

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

**ATAK DÖNEMİNDEKİ MULTİPL SKLEROZ
OLGULARINDA BEYİN OMURİLİK SIVISI TAU
PROTEİNİ DÜZEYLERİ, BEYİN OMURİLİK SIVISI
İMMÜN PARAMETRELERİ VE MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE SAPTANAN
BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Görkem KÖSEHASANOĞULLARI

İZMİR-2009

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

**ATAK DÖNEMİNDEKİ MULTİPL SKLEROZ
OLGULARINDA BEYİN OMURİLİK SIVISI TAU
PROTEİNİ DÜZEYLERİ, BEYİN OMURİLİK SIVISI
İMMÜN PARAMETRELERİ VE MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE SAPTANAN
BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Görkem KÖSEHASANOĞULLARI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Egemen İDİMAN

İZMİR-2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Tablolar Listesi	2
Şekiller Listesi	2
Kısaltmalar	3
Özet.....	4
Abstract.....	6
Giriş ve Amaç.....	8
Genel Bilgiler	10
MS'de Miyelin ve Akson Kaybı Mekanizmaları	18
MS'de Aksonal Kaybın Biyolojik Belirteçleri	19
Tau proteini	20
Gereç ve Yöntemler	22
Olgular	22
BOS İncelemeleri	26
BOS Tau İncelemeleri.....	26
MRG	26
Analiz.....	28
BOS Analizleri	28
MRG Analizleri ve BOS Tau Düzeyi İle Korelasyonu	29
İstatistik	29
Bulgular	31
Demografik Bulgular	31
BOS Bulguları	33
BOS Tau Proteini Düzeyleri	34
MRG Bulguları.....	36
Korelasyonlar.....	40
Tartışma.....	41
Sonuç.....	54
Kaynaklar	56

Tablolar Listesi

- Tablo 1:** MS olgularının demografik özellikleri (sayfa 23)
- Tablo 2:** RRMS olgularının demografik özellikleri (sayfa 23)
- Tablo 3:** SPMS olgularının demografik özellikleri (sayfa 24)
- Tablo 4:** İlk atak olgularının demografik özellikleri (sayfa 24)
- Tablo 5:** Kontrol grubu 1'in demografik özellikleri (sayfa 25)
- Tablo 6:** Kontrol grubu 2'nin demografik özellikleri (sayfa 25)
- Tablo 7:** Grupların yaş ortalamalarının karşılaştırılması (sayfa 33)
- Tablo 8:** Olguların BOS özellikleri (sayfa 34)
- Tablo 9:** BOS tau düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması (sayfa 36)
- Tablo 10:** MRG'de kara delik olan ve olmayan MS hastalarının karşılaştırılması (sayfa 38)
- Tablo 11:** <5 ile 10–14 grupları arasında saptanan demografik, BOS ve MRG özellikleri ile ilgili istatistiksel açıdan anlamlı bulunan farklılıklar (sayfa 39)

Şekiller Listesi

- Şekil 1:** MS'in heterojen patogenezi (sayfa 11)
- Şekil 2:** MS'in iki yüzü (sayfa 13)
- Şekil 3:** Trapp ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı ve MS'de erken evrede aksonal kayıp konusunda yapılan çalışmada aksonal ovoidler ve aksonal kesi (sayfa 17)
- Şekil 4:** Doinikow tarafından 1915 yılında yapılan bir patoloji çalışmasında gösterilmiş olan aksonal kesi ve aksonal ovoidler (sayfa 18)
- Şekil 5:** Grupların yaş ortalamaları (sayfa 32)
- Şekil 6:** Ortalama BOS tau düzeyi (sayfa 35)
- Şekil 7:** Kara delik sayılarına göre oluşturulan 4 grubun ortalama BOS tau düzeyleri (sayfa 39)

Kısaltmalar

- ALS:** Amyotrofik lateral skleroz
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
DTPA: Diethylenetriamine Pentaacetic Acid
EDSS: Expanded Disability Status Scale
ELİSA: Enzym Linked Immunosorbent Assay
FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery
Gd: Gadolinyum
IgG: İmmünoglobulin G
KİS: Klinik İzole Sendrom
KG1: Kontrol Grubu 1 (MS dışı nörolojik hastalıklara sahip olgu grubu)
KG2: Kontrol Grubu 2 (Sağlıklı kontroller)
LP: Lomber Ponksiyon
MAG: Myelin Associated Glikoprotein
MS: Multipl Skleroz
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi
NAA: N-Asetil Aspartat
NO: Nitrik Oksit
OG: Oligodendrosit
OKB: Oligoklonal Bant
PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz
PRMS: Progresif Relapsing Multipl Skleroz
RRMS: Relapsing Remiting Multipl Skleroz
SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SE: Standart Error
SSS: Santral Sinir Sistemi
TH1: T helper 1 lenfositler
TSE: Turbo Spin Eko

ÖZET

Atak Dönemindeki Multipl Skleroz Olgularında Beyin Omurilik Sıvısı Tau Proteini Düzeyleri, Beyin Omurilik Sıvısı İmmün Parametreleri ve Manyetik Rezonans Görüntülemeye Saptanan Bulgular Arasındaki İlişkiler

Dr. Görkem Kösehasanoğulları
Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji AD
gorkem.kosehasan@deu.edu.tr

Amaç ve Hipotez

Aksonal dejenerasyon multipl sklerozun önemli bir özelliğidir ve hastalık seyri sırasında erken evrede ortaya çıkar. Aksonal dejenerasyon geri dönüşümsüz nörolojik defisitinin nedenidir. Günümüzde multipl sklerozda aksonal dejenerasyonun biyolojik belirteci yoktur. Bu çalışmada beyin omurilik sıvısı tau protein düzeyinin aksonal dejenerasyonun biyolojik belirteci olup olamayacağını araştırdık. Ayrıca tau düzeyi ile demografik özellikleri, beyin omurilik sıvısının diğer parametrelerini ve MRG bulguları arasındaki ilişkileri çalıştık.

Yöntem

Çalışmaya McDonald kriterlerine göre multipl skleroz tanısı konulmuş 41 olgu ve 12 ilk atak olgusu alındı. Kontrol grupları multipl skleroz dışı diğer nörolojik hastalıklara sahip 8 olgu (kontrol grubu 1) ve nörolojik açıdan sağlıklı 18 olgudan (kontrol grubu 2) oluşmaktaydı. Beyin omurilik sıvısı tau düzeyleri Innogenetics Innotest h tau antijen kiti ve “sandwich” ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü. MRG’ler 1,5 Tesla Philips Interna cihazı ile multipl skleroz hastaları için standart bir protokole göre çekildi.

Bulgular

Multipl skleroz hastalarının, kontrol grubu 1 ve kontrol grubu 2'nin ortalama tau düzeyleri sırasıyla 189,15 pg/ml, 228,27 pg/ml ve 170,21 pg/ml'ydı. Multipl skleroz hastaları ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktu fakat relapsing remitting multipl skleroz alt grubunun ortalaması (202,45 pg/ml) Kontrol grubu 2'nin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. SPMS grubunun ise ortalama BOS tau düzeyi (141,87 pg/ml) Kontrol grubu 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. T1 ağırlıklı görüntülerde 10–14 arası kara delik saptanan olgularda tau düzeyi 5'ten az kara delik saptananlara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. Tau düzeyi, 14'ten fazla kara deliğe sahip olgularda düşme eğilimindeydi ancak bu istatistiksel açıdan anlamlı değildi. BOS tau düzeyi ile inflamasyonun BOS bulguları olan hücre sayısı ve IgG indeksi arasında korelasyon saptanmadı. MRG'de kontrast tutan lezyon sayısı ile BOS tau düzeyi arasında da korelasyon yoktu.

Sonuç

Çalışmamızda atak dönemindeki multipl skleroz hastaları ile kontrol grupları arasında tau düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. MS hastaları ve sağlıklı kontrollerin tau değerlerinin geniş bir aralıkta değişmektedir ve MS plaklarının ventriküle ya da spinal kanala olan uzaklığı BOS tau düzeyini etkileyebilmektedir. Tüm bu faktörler tau proteininin multipl sklerozda aksonal dejenerasyonun biyolojik belirteci olarak kullanışlı olmadığını düşündürmektedir. Tüm bu faktörlere rağmen bilinen bir MS hastasında tau düzeyinin giderek artması ve daha sonra azalmaya başlaması artan nörodejenerasyonun belli bir eşiği aşması şeklinde yorumlanabilir.

Anahtar Kelimeler

Multipl skleroz, beyin omurilik sıvısı, tau proteini, aksonal dejenerasyon

ABSTRACT

The Correlations Between the Cerebrospinal Fluid Tau Protein Levels, Immunological Parameters of the Cerebrospinal Fluid and the Magnetic Resonance Imaging Findings In Multiple Sclerosis Patients in an Episode

Kosehasanogullari G, MD

Dokuz Eylul University, Department of Neurology

gorkem.kosehasan@deu.edu.tr

Objective and Hypothesis

Axonal degeneration is an important feature of multiple sclerosis and occurs early in the disease course. Axonal degeneration is the cause of irreversible neurologic deficit. To date, there is no biological marker of axonal damage in multiple sclerosis. In this study, we aimed to elucidate whether the cerebrospinal fluid tau protein could be a marker of axonal degeneration. We also aimed to assess the correlations between cerebrospinal fluid tau protein levels, demographic features, other parameters of the cerebrospinal fluid, and magnetic resonance imaging features.

Material and Methods

We included 41 patients with multiple sclerosis that were diagnosed according to McDonald criteria. We also included 12 patients with the first attack of a demyelinating disease suggesting multiple sclerosis. The control groups were consist of 8 patients with with neurological diseases other than multiple sclerosis (control group 1) and 18 patients without neurological symptoms or signs (control group 2). Cerebrospinal fluid tau protein was measured using the ELISA method based on the sandwich method with Innogenetics Innostest h tau antigen kit. Magntic resonance

imaging scans were performed with Philips Interna (1,5 Tesla) according to a fixed protocol for patients with multiple sclerosis.

Results

The mean tau levels of the patients with multiple sclerosis, control group 1, and control group 2 were 189.15 pg/ml, 228.27 pg/ml, and 170.21 pg/ml respectively. No significant differences between patients with multiple sclerosis, and control groups were detected, but in the subgroup of RRMS patients it was significantly higher than the mean tau level of control group 2 (202.45 pg/ml, 170.21 pg/ml respectively). In the subgroup of SPMS patients, the mean CSF tau level was significantly lower than the mean CSF tau level of the control group 2. The mean tau level of multiple sclerosis patients with 10–14 black holes on T1 weighted magnetic resonance images were statistically higher than the mean tau level of patients with less than 5 black holes on T1 weighted images. Tau levels tend to decrease in patients with more than 14 black holes, but this was not significant. There was no correlation between the CSF tau levels and the IgG index and the number of white cells in the CSF which are the markers of inflammation. The CSF tau level and the number of enhancing lesions on MRI were not correlated, too.

Conclusion

Our study showed similar tau concentrations in multiple sclerosis patients in an attack and in the control groups. The tau levels of the patients with multiple sclerosis and the control groups change in a wide range, and the distance of MS plaques to the ventricles or the spinal canal may affect the level of the tau protein in the CSF. All these factors suggest that tau protein is not a useful biological marker of axonal degeneration in multiple sclerosis. In spite of these factors, the decrease of tau levels after an increment may suggest an increase in neurodegeneration.

Key Words

Multiple sclerosis, cerebrospinal fluid, tau protein, axonal degeneration

GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) inflamatuvar, otoimmün, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıdır. SSS'nin demiyelinizan hastalıklarının en sık görüleni ve prototipidir. Hastalık genellikle bireyin en üretken olduğu 20–40 yaş arasında başlar ve giderek artan özürlelikle gerek hastanın gerekse hasta ailesinin yaşam kalitesini etkiler. Yeni MS tanısı almış hastaların %50'sinin 10 yıl içinde tek taraflı desteğe gereksinim duyacağı ve yine %50'sinin 30 yıl içinde tekerlekli sandalyeye bağımlı hale geleceği düşünülür (1). Bu belirgin dizabileden aksonal kayıp sorumludur. Günümüzde MS'de aksonal kaybın biyolojik belirteci olmaya aday nörofilamentler, aktin, tübülün, 24-s hidrosikolesterol, apolipoprotein E, amiloid prekürsör protein, N-asetil aspartik asit, protein 14–3–3 ve **tau proteini** gibi birçok molekül bulunmaktadır (2).

MS veya KİS hastalarının BOS tau düzeyi hakkında literatürde 14 çalışma bulunmaktadır ve sonuçları çelişkilidir. Bunların 7'sinde MS ve/ya da KİS olgularının tau düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmış (3,4,5,6,7,8,9) 6 çalışmada ise MS ve/ya da KİS hastalarının tau düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (10,11,12,13,14,15). Kontrol grubu olmayan bir çalışmada ise atak dönemindeki MS hastalarının tau düzeyi, remisyondaki MS hastalarının ortalamasından anlamlı derecede yüksek bulunmuştu (16). MS'de tau proteini ile ilgili günümüze kadar yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve Tau proteininin MS'de aksonal kaybın biyolojik belirteci olup olmayacağı konusu henüz netlik kazanmamıştır (2).

Bu çalışmada,

- I- Multipl skleroz hastaları ile multipl skleroz dışı nörolojik hastalıkları olan olgular ve sağlıklı kontroller arasında, beyin omurilik sıvısı (BOS) tau düzeyi açısından farklılıkların olup olmadığını belirlemek
- II- RRMS, SPMS ve ilk demiyelinizan olay nedeniyle incelenen hastalar arasında BOS tau düzeyleri açısından farklılıkların var olup olmadığını

araştırmak ve aksonal hasarın hastalığın erken dönemlerinde varlığını incelemek

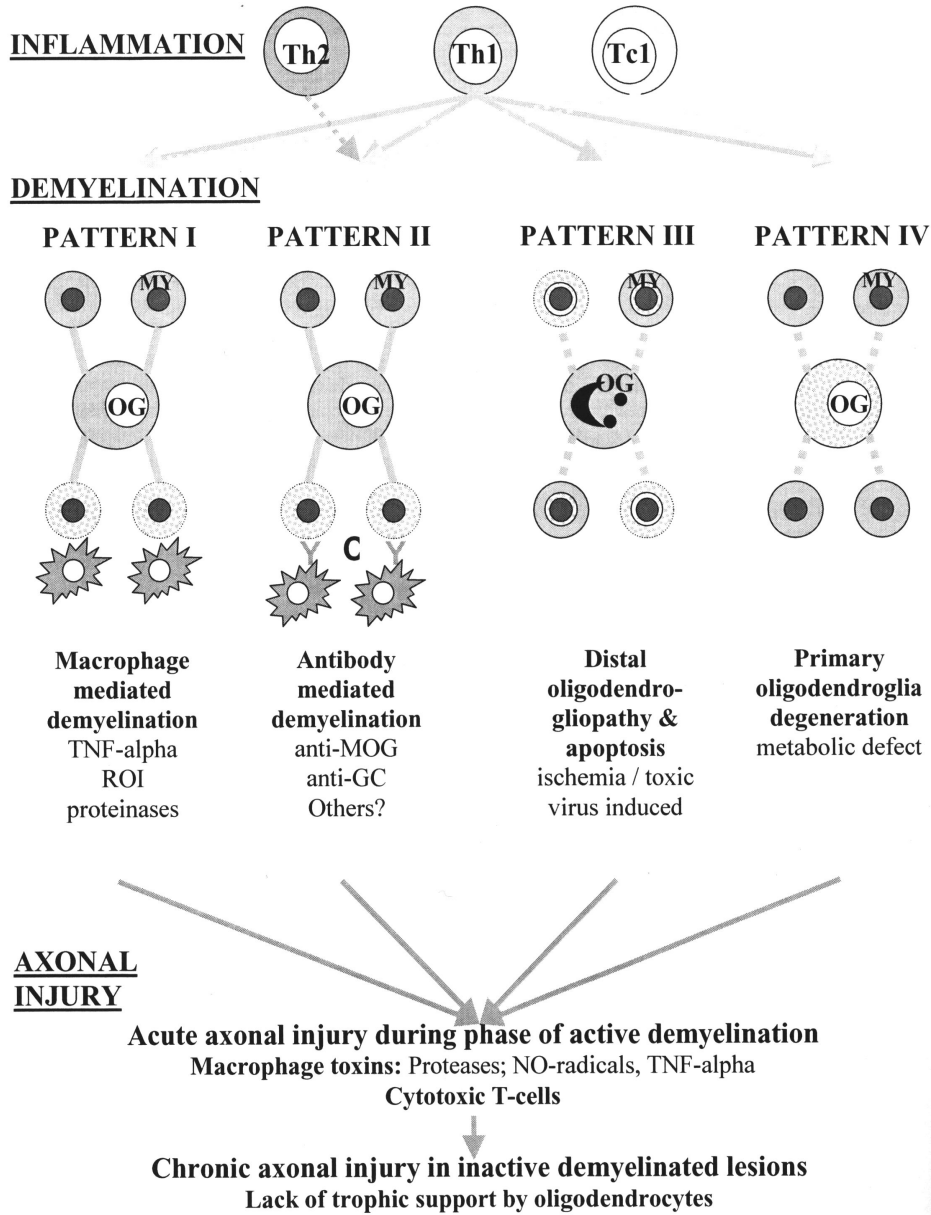
- III- Multipl skleroz hastalarında BOS tau düzeyi ile BOS immünolojik parametreleri arasındaki ilişkileri değerlendirmek

- IV- Multipl skleroz hastalarında BOS tau düzeyi ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) inflamasyon belirteçleri (Gd tutan lezyonlar) ve nörodejenerasyon belirteçleri (T1 kara delik) arasındaki ilişkileri değerlendirmek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Multipl sklerozun klinik ve histolojik özellikleri yaklaşık 150 yıl önce Charcot tarafından ayrıntılı bir biçimde belirtilmiştir (17). Charcot multipl sklerozu santral sinir sisteminin venosentrik fokal inflamatuvar hastalığı olarak tanımlamıştır. Ardıl ayrıntılı patolojik tanımlamalar Dawson ve Brain tarafından yapılmış, perivasküler lenfosit ve plazma hücrelerinin hastalık patogenezindeki rolüne işaret edilerek, MS patogenezinin modern yorumuna ışık tutacak olan 'alerjik süreç' kavramına ipuçları sağlanmıştır (18,19). Günümüzde MS, spesifik miyelin antijenlerine karşı TH-1 lenfositler aracılığı ile oluşan primer otoimmün bir süreç olarak kabul edilmektedir (20,21,22). MS patolojisinin 3 temel belirleyicisi inflamasyon, demiyelinizasyon ve akson dejenerasyonudur. Lucchinetti ve arkadaşları tarafından yayımlanan 32 otopsi ve 49 biyopsi sonucuna dayanan 81 hastalık bir MS serisinde hastalıkta demiyelinizasyona neden olan 4 farklı tip lezyon belirlenmiştir (23). Patern I, T hücre ve makrofaj aracılı, Patern II antikor ve kompleman aracılı demiyelinizasyon olarak tanımlanmıştır. Patern III oligodendroglia (OG) apoptozu ve immünoglobulin ve kompleman olmaksızın seçici olarak myelin associated glikoprotein (MAG)'a yönelik demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon, Patern IV ise remiyelinizasyonun olmadığı primer OG distrofisi olarak belirlenmiştir (20,24) (Şekil 1).

PATHOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS

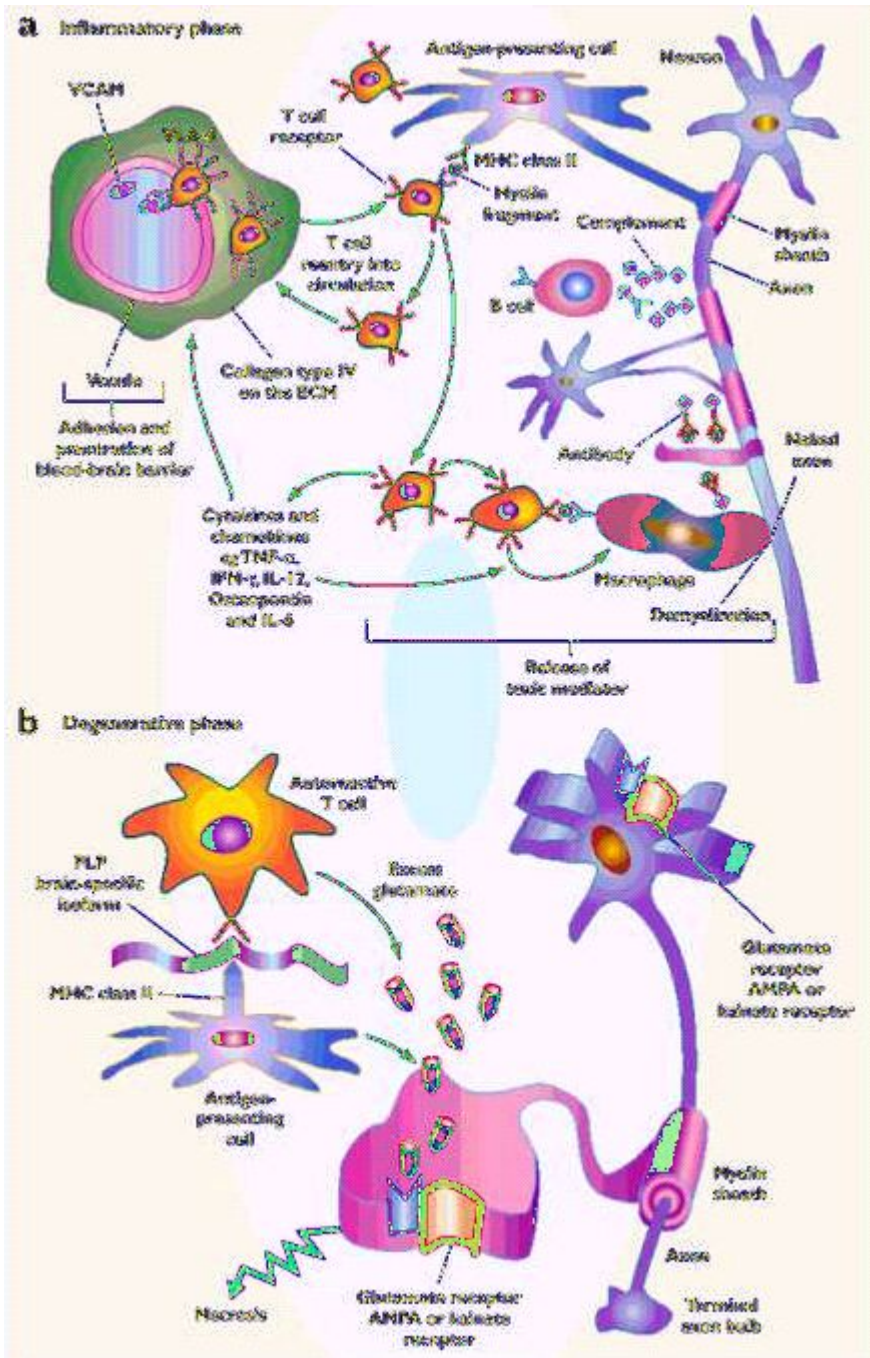


Şekil 1: Multipl sklerozun heterojen patogenezi (23)

Erken dönem MS lezyonlarındaki patolojik bulgular, MS'in spesifik miyelin antijenlerine karşı oluşan primer otoimmün bir hastalık olduğu geleneksel görüşüne meydan okumaktadır. Barnett ve Prineas 2004 yılında yeni şekillenen lezyonda OG apoptozunun en erken değişiklik olduğunu belirlediler ve doku zedelenmesinin ardıl sistemik İmmün yanıtla arttığını öne sürdüler (25). MS patolojisinin aylar yıllar içinde transforme olduğunu, hastalığın geç fazında inflamatuvar yanıtın progresif olarak SSS'ye kompartmantalize olduğu ve zamanla sistemik etkilerden izole olduğu görüşünü getirdiler (26).

Bu yeni paradigma multipl skleroz patogenezindeki bilinmezlerin hala yerini koruduğunu gösterdi ve tartışmalara yeni bir boyut kazandırdı. MS patofizyolojisinin tamamen anlaşılması hastalığın nörobiyolojik görünümünün ve immün sistem ile SSS etkileşimlerinin aynı zamanda hem doku zedelenmesi hem de tamir süreçlerini nasıl yönettiğinin çözümlenmesi ile mümkün olacaktır.

Multipl skleroz iki farklı yüzü olan bir hastalıktır. Doku zedelenmesi ve sonuçta ortaya çıkan nörolojik özürlülükte en az iki farklı patofizyolojik mekanizma sorumludur. MS patogenezinde ilk adım nöroinflamasyon, ikinci adım ise dönüşümsüz olan nörodejenerasyondur (27) (Şekil 2).



Şekil 2: Multipl Sklerozun İki Yüzü (27)

Multipl skleroz klinik, immünolojik, immünogenetik ve nöropatogenetik heterojenitesi nedeniyle günümüze kadar sınırlarını korumuş bir hastalıktır. MS olasılıkla multipl mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Hastalığın erken döneminde inflamasyonla giden relapsing remiting seyir ve onu izleyen progresif kötüleşme MS'in iyi bilinen ve ilgi çekici özelliğidir. Hastalığın erken dönemindeki relaps frekansı progresyon başlangıcına kadar geçen dönemi etkiler. Ancak bir kez kalıcı dizabilite oluşursa, dizabilite/progresyon oranı relapslardan etkilenmez (28). MS'de erken inflamasyon ve ardıl progresyon arasındaki belirgin disosiyasyon inflamasyon-nörodejenerasyon paradoksuna işaret eder. MS'de beyin atrofisi T2-lezyon yükünden bağımsızdır (29). Difüz beyaz cevher zedelenmesi ve aksonal kayıp beyaz cevherde lezyon sayısının çok az olmasına karşın şiddetli olabilir (30). Ayrıca manyetik rezonans spektroskopi (MRS), MS'de normal görünümlü beyaz ve gri cevherde de patolojinin varlığını göstermektedir. MS'de nöronal ve aksonal bütünlüğün bir belirteci olan N-asetil aspartik asit (NAA) azalmıştır. Bu gözlemler MS'de doku zedelenmesinin iki bağımsız olay nöroinflamasyon (olasılıkla beyaz cevher lezyonlarına yol açar) ve nörodejenerasyon (olasılıkla difüz ve progresif non-lezyonel doku zedelenmesinden sorumludur) ile oluştuğu görüşünü destekler. Akut inflamatuvar faz beyaz cevherin fokal inflamatuvar demiyelinizasyonu ile sonuçlanırken, kronik fazın belirleyicileri normal görünüşlü beyaz cevher lezyonları ve kortikal demiyelinizasyondur. Bu üç patolojik durum, birbirine paralel ve birbirinden bağımsız ortaya çıkar. Bu görüş, beyaz cevherde plak yükü ve kortikal demiyelinizasyon ile normal görünüşlü beyaz cevher lezyonunun karakter ve genişliği arasındaki korelasyon yokluğu ile desteklenir (31). Relapsing MS'in fokal beyaz cevher lezyonlarına kan-beyin bariyer bozukluğu, inflamasyon ve akut aksonal zedelenme eşlik eder. Hem lezyonda hem de lezyonun distalinde Wallerian dejenerasyona bağlı akut aksonal zedelenme vardır. Bu dönem immünomodülatör ve immünosupresif tedaviden yararlanan dönemdir; ancak hastalığın geç döneminde, SSS'ye kompartmantalize inflamasyon difüz beyin zedelenmesine neden olur. Fokal demiyelinizasyon yoktur ve patolojik olay sağlam kan-beyin bariyeri ardında gelişir. Bu nedenle bu faz anti-inflamatuvar ve immünomodülatör tedavilere dirençlidir.

Klasik nörodejeneratif hastalıkların tersine tüm MS lezyonlarına hastalık tip ve dönemine bakılmaksızın inflamasyon eşlik eder; ancak hastalığın dönemine bağlı olarak inflamatuvar yanıtın nitelik ve niceliği değişir. Her ne kadar beyin atrofi inflamatuvar aktivitenin şiddetli olduğu olgularda daha belirgin olsa da (32), erken inflamasyonun bastırılması ile hastalığın progresyonunun yavaşlatılacağı görüşü henüz kanıtlanamamıştır. Günümüzde MS araştırmaları, MS'in bu iki farklı fazını oluşturan mekanizmalar üzerine odaklanmıştır.

Özetle belirtilecek olursa, hastalığın erken döneminde egemen süreç, periferde başlayan, SSS'de perivasküler inflamatuvar lezyonla sonuçlanan immün aktivasyondur. Bu sürecin klinik yansımaları relaps ve remisyonudur. Hastalığın geç döneminde ise SSS'ye kompartmantalize olmuş mekanizmalar egemen olmaya başlar. Bunlar primer nörobiyolojik-nörodejeneratif süreçlerdir. İmmün aracılı süreç SSS içinde sınırlanmıştır ve giderek artan özür lülüğe yol açar. SSS temelli mekanizmalar, periferal immün yanıtta görece bağımsızdır ve bu nedenle periferik uygulanan immünomodülatör tedaviden etkilenmezler. Periferal immün aktivasyon ile başlayan ve giderek SSS'ye sınırlanan mekanizmalar, neden-sonuç ilişkisi içinde günümüz çalışmalarının en önemli ilgi odağını oluşturmaktadır (33).

Multipl skleroz zamanda ve mekanda diseminasyon gösteren bir hastalıktır (34). MS için önerilen tanı kriterlerinden ilki, günümüze dek geçerliliğini sürdüren ve yaygın kabul göreni Schumacher kriterleridir (34). Bu kriterlere göre kesin MS tanısının konulabilmesi için hastalık başlangıç yaşı 10–50 arasında olmalı, bulgular SSS beyaz cevher tutulumunu işaret etmeli ve zamanda ve mekanda dağılmalı, nörolojik bakıda objektif bulgular saptanmalı, hastalık seyri ya ataklar şeklinde (en az 24 saat süren ve en az 1 aylık dönemlerle ayrılmış olan) ya da yavaş progresif (en az 6 aydır ilerleyici defisit) olmalıdır. Her şeyden önemlisi klinik tablonun başka bir açıklamasının olmamasıdır. Günümüzdeki teknolojik gelişimlere ve MRG'nin klinik uygulamaya girmesine karşın bu tanı kriterlerinin büyük kısmı hala geçerliliğini korumaktadır. 2005 tarihli McDonald kriterlerinde (35) aradan geçen 40 yıla karşın atak tanımı değişmemiş olup nörolojik defisiti işaret eden bulgu ve belirtilerin 24 saatten uzun bir süre devam etmesi olarak belirtilmiştir. Progresif hastalığın tanısı da

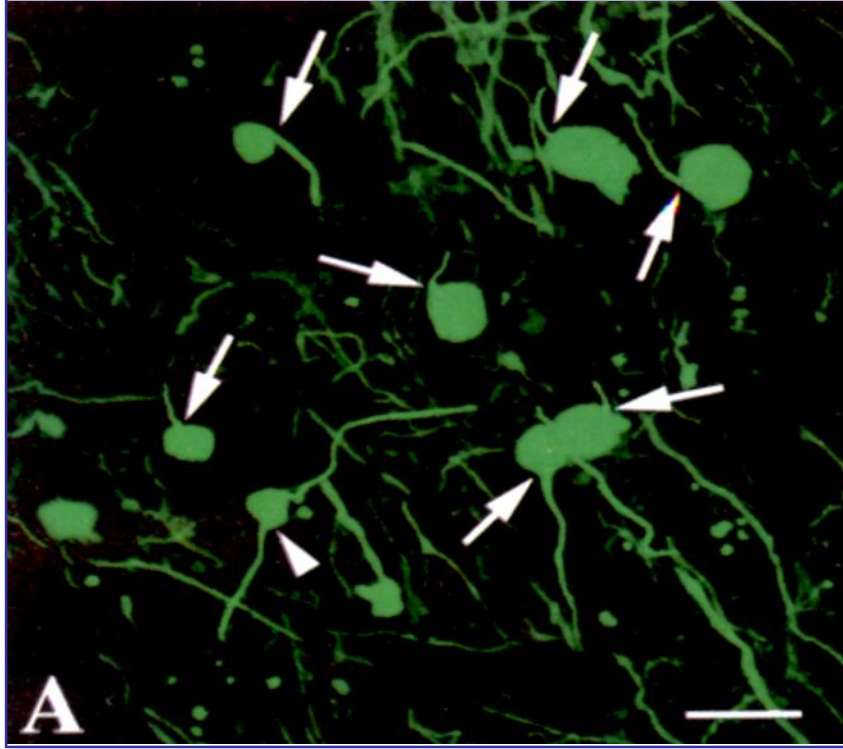
günümüze kadar değişmemiştir. Bulgu ve belirtilerin en az 6 ay boyunca sinsi bir şekilde kötüleşmesi progresif hastalığı tanımlamaktadır. MRG ve MRS gibi birçok sofistike yonteme rağmen bugün, zamanda ve mekanda dağılımın gösterilmesi hala MS tanısının olmazsa olmaz kurallarındandır.

Aradan geçen 40 yılda, MS kliniği ile ilgili bazı temel kavramlarda şaşırtıcı bir şekilde değişiklik olmazken, MS patogenezinde görüşlerimizi temelden sarsan değişiklikler de olmuştur. Artık MS'in sadece beyaz cevher hastalığı olmadığı hem beyaz cevherin hem de gri cevherin MS hastalarında etkilenebileceği bilinmektedir (36). Schumacher kriterlerinin yayımlandığı yıllarda MS patogenezinde asıl olayın inflamasyon sonucunda oluşan demiyelinizasyon olduğu düşünölmekteydi. Aksonal hasara ise kronik demiyelinizasyonun kaçınılmaz bir sonucu olarak bakılmaktaydı. Günümüzde değişen kavramlardan en önemlisi aksonal hasarın hastalığın erken evrelerinde bile ortaya çıkabileceği görüşüdür.

Multipl skleroz lezyonlarında aksonal hasarı ilk tanımlayan araştırmacı belirtildiği üzere Charcot'dur (17). Charcot multipl sklerozu ayrı bir klinik antite olarak belirleyerek, tanı kriterleri (Charcot triadı: Diplopi, tremor, nistagmus) öneren ilk nörologdur. MS lezyonları ile ilgili olarak 1880 yılında yaptığı patolojik çalışmada lezyon merkezinde aksonal kesiyi işaret eden büyük aksonal ovoidler olduğunu belirlemiştir (37). 1888 yılında, bir Alman nöropatolog olan Carl Fromann, MS lezyonlarında aksonal değişiklikler hakkında ayrıntılı bir tanımlama yapmış, MS tanısı için aksonların göreceli olarak korunmuş olmasının gerekmediğini öne sürmüştür (38). 1906 yılında Marburg kendi adı ile anılacak olan bir MS varyantını tanımlamış ve bu varyantta rastlanan lezyonlarda akson tutulumunun ön planda olduğunu göstermiştir (39).

Yukarıda göröldüğü gibi MS lezyonlarında akson kaybı bu alanda ilk patolojik çalışmaları yapmış bilim adamları tarafından yaklaşık 100 yıl önce fark edilmesine rağmen 1990'lı yılların ikinci yarısına kadar MS, aksonların görece korunduğu, inflamatuvar, demiyelinizan bir hastalık olarak kabul edildi. 1990'lı yılların ikinci yarısında MRS yöntemi kullanılarak normal görünömlü beyaz cevherde, nöronal aktivitenin bir belirteci olan NAA azaldığı gösterildi (40). NAA'daki bu azalmanın lezyon yerindeki inflamatuvar hücreler tarafından üretilen sitokinlerin, komşu

bölgelerdeki sağlam aksonları etkilemesi veya lezyon yerindeki aksonların kesintiye uğramasının bu aksonların komşu bölgelerdeki uzantılarında Wallerian dejenerasyona neden olmasından kaynaklanabileceği ileri sürüldü. 1997 yılında Ferguson ve arkadaşlarının ve 1998 yılında Trapp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar ile MS lezyonlarında aksonal hasarın sadece kronik demiyelinizasyona ikincil olarak değil hastalığın erken evrelerinde bile oluşabileceği net bir şekilde gösterilmiş oldu (41,42).



Şekil 3: Trapp ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı ve MS’de erken evrede aksonal kayıp konusunda yapılan çalışmada aksonal ovoidler ve aksonal kesi (42)



Şekil-4: Doinikow tarafından 1915 yılında yapılan bir patoloji çalışmasında (43) gösterilmiş olan aksonal kesi ve aksonal ovoidler.

Şekil 3, Trapp ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı ve MS’de erken evrede aksonal kayıp konusunda yapılan çalışmaların tepe noktası kabul edilen çalışmadan alınmıştır (42). Şekil 4 ise MS ile ilgilenen çoğu nöroloğun bile bilmediği ancak MS’de aksonal hasar kavramının tarihsel gelişimi ile ilgilenen nörologlar tarafından yeniden ortaya çıkartılmış 1915 tarihli, Doinikow’un bir çalışmasından alınmıştır (43). Charcot tarafından ilk kez dile getirilen (17), Doinikow (43) tarafından patolojik örneklerle yeniden kanıtlanan aksonal dejenerasyon, uzun yıllar boyunca MS çalışmalarında göz ardı edilmiş ve MS’e aksonun görece korunduğu inflamatuvar ve demiyelinizan bir hastalık olarak bakılmıştır.

Multipl Sklerozda Miyelin ve Akson Kaybı Mekanizmaları

Multipl sklerozda miyelin ve akson kaybı birçok mekanizma ile meydana gelir. Sitokin aracılı, antikor aracılı, sitotoksik T hücre aracılı, nitrik oksit ve Fas/Fas Ligand aracılı demiyelinizasyon gibi birçok mekanizma tek başına veya birlikte zedelenmeye yol açmaktadır. IFN gama’nın oligodendrositlerde Fas ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir. Fas/Fas Ligand etkileşimi oligodendrosit apoptozuna ve dolayısıyla miyelin ve akson kaybına yol açar. IL-12, IFN gama, TNF alfa, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin relapstaki MS hastalarının BOS ve serumlarında artmış

olması, bu sitokinlerin MS patogenezinde yer aldığını göstermektedir. Aktif MS lezyonlarında IgG ve C9neo birikimi, MS hastalarının BOS'unda saptanan oligoklonal bantlar, intratekal üretilen anti-MOG antikörlerinin varlığı ve MS hastalarının bir kısmının plazmaferezden fayda görmesi MS hastalarında akson ve miyelin kaybından antikör aracılı mekanizmaların da sorumlu olduğunun kanıtıdır. Yine aktif MS lezyonlarında saptanan sitotoksik T lenfosit birikimi, hücresel immüitenin MS patogenezindeki önemini işaret etmektedir. Oligodendrositler için sitotoksik olan NO'nun MS hastalarının BOS ve serumlarında artmış olması, aktif MS lezyonlarındaki makrofajlarda iNOS aktivitesinin artmış olması NO'nun miyelin ve akson kaybına neden olabileceğini düşündürmektedir (44).

Multipl Sklerozda Aksonal Kaybın Biyolojik Belirteçleri

Biyolojik belirteçler, objektif olarak ölçülüp değerlendirilebilen, normal biyolojik sürecin veya patolojik sürecin göstergeleridirler. MS'de klinik prognoz ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir biyolojik belirteç günümüze kadar bulunamamıştır. Bu durum çok şaşırtıcı değildir. Olasılıkla birden fazla patofizyolojik mekanizmanın rol aldığı MS gibi kompleks bir hastalıkta sadece bir biyolojik belirteçle hastalık prognozu ve tedaviye yanıtla ilgili yorum yapmak beklenildiği gibi zordur. MS hastalarında biyolojik belirteçler idrar, gözyaşı, kan BOS gibi çeşitli sıvılarda çalışılabilir. BOS, elde edilmiş yönteminin (lomber ponksiyon) görece invaziv oluşu nedeniyle ilk bakışta çekinilen bir materyal olsa bile SSS'ye doğrudan ulaşılan ve SSS içindeki biyoşimik değişiklikleri doğrudan yansıtan çok önemli bir materyaldir. BOS'da yapılan incelemeler SSS' de yaşanan olaylar için doğrudan ipuçları vermektedir.

Multipl sklerozda kullanılabilen biyolojik belirteçler 7 grup altında toplanılabilir (45): 1- İmmün sistemdeki değişiklikleri yansıtan belirteçler (sitokinler ve reseptörleri, kemokinler ve reseptörleri, antikörler, kompleman sistemi ile ilişkili belirteçler, adezyon molekülleri, antijen sunumu ile ilişkili belirteçler), apoptoz ile ilişkili belirteçler, immün aracılı nöroproteksiyon ile ilişkili belirteçler, hücre sub-popülasyonlarındaki değişiklikleri yansıtan belirteçler 2- Kan beyin bariyeri yıkımının belirteçleri 3-Demiyelinizasyonun belirteçleri 4-Oksidatif stres ve eksitotoksikite

belirteçleri 5- *Aksonal ve nöronal hasarın belirteçleri* 6-Gliozisin belirteçleri 7-Remiyelinizasyonun belirteçleri

Multipl sklerozda nörofilamentler, aktin, tubilin, 24s-hidroksikolesterol, apolipoprotein E, amiloid prekürsör protein, N-asetil aspartik asit, protein 14–3–3 ve **tau proteini** gibi birçok madde aksonal hasarın biyolojik belirteci olarak çalışılmıştır (2). BOS tau proteini aksonal ve nöronal hasarın biyolojik belirteçleri adayları arasında önemli bir yere sahiptir.

Tau Proteini

Tau proteini mikrotübüller ile ilişkili proteinler ailesine ait bir proteindir. Memelilerde, ağırlıkları 55–74 kDa arasında değişen 6 izoformu tespit edilmiştir. İnsanlarda tau proteini sentezinden sorumlu gen 17. kromozom üzerinde yer almaktadır. Hem santral sinir sisteminde hem de periferik sinir sisteminde bol miktarda bulunan tau proteini akson içi hızlı transportta önemli fonksiyonları olan proteinlerdir. Akson iskeletinin nörofilamentlerden sonra en önemli yapı taşı olan mikrotübüllerin stabilizasyonundan da sorumludurlar (46). Sağlıklı insanlarda BOS'ta gösterilebilen tau proteininin, Alzheimer hastalarının BOS'larında yüksek düzeyde bulunduğu Vandermeeren'den bu yana bilinmektedir (46). BOS'ta tau proteini düzeyinin yüksek saptanması Alzheimer hastalığına özgü bir bulgu değildir. Nöron hasarının meydana geldiği akut stroke, kafa travması ve Creutzfeldt-Jacop hastalığı gibi durumlarda da BOS'ta tau proteini düzeyi yükselir (46).

Multipl skleroz hastalarının BOS tau proteini düzeyleriyle ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Kapaki ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları çalışmada 36 MS hastasının BOS tau proteini düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek saptadılar (3). Süssmuth ve arkadaşları (2001) 17 MS hastasında, BOS tau proteini düzeyini sağlıklı kontrollerin tau düzeylerine göre daha yüksek buldular (4). Jimenez-Jimenez ve arkadaşları (2002), 20 MS hastası ile 32 kişilik kontrol grubu arasında BOS tau proteini düzeyi açısından bir fark olmadığını buldular (10). 2004 yılında Colucci ve arkadaşları (11) bu kez 20 klinik izole sendrom (KİS) olgusu ve kontrol grubunu karşılaştırdılar. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Bartosik-Psujek ve arkadaşları (2004) 114 MS hastasında BOS tau proteini düzeylerinin 139

çeşitli nörolojik hastalığı olan kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadılar (5). Martinez-Yelamos ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada ise kontrol grubu yoktu. BOS tau proteini düzeylerini saptadıkları 32 MS hastasını ortalama 3 yıl boyunca izlediler. İzlem sonundaki progresyon indeksi ve EDSS'deki 1 puanlık artış için gerekli süreyi BOS tau proteini düzeyleri ile korele buldular. Tau proteini düzeyi yüksek olanlarda daha hızlı progresyon olduğunu bildirdiler (16). Brettschneider ve arkadaşları, 52 MS hastası ve 50 klinik izole sendrom olgusunu 46 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında hem MS grubunda hem de KİS grubunda BOS tau proteini düzeylerini kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek buldular (6). 2005 yılında Rostasy ve arkadaşları RRMS tanısı olan 25 çocuk hasta (8 – 16 yaş) ile inflamatuvar nörolojik hastalığı olan 13 çocuk hasta (2–16 yaş), non-inflamatuvar nörolojik hastalığı olan 19 çocuk hasta (1–15 yaş) ve 9 yetişkin kontrolü (18–32 yaş) BOS tau düzeyi açısından karşılaştırdılar. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (12). 2006 yılında yine Brettschneider ve arkadaşları 52 klinik izole sendrom, 38 MS hastası ve 25 kontrol olgusunu karşılaştırdıklarında, MS grubu ile kontroller arasında fark saptamadılar; ancak KİS olgularında BOS tau proteini düzeylerini kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek buldular (7). Guimares ve arkadaşları 2006 yılında, 38 MS ve 12 KİS olgusu ile 19 kişilik kontrol grubunu karşılaştırdılar. Hem MS hem de KİS grubunda BOS tau proteini kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde bulundu (13). 2006 yılında yine Bartosik-Psujek ve arkadaşları, 18 klinik izole sendrom olgusu ve 42 MS hastasını 18 spinal anestezi yapılan sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıklarında, iki gruptaki tau düzeylerini kontrollere göre daha yüksek saptadılar (8). Terzi ve arkadaşları 2007 yılında 45 MS hastası ile 38 kontrol olgusunun BOS tau proteini düzeylerini karşılaştırdılar. MS grubunun ortalama BOS tau proteini düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı (9). Hein ve arkadaşlarının 2008 yılında 21 KİS hastası ile 20 kontrol olgusunun BOS tau proteini düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (14). Aynı yıl sonuçları verilen bir başka çalışmada ise Valis ve arkadaşları MS, KİS ve kontrol olguları arasında BOS tau proteini düzeyi açısından anlamlı bir fark saptamadılar (15)

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine atak nedeniyle yatırılmış ve McDonald kriterlerine (35) göre MS tanısı almış 41 olgu ve demiyelinizan hastalığı düşündürülen ilk atak ile başvuran 12 olgu alındı. Atak, nörolojik defisiti işaret eden bulgu ve belirtilerin yirmi dört saatten uzun sürmesi şeklinde tanımlandı. 15–55 yaş aralığındaki, katılım konusunda kendisi ya da gerekiyorsa yasal velisi onam veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri şunlardı:

- 1- Diyabet, hipertansiyon gibi sistemik bir hastalığa sahip olma
- 2- Lomber ponksiyon (LP) açısından kontrendikasyon oluşturabilecek koagülopati, lomber bölgede deri enfeksiyonu veya kafa içi basınç artışı gibi hastalıklara sahip olma
- 3- MRG çektirmeye engel bir duruma sahip olma

Multipl skleroz hastalarının 32'si RRMS, 9'u SPMS'di. 12 olgudan oluşan ilk atak grubunda 6 olgunun tanısı klinik izole sendrom (KİS) (4 olgunun tanısı izole beyin sapı sendromu, birer olgunun optik nörit ve transvers miyelit) ve 6 olgunun ise polisemptomatik ilk ataktı.

Kontrol gruplarını MS ve KİS dışında diğer nörolojik hastalıklara sahip 8 olgu (kontrol grubu 1) ve nörolojik açıdan sağlıklı 18 olgu (kontrol grubu 2) oluşturdu. Kontrol grubu 1 olgularının; 3'ü ensefalit, 2'si Behçet Hastalığı, birer olgu ise menenjit ve paraneoplastik sendrom tanısı almıştı. Bir olguda ise etiyolojisi belirlenemeyen kore saptandı. Bu hastalara tanısız amaçlı LP yapıldı. Kontrol grubu 2'yi ortopedik operasyon öncesinde spinal anestezi yapılan olgular oluşturuyordu. Tüm olgulardan yazılı onamları alındı. Olguların ve kontrollerin demografik özellikleri Tablo 1-6'da sunulmuştur.

Tablo 1: MS hastalarının demografik özellikleri
n= olgu sayısı
Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiştir
Ortalama hastalık süresi yıl olarak verilmiştir.

Toplam olgu (n)	41
Erkek (n)	17
Kadın (n)	24
RRMS (n)	32
SPMS (n)	9
Ortalama yaş	32,68 \pm 1,46
Ortalama hastalık süresi	4,62 \pm 0,4
Ortalama atak sayısı	2,76 \pm 0,16
Ortalama EDSS	3,88 \pm 0,28

Tablo 2: RRMS olgularının demografik özellikleri
n= olgu sayısı
Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiştir
Ortalama hastalık süresi yıl olarak verilmiştir.

Toplam olgu (n)	32
Erkek (n)	15
Kadın (n)	17
Ortalama yaş	29,75 \pm 1,35
Ortalama hastalık süresi	3,21 \pm 0,61
Ortalama atak sayısı	2,69 \pm 0,18
Ortalama EDSS	3,09 \pm 0,20

Tablo 3: SPMS olgularının demografik özellikleri
n= olgu sayısı
Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiştir
Ortalama hastalık süresi yıl olarak verilmiştir.

Toplam olgu (n)	9
Erkek (n)	2
Kadın (n)	7
Ortalama yaş	43,11 \pm 2,45
Ortalama hastalık süresi	9,60 \pm 1,85
Ortalama atak sayısı	2,89 \pm 0,45
Ortalama EDSS	6,67 \pm 0,26

Tablo 4: İlk atak olgularının demografik özellikleri
n= olgu sayısı
Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiştir
Ortalama hastalık süresi ay olarak verilmiştir.

Toplam olgu (n)	12
Erkek (n)	1
Kadın (n)	11
Ortalama yaş	26,00 \pm 2,91
Ortalama hastalık süresi	4,17 \pm 2,15
Ortalama EDSS	2,71 \pm 0,19

Tablo 5: Kontrol grubu 1'in demografik özellikleri
n= olgu sayısı
Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiştir

Toplam olgu (n)	8
Erkek (n)	4
Kadın (n)	4
Ortalama yaş	38,25 \pm 3,70

Tablo 6: Kontrol grubu 2'nin demografik özellikleri
n= olgu sayısı
Sonuçlar aritmetik ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiştir

Toplam olgu (n)	18
Erkek (n)	12
Kadın (n)	6
Ortalama yaş	41,56 \pm 1,87

Beyin Omurilik Sıvısı İncelemesi

Atak nedeniyle Nöroloji servisine yatırılan demiyelinizan hastalığı düşündüren ilk ataklarını geçiren 12 olgunun BOS örnekleri tanısal amaçlı yapılan LP'den alındı. LP yapılmasına karşın oligoklonal bant (OKB) incelenememiş ya da saptanmamış MS hastalarına yeniden LP yapıldı ve BOS örnekleri incelemeye alındı. Elde edilen BOS, hücreleri ayırmak amacıyla maksimum 30 dakika içinde santrifüj edildi (20.000 g). Rutin biyokimyasal ve immünolojik işlemler için kullanıldıktan sonra kalan BOS, tau düzeyleri daha sonra çalışılmak üzere -80 C'da saklandı. OKB varlığı "izoelektrik odaklama" yöntemi kullanılarak elde edildi. BOS'ta olup serumda olmayan 2 veya daha fazla bant OKB pozitif olarak kabul edildi. Tüm hastalar atak döneminde oldukları için BOS'ta inflamasyonu yansıtan BOS hücre sayısı, protein düzeyi ve immünooglobulin G indeksi (IgG indeksi) belirlendi. IgG indeksi nefelometre kullanılarak aşağıdaki formül temel alınarak hesaplandı.

$$\text{IgG indeksi} = (\text{BOS IgG} / \text{Serum IgG}) / (\text{BOS albümin} / \text{Serum albümin})$$

0,7'nin üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edildi.

Beyin Omurilik Sıvısı Tau İncelemesi

BOS'ta tau düzeyini değerlendirmek için Innogenetics Innotest hTau antijen kiti (Gent, Belçika) ve sandviç ELİSA yöntemi (47) kullanıldı. BOS tau düzeyleri pg/ml olarak belirtildi.

Gerek OKB varlığı gerekse BOS tau düzeyleri, Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı, Nöroimmunoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Atak döneminde başvuran demiyelinizan hastalık tanılı tüm hastalara Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki 1,5 Tesla Philips Interna cihazı ile kraniyal MRG ve spinal tutuluşa uyan belirti ve bulgulara sahip olan hastalara ek

olarak spinal (servikal, torakal) MRG yapıldı. Her olguda aşağıdaki sekanslar çalışılarak görüntüler elde edildi:

- 1- TSE (Turbo Spin Eko) T2 ağırlıklı aksiyel
- 2- FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) sekansında T2 ağırlıklı sagittal
- 3- T1 ağırlıklı aksiyel
- 4- IV 0,1 mmol/kg gadolinyum-DTPA enjeksiyonu sonrası T1 ağırlıklı aksiyel

MRG'de saptanan lezyonlar;

A- Yerleşim bölgelerine göre;

Kortikal

Jukstakortikal

Subkortikal

Periventriküler

Korpus kallozum

Beyin sapı (mezensefalon, pons, m.oblangata ayrı ayrı değerlendirildi)

Serebellar

Servikal spinal

Torakal spinal

lezyonlar olarak sınıflandırıldı.

B- Lezyonlar T2 sekansında ölçülen çaplarına göre puanlandırıldı:

1: 0–4 mm arası lezyonlar

2: 5–9 mm arası lezyonlar

3: 10 mm'den büyük lezyonlar

C- Ayrıca kontrast tutan lezyonların (IV 0,1 mmol/kg gadolinyum-DTPA enjeksiyonundan sonra T1 ağırlıklı görüntülerde tespit edilen hiperintens lezyonlar) ve kara deliklerin (T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens saptanan lezyonlar) sayısı belirlendi.

MRG'lerine ulařılamayan bir RRMS bir de ilk atak olgusu MRG deęerlendirilmesine alınamadı. Spinal lezyonu dūřūndūrecek klinik bulgusu olmayan olgulara spinal MRG yapılmadı. 26 olgunun beyin, servikal ve torakal MRG'leri, 17 olgunun sadece beyin MRG'si, 8 olgunun beyin ve servikal MRG'si mevcuttu. Spinal MRG'si olan hastalarda medulla spinalisteki total lezyon sayısı, kontrast tutan lezyon sayısı belirlendi.

Analiz

Beyin Omurilik Sıvısı Analizleri

Tūm MS hastaları (RRMS ve SPMS hastaları), RRMS, SPMS ve ilk atak grubunun ortalama BOS tau proteini dūzeyi, kontrol grubu 1 ve kontrol grubu 2'nin ortalama BOS tau proteini dūzeyi ile karşılaştırıldı. Yine aynı gruplar ortalama yař açısından karşılaştırıldı. Sağlıklı kontrollerin median tau dūzeyine standart deviasyonun iki katı eklenerek bir sınır değer oluşturuldu ve bu değeri kaç MS hastasının geçtiği belirlendi.

Relapsing remiting MS, SPMS ve ilk atak grupları; hastalık sūresi, EDSS skoru ve BOS immūn parametreleri (BOS protein dūzeyi, BOS lōkosit sayısı, OKB varlığı ve IgG indeksi) açısından kendi aralarında karşılaştırıldı. RRMS ve SPMS hastaları atak sayısı bakımından karşılaştırıldılar.

Tūm MS hastaları, RRMS, SPMS ve ilk atak gruplarının ortalama BOS tau dūzeyleri kendi aralarında karřılařtırıldı.

Aynı gruplarda BOS tau proteini dūzeyi ile yař, hastalık sūresi, atak sayısı, EDSS skoru, BOS immūn parametreleri (protein dūzeyi, BOS lōkosit sayısı ve IgG indeksi) arasındaki korelasyonlar arařtırıldı. BOS tau proteini dūzeyi ile yař arasındaki korelasyon her iki kontrol grubunda da çalıřıldı.

Manyetik Rezonans Görüntüleme Analizleri ve Beyin Omurilik Sıvısı Tau Düzeyi ile Korelasyonları

Yöntem bölümünde belirtilen MRG parametreleri; tüm MS hastaları, RRMS, SPMS ve ilk atak gruplarında karşılaştırıldı ve bu parametrelerin BOS tau proteini düzeyi ile korelasyonu çalışıldı

Yine yöntem bölümünde belirtilen lezyon boyut puanları; tüm MS hastaları, RRMS, SPMS ve ilk atak grupları arasında karşılaştırıldı ve BOS tau düzeyi ile korelasyonları açısından test edildi.

Tüm MS hastaları MRG'de kara delik bulunanlar ve bulunmayanlar olarak iki gruba ayrıldı ve BOS tau düzeyi ve yukarıdaki MRG parametreleri bu iki grup arasında karşılaştırıldı. Ayrıca MS hastalarında MRG'de kara delik sayısı ile demografik özelliklerin, BOS bulgularının ve diğer MRG bulgularının korelasyonları çalışıldı.

Kara delik sayılarına göre ayrılmış gruplar BOS tau proteini bakımından birbirleriyle karşılaştırıldılar. Aralarında anlamlı fark olan gruplar demografik veriler, BOS ve MRG ile ilgili diğer parametreler açısından da karşılaştırıldılar.

İstatistik

İki grubun ortalamaları karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubun ortalamaları karşılaştırılırken Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Korelasyonlar için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Saptanan korelasyon r değeri 0–24 arasındaysa zayıf, 25–49 arasındaysa orta, 50–74 arasındaysa güçlü, 75 veya daha büyükse çok güçlü olarak nitelendi. MRG'sinde kara delik bulunan ve bulunmayan hastalardan oluşan iki grup arasında karşılaştırma yapılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı. OKB varlığı açısından gruplar karşılaştırılırken ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık açısından $p=0.05$ değeri sınır olarak kabul edildi. Bu değer

altındaki p değerleri istatikseld açıdan anlamlı kabul edildi. Grup parametrelerinin ortalamaları aritmetik ortalama \pm standart hata (SE) Şeklinde verildi.

SPMS, ilk atak, diğer n6rolojik hastalıklar ve sağlıklı kontroller gruplarının olgu sayısının otuzdan az olması nedeniyle; olgu sayısı otuzdan fazla olan t6m MS hastaları grubunda ve RRMS grubunda ise tau değerlerinin dağılımının Lilliefors testi ile normal dağılıma uymadığı saptandığı için istatikseld analizlerde non-parametrik testler tercih edildi. İstatikseld hesaplamalar SPSS 11 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

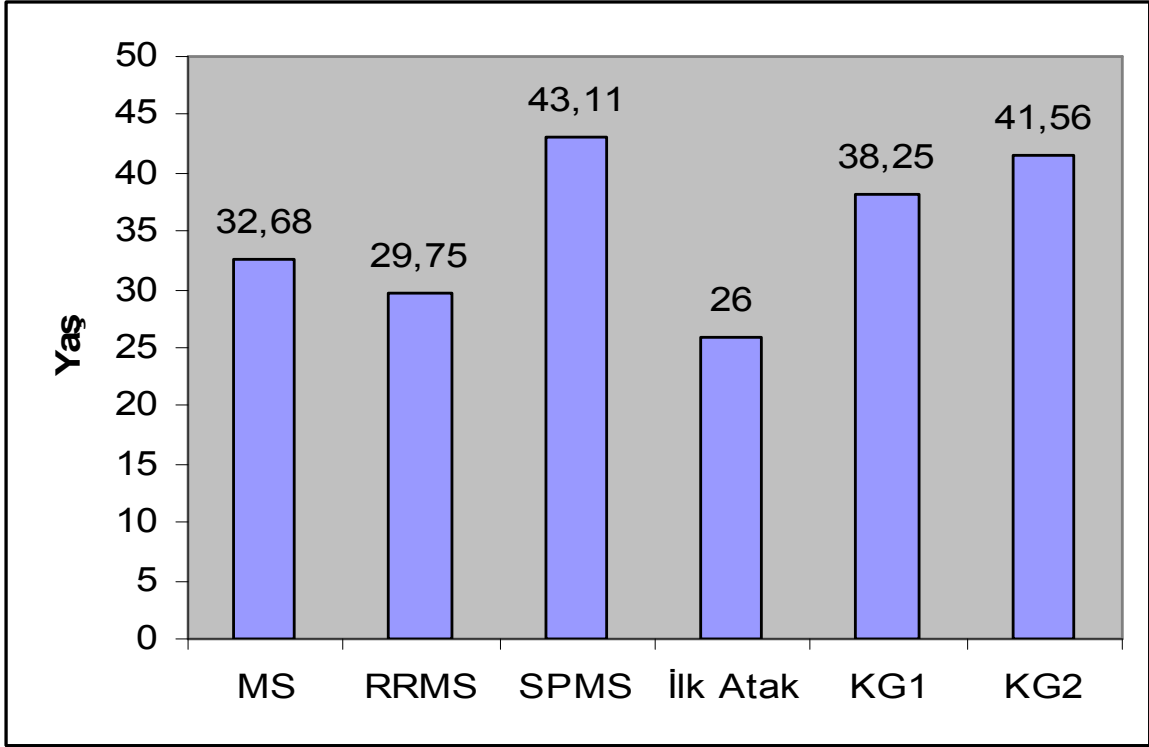
Demografik Bulgular

Ortalama yaş açısından gruplar karşılaştırıldığında tüm MS hastalarında ortalama yaş, ilk atak grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek ($p=0,028$); sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,002$) ve kontrol grubu 1 ile arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,143$). İlk atak, RRMS, SPMS, kontrol grubu 1 ve 2'nin yaş ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğu bulundu ($p<0,001$). Bu farkın hangi iki gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında, kontrol grubu 2'nin ortalama yaşının ilk atak grubuna ($p<0,001$) ve RRMS grubuna ($p<0,001$) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Kontrol grubu 2'nin yaş ortalaması ile SPMS ve kontrol grubu 1'in yaş ortalaması arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p değeri sırasıyla 0,596 ve 0,531). Kontrol grubu 1'in yaş ortalaması ilk atak ve RRMS grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti (p değeri sırasıyla 0,025 ve 0,030) ancak SPMS grubu ile arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,423$). SPMS grubunun yaş ortalaması ilk atak ve RRMS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı (p değeri sırasıyla 0,002 ve $<0,001$). İlk atak grubu ile RRMS grubu arasında ortalama yaş bakımından herhangi bir fark saptanmadı ($p=0,112$). Grupların yaş ortalamaları Şekil 5'te görülmektedir. Bu ortalamaların karşılaştırılmasına ait p değerleri ise Tablo 7'dedir.

Şekil 5: Grupların yaş ortalamaları

KG1: Kontrol grubu 1

KG2: Kontrol grubu 2



Tablo 7: Grupların yaş ortalamalarının istatistiksel anlamlılık açısından (p)

karşılaştırılması

KG1: Kontrol grubu 1

KG2: Kontrol grubu 2

	Tüm MS	RRMS	SPMS	İlk atak	KG1	KG2
Tüm MS	–	–	–	0,028	0,143	0,002
RRMS	–	–	<0,001	0,112	0,030	<0,001
SPMS	–	<0,001	–	0,002	0,423	0,596
İlk atak	0,028	0,112	0,002	–	0,025	<0,001
KG1	0,143	0,030	0,423	0,025	–	0,531
KG2	0,002	<0,001	0,596	<0,001	0,531	–

RRMS, SPMS ve ilk atak gruplarının, hastalık süresi karşılaştırıldığında ilk atak grubunun hastalık süresinin RRMS ve SPMS grubuna göre anlamlı derecede daha kısaydı ($p<0,001$). SPMS grubunun hastalık süresi RRMS grubuna göre daha uzundu ($p<0,001$). Atak sayısı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,699$). EDSS bakımından bu 3 grup karşılaştırıldığında SPMS grubunun hem ilk atak ($p<0,001$) hem de RRMS grubuna göre ($p<0,001$) daha yüksek EDSS skoruna sahip olduğu saptandı. İlk atak grubu ile RRMS grubu arasında ise EDSS skoru bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p=0,524$).

Beyin Omurilik Sıvısı Bulguları

Tüm MS hastalarının ortalama BOS protein düzeyi, ortalama lökosit sayısı, IgG indeksi ve OKB pozitifliği yüzdesi sırasıyla $26,68\pm 2,75$ mg/dl, $4,14\pm 1,16$ hücre/mm³, $0,67\pm 0,57$, %51,2 olarak saptandı. Aynı değerler RRMS grubunda $26,07\pm 1,59$ mg/dl, $4,06\pm 1,18$ hücre/mm³, $0,62\pm 0,53$, % 46,3'tü. SPMS grubunda

37,97±11,10 mg/dl, 1,11±1,11 hücre/mm³, 0,84±0,18, % 60,7'ydi. İlk atak grubunda ise 25,34±1,80 mg/dl, 5,83±2,88 hücre/mm³, 0,95±0,26, % 49,7'ydi. Olguların BOS bulguları Tablo 8' de verilmiştir.

RRMS, SPMS ve ilk atak gruplarının BOS parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Tüm MS grubu ile ilk atak grubu yine aynı parametreler bakımından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. OKB pozitifliği açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 8: Olguların BOS özellikleri

Değerler aritmetik ortalama ± standart hata şeklinde verilmiştir.
BOS protein düzeyi mg/dl şeklinde verilmiştir.
Lökosit sayısı hücre/mm³ şeklinde verilmiştir.

	BOS protein	BOS Lökosit	IgG indeksi	OKB pozitifliği
Tüm MS	26,68±2,75	4,14±1,16	0,67±0,57	% 51,2
RRMS	26,07±1,59	4,06±1,18	0,62±0,53	% 46,3
SPMS	37,97±11,10	1,11±1,11	0,84±0,18	% 60,7
İlk atak	25,34±1,80	5,83±2,88	0,95±0,26	% 49,7

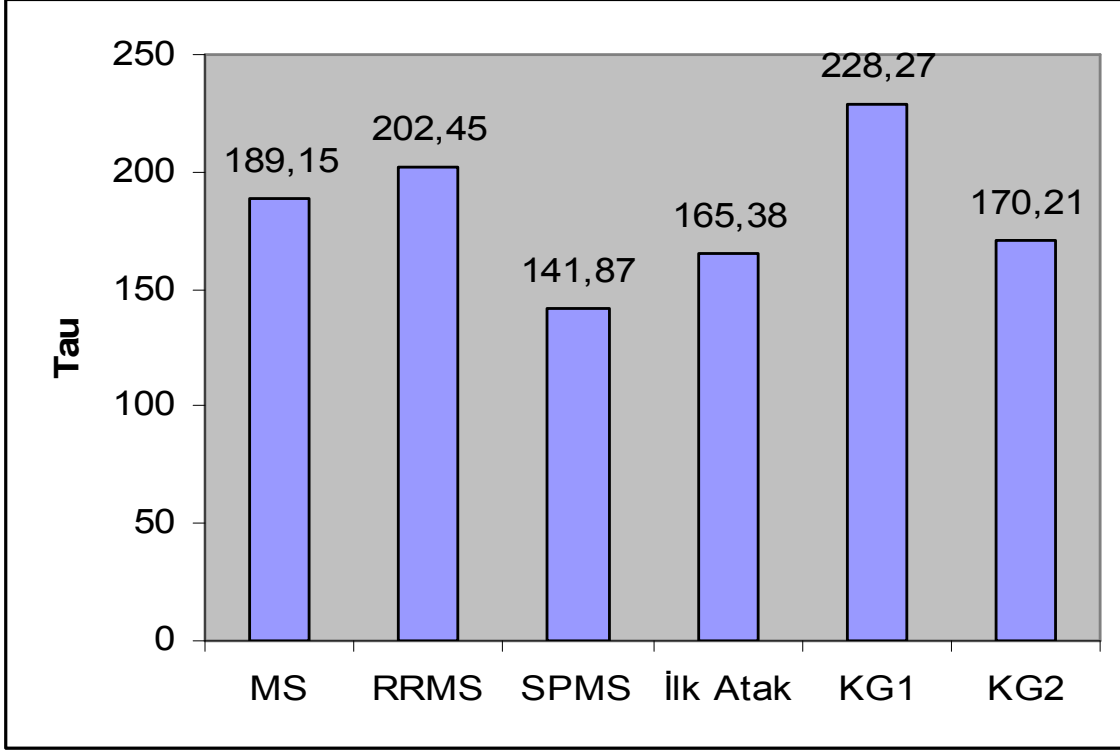
Beyin Omurilik Sıvısı Tau Proteini Düzeyi

Tüm MS hastalarının ortalama BOS tau proteini düzeyi 189,15 ± 24,04 pg/ml, RRMS grubunun 202,45 ± 29,95 pg/ml, SPMS grubunun 141,87 ± 18,62 pg/ml, ilk atak grubunun 165,38 ± 39,57 pg/ml, kontrol grubu 1'in 228,27 ± 110,60 pg/ml, kontrol grubu 2'nin ise 170,21 ± 19,71 pg/ml olarak belirlendi. (Şekil 6). Çalışmaya alınan kadın olgular ile erkek olgular arasında ortalama BOS tau düzeyleri bakımından anlamlı fark yoktu (p=0,320).

Şekil 6: Ortalama BOS tau düzeyleri (pg/ml)

KG1: Kontrol grubu 1

KG2: Kontrol grubu 2



Tüm MS hastaları grubu ile kontrol grubu 1, kontrol grubu 2 ve ilk atak gruplarının BOS tau proteini düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p değeri sırasıyla 0,401; 0,390; 0,350).

Kontrol grubu 2'nin median tau değerine standart deviasyonun 2 katını ekleyerek bulduğumuz 344,57 pg/ml sınır değerini 41 MS hastasından yalnızca 3'ü geçti.

RRMS, SPMS ve ilk atak grupları kendi içinde BOS tau düzeyi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı (p=0,045). Bu farklılığın hangi iki gruptan kaynaklandığını bulmak için gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında RRMS grubunun BOS tau düzeyinin SPMS grubunun BOS tau düzeyine göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (p=0,014). Bu üç grup arasındaki BOS tau açısından yapılan diğer karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık saptanmadı.

RRMS, SPMS ve ilk atak gruplarının BOS tau düzeyleri kontrol grubu 1 ve kontrol grubu 2 tau düzeyleri ile karşılaştırıldığında RRMS grubunun ortalamasının kontrol grubu 2'ye göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p=0.032$) saptandı. SPMS grubunun tau düzeyi kontrol grubu 2'ye göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,048$). BOS tau düzeyi ile ilgili diğer karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Grupların ortalama BOS tau düzeylerinin istatistiksel anlamlılık açısından

(p) karşılaştırılması

KG1: Kontrol grubu 1

KG2: Kontrol grubu 2

	Tüm MS	RRMS	SPMS	İlk atak	KG1	KG2
Tüm MS	–	–	–	0,350	0,401	0,390
RRMS	–	–	0,014	0,397	0,396	0,032
SPMS	–	0,014	–	0,464	0,490	0,048
İlk atak	0,350	0,397	0,464	–	0,325	0,625
KG1	0,401	0,396	0,490	0,325	–	0,367
KG2	0,390	0,032	0,048	0,625	0,367	–

Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

Manyetik rezonans görüntüleme parametreleri tüm MS hastaları ve ilk atak grubu arasında karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir fark saptanmadı. İlk atak grubu ile RRMS grubu arasında da MR parametreleri açısından anlamlı bir fark yoktu. SPMS grubu ile ilk atak grubunun MRG parametreleri karşılaştırıldığında total lezyon sayısının ($p=0,011$), total kara delik

sayısının ($p=0,043$) ve medulla spinalisdeki total lezyon sayısının ($p=0,048$) SPMS grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu.

RRMS ile SPMS grupları karşılaştırıldığında ise total beyin lezyon sayısının, total kara delik sayısının ve total beyin lezyon puanının SPMS grubunda RRMS'e göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (p değerleri sırasıyla $0,030$; $<0,001$ ve $0,039$). Servikal medulla spinalis lezyon sayısı ve medulla spinalisteki total lezyon sayısı (servikal+torakal) SPMS grubunda anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,024$). SPMS grubunda RRMS grubuna göre kara delik sayısının anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

RRMS grubunun ortalama kontrast tutan lezyon sayısının ($2,33 \pm 0,72$) SPMS grubundan ($0,66 \pm 0,55$) daha çok olduğu görüldü; ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,149$).

Tüm MS hastaları MRG'de kara delik saptananlar ve saptanmayalar olarak 2 gruba ayrılıp tau düzeyi, hastalık süresi, atak sayısı, EDSS, BOS parametreleri ve MRG parametreleri açısından karşılaştırıldıklarında tau düzeyi, EDSS, total beyin lezyon sayısı, total spinal lezyon sayısı, servikal spinal lezyon sayısı, torakal spinal lezyon sayısı ve beyin sapı total lezyon sayısının iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10: MRG'de kara delik olan ve olmayan MS hastalarının karşılaştırılması

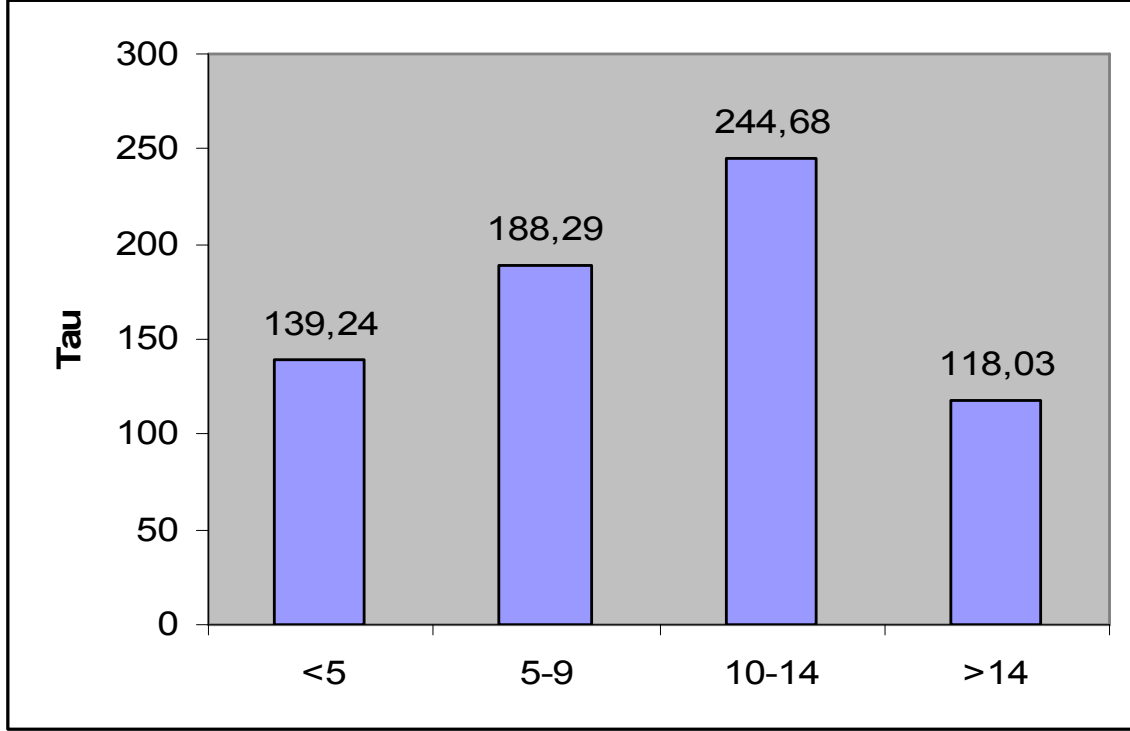
Tau değeri pg/ml olarak verilmiştir.

Kara delik	Var	Yok	P değeri
Tau	186.17±27.96	154.08±38.19	0.039
EDSS	4.16±0.39	3.09±0.39	0.009
Total lezyon sayısı (beyin)	60.22±8.84	27.63±8.96	0.007
Servikal lezyon sayısı	2.11±0.29	1.42±0.36	0.045
Torakal lezyon sayısı	3.18±0.57	1.25±0.75	0.006
Total lezyon sayısı (beyin+servikal+torakal)	68.87±10.64	18.0±6.41	0.008
Beyin sapı lezyon sayısı	2.62±0.64	1.18±0.6	0.007

MS hastalarında kara delik sayısı ile EDSS arasında güçlü bir korelasyon sapandı ($r=0,527$; $p=0,001$). Hastalık süresi ile kara delik sayısı arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı, orta derecede bir korelasyon bulundu ($r=0,371$; $p=0,022$). BOS tau proteini düzeyi ile kara delik sayısı arasında ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan zayıf bir pozitif korelasyon vardı ($r=0,105$; $p=0,532$). SPMS hastalarının ortalama kara delik sayısı RRMS hastalarına göre daha fazlaydı (sırasıyla 12 ve 4; $p=0,001$).

Olgular MRG'de saptanan kara deliklerin sayısına göre <5, 5–9, 10–14 ve >14 adet olarak dört gruba ayrılıp gruplar BOS tau düzeyi açısından karşılaştırıldıklarında <5 grubu ile 10–14 grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı derecede bir fark olduğu görüldü ($p=0,046$) (şekil 7).

Şekil 7: Kara delik sayılarına göre oluşturulan dört grubun ortalama BOS tau düzeyleri (pg/ml).



Bu iki grup demografik, BOS ve MRG ile ilgili diğer parametreler açısından karşılaştırıldıklarında kontrast tutan lezyon sayısı, beyindeki total lezyon sayısı, beyin ve medulla spinalisdeki total lezyon sayısı ve beyin sapı lezyon sayısı bakımından anlamlı farklılıklar bulundu (tablo 11).

Tablo 11: <5 ile 10–14 grupları arasında saptanan demografik, BOS ve MRG özellikleri ile ilgili istatistiksel açıdan anlamlı bulunan farklılıklar

	>5	10–14	P değeri
Kontrast tutan lezyon	2,30±1,1	4,00±3,04	0,009
Beyin lezyon sayısı	26,00±6,07	96,00±25,13	<0,001
Total lezyon sayısı	29,25±8,19	72,50±8,50	0,002
Beyin sapı lezyon sayısı	0,76±0,39	2,40±0,43	0,003

Korelasyonlar

Tüm MS hastaları grubunda BOS tau proteini düzeyi ile atak sayısı, yaş, hastalık süresi, IgG indeksi, BOS lökosit sayısı, BOS protein düzeyi, OKB pozitifliği, EDSS skoru MRG parametreleri arasındaki korelasyonlara bakıldığında BOS tau proteini düzeyi ile total lezyon sayısı ($r=0,46$, $p=0,037$), pons lezyon sayısı ($r=0,324$, $p=0,044$), beyin sapı total lezyon sayısı ($r=0,408$, $p=0,010$) ve beyin sapı lezyon puanları ($r=0,419$, $p=0,008$) arasında anlamlı korelasyonlar saptandı. RRMS grubunda BOS tau proteini düzeyi ile total lezyon sayısı ($r=0,552$, $p=0,041$), periventriküler lezyon sayısı ($r=0,375$, $p=0,041$), beyin sapı total lezyon sayısı ($r=0,423$, $p=0,020$) ve beyin sapı lezyon puanı ($r=0,418$, $p=0,022$) arasındaki korelasyonlar anlamlıydı. İlk atak grubunda BOS tau proteini düzeyi ile IgG indeksi ($r=0,746$, $p=0,005$) ve pons total lezyon sayısı ($r=0,802$, $p=0,005$) anlamlı derecede koreleydi. SPMS grubunda ise mezensefalon lezyon sayısı ($r=0,695$, $p=0,038$), pons lezyon sayısı ($r=0,685$, $p=0,042$), medulla oblongata lezyon sayısı ($r=0,745$, $p=0,021$), beyin sapı total lezyon sayısı ($r=0,714$, $p=0,031$) ve beyin sapı lezyon puanı ($r=0,725$, $p=0,027$) ile BOS tau proteini düzeyi anlamlı derecede korele bulundu.

Sağlıklı kontrollerin yaşı ile BOS tau proteini düzeyi arasında güçlü derecede bir korelasyon saptandı ($r=0,588$, $p=0,010$). Diğer nörolojik hastalıklar, tüm MS hastaları, RRMS, SPMS, ilk atak grubunda yaş ile BOS tau proteini düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Tau proteini, akson iskeletinin nörofilamentlerden sonra en önemli yapı taşı olan mikrotübüllerin stabilizasyonundan sorumlu ve ayrıca akson içi hızlı transportta da önemli görevleri olan 55–74 kDa ağırlığında bir proteindir. Glial hücrelerde de bulunabilmesine rağmen büyük kısmı nöronlarda yer almaktadır (48). Herhangi bir nedenle aksonlar kesiye uğradığında aksonun kaynaklandığı nöron canlılığını koruduğu sürece akson içi ileriye doğru transport devam eder. Bu nedenle aksonal iskeletin yapı taşları olan nörofilamentler, aktin, tübülün gibi maddeler ekstraselüler sıvıya ve oradan da BOS'a geçerler. Tau proteininin aksonal hasarın biyolojik belirteci olabileceği görüşünü destekleyen hipotez, aksonal kesi sonrasında akson içi transportun devam ettiği ve akson yapı taşlarının hücre dışı sıvıya ve oradan da BOS'a geçtiği hipotezidir (2). Bu hipotezi destekleyen bir bulgu aksonal dejenerasyon ile seyreden Alzheimer hastalığında BOS tau proteini düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunun birçok çalışmada gösterilmiş olmasıdır (49). Multipl skleroz literatüründe tau proteini hakkında günümüze kadar yapılan 14 çalışmanın sonuçları bu kadar net değildir. Alzheimer hastalığı patogenezinde hiperfosforize tau'dan oluşan nörofibriler yumaklar ve amiloid betadan oluşan senil amiloid plaklar önemli rol alırlar. Alzheimer hastalığı literatürü ile MS literatürü arasındaki bu uyumsuzluğun nedeni Alzheimer hastalığının aksine MS patogenezinde tau proteininin primer bir rolünün olmaması olabilir.

MS hastalarının BOS tau proteini düzeyleri hakkında ilk çalışma 2000 yılında Kapaki ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (3). Bu çalışmada 36 MS hastası ile 17 amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastası ve 29 sağlıklı kontrol karşılaştırıldı. Sağlıklı kontroller herniasyon operasyonu nedeniyle spinal anestezi yapılan olgulardan oluşmaktaydı. 36 MS hastasının 15'i RRMS, 11'i SPMS, 10'u PPMS hastasıydı. RRMS hastalarının 13'ü atak döneminde, 2'si ise remisyondaydı. MS hastalarının BOS tau düzeyi $249,6 \pm 121,4$ pg/ml, ALS hastalarının $131 \pm 44,8$ pg/ml, normal kontrollerin ise $135 \pm 59,75$ pg/ml olarak saptandı. MS grubunun tau düzeyi ALS ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ALS grubu ile kontrol grubu arasında BOS tau düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. SPMS ve PPMS hastaları progresif MS adı altında toplanıp ortalama tau düzeyleri

hesaplandığında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü; ancak RRMS grubu ile progresif MS grubu arasında anlamlı bir fark belirlenmedi. MS hastaları ile normal kontrolleri ayıran sınır değeri (median + standart sapma x 2) 254,5 pg/ml olarak hesaplandı. MS hastalarının %50'sinde tau düzeyi bu değer üstündeydi. IgG indeksi ile tau düzeyi arasında anlamlı korelasyon sadece RRMS hastalarında saptandı.

MS hastalarının BOS tau proteini düzeyi hakkında ikinci çalışma 2001 yılında Süßmuth ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (4). Bu çalışmaya 17'si MS, 5'i Guillain-Barre sendromu, 10'u nöroborelyozis, 7'si bakteriyel menenjit, 7'si viral ansefalit, 3'ü serebral iskemi, 6'sı intraserebral kanama, 6'sı disk prolapsusu veya spinal tümör tanısına sahip 61 hasta alındı. MS hastalarının BOS tau düzeyleri 80–321 pg/ml arasında tespit edildi. Çalışmaya ayrıca sağlıklı kontrol alınmadı. Bir başka çalışmanın yaş açısından uyumlu kontrollerinden elde edilen BOS tau düzeyi (75–150 pg/ml) kullanıldı. 17 MS olgusunun 10'unun tau düzeyi 150 pg/ml'nin üzerindedir. MS olguları atakta olanlar ve remisyonda olanlar diye iki gruba ayrıldığında ilk grubun median tau düzeyi 188 pg/ml, ikinci grubun ise 109 pg/ml'dir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

2002 yılında Jimenez-Jimenez ve arkadaşları 20 MS hastası ile 32 sağlıklı kontrolün BOS tau düzeylerini karşılaştırdılar (10). 17 MS hastası atak dönemindeydi (9'u ilk atak, 7'si ikinci atak, 1'i dördüncü atak), diğer 3'ü ise kronik progresif bir seyire sahipti. Sağlıklı kontroller subaraknoid kanama veya psödötümör serebri şüphesi ile LP yapılan ancak BOS bulguları negatif saptanan olgulardan oluşuyordu. MS hastalarının tau düzeyi ($233,7 \pm 212,8$ pg/ml), kontrol grubuna göre ($158,3 \pm 75,9$ pg/ml) yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

2004 yılında Bartosik-Psujek ve arkadaşları 139 kontrol olgusu ile 114 MS hastasını kapsayan bir çalışma yaptılar (5). Olguların 84'ü RRMS, 21'i SPMS, 9'u ise PPMS'ti. Kontrol grubu ise 79 inflamatuvar nörolojik hastalık (viral menenjit, nöroborelyozis, bakteriyel menenjit, transvers miyelit, kene ısırığı ansefaliti, herpes ansefaliti) ve 60 non-inflamatuvar nörolojik hastalık (baş ağrısı, nöropati, bel ağrısı) olgularından oluşmaktaydı. Tüm MS hastalarının BOS tau düzeyi 222 pg/ml (29,5–834) olarak saptandı. RRMS grubunun 229 pg/ml (29,5–616), progresif MS grubunun

203 pg/ml (29,5–834), inflamatuvar nörolojik hastalık grubunun 315 pg/ml (29,5–1421), non-inflamatuvar nörolojik hastalık grubunun ise 160 pg/ml (29,5–572) olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Hem RRMS hastalarında hem de progresif MS hastalarında IgG indeksi ile tau düzeylerinin korele olduğu görüldü.

2004 yılında Colucci ve arkadaşları 43 MS, 20 KİS ve 56 kontrol olgusunu karşılaştırdılar (11). MS olgularının 26'sı RRMS, 5'i PPMS, 7'si SPMS ve 5'i progresif relapsing multipl skleroz (PRMS) olgusuydu. KİS olgularının 5'i optik nörit, 4'ü transvers miyelit, 3'ü beyin sapı sendromu ve 8'i hemisferik sendrom ile başvurmuşlardı. Kontrol olgularının 14'ü diz operasyonu için spinal anestezi yapılan hastalardı. Geri kalan 42'si ise ALS, polinöropati, viral ansefalit gibi diğer nörolojik hastalıklar tarafından oluşturulmaktaydı. MS grubunun tau düzeyi 135 ± 84 pg/ml (34–594), KİS grubunun 238 ± 214 pg/ml (35–905), kontrol grubunun ise 130 ± 64 pg/ml (19–287) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

2004 yılında Martinez-Yelamos ve arkadaşlarının yaptığı çalışma 32 RRMS hastasını kapsamaktaydı (16). Kontrol grubu alınmamıştı. MS hastalarının 16'sı atak döneminde diğer 16'sı ise remisyon dönemindeydi. Hastalar ortalama $3 \pm 1,9$ yıl izlendiler. Tüm hastaların ortalama tau düzeyi 143 ± 117 pg/ml (33–688) olarak saptandı. Atak dönemindeki hastaların 167 ± 150 pg/ml (50–688), remisyondaki hastaların ise 125 ± 99 pg/ml (33–438) olarak bulundu. Atak ve remisyon dönemindeki hastalar arasındaki fark anlamlıydı. Geçmişteki atak sayısı ile BOS tau düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Ortalama 3 yıllık izlem sonunda hesaplanan progresyon indeksi (EDSS/hastalık süresi) ile başlangıçtaki BOS tau düzeyinin korele olduğu bulundu. Bir sonraki relaps açısından tau düzeyinin bağımsız bir prediktif faktör olduğu görüldü.

2005 yılında Brettschneider ve arkadaşları 52 MS hastasını, 50 KİS olgusunu ve 46 kontrol olgusunu içeren bir çalışma yaptılar (6). 52 MS hastasının 35'i RRMS (16'sı atak döneminde), 8'i SPMS, 9'u PPMS tipindeydi. Kontrol grubu subaraknoid kanama veya menenjit ön tanısı ile LP yapılan ancak negatif sonuç alınan olgulardan oluşuyordu. 50 KİS hastası arasında 19 olgu, 4 yıllık izlem sonucunda MS tanısı almıştı. Tüm KİS grubunun median tau konsantrasyonları 236 pg/ml (75–583), MS

geliştiren KİS grubunun 210 pg/ml (130–516), MS geliştirmeyen KİS grubunun 236 pg/ml (75–583), tüm RRMS grubunun 183 pg/ml (75–462), atak dönemindeki RRMS grubunun 163 pg/ml (75–462), remisyondaki RRMS grubunun 187 pg/ml (75–439), SPMS grubunun 160 pg/ml (75–354), PPMS grubunun 238 pg/ml (75–368), kontrol grubunun 152 pg/ml(75–349) olarak bulundu. Tüm demiyelinizan olgularla kontrol grubu karşılaştırıldığında, BOS tau proteini konsantrasyonunun demiyelinizan hastalık grubunda anlamlı biçimde yüksek olduğu saptandı. Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştı. Atak dönemindeki RRMS'ler ile remisyonda olanlar arasında da fark bulunmamıştı. Yüksek EDSS değerlerine sahip hastalarda tau konsantrasyonu artma eğilimindeydi ancak anlamlı değildi. Hastalık süresi ve atak sayısı da tau ile ilişkisiz bulundu. Kraniyal MRG'de kontrast tutan lezyonu olan MS ve KİS olgularında tau düzeyi, kontrast tutmayan olguların düzeyine göre anlamlı derecede yüksek saptandı. T2 lezyon sayısı, T1'de kara delik sayısı veya varlığı tau ile ilişkisiz bulundu. IgG indeksi ile tau düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. MS geliştiren KİS olguları ile geliştirmeyen KİS olguları arasında tau düzeyi açısından fark yoktu.

2005 yılında Rostasy ve arkadaşları RRMS tanısı olan 25 çocuk hasta (8 – 16 yaş) ile inflamatuvar nörolojik hastalığı olan 13 çocuk hasta (2–16 yaş), non-inflamatuvar nörolojik hastalığı olan 19 çocuk hasta (1–15 yaş) ve 9 yetişkin kontrolü (18–32 yaş) BOS tau düzeyi açısından karşılaştırdılar (12). İnflamatuvar nörolojik hastalıklar grubu 4 viral menenjit, 2 T hücre ansefaliti, 1 toksoplazmozis, 1 akut disemine ensefalomyelit, 1 şant enfeksiyonu, 2 nöroborelyozis ve 2 optik nörit olgusundan oluşmaktaydı. Non-inflamatuvar nörolojik hastalıklar grubunu ise baş ağrısı ve febril konvülsiyon olguları oluşturmaktaydı. Dokuz yetişkin olgu ise baş ağrısı ve ateş nedeniyle lomber ponksiyon yapılan ve BOS bulguları negatif çıkan olgulardı. RRMS grubunun ortalama tau düzeyi 432 pg/ml (75–1555), inflamatuvar nörolojik hastalık grubunun 896 pg/ml (75–3165), non-inflamatuvar nörolojik hastalık grubunun 274 pg/ml (130–389), yetişkin kontrol grubunun ise 242 pg/ml (113–561) saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Bartosik-Psujek ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada 42 RRMS, 18 KİS ve 18 kontrol olgusunun BOS tau düzeyleri karşılaştırıldı (8). 22 RRMS hastası atak dönemindeydi. 18 KİS olgusunun 5'i izlem sırasında MS geliştirmişti.

Kontrol grubu inguinal herni veya varis nedeniyle spinal anestezi sonrasında opere edilen 18 olgudan oluşmaktaydı. Tüm demiyelinizan hastaların (60 hasta) ortalama BOS tau düzeyi $195,3 \pm 109,5$ pg/ml (30–566,4), remisyondaki 20 RRMS hastasının $166,5 \pm 76,8$ pg/ml (30–296,5), atak dönemindeki hastaların (22 RRMS ve 18 KİS) $209,7 \pm 121$ pg/ml (30–566,4), 18 KİS hastasının $188,4 \pm 112,5$ pg/ml (30–403,3), atak dönemindeki 22 RRMS hastasının $227,2 \pm 127,4$ pg/ml (30–566,4), 18 kontrol olgusunun ise $87,6 \pm 41,4$ pg/ml (30–191,7) olarak bulundu. Tek tek tüm grupların ortalama BOS tau düzeyi kontrol grubunun ortalama değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. En yüksek tau düzeyi atak dönemde olan 22 RRMS ve 18 KİS hastasından oluşan grupta saptanmıştı; ancak hasta grupları arasında tau düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştı.

2006 yılında Brettschneider ve arkadaşları 52 KİS, 38 RRMS ve 25 kontrol olgusunu kapsayan bir çalışma yaptılar (7). KİS olgularının 19'u 2 yıllık izlem sonunda MS tanısı almıştı. Kontrol grubu non-spesifik baş ağrısı olgularından oluşmaktaydı. RRMS hastalarının 23'ü atak dönemde, 15'i remiyon dönemindeydi. MS geliştiren 19 KİS olgusunun ortalama BOS tau proteini düzeyi 181 pg/ml (75–396), MS geliştirmeyen 33 KİS olgusunun 163 pg/ml (75–492), atak dönemindeki 23 RRMS hastasının 183 pg/ml (71–302), remisyondaki 15 RRMS hastasının 146 pg/ml (72–496), kontrol grubunun ise 137 pg/ml (17–274) bulundu. KİS grubunun ve RRMS grubunun ortalaması kontrol grubununkine göre anlamlı derecede yüksekti; ancak KİS grubu ile RRMS grubu arasında belirgin bir fark yoktu. KİS grubunda EDSS ile tau konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştu. Atak dönemindeki hastalar ile remisyondaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. RRMS hastalarında MRG'de T2 sekansında izlenen hiperintens lezyon sayısı ile tau konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon saptandı. Kontrast tutan lezyon sayısı ile tau arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. Benzer şekilde T1 sekansında saptanan kara delikler ile tau arasında da ilişki yoktu.

Guimares ve arkadaşları 2006'da yaptıkları çalışmaya 32'si RRMS, 2'si SPMS, 4'ü PPMS olmak üzere toplam 38 MS hastası ile 12 KİS ve 19 kontrol olgusunu aldılar (13). 19 kontrol olgusu şüpheli nörolojik hastalık nedeniyle LP yapılan ancak patoloji saptanmayan olgulardı. Kontrol grubunun ortalama BOS tau düzeyi MS ve KİS grubunun ortalamasından daha yüksek saptanmıştı (sırasıyla $109,21$ pg/ml, ve

84,98pg/ml ve 69,97 pg/ml). Kontrol grubunun median tau konsantrasyonuna (104,9 pg/ml) standart sapmanın 2 katı eklenerek oluşturulan sınır değerini (175,3 pg/ml) MS ve KİS grubundan sadece 2 hasta geçebilmişti.

Terzi ve arkadaşları 2007'de 45 MS hastası ile 38 kontrol olgusunun BOS tau proteini düzeylerini karşılaştırdılar (9). Kontrol olguları subaraknoid kanama, benign intrakraniyal hipertansiyon gibi nörolojik hastalık ön tanısı ile LP yapılan ancak herhangi bir patoloji saptanmayan olgulardan oluşuyordu. 45 MS hastasının 30'u RRMS, 9'u SPMS, 6'sı PPMS'ti. 30 RRMS hastasının 14'ü atak döneminde, 16'sı remisyon dönemindeydi. MS olgularının ortalama BOS tau düzeyi $238,66 \pm 237,44$ pg/ml olarak saptanmıştı. Kontrol grubunun ise $93,65 \pm 82,14$ pg/ml'di. Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. RRMS hastalarının ortalaması $217,63 \pm 202,42$ pg/ml, SPMS'in $337,11 \pm 345,85$ pg/ml, PPMS grubunun $196,09 \pm 211,65$ pg/ml bulunmuştu. Tüm hasta gruplarının ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti; ancak hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştı. Atak dönemindeki RRMS hastalarının tau düzeyi $338,71 \pm 57,93$ pg/ml saptanmıştı. Bu değer remisyon dönemindeki RRMS hastalarının ortalamasından anlamlı derecede yüksek bulundu. Tau proteini düzeyi ile hastalık süresi arasında güçlü ve pozitif bir ilişki saptandı. EDSS, atak sayısı, oligoklonal bant pozitifliği ve IgG indeksi ile tau düzeyi arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı.

Hein ve arkadaşları 2008 yılında 21 KİS olgusu ile 20 kontrol olgusunun BOS tau proteini düzeylerini karşılaştırdılar (14). Kontrol grubu baş ağrısı yakınması olan ancak LP sonuçları negatif çıkan olgulardan oluşuyordu. KİS grubunun median tau düzeyi 216 pg/ml (75–758), kontrol grubunun ise 238 pg/ml (75–561) olarak bulundu. Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Valis ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışma 14 MS, 9 KİS ve 40 kontrol olgusunu kapsıyordu (15). Kontrol olguları nörolojik hastalık şüphesi ile LP yapılan ancak BOS bulguları normal olup herhangi bir nörolojik hastalık düşünülmemeyen olgulardan oluşuyordu. MS, KİS ve kontrol olguları arasında BOS tau proteini düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca BOS tau düzeyi ile yaş, hastalık süresi gibi demografik özelliklerin korelasyonlarını çalıştıklarında da anlamlı bir sonuca ulaşmamışlardı.

Sonuç olarak MS veya KİS hastalarının BOS tau düzeyi hakkında literatürde 14 çalışma bulunmaktadır ve sonuçları çelişkilidir. Bunların 7'sinde MS ve/ya da KİS olgularının tau düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmış (3,4,5,6,7,8,9) 6 çalışmada ise MS ve/ya da KİS hastalarının tau düzeyi ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (10,11,12,13,14,15). Kontrol grubu olmayan bir çalışmada ise atak dönemindeki MS hastalarının tau düzeyi, remisyondaki MS hastalarının ortalamasından anlamlı derecede yüksek bulundu (16).

Bizim çalışmamızda MS hastalarının ortalama BOS tau proteini düzeyi (189,15 pg/ml) sağlıklı kontrollerin ortalama BOS tau proteini düzeyine (170,21 pg/ml) göre daha yüksekti; ancak bu iki ortalama arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu sonuç MS ve/ya da KİS olgularının BOS tau düzeyleri ile kontrol gruplarının BOS tau düzeyi arasında anlamlı bir fark bulmayan Jimenez-Jimenez ve arkadaşları (10), Colucci ve arkadaşları (11), Rostasy ve arkadaşları (12), Guimares ve arkadaşları (13), Hein ve arkadaşları (14) ve Valis ve arkadaşları (15) çalışmaları ile uyumludur. Sağlıklı kontrollerin median tau değerine standart deviasyonun 2 katını ekleyerek bulduğumuz 344,57 pg/ml sınır değerini 41 MS hastasından yalnızca 3'ü (% 7) geçti. Bu hastalardan ikisi, 36 ve 17 yaşlarında erkek hastalardı. Diğeri ise 27 yaşında kadın hastaydı. Bu üç hastanın tümü RRMS'ti. Olgu sayısının yetersizliği nedeniyle sınır değeri geçen olgular ile geçemeyenler arasında demografik, BOS ve MRG bulguları açısından istatistiksel karşılaştırma yapılmadı ancak bu hastalar gerek BOS immünolojik parametreleri gerekse MRG bulguları açısından grup özelliklerinden farklılıklar göstermiyorlardı. Kapaki ve arkadaşlarının çalışmasında benzer şekilde oluşturulan sınır değerini 36 MS hastasından 18'i (%50) geçmişti (3). Guimares ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı çalışmada ise 50 olgudan oluşan MS ve KİS grubunda sınır değerini geçen sadece 2 hasta (%4) vardı (13). Guimares ve arkadaşlarının çalışması (13) ve bizim çalışmamız MS hastaları ile sağlıklı olguları birbirinden ayırmada BOS tau proteini düzeyinin kullanılmasının uygun bir yöntem olmadığını göstermektedir. Kapaki ve arkadaşlarının çalışması ise bu yöntem sağlıklı olgularla MS hastalarını ayırmada kullanılabilse bile yeterince duyarlı bir yöntem (%50 duyarlılık) olmayacağını düşündürmektedir (3).

Hastalarımızın ortalama yaşı 32,68, sağlıklı kontrollerin ise 41,56'ydı. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark vardı. Nörolojik açıdan sağlıklı olgularda BOS tau proteini düzeyinin yaşla birlikte arttığı daha önce gösterilmiştir (50,51). Yaşlanan beyinde nöron kaybı beklenen bir bulgudur (52). Artan yaşla birlikte BOS tau düzeyinin artmasının nedeni bu nöronal kayıp süreci olabilir. Sjögren ve arkadaşları (53) inceledikleri 21–93 yaş arasındaki sağlıklı olgularda yaş aralıklarına göre şu tau düzeylerini tespit ettiler: 21–50 yaş arası <300 pg/ml, 51–70 yaş arası <450 pg/ml, 71–93 yaş arası <500 pg/ml. Ortalama yaşı 41,56 olan sağlıklı kontrollerimizin 170,21 pg/ml olan ortalama BOS tau düzeyi Sjögren ve arkadaşlarının verdiği referans değerlere uymaktaydı. Ayrıca sağlıklı kontrollerde BOS tau düzeyi ile yaş arasında istatistiksel açıdan anlamlı, güçlü bir pozitif korelasyon vardı. MS hastaları ile sağlıklı kontrollerin BOS tau düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamamamızda sağlıklı kontrollerin yaş ortalamasının MS hastalarına göre daha yüksek olmasının önemli bir faktör olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde, MS hastalarının BOS tau proteini düzeyini değerlendirmek için kontrol grubu olarak nörolojik açıdan sağlıklı olguları kullanan 11 çalışma bulunmaktadır (3,4,6,7,8,9,10,12,13,14,15). Bu çalışmalardan Süßmuth 2001 çalışmasında kontrol grubunun yaş ortalaması verilmemişti (4). Valis ve arkadaşlarının (15) çalışmasındaki sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması konusundaki bilgiye ise çalışmanın henüz baskıda oluşu nedeniyle ulaşılamadı. Bu iki çalışma dışında geriye kalan 9 çalışmadan 7'sinde (7,8,9,10,12,13,14) sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması bizim sağlıklı kontrollerimizin yaş ortalaması olan 41 yıla göre daha düşüktü. Bu 7 çalışmanın 3'ünde (7,8,9) MS hastalarının ortalama tau düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha yüksekti, 4'ünde ise (10,12,13,14) iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Sağlıklı kontrollerin yaş ortalamasının bizim sağlıklı kontrollerimize göre daha yüksek olduğu iki çalışmada ise (3,6) MS hastalarının tau düzeyi kontrollere göre daha yüksekti.

Sağlıklı kontrollerin BOS tau düzeyleri incelendiğinde sadece 2 çalışmada (12,14) tau düzeyinin bizim kontrol grubumuzun ortalamasını (170 pg/ml) geçtiğini gördük. Bu çalışmaların ikisinde de MS hastalarının tau ortalaması sağlıklı kontrollere göre daha azdı. Kontrol grubu olarak nörolojik açıdan sağlıklı olgular kullanan çalışmalarda sağlıklı kontrollerin ortalama BOS tau düzeyi geniş bir aralıkta değişmektedir (87–242 pg/ml). Belli yaş aralıklarına göre BOS tau'nun üst sınırları hakkında Sjögren ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (53) bize bilgi vermektedir ve literatürdeki tüm çalışmalarda tau düzeyleri Sjögren ve arkadaşlarının (53) belli yaş aralıkları için verdiği üst sınırların altında kalmaktadır. Literatürde BOS tau düzeyinin alt sınırı konusunda net bir bilgi yoktur ve olasılıkla bu alt sınır geniş bir aralıkta yer alıyor olabilir. Sağlıklı kontrollerde BOS tau düzeyi geniş bir aralıkta yer aldığı için, tau düzeyi MS hastaları ile sağlıklı kontrolleri ayırmak için kullanılabilecek uygun bir parametre gibi görünmemektedir.

MS grubu sağlıklı kontrollere göre daha genç olduğu için BOS tau düzeyinin düşük oluşu yaşla ilişkilendirilebilir ancak RRMS grubu da sağlıklı kontrollere göre daha genç olmasına karşın tau düzeyinin yüksek bulunuşu bu farklılığın yalnızca yaş faktörü ile açıklanamayacağını düşündürmektedir. Yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmayan SPMS ve sağlıklı kontrol grubunun tau düzeylerini karşılaştırdığımızda SPMS grubunun ortalamasının sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu saptadık. MS hastalarının ve sağlıklı kontrollerin tau düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamasının nedeni, SPMS hastalarının tau düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olmasına bağlı gibi görünmektedir. Tüm MS hastaları, RRMS, SPMS, ilk atak ve diğer nörolojik hastalıklar gruplarında yaş ile tau düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. Sağlıklı kontrollerde mevcut olan BOS tau düzeyi ve yaş arasındaki korelasyonun diğer gruplarda saptanmamasının nedeni olasılıkla bu gruplarda aksonal hasara neden olan nörolojik hastalık gibi, yaş dışında tau proteini düzeyini değiştirebilecek başka faktörlerin de olmasıydı.

Progresif MS formları ile RRMS formu arasında demografik özellikler ve MRG özellikleri bakımından belirgin farklılıklar mevcuttur (54). Bu farklılıkların nedeni

olarak bu iki MS formunda altta yatan patofizyolojik mekanizmaların farklı olması gösterilebilir (55). MS hastalarında geri dönüşümsüz dizabiliteye neden olan aksonal hasarın iki ayrı patofizyolojik mekanizmaya, inflamasyon ve dejenerasyona bağlı olarak geliştiği görülmektedir ve patofizyolojideki bu dualite kliniğe de ataklar ve progresyon olarak yansımaktadır (54). SPMS olgularında klinik tabloya progresyon hakimdir. Bu olgularda inflamasyon RRMS olgularına göre daha geri plandadır. Trapp ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları çalışmada (42) akson kaybının en yoğun olduğu lezyonların aktif lezyonlar yani inflamasyonun hakim olduğu lezyonlar olduğu gösterildi. İnflamasyon yoğun aksonal hasardan sorumlu ise ve SPMS hastalarında inflamasyon RRMS hastalarına göre daha geri plandaysa SPMS grubunun ortalama BOS tau düzeyinin, RRMS grubuna göre daha düşük olması beklenen bir bulgudur. Tüm RRMS ve SPMS olgularına lomber ponksiyon atak döneminde ve olasılıkla inflamatuvar dönemde yapıldı. İki grup inflamasyonun BOS bulgusu olan IgG indeksi, hücre sayısı ve inflamasyonun MRG bulgusu olan kontrast tutan lezyonlar açısından karşılaştırıldıklarında iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bu bulgu, SPMS olgularında inflamatuvar aktivitenin daha az olması nedeniyle BOS tau düzeyinin daha düşük olduğu tezini desteklememektedir. SPMS hastalarında nöronal kayıp ve MRG'de atrofi RRMS hastalarına göre çok daha fazladır. Başlangıçta kabul ettiğimiz hipoteze göre tau proteininin BOS'a geçebilmesi için kesiye uğrayan akson içinde ileriye doğru transportun devam etmesi ve aksonal yapı taşı olan tau proteininin ekstraselüler sıvıya geçmesi gerekir. Akson içi ileriye transportun devamı için ise nöronların canlılığını koruması gerekir. Nöronal kayıp ne kadar fazlaysa tau üretecek nöron sayısının azalması nedeniyle BOS tau düzeyi o oranda azalacaktır. SPMS olgularında nöron kaybı daha çok olduğu ve bu nedenle daha az aksone sahip oldukları için RRMS ve SPMS gruplarında inflamasyon aynı şiddette olsa bile SPMS grubunun BOS tau düzeyi daha düşük olacaktır. Beyin atrofisini göstergesi olan kara delik sayısı açısından RRMS ve SPMS grupları karşılaştırıldığında SPMS olgularının MRG'lerinde saptanan ortalama kara delik sayısı $12,44 \pm 1,88$, RRMS olgularında ise $4,14 \pm 1,88$ 'di. SPMS olguları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla kara deliğe sahipti. Bir başka deyişle RRMS olgularına göre daha çok nöron kaybetmişlerdi. Bu iki grup arasındaki BOS tau düzeyi farkı da, SPMS olgularının daha az nörona sahip olması hipotezi ile açıklanabilir.

İlk atak olgularının inflamatuvar hastalığın henüz başında olmaları, BOS tau düzeyi açısından sağlıklı kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir fark olmamasını açıklayabilir. Diğer nörolojik hastalıklar grubu ise 8 olgudan oluşan küçük ve çeşitli hastalıklara sahip heterojen bir gruptu. Bu grubun ortalama BOS tau düzeyi ile diğer grupların ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmamış olması olgu sayısının azlığı ve tanılarının çeşitliliği ile ilişkili olabilir.

Aksonal hasar MS ve ilk atak olgularında inflamasyonla birlikte artıyorsa (42), inflamasyonun BOS belirteçleri olan hücre sayısı, protein düzeyi ve IgG indeksi ile BOS tau düzeyi arasında pozitif bir korelasyon beklenir. Çalışmamızda böyle bir ilişki sadece ilk atak grubunda saptandı. Bu grupta IgG indeksi ile BOS tau proteini düzeyi arasında güçlü ve istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulundu. Diğer BOS parametreleri ile tau düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon elde edilmedi. Kapaki ve arkadaşlarının çalışmasında (3) RRMS olgularında IgG indeksi ile tau düzeyi arasında bir korelasyon mevcuttu. Bartosik-Psujek ve arkadaşları (5) ise aynı korelasyonu hem progresif olgularda hem de RRMS olgularında belirlemişlerdi. Terzi ve arkadaşları (9) ile Brettschneider ve arkadaşlarının (6) yaptıkları çalışmalarda ise IgG indeksi ile tau düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. MRG'de kontrast tutan lezyonların varlığı ve sayısı açısından gruplar değerlendirildiğinde, tau proteini düzeyi ile aralarında anlamlı bir korelasyon belirlenmedi. Brettschneider ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada (6) MS ve KİS olgularını, MRG' de kontrast tutan lezyona sahip olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayırdıklarında, kontrast tutan lezyonu olan olguların olmayanlara göre daha yüksek tau düzeyine sahip olduklarını gösterdiler. Aynı çalışmacıların 1 yıl sonra yaptıkları bir başka çalışmada ise kontrast tutan lezyon sayısı ile tau düzeyi arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (7).

MRG'de saptanan kara delikler akson kaybını yansıtır (56). Akson kaybı ise kalıcı nörolojik defisitten sorumludur (57,58). Bizim çalışmamızda MS hastalarında kara delik sayısı ile EDSS arasında güçlü bir korelasyon saptandı. Ortalama kara delik sayısı beklenildiği gibi progresif evreye geçmiş olan SPMS grubunda RRMS grubuna göre daha yüksekti. Akson kaybı arttıkça MRG'de saptanan kara delik sayısı ve EDSS skoru artar. Tau proteinini üretecek akson sayısı azaldığında tau düzeyinin

düşmesi beklenir. MS hastalarında tau proteini ile ortalama kara delik sayısı arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir korelasyon bulunmadı. Benzer şekilde EDSS ile tau düzeyi arasında da anlamlı bir korelasyon yoktu. Brettschneider ve arkadaşlarının 2005 ve 2006 yıllarında yaptıkları çalışmalarda da tau proteini ile kara delik sayısı arasında bir korelasyon saptanmamıştı (6,7). MS hastalarını MRG’de saptanan kara delik sayısına göre 4 gruba ayırdığımızda BOS tau proteininin giderek arttığını saptadık. En yüksek sayıda kara delik saptanan grupta ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte tau düzeyinin düşme eğiliminde olduğunu bulduk. Bu bulgu; artan nörodejenerasyonla birlikte BOS’a geçen tau proteini düzeyinin giderek artması, ancak kara delikler belli bir sayıya ulaştığında, yani tau üreten akson sayısı belli bir eşiğin altına düştüğünde, tau proteini düzeyinin azalması şeklinde yorumlanabilir. Kara delik sayısına göre oluşturulan gruplar BOS tau düzeyi açısından kendi arasında karşılaştırıldığında 10–14 grubunun ortalamasının <5 grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Tau proteini düzeyi <5 grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olan 10–14 gruplarını MRG bulguları açısından karşılaştırdığımızda beyinde yer alan lezyon sayısının, beyin + medulla spinaliste yer alan lezyon sayısının, kontrast tutan lezyon sayısının ve beyin sapı lezyon sayısının 10–14 grubunda daha yüksek olduğu saptandı.

Multipl skleroz olgularını MRG’de kara delik bulunanlar ve bulunmayanlar diye iki gruba ayırdığımızda ise beklenildiği gibi kara deliklere sahip yani aksonal hasarın bulunduğu ilk grubun EDSS’si kara deliği olmayan ikinci gruba göre daha yüksekti. Tau proteini düzeyi açısından iki grup karşılaştırıldığında kara deliklere sahip ilk grupta tau proteini düzeyinin daha yüksek bulundu. Kara delikler tamamlanmış akson kaybının göstergesi ise yani kara delikler içindeki aksonal kesilere sahip nöronlar canlılıklarını korumuyorsa ve akson içi ileriye doğru transport devam etmiyorsa kara deliklere sahip olgularda BOS tau proteini düzeyinin daha düşük olması beklenirdi. MRS kullanarak normal görümlü beyaz cevherde NAA azalmasını belirleyen çalışmaların da (40) işaret ettiği gibi nörodejenerasyon, MRG ile lezyon saptayamadığımız alanlarda da devam etmektedir. Aksonal kesi nedeniyle kara delik bulunan ancak akson içi ileri transportun devam ettiği durumlarda yüksek tau düzeyi saptanmış olabilir. MRG’de kara delik varlığı artan nörodejenerasyonun bir bulgusu olarak yorumlanabilir. Belirtildiği gibi MRG’de kara delik saptanan olgular kara delik

sayılarına göre heterojen bir gruptu. Kara delik sayısı arttıkça artan nörodejenerasyonu yansıtacak şekilde tau düzeyi de artmaktaydı (şekil 7). Olasılıkla kara delik sayısı belli bir eşiği aştığında ise tau üretecek aksonların sayısındaki azalmaya bağlı olarak tau düzeyi düşmektedir.

MRG'de kara delik saptanan olgularda saptanmayanlara göre daha yüksek tau proteini düzeylerinin başka bir önemli nedeni de bu olgularda servikal spinal, torakal spinal ve beyin sapı lezyon sayılarının anlamlı derecede daha yüksek olması olabilir. Bir lezyon ventriküllere veya spinal kanala ne kadar yakınsa bu lezyonun BOS'a yansımalarının o kadar çok olacağı birçok çalışmada gösterilmiştir (59,60). MRG'de kara delik saptan olgularda bu bölgelerde daha fazla lezyon olması kesiye uğrayan aksonlardan ekstraselüler sıvıya sızan tau'nun BOS'a geçmesini kolaylaştırır. Çalışmamızda tüm MS hastaları grubunda BOS tau düzeyi ile pons lezyon sayısı, beyin sapı total lezyon sayısı ve beyin sapı lezyon puanları arasında anlamlı korelasyonlar saptandı. RRMS grubunda BOS tau düzeyi ile periventriküler lezyon sayısı, beyin sapı total lezyon sayısı ve beyin sapı lezyon puanı arasındaki korelasyonlar anlamlıydı. İlk atak grubunda BOS tau proteini düzeyi ile pons total lezyon sayısı anlamlı derecede koreleydi. SPMS grubunda ise mezensefalon lezyon sayısı, pons lezyon sayısı, medulla oblongata lezyon sayısı, beyin sapı total lezyon sayısı ve beyin sapı lezyon puanı ile BOS tau proteini düzeyi anlamlı derecede korele bulundu. Tüm bu korelasyonlar bir lezyon BOS'a ne kadar yakınsa bu lezyonun BOS biyokimyasını o derecede çok değiştireceği hipotezini desteklemektedir.

Sonuç

Sonuç olarak:

- 1- Her ne kadar RRMS olgularının ortalama BOS tau proteini düzeyi sağlıklı kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunsa da, sağlıklı kontrollerin median değerine standart sapmanın 2 katı eklenerek oluşturulan sınır değerini sadece 3 RRMS olgusu aşmıştır. BOS tau proteini düzeyi, aksonal hasarın olduğunu kabul ettiğimiz MS hastaları ile sağlıklı kontrolleri ayırmak için iyi bir biyobelirteç gibi görünmemektedir.
- 2- MS hastalarının tümü atak döneminde oldukları için artan inflamasyonla birlikte aksonal kesinin ve sonuçta BOS tau düzeyinin artması beklenirken atak dönemindeki MS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
- 3- MS hastaları ve sağlıklı kontroller için literatürde verilen tau değerlerinin geniş bir aralıkta değişmesi de aksonal hasarı olanlar ile olmayanları ayıran bir biyobelirteç olarak tau'nun duyarlılığını ve özgüllüğünü azaltmaktadır.
- 4- Diğer nörolojik hastalıklar grubunun tau düzeyinin gösterdiği gibi, BOS tau artışı MS'e özgü bir durum değildir. Aksonal kesiyeye neden olan birçok nörolojik hastalıkta yükselebilmektedir.
- 5- Ayrıca ventriküllere ya da spinal kanala uzak lezyonlarda oluşan aksonal kesilerden tau proteininin BOS'a sızmasının daha zor olması da tau'nun duyarlılığını ve özgüllüğünü azaltabilir.
- 6- Tau proteininin aksonal dejenerasyonun biyobelirteci olmasını zorlaştıran bir başka faktör ise genç, sağlıklı insanların BOS'larında bile tau proteininin bulunabilmesidir. Bu durum tau proteininin BOS'a geçmesinde aksonal kesi dışında başka mekanizmaların da rol alabileceğini düşündürmektedir.

Tüm bu nedenlerden dolayı BOS tau proteininin MS hastalarında tek başına aksonal hasarın biyolojik belirteci olarak kullanılması güçtür. MS'li bir hastada izlem sırasında tau düzeyinin giderek artması ve daha sonra azalmaya başlaması artan nörodejenerasyonun belli bir eşiği aşması biçiminde yorumlanabilir.

Bu çalışma tüm çabalara karşın bazı kısıtlılıklara ve bunun yanında bazı özgün özelliklere de sahiptir. Nörolojik açıdan sağlıklı olgulara LP yapmanın etik ve onam bakımından zorlukları olması nedeniyle, sağlıklı kontrollerimizin sayısı MS hastalarına göre daha azdı ve yaş ortalamaları daha yüksekti. MRG'de lezyon büyüklüğünü değerlendirmek için 3 boyutlu volümetrik çalışmalar teknik olanaksızlıklardan dolayı yapılamadı. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamızın özgün yönleri de mevcuttu. Literatürde, MS hastalarında ventriküllere veya spinal kanala komşu lezyon sayısı ile BOS tau düzeyi arasındaki korelasyonu tartışan başka bir çalışmaya rastlamadık. Yine benzer şekilde literatürde, kara delik sayılarına göre MS olgularını gruplara ayıran ve bu grupları BOS tau düzeyi bakımından karşılaştıran bir başka çalışmaya rastlanmadı.

KAYNAKLAR

1. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770-782.
2. Teunissen CE, Dijkstra C, Polman C. Biological markers in CSF and blood for axonal degeneration in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:32-41.
3. Kapaki E, Paraskevas GP, Michaopoulou M, Kilidireas K. Increased cerebrospinal fluid tau protein in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2000;43:228-232.
4. Sussmuth SD, Reiber H, Tumani H. Tau protein in cerebrospinal fluid: a blood-csf barrier related evaluation in patients with various neurological diseases. *Neurosci Lett* 2001;300:95-98.
5. Bartosik-Psujek H, Archelos JJ. Tau protein and 14-3-3 are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and correlate with intrathecal synthesis of IgG. *J Neurol* 2004;251:414-420.
6. Brettschneider J, Maier M, Arda S, Claus A et al. Tau protein level in cerebrospinal fluid is increased in patients with early multiple sclerosis. *Multipl Scler* 2005;11:261-265.
7. Brettschneider J, Petzold A, Junker A, Tumani H. Axonal damage markers in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome improve predicting conversion to definite multiple sclerosis. *Multipl Scler* 2006;12:143-146.
8. Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z. The CSF levels of total tau and phosphotau in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neural Transm* 2006;113:339-345.
9. Terzi M, Birinci A, Çetinkaya E, Onar MK. Cerebrospinal fluid total tau protein levels in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2007;115:325-330.
10. Jimenez-Jimenez FJ, Zurdo JM, Hernanz A, Medina-Acebron S et al. Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002;106:351-354.

11. Colucci M, Roccataglitia L, Capello E, Narciso E et al. The 14-3-3 protein in multiple sclerosis: a marker of disease severity. *Multpl Scler* 2004;10:477-481.
12. Rostasy K, Withut E, Pohl D, Lange P et al. Tau, phosphotau and s-100b in the cerebrospinal fluid of children with multiple sclerosis. *J Child Neurol* 2005;20:822-825.
13. Guimares J, Cardoso MJ, Sa MJ. Tau protein seems not to be a useful routine clinical marker of axonal damage in multiple sclerosis. *Multp Scler* 2006;12:354-356.
14. Hein K, Kohler A, Diem R, Sattler MB et al. Biological markers for axonal degeneration in CSF and blood of patients with the first event indicative for multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2008;436:72-76.
15. Valis M, Talab R, Stovrac P, Andrys C et al. Tau protein, phosphorylated tau protein and beta amyloid 42 in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(6):Baskida
16. Martinez-Yelamos A, Saiz A, Bas J, Hernandez JJ et al. Tau protein in cerebrospinal fluid: a possible marker of poor outcome in patients with early relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2004;363:14-17.
17. Charcot JM. Histologie de la sclerose en plaques. *Gaz hop civils et mlitaires* 1868;14:554-555. (Kornek B, Lassmann H. Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. *Brain Pathol* 1999;9:651-656.)
18. Dawson JW. The histology of disseminated sclerosis. Part II histological study. *Edin Med J* 1916;17:311-344. (Kornek B, Lassmann H. Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. *Brain Pathol* 1999;9:651-656.)
19. Brain WR. Critical review: disseminated sclerosis. *Q J Med* 1930;23:343-391. (Kornek B, Lassmann H. Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. *Brain Pathol* 1999;9:651-656.)
20. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005;23:77-105.
21. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-218.
22. Antel JP, Bar-Or A. Multiple Sclerosis: Therapy. In: Lazzarini R. *Myelin Biology and Disorders*: Elsevier Academic Pres. 2004;791-806.

23. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implication for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-717.
24. Lassmann H. Mechanism of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008;274:45-47.
25. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesions. *Ann Neurol* 2004;55:458-468.
26. Barnett MH, Sutton L. The pathology of multiple sclerosis: a paradigm shift. *Curr Opin Neurol* 2006;19:242-247.
27. Steinman L. Multiple sclerosis. *Nature Immunology* 2001;2(9):762-764.
28. Confavreux C, Vukusic S. Multiple sclerosis: a degenerative disease. *Bull Acad Natl Med* 2008;192:483-491.
29. Pelletier D, Nelson SJ, Oh J, Antel JP, et al. MRI lesion volume heterogeneity in primary progressive multiple sclerosis in relation with axonal damage and brain atrophy. *JNNP* 2003;74:950-952.
30. Rocca MA, Gavazzi C, Mezzapesa DM, Falini A. A functional magnetic resonance imaging study of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Neuroimage* 2003;19:1770-1777.
31. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bruck W et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705-2712.
32. Coles A. The curious incident of disability in multiple sclerosis trials. *Lancet Neurol* 2006;5:899-900.
33. Bar-Or A. The immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2008;28:29-45.
34. Schumacher GA, Bebe GW, Kibler RF et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965;122:552-568.
35. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald's criteria. *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
36. Stadelmann C, Albert M, Wegner C, Bruck W. Cortical pathology in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2008;21:229-234.

37. Charcot JM. Lecons sur les maladies du systeme nerveux faites a la salpetriere. Tome 4e ed, Paris 1880. (Kornek B, Lassmann H. Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. Brain Pathol 1999;9:651-656.)
38. Fromann C. Untersuchungen über die gewebsveränderungen bei der multiplen sklerose des gehirns und rückenmarks. Jena 1888. (Kornek B, Lassmann H. Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. Brain Pathol 1999;9:651-656.)
39. Marburg O. Die sogenannte akute multiple sklerose. Jahrb Neurol Psych 1906;27:211-312. (Kornek B, Lassmann H. Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. Brain Pathol 1999;9:651-656.)
40. Flippi M, Campi A, Dousset V et al. A magnetization transfer imaging study of normal appearing white matter in multiple sclerosis. Neurology 1995;45:478-482.
41. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM et al. Axonal damage in acute multiple sclerosis. Brain 1997;120:393-399.
42. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM et al. Axonal transection in the lesion of multiple sclerosis. N Eng J Med 1998;338:278-286.
43. Doinikow B. Über de und regeneration serscheinungen an achsenzylindern bei der multiplen sklerose. Z ges Neurol Psych 1915;27:151-178. (Kornek B, Lassmann H. Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. Brain Pathol 1999;9:651-656.)
44. Bar-Or A. Human immune studies in multiple sclerosis. Adv Neurol. 2006;98:91-109.
45. Bielekova B, Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. Brain 2004;127:1463-1478.
46. Haghigi S, Anderson O, Oden A et al. Cerebrospinal fluid markers in MS patients and their healthy siblings. Acta Neurol Scand 2004;109:97-98.
47. Carpenter AB. Enzyme-linked immunoassays. Manual of clinical laboratory immunology 4th edn, 183-90. American society of microbiology, 1992.
48. Johnson GV, Bailey CD. Tau, where are we now? J Alzheimer Dis 2002;4:375-398.

49. Sunderland T, Linker G, Mirza N et al. Decreased beta amyloid 1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2003;289:2094-2103.
50. Blomberg M, Jensen M, Basun H, Lannfelt L et al. Cerebrospinal fluid tau levels increase with age in healthy individuals. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:127-132.
51. Kanai M, Matsubara E, Isoe K, Urakami K et al. Longitudinally study of cerebrospinal fluid levels of tau: a study in Japan. *Ann Neurol* 1998;44:17-26.
52. Henderson G, Tomlinson BE, Gibson PH. Cell counts in human cerebral cortex in normal adults throughout life using an image analysing machine. *J Neurolo Sci* 1980;46:113-136.
53. Sjögren M, Vanderstichele H, Agren H. Tau and beta42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values. *Clin Chem* 2001;47:1776-1781.
54. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2000;343:1430-1439.
55. Petzold A, Eikelenboom MJ, Keir G, Grant D et al. Axonal damage accumulates in the progressive phase of multiple sclerosis: three year follow up study. *JNNP* 2005;76:206-211.
56. Stevenson VL, Miller DH. Magnetic resonance imaging in the monitoring of disease progression in multiple sclerosis. *Multipl Scler* 1999;5:268-272.
57. Losseff NA, Webb SL, O'Riordan JL. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis: a new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease prgression. *Brain* 1996;119:701-708.
58. Davie CA, Barker GJ, Webb S. Persistent functional deficit in MS and autosomal dominant cerebellar ataxia is associated with axonal loss. *Brain* 1995;118:1583-1592.
59. Rieckmann P, Altenhofen B, Riegel A. Soluble adhesion molecules in CSF and serum correlate with MRI activity in MS. *Ann Neurol* 1997;41:326-333.
60. Felgenhauer K. The filtration concept of the blood-CSF barrier as basis for the differentiation of CSF proteins. *New concepts of a blood-brain barrier*. Plenum Press, New York 1995; 209-217.