

Multipl Skleroz ve Kognitif Bozulma

Multiple Sclerosis and Cognitive Impairment

Zehra Akpınar, Zahide Betül Gündüz

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji A.D., Konya

Özet

Bu derlemede Multipl sklerozda sık karşılaşılan, ancak diğer semptomların daha baskın olması nedeni ile geri planda kalan kognitif bozulmaya dikkat çekilmesi amaçlanmıştır. Multipl sklerozda görülen kognitif bozulma özellikle hastalığın progresif formlarında ve ilerleyen dönemlerinde daha belirgin olmak üzere tüm formlarında ve tüm dönemlerinde görülebilir. Hastaların yaklaşık %40-65 'ini etkiler ve tipik olarak bellek, dikkat, bilgi işleme fonksiyonlarında bozulma gözlenir. Multipl sklerozda ortaya çıkan özürülülüğün önde gelen sebeplerindendir. Etyopatogenezi henüz netlik kazanmamıştır ve etkin bir tedavisi bulunmamaktadır. Multipl sklerozlu hastalarda kognitif bozulma sık görülen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir sorundur. Bu konu üzerinde son yıllarda yoğunlaşan çalışmalar gelecekte etyopatogenezin aydınlatılması ve uygun tedavilerin geliştirilmesi yönünde umut vericidir.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, kognitif bozulma, diskonneksiyon, serebral atrofi

Abstract

The aim of this review is call attention to cognitive impairments in Multiple sclerosis which is seen frequently but not ignored sufficiently because of dominance of the other symptoms. Cognitive impairments in multiple sclerosis can be seen in all type and period of disease especially in progressive forms. 40-65% of patients are affected, deformation typically occurs in memory, attention, and information-processing functions. It is the main cause of disability in multiple sclerosis. Etiopathogenesis is not clear yet and treatment is not so effective. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis is a frequent problem that affects life quality. Studies on this subject which are concentrated at the recent years ,are hopeful for future illuminating ethiopathogenesis and developing suitable treatment .

Key words: Multiple sclerosis, cognitive impairment, disconnection, cerebral atrophy

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) ataklarla seyreden, otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizan nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Santral sinir sistemi (SSS) nin inflamatuvar demiyelinizan hastalıklarının prototipidir ve en sık görülen, en iyi bilinen formudur (2). Görülme sıklığı 20-40 yaşları arasında artar. Kadınlarda erkeklere göre daha sık (3:1) görülür (1). MS'in klinik ve patolojik olarak Charcot tarafından tanımlanmasının üzerinden yüz yıldan fazla bir süre geçmiş olmasına rağmen, hastalığın etiyojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmalar genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (3). Önceleri MS'in sadece beyaz cevheri tuttuğu düşünülmekte iken günümüzde gri cevherin de bu inflamatuvar süreçten etkilendiği bilinmektedir (2). Fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon ve reaktif astrogliaz hastalığın histopatolojik bulgularıdır. Son dönemlerde nöropatoloğlar MS'in çeşitli paternlerinde görülen apoptotik hücre ölümü üzerinde de durmaktadırlar (2). Her ne kadar hastalık beyni -özellikle beyaz cevheri- daha çok severe de spinal kord ve optik sinirleri de tutabilir. Hastalarda SSS in tutulan bölgesine bağlı olarak motor, somatosensoryal, görsel, kognitif ve psikiyatrik bozukluklar başta olmak üzere çeşitli semptomlar

görülebilir (2,4). MS'li hastalarda kognitif bozulma sık görülen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir sorundur. Hastaların yaklaşık %40-65 'ini etkiler ve tipik olarak bellek, dikkat, bilgi işleme fonksiyonlarında bozulma gözlenir (5-6). Relapsing-remitting MS (RRMS)'de daha az olmak üzere tüm formlarında görülebilir, kognitif bozulma hastalığın erken dönemlerinde başlayarak zamanla ilerleyebilir (6). MS'de mental semptomların varlığı uzun zamandır bilinmesine karşın bu alandaki çalışmalar son yıllarda artmıştır (7). Otuz yıl önce yapılan çalışmalarda MS'li hastalarda görülen kognitif ve affektif bozuklukların prevalansı %3 olarak gösterilirken son çalışmalarda bu oran %50 olarak bildirilmektedir (7,8). MS'de ortaya çıkan kognitif bozuklukların etyopatogenezi halen tam olarak anlaşılamamıştır (9,10). Son yıllarda özellikle radyoloji alanındaki gelişmeleri takiben bu konu üzerinde etyopatogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar ivme kazanmış ve konu üzerinde yoğunlaşan çalışmalar MS'de görülen kognitif bozuklukların daha önce bilinenin aksine çok yaygın olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmaların ışığında diskonneksiyon mekanizması ve beyin atrofisinin ayrı ayrı ya da birlikte MS'de gelişen kognitif bozuklukların etyopatogenezinde rol oynadığına inanılmaktadır. Ancak bu konudaki çalışmalar halen geliştirilerek devam etmektedir

(5,9,11). MS'de görülen kognitif bozuklukları değerlendirmek pek kolay değildir, özellikle başlangıç aşamasında, nörolojik muayenenin hastaların kognitif profilini yansıtmak için yeterli olmaması sebebiyle bu problem gözden kaçabilir. Şüphelenilen olgularda nöropsikiyatrik değerlendirme kognitif fonksiyonları daha objektif olarak ortaya koyabilir. MS de kognitif bozuklukları değerlendirmek üzere Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) gibi bazı testler yardımcı olarak kullanılmaktadır (12). MS mood, davranış ve kişilik bozuklukları ile seyreden bazı psikiyatrik bozukluklara eşlik edebildiği gibi, MS'de hastalığın seyrine bağlı olarak ya da kullanılan tedavilerin yan etkileri sonucu depresyon, hipomani, anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar gözlenebilir ve ayırıcı tanıda güçlüğü neden olabilir (1,13). MS'de görülen kognitif bozukluğun tedavi yönetimi zordur. Kullanılan beta-interferon ve glatiramer asetat gibi hastalık modifiye edici tedavilerin yeni serebral lezyon oluşumu ve beyin atrofisini engellemeye yönelik etkileri sayesinde kognitif bozukluklar üzerinde kısmen faydalı olabileceği görüşünü savunan yayınlar mevcuttur (14,15). Bazı çalışmalar semptomatik tedavide asetilkolinesteraz inhibitörlerinin kullanımından hastaların kısmen fayda gördüğünü belirtmekteyse de yazarlar bu konuda çalışmaların henüz güvenilirlik kazanmadığı, kar-zarar ilişkisinin değerlendirilerek tedavinin bireyselleştirilmesi gerektiği ve köklü tedavilere ihtiyaç duyulduğu konusunda hemfikirlerdir (6,14-19).

Multipl sklerozda kognitif bozukluklar

Yapılan çalışmalardaki yöntemsel farklılıklarla ilişkili olarak MS seyrinde % 40-65 oranında kognitif tutuluma rastlanmaktadır ve MS'de görülen özürülüğün önde gelen sebeplerinden biridir (6,15,20). MS bireyi etkileyen bir hastalık olmasının yanında toplumun büyük kesimini etkileyen önemli bir sosyal problemdir. Yapılan sosyoepidemik çalışmalar MS in hastalığın ilk 10 yılında % 50-80 oranında işsizliğe neden olduğunu ortaya koymaktadır (7). Kognitif bozukluğu olan MS'lilerde, kognitif bozukluğu olmayan MS'lilere oranlara işsizlik ve boşanma sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (15). Yine kognitif bozukluklar gibi serebral semptomları baskın olan MS'li hasta grubunda, kognitif fonksiyonların zarar görmediği, spinal semptomları baskın olan hasta grubuna göre iş bulma ve evlenme oranın daha düşük, boşanma oranın ise daha yüksek olması da kognitif bozulmanın tabloya eklenmesiyle hastalığın hasta ve yakınları için daha yıkıcı hale geldiğinin kanıtıdır (9). MS'nin çeşitli formlarında görülen kognitif bozuklukların değerlendirildiği çoğu çalışma RRMS'de progresif formlara nazaran daha az kognitif bozulmanın olduğu ortaya koymakta iken (6, 21), formlar arasında kognitif bozukluklar yönünden kaydadeğer farklılık olmadığı belirten yeni bir çalışmada; sonuçlardaki farklılığın muhtemelen hastalığın her hastada farklı şiddette seyretmesi ve daha önceki çalışmalarda hastaların hastalık öncesi mental durumu ile kıyaslama yapılamamış olmasından kaynaklandığı öne sürülmektedir (22). Başka bir çalışmada progresif formlar arasında da kognitif etkilenimin değişkenlik gösterdiği; sekonder progresif multipl skleroz (SPMS)'da, primer progresif MS (PPMS)'e nazaran daha belirgin bozulma

olduğu belirtilmektedir (21). Kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın bireysel düzeyde farklılık göstermesinin; muhtemelen hastalığın seyri, süresi, lezyon yükü, etkilenen bölge ve fonksiyonel özürülüğün geniş bir yelpazeye sahip olması ile ilişkili olduğu düşünülse de çalışmalar henüz bu parametreler ile kognitif bozulmanın ilişkisini net olarak ortaya koyamamıştır (21). Özellikle kognitif bozulmanın hastalığın erken dönemlerinde başlangıç göstermesi ya da normal görünümü beyinde de kognitif bozulmanın çeşitli testlerle ortaya konabilmesi bu konuyla ilgili çelişiklerdir. Yine de radyoloji alanındaki gelişmeler sayesinde Magnetization transfer görüntüleme (MTR) ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) kullanılarak, konvansiyonel manyetik rezonans (MR) görüntüleme normal olarak değerlendirilen beyaz ve gri maddedeki patolojik değişikliklerin göz önüne serilmesi yakın tarihte bu çelişiklerin ortadan kaldırılabileceğine dair umut vericidir (22-23). Kişinin kognitif fonksiyonlarının belirlenmesinde eğitim yılının ve premorbid mental durumunun önemli faktörler olduğu, kognitif rezervin kompozituar organizasyonu belirleyici olabileceğini belirten yayınlar mevcuttur (22). Kişinin entelektüel zenginliğinin ve serebral etkinliğinin oluşturduğuna inanılan kognitif rezerv hipotezinde; kognitif rezervin zenginliğinin, kişinin yitirdiği kognitif fonksiyonlarının geri kazanımında etkisinin olmadığı ancak hastalığa sekonder kognitif yıkımın gelişmesine karşı koruyucu bir faktör olabileceği öne sürülmektedir (24).

MS'in hala aydınlatılmamış noktalarından biri de ortaya çıkan kognitif bozulmanın patogenezi (23). Gelişen görüntüleme tekniklerini takiben patogenezi açıklamaya yönelik çalışmaların sayısında ve sonuçlarının anlamlılığında önemli ölçüde artış gözlenmiştir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılan çalışmalarda MS'de görülen kognitif bozuklukların MRG de saptanan lezyon yükü ve atrofi ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (14). Progresif formlar başta olmak üzere MS'in tüm klinik formlarında ve MS'e dönüşen klinik izole sendromlu olgularda gri cevherde atrofi gözlemlendiği bilinmektedir (5,9,22). PPMS'li hasta grubu ile yapılan bir çalışmada T2 lezyon volümünün kognitif fonksiyonlar için önemli bir gösterge olduğu öne sürülürken; T1 lezyon volümü ise kognitif bozukluk ile ilişkisiz bulunmuştur (22). Camp ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise PPMS'li hastaların iki yıllık izleminde, kognitif performanstaki düşüklüğün T1 lezyon yükünde artış ve atrofi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (22). Relapsing remitting MS (RRMS) 'lilerde ise kognitif bozuklukları açıklamada atrofik değişikliklerin T2 beyaz cevher lezyon yükünden daha anlamlı olduğu; ayrıca sadece atrofi değil, hipokampal lezyonları da kapsayan kortikal lezyonların da kognitif bozulma ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (9). Kognitif bozukluğu bulunmayan ve hafif kognitif bozukluğu olan RR-MS olguların sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığı bir çalışmada kognitif bozukluğu olmayan RR-MS grubunda, kontrol grubuyla kıyaslandığında bilateral frontotemporal kortikal inceleme saptanırken, hafif kognitif bozukluğu olan RR-MS grubunda ise frontal ve temporal bölgelerde daha belirgin olmak üzere tüm kortikal alanlarda inceleme olduğu ve bu atrofının kognitif bozukluğu olmayan RR-MS grubuna göre daha belirgin olduğu gözlenmiştir (9). Klinik izole sendromlu olgularda ya da erken

dönem relapsing-remitting MS'lilerde modern görüntüleme yöntemleri kullanılarak kişide yıllar sonra gelişme ihtimali bulunan kognitif bozukluğa dair tahminde bulunulabileceğini öne süren bir yayında bu öngörü için lezyon ölçümleri, beyin atrofi oranı ve artmış myo-inozitol konsantrasyonunun önemli bilgi kaynakları olduğu belirtilmektedir (22). MS hastalarında bellek bozukluğu, hastalığın başlangıcında beyaz cevher patolojisinin MR parametrelerinden ve hastalık aktivitesinden bağımsız olarak ortaya çıkıyor olsa da, frontal lob T2 beyaz cevher yükü sürekli dikkat ve işlem hızıyla, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI)'de entropi işlem hızı ve işleyen bellek ile ilişkili bulunmuştur (9). Perfüzyon manyetik rezonans görüntüleme MS'de uzun zamandır bilinmekte olan beyin kan akımı anormalliklerinin in vivo gösterilmesine imkan sağlamaktadır. RRMS ve PPMS hasta gruplarında bölgesel perfüzyon değişiklikleri ile nöropsikolojik disfonksiyonlar arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada PPMS hastalarının hepsinde kognitif defisit ile orantılı olarak beyin perfüzyonunda azalma olduğu ortaya konmuş, beyaz ve gri cevherde gösterilen hipoperfüzyonun lökomotor dizabileden çok kognitif bozulma ile korele olduğu gösterilmiştir (10). Aynı makalede genişletilmiş özürülük durum ölçeği (EDSS) 'nin lökomotor dizabileden ağırlıklı bir skorlama olduğu, serebral fonksiyonel sistem üzerine duyarlılığının sınırlı olduğu vurgulanmaktadır, nitekim daha önce PET ve single-foton emisyon tomografiler ile yapılan diğer çalışmalarda EDSS ve mini-mental test skalası kullanılmış ve RR-MS hastalarda kognisyonda daha az oranda bozulma bildirilmiştir. Bazı kaynaklarda ise N-asetil aspartat (NAA) ölçümünün nöronal kayıp ya da disfonksiyon hakkında bilgi verici olabileceği belirtilmektedir. Beynin ürettiği global ve lokal metabolitleri ölçen Multislice eko-planar spektroskopik görüntüleme (EPSI) ile MS'li hasta grubu üzerinde yapılan bir çalışmada; beyin NAA/Kreatin oranının, kognitif bozukluğu olan multipl sklerozlu hastalarda kognitif bozukluğu olmayan multipl sklerozlu hastalara göre daha çok azalmış olduğu saptanmıştır (23).

MS'in etyopatogenezini açıklamaya yönelik tüm bu çalışmalar, kısıtlı hasta ve kontrol grubu ile yapılmış olmaları sebebi ile güvenilir sonuçlar ortaya koymaktan öte gelecekte yapılması planlanan çalışmalara yol gösterici nitelik taşımaktadırlar. MS de görülen kognitif bozukluklar tüm kognitif fonksiyonları kapsamaktan ziyade bir ya da birkaç alanda gözlenir. Kognitif fonksiyonlardaki bozulma dikkat, yeni bilgi işleme hızı, işleyen bellek, sözel bellek, görsel-uzaysal bellek ve yönetici fonksiyon testleri ile ortaya konabilir (25). MS'de görülen kognitif bozukluklarda soyut düşünme ve kavramsallaştırma gibi kompleks fonksiyonları değerlendiren testler frontal lob sendromunda görülene benzer şekilde bir disfonksiyonu ortaya koyar. Yazarlar subkortikal demansta gözlenene benzer bir defisit olduğunu savunmaktadırlar. Bu defisiti açıklayabilecek muhtemel mekanizma demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyona ikincil gelişen subkortikal, frontal ve limbik korteks arasındaki yollardaki hasarlanmaya bağlı intrahemisferik ve interhemisferik bağlantılarda kopukluk olduğu görüşüdür (26). Diskonneksiyonist model kognitif fonksiyonların farklı alanlarındaki bozulmayı ve klinik farklılık sergilemesini çeşitli kognitif ağların etkilenmesine bağlı olarak

açıklayabilmekte iken konduksiyon afazisi gibi iyi bilinen diskonneksiyon sendromlarının MS'de neden görülmediği hala cevaplanamış bir sorudur ve diskonneksiyon teorisi gri cevher patolojisi gibi kognitif bozulmayı açıklamaya yönelik diğer mekanizmaları dışlamak için yeterli bulunmamaktadır (11, 28). Demiyelinizan plakların yerleşim yerleri ile kognitif bozuklukların ilişkisi de çalışmalara konu olmuştur. MS'lilerde U fiberlerindeki lezyonların varlığını ve büyüklüğünü bellek ve yürütücü işlevlerdeki bozulma ile ilişkili bulan çalışmalar mevcuttur (27). Başka bir çalışmada ise frontal lob yerleşimli plaklar daha çok yürütücü işlev bozukluğu ile ilişkili bulunurken, subkortikal yerleşim gösteren plakların bellek ve diğer kognitif fonksiyonlarda bozukluklara yol açtığı bildirilmektedir (20). MS'de ortaya çıkan bellek bozuklukları da diğer subkortikal tutulumlu hastalıklarda olduğu gibi; esas olarak kayıt işlevinin bozulduğu ve bundan dolayı da geri çağırmanın mümkün olmadığı primer bellek bozukluğundan ziyade, kayıt fonksiyonlarının korunmasına karşın saklanan bilgiye ulaşma ve geri çağırmadaki bozukluğun gözlendiği sekonder bellek bozukluğuna örnek teşkil etmektedir (20). Dikkat, bellek, yürütücü fonksiyonlar ve bilgi işleme hızında MS'e bağlı olarak belirgin etkilenme gözlenirken; dil ve yapısal yetenekler genelde korunur. En yaygın bozulma bellek fonksiyonlarında saptanır. Epizodik bellek ve işleyen bellekte bozulma sık gözlenir; semantik bellek, örtük bellek ve primer kısa dönem bellek korunmuştur. Epizodik bellek bozukluğunun, kodlama ve depolama mekanizmaları göreceli olarak korunmuşken alım mekanizmasında aksaklık sonucu ortaya çıktığı, bu aksaklığın yetersiz öğrenme ya da eksik kodlamanın bir sonucu olduğu düşünülmektedir (21).

Tedavi

Her ne kadar MS'de kognitif bozulmanın patogenezi üzerindeki sır perdesi biraz olsun aralanmaya başlamış olsa da, maalesef etkin bir tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır. Ancak farmakolojik ajanlardan hastalık modifiye edici tedaviler ve asetilkolinesteraz inhibitörleri gibi semptomatik tedavilerin kognitif bozuklukların tedavisinde kısmen etkili olabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (6,13-19). Beta-interferon ve glatiramer asetat gibi hastalık modifiye edici ajanların kısa dönemde antienflamatuar özellikleri sayesinde, uzun dönemde ise beyindeki doku hasarı üzerine koruyucu etki göstermek suretiyle faydalı olduğu yönünde bir hipotez öne sürülmekteyse de, bu çalışmaların az sayıda hasta üzerinde ve kısa dönemde yürütülmesi sebebi ile ileride daha büyük sayıda hasta grubu ile yapılacak uzun süreli gözlemler elbette daha net bilgiler sunacaktır (14). Asetilkolinesteraz inhibitörleri kolinerjik nöron kaybıyla karakterize bir nörodejeneratif hastalık olan Alzheimer Hastalığında kullanılmak üzere üretilen ilaçlardır. MS selektif kolinerjik nöron kaybıyla ilişkili bir hastalık olmasa da serebrospinal sıvıda azalmış kolinerjik aktivite saptanması, kolinerjik yolların demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya bağlı zarar gördüğü görüşünü doğurmuştur. Bu fikirden yola çıkılarak kognitif bozukluğu olan MS hastalarında asetilkolinesteraz inhibitörlerinin semptomatik tedavide kullanımına yönelik klinik çalışmalara başlanmıştır. Özellikle donepezil üzerinde yoğunlaşan çalışmalarda kognitif bozukluğu olan MS'li hasta grubunda öğrenme ve bellek gibi kognitif fonksiyonlarda

plasebo alan grupla karşılaştırıldığında kısmen düzelmeye gözlemlendiği belirtilmektedir. Bu konuyla ilgili çok sayıda kısa süreli ve küçük hasta grubuyla yapılan çalışma mevcuttur ancak daha uzun süreli gözlemlerle daha geniş hasta grubunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır (6,14-17). Kognitif bozulma hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği gibi; akut alevlenme, yorgunluk, depresyon, ilaçlar, uyku bozuklukları, anemi, tiroid disfonksiyonu ve enfeksiyon gibi parametrelerle de birliktelik gösterebilir (13). Öncelikle tedavisi mümkün olan bu bozuklukların gözden geçirilmesi tedavide uygun bir yaklaşım olacaktır.

MS'li hastalarda başta depresyon olmak üzere psikiyatrik problemler oldukça sık görülmektedir. MS'li hasta grubunun yaklaşık % 50'sinin hayatının bir döneminde depresyon geçirdiği ve bu oranın diğer nörolojik hastalık gruplarında depresyon görülme sıklığına nazaran daha yüksek olduğunu belirtilmektedir. Depresyonun işleyen belleğin yürütücü komponentini negatif etkileyerek kognitif kapasiteyi etkiliyor olabileceği ve depresyona yönelik tedavilerle kognitif fonksiyonlarda iyileşme gözlenebileceği öne sürülse de bu konuda yeterli çalışma yoktur (29). Son dönemlerde kannobinoidlerin kognitif disfonksiyonun semptomatik tedavisinde etkili olabileceğini ve hastalığın erken dönemlerinde nöroprotektif etkisinden de faydalanılabileceğini savunan yayınlar artış gösterse de uzun dönem etkileri henüz bilinmemektedir (29). Rehabilitasyon MS'de ortaya çıkan motor özürüllüklere yönelik tedavide sıkça kullanılan ve faydası bilinmekte olan bir yöntemdir ancak kognitif bozulmaya yönelik rehabilitasyon seçenekleri pek kullanılmamaktadır. Kognitif rehabilitasyonla uygun hasta grubunda kısmi fayda görülebileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (13,14). Kognitif bozukluklar MS'de nörodejeneratif sürecin bir parçasıdır. Tüm bu çalışmalar ortaya koymaktadır ki MS'de ortaya çıkan kognitif bozuklukların kesin tedavisi ancak MS'in tedavi edilebilmesiyle mümkündür.

Genç erişkinde en sık görülen kronik nörolojik hastalıklardan biri olan MS, pek çok bilinmeziyle birlikte nörolojinin üzerinde en çok çalışılan konularından biridir ve güncelliğini korumaktadır. MS'de sık görülen ve özürüllük gelişiminde büyük rol oynayan kognitif bozukluklar, yalnız hasta ve yakınlarını değil, toplumun tümünü etkileyen önemli bir problemdir. Son yıllarda bu konu ile ilgili özellikle etyopatogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar, gelecekte uygun tedavi stratejilerinin geliştirilebileceği yönünde umut vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fazzitol MM, Jordy SS, Tilbery CP. Psychiatric disorders in multiple sclerosis patients. *Arc Neuro-Psiquiatr* 2009; 67(3A):664-7.
2. İdman E. Multipl skleroz'un immunopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı* 2004; 2:171-6.
3. Tunalı G. Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı* 2004; 2:161-5.
4. İrkeç C. Multipl sklerozda akut atak tedavisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı* 2004; 2:220-2.
5. Lanz M, Hahn HK, Hildebrandt H. Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis : a review. *J Neurol* 2007; 254 2:II 43-8.
6. Christodoulou C, MacAllister WS, McLinskey NA and Krupp LB. Treatment of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Is the Use of Acetylcholinesterase Inhibitors a Viable Option *CNS Drugs* 2008 ;22(2):87-97.
7. Calabrese P. Neuropsychology of multiple sclerosis, *J Neurol* 2006; 253 Suppl 1: I10-5
8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11):1444-52.
9. Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M et al. Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology* 2010;74(4):321-8.
10. Inglese M, Adhya S, Johnson G, Babb JS, Miles L, Jaggi H et al. Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28(1):164-71.
11. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 2009;132 (Pt1):239-49.
12. Gonzalez-Rosa JJ, Vazquez-Marrufo M, Vaquero E, Duque P, Borges M, Gamero MA, et al. Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis *BMC Neurosci.* 2006;7:39.
13. Burks JS, Bigley GK, Hill HH. Rehabilitation challenges in multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2009;12(4):296-306.
14. Amato M.P, Portaccio E, Zipoli V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS? *J Neurol Sci.* 2006;245(1-2):183-6.
15. Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS , Elkins LE ,Krupp LB .Effects of donepezil on memory and cognition in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006;245 (1-2) 127-36.
16. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004;63(9):1579-85.
17. Amato M.P. Donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurol* 2005;4(2):72-3.
18. Schaphiro RT. The symptomatic management of multiple sclerosis. *An Indian Acad Neurol* 2009;12(4):291-5.
19. Henze T. What is new in symptom management? *Int MS J* 2007;14(1):22-7
20. Bilgiç B. Farklı beyin hastalıklarında bellek bozuklukları. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Bellek Bozuklukları Özel Sayısı* 2007;(3):5-8.
21. 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(4):370-6.
22. Penny S, Khaleeli Z, Cipolotti L, Thompson A, Ron M. Early imaging predicts later cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74(7):545-52.
23. Mathiesen HK, Jonsson A, Tscherning T, Hanson LG, Andresen J, Blinkenberg M, et al. Correlation of global N-Acetyl Aspartate with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Arc Neurol* 2006;63:533-6.
24. Sumowski JF, Wylie GR, DeLuca J, Chiaravalloti N. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain* 2010; 133(2):362-74
25. Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Arc Clin Neuropsychol* 2000; 15:115-36
26. Balsimelli S, Mendes MF, Bertolucci PH, Tilbery CP. Attention impairment associated with relapsing-remitting multiple sclerosis patients with mild incapacity. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 2007; 65(2A):262-7
27. Rovaris M, Filippi M, Minicucci L, Iannucci G, Santuccio G,

- Possa F and Comi G. Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(2):402-8
28. Hoffmann S, Tittgemeyer M, D. Yves von Cramon. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Opin in Neurol* 2007; 20(3):275-80
29. Papathanasopoulos P, Messinis L, Lyros E, Kastellakis A, Panagis G. Multiple sclerosis, cannabinoids and cognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20(1):36-51