

## MULTİPL SKLEROZUN ETYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ The etiology and the epidemiology of multiple sclerosis

Meral MİRZA<sup>1</sup>

**Özet:** *Multipl Skleroz (MS) Santral Sinir Sistemi (SSS)'nin etyolojisi çok iyi aydınlatılmayan otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Kadınlarda daha sık görülmektedir. En sık görüldüğü ülkelerde (Kanada, kuzey Amerika, kuzey Avrupa)'ki prevalansı 30-80/100,000'dir. Genetik ve çevresel (enfeksiyon, coğrafik ve sosyo-kültürel farklılıklar, beslenme alışkanlıkları vs.) faktörler MS etyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu derlemede MS epidemiyolojisi ve etyolojisinde payı olduğu düşünülen faktörler tartışılmıştır.*

**Anahtar Kelimeler:** *Epidemiyoloji; Multipl skleroz*

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sistemi (SSS)'nin demiyelinize bir hastalıktır. Etiyolojisi çok iyi aydınlatılmamış da genetik ve çevresel faktörlerle kısmen ilişkili, otoimmün kökenli bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. MS'de SSS beyaz maddesindeki sinir lifleri miyelininde multipl alanlarda inflamasyon, demiyelinizasyon ve gliyal skar (skleroz) gelişmekte ve buna bağlı olarak ilgili sistemlerde nörolojik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır (1-3).

MS'nin insidans ve prevalansı düşüktür, hatta nadir görülen hastalıklar arasında bile sayılabilir, buna rağmen çeşitli araştırma alanlarında hala en yoğun biçimde araştırılan önemli hastalıkların neredeyse başında gelmektedir.

Genç insanlarda, en verimli oldukları dönemde görülmesi, önemli özürüllüklere ve işgücü kaybına yol açması, yaşam kalitesini etkilemesi ve tedavi

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Nöroloji. Prof.Dr.<sup>1</sup>*

*Geliş tarihi: 25 Mayıs 2001*

**Abstract:** *Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory disease of the central nervous system (CNS) of unknown cause. MS is more common among women than men. The disease has a prevalence of 30-80 per 100,000 in Canada, northern Europe and the northern United States. Epidemiological studies implicate an interplay between genetic and environmental factors in the aetiology of MS. Situations or events with biological plausibility such as childhood or adolescent infectious diseases, exposure to geographic and sociocultural factors, nutritional habits and other factors may play a role in the aetipathogenesis of MS. In this review the epidemiology of MS is discussed.*

**Key Words:** *Epidemiology, Multiple Sclerosis*

giderlerinin yüksek olması bu hastalığın bireysel olduğu kadar toplumsal boyutta da tartışılmasına neden olmakta, az bilinen bir hastalık olması da gizemini artırmaktadır. Bu derlemede MS'nin epidemiyoloji ve etyolojisi, güncel bilgiler doğrultusunda tartışılacaktır.

### İNSİDANS

MS semptomları hastaların 2/3'ünde 20-40 yaş arasında başlar (3). Semptomların 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra görülmesi oldukça nadirdir (1,3,4). Kadınlarda görülme olasılığı erkeklerinkinin hemen hemen iki katıdır. Onaltı yaşından önce görülme insidansı % 1.2-6'dır (5). Çocuklarda başlangıç yaşı 10-13 yaşdır, fakat daha erken yaşlarda da görülebilir (6-8). Çocukluk çağında görülen MS yine kızlarda daha sıktır (% 75.2).

MS, coğrafik varyasyon gösteren bir hastalıktır. Dünyanın her yöresinde eşit sıklıkta görülmez. MS için yüksek riskli bölgeler; kuzey ve orta Avrupa, Amerika'nın kuzeyi, Kanada, Avustralya'nın güneyi, Yeni Zelanda ve İsrail'dir. Bu bölgelerdeki

prevalans 30/100.000'den fazladır. En yüksek prevalans 250/100.000 ile Orkney adalarındadır (10).

Orta derecedeki riskli bölgeler; Avrupa'nın güneyi, güney Amerika, Avustralya'nın kuzeyi, güney Akdeniz bölgesi ve Güney Afrika (beyazlar) dır. Bu ülkelerdeki prevalans 5-29/100.000'dir.

Düşük riskli bölgeler ise; Afrika ve Asya'nın geri kalan kısımları ve Meksika'dır. Prevalans 5/100.000'den daha düşüktür (11).

Epidemiyolojik çalışmalardan da görüldüğü gibi MS sıklıkla kuzey Avrupa ülkeleri, kuzey Amerika ve Kanada'da görülmektedir.

Ülkemizde MS epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar henüz sürdürülmektedir, fakat komşu ülkelerdeki prevalansa uyan değerlerin elde edileceği tahmin edilmektedir (30-40/100.000) (12).

### MS VE GÖÇ ÇALIŞMALARI

MS'de göç toplulukları üzerinde oldukça fazla epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. MS prevalansının yüksek olduğu ülkelere riskin düşük olduğu bölgelere göç edenlerde eğer göç yaşı 15'in altında ise prevalans göç edilen ülkeye uymaktadır. Onbeş yaşından sonraki göçlerde ise prevalans terk edilen ülkeninki ile uyum göstermektedir.

Şu halde bu bilgiler ışığında MS etyolojisinde genetik ve bir takım çevresel etmenlerin rol aldığını söyleyebiliriz.

### MS etyolojisinde sorumlu tutulan çevresel faktörler nelerdir?

Viral, bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme alışkanlığı, kuyu suyu kullanımı, evcil hayvan besleme, travma, kaza veya ameliyat, aşular, gebelik, kimyasal ajanlar, metaller, organik çözücüler, iklim koşulları gibi bazı parametrelerin etyolojideki rolleri üzerinde oldukça geniş araştırmalar yapılmıştır (17). Bu faktörlerle MS

gelişme olasılığını inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmektedir. Bazı çalışmalarda pozitif korelasyon bulunurken, bazılarında herhangi bir ilişkiye rastlanmamaktadır.

### ENFEKSİYON

MS, uzun yıllar bazı enfeksiyöz ajanların tetiklediği bir hastalık olarak düşünülmüştür, fakat hastalardan şimdiye kadar her hangi bir spesifik virüs izole edilememiştir(18-19).

MS'lilerde kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, herpes simpleks, parainfluenza, Epstein-Barr gibi bazı virüslere karşı antikor düzeyleri kontrollerden daha yüksek bulunmuşsa da bunun nedeninin hastaların immün-genetik yapılarındaki özellikten ötürü olacağı kanısına varılmıştır.

Epidemiyolojik çalışmalar, kızamık, kabakulak, suçiçeği gibi çocukluk dönemi viral enfeksiyonlarını erişkin dönemde geçirenlerde MS ortaya çıkma olasılığının, bu enfeksiyonlarla çocukluk döneminde karşılaşanlardan daha fazla olduğunu göstermektedir (19).

Enfeksiyöz ajanların MS başlangıcı ve relapslardaki payını objektif olarak saptayabilmek pek kolay değildir. Çünkü bu konu ile ilgili araştırmaların çoğu retrospektif bilgilere dayanmaktadır. Çalışmalar her hangi bir enfektif hastalıktan sonra MS başlama oranını % 10 olarak göstermektedir (20).

### DİYET

Hayvansal yağ ve et tüketimi ile MS gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlara rastlanmaktadır (21,22).

Son yıllarda Lauer ve arkadaşlarının (23,24) yaptığı çalışmalarda MS prevalansının yüksek olduğu bölgelerde özellikle çocukluk döneminde hayvansal yağ, et, tütsülenmiş ve nitrat içeren et ürünlerinin tüketilmesinin ileride MS gelişimi açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir.

Bitkisel yağ ve balık yağlarının koruyucu özelliklerinin olup olmadığı konusunda çelişkili görüşler vardır. Bununla birlikte özellikle balık yağında bol olarak bulunan Omega-6 yağ asidinin relaps ciddiyetini azalttığı, diyetle Omega-3 yağ asidinin eklenmesinin bu olumlu etkiyi daha da artırdığı gösterilmiştir (24). Hububatlar, gluten içeren besin maddeleri, kalsiyum, selenyum, A,D ve E vitaminleri ile ilgili çalışmalar halen sürdürülmektedir (21).

### **İKLİM KOŞULLARI**

Ekolojik, coğrafik araştırmalar bazı ilginç sonuçlar ortaya çıkarmıştır.

Soğuk ve nemli iklim ortamı, radyasyon, kimyasal ve endüstriyel atıklar MS için risk oluşturmaktadır. Soğuk iklim koşullarının direkt olarak immün sisteme etkisi olduğu gibi, sık sık üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açması nedeniyle indirekt yoldan da olumsuz etkileri bulunmaktadır. Ayrıca kışın güneş ışınlarının az olması, D vitamini düzeyleri ile biyolojik saati de olumsuz yönde etkilemekte ve immün sistem üzerindeki indirekt etkide bunlar da pay sahibi olabilmektedir (24,25).

Endüstride kullanılan aromatik bileşikler, reçine ve organik çözücüler, immün sistem tarafından tanınan bazı endojen proteinleri değiştirerek immün cevap stimülasyonuna yol açabilirler. Devamlı bir şekilde organik çözücülere maruz kalma durumunda kan-beyin bariyeri bozulmakta, beyin enfeksiyona ve zararlı bazı ajanlara karşı duyarlı hale gelmekte ve MS açığa çıkışı kolaylaşmaktadır (26).

Şimdiye kadar yapılan analitik çalışmalar bu parametrelerle MS gelişimi arasında genellikle pozitif ilişki göstermektedir, fakat çalışmalar arasında yöntemsel farklılıkların olması sağlıklı bir karşılaştırmanın objektifliğini de etkilemektedir (27).

### **SOSYO-KÜLTÜREL DÜZEY**

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar MS'nin sosyo-kültürel düzeyi daha yüksek kişilerde görüldüğünü

destekler niteliktedir (28,29). Bununla birlikte sosyo-kültürel düzeyi yüksek olanlarda tüm parametreleri değerlendirmenin daha kolay olacağı gerçeğini de unutmamak gerekir (30).

İsrail'de yapılan bir çalışma, MS hastalarının sosyo-kültürel düzeyinin çocukluk döneminde de kontrol gruba göre daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır (31). Düşük sosyo-ekonomik ve hijyenik koşullara sahip insanlarda birtakım enfeksiyonlarla daha küçük yaşlarda karşılaşmakta ve bağışıklık kazanılmaktadır. MS'nin bilinen çocukluk enfeksiyonlarının daha geç dönemde geçirilmesine karşı gelişen bir immün cevap sonucu ortaya çıkan bir hastalık olduğunu savunan teori, bu çalışmalarla geçerlilik kazanmış görünmektedir (32).

Modernleşme ve batılılaşma sonucu sosyo-kültürel düzeyde değişikliklerin olmasının doğurduğu sonuçlar izole topluluklardaki insidans çalışmaları ile önem kazanmaktadır. Bunlardan bir tanesi de Sardunya örneğidir. Sardunya, İtalya'nın geri kalan kısmı ve diğer Avrupa ülkelerine göre MS prevalansının yüksek olduğu bir adadır (59/100.000). Son 30 yılda MS insidansı giderek artış göstermektedir. Sardunyalılar etnik olarak homojen bir topluluktur ve genetik yapıları diğer Avrupa ülkelerinden tamamen farklıdır. İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra adanın coğrafik izolasyon özelliği kaybolmuş ve Sardunyalılar bazı yeni çevresel faktörlerle karşılaşmaya başlamışlardır. Bunlara yaşantı ve beslenme şeklindeki değişikliği, endüstrileşmeyi, hijyenik farklılıkları, aşılama kampanyalarını ve çocukluk enfeksiyonlarının daha geç döneme kaymasını dahil edebiliriz. MS insidansındaki artışta bu faktörlerin oldukça önemli bir payı olduğu anlaşılmaktadır (18). MS etyolojisini sadece çevresel faktörlerle açıklamaya çalışmak eksik ve hatalıdır. Zira bir o kadar da genetik etkiden söz etmek gerekir.

### **MESLEK**

MS'nin herhangi sıradan bir mesleğe göre yönetici ve teknik elemanlarda daha sık görüldüğüne ilişkin görüşler bugüne kadar geçerlilik kazanmamıştır.

Hastalığın bu grupta daha sık görülmesinin nedeni sosyo-ekonomik düzey farklılığından kaynaklanabilir.

MS'li hastalarla ilgilenen hemşirelerde ve kuaförlerde MS'nin daha sık görüldüğü bildirilmiş, hatta bu bulguya dayanarak MS'nin bulaşıcı bir hastalık olup olmadığı tartışılmış, fakat çalışmalarda böyle bir ipucuna rastlanamamıştır (33,34).

### EVCİL HAYVAN BESLEME

Evcil hayvan besleme ve MS ilişkisi özellikle 1970'li yıllarda araştırma konusu olmuştur. Canine distemper virüs-CDV ile MS arasında ilişki kurulmaya çalışılmış, fakat daha sonra yapılan çalışmalar böyle bir hipotezi desteklememiştir. Bununla birlikte çocukluğunda evinde köpek beslemiş MS'lilerin köpeklerinde CDV'a bağlı ansefalit geçirme oranı kontrollara göre daha yüksek oranda bulunmuştur (22,35).

### AŞILAR

MS etyolojisinde aşılardan rolü 1960'lı yıllardan beri araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda difteri, kuduz, çocuk felci, kızamıkçık ve grip aşılı ile MS gelişimi arasında ilişki kurulmuş, fakat immünizasyonun hangi mekanizma ile hastalığı tetiklediği konusu açıklığa kavuşturulamamıştır (36,38).

Bazı çalışmalarda ise iki olay arasında herhangi bir ilişkiye rastlanamamıştır (39-41). Klasik bilgi olarak aşılardan postvaksinasyon ansefalitine yol açabilir ve genetik olarak yatkın kişilerde MS açığa çıkmasını kolaylaştırabilir (42,43). Son yıllarda Hepatit B aşısı ile MS arasında ilişki kurulmuş, hatta bir çalışmada rekombinant Hepatit B aşısına bağlı olarak SSS demiyelinizasyonu gelişen vakalar bildirilmiştir (44). Bununla birlikte epidemiyolojik çalışmalar aşılanma sonrası gelişen demiyelinize hastalıkla normalde beklenen MS insidansı arasında herhangi bir farklılık olmadığını göstermektedir (45).

### EPİDEMİ

İkinci Dünya Savaşı'ndan beri iki MS epidemisi yaşanmıştır. İlki ve en dramatik olanı Faroe adalarındadır.

Faroe adaları Kuzey Atlantik Okyanusu'nda yer alan 18 majör volkanik adadan oluşur. Faroe halkının çoğunluğu İskandinav kökenlidir. İkinci Dünya Savaşı'ndan önce bu adada hiçbir MS hastasına rastlanmazken, 1950 yılında prevalans 41, 1961'de 64, 1977'de 34'tür. Araştırmacılar savaş yıllarında adanın 8000 İngiliz işgal kuvveti ile istila edilerek buradaki insanlara MS'nin taşınmasını sorumlu neden olarak göstermektedir (11,17,46). İkinci epidemisi İzlanda adasındadır. İzlanda da İkinci Dünya Savaşı sırasında sadece İngiliz birlikleri tarafından değil, ABD ve Kanada tarafından da işgal gören bir ülkedir. Burada Faroe adalarındaki epidemiden farklı olan durum İzlanda'da işgalden önce de MS vakalarına rastlanmasıdır, fakat yine de 1923-1944 yılları arasındaki insidans 1.6 iken, 1945-1954 yılları arasında 3.2'ye çıkmıştır (47). Daha sonra Orkney ve Shetland adaları ile Sardunya adasındaki epidemiler gündeme gelmiştir.

Tüm bu epidemilerle ilgili olarak sebebe yönelik pek çok araştırma yapılmış, fakat ne bir enfeksiyöz ajan, ne de bir çevresel etken izole edilebilmiştir. Burada ilginç olan bir diğer nokta, bu epidemilerin o bölgelerde sınırlı kalması, aynı özelliklere sahip başka kişilerde görülmemesidir.

Görüldüğü gibi bunca objektif olaya karşın etyolojisinin net olarak aydınlatılamaması, MS hakkında daha pek çok araştırma yapılması gerektiğinin bir göstergesidir. MS 19. yüzyıldan beri bilinen bir hastalıktır. Dileğimiz 21. yüzyıl bitmeden hastalığın etyopatogenizinin net olarak anlaşılabilmesi ve bunun doğal sonucu olarak da profilaksisinin ve tedavisinin daha objektif kriterlere dayandırılarak yapılabilmesidir.

### MS VE GENETİK

MS etyolojisini sadece çevresel faktörlerle açıklayamayacağımızı artık biliyoruz. Bazı ırklarda

MS'nin daha fazla görülmesi, ikizlerde konkordansın yüksek olması ve MS'lilerin birinci derece yakın akrabalarında MS'nin daha sık görülmesi gibi nedenlerle genetik etkenlerin önemi giderek değer kazanmaktadır.

MS, beyaz ırkta daha fazla görülür. Siyah ırkta nadirdir, Afrikalı zencilerde hemen hemen hiç görülmezken Amerikalı zencilerde beyazlardan az olmak koşuluyla yine de görülür. Eskimolarda, Japonya, Çin ve Kore'de de nadir olarak görülmektedir. Özetle MS, daha çok beyaz ırkta görülür. Asya kökenlilerde ve siyah ırkta risk daha düşüktür (3).

İrsal genetik yatkınlığı belirlemek amacıyla birtakım epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Amerika'nın kuzeyi, Seattle'da MS riski yüksek olmasına rağmen burada yaşayan Japonlar'daki risk, MS riskinin düşük olduğu Japon adalarındaki riskle aynı orandadır.

Yine başka bir çalışmada MS prevalansının yüksek olduğu Amerika'nın kuzeyindeki bazı bölgelerde yaşayan insanların çoğunluğunu MS'nin en sık görüldüğü ülkeler olan İskandinav ülkelerinden göç edenlerin oluşturduğu gösterilmiştir (48).

MS ve genetik ilişkisini inceleyen çalışmalar içerisinde ikiz çalışmalarının ayrı bir önemi bulunmaktadır.

Popülasyon tabanlı pek çok çalışmada monozigot ikizlerde konkordans %26, dizigotiklerde ise %2.4 olarak saptanmıştır (49,53). Fransa çalışma grubunun sonuçları ise bu değerlerden daha düşüktür (Monozigot konkordans %5.9, dizigot konkordans (%2.7) (54). Fransa veri tabanındaki değerlerin düşük olmasının nedeni bu çalışmanın popülasyon tabanlı olmamasından kaynaklanmaktadır, ayrıca çalışma kapsamına alınan 116 ikizin yarısından fazlası tam değerlendirilememiştir.

Konkordans oranlarının mono ve dizigotik ikizlerde farklı olması bu hastalıkta birden fazla genin rolünün olduğunu yani MS'nin poligenik bir

hastalık olduğunu düşündürmektedir (3,55). MS'li hastaların kardeşlerinde risk %2.6 (dizigotik ikizlerdeki ile hemen hemen aynı), ebeveynlerinde %1.8, çocuklarda %1.5'tir (3). MS'lilerin birinci, ikinci ve hatta üçüncü derece akrabalarında da risk bulunmaktadır. Hastaların % 15-20'sinde aile öyküsü vardır (3,56,57). Bizim serimizde ise iki kardeşin MS olduğu sadece bir aile bulunmaktadır.

MS'de genetik yatkınlığı destekleyen bir diğer kanıt da bazı HLA antijenlerinin MS'lilerde kontrol gruba göre daha sık görülmesidir. En önemli ilişki 6. kromozomun kısa kolundaki DR, DQ lokusundadır. HLADR2, DR3, A3, B7, DR15, DQ6, DW2, MS'den sorumlu gen için belirleyicidirler (1,3,58).

MS, farklı popülasyonlarda farklı HLA antijenleriyle ilişki göstermektedir. Kuzey Avrupa'da DR2, A3, B7 bağlantısı gösterilmiştir. Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'da yaşayan kuzey Avrupa kökenli göçmenlerde de yine aynı bağlantı görülmektedir. En kuvvetli ilişki HLADR2 iledir (59). Sardunya'da DR3-DR4 bağlantısı bulunmuştur (60). Türkiye'de çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ülkemizdeki çalışmalarda DR2-DR4 ve DQ2-DR14 ilişkileri saptanmıştır (61,62).

## **MS İLE İLİŞKİLİ OLDUĞU DÜŞÜNÜLEN HASTALIKLAR**

MS, bazı otoimmün hastalıklarla bir arada görülebilir. Bunlar arasında sistemik lupus eritematozus, miyastenia gravis, ankilozan spondilitis, inflamatuvar barsak hastalıkları, skleroderma, diyabetes mellitus, romatoid artrit, otoimmün tiroid hastalıkları (Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı) sayılabilir. Bazı ailelerde otoimmün hastalıklara meyil vardır (63). MS'de otoimmün hastalıklar için relatif risk 1.8, otoimmün tiroid hastalıkları için 3.3'tür (64-66). Bir çalışmada MS'li bir annenin oğlunda juvenil diyabetes mellitus, kızında juvenil romatoid artrit saptanmıştır. Bizim serimizdeki hastalarımızdan MS'li bir annenin de oğlunda Guillain Barre

sendromu mevcuttu. MS'le neoplazmlar arasında da ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Bazı araştırmacılar arada anlamlı bir ilişki bulurken, diğerleri herhangi bir ilişki bulamamışlardır(66-69). Bir çalışmada MS'de neoplazm için relatif riskin 1.4 olduğu belirtilmiştir (70).

Sonuç olarak MS beyaz ırkta, kadınlarda, kuzey Avrupa ülkeleri, kuzey Amerika ve Kanada'da daha sık görülen, etyolojisinde genetik faktörler kadar çevresel etmenlerin de rol oynadığı ilginç hastalıklardan biridir. Halen sürdürülen popülasyon tabanlı geniş epidemiyolojik çalışmalar etyolojiyi aydınlatmaya ışık tutacaktır. Ana bilim dalımızda her ay en az 2-3 yeni MS olgusunun görülmesi, bu hastalığa karşı duyarlılığımızı artırmıştır. Kliniğimizde yürüttüğümüz çalışmaların MS'e küçük de olsa bir katkı sağlayabilmesini umuyor ve diliyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Gilroy J. *Basic Neurology (3rd ed)*. Mc Graw-Hill, New York, St. Louis, San Francisco 2000, pp 199-223.
2. Ferrante P. *The puzzling natural history of multiple sclerosis: a challenge for the research and care*. *J. Neurovirol* 2000; 6 (Suppl 2): 1-3.
3. Sadiq SA, Miller JR. *Demyelinating Diseases*. In: Rowland LP (ed), *Merritt's Textbook of Neurology*. Williams & Wilkins. Baltimore, Philadelphia, Hong Kong 1995, pp 805-829.
4. Paty DW, Noseworthy JH, Ebers GC. *Diagnosis of Multiple Sclerosis*. In: Paty DW, Ebers GC (eds), *Multiple Sclerosis*. FA. Davis Company, Philadelphia 1998, pp 48-134.
5. Eraksoy M. *Multiple sclerosis in children: a review*. In Siva A, Kesselring J, Thompson AJ (eds), *Frontiers in Multiple Sclerosis*. Martin Dunitz, London 1999, pp 67-73.
6. Baidina TV, Shutov AA. *Multiple Sclerosis in children*. *Zh Neuropatol Psikhiatr Im SS Korsakova* 1990; 8: 36-38 (in Russian).
7. Hanefeld F, Bauer HI, Christen HI, Kruse B, Bruhn H, Framh J. *Multiple Sclerosis in childhood: report of 15 cases*. *Brain Develop* 1991; 13: 410-416.
8. Van Lieshout HB, van Engelen BG, Sanders EA, Reiner WO. *Diagnostic multiple sclerosis in childhood*. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 339-343.
9. Duquette P, Murray TJ, Pleines J, et al. *Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 Patients*. *J Pediat* 1987; 111: 359-363.
10. Oksenberg JR, Barcellos LF. *The complex genetic aetiology of multiple sclerosis* *J Neuro Virol* 2000; 6 (Suppl 2): 10-14.
11. Kurtzke JF. *Epidemiology of multiple sclerosis including special reference to developing countries* *Eur J Neurol* 1998; 5 (Suppl): 5-6.
12. Milonas I, Tsunis STL, Logothetis I. *Epidemiology of multiple sclerosis in northern Greece*. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 43-47.
13. Alter M, Leibowitz U, Speer J. *Risk of multiple sclerosis related to age at migration to Israel*. *Arch Neurol* 1996; 15: 234-237.
14. Dean G, Kurtzke JF. *On the risk of multiple sclerosis according to age at migration to South Africa*. *Br Med* 1971; 3: 725-729.
15. Gale CR, Martyn CN. *Migrant studies in multiple sclerosis*. *Prog. Neurobiol* 1995; 47: 425-448.
16. Martyn CN, Gale CR. *The epidemiology of multiple sclerosis*. *Acta Neurol Scand* 1998; 169: 3-7.
17. Ebers GC, Sadovnick AD. *Epidemiology*. In: Paty DW, Ebers GC (eds), *Multiple Sclerosis*. FA Davis Company, Philadelphia 1998, pp 5-28.
18. Compston DAS. *Genetic epidemiology*. In: Compston DAS, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H (eds), *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, London, Edinburgh, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto 1998, 45-142.
19. Casetta I, Granieri E. *Clinical infections and multiple sclerosis: contribution from analytical epidemiology*. *J Neuro Virol* 2000; 6 (Suppl 2): 147-151.
20. Midgard R, Riise T, Nyland H. *Epidemiologic trends multiple sclerosis in More and Romsdal, Norway: A prevalence/incidence study in a stable population*. *Neurology* 1991; 41: 887-892.
21. Granieri E. *Exogenous factors in the aetiology of multiple sclerosis*. *J Neuro Virol* 2000; 6 (Suppl 2); 141-146.

22. Siva A. Multiple Skleroz epidemiyolojisi. *Nörol Bil D* 1994; 11: 207-217.
23. Lauer K. Diet and multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (Suppl 2): 55-61.
24. Lauer K. Ecological features of multiple sclerosis. In: Ebers G (ed), *Environmental Factors in Multiple Sclerosis. 10th MS Forum Modern Management Workshop, Schering AG, Educational Service, Berlin 1999*, pp 1-5.
25. Lauer K. Environmental associations with the risk of multiple sclerosis: the contribution of ecological studies. *Acta Neurol Scand* 1995; 91 (Suppl 161): 77-81.
26. Poser CM. Notes on the pathogenesis of multiple sclerosis. *Clin Neurosci* 1994; 2: 258-265.
27. Landtblom AM. Exposure to organic solvents and multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49 (Suppl 2): 70-74.
28. Granieri E. Socio-cultural aspects of multiple sclerosis. In: Ebers G (ed), *Environmental Factors in Multiple Sclerosis. 10th MS Forum Modern Management Workshop, Schering AG, Educational Service. Berlin 1999*, pp 6-9.
29. Kurtzke JF, Page WF. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans VII. Risk factors. *Neurology* 1997; 48: 204-213.
30. Hammond SR, McLeod JG, Macaskill P, English D. Multiple sclerosis in Australia: Socio-economic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 311-313.
31. Zilber N, Kahana E. Risk factors for multiple sclerosis: A case-control study in Israel. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 395-403.
32. Poskanzer CD, Sheridan JL, Prenney LB, Walker AM. Multiple sclerosis in the Orkney and Shetland Islands. II. The search for an exogenous aetiology. *J Epidemiol Community Health* 1980; 34: 240-252.
33. Weinshenker BG, Rodriguez M. Epidemiology of multiple sclerosis. In: Gorelick PB, Alter M (eds), *Handbook of Neuroepidemiology. Marcel Decker, New York 1995*, pp 533-564.
34. Dean G, Gray R. Do nurses of doctors have an increased risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 899-902.
35. Cook SD, Dowling PC. A possible association between housepets and multiple sclerosis. *Lancet* 1977; 1: 980-982.
36. Ebers G. Natural history of multiple sclerosis. In: Compston DAS, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H (eds), *Mc Alpine's Multiple Sclerosis. Churchill Livingstone, London, Edinburgh, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto 1998*, pp 191-221.
37. Currier RD, Martin EA, Woosley PC. Prior events in multiple sclerosis. *Neurology* 1974; 24: 748-754.
38. Hopkins RS, Indian RW, Pinnow E, Conomy J. Multiple sclerosis in Galion Ohio: prevalence and result of a case control study. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 192-199.
39. Lauer K, Firnhaber W. Descriptive and analytical epidemiological data on multiple sclerosis from a long-term study in Southern Hesse, Germany. In: Lauer K, Firnhaber W (eds), *Multiple Sclerosis in Europe. An epidemiological update. LTV Press, Leuchtturm-Verlag 1994*, pp 147-158.
40. Casetta I, Granieri E, Malaqu S et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 1994; 13: 120-127.
41. Milonas I. Epidemiological data of multiple sclerosis in northern Greece. In: Lauer K, Firnhaber W (eds), *Multiple Sclerosis In Europe. An Epidemiological update. LTV Press Leuchtturm-Verlag 1994*, pp 332-333.
42. Rosati G. Epidemiologia della sclerosi multipla. In: Rosati G, Granieri E (eds), *Manuela Neuroepidemiologia Clinica. La Nuova Italia Scientifica, Roma 1990*, pp 143-182.
43. Fenichel GM. Assessment: Neurologic risk of immunization. *Neurology* 1999; 52: 1546-1552.
44. Grotto I, Mandel Y, Ephros M, Ashkenazi I, Shemer J. Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines-a review. *Vaccine* 1996; 16: 329-334.
45. WHO Expanded Program on Immunization. Lack of evidence that Hipatitis B vaccine causes multiple sclerosis. *Weekly Epidemiological Record* 1997; 72: 149-156.

46. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space-geographic clues to cause. *J. Neuro Virol* 2000; 6 (Suppl 2): 134-140.
47. Kurtzke JF, Gudmundsson KR, Bergmann S. Multiple sclerosis in Iceland: I. Evidence of a postwar epidemic. *Neurology* 1982; 32: 143-150.
48. Page WF, Kurtzke JF, Murphy FM, Normal JR. Epidemiology of multiple sclerosis in US Veterans: Ancestry and the risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1993; 33: 632-639.
49. Bobowick AR, Kurtzke JF, Brody JA, Hrubec Z, Gillespie M. Twin Study of multiple sclerosis: AN epidemiologic inquiry. *Neurology* 1978; 28: 978-987.
50. Ebers GC. Genetic factors in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1983; 1: 645-654.
51. Kinnunen E, Juntunen J, Ketonen L, et al. Genetic susceptibility to multiple sclerosis: A Co-twin study of a nation-wide series. *Arch Neurol* 1988; 45: 1108-1111.
52. Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, Thorpe J, Miller D, Compston DAS. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology* 1994; 44: 11-15.
53. Sadovnick AD, Armstrong H, Rice GPA, et al. A population based twin study of multiple sclerosis in twins: Update. *Ann Neurol* 1993; 34: 1179-1181.
54. French Research Group on Multiple Sclerosis: Multiple sclerosis in 54 twinships Concordance rate is independent of zygosity. *Ann Neurol* 1992; 32: 724-727.
55. Ebers GC, Sadovnick AD. Susceptibility: Genetic in multiple sclerosis. In: Paty DW, Ebers GC (eds), *Multiple Sclerosis*. F.A Davis Company, Philadelphia 1998, pp 29-47.
56. Sadovnick AD, Baird PA. The familial nature of multiple sclerosis: Age corrected empiric recurrence risks of children and siblings of patients. *Neurology* 1988; 38: 990-991.
57. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple Sclerosis: Updated risks for relatives. *AM J Med Genet* 1988; 2: 533-541.
58. Ertekin C. *Nörolojide Fizyopatoloji ve Tedavi*. Bilgehan Matbaası, İzmir 1987 ss 477-504.
59. Allen M, Sandberg-Wolheim M, Sjögren K, Erlich HA, Petterson U, Gyllensten U. Association of susceptibility to multiple sclerosis in Sweden with HLA class II DRB<sub>1</sub> and DQB<sub>1</sub> alleles. *Hum Immunol* 1994; 39: 41-48.
60. Marrosu MG, Murru MR, Costa G, et al. Multiple Sclerosis in Sardinia is associated and in linkage disequilibrium with HLA- DR3 and DR<sub>4</sub> alleles. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 454-457.
61. Saruhan-Direskeneli G, Esin S, Baykan-Kurt B, Örnek İ, Vaughan R, Eraksoy M, HLA-DR and DQ associations with multiple sclerosis in Turkey. *Hum Immunol* 1997; 55: 59-65.
62. Reder A, Karabudak R. Raising issues in multiple sclerosis: Part II. In: Siva A, Kesselring J, Thompson AJ (eds), *Frontiers in Multiple Sclerosis*. Martin Dunitz, London 1999, pp 260-272.
63. Bias WB, Reveille JD, Beaty TH, Meyers DA, Arnett FC. Evidence that autoimmunity in man is a Mendelian dominant trait *Am J Hum. Genet*, 1986; 39: 584-602.
64. Furszyfer J, Kurland LT, Mc Conahey WM, Wolner LB, Elveback LR. Epidemiologic aspects of Hashimoto's thyroiditis and Graves disease in Rochester, Minnesota (1935-1967) with special reference to temporal trends. *Metabolism* 1972; 3: 197-204.
65. Linos A, Worthington JW, O'fallon WM, Kurland LT. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: A study of incidence, prevalence and mortality. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 87-98.
66. Wynn DR, Codd MB, Kurland LT, Rodriguez M. Multiple sclerosis: A population-based investigation of the association with possible autoimmune diseases and diabetes mellitus (abstract). *Neurology* 1987; 37: 272.
67. Sibley WA, Bamford CR, Laguna JF. Anamnestic studies in multiple sclerosis: A relationship between familial multiple sclerosis and neoplasia. *Neurology* 1978; 28: 125-128.
68. Currie S, Urich H. Concurrence of multiple sclerosis and glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 598-605.
69. Reagan TJ, Frieman IS. Multiple cerebral gliomas in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 523-528.
70. Wynn DR, Codd MB, Kurland LT, Rodriguez M. Multiple sclerosis: A population-based investigation of the association with neoplastic