

# Relapsing-Remitting Multipl Sklerozda İnterferon Beta-1b Sağaltımı: Klinik ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Sonuçları

Uzm. Dr. Serkan Özakbaş

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Egemen İdman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Handan Çakmakçı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İlhami Kovanlıkaya

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

İletişim:

Dr. Serkan Özakbaş

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Nöroloji Anabilim Dalı,

İnciraltı, İZMİR

Tel: 0 232 2595959- 5439

Faks: 0 232 2777721

e.posta: serkanozakbas@hotmail.com

\*Otuzbeşinci Ulusal Nöroloji Kongresinde Poster Bildiri Olarak Sunulmuştur.



## **Relapsing-Remitting Multipl Sklerozda İnterferon Beta-1b Sağaltımı: Klinik ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Sonuçları**

**ÖZET** Multipl skleroz (MS), sıklıkla genç erişkinlik döneminde başlayan, patolojik olarak, santral sinir sisteminde (SSS) multipl beyaz cevher enflamasyonu, demiyelinizasyonu ve glial skarlanma alanları ile karakterize kronik bir hastalıktır. Multipl sklerozun otoimmün bir hastalık olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar vardır. Bu immün atakta hedefin, miyelin ya da miyelini yapmakta olan oligodendrositler olduğu düşünülmektedir. Miyelinin enflamatuvar hasarı, sinir iletimini, dolayısıyla işlevlerini bozarak hastalığın semptomlarını ortaya çıkarmaktadır. Kimi klinik çalışmalarda interferon beta-1b'nin atak sıklığını azalttığı özüllülük gelişiminde yavaşlamaya neden olduğu ve manyetik rezonans görüntülemeyle saptanan aktivite ve lezyon artışı üzerine olumlu etkide bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, kısa hastalık süresine sahip, son iki yılda 2 ya da daha çok atak geçirmiş, düşük EDSS puanına sahip 17

relapsing-remitting MS olgusuna (2 erkek ve 15 kadın) 9 ay boyunca 8 milyon ünite, gūnaşırı, subkutan interferon beta-1b verildi. Olgular, sağaltım öncesi ve sağaltımın 2, 4, 6 ve 9. aylarında klinik ve MRG ile değeriendirildi. Klinik değeriendirme EDSS temelinde yapıldı. Olguların ortalama yaşları 32.29±5.45 yıl, ortalama hastalık süresi 2.44±0.61 yıl, ortalama EDSS puanı 2.20±0.41, son iki yılda ortalama atak sıklığı 2.06±0.90, lezyonların sayısı ve sıklığına dayalı ortalama MRG puanı 45.76±29.09 idi. EDSS puanı sağaltımın dördüncü (p=0.0277), altıncı (p=0.0015) ve dokuzuncu aylarında (0.0015) anlamlı oranda azaldı. MRG puanları, sağaltımın dördüncü (p=0.0409), altıncı (p=0.0019) ve dokuzuncu aylarında (p=0.0007) anlamlı oranda düştü. Sağaltım boyunca ciddi bir yan etki gözlenmedi. Bu bulgular, interferon beta-1b'nin MS'de özüllülük ve MRG lezyonlarında azalmaya yol açan etkin bir sağaltım aracı olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Multipl Skleroz, Manyetik Rezonans Görüntüleme, İnterferon Beta-1b, EDSS

## **Interferon Beta-1b in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Clinical and Magnetic Resonance Imaging Results**

**ABSTRACT** Multiple Sclerosis (MS) is a chronic disease characterized with glial scarring, demyelination and multiple white matter inflammation in central nervous system. There are strong evidence that MS is a autoimmune disease. In this immun attack, it is suggested that target is myelin or oligodendrocyte. The inflammatory damage of myelin leads to appear the symptoms disturbing the nerve conduction. In some clinical studies, it has been reported that interferon beta-1b reduces the attack rate, slow down the disability and reduces the activity and number of lesions in magnetic resonance imaging (MRI). In this study, 8 million unit interferon beta-1b was given to 17 (2 male and 15 female) relapsing-remitting MS patients who have at least 2 attacks

in the last two years, short duration of disease, low Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores, for 9 months subcutaneously. Clinical evaluation and MRI studies were performed before the treatment and in the 2nd, 4th, 6th and 9th months during the therapy. Clinical evaluation was performed on the base of EDSS. The mean age of the cases was 32.2±95.45 years, mean disease duration was 2.44±0.61 years, mean EDSS score at onset was 2.20±0.41, mean attack rate in the last two years 2.06±0.90, mean MRI score (on the base of number of lesions) at onset was 45.76±29.09. EDSS score decreased significantly in 4th (p=0.0277), 6th (p=0.0015) and 9th months. MRI scores decreased in the 4th (p=0409), 6th (p=0.0019) and 9th (p=0007). Severe side effects are not seen during the treatment. It is suggested that interferon beta-1b has an effect on disability and decrease the MRI detected lesions in MS.

**Key Words:** Multiple Sclerosis, Magnetic Resonance Imaging, Interferon Beta-1b, EDSS



## GİRİŞ ve AMAÇ:

Multipl skleroz (MS), sıklıkla genç erişkinlik döneminde başlayan, patolojik olarak, santral sinir sisteminde (SSS) multipl beyaz cevher enflamasyonu, demiyelinizasyonu ve glial skarlanma alanları ile karakterize kronik bir hastalıktır. Klinik gidiş, iyicil, semptomsuz hastalıktan, hızlı ilerleyici, özürüllüğe neden olan hastalığa kadar geniş bir yelpazede yer alır. Çoğu hastada relapsing-remitting (RR) gidiş söz konusudur. Başlangıçta relapslarda düzelme tam olurken, giderek her ataktan geriye özürüllüğe eklenmiş bir bulgu kalır.

Multipl sklerozun otoimmün bir hastalık olduğu ve bu immün atakta hedefin, miyelin ya da miyelini yapmakta olan oligodendrositler olduğu düşünülmektedir. Miyelinin enflamatuvar hasarı, sinir iletimini, dolayısıyla işlevlerini bozarak hastalığın semptomlarını ortaya çıkarmaktadır.<sup>21,34</sup>

Hastalığın immunolojik temeline ilişkin kanıtların artması ve immunolojik düzeneklerin ortaya konulması, şimdiye dek bir ölçüde ampirik olarak kullanılmakta olan sağaltım yöntemlerinin etki düzenegini anlamada ve yeni sağaltım yöntemlerinin ortaya çıkmasında yol gösterici olmuştur. Bu yeni sağaltım ajanlarından biri olan interferon-beta, MS'de atak sıklığının azaltılması, progresyonun durdurulması ve belki de klinik regresyonun sağlanmasında umut veren yöntem olarak son yıllarda gündeme gelmiştir. İnterferon beta'nın interferon beta-1b ve interferon beta-1a olmak üzere iki alt grubu vardır. Bu iki grup arasında tek ayırım, interferon beta-1a'nın daha fazla glikozillenmiş olmasıdır. Ancak glikozillenmedeki bu fazlalığın etki düzenegi ve etkinlik üzerine ne gibi bir katkı yaptığı bilinmemektedir. Çalışmalar, bu iki ilacın etki düzenekleri, etkinlikleri ve güvenirliliklerinin hemen hemen aynı olduğunu göstermektedir.<sup>13,14,16,24</sup>

Multipl skleroz tanısında oldukça önemli bir yöntem olan manyetik rezonans görüntülemenin (MRG), hastalığın doğal gidişinin izleminde ve yeni sağaltım yöntemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesindeki yararları, son yıllarda ortaya konulmuştur. Kesin MS tanılı hastaların % 95'ten fazlasında, MRG'de anormallik

saptanır. T2 ağırlıklı serilerde, beyaz cevherde, multipl lokalizasyonda, hastalığın patolojik bulgularıyla örtüşen homojen hiperintens lezyonlar en sık saptanan MRG bulgularıdır. Daha seyrek olarak, ring şeklinde ya da kistik lezyonlar görülür. Yeni lezyonların çevresinde intensitesi daha düşük bir halo görülebilir ki bu ödeme karşılık gelir. Akut enflamatuvar lezyonun erken dönem özelliklerinden biri olan kan-beyin bariyeri bozulması, gadolinium tutulumuyla gösterilebilir. Günümüzde geliştirilen sağaltım yöntemlerinin etkinliğinin araştırılmasında MRG çalışmaları önemli yer tutmaktadır. İlgili, daha çok MS'de aktif lezyonların sayısındaki değişimde, yani atağın MRG'deki karşılığında yoğunlaşmıştır. MRG'deki lezyon yüküne ilişkin çalışmalar ikinci planda kalmaktadır.<sup>13,14,16,21,24</sup>

Bu çalışmada amaç;

1. İnterferon beta-1b sağaltımının, relapsing-remitting gidişli, sık ataklı MS hastalarında atak sıklığı, klinik gidiş, özürüllük gibi klinik bulgular üzerine etkisinin saptanması,
2. Manyetik rezonans görüntüleme lezyon yükü ve gadolinium tutan lezyon sayısındaki değişimler ile interferon beta-1b sağaltımının hastalık aktivitesi üzerine etkisinin belirlenmesi,
3. Multipl skleroz sağaltımında yeni ufuklar açan ve önümüzdeki yıllarda kullanımının yaygınlaşması beklenen interferon-beta grubundan interferon beta-1b kullanımı sırasında görülebilecek yan etkilerin ortaya konulmasıdır.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

### Olgular:

Çalışmaya, 2 erkek, 15 kadın, Poser ve arkadaşlarının ölçütlerine göre klinik ve laboratuvar destekli kesin RR gidişli MS olgusu alınmıştır. Olguların tümü kısa hastalık süresine sahip olup son iki yılda 2 ve daha fazla atak geçirmiş olgulardır. Tüm olgular 40 yaşın altındadır (18-39 yaş). Olgulara ilişkin demografik



özellikler Tablo-1'de, çalışmaya alınma ölçütleri Tablo-2'de sunulmuştur.

Hasta sayısı	17
Cinsiyet	2 erkek, 15 kadın
Ortalama yaş	32.29±5.45 y (18-39)
Ortalama hastalık süresi	2.44±0.61 y (1.5-3.5)
Ortalama EDSS puanı	2.06±0.90 (0.0-4.0)
Ortalama atak sayısı	2.20±0.41
Hastalık gidişi	Relapsing-remitting

18- 40 yaşları arasında olmak
Son 2 yılda 2 ya da daha fazla atak geçirmiş olmak
EDSS puanının 0.0-5.0 arasında olması
Son 3 ayda atak geçirmemiş olmak
Son 3 ayda kortikosteroid ya da immunosüpresif kullanmamış olmak
HbsAg ve HIV (-) olmak
Ek sistemik hastalığının olmaması
Ruhsal bir hastalığının olmaması

Çalışmaya başlamadan önce proje ayrıntılarıyla hastalara sunulmuş, sonuçların sağlıklı değerlendirilebilmesi için sıkı bir hasta-hekim ilişkisi gerektiği bildirilerek rıza formu alındıktan sonra çalışma başlatılmıştır.

Olgulara 9 ay boyunca 8 milyon ünite, günaşırı, subkutan interferon beta-1b (Betafe-ron) verildi. Sağaltım öncesi ve sağaltımın 2, 4, 6 ve 9. aylarında klinik ve MRG değerlendirme-leri yapıldı. Ayrıca 15 olgunun klinik izlemi 2 yıla tamamlanarak atak sayısı sağaltım öncesi iki yıla karşılaştırıldı ve EDSS'deki değişimler daha uzun süre izlendi ve değerlendirildi. Tüm olgulara, izlem boyunca iki ayda bir biyokimyasal (iyonlar, karaciğer işlev testleri, böbrek işlev testleri), hormonal (tiroid işlev testleri) hematolojik ve serolojik değerlendirme yapıldı. Yine olguların tamamı, çalışmaya alınmadan önce, özellikle kardiyak ve romatolojik yönden değerlendirildi ve ek bir sistemik hastalıklarının olmadığı saptandıktan sonra çalışmaya alındı. Olgulara sağaltım öncesi ve sağaltım dönemi boyunca uygulanan testler Tablo-3'te gösterilmiştir.

Bu çalışmada plasebo kullanan bir grup oluşturulmamış, her olgudaki klinik ve MRG

değişiklikleri sağaltım öncesi temel alınarak kendi içinde değerlendirilmiştir.

Klinik değerlendirme EDSS (Expanded Disability Status Scale) ile yapıldı.<sup>18</sup>

Aylar	-1	0	2	4	6	9	//	24
Demografik veriler	+							
Hastalık öyküsü	+							
Sistemik bakı	+	+	+	+	+	+		+
Nörolojik bakı + EDSS	+	+	+	+	+	+		+
Biyokimyasal testler	+	+	+	+	+	+		+
Hematolojik testler	+	+	+	+	+	+		+
Tiroid işlev testleri	+	+	+	+	+	+		+
Serolojik testler	+	+	+	+	+	+		+
MRG	+	+	+	+	+	+		

### Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Olgulara, MRG, Siemens magnetom, 1 Tesla 42SP, süper kondüktif sistemde yapıldı. T2 ağırlıklı sagittal ve aksiyel kesitler ve IV paramanyetik kontrast madde sonrası T1 ağırlıklı sagittal ve aksiyel kesitler alındı. T2 ağırlıklı görüntülerde, TR (Yineleme zamanı / number of repetition): 2200 msn, TE (Eko zamanı / number of echo): 20-80 msn, NEX (Eksitasyon sayısı / time of excitation): 1, FA (Flip açısı): 90°, Kesit kalınlığı: 5 mm, FOV (görüntü alanı / field of view): 230 mm, Matriks: 224x256 parametreleri kullanıldı.

T2 ağırlıklı görüntülerden sonra 1 mmol/kg IV paramanyetik kontrast madde (Gadolinium-DTPA: Gd-DTPA) verilerek T1 ağırlıklı görüntüler elde edildi. T1 ağırlıklı görüntülerde kullanılan parametreler; TR: 550, TE: 14, FA: 90°, Kesit kalınlığı: 5 mm, FOV: 230 mm, NEX: 2, Matriks: 256x256 idi.

Manyetik rezonans görüntülemeledeki lezyonlar, büyüklüklerine ve yerlerine göre, bir asistan ve bir uzman olmak üzere iki nörolog ve bir nöroradyolog tarafından sınıflandırıldı. Lezyonlara, 5 mm'den küçük olanlar,<sup>1</sup> 5-10 mm arası olanlar<sup>2</sup> ve 10 mm'den büyük olanlar<sup>3</sup> olmak üzere puan verildi. MRG'deki lezyonların puanları tek tek bulunup bu puanlar toplandı. Böylece her bir olgu için MRG puanı elde edildi. Sağaltım öncesi ve sağaltımın 2, 4, 6 ve 9. aylarında MRG puanındaki değişimler değerlendirildi. T2 ağırlıklı görüntülerde sayılan lezyonlar büyüklüklerine göre gruplandı.

Yan etkiler WHO ölçütlerine göre değerlendirildi.

#### İstatistik:

İstatistiksel analiz Wilcoxon testi ile yapıldı.

#### BULGULAR

Olguların sağaltım öncesi ve sağaltımın 2, 4, 6 ve 9. aylarındaki EDSS puanları Tablo-4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** Olguların sağaltım öncesi ve sağaltımın 2, 4, 6 ve 9. aylarındaki EDSS puanları

Olgular	Sağaltım öncesi	2. ay	4. ay	6. ay	9. ay
1	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5
2	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5
3	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0
4	2.0	1.5	1.5	1.0	1.0
5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
7	2.0	2.0	1.5	2.0	2.0
8	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0
9	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0
10	4.0	4.0	4.0	3.5	3.5
11	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0
12	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5
13	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0
14	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
16	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5
17	2.5	2.0	2.0	1.5	1.5
Ortalama	2.06±0.90	1.97±0.89	1.85±0.88	1.53±0.94	1.53±0.94

Tablodaki verilerin istatistiksel analizinde; sağaltım öncesi ile sağaltımın ikinci ayı arasında anlamlı bir ayırım izlenmemektedir ( $p=0.1088$ ). Ancak sağaltım öncesi EDSS puanlarının sonraki aylarla karşılaştırılmasında; EDSS puanı ortalamalarının 2. ayda azalmakla birlikte bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı, 4. ( $p=0.0277$ ), 6. ( $p=0.0015$ ) ve 9. aylarda ( $p=0.0015$ ) ise istatistiksel olarak anlamlı biçimde düştüğü görülmektedir. En belirgin azalma 6. ayda gerçekleşmiştir. Altıncı ay ile 9. ay arasında ise herhangi bir değişik gözlenmemiştir.

İki yıl boyunca izlenebilen 15 olgunun EDSS puanları Tablo-5'te verilmiştir. Tablo-4'teki sonuçlara eklenebilecek en önemli bulgu, 24 ayın sonunda olguların EDSS puanlarının ortalamasındaki düşmenin devam etmekte olmasıdır. Gerçekten de 2 yıl boyunca klinik izlemi süren bu olgulardaki EDSS puan ortalamasındaki azalma, sağaltım öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.0010$ ). Dokuzuncu ayla 24. ay karşılaştırıldığında da EDSS puanlarında belli bir düşmeden söz edilebilmekle birlikte, bu, anlamlı düzeye ulaşmamaktadır ( $p=0.1088$ ).

**Tablo 5.** 15 olgunun sağaltım öncesi ve sağaltımın 2, 4, 6, 9 ve 24. aylarındaki EDSS puanları

Olgular	Sağaltım Öncesi	2. ay	4. ay	6. ay	9. ay	24. ay
1	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5	1.5
2	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5	1.5
3	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0
4	2.0	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0
5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0
6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
7	2.0	2.0	1.5	2.0	2.0	1.5
8	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0
9	1.5	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0
10	4.0	4.0	4.0	3.5	3.5	3.5
11	2.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
12	2.0	2.0	2.0	1.5	1.5	1.5
13	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0
14	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.0
Ortalama	2.06±0.90	1.97±0.89	1.85±0.88	1.53±0.94	1.53±0.94	1.39±0.96

İki yıl izlenen olguların atak sayısındaki değişme Tablo-6'da gösterilmiştir. Bu 15 olguda, 2 yılda toplam atak sayısı 33'ten 10'a gerilemiştir ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.015$ ). Atak sayısında azalma % 69 düzeyindedir. Sözü edilen 10 atak, 15 olgunun 7'sinde görülmüştür. Diğer 8 olguda sağaltım boyunca hiç atak izlenmemiştir. Ataklardan 8'i sağaltımın 2. yılında gözlenmiş olup, atak izlenen 7 olgunun 3'ü atakların % 60'ına sahiptir.

Olguların, sağaltım öncesi ve sağaltımın 2, 4, 6 ve 9. aylarındaki MRG puanları Tablo-7'de verilmiştir. Olguların, sağaltım öncesi ortalama 45.76±29.09 olan MRG puanları, 2. ayda 44.94±28.88'e inmiş, ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.1282$ ). MRG puanlarındaki azalma daha sonraki kont-



rollerde devam etmiş, dördüncü ayda  $44.12 \pm 28.71$ 'e ( $p=0.0409$ ), 6. ayda  $43.06 \pm 28.17$ 'ye ( $p=0.0019$ ) ve 9. ayda  $42.29 \pm 28.52$ 'ye ( $p=0.0007$ ) düşmüştür.

**Tablo 6.** Olguların sağaltım öncesi ve sağaltımın 24. ayındaki atak sayıları

Olgular	Atak Sayısı ( Son 2 yılda)	
	Sağaltım öncesi	Sağaltımın 24. Ayı
1	2	0
2	2	0
3	2	0
4	2	1
5	2	0
6	3	2
7	2	1
8	2	0
9	2	2
10	2	1
11	3	2
12	2	0
13	3	1
14	2	0
15	2	0
Ortalama	$2.20 \pm 0.41$	$0.67 \pm 0.82$

**Tablo 7.** Olguların sağaltım öncesi ve sağaltımın 2, 4, 6 ve 9. aylarındaki MRG puanları

Olgular	Sağaltım				
	Öncesi	2. ay	4. ay	6. ay	9. ay
1	91	90	91	90	90
2	24	21	23	23	23
3	8	9	10	9	8
4	48	47	49	47	46
5	17	18	15	14	13
6	20	14	13	12	11
7	29	29	29	29	29
8	43	43	37	38	37
9	93	88	83	80	80
10	95	95	95	93	93
11	84	84	83	80	81
12	40	40	39	36	35
13	46	46	46	44	42
14	16	16	16	15	15
15	48	48	47	48	46
16	56	56	56	56	54
17	20	20	18	18	16
Ortalama	$45.76 \pm 29.09$	$44.94 \pm 28.88$	$44.12 \pm 28.71$	$43.06 \pm 28.17$	$42.29 \pm 28.52$
Toplam	778	764	750	732	719

Biri 4. ayda, diğeri 6. ayda ve üçüncüsü 9. ayda olmak üzere toplam 3 olguda kontrast tutan lezyon saptanmış, ancak istatistiksel analiz için sayı yetersiz olduğundan değerlendirilmeye alınmamıştır.

Interferon beta-1b sağaltımının olgu grubunda saptanan yan etkileri Tablo-8'de özetlenmiştir.

**Tablo 8.** Olgularda İnterferon beta-1b sağaltımına bağlı yan etkiler

Yan Etki	Olgu Sayısı	%
Grip benzeri durum	8	47.0
Enjeksiyon yerinde kızarıklık	9	52.9
Enjeksiyon yerinde ciddi kızarıklık, ödem	1	5.8
İlimli depresyon	1	5.8
Toplam	10	58.8

Gözlenen en önemli yan etki, baş ağrısı, ateş, titreme, miyalji ve artraljiyle ortaya çıkan grip benzeri tablo olup olguların yaklaşık yarısında görülmüştür. Oral, 500-1000 mg parasetamol ile biri dışında tüm olgularda tamamen kontrol altına alınmış, bir olguda ise ateş, baş ağrısı ve titreme önlenememekle birlikte ılımlı miyalji ve artralji her enjeksiyondan sonra görülmeye devam etmiştir. Olguların yaklaşık yarısında gözlenen enjeksiyon yerinde kızarıklık, hiçbir olguda ilacın kesilmesini gerektirecek yoğunluğa erişmemiştir. Bir olguda da ılımlı depresyon bulguları gözlenmiştir. Bulgularda ilerleme olmaması, hasta ve yakınları tarafından tolere edilebilmesi nedeniyle ilacın kesilmesi gereği duyulmamıştır. Sonuç olarak, hiçbir olguda, sağaltımın kesilmesini gerektirecek düzeyde yan etki görülmemiştir.

## TARTIŞMA

Multipl skleroz gibi kronik bir hastalıkta yeni sağaltım yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmedeki güçlük açıktır. Bu yüzyılın başlarına kadar kullanılan yöntemler "nasılsınız?" ya da "Bugün daha iyi misiniz?" demekten daha ileriye gitmemiştir. İlk kez Codman hastalarla ilgili geniş bilgilendirme ve daha nesnel değerlendirme yöntemlerinin gereğine işaret etmiş, ancak gerek tıp çevresi gerekse toplumsal çevreden gerekli ilgiyi görememiştir.<sup>25</sup> Sonuçların değerlendirilmesi için standart, kolay uygulanabilir, güvenilir ve geçerli yöntemlerin kulla-



nılması konusundaki çabalar 1980'li yıllara dek gecikmiştir. Günümüzdeki gelişmeler doğrultusunda, MS'de ilaç çalışmalarının değerlendirilmesi, geleneksel olarak klinik ve MRG ile yapılmaktadır. Bu çalışmada da bu çizgi korunmuştur.

Multipl sklerozda hastalığın ilerleyiş sürecini etkileyecek ilaç çalışmaları son 20 yılda büyük bir ivme kazanmış, 1981'de Jacobs ve arkadaşları tarafından başlatılan interferon çalışmalarının ilk önemli sonuçları 1993'ten itibaren yayımlanmaya başlanmıştır. Farklı biyolojik etkinliğe sahip iki interferon beta (IFN-b1a, IFN-b1b) preparatının kullanıma girmesinin hemen ardından ilk pilot çalışmaları 1980'de başlayan glatiramer asetat (Kopolimer-1) birçok ülkede interferonlarla hemen aynı endikasyonlarla kullanıma sunulmuştur.<sup>15</sup> Ayrıca myastenia gravis ve Guillain-Barré gibi sıvısal immün aracılı nörolojik hastalıklarda etkinliği kanıtlanmış intravenöz immunoglobulinler; gerek antisitokin özellikleri ve gerekse deneysel çalışmalarda remiyelinizasyonu tetiklemeleri nedeniyle destek gören yeni bir sağaltım seçeneği olarak karşımıza çıkmıştır.<sup>19</sup>

İnterferon-beta1b, MS sağaltımında umut olmuş ilk ilaçtır. The IFNB Study Group'un, 1988 yılında Kuzey Amerika'da başlatılan ve ilk sonuçları 1993'te,<sup>24</sup> genel sonuçları da 1995'te<sup>32</sup> yayımlanan çalışması IFN-b1b ile ilgili yapılmış en kapsamlı çalışmadır. Genç, RR gidişli, kısa hastalık süreli, son iki yılda 2 ya da daha çok atak geçiren ve EDSS puanı 0-5.5 arasında değişen hastalar üzerinde yapılmış bu çalışmada, IFN-b1b (Betaferon), 1.6 milyon ünite (düşük doz grubu) ve 8 milyon ünite (yüksek doz grubu) olmak üzere iki ayrı dozda, günaşırı, subkutan verilmiş ve her iki grup plasebo ile karşılaştırılmıştır. En iyi sonuçlar yüksek doz grubunda alınmıştır. Atak sıklığı bu grupta % 34 oranında azalmış ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Özür-lülük puanlarının değerlendirilmesinde ise 5 yılın sonunda plasebo grubu ile bir ayrım belirlenmemiştir. Sağaltımın etkilerini sınırlandıran en önemli etken 3 yılın sonunda olguların % 40'ında ortaya çıkan nötralizan antikorlardır. Nötralizan antikor saptanan olgularda,

atak sıklığı plasebo grubuyla aynı düzeye gelmiştir.<sup>27</sup> Bir başka IFN-beta olan IFN-b1a'nın iki ayrı formu ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.<sup>14,33</sup>

Bizim çalışmamızda, IFN-b1b (Betaferon), kabul gören optimum dozda, 8 milyon ünite, günaşırı, subkutan uygulanmıştır. Elde edilen bulgular, 2 yıllık uygulamaya ait sonuçları içermektedir. Etik olmadığı düşüncesiyle plasebo grubu oluşturulmamış, olguların sağaltım boyunca, EDSS ile belirlenen klinik durumları, sağaltıma başlamadan önceki klinik durumları ile karşılaştırılmıştır. Dördüncü aydan itibaren, EDSS puanlarında anlamlı düşme saptanmış; bu düşme, 24. aya kadar azalarak devam etmiştir. Elde edilen bu bulgu, IFNB Study Group'un, 1995'te yayımlanan çalışmasındaki, EDSS yönünden anlamlı ayrımın bulunmadığı şeklindeki sonucuyla çelişmektedir. Atak sayısında azalma ise ortak bir bulgu gibi görünmektedir. Bizim çalışmamızda, atak sayısında % 69 değerinde elde edilen azalma ile IFNB Study Group'un çalışmasında elde edilen % 34 değeri arasındaki ayrım, olasılıkla, çalışmalar arasındaki süre ayrımına bağlı olabilir. Gerçekten de bizim çalışmamızdaki 2 yıllık süre, sağaltımın etkinliğini sınırlayan nötralizan antikor oluşumu için yeterli olmayabilir. Bunun doğal sonucu olarak ilerleyen yıllarda hastalardaki atak sayısında artış beklenebilir. Nötralizan antikorların değerlendirilmediği bu çalışmada, son görüşü destekleyecek biçimde atak sıklığındaki artış çalışmanın ikinci yılında yoğunlaşmıştır. Yine, atakların yarıdan fazlasının (% 60) 3 olguda ortaya çıkması, nötralizan antikor gelişmiş olabileceğini destekler niteliktedir.

Manyetik rezonans görüntüleme, MS'de yeni sağaltım yöntemlerinin değerlendirilmesinde kullanılan en değerli yöntemdir. Sağaltım etkinliğinin monitörize edilmesinde beyinde aktif lezyonların aylık görüntülemelerde sayılması ve diğeri total beyin lezyon yükünün ölçülmesi gibi iki ana yöntem kullanılmaktadır.<sup>8</sup> Bu gelecekte kabul görecektir altın standart sağaltımla olası yeni sağaltım yöntemlerinin karşılaştırılmasında önemlidir. T1 ağırlıklı görüntülerde, gadolinium tutan lezyonlarla ölçülen

hastalık aktivitesi, klinik relaps sayısından 10 kat fazladır.<sup>5</sup> Kısa dönem aktivitesinin (T1'de gadolinium tutan lezyonlar ve T2'de yeni, büyüyen ya da kalıcı lezyonlar) ölçülmesinde MRG'nin duyarlılığı, faz II klinik çalışmalarda kullanılmıştır ve ilaç etkisinin gösterilmesinde gerekli görülmüştür.<sup>22</sup> Silver, gadolinium dozunun 3 kat artırılması ve uzamış (40-60 dakika) manyetizasyon transfer görüntülemenin kullanılmasıyla duyarlılığın dramatik olarak arttığını ve kontrast tutan lezyon görme olasılığının ikiye katlandığını bildirmiştir.<sup>28</sup> Son zamanlarda, Simon, gadoliniumlu MRG çalışmalarının, IFN-b1a'nın etkinliğinin değerlendirmesinde etkili olduğunu saptamıştır.<sup>29</sup> Bu MRG aktivitesi, yalnızca RR gidişli olgularda değil, aynı zamanda, çok yakın zamanda Tubridy'nin gösterdiği gibi, sekonder progresif olgularda da yüksek bulunmaktadır.<sup>35</sup> Hatta bu olgularda, artmış MRG aktivitesinin ortaya çıkması için, gidişe relapsların eklenmesi gerekmemektedir.<sup>35</sup> Histolojik olarak gadolinium tutulumu, akut lezyonda, kan-beyin bariyeri permeabilitesinin, yoğun hücresele infiltrasyona bağlı olarak artması sonucu ortaya çıkar.<sup>23</sup> Belki de interferonların gadolinium tutulumunda azalma yapıcı etkisi, makrofaj aktivasyonu ve beyaz cevhere infiltrasyonunu önlemelerinden kaynaklanmaktadır.<sup>5</sup> Ancak, gadolinium tutulumunun inaktif, demiyelinize ve remiyelinize lezyonlarda görülmesi bu görüşe uymamaktadır.<sup>3</sup> Bu gibi lezyonlarda, orta derecede kan-beyin bariyeri yıkımından söz edilebilir.<sup>5</sup> Aktif lezyonların sayısı ve genişliğiyle relapsın ortaya çıkması arasında güçlü bir ilişki vardır.<sup>30</sup> Yine T2 ağırlıklı görüntülerde yeni oluşan ve kontrast tutan lezyonların varlığı, RR ve sekonder progresif (SP) MS'de birçok immunolojik markerle korele bulunmuştur.<sup>11,20,26</sup>

Özürlülükte artış temel alındığında, T2 ağırlıklı görüntülerde lezyon yükündeki artış, daha nesnel ve duyarlıdır.<sup>8</sup> T2 lezyon yükünde yıllık ortalama artış % 10 dolayındadır. Ancak, T2'deki lezyon yükü, aydan aya dalgalanma göstermektedir.<sup>31</sup> Bu dalgalanma, olasılıkla yeni lezyonların artıp azalmasına bağlıdır. Lezyon yükünün ölçülmesinde altın standart bir teknik olmamasına karşın, lezyonun görünüm-

münün de önemli olduğu bilinmektedir. Filippi, 10 MS'li hastada, değişik kesit kalınlıklarında (15, 10, 8, 5 ve 3 mm) kesit kalınlığı azaldıkça lezyon alanının arttığını göstermiştir.<sup>7</sup> Küçük kesit kalınlıklarında, hem daha küçük lezyonların görülmesi olanaklı olmuş hem de daha büyük lezyonların sınırları daha iyi ortaya konulmuştur.

Lezyonların değerlendirilmesinde, son zamanlarda geliştirilen teknikler kimi yönlerden daha etkin bulunmuştur. Filippi ve arkadaşları, hızlı FLAIR sekanslarının, özellikle kortikal ve subkortikal lezyonlardaki rezolüsyonun daha iyi olmasına bağlı olarak, konvansiyonel tekniklere göre % 18 daha fazla lezyon alanı belirlediğini göstermişlerdir.<sup>10</sup> Ayrıca, nonkonvansiyonel tekniklerle gösterilebilen lezyonların, konvansiyonel MRG'de görülemeyebileceği de bilinmektedir. Barbosa ve arkadaşları, relaksasyon zamanını haritalama yöntemini kullanarak, normal gibi görünen beyaz cevherde bile küçük anormal alanların varlığını göstermişlerdir.<sup>2</sup>

Konvansiyonel MRG'de lezyon yükü değişiklikleri, klinik kesin MS ve MS'yi düşündürülen klinik izole sendromu olup 5 yıl içinde özürlülüğü artan olgularda klinik ile uyumludur.<sup>6</sup> Ancak son zamanlarda yapılan kimi çalışmalar, bu görüşe aykırı sonuçları içermektedir.<sup>9,17,32,36</sup> Khoury, 18 MS olgusunu, sık beyin MRG ve yakın klinik değerlendirmeyle izledikleri 1 yıl süreli çalışmalarında, yeni lezyon sayısındaki artışla özürlülük artışı arasında yüksek ilişki bulamamıştır.<sup>17</sup> Benzer biçimde Filippi, 2-3 yıl izledikleri 281 olguda yeni ve büyüyen lezyon sayısı ile özürlülük artışı arasında anlamlı bir birliktelik gösterememiştir.<sup>9</sup>

Özürlülükle MRG ölçümleri arasında ilişki, MS'nin destrüktif patolojisine ışık tutar. Van Walderween, 19 MS olgusunun 2 yıllık izleminde, özürlülükle ilişkili en önemli MRG parametresinin T1 ağırlıklı görüntülerdeki hipointens lezyon yükü olduğunu bulmuştur.<sup>36</sup>

Genel sonuçları 1995'te yayımlanan IFN-b1b çalışmasında, katılan 52 hastanın yıllık MRG incelemeleri, çift-kör olarak değerlendirilmiştir. Sekiz milyon ünite ilaç alan grupta, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında MRG ak-



tivitesi yaklaşık % 80 azalmış. T2 ağırlıklı görüntülerde değerlendirilen lezyon yükü 2 yılın sonunda anlamlı oranda azalmıştır. Haftada bir uygulanan IFN-b1a çalışmasında olguların başlangıç MRG'leri 1 ve 2. yılın sonundaki incelemeleri ile karşılaştırılmış ve gadolinium tutan lezyon sayı ve hacimleri ilaç grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştu.<sup>14</sup> T2 ağırlıklı görüntülerdeki lezyon hacimlerinde ise anlamlı ayırım bulunmamıştır. Subkutan uygulanan ve sonuçları 1998'de yayımlanan IFN-b1a çalışmasında, aktif lezyon sayısı 6 milyon ünite ilaç alan grupta % 67, 12 milyon ünite alan grupta ise % 78 azalmıştır.<sup>33</sup> Yeni ve genişleyen lezyonlar plasebo grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda azalmıştır.

Bizim çalışmamızda da, MRG, IFN-b1b'nin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli ve nesnel bir yöntem olarak kullanılmıştır. Bu çalışmada toplam 85 MRG bir asistan ve bir uzman nörolog ile bir nöroradyolog tarafından değerlendirilmiştir. Lezyonların, T2 ağırlıklı görüntülerdeki alanları 5 mm'den küçük, 5-10 mm arası ve 10 mm'den büyük olmak üzere sınıflanmış ve tüm olgularda izlemin yapıldığı 9 ay boyunca, 2 ayda bir bu lezyonlar sayılmıştır. Kullanılan bu özgün yöntemde olgular her kontrolde elde ettikleri MRG puanlarıyla kendi içinde değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, IFN-b1b sağaltımının özellikle 4. aydan itibaren MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde lezyonlarda belirgin azalmayı göstermektedir. Çalışma boyunca MRG'lerdeki lezyonların sınıflandırılması sırasında, büyüyen ve küçülen lezyonların ayrı ayrı değerlendirilmesi, varsa lezyonlardaki aşırı genişleme ve küçülmelerin not edilmesi ve 10 mm'nin üzerindeki lezyonların arasında çok fazla büyüklük ayrımlarının olmaması, elde edilen sonuçların güvenilirliğine katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. Gerçekten de izlem sırasında büyüyen ve küçülen lezyonların çoğu buldukları gruptan bir diğerine geçmiştir.

Lezyonların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemde, kesit kalınlığı 5 mm'dir ve olasılıkla, 3 mm olması durumunda ortaya konulabilecek küçük lezyonların saptanamaması sonucunu doğurmuştur. Çalışmanın planlandığı

dönemde MS'de rutin kesit kalınlığı olan 5 mm bizim çalışmamızda da uygulanmıştır. Ayrıca olguların kendi içinde değerlendirilmesi, bu dezavantajı hafifletiyor olsa gerektir. Gelecekte benzer çalışmaların planlanması sırasında daha ince kesit kalınlıklarının kullanılmasının gereği açıktır.

Gadolinium enjeksiyonundan sonra elde edilen T1 ağırlıklı kesitlerle yapılan aktivasyon değerlendirilmesinde anlamlı sayıda kontrast tutan lezyon gözlenmemiştir. Bu durum, olgu sayısının yetersizliğine bağlı olabileceği gibi, kullanılan, 1 mmol/kg'lık gadolinium dozunun yetersizliğine de bağlı olabilir. Nitekim günümüzde, çalışmalarda önerilen doz, bizim kullandığımız dozun 3 katıdır. Yine planlama aşamasında rutin kullanım dozu olan 1mmol/kg bizim çalışmamızda kullanılmıştır.

Çalışmanın bir başka amacı da IFN-b1b'nin yan etkilerini, dolayısıyla kullanım güvenliğini araştırmaktır. IFN-b1b sağaltımına bağlı yan etkilerden lökopeni ve karaciğer enzim anormallikleri, sıklıkla, sağaltımın ilk 3 ayında görülür. Ancak, seyrek olarak ilacın kesilmesini gerektirecek düzeye ulaşır. Olguların %1-3'ünde, enjeksiyon yeri reaksiyonu görülür. Bu reaksiyonlar nekroza kadar ilerleyebilir. IFNB Study Group'un çalışmasında olguların % 11'inde depresyon izlenmiştir. Depresyon, süsü girişimlerine kadar ilerleyebilmektedir. Dolayısıyla, depresyon, IFN-b1b kullanımı için görece kontrendikasyon oluşturmaktadır. En belirgin ve sık gözlenen yan etki ise, grip benzeri sendromdur ve ateş, titreme, miyalji ve artralji ile kendini gösterir. Genellikle enjeksiyondan saatler sonra görülür ve 1 güne kadar uzayabilir. Olguların yarısından fazlası, özellikle zayıf olanlar, sağaltımın başlangıcında bu durumla karşılaşır; ancak prevalans giderek azalır. Sağaltım öncesi uygulanacak parasetamol ya da non-steroid antienflamatuvarlar büyük oranda koruyucudur.<sup>13</sup>

Bizim çalışmamızda da grip benzeri sendrom, olguların yaklaşık yarısında izlenmiştir. Bu yan etki parasetamolle kontrol altına alınmış ve hiçbir olguda sağaltımı bırakma nedeni olmamıştır. Yine lokal yan etkiler olguların yarısında izlenmiş, ancak ciddi bir düzeye ulaş-



mamıştır. Bir olguda, ılımlı depresyonun görülmesi IFN-b1b ile affektif bozukluklar arasındaki ilişkiye işaret etmekle birlikte, bizim çalışmamızda sağaltımı bırakma nedeni olacak düzeyde bulunmamıştır. Tüm olgulara yakın biyokimyasal ve hormonal izlem yapılmış, ancak hiçbir patolojik bulgu elde edilmemiştir.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda ulaşılan birincil sonuç, IFN-b1b'nin klinik tablo üzerine etkisinin EDSS ile değerlendirilmesi sonucu ilacın özürüllükte anlamlı azalmaya yol açtığına gösterilmiştir. Bir diğer önemli sonuç, ilacın aynı zamanda MRG'de lezyon sayısında azalma yapmış olmasıdır. Hem MRG'deki lezyonlarda, hem de özürüllükte azalmanın aynı olgu grubunda, aynı dönemde gerçekleşmesi, MRG ile özürüllük arasında bağıntı olduğu biçiminde değerlendirilmiştir. Bu sonuç, MS'nin doğal gidişinde, MRG lezyonlarıyla özürüllük artışı arasında kurulmaya çalışılmakta olan bağıntıya katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. IFN-b1b'nin, MS'de atak sıklığını azalttığına ilişkin yaygın bilgi, bu çalışma ile desteklenmiştir. Ayrıca yan etki profili değerlendirildiğinde IFN-b1b'nin güvenli bir ilaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmanın, görece küçük bir olgu grubunda yapılması, özellikle MRG'deki lezyon sayısındaki değişimlerin ve EDSS ile belirlenen özürüllükteki azalmanın daha geniş olgu gruplarında gösterilmesini gerekli kılmaktadır. Yine yeni bir ilaç olarak IFN-b1b'nin yan etki profilinin sağlıklı değerlendirilmesi de çok sayıda olguda kullanılmasıyla olanaklı olacaktır. Ayrıca, etkinlikleri ve yan etkileri ayrı ayrı araştırılan IFN-b1b, IFN-b1a ve glatiramer asetatin karşılaştırmalı çalışmalarının yapılması, MS'de, atakları önlemede 'altın standart' sağaltımın belirlenmesi için gerekli gibi görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Acarin N, Rio J, Fernandez AL et al. Different anti ganglioside antibody pattern between relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*-1996;93:99-103.
2. Barbosa S, Blumhardt LD, Roberts N et al. Magnetic resonance relaxation time mapping in multiple sclerosis: normal appearing white matter and the 'invisible' lesion load. *Magn Reson Imaging*-1994;12:33-42.

3. Bruck W, Bitsch A, Kolenda H et al. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol*-1997;42:783-793.
4. Chalou MP, Sindic CJM, Laattera EC. Serum and CSF levels of soluble interleukin-2 receptors in MS and other neurologic disease: a reappraisal. *ACTA Neurol Scand*-1993;87:77-82.
5. Clanet M, Berry I. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*-1998;11:299-303.
6. Filippi M, Horsfield MA, Morissey SP et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of MS. *Neurology*-1994;44:535-641.
7. Filippi M, Horsfield MA, Tofts PS et al. Resolution dependent estimates of lesion volumes in magnetic resonance imaging studies of the brain in multiple sclerosis. *Ann Neurol*-1995;38:749-754.
8. Filippi M, Miller DH. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis and monitoring of the treatment of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*-1996;9:178-186.
9. Filippi M, Paty DW, Kappos L et al. Correlation between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow study. *Neurology*-1995;45:255-260.
10. Filippi M, Yousry T, Horsfield MA et al. Quantitative assessment of MRI lesion load in multiple sclerosis: a comparison of conventional spin-echo with fast-fluid attenuated inversion recovery. *Brain*-1996.
11. Hartung H-P, Reiners K, Archelos JJ et al. Circulating adhesion molecules and tumor necrosis factor receptor in multiple sclerosis: correlation with magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*-1995;38:186-193.
12. Hillert J, Grønning m, Nyland H et al. An immunogenetic heterogeneity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*-1992;55:887-890.
13. IFNB Multiple Sclerosis Study Group and University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of randomized controlled trial. *Neurology*-1995;45:1277.
14. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intra muscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*-1996;39:285-294.
15. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer I reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blinded, placebo-controlled trial. *Neurology*-1995;45:1268.
16. Kim SU. Antigen expression by glial cells in culture. *J Neuroimmunol*-1985;8:255.

17. Khoury SJ, Guttmann CRG, Orav EJ et al. Longitudinal MRI in multiple sclerosis: correlation between disability and lesion burden. *Neurology*-1994;44:2120-2124.
18. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*-1983;33:1444-1452.
19. Lisak RP. Intravenous immunoglobulins in multiple sclerosis. *Neurology*-1998;51(suppl 5):S25-S29.
20. Martino G, Filippi M, Martinelli V et al. Clinical and radiological correlates of a novel T lymphocyte gamma-interferon-activated Ca<sup>2+</sup> influx in patients relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*-1996;46:1416-1421.
21. Mathews VW, Comston A, Allen IV et al. MCA Alpine's Multiple Sclerosis. Churchill-Livingstone Edinburg- 1991.
22. Miller DH, Albert PS, Barkhof F et al. Guidelines for the use of MR techniques in monitoring the treatment of MS. *Ann Neurol*-1996;39:6-16.
23. Morrisey SP, Stodal H, Zetll U et al. In vivo MRI and its histological correlates in acute adoptive transfer experimental allergic encephalomyelitis. Quantification of inflammation and oedema. *Brain*-1996;119:239-248.
24. Paty DW, Li DKB, the UBC MS/MRI Study Group, the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1B is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Neurology*-1993;43:662.
25. Reiser SJ. The era of the patient. *J Am Med ASS*-1993;269(8):1012-1017.
26. Rieckmann P, Albrecht M, Kitze B et al. Tumor necrosis factor-alpha messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. *Ann Neurol*-1995;37:82-88.
27. Rolak LA, Harati Y. Neuroimmunology for the Clinicians. Butterworth-Heinemann Boston-1995.
28. Silver NC, Good CD, Barker GJ et al. Sensitivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis. Effects of gadolinium dose, magnetization transfer contrast and delayed imaging. *Brain*-1997;120:1749-1761.
29. Simon JH, Jacobs LD, Cammpion M et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol*-1998;43:79-8
30. Smith ME, Stone LA, Albert PS et al. Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentetate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging lesions. *Ann Neurol*-1993;33:480-499.
31. Stone LA, Albert PS, Smith ME et al. Changes in the amount of diseased white matter over time in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*-1995;45:1808-1814.
32. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomised controlled trial. *Neurology*-1995;45:1277-1285.
33. The PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta 1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*-1998;352:1498-1504.
34. Thompson AJ, Polman J, Hohlfeld R. Multiple Sclerosis: Clinical Challenges and Controversies. Martin Dunitz Ltd, London-1997.
35. Tubridy N, Coles AJ, Molyneux P et al. Secondary progressive multiple sclerosis: the relationship between short-term MRI activity and clinical features. *Brain*-1998;121:225-231.
36. van Walderveen MAA, Barkhof F, Hommes OR et al. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesion on short TR/short TE (T1-weighted) spin echo images. *Neurology*-1995;45:1684-1690.