

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPL SKLEROZDA
KOGNİTİF ETKİLENMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Melike DOĞAN

**UZMANLIK TEZİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ**

ISPARTA-2012

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden olan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Serpil Demirci'ye, eğitimime büyük katkıları olan hocalarım sayın Prof. Dr. Süleyman Kutluhan'a, sayın Doç. Dr. Hasan Rifat Koyuncuoğlu'na, sayın Yrd. Doç. Dr. Vedat Ali Yüreklî'ye, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen sevgili anneme ve babama, müstakbel eşime, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, klinik-poliklinik hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Melike DOĞAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Multipl Skleroz.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyoloji	2
2.1.3. Patofizyoloji.....	3
2.1.4. MS’de Lezyonların Histopatolojisi.....	5
2.1.5. Genetik Faktörler	5
2.2. Klinik Alt Tipleri.....	6
2.3. MS Varyantları	7
2.4. Klinik Belirti ve Bulgular	8
2.5. Tanı.....	12
2.5.1. Tanı Kriterleri	12
2.6. MS Tanısında Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	15
2.7. MS’de Kognitif Fonksiyonlar	16
3. GEREÇ-YÖNTEM	22
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	38
ÖZET	46
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

25-AYT	: 25-Adım Yürüme Testi
9HPT	: 9 Delik Testi
APC	: Antijen Sunan Hücre
BOS	: Beyin Omirilik Sıvısı
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
Gd	: Gadolinium
İNO	: İnternükleer Oftalmopleji
İST	: İz Sürme Testi
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MSFC	: Multiple Sclerosis Functional Composite
MSSE	: Mini-Mental Durum Testi
NMO	: Nöromiyelitis Optika
OG	: Oligodentrosit
OKB	: Oligoklonal Bant
PASAT	: Paced Auditory Serial Additional Test
PPMS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
PRMS	: Progresif Relapsing Multipl Skleroz
RRMS	: Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SPMS	: Sekonder Progresif Multip Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyel

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Schumacher kriterleri	12
Tablo 2. Poser kriterlerine göre MS sınıflandırması	13
Tablo 3. Mc Donald tanı kriterleri.....	14
Tablo 4. Multipl sklerozlu hastalar ve sağlıklı gönüllülerin demografik özellikleri.	29
Tablo 5. MS'li hastalarda ve sağlıklı gönüllülerdeki nöropsikolojik test sonuçları..	32
Tablo 6. MS'li hastalarda başlangıç belirtisine göre kognitif testlerdeki başarımlar....	34
Tablo 7. MS'li hastalarda kognitif testlerle MSFC, EDSS, hastalık süresi, tanı süresi ve atak sayısı arasındaki ilişki	36

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) inflamasyon, demyelinizasyon, aksonal kayıp ve gliozis ile karakterize inflamatuvar demiyelinizan bir hastalıdır. Genellikle genç erişkinlerde görülür ve gençlerde özür lülüğe yol açan ve yaşam kalitesini ileri derecede bozan en önemli hastalıklardan birisidir. Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen etiyo lojisi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Hastalığın patogene zinde immün sistemin santral bir rol oynadığına dair bulgular vardır. Santral sinir sisteminde beyin, spinal kord veya optik sinirin herhangi bir yerini etkileyebildiğinden santral sinir sistemi ile ilişkili hemen her belirtiye yol açabilir. Klinik belirtiler hafif veya şiddetli olabilir ve ataklarla ya da ilerleyici seyir gösterebilir.

Kognitif bozukluk MS hastalarının kişisel, mesleki ve sosyal işlevselliğini etkileyerek yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek önemli belirtilerden biridir. Erken dönem MS hastalarında görülen başlıca kognitif bozukluklar dikkat bozuklukları, kısa süreli bellek bozuklukları, anlık bellek bozuklukları, yürütücü işlevlerde kayıp ve bilişsel işlem hızında yavaşlama şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Kognitif bozukluğun erken saptanması, etkili tedavi ve başa çıkma yöntemlerinin uygulanması hastaların işlevselliğine önemli katkıda bulunacaktır.

Bu çalışmada Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS) hastalarında hastalık sürecinde görülen kognitif fonksiyonlardaki etkilenme düzeyi, hastalık şiddeti ve süresi ile kognitif disfonksiyon arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

2.1.1. Epidemiyoloji

a) İnsidans ve Prevalans: Erken dönemde tanı ile ilgili tereddütlerin olması ve ilk belirtilerin ortaya çıkması ile tanı arasındaki sürenin uzun olması nedeniyle insidans tespiti zordur (1).

Ülkemizde MS prevelansı ve insidansı bilinmemektedir, ama klinik gözlemlere göre son yıllarda hasta sayısında artış mevcuttur (2).

b) Irk: Hastalığın görülme sıklığı ırka ve coğrafyaya göre değişkenlik gösterir. MS gelişme riski beyaz ırkta yüksek iken siyah ırk ve Asyalılarda daha düşüktür (3).

c) Yaş: Ortalama başlangıç yaşı 25'dir, pik yaptığı yaşlar ise 23-30 yaşlarıdır (4). Olguların %70'i 20-40 yaşları arasında izlenir; %'den azında başlama yaşı 10 yaş altı veya 60 yaş üzerindedir (2).

d) Cinsiyet: Kadınlarda daha sık görülür, kadın/erkek oranı 1,1-2,8/1 arasında değişmektedir (5).

Başlangıç yaşı geç olan olgularda cinsiyet oranı eşit olarak bilinmektedir (3).

2.1.2. Etiyoloji

MS'nin etiyojisi henüz net olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı ve karmaşık etkileşiminin etiyojiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar birçok farklı immün mekanizmanın demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya yol açabileceğini göstermiştir (6).

Genetik olarak yatkın bir bireyde, bakteriyel ya da viral infeksiyon gibi çevresel etmenlerin MS'nin başlangıcında ya da atakların tetiklenmesinde önemli olduğu kabul edilmektedir. Olasılıkla prepubertal dönemde spesifik veya nonspesifik bir ajanla karşılaşılmasının immün sistemi aktive ettiği kabul edilmektedir. Bu

genetik yatkınlıktan ise 6. kromozomun kısa kolunda yerleşik HLA-DR DQ bölgesine yakın olan genler sorumlu tutulmuştur. Birincil enfeksiyondan yıllar sonra yeni bir enfeksiyon bu otoimmün olayı tetikler ve SSS'ye sınırlı ve spesifik bir otoimmün hastalığın ortaya çıkmasına neden olur. Bir başka görüş ise, SSS'de zaman zaman alevlenmelerle yeni demiyelinizasyonlara yol açan persistan bir viral enfeksiyon ya da T-hücre aktivasyonunun olduğudur (7).

2.1.3. Patofizyoloji

MS'nin patofizyolojisi hasar ve tamir mekanizmalarının bir arada işlediği dinamik bir süreçtir. Üç farklı fazı vardır: İnflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal hasar.

a) İnflamasyon

'Myelin Basic Protein' (MBP), 'Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein' (MOG), 'Myelin-associated Glycoprotein' (MAG), 'Proteolipid Protein' (PLP) başta olmak üzere SSS'nin birçok yapı taşının (S100beta, stres proteinleri) bu immün atağın hedefi olduğu bilinmektedir (7).

Bu miyelin antijenlere spesifik hücreler aktive olurlar ve daha sonra da SSS içerisine girerler. SSS'ye giren CD4 T-hücreler, antijen sunucu hücrelerin (APC) yüzeyinde bulunan self antijenlerle karşılaşınca lokal olarak aktive olurlar ve farklı sitokin profili ve etki mekanizmalarına sahip olan Th1 ve Th2 hücrelerine dönüşürler(8).

Th1 hücreler IL-2, TNF ve INF-gama gibi proinflamatuvar sitokinler üretirler. Bu sitokinler APC'leri aktive edip, Th1 differansiyasyonunu artırır ve Th2 differansiyasyonunu azaltırlar. Buna karşın, Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi antiinflamatuvar sitokinler üretirler. Bu sitokinler humoral immunitiyi düzenleyip lokal inflamasyonu azaltırlar, Th2 differansiyasyonunu artırır ve Th1 differansiyasyonunu da azaltırlar. MS'deki bu inflamasyon kendi kendine aşırı aktif Th1 hücre aktivitesine bağlı olarak oluşur. Önceden var olmayan bu otoaktivite SSS dışındaki süperantijenler ve yabancı proteinlere bağlıdır. Periferde aktive olmuş olan hücreler değişik aşamalardan sonra kan beyin bariyerini geçerler ve SSS içinde reaktive olurlar (9).

b) Kan beyin bariyeri (KBB)

MSde kan beyin bariyerinin (KBB) bozulduğu uzun süredir bilinen bir gerçektir. Patolojik incelemelerde lezyon merkezinde vasküler yapının bulunması bunu desteklemektedir. KBB'nin normal görünümlü beyaz cevherde de bozulmuş olduğu gösterilmiştir (10). Lökositlerin KBB'yi geçiş mekanizmalarının anlaşılması, MS patogenezi ve tedavisi yönünden büyük önem taşır. SSS'ye lökositlerin girişi birden fazla yol ile gerçekleşebilir. Bunlar arasında üzerinde en çok durulan lökositlerin KBB yoluyla kandan perivasküler aralığa geçişidir.

Aktive lenfositler ortamda IL-12 varlığı ile klonal ekspansiyona uğrarlar ve adezyon moleküllerindeki artış ile KBB'yi yıkarlar ve SSS'ye girerler. Burada da antijen sunan hücreler ile aktiviteleri artar. Bu arada ortamda artan sitokin düzeyleri lenf nodlarında antijen sunma görevi olan dendritik hücre yüzeylerindeki MHC moleküllerinde artışa neden olur (11). CD8 T-hücreleri MHC class I ile sunulan antijenleri tanırken CD4 T-hücreleri MHC class II molekülüne bağlanan antijenleri tanır ve klonal çoğalma gerçekleşir. Aktive T-hücreleri böylece lezyona infiltre olurlar (11).

B hücre cevapları da aynı şekilde lenf nodlarında başlatılır. B hücre aktivasyonu ve çoğalması aktive T hücreleri ile olur. Aktive B hücreleri KBB'ni geçer ve lezyona infiltre olurlar (12).

MS immünopatogenezinde, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, süpresör CD8+ T-hücreleri azalır. Antikor oluşturan B hücreler de aktive olurlar. BOS'da IgG sentez hızı ve miktarı artar. Bazı klonlar aktive olduğundan yanıt oligoklonaldır. Perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu karakteristiktir (3).

c) Demiyelinizasyon

MS'de izlenen demiyelinizasyon, inflamasyon hücrelerinin oluşturduğu direkt hasarlanma ve inflamasyonun yarattığı ortamın sebep olduğu indirekt hasarlanma sonucunda oluşabilir.

d) Aksonal hasar

MS primer olarak demiyelinizasyonla giden bir hastalık olarak tanımlanmasına rağmen, hem kronik hem de erken dönem MS lezyonlarında yaygın,

akut aksonal hasarın varlığı gösterilmiştir. Hasarlanmanın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın erken dönemlerinde inflamatuvar mediatörlerin rol alabileceği ileri sürülmüştür. Özellikle CD8 T-hücrelerinin sayısı ile aksonal hasarın bağıntılı olduğu bildirilmiştir (13).

2.1.4. MS'de Lezyonların Histopatolojisi

Fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit (OG) kaybı, remiyelinizasyon ve reaktif astrogliazis görülür. Aksonlar görece korunmuştur ve sinir hücre gövdesi sağlamdır.

Histopatolojik olarak MS lezyonları kan damarları etrafında aksonların etrafını da kılıf gibi saran mononükleer hücrelerden oluşan inflamasyon ve keskin sınırlı demiyelinizasyon alanlarından oluşan ve 'plak' olarak adlandırılan SSS lezyonları ile karakterizedir (14). Makroskopik incelemede olguların çoğunda serebral sulkuslarda genişleme ile giden hafif korteks atrofisi dışında belirgin özellik izlenmez.

MS lezyonları farklı lokalizasyonlarda, farklı yaşlarda ve farklı büyüklüklerde olabilir. Lezyonlar karakteristik olarak periventriküler yerleşimlidir. Ancak serebrum, serebellum, optik sinir, spinal kord ve beyin sapında da bulunabilirler.

Başlıca hasar oligodendrositlerde olmakla birlikte belli bir oranda akson kaybı da söz konusudur. Hasarlı bölgeyi giderek astrosit proliferasyonu ve gliosis doldurur. Çeşitli oranda remiyelinizasyon da görülebilir (14).

Yüzyılı aşan ayrıntılı klinik tanımı ve nedeni konusundaki yoğun araştırmalara karşın MS bugün için kesin patogenezi bilinmeyen ve gizlerini koruyan bir hastalıktır. Multipl sklerozda atakların hedefi miyelin kılıf devamlılığını sağlayan oligodendroglialardır. Birincil hedefin miyelin mi yoksa OG'mi olduğu konusu tartışmalıdır.

2.1.5. Genetik Faktörler

İlk kez 19. yüzyılın ikinci yarısında ailevi olguların görülmesiyle MS'de genetik faktörleri rol oynayabileceği gündeme gelmiştir. Değişik çalışmalarca genetik yatkınlık %10-20 olarak bildirilmiştir(15). Aile çalışmalarında tek yumurta

ikizlerinde %26, çift yumurta ikizlerinde ise %2,5 diğer kardeşte görülme oranı saptanmıştır (16). MS'li bireylerin birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarının genel nüfusa göre daha fazla MS gelişim riski taşıdığı gösterilmiştir. Genler, çevre ve şans muhtemelen birlikte etkileşerek MS'e yatkınlığı ve sürecin gidişini belirlemektedir (15).

2.2. Klinik Alt Tipleri

Multipl skleroz hastalığı klinik seyrine göre başlıca 4 alt tipe ayrılır:

1. Relapsing-remitting (RRMS): Tam veya sekelli iyileşmenin olduğu hastalık relapsları vardır, ataklar arasında hastalık progresyonu olmaz. En sık görülen formudur. İlerleyen dönemde bu formun sekonder progressif forma dönebilme olasılığı vardır.
2. Primer progresif (PPMS): İyileşmenin olmadığı, başlangıçtan itibaren kliniğin kötüleşmesi ile karakterize olan formdur. Başlangıç yaşı daha gençtir ve hastaların %10-15'inde görülür. Progresyon hızı değişkendir.
3. Sekonder progresif (SPMS): Relapsing-remitting formda başlayan hastaların %50'sinde hastalık 10 yıl içinde sekonder progresif MS formuna doğru ilerler (17). Özürlülük ataklardan bağımsız olarak ilerleyici seyir gösterir. Relapslar, minör remisyonlar ve platolar olabilir. Her bir atakta eklenen sekellerle hastanın kısıtlanması giderek artar.
4. Progresif relapsing (PRMS): Hastalığın başından itibaren giderek ilerleyen ve arada akut atakların da eklendiği formdur. Atak sonunda tam düzelme görülmez.

MS hastalarının %80-85'i başlangıçta RRMS'dir. Yaklaşık %10-15 i PPMS, %5'den azı PRMS'dir. RRMS hastalarının yaklaşık %50'si başlangıçtan itibaren 10 yıl içerisinde SPMS'e ilerler. Hemen hemen %90 hastada bu ilerleme 25 yıl içinde görülür (18).

Yukarıda tanımlanan 4 alt tipe ek olarak benign MS ve malign MS olarak tanımlanan iki alt tipi daha vardır. Benign MS, RRMS'in bir alt tipidir. Uzun yıllar boyunca progresyon yaşanmaz, çok az özürlülük artışı vardır. Özürlülük

değerlendirme testleri (Kurtzke'nin Ekspanded Disease Status Scale-EDSS) hastalık başlangıcından 10 yıl sonra 3 ve altında olan hastalar için bu tanım kullanılmaktadır. Malign MS ise akut polisemptomatik başlayıp hızla ağır özürüllüğe ulaşan, birkaç yıl içerisinde ölüme neden olabilen form için kullanılır (19, 20).

2.3. MS Varyantları

a) Marburg hastalığı: MS'in hızlı progresif ve ölümcül bir formudur. Multifokal nörolojik bozukluklar ve değişik derecelerde bilinç bozuklukları da eşlik eder. Tipik olarak periventriküler beyaz cevheri tutan, sıklıkla multifokal ve konfluens gösteren lezyonlar görülür (21).

b) Balo'nun konsantrik sklerozu: Demiyelinizasyon ve remiyelinizasyonun oluşturduğu konsantrik halkalarıyla karakterizedir. Konsantrik sklerozan lezyonlarla birlikte tipik MS lezyonları da olabilir. Açık halka tarzında kontrast tutulumu nedeniyle tümör ve apsedan ayırıcı tanısı yapılmalıdır (22).

c) Schilder'in diffüz sklerozu: Çoğunlukla çocuklarda görülen bu tablo ilerleyici görme kaybı, hemiparazi, kognitif defisit, kortikal körlük ve nöbet gibi kortikal özelliklerle ortaya çıkar. Kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sadece sentrum semiovalede bir veya iki tane geniş beyaz cevher lezyonu vardır. Beyin omirilik sıvısı (BOS) bulguları spesifik değildir. Ayırıcı tanıda subakut sklerozan panensefalit (SSPE) ve lökodistrofiler düşünülmelidir (22).

d) Tümefaktif multipl skleroz: Kitle etkisi olan ve çevresel ödemi bulunan büyük MS plakları ile karakterizedir. Beyin tümörü veya apsesini taklit edebilir. Akut ve progresif bir seyir izler. Nörogörüntüleme bazen kitle etkisi ve beyin ödemiyle birlikte unifokal veya multifokal kontrast tutan lezyonlar saptanır (22).

e) Nöromyelitis optika (Devic Hastalığı): Klinik olarak akut optik nörit atakları (bilateral veya ard arda gelişen tarzda) ve subakut transvers miyelit ile karakterizedir. Optik sinir ve spinal kord dışında lezyonun olmadığı bir tablodur. Kranial MRG'nin normal olması ve spinal kord lezyonunun iki vertebra boyunu geçmesi ile MS'den ayrılır. BOS'da oligoklonal bant izlenmez, hücre sayısı ve protein düzeyi artış gösterir. Spesifik nöromiyelitis optica (NMO) IgG antikoru aquaporin-4'e bağlanır ve hastaların büyük çoğunluğunda bu antikor pozitifdir.

2.4. Klinik Belirti ve Bulgular

MS, heterojen özellik gösteren bir hastalıktır. Hastalık seyri hastadan hastaya farklılık gösterir. Bazı belirtiler kısa süreli ve geri dönüşümlü iken, bazıları daha kalıcı, hatta özürllülük nedeni olabilirler (23). Tipik bir başlangıç şekli yoktur. Klinik özellikler primer yaygın SSS harabiyetini yansıtır. Klinik belirtiler SSS'nin tutulma alanlarına göre değişir.

Duyusal belirtiler;

MS'in en sık görülen başlangıç belirtilerindendir ve hastaların çoğunda (%90) görülür. Duyusal belirtiler uyuşma, yanma, karıncalanma ve rahatsız edici duyular şeklinde başlayabilir. Hastalarda hem pozitif (dizestezi, allodini) hem de negatif duysal belirtiler (hipoestezi) gelişebilir. Haftalar aylar sürebilir. Kalıcı duyu kusuru ise çoğunlukla alt ekstremitte distallerinde derin duyu kaybı şeklindedir.

Hastaların yaklaşık üçte birinde başın öne doğru eğilmesi ile boyundan omuriliğe doğru giden titreşim ya da elektrik şoku hissedilir. Bu belirti L'hermitte bulgusu olarak bilinir ve servikal posterior kolondaki plağın aksonu komprese etmesine bağlıdır. Diğer servikal patolojilerde de görülebildiğinden patognomonik değildir (24).

Motor bulgular;

Motor belirtiler kortikospinal traktus tutulumuna bağlıdır. En sık görülen motor belirti ekstremitelerdeki kuvvet kaybıdır. Monoparazi, tetraparazi, hemiparazi görülebilirse de en sık asimetric monoparazi görülür. Spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleksler diğer motor belirtilerdir (3).

Görme ile ilgili bulgular;

Hastaların %30'unda başlangıç belirtisi görme ile ilgilidir. Görme keskinliğinde azalma, renkli görme kaybı, optik disk bulguları, görme alanı defektleri, diplopi, göz hareket bozuklukları ve pupil anormallikleri görülebilir.

Optik nörit vakaların %14-23'ünde başlangıç bulgusu olarak görülür ve genellikle tek taraflıdır. Ani görme kaybı ve göz hareketlerinde ağrı şikayeti ile başlar. Monoküler bulanıklaşma, santral veya parasantral skotom ve renkli görmede

bozulma görülebilir. Total görme kaybına kadar ilerleyebilir. Haftalar içerisinde de iyileşme periyoduna girer, iyileşme süreci aylarca devam edebilir. Bütün optik nöritler MS olmamakla birlikte diğer belirtilerle birlikte optik nörit MS'i destekler.

Göz hareket bozukluklarından en sık bakışla uyarılan horizontal jerk nistagmusu görülür.

Görme ile ilgili bir diğer belirti de diplopidir. Beyin sapındaki 3, 4 ve 6. kranial sinirlerin etkilenmesi sonucu ortaya çıkar.

İnternükleer oftalmopleji (İNO) ipsilateral medial longitudinal fasikül lezyonunda adduksiyon kısıtlılığı ve abduksiyondaki gözde dissosiyeye nistagmus görülmesidir. İNO tek taraflı veya iki taraflı gelişebilir. Ayırıcı tanısında MS ilk düşünülecek tanılardandır (25).

Diğer kranial sinir etkilenmeleri arasında tek taraflı fasial paralizi %1-4 hastada bildirilmiştir. Trigeminal nevralsi, fasiyal miyokimi, hemifasial spazm görülebilir. Tat duyusunda azalma, işitme kaybı çok nadiren görülür. Baş dönmesi MS hastalarında sıktır ve %15 hastada ilk belirtidir. Yutma bozukluğu ilerleyen dönemde görülebilir (25).

Serebellar bulgular;

Hastalığın başlangıcında sık olmamakla beraber seyir sırasında % 50 hastada rastlanabilir. Serebellar tremor, dizatri, ataksi, nistagmus ve titübasyon en sık rastlanan serebellar bulgulardır. Serebellar bulgular genellikle kalıcıdır ve tam remisyona girmezler. Erken başlayan serebellar ataksi kötü prognozu destekler (26).

Spinal kord bulguları;

Her iki alt ekstremitede tonus artışı, spastik paraparazi, derin tendon reflekslerinde artma, iki taraflı ekstensör plantar cevap ve mesane disfonksiyonu sık rastlanır (26).

Otonom bulgular;

Hastalarda büyük oranda mesane ve barsak fonksiyonlarının etkilendiği bildirilmektedir (16, 27, 28).

Miksiyon bozukluğu hastalık süresi içinde %80 hastada görülürken %5 hastada başlangıç belirtisi olabilir. Sık idrara çıkma, yetiştirememe ile kendini gösterir. Barsak fonksiyon bozukluğu en sık kabızlık olarak karşımıza çıkar (29).

Cinsel bozukluklar MS hastalarında yaygın olarak görülür (29). Erkeklerde en sık erektil disfonksiyon ve libidoda azalma görülürken; kadınlarda libido azalması ve vajinal kuruluk görülür (30).

Multipl sklerozda epilepsi prevalansı %2,0 ile 7,5 arasında değişir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında MS'li hastalarda epilepsi gelişme riskinin 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Kortikal veya subkortikal bölgedeki lezyonlar nöbete neden olabilir. Multipl sklerozlu hastalarda parsiyel ya da jeneralize tüm nöbet tipleri görülebilir. Status epileptikus gelişen olgular da bildirilmiştir. Oldukça nadir olmakla birlikte hastalık başlangıcı epileptik nöbet veya status epileptikusla olabilir (31).

MS hastalarında baş ağrısı normal popülasyondan daha sık görülmesine rağmen baş ağrısı gelişme mekanizması henüz netlik kazanmış değildir. MS hastalarında baş ağrısının yaşam boyu prevalansı %4-64 arasında bildirilmiştir (32). Baş ağrısının MS atağının ilk veya erken semptomu olabileceği net olarak tariflenmiştir (33). Birçok yazar tarafından migren benzeri baş ağrıları ve MS arasında muhtemel bir ilişki olabileceği bildirilmiştir (33-35). Son dönemlerde yayınlanan bir çalışmada RRMS hastalarında remisyon döneminde migren ve gerilim tipi baş ağrısının, atak döneminde saplanıcı tipte baş ağrısının daha sık görüldüğü vurgulanmıştır (34).

Hastaların %80'inde ağrılı kas spazmlarına, aralıklı veya sürekli ekstremitte ağrılarına ya da omurga ağrılarına rastlanır. Primer ağrı genellikle alt ekstremitede olan dizestetik ağrıdır.

Konuşma bozuklukları, yorgunluk, tonik spazmlar, hemifasial spazm, uyku problemleri gibi belirtiler de görülebilir.

Psikiyatrik bozukluklar;

Frontal ve limbik yapılarıdaki lezyonların afektif kontrol bozukluğu ve insiyatif bozukluğuyla, temporal lobdaki periventriküler lezyonların depresyonla ve yaygın periventriküler lezyonların öfori ile ilişkili olduğuna dair ipuçları vardır (35).

Depresyon MS de görülen major duygu durum bozukluğudur. Diğer belirtilerden önce görülebilir. MS hastalarında depresyon sıklığı normal popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır. Depresyonun multifaktöryel kökenli olduğu sonucuna varılmıştır. Hastanın tedavide kullandığı steroid ve β -interferon da yan etki olarak depresyona neden olabilir. Yapılan çalışmalarda MS olgularında depresyon %46-54, patolojik gülme ve ağlamalar %7-10 ve öfori %0-63 oranında saptanmıştır (36). Ayrıca panik bozukluk, anksiyete, irritabilite, somatik bozukluklar, apati de görülebilir.

Kognitif bozukluklar;

Fiziksel özürülüğün yanı sıra kognitif bozukluk MS hastalarında yaşam kalitesini düşüren önemli bir sorundur. MS hastalarında kognitif etkilenme günlük yaşam aktivitelerini doğrudan etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda kognitif etkilenmeye paralel olarak sosyal aktivitelere katılımın daha az olduğu, işsizlik oranının daha yüksek olduğu, rutin ev işlerinin yürütülmesinde daha fazla güçlük yaşandığı ve sonuçta psikiyatrik hastalık görülme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (37). Kognitif bozukluk RRMS'de daha az olmak üzere tüm MS formlarında görülebilir, hatta erken dönemde başlayarak zamanla ilerleyebilir (38). Peyser ve ark kronik progresif MS'li hastaların yaklaşık %65'inde kognitif bozukluk olduğunu saptamışlardır (39). MS'de ortaya çıkan kognitif bozuklukların etiopatogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır fakat son yıllarda özellikle radyoloji alanındaki gelişmeleri takiben etiopatogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar ivme kazanmıştır. Sentrum semiovale, subkortikal yapılar ve periventriküler alanda beyaz cevherde yoğunlaşmış olan serebral demiyelinizan plakların subkortikal yapılarla korteks arasındaki bağlantıyı bozarak başlıca yürütücü işlevleri etkileyen kognitif bozukluklara yol açtığı bilinmektedir. Kognitif bozuklukların MS'nin erken dönemlerinde hatta klinik izole sendromda bile ortaya çıktığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir (40). Kognitif bozukluk dil işlevlerinden çok öğrenme, dikkat, bilgi işleme hızı, yürütücü işlevler ve yakın bellek bozukluğu şeklinde ortaya çıkabilir (41).

2.5. Tanı

MS'de kesin tanı büyük önem taşır. Tanı esas itibariyle klinik bulgulara dayanmaktadır. MRG, BOS ve uyarılmış potansiyel incelemeleri tanıya ulaşmada önemli katkılar sağlar. Kesin tanı koydurtacak bir laboratuvar bulgusu yoktur.

2.5.1. Tanı Kriterleri

a) Schumacher Kriterleri

İlk kayda değer kriter tanımlaması Schumacher ve arkadaşları tarafından 1965 yılında yapılmıştır. Uyan kriterin sayısına göre klinik olarak kesin, muhtemel ve olası MS olarak sınıflandırılmıştır (Tablo1) (42).

Tablo 1. Schumacher kriterleri

1.Objektif nörolojik bulguların olması
2.10-50 yaş arası başlangıç
3. Beyaz cevher tutulumunu gösteren belirti ve bulgular
4. Zaman
a.En az 1 ay arayla ortaya çıkan ve en az 24 saat süren 2 ya da daha fazla atak geçirilmiş olmalıdır
b.En az 6 aydır devam etmekte olan ve progresyon gösteren klinik seyir
5.Alan içerisinde dağılım
İki veya daha fazla lezyon ile açıklanabilen belirti ve muayene bulguları
6-Tanı yönünden MS'den daha iyi bir açıklamanın olmaması

b) Poser Kriterleri

Zaman içinde klinik değerlendirmelerdeki değişiklikler tanı kriterlerinin güvenilirliğinin oldukça zayıf olduğunu göstermiştir. Bunun üzerine 1983'de Poser başkanlığında toplanan komite MRG; nörofizyolojik testler ve BOS incelemelerini değerlendirerek 2000 senesine kadar altın standart olarak kabul edilecek olan Poser tanı kriterlerini tanımlamışlardır (43).

Poser kriterleri (Tablo 2) hastalığı öncelikle kesin ve olası olarak 2 gruba ayırır, daha sonra bu iki grup da laboratuvar ve klinik destekli olarak 2 alt gruba ayrılır. Atak, belirtilerin ortaya çıkması ve bunların 24 saat boyunca devam etmesi olarak tanımlanır. Paraklinik terimi, santral sinir sistemindeki tutulumun MRG ya da

uyarılmış potansiyeller ile ortaya konulmasıdır. Remisyonun da en az 1 ay süreli olması gerekir. Laboratuvar destekli tanı ise BOS da oligoklonal bant (OKB) varlığının ve artmış IgG varlığının gösterilmesini ifade eder (44).

Tablo 2. Poser kriterlerine göre MS sınıflandırması

<p>Klinik olarak kesin MS A1. İki atak, iki ayrı lezyona ait muayene bulgusu A2. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu</p>
<p>Laboratuvar destekli kesin MS B1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu veya bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu B2. Bir atak, iki lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu B3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulgusu</p>
<p>Klinik olarak olası MS C1. İki atak, bir lezyona ait muayene bulgusu C2. Bir atak, iki lezyona ait muayene bulgusu C3. Bir atak, bir lezyona ait muayene bulgusu ve bir başka lezyona ait paraklinik bulgu</p>
<p>Laboratuvar destekli olası MS D1. İki atak ve BOS bulgusu</p>
<p>Paraklinik bulgu: MR veya nörofizyolojik incelemelerle tespit edilen anormal bulgu BOS bulgusu: IgG indeks artışı veya oligoklonal bant varlığı</p>

MS tanısında MRG'nin giderek daha çok önem taşımaya başlamasıyla 2001'de McDonald kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 3) (45). Bu kriterlerde hastalığın 2 temel özelliği (tekrarlayıcı oluşu ve farklı bölgeleri tutuyor oluşu) MRG ile de ortaya konmuştur ve primer progressif multipl skleroz için de tanı kriterleri oluşturulmuştur. Yeni tanı kriterleri ile kesin MS, olası MS ve MS değil olmak üzere 3 ayrı sınıflama yapılmıştır. Mc Donald kriterlerinin Poser kriterlerinden farkı, erken tanıya olanak sağlamasıdır.

Zaman içinde dağılım demek için ilk MRG'nin klinik tablonun başlamasından 3 ay yada daha uzun bir süre sonra çekilmiş olması gerekmektedir. Gadolinium (Gd) tutan lezyon tespit edilmişse bu yeterli bir bulgudur. Eğer kontrast tutan lezyon yoksa tetkik 3 ay sonra tekrar edilir. Kontrast tutan lezyon varsa veya T2 ağırlıklı kesitlerde yeni bir lezyon varsa zamansal dağılım için yeterli bir kriterdir. Eğer ilk MRG klinik olaydan sonra 3 ay geçmeden çekilmişse olaydan 3 ay veya daha fazla süre sonra ikinci MRG çekilir. İkinci MRG'de Gd tutan lezyon varsa bu anlamlıdır. Eğer ikinci MRG negatif ise ikinci tetkikten 3 ay sonra MRG tekrar

edilir. Gd tutan lezyon varsa veya T2 sekansında yeni bir lezyon varsa zamansal dağılım açısından yeterlidir.

Tablo 3. Mc Donald tanı kriterleri

BULGU	GEREKLİ EK BULGULAR
2 veya ≥ 2 atak öyküsü, 2 veya ≥ 2 lezyonun objektif klinik bulgusu	Ek bulguya ihtiyaç yok*
2 veya ≥ 2 atak öyküsü, 1 lezyonun objektif klinik bulgusu	MR'da alan içinde dağılım kriterleri veya MR'da 2 veya daha fazla lezyon+anormal BOS veya farklı lokalizasyonu gösteren bir atak beklemek
1 atak öyküsü, 2 veya ≥ 2 lezyonun objektif klinik bulgusu	MR'da zaman içinde dağılım kriterleri veya ikinci atağı beklemek
1 atak öyküsü, 1 lezyonun objektif klinik bulgusu (monosemptomatik klinik tablo/klinik izole sendrom)	MR'da alan içinde dağılım kriterleri veya MR'da iki veya daha fazla lezyon+anormal BOS ve MR'da zaman içinde dağılım kriterleri veya ikinci atağı beklemek
MS telkin eden progresif seyir	Anormal BOS MR'da alan içinde dağılım kriterleri: 1) beyinde 9 veya daha fazla T2 lezyonu veya 2) spinal 2 veya daha fazla lezyon veya 3) 4-8 beyin lezyonu veya 4'den az beyin lezyonu+ 1 spinal lezyon ve MR'da zaman içinde dağılım kriterleri veya bir yıldan beri sürekli progresyon
*Her ne kadar ek bulguya ihtiyaç yoksa da eğer MR ve BOS incelemesi yapılmış ve negatif sonuç vermişse diğer tanımlar akla gelmelidir. Alan ve zaman içindeki dağılım Tabloda gösterilmiştir. Anormal BOS: BOS'ta IgG indeksinde artış veya OKB varlığı Anormal VEP: P100 latansında uzama	

Alan içinde dağılım için aşağıdaki kriterlerden 3 tanesinin bulunması gereklidir:

- 1) 1 adet Gd tutan lezyon veya 9 adet T2 ağırlıklı kesitte hiperintens lezyon
- 2) En az 1 adet infratentorial lezyon
- 3) En az 1 adet jukstakortikal lezyon
- 4) En az 3 adet periventriküler lezyon

(Spinal kord lezyonları: 1 adet spinal kord lezyonu 1 adet beyin lezyonu yerine geçer).

Mc Donald kriterlerinin saptandığı panelde 24 saat ya da daha uzun süren yakınmalar atak olarak kabul edilmiştir. Tek paroksizmal epizodlar atak olarak kabul edilmemektedir. Fakat 24 saat içerisinde ortaya çıkan ve kısa süren nörolojik

rahatsızlıklar tek atak olarak kabul edilmiştir. Ataklar arasındaki süre en az 30 gün olmalıdır. Hastalık belirtileri tanı için yeterli değildir. Yardımcı tetkikler içinde sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek olan MRG'dir (46).

Klinik tablo atipik ve MRG kriterleri yetersizse BOS bulguları önemlidir. Üçüncü önemli tetkik ise vizüel uyarılmış potansiyel (VEP) dir. Spinal kordda T2 ağırlıklı kesitlerde genişliği 3mm'den fazla ve boyu 2 vertebra segmentinden kısa olan lezyonlar anlamlıdır. Bir spinal kord lezyonu bir beyin lezyonuna eşdeğerdir. Spinal kord lezyonu klinik izole sendrom, başlangıçtan itibaren progresif seyir gibi bazı durumlarda ve kranial MRG'nin yetersiz kaldığı durumlarda önemlidir (42).

Mc Donald kriterleri 2006 yılında Swanton ve ark tarafından modifiye edilmiş (42), 2007 yılında yine bu alandaki bilim adamlarının katıldığı çok merkezli çalışmada 2001, 2005 McDonald kriterleri ve yeni kriterler geniş kohort klinik izole sendromlu olgularda karşılaştırılmıştır. Her üçünün de özgüllüğü yüksek olmakla birlikte yeni kriterler daha duyarlı bulunmuştur. Swanton ve ark tarafından yapılan çalışmalarda 2 veya daha fazla karakteristik lokalizasyonda (periventriküler, jukstakortikal, posterior fossa, spinal kord) en az bir lezyonun olması alansal dağılım kriterlerini ve bazal görüntülemenin zamanına bakılmaksızın takip MRG'de yeni T2 lezyonunun gösterilmesinin ise zamansal dağılım kriterlerini karşıladığı öne sürülmüştür (46).

2.6. MS Tanısında Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MS lezyonlarını göstermede en güvenilir yöntem konvansiyonel MRG'dir. MS lezyonları en çok periventriküler beyaz cevheri tutma eğilimindedir. Periventriküler alana ek olarak korpus kallosum, subkortikal bölge, beyin sapı, U lifleri ve optik sinir plakların en sık yerleştiği yerlerdir. Plaklar ovoid şekildedir ve genellikle ventriküle dik olarak konumlanır.

MS hastalığını değerlendirmede en sık tanımlanan MRG parametreleri kontrast madde tutulumu, T2 lezyon yükü ve T1 plak sayısıdır (47).

T1 ağırlıklı incelemede akut MS plakları çoğunlukla izointens buna karşın kronik plaklar ise hipointens olarak izlenir ve kara delik olarak isimlendirilir (48). T2 ağırlıklı kesitlerdeki lezyon volümü beyindeki lezyon yükünü belirlemede

kullanılır. Kontrast tutan lezyonlar ise beyindeki hastalığın aktif dönemde olduğunu düşündürür. Kontrastlı incelemeler, kan-beyin bariyerinin bozulduğu aktif demiyelinizan alanları en iyi gösteren görüntüleme yöntemidir (48).

2.7. MS’de Kognitif Fonksiyonlar

Bilginin işlenmesinde görev alan işlemlere kognitif fonksiyonlar denilmektedir. Kognitif bozukluklar kendini beceri, bilgi ve entelektüel kapasitede azalma yoluyla belli edebileceği gibi bir takım spesifik bozukluklar şeklinde de ifade edebilir. Oryantasyon, konuşma akıcılığı, okuma, anlama, isimlendirme, tekrarlama, karşılaştırma, yazma, hesaplama, hafıza, kontrüksiyon, öğrenme, dikkat, emosyonların ortaya konması, motor akıcılık, karşılaştırma ve praksi fonksiyonlarının hepsi kognitif fonksiyondur (49).

MS olgularında kognitif fonksiyonlardaki bozulma ilk kez Charcot tarafından 1877 yılında bildirilmiştir (50). Kognitif disfonksiyon MS’de yaygın görülen bir bozukluktur ve yaklaşık olarak hastaların %40-60’ında hastalığın herhangi bir döneminde görülebilir (51). Ayrıntılı kognitif testler ile değerlendirildiğinde MS’li hastalarda kognitif disfonksiyon oranları %70’e kadar çıkabilmektedir (52).

Kognitif disfonksiyonu olan MS hastalarının iş bulmada, sosyal aktivitelere katılmada, tedavi ve rehabilitasyondan yarar sağlamada kognitif açıdan sağlam olan MS hastalarına göre daha başarısız oldukları görülmüştür (53).

Kognitif yıkım tüm MS alt tiplerinde gösterilmiştir. RRMS’de progresif formlara göre daha az kognitif bozulmanın olduğu bildirilmiştir (38, 54). Ayrıca farklı MS formlarını farklı kognitif süreçler açısından karşılaştıran bazı çalışmalar da mevcuttur. Sözel öğrenmenin PPMS ve SPMS’de RRMS’e göre daha fazla etkilendiği ve yine görsel-uzamsal işlevlerin SPMS ve RRMS’de PPMS’dekinden daha fazla bozulduğu gösterilmiştir (55). Başka bir çalışmada progresif formlar arasında da kognitif etkilenmenin değişkenlik gösterdiği; sekonder progresif tipte primer progresif tiptekinden daha belirgin bozulma olduğu belirtilmektedir (54). Bazı araştırmacılara göre kognitif yıkım açısından cinsiyet farkları da mevcuttur. Beatty ve Aupperle’ye göre erkeklerde kognitif defisit daha sıktır (56).

Kognitif disfonksiyonun doğal gidişi hakkında çok az şey bilinmektedir. Kognitif kötüleşmeyi araştıran geniş ölçekli çalışmalar azdır ve mevcut bilgilerin yorumlanması hasta grubunun hastalık süresi, hastalığın alt-tipi, evresi gibi heterojen özellik göstermesi bakımından da zordur (57).

Kognitif disfonksiyonun hastalığın ilerleyen evrelerinde belirgin olduğu bilinmektedir. Erken evre MS hastalarında da etkilenmenin başlayabileceği gösterilmektedir. Kısa süreli takip çalışmalarında fiziksel özrürlük ile kognitif bozukluk arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Bununla birlikte 10 yıllık takip çalışmalarında kognitif disfonksiyon oranının %56'lara ulaştığı, kognitif bozukluğun ileri yaş, fiziksel özrürlük derecesi, ilerleyici tipte hastalık seyri ile ilintili olduğu ve kognitif kötüleşme için kritik noktanın ataklı formdan ilerleyici forma geçiş olduğu vurgulanmıştır (40).

MS'de kognitif bozukluklar homojen değildir. Hastalığın başlangıcında veya seyri esnasında ortaya çıkabilir. Genellikle atak dönemlerinde geçici kötüleşmeler gösterir. Hastalığın ilerlemesi ile paralel kötüleşir ve genellikle geri dönüşümsüzdür(58).

Kujula ve arkadaşlarına göre MS'deki kognitif fonksiyonlar stabil kalabilirse de yeni başlayan bilişsel etkilenme yaygın ve ilerleyici niteliktedir ve progresif kognitif kötüleşme MS özelliklerinden biri olarak kabul edilmelidir (59).

Kognitif ve fiziksel defisitler MS hastalarında paralellik göstermez. Hem fiziksel özrürlüğü belirleyen EDSS hem de hastalık süresi ile kognitif durum arasında zayıf bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu durum hastalığın doğal seyriindeki kişisel farklılıklara ve lezyon lokalizasyonuna bağlanmıştır (60). Lynch ve ark kognitif hasarın hastalığın süresinden bağımsız olduğunu ve fiziksel özrürlük ile zayıf bir ilişkisi olduğunu vurgulamışlardır (61). Rao ve ark ise kognitif hasarın hastalığın süresi, depresyon, hastalık seyri veya aldığı tedavi ile anlamlı ilişkisi olmasa da fiziksel özrürlük ile arasında anlamlı korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (62). 10 yıllık kontrollü çalışmalarda, hastaların 2-3 yıllık takip sürelerinde yaklaşık üçte birinde kötüleşme ve kognitif disfonksiyonda progresyon gösterilmiştir (40). Son yıllarda klinik izole sendromda bile kognitif hasar gösterilmiştir (63).

Nöropsikolojik defisitlerin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. MS'deki bilişsel etkilenmenin demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile kortikal asosiasyon alanlarıyla kortikal ve subkortikal yapılar arasındaki nöronal bağlantıların kesilmesi sonucu geliştiği üzerinde durulmaktadır (64). Kognitif işlevlerin bozulmasında demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon yanı sıra neokortikal atrofinin de sorumlu olabileceği düşünülmektedir (50).

Kognitif defisit lezyon yükü, beyin atrofisi ve kortikal demiyelinizasyon ile bağıntılıdır. Lokalize lezyonlar spesifik defisitlere neden olur, örneğin frontal lezyon yürütücü işlevlerde bozukluk ile ilişkilidir (65).

Charil ve ark MS'de görülen bilişsel hasarın frontal lob lezyonlarından ziyade prefrontal, parietal, temporal asosiasyon alanları ve limbik korteksi birbirine bağlayan liflerdeki hasarlanmadan kaynaklandığını tespit etmişlerdir (66).

MRG ile gösterilen inflamatuvar aktivite (Gd tutulumu ve T2 lezyonları), beyin atrofisi ve kara delikler kognitif disfonksiyondan sorumlu olabilir (67).

Zamanla gelişen neokortikal hacim kaybının kognitif açıdan kötüleşme sergileyen hastalarda diğer hastalara göre daha belirgin olduğu ve neokortikal hacim değişiklikleri ile kognitif fonksiyonlardaki kötüleşme arasında bağıntı olduğu bildirilmiştir (68). Gri cevher tutulumunun kognitif hasarla ilişkili olması bazı çalışmalarca kabul görse de bazı çalışmalar tarafından bu ilişki reddedilmiştir (69).

Edwards ve arkadaşları beyaz cevher hacmi ve korpus kallozum çapı ile kognitif disfonksiyon arasında önemli bir bağıntı olduğunu saptamışlardır, ancak gri cevher hacmi ile kognitif disfonksiyon arasında anlamlı bir bağıntı gösterememişlerdir (70). Sailer ve arkadaşları ise kognitif defisit gelişiminde dominant lezyon lokalizasyonundan çok toplam lezyon hacminin daha önemli bir etken olduğunu bildirmişlerdir (71).

RRMS'de erken dönemden itibaren ilerleyici gri cevher atrofisi görülebilir ve bu sadece orta derecede lezyon yükü ile ilişkilidir. Uzun dönem takip sonrasında gri cevher atrofisinin varlığı kognitif disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur (72).

Kognitif işlev bozukluğu gelişimde öne sürülen bir diğer etken de inflamatuvar sitokinlerin oluşturduğu hasardır (73). İnflamasyonun kognitif fonksiyonlar üzerine

etkisi bilinmemektedir fakat yapılan bazı çalışmalarda lipopolisakkaritlerin indüklenmesiyle oluşan akut inflamasyonun genç ratlarda belleği zayıflattığı görülmüştür. Akut faz proteinleri, proinflamatuvar sitokinler ve aktive olmuş kompleman ürünleri gibi çok sayıda inflamatuvar protein Alzheimer hastalığının beyin lezyonlarında da tespit edilmiştir. Bu inflamatuvar mediatörlerin sistemik inflamatuvar mekanizmalar olmadan lokal olarak üretilmesi dikkat çekicidir (74). İnterlökin-2 ve interferonun davranış değişikliklerinin yanı sıra depresif belirtilere, bellek sorunlarına, dikkat ve yürütücü işlev bozukluklarına neden olabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (75, 76).

Kognitif hasara neden olan diğer faktörler arasında depresyon ve yorgunluk da sayılabilir. Yorgunluk MS'de önemli bir belirtidir ve depresyon da diğer kronik hastalıklara göre MS'de daha sık görülür. Bu belirtiler patogenetik yollar üzerinden kognitif değişikliğe neden olabilir. Bazı çalışmalar yorgunluk artışı ile bilgi işleme hızı, dikkat ve diğer kognitif fonksiyonlardaki bozulma arasında pozitif ilişki olduğunu destekler niteliktedir (77). Bunun aksine bazı çalışmalarda da değişik bilişsel işlevler analiz edilmesine rağmen yorgunluk ve kognitif performans arasında ilişki bulunamamıştır (78, 79).

Depresyon yaygın kognitif kötüleşmeye neden olmamakta ancak dikkati sürdürme becerisini ve konsantrasyonu etkileyerek ikincil olarak bellekte zayıflamaya neden olmaktadır (50).

MS hastalarının atak tedavisi için aldığı kortikosteroidler kognitif fonksiyonlarda geçici kötüleşme yapabilir (80). Steroidler güçlü antiinflamatuvar, immünmodülatör, immünsüpresör etkileriyle MS akut ataklarında erken dönemde fiziksel bozukluklar üzerine iyileştirici etkileri olmasına karşın kognitif fonksiyonlar ve mental durum üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Kortikosteroidlerin tetiklediği immünomodülatör, immünosüpresif ve antiinflamatuvar mekanizma MS'li hastalarda yavaş progresyonlu beyin atrofisine katkıda bulunmaktadır. Yüksek doz kortikosteroidlerin indüklediği geri dönüşlü kısa süreli beyin hacmi değişiklikleri hücre içi sıvı kaybına ve vasküler geçirgenlik azalmasına bağlı olabilir. Bu durum aksonal hasar olmadan olur (81). Miller ve ark MS atağı sırasında hem yüksek doz (≥ 500 mg/gün, 3 gün) hem de düşük doz (≤ 48 mg/gün) kortikosteroid etkilerini

araştırmışlar ve yüksek doz kortikosteroid tedavisinin kognitif fonksiyonları daha çok kötüleştirdiğini ve EDSS'yi arttırdığını saptamışlardır (82).

MS hastalarında en sık etkilenen kognitif işlevler

Kognitif hasar kendini sıklıkla bellek, dikkat, bilgi işleme hızı, yürütücü işlevler, viziyo-spasyal algılama alanlarında gösterir (51). MS'de ön planda etkilenen kognitif fonksiyonlar; dikkat, bilgi işleme etkinliği ve hızı, yürütücü fonksiyonlar ve uzun süreli bellek olarak sıralanabilir (83). Bellek bozuklukları en iyi bilinen bozukluklardır. Ağırlıklı olarak geri çağırma etkilenmiştir. Tanıma belleğindeki etkilenme daha geri plandadır (62, 84). Uzun süreli bellek yeni bilgi öğrenilmesi ve bu bilgiyi ileride hatırlayabilme yeteneği olarak ifade edilebilir (85). Uzun süreli bellek MS hastalarında hemen daima etkilenen kognitif işlevlerden biridir ve MS hastalarının %45-60'ında etkilenme görülür (86).

Bilgi işleme etkinliği, bilgiyi akılda tutma ve işleme yetisi (çalışma belleği) ve bilgiyle işlem yapma hızı (işleme hızı) gibi iki ana parametreden oluşmaktadır. İşlem hızında azalma MS'deki en sık kognitif defisit olup işlem hızının değerlendirilmesi uzun dönem kognitif defisit için fikir verebilir (87, 88).

Yürütücü işlevler, hedefe yönelik karmaşık davranışlar, çevresel değişiklik veya taleplere uyum için gerekli kognitif yeteneklerdir. Bellek ve bilgi işleme hızındaki bozukluklara göre daha nadir (yaklaşık %17) görülmektedir (89).

Lisan işlev bozukluğu MS hastalarında oldukça nadir görülen bir durumdur (90). Lacour ve arkadaşları 2700 MS hastasını inceledikleri çok merkezli bir çalışmada sadece 22 hastada akut afazi saptamışlardır (91).

Achiron ve ark. ilk kez kliniğe başvuran ve MS tanısı alan 67 olguda kognitif fonksiyonları değerlendirmiş, %53,7 olguda etkilenme saptamışlardır. Bu etkilenmenin en sık sözel beceriler, dikkat, bilgi işleme süreci ve bellek alanlarında olduğunu saptamışlardır (86). Bu çalışmada, kognitif etkilenmenin nörolojik özürülük ve MRG bulguları ile bağlantı göstermediği ve hastalığın erken dönemlerinde hatta tanı konulduğu anda bile ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda MS hastalarının öğrenme için daha fazla denemeye ihtiyaç duydukları fakat öğrendikten sonra akılda tutmalarının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir (51, 62, 84).

MS’de dikkat bozukluğu da sık görülür. Hastalığın erken döneminde, hastalık süresi kısa ve defisiti az olan hastalarda ve hatta klinik izole sendromlu hastalarda bile dikkat bozukluğu bildirilmiştir (92).

MS olgularında kognitif etkilenme varlığı diğer belirti ve bulgular kadar görünür özürlülük yapmadığı ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini fiziksel özürlülük kadar etkilemediği için sorgulanmadığında gözden kaçırılabilir. MS hastalarında kognitif etkilenme varlığını akla getirebilecek belirtiler MR görüntülemeye serebral atrofi varlığı, hastanın öykü vermede zorlanması, hastanın kontrolleri aksatması ve randevuları unutması, önerilere ve tedaviye uymaması, ev ve işte güçlükler yaşaması, antidepressanlara iyi yanıt vermeyen depresyonun varlığı, hasta ya da ailenin dile getirdiği bilişsel bozulma öyküsünün olması, mini-mental durum testinde yaş ve eğitime göre normalden düşük puan alması, nöropsikolojik değerlendirmede objektif bozulma bulgularının saptanması şeklinde sıralanabilir(50).

3. GEREÇ-YÖNTEM

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniğinde takip edilen ve Mc Donald kriterlerine göre kesin MS tanısı almış, yaşları 18-50 yaş arasında değişen 22 kadın, 8 erkek olmak üzere toplam 30 relapsing-remitting MS hastası ile yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi uyumlu 30 sağlıklı kontrol alındı. Poliklinik kontrolleri sırasında tüm MS hastalarının ayrıntılı hikâyesi alındı ve nörolojik muayenesi yapıldı. Tüm hastaların Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (Expanded Disability Status Scale 'EDSS') puanı hesaplandı.

Son bir ay içinde atak öyküsü olan ve nörolojik muayenede atak bulguları saptanan, depresyonu olan, ileri derecede özürlülüğü olan, eşlik eden başka serebral lezyonu olan, sistemik bir hastalığı olan, 50 yaş üzerinde olan, okur -yazar olmayan ve görme problemi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan tüm hastalara ve sağlıklı gönüllülere çalışma ile ilgili bilgi verildi ve yazılı onayları alındı.

Çalışma protokolü Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çalışmaya alınan MS hastaları ve sağlıklı gönüllülere bellek, dikkat, görsel-mekansal işlevler, yürütücü işlevlerin ayrıntılı olarak değerlendirildiği nöropsikolojik testler uygulandı. Motor hızı değerlendirmede üst ekstremitte fonksiyonlarını değerlendirmek için 'Nine Hole Peg Test'(9-HPT), alt ekstremitte fonksiyonlarını değerlendirmek için '25 adım yürüme testi'(25-AYT) uygulandı.

Nöropsikolojik Değerlendirme

Nöropsikolojik değerlendirme akıl, bellek, algı, dikkat, problem çözme, karar verme ve planlama gibi üst düzey beyin işlevlerinin standart testler ile değerlendirildiği bir süreçtir. Beyin hasarının yaygın olup olmadığını tespit etmede ve bireyin hangi fonksiyonlarının ne derecede etkilendiği hakkında bilgi vermede yardımcıdır. Beyin hasarı duygusal, kognitif, algısal ve davranışsal alanlarda çok çeşitli fonksiyon bozukluklarına yol açmaktadır. Bu nedenle değişik amaçlara yönelik çok çeşitli testler mevcuttur.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): Beck tarafından 1961 yılında geliştirilmiş olan ve yaygın olarak kullanılan ölçeklerden biridir. Bu ölçek depresyonu kapsamlı,

geçerli ve güvenli bir biçimde değerlendirir. Depresyonun derecesini de objektif olarak değerlendirir. Ölçek 21 kategoriden oluşur: duygudurum, kötümserlik, başarısızlık hissi, doyumsuzluk, suçluluk duygusu, kendini cezalandırma arzusu, ağlama nöbetleri, sinirlilik, içe dönüklük, kararsızlık, beden imgesi, çalışabilirliğin ketlenmesi, uyku bozuklukları, yorgunluk-bitkinlik, iştahın azalması, kilo kaybı, somatik yakınmalar ve cinsel istek kaybı. Her bir soru bir puan değerindedir. Hastanın verdiği yanıtlara göre 0-9 puan minimal, 10-16 puan hafif, 17-29 puan orta, 30-63 puan ciddi depresyon olarak değerlendirilir (93).

Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE): Folstein ve ark tarafından geliştirilen bu test bilişsel yetilerin kısa ve güvenilir biçimde değerlendirilmesine olanak sağlar. Test zaman ve yer yönelimi, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan alt başlıklarında toplanan 30 maddeden oluşur. Deneğin her bir maddeden elde ettiği puanların toplanması ile toplam puan elde edilir. Testin Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Güngen ve ark tarafından çalışılmıştır (94).

İşitsel-Sözel Öğrenme Testi: İşitsel sözel öğrenme testinde deneklere ardı sıra bir kelime listesi saniyede bir kelime olacak şekilde söylenir ve deneğin bu kelimeleri hatırlaması istenir; aradan belli bir süre geçtikten sonra deneğin bu kelimeleri tekrar hatırlaması istenir. Bu test ile sözel bellek erimi, öğrenme eğrisi oluşup oluşmadığı, öğrenme stratejileri, proaktif ve retroaktif interferans eğilimi değerlendirilir. Bu test kısa ve uzun süreli belleği değerlendirir. Genç erişkinler (18-41 yaş) ortalama 6 kelimeyi ilk duyduklarında tekrarlayabilirler (85). Bu çalışmada kullanılan işitsel-sözel öğrenme testinde 10 kelimedenden oluşan bir kelime listesi deneğe saniyede bir kelime olacak şekilde 3 set olarak sunulmuştur. Aradan 30 dakika geçtikten sonra deneklerden bu kelimeleri serbest şekilde hatırlamaları istenmiştir. Hatırladıkları her bir kelime için bir puan verilmiştir. Bunun ardından deneklere yeni bir kelime listesi sunularak ipucu ile hatırlamaları değerlendirilmiştir.

Mantıksal Bellek Testi: Mantıksal Bellek Testinde deneğe bir hikaye okunur ve hemen ardından hikayedeki ‘fikirlere’ hatırlaması istenir (85). Denek hatırladığı her bir ‘fikir’ için bir puan alır. Çoğu değerlendirici 20 ile 45 dakika sonra denekten hikayeyi tekrar anlatmasını ister böylece kayıt belleği yanı sıra geç hatırlama da değerlendirilmiş olur.

Görsel bellek testi (Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Testi): Rey tarafından geliştirilen ‘karmaşık figür’ testi hem algısal organizasyonu hem de görsel belleği değerlendirir. Test kopyalama, anlık hatırlama ve gecikmeli hatırlama uygulamaları olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Bu testte deneğe karmaşık bir figür verilir ve denekten önce kendisine verilen uyarın figüre bakarak bunu kopyalaması istenir. Daha sonra uyarın ortadan kaldırılır ve deneğin aynı figürü yeniden çizmesi istenir. Aradan 20-30 dakika geçtikten sonra deneğin aynı figürü tekrar çizmesi istenir (85).

Her üç kategorinin de puanlama sistemleri aynıdır ve ayrı ayrı olarak puanlanır. Şekil, 18 puanlanabilir birimden oluşmaktadır. Her bir birim 2, 1, 0.5 veya 0 puan alabilir. Birim doğru çizilmiş ve doğru yerleştirilmiş ise 2; yanlış çizilmiş fakat doğru yerleştirilmişse veya doğru çizilmiş fakat yanlış yerleştirilmişse 1; yanlış çizilmiş ve yanlış yerleştirilmiş fakat tanınabilir özellikte ise 0.5; yanlış çizilmiş, yanlış yerleştirilmiş ve tanınmaz özellikte ise veya hiç çizilmemişse 0 puan verilir. 18 birimden alınan puanların toplamı o uygulama için toplam puanı verir. Her bir uygulamadan alınabilecek en yüksek puan 36’dır (95).

İz sürme testi (Trail Making Test): Tek başına veya bir bataryanın parçası olarak kullanılabilen İz Sürme Testi (İST), yaygın olarak kullanılan kolay uygulanabilir bir nöropsikolojik testtir. İki bölümden oluşan İST mental izleme, kognitif esneklik, görsel tarama, motor hız ve yanıt baskılanması konularında bilgi verir. Genel olarak, testin A bölümünün dikkat, görsel tarama ve el-göz koordinasyon hızı hakkında bilgi verdiği buna karşın B kısmının daha kesin bir şekilde kognitif esnekliği değerlendirdiği kabul edilir.

Sözel Akıcılık Testi: Yürütücü işlevleri değerlendiren bir test olan sözel akıcılık testinde denekten 1 dakika boyunca aklına gelen hayvan isimlerini söylemesi istenir. Bu test sebat, akıcılık ve zihinsel geri getirmeyi değerlendirmek için kullanılır. Testteki başarılı performans, sebatlılık ve mevcut veri depolarının taranmasının normal olduğunu gösterir. Frontal lob işlevlerini gösteren bir testtir(96).

Sayı Erimi Testi (Digit Span Test): Sayı erimi testinde deneğe rastgele rakamlardan oluşan bir dizi, saniyede 1 rakam olarak verilir ve denekten tekrarlanması istenir. Dizideki basamak sayısı giderek artan sayıdadır. Test iki bölümden oluşur, ileri sayı eriminde denek testi uygulayanın söylediği rakam dizisini

aynı sırada tekrarlar; geriye doğru olanda ise denek testi uygulayanın söylediği rakam dizisini tersi sırada tekrarlar. Sayı erimi testi dikkat kapasitesi yanı sıra çalışma belleğini değerlendirir (85). Bu testin sol hemisfer hasarına daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (95). Bu test yaş ve eğitim düzeyinden etkilenmektedir. Her iki bölümün puanlaması aynıdır. Erişkinler normalde ileriye doğru 7 ± 2 rakamı tekrarlayabilirler. Geriye doğru tekrarlanan basamak sayısı ile ileriye doğru tekrarlanan basamak sayısı arasında fark 2'den fazla olmamalıdır (96).

Stroop renk-kelime testi: Stroop tarafından 1935 yılında geliştirilen bu test deneğin algısal kurulumunu değişen talepler doğrultusunda farklılaştırabilme kolaylığını ölçmektedir. Ayrıca algıların birbiri üzerine bozucu etkisini de ortaya koyabilmektedir. Bu test uygunsuz uyaran inhibisyonunun en seçici değerlendirildiği test olarak kabul edilir ve sol frontal lob, özellikle de orbitofrontal korteks hasarına duyarlıdır (96,97). 1984'de Posner ve ark.'nın yaptığı çalışmada Stroop performansından sol paryetal lobun sorumlu olduğu ortaya çıkmıştır (97).

Test aynı boyuttaki üç karttan oluşur. Birinci kartın üzerinde siyah olarak basılmış renk isimleri bulunur. İkinci kartta renkli şekiller bulunur. Üçüncü kartta ise yazılandan farklı renkte basılmış renk isimleri yer alır. Deneğin renk isimlerini, renkleri ve farklı renkteki renk isimlerini ne kadar sürede isimlendirdiği ve yaptığı hatalar belirlenir. Özgün test formatında 45 saniyede üretilen madde sayısı kadar puan verilir. Bu değerlendirmede ise hastanın 60 maddeyi ne kadar zamanda değerlendirdiği ölçülmüştür.

Sayı-sembol testi: Sayı-sembol testi sembolleri kodlama ve üretebilme hızını ölçer ve bu şekilde çalışma belleği ve işleme hızını değerlendirir. Bu testte deneğe A4 boyutunda kağıda basılmış semboller verilir. İlk satırda belli sembollere karşılık gelen numaralar yazılıdır. On maddelik bir denemeden sonra denekten belli sembollere karşılık gelen numaraları yazması istenir. Doksan saniyelik zaman süresinde her bir doğru sembol için bir puan verilir.

Hooper Görsel Organizasyon Testi: Bu testte denekten farklı parçalara ayrılarak sunulan bir cisim isimlendirmesi istenir. Test değişik parçalardan yola çıkarak algısal girdinin mental sentezini değerlendirir. Normalde 30 maddeden

oluşan test sık ve nadir görülen ve farklı kategorilerdeki cisimlerin parçalarından oluşur. Eğitimden etkilenen bir testtir.

Raven Standard Progresif Matrisler Testi: Test Raven ve ark tarafından geliştirilmiştir. Test kültürden bağımsız bir genel zeka ölçütü (g faktörü) ve görsel-uzamsal biliş (k faktörü) olarak kabul edilir. Raven Standart Progresif Matrisler Testi, zekanın akıl yürütme ve soyutlama özelliklerini sözel olmayan bir biçimde değerlendiren çoktan seçmeli bir testtir. Analitik irdeleme, problem çözme, düzenli düşünme ve soyutlama ile zihinsel faaliyet hızını değerlendirir. Bu özelliklerinden ötürü bir genel yetenek testi olarak sınıflandırılır. Test, genel yetenek yanı sıra görsel- mekânsal algılama, yargılama, zihinsel esneklik, soyut düşünme ve analitik düşünme gibi özellikleri, yani akıcı zekâyı ölçer (98-100).

Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi: Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi Benton ve arkadaşları tarafından 1978 yılında geliştirilmiştir (85). Yaygın olarak uzaysal algı ve yönelim bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılan bu testin sağ hemisfer özellikle sağ pariyetal lob etkilenmelerine hassas olduğu gösterilmiştir. Test 5 alıştırma maddesi ve 30 test maddesinden oluşur. Bu testte test kitapçığının alt yarısında 1'den 11'e kadar numaralandırılmış ve 18 derece aralarla çizilmiş çizgi demeti yer alır. Denek test kitapçığının üst kısmında yer alan ve alttaki demetin birinin ya dış ya da iç 1.9 cmlik parçasını içeren bir çift çizginin test kitapçığının alt tarafındaki hangi çizgilerle aynı pozisyonda olduğunu belirler. Her bir doğru madde için deneğe bir puan verilir.

İşaretleme Testi: İşaretleme testi dikkatin uzamsal dağılımı, görsel dikkat, görsel tarama hızı hakkında bilgi verir. Bu testte denekten ayrı bir sayfada kendisine verilen hedef uyararı farklı uyarılar arasından seçerek işaretleme istenir. Her 10 uyarıdan sonra testi uygulayan deneğe farklı renkte bir kalem verir. Deneğin hızla ara vermeden işleme devam etmesi istenir. Test deneğin işlemi ne kadar sürede yaptığı, hedefi seçerken izlediği strateji, yapılan hatalar ve ihmal edilen uyarılara göre değerlendirilir (101).

Boston İsimlendirme Testi: Test çok iyi bilinen nesnelere giderek zor tanınabilir nesnelere kadar değişen resimlerden oluşur. Hastadan resme bakarak ne olduğunu söylemesi istenir. Doğru tanınan her bir nesne için 1 puan verilir.

‘Multiple Sclerosis Functional Composite’ (MSFC): MSFC 1994 yılında Amerika Birleşik Devletleri MS Derneği’nin önderliğinde geliştirilen, 1999 yılında son şekli verilen ve nörolojik işlevlerin nicel olarak ölçümü için kullanılan bir ölçektir.

MSFC alt ekstremitte fonksiyonlarını değerlendiren ‘25-adım Yürüme Testi’, üst ekstremitte fonksiyonlarını değerlendiren ‘9-Hole Peg Test (9HPT)’ ve kognitif fonksiyonları değerlendiren ‘Paced Auditory Serial Additional 3 (PASAT)’ başlıklı üç testten oluşur (102).

Üst ekstremitte ve alt ekstremitte fonksiyonlarını değerlendiren testlerin skoru zaman birimi ile belirlenir. Yüksek skor kötü performansı ifade eder. Kognisyona değerlendiren testin skorunu doğru sayısı belirlediği ve skor artışı iyi performansı gösterdiği için farklı boyutları birleştirmek amacıyla Z skoru hesaplanmaktadır. Üç test sonucunda elde edilen puanlar Z skoruna dönüştürülerek ortalamaları alınıp 3’e bölüldüğünde her bir hastanın MSFC skoru elde edilmektedir (96,103).

$$\text{MSFC skoru} = (\text{Z kol ortalaması} + \text{Z bacak ortalaması} + \text{Z kognitif}) / 3$$

MSFC skoru yükseldikçe iyi, düştükçe kötü performansı ifade eder. Kol, bacak ve kognisyona ait Z skorları da MSFC skoru ile paralel yöndedir.

25-adım Yürüme Testi (25-AYT): Alt ekstremitte fonksiyonlarını değerlendiren bir ölçektir. MSFC nin ilk bileşenidir.

Hasta 25 adım olarak belirlenmiş bir mesafenin başına yönlendirilir. Bu mesafeyi mümkün olduğunca hızlı adımlarla ancak koşmaksızın yürümesi ve ardından ara vermeden aynı mesafeyi geri dönmesi istenir. Mesafeyi her bir katedişinin zamanı kaydedilir ve ortalaması alınır. Bu değer aşağıdaki formül ile Z skoruna dönüştürülür.

$$\text{Z bacak ortalama} = \frac{-(\text{ortalama 25-AYT} - \text{referans popülasyon 25-AYT ortalaması})}{\text{referans popülasyon 25-AYT SD}}$$

9-Hole Peg Test (9-HPT): Üst ekstremitte fonksiyonunu kantitatif olarak değerlendiren bir testtir. 9 adet ağaçtan yapılmış çivinin bir tahta taban üzerinde bulunan 9 deliğe yerleştirilmesi şeklinde uygulanır. Tüm hastalara her bir el ile 2

deneme yaptırılır ve her bir denemenin süresi kaydedilir. Sağ ve sol el için ayrı ayrı ortalama süre hesaplanır. Sonuçlar Z skoruna dönüştürülür (97).

Z kol ortalama= { [(1/sağ kol 9HPT ortalama + 1/sol kol 9HPT ortalama)/2]- [1/referans popülasyon 9HPT ortalaması] } / 1/ referans popülasyon 9HPT SD

Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT-3): Dikkatin devamlılığını, hesaplamayı ve bilgi işleme hızını ölçen bir testtir. İlk önce test hastaya detaylı olarak anlatılır. Daha sonra teyp veya CD'den her 3 sn'de 1 tane olacak şekilde sunulan 60 adet tek haneli rakam dinletilir. Hastadan en son söylenen sayı ile bir önce söylenen sayıyı toplanması istenir. Doğru cevaplar kaydedilir. En fazla 60 doğru cevap vardır. Sonuçlar Z skoruna dönüştürülür (97).

Z Kognitif= (PASAT 3 skoru – referans popülasyon PASAT 3 ortalaması) / referans popülasyon PASAT 3 SD

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS paket programı (SPSS 15.0 for Windows, SPSS, Chicago IL) kullanılmıştır. İstatistiksel analizde MS'li hasta grubu ve sağlıklı deneklerdeki nöropsikolojik test puanları bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirilmiştir. Bağıntı analizleri Pearson korelasyon analizi ile yapılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mc Donald tanı kriterlerine göre kesin multipl skleroz tanısı ile çalışmaya alınan 30 hastanın yaş ortalaması 31.10 ± 7.77 yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması 30.70 ± 8.49 yıldır. Hasta grubunun ortalama eğitim süresi 10.66 ± 3.77 yıl, kontrol grubunun ise 10.26 ± 2.95 yıl idi. MS hastaları ile sağlıklı gönüllülerin demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 4).

MS'li hastalarda ortalama hastalık süresi 62.20 ± 52.70 ay ve ortalama tanı alma süresi 39.16 ± 39.17 ay idi. Tüm olgular monosemptomatik başlangıçlıydı. Hastalık belirtileri 12 (%40) olguda duysal, 6 olguda motor (%20), 5 olguda serebellar (%17) ve 7 (%23) olguda optik sinir tutulumu ile ilintiliydi. Hastaların atak sayısı 1 ile 5 arasında değişmekteydi, ortalama atak sayısı 3.13 ± 1.90 idi. Ortalama EDSS puanı 1.38 ± 1.31 idi.

Hasta ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda bilişsel yetilerin genel bir değerlendirmesine olanak sağlayan MMSE testi puanları açısından anlamlı bir fark yoktu. Yine BDÖ puanları açısından da gruplar arasında anlamlı bir istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Multipl sklerozlu hastalar ve sağlıklı gönüllülerin demografik özellikleri

	MS (n=30)	Kontrol (n=30)	P
Cinsiyet, Kadın	22 (% 73.3)	21 (% 70)	0.779
Yaş	31.10 ± 7.77	30.70 ± 8.49	0.837
Eğitim süresi (yıl)	10.66 ± 3.77	10.26 ± 2.95	0.649
MMSE	28.10 ± 1.42	28.10 ± 1.34	1.000
BDÖ	10.13 ± 6.60	9.36 ± 6.41	0.650

İnce motor becerilerdeki motor hızı değerlendirmek için uygulanan dokuz delik testinde hepsi sağ el-tercihli olan MS hastalarında sağ el ortalaması 28.90 ± 13.95 saniye, sol el ortalaması 30.43 ± 11.55 saniye bulundu. Sağlıklı gönüllülerin bu testteki başarımları MS'li hastalara göre çok daha iyiydi. Hepsi sağ el tercihli olan sağlıklı gönüllülerde sağ el ortalaması 20.36 ± 2.48 saniye, sol el ortalaması 22.06 ± 3.05 saniyeydi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı derecedeydi ($p < 0.005$) (Tablo 5). Bununla birlikte MS hastalarının 25-adım yürüme

testindeki başarımları ile kontrol grubundakiler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.005$).

Genel bir zeka ölçütü olarak kabul edilen ve aynı zamanda görsel-uzamsal işleme, dikkat, kavramsallaştırma ve rasyonalizasyonu değerlendiren bir test olan Raven Standard Progresif Matrisler Testinde MS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.244$) (Tablo 5).

İşitsel-sözel öğrenme testinde üç denemede öğrenilen madde sayısı ve 30 dakika sonra hatırlanan madde sayısı MS hastalarında sağlıklı kontrollerdekinden daha düşüktü. İpucu ile hatırlama MS hastalarında hafifçe daha yüksekti. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 5).

Sözel bellek işlevlerini değerlendirmede daha hassas bir ölçüt olan mantıksal bellek testinde de anlık ve geç hatırlama bileşenlerinde elde edilen puanlar MS hastalarında kontrollerdekenden düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla, $p=0.202$ ve $p=0.675$) (Tablo 5).

Rey-Osterrieth karmaşık figür testi ile değerlendirilen görsel bellek işlevinin kayıt ve geri çağırma bileşenlerinde gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır. Ancak MS'li hastaların hem anlık hem de geç hatırlama puanları kontrollerdekenden daha düşüktür (Tablo 5).

Psikomotor hız ve dikkat işlevlerini değerlendiren bir test olan İST-A ve B alt-testlerinde MS'li hastaların başarımları kontrol grubundakinden belirgin derecede daha düşüktür. İST-A testini MS'li hastalar ortalama 51.23 ± 29.85 saniye, kontrol grubundaki denekler ise ortalama 34.26 ± 10.56 saniyede tamamlamıştır ($p=0.005$). Yine İST-B alt testini MS hastaları ortalama 94.33 ± 57.46 saniye, kontrol grubu ise ortalama 57.16 ± 16.29 saniyede tamamlamıştır ($p=0.001$). MS'li hastalar belirgin olarak her iki testte de kontrol grubuna göre daha yavaştır. Buna karşın İST-A ve İST-B alt testlerinde hata sayısı açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (Tablo 5).

Sayı erimi testinde hem ileriye doğru hem de geriye doğru sayı erimi MS'li hastalarda kontrollerdekenden daha düşüktü. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla, $p=0.113$, $p=0.114$).

Dikkatin değerlendirmesine yönelik olarak Stroop testinin tüm alt bileşenlerinde MS'li hastalar sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak daha kötü bir başarım sergiledi. Ancak interferans puanları MS'li hastalarda daha yüksek olmakla birlikte sağlıklı gnlllerdekinden istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0.082$) (Tablo 5).

Sayı-sembol testinde 90 saniyelik sürede MS'li hasta grubu 36.20 ± 13.35 puan, kontrol grubu ise ortalama 42.53 ± 12.04 puan aldı. Her ne kadar kontrol grubunun başarımı sayısal olarak daha iyi görünse de bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak nicelikte değildi ($p=0.059$). Yine gruplar arasında hata puanları açısından da bir farklılık saptanmadı ($p=0.679$) (Tablo 5).

MS'li hastalar ve sağlıklı denekler sözel akıcılık testinde benzer bir başarım gösterdi, elde edilen puanlar açısından gruplar arasında bir farklılık yoktu ($p=0.760$), (Tablo 5).

Lisan işlevleri açısından MS'li hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında bir fark gözlenmedi. Boston isimlendirme testinde MS'li hasta grubu ve sağlıklı grubun doğru olarak isimlendirebildiği madde sayısı ortalaması farklı değildi (Tablo 5).

MS'li hastaların görsel-uzamsal işlemeyi değerlendiren çizgilerin yönünü belirleme testindeki başarımları sağlıklı gönüllülerdeki ile aynıydı ($p=0.612$) (Tablo 5). Hooper Görsel Organizasyon tesinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.161$), (Tablo 5). Mesulam'ın işaretleme testinde MS hastalarının testi tamamlama süresi sağlıklı gnlllerdekinden anlamlı derecede daha uzundu. Buna karşın, ihmal edilen madde sayısı ortalamalarında anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı.

Tablo 5. MS'li hastalarda ve sağlıklı gönüllülerdeki nöropsikolojik test sonuçları

Alan ve testler	Aralık	MS		Kontrol		P
		Aralık	Ortalama±SD	Aralık	Ortalama±SD	
Sözel bellek						
Anlık	11-30		19.1 ± 4.76	13-28	21.03 ± 3.86	0.090
Geç	1-10		6.00 ± 2.30	2-10	6.26 ± 2.13	0.644
Öğrenme (n/30)	6-10		9.43 ± 1.00	6-10	9.03 ± 1.18	0.165
Mantıksal bellek						
Anlık	6-34		20.03 ± 7.41	10-39	22.36 ± 6.56	0.202
Geç	6-34		19.70 ± 7.61	10-36	20.46 ± 6.44	0.675
Görsel bellek (n/36)						
Anlık	0-29		15.13 ± 7.89	0-30	17.93 ± 8.89	0.202
Geç	0-29		15.13 ± 8.53	0-31	16.46 ± 8.86	0.555
İST-A						
Süre (sn)	26-148		51.23 ± 29.85	17-60	34.26 ± 10.56	0.005
Hata	0-4		0.36 ± 0.89	0-2	0.30 ± 0.53	0.726
İST-B						
Süre (sn)	43-300		94.33 ± 57.46	35-105	57.16 ± 16.29	0.001
Hata	0-6		0.43 ± 1.33	0-4	0.53 ± 0.86	0.731
Sözel akıcılık (/dak)	11-29		18.76 ± 4.40	11-28	19.10 ± 3.97	0.760
Sayı Erimi						
İleri	3-15		9.90 ± 3.07	6-16	11.06 ± 2.51	0.113
Geri	1-13		5.73 ± 2.95	2-9	5.43 ± 1.88	0.114
Stroop Testi						
Kelime	17-48		25.50 ± 7.93	17-26	21.96 ± 2.34	0.023
Renk	23-67		36.16 ± 11.45	22-43	29.73 ± 4.02	0.005
Renk-kelime	28-110		51.30 ± 22.60	25-70	41.86 ± 9.96	0.041
İnterferans	15-86		36.40±18.67	14-57	29.56±9.40	0.082
Sayı-Sembol						
Puan	9-60		36.20 ± 13.35	16-63	42.53 ± 12.04	0.059
Hata	0-10		1.93 ± 2.88	0-7	1.66 ± 1.88	0.673
PASAT (n/60)	5-45		29.37±14.37	9-52	37.26±10.52	0.008
9-HP	35-127		59.33 ± 22.11	34-59	42.43 ± 5.10	0.000
HGO (n/30)	9-28		22.00 ± 4.12	15-29	23.33 ± 3.07	0.161
RPMT (n/24)	9-34		23.30 ± 5.39	18-33	24.86 ± 4.90	0.244
ÇYB (n/30)	15-29		22.56 ± 4.16	14-29	22.03 ± 3.93	0.612
İşaretleme testi (sn)	60-283		122.20 ± 52.90	45-202	90.40 ± 34.43	0.008
BNT	20-54		43.70 ± 7.74	36-58	45.50 ± 5.45	0.302

BNT: Boston isimlendirme testi; ÇYB:Çizgilerin yönünü belirleme testi; HGO: Hooper görsel organizasyon testi; İST: İz sürümü testi; PASAT: 'Paced Auditory Serial Additional Test'; RPMT: Raven progresif matrisler testi; 9-HP: Dokuz delik testi.

Hepsi monosemptomatik başlangıç gösteren 12 duysal, 6 motor, 5 serebeller ve 7 optik nöritli hastanın kognitif işlevlerdeki başarımı tablo 6'da özetlenmiştir. MMSE puanları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Motor belirtilerle başlangıç gösteren grupta BDÖ puanları optik nöritle başlangıç gösteren gruptakinden anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.027, %95 Güven Aralığı(GA): -16.05 – -0.98). Buna karşın motor belirtilerle başlayan grup ile duysal ya da serebeller belirtilerle başlangıç gösteren gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

9-HP testinde motor, duysal ve serebeller başlangıçlı gruplar ile kontroller arasında anlamlı fark olmasına karşın, optik nörit başlangıçlı grup ile kontroller arasında bir fark gözlenmedi. Grupların kendi içinde, sadece optik nörit ile serebeller başlangıçlı olgular arasında anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.040$, %95 GA: -38.66 - -0.94).

Sözel bellek süreçlerinde kelime listesi öğrenmede sadece serebeller başlangıç gösteren grubun başarımı kontrollerden farklı idi ($p=0.031$, %95 GA: 0.44-8.83) ancak diğer semptom alt grupları ile anlamlı bir farklılık yoktu. Kendiliğinden hatırlamada alt semptom gruplarının başarımı ne birbirinden ne de kontrollerden anlamlı bir farklılık göstermedi. Mantıksal bellek testinde hasta alt grupları ile kontrollerin başarımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Görsel bellek testi anlık ve geç hatırlama puanları hasta alt grupları ile kontrollerde benzerdi.

Sözel akıcılık ve ileri sayı erimi gruplar arasında farklılık göstermedi. Ancak geri sayı eriminde duysal başlangıç gösteren grubun başarımı diğer belirti-alt grupları ve kontrollerdekinden daha kötü olmasına rağmen sadece optik nörit başlangıçlı hasta grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdi ($p=0.027$, %95 GA:-4.86- -0.30). İST-A ve İST-B testlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık vardı (sırasıyla $p=0.026$, $p=0.032$). Duysal belirtilerle başlangıç gösteren grubun İST-A testini tamalama süresi diğer gruplardan ve kontrollerden daha uzundu ancak sadece kontrollerdekenden anlamlı bir farklılık gösterdi ($p= 0.002$, %95 GA: 9.72-39.43). İST-B testinde ise motor ve duysal başlangıçlı grup kontrollerdekenden farklılık gösterdi (sırasıyla $p=0.38$, %95 GA: -68.12- -1.94; $p=0.008$, %95 GA:-54.04- -8.54).

Tablo 6. MS'li hastalarda başlangıç belirtisine göre kognitif testlerdeki başarımlar

	Optik nörit Ortalama±SD	Duyusal Ortalama±SD	Motor Ortalama±SD	Serebellar Ortalama±SD
EDSS	0.35±6.26	1.57±1.23	1.70±1.71	2.00±1.36
BDÖ	6.28±3.98	9.84±7.78	14.80±2.16	11.60±7.95
MMSE	28.71±0.75	27.84±1.57	27.40±1.51	28.60±0.89
Sözel bellek				
Anlık	19.42±5.19	19.15±5.47	21.20±3.42	16.40±2.79
Geç	6.14±2.41	5.76±2.61	6.66±1.34	5.80±2.58
Öğrenme	9.28±1.25	9.61±0.65	10.00±0.00	8.60±1.51
Mantıksal bellek				
Anlık	19.42±6.52	20.76±8.88	20.80±6.53	18.20±6.87
Geç	19.71±4.78	20.00±9.73	20.60±5.94	18.00±7.84
Görsel bellek				
Anlık	17.00±6.05	14.15±10.06	17.40±6.65	12.80±5.06
Geç	16.28±7.84	13.92±10.81	16.40±7.60	15.40±4.27
İST				
A, süre (sn)	40.00±12.23	58.84±41.29	49.60±16.19	48.80±20.96
A, hata				
B, süre (sn)	69.42±23.77	88.46±59.36	92.20±28.41	87.40±43.73
B, hata				
Sözel akıcılık (/dak)	19.85±4.63	19.53±5.26	17.80±2.58	16.20±2.28
Sayı erimi				
İleri	9.57±2.63	9.53±3.66	10.40±3.64	10.80±1.64
Geri	7.42±3.50	4.84±3.13	6.20±1.92	5.20±1.92
Stroop Testi				
Kelime	21.71±2.42	26.76±9.98	27.80±8.43	25.20±6.37
Renk	28.42±31.10	38.61±12.89	37.00±14.35	39.80±9.54
Renk-kelime	39.00±8.88	52.23±21.06	65.20±37.02	52.20±19.39
İnterferans	26.71±8.30	36.48±16.01	49.38±32.13	36.81±15.79
Sayı-sembol Testi	40.00±9.66	33.38±15.58	41.60±12.85	32.80±12.55
PASAT (n/60)	38.33±11.50	24.00±15.16	32.75±14.66	30.00±11.57
9-HP	49.00±4.96	60.00±20.46	62.60±36.78	68.80±24.18
HGOT (n/30)	23.85±1.77	20.23±5.03	24.00±3.87	22.00±2.54
RPMT (n/24)	25.57±4.85	20.61±5.76	26.00±4.84	24.40±3.04
ÇYB (n/30)	23.85±3.07	21.15±4.35	25.00±2.91	22.00±5.38
İşaretleme testi	105.28±17.18	132.23±67.79	117.40±54.70	124.60±46.93
BNT	45.28±4.46	42.76±10.09	46.00±4.94	41.60±7.43

BDÖ: Beck depresyon ölçeği; BNT: Boston isimlendirme testi; ÇYB: Çizgilerin yönünü belirleme testi; EDSS: Genişletilmiş özürülük durumu ölçeği; HGO: Hooper görsel organizasyon testi; İST: İz sürümü testi; MMSE: Mini-mental durum muayenesi; PASAT: 'Paced Auditory Serial Additional Test'; RPMT: Raven progresif matrisler testi; 9-HP: Dokuz delik testi.

Stroop kelime testinde kontrol grubu ile motor ve duysal başlangıçlı gruplar arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0.044$, %95 GA:-11.64- -0.18; $p=0.17$, %95 GA:-8.83- -0.92). Renk testinde ise kontrollerle duysal ve serebellar başlangıçlı grupta (sırasıyla $p=0.003$, %95 GA:-14.34 - -3.10; $p=0.018$, %95 GA:-18.04- -1.77)

ve optik nörit ile duysal ve serebellar başlangıçlı grup arasında (sırasıyla $p=0.012$, %95 GA:-18.04- -2.33; $p=0.024$, %95 GA:-21.18- -1.56) fark olmasına karşın motor başlangıçlı grup ile ne kontroller ne de diğer gruplar arasında farklılık yoktu. Renk hata puanı da duysal başlangıçlı grupta daha yüksekti ($p=0.017$). Renk-kelime testinde ise sadece motor belirtili grup ile optik nörit ve kontrol grubu arasında fark saptandı ($p=0.012$, %95 GA:-46.34- -6.06; $p=0.008$, %95 GA:6.36-39.75). Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında sadece motor grup ile optik nörit grubu arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0.001$, %95 GA:5.74-39.59). İnterferans puanları arasında kontroller ile sadece motor grup arasında belirgin bir fark vardı ($p=0.007$, %95 GA:33.85- -5.79).

Sayı-sembol testinde duysal başlangıçlı grubun başarımı kontrollerdekinden daha kötüydü ($p=0.035$; %95 GA:0.64-17.64). Sayı-sembol hata puanları arasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Sözel-görsel test bileşenlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Yine çizgilerin yönünü belirleme testinde de kontroller ile grupların kendi aralarında anlamlı bir fark yoktu. Duysal belirtilerle başlangıç gösteren grubun işaretleme testi, Raven progresif matris ve Hooper görsel organizasyon testlerindeki başarımı kontrollerdekenden ve diğer gruplardakinden daha kötüydü ancak bu işaretleme testinde sadece kontrollerdekenden ($p=0.012$), Raven testinde motor ve optik nöritli gruptan ($p=0.045$ ve $p=0.039$) ve Hooper testinde yine optik nörit ve motor başlangıçlı gruptakinden ($p=0.032$ ve $p=0.047$) istatistiksel olarak farklılık gösterdi.

MS'li hastalar genel olarak değerlendirildiğinde EDSS puanları ile motor beceri gerektiren testler arasında pozitif bir bağlantı gözlemlendi (Tablo 7). Özürüllük arttıkça dikkat ve yürütücü işlev testlerindeki bozulma daha belirgin olduğunu düşündürecek bağlantılar saptandı. EDSS ile sözel bellek testleri arasında herhangi bir bağlantı saptanmadı. Yine görsel organizasyon ve perspektif testlerinde de özürüllük derecesi ile bir bağlantı gözlemlenmedi.

Tablo 7. MS'li hastalarda kognitif testlerle MSFC, EDSS, hastalık süresi, tanı süresi ve atak sayısı arasındaki ilişki

Alan ve testler	MSFC	EDSS	Hastalık süresi	Tanı süresi	Atak sayısı
	r p	R P	r p	R p	R p
Sözel bellek	0.482	-0.336	-0.396	-0.247	-0.146
Anlık	0.011	0.799	0.030	0.189	0.442
Geç	0.189	-0.295	-0.127	-0.128	-0.008
	0.346	0.113	0.504	0.502	0.967
Öğrenme	-0.011	0.039	-0.014	0.252	0.238
	0.955	0.836	0.941	0.180	0.205
Mantıksal bellek	0.232	-0.098	-0.219	-0.033	0.000
Anlık	0.245	0.605	0.144	0.864	0.999
Mantıksal bellek	0.187	-0.150	-0.377	-0.017	-0.038
Geç	0.349	0.430	0.040	0.929	0.844
Görsel bellek	0.453	-0.285	-0.514	-0.471	-0.370
Anlık	0.018	0.126	0.004	0.009	0.044
Geç	0.464	-0.380	-0.519	-0.502	-0.346
	0.015	0.038	0.003	0.005	0.061
IST	-0.314	0.533	0.666	0.298	0.197
A, süre	0.111	0.002	0.000	0.110	0.296
A, hata	0.116	0.090	0.119	0.244	-0.114
	0.564	0.637	0.530	0.194	0.550
B, süre	-0.520	0.492	0.610	0.083	0.332
	0.005	0.006	0.000	0.662	0.073
B, hata	0.015	0.187	0.050	0.165	-0.200
	0.940	0.322	0.794	0.385	0.289
Sözel akıcılık (/dak)	0.537	-0.373	-0.257	-0.216	-0.119
	0.004	0.042	0.170	0.251	0.530
Sayı Erimi	0.244	-0.343	-0.223	-0.045	-0.068
İleri	0.219	0.063	0.236	0.812	0.720
Geri	0.386	-0.384	-0.318	-0.055	-0.103
	0.047	0.036	0.087	0.773	0.586
Stroop	-0.595	0.542	0.437	0.309	0.121
Kelime	0.001	0.002	0.016	0.097	0.525
Renk-süre	-0.754	0.669	0.462	0.299	0.329
	0.000	0.000	0.010	0.108	0.076
Renk-kelime	-0.710	0.542	0.411	0.186	0.113
	0.000	0.002	0.024	0.325	0.551
İnterferans	-0.695	0.508	0.386	0.150	0.085
	0.000	0.004	0.035	0.429	0.654
Sayı-sembol	0.452	-0.491	-0.366	-0.132	-0.130
Puan	0.018	0.006	0.047	0.488	0.495
Hata	0.141	-0.134	-0.278	-0.291	-0.311
	0.018	0.482	0.137	0.163	0.094
PASAT	0.451	-0.485	-0.411	-0.057	-0.133
	0.018	0.010	0.033	0.779	0.509
9-HP	-0.492	0.850	0.278	0.323	0.386
	0.009	0.000	0.137	0.082	0.035
HGO (n/15)	0.378	-0.276	-0.471	-0.480	-0.451
	0.052	0.140	0.009	0.007	0.012
RPMT (n/24)	0.246	-0.269	-0.354	-0.185	-0.095
	0.216	0.151	0.055	0.329	0.619
ÇYB (n/30)	0.000	-0.047	0.003	0.266	-0.014
	0.999	0.804	0.988	0.155	0.941
İşaretleme testi (sn)	-0.571	0.629	0.440	0.368	0.322
	0.002	0.000	0.015	0.046	0.082
BNT	0.114	-0.181	-0.111	-0.067	-0.072
	0.570	0.338	0.559	0.724	0.706

BNT: Boston isimlendirme testi; ÇYB: Çizgilerin yönünü belirleme testi; EDSS: Genişletilmiş özürülük durumu ölçeği; HGO: Hooper görsel organizasyon testi; İST: İz sürümü testi; MSFC: Multipl Skleroz İşlevsel Bileşimi; PASAT: 'Paced Auditory Serial Additional Test'; RPMT: Raven progresif matrisler testi; 9-HP: Dokuz delik testi.

MS'li hastalarda nicel işlevsel kapasiteyi değerlendiren MSFC ile hastalık süresi ve ilk tanı konma süresi arasında orta derecede negatif bir bağıntı saptandı (Tablo 7). Özellikle frontal yürütücü ağı değerlendiren testlerde işlevsel kapasiteyi yansıtan MSFC, özürlülük ve hastalık süresi arasındaki orta-kuvvetli bağıntılar dikkat çekicidir. Sözel bellek anlık bileşeninde ve görsel bellek anlık ve geç bileşenlerinde de anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ancak genel akıcı zeka, lisan ve görsel-uzamsal işlevler aynı derecede bir ilişki gösterilememiştir (Tablo 7).

5. TARTIŞMA

Multipl sklerozda kognitif etkilenmeden ilk olarak 1877 yılında bahsedilmiştir. Son 10 yılda görüntüleme tekniklerindeki ilerleme, kognitif fonksiyonların daha net anlaşılması ve kognitif fonksiyonlar ile nöroanatomi ilişkisinin keşfedilmesi ile de bilgilerimiz daha da artmıştır. Kognitif fonksiyon bozulmasının, hastalığın ilerleyen evrelerinde belirgin olduğu bilinmekle beraber yapılan çalışmalarda ilk klinik bulguların ortaya çıktığı erken evre olgularda da etkilenmenin başlayabileceği gösterilmektedir (50). Klinik izole sendromlu, hastalık süresi kısa ve az defisiti olan hastalarda bile kognitif bozukluk bildirilmiştir (92). MS hastalarında kognitif etkilenme günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilemektedir. Yapılan çalışmalar tarafından kognitif bozukluğu olan hastaların günlük sosyal aktivitelere daha az katıldığı, ev işlerini yapmada daha çok güçlük yaşadığı ve psikiyatrik hastalık görülme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (37). RRMS hastalarının kognitif bozukluklarını konu alan birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen, kognitif bozuklukların özelliklerini tanımlayan kabul görmüş kesin değerler yoktur. Şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda kognitif işlev bozukluğunun insidansı %32 ile % 70 arasında değişmektedir (104). Ağır kognitif etkilenme olguların %20-30'unda görülebilmektedir (105). MS'deki kognitif bozulmanın patogenezi hala aydınlatılamamıştır. Gelişen görüntüleme yöntemleri ile birlikte patogenezi açıklamaya yönelik çalışmaların sayısında ve sonuçların anlamlılığında önemli ölçüde artış vardır. MRG ile yapılan çalışmalarda MS'de görülen kognitif bozuklukların MRG'de saptanan lezyon yükü ve atrofi ile ilişki gösterdiği belirtilmektedir (52). Kortikal yapıları subkortikal yapılara bağlayan intra ve inter hemisferik beyaz cevher yolaklarının MS lezyonları tarafından etkilenmesiyle kognitif yıkımın oluştuğu önemli bir faktörmüş gibi gözükse de, gri madde atrofisi gibi başka mekanizmalar da bu süreçten sorumlu tutulmaktadır. Klinik magnetik rezonans görüntüleme çalışmalarına göre MS deki kognitif hasarın beyindeki hastalık yükü ile orantılı olduğu söylene de spesifik kognitif parametreler ile bölgesel lezyon yükü arasındaki ilişki de tartışmalıdır (106). Kognitif yıkımda remisyon beklenen bir durum değildir. Klinik durağan seyretse de kognitif yıkım devam edebilir.

MS'de görülen kognitif bozuklukları değerlendirmek kolay değildir. Şüphelenilen olgularda nöropsikiyatrik değerlendirme kognitif fonksiyonları daha objektif olarak ortaya koyabilir.

Çalışmamızda genel bir kognitif değerlendirme yapabilmek amacı ile MMSE kullanılmıştır. Dikkat, bellek gibi kognitif fonksiyonları değerlendiren ve demans hastalarında tarama testi olarak kullanılan MMSE'den alınan puanlarda seçilen hasta örneklemimizin normallerle genel olarak aynı bilişsel düzeyde olduğunu destekleyecek şekilde MS hastalarıyla sağlıklı gönüllülerde farklı değildi. Korelasyon analizi ile yaptığımız incelemelerde MMSE'nin sözel ve görsel bellek, dikkat, görsel-uzamsal işleme ve yürütücü işlevler ile ilgili kognitif işlevlerde pozitif bir ilişkisinin olduğunu gördük. Kolay ve hızlı uygulanabilir olması ve uygulayan kişi için özel bir eğitim gerektirmemesi nedeniyle tercih edilen MMSE'nin özgüllüğü %89-100 arasında olduğu bildirilmiştir (107). Ancak, MMSE testinin MS hasta grubu için uygun olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (108). Patti 2009'da yaptığı çalışmada MMSE'nin MS hasta grubu için duyarlılık ve geçerliliğe sahip bir test olmadığına dikkat çekmiştir (109). Her ne kadar hasta grubu için duyarlı ve özgül olmasa da genel bir bilişsel işlev ölçütü olarak hasta seçiminde yaygın, kolay uygulanabilir ve standart bir test olarak kullanılabilir.

Raven Standart Progresif Matrisler Testinin kullanılmasının nedeni, kültürden bağımsız ve her yaş düzeyinde rahatlıkla kullanılacak bir yapıya ve bireylerin analitik irdeleme, problem çözme, düzenli düşünme ve soyutlama ile zihinsel faaliyet hızlarını ölçebilecek bir içeriğe sahip olmasıdır (98). Testin irdeleme, düzenli ve doğru düşünme yeteneğini, zihinsel beceri ve faaliyet hızını, akademik başarı ya da sözel yetenekten bağımsız olarak ölçtüğü kabul edilmektedir. RSPM Testi, temelde bir görsel uzamsal algılama testidir. Test performansı, özellikle iki boyutlu nesnelere farklı açılardan zihinde canlandırma ve değişimlemeyi içermektedir. Bu bakımdan testin görsel-uzamsal algılamanın yönlenim ve özellikle görselleştirme ögesini ölçtüğü düşünülebilir (97). Raven Standart Progresif Matrisler testindeki başarımla da gösterildiği gibi MS'li hastalar ile kontrol grubu arasında akıl yürütme, soyutlama, analitik irdeleme yani akıcı zeka açısından bir fark saptanmadı (Tablo 5).

MS hastalarında en fazla bozulduğu bildirilen kognitif fonksiyonlar bellek, dikkat ve dikkati sürdürme yetisi, bilgi işlem süreci ve hızı, görsel mekansal algı ve yürütücü işlevlerdir (62, 88, 105, 110).

Bellek bozuklukları en iyi bilinen bozukluklardandır. Sözel ve görsel bellek işlevlerinin her ikisinde de etkilenmenin olduğu ve kısa dönem belleğinde etkilenmenin daha sık olduğu bildirilmiştir (88, 105).

Serbest hatırlama süreci bozulmuş ancak tanıma süreci korunmuştur. Alzheimer hastalığı gibi semantik bellek bozukluğu, dil ve görsel-mekansal algının ön planda bozulduğu kortikal demanslardan farklı, yavaşlamış bilgi işleme süreci, frontal lob bulguları ve kayıt belleğinin korunduğu ancak geri çağırma gücünün yaşandığı subkortikal demansların klinik özelliklerini göstermektedir. Olgulardaki yavaşlamış bilgi işlem süreci duysal-motor bilginin işleme hızından bağımsız olarak hemisferler arasında bilginin transferinin yavaşlamasıyla ilişkilidir (111).

Rao ve ark 102 MS hastası ile yapmış oldukları çalışmada hastalarda en sık kısa dönem bellek, dikkatin sürdürülmesi, problemlerin kavramlaştırılarak çözülmesi ve kelime akıcılığındaki bozuklukların olduğunu bildirmişlerdir (62). RRMS hastaları ile yapılan başka bir çalışmada kısa dönem bellek fonksiyonlarında belirgin bozulma olduğu bildirilmiştir (112).

Bu çalışmada sözel bellek işlevlerinin kayıt aşamasındaki düşük puanlar her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı derecede olmasa da MS'li hastalarda düşük bulunmuştur. Buna karşın sözel bellek işlevlerinin geri çağırma ve tanıma alt-bileşenlerindeki başarımın normallerle aynı düzeyde olması sözel bellek bozukluğundan ziyade çalışma belleğinde bir sorun olduğunu destekler niteliktedir. Benzer şekilde Rey-Osterrieth karmaşık figür testi ile değerlendirilen görsel bellek işlevlerinde MS'li hastaların hem anlık hem de geç hatırlama puanları kontrollerdekinden daha düşüktür ancak bu testlerin başarımları kontrollerinkinden farklı değildir. Bu bulgular da görsel bellek işlevlerinin kayıt ve geri çağırma bileşenlerinde bir etkilenme olmadığını desteklemektedir.

Literatürde bellek fonksiyonlarındaki etkilenmenin tanımaktan çok hatırlama fonksiyonlarında belirgin olduğu bildirilmiştir (88,105,113). Ancak, bizim

örnekleminizde ne sözel bellek ne de görsel bellekte hatırlama bileşeninde bir farklılık saptanmamıştır.

Önceleri MS’de görülen geri çağırma defisitlerinin bellek kusurları için temel bozukluk olduğu varsayılmışsa da yakın dönem çalışmaları MS’lilerin öğrenme için daha fazla denemeye gereksinim duyduklarını ancak öğrendikten sonra akılda tutmalarının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığını göstermiştir (62, 84). Bu çalışmada elde edilen bulgular da bunu destekler niteliktedir.

Dikkat ve yürütücü işlev bozuklukları MS’de sık görülür. MS hastalarında yürütücü işlev bozukluklarının olması fiziksel özürülülüğü doğrudan etkileyen ve arttıran bir nedendir. Yürütücü işlevler soyutlama, kavram oluşturma, problem çözme ve planlama şeklinde özetlenebilir. Yürütücü işlev bozuklukları bilişsel ve motor görevleri yerine getirmede performansı olumsuz etkiler. Dikkat işlevleri MS hastalarında en erken etkilendiği bildirilen kognitif işlevdir (62, 105, 113-115).

MS’deki dikkat bozukluğunun nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada sözel dikkat ve dikkati sürdürme yetisini değerlendirmek amacı ile sayı erimi testini kullanılmıştır. İleri ve geri menzil olarak iki skorlama yapılmıştır. Lezak ileriye doğru sayı menzilin dikkat testi, geriye doğru sayı menzilin ise bellek testi olarak iki farklı test biçiminde ele alınmasını önermektedir (116). Bu çalışmada hem ileri hem de geri sayı menziline hasta grubu normal gruba göre az sayı hatırlayabilmiş fakat aradaki fark istatistik açısından anlamlı bulunmamıştır.

Dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendiren bir test olan İST testinde MS’li hastalar hem A hem de B alt-testini istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun sürede tamamladılar. Ancak hata puanları açısından kontrollerle aynıydılar. Bu bulgular MS’li hasta grubunda bilgi işleme hızı ve dikkatin sürdürülmesinde bir sorun olduğunu desteklemektedir. 9-HP testinde hastaların hem dominant hem de non-dominant eldeki başarımları normallerdekine göre daha yavaştı. Dikkatin sürdürülmesi yanı sıra ince motor beceri ve koordinasyon gerektiren bir test olan İST testindeki kötü başarımın hasta grubundaki motor beceri kaybından kaynaklanmış olma olasılığı tamamen dışlanamaz.

Dikkati değerlendirmeye yönelik bir diğer test de Stroop testidir. Stroop testinin başlıca özelliği bozucu bir etki altında algısal kurulum veya tepkiyi

değiştirebilme becerisini ölçmesidir. Diğer özellikleri arasında bilgi işleme hızı ve dikkat yer alır. Dikkatin bu karmaşık yönüne frontal lob içinde yer alan sistemler aracılık ederler. Burada fronto-subkortikal bağlantılar önem kazanırlar. Stroop testteki performans zamanı frontal lezyon belirteci olarak kabul görmüş özellikle de sol frontal ile ilişki kurulmuştur (117). Sol parietal lezyonlar da daha çok interferans zamanı ile ilişkilendirilmiştir (118). Stroop testini kullanan Pujol ve ark. frontal ve parietal bölgede artmış lezyon yükünün interferansla ilişkili olduğunu bulmuşlardır(118).

Çalışmamızda Stroop testinin tüm alt bileşenlerinde MS'li hastalar sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak daha kötü bir başarıyı sergiledi. Bu farklılık hasta grubunda bilgi işleme hızı ve dikkatin sürdürülmesinin anlamlı derecede etkilenmiş olduğunu desteklemektedir. İST-A ve İST-B testleri ve dikkatin uzamsal dağılımını değerlendiren bir test olan işaretleme testindeki bozukluk da bunu desteklemektedir. Bu son testlerdeki bozukluğun motor beceri kaybından kaynaklandığı ileri sürülebilir. Ancak, Stroop testi ince motor beceri ve motor koordinasyon gerektiren bir test değildir. Bu bağlamda diğer dikkat testlerindeki daha kötü başarımın da esas olarak motor beceri kaybından değil dikkat işlevlerindeki bozulmadan kaynaklandığı söylenebilir.

Sözel akıcılık testinde MS'li hastalar ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. MS hastalarında sözel akıcılıkta bozulma olmaması literatür ile uyumluydu (119).

Lisan işlevleri açısından MS'li hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında bir fark gözlenmedi. MS hastalarında görsel-uzamsal işleme bozuklukları sık görülmesine karşın bellek ve dikkat bozukluklarına göre daha az rastlanmaktadır (62, 105).

MS hastalarında görsel-uzamsal işlemeyle ilgili az sayıda yapılmış çalışma vardır. Görsel uzamsal işlevlerin motor, duyuşal ve koordinasyon problemleri ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (110). Çizgilerin yönünü belirleme, geometrik şekil kopyalama, objeleri tanıma bu yetiler arasında yer almaktadır. Bu çalışmada görsel-uzamsal işleme çizgilerin yönünü belirleme, Hooper görsel organizasyon testi, Mesulam'ın işaretleme testi ile değerlendirilmiştir.

Bu çalışmadaki örneklemede MS'li hastalar ile sağlıklı gönüllülerdeki başarımlar benzer bulunmuştur. Gilad ve ark işaretleme testi ile değerlendirilen 20 MS'li hastada EDSS ve nöroradyolojik bulgularla bağıntısı olmayan bir görsel-uzamsal ihmal olduğunu, MS'li hastalarda özellikle görme alanının sol tarafında daha çok hata ve ihmal yapıldığını bildirmişlerdir (120). Bu çalışmada görsel-uzamsal işlevlerde Gilad ve ark'nın bildirdiğine benzer bir etkilenme saptanmamıştır.

EDSS MS'de özürlülük değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ölçek olsa da üst ekstremité fonksiyonlarını ve bilişsel işlevleri değerlendirmede yetersizdir. Çalışmamızda motor hızı değerlendirmede üst ekstremité fonksiyonlarını değerlendirmek için 'Nine Hole Peg Test', alt ekstremité fonksiyonlarını değerlendirmek için '25 adım yürüme testi' uygulanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda motor hızı değerlendirmede 25-AYT ve 9-HPT'nin EDSS'den daha duyarlı olduğu, hem atak hem de remisyon döneminde tedavi izleminde kullanılabileceği gösterilmiştir (121). EDSS ile kognitif bozukluk arasındaki bağıntı hakkında literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Kujula ve ark. EDSS skorları ile kognitif bozukluk arasındaki ilişkinin anlamlı olduğunu göstermişlerdir, ancak Rugieri ve ark. kognitif bozuklukla EDSS skorları arasında bir ilişki saptamamışlardır (59,122). Özürlülük derecesi yüksek olanlarda kognitif etkilenmenin de daha fazla olması beklenebilir. Bu çalışmada kognitif durumu kötü olan olgulardaki EDSS puanı kognitif durumu iyi olanlardakinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular Kujula'nın bulguları ile örtüşmektedir. Pati ve ark düşük EDSS puanlı hastalarda kognitif bozukluk sıklığını araştırdıkları çalışmada hastaların yarısından fazlasında en az bir nöropsikolojik testte bozulma saptamışlar ve kognitif bozukluğun MS hastaları için ciddi bir problem olduğunu ve rutin klinik pratiğe nöropsikolojik testlerin dahil edilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (123).

Özürlülüğü değerlendirmek için geliştirilen ölçeklerden bir diğeri de Multipl Skleroz İşlevsel Bileşimidir (MSFC). MSFC hastanın güncel durumuna ilişkin nicel veriler sağlamaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada MSFC'nin EDSS'den daha duyarlı olduğu, hem atak hem de remisyon dönemlerinde tedavi izleminde kullanılabileceği bildirilmiştir (121).

Janculjak ve ark yaptıkları çalışmada EDSS'nin kognitif fonksiyonları değerlendirmede yetersiz olduğunu ve MSFC'nin kognitif etkilenmeyi daha iyi ortaya çıkaracağını belirtmişlerdir (88).

Kalkers ve ark 240 MS hastası ile yaptıkları çalışmada MSFC'nin alt birimi olan 25-AYT ile EDSS arasında güçlü bağıntı bulmuşlardır ancak kognitif açıdan MSCF ile EDSS sonuçlarını birbiri ile ilişkili bulmamışlardır. Bunu da PASAT ile ölçülebilen kognitif fonksiyonların EDSS ile yeterince ölçülemediği şeklinde yorumlamışlardır. Sonuçta MSFC'nin EDSS'den daha geniş ve kapsamlı bir yöntem olduğunu, uygulanmasının kolay ve tekrarlanabilir olduğu ve klinik deneylerde de geleceğe yönelik bilgi verdiğini vurgulamışlardır (124).

Kallers ve ark yaptıkları başka bir çalışmada el, kol fonksiyonları açısından EDSS ile MSFC'yi birbirleri ile bağıntılı bulmuşlar fakat PASAT ile EDSS arasında ilişki saptamamışlardır (125).

Sonuçta EDSS'nin lokomotor sistem fonksiyonlarını yansıttığı, MSFC'ye göre standardizasyonunda sorunlar olduğu ve suboptimal bir geçerliliği olduğu vurgulanmıştır (124,125).

Yukarıda değinilen kısıtlılıkları ortadan kaldırmak için bu çalışmada hem EDSS hem de MSFC kullanılmıştır. EDSS ile MSFC arasında kuvvetli bir bağıntı olduğu saptanmıştır ($r = -0.609$, $p = 0.001$). Kalkers ve ark'nın lokomotor sistemleri yansıtan EDSS ile MSFC motor bileşenleri arasında bildirdiği bağıntı bu çalışmada da orta-kuvvetli derecede olacak şekilde saptanmıştır. Ancak MSFC'nin kognitif bileşeni ile EDSS arasında da orta derecede bir ilişki saptanmıştır ($r = -0.491$, $p = 0.009$). Bu bulgular her iki ölçeğin de hasta izleminde güvenilir bir şekilde kullanılabilceğini düşündürür.

Düşük eğitim düzeyi MS hastalarında kognitif bozulma açısından bir risk faktörü iken yüksek eğitim düzeyi buna zıt olarak olumlu bir prognostik faktördür. Çalışmamıza göre MS hastalarının kognitif durumları ile eğitim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Eğitim düzeyi düşük olgularda testlerdeki başarımlar daha kötüdür.

Nicel işlevsel kapasite ile dikkat ve yürütücü işlevler arasında anlamlı bir bağıntı saptanmıştır. Dikkat ve yürütücü işlevlerdeki etkilenme hastalardaki özürülük derecesi ve hastalık süresi ile de önemli bir ilişki göstermektedir. Bu bulgular hastalık süresi arttıkça frontal işlev bozukluklarının olguların işlevselliğini bozucu ve özürülülüğünü arttırıcı bir etken olduğunu düşündürmektedir. Lisan işlevlerinde sözel bellek, görsel-uzamsal işlevlerde ve genel akıcı zeka da MSFC ve EDSS ve hastalık süresi ile bir bağıntı olmaması bu işlevlerin etkilenmediğini düşündürebilir. Ancak bu çalışmadaki örnekleme seçilen olgular görece erken tanı konmuş, özürülülüğü düşük olgulardır. Bu nedenle en azından hastalığın erken evrelerinde bellek ve görsel-uzamsal işlevlerdeki etkilenmenin dikkat ve yürütücü işlevlerdeki kadar ağır olmadığı ileri sürülebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda herhangi bir kognitif yakınması olmayan bir hasta örnekleminde özellikle dikkat işlevlerinde anlamlılık kazanan bir etkilenme olduğu saptanmıştır. Küçük bir örnekleme bile bu etkilenmenin saptanması MS hasta grubunda bilişsel işlevlerde erken dönemlerden itibaren etkilenme olabileceğini destekler niteliktedir.

ÖZET

Multipl Sklerozda Kognitif Etkilenmenin Değerlendirilmesi

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin ön planda beyaz cevherini etkileyen kronik inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. Kognitif bozukluk relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS) hastalarında sık karşılaşılan bir sorundur ve yaşam kalitesi üzerinde önemli rol oynamaktadır. MS hastalarının %30-70'inde kognitif bozukluk görülür. Bozukluklar tipik olarak bellek, dikkat, bilgi işleme fonksiyonlarındadır.

Bu çalışmada erken evre MS hastalarındaki bilişsel bozulmanın paterninin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 30 RRMS hastası ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Tüm deneklere sözel ve görsel bellek, dikkat, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal işlevler, lisan ve genel akıcı zekayı kapsayan geniş bir nöropsikolojik test bataryası uygulanmıştır. Özürlülük ve işlevselliğin etkilenen kognitif alanlarla ilişkisi değerlendirilmiştir.

MS hastaları dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendiren tüm testlerde daha kötü bir başarımla sergilemiştir. Bu kötü başarımla Multipl Skleroz İşlevsel Bileşimi (MSFC) ve Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) ile bağlantılıdır.

MS hastalarında temel olarak bellek ve dikkat bozuklukları bildirilmiştir. Bulgularımız çalışma belleği, dikkat ve yürütücü işlev bozukluğunun hastalığın erken evrelerinden itibaren diğer bulgulara eşlik edebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, dikkat, bellek, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal işlevler, MSFC, EDSS

SUMMARY

Evaluation of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis

Multiple sclerosis (MS) is a chronic-inflammatory demyelinating central nervous system disease affecting mainly the white matter. Cognitive impairment is a common problem in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients and plays a major role in the quality of life. Cognitive impairment occurs in 30-70% of patients with MS. Deficits typically occur in memory, attention and information processing functions.

In this study it is aimed to determine pattern of cognitive impairment in MS patients who are in the early phase of disease.

Thirty RRMS patients and 30 healthy volunteers were included in the study. All subjects were administered a comprehensive neuropsychological test battery which encompasses verbal and visual memory, attention, executive functions, visual spatial functions, language and general fluid intelligence. The relation of disability and functionality with affected cognitive domains were also evaluated.

MS patient exhibited a worse performance in all tests evaluating attention and executive functions. This worse performance was correlated with Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) and Expanded Disability Status Scale (EDSS).

MS patients are reported to have mainly memory and attention deficits. Our results suggest that a working memory and attention deficits and executive dysfunction may associate with other findings of the disease since early phases of disease.

Key Words: Multiple sclerosis, attention, memory, executive functions, visual-spatial functions, MSFC, EDSS

KAYNAKLAR

1. Weinstock-Guttman B, Jacobs LD, Brownscheidle CM, Baier M, Rea DF, Apatoff BR, et al. Multiple sclerosis characteristics in African American patients in the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Mult Scler* 2003;9:293-8.
2. Tunalı G. Multipl skleroz'da tanı kriterleri. *Turkiye Klinikleri Noroloji Dergisi* 2004;2:205-09.
3. Rowland PL. Meritt's Textbook of Neurology, Tenth Edition, Multiple Sclerosis 2000;133: 773-92.
4. Vukusic S, Confavreux C, Cook SD. The natural history of multiple sclerosis. *Handbook of multiple sclerosis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001:433-47.
5. Yüceyar N, Sağduyu A. Multipl skleroz'da tanı kriterleri. *Turkiye Klinikleri Noroloji Dergisi* 2009;2:22-9.
6. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008;15;274:45-7.
7. İdiman E. Multipl Skleroz'un immunopatogenezi. *Turkiye Klinikleri Noroloji Dergisi* 2004; 3:171-76.
8. Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;28:63:3-7.
9. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity, *Nature Immunology* 2007;8:913-19.
10. Pardridge WM, Paulson O, Knudsen G, Moos T. A morphological approach to the analysis of blood-brain-barrier transport function. *Brain barrier systems*. Copenhagen: Munkgaard; 1999; 19-42.
11. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung HP. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:201-11.
12. Prineas JW, Kwon EE, Sternberger NH, Lennon VA. The distribution of myelin-associated glycoprotein and myelin basic protein in actively demyelinating multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol* 1984;6:251-64.
13. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000;123:1174-83.
14. Dhip-Jalbut S et al. Immunology of multipl sclerosis. *Ann Allergy* 1990;64:433-44.
15. Eraksoy M. Multipl skleroz'un genetiği. *Turkiye Klinikleri Noroloji Dergisi*. 2004;2:166-70.
16. Gilroy J. Basic Neorology, Multipl Skleroz (Çev. Ed: Karabudak R), Güneş Yayınevi, 3.baskı Ankara, 2002;199-219.
17. Ropper HA, Brown HR. Multiple sclerosis and allied demyelinative diseases. Ropper HA, Brown HR. *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 8th edition. Mc Graw, New York, 2005;771-97.
18. Miller AE, Cook SD. Clinical features. *Handbook of multiple sclerosis*. New York: Marcel Dekker, 2001; 231-32.
19. Paul O'Connor. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis an overview. *Neurology* 2002; 59:1-33.

20. Weinschenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112:133-46.
21. Wood DD, Bilbao JM, O'Connors P, Moscarello MA. Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein. *Ann Neurol* 1996;40:18-24.
22. Çelik Y. Multipl skleroz'da ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2009;2:67-75.
23. Tunalı G. Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı* 2004; 3:161-64.
24. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:398-402.
25. Boz C. Multipl skleroz'da klinik bulgular ve semptomlar. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*. 2009;2:9-15.
26. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz'da sıkça karşılaşılan semptomlar ve semptomatik tedavi prensipleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004;2: 237-43.
27. Adams RD, Victor M, Principles of Neurology. 7. edition, Mc Graw-Hill international editions. 2001; 7:954-79.
28. Burina A, Sinanovic O. Bladder, bowel and sexual dysfunction in patient with multiple sclerosis *Med Arch* 2006; 60:182-4.
29. Demirkıran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler* 2006;12:209-14.
30. Stenager E, Stenager EN, Jensen K. Sexual function in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Ital J Neurol Sci* 1996;17:67-9.
31. Demirci S, Eren N. Late Onset Status Epilepticus as a Sign of Multiple Sclerosis. *Turk J Med Sci* 2003; 33:409-11.
32. D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalgia* 2004; 24:980-84.
33. Watkins SM, Espir M. Migraine and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969; 32:35-37.
34. Ergün U, Ozer G, Sekercan S, et al. Headaches in the different phases of relapsing-remitting multiple sclerosis: a tendency for stabbing headaches during relapses. *Neurologist* 2009;15:212-6.
35. Hohner WG. Temporal lobe involvement in MS patients with psychiatric disorders. *Arch Neurol* 1987;44:187-90.
36. Minden SL et al. Affective disorders in Multiple Sclerosis: review and recommendation for clinical research. *Neurol* 1990;47:98-104.
37. Beatty WM, Blanco CR, Wilbanks SL et al. Demographic, clinical and cognitive characteristics of multiple sclerosis patients who continue to work. *J Neurol Rehab* 1995; 9:167-73.
38. Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA, Krupp LB. Treatment of cognitive impairment in Multiple sclerosis is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option *CNS drugs* 2008; 22:87-97.

39. Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG et al. Guidelines for neuropsychological research in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 1990;47:941-1007.
40. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58:1602-06.
41. Foong A, Ron MA. Neuropsychiatry: cognition and mood disorders. *Prac Neurol Mult Scler* 2003:115-25.
42. Schumacher GA, Bebe G, Kubler RF. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of New York Academy of Science* 1965;122:522-68.
43. Poser C, Paty D, Scheinberg L, McDonald W, David F, Ebers G et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 1983;13: 227-31.
44. Charles M. Poser, Vesna V. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2004;106:147-58.
45. Mc Donald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-27.
46. Swanton JK, Rovira A, Tintore M. Criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurology* 2007;6:67-86.
47. Sahraiana MA, Eshaghib A. Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010; 21:609-15.
48. Ge Y. Multiple Sclerosis: the role of MR imaging *AJNR American Journal of Neuroradiology* 2006; 27:1165-76.
49. Lezac MD, Feinberg TE, Farah MJ. Principles of neurophysiological. *Behavioral Neurology and Neurophysiology*. The Mc Graw Hill Companies, New York. 1997:43-54.
50. Tuncer N. Multipl sklerozlu olgularda kognitif fonksiyon bozuklukları. *Turkiye Klinikleri* 2006; 26:559-64.
51. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995;8:216-20.
52. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 245:41-46.
53. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis II: impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41:692-6.
54. Drake MA, Carra A, Allegri RF, Luetic G. Differential patterns of memory performance in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis *Neurol India* 2006;54:370-6.
55. Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alberoni M, et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995; 132:222-7.
56. Savettieri G, Messina D, Andreoli V, Bonavita S, Caltagirone C, Cittadella R, Farina D. Gender-related affect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:1208-14.

57. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci* 2007; 14:919-27.
58. İdiman E, Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci* 2005;1:40.
59. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. *Brain* 1997;120:289-97.
60. Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology Review* 1998;8:43-77.
61. Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:469-76.
62. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology* 1999;41:685-91.
63. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif A, Pelletier J. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:124-27.
64. Piras M, Magnano I, Canu E, KS Paulus. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:878-85.
65. Calabrese M et al. Cortical lesions and atrophy associates with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:1144-50.
66. Charil A, Zijdenbos A, Taylor J. Statistical mapping analysis of lesion location and neurological disability in multiple sclerosis: application to 452 patient data sets. *Neuroimage* 2003;19: 532-44.
67. Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Zivadinov R. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63:1301-06.
68. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63:89-93.
69. Damian MS, Schilling G, Bachmann G, Simon C, Stoppler S, Dorndorf W. White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesion pattern. *Acta Neurol Scand* 1994;90:430-6.
70. Edwards SGM, Liu C, Blumhardt LD. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in Multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001; 104:214-223.
71. Sailer M, Heinze HJ, Tendolkar I. Influence of cerebral lesion volume and lesion distribution on event-related brain potentials in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001;248:1049-55.
72. Dalton CM, Chard DT, Davies GR. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* 2004;127:1107.
73. Kelley KW, Bluth RM, Dantzer R, Zhou JH, Shen WH, Johnson RW, Broussard SR. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2003;17: 112-18.
74. Mesches H, Gemma C. Sulindac improves memory and increases NMDA receptor subunits in aged Fischer 344 rats. *Neurobiology of aging*. 2004; 25: 315-24.
75. Fent K, Zbinden G. Toxicity of interferon and interleukin. *Trends Pharmacol Sci* 1987;8:100-06.

76. Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, Richelson E, Hauser P. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 1998;3:56-68.
77. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000;55:934-39.
78. Bailey A, Channon S, Beaumont JG. The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:73-80.
79. Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco CR, Hames KA. Cognitive and physical fatigue in multiple sclerosis: relation between self-report and objective performance. *Appl Neuropsychol* 1998;5:143-48.
80. Brunner R, Schaefer D, Hess K, Parzer P, Resch F, Schwab S. Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology* 2005;64:335-37.
81. Pato-Pato A, Prieto JM, Lema M, Dapena-Bolano D, Abella-Corral J, Pumar JM. Cerebral atrophy in multiple sclerosis patients periodically with boluses methylprednisolone. *Rev Neurol* 2003.
82. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, Lee JC, Beck G, Block V, et al. A meta-analysis of methylprednisolone recovery for multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000.
83. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:549-58.
84. Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Natural history, pathophysiology and management. *CNS drugs* 2002;16:445-55.
85. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University Press 1995.
86. Rao SM, Grafman J, DiGuilio D et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. *Neuropsychol* 1993;7:364-74.
87. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8 years old longitudinal study. *Europ Neurol* 2007; 57:193-202.
88. Janculjak D, Mubrin A, Brinar V et al. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104:221-7.
89. Drew M, Trippett LJ, Starkey NJ et al. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol* 2008; 23:1-19.
90. Demirkıran M, Ozeren A, Sönmezler A et al. Crossed aphasia in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12:116-9.
91. Lacour A, De Seze J, Revenco E et al. Acute aphasia in multiple sclerosis: A multicenter study of 22 patients. *Neurology* 2004; 62:974-7.
92. Feinstein A, Kartsonis L, Miller D, et al. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis followed up a cognitive, psychiatric and MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:869-76.
93. Tegin B. Depresyonda bilişsel bozukluklar: Beck modeline göre bir inceleme. Doktora tezi. H.Ü. Psikoloji Bölümü, Ankara, 1980.

94. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 273-82.
95. Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi. E. Yüksek lisans tezi, İstanbul 2001.
96. Mesulam MM. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. İkinci baskı. Çev. Ed: Gürvit H. İstanbul, Yelkovan yayıncılık, 2004.
97. Karakaş S. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik testler için Araştırma ve Geliştirme çalışmaları. Dizayn Ofset, İstanbul, 2004; 65-72.
98. Raven J. The Raven's Progressive Matrices: Change and stability over culture and time. *Cognitive Psychology* 2000;41:1-48.
99. Verguts T, Boeck PD. The induction of solution rules in Raven's progressive matrices test. *Eur J Cogn Psychol* 2002;14:521-47.
100. Mackintosh NJ, Bennett ES. What do Raven's matrices measure. an analysis in terms of sex differences. *Intelligence* 2005; 33:663-74.
101. Weintraub S, Mesulam MM. Visual hemispatial inattention: stimulus parameters and exploratory strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:1481-88.
102. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA et al. Development of a multiple sklerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122:871-82.
103. Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA. Administration and Scoring Manual. Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC). New York; National Multiple Sclerosis Society 2001.
104. Sanchez MP, Nieto A, Barroso J et al. Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008; 15:1091-9.
105. Rao SM. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. Ed: Raine CS, Mc Farland HF, Tourelotte WW, Clinical and pathogenetic basis. Chapman and Hall, London, UK, 1997; 357-62.
106. Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, et al. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol Sci* 2002; 30:103-9.
107. Beaty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis: an evaluation of the mini-mental state examination. *Arch Neurol* 1990;47:297-301.
108. Swirsky-Sacchetti T, Field HL, Mitchell DR et al. The sensitivity of the mini-mental state exam in the white matter dementia of multiple sclerosis. *J Clin Psychol* 1992;48:779-86.
109. Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult scler* 2009; 15:2-8.
110. Ünal A. Multipl skleroz hastalarında bilişsel işlev bozuklukları ve tedavisi (Ed: Kırbaş D) Nöropsikiyatri (Nörolojik Hastalıkların Psikiyatrik Yönü), İstanbul, 2006; 221-40.
111. Archibald CJ, Fisk JD. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22:686-701.
112. Roca M, Torralva T, Meli F, Fiol M, Calcagno M, Carpintiero S, De Pino G, Ventrice F, Martin M, Vita L, Manes F, Correale J. Cognitive deficits in multiple sclerosis: correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Mult Scler* 2008;14:364-69.

113. Achiron AM, Polliack SM, Rao SM. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:744-49.
114. Chiaravalloti ND, Deluca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7:1139-51.
115. Winkelmann A, Engel C, Apel A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255:309-10.
116. Mollahasanoğlu A. Normal deneklerde bir grup görsel ve sözel bellek testleri performansına yaş ve eğitimin etkisi. Yüksek lisans tezi, İstanbul, 2002.
117. Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2000; 247:97-101.
118. Pujol J, Vendrell P, Deus J, Junqu'e C, Bello J, Mart'ı-Vilalta JL. The effect of medial frontal and posterior parietal demyelinating lesions on stroop interference. *Neuroimage* 2000; 13:68-75.
119. Öktem Ö. Mental Durum Muayenesi. In: Nöroloji (Ed.E.Öge). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004; 125-26.
120. Gilad R, Sadeh M, Boaz M, Lampl Y. Visual spatial neglect in multiple sclerosis. *Cortex* 2006; 42:1138-42.
121. Özakbas S, Çagiran I, Örmeci B, İdiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;208:3-7.
122. Ruggiari RM, Palermo R, Vitello G, Gennuso M, Settipani N, Piccoli F. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS \leq 3.5. *Acta Neurol Scand* 2003;108:323-26.
123. Patti F, Amato MP, Tola MA, Trojano M, Ferrazza F, Lijoi AF, Bastianell S. Relationship between cognitive impairment and magnetic resonance imaging disease parameters in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the multicenter COGIMUS study. *Neurol* 2008; 70:4-170.
124. Kalkers NF, Groot V, Lazeron RCH. MS functional composite relation to disease phenotype and disability strata. *Neurol* 2000; 54:1223-39.
125. Kalkers NF, Bergers L, Groot V. Concurrent validity of the MS functional composite using MRI as biological marker. *Neurol* 2001; 56:215-19.