (65).

Protonların manyetik alan içindeki dönme hızlarına Larmor frekansı adı veriliyor ve formülden de anlaşılacağı gibi bu hız manyetik alana doğru orantılı 1.5 Tesla (dünyanın çekim gücünün yaklaşık 30 bin katı) kuvvetindeki bir magnetomda H atomlarının Larmor frekansı 63.8 MHz'tir. Fakat bu dönme hareketi henüz sinyal elde etmek için yeterli değildir. Sinyal elde etmek için Mo'mn değişmesi gerekir. İşte bu amaçla (RF) radyofrekans dalgalarından yararlanır. H atomlarının Larmor frekansını içeren RF dalgaları gönderildiğinde H atomları bu enerjiyi emer (rezonans emilimi) ve spinlerin ekseni değişir (66).

Relaksasyon, aktarılan enerjinin sonlandırılması ile dokudaki protonların eski enerji seviyesine dönmesi bir başka deyişle gevşemesi ve bu sırada enerji açığa çıkarmasıdır. Açığa çıkarılan bu enerji algılanarak görüntü oluşmasında kullanılmaktadır. Protonlar  $\beta_0$  doğrultusunda dikey planda hizaya girerek üzerlerinden bir RF dalgası gönderildiğinde tümü Mo 90 derece yana yatarlar. Bu vaziyete manyetizasyon sadece yatay planda mevcuttur. Buna M1 denir. RF dalgasını kestiğimizde M1 tekrar eski konumuna gelecektir, yani protonlar RF dalgasından emdikleri enerjiyi geri verir. Biz ise bunu voltaj değişimi olarak kayıt ediyoruz. MRG sinyali bu şekilde oluşur (66).

İki tür relaksasyon vardır:

*T1 Relaksasyon:* Dışarıdan verilen radyo frekans dalgası sonlandırıldığında protonlar yeniden başlangıç konumlarına dönerler. Bu hareket "longitudinal relaksasyon" ya da "T1 relaksasyon" olarak bilinir. Bu hareket dışarıdan algılanabilir ve dönüş süresi de ölçülebilmektedir. Bu ölçüm ile T1 süresi elde edilir. Dokuların başlangıçtaki longitudinal kuvvetlerinin % 63'ünü kazanmaları için geçen süreye o dokunun "T1 relaksasyon süresi" denir. Bu sürelerin ölçülmesi ile dokular arasındaki T1 farklılıkları oluşur (65).

*T2 Relaksasyon:* Sisteme verilen enerji sonlandırıldığında transvers relaksasyon (T2 relaksasyon) diye adlandırılan başka bir enerji değişimi de oluşur. Transvers relaksasyon oluşan transvers manyetizasyonun kaybıdır. T2 relaksasyon, T1 relaksasyondan daha hızlı olur ve T2 relaksasyon süreleri cihazın manyetik alan gücünden bağımsız kabul edilir. Dokuların transvers manyetizasyonunun % 63'ünün kaybolduğu süre o dokuya özgü T2 relaksasyon süresidir (65).

*MRG'de Manyetik Hassasiyet (Susceptibility):* Bir maddenin eksternal manyetik alan içerisinde manyetize hale gelebilme yeteneğidir.

- Diamanyetik maddeler; az veya negatif manyetik hassasiyet gösterirler ve MR kontrast ajanı olarak kullanılamazlar.
- Paramanyetik maddeler; T1 ve T2'de kısalmaya neden olarak net pozitif manyetik hassasiyete sahiptirler. Pozitif T1 relaksasyon kontrast maddeleri olarak kullanılırlar.
- Ferromanyetik maddeler; eksternal manyetik alan dışında da manyetizasyonları devam eder. Dokuda sinyalin defaze olmasına neden olurlar ve sinyal kaybı oluştururlar.
- Superparamanyetik maddeler; dış manyetik alana çok fazla hassasiyetleri nedeniyle dokuda sinyalin defaze olmasına neden olurlar ve sinyal kaybı oluştururlar (65).

*Görüntü Oluşumu:*

MRG'de dokuların farklı relaksasyon süreleri göstermeleri görüntüleme için yeterli temeli sağlamaktadır. Görüntü oluşumu sürecindeki diğer temel özellikler aşağıda aktarılmıştır:

*Sinyal toplama ve koiller (sargılar):* Manyetik alandaki dokular arasında relaksasyon sürelerinde farklılıkların görüntüleme için algılanması gerekmektedir. Bu süreçlerde manyetik alandaki değişiklikler bir elektriksel akım oluşturur. Bu akımlar bir anten ile kaydedilir. Koiller bu amaçla tasarlanmış anten görevi gören yapılardır (66).

*Kesit belirleme, sinyal kodlama ve gradientler:* Manyetik alan içerisindeki bir dokudaki protonlar, bulunduğu sistemin Tesla gücü ile orantılı bir salınım frekansı gösterecek, dolayısı ile verilen bir radyo dalgası tüm protonları etkileyecektir. Yani sinyaller istenen kesitten değil vücudun tamamından kaydedilecektir. Bu amaçla cihazın çevresinde yerleştirilen x,y,z ekseninde istenen kesitte etki edecek biçimde yerleştirilmiş gradiyentler kullanılır. Bu gradiyentler küçük manyetik alan farklılıkları oluşturacak şekilde düzenlenmişlerdir. Böylece alınacak kesit dışındaki tüm protonlara ana manyetik alana ek olarak ya da azaltılarak manyetik alan uygulanır. Bu durumda alınacak kesit dışındaki tüm protonlar farklı manyetik alana maruz kalacağı için farklı salınım gösterecektir. Böylece verilen radyo dalgaları kesit dışındaki protonlar ile aynı frekansta olmadığı için

etkileşemeyecektir. Sadece planlanan kesitten sinyal gelecektir. Her anatomik noktadan gelen sinyaller (görüntüdeki piksel) faz ve frekansı bakımından diğerlerinden farklı özelliklere sahip olmuştur. Bu sinyallerin deşifresi Fourier dönüşüm ile yapılır (66).

*K-alanı* gelen sinyallerin toplandığı, saklandığı, işlendiği sanal bir ortamdır. Kodlanmış sinyaller K-alanında düşük frekanslılar merkezde, yüksek frekanslılar periferde olacak şekilde yerleştirilir. Merkezde yer alan sinyaller görüntü kontrast ve sinyal şiddetinden, periferdeki yüksek sinyalli frekanslar ise uzaysal rezolüsyondan sorumludur (66).

### **2.2.2. fMRG Fiziği**

Beynin işleyişi ve bu işleyişin haritalanması sinirbilimin temel konularından birini oluşturmaktadır. Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beynin anatomisinin yüksek uzaysal çözünürlükle görüntülenmesini sağlar. Son zamanlarda MRG'nin hızının artması zamansal çözünürlüğün de artmasını (birkaç saniye) sağlamış, bu da beynin haritalanması sağlayan Fonksiyonel MRG (fMRG) olarak adlandırılan bu yöntemin gelişmesine yardımcı olmuştur. Nöral aktivasyon sonucu oluşan metabolik ve hemodinamik olaylar sonucu oluşan deoksihemoglobin (Deoksi-Hb) ve / veya perfüzyon değişikliklerinin MR sinyalinin azalmasına neden olması üzerine yapılandırılmıştır. Bu sinyaller ile nöral aktivasyon arasında dolaylı bir uzaysal (spatial) ve zamansal (temporal) ilişki bulunmaktadır. İki binli yıllarda tekniğin temel prensiplerine, aktivasyon paradigmalarına, sinyallerin elde edilmesi ve analizine yönelik donanım ve yazılımın gelişmesi, fMRG tekniğini deneysel bir yöntem olmaktan çıkararak, klinik kullanım alanına girmesini sağlamıştır. Başlangıçta normal deneklerde görme, dil, motor, bellek, duygulanım ve ağrı gibi konular üzerinde yapılan çalışmalar, daha sonraki dönemde inme, amputasyon, epilepsi ve multipl skleroz gibi nörolojik bozukluklarla şizofreni, dikkat eksikliği ve hiperaktivite gibi psikiyatrik bozuklukları kapsayacak şekilde artış göstermiştir. fMRG, beynin cerrahi öncesi değerlendirilmesinde de kullanım alanı bulmuştur (67).

#### **2.2.2.1 fMRG'nin Fizik Prensipleri**

Kortikal nöral aktivasyon, bölgesel serebral kan akımında (rCBF) artışa yol açarak kapiller ve venöz kan oksijenasyonunu arttırmaktadır. fMRG, kan oksijenasyonunda

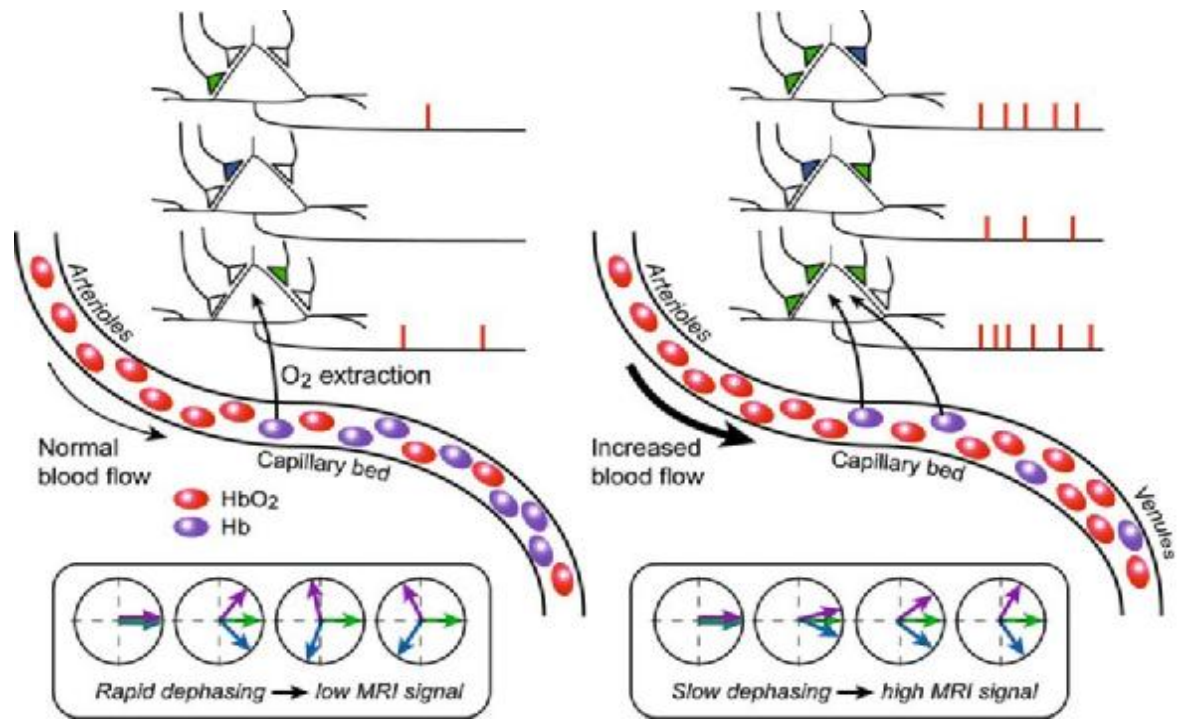
meydana gelen bu değişikliği saptamakta ve nöral aktivasyonu dolaylı olarak ortaya çıkartmaktadır. fMRG ile beyin hassas teknikler kullanılarak görüntülenmekte ve aktivasyon gösteren bölgeler parlayan alanlar şeklinde ortaya konmaktadır. Yukarıda belirtilen yöntem kan oksijen seviyesi bağımlı (blood oxygen level dependent-BOLD) kontrast yöntemi olarak bilinmektedir. Bu yöntem, MRG'deki sinyal şiddetinin, kan damarlarındaki hemoglobinin (Hb) oksijenasyonuna bağlı olarak değişmesine dayanmaktadır. Oksi-Hb diamanyetik özellik taşımakta ve protonların sinyal şiddetini etkilememektedir. Deoksi-Hb ise paramanyetik özellik taşımakta ve protonların T2 relaksasyon zamanını kısaltmaktadır. Bu özelliği nedeni ile bu molekül fMRG'de sinyal kaynağı olarak kullanılır ve endojen kontrast ajan olarak adlandırılmaktadır. Beynin aktivasyonu sonrası rCBF (bölgesel serebral kan akımı) nöronal ateşleme bölgelerinin etrafında artarken oksijen tüketimi aynı ölçüde artmamakta, bu tutarsızlık aktive bölgenin kapillerlerinde ve venöz yapılarında oksii-HB konsantrasyonunun artmasına yol açmaktadır. Sonuçta, aktive beyin alanlarındaki MR sinyali deoksi-Hb'nin göreceli düşüşü nedeniyle MR sinyalinde artış görülmektedir (Şekil 1). Bu sinyal eko-planar görüntüleme (EPI) ve hızlı gradiyent eko (GE) gibi T2 değişikliklerine hassas hızlı puls sekansları ile ölçülmektedir. fMRG'de en çok kullanılan GE sinyali ile eko-planar görüntüleme (EPI) yöntemidir (67,70).

*Gradyent Eko görüntüleme*; 180° rephasing puls yoktur ve sadece bir RF pulsu kullanılır. Flip açısı (FA) ve TE değerleri görüntülerin T1, T2 ve proton ağırlığını belirler. GE'de transvers relaksasyon manyetik alan inhomojenitelerinden etkilendiğinden relaksasyon zamanı daima T2'den kısadır ve bu değer T2\* olarak ifade edilir. T2'deki faz dağılması fenomenini kontrol etmek için, RF dalgasını keser kesmez ana manyetik alan içinde çok hafif bir manyetik gradiyent oluşturulur (Bo' nun %1'i kadar). Protonlar bu gradiyent içerisinde konumlarına göre farklı hızlarda dönmektedirler. Düşük gradiyent bölgesindekiler yavaşlamakta, yüksek gradiyent bölgesindekiler hızlanmaktadır. Böylece faz dağılması deneysel olarak oluşturulur. Hemen ardından ilki ile aynı büyüklük ve sürede fakat tam karşıt yönde tekrar bir manyetik gradiyent uyguladığımızda ilkinde yavaşlamış olan protonlar hızlanmakta, hızlanmış olanlar da yavaşlayarak tüm protonlar aynı seviyeye dönmektedir. Bu şekilde dağılmış olan fazlar ikinci gradiyent sayesinde birleşmekte ve "eko" adı verilen sinyal elde edilmektedir. Bu şekilde elde edilen sekansa gradiyent-eko sekansı adı verilir (65) .

*Echo planar imaging (EPI)*; en hızlı görüntüleme yöntemlerinden birisidir. Çok sayıda 180° RF pulsu kullanmak yerine tek RF pulsundan sonra K-alanının tümü doldurulur.



Tek bir imaj için gereken zaman 30-100 ms'dir. Bu teknikte uzaysal rezolüsyon ve sinyal/gürültü oranı konvansiyonel tekniklere göre düşüktür. Kaliteli görüntüler için magnetin çok fazla homojen olması ve güçlü gradiyentin çok hızlı açılıp kapanabilmesi gerekmektedir. İnceleme zamanının çok kısa olması nedeni ile solunum ve kardiyak hareketlerin neden olduğu artefaktları tümü ile ortadan kaldıracılabilmektedir. Tek eksitasyon pulsunun kullanıldığı "single shot" EPI' de rezolüsyonu düşüktür. "Multishot" EPI' de ise yüksek uzaysal rezolüsyon sağlamak, hassasiyet farklılıklarından oluşan sinyal kaybını azaltmak, manyetik alan heterojenitesini azaltmak amacı ile çok sayıda eksitasyon pulsu kullanılır. EPI yöntemi, endojen ve ekzojen kontrast maddeler verilerek gerçekleştirilen ultra hızlı çekimlerle, MRG'nin fonksiyonel incelemelerde kullanılmasına zemin hazırlamıştır. (68,69).



**Şekil 1:** fMRG'de nöral aktivasyona bağlı BOLD yanıtının fizyolojik mekanizması. Beynin aktivasyonu sonrası rCBF artarken oksijen tüketimi aynı ölçüde artmaz, aktive bölgenin kapillerlerinde ve venöz yapılarında oksijen-Hb konsantrasyonu artar ve aktive beyin alanlarındaki deoksi-Hb'nin göreceli azalması nedeniyle MR sinyali artar (70).

### 2.2.2.2. BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) Kontrastının Anlamı

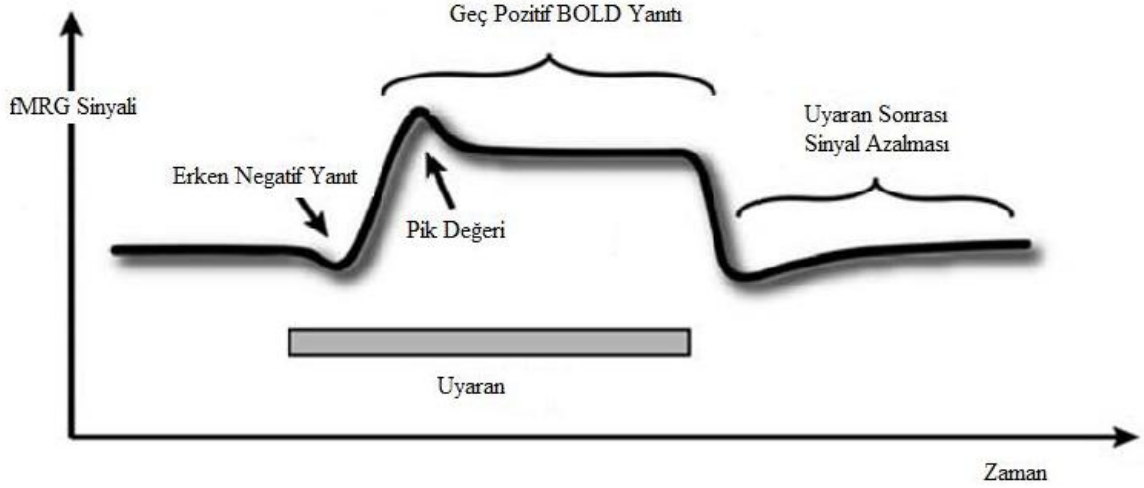
BOLD kontrastı ile elde edilen sinyalin teorik zamansal çözünürlüğü yüzlerce milisaniyeden saniyelere kadar değişirken, uzaysal çözünürlüğü 3 mm ve altına erişebilir. Duyarlı olmakla birlikte, BOLD kontrastı klinikte kullanılan sistemlerde, nöronal aktivitenin gerçek kantitatif ölçütünü oluşturmamaktadır (67).

*Uzaysal (Spatial) Çözünürlük:* fMRG'de nöronal aktivitenin tam olarak kendi lokalizasyonunda gösterilmesine bağlıdır. fMRG incelemesinde amaç hemodinamiye dayalı MR sinyalini kapiller yataktan yani mikrovasküler yapılardan elde edebilmektir. BOLD kontrastı alyuvarlar içerisinde bulunan paramanyetik deoksi-Hb'nin oluşturduğu manyetik alan düzensizliklerinden kaynaklanmaktadır. Hb alyuvarlar içerisinde, alyuvarlar da damar içerisinde yer alır. Kılcal damarlar üniform dağılım ve yüksek yoğunluk göstermektedir; buna karşın büyük venöz yapılar her iki özellikten yoksundur. Gerçekte nöronal aktiviteyi yansıtan doku düzeyindeki sinyal değişimi olduğundan, ölçülmesi gereken BOLD kontrastına bağlı sinyal kapiller ve venüllerden gelmelidir. Bu nedenle büyük venöz yapılardan kaynaklanan BOLD sinyali nöronal aktivitenin gerçek yeriyle çok yakın bir ilişki göstermemektedir (67).

Yapılan fizyolojik deneyler; serebral aktivasyonun erken fazında cerebral oksijen tüketim hızının geçici bir artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu artış kan rCBF'nin artışından önce gerçekleştiği için deoksi-Hb seviyesi geçici olarak artmakta, yaklaşık 2 sn kadar süren ve "erken negatif yanıt" (early negative response: ENR) olarak adlandırılan bir etkiye yol açmaktadır. Dört Tesla ve üzerinde gösterilebilen bu etkinin önemi uzaysal olarak sub- milimetrik düzeyde özgül olmasından kaynaklanmaktadır. Klinikte kullanılan daha düşük güçteki cihazlarla saptanan "geç pozitif yanıt" (late positive response: LPR) ise yerleşim açısından daha düşük özgülük gösterir (Şekil 2) (67, 70).

*Zamansal (Temporal) Çözünürlük:* Birbirinden ayrılabilir iki görev arasındaki en az süre olarak tanımlanmaktadır. MR cihazlarında 1.5 Tesla'da yaklaşık 8 sn, 4 Tesla'da yaklaşık 5 sn, 7 Tesla'da 2 sn düzeyinde zamansal çözünürlüğe ulaşılabilmekte ve bu süre fMRG'nin fizyolojik çözünürlük sınırını oluşturmaktadır. Klinikte kullanılan sistemlerde 64 x 64 pikselden oluşan tek bir fonksiyonel kesit elde etmek, 150 msn'den daha fazla zaman almaktadır. Bu süre EPI sekansıyla görüntü elde edilmesi ve T2\* etkisinin oluşturulması için gerekli en az süredir. EPI sekansında temporal rezolüsyon MR görüntüleme ile değil, hemodinamik değişikliklerin olduğu zaman aralığı ile sınırlıdır. Hemodinamik

değişikliklerin olduğu bu zaman süreci 3-6 sn civarındadır. Bu zaman sürecinde EPI ile tek veya çok sayıda kesitler alınabilir ve tüm beyine yönelik incelemeler gerçekleştirilebilir. Uyarılar sırasında elde edilen imaj gruplarının sayılarının fazla olması, aktivasyon haritalarını oluşturan istatistiksel yöntemlerin gücünü artırmaktadır (67, 70).



**Şekil 2:** “Erken negatif yanıt” ve “geç pozitif yanıt”ın şematik gösterimi.

### 2.2.2.3. BOLD Sinyalinin İşlenmesi

fMRG çalışmalarının temel amacı sensorial, motor ve kognitif işlevlerin beyindeki yerlerinin doğru bir şekilde lokalize edilmesidir (70).

*Paradigma:* fMRG incelemesinde iki çeşit paradigma kullanılmaktadır: Blok paradigmlar ve olay bağımlı paradigmlar. Blok paradigma her biri görev veya dinlenme durumlarından oluşan ve genellikle 20-40’ar sn süren bir seri bloktan oluşmaktadır. “On-of” paradigması ismi de verilir. İnceleme daha az sayıda imaja gereksinim duyar. Blok paradigmların dezavantajı uyarı ile oluşan hareket kökenli yanlış pozitif sinyaller ile BOLD etkisine bağlı sinyallerin birbirine karışmasıdır. Olay bağımlı paradigmda ise aktivasyon periodu çok kısa süreli olup (birkaç saniye) inaktif period süresi uzundur. Deneme sırasında kısa veya seyrek uyarıların sunulmasına olanak tanır. Olay bağımlı paradigmlarda amaç aktivasyon süresi çok kısa olduğu için oluşacak hareket artefaktlarını en aza indirmek ve böylece hareket sinyali ile gerçek BOLD sinyalini ayırt etmektir. Dezavantajı kontrast-gürültü oranı düşük olduğu için fazla sayıda imaj gerektirmesidir. Olgular standart blok ya da

olay-bağımlı paradigmlar kullanılarak görev (task) ve dinlenme (rest) durumlarında görüntülenir (67, 71).

*İdeal bir görevde (task) olması istenilen özellikler:*

- Deneklerce tam anlamı ile anlaşılmalı ve yerine getirilebilmeli, bununla birlikte tavan etkisi (ceiling effect) yaratacak kadar kolay olmamalıdır.
- Özgül bir sistemi aktive etmelidir.
- Fonksiyonel sistemin olanakları ölçüsünde saf bir ölçütünü oluşturmalıdır.
- Yerine getirilmesinde diğler fonksiyonel sistemlerin katkısı en az düzeyde olmalıdır.
- Lokalize edilebilir beyin alanlarına haritalanabilmelidir.
- Görevin belirli beyin bölgelerini aktive etmesi için mantıksal bir neden olmalı ve araştırmada parametreler o bölgedeki aktivasyonu gösterecek şekilde seçilmelidir.
- Görevin yerine getirilmesi davranışsal olarak gözlenebilmelidir.
- fMRG yönteminin ve uygulama yapan tarayıcının teknik sınırlamaları ile uyum göstermelidir (67).

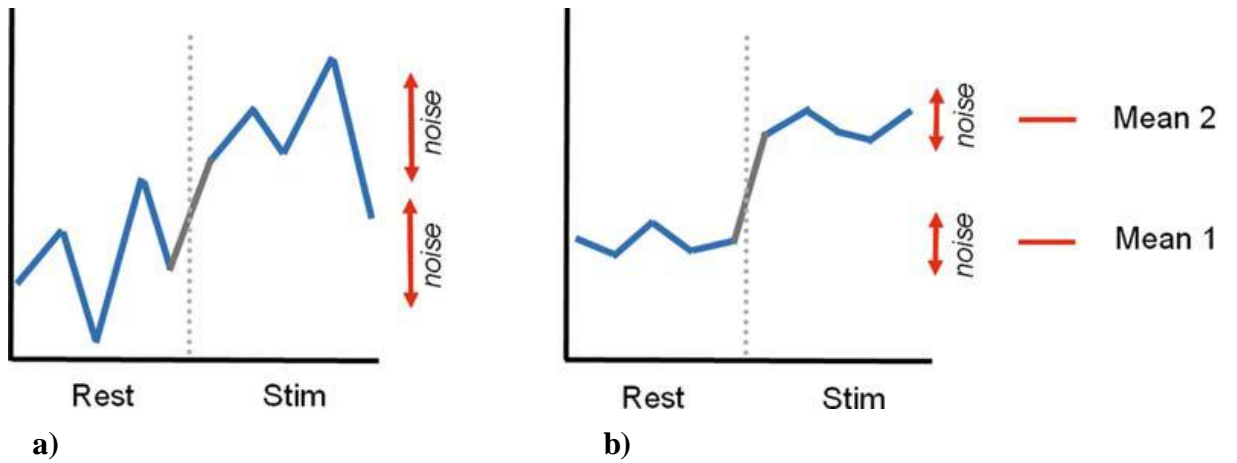
Bir beyin haritalaması deneyinde serebral görevler yerine getirilirken 1-6 sn arasında değışen tekrarlarla yüzlerce beyin görüntüsü elde edilmektedir. Bu sırada denekler, görev ve kontrol durumlarında tekrarlayan bir şekilde görüntülenmekte ve görevden sorumlu kortikal alanlarda sinyal şiddetinde hızlı bir artış gözlemlenmektedir (67). Verilen görev (task) ilişkili BOLD sinyal değışikliğinin amplitüdü düşük olup yaklaşık % 1-5 civarındadır ve sinyal kayması, kafa hareketleri, task ile ilgili olmayan uyarılar sonucu oluşan yanıltıcı sinyalleri de içermektedir (70).

*Artefaktlar:* BOLD-fMRG yöntemi hareket artefaktlarına oldukça duyarlı bir yöntemdir. Uyarı ile ilişkili baş hareketleri, kardiak pulsasyon, solunum, beyin-omurilik sıvısının (BOS) hareketi ve beyinin hareketi artefaktlara yol açabilir. Yine beyinde hava hapsi olan bölgelerde (paranasal sinüsler gibi) artefaktlar sıktır. Ayrıca fMRG sinyalleri ile büyük drenaj venlerinin ve pulsasyon artefaktlarının kortikal sinyallerinin ayırımına dikkat etmek gerekmektedir. Baş hareketlerini minimuma indirmek amacı ile fiziksel engeller (yastıklar, bantlar) kullanılabilir. Kalp ve solunum hareketlerinden oluşan artefaktları en aza indirmek için tetikleme, filtreleme, geriye dönük düzeltme gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir (65, 70).

*fMRG'de Veri Analizi:* Elde edilen görüntü serileri görev paradigması ile korelasyon gösteren sinyal değişimlerini ortaya çıkartmak üzere analiz edilmektedir. Belirtilen analizde veriler genellikle istatistiksel parametrik haritalama (statistical parametric mapping: SPM) olarak bilinen yöntem kullanılarak (z-skoru, standart sapma, korelasyon, -log p-değeri vs.) görüntü farklılıkların istatistiksel haritalarına dönüştürülmektedir. Uyarana bağımlı anlamlı sinyal artışı gösteren noktalar renkle kodlanmakta ve anatomik ilişkilendirme amacıyla, gri-beyaz cevher arasında yüksek kontrast farkı sağlayan, genellikle T1 ağırlıklı yapısal görüntüler üzerine örtüştürülmektedir (67).

Veri ön işleme (preprocessing) süreçleri, hareket etkilerinin ortadan kaldırılması, uzaysal yumuşatma ve deneysel paradigmadan daha yavaş olan zamansal değişkenliklerin yumuşatılması için uygulanan istatistiksel girişimlerden oluşmaktadır. Eğer aktivasyon haritaları üzerinde sayısal analiz yapılması ve değişik bölgelerdeki sinyal farklılıklarının birbirleriyle karşılaştırılması düşünülüyorsa sinyallere işlem sonrası iyileştirme ve baseline düzeltmesi yapmak de gerekebilir (67).

İstatistiksel veri analizinin amacı, deneysel görevlerin (task) beyinin spesifik bölgelerinde oluşturduğu sinyal artışı veya azalması ile, dinlenme (rest) periodu aradaki farkı tespit etmektir (Şekil 3a,b) (70).



**Şekil 3a,b:** İstatistiksel data analizinin prensibi; a) stimulasyon ve dinlenme (rest) periodundaki BOLD sinyalindeki farklılıklar ve b) stimulasyon ve dinlenme (rest) periodundaki sinyal ortalamalarının karşılaştırılması. (b) deki sinyal-gürültü oranı (a) daki sinyal-gürültü oranından daha yüksektir (70).

Bu amaçla en yaygın olarak “Student t-testi” yöntemi kullanılır. Ayrıca “subtrakte (çıkarılmış) imajların istatistiksel karşılaştırılması, korelasyon analizi, General Lineer Model (genel çizgisel model), istatistiksel parametrik haritalama (SPM), Event-Related Averaging (olay bağımlı ortalama), Deconvolution Analysis (kıvrım düzleştirici analiz)” gibi istatistiksel yöntemler kullanılabilir (70).

### **2.2.3. fMRG'nin Klinik Kullanımı ve Nöroplastisite**

Plastisite terimi Yunancada “plaistikos” kelimesinden kaynaklanır, biçimlendirmek, şekil vermek anlamına gelmektedir. Nöroplastisite veya beyin plastisitesi ise hasarlanma veya yeni çevresel faktörler karşısında nöral yolların veya nöral iletim fonksiyonlarının yeniden yapılanması ve organize olmasıdır. Nöroplastisite beynin öğrenme, hatırlama ve unutma yeteneklerine işaret etmektedir (72). Merkezi sinir sisteminin vücudun içinden ve dışından gelen uyarılara uyum gösterebilme yeteneğindedir. Beyindeki nöronlar ve oluşturdukları sinapsların iç ve dış uyarılara bağlı olarak gösterdikleri yapısal ve işlevsel değişiklikleri kapsar. Nöroplastisite birçok önemli santral fonksiyonun yürütülmesine yardımcı olur. Yapılan araştırmalarda nörogenezisin yanısıra dendritlerin büyümesi ve dallanması, sinapsların yeniden yapılanması gibi süreçlerin erişkinlikte de devam ettiği, erişkin beyninin önceden inanılan aksine daha çok plastisite kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Çoğu çalışmada aktive olan bölgelerde fonksiyonel bir plastisitenin olduğu ve bu mekanizmada lokal sinaptik remodeling (yeniden yapılanma) kanununun etkili olabileceğini düşündürmektedir. Nöroplastisitenin gerçekleşebilmesi için beynin bilgi elde edebilmesi, bu bilgilere dayanarak geleceğe yönelik uygun yanıtları verebilmesi gerekmektedir. Bellekte bilginin depolanması, birleştirilmesi ve filtre edilmesi gibi mekanizmaların sinapslarda bazı plastik değişimlere yol açtığı sanılmaktadır (73).

Non-invazif bir yöntem olması fMRG'yi günümüzde insan beyninin nöral faaliyetlerinin haritalanmasında kullanılan en yaygın yöntem durumuna getirmiştir. fMRG, MS, inme, epilepsi, amputasyon gibi nörolojik bozukluklar, şizofreni, hiperaktivite gibi psikiyatrik bozukluklar ile beyin tümörü olgularında cerrahi öncesi motor, dil, görme, bellek v.b. kortikal görev alanlarının haritalanmasında yaygın kullanım alanı bulmuştur (67).

MS, inme, Parkinson, Alzheimer gibi SSS'nde kalıcı hasarlara yol açabilen kronik hastalıklar sonrasında nöral fonksiyonların idamesi için beyinde farklı alanların yeniden

yapılanma sürecine girdiği son 20 dekatta yapılan birçok PET, MRS ve fMRG çalışmalarında gösterilmiştir. (74)

#### **2.2.4. Multipl Skleroz'da fMRG**

fMRG, MS hastalarında fonksiyonel iyileşme ve geri dönüşümsüz özürllülüğe (disabiliteye) yol açan mekanizmalar hakkında daha fazla bilgi edinmemize yardımcı olmaktadır. Hastalığın klinik bulguları ile MRG bulguları arasında zayıf ilişki bulunmasının SSS'nin onarım ve iyileşme kapasitelerinin kişiden kişiye değişkenlik göstermesinden kaynaklandığı bazı fMRG çalışmalarında gösterilmiştir (75).

MS in hemen hemen tüm tiplerinde belirli bir görevin sürdürülmesinde etkili alanların aktivitelerinde oluşan değişiklikler veya normalde sağlıklı kişilerde aktive olmayan yeni alanların devreye girmesi gibi bulgular fMRG ile görsel, kognitif ve motor sistemlerin incelenmesi sırasında yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Bu fonksiyonel değişiklikler beyin hasarının derecesi, T2 lezyon yükü, kortikospinal trakt, spinal kord ve optik sinir gibi spesifik bölgelerin tutulum derecesi ile de uyumlu bulunmuştur (76).

fMRG çalışmaları sayesinde oluşan fonksiyonel değişikliklerin dinamik olduğunu, sadece akut relapstan sonra değil, klinik olarak sabit hastalarda bile zamanla değişiklik gösterebileceği anlaşılmıştır. Ayrıca bu kortikal aktivite paternleri, hastalığın çok erken evrelerinde aşikâr MS'a doğru progresyonu öngörmede etkili bulunmuştur. Hastalığın relapsing-remitting fazdan sekonder-progresif faza doğru ilerlemesi ile de kortikal aktivasyolarda dinamik değişiklikler saptanmıştır. MS'in klinik sürecinde normal fonksiyonların sürdürülmesinde etkili ilk mekanizma göreve-özüml alanlardaki artmış aktivasyondur. Zamanla bu alanların yetersiz kalması, önceden sessiz kalan destekleyici bölgelerin devreye girmesi bir taraftan hastalığın klinik etkilerini azaltmaya yönelik çalışırken, diğer taraftan kalıcı özürllülüğün birikimi ile de ilgilidir (77).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 2008 - Ekim 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalında yürütüldü. Olgular, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliniğinde tanı almış ve takipte olan hastalar arasından seçildi. Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı (Ek 2) ve tüm hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan Aydınlatılmış Onam (Ek 3) alındı.

Çalışmaya 8 Klinik İzole Sendrom tanılı, 12 Ataklı (Relapsing-Remitting) MS tanılı hasta ile benzer yaş ve cinsiyet özellikleri gösteren gönüllü 10 sağlıklı olgu çalışmaya alındı. Klinik İzole Sendrom'lu hasta grubu monosemptomatik- polisemptomatik, monoregional-poliregional bulguları olan hastalar arasından seçildi. RRMS ve KİS grubuna dâhil olan hastalar inceleme tarihinden 1 ay öncesine kadar yeni atak geçirmemiş ve kortikosteroid tedavisi almayan hastalar arasından seçildi. Tüm hastaların özürülük (disabilite) değerlendirilmesi fMRG incelemesi öncesinde uzman nörologlar tarafından Kurtzke'nin genişletilmiş yetersizlik durumu ölçeğine (Expanded Disability Status Scale "EDSS") göre yapılmıştır. EDSS skoru  $\leq 6,5$  olan olgular alınmıştır. Tüm olgularda sağ el baskınlığı (dominansı) olması, sağ el hareketlerinde özürülük (fonksiyon kaybı) olmaması, son 24 saat içerisinde sigara ve kafeinli içecekler almamış olması ölçütleri arandı. Kontrol grubundakiler organik santral sinir sistemi patolojisini dışlamak için fMRG tetkiki öncesinde aksiyel T2 ağırlıklı SE beyin MR tetkiki yapıldı.

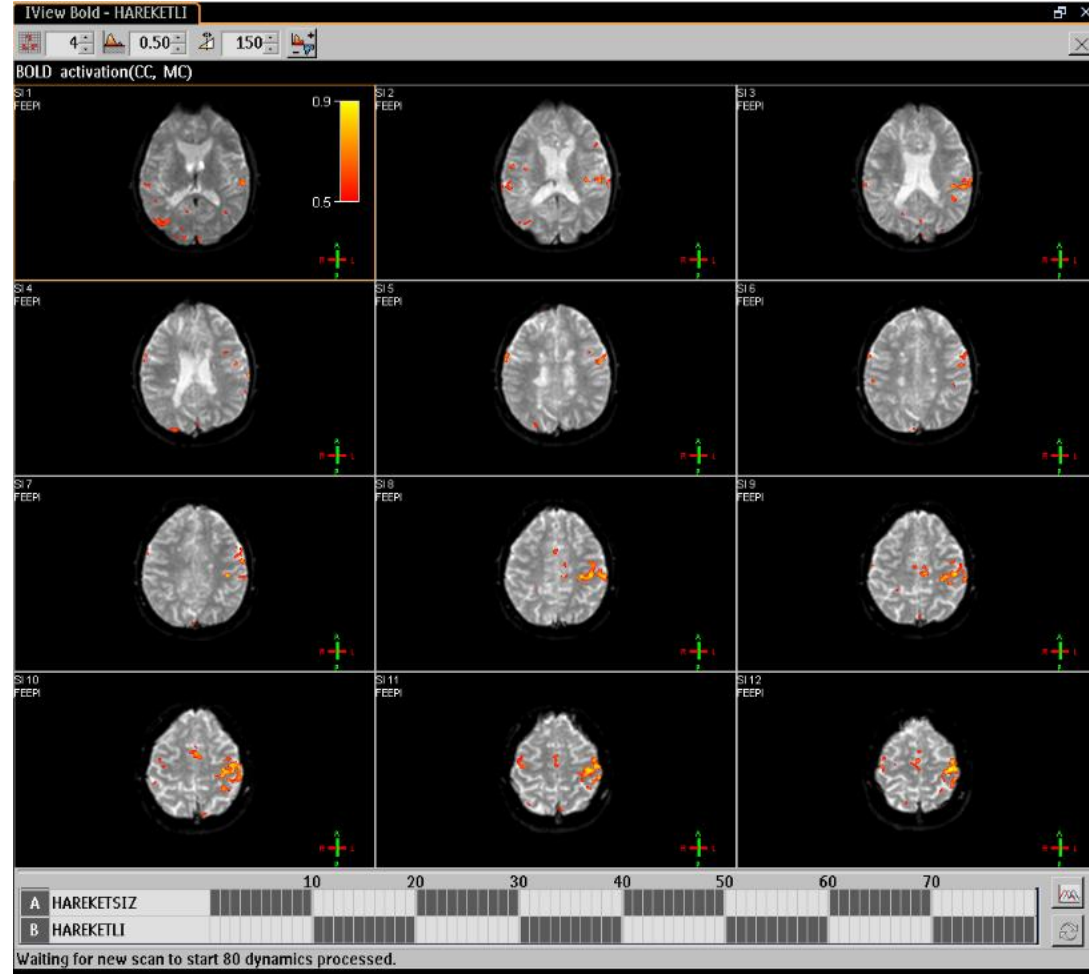
Manyetik rezonans görüntüleme 1.5 Tesla MR cihazı (Philips Achieva-DRW-1, Eindhoven, Hollanda) ve baş sarmalı kullanılarak gerçekleştirildi. Olgulara görev (task) komutlarını görsel olarak yansıtmak için sarmalın üzerine yansıtıcı ayna sistemi yerleştirildi ve oluşan seslere bağlı olabilecek gürültüyü ve olası etkilerini ortadan kaldırmak veya azaltmak için kulaklık kullanıldı.

Her olguya fonksiyonel MR görüntülemesi (fMRG) sırasında saniyede 3 defa olmak üzere sağ elinin parmaklarına fleksiyon- ekstansiyon hareketi yaptırıldı. Verilen görev için 'başla-dur' komutları sarmalın üzerine yerleştirilen yansıtıcı ayna sistemi sayesinde görsel olarak verildi. İnceleme dizgesi birbirini takip eden ve her biri 30 saniye süren 8 dinlenme - görev periyodundan oluşmaktaydı. İncelemeye dinlenme periyodu ile başlanmakta olup, 4 dk



6 sn süren inceleme süresince 16 kesitte ve her biri için 80 dinamik görüntü olmak üzere toplam 1280 görüntü alındı (Resim 1).

**Resim 1:** fMRG incelemesinde verilen görev sırasında MR konsolundaki dinlenme ve görev dizgesinin görünümü.



Fonksiyonel MRG incelemeleri multislice single shot fast field echo (FFE) sekansında hızlı tarama modu Echo- Planar görüntüleme (EPG) ile aksiyal planda, verteks düzeyinden başlayıp subtalamik düzeyde sonlanan ve korpus kallozuma paralel kesitler ile yapıldı. Ayrıca fMRG görüntülerinin birleştirileceği TSE hızlı tarama modunda T1 ağırlıklı Inversion Recovery (IR) sekansı ile referans görüntüler elde edildi. Dinamik taramada parametreler; TR/TE: 3000/50 ms, flip açısı: 90°. NSA: 1, FOV: 230 mm, matriks: 98 x 128, kesit kalınlığı: 4 mm, kesit sayısı: 16, dinamik tarama süresi: 00.03 sn, dinamik tarama sayısı: 80 ve inceleme süresi: 4 dk 06 sn olarak belirlendi. IR T1 ağırlıklı sekans parametreleri TR/TI/TE: 2660/350/15 ms, NSA: 1, FOV: 230 mm, matriks: 384 x 512, kesit kalınlığı: 3.3

mm, kesitler arasındaki aralık: 0.7 mm, kesit sayısı 16, inceleme süresi: 2 dk 36 sn dir. Kontrol grubuna dahil edilen kişilere organik santral sinir sistemi patolojisini ekarte etmek için alınan T2 TSE sense sekansı ile aksiyel beyin MRG imajlarının parametreleri; TR/TE: 4873/50 ms, flip açısı: 90°, NSA: 1, FOV: 230 mm, kesit kalınlığı: 5 mm, kesit sayısı: 16 ve inceleme süresi: 39 sn olarak belirlendi.

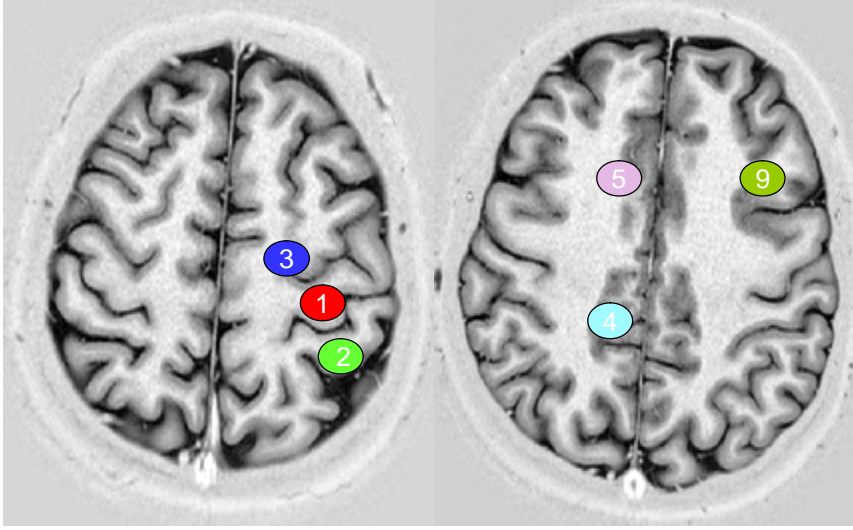
Elde edilen veriler MR cihazına bağlı iş istasyonunda (View Forum R5.1V1L2 2007, Philips, Hollanda) görüntü analizi programı ile istatistiksel parametrik haritalama (statistical parametric mapping: SPM) yapıldı. Z-skoru, standart sapma, korelasyon, -log p-değeri haritaları elde edildi. Analiz öncesi mask değeri seçilerek görüntü kirliliği düzeltilildi ve hareket etkilerinin ortadan kaldırılması için hareketli kesitler çıkarıldı. Uzaysal yumuşatma (spatial smoothing), görev dizgesinden daha yavaş olan zamansal değişikliklerin yumuşatılması (temporal smoothing) ve filtreleme işlemleri uygulandı.

Motor task sırasında oluşan kortikal aktivite değişikliklerini incelemek üzere her iki serebral hemisferde simetrik olarak 11 ayrı ilgili alan (Region of interest-ROI) belirlendi (Tablo 3, Resim 2a, 2b) ve bu düzeylerden yapılan ölçümler sonucunda Z-Skorları elde edildi. Sinyal değişimi daha sonra bir grafikte gösterildi. Grafiğin X eksenini dinlenme ve ödev fazları arasındaki sinyal değişim oranını gösterir.

**Tablo 3:** Ölçüm yapılan kortikal alanlar.

ALAN NO:	LOKALİZASYON
Alan 1	Presantral girus ( Primer Motor alan )
Alan 2	Postsantral girus( Primer Somatosensoriyel alan )
Alan 3	Medial presantral girus ( Suplemer motor alan )
Alan 4	Posterior Singulat girus
Alan 5	Anterior Singulat girus
Alan 6	İnsula
Alan 7	Talamus
Alan 8	Superior Frontal girus
Alan 9	Middle Frontal girus
Alan 10	İnferior Frontal girus
Alan 11	Superior Temporal girus

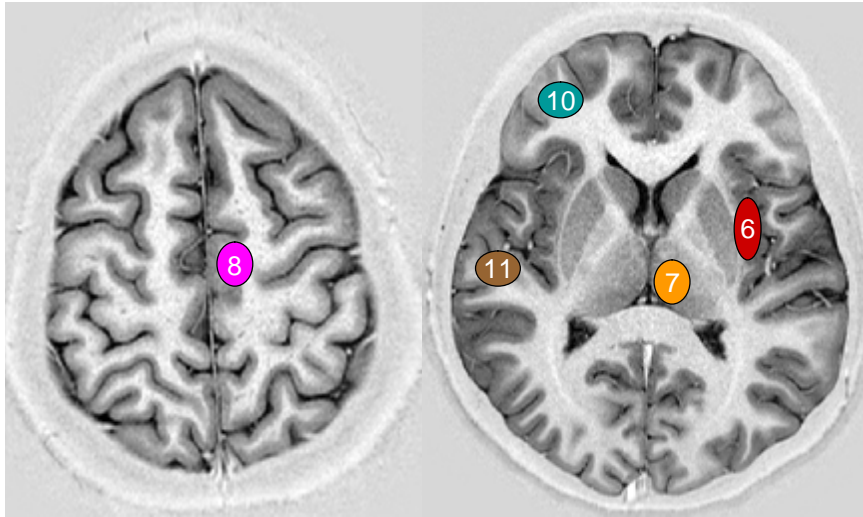
**Resim 2a, 2b:** Ölçüm yapılan kortikal alanların MR görüntüleri üzerinde gösterilmesi.



- 1) Presantral girus
- 2) Postsantral girus
- 3) Suplementer motor alan

- 4) Post singulat girus
- 5) Ant. Singulat girus
- 9) Middle frontal girus

**Resim 2a**



- 6) İnsula
- 7) Talamus
- 8) Süperior frontal girus

- 10) Inferior frontal girus
- 11) Süperior temporal girus

**Resim 2b**

İstatistiksel analiz için SPSS Software 15.0 programı kullanıldı:

- Üç grup arasında ölçüm değerlerinin ortalaması açısından fark olup olmadığını belirlemek için Kruskal-Wallis Varyans Analizi yapılmıştır. Fark bulunduğu durumda farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferoni Düzeltmeli Mann-Whitney U Testi yapılmıştır.
- Üç grup arasında kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığını belirlemek için Çok Gözlü Düzenlerde Ki-Kare Analizi yapılmıştır.
- İki grup arasında ölçüm değerlerini ortalaması açısından fark olup olmadığını belirlemek için Mann-Whitney U Testi yapılmıştır.
- İki grup arasında kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığını belirlemek için Ki-Kare Analizi yapılmıştır.
- Yaş, hastalık süresi ve EDSS skoru ile kortikal aktivite arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman Korelasyon Analizi yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Olgu ve Kontrol Gruplarının Demografik Verileri

Çalışmaya, Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS) ve Klinik İzole Sendrom (KİS) tanısı olan toplam 20 hasta alındı. Kontrol grubu olarak 10 sağlıklı gönüllü seçildi. Hastaların ve kontrol grubunun sayı ve cinsiyet dağılımı Tablo 3’de gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Olgu - kontrol grupları ve cinsiyet dağılımı

GRUP	CİNSİYET		Toplam
	KADIN	ERKEK	
RRMS	9 (%75)	3 (%25)	12 (%40)
KİS	6 (%75)	2 (%25)	8 (%26.7)
KONTROL	8 (%80)	2 (%25)	10 (%33.3)
<b>Toplam</b>	23 (%76.7)	7 (%23.3)	30 (%100)

\* Pearson Ki-Kare testi  $p < 0.05$

Gruplar arasında, cinsiyet açısından fark olup olmadığını belirlemek için yapılan Ki-kare analizine göre anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.95$ ).

Üç grup arasında yaş ortalaması açısından fark olup olmadığını belirlemek için yapılan Kruskal-Wallis varyans analizi sonucuna göre üç grubun ortalama yaşları arasında anlamlı fark bulundu ( $p = 0.023$ ). Bu farkı yaratan RRMS grubunun yaş ortalamasının yüksek olmasıydı.

**Tablo 5:** Grupların yaş dağılımı (ortalama  $\pm$  standart sapma, (minimum-maksimum)).

	<b>RRMS</b> n = 12	<b>KİS</b> n = 8	<b>KONTROL</b> n = 10	p değeri*
<b>YAŞ (yıl)</b>	38.3 $\pm$ 10.7 (22-58)	25.7 $\pm$ 11.6 (17-52)	29.6 $\pm$ 8.7 (18-47)	0.023*

\*p < 0.05 ise anlamlı kabul edildi.

Her grubun kendi aralarında yaş ortalaması açısından fark olup olmadığını belirlemek için yapılan Bonferoni düzeltmeli Mann-Whitney U (MWU) testi sonuçlarına göre anlamlı fark yoktu (Tablo 6).

**Tablo 6:** Grupların yaş ortalamalarının gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması.

	<b>YAŞ</b>
<b>RRMS / KİS</b>	p = 0.020
<b>RRMS / KONTROL</b>	p = 0.047
<b>KİS / KONTROL</b>	p = 0.167

\*p < 0.05/3 = 0.016 ise anlamlı kabul edildi.

Hastalık süresi ortalaması RRMS grubunda 69.4 ay, KİS grubunda ise ortalama 11.4 ay olarak belirlendi. İki grubun hastalık süreleri non-parametrik Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde anlamlı olarak farklıydı (p = 0.001).

**Tablo 7:** Hasta grupları arasındaki hastalık sürelerinin (ay) istatistiksel karşılaştırılması.

GRUP	N	Std.			
		Ortalama	Deviasyon	Minimum	Maximum
RRMS	12	69.41	35.76	14.00	131.00
KİS	8	11.75	10.09	3.00	29.00

\*p < 0.05 anlamlı kabul edildi.

Hastalığa bağlı özürlülük derecesini belirleyen EDSS skorunun KİS grubunda medyan değeri 1 ve 0-3 aralığında, RRMS grubunda medyan değeri 1.5 ve 0-6.5 aralığında saptandı. İki grubun EDSS skorları açısından yapılan non-parametrik Mann-Whitney U testinde anlamlı fark vardı (\*p = 0.043, MWU = 22.5).

**Tablo 8:** Hastaların EDSS skoruna göre dağılımı.

GRUP	EDSS Skoru						Toplam
	0.00	1.00	1.50	2.00	3.00	6.50	
RRMS	1	2	4	3	1	1	12
KİS	2	4	1	1	0	0	8
<b>Toplam</b>	3	6	5	4	1	1	20

İmmünomodülatör ve immünosupresif olmak üzere, hastalar aldıkları tedaviler açısından 2 gruba ayrıldı. KİS grubunda, immünomodülatör ve immünosupresif tedavi alan hasta yoktu. RRMS grubunda, 7 hasta immünomodülatör, 2 hasta immünosupresif tedavi alırken, 3 hasta tedavi almıyordu.

## 4.2. fMRG Bulguları

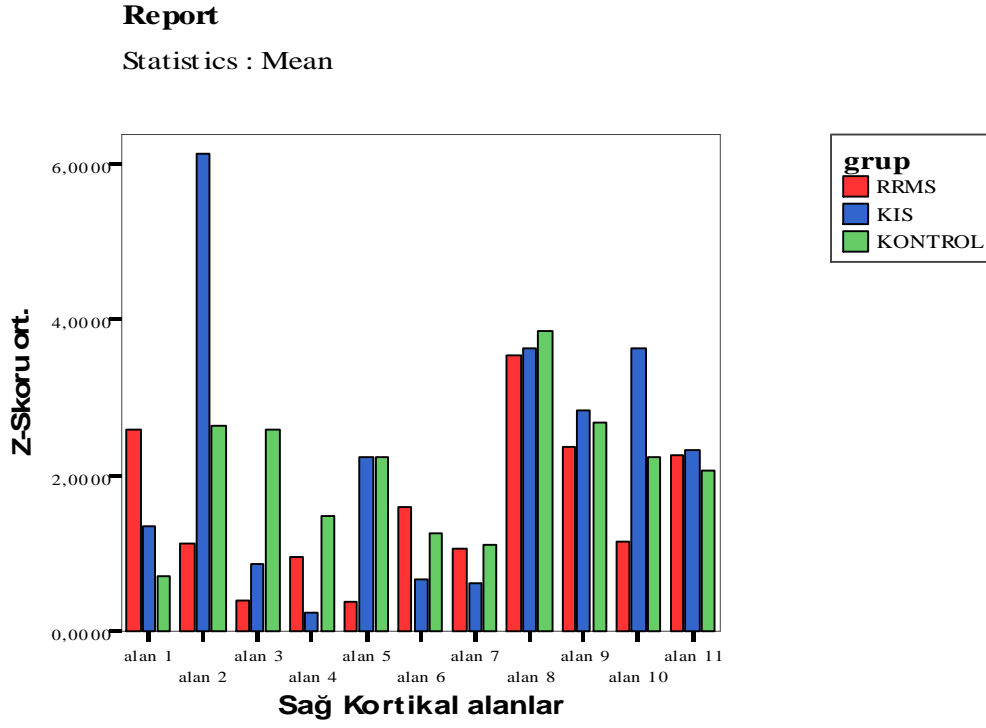
Her ilgili alan (ROI) için motor task ile ilişkili kortikal aktivasyon derecesini belirleyen Z-skorlarının ortalamaları (Tablo 9) RRMS – KİS, RRMS – Kontrol, KİS – Kontrol grupları arasında karşılaştırıldı.

**Tablo 9:** Kortikal alanlardan ölçülen z-skoru (ortalama  $\pm$  standart sapma) değerleri.

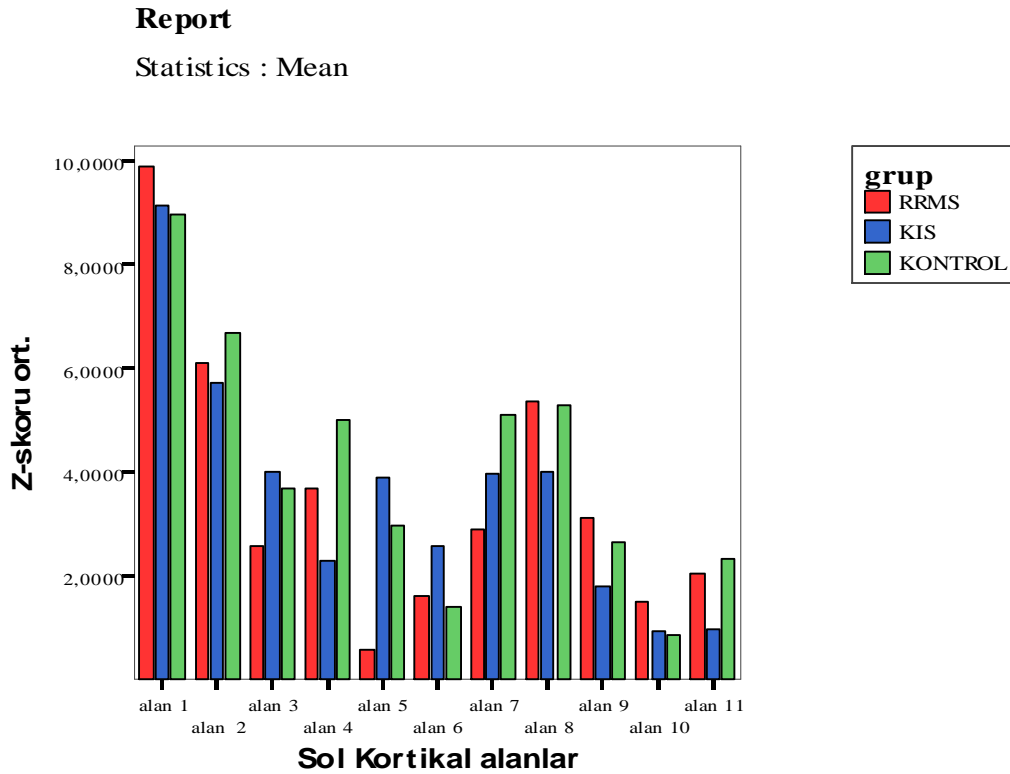
GRUP	RRMS		KİS		KONTROL	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Alan 1	2.58 $\pm$ 3.4	9.88 $\pm$ 1.3	1.34 $\pm$ 3.4	9.13 $\pm$ 2	0.71 $\pm$ 3.2	9.38 $\pm$ 1.3
Alan 2	1.11 $\pm$ 3.5	6.09 $\pm$ 2.8	6.13 $\pm$ 5.2	5.72 $\pm$ 5	2.64 $\pm$ 3.3	6.19 $\pm$ 3
Alan 3	0.40 $\pm$ 2	2.56 $\pm$ 2.9	0.86 $\pm$ 3.4	3.98 $\pm$ 3.9	2.58 $\pm$ 2.5	3.31 $\pm$ 4.1
Alan 4	0.94 $\pm$ 3.2	3.67 $\pm$ 4.9	0.24 $\pm$ 3.4	2.27 $\pm$ 5.5	1.49 $\pm$ 3.2	3.74 $\pm$ 4.3
Alan 5	0.37 $\pm$ 2.4	0.56 $\pm$ 2.7	2.23 $\pm$ 3.9	3.88 $\pm$ 3.2	2.23 $\pm$ 3	2.24 $\pm$ 3.9
Alan 6	1.59 $\pm$ 3.5	1.62 $\pm$ 2.1	0.65 $\pm$ 2.5	2.56 $\pm$ 4.8	1.26 $\pm$ 2.7	1.79 $\pm$ 2.3
Alan 7	1.05 $\pm$ 2.6	2.90 $\pm$ 2.7	0.61 $\pm$ 2.8	3.95 $\pm$ 2	1.10 $\pm$ 2.6	3.91 $\pm$ 2.8
Alan 8	3.54 $\pm$ 2.9	5.35 $\pm$ 3.5	3.63 $\pm$ 2.2	3.98 $\pm$ 6.3	3.86 $\pm$ 3	4.96 $\pm$ 3.1
Alan 9	2.37 $\pm$ 2.5	3.10 $\pm$ 3.4	2.82 $\pm$ 3.1	3.49 $\pm$ 3.5	2.68 $\pm$ 3.4	3.59 $\pm$ 4.3
Alan 10	1.15 $\pm$ 3.1	1.51 $\pm$ 2.4	3.62 $\pm$ 2.9	2.49 $\pm$ 3.8	2.23 $\pm$ 3.7	3.87 $\pm$ 3.6
Alan 11	2.24 $\pm$ 3.6	2.02 $\pm$ 3.6	2.33 $\pm$ 2.9	3.65 $\pm$ 2.6	2.05 $\pm$ 5.1	2.61 $\pm$ 3.8



**Grafik 1:** Sağ serebral hemisfer alanlarındaki Z-skoru ortalamaları.



**Grafik 2:** Sol serebral hemisfer alanlarındaki Z-skoru ortalamaları.



## GRUPLAR ARASINDAKİ KORTİKAL AKTİVİTE FARKLILIKLARI

Hasta ve kontrol gruplarında kortikal aktivite derecesi fazla (Z-skoru ort. > 5) olan alanlara bakıldığında;

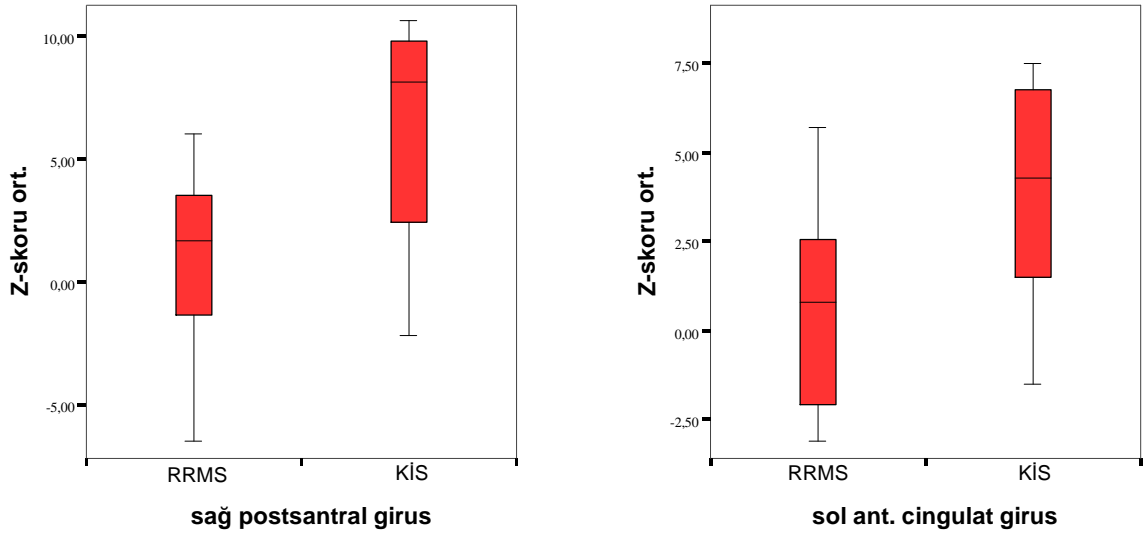
- RRMS Grubunda: Sol presantral (alan 1) ve postsantral girus (alan 2) ile \*sol süperior frontal girus (alan 8).
- KİS Grubunda: Sol presantral girus (alan 1), sol ve \*sağ postsantral giruslarda (alan 2).
- Kontrol Grubunda: Sol presantral (alan 1) ve postsantral (alan 2) giruslar.

şeklinde bulundu.

Kortikal alanlardaki aktivite farklılıklarını değerlendirme açısından gruplar arasında non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı.

RRMS ile KİS grubu arasında kortikal aktivite farklılıkları değerlendirildiğinde; sağda postsantral girusta (alan 2) ve solda anterior singulat girusta (alan 5) ölçülen Z-skoru değerleri KİS grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (grafik-? (sırası ile \*p = 0.021 ve \*p = 0.025)).

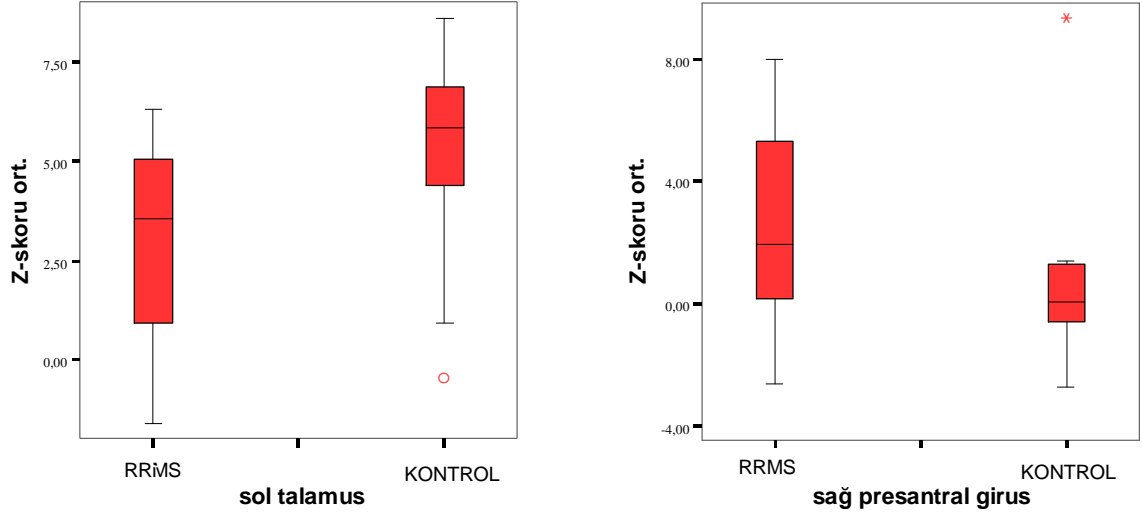
**Grafik 3:** RRMS-KİS gruplarında kortikal aktivitedeki anlamlı farklılıklar.



RRMS ile kontrol grubu arasındaki kortikal aktivite farklılıkları açısından yapılan istatistiksel analizde solda talamusta (alan 7) ölçülen Z-skoru değerleri RRMS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı (\*p = 0.022) azalmış olarak bulundu. Sağ presantral girusta

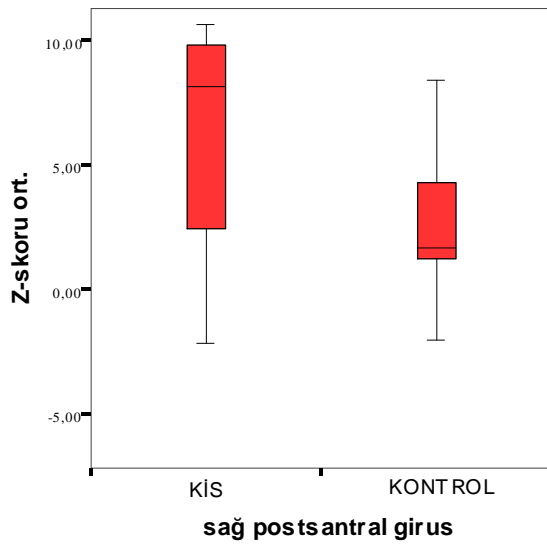
(alan 1) ise RRMS grubunda, kontrol grubuna göre kortikal aktivitede yaklaşık 3 kat artış saptandı ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

**Grafik 4:** RRMS-Kontrol gruplarında kortikal aktivitedeki farklılıklar.



KİS ile kontrol grubu arasındaki kortikal aktivite farklılıkları değerlendirildiğinde; KİS grubunda ölçülen kortikal aktivite değerleri, kontrol grubuna göre sağ postsantral girusta (alan 2) yaklaşık 2.5 kat fazla bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

**Grafik 5:** KİS-Kontrol gruplarında kortikal aktivitedeki farklılıklar.



## YAŞ – KORTİKAL AKTİVİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

Yaşa bağlı kortikal aktivite değişiklikleri her grup için ayrı ayrı Spearman's rho korelasyon testi ile değerlendirildi ( $r = 0-0.24$  zayıf,  $r = 0.25-0.49$  orta,  $r = 0.50-0.74$  güçlü,  $r = 0.75-1$  çok güçlü korelasyonu,  $p < 0.05$  olması değerlerin doğruluk gücünü desteklemektedir).

RRMS grubunda, yaş ile ilişkili aktivite değişikliklerine bakıldığında sağ ve sol postsantral girusta (sırası ile  $r = -0.594$ ,  $*p = 0.042$ ,  $r = -0.585$ ,  $*p = 0.046$ ) yaş ile ilişkili kortikal aktivitede azalma tespit edildi. Benzer olarak sol suplementer motor alan (alan 3) için de yaş ile kortikal aktivite arasında, güçlü ters korelasyon ( $r = -0.519$ ) bulundu ancak testin doğruluk gücü ( $p > 0.05$ ) düşüktü.

KİS grubunda, solda middle frontal girusta (alan 9) yaş ile doğru orantılı kortikal aktivite artışında güçlü korelasyon ( $r = 0.731$ ,  $*p = 0.04$ ) bulundu. Ayrıca sağ postsantral girusta (alan 2) ve sağ süperior frontal girusta (alan 8) yaş ile kortikal aktivitelerde güçlü pozitif korelasyon ( $r$  değerleri sırası ile 0.503 ve 0.551), sol inferior frontal girusta (alan 11) ise yaş ile kortikal aktivitede güçlü negatif korelasyon ( $r = -0.539$ ) vardı. Ancak bu düzeylerde  $p > 0.05$  olduğundan testin doğruluk gücü düşük bulundu.

Kontrol grubunda, sol talamusta (alan 7) yaş artışı ile kortikal aktivite arasında güçlü negatif korelasyon ( $r = -0.689$ ,  $*p = 0.028$ ) tespit edildi. Sağ suplementer motor alanda (alan 3) ve sağ insulada (alan 6) da yaş-kortikal aktivite arasında benzer şekilde ters yönde güçlü korelasyon (sırası ile  $r$  değerleri -0.524 ve -0.573 ) bulundu, ancak  $p > 0.05$  olduğu için testin doğruluk gücü düşüktü.

## HASTALIK SÜRESİ – KORTİKAL AKTİVİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

RRMS grubuna dahil olguların hastalık süreleri ile kortikal aktivite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, sağ süperior frontal girusta (alan 8) ve sağ presantral girusta (alan 1) hastalık süresi arttıkça, azalan kortikal aktivite arasında güçlü korelasyon bulundu (sırası ile  $r = -0.620$ ,  $*p = 0.032$  ve  $r = -0.566$ ,  $p > 0.05$ ).

KİS grubunda, hastalık süresi artışı ile sağ süperior temporal girusta (alan 11) kortikal aktivitede güçlü korelasyon gösteren ( $r = 0.747$ ,  $*p = 0.033$ ) artış saptandı. Sağda postsantral girusta (alan 2), inferior frontal girusta (alan 10), solda ise anterior singulat girus (alan 5) ve superior temporal girusta (alan 11) hastalık süresi ile paralel güçlü korelasyon gösteren kortikal aktivite artışları izlenmiştir ( $r$  değerleri sırası ile 0.651, 0.578, 0.542, 0.554 ve  $p$

değerleri  $> 0.05$ ). Sağ insulada (alan 6) ise yaş artışı ile güçlü korelasyon ( $r = -0.699$ ,  $p > 0.05$ ) gösteren azalan kortikal aktivite tespit edildi.

### **EDSS SKORU – KORTİKAL AKTİVİTE DEĞİŞİKLİKLERİ**

RRMS grubunda, EDSS skoru ile kortikal aktivite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sağ presantral girusta (alan 1) ve sol inferior frontal girusta (alan 10), EDSS skoru ile kortikal aktivite arasında ters yönde güçlü korelasyon (sırası ile  $r = -0.532$ ,  $r = -0.504$ ) bulundu, ancak  $p > 0.05$  olduğu için testin doğruluk gücü düşüktü.

KİS grubunda, sağ presantral girusta (alan 1) ve sağ middle frontal girusta (alan 9) EDSS skorundaki artışa paralel kortikal aktivitede artışta güçlü korelasyon (her iki alan için  $r = 0.715$ ,  $*p = 0.046$ ) bulundu. Ayrıca sağda suplementer motor alanda (alan 3), anterior singulat girusta (alan 5) ve superior temporal girusta (alan 11) EDSS skoru ile paralel kortikal aktivitede artışta güçlü korelasyon (sırası ile  $r = 0.552$ ,  $r = 0.597$ ,  $r = 0.651$ ), sol superior frontal girusta ise EDSS skoru ile kortikal aktivitede azalmada güçlü korelasyon tespit edildi. Ancak bu düzeylerde  $p > 0.05$  bulunduğundan korelasyonun doğruluk derecesi düşüktü.

### **ALINAN TEDAVİ – KORTİKAL AKTİVİTE DEĞİŞİKLİKLERİ**

KİS grubunda immünomodülatör veya immünosupresif tedavi alan olgu bulunmazken, RRMS grubunda 7 hasta immünomodülatör, 2 hasta immünosupresif tedavi alırken, 3 hasta bu tedavilerden hiçbirisini almıyordu.

RRMS grubunda immünomodülatör alan-almayan hastalar arasındaki kortikal aktivite skorları karşılaştırıldığında, sol postsantral girusta (alan 2) immünomodülatör alanlarda, almayanlara göre anlamlı ( $*p = 0.012$ ) artmış aktivasyon bulundu.

İmmünosupresif tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında, sağda posterior singulat girusta (alan 4) immünosupresif tedavi alanlarda, almayanlara göre kortikal aktivasyon anlamlı olarak ( $*p = 0.032$ ) daha düşük bulundu.

RRMS grubunda tedavi almayan hastalar ile immünomodülatör veya immünosupresif tedavi alan hastaların kortikal aktivite skorları karşılaştırıldığında, sağda posterior singulat girusta (alan 4) hiçbir tedavi almayan hastaların, tedavi alan hastalara göre kortikal aktivite değerleri anlamlı olarak ( $*p = 0.013$ ) yüksek bulundu.

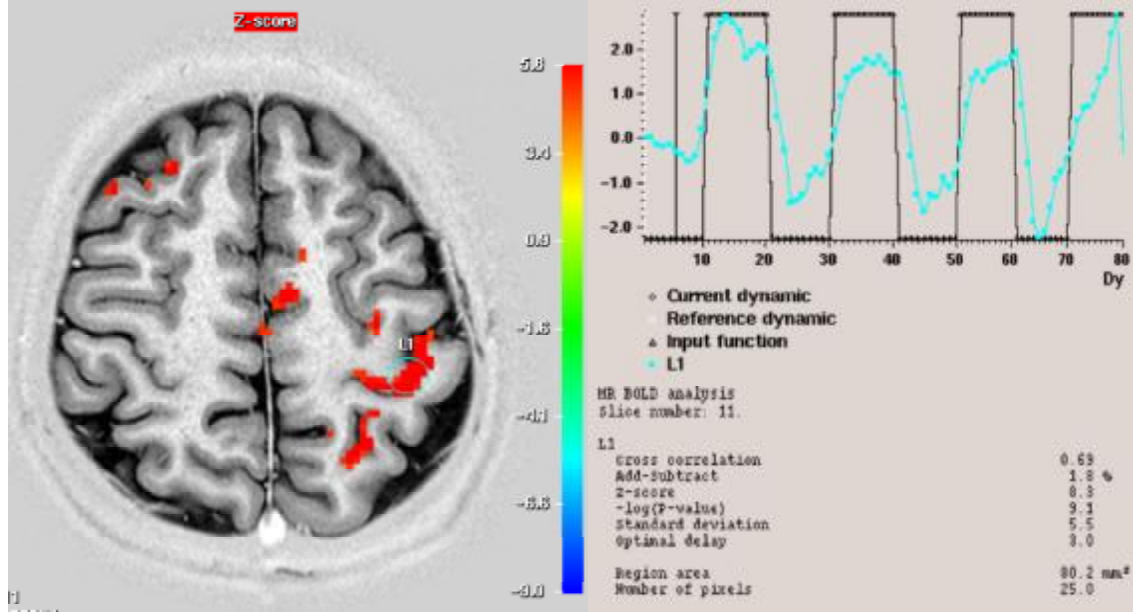
**Tablo 10:** Gruplara, yaş, hastalık süresi ve EDSS skoruna göre ve RRMS hastalarında yapılan tedaviye göre fMRG’de saptanan kortikal aktivite değişiklikleri (Mavi ile işaretli olanlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşlardır).

ALAN	GRUPLAR	YAŞ	HASTALIK SÜRESİ	EDSS SKORU	RRMS TEDAVİ		
					İmm. Mod.	İmm. Süp.	Ted (-)
Alan 1 (Presantral girus)	R	RRMS>KONT		RRMS ↓	*KİS ↑		
	L				RRMS ↓		
Alan 2 (Postsantral girus)	R	*KİS>RRMS KİS>KONT	*RRMS ↓ KİS ↑	KİS ↑			
	L		*RRMS ↓		* ↑		
Alan 3 (Supplementer motor alan)	R		KONT ↓		KİS ↑		
	L						
Alan 4 (Post Singulat girus)	R					* ↓	* ↑
	L						
Alan 5 (Ant Singulat girus)	R				KİS ↑		
	L	*KİS>RRMS		KİS ↑			
Alan 6 (İnsula)	R		KONT ↓				
	L						
Alan 7 (Talamus)	R						
	L	*RRMS<KONT	*KONT ↓				
Alan 8 (Süp. Frontal girus)	R		KİS ↑	*RRMS ↓			
	L				KİS ↓		
Alan 9 (Mid. Frontal girus)	R				*KİS ↑		
	L		*KİS ↑				
Alan 10 (İnf. Frontal girus)	R			KİS ↑			
	L		KİS ↓		RRMS ↓		
Alan 11 (Süp. Temporal girus)	R			*KİS ↑	KİS ↑		
	L			KİS ↑			

\*p < 0.05

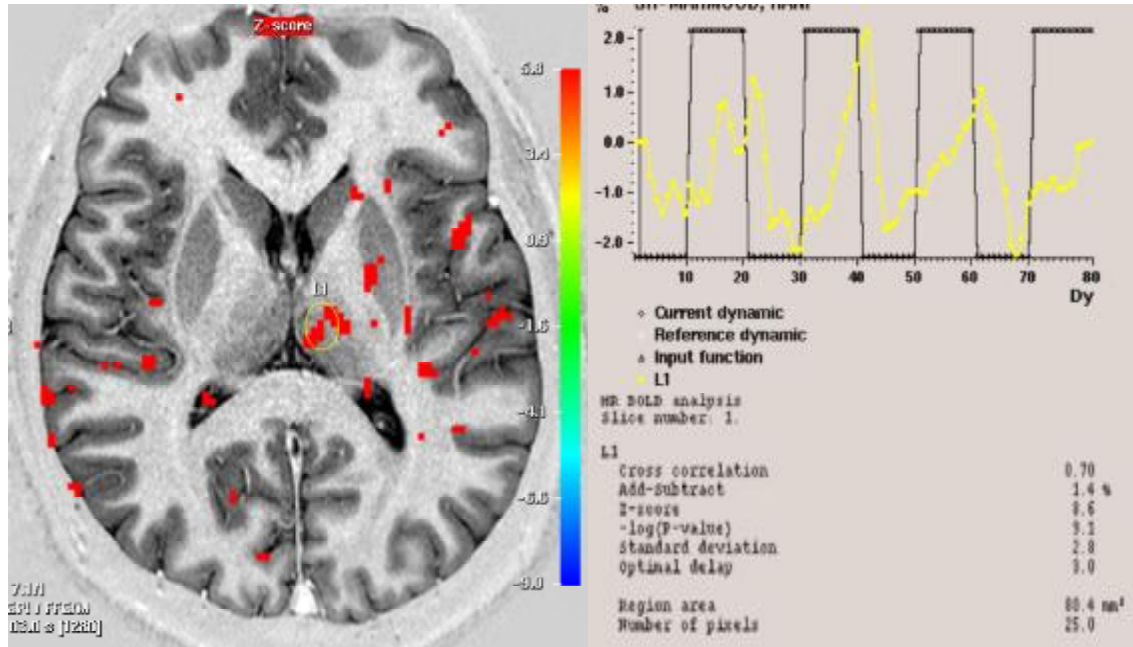
## 4.3. Olgu Örnekleri

OLGU-1: 27 y, Kadın, Kontrol



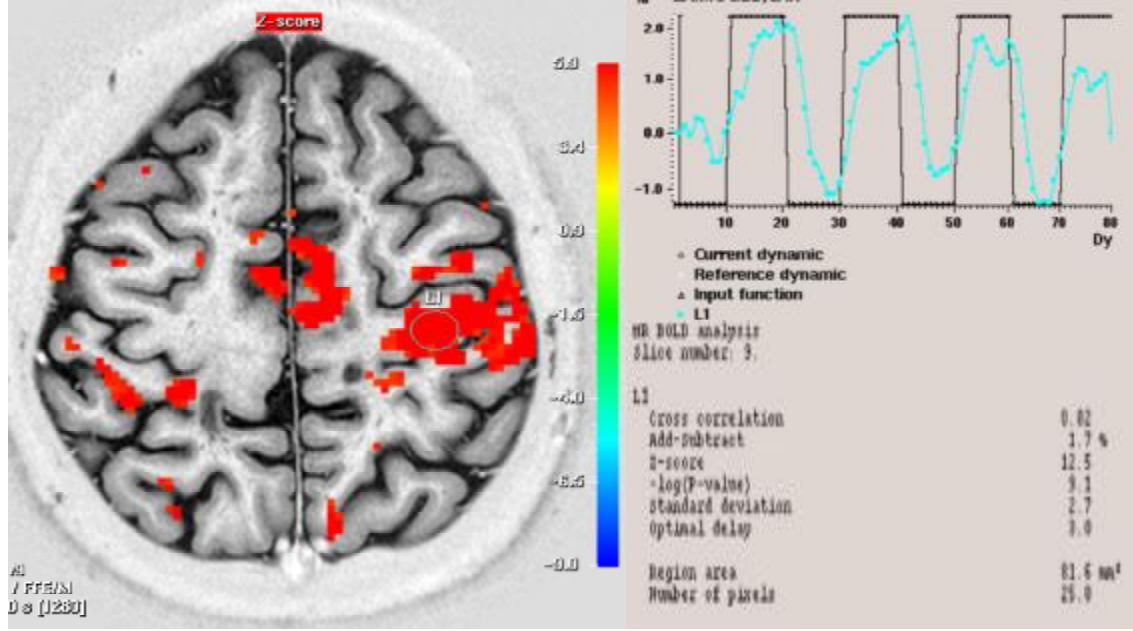
- Normal kontrol grubunda, sağ el motor hareket (task) esnasında solda primer motor korteks'deki (presantral girus) aktivite (z-skoru = 8.3)

OLGU-2: 32 y, Erkek, Kontrol



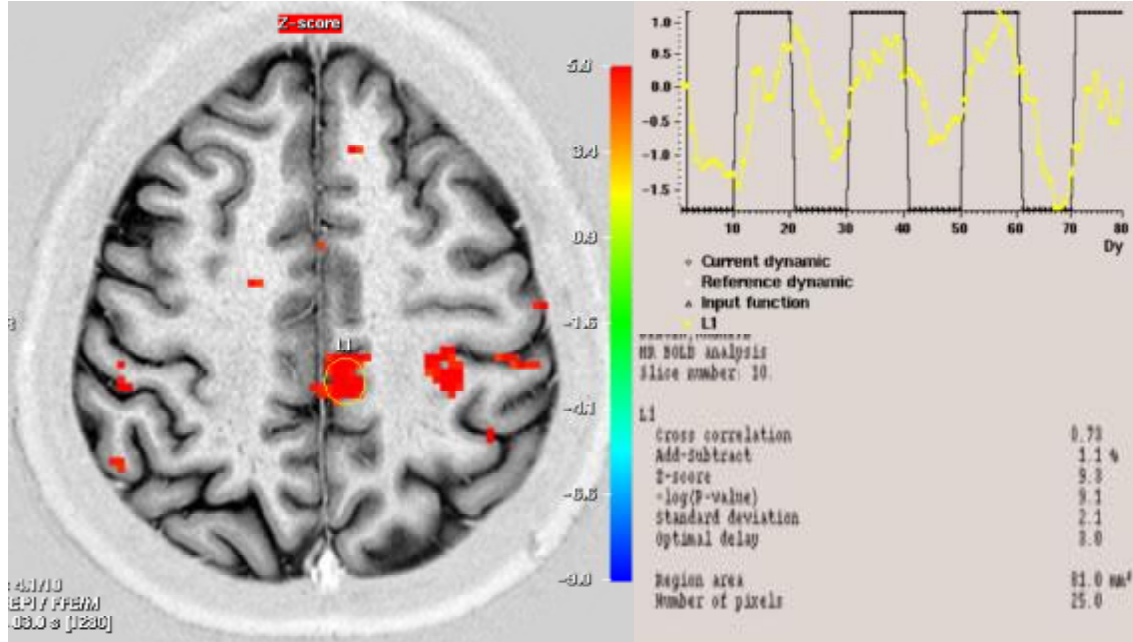
- Kontrol grubunda sol talamus'daki aktivite (z-skoru = 8.6).
- Sol talamus'daki aktivite kontrol grubunda, RRMS grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu (\*p = 0.022).

OLGU-3: 24 y, Erkek, RRMS



- RRMS olgusunda sol primer motor korteks'deki aktivite ( $z = 12.5$ ).
- Ayrıca solda suplemer motor alan ve süperior frontal girus ile bilateral postsantral giruslarda da aktivasyonlar izlenmektedir.

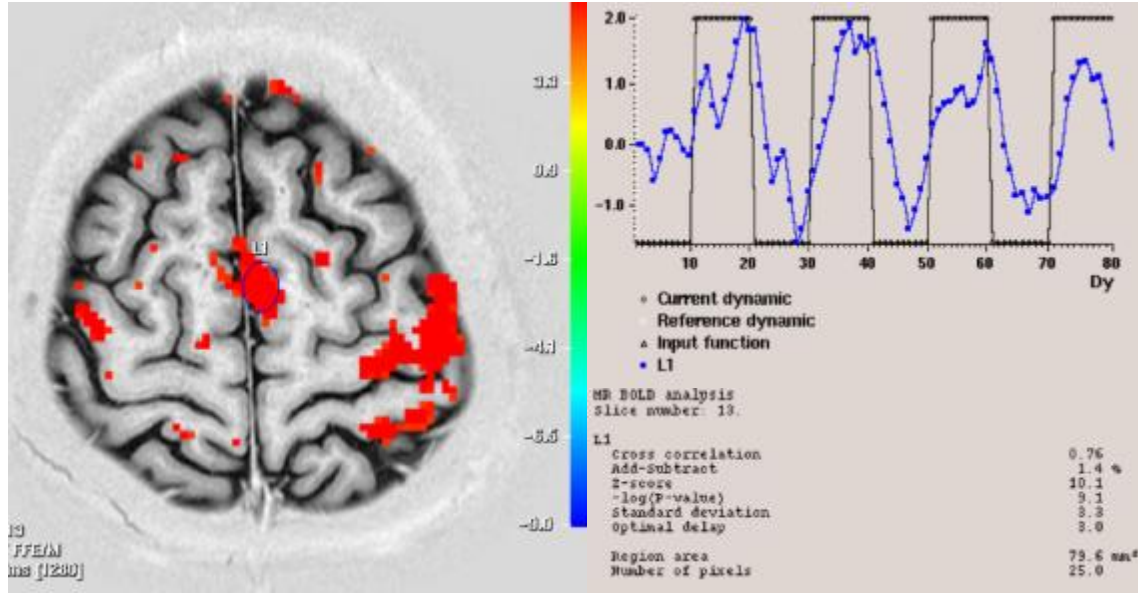
OLGU-4: 43 y, Kadın, RRMS



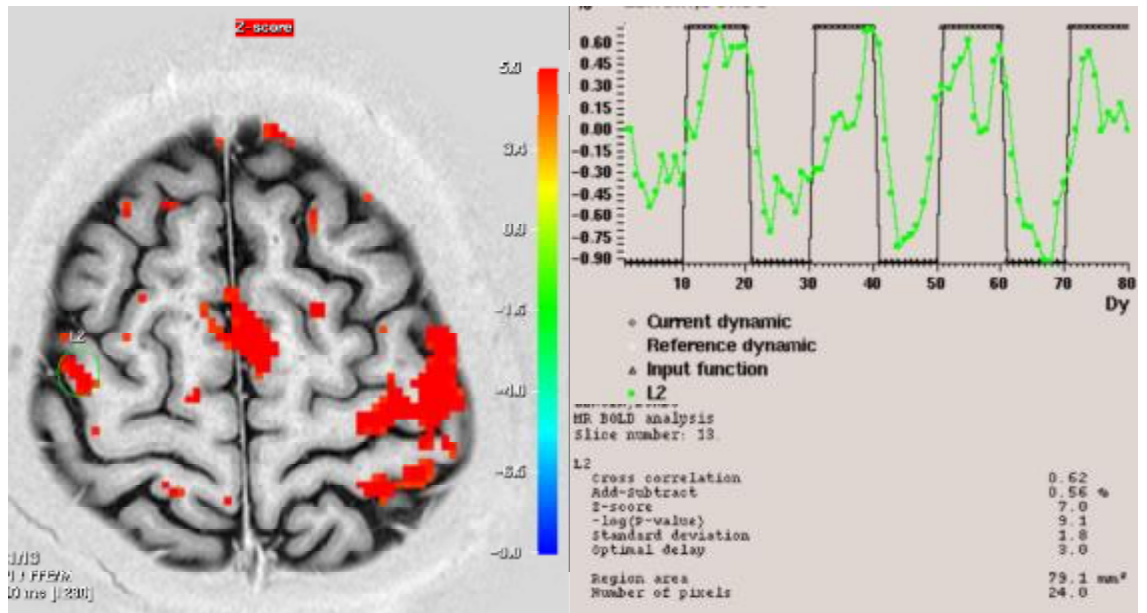
- Solda singulat girus posteriorunda kortikal aktivite ( $z = 9.3$ )
- Olgu immunomodülör veya immünosupresif tedavi almıyor.
- Tedavi almayan grupta, sol posterior singulat girustaki aktivite, tedavi alan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $*p = 0.013$ ).



OLGU-5: 49 y, Kadın, RRMS



a)

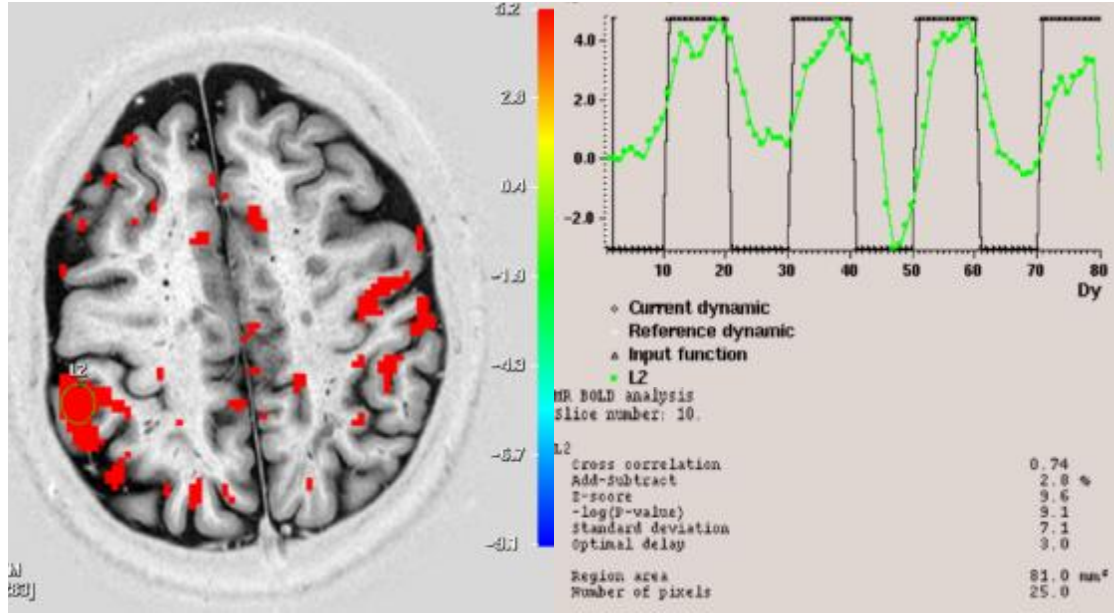


b)

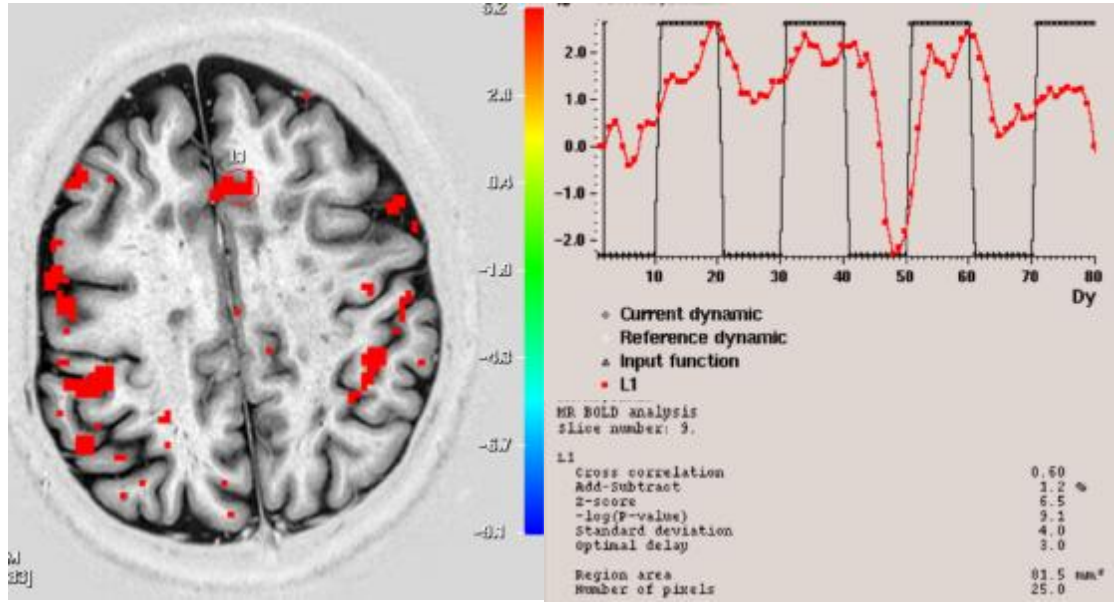
Aynı olguya ait fMRG imajlarında;

- (a) sol süperior frontal girusta kontrol ve KİS grubundan daha yüksek aktivite değerleri bulundu.
- (b) sağ presantral girusta RRMS grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek aktivite değerleri bulundu.

OLGU-6: 22 y, Kadın, KİS



a)

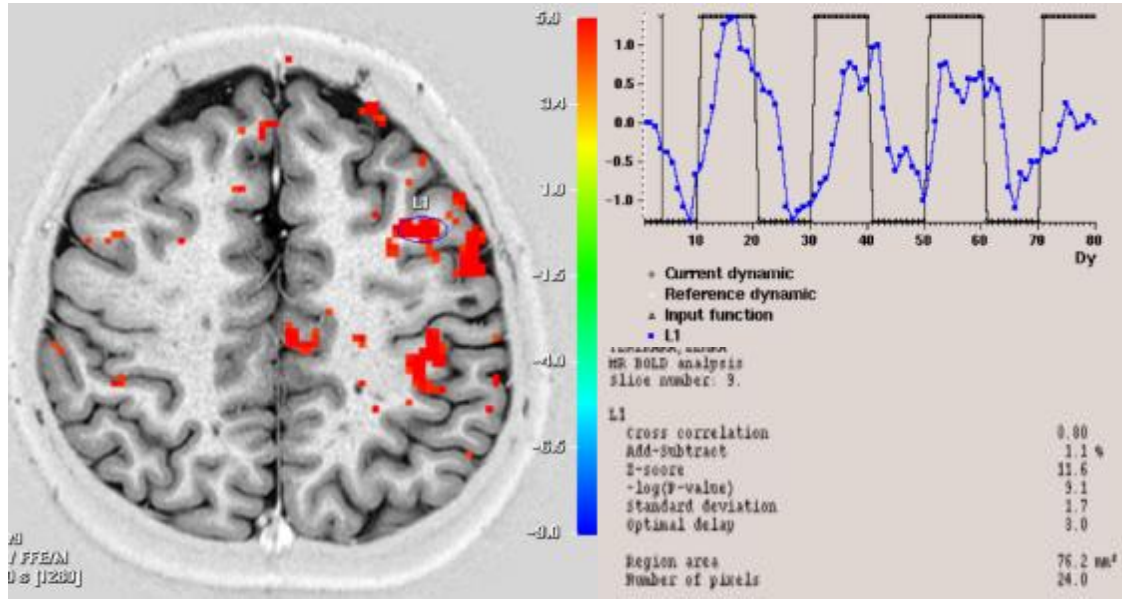


b)

Aynı olguya ait fMRG imajları;

- (a) KİS grubunda, sağ postsantral girusta ölçülen aktivite değerleri, RRMS ve kontrol grubundan daha yüksek bulundu. KİS-RRMS grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (\* $p = 0.021$ ).
- (b) KİS grubunda, sol anterior singulat girusta ölçülen aktivite değerleri, RRMS grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (\* $p = 0.025$ ).

OLGU-7: 30 y, Kadın, KİS



- Ortalama yaş 25,7 olan KİS grubunda, sol middle frontal lobda yaş artışı ile güçlü korelasyon gösteren kortikal aktivite artışı bulundu ( $r = 0.731$ ,  $*p = 0.04$ ).

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada MS hastalığının iki farklı subtipi olan KİS ve RRMS' te motor-task ile ilişkili oluşan kortikal aktivasyon paternlerini ve bunların arasındaki farkları, ayrıca bu kortikal yanıtların yaş, hastalık süresi, klinik skor ve tedavi şekliyle olan ilişkileri araştırılmıştır.

Çalışmamızda RRMS ve KİS gruplarında yaş, hastalık süresi ve EDSS skorları açısından anlamlı fark bulunmuştur ki bu patolojik sürecin doğal seyrini yansıtmaktadır. MS genellikle genç yetişkinde KİS olarak başlar ve hastaların büyük bölümünde tekrarlayan ataklar ve remisyonlarla seyrederek. Dolayısıyla hastalar KİS 'den birkaç yıl sonra RRMS tanısı alırlar. Tekrarlayan ataklar ise kalıcı fonksiyonel kayıplara, dolayısıyla daha yüksek EDSS skorlarına neden olmaktadır (42).

Kortikal aktivite derecelerine baktığımızda çalışmamızda RRMS grubunda, motor task ile sol pre ve postsantral girus ile \*sol superior frontal girusta en fazla aktivite artışı olduğu belirlendi. Kontralateral pre- ve postsantral giruslar motor hareketten sorumlu primer bölgelerdir, dolayısıyla her üç grupta da motor task sırasında en fazla aktivite gösteren alanlardı. Sol superior frontal girus, pre-supplementer motor alan olarak da bilinir ve karmaşık ve görsel işlere (tasklara) hazırlık ve planlama aşamasında etkili görünmektedir. Bu alanın stimülasyonu ile motor aktivitede yavaşlama ve hareketin sonlanması söz konusudur (78). Aktivasyon çalışmalarında pre-supplementer motor alanın, hareketin planlanmasında, supplementer motor alanın ise planlanmış hareketin motor aktiviteye dönüştürülmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (79). Sağlıklı kişilerde sadece karmaşık görev (task) ile aktive olan bu alanların, RRMS hasta grubunda basit motor hareket sırasında da aktive olması, SSS deki patolojik sürecin sonucunda motor görevin yeni veya karmaşık olarak algılanmasına veya artmış dikkat bozukluğuna bağlı olabilir. MS hastalarında, basit motor görev ile primer motor alanların dışında karmaşık, daha fazla planlama ve el becerisi isteyen hareketlerle ilişkili sekonder ve supplementer motor alanların aktivasyonu daha önce yapılan birçok fMRG çalışmasında da gösterilmiştir. Rocca ve arkadaşlarının, nörolojik defisiti olmayan RRMS hastaları üzerinde yaptıkları çalışmalarında, benzer şekilde bilateral supplementer motor alan, singulat motor alan, Silvian fissürde ve kontralateral intraparietal sulkusta artmış aktivasyon saptadılar (80). Bu alanların tümü normal kişilerde dikkat, koordinasyon, planlama ve el becerisi gerektiren motor görevlerle aktive olmaktadır (81,82).

Wegner ve arkadaşlarının 60 RRMS ve SPMS hastası üzerinde yürüttüğü başka bir çalışmada da benzer şekilde bilateral pre- ve postsantral giruslar, inferior ve superior frontal girus, insula, singulat girus gibi primer olmayan motor alanların artmış aktivasyonu söz konusuydu (83). Araştırmacılara göre basit motor hareketlerle bu ikinci plandaki (sekond-line) motor alanların aktivasyonu, kortikal motor alanlardaki yaygın hasarı kompanse eden önemli adaptif mekanizmalar olabileceği gibi, bu hasta grubunda sık görülen azalmış kas gücü ve dikkat bozukluğundan dolayı, basit bir hareketin ‘‘daha zor’’ gerçekleştirilmesine de bağlı olabileceğini öne sürmektedirler (83).

Rocca ve arkadaşlarının KİS hastaları üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada ise bilateral superior frontal girus aktivasyonunun kısa sürede MS’e progresyon riskini arttırdığını gösterdiler (84) .

Çalışmamızda KİS grubunda en fazla aktifleşen alanlar; kontralateral pre- ve post santral girus ve ipsilateral postsantral girus olarak tespit edilmiştir. Sensorimotor korteksin bilateral aktivasyonu tümörler, Parkinson hastalığı, konjenital hemipleji ve inme gibi SSS’ nin birçok patolojisinde görülebilir (85,86,87,88). İskemik inme hastalarında, sensorimotor korteksin bilateral aktivasyonu iskemik lezyonun lokalizasyonu ve büyüklüğü yanı sıra, klinik iyileşme derecesi ile ilişkili bulunmuştur (89). Ayrıca MS hastalarında ipsilateral sensorimotor kortikal aktivitedeki artış hastalığın patolojik yükünü yansıtan, T2’de görülebilir lezyon derecesi, klinik özürülük derecesi ve motor yollardaki lezyon sayısı ile de korelasyon göstermektedir (90,91,92). Boecker ve Ehrsson’un çalışmalarında, normal kişilerde ipsilateral sensorimotor korteksin el hareketlerinin kontrolü ve daha karmaşık motor taskların gerçekleştirilmesinde etkili olduğunu gösterilmiştir (93,94). İpsilateral sensorimotor korteksin aktivasyonu, çok değişken mekanizmalarla oluşan ve özellikle motor yolları etkileyen SSS hasarını kompanse eden, ortak adaptif mekanizma gibi görünmektedir (92).

RRMS ve KİS grupları arasındaki aktiviteleri karşılaştırdığımızda ölçülen Z-skoru değerleri KİS grubunda; sağda postsantral girusta (alan 2) ve solda anterior cingulat girusta (alan 5) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İpsilateral postsantral girustaki artmış aktivasyon yukarıda da bahsedilen azalmış lateralizasyonun göstergesi olabilir ve KİS gibi hastalığın çok erken dönemlerinde bile motor yollardaki hasarı gösterdiği düşünülebilir. Anterior singulat girus, singulat motor alanın bir parçasıdır ve primer motor korteks ve medulla spinalise doğru uzanan direkt yansımaları vardır. Anterior singulat girustaki nöronların motor hareketin başlatılması ve kontrolünde önemli rolü vardır (70). Bu

alanlardaki artmış aktivite, KİS grubunda hastalığa bağlı azalan dikkat ve motivasyon süreçlerini yansıtıyor olabilir. RRMS hasta grubunda sağ postsantral girustaki azalan aktivite, belli bir aşamadan sonra kompensatuar mekanizmaların tükenme noktasına gelmesi ile önceden aktif alanların inaktivasyonunu yansıtabilir.

Literatürde hastalığın farklı klinik subtiplerini karşılaştıran çok az çalışma mevcuttur. Rocca ve arkadaşları; hastalığın farklı klinik subtipleri arasındaki aktivite değişikliklerini inceledikleri çalışmalarında, KİS-sağlıklı kontrolleri, KİS-özürlülüğü olmayan RRMS hastalarını, özürlülüğü olmayan RRMS-orta derecede özürlülüğü olan RRMS, orta derecede özürlülüğü olan RRMS-SPMS hastalarındaki kortikal aktiviteleri karşılaştırmışlardır. KİS grubunda kontralateral sensorimotor korteks, özürlülüğü olmayan RRMS hastalarında ise bilateral suplementer motor alan aktivitesini anlamlı olarak artmış olarak tespit etmişlerdir (77). Bu alanlardaki aktivite değişiklikleri bizim çalışmamızda anlamlı olarak farklı değildi. Bu bizim RRMS hasta grubumuzdaki özürlülük derecesinin daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir. 12 RRMS hastasından dokuzunda EDSS skoru 1,5 ve üzerindeydi, dolayısı ile bahsedilen çalışmadaki orta derecede özürlülüğü olan RRMS grubuna uymaktaydı. Rocca'nın çalışmasında KİS ve orta derecede özürlülüğü olan RRMS hasta grupları direkt olarak karşılaştırılmamıştı.

Çalışmamızda RRMS ve kontrol grupları kıyaslandığında, sağ talamusta anlamlı derecede azalmış aktivite saptanırken, sağ presantral girusta gözlenen, yaklaşık üç kat fazla olan aktivite değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada basit bir motor görev ile RRMS hastaları ve kontrol grubunda, kontralateral ve ipsilateral sensorimotor korteks ve suplementer motor alanda aktivite artışları saptanmıştır. Bu alanlardaki ortalama aktiviteler arasında fark bulunmadığı, ancak T2 lezyon yükü arttıkça ipsilateral sensorimotor aktivasyon da artış olduğu görülmüştür(90). Wegner ve arkadaşlarının çalışmasında ise, RRMS hasta grubunda bilateral pre- ve postsantral girus, inferior ve superior frontal girus, insula, singulat girus ve ipsilateral talamusta anlamlı olarak daha fazla aktivite saptanmıştır (83). Reddy ve arkadaşlarının, 9 RRMS ve SPMS hastası üzerinde yürüttükleri çalışmalarında, hasta grubunda ipsilateral premotor korteks aktivitesinde 5 kata varan artış saptanmıştır, ayrıca bu artış aksonal hasarın derecesini yansıtan N-asetil aspartat seviyeleri ile de korele bulunmuştur (95). Bizim çalışmamızda da, RRMS hasta grubunda, ipsilateral sensorimotor korteksteki artmış aktivasyon görülmüştür. Hemisferik lateralizasyonda azalma olarak da bilinen bu mekanizmanın motor sistemdeki farklı nedenlerle oluşan hasarı kompanse eden ortak bir yol olduğu düşünülmektedir (95).

Transkallosal liflerin kesintiye uğraması sonucunda, interhemisferik kallosal bağlantıların hasara uğraması ve premotor korteks üzerindeki inhibitör etkilerin ortadan kalkması, aksonal filizlenme ve yeni sinapsların formasyonu ipsilateral sensorimotor korteksteki artmış aktiviteden sorumlu tutulan mekanizmalardır (96).

Daha önce yürütülen bir çok çalışmada, RRMS hasta grubunda ipsi ve/veya kontralateral talamusta artmış aktivite saptanmıştır (77,83,97). Bu bulgu bizim çalışmamızdaki ipsilateral talamik aktivitedeki azalma ile uyumsuzdu. Talamusun motor ve somatosensorial kortekse olan çok sayıdaki bağlantısı sayesinde, motor hareketi programlama, sürdürme ve kontrolünde önemli rolü vardır (98). Talamustaki artmış aktivite, MS in beyin dokusunda oluşturduğu hasar sonucunda, basit görevlerin karmaşık ve daha fazla koordinasyon gerektiren bir görev olarak algılanmasından dolayı olduğu yorumunu da beraberinde getirmiştir (77). Ancak bu konuda muhtemelen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda KİS ile kontrol grubu arasındaki kortikal aktivite farklılıkları değerlendirildiğinde; KİS grubunda ölçülen kortikal aktivite değerleri, kontrol grubuna göre sağ postsantral girusta (alan 2) yaklaşık 2.5 kat fazla iken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Ancak bunun hasta grubunun küçüklüğü nedeniyle, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da önemli bir bulgu olduğu düşünülmüştür. İpsilateral postsantral girustaki artmış aktivite Pantano ve arkadaşlarının, tek hemiparezi atağı geçiren hastalarda yaptıkları fMRG çalışmasının sonuçları ile uyumludur (99). Bu hastalarda ipsilateral sensorimotor korteksin yanı sıra, ipsilateral lateral premotor korteks, inferior pariyetal lobul ve insüla, kontralateral inferior pariyetal lobulde kontrollere göre anlamlı fazla aktivite gözlenmiştir. Filippi ve arkadaşlarının çalışmasında ise KİS grubunda kontralateral sensorimotor korteks, sekonder somatosensorial korteks ve inferior frontal girusta kontrollere göre anlamlı fazla aktivasyon söz konusuydu (100). Benzer şekilde Rocca'nın çalışmasında da, KİS hastalarında kontrol grubuna göre, kontralateral primer sensorimotor kortekste ve kontralateral inferior frontal girusta artmış aktivite mevcuttu (77). Bizim çalışmamızda KİS grubunda son iki çalışmada tespit edilen kontralateral sensorimotor korteks aktivasyonu saptanamamıştır. Bu durum hasta grubumuzun küçük olmasından kaynaklanabilir.

Daha önce sağlıklı kişilerde yapılmış PET ve fMRG çalışmalarında yaşla birlikte motor-task ile ilişkili aktivasyon değişikliklerinin varlığı rapor edilmiştir. Ward'ın çalışmasında sağlıklı bireylerde kontralateral postsantral ve presantral, singulat girus ile

ipsilateral superior frontal girusta yaş ile artan aktivite tespit edilmiştir (101). Hutchinson ve arkadaşları çalışmalarında, basit motor hareket sırasında kontralateral primer sensorimotor korteks ve premotor alanda yaşla beraber azalan aktivite bulmuşlardır. Kontralateral suplemler motor alan aktivitesi ise yaşla beraber artmaktaydı (102). Callauti ve arkadaşlarının çalışmalarında ise ipsilateral superior frontal korteks aktivitesinde yaşla artan aktivasyon bulunmuştur (103). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda yaşla beraber kontralateral talamusta azalan aktivasyon saptanmıştır. Yukardaki çalışmalardan anlaşılacağı gibi yaşla beraber motor harekette görevli birçok alanda aktivite değişiklikleri tespit edilebilir, ancak ortak bir patern belirleyebilmek için muhtemelen iyi yöntem kullanılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, RRMS hasta grubunda bilateral postsantral giruslar ve sol suplemler motor alan aktivitesinde yaşla anlamlı azalma, KİS grubunda ise sol middle frontal girus, ipsilateral postsantral ve superior frontal girusta yaşla artan aktivite saptanmıştır. KİS grubundaki bulgular Hutchinson ve Wardin çalışmalarında saptanan ipsilateral superior frontal girusun aktivasyonu ile uyumlu bulunmuştur (101,102). Dolayısı ile hastalığın erken evrelerinde yaşla ilgili değişikliklerin normal kişilerle paralellik gösterdiğini tahmin edebiliriz.

Literatürde, MS hastalarında yaş-motor task ilişkili aktivite değişikliklerini inceleyen tek bir çalışmaya rastlanmıştır. 56 RRMS olgusunda yapılan çok merkezli fMRG çalışmasında, hem kontrol hem de RRMS hasta grubunda yaşla ipsilateral inferior frontal girusta, pre-santral girus ve talamusta anlamlı aktivite artışı saptanmıştır. MS grubunda bunlara ilave olarak bilateral superior temporal giruslar, serebellar hemisferler ve singulat giruslarda yaşla artan aktivite bulunmuştur, ayrıca hiçbir alanda yaşla azalan aktivite tespit edilememiştir (83). Bizim çalışmamızda saptanan bilateral postsantral ve kontralateral suplemler motor alan aktivitesindeki azalma, yaş ile beraber etki gösteren hastalık süresi, irreversible değişikliklerin birikmesi ve artmış disabilite gibi faktörlere sekonder, oluşan değişiklikleri yansıtabilir.

Çalışmamızda hastalık süresi uzadıkça RRMS'li hastalarda ipsilateral presantral ve superior frontal girusta azalan aktivite saptanmıştır. Wegner ve Ciccarrelì'nin çalışmalarında, hastalık süresi ve EDSS skoru gibi klinik parametrelerle aktivasyon patenleri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (83,103). KİS hastalarında, hastalık süresi uzadıkça ipsilateral süperior temporal ve postsantral girusta, solda ise anterior cingulat ve superior temporal



girusta artan aktivite söz konusuydu. Pantano ve ark. nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde, hastalık süresi uzadıkça ipsilateral sensorimotor alanlarda artmış aktivite tespit edilmiştir (99). Marshall 'ın stroke hastaları üzerinde yürüttüğü çalışmasında, patolojik olaydan sonra, ipsilateral motor kortekste meydana gelen artmış aktivasyonun, zamanla azaldığı gösterilmiştir (88). Bu bulgu da RRMS hasta grubundaki bulgularla uyumludur. İlk klinik ataktan sonra ipsilateral sensorimotor korteksin aktivasyonu ile motor sistemdeki hasar kompanse edilmektedir, bu mekanizmanın belli bir aşamadan sonra tükenmesi veya daha farklı bölgelerin devreye girmesi sonucunda, tarif edilen alanlarda aktivitenin azalmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda RRMS'li hastalarda yüksek EDSS skoru, sağ postsantral ve sol inferior frontal girusta azalmış aktiviteyle ilişkili bulunmuştur. KİS grubunda yüksek EDSS skoru ile sağ postsantral ve middle frontal girustaki artmış kortikal aktivite arasında güçlü korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca sağ suplementer motor alanda, anterior cingulat ve superior temporal girusta, EDSS skoru ile anlamlı artış olduğu görülmüştür. Sol süperior frontal girusta ise EDSS skoru ve aktivite arasında negatif yönde güçlü korelasyon tespit edilmiştir. Reddy ve ark.nın çalışmasında yüksek EDSS skoru ile ipsilateral motor ve premotor kortekste ve inferior pariyetal lobulde artan aktivite saptanmıştır (91). Bu bulgu bizim KİS hastalarında saptadıklarımızla uyumludur. Diğer iki çalışmada ise aktivasyon paternleri ile EDSS skorları arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir (83,103).

İmmünomodülatör tedavi alan RRMS hastalarında almayanlara göre sol postsantral girusta anlamlı artmış aktivasyon bulunmuştur. İmmunosupresif tedavi alanlarda ise almayanlara göre, sağda posterior singulat girusta kortikal aktivasyon anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Herhangi bir tedavi almayan RRMS hastalarında ise, tedavi alan gruba göre sağda posterior singulat girusta kortikal aktivite yüksek bulunmuştur. Literatürde hastaların aldıkları tedavi tipi ile kortikal aktivite ilişkisini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Değişik tedavi tiplerinin kortikal aktivasyon paternleri üzerindeki etkilerini anlayabilmek için çok daha büyük hasta gruplarını kapsayan, güçlü metodolojik planlama gerektiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada, MS hastalarında SSS 'de oluşan hasara karşı normal fonksiyonların en iyi şekilde sürdürülmesini sağlayan, adaptif mekanizmaların devreye girdiğini gösteren çalışmalarla paralel bulgular bulunmuştur. KİS grubunda ipsilateral postsantral girusta, RRMS grubunda ipsilateral presantral girusta sağlıklı kontrollere göre artmış aktivite saptanmıştır. İpsilateral sensorimotor korteksin aktivasyonu, SSS'nin farklı orijinli patolojilerinden sonra oluşan ortak kompensatuar bir mekanizmadır. Bu yanıtı KİS grubunda gözlemlemiş olmamız, hastalığın çok erken evrelerinde bile hasara karşı adaptasyonun başladığını göstermektedir.

RRMS hasta grubunda en fazla aktive olan alanlar arasında, basit motor harekette görevli olmayan sol superior frontal girus da yer almaktaydı. Bu bulgular hastalığın ilerleyen dönemlerinde biriken hasara bağlı, basit motor görevlerin yeni veya daha karmaşık olarak algılandığına işaret etmektedir.

Hastalık süresi ile paralel olarak KİS grubunda ipsilateral aktivitede artış, RRMS hasta grubunda ise azalma tespit edilmiştir. Bu bulgular belirli bir aşamadan sonra adaptif mekanizmaların tükenme noktasına ulaşp, bazı alanların aktivitesinde azalma olabileceğini göstermektedir.

Tedavi şekli ile sağ posterior singulat alan aktivitesinde anlamlı değişiklikler tespit etmemize rağmen bu konuda daha tutarlı ve belki de klinik pratikte uygulanırlığı olan sonuçlar elde etmek için çok daha geniş ve iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi 2002; 24: 40–7.
- 2- Mc Donald WI, Noseworthy JH. Multiple Sclerosis 2. In: Martin R, Lucchinetti CF, Brück W, (eds). Immunology, Pathology and Pathogenesis (First ed.) Butterworth-Heinemann, Philadelphia 2003: 33–113.
- 3- Miller DH, Grossman RI, Reingolt SC, Mc Farland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. Brain 1998;121: 3–24.
- 4- Thompson AJ, Miller D, Youl B, et al. Serial gadolinium enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration . Neurology 1992;42: 60–63.
- 5- Thompson AJ, Miller DH, Mc Manus DG, Mc Donald WI. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. BMJ 1990;300:631–634.
- 6- Fillipi M, Inglese M, Rovaris M, et al. Magnetization transfer imaging to monitor evolution of MS: a one-year follow-up study. Neurology 2000;55: 940–946.
- 7- Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH .Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. Brain 1997;120: 393–399.
- 8- Lassmann H, Bruk W, Lucchinetti C, Rodriguez M. Remyelination in multiple sclerosis. Mult. Scler. 1997;3: 133–136.
- 9- Waxman SG, Ritchie JM. Molecular dissection of the myelinated axon. Neuroimage 1995;2: 73–181.
- 10- Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frakowiak RS. Functional reorganisation of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. Ann Neurol 1992;31: 463–72.
- 11- Cramer SC, Nelles G, Benson RR, Kaplan JD, Parker RA, Kwong KK, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. Stroke 1999;28: 2518–27.
- 12- Nelles G, Spikermann G, Jueptner M, et al. Reorganisation of sensory and motor systems in hemiplegic stroke patients. A positron emission tomography study. Stroke 1999;30:1510–6.
- 13- Sadiq SA. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP, eds. Merritt's Neurology 11<sup>th</sup>. New York: Williams & Wilkins, 2005: 941-967.
- 14- Victor M, Ropper AH. Multiple Sclerosis and allied demyelinating diseases. In: Victor M, Ropper AH, eds. Principles of Neurology 7<sup>th</sup>. New York: Mc Graw-Hill, 2001: 954-982
- 15- Rowland LP. Merritt's Neurology. In: Miller JR (eds), Multiple Sclerosis (10th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, pp. 773–92.

- 16- Compston A, Sadovnick A. Epidemiology and genetics of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 1992; 5: 175-181,
- 17- Ebers G, FRCPC. Genetics and Multiple Sclerosis. *Ann Neural* 1994; 36:12-14.
- 18- Sadovnic A, Ebers C. Genetics of Multiple Sclerosis. *Neurology Clinics Multiple Sclerosis* 1995; 13 (1): 99-119.
- 19- Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 683- 747
- 20- Alexandre P, Jack A. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 225- 30
- 21- Edward J.Fox. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(6): 3–7
- 22- Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 115- 21
- 23- Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 168- 71
- 24- Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J. Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707- 17
- 25- Zhou D, Hemmer B. Specificity and degeneracy: T cell recognition in CNS autoimmunity. *Mol Immunol* 2004; 40: 2428- 33
- 26- Hemmer B, Vergelli M, Tranquill L, Conlon P, Ling N, McFarland HF, Martin R. Human T-cell response to myelin basic protein peptide (83–99): extensive heterogeneity in antigen recognition, function, and phenotype. *Neurology* 1997; 49(4): 1116- 26
- 27- Kim HJ, Antel JP, Duquette P. Persistence of immune responses to altered and native myelin antigens in patients with multiple sclerosis treated with altered peptide ligand. *Clin Immunol* 2002; 104: 105- 14
- 28- Idiman E. Santral sinir sisteminin miyelin hastalıkları: Oğul E; ed. *Klinik Nöroloji. Birinci baskı. İstanbul: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi; 2002: 159- 70*
- 29- Minagar A, Alexander JS. Blood-brain barrier disruption n multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9(6): 540–9
- 30- Von Budingen HC, Tanuma N, Villoslada P, Ouallet JC, Hauser SL, Genain CP. Immune responses against the myelin/oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune demyelination. *J Clin Immunol* 2001; 21(3): 155- 70

- 31- Hendriks JJ, Teunissen CE, de Vries HE, Dijkstra CD. Macrophages and neurodegeneration. *Brain Res Rev* 2005; 48(2): 185- 95
- 32- Furlan R, Rovaris M, Martinelli Boneschi F, Khademi M, Bergami A, Gironi M, Deleidi M, Agosta F, Franciotta D, Scarpini E, Uccelli A, Zaffaroni M, Kurne A, Comi G, Olsson T, Filippi M, Martino G. Immunological patterns identifying disease course and evolution in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2005;165(1–2): 192- 200
- 33- Jurewicz A, Matysiak M, Tybor K, Kilianek L, Raine CS, Selmaj K. Tumour necrosis factor-induced death of adult human oligodendrocytes is mediated by apoptosis inducing factor. *Brain* 2005; 128(Pt 11): 2675- 88
- 34- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff R. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New Eng J Med* 1998; 338: 278- 85
- 35- Perkin GD. *Mosby's Colour Atlas and Text of Neurology (Second Edition)* Mosby's International Limited, Edinburg, 2002, p 197-213
- 36- Kenet J, Smith and Mc Donald WI. Mechanisms of symptom production. In Mc Donald WI, Noseworthy JH (eds). *Multiple Sclerosis 2*. Butterworth-Heinemann USA 2003: 59–74
- 37- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. Neurology in Clinical Practice. In: Olek MJ, Dawson DM (eds), *Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System (3rd ed)*. Butterworth-Heinemann, Woburn 2000, 1431–65.
- 38- Aeron E Miller, Fred D Lublin, Patricia K Coyle. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice (First ed)* Taylor & Francis Group, London 2003, 1–29, 103-29.
- 39- Lance D. Blumhardt. *Dictionary of Multiple Sclerosis (First ed)*. Taylor & Francis Group, London 2004.
- 40- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121–7.
- 41- Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev*. 2002;39:187–99.
- 42- Oğul E. Klinik Nöroloji. İçinde: Idiman E, Turan ÖF, Demiyelinizan Hastalıklar (Birinci baskı). Nobel & Güneş, İstanbul 2002, ss.159–85.
- 43- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444–52.
- 44- Javed A, Reder AT. Therapeutic role of beta-interferons in multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2006;110:35–56. Epub 2005 Oct 17.
- 45- Gilroy J. Temel nöroloji (1.baskı). Çeviri editörü: Rana Karabudak. Güneş Kitapevi, Ankara 2002, s 199–223.

- 46- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996; 46: 907–11
- 47- O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingley DPE, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow up. *Brain* 1998;121:494–503.
- 48- Sailer M, O’Riordan JI, Thomas AJ, et al. Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology* 1999;52:599–606.
- 49- Weinshenker BG, Miller D. Multiple Sclerosis: one disease or many? In: Siva A, Kesselring J, Thompson AJ, eds. *Frontiers in Multiple Sclerosis*. UK: Martin Dunitz, 1999; vol 2: 37–46. Optic Neuritis Study Group. Y, The 5-year risk of MS after optic neuritis.
- 50- Experience of the optic neuritis treatment trial. *Neurology* 1997;49: 1404–1413.
- 51- Lucchinetti C, Kiers L, O’Duffy A, et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997;49:1413–18.
- 52- Miller AE, Lublin FD, Coyle PK. Diagnosis and differential diagnosis. In: Miller AE, Lublin FD, Coyle PK, eds. *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*. UK: Martin Dunitz, 2003;55–102.
- 53- Wiegele JB, Zimmerman RA, White matter disease. In Lee SH, Rao KCUG, Zimmerman RA(eds) *Cranial MRI and CT (4<sup>th</sup> edition)*,Mc Graw-Hill, New York, 1999 p 599-639
- 54- Grimaud J, Barker GJ, Wang L, et al. Correlation of magnetic resonance imaging parameters with clinical disability in multiple sclerosis: a preliminary study. *J Neurol*. 1999; 246: 961–7
- 55- Yetkin FZ, Haughton VM, Papke RA, et al. Multiple sclerosis: Specificity of MR for diagnosis. *Radiology* 1992; 172:529-536
- 56- Yoursy TA, Flippi M, Becker C, Horsfield MA, Voltz R. Comparison of MR puls sequences in detection of multiple sclerosis lesion. *AJNR* 1997;18:959-963.
- 57- Adams JG, Melhem ER. Clinical usefulness of T2 weighted Fluid attenuated inversion recovery MR imaging of CNS.*AJR* 1999; 172: 529-536.
- 58- Simon JH, Szuma SJ, Totterman S. et al. Fat supression MR of the orbit. *AJNR* 1998;9: 961-968.
- 59- Brod SA, Lindsey JW, Wolinsky JS: *Multiple Sclerosis: Clinical Presentation Diagnosis and Treatment*. *Am Fam Physician* 1996; 54:1301-1311.
- 60- Clanet M, Berry I. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1998;11:299-303.

- 61- Lakhanpal SK, Maravilla RK. Multiple Sclerosis. In: Stark DD(ed) Magnetic Resonance Imaging (3<sup>rd</sup> ed). Mosby. St Louis 1999, p 1379-1402
- 62- Berry I, Ranjeva JP, Manelfe C, et al. MRI visualization of multiple sclerosis lesions. Rev Neurol (Paris). 1998;154:607-17.
- 63- Arnold DL, Riess GT, Matthews PM, et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. Ann Neurol. 1994;36: 76-82.
- 64- Bradly WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. Neurology in Clinical Practice. In: Michael J. Olek, David M. Dawson (eds), Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System (3<sup>rd</sup> ed). Butterworth-Heinemann, Woburn 2000, pp. 1431-65.
- 65- Oyar O, Gülsoy UK, Tıbbi Görüntüleme Fiziği 2003: 281-366.
- 66- Şenol U, Manyetik rezonans görüntüleme temel ilkeler, 3. Türk Manyetik Rezonans Derneği Kongresi Kitabı, 2008; 53-55.
- 67- Karakaş HM, Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme, Kognitif Nörobilimler 2008; 45: 977–1012.
- 68- Turner R, howseman A, Rees GE, Josephs O, Friston K. Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. Exp Brain Res 1998; 123: 5–12.
- 69- Sabbah P, Simond G, Levrier O, et al. Functional magnetic resonance imaging at 1.5 T during sensorimotor and cognitive task. Eur Neurol 1995;35:131–136.
- 70- Goebel R, Physiological Principles of fMRI, Clinical Functional MRI 2007; 2: 17-19
- 71- Birn RM, Bandettini PA, et al. Event-related fMRI of tasks involving brief motion. Hum Brain Mapp 1999; 7:106-114.
- 72- Kulak W, Sobaniec W. Molecular mechanisms of brain plasticity: neurophysiologic and neuroimaging studies in the developing patients. Roczn Akad Med Białymst 2004;49: 227–236
- 73- Yasui T, Fujisawa S, Tsukamoto M, Matsuki N, Ikegaya Y. Dynamic synapses as archives of synaptic history: state-dependent redistribution of synaptic efficacy in the rat hippocampal CA1. J Physiol 2005;566: 143–160

- 74- Rocca M A, Filippi M, Functional MRI to study brain plasticity in clinical neurology. *Neurol Sci* 2006;27: 24–26
- 75-Filippi M, Rocca M, Cortical reorganisation in patients with MS. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 1087–89.
- 76- Filippi M, Rocca MA, Comi G, The use of quantitative magnetic resonance based techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2003;2: 337–346.
- 77- Rocca M, Colombo P, Falini A, et al. Cortical adaptation in patients with MS: a cross – sectional fMRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 4: 618–626.
- 78- Fried I. Electrical stimulation of the supplementary sensorimotor area. *Adv Neurol* 1996;70: 177–185.
- 79- Humberstone M, Sawle G, Clare S, Hykin J, et al. Functional magnetic resonance imaging of single motor events reveals human presupplementary motor area. *Ann neurol* 1997;42: 632–637.
- 80- Rocca M, Falini A, Colombo B, et al. Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with non-disabling multiple sclerosis correlate with the extent of brain structural damage. *Ann Neurol* 2002; 51: 330–339.
- 81- Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, et al. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology* 1993;43:2311–2318.
- 82- Schlaug G, Knorr U, Seitz R. Inter-subject variability of cerebral activations in acquiring motor skill: a study with positron emission tomography . *Exp Brain Res* 1994;98: 523–534.
- 83- Wegner C, Filippi M, Korteweg T, et al. Relating functional changes during hand movement to clinical parameters in patients with multiple sclerosis in a multi-centre fMRI study .*European Journal of Neurology* 2008;15:113-22.
- 84- Rocca M, Domenico M, Angelo G, et al. A widespread pattern of cortical activations in patients at presentation with clinically isolated symptoms is associated with evolution to definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1136–39.
- 85- Youshiura T, Hasuo K, Mihara F, et al. Increased activity of ipsilateral motor cortex during a hand motor task in patients with brain tumor and paresis. *Am J Neuroradiol* 1997;18:865–69.
- 86- Vandermere Y, Sebire G, Grandin CB, et al. Functional reorganisation of brain in children affected with congenital hemiplegia: fMRI study. *Neuroimage* 2003; 20: 289–301.
- 87- Thobias S, Dominey P, Decety J, et al. Overactivation of primary motor is asymmetrical in hemiparkinsonian patients. *Neuroreport* 2000;11: 785–89.



- 88- Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, et al. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 2000; 31: 656–61.
- 89- Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 2003;34: 1553–66.
- 90- Lee M, Reddy H, Johansen- Breg H, et al. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from MS. *Ann Neurol* 2000: 47: 606–13.
- 91- Reddy H, Narayanan S, Woolrich M, et al. Functional brain reorganisation for hand movement in patients with multiple sclerosis: defining distinct effect of injury and disability. *Brain* 2002; 125: 2646–57.
- 92- Rocca M, Gallo A, Colombo B, et al. Pyramidal tract lesions and movement associated cortical recruitment in patients with MS. *Neuroimage* 2004,23: 141–47.
- 93- Boecker H, Kleinschmidt A, Requardt M, et al. Functional cooperativity of human cortical motor areas during self-paced simple finger movement. A high resolution MRI study. *Brain* 1994;117: 1231–39.
- 94- Ehrsson H, Fagergren A, Jonsson T, et al. Cortical activity in precision versus power-grip tasks: an fMRI study. *J. Neurophysiol* 2000;83: 528–36.
- 95- Reddy H, Narayanan S, Arnoutelis R, et al. Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain* 2000;123: 2314–20.
- 96- Schnitzler A, Kessler KR, Benecke R. Transcallosally mediated inhibition of interneurons within human primary motor cortex. *Exp Brain Res* 1996;112: 381–391.
- 97- Rocca M, Pagani E, Ghezzi A, et al. Functional cortical changes in patients with multiple sclerosis and nonspecific findings on conventional magnetic resonance imaging scans of the brain. *Neuroimage* 2003;19: 826–36
- 98- Brooks DJ. The role of the basal ganglia in motor control: contributions from PET. *J Neurol Sci* 1995; 128:1–13.
- 99- Pantano P, Ianetti A, Caramia F, et al. Cortical motor reorganisation after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain* 2002;125: 1607–15.
- 100- Fillipi M, Rocca M, Mezzapesa D, et al. Simple and complex movement –associated functional MRI changes in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2004; 21: 108–117.
- 101- Ward N, Frackowiak S. Age –related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain* 2003;126:873–888.
- 102- Hutchinson S, Kobayashi M, Horkan C, et al. Age-related differences in movement representation. *Neuroimage* 2002;17: 1720–28.

103- Cicarelli O, Toosy A, Marsden J, et al. Functional response to active and pasive ankle movements with clinical correlations in patients with primary progressive MS. *Journal of Neurology* 2006;253: 882–91.

## 8. EKLER

### EK-1: Etik Kurul Onay Formu

DOKUZ EYLUL UNIVERSITESI TIP FAKULTESI  
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

Tarih ve Sayı: 26.05.2008/ 215

<p><b><u>Etik Kurul Üyeleri</u></b> Prof.Dr.Taner ÇAMSARI Prof.Dr.Tunç ALKIN Prof.Dr.Mustafa SEÇİL Prof.Dr.Ayça Arzu SAYINER Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK Doç.Dr.Murat DUMAN Doç.Dr.Güven ASLAN Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN Yunus KARSLI</p> <p><b><u>Etik Kurul Başkanı</u></b> Prof.Dr.Taner ÇAMSARI</p> <p><b><u>Etik Kurul Sekreteri</u></b> Hatice İĞCI</p>	<p><b>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,</b></p> <p>Etik Kurulumuzun 22 Mayıs 2008 tarih ve 10/12/2008 no.lu toplantısında; 207/2008 Protokol numaralı Radyodiagnostik Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof.Dr.Emel ADA'nın proje yöneticisi, Araş.Gör.Dr.Taner ÇELİK'in sorumlusu olduğu, "Multiple Skleroz (MS) hastalarında motor uyaranlara karşı, beyinde oluşan aktivite değişikliklerinin fMRG ile değerlendirilmesi" isimli projede; Bilgilendirilmiş Onam Formunda (BOF) 6-e maddesinin gereğinin yerine getirilmesinden sonra projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.</p> <p>Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.</p> <p> Prof. Dr.Taner ÇAMSARI Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Başkanı</p> <p><b>NOT:</b> Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde <b>bold</b> karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.</p>
---	--

Tel: 0232 412 22 54

## EK-2: Bilgilendirilmiş Olur Formu Örneği

### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

#### **Multipl Skleroz (MS) beyin ve omuriliğin bir hastalığıdır.**

MS, genellikle gençlikte başlayıp yaşam boyu süren bir beyin ve omurilik hastalığıdır.

Bulaşıcı değildir. Bazı kişilerde kalıcı özürülükler oluşturabilir. Bazı kişilerdeyse kişinin kendisinin bile ayırt edemeyeceği kadar hafif sorunlara neden olacak şekilde sınırlı kalır.

MS'de "Atak" denilen ve geçici kötüleşme dönemleri ile kendini gösteren klasik bir gidiş şekli vardır. Daha ileri yaşta başlayan, sinsice artarak, bedensel işlevlerde kayıplar yaratan bir diğer şekli de mevcuttur. Bunun gibi birbirinden oldukça farklı özellikler gösteren başka çeşitleri de mevcuttur.

MS'de ortaya çıkan belirtilerin tümü bedenin söz konusu bölümünün yönetiminden sorumlu olan beyindeki bir merkezin veya bedenin bu merkezle iletişimini sağlayan beynin içindeki ya da omurilikteki yolların etkilenmesinin sonucudur.

#### **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) MS tanısında sık başvurulan bir yöntemdir.**

Manyetik Rezonans (MR), adının baş harflerinin Türkçe okunuşu ile "Em ar" diye bilinen bir inceleme yöntemidir. MR sayesinde beyne ait birçok giz açıklığa kavuşmuştur.

#### **Manyetik Rezonans (MR) incelemesi sırasında vücuda röntgen ışını (şua) uygulanmaz.**

Bu yüzden röntgen ışınlarının taşıdığı sakıncaları da taşımaz.

#### **MR İncelemesi sırasında vücut bir zarar görmez.**

##### **MR İncelemesinin sakıncalı olduğu durumlar:**

—Bedenine daha önce yapay metal parçalar yerleştirilmiş olanlar, mıknatıs gücüyle bunların yerlerinden oynamaları olası olduğundan MR yaptırılmazlar. Gerçi MR tekniği geliştikten sonraki yıllarda uygulanan bütün yapay vücut eklentilerinin (*Protez*) niteliği değiştirilmiş, doğrudan metal içermeyen şekle dönüştürülmüşlerdir.

—Kalp pili takılmış olanların, mıknatısın gücüyle pil etkilenebileceğinden, MR incelemesi yaptırması kesinlikle yasaktır.

—Ayrıca kredi kartları ve elektronik saatler gibi mıknatıs gücünden etkilenebilecek bütün gereçlerin, MR aletinin (Mıknatısın) bulunduğu ortama sokulmaması önerilir.

**Fonksiyonel MRG (fMRG):** Günümüzde insan beyninin sinirsel faaliyetlerinin haritalanmasında ve birçok hastalığın beyinde oluşturduğu fonksiyon değişikliklerin

araştırılmasında kullanılan ve yaygınlaşmaya başlayan yeni bir yöntemdir. Blood oxygen level dependent (BOLD) fMRG ise sinirsel aktivite sonrası beyine giden kan oksijen seviyesindeki değişikliklerden faydalanarak beyindeki aktivite alanlarının gösteren bir inceleme yöntemidir. **Bu inceleme yönteminde damardan verilen, “Boya” ya da “Kontrast Madde” diye anılan maddeler kullanılmamaktadır. Dolayısı ile ilaca bağlı oluşabilecek yan etki riski yoktur.**

Fonksiyonel MRG incelemesi sırasında sesli veya ışıklı uyarımı takiben 20-30 saniye süre ile el parmaklarına açma-kapama şeklinde hareket ve 20-30 saniye süre ile dinlenme şeklinde 8'er defa arka arkaya görev (task) yaptırılması planlanmaktadır. Bu amaçla yaklaşık 10 adet MS hastalığının bir formu olarak kabul edilen klinik izole sendrom, 10 adet ataklı (relapsing-remitting) MS tanılı olgu ve kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyetteki 10 adet normal olguya BOLD fMRG tetkiki yapılması planlanmaktadır.

fMRG inceleme süresi ortalama olarak 15-20 dk. kadardır. İncelemenin niteliğine göre daha kısa ya da daha uzun sürebilir. Bu süreyi olabildiği kadar hareketsiz geçirmek görüntünün kalitesinin bozulmaması için gereklidir. Hareket edildiğinde bazı incelemelerin tekrar edilmesi gerekebilir.

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırmadır. Bu araştırmanın amacı MS hastalığının erken ve geç evrelerini yansıtan MS hastalığının iki farklı çeşidi olarak kabul edilen Klinik İzole Sendrom ile Ataklı MS hastalarında fonksiyonel MRG'deki hareketle ilişkili beyindeki aktivasyon bölgeleri arasındaki farklılıkları, fonksiyonel değişiklikleri ve sinirsel hasara karşı beyinde oluşan uyum ve yanıtı araştırmayı planlamaktayız. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlar bu aşamada sizin tedavi sürecinizi etkilemeyecektir. Ancak bu çalışmalar MS hastalığının beyinde oluşturduğu fonksiyonel bozuklukların ve cevap mekanizmalarının aydınlatılmasını sağlayabilir, hastalığın tedavi ve izlem yöntemlerinin gelişmesine yardımcı olabilir.

**Bu çalışma sırasında uygulanacak tetkiklerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da hiçbir şekilde sizin zararınıza yol açmayacaktır. Araştırmanın

sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcının,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

**Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı: Dr. Taner Çelik

Görevi: Araştırma görevlisi (Asistan Doktor)

Adresi: DEÜTF Radyodiagnostik AD Narlıdere - İzmir

Tel: 0 232 412 59 01

Tarih ve İmza:

**Ek-3: EDSS (Kurtzke's Expanded Disability Status Scale, Kurtzke'nin Genişletilmiş Yetersizlik Durum Skalası)**

Fonksiyonel Sistemler (FS)

*Piramidal Fonksiyonlar*

0. Normal.
1. Anormal bulgular mevcut; ancak hastada bir sakatlık hali yok.
2. Hastada minimal sakatlık hali var.
3. Hafif veya orta derecede paraparezi veya hemiparezi; veya şiddetli derecede monoparezi.
4. Belirgin paraparezi veya hemiparezi; veya orta derecede kuadriparezi; veya monopleji.
5. Kuadriparezi.
- V. Bilinmeyen.

*Serebellar Fonksiyonlar*

0. Normal.
1. Anormal bulgular mevcut; ancak hastada bir sakatlık hali yok.
2. Hafif ataksi.
3. Orta derecede gövde veya ekstremiteler ataksisi.
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi.
5. Hastanın koordine hareketleri ataksi nedeniyle yapamaması.
- V. Bilinmeyen.
- X. Eğer kuvvet kaybı (piramidal fonksiyonlarda 3 veya daha yukarı derecelerde ise) serebellar muayeneyi etkiliyorsa, muayene derecesinden sonra yazılır (örn: 2.X).

*Beyin Sapı Fonksiyonları*

0. Normal.
1. Nistagmus hariç muayene bulguları var; ancak hastada semptom yok.

2. Orta derecede nistagmus veya beyin sapı tutulumuna ait hafif sakatlıklar.
  3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler kas güçsüzlüğü veya diğer kranial sinirlerin orta derecede bozukluğu.
  4. Belirgin dizartri veya beyin sapına ait diğer belirgin sakatlıklar.
  5. Yutma veya konuşma yetersizliği.
- V. Bilinmeyen.

#### *Duyu Fonksiyonları*

0. Normal.
  1. Bir veya iki ekstremitede sadece vibrasyon veya şekil çizmede azalma.
  2. Bir veya iki ekstremitede dokunma veya ağrı veya pozisyon duyularında hafif azalma ve/veya vibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç veya dört ekstremitede sadece vibrasyon duyusunda azalma.
  3. Bir veya iki ekstremitede dokunma veya ağrı veya pozisyon duyularında orta azalma ve/veya vibrasyon duyusunun tam kaybı veya üç veya dört ekstremitede dokunma veya ağrı duyusunda hafif kayıp veya tüm proprioseptif testlerde orta derecede kayıp.
  4. Bir veya iki ekstremitede dokunma veya ağrı duyularında belirgin kayıp ve/veya vibrasyon duyusunun tam kaybı; veya ikiden fazla ekstremitede dokunma veya ağrı duyularında orta derecede kayıp ve/veya proprioseptif duyularda şiddetli kayıp.
  5. Bir veya iki ekstremitede tam duyu kaybı veya başın altında kalan vücut bölümlerinin büyük kısmında dokunma veya ağrı duyularında ileri derecede kayıp ve/veya proprioseptif duyularda tam kayıp.
  6. Başın altında kalan vücut bölümlerinde duyuların tam kaybı.
- V. Bilinmeyen.

#### *Barsak ve Mesane Fonksiyonları*

0. Normal.
1. Hafif derecede idrar yapmada zorluk, sıkışma sonucu idrar kaçırma veya idrar retansiyonu.
2. Orta derecede idrarda duraksama, sıkışma sonucu idrar kaçırma, mesane veya barsak retansiyonu veya nadir idrar inkontinansı.
3. Sık idrar inkontinansı.



4. Neredeyse sabit kateterizasyon gereksinimi.
5. Mesane fonksiyonunun kaybı.
6. Barsak ve mesane fonksiyonunun kaybı.

#### *Görme ile İlgili (Optik) Fonksiyonlar*

0. Normal.

1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi ve skotomun olması.
2. Skotomlu kötü gözün düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30 ile 20/59 arasında olması.
3. Kötü gözde geniş skotom veya görme alanında orta derecede kayıp olması, ancak düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/60 ile 20/99 arasında olması.
4. Kötü gözde görme alanında belirgin azalma ve düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/100 ile 20/200 arasında olması veya 3. Madde ve iyi gözdeki görme keskinliğinin 20/60 veya altında olması.
5. Kötü gözde görme keskinliğinin 20/200'ün altında olması veya 4. Madde ve iyi gözdeki düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/60 veya altında olması.
6. 5. Madde ve iyi gözdeki görme keskinliğinin 20/60 veya altında olması.

V. Bilinmeyen.

VI. 0-6. Maddeye temporal solukluğun eklenmesi.

#### *Serebral veya Mental Fonksiyonlar*

0. Normal.

1. Sadece mizaç değişikliği (Skoru etkilemez).
2. Mental durumda hafif gerileme.
3. Mental durumda orta derecede gerileme.
4. Mental durumda ileri derecede gerileme (orta dereceli kronik beyin sendromu).
5. Demans veya ileri dereceli kronik beyin sendromu.

V. Bilinmeyen.

#### *Diğer Fonksiyonlar*

0. Bozukluk yok.

1. MS'e ait diğer nörolojik bozukluklar.

V. Bilinmeyen.

## Skorlar

0: Normal nörolojik muayene. Tüm FS skorları 0 (Sadece serebral FS 1. Derece olabilir).

1.0: Sakatlık yok. Sadece bir FS'de 1 mevcut (Serebral hariç).

1.5: Sakatlık yok. Birden fazla FS'de 1 mevcut (Serebral hariç).

2.0: Bir FS'de minimal sakatlık hali mevcut (Bir FS 2, diğerleri 0 veya 1).

2.5: İki FS'de minimal sakatlık hali mevcut (İki FS 2, diğerleri 0 veya 1).

3.0: Bir FS'de orta derecede sakatlık hali (Bir FS 3, diğerleri 0 veya 1) veya üç veya dört FS'de hafif sakatlık (Üç-dört FS 2, diğerleri 0 veya 1).

3.5: Bir FS'de orta derecede sakatlık (3) ve Bir-iki FS'de 2 veya İki FS'de 3 veya beş FS'de hafif sakatlık (diğerleri 0 veya 1).

4.0: Bir FS'de 4 (Diğerleri 0 veya 1).

Daha düşük FS skorları var, ancak hasta günün 12 saatinden daha uzun sürede yardımsız kendi işlevlerini yerine getiremiyor, yardımsız ve dinlenmeksizin ancak 500 metre yürüyebiliyor.

4.5: Bir FS'de 4 (Diğerleri 0 veya 1), ancak hasta günün bir kısmında yardımsız tüm işlevlerini yerine getirebiliyor, yardımsız ve dinlenmeksizin 300 m yürüyebiliyor.

FS'lerde daha düşük skorların kombinasyonu var, ancak yukarıdaki işlevleri yerine getiremiyor.

5.0: Yardımsız ve dinlenmeksizin ancak 200 metre yürüyebiliyor. Sakatlık nedeniyle günlük aktivitelerinde bozulma var.

Bir FS'de 5, Diğerleri 0 veya 1.

FS'lerde daha düşük skorlar var, ancak 4.0'daki özelliklerden daha kötüsünü yapabiliyor.

5.5: Yardımsız ve dinlenmeksizin ancak 100 metre yürüyebiliyor. Sakatlık nedeniyle günlük

aktivitelerinde bozulma var.

(Bir FS'de 5, Diğerleri 0 veya 1. FS'lerde daha düşük skorlar var, ancak 4.0'daki özelliklerden daha kötüsünü yapabiliyor.)

6.0: Dinlenerek veya dinlenmeksizin 100 metre yürüyebilmek için, aralıklı veya tek taraflı sürekli yardımcı alete (baston, vs) gereksinimi var.

(İki veya daha çok FS 3'ten yüksek)

6.5: Dinlenmeksizin 20 metre yürüyebilmek için, sürekli iki taraflı yardımcı alete (baston, vs) gereksinimi var.

(İki veya daha çok FS 3'ten yüksek)

7.0: Yardımla dahi 5 metreden fazla yürüyememe. Tekerlekli sandalyeye bağımlıdır; ancak standart tekerlekli sandalyeyi günde en az 12 saat kendisi hareket ettirebilir.

(Birden fazla FS 4'ten fazla veya piramidal sistem tek başına 5)

7.5: Birkaç adımdan fazla yürüyememe. Tekerlekli sandalyeye bağımlıdır. Transfer için yardıma gereksinimi vardır. Tekerlekleri döndürebilir, ancak günün büyük kısmında standart tekerlekli sandalyeyi kullanamaz. Motorlu tekerlekli sandalyeye gereksinimi vardır.

(Birden fazla FS 4'ten fazla)

8.0: Esas olarak yatağa ve sandalyeye bağımlıdır. Fakat günün bir kısmını yatak dışında geçirebilir. Günlük bakımını yapabilir. Genelde kollarını etkin bir şekilde kullanabilir.

(Birkaç FS 4'ün üstünde)

8.5: Esas olarak günün çoğunu yatakta geçiriyor. Kollarını bir miktar etkin olarak kullanabiliyor. Günlük bakımının bir kısmını yapabiliyor.

(Birkaç FS 4'ün üstünde)

9.0: Yatağa bağımlı. İletişim kuramıyor ve yemek yiyemiyor.

(Çoğu FS 4'ün üstünde)

9.5: Yatağa tam bağımlı. İletişim kuramıyor. Yemek yiyemiyor ve yutamıyor.

(FS'lerin hemen hepsi 4'ün üstünde)

10.0: MS'e bağlı ölüm.

- EDSS belirlenirken FS puanlarından yararlanılır. Parantez içindeki FS puanları sadece yol göstermek içindir. Asıl puanlama klinik duruma göre yapılır.