

Multipl Skleroz'da Interferon Beta-1A Tedavisi ve Kognitif Testler

E. İdiman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

G. G. Yener

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

G. Akdal

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

S. Özakbaş

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

İletişim:

Doç. Dr. Görsev G. Yener

D.E.Ü.T.F. Nöroloji A.B.D.

Tel: 0232277777/4058

Fax: 02322777721

e-posta:gorsev.yener@deu.edu.tr

Multipl Skleroz'da Interferon Beta-1A Tedavisi ve Kognitif Testler

ÖZET Bu çalışmada multipl skleroz (MS) hastalarında interferon beta-1A tedavisinden önce ve 6 ay sonra kognitif testleri ile bu testlerin tekrarlanan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyon skorları ile korelasyonunu araştırılmıştır. Çalışma grubu, Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliniğine kayıtlı, remisyon eksazerbasyonlu klinik gidiş gösteren 10 kesin MS hastası ile oluşturulmuştur. Olguların yaş ortalaması 33.1 ± 7.75 (24-46) olup, 9'u kadın ve EDSS skorları 0-6.5 arasında, ortalama eğitim süreleri 11.6 ± 4.3 (5-17), hastalık süreleri 3.1 yıl olarak hesaplandı. Olguların biri solak, biri ambideks-

ter, sekizi sağ el dominanttır. Kognitif testler arasında rakam dizisi, sözel öğrenme-bellek-tanıma, Trail A-B, soyutlama, alterne eden sekanslar, kategorik sözel akıcılık, NSE kelime üretme, desen akıcılığı, Stroop 1-3, çapraz duysal lokalizasyon testleri ve sözel dikotik dinleme testleri yer almıştır. Bütün testler arasında Stroop 3 ve sözel dikotik dinleme testleri skorları tedaviden sonra düzelmiştir. Tedavi sonrası MRG'deki lezyon skorları da düzelme görülmüş, tedavi öncesi ve sonrasındaki kognitif skorlarla MRG'deki lezyon skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, MS hastalarında Interferon beta 1-A'nın kognitif fonksiyonlarda, özellikle kallosal işlevlerde olumlu etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Multipl skleroz, kognitif testler, beta interferon 1-A

Beta Interferon-1A Treatment in Multiple Sclerosis and Cognitive Functions

ABSTRACT In this study, we investigated the cognitive tests and their relation to lesion scores with serial magnetic resonance imaging (MRI) in patients with multiple sclerosis (MS) before and 6 months after the beta-1A interferon treatment. These patients were 10 remitting relapsing type of MS who were registered to Dokuz Eylul University Hospital Multiple Sclerosis Clinic. Their mean age was 33.1 ± 7.75 (24-46) years with 3.1 years of mean duration of disease and EDSS range of 0-6.5. Nine of all cases were female, and their mean education was 11.6 ± 4.3 (5-17) years, and eight of them were right hand dominant, one was

ambidexter and one left-handed. The cognitive tests included digit span, verbal learning, memory and recognition, Trail A-B, categorical verbal fluency and FAS word generation, Stroop, design fluency, alternating sequences, and callosal tests of verbal dichotic listening and crossed sensory localization. Among all of these tests, Stroop and verbal dichotic listening tests improved after interferon beta-1A treatment and were found to be correlated with MRI lesion scores. Also MRI lesion scores showed improvement after the treatment. These findings may indicate that interferon beta-1A may help to improve cognitive profile in MS, especially in callosal functions.

Key words: Multiple sclerosis, cognitive tests, beta interferon -1A

GİRİŞ

Multipl sklerozda kognitif defisit prevalansının sanılandan daha yüksek olduğuna ilişkin gözlemler son yıllarda giderek artmaktadır. Bu prevalans ayrıntılı nöropsikolojik testlerin uygulanması ile % 30-70 arasında bildirilmiştir.^{7,10,14,17,18}

Söz konusu oranlar kısa mental durum testlerinin uygulanmasıyla elde edilen değerlerin çok üzerindedir.³

Bu çalışmada beta interferon 1-A (Rebif) tedavisi alan kesin MS'li olgularda, tedavi öncesi

ve 6 aylık tedavi sonrasında ayrıntılı nöropsikolojik testler uygulanarak tedavinin kognitif işlevler üzerine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca bu test skorlarının MRG'deki lezyon skorlarıyla korelasyonu incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgular:

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliniği-

ne kayıtlı, remisyon eksazerbasyonlu klinik gidiş gösteren ve beta interferon 1-A (Rebif) tedavisi alan 10 definit MS hastası, tedavi öncesi ve 6 aylık tedavi sonunda nöropsikolojik testlerle incelendi. Olguların yaş ortalaması 33.1 ± 7.75 (24-46), 9'u kadın, EDSS skoru 0-6.5 arasındaydı, ortalama hastalık süreleri 3.1 yıl, ortalama eğitim süreleri 11.6 ± 4.3 (5-17) yıl olup, olguların biri solak, biri ambidekster, se-kizi sağ el dominanttı.

Testler:

Kognitif testler arasında rakam dizisi, sözel öğrenme-bellek-tanımaya, Trail A-B, soyutlama, alterne eden sekanslar, kategorik ve semantik sözel akıcılık, desen akıcılığı, Stroop 1-3, çapraz duysal lokalizasyon testleri ve sözel dikotik dinleme testleri yer alıyordu. Bunlar arasında son ikisi kallozal işlevleri değerlendirmeye yönelik testlerdi.

Rakam dizisi: Dikkati ölçmek için yapılan bu testte sözel olarak verilen rakam dizilerinin ileri ve geriye doğru tekrarı istenir. En uzun tekrarlanabilen rakam dizisinin uzunluğu skor olarak alınır. Sözel öğrenme, bellek ve tanıma testleri: 10 sözcüğün okutulduktan hemen sonra tekrarlanması istenir. Test üç kez tekrarlanır. 10 dakika sonra bu sözcüklerin spontan hatırlanması istenir. Ardından bu sözcükler daha önceden hiç gösterilmemiş 10 sözcükle karışık olarak verilir, ve sözcükleri tanıması istenir. Trail A-B: Yuvarlaklar içinde 1'den 25'e dek A4 büyüklüğünde bir kağıt üzerinde serpiştirilmiş olan rakamlar sırasıyla çizgiyle birleştirilir (Trail A). Ardından 1'den 13'e ve A'dan İ'ye harfleri alfabetik sıraya göre bir rakam bir harf sırasıyla birleştirilir (Trail B). Süre not edilir. Soyutlama testlerinde kelime çiftleri arasında benzerlikler ve atasözü açıklama skorlanır. Doğru açıklama 2 puan, somut açıklama 1 puan, açıklama yoksa 0 puan verilir. 4 benzerlik, 3 atasözü sorulur. Alterne eden sekanslarda ise ardışık kare-üçgenlerden oluşan bir şeklin kopyası sırasında perseverasyon izlenip izlenmediği not edilir. Kategorik sözel akıcılık testinde 1 dakika içinde hayvan adları sıralanırken, semantik akıcılıkta 1 dakikada N, S ve E harfleri ile başlayan sözcük

sayısının toplamı not edilir. Desen akıcılığı testinde 5 basit şekilden türetilen desenlerden 3 tanesini çizmek için geçen süre kaydedilir. Stroop 1 (Victoria versiyonu)'de renkli karelerin renklerini söyleme hızı, Stroop -2'de ilgisiz sözcüklerin yazıldığı mürekkebin renklerini söyleme hızı, Stroop-3'te çeldirici renk adlarının yazıldığı sözcüklerin mürekkebinin renklerini söyleme hızı ve varsa hata sayısı kaydedilir. Çapraz duysal lokalizasyon testinde, hasta kendi ellerini göremeyecek şekilde parmaklarına dokunularak kaçınıcı parmağına dokunulduysa o sayı kadar başparmağını tıklararak yanıt verir. Bu yanıtlar önce ipsilateral başparmaktan daha sonra kontrateral başparmaktan alınır, 20'lik 2 blok her iki el için ipsilateral ve kontrateral uygulanır. Sağ ve soldan verilen hata oranları hesaplanır. Sözel dikotik dinleme testinde iki heceli anlamlı ancak ilişkisiz sözcük çiftinin her biri bir kulaktan verilir, her ikisini de söylemesi istenir. Toplam 40 sözcük bu şekilde verilir. Sağ kulaktan verilen 20 sözcükten doğru söyledikleri ile sol kulaktan verilen 20 sözcükten doğru söylenen sözcük sayılarının oranı sözel dikotik dinleme testi oranı olarak alınır.

Manyetik rezonans görüntüleme:

Hastaların lezyon yükü semikantitatif olarak tedavi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrasında yarı-kantitatif olarak skorlanmıştı. Sağaltım öncesi ve sağaltımın 6. ayında MRG inceleme-si yapıldı. MRG'de 0.5 Tesla Phillips Gyroscan T5-2 release 3.0 süper iletken magnet sistemi, tüm hastalara her çekimde aynı yöntem ve teknik parametreler kullanılmıştır. Tetkiklerin tümünde SE sekansları uygulanmıştır. Öncelikle beyin sapı orta hattına göre gerekli açısız düzeltme yapılarak T1 sagittal 12 kesit alınmıştır. Korpus kallosum ön ve arka uçları aynı numaralı kesit olacak şekilde internal lokalizasyon sağlanarak SE T1 aksiyal 20 kesit alındıktan sonra iv Gd-DTPA enjeksiyonunu (0.2 cc/kg) takiben aynı internal lokalizasyon ile SE PD ve T2 aksiyal (20 kesit), SE T1 aksiyal (20 kesit) ve SE T1 sagittal 12 kesit alınmıştır. Tüm sekanslarda kesit aralığı 0.5 mm, kesit kalınlığı 5 mm'yd. SE PD ve T2 için TR 2100-2200, TE

20/80 NSA-1, SE T1 için TR 480-570, TE 25 NSA-2 alınmıştır. s Filme aktarma laser kamera ile 20 formatlı filminden her kareye bir resim olacak şekilde kullanılmıştır. PD ve T2 ayrı ayrı filme aktarılmıştır. Her film yaprağında aynı düzlemde geçen kesit aynı kareye denk getirilmiştir. MRG'de lezyonlar bir radyolog ve 2 nörolog tarafından tanımlanıp, sayılıp, sınıflandırılmıştır. Lezyonlar yerleşim bölgelerine (serebrum, serebellum, beyin sapı), (periventriküler, nonperiventriküler) ve boyutlarına (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm) göre sınıflandırılmıştır. T1 ağırlıklı görüntülerde Gadolinyum tutulumu değerlendirilmiştir. Lezyonlardaki değişikliği değerlendirmek üzere skorlama yapılmıştır: <5 mm lezyonlara 1, 5-10 mm lezyonlara 2, >10 mm lezyonlara 3 puan verilmiştir. Böylece toplam lezyon skoru elde edildi ve kontrollerde bu skordaki değişiklik Wilcoxon analizi ile değerlendirilmiştir. T1 orta hattan geçen sagittal kesitlerde korpus kallosum alanı kareli logaritma kağıdı ile manuel olarak hesaplanmıştır.

İstatistik:

Tedavi öncesi kognitif test skorları ile sonrasındaki skorlar Wilcoxon analizi ile karşılaştırılmıştır. MRG ve kognitif test skorları arasındaki skorların korelasyonu basit regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. MRG'de korpus kallosum alanı ile sözel dikotik dinleme testi oranlarının korelasyonu Spearman sıra analizi ile yapılmıştır.

SONUÇLAR

1) Nöropsikolojik testler: Bu çalışmada özellikle frontal lob ve kallozal işlevlerine yönelik nöropsikolojik testlere ağırlık verildi. Bu çalışmaya alınan 10 olgunun yalnız 1'nde (Olgu 1) DSM-IV kriterlerine göre demans saptanmıştır. Toplam 10 olgudan 1'i dışında tümü ambulatuvar (Olgu 10) olup, günlük işlevlerini bağımsız sürdürebiliyordu. Uygulanan nöropsikolojik testlerden IFN beta 1-A öncesi ve sonrasında fark yalnızca kallozal bir test olan sözel dikotik dinleme testi ve frontal lob işleviyle ilgili oldu-

ğu düşünülen Stroop-3 testinde izlenmiştir. IFN'den 6 ay sonra bu test skorlarında anlamlı düzelme saptanmıştır (Tablo 1).

2) MRG ve nöropsikolojik test skorlarının korelasyonu: IFN beta 1-A tedavisi sonrasında MRG'deki lezyon skorlarında azalma izlenmiştir. MRG'deki lezyon skorları ile nöropsikolojik testlerden Trail A-B, Sözel tanıma, Stroop 2-3 arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (Tablo 2). IFN beta 1-A öncesinde çekilen MRG'lerde korpus kallosum alanı ortalaması ve standart sapması $608.06 \pm 111.7 \text{ mm}^2$ olarak ölçülmüştür. Korpus kallosum alanı ile sözel dikotik dinleme testi skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Belirgin kognitif yıkımı olan hastanın korpus kallosumu atrofik bulunmuştur (362 mm^2). Diğer olgularda kallozal atrofi izlenmedi, ancak perikallosal plaklar saptanmıştır. Sözel dikotik dinleme testinde bozukluk izlenmeyen 3 olgudan 1'nde perikallosal lezyon yoktu ve hasta sol el dominanttı (Olgu 9), 1'nde milimetrik anterior perikallosal 1 lezyon vardı (Olgu 7), diğer olgunun perikallosal lezyonları vardı ve olgu ambideksterdi (Olgu 10). Söz konusu testte bozukluk izlenen olguların tümü sağ el dominanttı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada 10 definit MS hastası Interferon beta 1-A tedavisi başlamadan önce ve tedavinin 6. ayında nöropsikolojik testler ile incelenmiştir. Bu testlerden sırasıyla korpus kallosum ve frontal lob işlevleri ile ilgili olduğu düşünülen sözel dikotik dinleme ve Stroop-3 testlerinin skorlarında anlamlı olarak düzelme izlenmiştir. Ancak frontal lob işlevlerini yansıtan testlerden benzerlik bulma, atasözünü açıklama, sözel-desen akıcılığı testlerinde ve dikotik ilgili rakam dizisi, trail A-B¹² ve bellek testlerinde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir. Hastalardan yalnız 1'nde kognitif yıkım olduğu için bu anlaşılabilir bir sonuçtur.

Bu çalışmada kognitif yönden korunmuş hastalarda kallozal işlevlerle ilgili sözel dikotik dinleme testinde belirgin defisit saptanmış-

Tablo 1. On definit MS hastasında IFN beta 1-A öncesi ve 6. ayında nöropsikolojik test skorları

Test	IFN beta 1-A öncesi	IFN beta 1-A
Rakam dizisi uzunluğu	8.9±1.37	9.4±1.65
Benzerlik bulma skoru	7.5±0.85	7.3±1.89
Atasözü yorumlama skoru	5.6±1.26	5.6±1.26
Sözel öğrenme-deneme 1	5.2±1.47	5.5±1.43
Sözel öğrenme-deneme 2	7.1±1.29	8.0±1.41
Sözel öğrenme-deneme 3	8.2±1.55	8.3±1.49
Sözel bellek-(10 dk)	7.1±2.23	7.1±2.13
Sözel tanıma (sözcük)	19.8±0.63	18.8±2.82
Trail A (süre) (sn)	50.6±30.13	49±56.05
Trail B (süre) (sn)	109.6±73.70	109.7±102.77
Sözel akıcılık(kategorik)	21.1±6.12	20.5±6.88
Sözel akıcılık (semantik)	10.31±3.82	10.2±4.57
Desen akıcılığı (sn)	72.1±36.86	64.33±36.27
Stroop 1 (süre) (sn)	17.0±6.09	14.3±3.43
Stroop 2 (süre) (sn)	20.5±9.85	19.8±12.11
Stroop 3 (süre) (sn)	38.5±19.37*	30.5±20.25*
Stroop 3-hata	1.4±3.44	0.8±2.20
Dikotik dinleme testi oranı (R/L)	1.92±1.11*	1.20±0.23*
Çapraz lokalizasyon testi hata oranı (R/L)	1.0±1.22	0.75±1.49

*P<0.05

Tablo 2. MRG'deki lezyon skorları ile nöropsikolojik testlerin korelasyonu için basit regresyon testi ile elde edilen probabiliteler

Testler	p değeri
Trail A~ MRG lezyon skoru	0.0425
Trail B~ MRG lezyon skoru	0.0196
Sözel tanıma~ MRG lezyon skoru	0.0271
Stroop 2~ MRG lezyon skoru	0.0229
Stroop 3~ MRG lezyon skoru	0.0325

tır. Bir başka kallozal test olan duysal çapraz lokalizasyon testi, sözel dikotik dinleme oranı kadar kallozal işlevi yansıtmamıştır. Bilindiği üzere korpus kallozum MS'de en sık etkilenen yapılar arasındadır ve kognitif işlemlerin yavaşlığında bu yapıdaki atrofının ya da perikalozal lezyonların etkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada sözel dikotik dinleme testlerinde tedavi sonrası düzelme izlenmiştir. Çalışmamızda, bir olgu dışında tümünün korpus kallosum alanı, bir başka çalışmada bildirilen sağlıklı kontrollerin ortalama ± 2 standart sapma⁸ sınırları içinde yer alıyordu. Kallozal atrofi saptanan tek olgu kognitif yıkımı olan hastamızdı (Olgu 1). Olgularımızda hastalık süresi-

nin az olması henüz korpus kallosumda atrofinin gelişmemiş olmasının nedeni olabilir. Bu nedenle korpus kallosum alanı ile sözel dikotik dinleme testi skorları korele olmamış olabilir. Oysa ki perikalozal lezyonlarla ilişki incelendiğinde, dikotik test skoru iyi olan 3 hastada ya perikalozal lezyon milimetrik boyutta saptanmıştır, ya da 3 olgunun 2'nde olduğu gibi sol el dominansı veya ambideksterlik söz konusudur. Dikotik test skoru kötü olan sağ el dominant hastalarda ise yerleşimi anterior ya da posteriorda olan 1 cm ya da daha büyük lezyon saptanmıştır.

MS'te günlük kullanımda yaygınlık kazanan kısa mental durum testlerinin kullanılması kognitif işlev bozukluğunun göz ardı edilmesiyle sonuçlanabilir.^{2,3,9,17} Oysa frontal lob işlevlerini yansıtan nöro-psikolojik testler MS'te yüksek prediktif değere sahiptir.²¹ Bellek testleri genellikle klinik etkilenme derecesine göre bozuk bulunabilir.^{3,10,18,19} ve kognitif işleme yavaştır.^{13,23} Çalışmamızda hastalarımızın dikkat (Stroop-3 dışında), soyutlama, sözel öğrenme, bellek, tanıma testlerinde tedavi öncesi ve sonrasında değişiklik izlenmemiştir. Değişiklik izlenen Stroop-3 testi dikkatle ilgili klasik frontal lob testlerinden birisidir.¹² Hasta grubu-

muzda bu testin MRG lezyon yükü ile korelasyonunu ve IFN beta 1-A tedavisi sonrasında düzelme saptanması, MRG'deki lezyon yükü azalmasının bir yansıması olabilir. MS'te dikkatle ilgili Stroop, rakam dizisi, trail A testlerinin yer aldığı test bataryasının uygulandığı bir çalışmada kognitif yönden korunmuş hasta grubunda bu testler genellikle normaldir, ancak yıkımı olan hastalarda bu testlerde kontrollerden farklı sonuçlar elde edilmiştir.² Çalışmamızdaki 10 hastadan 9'unda kognitif yıkım olmadığı için yalnız Stroop-3 testinde düzelme izlenmesi beklenir bir sonuçtur.

Hastalarımızda MRG lezyonlarıyla nöropsikolojik testler arasında korelasyon arandığında sözel tanıma, Stroop 2-3, Trail A-B testlerinde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu anlamlı ilişkiye rağmen söz konusu testlerden yalnızca Stroop-3 testinde skorlarda düzelme saptanmıştır. Bu bulgu, Stroop-3 testinin burada uygulanan diğer testlerden daha duyarlı ve objektif olmasıyla açıklanabilir. MS'li hastalarda MRG'de magnetizasyon transfer histogram analiziyle konvansiyonel MRG'de normal görünürken beyin dokusunun bile kognitif bozukluklarla uyumlu olarak lezyon yükü gösterdiği bildirilmiştir.⁶ Yine MRG'de kortikal ve subkortikal dokudaki lezyon yükünün kognitif bozukluk derecesiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.²⁰ Başka bir çalışmada MRG'deki lezyon yükünün hem kognitif bozuklukla hem de kortikal serebral metabolizma ile korelasyon gösterdiği bulunmuş ve yapısal lezyon-kognitif bozukluk arasındaki korelasyon ayrıca fonksiyonel bir inceleme ile pekiştirilmiştir.⁴ Ancak bu çalışmaların hiçbirinde kallosal işlevlere özel inceleme ve nöropsikolojik testler uygulanmamıştır. Bizim çalışmamız, korpus kallosuma yönelik incelemelerin, MS'de tipik olarak tutulum gösteren bu yapının etkilenmesi sonucu gelişen kognitif bozukluğu duyarlı bir biçimde yansıttığını göstermiştir. Kanımızca kolay uygulanabilir bu nöropsikolojik testlerin özellikle kallosal etkilenmeyi yansıtmaları açısından MS-nöropsikolojik-test bataryalarına eklenmesi uygun olacaktır.

İmmün sistem ve santral sinir sistemi (SSS) arasında ilişkinin çift yönlü^{21,24} olduğu, immün

mediatörlerin SSS'nde nörotransmitter olarak da etki yaptığı²² ve başta interferonlar olmak üzere sitokinlerin beyinde birçok nörolojik döngüyü etkilediği ve nörotoksik etkileri bilinmektedir.¹⁵ Örneğin, monositlerden salınan platelet aktive edici faktör (PAF) ve makrofajdan salınan sitokinlerin NMDA reseptörüne direkt nörotoksik etkiyle HIV-bağlantılı demans patogenezinde rol oynadıkları öne sürülmektedir.⁸ MS patogeneziyle ilgili olduğu düşünülen ve makrofajlardan salınan bu sitokinlerin MS'te görülen kognitif bozuklukta böyle bir etkiye sahip olup olmadığı henüz araştırılmayı bekleyen bir konudur. Interferon gama (IFN γ) ve tümör nekroz faktör alfa'nın (TNF α) santral sinir sistemine toksik etkileri vardır. IFN γ 'nın ise bu iki sitokini baskılayarak, Natürel killer aktivitesini azaltarak ve CD+8 T hücre aktivitesini arttırarak etkili olduğu bilinmektedir.¹⁵ Bu çalışmada IFN γ 1-A sırasında nöropsikolojik testlerin bir kısmında saptanan düzelme IFN γ 'nın demiyelinizan plakların azalması ve yenilerinin oluşumunun önlenmesi gibi bilinen olumlu etkilerine ek olarak IFN γ ve TNF α 'nın NMDA reseptörü üzerine olumsuz etkisini azaltması ya da bizzat nörotransmitter gibi işlev göreyerek kognitif fonksiyonları olumlu yönde etkilemesi şeklinde yorumlanabilir.¹¹ Ancak serimizin küçüklüğü bizi bu konuda kesin bir yargıya ulaşmaktan alıkoymaktadır. İleride daha geniş serilerde ve BOS sitokinlerinin de birlikte çalışıldığı incelemelerde daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Banks WA, Kastin AJ, Gutierrez EG. Interleukin -1 alpha in blood has direct access to cortical brain cells. *Neurosci Lett* 1993,163:41.
2. Basso MR, Beason-Hazen S, Lynn J, Rammohan K, Bornstein RA. Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1996,53:980-4.
3. Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol*, 1990,47:297-301.
4. Blinkenberg M, Rune K, Jensen CV, ve ark. Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology*, 2000,54:558-564.

5. Dafny N, Prieto-Gomez B, Reyes-Vasquez C. Does the immune system communicate with the central nervous system? Interferon modifies central nervous activity. *J Neuroimmunology*, 1985, 9:1-8.
6. Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, ve ark. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000,68:157-161.
7. Huber SJ, Paulson GW, Shuttleworth EC, et al. Magnetic resonance imaging correlates of dementia in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1987,44:732-735.
8. Kaufman RL, Oger J. Antibody production by blood lymphocytes in myasthenia gravis: reduction in disease of long duration. *Neurology*, 1988, 38:818.
9. Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutianien J. Attention related performance in two cogitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995,59:77-82.
10. Kujala P, Portin R, Ruutianien J. Memory deficits and early cognitive deterioration in MS. *Acta Neurol Scand*, 1996,93:329-335.
11. Levy JK, Bell KE, Lachar BL, Fernandez F. Psychoneuroimmunology. In pp:35-559.
12. Lezak M.D. Orientation and Attention. In *Neuropsychological assessment*. 1995, Oxford University Press, pp:352-384.
13. Litvan I, Grafman J, Vendrel P, Martinez JM. Slowed information processing in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1988,45:281-285.
14. Lyon-Caen O, Jouvent R, Hauser S, et al. Cognitive function in recent onset demyelinating diseases. *Arch Neurol*, 1986,1138-41.
15. Navikas H, Link H. Review: Cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*, 1996,45:322-33.
16. Pelletier J, Habib M, Lyon-Caen O, Salamon G, Poncet M, Khalil R. Functional and magnetic resonance imaging correlates of callosal involvement in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1993, 50, 1077-1082.
17. Peyser JM, Rao SM, LaRocca N, Kaplan E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 1990,47:94-97.
18. Rao SM, Leo GJ, Bernardine L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 1991,41:685-691.
19. Rao SM, Reingold SC, Ron MA, Lyon-Caen O, Comi G. Workshop on neurobehavioral disorders in multiple sclerosis. Diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention, Bergamo, Italy, June 25-27, 1992. *Arch Neurol*, 1993,50:658-662.
20. Rovaris M, Filippi M, Minicucci L, ve ark. Cortical and subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with MS. *AJNR*, 2000, 21:402-408.
21. Saphier D, Mor G, Ovadia H, et al. Absence of neural responses following suppression of the immune response by cyclophosphamide. *Int. J. Neurosci* 1991,56:277.
22. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R, Field HL. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology*, 1992,42:1291-5.
23. van den Burg W, van Zomeren A, Minderhoud JM, Prange AJA, Meijer NSA. Cognitive Impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Arch Neurol*, 1987,44:494-501.
24. Zhu G. The immune response evokes changes of substance P content in some brain areas [in Chinese]. *Chung Kuo I Hsueh Pao* 1993,15:417 [abstract].