

Multiple sklerozda serebral atrofi ve mini mental durum*

Cerebral atrophy and mini mental state in multipl sclerosis

Kemal BARKUT, Şerefnur ÖZTÜRK, Şenay ÖZBAKIR

Ankara Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada MS tanısı almış hastalarda kranial MR da bifrontal indeks ve bikaudat indeksi normal bireylerdeki değerlerle karşılaştırarak öncelikle MS de serebral atrofi olup olmadığını, bu değişikliklerin hastanın yaş ve cinsiyeti, hastalığın süresi, klinik ve fonksiyonel durum (EDSS Skoru), MMS ile ilişkisi olup olmadığını araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: 34 MS hastası çalışmaya dahil edildi. Poser sınıflaması ve klinik tiplendirme yapıldı. Kranial MRI da bifrontal ve bikaudat indeksler hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri, EDSS skorları, MMS skoru kaydedildi.

Bulgular: Hasta grubu 18 kadın (yaş ort. 31,722±9,266), 16 erkek (yaş ort.33,750±10,516) hastadan oluştu. Normal değerle karşılaştırıldığında bikaudat indeks hastalarda (16,378±3,482) normal kontrol değerlerinde (ort.15,9±2,8) belirgin farklılık göstermedi. Bifrontal indeksler ise hasta grunda (ort.35,687±6,607) normal değerlerden (31,1±3,7) belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Hastalık süresi ile bifrontal indeks değerleri arasında anlamlı korelasyon saptandı (404; $p<0,019$). Cinsiyet, sigara kullanımı indeks değerlerinde farklılık yaratmadı.

Sonuç: Multiple Sklerozlu hastalarda serebral atrofının izlenmesi gereken önemli bulgulardan biri olduğu ve bu amaçla bifrontal ve bikaudat indeks ölçümlerinin kolay bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünüldü. **Anahtar kelimeler:** MS, Multiple Skleroz, Atrofi, MMS

SUMMARY

Objective: In this study bifrontal and bicaudate indexes of the patients with MS were compared with normal values and by doing this was aimed to investigate primarily if there was atrophy in MS, if these alterations had relations with the patient age, gender, duration of the disease clinical functional state (score of EDSS), MMS, by using MRI.

Study design: 34 patients with MS were included in the study. Poser's classification and clinical typing were made. In cranial MRI bifrontal and bicaudate indexes were calculated. The demographical properties of the patients, the scores of EDSS, the score of MMS were recorded.

Results: The group of patients was formed by 18 women (mean age 31,722±9,266) and 16 men (mean age 33,750±10,516). When compared with the normal values, in patients bicaudate indexes (16,378±3,482) were not very different than the normal control values (mean 15,9±2,8). In patients group bifrontal indexes mean were found prominently high (35,687±6,607) than the normal correlation values (31,1±3,7) ($p<0,001$). A significant correlation between the duration of the disease and bifrontal index values was established (404; $p<0,0109$). Gender, smoking didn't cause any difference in index values.

Conclusion: As conclusion it was considered that in patients with MS cerebral atrophy was one of the important findings which should be followed and for this purpose the measuring of bifrontal and bicaudate indexes were easy methods that could be used. **Key words:** MS, Multiple sclerosis, Atrophy, MMS

GİRİŞ

Multiple skleroz (MS) günümüzde en sık görülen akkiz hastalıklardandır. Genç erişkinlerde, sıcak bölgelerde, batı Avrupa ve Amerikada en çok disabiliteye neden olan, yüksek tedavi maliyeti olan bir hastalıktır. Yüksek ilgi ve geniş çalışmalara rağmen

Yazışma Adresi:

Dr. Kemal Barkut
Telefon :0532 4229908 -0212 2806929
E-posta :kbarkut@hotmail.com

etyolojisi halen bilinmemektedir. Tedavi yetersizdir ve lezyonun patogenesinin anlaşılması düşüktür (1).

MS'de, demyelinizan plakların oluşturduğu semptomlara ek olarak diffuz prematur serebral atrofının neden olabileceği kognitif semptomlara dikkat çeken çalışmalar günümüzde giderek artmaktadır. Patolojik incelemelerde; MS doku kesitlerinde görülen lezyonlar dokudan keskin sınırlarla ayrılmaktadır. Lenfosit, plazma hücreleri vardır, hiç lökosit görülmez. Beyin genel olarak dıştan normaldir, fakat lateral

* 16.Ulusal Nöroloji Kongresinde sunum yapılmıştır.

ventriküllerin superior lateral açılarında beyaz cevher sıklıkla tutulmuştur. Lezyonlarda myelin demetleri hasara uğrar ve bir çoğu kalınlaşır ve fragmente olur. Ciddi vakalarda aksonlar da bozulur (2). Kronik doku hasarlanması olan MS plaklarında remiyelinizasyon tam değildir. Bundan dolayı perivasküler alanda konfluent demiyelinizasyon alanlarıyla sonuçlanır. Demyelinizasyon akson disfonksiyonuyla sonuçlanır. Tipik kronik MS'de remiyelinizasyon transiyenttir ve kronik plaklarda oligodendrosit sayısı azalmıştır. Remyelinizasyonun bozukluğunun nedeni belli değildir. Muhtemelen kronik lezyonlarda astrosit fiberleri remiyelinizasyon için barrier oluşturmaktadır (3). Tarife göre demiyelinizan hastalıkta aksonlar relatif olarak korunur fakat kronik MS plaklarında aksonlar yaralanır hatta kaybolur (2).

Bu çalışmada, Multiple Skleroz tanısı almış hastaların kranial MR'larında bifrontal indeks ve bikaudat indeksin normal bireylerdeki değerlerle karşılaştırılarak, Multiple sklerozda serebral atrofi gelişimi, atrofının hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın süresi, klinik fonksiyonel durum (EDSS skoru), Mini Mental Test (MMS) ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

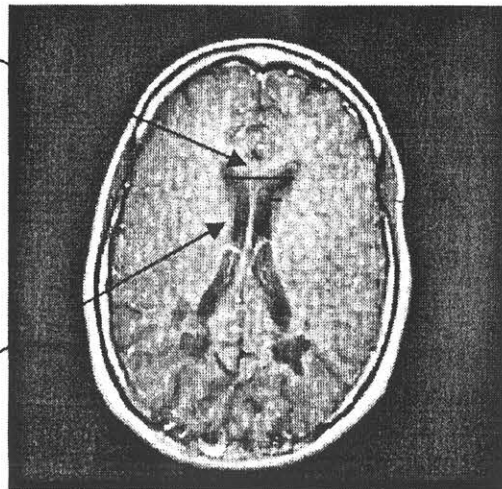
GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik ve laboratuvar bulguları ile Poser kriterleri kullanılarak Multiple Skleroz tanısı almış, poliklinik ve kliniğimizde izlenen 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların nörolojik anamnezi, nörolojik muayenesi ve laboratuvar bulguları kaydedilerek öncelikle Poser kriterlerine göre sınıflandırıldı. Klinik seyre göre ayrıca relapsing remitant, primer progresif, sekonder progresif olarak hastalar subgruplara ayrıldı. Hastaların Kranial MR tetkikleri en son yapılan MR tetkikinde demiyelinizan plak lokalizasyonu (Corpus callosum, periventriküler beyaz cevher, bazal ganglion, beyin sapı, serebellum) sayısı kontrast madde tutup tutmadığı kaydedildi. Hastaların fonksiyonel durumları EDSS skorlaması kullanılarak belirlendi (16,22). Kognitif fonksiyon değerlendirilmesi için MMS kullanıldı. (4, 5). Hastaların daha önce almış oldukları ve halen almakta oldukları tedavi şekli kaydedildi. Kranial MR'da diffuz atrofi belirlemede lineer metotla serebral atrofi belirleme yöntemlerinden olan Bikaudat indeks ve Bifrontal indeks ölçümü kullanıldı (6).

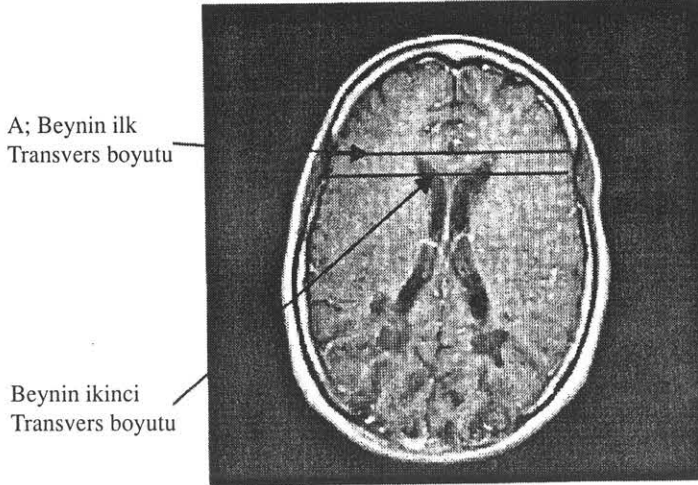
Bifrontal oranı hesaplamak için: $\frac{ab \times 100}{AB}$ formülü kullanıldı (resim 1). AB

a; Maksimum
Bifrontal Çap

Maksimum
Bicaudat Çap



Resim 1: Bifrontal ve bicaudat çaplar



Resim 2: Beynin frontal horn başından ve caudat nukleuslardan geçen transvers boyutları

Bu formülde, ab uzaklığı olarak, lateral ventriküllerin her iki anterior köşesini birleştiren transvers mesafe, AB uzaklığı olarak ise lateral ventriküllerin anterior boynuzlarının her iki anterior boynuzlarının her iki anterior köşesinden geçen sağdan sola kortikal yüzeyleri birleştiren mesafe kullanıldı.

Bikaudat oranı hesaplamak için $\frac{cd \times 100}{CD}$

formülü kullanıldı (resim 2).

Bu formülde, cd uzaklığı olarak anterior boynuzlarının ölçüldüğü kesitte her iki kaudat nukleus başları arasındaki mesafe, CD uzaklığı olarak ise bikaudat çaptan geçen çizgi hizasında sağ ve sol kortikal yüzeyler arasındaki mesafe kullanıldı.

Bikaudat ve bifrontal indeks için daha önce normal kontrol değerlerinden elde edilerek bildirilen indeks değerleri kontrol değerleri olarak kullanıldı (6).

Hastalardan elde edilen bifrontal ve bikaudat indeks değerleri arasında fark olup olmadığını araştırmak üzere değişik klinik tiplerde farklı cinsiyetler arasında corpus callosum tutulumu olup olmamasına göre karşılaştırmalar yapıldı. Yine

indeks değerleri ile fonksiyonel disabilite ve kognitif durum skorları arasında korelasyon araştırıldı.

Verileri istatistiksel değerlendirilmesi Student-t-test ve Pearson Korelasyon Testi ile yapıldı.

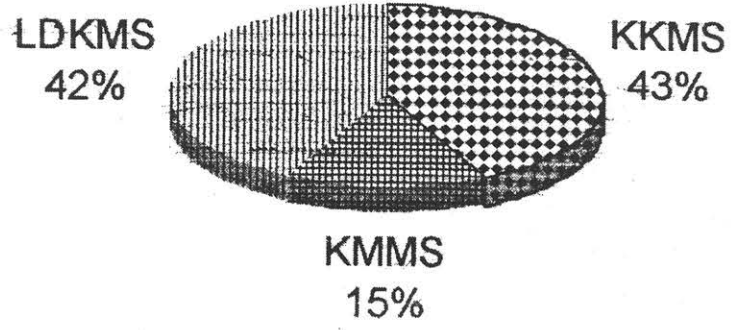
BULGULAR

Çalışmamıza 18 kadın (yaş ortalaması;31,722±9,260), 16 erkek (yaş ortalaması;33,750±10,516) hasta alındı.

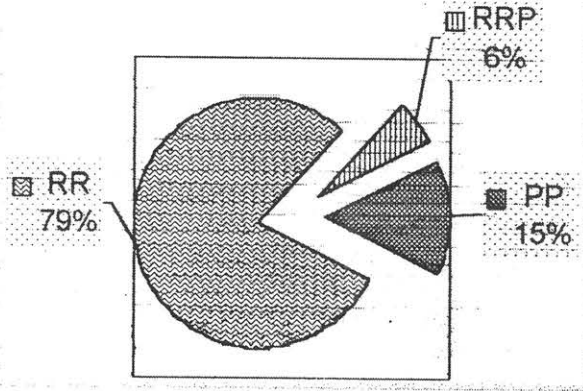
MS tipine göre gruplandırılan hastalar %79,4 (27 hasta) relapsing remitant, %5,9 (2 hasta) remitant relapsing progresif, %14,7 (5 hasta) primer progresif şeklinde dağılım gösterdi (Grafik 1).

Hastalar Poser sınıflamasına göre %42,4 (14 hasta) klinik kesin MS, %15,2 (5 hasta) klinik muhtemel MS, %42,4 (14 hasta) laboratuvar destekli kesin MS olarak gruplandırıldı (Grafik 2) (7).

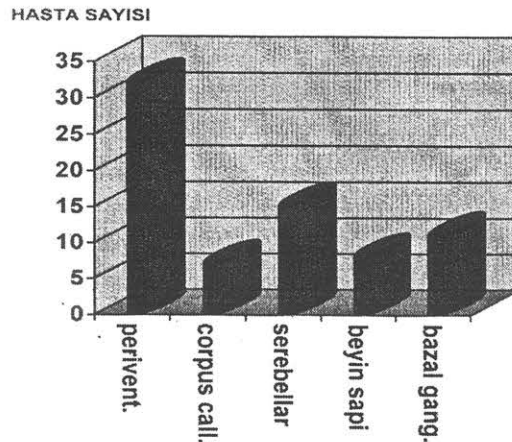
Hastalarda tespit edilen lezyon dağılımı ise periventriküler 32 hasta (%94), corpus callosum 7 hasta (%20), serebellar 15 hasta (%44), beyin sapı 8 hasta (%23), bazal ganglion 11 hasta (%32) olarak izlendi (Grafik 3)



Grafik 1: Relapsing remiting, relapsing remitan progresif ve primer progresif hastaların oranı



Grafik 2: Klinik kesin MS, klinik muhtemel MS, laboratuvar destekli kesin MS li hastaların oranları



Grafik 3: Tüm hastalardaki lezyonların lokalizasyonuna göre dağılımlarını göstermektedir

Hasta grubunda elde edilen bifrontal indeks ($35,687 \pm 6,607$) kontrol grubunda bildirilen indeks değerinden ($31,1 \pm 3,7$) belirgin olarak farklı bulundu ($p < 0,001$). Bikaudat indeks değerleri hasta grubunda ($16,378 \pm 3,482$) kontrol grubunda ($15,4 \pm 2,8$) farksız bulundu ($p > 0,05$). Korpus kallosumda lezyon olan ve olmayanlarda bifrontal indeks, bikaudat indeks,

EDSS skoru ve MMS farklılık göstermedi (Tablo4).

Hastalar cinsiyetlerine göre gruplandırılarak değerlendirildiğinde iki grup arasında yaş, hastalık süresi, bikaudat ve bifrontal indeksler, EDSS skoru, MMS skorları, plak sayısı farklı bulunmadı (Tablo 1).

Tablo 4: Korpus kallosumda lezyon olan ve olmayan hastalarda bikaudat indeks ve EDSS skoru, minimal skorları

PARAMETRE	Corpus callosumda lezyon	n	Ortalama	SD	P
Bicaudat indeks	YOK	16	17.162	3.133	0.215
	VAR	17	15.641		
Bifrontal indeks	YOK	16	37.006	6.875	0.273
	VAR	17	37.447		
EDSS	YOK	16	5.250	2.160	0.295
	VAR	17	4.500		
MMS	YOK	16	25	5.988	0.654
	VAR	17	25.674		

Tablo 1: Kadın ve erkek hastalarda yaş, hastalık süresi, plak sayısı, bikaudat indeks, bifrontal indeksi, EDSS, MMS karşılaştırılması

	Cins	n	Ort	SD	P
Yaş	Kadın	18	31.722	9.266	0.554
	Erkek	16	33.750		
Hastalık Süresi	Kadın	18	72.500	14.512	0.757
	Erkek	16	64.875		
Plak Sayısı	Kadın	18	18.166	13.263	0.066
	Erkek	15	10.800		
Bicaudat İndeks	Kadın	18	16.727	3.695	0.537
	Erkek	15	15.960		
Bifrontal İndeks	Kadın	18	6.273	1.478	0.865
	Erkek	15	7.204		
EDSS	Kadın	18	2.100	0.495	0.927
	Erkek	15	2.001		
MMS	Kadın	18	24.888	5.634	0.516
	Erkek	15	26.000		

Hastalar MS klinik tiplerine göre relapsing ve primer progresif olarak gruplandırıldıklarında yaş, hastalık süresi, plak sayısı, bicaudat ve bifrontal indekslerde farklılık gözlenmedi. Ancak EDSS skorları 2 grup arasında farklıydı. MMS skorlarında da iki grup arasında farklılık bulunmadı (Tablo 2).

Atrofi indeksleri ile klinik özellikler arasındaki korelasyonu araştırdığımızda bifrontal indeksin hastalık süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi (405, p=0,019). Bicaudat indeks ise hastaların yaşı ile pozitif korelasyon gösteriyordu (338, p00,054).

Çalışmamızda klinik kesin MS li hastalarda labrotuar destekli Kesin Ms hastalarının Bicaudat ve Bifrontal indeksleri karşılaştırıldığında belirgin farklılık bulunmuştur. Klinik kesin MS'de bicaudat indeks 17.885+3.288 iken laboratuvar destekli kesin MS'te bicaudat indeks 15.450+ 3.060 olarak bulunmuştur (Tablo 3).

TARTIŞMA

MS'de demyelinizan plakların oluşturduğu semptomlara ek olarak diffuz prematur serebral atrofinin neden olabileceği kognitif semptomlara dikkat çeken çalışmalar mevcuttur. Çoğu çalışmada klinik değişimin ölçülmesi ve hastalık progresyonu total lezyon hacmine odaklanmıştır. Patolojik çalışmalar vurgulamaktadır ki, aksonal etkilenmesi demyelinizasyonun sık görülen bir sonucu olduğunu göstermektedir. Akson harabiyeti kalıcı nörolojik disfonksiyondan sorumlu primer faktördür. Çeşitli görüntüleme çalışmalarında MS hastalarında normal bireylere kıyasla serebral hemisferik ve beyin sapı hacimleri azalmış, ventriküller genişlemiştir (8, 9). Fox ve ark. çalışmalarında klinik MS tanısı almış 26 vaka ve sağlıklı kontrol, 1 yıl arayla volumetrik MR çekilmiş, EDSS skorları belirlenmiştir. MS grubunda global beyin ve ventrikül genişlemesi oranları yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş, kontrol grubuna göre 2-5 kat fazla bulunmuştur. Normal veriler

Tablo2: Relapsing remiting MS ve primer progresif MS'li hastalarda yaş, hastalık süresi, plak sayısı, bicaudat indeks, EDSS ve MMS skorları karşılaştırılması

Parametre	MS Tipi	N	Ort	SD	P
Yaş	RR	27	31.444	9.593	0.066
	PP	5	40.400	10.064	
Hastalık Süresi	RR	27	69.444	14.237	0.581
	PP	5	50.400	15.829	
Plak Sayısı	RR	26	15.576	11.920	0.813
	PP	5	14.200	11.189	
Bicaudat İndeks	RR	26	16.203	3.522	0.221
	PP	5	18.340	3.307	
Bifrontal İndeks	RR	26	16.203	6.951	0.173
	PP	5	18.340	4.520	
EDSS	RR	26	4.307	1.860	0.006
	PP	5	6.900	1.245	
MMS	RR	26	25.307	4.781	0.900
	PP	5	25.000	5.958	

Tablo 3: Poser sınıflamasına göre gruplar arası bikaudat ve bifrontal indeksler

	n	Ortalama SD	t
Bikaudat KKMS	14	17.885±3.288	0.106
KKMS	5	14.760±4.174	
Bifrontal KKMS	14	35.292±8.623	
KMMS	5	36.220±4.837	
Bikaudat KKMS	14	17.885±3.288	0.824
LDKMS	14	15.450±3.060	
Bifrontal KKMS	14	35.892±8.623	
LDKMS	14	35.892±5.057	
Bikaudat KKMS	5	14.760±15.450	0.697
LDKMS	14	15.450±3.060	
Bifrontal KKMS	5	36.220±4.837	
LDKMS	14	35.892±5.057	

göstermektedir ki, erkeklerde kadınlara kıyasla intrakraniyel hacimler ve beyin hacmi, %15 daha fazladır. Yıl boyunca ventrikül genişlemesi kontrol grubu genişleme oranının 5 katı ve global atrofi progresyonu ise kontrol oranının 2 katından fazla bulunmuştur. Taban EDSS ile beyin yada ventrikül hacmi arasında bu çalışma anlamlı birliktelik göstermemiştir. Beyin hacmi ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. EDSS ve ölçülmüş disabilite ile beyaz cevher hacmi arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda kontrol gruplarından elde edilen lineer serebral indekslerle hasta grubumuzdan elde ettiğimiz indeksleri karşılaştırdığımızda bifrontal indeksin hasta grubunda daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bifrontal indeksin serebral atrofiyi belirlemede kullanıldığı göz önüne alınarak MS in serebral atrofiyle seyreden bir hastalık olduğu yolundaki görüşleri verilerimiz desteklemektedir. Bikaudat indeksin hastalık süresi ilede korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Yine bikaudat indeks için öyle bir korelasyon bulamadık.

Bazı çalışmalarda CT ve MR'daki ventrikül genişlemesi ile nörofizyolojik testler arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (11). Daha önce yapılmış bir çalışmada 18 aylık izlemde

EDSS de bozulma olan hastalarda olmayanlara kıyasla atrofi oranı daha sıktır (12). Hastalarımızdan elde ettiğimiz indeks değerlerini fonksiyonel durum değerlendirme verileri ve kognitif değerlendirme için kullandığımız MMS ile korele ettiğimizde atrofi indeksleri ile EDSS ve mini mental state arasında korelasyon tespit edemedik. Bu sonucun ortaya çıkmasında çalışma grubumuzu oluşturan hastaların çoğunluğunun fonksiyonel durumlarının ileri derece bozuk seviyeye ulaşmış olmasının rol oynayabileceği düşünülebilir.

Stephen M Rao ve ark.ları CT çalışmalarında %20-57 serebral atrofik değişimler göstermişler. 47 hastad yaptıkları çalışmada kesin MS kriterlerini almışlar, 32 kadın ve 15 erkek örnek alınmıştır. Ortalama Kurtzke EDSS skorları 6.5 olarak tespit edilmiştir. Lineer CT ölçümleri ile entellektüel ve hafıza disfonksiyonu arasında ilişki bulunurken, kognitif fonksiyon ölçümleri ve ventriküler genişlik EDSS skoru ile ölçülen hastalık disabilitesi ile herhangi bir korelasyon göstermemiştir (11). Hasta grubumuzda EDSS skoru ile hastalık süresi pozitif korelasyon göstermekteydi.

Dieteman ve ark. çalışmalarında 15-66 arasında değişen 110 hastada corpus callosum atrofisini incelemişler, beyaz cevher anormallikleriyle corpus callosum atrofisi

arasında hiçbir bağlantı bulunamamış. Corpus callosum atrofisi olmayan hastaların %50 sinde ve ciddi atrofili hastaların %50 sinde beyaz cevher anormallikleri bulunmuştur (13). Ulrich Hagelat ve ark. 20-71 yaş arasındaki 75 hastada (35 erkek, 40 erkek) kranial tomografilerini 1983-1985 yılları arasında incelemişler, kontrol grubuna 100 hasta almışlar. Atrofi indeksi hastalığın durasyonu, klinik bulguları ve hastalığın progresyonunu (kurtzke indeksi/hastalık durasyonu) ve psikolojik testlerini incelemişler. Sonuçta Multiple Sklerozlu hastalarda belirgin prematur serebral atrofi bulan çalışmacılar kadınlarda erkeklere göre daha az serebral atrofi tespit etmişlerdir ve bunu erkeklerdeki alkol alımının daha fazla olmasına bağlamışlardır (14). Yan faktörler bizim hastalarımızda dikkati çekmiyordu. Lesley ve Montaglia 1978 deki çalışmalarında 95 Multiple Sklerozlu hasta almışlar bunları klinik kesin, erken muhtemel, veya latent, şüpheli ve progresif olarak ayırmış çalışmada 45 kesin MS, 25 erken muhtemel veya latent 23 şüpheli, 2 progresif hastalar olarak gruplandırılmıştı. Kranial Tomografilerinde kesin MS'lilerde %62, erken muhtemel MS'lilerde %28, şüphelilerde %26, progresiflerde %100 atrofi mevcuttu (10).

Massimo ve ark. MS hastalarında beyin atrofisinin sık bir bulgu olduğunu ve ortalama beyin ve diğer yapıların volumlerinin MS grubunda belirgin azalmış olduğunu göstermişlerdir. Fakat bu azalmaya rağmen serebral volem azalmalarıyla disabilite arasında ilişki bulamamışlardır. MS hastalarında beyin volumunun azalmış gösterilmesi MS'te patolojik sürece bağlı olarak bir sonuçtur, dokunun kontraksiyon ve reorganizasyonu ile destrüksiyonun doğrudur. Fakat alkol alımı, anoreksia, kortikosteroid uygulama, akut hidrasyon, yaşlanma faktörlerine de bakılmalıdır. Multiple skleroz grubunda serebral volemle disabilite arasında orta derece korelasyon bulunmuşlardır. Multiple Skleroz hastalarında hemisferik atrophy %40, beyin sapı atrofisi %20, serebellar atrofi %7 bulunmuştur (15). Loseff ve ark. serebral volemle disabilite arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır

fakat göstermişlerdir ki serebral atrofi geliştirme oranı hastalarda 18 ay izlemeyle EDSS oranı yükseldikçe belirginleşir (16).

Gross ve grubunun çalışmasında beyin atrofisinin hastalığın erken döneminde belirgin olduğu gösterilmiştir (17).

Reuven Sandyk in çalışmasında hastaların %43.7 sinde serebral atrofi bulunmuştur. %90 hastada lateral ve 3. ventrikulün genişlemesi kalan %8.4 de sadece kortikal atrofi mevcuttur (18). Steven ve ark. Çalışmalarında 42 kesin MS li hastanın 20 sinde belirgin fonksiyonel disabilite ile birlikte entellektüel bozukluk bulmuşlar ve bunları demanslı hastalar olarak klasifiye etmişlerdir (17). MS'deki demans %2 den %96 a değişen oranlarda bildirilmiştir. MS te en sık hafızayla ilgili bozukluklar görülür (5).

SONUÇ

Multiple Sklerozlu hastalarda serebral atrofisinin izlenmesi gereken önemli bulgulardan biri olduğu ve bu amaçla bifrontal ve bikaudal indeks ölçümlerinin kolay bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Patty DW, Poser CM: Clinical Symptoms and Signs of Multiple Sclerosis, Thime & Straton, London, 1984, s. 27-29
2. Shintaku M, Hirano A, Llena JF: Increased diameter of demyelinated axons in chronic multiple sclerosis of spinal cord. Neuropathol Appl Neurobiol, 14: 505,1988
3. Eng LF, Muche L: Molecular profile of reactive astrocytes, Neuroscience 54,15,1993
4. Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS) Neurology ;33:1444-1452,1983
5. Young C, Saunders J, Ponsford JR: Mental change as early feature of Multiple Sclerosis; J Neurol Neurosurg Psychiatry; 39:1008-1013,1976
6. Francis J. Y. Hahn M.D., Kwan RIM Ph D: Frontal ventricular dimensions on normal computed tomography Am J Rontgenol, Mar, 126 (3) 593-6,1976
7. CM. Poser, D Patty, LS Scheinberg et al: New diagnostic criteria for multiple sclerosis. Ann Neurol. 13: 227-2312, 1983
8. D Barnes, Pg Munro, B D Youl, W I Mc Donald;

- The Long standing MS lesion; Brain 114,1271-1280;1991
9. Mathews P M, Pioro E, Nasayn S et al; Assesment of lesion pathology in Multiple Sclerosis using quantative MRI morphometry and magnetic resonance spectroscopy; Brain , 114,1287-1288,1996
 10. N C Fox,R Jenkins,M Leary, L Stevenson, NA Loseff, WR Crum; Progressive cerebral atrophy in Multiple Sclerosis ;Neurology ,Feb; 807-812,2000
 11. Rao S M, Glatt S, Hammeke TA;Chronic Progressive Multiple Sclerosis Relation ship between cerebral ventricular size and neuropsychological impairment; Arch. Neurol ;42;678-682,1985
 12. Loseff NA, Wang L, Lai HM et al ;progressive cerebral atrophy in Multiple Sclerosis A Serial MRI Study; Brain ;119, 2009-2019,1996
 13. J L Dieteman ,C Biegelmann, L Rumbach, M Vogue,T Tajahmady; Multiple sclerosis and corpus callosum atrophy;Relationship of MRI findings to clinical data; Neuroradiology ; 30;478-480,1988
 14. Ulrich Hageleit, Christian heinrich Will, Dietaman Seidel ;Automated measurements of cerebral atrophy in Multiple Sclerosis; Neurosurg-Rev 10 ;137-140,1987
 15. Massimo Filippi, Giovanna Mastronardo, Maria Rocca,Clodoaldo Pareira;Quantative volumetric analysis of brain magnetic resonance imaging from patients with Multiple Sclerosis; Journal of neurological sciences;158; 148-153,1988
 16. Loseff NA, Wang L, Lai HM,Yoo DS, Ganore Cain ML;Progresif Cerebral Atrophy in Multiple Sclerosis, A Serial MRI study; Brain , 2009-2019,1996
 17. Gross KR, Tombery TA,Kokk AA, Kaasik AE; The prognosis of multiple sclerosis, computed tomographic comparisons ;Zh. Neuropatol Psikiatr ImSS, 2-593; 3,1993
 18. Reuven Sandyk; The relationship of pineal calcification to cerebral atrophy on CT scan in Multiple Sclerosis ;Intern J Neuroscience ;76;71-79,1994