

Multipl Skleroz Hastalarında Progresyonun Noninvaziv İncelemelerle Takibi

Noninvasive Assessment Follow-Up of Progress in MS Patients

¹Tuğçe GEZER KARABACAK¹, ¹Ahmet Kasım KILIÇ¹, ¹Hediye Pinar GÜNBEY², ¹Banu ÖZEN BARUT¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Multipl skleroz (MS), genç yetişkinlerde en sık görülen engellilik nedenidir. Bu çalışmada, optik koherens tomografi (OKT) ve Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) kullanarak bilişsel ve fiziksel parametreler aracılığıyla hastalık progresyon özelliklerini izlemeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya on beş tekrarlayan düzelen (RRMS), on üç sekonder progresif (SPMS) ve on iki primer progresif (PPMS) MS hastası dâhil edilmiştir. Katılımcılara başlangıçta ve takip sürecinde Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS), Dokuz Delikli Tahta Çivi Testi (9-HPT), 25 Adım Yürüme Testi (T25FWT), Multipl Skleroz için Uluslararası Kısa Bilişsel Değerlendirme (BICAMS), Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), MRS ve OKT testleri uygulanmıştır.

Bulgular: EDSS, Beck Depresyon Ölçeği skorları ile 9-HPT ve T25FWT süreleri PPMS grubunda diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunurken, MoCA, SDMT, CVLT2 ve BVMT-R skorları bu grupta en düşük seviyedediydi. Sağ ($p=0,023$) ve sol ($p=0,028$) nazal kadrandaki retinal sinir lifi tabakası (RNFL) ölçümleri, RRMS grubunda progresif gruplara kıyasla daha yüksek

bulundu. Başlangıç MRS değerlendirmesinde, progresyon gösteren hastalarda stabil kalan hastalara kıyasla talamus miyoinositol/ kreatinin (ml/Cr) oranının daha düşük olduğu saptandı ($p=0,003$). Başlangıçtaki talamus ml/Cr oranı $<0,066$ olan hastaların hastalık progresyonu göstereceği öngörülmüş olup, bu değerlerin duyarlılığı %81,82, özgüllüğü %79,17, pozitif prediktif değeri (PPD) %64,29 ve negatif prediktif değeri (NPD) %90,48 olarak hesaplanmıştır ($p=0,003$).

Sonuç: MS'te hastalık progresyonunun erken tespiti büyük önem taşımaktadır. Prognostik serum veya beyin omurilik sıvısı biyobelirteç testlerine ek olarak, engellilik ölçekleri ve/veya görüntüleme teknikleri gibi noninvaziv yöntemler önemli bir etkiye sahip olabilir ve kolaylıkla tekrarlanabilir. Gelişmiş bir görüntüleme yöntemi olan MRS, devam eden doku enflamasyonunun belirlenmesinde potansiyel taşımaktadır. Bu doğrultuda, MS hastalarında hastalık progresyonunu öngören anlamlı bir belirteç olarak talamus ml/Cr oranı için bir eşik değeri elde ettik.

Anahtar Sözcükler: Bilişsel bozukluk, MR spektroskopisi, multipl skleroz, ocrelizumab, optik koherens tomografi (OKT), progresyon

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is the leading cause of disability in young adults. We aimed to monitor disease progression characteristics using cognitive and physical parameters with optical coherence tomography (OCT) and Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS).

Methods: Fifteen relapsing remitting (RRMS), thirteen secondary progressive (SPMS) and twelve primary progressive (PPMS) patients were included. The Expanded Disability Status Scale (EDSS), Nine-Hole Peg Test (9 HPT), Timed 25-Foot Walk Test (T25FWT), Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), MRS and OCT examinations were performed at baseline and follow-up.

Results: EDSS, Beck Depression Scale scores, 9-HPT and T25FWT duration scores were higher in the PPMS group compared to the other groups, whereas MoCA, SDMT, CVLT2, and BVMT-R scores were the lowest in this group. Retinal nerve fiber layer (RNFL) measurements in the right ($p=0.023$) and left ($p=0.028$) nasal quadrants were found to be higher in the RRMS group compared to the progressive groups. Baseline MRS showed

a lower Thalamus myoinositol/creatinine (ml/Cr) ratio in progressed patients compared to stable patients ($p=0.003$). A cut-off value of baseline Thalamus ml/Cr ratio <0.066 for predicting disease progression based on baseline Thalamus ml/Cr was determined to be <0.066 , with an 81.82% sensitivity, and 79.17% specificity, 64.29% positive predictive value (PPV), and 90.48% negative predictive value (NPV) ($p=0.003$).

Conclusion: Early detection of disease progression has critical importance for MS. Besides prognostic serum or cerebrospinal fluid biomarker tests, noninvasive methods such as disability scales and/or imaging techniques may have a significant impact and are easily replicable. As an advanced imaging technique, MRS has the potential for ongoing tissue inflammation. In parallel with that, we have obtained a cut-off thalamic ml/Cr ratio value as a significant predictor of disease progression in MS patients.

Keywords: Cognitive impairment, MR spectroscopy, multiple sclerosis, ocrelizumab, optical coherence tomography (OCT), progression

Cite this article as: Gezer Karabacak T, Kılıç AK, Günbey HP, Özen Barut B. Noninvasive Assessment Follow-Up of Progress in MS Patients. Arch Neuropsychiatry 2026;63:169-175. doi: 10.29399/npa.28988

GİRİŞ

Multipl skleroz, santral sinir sisteminin (SSS) ön planda beyaz cevher olmak üzere derin gri cevher ve korteksi etkileyen, fokal demiyelinizan plak lezyonlarla karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır (1). Tanı konmasının gün geçtikçe artması ile genç popülasyonda özüllülük oluşturan önemli hastalıklardan biri haline gelmiştir (2).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MS tanısı ve hastaların takibinde en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Hastaların %95 inde T2AG (T2 ağırlıklı inceleme) ve FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) sekansında anormallikler görülür (3). Fokal MS patolojisi ve konvansiyonel MRG ölçümü birbiriyle ilişkili olup makroskopik değişiklikleri değerlendirmekte yeterli olsa bile plak etrafındaki dokunun mikrostriktürel değişikliklerini algılamada yetersiz kalmaktadır. Manyetik Rezonans Spektroskopi gibi ileri görüntüleme yöntemleri, radyolojik takip için rutin olarak kullanılmasa da mikro yapısal doku değişikliklerini ortaya çıkarmada önemli bir avantaj sağlayabilir.

MRS, su baskılı bir tekniktir. Multipl skleroz plaklarındaki ve normal beyin dokusundaki metabolit değişiklikleri doku içindeki metabolitlerden gelen frekansları kaydederek tespit eder. Uzun TE çekimlerde beyin dört büyük metabolit izlenir. Bunlar 3,2 ppm de tetraamin ailesinden olan kolin (Cho), 3,0 ppm de Kreatinin (Cr), 2,0 ppm de N-Asetil grubundan N-Asetil-Aspartat (NAA), 1,3 ppm de Laktat (Lac) görülür (4). İnflamatuvar demiyelinizan hastalıklarda MRS bulguları şu şekilde özetlenebilir: İnflamasyon, kolin artışı ile gösterilir; yeni demiyelinizasyon, yükselmiş lipitler ve kolin ile ilişkilidir; aksonal disfonksiyon, NAA azalması ile karakterizedir ve gliyozis, miyoinozitol artışı ile belirgin hale gelir (5).

Optik koherens tomografi, retinal sinir lifi tabakasının incelenmesini tespit ederek MS'te nörodejenerasyonu analiz etmeye yardımcı olabilecek yararlı bir tekniktir (6).

Çalışmamızda, başlangıç ve takip değerlendirmelerinde olası prediktif ve/veya takip özelliklerini elde edebilmek için klinik ölçeklerin yanı sıra tekrarlanan OKT ve MRS ölçümleri ile multipl skleroz hastalarında progresyon dinamiklerini göstermeyi amaçladık. Hem progresif hem de ataklı seyreden MS hastalarını izleyerek hastalık ilerleme özelliklerini öngörmeyi ve değerlendirmeyi hedefledik.

YÖNTEM

Çalışmaya katılan hastalar 2017 McDonald's kriterlerine göre tanı aldı ve Multipl Skleroz Polikliniğinde Haziran 2020 - Haziran 2021 tarihleri arasında takip edildi.

Çalışma Dâhil Edilme Kriterleri:

- 18-65 yaş arası hastalar
- Değerlendirme tarihinden önceki son üç ay içinde steroid tedavisi almamış olma
- Gündelik aktiviteleri engelleyen ileri derecede bilişsel bozukluk veya fiziksel engeli bulunmayan hastalar

Çalışma Dışlama Kriterleri:

- MS dışında herhangi bir nörolojik hastalık öyküsü (beyin tümörleri, epilepsi, Parkinson hastalığı vb.) olan hastalar
- Göz hastalığı bulunan hastalar (glokom, katarakt, retinopati vb.)
- Şiddetli psikiyatrik bozukluğu olan hastalar (şizofreni, bipolar bozukluk vb.)
- Hamile veya emziren hastalar
- Expanded Disability Status Scale (EDSS) skorunun yedi veya üzerinde olduğu hastalar
- Sigara kullanan veya aşırı alkol tüketimi olan hastalar

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan yazılı onam alınmış ve çalışma protokolü yerel etik kurul tarafından onaylanmıştır (2020.514.1171.3).

Öne Çıkan Noktalar

- Bu çalışma, MRS metabolit değişimlerini izleyerek prognozun öngörülmesini göstermektedir.
- İlk kez, prognozu belirlemek için cut-off değeri kullanılmıştır.
- Talamus mI/Cr değerinin prediktif değer olduğu görülmüştür.

Hastaların tıbbi öyküleri kaydedilmiş ve nörolojik muayeneleri altı ay ara ile gerçekleştirilmiştir.

Expanded Disability Status Scale (EDSS), MS hastalığının şiddetini ve progresyonunu değerlendirmek için en yaygın kullanılan ölçütlerden biridir ve tüm hastalar için hesaplanmıştır.

Dokuz Delikli Tahta Çivi Testi (9-HPT), nörolojik hastalığı olan bireylerde üst ekstremitte fonksiyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan standart bir testtir (7).

Yirmi Beş Adım Yürüme Testi (25-TFWT), hastalarda yürüyüş hızını ve hareketliliği değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir klinik değerlendirme aracıdır. Bu test, hastaların kısa mesafedeki yürüyüş hızını ölçerek fonksiyonel hareketlilik, denge ve alt ekstremitte fonksiyonu hakkında bilgi sağlar (8).

BICAMS, bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için özel olarak tasarlanmış bir nöropsikolojik test bataryasıdır. Multipl skleroz hastalarında sık etkilenen hafıza, dikkat, işleme hızı ve yönetici fonksiyonlar gibi bilişsel alanların değerlendirilmesine olanak tanıyan kısa ve standardize edilmiş bir testtir (9).

Manyetik rezonans görüntülemeleri, Radyoloji Kliniğinde 1,5 Tesla manyetik rezonans cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Aksiyal, sagittal ve koronal T1-ağırlıklı (T1W) ve T2-ağırlıklı (T2W) görüntüler elde edilmiş; ek olarak 3D FLAIR ve 3D T1A sekans görüntülemeleri yapılmıştır. Periventriküler, kortikal, jukstakortikal, supratentorial beyaz madde, infratentorial bölgeler, kara delik görünümü ve kraniyal atrofi değerlendirilmiştir.

Manyetik Rezonans Spektroskopi analizlerinde normal görünümü gri madde (NGGM), talamus, normal görünümü beyaz madde (NGBM) ve korpus kallozum bölgelerinde metabolit analizleri yapılmıştır. Kolin/Kreatinin, NAA/Kreatinin, Miyoinozitol/Kreatinin ve Kolin/NAA oranları hesaplanmıştır. Kolin/Kreatinin oranı, hücre membran bütünlüğü ve hücre devir hızı hakkında bilgi sağlarken; NAA/Kreatinin oranı, nöronal hasar veya dejenerasyonu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Miyoinozitol/Kreatinin oranı, nöroenflamasyonu ve glial hücre aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Kolin/NAA oranı ise hücresel dönüşüm ile nöronal bütünlük arasındaki dengeyi göstermede yararlı bir parametredir. Tüm görüntüler ileri analizler için kaydedilmiştir. Radyolojik takip amaçlı olarak, ortalama altı ay arayla MRS Multivoksel taramaları gerçekleştirilmiştir (10).

Retinal sinir lifi tabakası ve maküla kalınlığı ölçümleri, her iki gözde üst, alt, nazal ve temporal kadrantlarda OKT ile gerçekleştirilmiştir. Tarama ortalama 4,5 ay arayla iki kez uygulanmıştır.

Progresyon EDSS <5,5 olan hastalarda 1 puan; EDSS >5,5 olan hastalarda 0,5 puan değişim olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 17.0 kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımı histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler ortalama, standart sapma ve medyan değerleri kullanılarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-Kare Testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler için grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis Testi ile yapılmıştır. Ölçülen değerlerdeki değişimler, gruplar arası karşılaştırmalar için Tekrarlayan Ölçümler Analizi, grup içi karşılaştırmalar için Wilcoxon Testi ile değerlendirilmiştir. Nicel değişkenler arasındaki ilişki Spearman

Korelasyon Testi ile analiz edilmiştir. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplamda 40 MS hastası dâhil edilmiştir. On sekiz erkek ve yirmi iki kadın hasta katılmıştır. On beş hasta RRMS grubunda, 13 hasta SPMS grubunda ve 12 hasta PPMS grubunda yer almaktadır. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de sunulmuştur. Relapsing Remitting Multipl Skleroz grubundan üç hasta ve PPMS grubundan bir hasta, taşınma nedeniyle takipten çıkmıştır.

Tablo 1. Hastaların hastalık fenotipine göre konvansiyonel MRG kullanılarak değerlendirilen demografik verileri ve lezyon yükü

	RRMS	SPMS	PPMS	p ¹
Periventriküler****	4,13 (±3,91) 3,00	8,00 (±4,02) 7,00	5,62 (±2,29) 6,00	0,021**
Kortikal****	1,33 (±1,84) 1,00	3,00 (±1,71) 3,00	1,31 (±1,49) 1,00	0,015**
Jukstakortikal****	2,93 (±2,15) 3,00	3,00 (±1,65) 3,00	3,15 (±2,08) 2,00	0,955
Supratent. beyaz madde****	2,20 (±1,86) 1,00	2,25 (±0,87) 2,00	2,77 (±1,54) 3,00	0,435
İnfratentoriyal****	0,27 (±0,46) 0,00	1,08 (±1,08) 1,00	0,92 (±1,04) 1,00	0,057
T1 hipointensite****	3,53 (±4,19) 2,00	11,67 (±8,84) 8,50	7,62 (±4,48) 8,00	0,003***

Analiz için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır; p¹: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir; PPMS: primer progresif multipl skleroz; RRMS: relapsing remitting multipl skleroz; EDSS: genişletilmiş özürüllük durum ölçeği; * PPMS ve RRMS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır; ** SPMS grubu ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır; *** SPMS ve RRMS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır; **** Ortalama, standart sapma ve medyan değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 2. Hastaların hastalık fenotipine göre klinik ve bilişsel testlerinin karşılaştırılması

		RRMS			SPMS			PPMS			P ¹	P ²
		Ort.	s. s	Medyan	Ort.	s. s	Medyan	Ort.	s. s	Medyan		
EDSS	0.	1,27	±0,65	1,00	3,04	±1,21	3,50	4,81	±1,48	4,50	< 0,001*	0,145
	6.	1,33	±0,83	1,50	3,60	±1,31	3,75	5,00	±1,48	4,50	< 0,001*	
	12.	1,41	±1,00	1,00	3,54	±1,48	4,00	4,50	±1,22	4,50	< 0,001*	
p ³		0,564	0,564	1,000	0,109	0,026**	0,180	0,785	0,671	0,336		
MOCA	0.	27,60	±2,72	28,00	26,08	±2,97	27,00	24,69	±5,76	27,00	0,178	0,353
	6.	28,25	±2,77	29,00	25,90	±3,51	27,00	24,00	±6,40	27,00	0,007	
	12.	28,55	±2,16	29,00	26,67	±2,99	27,50	25,33	±4,92	27,00	0,028	
p ³		0,080	0,017	0,102	0,675	0,319	0,257	0,811	0,523	0,020		
SDMT	0.	61,87	±22,51	59,00	46,08	±18,40	48,00	30,38	±11,99	30,00	< 0,001	0,205
	6.	59,08	±24,32	53,50	44,00	±14,09	47,00	30,73	±13,86	30,00	0,009	
	12.	63,73	±22,61	63,00	49,17	±16,03	47,50	32,42	±15,00	33,00	0,003	
p ³		0,476	0,138	0,021	0,213	0,332	0,406	0,359	0,688	0,671		
CVLT2	0.	49,73	±12,62	49,00	39,75	±12,48	35,00	33,31	±16,22	33,00	0,030	0,078
	6.	58,42	±12,96	62,50	38,00	±12,97	32,00	30,82	±13,84	33,00	0,001	
	12.	57,18	±12,75	55,00	40,67	±12,69	38,50	31,83	±13,35	29,00	0,001	
p ³		0,015	0,021	0,688	0,442	0,666	0,540	0,878	0,387	0,594		
BVMTR	0.	9,60	±2,92	11,00	7,08	±3,12	7,00	7,00	±3,74	7,00	0,049	0,268
	6.	9,83	±3,24	11,50	7,50	±2,59	7,50	7,09	±3,39	8,00	0,033	
	12.	10,68	±2,61	12,00	8,17	±2,82	7,50	6,83	±3,10	7,00	0,007	
p ³		0,572	0,046	0,114	0,324	0,235	0,296	0,372	0,671	0,046		
T25WT	0.	12,99	±3,91	12,11	17,73	±5,25	16,49	19,66	±7,18	16,22	0,004	0,803
	6.	11,55	±1,50	11,42	15,68	±4,92	15,00	19,04	±5,59	16,78	0,002	
	12.	11,92	±2,71	11,20	17,59	±5,73	16,48	21,43	±7,76	19,11	0,001	
p ³		0,875	0,594	0,505	0,285	0,790	0,093	1,000	0,953	0,398		
9-HPT R	0.	22,57	±4,32	22,95	24,42	±7,16	21,42	34,47	±25,78	26,53	0,228	0,442
	6.	20,51	±4,50	20,27	24,71	±5,39	24,62	61,29	±109,52	24,16	0,160	
	12.	19,82	±4,32	19,02	26,39	±6,50	24,14	26,96	±14,80	25,37	0,039	
p ³		0,209	0,021	0,091	0,241	0,859	0,575	0,799	0,424	0,401		
9-HPT L	0.	24,58	±8,23	23,97	25,60	±21,31	20,72	39,61	±23,87	33,01	0,005	0,438
	6.	22,37	±5,14	22,04	29,91	±15,17	25,90	52,95	±62,44	28,99	0,024	
	12.	24,11	±8,66	22,90	29,06	±13,45	25,27	33,41	±14,56	28,78	0,030	
p ³		0,158	0,374	0,424	0,241	0,424	0,333	0,424	0,695	0,678		

¹Kruskal-Wallis testi; ²tekrarlayan ölçümler analizi; ³Wilcoxon testi (0. ay - 6. ay /0. ay - 12. ay /6. ay - 12. ay); EDSS: genişletilmiş özürüllük durum ölçeği; MoCA: Montreal bilişsel değerlendirme testi; CVLT2: Kaliforniya sözel öğrenme testi; BVMTR: kısa görsel-mekansal bellek testi; SDMT: sembol-rakam modalite testi; PPMS: primer progresif multipl skleroz; SPMS: sekonder progresif multipl skleroz; RRMS: relapsing remitting multipl skleroz; T25FWT: 25 adımlık yürüme testi; 9-HPT: dokuz delikli peg testi; * RRMS grubunda, diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir; ** Başlangıç değerleri ile 12. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır.

Hastaların ortalama yaşı RRMS grubunda 30, SPMS grubunda 39,67 ve PPMS grubunda 43,77 olarak bulunmuştur. Primer Progresif Multipl Skleroz grubunun ortalama yaşı, RRMS grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). Ortalama hastalık süresi RRMS grubunda 4,8 yıl, SPMS grubunda 12,2 yıl ve PPMS grubunda 10,5 yıl olarak hesaplanmıştır.

Expanded Disability Status Scale skorları başlangıç, 6. ay ve 1. yıl EDSS skorları sırasıyla RRMS grubunda 1,27, 1,33 ve 1,41; SPMS grubunda 3,0, 3,6 ve 3,54; PPMS grubunda 4,8, 5,0 ve 4,5 olarak bulunmuştur. Relapsing Remitting Multipl Skleroz grubunun başlangıç, 6. ay ve 12. ay EDSS değerleri SPMS ve PPMS gruplarına göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,001$). Ayrıca, SPMS grubunda 1. yılda EDSS skorundaki değişim anlamlıydı (Tablo 2).

Klinik ve kognitif test sonuçları gruplar arasında ve grup içinde karşılaştırıldı. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA) skorları 6. ve 12. ayda RRMS grubuna göre PPMS grubunda daha düşük görüldü. Sembol Rakam Modaliteleri Testi başlangıç, 6. ay,12. ay skorları PPMS grubunda diğer iki gruba göre daha düşüktü. CVLT-2 ve BWMTR başlangıç değerleri RRMS grubunda diğer iki gruba göre daha yüksekti. T25WT başlangıç, 6. ay ve 12. ay skorları RRMS grubunda diğer iki gruba göre daha düşük görüldü. 9-HPL L başlangıç, 6. ay ve 12. ayda skorları PPMS grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek görüldü. Detaylı bilgi Tablo 2'de verildi.

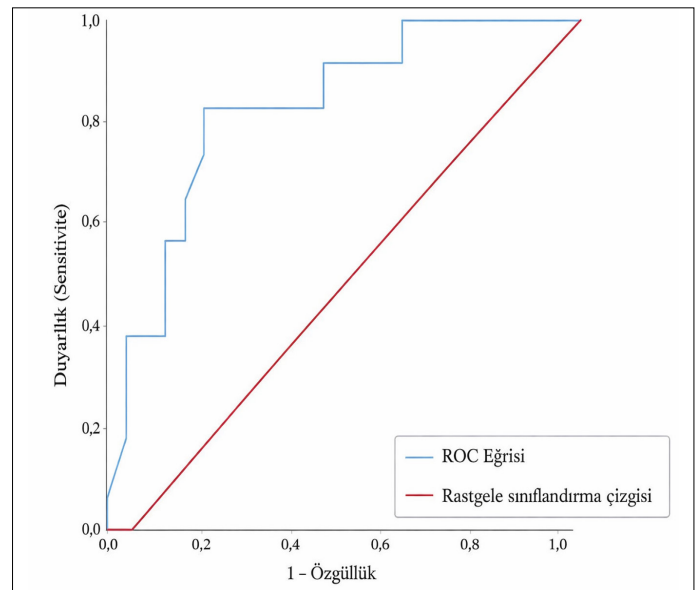
Manyetik rezonans görüntüleme T1W/T2W lezyon yükleri tüm hastalarda incelendi. Sekonder Progresif Multipl Skleroz grubunda periventriküler lezyon sayısı RRMS grubundan yüksek bulundu ($p=0,021$). Kortikal lezyon sayısı SPMS grubunda diğer iki gruptan yüksekti ($p=0,015$). Sekonder Progresif Multipl Skleroz grubunun T1W (kara delik) lezyon sayısı RRMS grubuna göre daha fazlaydı ($p=0,003$). Jukstakortikal lezyonlar, supratentorial derin beyaz madde lezyonları ve infratentorial lezyonlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. (Tablo 1).

Manyetik Rezonans Spektroskopik değerlendirmeler, EDSS skorları artan hastaların engellilik progresyonu gösterdiğini ortaya koymuştur. Relapsing Remitting Multipl Skleroz grubundan iki, SPMS grubundan altı ve PPMS grubundan iki hasta, EDSS skorlarının artışı nedeniyle progresyon gösteren

hastalar olarak kabul edilmiştir. Hastalık progresyonu gösteren hastalarda NGGM Cho/Cr, NAA/Cr, ml/Cr ve Talamus Cho/Cr, Cho/NAA, NAA/Cr değerleri ile NGBM ve korpus kallozum Cho/Cr, Cho/NAA, NAA/Cr ve ml/Cr değerleri normal aralıklar içerisinde bulunmuştur. Bununla birlikte, progresyon gösteren hastalarda başlangıç spektroskopisinde talamus ml/Cr oranları stabil gruba göre daha düşük saptanmıştır ($p=0,003$). Ayrıca, aynı grupta korpus kallozum Cho/Cr oranları birinci yıl analizlerinde anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p=0,034$). (Tablo 3)

Talamus ml/Cr için EDSS değerlerinde değişim/stabilite olmadığını öngörebilecek anlamlı bir kesme değeri incelendiğinde %72,73 Duyarlılık, %0 Özgüllük, %64 PPD ve %0 NPD ile <0,40 değeri bulundu.

Talamus ml/Cr başlangıç değerinin progresyonu öngörebileceği cut-off değeri incelenmiş ve <0,066 için %81,82 Sensitivite, %79,17 Spesifite, %64,29 PPD ve %90,48 NPD elde edilmiştir ($p=0,003$) (Tablo 4) (Şekil 1).



Şekil 1. Talamus ml/Cr değerinin spesifite-sensitivite grafiği (ml/Cr: myoinositol/kreatinin)

Tablo 3. Hastaların MRS Ölçüm Değişimleri (0-12 Ay)

		Progresyon (Başlangıç - 1. yıl)						p
		Evet			Hayır			
		Ort.	s. s.	Medyan	Ort.	s. s.	Medyan	
Talamus ml/Cr	0.	0,33	±0,39	0,22	0,07	±0,09	0,04	0,003*
	6.	0,24	±0,25	0,12	0,18	±0,39	0,04	0,129
	12.	0,17	±0,15	0,16	0,24	±0,38	0,08	0,528
Korpus Kallozum Cho/Cr	0.	1,63	±1,31	1,15	1,15	±0,95	1,06	0,303
	6.	1,54	±0,86	1,22	1,08	±0,77	0,80	0,083
	12.	1,92	±0,82	2,15	1,30	±1,07	0,84	0,034**

Cho/Cr: kolin/kreatinin/ml/Cr: myoinositol/kreatinin; Mann-Whitney U testi kullanılmıştır; * hastalığı ilerleme gösteren hastaların başlangıç değerleri, diğer gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür; ** hastalığı ilerleme gösteren hastaların 12. ay değerleri, diğer gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür.

Tablo 4. İlerlemesi olan ve stabil kalan hastaların kesim noktası değerlendirmesi (0-12 ay)

	Değişken	s. s.	p	95% Güvenli Aralık		Cut-off	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
				Alt limit	Üst limit					
Talamus ml/Cr (başlangıç)	0,818	±0,075	0,003	0,671	0,965	<0,066	%81,82	%79,17	%64,29	%90,48
Talamus ml/Cr (<0,40)	0,740	±0,098	0,039	0,548	0,931	<0,4	%72,73	%0	%64	%0

ml/Cr: myoinositol/kreatinin; ROC: alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic) analizleri.

Tablo 5. MS alt gruplarına göre RNFL ölçümleri

		RRMS			SPMS			PPMS			p ¹	p ²
		Ort.	s. s.	Medyan	Ort.	s. s.	Medyan	Ort.	s. s.	Medyan		
Sağ nazal	0.	77,80	±20,03	78,00	48,00	±22,69	50,00	64,15	±29,92	60,00	0,023*	0,581
	4.	74,45	±15,46	72,00	59,55	±10,64	58,00	67,00	±22,24	61,00	0,099	
p ³		0,778			0,160			0,293				
Sağ temporal	0.	66,70	±13,27	68,50	64,44	±22,89	55,00	61,69	±18,64	63,00	0,728	0,381
	4.	62,64	±11,62	62,00	57,73	±19,86	50,00	67,00	±28,86	61,00	0,482	
p ³		0,324			0,012***			0,813				
Sol nazal	0.	71,50	±28,41	65,50	64,22	±13,35	57,00	69,62	±36,87	62,00	0,697	0,653
	4.	71,91	±29,86	74,00	51,00	±21,94	56,00	48,50	±15,94	52,50	0,028**	
p ³		0,123			0,160			0,123				
Sol temporal	0.	60,40	±14,55	59,00	79,22	±69,07	49,00	50,46	±13,34	49,00	0,313	0,267
	4.	69,00	±26,21	64,00	56,18	±14,91	53,00	46,60	±10,28	45,50	0,022**	
p ³		0,944			0,735			0,084				

p¹: Kruskal-Wallis testi; p²: tekrarlayan ölçümler analizi; p³: Wilcoxon testi; PPMS: primer progresif multipl skleroz; SPMS: sekonder progresif multipl skleroz; RRMS: relapsing remitting multipl skleroz; * başlangıç değerlendirmesinde, RRMS grubu ile SPMS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır; ** 4. ayda, RRMS grubu ile PPMS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır; *** zaman içindeki değişimde, SPMS grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır.

EDSS'si kötüleşen hastalarda NGGM, talamus, NGBM ve korpus kallozumda yapılan takip MRS ölçümleri karşılaştırıldığında, 6. aydaki stabil talamus ml/Cr değerlerinin, stabil EDSS değerlerine sahip hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (p=0,039).

Optik Koherens Tomografi Bulguları

Gruplar arasında başlangıç ve takip OKT-RNFL değerleri karşılaştırıldı. Ayrıntılı veriler Tablo 5'te verilmiştir. Relapsing Remitting Multipl Skleroz grubunun takip değerlendirmesinde sol nazal ve temporal kadran RNFL'si PPMS grubundan anlamlı olarak yüksekken (p=0,028) (p=0,022), SPMS grubu ile diğer iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Retinal sinir lifi tabakası değişiklikleri gruplar arasında ve gruplar içinde incelendi. Başlangıç ve takip değerlendirmelerinde, RRMS grubunda sol göz nazal ve temporal kadranda herhangi bir değişiklik olmazken, PPMS hastalarında ortalama değerlerde istatistiksel olarak anlamsız olan ancak azalan bir eğilim gözlemlendi. Sadece SPMS grubunda RNFL sağ temporal kadran değerinde anlamlı bir azalma vardı (p=0,012).

Sağ göz maküler OKT başlangıç değeri ile NGGM Cho/Cr, NGBM ml/Cr ve korpus kallozum NAA/Cr başlangıç değerleri arasında ters korelasyon gözlemlendi. Sol göz maküler OKT başlangıç değeri ile NGBM Cho/Cr ve korpus kallozum NAA/Cr değerleri arasında da ters korelasyon gözlemlendi. Sağ göz maküler OKT 4. ay değeri ile NGGM Cho/Cr ve NGBM Cho/NAA 6. ay değerleri arasında da ters korelasyon bildirildi. Sağ göz maküler kalınlık OKT 4. ay değerleri ile talamus ml/Cr 6. ay değerleri arasında ters korelasyon gözlemlendi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, MS progresyonunun noninvaziv testler kullanılarak öngörülebilmesini araştırdık. Bunu başarmak için, bilişsel ve klinik değerlendirmelerin yanı sıra MRS ve OKT ile radyolojik takip gerçekleştirdik ve sonuçları karşılaştırdık.

Bulgularımız, PPMS grubunun MoCA testinde en düşük puanlara sahip olduğunu gösteriyor; bu, MS'te bilişsel işlev bozukluğunu tespit etmedeki rolünü vurgulayan önceki çalışmalarla tutarlıdır (11). MoCA, genellikle demans değerlendirmelerinde kullanılan bir test olmakla birlikte, çalışmamızda MS alt tipleri arasında doğrudan karşılaştırma yapmak amacıyla özgün bir şekilde uygulanmıştır. BICAMS'ın üç bileşeni arasında, Sembol Rakam Modaliteleri Testi (SDMT), kısa bir değerlendirme süresi içinde MS hastalarını sağlıklı bireylerden ayırt etmek için oldukça spesifik

bir araç olarak ortaya çıkmıştır (2,3). Çalışmamız, SDMT puanlarının PPMS grubunda sıfır, altı ve 12 ay boyunca tutarlı bir şekilde daha düşük olduğunu (RRMS > SPMS > PPMS) gösterdi ve hastalık progresyonuyla bilgi işleme hızındaki yavaşlama ilişkisini gösteren çalışmaları desteklemektedir (12).

Benzer olarak CVLT2 ve BVMT-R sonuçlarında RRMS hastaları başlangıç ve takip değerlendirmelerde diğer iki gruba göre daha yüksek puan almıştır. Literatürde BICAMS testi ile MS alt gruplarının değerlendirilmesine dair az sayıda veri olmasına rağmen 1606 kişilik multi merkezli bir çalışmada bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak SDMT, CVLT2 ve BVMT-R testlerinde RRMS grubunda Progresif MS grubuna göre daha yüksek skorlar görülürken progresif gruplar arasında belirgin farklılık izlenmemiştir (13). Bu durum RRMS ve progresif formların arasındaki en iyi ayırt edici özelliğin bilişsel hızdaki performans ve verbal kelime öğrenme olduğunu vurgulamaktadır (14). Takiplerde SDMT, CVLT2 testlerinde RRMS grubunda belirgin puan artışı olurken, BVMT-R testinde PPMS grubunda puan azalması görüldü; bu durum RRMS de daha iyi tedavi yanıtı olduğunu, PPMS'de ise hastalık progresyonunun devam ettiğini düşündürmektedir.

Yapılan takiplerde altı hastada progresyon görüldü ve altı aylık ara ile çekilen MRS çekimlerinde progrese olan bu hastalarda daha düşük başlangıç talamus ml/Cr değerleri görüldü (p=0,003). Önceki çalışmalarda EDSS değerleri ve NAA/Cr değerleri arasındaki korelasyonu gösterildi (15,16). Engellilik üzerine yapılan en uzun inceleme olan Han ve ark.'nın yaptığı çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş olup bu durum nöronal/aksonal disfonksiyon veya kayıpla açıklanmıştır (17). Miyoinozitol, glial bir belirteç olarak kabul edilmekte olup, seviyesindeki artış, glial aktivitede veya hücre proliferasyonunda bir yükseliş olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalar, RRMS ve klinik olarak izole sendrom (KIS) NGBMde miyoinozitol düzeylerinde artış bildirmiştir (18). Benzer şekilde, Ingle ve arkadaşları, PPMS in erken dönemlerinde miyoinozitol düzeylerinin yükseldiğini saptamış ve bunu gliozis ile glial proliferasyon ile ilişkilendirmiştir. Ayrıca, NGBM'deki miyoinozitol seviyeleri ile hastalık kaynaklı engellilik arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (19). Bazı araştırmalar, miyoinozitolün, NAA'a kıyasla daha duyarlı bir belirteç olabileceğini öne sürmektedir (20). Niess ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, hastalık progresyonu gösteren 25 MS hastasında miyoinozitol seviyelerinin arttığı belirlenmiştir (21). Önceki çalışmaların büyük çoğunluğu NGBM üzerine yoğunlaşmış olup, talamustaki miyoinozitol düzeylerini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte, son araştırmalar, MS progresyonunda gri cevherin rolüne giderek daha fazla vurgu yapmakta

ve bu durum histopatolojik bulgular ile de desteklenmektedir (22,23). Çok sayıda işlevsel çekirdeğe sahip derin gri cevher yapılarından biri olan talamus, MS'e bağlı engellilikte kritik bir rol oynamaktadır (24). Manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilen talamik atrofi, KIS'ten MS'e dönüşümü öngörmeye (25) ve engellilik progresyonunu tahmin etmede (26) kullanılmaktadır. Bu atrofik değişikliklerin, nörodejenerasyon ve enflamasyonun birleşik etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Geurts ve arkadaşları, MS hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştırmış ve özellikle SPMS hastalarında olmak üzere, talamik miyoinozitol seviyelerinin arttığını tespit etmiştir (27). Çalışmamızda, progresyon gösteren hastaların büyük çoğunluğunun SPMS grubunda yer alması, hastalık ilerledikçe reaktif gliozisin azaldığı ve bunun sonucunda glial hücre kaybının meydana geldiği hipotezini desteklemektedir. Talamik MRS çalışmaları sınırlı olduğundan, çalışmamız MS progresyonunu öngörmeye yönelik bir eşik değer belirleyen ilk araştırma olma niteliği taşımaktadır. Metabolit seviyelerindeki değişimlerin önemini kabul etmekle birlikte, belirlediğimiz eşik değer sınırlı örneklem büyüklüğü ve kısa takip süresi nedeniyle yalnızca gelecekteki araştırmalara referans olması amacıyla değerlendirildiğini belirtmek isteriz. Hastalık progresyonu riski taşıyan hastaların öngörülebilmesi, daha güçlü immünmodülatör tedavilerin seçimini optimize etmek ve hastalığa bağlı morbiditeyi azaltmak açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak, belirlediğimiz eşik değer yalnızca bir yol gösterici olduğu düşünülse de, bunun doğrulama testleri ile desteklenmesi gerektiğinin bilincindeyiz.

Optik koherens tomografi ölçümlerine bakıldığında, başlangıç ölçümleri, nazal kadranda RNFL kalınlığının RRMS grubunda, SPMS grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur; ancak PPMS grubunda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Takip değerlendirmelerinde, nazal ve temporal kadranda RNFL kalınlığı RRMS grubunda PPMS'ye kıyasla daha fazla bulunmuş, ancak RRMS ile SPMS arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgular, retinal akson kaybının MS'in erken dönemlerinde başladığı ve progresif evrelerde daha belirgin hale geldiği hipotezi ile uyumludur. Bu süreç, muhtemel olarak tedavi yanıtı tarafından da etkilenmektedir. Oberwahrenbrock ve arkadaşları, 414 MS hastasını (308 RRMS, 65 SPMS, 41 PPMS) içeren bir çalışmada progresif MS hastalarında RNFL kalınlığının ve toplam maküler hacmin RRMS hastalarına kıyasla anlamlı düzeyde azaldığını bildirmiştir (28). Optik nörit öyküsü olmayan SPMS hastalarında RNFL incelmesinin PPMS hastalarına kıyasla daha belirgin olduğu saptanmış, ancak önceki çalışmalar progresif alt tipler arasında ayırım yapmamıştır (29,30). Çalışmamızda, SPMS grubunda zaman içinde anlamlı RNFL değişiklikleri gözlemlenmiş, ancak bu değişiklikler klinik progresyon ile korele bulunmamıştır.

Çalışmamızda OKT ve MRS bulguları arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Özellikle, başlangıç OKT maküler değerleri ile başlangıç MRS bulguları arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Bu durum, NGGM Cho/Cr, NGBM ml/Cr, NGBM Cho/Cr ve korpus kallozum NAA/Cr değerleri için belirgin olarak gözlenmiştir. Normal görünümlü gri madde Cho/Cr ile NGBM Cho/NAA arasında ters yönlü bir ilişki tespit edilirken, talamus ml/Cr ile doğrudan bir ilişki belirlenmiştir.

Maküler OKT ile NGGM/NGBM Cho/Cr arasındaki ters korelasyon, enflamatuvar değişikliklere işaret etmektedir. Benzer şekilde, NGBM ml/Cr ile gözlenen ters ilişki, reaktif gliosis farklılıklarını yansıtmaya olabilir. Korpus kallozum NAA/Cr'deki değişkenlik ise heterojen patolojisinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, OKT'nin merkezi demiyelinizasyonu yansıtmaya sürecindeki gecikmeli yanıtı da bu bulgulara katkıda bulunabilir.

Takip OKT değerlendirmelerinde, NGGM Cho/Cr ile enflamasyonla ilişkili değişiklikler arasında ters bir ilişki gözlenmiş olup, talamus ml/Cr ve NGGM Cho/NAA değerlerinin hastalık progresyonu için eşik belirleyici olduğu saptanmıştır. Bazı hastalarda hastalık progresyonunun gözlenmesi, bu MRS ve OKT bulguları arasındaki korelasyonun ortak bir patolojik

mekanizmayı yansıtmaya olabileceğini düşündürmektedir. Subklinik progresyonun izlenmesinde OKT'nin kullanımının önceki çalışmalarla da desteklendiği bilinmektedir (27,28) ve MS takibinde yaygın olarak kullanılan bir değerlendirme yöntemidir. Çalışmamızda hesaplanan talamus ml/Cr eşik değerinin klinik önemini vurguladığını inanıyoruz. Daha geniş kohortlarda yapılacak ileri çalışmalar, bu parametrenin prognostik biyobelirteç olarak güvenilirliğini arttıracaktır.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları, MS patogenezinin anlaşılmasında ve metabolit değişikliklerinin prognozun öngörülmesindeki öneminde MRS kullanımının kritik rolünü ortaya koymuştur. Multipl skleroz hastalığının heterojen süreci göz önüne alındığında, hasta takibinde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin genişletilmesi, prognozun belirlenmesi ve uygun tedavi seçiminin yönlendirilmesi açısından önemli bir avantaj sağlayacaktır. Bu durum, hastaların yaşam kalitesi üzerinde anlamlı bir etki yaratabilir.

Gelecekteki çalışmaların, MRS kullanılarak belirlenen eşik değerlerin MS progresyonunu öngörmedeki doğruluğunu değerlendirmek amacıyla daha büyük ve çok merkezli kohortları içermesi gerekmektedir. Ayrıca, uzun vadeli takip çalışmalarının yürütülmesi, bu bulguların geçerliliğini güçlendirebilir. Bunun yanı sıra, farklı MS alt tiplerinde enflamatuvar ve nörodejeneratif süreçler arasındaki etkileşimin araştırılması, hastalığın mekanizmalarına dair daha kapsamlı bir anlayış sağlayabilir. Son olarak, ultra-yüksek alan manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri görüntüleme tekniklerinin MRS ve OKT ile entegrasyonu, MS takibini daha da hassas hale getirebilir ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızın belirli kısıtlılıkları bulunmaktadır:

- **Sınırlı Örneklem Büyüklüğü:** Özellikle alt grup analizleri açısından örneklem büyüklüğü nispeten küçük olup, bulguların daha geniş hasta gruplarında doğrulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.
- **İmmünmodülatör Tedavi Kullanımı:** Hastalarımızın büyük bir kısmı immünmodülatör tedavi almakta olup, tedavi etkileri hastalığın immünopatolojisini etkilemiş olabilir.
- **Kısa Takip Süresi:** Bu biyobelirteçlerin prognostik değerini tam olarak ortaya koymak için daha uzun takip sürelerine sahip uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır.
- **Ön Çalışma Niteliği:** Sınırlı örneklem büyüklüğü ve kısa takip süresi nedeniyle bu analiz ön çalışma niteliğinde değerlendirilmelidir ve uzun süreli izlem çalışmalarıyla doğrulanması gerekmektedir.
- **Klinik Uygulamaya Geçiş İçin Ek Kanıt Gereksinimi:** Manyetik Rezonans Spektroskopik kullanılarak belirlenen eşik değerinin klinik pratiğe geniş ölçekte uygulanabilmesi için, daha büyük hasta gruplarında ve daha uzun takip sürelerinde doğrulama çalışmaları gerekmektedir.

Etik Komite Onayı: Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (2020.514.1171.3).

Bilgilendirilmiş Onam: Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlıdır.

Yazar Katkıları: Fikir- BÖB, AKK; Tasarım- BÖB, AKK; Denetleme- AKK, TGK; Kaynaklar- TGK, AKK; Malzemeler- TGK; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- TGK, HPG; Analiz ve/veya Yorum- TGK, AKK; Literatür Taraması- TGK; Yazıyı Yazan- TGK, AKK; Eleştirel İnceleme- AKK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu araştırma, yazarlık ve/veya makalenin yayımı için herhangi bir finansal destek almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007;17:210–218. [\[Crossref\]](#)
2. Ünal A, Mavioglu H, Altunrende B, Kale İçen N, Ergün U; Türkiye Multipl Skleroz Çalışma Grubu. Multipl sklerozda tanı ve ayırıcı tanı. İçinde: Efendi H, Yandım Kuşcu D, editörler. *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu*, 2018. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018. p. 9–13.
3. Behan PO, Currie S. *Clinical Neuroimmunology*, Vol. I-X. London: W.B. Saunders; 1978. 213 p. 109–137.
4. De Stefano N, Narayanan S, Francis GS, Arnaoutelis R, Tartaglia MC, Antel JP, et al. Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol.* 2001;58:65–70. [\[Crossref\]](#)
5. Viala K, Stevenart JL, Cabanis EA, Lyon-Caen O, Tourbah A. Magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2000;156:1078–1086.
6. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9:921–932. [\[Crossref\]](#)
7. Kurtze JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–1452. [\[Crossref\]](#)
8. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler.* 1999;5:244–250. [\[Crossref\]](#)
9. Ozakbas S, Yigit P, Piri Cinar BP, Limoncu H, Kahraman T, Kösehasanoğulları G. The Turkish validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery. *BMC Neurol.* 2017;17:208. [\[Crossref\]](#)
10. Bonavita S, Di Salle F, Tedeschi G. Proton MRS in neurological disorders. *Eur J Radiol.* 1999;30:125–131. [\[Crossref\]](#)
11. Sandra F, Sonia B, Ana C. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening test for Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Appl Neuropsychol Adult.* 2018;25:57–70. [\[Crossref\]](#)
12. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, et al. Cognitive impairment in different MS subtype and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci.* 2008;267:100–106. [\[Crossref\]](#)
13. Renner A, Baetge SJ, Filser M, Ullrich S, Lassek C, Penner I-K. Characterizing cognitive deficit and potential predictors in multiple sclerosis: a large nationwide study applying Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in standard clinical care. *J Neuropsychol.* 2020;14:347–369. [\[Crossref\]](#)
14. Johnen A, Landmeyer NC, Burkner P-C, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis – a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;83:568–578. [\[Crossref\]](#)
15. Staffen W, Zauner H, Mair A, Kapeller P. Magnetic resonance spectroscopy of memory and frontal brain region in early multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17:357–363. [\[Crossref\]](#)
16. Solanky BS, John NA, DeAngelis F, Stutters J, Prados F, et al. NAA is a marker of disability in secondary-progressive MS: a proton MR spectroscopic imaging study. *American society of neuroradiology.* 2020;41:2209–2218. [\[Crossref\]](#)
17. Khan O, Seraji-Bozorgzad N, Bao F, Razmjou S, Caon C, Santiago C, et al. The relationship between brain MR spectroscopy and disability in multiple sclerosis: 20-year data from the US Glatiramer Acetate Extension Study. *J Neuroimaging.* 2017;27:97–106. [\[Crossref\]](#)
18. Fernando KTM, McLean MA, Chard DT, MacManus DG, Dalton CM, Miszkil KA, et al. Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain.* 2004;127:1361–1369. [\[Crossref\]](#)
19. Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, Ramió-Torrentà L, McLean MA, Miller DH, et al. Metabolite changes in normal-appearing gray and white matter are linked with disability in early primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2005;62:569–573. [\[Crossref\]](#)
20. Kapeller P, Brex PA, Chard D, Dalton C, Griffin CM, McLean MA, et al. Quantitative 1H MRS imaging 14 years after presenting with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2002;8:207–210. [\[Crossref\]](#)
21. Niess E, Dal-Bianco A, Strasser B, Niess F, Hingerl L, Bachrata B, et al. Topographical mapping of metabolic abnormalities in multiple sclerosis using rapid echo-less 3D-MR spectroscopic imaging at 7T. *Neuroimage* 2025;308:121043. [\[Crossref\]](#)
22. Horakova D, Dwyer MG, Havrdova E, Cox JL, Dolezal O, Bergsland N, et al. Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 5-year long longitudinal study. *J Neurol Sci.* 2009;282:112–119. [\[Crossref\]](#)
23. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkil KA, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2008;64:247–254. [\[Crossref\]](#)
24. Kipp M, Wagenknecht N, Beyer C, Samer S, Wuerfel J, Nikoubashman O. Thalamus pathology in multiple sclerosis: from biology to clinical application. *Cell Mol Life Sci.* 2014;72:1127–1147. [\[Crossref\]](#)
25. Brex PA, Jenkins R, Fox NC, Crum WR, O'Riordan JI, Plant GT, et al. Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS. *Neurology.* 2000;54:1689–1691. [\[Crossref\]](#)
26. Magon S, Chakravarty MM, Amann M, Weier K, Naegelin Y, Andelova M, et al. Label-fusion-segmentation and deformation based shape analysis of deep gray matter in multiple sclerosis: the impact of thalamic subnuclei on disability. *Hum Brain Mapp.* 2014;35:4193–4203. [\[Crossref\]](#)
27. Geurts JGG, Reuling IEW, Vrenken H, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Castelijns JA, et al. MR spectroscopic evidence for thalamic and hippocampal, but not cortical, damage in multiple sclerosis. *Magn Reson Med.* 2006;55:478–483. [\[Crossref\]](#)
28. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int.* 2012;2012:530305. [\[Crossref\]](#)
29. Gelfand JM, Goodin DS, Boscardin WJ, Nolan R, Cuneo A, Green AJ. Green retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes. *PLoS One* 2012;7:e36847. [\[Crossref\]](#)
30. Jankowska-Lech I, Wasyluk J, Palasik W, Terelak-Borys B, Grabska-Liberek I. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in different clinical subtypes of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019;27:260–268. [\[Crossref\]](#)