



ARAŞTIRMA / RESEARCH

## Multipl sklerozda spinal kord lezyonları ile kognisyon ilişkisi

### Association of spinal cord lesions with cognition in multiple sclerosis

Sevda Diker<sup>1</sup>, Amber Eker<sup>2</sup>, Bahar Kaymakamzade<sup>3</sup>, Ayşegül Erem<sup>4</sup>,  
Uğurcan Balyemez<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KKTC

<sup>2</sup>Doğu Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KKTC

<sup>3</sup>Yakındoğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KKTC

<sup>4</sup>Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Temel Bilimler ve Beşeri Bilimler Bölümü, KKTC

<sup>5</sup>Yakındoğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, KKTC

*Cukurova Medical Journal 2022;47(3):1040-1049*

#### Abstract

**Purpose:** The effect of spinal cord involvement, which is closely related to physical disability and prognosis, on cognitive functions in multiple sclerosis.

**Materials and Methods:** Twenty nine MS patients (2 clinically isolated syndrome, 23 relapsing and remitting MS, 2 secondary progressive MS, 2 primary progressive MS) were included in the study. Demographic characteristics, expanded disability status scale (EDSS) score, cognition assessed by brief repeatable battery of neuropsychological tests, brain and spinal cord T2 lesion number were evaluated.

**Results:** Older age, later age of disease onset, education duration are the features affecting cognitive test results. Brain and spinal cord lesion numbers did not have any effect on cognitive tests. Patients with spinal cord lesions had higher EDSS compared to patients without, however there was no difference regarding cognitive test results between groups.

**Conclusion:** Spinal cord lesions are associated with physical disability quantified by EDSS. Longitudinal studies with larger samples are needed to investigate the effect of presence and number of cord lesions as well as cervical cord atrophy on cognitive test results.

**Keywords:** Multiple sclerosis, spinal cord, cognition, BRB-N

#### Öz

**Amaç:** Çalışmamızda, multipl skleroz (MS)da fiziksel özürllülük ve prognozla yakın ilişkisi olan spinal kord tutulumunun, kognitif işlevler üzerine olası etkisi incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 29 MS hastası (2 klinik izole sendrom, 23 relaps ve remisyonlarla seyreden MS, 2 sekonder progresif MS, 2 primer progresif MS) alındı. Demografik özellikleri, genişletilmiş özürllülük durum skalası (EDSS) skoru, Rao'nun kısa tekrarlanabilir nöropsikolojik test bataryası ile değerlendirilen kognitif durumu, beyin ve spinal kord T2 lezyon sayısı değerlendirildi. Benzer demografik özelliklere sahip 17 sağlıklı kontrol ile kognitif test sonuçları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** İleri yaş, hastalık başlangıç yaşının ileri olması, kısa eğitim süresi kognitif test sonuçlarını olumsuz etkileyen özelliklerdir. Beyin ve spinal kord lezyon sayılarının kognitif testler üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır. Spinal kord lezyonu olan hastalar olmayanlara göre daha yüksek EDSS'ye sahiptir, ancak iki grup arasında kognitif test sonuçları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Sonuç:** Spinal kord lezyonları, EDSS ile değerlendirilen fiziksel özürllülük ile ilişkilidir. Kord plak varlığının ya da sayısının kognitif test sonuçları üzerine etkisini, servikal kord atrofi ile birlikte değerlendirecek, daha geniş örneklemlili boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Multipl skleroz, spinal kord, kognisyon, BRB-N

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sevda Diker, Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC E-mail: sevdaomrumdiker@gmail.com  
Geliş tarihi/Received: 03.040.2022 Kabul tarihi/Accepted: 17.07.2022

## GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin kronik, inflamatuvar, demiyelinizan, nörodejeneratif bir hastalıktır<sup>1</sup>. Hastalığın temel özelliği beyin ve spinal kordun beyaz ve gri cevherinde demiyelinizan plakların birikimidir. Bunun yanı sıra atrofi ve geri dönüşümü olmayan aksonal dejenerasyon da izlenebilir<sup>2</sup>. Tüm bu patolojiler fiziksel özürüllüğe yol açan semptomların yanı sıra kognitif bozukluğa da yol açar.

Kognitif bozukluk MS hastalarının %40- 70'inde izlenir. Hastalığın en erken aşamalarından itibaren, başka bir nörolojik semptom yokken dahi başlayabildiği gösterilmiştir<sup>3,4</sup>. Bölgesel (thalamus gibi) ya da global gri cevher atrofi, derin ve kortikal gri cevher arasında bağlantı sağlayan beyaz cevher yollarındaki hasarlanmalar, rezerve bağlı kompanzasyon mekanizmalarında azalma şimdiye kadar kognitif işlev kayıplarıyla en fazla ilişkilendirilen yapısal ve fonksiyonel bozukluklardır<sup>5</sup>. Yaş, eğitim düzeyi, hastalık süresi, hastalık tipi MS'te kognitif bozukluk ile ilişkili bulunmuştur. Daha ziyade fiziksel özürüllüğü yansıtan genişletilmiş özürüllük durum skalası (expanded disability status scale- EDSS) skoru ile kognitif kayıp arasında güçlü bir bağlantı gösterilememiştir<sup>6</sup>.

Kognitif bozukluk tüm MS formlarında izlenebilmekle birlikte klinik izole sendrom (KİS) hastalarında %20-25, relaps ve remisyonlarla giden MS- relapsing remitting MS'te (RRMS) %30-45, sekonder progresif MS'te (SPMS) %50-75, primer progresif MS'te (PPMS) %91 oranında gözlenir<sup>7-9</sup>. Kronik progresif MS formlarında daha aşikardır ve hastanın günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek düzeye ulaşabilir<sup>3</sup>. Kognitif bozukluk varlığı KİS hastalarında klinik kesin MS'e dönüşüm riskini öngörebilir, özürüllük birikimi açısından da kötü prognoza sahiptir<sup>1,10</sup>. Kognitif etkilenim MS hastalarının günlük işlerinde zorlanmalara sebep olabileceği gibi, ilaç uyumunu ve rehabilitasyon potansiyelini de düşürür<sup>11</sup>.

MS'te prognoz ile ilişkili bir diğer faktör spinal kord etkilenimidir. Spinal kord lezyonları, MS seyrinde %90'a yakın oranda görülür, %60'ı servikal kordda bulunur. Spinal kord lezyonlarının hem tanısal hem prognostik değeri vardır<sup>12,13</sup>. Hastalık başlangıcındaki spinal kord lezyonlarının sayısı ve takip görüntülemelerde kord lezyon sayısının artması fiziksel özürüllük artışı ile ilişkilendirilmiştir<sup>14,15</sup>. Asemptomatik ya da semptomatik kord lezyonunun

olması, KİS'li hastalarda klinik kesin MS'e dönüşümü, RRMS başlangıçlı hastalarda SPMS'e dönüşümü öngörebilir<sup>16</sup>. MS'li hastalarda kord etkilenimi klinik progresyon ve kötü gidişat ile ilişkilendirilmiştir<sup>14,15,17</sup>.

Çalışmamızda, spinal kord lezyon varlığı ve miktarının MS'li hastalarda kognitif bozukluk ile olası ilişkisi araştırılmıştır. Fiziksel dizabilite ile yakın ilişkisi olan spinal kord lezyonlarının hastalık yükü, aktivitesi ve prognozu ile olan ilişkisi bilinmektedir. Kord tutulumunun kognitif etkilenimi de ön görebileceği düşünülmüştür. Spinal kord lezyonları hali hazırda fazla ise, bu klinisyenlerin hastanın kognitif durumunu araştırması açısından uyarıcı olabilir mi, böylece gelecekte iş kaybı riski ya da rehabilitasyon ihtiyacı olan hastalar daha erken tespit edilebilir mi sorusunun cevabı aranmıştır. Çalışmamızın hipotezi, fiziksel dizabilite ile yakın ilişkisi olan kord tutulumunun, kognitif işlevlerde gerileme ile de ilişkili olabileceğidir. MS'te kognitif etkilenme ile spinal kord tutulumu ilişkisi açısından literatürdeki çalışmalar kısıtlıdır. Çalışmamızda spinal kord tutulumu hem servikal hem de torakal bölgede lezyon sayısı olarak değerlendirilmiş, detaylı nörokognitif testler ile korelasyonu incelenmiştir. Bu açıdan literatüre yeni veriler sağlamıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Örneklem

2018 – 2020 yılları arasında klğimize başvuran, 2017 McDonald's kriterlerine<sup>18</sup> göre MS tanısı konularak takip edilen, 18-55 yaş arası hastalar çalışmaya alınmıştır. Nöropsikiyatrik değerlendirme performansını etkileyecek görsel ya da üst ekstremitte tutulumu olan hastalar, başka nörolojik hastalığı olanlar, majör sistemik hastalığı olanlar, majör psikiyatrik hastalığı olanlar, kognitif işlevlerle etkileşebilecek ilaç kullanımı olan hastalar, son 1 ayda MS atağı olan ya da son 1 ay içinde sistemik steroid almış hastalar çalışmaya alınmamıştır. Toplamda 35 hastaya yaklaşılmış, 4 hasta Beck depresyon ölçeği (BDÖ) ile orta ve ağır depresyon saptandığı, 1 hasta test performansını etkileyecek üst ekstremitte kuvvetsizliğine sahip olduğu, 1 hasta böbrek fonksiyon testlerinde bozukluktan dolayı kontrast verilemediği için çalışmaya alınmamıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve süresi (yıl), hastalık süresi, atak sayısı, hastalık tipi (KİS, RRMS, SPMS, PPMS) kaydedilmiştir. Tüm hastalara EDSS skorunu içeren ayrıntılı nörolojik muayene ve Rao'nun kısa tekrarlanabilir nöropsikolojik test bataryası (Brief

Repeatable Battery of Neuropsychological Tests-BRB-N) ile nörokognitif değerlendirme yapılmıştır.

Hastaların kognitif testleri ile aynı hafta içerisinde çekilmiş kontrastlı beyin ve spinal manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) supratentoriyel, infratentoriyel (beyinsapı ve serebellum), servikal kord ve torakal kordda demiyelinizan lezyon varlığı, sayısı ve kontrastlanması açısından değerlendirilmiştir.

Herhangi bir sistemik ya da nörolojik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerden kontrol grubu oluşturulmuştur. Bu grup oluşturulurken yaş, cinsiyet ve eğitim süresi olarak hasta grubuna benzer gönüllüler seçilmiştir. Kontrol grubuna da hasta grubuna uygulanan nörokognitif testler uygulanmıştır.

### Nörokognitif değerlendirme

Depresyon varlığı, Beck depresyon ölçeği ile değerlendirilmiştir. Beck depresyon ölçeği 21 sorudan oluşan, her cevabın 0-3 arası puanlandığı bir testtir. 10-17 arası hafif, 18-29 puan orta, 30-63 puan ciddi düzeyde depresyonu göstermektedir<sup>19</sup>. Çalışmamıza BDÖ skoru 0-9 arası olan katılımcılar alınmıştır. Nörokognitif değerlendirmede MS hastalarında kullanılan BRB-N'nin Türkçe'ye çevrilmiş ve validasyonu yapılmış formu kullanılmıştır<sup>20</sup>.

BRB-N aşağıdaki testleri içermektedir:

1. Seçici hatırlama testi (selective reminding test - SRT): 12 kelimelik bir liste kullanılarak sözel öğrenme ve hafıza test edilir. Altı kez tekrarlanan test denemeleri sonucu toplam öğrenme skoru (SRT-TL, total learning) elde edilir. Minimum 0, maksimum 72 puan alınır. 25 dakika sonra katılımcının hatırladığı kelime sayısından elde edilen gecikmiş hatırlama (SRT-DR, delayed recall, 0-12 arası skor) skoru, minimum 0, maksimum 12 arası değişir.
2. 10/36 uzamsal geri çağırma testi (spatial recall test- SPART) 6X6 lık bir dama şekli üzerinde 6 dairenin yerinin hatırlanması üzerine kurulu görsel öğrenme ve hafızayı test eder. 3 kez yinelenen denemelerde toplam öğrenme (total learning - TL) skoru elde edilir (minimum 0- maksimum 18).15 dakika sonraki denemede gecikmiş hatırlama (delayed recall- DR) skoru (minimum 0- maksimum 6) elde edilir.
3. Sembol sayı modaliteleri testi (symbol digit modalities test- SDMT): 90 saniye sürede kodlanmış bir set üzerinde rakamlar yerine

semboller yazılarak bilgi işleme hızı, uzun süreli dikkat ve konsantrasyonu değerlendirir.

4. Adımlı işitsel seri ekleme testi 3" (paced auditory serial addition test-PASAT 3"): 3 saniyede bir akustik olarak sunulan rakamların toplanmasına dayanan bir test olup uzun süreli dikkat, çalışma belleği ve bilgi işleme hızını değerlendirir. Test sonucu maksimum 60 puan alınabilir.
5. Kelime listesi oluşturma testi (word list generation -WLG): Belli bir kategoride - çalışmamızda hayvan kategorisi- 90 saniye sürede spontan kelime üretimi ölçülerek semantik sözel akıcılık test edilir.

Hem hasta hem de kontrol grubunda nöropsikolojik testler bu konuda deneyimli bir nöropsikolog tarafından kör olarak uygulanmıştır. BRB-N tek oturumda, şu sıra ile uygulanmıştır: SRT-TL, SPART-TL, SDMT, PASAT3, SRT-DR, SPART-DR, and WLG. Ortalama 30- 40 dakika arası sürmüştür. Kognitif bozukluk, uygulanan kognitif testlerin en az 2'sinde, normatif değerlerin en az 2 standart sapma (SS) altında sonuç alınması olarak yorumlanmıştır<sup>21</sup>.

### Radyolojik değerlendirme

Tüm MRG çekimleri Yakın Doğu Üniversitesi Radyoloji kliniğinde 1,5 Tesla MRG cihazında elde edildi (1,5 T Magnetom Aera, Siemens Healthcare). Hastaların MRG'ları hasta verilerine kör, 8 yıllık tecrübesi olan nöroradyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir (U.B.). Serebral plak sayısının değerlendirilmesinde 3D fluid attenuated recovery (FLAIR) sekansı baz alınarak ince kesit ve volumetrik görüntüler üzerinden daha doğru şekilde plak saptaması sağlandı. Spinal lezyonların saptanması için ise sagittal T2 TSE, sagittal T2 short T1 inversion recovery (STIR) ve aksial T2 TSE sekansları esas olarak baz alınarak değerlendirme yapıldı. Kranial değerlendirmede supratentorial ve infratentorial plak sayıları, kontrastlanan plak olup olmadığı ve kontrastlanan plak sayısı incelendi. Spinal plaklar için ise, servikal ve torakal spinal kordda plak olup olmadığı, plak sayısı ve kontrastlanma durumları değerlendirildi.

### Uygulama

Çalışma, Yakın Doğu Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniği ve Radyoloji Anabilim Dalı MR görüntüleme merkezinde gerçekleştirildi. Kurumumuzda MS hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan detaylı nörolojik muayene, lomber ponksiyon, serum ve beyin omirilik sıvısı laboratuvar

incelemeleri, vizüel uyarılmış potansiyel gibi elektrofizyolojik çalışmalar, optik koherens tomografi ve 1.5 Tesla MRG ile detaylı radyolojik incelemeler yapılabilmektedir. Dosya güvenilirliği açısından tüm hasta muayene bulguları, laboratuvar sonuçları ve radyolojik raporlar hastanenin elektronik sistemine kaydedilmektedir. Helsinki bildirgesine uygun olarak yapılan çalışma, Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Etik Kurulu tarafından onaylanmış (YDU/2017/52-474 nolu, 26.10.2017 tarihli), tüm katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

### İstatistiksel analiz

0.75 güç, 0.3 etki büyüklüğü ve 0.05 birinci tip hata yapma olasılığı ile araştırmada önerilen minimum toplam katılımcı sayısı G\*Power (versiyon 3.1) ile 45 olarak elde edilmiştir. Araştırmadaki diğer istatistiksel analizler IBM-SPSS versiyon 20.0 bilgisayar programı ile yapılmıştır. Normallik varsayımı bütün değişkenler için Shapiro-Wilk testi aracılığıyla kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uygun sürekli değişkenler, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı (yüzde) şeklinde ifade edilmiştir. Normal dağılıma uygun olmayan sürekli değişkenleri ise medyan (Minimum-Maksimum) şeklinde ifade edilmiştir. Normal dağılım varsayımının sağlandığı değişkenler için parametrik istatistiksel testler kullanılırken, normal dağılım varsayımının sağlanmadığı değişkenler için parametrik olmayan istatistiksel testler kullanılmıştır. Demografik değişkenler ile kognitif test değişkenleri arasındaki ilişki Pearson Çarpım Moment Korelasyon katsayısı varsayımları sağlanmadığı için Spearman'ın sıra farkları korelasyon katsayısı kullanılarak incelenmiştir.

MS hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin ortalamaları (yas, eğitim süresi) arasındaki farkı incelemek amacıyla bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. MS hasta ve kontrol gruplarının kognitif test sonuçlarının medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek amacıyla Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ardından MS hasta grubunun kognitif test sonuçları (SRT-TL, SRT-DR gibi bunları ekleyebiliriz) demografik değişkenler (yas, eğitim süresi, hastalık başlangıç yaşı gibi) ve radyolojik değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Son olarak spinal kord lezyonu olan ve olmayan hastaların demografik ve kognitif test sonuçları arasındaki farkı analiz etmek için Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Yapılan bütün istatistiksel testler için p

değerinin  $<0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmamıza 29 MS hastası [17 kadın , 12 erkek, ortalama yaş  $\pm$  SS 33.13 $\pm$ 9.62] ve 17 sağlıklı kontrol ( 10 kadın, 7 erkek, ortalama yaş  $\pm$  SS 31.82 $\pm$ 8.76) alınmıştır. Hasta ve kontrollerin demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların çalışma esnasında MS profilaksisine yönelik aldığı tedaviler interferon-beta (n=11), glatiramer asetat (n=5), teriflunomid (n=3), fingolimod (n=8) ve natalizumab (n=1) şeklindedir. Bir hasta (PPMS) tedavi almamaktadır.

Kognitif bozukluk kriterlerini sağlayan sadece 2 hasta saptanmıştır. MS hastalarının daha çok SRT-DR ve SPART-DR, takiben SRT-TL ve SDMT testlerinde ortalamanın 2 SS altında sonuçlar aldıkları izlenmiştir. Kognitif test skorları açısından MS hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2).

MS hastalarında kognitif test sonuçları ile demografik özelliklerin ilişkisi Tablo 3'te özetlenmiştir. Hasta grubunda, yaş ve hastalık başlangıç yaşı arttıkça tüm test skorlarında anlamlı azalma izlenmektedir ( $p < 0,05$ ). Hastalık süresi ile sadece SRT-DR skoru arasında bir ilişki görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Eğitim süresi, PASAT, WLG, SDMT (her bir test için  $p < 0,01$ ) başta olmak üzere, SRT-TL dışındaki tüm test skorları ile ilişkili saptanmıştır. EDSS skoru arttıkça SRT-DR skorunun anlamlı olarak düştüğü izlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Kadın ve erkek hastalar kognitif test sonuçları açısından karşılaştırıldığında; kadın hastaların SRT-DR, erkek hastaların PASAT ve WLG testlerinde istatistiksel olarak daha iyi sonuçlar aldıkları saptanmıştır (her biri için  $p < 0,05$ ).

Radyolojik veriler ile kognitif test sonuçları karşılaştırıldığında beyin supratentoriyel ya da infratentoriyel plak sayısı, servikal ve torakal kord plak sayısı, kraniyal ya da spinal kontrastlanan plak sayısının test sonuçları ile anlamlı ilişkisi ortaya konamamıştır (her bir ilişki için  $p > 0,05$ ).

Spinal kord tutulumu olan (n=19) ve olmayan (n=10) MS hastaları birbiriyle karşılaştırıldığında, EDSS skoru medyan değerleri gruplarda sırasıyla 1 ve 0 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). İki grup arasında EDSS dışındaki demografik ve klinik özellikler açısından anlamlı fark yoktur. İki grubunun kognitif işlevlerini değerlendiren test

skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır( $p>0.05$ ).

RRMS hastaları ( $n=23$ ) kendi içinde karşılaştırıldığında, spinal kord tutulumu olan ( $n=9$ ) ve olmayan ( $n=14$ ) hastaların arasında yaş, eğitim yılı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, atak sayısı,

EDSS açısından anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir. Beyinde supratentoriyel ve infratentoriyel plak sayısı iki grup arasında benzerdir ( $p> 0.05$ ). Spinal kord tutulumu olması kognitif test sonuçlarını etkilememiştir. RRMS grubunda kognitif test sonuçlarının beyin ve korddaki plak sayısı gibi MRG bulgularından etkilenmediği gözlenmiştir.

**Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri**

| Özellikler                                             | MS Hasta Grubu (n=29)   | Sağlıklı (Kontrol) Grup (n=17) | p-değeri |
|--------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------|
| Kadın erkek oranı                                      | 17:12                   | 10:7                           | 0,468    |
| Yaş , ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum)             | 33,13 $\pm$ 9,62(21-50) | 31,82 $\pm$ 8,76(20-50)        | 0,674    |
| Eğitim süresi,yıl ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum) | 13,97 $\pm$ 3,26 (5-17) | 13,41 $\pm$ 2,59 (8-17)        | 0,275    |
| Hastalık başlangıç yaşı                                | 28,20 $\pm$ 9,50        | -                              |          |
| Hastalık süresi (yıl)                                  | 4,96 $\pm$ 4,94         | -                              |          |
| Atak sayısı , sayı(%)                                  |                         |                                |          |
| 0 (PPMS)                                               | 2 (6,9)                 | -                              |          |
| 1                                                      | 15 (51,7)               | -                              |          |
| 2                                                      | 7 (24,1)                | -                              |          |
| 3 ve üzeri                                             | 5 (17,2)                | -                              |          |
| MS alt tipi , sayı (%)                                 |                         |                                |          |
| KİS                                                    | 2 (6,9)                 |                                |          |
| RRMS                                                   | 23(79,3)                |                                |          |
| SPMS                                                   | 2(6,9)                  |                                |          |
| PPMS                                                   | 2(6,9)                  |                                |          |
| EDSS skoru, sayı(%)                                    |                         |                                |          |
| $\leq$ 3.5                                             | 28 (96,5)               | -                              |          |
| $>$ 3.5                                                | 1 (3,5)                 | -                              |          |

EDSS: genişletilmiş özürülük durum skalası - expanded disability status scale, KİS: klinik izole sendrom, MS: multipl skleroz, PPMS: primer progresif multipl skleroz, RRMS: relaps ve remisyonlarla seyreden multipl skleroz, SPMS: sekonder progresif multipl skleroz, SS: standart sapma

**Tablo 2. MS ve kontrol grubunun kognitif test sonuçlarının karşılaştırılması**

| Test     | Hasta (n=29)<br>Medyan<br>(minimum-maksimum) | Kontrol (n=17)<br>Medyan<br>(minimum-maksimum) | p-değeri |
|----------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|----------|
| Beck     | 6 (0-9)                                      | 4 (2-7)                                        | 0,098    |
| SRT-TL   | 53 (28-67)                                   | 53 (47-64)                                     | 0,673    |
| SRT-DR   | 9.5 (3-12)                                   | 10 (7-12)                                      | 0,132    |
| SPART-TL | 17 (9-27)                                    | 19 (11-26)                                     | 0,386    |
| SPART-DR | 6 (2-10)                                     | 6 (4-10)                                       | 0,827    |
| SDMT     | 47 (20-64)                                   | 48.6 (36-75)                                   | 0,724    |
| PASAT    | 45 (0-60)                                    | 47 (29-60)                                     | 0,554    |
| WLG      | 25 (15-37)                                   | 27 (21-41)                                     | 0,085    |

PASAT: adımlı işitsel seri ekleme testi , SDMT: sembol sayı modaliteleri testi, SPART-DR: uzamsal geri çağırma testi gecikmiş hatırlama, SPART-TL : uzamsal geri çağırma testi toplam öğrenme, SRT-DR: seçici hatırlama testi gecikmiş hatırlama ,SRT-TL: seçici hatırlama testi toplam öğrenme,WLG: kelime listesi oluşturma

**Tablo 3. MS hasta grubunda kognitif test sonuçlarının demografik ve klinik özellikler ile ilişkisi**

|                         | SRT-TL            | SRT-DR            | SPART-TL         | SPART-DR          | SDMT              | PASAT            | WLG               |
|-------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Yaş                     | -0,580**<br>0,001 | -0,742*<br>0,047  | -0,437*<br>0,04  | -0,503**<br>0,002 | -0,641**<br>0,000 | -0,318*<br>0,098 | -0,504**<br>0,005 |
| Cinsiyet†               |                   |                   |                  |                   |                   |                  |                   |
| Kadın(n=17)             | 56                | 10                | 17               | 7                 | 53                | 42               | 24                |
| Erkek(n=12)             | 52,5              | 8                 | 18               | 6                 | 44,5              | 48,5             | 27                |
| p değeri                | 0,263             | 0,005**           | 0,473            | 0,827             | 0,425             | 0,021*           | 0,012*            |
| Eğitim süresi           | 0,268<br>0,072    | 0,294*<br>0,047   | 0,304*<br>0,04   | 0,343*<br>0,02    | 0,531**<br>0,00   | 0,695**<br>0,00  | 0,528**<br>0,00   |
| Hastalık başlangıç yaşı | -0,471*<br>0,010  | -0,547**<br>0,002 | -0,445*<br>0,016 | -0,551**<br>0,002 | -0,655**<br>0,00  | -0,463*<br>0,011 | -0,515**<br>0,004 |
| Hastalık süresi         | -0,221<br>0,249   | -0,392*<br>0,036  | 0,0004<br>0,983  | 0,078<br>0,686    | -0,094<br>0,627   | 0,278<br>0,144   | 0,014<br>0,943    |
| EDSS                    | -0,206<br>0,284   | -0,432*<br>0,019  | -0,218<br>0,256  | -0,238<br>0,214   | -0,357<br>0,057   | -0,003<br>0,986  | -0,061<br>0,753   |

EDSS: genişletilmiş özürülülük durum skalası, PASAT: adımlı işitsel seri ekleme testi , SDMT: sembol sayı modaliteleri testi, SPART-DR: uzamsal geri çağırma testi gecikmiş hatırlama, SPART-TL : uzamsal geri çağırma testi toplam öğrenme, SRT-DR: seçici hatırlama testi gecikmiş hatırlama ,SRT-TL: seçici hatırlama testi toplam öğrenme,WLG: kelime listesi oluşturma, Her sırada, ilk satır Spearman korelasyon katsayısını ( $r_s$ ), ikinci satır p değerini göstermektedir. † Medyan değerleri verilmiştir; \*p-değeri <0.05; \*\*p-değeri <0.01

**Tablo 4. MS hasta grubunda kognitif test sonuçlarının radyolojik özellikler ile karşılaştırılması**

|                             | SRT-TL          | SRT-DR          | SPART-TL         | SPART-DR        | SDMT            | PASAT           | WLG             |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Supratentoriyel plak sayısı | 0,216<br>0,261  | -0,113<br>0,560 | -0,021<br>0,912  | 0,031<br>0,872  | -0,015<br>0,937 | -0,011<br>0,955 | -0,082<br>0,671 |
| İnfratentoriyel plak sayısı | 0,352<br>0,059  | -0,288<br>0,129 | 0,084<br>0,666   | -0,134<br>0,487 | -0,309<br>0,102 | -0,281<br>0,140 | -0,061<br>0,754 |
| Beyinde kontrastlanan plak* |                 |                 |                  |                 |                 |                 |                 |
| Yok (n=24)                  | 55              | 10              | 19               | 7               | 47              | 44.5            | 25              |
| Var (n=5)                   | 53              | 8               | 15               | 6               | 53              | 46              | 24              |
| p-değeri                    | 0,817           | 0,518           | 0,114            | 0,270           | 0,594           | 0,556           | 0,674           |
| Servikal kord plak sayısı   | -0,022<br>0,911 | -0,200<br>0,299 | -0,0703<br>0,708 | -0,055<br>0,776 | -0,174<br>0,368 | 0,244<br>0,201  | 0,240<br>0,210  |
| Torakal kord plak sayısı    | 0,083<br>0,670  | 0,005<br>0,981  | -0,116<br>0,550  | -0,121<br>0,532 | 0,026<br>0,895  | 0,340<br>0,071  | 0,304<br>0,108  |
| Kord toplam plak sayısı     | 0,0059<br>0,789 | -0,112<br>0,612 | -0,193<br>0,378  | -0,248<br>0,254 | -0,200<br>0,254 | 0,375<br>0,078  | 0,329<br>0,126  |

PASAT: adımlı işitsel seri ekleme testi, SDMT: sembol sayı modaliteleri testi, SPART-DR: uzamsal geri çağırma testi gecikmiş hatırlama, SPART-TL: uzamsal geri çağırma testi toplam öğrenme, SRT-DR: seçici hatırlama testi gecikmiş hatırlama, SRT-TL: seçici hatırlama testi toplam öğrenme,WLG: kelime listesi oluşturma. Her sırada, ilk satır Spearman rho korelasyon katsayısını ( $r_s$ ), ikinci satır p değerini göstermektedir. \* Medyan değerleri verilip, karşılaştırılmıştır.

Tablo 5. Spinal kord tutulumu olan ve olmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

|                                   | Spinal Kord Lezyonu Var<br>(n=19) | Spinal Kord Lezyonu Yok<br>(n=10) | p-değeri     |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------|
|                                   | Medyan (Minimum-<br>Maksimum)     | Medyan (Minimum-<br>Maksimum)     |              |
| Eğitim (yıl)                      | 15 (5-17)                         | 14,5 (6-16)                       | 0,183        |
| Yaş                               | 33 (22-48)                        | 28,5 (21-50)                      | 0,397        |
| Hastalık başlangıç yaşı           | 28 (13-38)                        | 22,5 (18-57)                      | 0,588        |
| Hastalık süresi                   | 4 (0-20)                          | 3 (1-10)                          | 0,812        |
| Atak sayısı                       | 1 (0-8)                           | 1 (1-3)                           | 0,461        |
| EDSS                              | 1 (0-5,5)                         | 0 (0-0)                           | <b>0,015</b> |
| Beyin supratentoriyel plak sayısı | 24 (0-76)                         | 18 (2-59)                         | 0,914        |
| Beyin infratentoriyel plak sayısı | 2 (0-8)                           | 1,5 (0-5)                         | 0,650        |
| SRT-TL                            | 56 (37-67)                        | 52,5 (28-64)                      | 0,512        |
| SRT-DR                            | 10 (3-11)                         | 9 (0-12)                          | 0,543        |
| SPART-TL                          | 17 (9-27)                         | 18 (9-27)                         | 0,946        |
| SPART-DR                          | 6 (2-10)                          | 7,5 (3-9)                         | 0,677        |
| SDMT                              | 47 (20-56)                        | 51,5 (23-64)                      | 0,330        |
| PASAT                             | 46 (0-60)                         | 42 (22-58)                        | 0,484        |
| WLG                               | 25 (15-37)                        | 25 (10-29)                        | 0,377        |

EDSS : genişletilmiş özürlülük durum skalası, PASAT: adımlı işitsel seri ekleme testi , SDMT: sembol sayı modaliteleri testi, SPART-DR: uzamsal geri çağırma testi gecikmiş hatırlama, SPART-TL : uzamsal geri çağırma testi toplam öğrenme, SRT-DR: seçici hatırlama testi gecikmiş hatırlama ,SRT-TL: seçici hatırlama testi toplam öğrenme,WLG: kelime listesi oluşturma

## TARTIŞMA

Kognitif etkilenme, MS'te genellikle ihmal edilen, ancak nadir olmayan ve hastaların özellikle enstrümantal günlük yaşam aktivitelerini etkileyen bir bozukluktur. Hastalığın farklı aşamalarında farklı düzeylerde olmak üzere tüm MS hastalarının %40-70'inde gözlenir. SDMT gibi kolay uygulanabilir testlerin kullanımının yaygınlaşması ile gerek bilimsel çalışmalarda gerekse günlük pratikte tanı ve takibi yapılabilmektedir. Çalışmamızda MS hastalarının kognitif değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılan BRB-N test bataryası ile sözel öğrenme ve hafıza, görsel öğrenme ve hafıza, çalışma belleği, bilgi işleme hızı, kompleks dikkat ve semantik sözel akıcılık test edilmiştir. Literatür ile uyumlu şekilde<sup>22,23</sup>, ileri yaş, hastalık başlangıç yaşının ileri olması ve kısa eğitim süresinin sözel ve görsel hafıza, dikkat, bilgi işleme hızı ve semantik akıcılığı olumsuz etkilediği saptanmıştır. Hastalık süresi ve atak sayısının bilişsel işlevler üzerinde daha az etkili olduğu gözlenmiştir. Hastalık süresinin kognitif bozukluk üzerine etkisi çok sayıda kesitsel ve bazı boylamsal çalışmalarda incelenmiş, ancak farklı sonuçlar elde edilmiştir<sup>24</sup>. Hastalık süresi uzadıkça beyin lezyon yükü ve atrofisinin artması ve de hastalığın progresif formlara geçişi ile kognitif etkilenimin artması beklenir. Ancak hastalık süresi ile birlikte yaşın da ilerlemesi, hastalık

süresinin kognitif bozukluk üzerinde bağımsız etkisini azaltmaktadır.

MS'e bağlı kognitif bozuklukta BRB-N ile test edilen birden fazla alan etkilenebilmektedir. Hangi alanın ne düzeyde etkilendiği hastanın yaşı, MS tipi gibi birçok faktöre göre değişiklik göstermektedir. Literatürde 'kognitif bir testte olan bozukluk', kontrol grubu ortalamasına göre<sup>25</sup> ya da normatif verilere göre<sup>26</sup> ortalamanın 2 SS altında sonuç alınması olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda ülkemizde kullanılan normatif veriler baz alınmıştır<sup>20</sup>. Bu kriterlere göre hasta grubunda özellikle sözel öğrenme ve hafıza, görsel hafıza ve bilgi işleme hızını değerlendiren testlerde bozukluk olduğu izlenmiştir. MS'te kognitif işlevlerden en sık başta bilgi işleme hızı olmak üzere, epizodik hafıza ve öğrenmenin etkilendiği bilinmektedir. Kognitif etkilenme açısından SDMT en duyarlı testlerdendir, asıl olarak bilgi işleme hızını test eder. Kolay uygulanabilen bu test MS'li hastaların kognitif taraması için önerilmektedir<sup>23</sup>. Hastalarda daha az sıklıkta yürütücü işlevler ile görsel mekânsal işlevler etkilenir. Temel dil, dikkat süresi ve semantik hafıza kayıpları daha geri plandadır<sup>8,27</sup>. Semantik akıcılık genel MS popülasyonuna göre 50 yaş ve üzeri hastalarda daha fazla etkilenir<sup>28</sup>. MS alt tiplerinden KİS ve RRMS hastalarında ön planda bilgi işleme hızı bozulurken, progresif formlarda hafıza ve yürütücü işlevler etkilenir<sup>9,29</sup>. Çalışmamızda

değerlendirilen MS hastalarının çoğunluğu (%79,3) RRMS formuna sahip hastalardır. Progresif formda hastalığı olanlarda kognitif etkilenimin daha ciddi olduğu ve daha fazla sayıda kognitif alanın etkilediği bilinmektedir<sup>9</sup>. Çalışmamızda yeterli sayıda progresif formda, özellikle de PPMS grubunda hasta olmadığı için MS alt tipleri arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında kognitif test sonuçları açısından anlamlı fark saptanmamış olmasının sebebi hasta grubumuzun sayısının az olması, hastalık süresi ortalamasının 5 yıldan kısa olması, progresif forma sahip hasta sayısının nispeten az olması ve düşük EDSS skor ortalamalarıyla nispeten az fiziksel özürüllüğe sahip hastalardan oluşması olabilir.

Çalışmamızda, kognitif test sonuçları ile beyinde T2 hiperintens lezyon sayısı arasında bir ilişki saptanamamıştır. Yapılan çalışmalarda demiyelinizan inflamatuvar lezyonları yansıtan T2 hiperintens ve geri dönüşümsüz aksonal hasarı gösteren T1 hipointens lezyon hacimleri hem erken RRMS<sup>30</sup>, hem de progresif MS formlarında<sup>31</sup> kognitif test sonuçları ile ilişkili bulunmuştur. Kognitif bozukluğu olan MS hastalarının, bozukluğu olmayan hastalara göre daha fazla T2 lezyon hacmine sahip olduğu gösterilmiştir<sup>21,32</sup>. Bu konudaki boylamsal çalışmalarda, T1 ve T2 lezyon hacmindeki değişikliklerin kognitif test sonuçları ile korelasyon gösterdiği izlenmiştir<sup>33</sup>. Beyaz cevherdeki demiyelinizan lezyonların dışında kortikal lezyon yükünün de kognitif işlevleri etkileyebileceği yönünde bulgular mevcuttur. İçlerinde iyi huylu MS, RRMS, SPMS ve PPMS'in olduğu 312 MS hastasıyla yapılan boylamsal bir çalışmada, başlangıçtaki kortikal lezyon hacminin, 5 yıllık takipte kognitif kötüleşmeyi öngördüğü gösterilmiştir<sup>34</sup>. Çalışmamızda lezyon yükü ile kognitif test sonuçları arasında bir ilişki ortaya konamamasının sebebi, mevcut çalışmaların çoğunda lezyon yükü hesaplanırken lezyon hacminin, bizim çalışmamızda ise lezyon sayısının değerlendirilmesi olabilir.

Diğer taraftan, bizim sonuçlarımız ile paralel biçimde beyaz cevher ya da gri cevher demiyelinizan lezyon ölçümlerinin kognitif işlevlere etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kognitif bozukluğu olan ve olmayan RRMS ve SPMS hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada MRG'daki inflamasyon belirteçleri ya da global atrofi ile nöropsikolojik test sonuçları arasında ilişki saptanamamıştır<sup>35</sup>. Konvansiyonel MRG ölçümleri ile lezyon yükü ve atrofının değerlendirildiği bir

çalışmada, nöropsikolojik test performansını tahmin etmede yalnızca 3. ventrikül genişliği etkili bulunmuş, T1 ya da T2 lezyon hacminin bir katkısı saptanamamıştır<sup>36</sup>. T1 hipointens ve T2 hiperintens lezyon yükünden ziyade beyin bölgesel, özellikle derin gri cevher<sup>37</sup>, ve global atrofisinin<sup>38</sup>, diffüzyon tensör görüntüleme ile değerlendirilen beyaz cevher bütünlüğü hasarının<sup>39</sup> kognitif işlevler üzerine etkisinin daha belirgin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da beyindeki demiyelinizan lezyon yükünün kognitif işlevlere bir etkisinin saptanamamış olması, bu işlevlerde inflamasyondan ziyade bölgesel atrofisinin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Lezyon hacmi ya da beyin global – bölgesel hacim ölçümlerinin yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Kesitsel çalışmamızdaki bir diğer kısıtlılık ise örneklem boyutudur. Hasta sayısı farklı MS alt tiplerini karşılaştırmak için yetersizdir. Kognitif bozukluk tanımına uyan sadece 2 hasta olması sebebi ile de hasta grubu içinde karşılaştırma yapılamamıştır. Prospektif, uzun takipli bir çalışma olmadığı için hastaların kontrol görüntülemelerindeki değişiklikler ile takipteki nörokognitif değerlendirme sonuçları karşılaştırılamamıştır.

Spinal kord motor, duysal ve otonomik yolları içeren, MS'te sıklıkla tutulan ve klinik özürüllük üzerine belirgin etkileri olan bir yapıdır. Spinal kord etkilenimi gerek demiyelinizan lezyonlar gerekse atrofi şeklinde olabilmektedir. En sık servikal korda yerleşen aktif ve kronik plaklar prognozda ve dizabilitede öngörücüdür<sup>15,17</sup>. Kord atrofisi tüm MS formlarında görülebilmekle birlikte, SPMS ve PPMS'te nörodejeneratif mekanizmalar ve kord atrofisi daha ön plandadır<sup>40</sup>. Literatürde spinal kord lezyonlarının özellikle fiziksel özürüllük ile ilişkisi incelenmiştir. MS'te kognitif etkilenme ile ilgili klinik çalışmalar daha ziyade beyin görüntüleme üzerine yoğunlaşmıştır. Kognitif işlevlerden sorumlu kortikal ve subkortikal yapılar gözönüne alındığında bu gayet doğaldır. Ancak hastalığın inflamatuvar ve nörodejeneratif süreçleri hem beyni hem de spinal kordu etkilemektedir. Kognitif işlevlerle bağlantılı anatomik yollarla direkt ilişkisi olmamakla birlikte kord patolojisinin hastalık aktivitesini yansıttığı, bu sebeple fiziksel özürüllük yanısıra kognitif bozuklukla da ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu hipotezle yapılan çalışmamız, spinal kord ve kognitif işlevler üzerine odaklanmış nadir çalışmalardan olması dolayısı ile değerlidir. Kısıtlı sayıda çalışmada bu



konuda dolaylı sonuçlara ulaşılabilir. KİS hastalarının 15 yıl takip edildiği ve uzun dönem sonlanımları öngörebilecek erken MRG özelliklerini araştıran bir çalışmada, spinal kord tutulumunun etkisi de incelenmiştir. Hem başlangıçtaki spinal kord lezyonları, hem de ilk 3 yıl içerisinde yeni gelişen spinal kord lezyonları ile 15 yıl sonunda SPMS'e dönüşüm ve fiziksel özürlülük arasında net bir ilişki saptanmıştır. Ancak erken dönemdeki spinal kord lezyon sayısı ya da kord atrofisinin 15 yıl sonundaki kognitif performansı- PASAT ve SDMT-öngöremediği izlenmiştir<sup>16</sup>.

Sonuç olarak MS'te spinal kord etkilenimi ve kognitif bozukluk ilişkisi literatürde henüz yeterince incelenmemiştir. Bu alanda, yeterli sayıda RRMS ve SPMS-PPMS hastasının olduğu spinal kord lezyon sayısı yanı sıra lezyon hacimlerinin ve kord atrofisinin de değerlendirileceği daha geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmalar planlanmalıdır. Servikal kord hacmi ya da üst servikal kord aksiyel alanı atrofi değerlendirmesinde kullanılacak parametrelerdir. Prospektif bir çalışmada, kord lezyon yükü ve atrofi ile kognitif test sonuçları arasındaki ilişki incelenmeli, bu ilişki beyin lezyon yükü ve/veya beyin bölgesel-global atrofisinden bağımsız mıdır sorusunun cevabı aranmalıdır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasanımı: SD, AE, BK, AE, UB; Veri toplama: SD, AE, BK, UB; Veri analizi ve yorumlama: SD, AE, BK, AE, UB; Yazı taslağı: SD, AE, UB; İçeriğin eleştirel incelenmesi: SD, AE, BK, AE, UB; Son onay ve sorumluluk: SD, AE, BK, AE, UB; Teknik ve malzeme desteği: SD, AE, BK; Süpervizyon: SD, AE, BK, AE, UB; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Etik Onay:** Bu çalışma için Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Etik Kurulundan 26.10.2017 tarih ve 2017/51-474 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Author Contributions:** Concept/Design: SD, AE, BK, AE, UB; Data acquisition: SD, AE, BK, UB; Data analysis and interpretation: SD, AE, BK, AE, UB; Drafting manuscript: SD, AE, UB; Critical revision of manuscript: SD, AE, UB; Final approval and accountability: SD, AE, BK, AE, UB; Technical or material support: SD, AE, BK; Supervision: SD, AE, BK, AE, UB; Securing funding (if available): n/a.

**Ethical Approval:** For this study, ethical approval was obtained from the Near East University Scientific Research Evaluation Ethics Committee with the decision dated 26.10.2017 and numbered 2017/51-474.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

## KAYNAKLAR

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:43.
2. Prins M, Schul E, Geurts J, van der Valk P, Drukarch B, van Dam AM. Pathological differences between

white and grey matter multiple sclerosis lesions. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1351:99-113.

3. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14:302-17.
4. Benedict RHB, DeLuca J, Enzinger C, Geurts JJG, Krupp LB, Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: looking back and moving forward. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23:832-42.
5. DeLuca GC, Yates RL, Beale H, Morrow SA. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathol*. 2015;25:79-98.
6. Sherman TE, Rapport LJ, Ryan KA. Awareness of deficit in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008;30:301-11.
7. Johnen A, Landmeyer NC, Burkner PC, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis-A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:568-78.
8. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol*. 2020;19:860-71.
9. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Severo M, Patti F et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler*. 2017;23:1258-67.
10. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler*. 2010;16:62-7.
11. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:244-9.
12. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, Lycklama a Nijeholt GJ, de Groot V, Bergers E et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology*. 2004;62:226-33.
13. Kearney H, Miller DH, Ciccarelli O. Spinal cord MRI in multiple sclerosis--diagnostic, prognostic and clinical value. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:327-38.
14. Brownlee WJ, Altmann DR, Alves Da Mota P, Swanton JK, Miszkial KA, Wheeler-Kingshott CG et al. Association of asymptomatic spinal cord lesions and atrophy with disability 5 years after a clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2017;23:665-74.
15. Arrambide G, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tur C, Castillo J, Rio J et al. Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *Mult Scler*. 2018;24:301-12.
16. Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F, Miszkial KA, Eshaghi A, Gandini Wheeler-Kingshott CAM et al. Early imaging predictors of long-term outcomes in

- relapse-onset multiple sclerosis. *Brain*. 2019;142:2276-87.
17. Sombekke MH, Wattjes MP, Balk LJ, Nielsen JM, Vrenken H, Uitdehaag BM et al. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology*. 2013;80:69-75.
  18. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162-73.
  19. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
  20. Bazalakova M. Sleep disorders in pregnancy. *Semin Neurol*. 2017;37:661-8.
  21. Rossi F, Giorgio A, Battaglini M, Stromillo ML, Portaccio E, Goretti B et al. Relevance of brain lesion location to cognition in relapsing multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7:e44826.
  22. 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.
  23. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018;24:1665-80.
  24. Brochet B, Ruet A. Cognitive impairment in multiple sclerosis with regards to disease duration and clinical phenotypes. *Front Neurol*. 2019;10:261.
  25. Abbasi F, Ozer M, Juneja K, Goksu SY, Mobarekah BJ, Whitman MS. Intracranial tuberculoma mimicking neurosarcoidosis: a clinical challenge. *Infect Dis Rep*. 2021;13:181-6.
  26. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:443-6.
  27. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12:549-58.
  28. Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Roy S, Jaworski M, 3rd, Hancock L, Nizinski A et al. Cognitive profiles of aging in multiple sclerosis. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:105.
  29. Branco M, Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Nicolai C, Patti F et al. Aging with multiple sclerosis: prevalence and profile of cognitive impairment. *Neurol Sci*. 2019;40:1651-7.
  30. Deloire MS, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:519-26.
  31. Ukkonen M, Vahvelainen T, Hamalainen P, Dastidar P, Elovaara I. Cognitive dysfunction in primary progressive multiple sclerosis: a neuropsychological and MRI study. *Mult Scler*. 2009;15:1055-61.
  32. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Ingle GT, Miller DH, Borrás C et al. A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128:2891-8.
  33. Sperling RA, Guttmann CR, Hohol MJ, Warfield SK, Jakab M, Parente M et al. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Arch Neurol*. 2001;58:115-21.
  34. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain*. 2012;135:2952-61.
  35. Heesen C, Schulz KH, Fiehler J, Von der Mark U, Otte C, Jung R et al. Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain Behav Immun*. 2010;24:1148-55.
  36. Benedict RH, 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.
  37. Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Mult Scler*. 2016;22:1327-36.
  38. Vollmer T, Huynh L, Kelley C, Galebach P, Signorovitch J, DiBernardo A et al. Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. *Neurol Sci*. 2016;37:165-79.
  39. Hulst HE, Steenwijk MD, Versteeg A, Pouwels PJ, Vrenken H, Uitdehaag BM et al. Cognitive impairment in MS: impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions. *Neurology*. 2013;80:1025-32.
  40. Casserly C, Seyman EE, Alcaide-Leon P, Guenette M, Lyons C, Sankar S et al. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimaging*. 2018;28:556-86.