

Multipl Sklerozlu Hastalarda Beyin Atrofisi, Kognisyon ve Optik Koherans Tomografi İlişkisinin Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması

Comparison of Brain Atrophy, Cognition and Optical Coherence Tomography Results Between Multiple Sclerosis Patients and Healthy Controls

Şükran YURTOĞULLARI¹, Özlem TAŞKAPILIOĞLU², Buray ÖZTÜRK³, Başar BİLGİÇ⁴, Bahattin HAKYEMEZ²,
Nevin TÜRKES², Öner GELİŞKEN⁵, Ömer Faruk TURAN², Mustafa BAKAR²

¹Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

³Çorum İskilip Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Çorum, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Kliniği, Bursa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Multipl skleroz (MS)'da, motor, duyuşal, görsel ve serebellar etkilenebilirlik yanı sıra bilişsel bozukluk da özüllülüğün önemli nedenlerinden biridir. Bu çalışmanın amacı, MS'deki kognitif bozukluğun beyin atrofisi ve retinal sinir lifi kalınlığı (RSLK) ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Materyal Metod: Çalışmamıza MS tanılı 43 hasta ve 15 sağlıklı kontrol alındı. MS'li olgular, relapsing remitting (RRMS), optik nörit geçirmiş relapsing remitting (RRMS+ON) ve sekonder progresif multipl skleroz (SPMS) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Olgulara uzman psikolog tarafından Wechsler bellek ölçeği, Sözel, Görsel ve Mantıksal bellek, Dikkat, Çizgilerin yönünü belirleme, Raven (RSPM), Stroop, Benton yüz tanıma, Akıcılık ve PASAT testleri uygulandı. Optik koherans tomografileri (OKT) çekildi. Tüm olguların kranial subkortikal 1,5 tesla MR cihazı ile elde olunan 3 boyutlu T1A görüntülerden volümleri ölçüldü (tam otomatik Freesurfer programı ile). Elde edilen volüm ölçümleri total intrakranial volüme oranlanarak, beyin parankimal fraksiyonları hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 58 (%65,5'i kadın, %34,5'i erkek) olgu alındı. Gruplar arasında, parankimal kalınlık, üçüncü ventrikül ve beyaz cevher volümleri açısından anlamlı farklar saptandı. Derin gri cevher, meziyal temporal yapılar ve lateral ventrikül volümleri ile, dikkat, akıcılık, sözel ve mantıksal bellek süreçleri testleri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Optik nörit geçirsün ya da geçirmesün tüm MS hastalarında, SPMS grubunda daha belirgin olmak üzere, OKT skorları artmış olarak bulundu. RSLK ile beyin parankimal fraksiyonu arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç: MS hastalarında yapılan beyin atrofisi çalışmaları ülkemizde elle çizme şeklinde yapılmakta, otomatik segmentasyon yöntemi henüz yaygın kullanılmamaktadır. Bu çalışmamız ile OKT skorları ile beyin atrofisi arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiş ve bunun kognitif testlerdeki azalma şeklinde yansıması izlenerek literatüre değerli ve güvenilir bilgiler sağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, beyin atrofisi, kognisyon

ABSTRACT

Introduction: Cognitive impairment is also an important cause of disability in MS in addition to motor, sensory, visual, and cerebellar affections. The aim of this study is to show the relation between the cognitive disability in MS with brain atrophy and retinal nerve fiber layer (RNFL).

Methods: Forty-three multiple sclerosis (MS) patients, and 15 healthy individuals as controls were included in the study. MS patients were divided into three groups as relapsing-remitting MS (RRMS), relapsing-remitting with optic neuritis (RRMS+ON), and secondary-progressive MS (SPMS). An experienced psychologist performed modified Wechsler Memory Scale Revised form (WMS-R), Lines Orientation test, Stroop Color Word Interference test (STROOP), Standard Raven Progressive Matrices (SRPM), Benton Facial Recognition Test, verbal fluency test, and Paced Auditory Serial Addition tests in all cases. Optical coherence tomographies (OCT) were done. Cranial subcortical volumes of all subjects were measured using 3-dimensional T1A images obtained by the cranial subcortical 1.5 tesla MR device (fully automatic Freesurfer program). Brain parenchymal fractions were calculated by proportioning the obtained volume measurements to the total intracranial volume.

Results: Fifty-eight subjects (65.5% female, 34.5% male) were enrolled in the study. There were significant differences among the groups in terms of parenchymal thickness, volumes of third ventricle, and white matter. There was a significant correlation between the volumes of the deep gray matter, mesial temporal structures and lateral ventricular volumes, and the test results of the WMS-R. OCT scores of all MS patients, whether or not they experienced optic neuritis, had increased, being worse especially in the SPMS group. Correlation between RNFL and the brain parenchymal fractions of the patients were statistically significant.

Conclusion: Manual methods instead of automatic segmentation method are being more commonly used in the studies with brain atrophy and MS in our country. A significant correlation between OCT scores and brain atrophy is shown with our present study, and this is followed as a reflection of decrease in cognitive tests that provides valuable and reliable knowledge for the literature.

Key words: Multiple sclerosis, brain atrophy, cognition

Cite this article as: Yurtoğulları Ş, Taşkapılıoğlu Ö, Öztürk B, Bilgiç B, Hakyemez B, Türkes N, Gelişken Ö, Turan ÖF, Bakar M. Multipl Sklerozlu Hastalarda Beyin Atrofisi, Kognisyon ve Optik Koherans Tomografi İlişkisinin Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması. Arch Neuropsychiatry 2018;55:3-8. https://doi.org/10.29399/npa.12534

GİRİŞ

MS, çoğunlukla genç erişkin yaşta başlayan, yineleyen nörolojik fonksiyon bozukluklarıyla seyreden, etiyojisi henüz çok iyi bilinmeyen, kronik, inflamatuvar ve demiyelinizan santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır (1-3). MS'de, motor, duyuşal, görsel ve serebellar etkilenmelerin yanı sıra bilişsel bozukluk da özüllülüğün önemli nedenlerinden biridir. MS'de kognitif fonksiyon bozuklukları sık olarak görülür. Hastalar en fazla hafıza, dikkat ve konsantrasyon bozukluğundan yakınır (4-6).

Kognitif bozulma, farklı klinik türlerdeki MS olgularının %40-60'ında görülmektedir (7, 8). Bu durum, hastalığın yarattığı fiziksel özüllülüğün bağımsız olarak, kişinin günlük yaşam aktivitelerini, sosyal yaşamını ve iş verimini etkileyen önemli bir unsurdur (9). Ancak, hastalığın yarattığı fiziksel özüllülüğün hasta, hasta yakını ve hekim tarafından daha fazla önemsenmesi ve standart değerlendirmede kullanılan klasik ölçeklerin [Expanded Disability Status Scale (EDSS), mental durum muayenesi (MMST)] bu alandaki yetersizliği nedeniyle bu bozukluk göz ardı edilmekte, çoğu zaman yeterince tanımlanamamaktadır. Rutin nörolojik muayenenin mental bozukluk bulgusu vermediği olguların yarısında, ayrıntılı nöropsikolojik inceleme, bilişsel bozuklukların varlığını ortaya koymaktadır. MS olgularında bilişsel fonksiyon bozuklukları, hastalığın erken evrelerinde ve özellikle başlangıç semptomu olarak nadiren görülebilir, hastalığın ileri evrelerinde daha yüksek oranda gözlenir (10). Bilişsel bozukluklar bellek, dikkat, öğrenme, bilgi işleme hızı, konuşma, görsel uzaysal işlevlerde yoğunlaşır. İşleme hızı, görsel öğrenme ve hafızanın MS'de en çok etkilenen kognitif fonksiyonlar olduğu tespit edilmiştir (11).

MS'deki bilişsel bozuklukların, subkortikal beyaz maddede oluşan demiyelinizan plaklardan kaynaklanan kortikal diskonneksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Plaklar, en yüksek sıklıkla frontal lob ve lateral ventriküler alanlarda yerleşmiş olup, bu konumlarıyla subkortikal dokularla serebral korteks arasındaki bağlantıları etkiler (12).

Periventriküler lezyon yükü ile kognitif fonksiyon bozuklukları arasında yakın ilişki vardır. MS'de manyetik rezonans (MR) görüntüleme cihazı ile 3 boyutlu T1A görüntülerden elde edilen volüm ölçümleri (tam otomatik FreeSurfer programı ile) kullanılarak, tüm beyin atrofisi, kortikal atrofi, lezyon hacmi gibi birçok ölçüm yapılabilmektedir. Daha çok lezyonu olan hastaların, daha az lezyonu olan hastalara göre daha fazla kognitif disfonksiyonu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (13, 14).

Üçüncü ventrikül genişliği ile kognitif durum arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Gri madde ve beyaz madde atrofisi, özel bazı kognitif yeteneklerin performansları ile ilgilidir (15). Sol frontal atrofi, verbal bellek testleri ile ilişkili iken, sağ frontal atrofi görsel hafıza ve çalışma hafızası ile ilişkili bulunmuştur (16). Santral atrofi ölçümleri (örneğin lezyon yükü gibi), MS'de serebral kognitif değişimi göstermek için konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili bulunmuştur. Ayrıca, hastalığın erken döneminde beyin atrofisinin gelişmesi daha sonraki beş yıl içinde kognitif bozukluğun gelişeceğinin göstergesi olabilir (17).

OKT ile RSLK ölçümü, retina anatomisinin çapraz kesitli görüntülerini sağlayabilen yeni bir görüntüleme yöntemidir. OKT, yüksek çözünürlümlü, kolay uygulanabilen ve hasta uyumunun iyi olduğu bir görüntüleme tekniği olarak, klinik olarak ortaya çıkmamış nörodejenerasyonun tespitinde, tedavinin izleminde ve takipte yardımcı bir yöntem olabilir (18). Genç erişkin bireylerde ortalama RSLK 110-120 µm'dir. Sağlıklı bireylerde normal koşullarda yıllık %0,017 kayıp beklenmekte ve 10-20 µm gibi bir düşüş ancak 60 yaş döneminde izlenmektedir. MS hastalarında OKT ile RSLK ölçümlerinde, retina kalınlığı kontrol grubuna göre daha ince bulunmuştur. RSLK ölçümlerindeki azalma ile kognitif bozukluk arasında korelasyon gösterilmiştir (19).

YÖNTEM

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı (U. Ü. Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu; Onam tarihi: 28 Mayıs 2009 Karar no: 2009-10/6) Multipl Skleroz Polikliniğinde Eylül 2008-2009 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniğine başvuran ve/veya takipte olan, McDonald tanı kriterlerine göre MS tanısı konulan ve çalışmayı kabul edip bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan 43 MS ve baş ağrısı polikliniğinde takip edilen kraniyal MRG'si çekilmiş ancak patoloji saptanmayan nörolojik ve oküler muayenesi normal olan 15 kontrol çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan MS hastaları RRMS, RRMS+ON ve SPMS olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan olgularda, kognitif performansı etkileyebilecek faktörlerden, tiroid fonksiyon bozukluğu ve vitamin B12 düzeyi araştırıldı. Bu olgular, Hamilton depresyon ölçeği ile depresyon varlığı dışlanarak çalışmaya alındı. Olguların RSLK skorlarını etkileyecek oküler hastalığı ve ek nörolojik veya ciddi sistemik hastalıklarının bulunmaması göz önünde bulunduruldu.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cins ve eğitim düzeyleri, değerlendirmedeki ana demografik özellikler olarak belirlendi. Hastalıkla ilişkili değişkenler olarak; MS hastalık süresi, ON varlığı, EDSS skorları, RSLK skorları, kognitif değerlendirme testleri, subkortikal beyin volüm ölçümleri değerlendirilmeye alındı.

Nöropsikolojik Değerlendirme

Çalışmamızda, tüm olgulara uzman bir psikolog tarafından yaklaşık 2 saat süren (Tablo 1) testler uygulanmış ve ilgili beyin alanları (Tablo 2) incelenmiştir. Olgular Hamilton depresyon ölçeği ile değerlendirilip, depresyonu olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Morfometrik Değerlendirme

Yüksek çözünürlüklü MR çekimlerinden elde edilen, DICOM formatındaki görüntüler, analiz edilmek üzere Linux tabanlı bir bilgisayara aktarıldı. Morfometrik analiz işlemleri sırasında FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki>) programı kullanıldı. Görüntülerde öncelikli olarak çekim sırasındaki hasta hareketlerinden kaynaklanan kaymalar düzeltildi. B1 manyetik alanındaki değişimlerden kaynaklanan görüntülerdeki parlaklık değişimleri giderildi. Ardından, görüntüler Talairach koordinat sistemine oturtuldu. Bu dönüşüm, önceden elle oluşturulmuş standart hazır beyin şablonunun kullanılmasını sağlayarak ön etiketleme işlemine olanak tanımış, bölütleme başarısını arttırmış, patolojilerden kaynaklı hataları azaltmıştır. Kafatası otomatik silinmiş ve kalan kısım etiketleme ve bölütleme işlemleri sırasında beyin maskesi olarak kullanılmıştır. Otomatik etiketleme ve bölütleme işlemlerinin sonuçları başarımlar açısından değerlendirilmiştir. Başarısız bulunan kısımlar uzman bir nörolog tarafından elle düzeltilmiş ve hacim hesaplamaları tekrarlanmıştır. Her gönüllü için elde edilen 40'dan fazla beyin bölgesine ait hacim değerleri bireyin kendi beyin hacmine bölünerek normalize edilmiş ve değerler istatistiksel analizde bu hali ile kullanılmıştır.

Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

İkiden fazla grup karşılaştırmasında, verilerin dağılım yapısına göre Kruskal-Wallis testi ya da tek yönlü varyans analizi yapıldı. Grupların ikili karşılaştırılmasında, Kruskal-Wallis testini takiben Mann-Whitney U testi, tek yönlü varyans analizini takiben ise Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare ve Yates'in düzeltilmiş ki-kare testleri kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Betimsel istatistikler olarak, ortalamayla birlikte standart sapma ve medyan ile birlikte minimum ve maksimum değerler verildi; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel program olarak SPSS 13.0 paket programı uygulandı.

BULGULAR

Bu çalışmada 38 (%65,5) kadın, 20 (%34,5) erkek toplam 58 olgu çalışmaya alındı ve 1 yıl boyunca prospektif olarak takip edildi. Takip süresince çalışmadan ayrılan olgu olmadı. Olguların yaş ortalaması 35,4±7,8 idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalar eğitim durumları açısından ilk, orta ve yüksek öğrenim şeklinde üç gruba ayrıldı. MS hastalık progresyonu arttıkça eğitim düzeyinin arttığı görüldü. Hastalık progresyonu ile eğitim düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$, $r=0,380$). EDSS skorları ile 3. ventrikül ve lateral ventrikül fraksiyone volüm ölçümleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit edildi ($p<0,05$, $r=0,488$, $p<0,05$, $r=0,382$). OKT skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$).

Gruplar arasında, optik nörit geçiren hastaların, optik nörit geçiren göz ile geçirmeyen taraf RSLK değerleri karşılaştırıldığında, hem OKT skorları hem de sağ ve sol göz RSLK ölçümlerinde anlamlı farklılık saptandı (Tablo 3). MS hasta grubunda (RRMS, RRMS+ON, SPMS) RSLK ile hastalık

Tablo 1. Nöropsikolojik testler ve incelediği fonksiyonlar

Test	İncelediği fonksiyon
Sözel bellek süreçleri testi	Sözel bellek
Wechsler Memory Scale (WMS) VI. alt test ve gecikmeli hatırlama	Görsel bellek
WMS IV alt test A hikâyesi, B hikâyesi	Sözel bellek ve dikkatin sürdürülmesi (Mantıksal bellek)
WMS V alt test	Dikkat
WMSIII	Mental kontrol
Akıcılık testleri	Yönetici fonksiyonları, perseverasyon ve hafızayı değerlendirme
Çizgi Yönü Belirleme Testi	Görsel-mekânsal algılama ve yönelim işlevlerinin ölçümü
PASAT	İşlenme hızı ve çalışma hafızası
Benton Yüz Tanıma testi	Görsel Uzaysal Süreçler
Raven Standart Progresif Matrisler Testi (RSPM)	Düzenli doğru düşünme, akıl yürütme yeteneğinin ölçümü
Stroop	Cevap inhibisyonu ve kategori değiştirme (bilgi işlem hızı)

Tablo 2. Nöropsikolojik testler ve ilgili olduğu beyin alanları

Test adı	İlgili olduğu beyin alanı	Ölçtüğü bilişsel özellik/ süreç
Stroop testi	Frontal lop	Odaklanmış dikkat, tepki ketlemesi, bozucu etkiye direnç, bilgi işleme hızı
Wechsler bellek ölçeği	Temporal hipokampus, limbik sistem frontal lop	Dikkat, konsantrasyon, sözel bellek, görsel bellek anlık bellek, gecikmeli bellek
Sayı dizisi öğrenme	Temporal hipokampus, limbik sistem frontal lop	Öğrenme, kısa süreli bellek
Raven	Sağ hemisfer, paryetal lop, yaygın beyin alanları	Görsel mekansal algılama, kategori değiştirebilme, çalışma belleği, soyutlama ve irdeleme, genel yetenek

Tablo 3. ON+ hastaların OKT skorları ve RSLK ölçümlerinin karşılaştırılması

	TOPLAM (n=23)	RRMS. ON+ (n=13)	SPMS (n=10)	p
OKT (median (min-max))	1,0 (0-3)	0,0 (0-2)	1,5 (0-3)	0,004
RSLK ON+ taraf	86,6±21,35	99,8±11,01	69,5±19,3	<0,0001
RSLK ON-taraf	88,13±16,2	96,7±10,66	76,9±15,5	0,002

SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz, RRMS: Relapsing Remitting Multipl Skleroz, OKT: Optik koherans tomografi, RSLK: Retinal sinir lifi kalınlığı.

süresi açısından anlamlı korelasyon saptanmaz iken ($p>0,05$), RSLK skorları ile EDSS arasında negatif yönde korelasyon saptandı ($p<0,05$, $r=-0,498$).

Sözel bellek testlerinde, dört grup arasında anlık bellek, öğrenme puanı, kritere ulaşma, en yüksek öğrenme, öğrenme yanlış puanı, kendiliğinden hatırlama, tanıma, toplam hatırlama ve uzun süreli bellek yanlış puanı açısından istatistiksel anlamlı farklar saptandı. En belirgin fark, kontrol grubu ile SPMS grubu arasında mevcuttu (Tablo 4). Görsel bellek testlerinde, gruplar arasında anlık bellek, kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama açısından istatistiksel anlamlı farklar saptandı ($p<0,05$). Mantıksal bellek testlerinde anlık ve gecikmiş toplam puanlarda dört grup arasında anlamlı farklar saptandı ($p<0,05$). Dikkat testlerinde, dört grup arasında ileri sayma ve toplam puanlarda anlamlı istatistiksel farklar saptanırken, geri sayma puanlarında anlamlı fark tespit edilmedi ($p<0,05$, $p>0,05$). Akıcılık testlerinde dört grup arasında toplam skorlarda anlamlı istatistiksel farklar saptandı ($p<0,05$).

Stroop testinde, kelime rengini söyleme skorunun renkli okuma skorundan alınan farkının dört grup arasında karşılaştırılmasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Benton yüz tanıma testinde, kontrol grubu ile SPMS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, kontrol grubu ile RRMS ve RRMS+ON grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Çizgi yönü testi sonuçlarında, dört grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$). PASAT testinde, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Raven testinde, dört grup arasında doğru cevap sayısı açısından istatistiksel anlamlılık varken, cevaplama süresi açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. En belirgin test skorları, kontrol grubu ile SPMS grubu arasında saptandı (Tablo 5).

Hastaların otomatik segmentasyon yöntemi ile yapılan subkortikal beyin volüm ölçümlerinde, dört grup arasında, beyin omurilik sıvısı (BOS), sol nukleus akkumbens, sol lateral ventrikül, sol talamus, sol nukleus kaudatus, sol putamen, sol pallidum volümleri ile sağ lateral ventrikül, sağ talamus, sağ putamen, sağ pallidum, sağ hipokampus, sağ nukleus akkumbens, 3. ventrikül ve beyaz cevher hipointens volümleri açısından anlamlı istatistiksel farklar saptanırken ($p<0,05$), sağ amigdala, sağ nukleus kaudatus, sol amigdala ve sol hipokampus volümleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Gruplar arası karşılaştırmada, BOS volümü açısından kontrol ile RRMS grubu arasında anlamlı farklılık saptanmaz iken, kontrol grubu ile RRMS+ON ve SPMS, RRMS ile SPMS grupları arasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edildi ($p>0,05$, $p<0,05$).

Beyaz cevher hipointens volümleri açısından gruplar arası karşılaştırmada, kontrol grubu ile RRMS, RRMS+ON, SPMS grupları ve RRMS ile SPMS grupları arasında anlamlı farklılık saptanırken ($p<0,5$), RRMS ile RRMS+ON ve RRMS+ON ile SPMS grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4. Kontrol grubu ile SPMS grubu arasında Sözel bellek süreçleri testlerinin değerlendirilmesi

Grup	SBST Anlık bellek	SBST Öğrenme puanı	SBST Kriteye ulaşma	SBST En yüksek öğrenme	SBST Öğrenme yanlış puanı	SBST Tanıma	SBST Toplam hatırlama
Kontrol	7,26±1,86	121,33±16,28	5,4±3,06	14,6±0,91	1,06±1,70	13,53±1,80	1,33±1,39
SPMS	4,85±1,35	72,35±31,57	0,64±2,40	10,0±3,50	1,64±1,64	7,0±5,51	4,92±3,07
p	0,001	<0,0001	0,001	<0,0001	0,001	0,001	0,001

SBST: Sözel bellek süreçleri testi SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz.

Tablo 5. Kontrol grubu ile SPMS grubu arasında Nöropsikolojik testlerin değerlendirilmesi

Grup	GBT	MBT Anlık	MBT Gecikmiş	Dikkat	Benton	Raven	Akıcılık
Kontrol	12,93±1,70	33,66±5,03	32,93±5,43	10,0±2,03	46,86±3,22	40,0±13,40	9,46±1,55
SPMS	6,07±4,81	23,71±9,91	19,5±10,17	7,73±2,78	41,30±6,58	25,75±12,28	6,42±2,65
p	<0,0001	0,004	<0,0001	0,016	0,026	0,017	0,005

GBT: Görsel bellek testi MBT: Mantıksal bellek testi SPMS: Sekonder progresif multipl skleroz.

TARTIŞMA

Tarihsel olarak MS, kognitif defisitlerle serebral beyaz maddeyi etkileyen ve bir subkortikal demans sendromunu andıran bir hastalık olarak bilinmektedir. Daha yakın zamanlarda, yapısal görüntüleme çalışmaları, derin gri madde nükleusları kadar korteksi de etkileyen atrofiyi vurgulamıştır. Beyin hacmi değerlendirmesi için manuel veya otomatik tekniklerin kullanıldığı birçok farklı segmentasyon metodu mevcuttur. Filippi ve ark., yaptıkları çalışmada tüm beyin tekniği kullanarak, MS'li 15 hastanın (RR veya SP) serebral hemisferlerini manuel olarak segmente edilmiş 15 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında, MS'lilerde daha küçük tüm beyin hacimleri olduğunu rapor etmişlerdir. (MS hastaları, 1488 ml; sağlıklı kontrol, 1572 ml) (20). Daha yakın zamanda, çeşitli imaj analiz gereçleri geliştirilmiştir ve bunlar arasında, ham veya normalize beyin hacmi değerlendirmelerine dayanan otomatik ve yarı otomatik algoritmalar bulunmaktadır (21). Beyin parankimal hacminin (BPH) değerlendirilmesinde kullanılan teknik ne olursa olsun, tüm çalışmalar, MS'li hastalarda aynı yaştaki kontrol deneklerine göre daha küçük hacim olduğunu göstermektedir (22, 23). Ge ve ark., gruplar arası değişkenlik sorusunu araştırmışlar ve hastalar ile kontrol grupları arasında bir farklılık bulmuşlardır; fakat bu fark, sadece beyin parankimal fraksiyonunda (BPF) görülmüştür (24). BPH'nin total intrakraniyal hacme oranı olarak tanımlanan BPF, tüm beyin atrofisinin ölçümünde birçok uzman tarafından kullanılmıştır. Çünkü BPF, bireyler arası kafa boyutları değişkenliğini de hesaba katmaktadır. Bu uzmanlar, MS hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında, %2,7-4,8'lik bir BPF kaybı rapor etmişlerdir. Chard ve ark., 27 sağlıklı denekle karşılaştırıldığında, 26 MS'li genç hastada BPF'nin %3,3 düştüğünü belirttiler (25). Biz de çalışmamızda elde ettiğimiz volüm değerlerini total intrakraniyal volüm değerlerine oranlayarak hesapladık ve bu şekilde, bireyler arası kafa boyutları değişkenliğinin yaratacağı yanlışlıkları gidermiş olduk.

Çalışmamızda, gruplar arasında sol nükleus akkumbens, sol lateral ventrikül, sol talamus, sol kaudat nükleus, sol putamen, sol pallidum volümleri ile sağ lateral ventrikül, sağ talamus, sağ putamen, sağ pallidum, sağ hipokampus, sağ nükleus akkumbens, 3. ventrikül ve beyaz cevher hipointens volümleri açısından anlamlı istatistiksel farklar saptadık. Ramasamy ve ark., 71 MS, 17 klinik izole sendrom ve 38 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmalarında Freesurfer programı kullanmışlar ve çalışmamızdakine benzer şekilde, beyin subkortikal alanlarında volüm azalmaları tespit etmişlerdir (26). Yine benzer şekilde, bizim çalışmamızda olduğu gibi MS hastalık kliniği kötüleştiçe, ölçülen parankimal volüm

değerlerinde azalmayla birlikte, lateral ventrikül volümlerinde artış saptanmıştır.

Çalışmamızda, sağ hipokampus volümleri açısından kontrol grubu ile SPMS grubu arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Sicotte ve ark., yüksek rezolüsyonlu 3T MR yaptıkları çalışmada RRMS ile SPMS gruplarını karşılaştırılmış ve SPMS grubunda belirgin hipokampal atrofi tespit etmişlerdir (27). Ramasamy ve ark.'nın çalışmasında ise, kontrol grubu ile MS hasta grupları arasında hipokampal volüm açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiş ve bu sonuç kullanılan farklı segmentasyon yöntemi ile açıklanmıştır. Zira manuel, otomatik ve yarı-otomatik segmentasyon yöntemlerinin sonuçları arasında programdan programa bazı farklılıklar olabilmektedir (28).

Bizim çalışmamızda kullanılan otomatik segmentasyon yapan Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki>) yönteminin manuel tekniğe göre doğruluk oranı daha yüksektir. Bazı yayınlarda bildirildiği gibi, Freesurfer programının güvenilirliği, yaşlı ve patolojik beyinlerde yapılan histolojik çalışmalar ve diğer analiz yöntemleri ile yapılan karşılaştırmalarda gösterilmiştir (29).

Zihinsel fonksiyon bozulmasının, hastalığın ilerleyen evrelerinde belirgin olduğu bilinmekle beraber, yapılan çalışmalarda, ilk klinik bulguların ortaya çıktığı erken evre olgularda hatta ilk tanı alan hastalarda dahi ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır (30).

Bu durum, erken dönemde ortaya çıkan doku değişiklikleri ile ilişkilidir. Neokortikal volüm azalmasının kognitif bozulma ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir (31). Çalışmamızda da, kontrol grubu ile RRMS grubu arasında, özellikle sözel yetiler, dikkat ve bellek etkilenmesi olduğu saptanmıştır. Achiron ve ark., ilk klinik başvurusu olan ve MS tanısı alan 67 olguda kognitif değişiklikleri araştırmış, %53,7 olguda etkilenim saptamış ve en sık sözel yetiler ve dikkat, takiben bilgi işlem süreci ve bellek etkilenmesi olduğunu göstermişlerdir (32).

Bizim çalışmamızda; sözel bellek testlerinde, anlık bellek, öğrenme puanı, kriteye ulaşma, en yüksek öğrenme, öğrenme yanlış puanı, kendiliğinden hatırlama, tanıma, toplam hatırlama ve uzun süreli bellek yanlış puanı açısından, tüm gruplar arasında olmak üzere, özellikle kontrol grubu ile SPMS grubu arasında daha belirgin olan bozukluk tespit edildi. Aynı şekilde, görsel, mantıksal bellek, dikkat, Raven, Benton ve Akıcılık

testlerinde de gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. En belirgin test performans düşüklüğü, kontrol ile SPMS grupları arasında tespit edilmiştir.

Ruggieri ve ark., MS hastalarında kognitif kaybını araştırdıkları bir çalışmada, 50 RRMS ve 50 sağlıklı kontrol alınmış ve yapılan WMS, Benton ve Raven testlerinde, bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı farklılık saptanmıştır (33).

Çalışmamızda, dikkat testlerinde dört grup arasında ileri sayma ve toplam puanlarda anlamlı istatistiksel farklılık saptanırken, geri sayma puanlarında anlamlı fark tespit edilmedi. MS'li hastaların bu testlerdeki başarıları çalışmalara göre değişkenlik göstermekle birlikte, Rao ve ark.'nın yaptığı çalışmada etkilenme genellikle hafif düzeyde bulunmuştur (34). Sonuçlardaki çeşitliliğin, örneklemin heterojenitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda, bilginin işleme hızı tespitinde kullanılan ve çalışmalarda sıkça yer alan PASAT testi sonuçlarında dört grup arasında anlamlı farklılık saptanmazken, Forn ve ark.'nın 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada, çalışma belleği değerlendirmelerinde PASAT testi kullanılmış ve sağlıklı kontrollere göre düşük skorlar elde edilmiştir (35).

Birden fazla uyarıcıya odaklanmayı gerektiren ve bilgi işleme hızı ve dikkati ölçen Stroop testinde de, MS hastaları anlamlı bozukluklar sergilemektedirler. Locatelli ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada da, 39 RRMS hastasında yapılan Stroop ve PASAT testlerinde belirgin bozukluklar saptanmıştır (36). Ancak bizim çalışmamızda, Stroop testinde, kelime rengini söyleme skorunun renkli okuma skorundan alınan farkının dört grup arasında karşılaştırılmasında anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmedi. Bu durumun, çalışmamızda MS hastalık progresyonu arttıkça eğitim düzeyinin artmasından kaynaklandığı düşünüldü. Hastalık progresyonu ile eğitim düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon mevcut idi.

Biz çalışmamızda, optik nörit pozitifliği olan grupta, etkilenen göz ile etkilenmeyen göz arasında RSLK skorları açısından anlamlı farklılık saptadık. MS tanısı alan tüm hastaların, kontrol hasta grubuna göre OKT skorlarında anlamlı farklar tespit ettik. Optik nörit geçirmiş olsun ya da olmasın, MS tanısı alan tüm hastaların sağlıklı kontrollere göre RSLK skorları daha kötü idi. Siger ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 51 MS (20 ON+MS, 31 ON-MS) ve 12 kontrol alınarak RSLK incelenmiş ve bizim çalışmamıza benzer şekilde, ON+ olan MS hasta grubunda RSLK skorları belirgin düşük tespit edilmiş, ayrıca çalışmamızda olduğu gibi kontrol grubu ile ON-MS hasta grubu arasında da RSLK açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (37). Hastaların etkilenmemiş gözleri bile sağlıklı kontrollere göre anormal değerlere sahip bulunmuştur. Bu bulgu, MS'de beyin atrofisinin, hastanın optik nörit geçirmesinden bağımsız RSLK'da incelmeye sebep olarak atrofisinin bir yansımasıdır gösterir.

Castello ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada, akut optik nörit geçiren MS'li hastaların izlemelerinde, hastaların %75'inde, 3-6 aylık sürede dahi 10-40µm'lik RSLK kaybı olduğu gösterilmiştir (38). MS'li hastalarda OKT, retinal yapının taşıdığı nöral elemanlar nedeniyle, hastalık seyrini monitorize etmede non-invaziv bir yaklaşım olarak kullanılabilir.

Retina, akson ve glia içerip miyelin içermemesiyle, merkezi sinir sistemi içerisinde nörodejenerasyon, nöroproteksiyon ve nörorestorasyonun dahi incelenebileceği ideal bir yapıdır. OKT'nin hızlı ve tekrarlanabilir bir şekilde retinal anatomiyi yüksek rezolüsyonlu rekonstrüksiyonunu sağlaması, MS'deki hastalık sürecini doğru bir şekilde biçimlendirmek için idealdir.

Sonuç olarak, çalışmamızda MS'li hastalarda erken evreden itibaren beyin atrofisi ile korele olacak şekilde gelişen, özellikle dikkat ve bellek süreçlerinde kognitif yetmezlik tespit edilmiştir. Çalışmamızda, nörokognitif etkilenmenin önemine dikkat çekilmiş ve unutkanlık şikayeti olmasa da, MS hastalarında, ayrıntılı nöropsikolojik testlerle değerlendirildiğinde kognitif yetmezlik saptanabileceği vurgusu yapılmıştır.

Ayrıca, glokom ve makuler dejenerasyonun izleminde kabul görmüş bir yöntem olan OKT'nin MS'deki kullanımı üzerinde durularak, RSLK ile beyin atrofisi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. OKT, bu açıdan doku hasarı mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olacaktır. Gelecekte, yeni santral aksonal ve nöronal yapıların nöroproteksiyonuna odaklanmış yeni tedavi stratejilerinin saptanmasında da kullanılabilir. OKT'deki gelişmeler, MS başta olmak üzere nörolojik hastalıkların tümündeki aksonal ve nöronal dejenerasyon süreçlerinin araştırılmasında, bu yöntemin giderek artan bir role sahip olacağını düşündürmektedir. Sonuç olarak, OKT gibi retinal görüntüleme yöntemleri, MS'deki hastalık progresyonunu takip için kullanılabilir. MS'deki klinik ve nöronal dokudaki yapısal değişikliklerin longitudinal takibinde, gözü beyin bir modeli olarak kullanmak verimli ve etkin bir strateji olacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (28/05/2009-10/6).

Bilgilendirilmiş Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız

Yazar Katkıları: Fikir - ŞY; Tasarım - ŞY; Denetleme - ÖFT, MB; Kaynak - ŞY; Malzemeler - ÖT, ŞY; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - ÖG, NT, BÖ, BB; Analiz ve/veya Yorum - BB, ŞY; Literatür Taraması - ÖT, ŞY; Yazıyı Yazan - ŞY; Eleştirel İnceleme - ÖFT.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Teşekkür: Yüksek Mühendis Ali Bayram'a teknik desteği için çok teşekkür ederim.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval for this study was taken from the Ethics Committee of Uludağ University Medical Faculty Hospital (28/05/2009-10/6).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - ŞY; Design - ŞY; Supervision - ÖFT, MB; Resource - ŞY; Materials - ÖT, ŞY; Data Collection and/ or Processing - ÖG, NT, BÖ, BB; Analysis and/ or Interpretation - BB, ŞY; Literature Search - ÖT, ŞY; Writing - ŞY; Critical Reviews - ÖFT.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Mirza M. Multipl Sklerozun etyoloji ve epidemiyolojisi. Erciyes Tıp Dergisi 2002;24:40-47.
2. Rowland LP. Multiple Sclerosis. In: Rowland LP, editor. Merritt's Neurology 10th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. pp.773-792.
3. Bar-Or A, Oliveira EM, Anderson DE, Hafler DA. Molecular pathogenesis of multiple sclerosis. J Neuroimmunol 1999;100:252-259.
4. İdman E, Turan ÖF. Demiyelinizan Hastalıklar. İçinde: Oğul E, editör. Klinik Nöroloji 1. baskı. Bursa: Nobel-Güneş; 2002. pp.159-185.
5. Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple sclerosis - novel insights and new therapeutic strategies. Curr Opin Neurol 2005;18:211-220.
6. Olek MJ, Dawson DM. Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. Neurology in Clinical Practice, Vol. II, 3rd ed. Woburn: Butterworth-Heinemann; 2000. pp.1431-1465.
7. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology 1991;41:685-691.

8. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Miller DH, Borrás C, Auriacombe S, Brochet B, Falautano M, Filippi M, Hérissé-Dulo L, Montalban X, Parricira E, Polman CH, De Sa J, Langdon DW. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: A controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999;122(Pt 7):1341-1348.
9. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 2004;49:157-163. [\[CrossRef\]](#)
10. Feinstein A, Ron M, Thompson A. A serial study of psychometric and magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* 1993;116(Pt 3):569-602.
11. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:549-558.
12. Morris R, Schaerf F, Brandt J, McArthur J, Folstein M. AIDS and multiple sclerosis: neural and mental features. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:331-336.
13. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, Aubin-Faubert PS, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39(2 Pt 1):161-166.
14. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R, Field HL. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology* 1992;42:1291-1295.
15. Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004;61:226-230. [\[CrossRef\]](#)
16. Tekok-Kilic A, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG, Carone D, Srinivasaraghavan B, Yella V, Abdelrahman N, Munschauer F, Bakshi R, Zivadinov R. Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007;36:1294-3000. [\[CrossRef\]](#)
17. Pelletier J, Suchet L, Witjas T, Habib M, Guttmann CR, Salamon G, Lyon-Caen O, Chérif AA. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapse-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58:105-111.
18. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, Villoslada P. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:906-912. [\[CrossRef\]](#)
19. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, Baier ML, Frohman EM, Winslow H, Frohman TC, Calabresi PA, Maguire MG, Cutter GR, Balcer LJ. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:324-332. [\[CrossRef\]](#)
20. Filippi M, Mastronardo G, Rocca MA, Pereira C, Comi G. Quantitative volumetric analysis of brain magnetic resonance imaging from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1998;158:148-153.
21. Pelletier D, Garrison K, Henry R. Measurement of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004;14:11-19. [\[CrossRef\]](#)
22. Bermel RA, Sharma J, Tjoa CW, Puli SR, Bakshi R. A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003;208:57-65.
23. Vrenken H, Geurts JJ, Knol DL, van Dijk LN, Dattola V, Jasperse B, van Schijndel RA, Polman CH, Castelijns JA, Barkhof F, Pouwels PJ. Whole-brain T1 mapping in multiple sclerosis: global changes of normal-appearing gray and white matter. *Radiology* 2006;240:811-820. [\[CrossRef\]](#)
24. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M, Kolson DL. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology* 2000;214:665-670. [\[CrossRef\]](#)
25. Chard DT, Griffin CM, Parker GJ, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002;125:327-337.
26. Ramasamy DP, Ralph Benedict R, Cox J, Fritz D, Abdelrahman N, Hussein S, Minagar A, Dwyer MG, Zivadinov R. Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS: a case-control study. *J Neurol Sci* 2009;282:47-54. [\[CrossRef\]](#)
27. Sicotte NL, Kern KC, Giesser BS, Arshanapalli A, Schultz A, Montag M, Wang H, Bookheimer SY. Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 2008;131(Pt 4):1134-1141. [\[CrossRef\]](#)
28. Algin O, Akin B, Ocakoğlu G, Özmen E. Fully-automated morphological analysis of patients with obstructive sleep apnea. *Turk J Med Sci* 2016;46:343-348. [\[CrossRef\]](#)
29. Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, Goff D, West WC, Williams SC, van der Kouwe AJ, Salat DH, Dale AM, Fischl B. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:878-888. [\[CrossRef\]](#)
30. Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1985;53:103-110.
31. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano N. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63:89-93.
32. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:443-446.
33. Ruggieri RM, Palermo R, Vitello G, Gennuso M, Settipani N, Piccoli F. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS < or = 3.5. *Acta Neurol Scand* 2003;108:323-326.
34. Rao SM, Leo GS, St Aubin-Faubert P. On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11:699-712. [\[CrossRef\]](#)
35. Forn C, Belenguer A, Parcet-Ibars M, Avila C. Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30:789-796. [\[CrossRef\]](#)
36. Locatelli L, Zivadinov R, Grop A, Zorzon M. Frontal parenchymal atrophy measures in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:562-568. [\[CrossRef\]](#)
37. Siger M, Dziegielewska K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, Selmaj K. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol* 2008;255:1555-1560. [\[CrossRef\]](#)
38. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, Freedman MS, Zackon DH, Kardon RH. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006;59:963-969. [\[CrossRef\]](#)