

# **Multipl Sklerozda Bilişsel Bozuklukların Kortikal ve Subkortikal Göstergeleri**

Prof. Dr. Ceyla İrkeç  
GÜTF Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı  
Beşevler-Ankara  
Tel: (0312) 214 10 00/5326  
Faks: (0312) 213 43 38



### **Multipl Sklerozda Bilişsel Bozuklukların Kortikal ve Subkortikal Göstergeleri**

**ÖZET** Multiple Sklerozlu (MS) hastaların yaklaşık %55-65'inde bilişsel fonksiyon bozukluğu görülmektedir. MS'deki bu fonksiyon kaybı, beyin MRI ile saptanan lezyonlarla ilişkili ve subkortikal demanslara benzerlik göstermektedir. Beyaz maddede görülen bu plaklar hastalığın erken devrelerinde sap-

tanabilmektedir. Nöropsikolojik performansda zayıflama ile total lezyon yoğunluğu, corpus colosum atrofisi, ventriküler dilatasyon ve manyetizasyon transfer hızı arasında korelasyon bulunmaktadır. Bilişsel fonksiyonların nörofizyolojik indeksi olarak kabul edilen P300 latansı, demansiyel ve demyelinizan hastalıklarda mental bozukluk düzeyinin kantitatif ölçümünde yardımcı olmakta, MRI'da gözlenen lezyonlar ve bilişsel bozukluklar ile korelasyon göstermektedir.

### **Cortical and Subcortical Markers of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis**

**ABSTRACT** Cognitive impairment is seen frequently in Multiple Sclerosis (MS), with approximately 55-65% of patients with MS estimated to show evidence of these deficits. The pattern of cognitive decline in MS is similar to that in the subcortical de-

mentias and related to the severity of the pathological process as detected by brain magnetic resonance imaging (MRI). Cerebral white matter plaques are frequently evident early in the course of disease and are often apparent before the onset of substantial disability. Poor neuropsychological performance has been correlated with total lesion load, atrophy of the corpus colosum, ventricular dilation and magnetization transfer ratio. The P300 latency is applied, as a neurophysiological index of cognitive function in order to quantify the level of mental impairment on dementine and demyelinating illness. It is correlated with the presence of demyelinating

Multipl Sklerozda (MS) bilişsel fonksiyon bozuklukları hastalığın ilk tanımını yapan Charcot zamanından beri bilinmekle birlikte, 1980 yılına kadar bu konunun fazla ilgi çekmediği görülmektedir.<sup>1,2</sup>

Son yıllarda giderek artan çalışmalarda hastaların %55-65'inde bilişsel fonksiyon kaybı olduğu nöropsikolojik, nörofizyolojik ve nöroradyolojik tekniklerle gösterilmiştir.<sup>3,6</sup>

MS olgularında bilişsel fonksiyon bozuklukları hastalığın ileri devrelerinde daha sık görülmekle birlikte erken evrelerde ve nadiren başlangıç semptomu olarak görülebilmektedir.<sup>7,9</sup> Bu bozukluklar belek, öğrenme, dikkat, bilgi işlem hızı, konuşma, görsel ve uzaysal işlevler alanlarında yoğunlaşmaktadır.<sup>10</sup>

Bellek bozukluklarının saptanması ve takip edilmesinde nöropsikolojik testlerden yararlanılmaktadır.<sup>11</sup> Anlık belleği değerlendirmek

için "sayı dizisi" testi yaygın olarak kullanılmaktadır. İleri sayma ve geri sayma testlerini içermektedir. İleri saymada hastanın belli bir sırayla rakamları hatırlaması, geri saymada ise bu rakamları geriye doğru hatırlaması istenir.

MS'li hastaların bu teslerdeki başarısı çalışmalara göre farklılık göstermekle birlikte etkilenenin hafif düzeyde olduğu görülmektedir. Sonuçlardaki çeşitliliğin örneklemin heterojenitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Fiziksel kayıp ile anlık bellek arasında yakın bir ilişki gösterilememiştir.<sup>12</sup>

Yakın belleği değerlendirirken, hastalardan saatler ve günler öncesine ait bazı bilgileri hatırlaması istenmektedir. Bu testler ikili sözcükler, belli bir sözcük listesi, kısa bir pasajın hatırlanması şeklinde yapılmaktadır. Verbal stimullerle yapılan testlerde bozukluklar görülmektedir.

Uzak belleği değerlendirmek için genellikle hastaya daha önce yaşadığı şehir, çalıştığı iş ve iz bırakan olaylarla ilgili sorular yöneltilmektedir. Bu testlerde kültürel durumu göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Bunu ortadan kaldırmak için hastanın otobiografik belleğiyle ilgili testler düzenlenebilir. Hastalarda bu tür testlerde çeşitli bozukluklar göze çarpmaktadır.<sup>13</sup>

Bazı MS hastaları bellek bozukluklarının farkında olmakta ve bu kaybı kompanse edecek sistemler geliştirmektedirler. Diğerleri ise farkında olmamakta veya inkar etmektedirler.

MS hastalarında genellikle depolanan ve kodlanan bilgileri hatırlamada güçlük dikkati çekmektedir. Gerçekten de bellek bozuklukları ile ilgili bulgular daha çok algılama testlerinde ön planda olmakta, verbal akıcılık testlerinde belirgin defisitler ortaya çıkmaktadır.<sup>14</sup>

MS olgularında dikkat testleriyle yapılan çalışmalarda çeşitli bozukluklarla karşılaşılmıştır. "Harfleriyle tanıma" gibi otomatik işlem testleri genellikle normal sınırlar içinde iken, "tabloları sıraya dizme" gibi daha hassas olan ve dikkat isteyen testlerde bozukluk olduğu saptanmaktadır. Wechsler'in yetişkinlik için gözden geçirilmiş zeka ölçeği (WAIS-R) testi MS grubunda kontrollere oranla anlamlı derecede bozuk olduğu görülmüştür. Defisitler iki ya da daha fazla uyarana karşı aynı anda odaklanmaları gerektiğinde ortaya çıkmaktadırlar. Stroop testi gibi karşılaştırmalı testlerde de ciddi anlamda bozukluklar saptanmaktadır.<sup>15</sup>

MS hastalarında bilgi işlem hızında yaşlaştığı dikkati çekmektedir. "Symbol Digit Modal Teset" uygulanan hastalarda anlamlı kayıplar olduğu saptanmaktadır.

Verbal ve nonverbal testlerde hastalarda hesaplama ve problem çözmede bozukluklara rastlanmaktadır. Bu alanda Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) ve sınıflama testi yaygın olarak kullanılmaktadır. WCST ile problem çözmedeki bir takım bozukluklarınperseverasyon şeklinde bir takım cevaplar vermeye bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>16</sup>

Genellikle MS hastaları bir takım çizgilerin oryantasyonunda, yüzlerin ayırımında ve

emosyonel duruma göre mimiklerinin ortaya çıkmasında daha hafif defisitler göstermektedirler. Bu bozukluklar WAIS-R performans skolasıyla saptanabilmektedirler. Bu test görsel işlevleri vurgulamakta olup herhangi bir duysal ve motor bozuklukla ilişkili değildir.<sup>15</sup>

Konuşma fonksiyonu genellikle MS hastalarında korunmaktadır. Adlandırma çoğunlukla normal bulunmaktadır. Ancak akıcılıkla ilgili testlerde bozukluklar sıklıkla görülmektedir.

MS olgularında süreç boyunca zeka yönünden büyük bir değişiklik olmamaktadır. Verbal IQ yönünden önemli bir fark bulunmamakla birlikte, performans IQ'da kontrollere göre anlamlı bir gerileme saptanmaktadır. Bu farkın performans testindeki zaman sınırlamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hastaların yaklaşık %80'i bilişsel ve fiziksel fonksiyon bozuklukları nedeniyle erken emekli olmaktadır. Genellikle fiziksel kayıplar aile bireyleri tarafından giderilmeye çalışılmakta ancak kognitif fonksiyon bozuklukları yeterince desteklenememektedir. Bu nedenle hastalar giderek daha bağımlı bir hale gelmekte, bu durum hasta ve yakınları için yaşamı oldukça güçleştirmektedir.<sup>17</sup> Bu konuda hastalara ve yakınlarına yardımcı olabilmek için, nöropsikolojik değerlendirmenin erken dönemde yapılarak saptanan bozuklukların düzeltilmesine yönelik önlemler alınmasında yarar olacaktır. Bu nedenle son yıllarda yüksek sensitivite ve spesifitesi olan kolay uygulanabilir testler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu testler yaygınlaştırılabilirse nöropsikolojik kaynaklar daha etkili bir şekilde kullanılabilir olacaktır.

MS'un tanımladığı yıllarda günümüzden farklı olarak pek çok iş yüksek fizik aktivite ve gelişmiş motor beceri istediği için, bilişsel bozukluklar üzerinde durulmamıştır. İlerleyen zaman içinde, bellek ve bilgi akış hızı önem kazandığı için hastalara yapılacak profesyonel yardıma gereksinim artmıştır. Bu nedenle nöropsikolojik testlerin değeri zaman içinde daha iyi anlaşılmıştır. Tablo I'de MS hastalarında nöropsikolojik performans gösterilmiştir. Bu tabloya göre fark önemli bulunmuştur (p=0.01).

Klanoff ve arkadaşlarının yaptığı çalışma-

Tablo 1. MS Hastalarında Nöropsikolojik Performans

	MS	Kontrol	P
WAIS -R			
VIQ	104.8(12)	106.9(11.9)	1.4
PIQ	100.9(14)	107.4(11)	9.2*
Genel Bilgi	10.7(2.5)	11.6(2.6)	1.0
Sayı dizisi	10.8(3)	12.1(4)	1.8
Aritmetik	10.7(2.7)	11.2(2.8)	1.0
Sözcük	11.5(2.5)	11.9(2.7)	1.3
Kavrama	10.7(2.2)	11.0(2.0)	1.1
Benzerlikler	10.2(2.4)	11.0(2.2)	4.0*
Resim tamamlama	9.2(2.7)	9.5(1.9)	0.2
Resim düzenleme	10.5(3.2)	11.2(2.7)	1.8
Küplerle desen	10.2(2.9)	11.0(2.5)	2.8
Parça birleştirme	8.4(2.7)	10.0(2.7)	10.0*
Sayı sembol	9.2(2.8)	10.06(2.5)	9.6
Parmak vurma			
Sağ	41.8(6.6)	4.91(6.3)	38.1*
Sol	36.5(7.1)	42.9(6.1)	27.5*

da, relaps ve remisyonla giden MS (RRMS) ve kontrol grubu arasında bilişsel fonksiyonlardan öğrenme ve bellek bozuklukları yönünden önemli fark olduğu gösterilmiştir.<sup>18</sup> Sosyal geri çekilme diğer dikkati çeken bir bulgu olup, bu farkın depresyonla bağlantılı olabileceği düşünülerek yapılan depresyon testlerinde bağlantılı olmadığı görülmüştür.

Primer progresif (PP) ve çeşitli progresif (TP) MS olgularında yapılan bir çalışmada iki grup arasında bilişsel fonksiyon bozukluğu açısından önemli bir fark bulunmazken, kontrol grubuna göre bellek ve dikkat alanlarında önemli derecede bozukluk saptanmıştır. Bulgular PP ve TPMS olgularındaki kognitif bozuklukların kompleks ve multifaktöriyel bir etyolojiye bağlı olduğunu düşündürmüştür.<sup>19</sup> PP ve TPMS gruplarındaki nöropsikolojik testler Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre verbal bellek, VESPAR, dikkat SOMT, PASAT testlerinde PP ve TPMS grubu arasında fark bulunmazken, her iki grup kontrollerle karşılaştırıldığında fark önemli bulunmuştur (p=0.04).

Kujala ve arkadaşları MS hastalarının bilişsel fonksiyonlarının zaman içinde nasıl değiştiğini saptamak amacıyla, bilişsel bozukluğu olan ve olmayan MS grubu ile kontrol grubunu 3 yıl boyunca izleyerek başlangıçta ve 3. yılda nöropsikolojik testleri uygulamışlardır. Biliş-

sel bozukluğu olan grupta ise progressif olarak fonksiyonlarda bozulma izlenmiştir. Hastalarda nöropsikolojik değerlendirme erken dönemde yapıp buna göre rehabilitasyon yapılırsa elde edilecek kazanç bilişsel hasarın ihmal edilebilmesine neden olabilecektir.<sup>20</sup>

MS'de görülen bilişsel bozukluklar Cummings ve Benson'un sınıflandırma sistemine göre Parkinson, Huntington ve Binswanger Hastalığı gibi subkortikal gruba girmektedir.<sup>21</sup> MS hastalarında kortikal demanslarda sık görülen afazi, agnozi, apraksi, adlandırma bozuklukları çok nadir görüldüğü halde, verbal bellek, öğrenme hesaplama ve bilgi işlem hızında bozukluklar çok sık görülmektedir.

MS'deki bilişsel bozuklukların subkortikal beyaz maddede oluşan demyelinize plaklardan kaynaklanan kortikal bir diskonneksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>5,6,22</sup> Bilişsel fonksiyonların nörofizyolojik indeksi olarak kabul edilen P300 (P3) dalgasının MS hastalarında kontrollere göre önemli derecede uzadığı gösterilmiştir.<sup>22,23</sup> P300 latansı bilişsel bozukluk ve MRI lezyonları ile önemli bir korelasyon gösterirken, EDSS ve hastalık süresi ile önemli bir ilişki göstermemiştir. MS ve kontrol grubu olgularında N1, P2, N2 ve P3 latansları Tablo 3'de gösterilmiştir. Bu tabloya P3 latansının bilişsel bozukluk gösteren 3 MS grubunda kont-

**Tablo 2.** PP ve TPMS Olgularında Nöropsikolojik Test Sonuçları

	PPMS n=157	TPMS n=33	Kontrol
Verbal bellek SRT	38.4(16)	42.5(13.4)	50.6(10.8)*
Uzaysal bellek	6.6(2.4)	7.2(2.2)	8.1(1.9)
Dikkat SOMT	39.5(15.1)	41.0(14.2)	60.2(9.3)*
Dikkat PASAT	36.6(14.8)	35.7(16.3)	50.1(10.7)*
VESPAR	48.9(10.5)	52.03(9.7)	58.2(6.3)*
Depresyon (MADRS)	7.5(6.4)	8.7(7.2)	7.1(3.4)

**Tablo 3.** MS ve Kontrol Olgularda N1, P2, N2, P3 Latansları

Gruplar	EDSS	N1	P2	N2	P3
1. MS (EDSS<3)	1.9(0.4)	95.1(17.7)	189.5(33.4)	219.4(30.5)	326.9(34.1)
2. MS (EDSS>3)	3.7(0.7)	95.8(19.4)	179.2(33.4)	221.1(42)	356.7(44.2)
3. MS (1+2)	2.8(1.1)	95.4(18.4)	184.0(33.5)	224.9(39.5)	341.5(41.7)
4. Kontrol	---	87.0(9.8)	179.1(17.3)	218.8(35.0)	317.8(23)

rol grubuna oranla önemli derecede arttığı dikkati çekmiştir ( $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ).

Nöropsikolojik performansta zayıflama ile MRI'da gösterilen subkortikal lezyonların total volümü, corpus callosum atrofisi, manyetizasyon transfer hızı arasında önemli bir korelasyon bulunmaktadır.<sup>4,10,24-27</sup> Subkortikal lezyonlar diskonneksiyona neden olarak bilişsel fonksiyonları etkileyebilmektedir. Lezyonların volümü ile bilişsel fonksiyon bozuklukları arasındaki korelasyon bu düşüncüyü desteklemektedir. Corpus callosum atrofisi belirgin olan hastaların, iki hemisfer arasındaki bağlantıları ölçen testlerde başarı oranları düşük bulunmaktadır.<sup>26</sup> Frontal

lob beyaz maddede büyük volümlü lezyonları olan hastaların, problem çözme testi olan Wisconsin testi skorunun anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır.<sup>25</sup> Tablo 4'de bilişsel bozukluğu olan ve olmayan RRMS ve kontrol olgularında MRI ve P300 latans bulguları gösterilmiştir. Bu tabloya göre bilişsel bozukluğu olan RRMS grubu, olmayan karşılaştırıldığında MRI lezyon volümü ve P latansı yönünden fark önemli bulunmuştur ( $p<0.001$ ). P3 latansı yönünden bilişsel fonksiyon bozukluğu olan grup kontrol grubuna göre önemli derecede artış gösterirken ( $p<0.005$ ), bilişsel bozukluk olmayan grupla önemli fark göstermemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.** Bilişsel Bozukluğu Olan ve Olmayan RRMS ve Kontrol Olgularında MRI ve P Latans Bulguları

	RRMS(+) n=158	RRMS (-) n=60	Kontrol n=30
Yaş	32.1(10.6)	39.2(8.4)	34(9.2)
Cinsiyet (K:E)	81:77	40:20	14:16
Hastalık süresi	10.2(6.5)	10.9(7.1)	----
EDSS	5.92(2.20)	5.14(3.25)	----
MRI (VGS)	2.97(1.35)	1.18(1.21)	----
T1 (cm <sup>3</sup> )	5.3(2.4)	4.24(2.36)	----
T2 (cm <sup>3</sup> )	14.02(5.7)	12.34(5.46)	----
Volüm (cm <sup>3</sup> )	256.2(12.7)	201.82(36.1)	----
P (ms)	352.7(32.7)	318.8(44.2)	317.8(23.4)

MS'de bilişsel bozukluklar sık görülmesine rağmen tedavi ile ilgili çalışmaların sayısı kısıtlıdır. Amantadin, pemoline, 4-aminopyridine ve glatiramer acetate ile yapılan çalışmalarda bilişsel fonksiyonlar üzerinde plaseboya göre bir etkinlik gösterilememiştir.<sup>28-30</sup> Elektromanyetik alanlar, intravenöz fizostigmin ve lesitin, interferon B-1b ise bilişsel fonksiyonlar üzerinde kısıtlı bir etki gösterdiği bildirilmiştir.<sup>31-33</sup> Asetilkolin esteraz inhibitörü olan donopezil hidroklorid'in ise özellikle dikkat ve bellek bozukluklarında etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>34</sup> Tedavide denenenekte olan ilaçların etkisi ile ilgili kesin bir karara varmak için daha geniş bir hasta grubunda çift kör, plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Charcot JM. Lecous sur les analadies du systeme Nerveux: Faites a la sol petriere. Paris, France: Delahaye: 1872-1873:196-219.
2. Peyser JM, Edwards KR, POSER Cm, Filskov SB. Cognitive function in patients with multiple sclerosis. Arch. Neurol. 1980;37:577-579.
3. Heatan RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. J Consults. Clin. Physhol. 1985;53:103-110.
4. Feinstein A, Ron M, Thompson A. A serial study of psychometric and magnetic resonance imaging changes in multiple sclerosis. Brain 1993;116:569-602.
5. Tourtell Otte WW, Syndulkok, Jennings p. Use of P300 and a dementia rating scala in the evaluating of cognitive dysfunction in MS. Acta neurol Scand-1984;10: (Suppl):B32-34.
6. Honig LS, Ramsay RE, Sheremata WA. Event-Related Potential P300 in Multiple Sclerosis. Relation to Magnetic Resonance Imaging and Cognitive Impairment Arch Neurol - 1992;49:44-50.
7. Beatty WW, Goodkin DE, Monson N. Beatty PA, Hersgoard D. Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. Arch Neurol.-1988;45:611-619.
8. Feinstein A, Youl B, Ron M. Acute optic neuritis: a cognitive and magnetic resonance imaging study. Brain-1992;115:1403-15.
9. Grant I, Mc Donald WI, Triruble MR, Smith E, Reed R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. J. Neurol Neurosurg Psychiatry-1984;47:205-5.
10. Ron MA, Callanan MM, Warrington EK. Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. Psychol Med. -1991;21:59-68.
11. Peyser JM, Rao SM, La Rocco N, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological researc in multiple sclerosis. Arch. Neurol. -1990;47:94-97.
12. Vanden Burg W, Van Zomeron AH, Minderhoud JM, Prange AJ, Meijer NS. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild psysical disability. Arch. Neurol -1987;44:49-51.
13. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. Memory deficits and early cognitive deterioration in MS. Acta Neurol. Scand. -1996a;93:329-335.
14. Rao SM, Leo GS, St. Aubin-Faubert P. On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. J. Clin. Exp. Neuropsychol. -1989b;11:699-712.
15. Filippi M, Alberon M, Martinelli V, Sirabian G et al. Influence of clinical variables on neuropsychological performance in multiple sclerosis, Eur Neurol-1994;34:324-328.
16. Mc Intosh Michaelaes SA, Roberts MH, Wilkinson SM et al. ; The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis, British Journal of Clinical Psychological -(1991), 30:333-348.
17. Rao SM, Leo GS, Ellington L et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. Neurology -1991;41:692-696.
18. Klanoff H, Clarc C, Oger S et al. Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis, J Nerv Ment Dis -1991;179:127-131.
19. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ et al. Cognitive function in primary progressive and transtional progressive multipl sclerosis, Brain-1999;122:1342-1348.
20. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J et al. The progres of cognitive decline in multiple sclerosis, Brain-1997;120:289-297.
21. Cummings JL, Benson DF. Psychological dysfunction accompanying subkortikal dementias. Ann. Rev. Med. -1998;39:53-61.
22. Triantafyllou NI, Voumuourakis K, Zolanis I et al. Cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a multichannel event-related potential (P300) study. Acta Neurol. Scand. -1992;85:10-13.
23. Slater JD, Wu FY, Honig LS et al. Neuronal network analysis of the P300 event related potential in multiple sclerosis. Electroenceph. Clin Neurophysiol-1994;90:114-122.
24. Ron MA, Longsdail SJ. Psychiatric morbidity in multiple sclerosis: a clinical and MRI study. Psychol. Med.-1989;19:887-895.
25. Rao SM, Hammeke TA, Speech TJ. Wisconsin card sorting test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. J Consults. Clin. Psychol. -1987;55:263-265.
26. Huber SJ, Bornstein RA, Rommohon KW et al. Magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci-1992;4:52-158.

27. Van Buchem MA, Grosman RI, Armstrong C et al. Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology* - 1998;50:1609-1617.
28. Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK et al. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol* -1996;53:185—188.
29. Smits RCF, Emmen HH, Bertelsman FW et al. The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Neurology* - 1994;44:1701-1705.
30. Weinstain A, Schwid SR, Schiffer SR et al. Neuropsychological status in patients with multiple sclerosis after treatment with glatiramer acetate. *Arch. Neurol*-1999;86:319324.
31. Sandky R. Progressive cognitive improvement in multiple sclerosis from treatment with electromagnetic fields. *Int J. Neurosci.* -1997;89:39-51.
32. Leo GJ, Rao SM. Effects of intravenous physostigmine and lecithin on memory loss in multiple sclerosis: report of a pilot study. *J Neurol. Rehabil*-1998;2:123-129.
33. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon B-1b. *Neurology*-1996;47:1463-1468.
34. Greene YM, Tairot PN, Wishart E et al. A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J. Clin Psychopharmacol*-2000;20:350-356.