

Multipl Sklerozlu Olgularda Kognitif Fonksiyon Bozuklukları

COGNITIVE FUNCTION IMPAIRMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS: MEDICAL EDUCATION

Dr. Neşe TUNCER^a

^aNöroloji AD, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Özet

Bilişsel işlevlerde bozulma multipl sklerozlu olguların %40-60'ında bildirilmektedir. Kognitif alanlardan başlıca bellek, dikkat, bilgi işlem süreci ve yürütücü işlevler etkilenmektedir. Multipl sklerozda ortaya çıkan bilişsel işlevlerdeki değişiklikler hastalığın yarattığı fiziksel özürülülüğün hasta, hasta yakını ve hekim tarafından daha fazla önemsenmesi ve standart değerlendirmede kullanılan klasik ölçeklerin bu alandaki yetersizliği nedeniyle göz ardı edilmekte, çoğu zaman yeterince tanımlanamamaktadır. Hastalığın tipi ve süresi etkili olsa da fiziksel özürün bulunmadığı erken evre olgularda da kognitif değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Multipl sklerozla bağlı bilişsel fonksiyon etkilenimi için günümüzde kanıtlanmış özel bir tedavi yöntemi yoktur. İmmünomodülatör tedavilerin olumlu sonuçları bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, bellek, öğrenme, dikkat

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:559-564

Abstract

Cognitive impairment in multiple sclerosis occurs in an estimated 40-60% of cases. Learning and memory, attention, information processing, visuospatial abilities and executive functions are the most affected cognitive domains in multiple sclerosis. It is difficult to detect cognitive impairment during routine neurological examinations. Although the type of multiple sclerosis, and the duration of disease are correlated with cognitive impairment, decline in cognitive function, even in the early stages of the disease when there is no physical disability is reported. Lesion loads and cortical atrophy are also associated with cognitive impairment in multiple sclerosis patients. Although there is no special treatment for cognitive impairment in multiple sclerosis, reports suggest that disease-modifying medications are promising.

Key Words: Multiple sclerosis, memory, learning, attention

Multipl skleroz (MS) olgularında, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, hastalığın klinik ve doku özelliklerini tanımlayan Fransız nörolog Dr. Jean Martin Charcot'nun (1825-1893) 1877 yılındaki yazılarında bildirilmektedir.¹ Bu alandaki bilgilerimiz son 10 yılda yapılan çalışmalar, görüntüleme yöntemlerindeki teknik gelişmelerin desteği, bilişsel fonksiyonlar ile anatomik/fonksiyonel bağlantıların daha iyi tanımlanması ile artmıştır.

Kognitif bozulma farklı klinik türlerdeki MS olgularının %40-60'ında görülmektedir.^{2,3} Bu du-

rum, hastalığın yarattığı fiziksel özürülükten bağımsız olarak kişinin günlük yaşam aktivitelerini, sosyal yaşamını ve iş verimini etkileyen önemli bir unsundur.⁴ Ancak, hastalığın yarattığı fiziksel özürülülüğün hasta, hasta yakını ve hekim tarafından daha fazla önemsenmesi ve standart değerlendirmede kullanılan klasik ölçeklerin (EDSS, mental durum muayenesi (MMST)) bu alandaki yetersizliği nedeniyle göz ardı edilmekte, çoğu zaman yeterince tanımlanamamaktadır.

Bilişsel İşlevlerdeki Değişikliklerin Klinik Gidişi ve Derecesi

Zihinsel fonksiyon bozulmasının, hastalığın ilerleyen evrelerinde belirgin olduğu bilinmekle beraber yapılan çalışmalarda ilk klinik bulguların ortaya çıktığı erken evre olgularda da etkilenimin başlayabileceği gösterilmektedir.^{5,6} Kısa süreli

Geliş Tarihi/Received: 17.02.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.10.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Neşe TUNCER
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, İSTANBUL
ntuncer@marmara.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

takip çalışmalarında fiziksel özürllülük ile bilişsel işlev bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki kurulmasa da, Amato ve ark.nın 10 yıllık takip çalışmalarında oran %56 olup, ileri yaş, fiziksel özürllülüğün ağırlığı, ilerleyici form hastalık seyri ile ilintili olduğu ve kognitif kötüleşme için kritik noktanın ataklı formdan ilerleyici forma geçiş olduğu vurgulanmaktadır.⁷ Achiron ve ark. ilk klinik başvurusu olan ve MS tanısı alan 67 olguda kognitif değişiklikleri araştırmış, %53.7 olguda etkilenim saptanmış ve en sık sözel yetiler ve dikkat takiben bilgi işlem süreci ve bellek etkileniminin olduğunu göstermişlerdir.⁸ Çalışmada, kognitif bozulmanın nörolojik özürllülük ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulguları ile korelasyon göstermediği, hastalığın erken dönemlerinde hatta ilk tanı alan hastalarda dahi ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır. Bu durum erken dönemde ortaya çıkan doku değişiklikleri ile ilişkilidir. Neokortikal volum azalmasının kognitif bozulma ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁹ Nitekim Dalton ve ark. erken evre MS olgularında ilk 3 yılda ilerleyici gri cevher atrofisi gelişimini vurgulamaktadırlar.¹⁰

Kognitif Bozulmanın Fizyopatogenezi

Hastalığın ana patolojisi olan periventriküler beyaz cevherde demiyelinizan plakların kognitif etkilenimin de fizyopatogenezinden sorumlu olduğu kuşkusuzdur. Demiyelinizan plaklar dışında son yıllarda üzerinde önemle durulan ve geri dönüşümsüz nörolojik hasarla birebir ilişkilendirilen aksonal kaybın da zihinsel fonksiyon bozulmasındaki önemi vurgulanmaktadır.¹¹ Tüm bu fizyopatolojik değişikliklere ilaveten MR görüntülerinde tanımlayamadığımız kortikal ve derin gri cevher lezyonları zihinsel işlev bozukluğu olan MS olgularının postmortem doku örneklerinde gösterilmiştir.^{12,13} Nöropatolojik değişikliklerle kognitif etkilenimi ilişkilendiren çalışma yoktur ancak; demiyelinizasyon, aksonal kayıp, gri cevher plakları ve neokortikal atrofinin birlikte sorumlu tutulabilecekleri düşünülmektedir.

Beyin Görüntüleme Özellikleri

MS'de fiziksel özürllülük MR görüntüleme parametrelerinden hiçbirleriyle ilişkilendirilememektedir. Oysa kognitif etkilenimin T2'deki lezyon yükü

ile korelasyon gösterdiği düşünülmektedir.¹⁴ Bunun yanı sıra neokortikal atrofinin zihinsel fonksiyonlardaki bozulmaya olan katkısının çok daha güçlü olduğu düşünülmekte ve kognitif bozulma için bağımsız belirleyici olarak kabul edilmektedir.¹⁵⁻¹⁷ Benedict ve ark. da olguların MR görüntülemelerinde atrofinin objektif olarak tanımlayıcı ölçümler yapmışlar ve kognitif kötüleşmenin santal atrofi ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır.¹⁸

Fonksiyonel MR çalışmalarında kognitif performansın kranial MR'deki atrofi dışında N-Asetil aspartat (NAA)/kolin, NAA/kreatin oranlarındaki azalmaya paralel seyir gösterdiği bildirilmiştir.¹⁹

Manyetizasyon transfer (MT) görüntüleme standart MR görüntüleme ile normal saptanan dokulardaki hasarı erken dönemde sinyal artışı olarak gösterebilen yeni bir tekniktir. Bu yöntemle kognitif bozulmanın görüldüğü hastalarda MR ile normal görünümü beyin dokuda anlamlı istatistiksel farklılık gösteren hasar olduğu bildirilmektedir.²⁰

MS olgularında pozitron emisyon tomografi ile de yapılmış fonksiyonel değerlendirme sonuçları da bulunmaktadır. Olguların bellek etkilenimi olanlarında bilateral hipokampus, sol talamusda, frontal disfonksiyonu olan olgularda ise bilateral prefrontal, inferior parietal kortekslerde ve bazal gangliyalarda hipoperfüzyon olduğu gösterilmiştir.²¹

En Çok Etkilenen Kognitif Alanlar

MS olgularında en çok etkilenen kognitif alanlar yakın bellek, dikkat, bilgi işlem süreci ve hızı, görsel-mekansal algı olup, entellektüel yetiler ve dil görece korunmuştur (Tablo 1). İlk çalışmalardan itibaren serbest hatırlama (geri çağırma) sorununun en önemli kayıp parametresi olduğu bilinmektedir.^{22,23} Uzun süreli bellek ve çalışma belleği ön planda olmak üzere kısa süreli bellek etkilenimi belirgindir.²⁴ Serbest hatırlama süreci bozulmuş ancak tanıma süreci korunmuştur.

Alzheimer hastalığı gibi semantik bellek bozukluğu, dil ve görsel-mekansal algının ön planda bozulduğu kortikal demanslardan farkı, yavaşlamış bilgi işleme süreci, frontal lob bulguları ve kayıt belleğinin korunduğu ancak geri çağırma gücünün yaşandığı subkortikal demansların klinik özel-

Tablo 1. MS'de etkilenen kognitif alanlar ve etkilendirme dereceleri.

Etkilenen kognitif alan	Etkilenim derecesi
Dikkat	+++
Bilgi-işlem	+++
Serbest geri çağırma	+++
Sözel akıcılık	+++
Görsel işitsel algı	++
Tanıma süreci	++
Yürütücü fonksiyonlar	++
Soyutlama	++
Görsel-mekansal algı	++
Motor öğrenme	+
Apraksi	+
Afazi	+
Agnozi	+

liklerini göstermektedir.²⁵ Olgulardaki yavaşlamış bilgi işlem süreci duysal-motor bilginin işleme hızından bağımsız olarak hemisferler arasında bilginin transferinin yavaşlamasıyla ilişkilidir ve günlük yaşam ve iş performansını etkilemektedir.²⁶ Fischer ve ark. kognitif etkilenimi olan olguları 6 gruba ayırarak özetlemektedirler;²⁷

I. Kognitif bozulma yok (%35),

II. Bilgi işlem süreci ve görsel-mekansal algıda bozulma (%25),

III. Bellek ve geri çağırma sorunu (%10-15),

IV. Yürütücü fonksiyonlarda bozulma (%10-15),

V. Global kognitif bozulma (%2).

Kognitif Etkilenime Eşlik Eden Durumlar

Yorgunluk: MS olgularında sık rastlanan ve fiziksel ve zihinsel performansı enerjisizlik ve motivasyon kaybı yaratarak önemli derecede etkileyen 'kronik yorgunluk' durumunun kognitif bozulma ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir.^{28,29}

Depresyon: Normal sağlıklı popülasyona göre MS olgularında depresyon ve intihar sıklığı oldukça yüksek olarak saptanmaktadır. Farklı serilerde oranlar %37-54 arasında verilmektedir. Depresyon, global kognitif kötüleşmeye neden olmamakta ancak dikkati, dikkati sürdürme becerisini ve konsantrasyonu etkileyerek ikincil olarak bellekte zayıflığa neden olmaktadır.³⁰

Genetik: Genetik faktörlerin, Alzheimer hastalığında olduğu gibi MS'ye bağlı kognitif etkilenmede genetik yatkınlığın var olup olmadığı üzerinde de durulmaktadır. Savettieri ve ark. erkek MS olgularında APOEε4 alleli taşıyıcılığının riski arttırdığını göstermişlerdir, ancak bu konuda yapılmış yeterli sayıda çalışma yoktur.³¹

Farklı MS Formlarındaki Kognitif Bozulma Dereceleri

Yapılan çalışmalar kognitif etkilenimin en sık sekonder ilerleyici formda, daha az sıklıkla primer ilerleyici MS ve en az olarak da atak ve remisyonlarla giden MS formunda görüldüğü üzerinde görüş birliğine varmaktadırlar.³²

Son yıllarda MS'de kortikal varyant kavramı ortaya atılmıştır. Zarei ve ark. unutkanlık yakınmasıyla başvuran, objektif bellek etkilenimi saptanan ve yapılan ileri tetkiklerde MS tanısı alan 6 hasta tanımlayarak nöropsikiyatrik bulgular ve kognitif yeti kaybının tek ve ilk semptom olabileceğini vurgulamışlardır.³³ Olguların kraniyal görüntülemelerinde belirgin kortikal atrofi ve beyaz cevher lezyonları saptamıştır. Kortikal varyant kavramı bildirilen olguların artması ile bir kesinlik kazanacaktır.

Tanı

MS olgularında kognitif etkilenim varlığı diğer semptomlar kadar özrürlülük yaratmadığı ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini fiziksel özrürlülük kadar etkilemediği için sorgulanmaz ise göz ardı edilebilir. Kognitif etkilenimi düşündürür semptomlar şunlardır;

- MR görüntülemesinde serebral atrofi varlığı,
- Öykü vermede zorluk,
- Kontrolleri aksatma ve randevuları unutmama,
- Önerilere ve tedavilere uymama,
- Ev ve işte güçlükler,
- Antidepresanlara iyi yanıt vermeyen depresyon,
- Hasta veya ailenin kognitif bozulma anamnezi,

- MMST’de yaş ve eğitime göre normallerden düşük skor,
- Nöropsikolojik değerlendirmede objektif bozulma bulguları.

Tedavi

Bu alandaki tedavi protokolleri henüz sınırlı olmakla birlikte koruyucu ve semptomatik tedavi protokolleri olarak 2’ye ayrılmaktadırlar. Koruyucu tedavilerden kasıt özellikle bazı formlarda tercih edilerek kullanılmakta olan immünmodülatör ajanlardır.

A. Koruyucu Tedaviler

İmmünmodülatör ajanların MS’ye bağlı kognitif bozulmaya etkileri:

Kognitif bozulmayı önlemede yeni lezyon oluşumu ve relapsları önlemek en önemli amaç olduğu için immünmodülatör tedaviler bu anlamda önem kazanmaktadır. Bu amaçla klasik MS tedavisinde kullanılan ajanlar (interferon β -1a, interferon β -1b, glatiramer asetat, mitoxantrone) üzerinde durulmaktadır. Literatürde interferonların kognitif etkileme üzerine olan etkinliklerini araştıran çok sayıda olmasa da araştırmalar bulunmaktadır. Fischer ve ark.nın interferon β -1a ve EDSS: 1.0-3.5 arasında olan hastaların katıldığı çok merkezli çalışmada tüm olgulara 2 yıl boyunca, 30 μ g/haftada bir i.m veya plasebo verilmiş ve çalışma sonunda hastaların nöropsikolojik değerlendirmeleri yapılmıştır.²⁷ Bellek, bilgi işleme, yürütücü fonksiyonlar ve vizyospasyal yetilerde belirgin iyilik saptanmış ve plasebo ile karşılaştırıldığında kognitif yetilerde kötüleşmede %46 risk azalması olduğu vurgulanmaktadır. Rudick ve ark. relaps ve remisyonlu MS olgularında interferon β -1a haftada bir i.m uygulanmasını beyin atrofisini anlamlı ölçüde önlediğini göstermiştir.³⁴ Weinstein ve ark.nın glatiramer Asetat ile çok merkezli, plasebo kontrollü 248 relaps-remisyonlu ve EDSS<5 olguda yaptıkları 2 yıllık takip çalışmasında, standart 20 mg/gün subkutan uygulama ile kognitif fonksiyonlarda anlamlı farklılık saptanmamıştır ancak çalışmada kullanılan test bataryalarının sınırlandırıcı özellikte ol-

ması hastaların objektif değerlendirmiş olmaları ile ilgili kuşku yaratmaktadır.³⁵ Oysa Metz ve ark. kognitif etkilenime komorbid durum yaratan ‘yorgunluk sendromuna’ glatiramer asetatın, β -interferondan 2 kat daha etkin olduğunu göstermiştir.³⁶ İnterferon β -1b ile bu alanda yapılmış ve yayınlanmış fazla sayıda çalışma olmamakla birlikte Pliskin ve ark. 30 hastayı değerlendirmişler ve sınırlı bir nöropsikolojik test bataryası uygulanarak sadece görsel bellek skorlarında anlamlı düzelmeye saptamışlardır.³⁷

B. Semptomatik Tedaviler

Semptomatik tedaviler, non-farmakolojik, farmakolojik yaklaşımlar olarak 2’ye ayrılmaktadır.

I. Non-farmakolojik:

Kognitif rehabilitasyon

Psikoterapi (hasta ve aile terapisi)

II. Farmakolojik:

Depresyonun tedavisi: SSRI, diğerleri

Yorgunluğun tedavisi: Amantadin, pemolin, modafinil

Kognitif fonksiyon bozuklukları tedavisi: Onay almış bir ilaç yoktur.

Kognitif Rehabilitasyon

Ortaya atıldığı yıllarda çok önemsenmese de son yıllarda kognitif rehabilitasyonun olumlu sonuçları bildirilmektedir.^{38,39} Kognitif rehabilitasyon programlarında, meslek terapileri, konuşma terapileri, psikoterapi ve kognitif terapi yaklaşımları birlikte ele alınmakta; becerilerin geliştirilmesi, geri çağırma becerisinin artırılması için stratejilerin öğretilmesi, günün planlanması, dikkatin yoğunlaştırılması için plan, yardımcı cihazlar, iş ortamının düzenlenmesi (sessiz, kesintisiz çalışma düzeni), ailenin eğitimi (ev ortamının düzenlenmesi, kompleks verbal iletişimden kaçınma vs.) gibi yaklaşımlar bulunmaktadır. Egzersiz ve yoganın kronik yorgunlukta ve zihinsel yetilerde belirgin olumlu etkileri de bildirilmektedir.⁴⁰

Kognitif Fonksiyon Bozukluklarının Farmakolojik Tedavisi

MS'ye bağlı kognitif bozulmada etkinliği kanıtlanmış ve ilaç olarak onaylanmış bir ajan yoktur. Ancak bu alanda henüz onay almamış ve deneme aşamasında olan ilaçlar bulunmaktadır.

Kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan ilk deneysel çalışmalar 1980'li yıllara dayanmaktadır. Leo ve ark.nın plasebo kontrollü, çift kör çalışmasında 4 olguya intravenöz yoldan fizostigmin vermişler ve sözel bellekte düzelleme saptamışlardır.⁴¹

Unverzagt ve ark. ise 8 olguda oral fizostigmin kullanımı ile sözel bellekte ve kognitif fonksiyonlarda olumlu değişiklikler olduğunu kaydetmişlerdir.⁴² Günümüzde Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan klasik kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan çalışmalar da bulunmaktadır. Grene ve ark. Poser kriterleri ile tanımlanmış, 30 yaşın üzerinde ve MMST ≤ 25 olan 17 olgunun katıldığı, 12 haftalık bir açık uçlu çalışma yapmışlar ve olgulara ilk 4 hafta 5 mg/gün sonra 10 mg/gün Donepezil vermişlerdir. Bazal ve 12. haftada yapılan nöropsikolojik değerlendirmede dikkat, bellek, yürütücü fonksiyonlar ve davranışta anlamlı düzelleme saptandığı bildirilmektedir.⁴³ Donepezil ile yapılmış ilk, plasebo kontrollü, çift kör çalışma, 69 MS olgusunun katıldığı Krup ve ark.nın çalışması olup olgulara 24 hafta boyunca 10 mg/gün Donepezil verildikten sonra sözel öğrenme ve bellek testlerinde plaseboya göre anlamlı farklılık ($p=0.043$) olduğunu vurgulayan yakın dönemde yayınlanmış bir araştırmadır.⁴⁴ Rivastigmin ile yayınlanmış 10 MS olgusu ve 11 kontrolün katıldığı bir fonksiyonel çalışma bulunmaktadır. Akut rivastigmin uygulaması sonrası olgulara, fonksiyonel MR görüntüleme sırasında Stroop testi verilerek aktiviteye bakılmış ve hastalarda sol medial prefrontal aktivasyon kontrollerde sağ frontal aktivasyon mevcutken ilaç sonrası hastaların bulgularında bir normalizasyon olduğu saptanmış ve sonuç olarak kolinerjik destekle fonksiyonel plastisitenin düzenlenebileceği yargısına varılmıştır.⁴⁵

Ginkgo Biloba, zihinsel yeti etkilenimi olan MS'li olgularda ABD'de çok sık kullanıldığı bildirilen bir ajan olmakla birlikte etkinliğini bildirir bir çalışma bulunmamaktadır.

MS'de ortaya çıkan kognitif etkilenimin sınırlarının daha iyi tanımlanması ve tedavi prensiplerinin aydınlatılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Charcot JM. Lectures on the diseases of the nervous system. London: New Sydenham Society, 1877.
2. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41:685-91.
3. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: A controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999;122(Pt 7):1341-8.
4. Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 2004;49:157-63.
5. Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1985;53:103-10.
6. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: A cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:869-76.
7. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001;58:1602-6.
8. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74: 443-6.
9. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63:89-93.
10. Dalton CM, Chard DT, Davies GR, et al. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* 2004;127(Pt 5):1101-7.
11. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-85.
12. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999;122(Pt 1):17-26.
13. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Kolson DL, McGowan JC. Magnetization transfer ratio histogram analysis of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:470-5.
14. Rovaris M, Filippi M, Falautano M, et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1601-8.
15. van Buchem MA, Grossman RI, Armstrong C, et al. Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology* 1998;50:1609-17.
16. Edwards SG, Liu C, Blumhardt LD. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001;104:214-23.

17. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:773-80.
18. Benedict R, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004;61:226-30.
19. Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, et al. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003;60:1793-8.
20. Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, et al. Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:157-61.
21. Paulesu E, Perani D, Fazio F, et al. Functional basis of memory impairment in multiple sclerosis: A[18F]FDG PET study. *Neuroimage* 1996;4:87-96.
22. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: A critical review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986;8:503-42.
23. Rao SM, Grafman J, DiGuilio d. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. *Neuropsychology* 1993;7: 364-74.
24. Thornton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: A quantitative review. *Neuropsychology* 1997;11:357-66.
25. Rao SM. Cognitive function in patients with multiple sclerosis: Impairment and treatment. *Int J MS Care* 2004;1:9-22.
26. Archibald CJ, Fisk JD. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22:686-701.
27. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000;48:885-92.
28. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:435-7.
29. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000;55:934-9.
30. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, et al. Depressed mood in multiple sclerosis: Relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology* 1999;13:434-6.
31. Savettieri G, Messina D, Andreoli V, et al. Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:1208-14.
32. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004;63:335-9.
33. Zarei M, Chandran S, Compston A, Hodges J. Cognitive presentation of multiple sclerosis: Evidence for a cortical variant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:872-7.
34. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999;53:1698-704.
35. Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol* 1999;56:319-24.
36. Metz LM, Patten SB, Archibald CJ, et al. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1045-7.
37. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology* 1996;47:1463-8.
38. Jonsson A, Korfitzen EM, Heltberg A, Ravnborg MH, Byskov-Ottosen E. Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1993;88:394-400.
39. Birnboim S, Miller A. Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004;10:67-73.
40. Oken BS, Kishiyama S, Zajdel D, et al. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:2058-64.
41. Leo GJ, Rao SM. Effects of intravenous physostigmine and lecithine on memory in multiple sclerosis: Report of a pilot study. *J Neurol Rehabil* 1988;2:123-9.
42. Unverzagt FW, Rao SM, Antuono PG. Oral physostigmine in the treatment of memory loss in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991;13:74.
43. Greene YM, Tariot PN, Wishart H, et al. A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:350-6.
44. 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;63:1579-85.
45. Parry AM, Scott RB, Palace J, Smith S, Matthews PM. Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain* 2003;126(Pt 12):2750-60.