

Multipl Sklerozda Kognitif Değerlendirmede P300 Testinin Katkısı

Dr. Hüseyin ATEŞ, Dr. Gülten TUNALI, Uzm. Psk. Lale ARAS

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Bu çalışmada Poser kriterlerine göre kesin Multipl Skleroz (MS) tanısı alan 50 hasta ve bu hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitim süresi benzer 50 sağlıklı gönüllü değerlendirildi. Her hastaya, Genişletilmiş İşgörmezlik Durum Skalası (EDSS) kullanılarak bir skor verildi. Hem hasta hem de kontrol grubunda kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi için nörofizyolojik test olarak olaya ilişkin endojen potansiyeller ve nöropsikolojik test olarak da Cross-Cultural Cognitive Examination (CCCE) testi uygulandı. P300 latansı ile CCCE test sonuçları, hastalık süresi, EDSS skoru ve eğitim süresi arasındaki ilişki araştırıldı. CCCE testi ile hastaların 25'inde (%50) kognitif bozukluk bulundu. Sekiz hastada (%16) demans tesbit edildi, bunlar Primer Progresif (PP) MS grubunda çoğunlukta idi. Geri kalan 17 hastada (%34) izole bozukluk mevcuttu. Ortalama P300 dalga latansı demanslılarda, kontrol grubu ile demansı olmayan hastalardan anlamlı olarak uzun bulundu. Ayrıca P300 latansı ile EDSS skoru arasında anlamlı bir korelasyon tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, kognitif fonksiyon bozukluğu, olaya ilişkin endojen potansiyeller

✓ The Contribution of P300 Test for Cognitive Evaluation in Multiple Sclerosis

In this study 50 patients with the diagnosis of definite Multiple Sclerosis (MS) according to the Poser criteria, and 50 healthy volunteers matched by the patients in the aspect of age, sex and duration of education were evaluated. The score was given to each MS patient by using the Expanded Disability Status Scale (EDSS). Endogeneous event-related potentials as a neurophysiological test and Cross Cultural Cognitive Examination (CCCE) test as a neuropsychological test have been used for the definition of cognitive performance in both the patient and the control groups. The relationships between the latency of P300 and the results of CCCE test in addition to duration of illness, EDSS score and duration of education was examined. Cognitive dysfunction was found in 25 patients (50 percent) with CCCE test. Dementia was diagnosed in eight patients (16 percent) who were mostly in Primary Progressive MS group. The mean latency of P300 was significantly longer in patients with demantia than both the control group and in the patients without demantia. There was also a significant correlation between the latency of P300 and EDSS score.

Key words: Multiple sclerosis, cognitive dysfunction, endogeneous event related potentials

GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS); santral sinir sisteminin (SSS) multifokal yerleşimli, inflamasyon, demiyelinizasyon ve gliyal skleroz ile karakterize olan, tekrarlayan semptomlar ve bulgularla seyretmeye meyilli, otoimmün bir hastalıktır. MS hastalarındaki işgörmezliğin derecesini belirlemek için bazı skalalar tanımlanmıştır.

Bunlardan klinik çalışmalarda en yaygın olarak kullanılan Kurtzke'nin Genişletilmiş İşgörmezlik Durum Skalası (Expanded Disability Status Scala/EDSS)'dir⁽²⁾.

Yakın zamanlarda yapılan bir çok çalışmada MS hastalarında demansın görüldüğü bildirilmiştir. MS hastalarında nöropsikolojik testlerle tespit edilmiş kognitif fonksiyon bo-

zukluğunun %34-65 arasında olduğu bulunmuştur⁽³⁻⁵⁾. Şiddetli demans MS'de nadir bir durumdur. Tüm MS vakalarının %5 kadarında görülür ve daha çok şiddetli etkilenmelerde ortaya çıkar. Demans, hastalığın ileri dönemlerinde sık görülmekle beraber, erken dönemlerinde de görülebilir^(6,7). Kognitif bozukluk ile, hastalık süresi, maluliyet derecesi, MRG bulguları, emosyonel durum ve nörofizyolojik test sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Tüm bu çalışmaların sonucunda genel olarak bir görüş birliğine varılmamıştır⁽³⁾.

Endojen potansiyeller, kognitif işlev sırasında beyin fizyolojisinin incelenmesini sağlar. Bu potansiyellerin en iyi bilineni P300'dür. P300 saçlı deri üzerinden yapılan kayıtlamalarda santral ve parietal bölgelerde orta hat üzerinde en yüksek genliğe ulaşan pozitif dalgadır⁽⁸⁾.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Nöroloji Anabilim Dalı Kliniği'nde Mayıs 1998 ve Ekim 1999 ayları arasında Poser kriterlerine göre kesin MS teşhisi almış hastalarda yapılmıştır. İncelenen 50 hastanın 17'si erkek, 33'ü kadındır. Kontrol grubu yaş, cins ve eğitim süresi hasta grubuna benzer 50 sağlıklı gönüllüden oluşturulmuştur. Tüm hastalara nörolojik muayene yapıldı, laboratuvar ve paraklinik bulguları (multimodal uyarılmış potansiyeller ve MRG) değerlendirilerek Poser kriterlerine göre sınıflandırıldılar. Hastalara Kurtzke'nin genişletilmiş maluliyet skalası uygulandı. Tüm hasta ve kontrol grubunda kognitif durum değerlendirmesi için bir nöropsikolojik test olan "Cross Cultural Cognitive Examination (CCCE)" testi, nörofizyolojik test olarak da endojen potansiyel kayıtları kullanıldı.

CCCE testi iki bölümden oluşmuştur. İlk

bölümde yapılandırma, sözel öğrenme, görsel tarama, yapılandırma hatırlama ve sözel hatırlamaya bakıldı, böylelikle kognitif işlevler değerlendirildi. Burada iki veya daha fazla işlev bozukluğu tespit edildiğinde bataryanın ikinci bölümü uygulandı. Bu bölümde kognitif durum daha ayrıntılı değerlendirildi. Bu testte yönelim-yakın bellek, dikkat-konsantrasyon, lisan, visüospasyal (görsel-mekansal) yapılandırma, sözel bellek, görsel bellek, soyut yargılama ve psikomotor hız gibi parametreler değerlendirildi. Her işlev başarılı veya başarısız şeklinde yorumlandı. Üç veya daha fazla alanda başarısız olduğuna karar verildiğinde demans tanısı kondu.

P300 çalışması 23-28 °C sıcaklıkta, sessiz ve hafif karanlık bir ortamda Nihon Kohden Neuropack 8 EMG cihazı kullanılarak yapıldı. Bireylere yapılacak işlem anlatılarak, düzenli aralıklarla ve kısa sürelerle gelen sesleri ihmal etmeleri ve yalnızca seyrek ve rastgele verilen seslere dikkat etmeleri ve bunları saymalarını istendi. Her iki kulağa aynı anda 200 klik verildi. Bunların yaklaşık %80'i düzenli kısa süreli seslerden, %20'si ise rastgele verilen uzun süreli seslerden oluşuyordu. İntensite 80 dB, rise-full time: 10 msn, plato: 20 msn idi. N100, P200, N200 ve P300 latansları ve N200-P300 amplitüdüleri değerlendirildi.

Sonuçların analizinde SPSS 9.0 paket programı ve EPI-Info 6 paket programı (versiyon 2.0) ile, P300 latansı ile kognitif test sonuçlarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis varyans analizi, Mann-Whitney U testi, Pearson korelasyon analizi, χ^2 testi ve Student-t testi kullanıldı.

BULGULAR

Klinik seyirlerine göre yapılan değerlendirmede 22 hasta relaps ve remisyonlu, 17 hasta sekonder progresif ve 11 hasta primer progresif MS olarak sınıflandırılmıştır.. Tüm

hastaların ortalama hastalık süresi 6.9 ± 5.2 (1-20) yıl ve ortalama EDSS skoru ise 3.34 ± 1.53 (1-7) bulunmuştur. Hastalarımızın eğitimi süreleri ortalama 8.7 ± 1.8 yıldır. Sadece bir hasta okuma-yazma bilmiyordu. Kognitif test sonucu ve P300 latanslarını karşılaştırmak için sağlıklı, 50 kişiden oluşan kontrol grubu kullanıldı. Bunların 25'i erkek, 25'i kadındı. Yaş ortalamaları 36.7 ± 9.2 (19-54) yıl ve eğitim süreleri 8.9 ± 2.0 yıl bulundu.

Hasta ve kontrol gruplarına CCCE testi yapıldı. Test sonucu değerlendirilirken sekiz alt bölümde yapılan hata sayısı dikkate alındı. Üç veya daha fazla hata yapanlar demans, bir veya iki hata yapanlar izole bozukluk ve hiç hatası olmayanlar normal olarak kabul edildi. Elli hastanın kognitif değerlendirmesinde, 25 hasta (%50) normal, 17 hasta (%34) izole bozukluk ve 8 hasta

(%16) demans olarak kabul edildi. Bu sonuçların klinik seyire göre MS alt gruplarına dağılımı incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi. Normal sonuç relaps ve remisyonlu MS grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$) (tablo I). İzole bozukluk ve demans yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.01$) (tablo I). Relaps ve remisyonlu grupta, kognitif test değerlendirilmesinde normal sonuç, izole bozukluk ve demans sonucuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$) (tablo II). Sekonder progresif ve primer progresif gruplarda kognitif test sonuçları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (tablo II). Kontrol ve hasta grubu arasında kognitif test sonuçları yönünden anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Hasta grubunda kognitif etkilenme, kontrol grubundan çok daha fazla bulundu. Hastalar en

Tablo I. Kognitif Test Sonuçlarına Göre MS Alt Gruplarının Dağılımı.

Kognitif test sonuçları	RR		SP		PP		Toplam		p değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Normal	17	68.0	5	20.0	3	12.0	25	100	< 0.01
İzole bozukluk	4	23.0	10	59.0	3	18.0	17	100	> 0.05
Demans	1	12.5	2	25.0	5	62.5	8	100	> 0.05

RR:Relaps ve remisyonlu

SP:Sekonder progresif

PP:Primer progresif

Tablo II. Klinik Seyirlerine Göre MS Alt Gruplarında Kognitif Test Sonuçları.

Kognitif test sonucu	RR		SP		PP	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Normal	17	77.5	5	29.0	3	27.0
İzole bozukluk	4	18.0	10	59.0	3	27.0
Demans	1	4.5	2	12.0	5	46.0
Toplam	22	100	17	100	11	100
p değeri	< 0.01		> 0.05		> 0.05	

RR: Relaps ve Remisyonlu , SP: Sekonder Progresif , PP: Primer Progresif

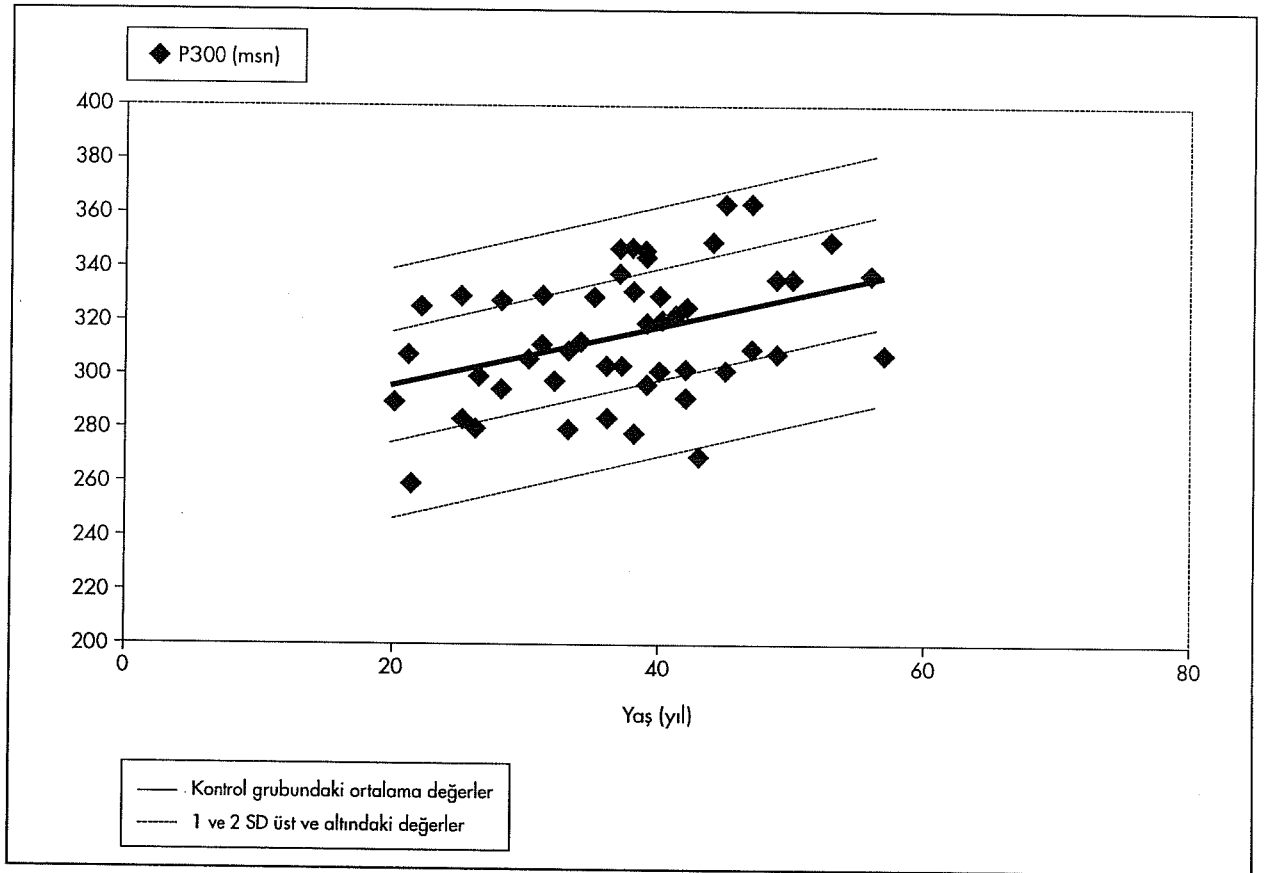
çok dikkat-konsantrasyon ve sözel bellek parametrelerinde başarısız oldular. En az etkilenen fonksiyonlar ise lisan, soyutlama ve yönelim-yakın bellek olarak tespit edildi. Lisan ile ilgili fonksiyonların değerlendirilmesinde tüm hastalar başarılı olarak değerlendirildiler (tablo III).

Hastaların P300 latans ortalaması 341.92 ± 39.86 , kontrol grubunun ortalaması ise 328.40 ± 24.52 olarak bulundu ve aralarındaki latans farkı anlamlı olarak değerlendirildi ($p < 0.05$). Oysa N100 ve P200 dalga latans değerleri bakımından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark mevcut değildi. Kontrol grubundaki P300 latans değerlerinin yaşa göre dağılımı Grafik I'de, hasta grubunun P300 latans değerlerinin yaşa göre

Tablo III. CCCE Testi Başarısızlık Sonuçları .

Kognitif testin alt bölümü	Başarısız	
	Hasta sayısı	%
Dikkat - Konsantrasyon	16	32.0
Sözel bellek	14	28.0
Psikomotor hız	9	18.0
Görsel bellek	8	16.0
Visuospasyal yapılandırma	6	12.0
Yönelim - Yakın bellek	2	4.0
Soyutlama	1	2.0
Lisan	0	0

dağılımı Grafik II'de gösterilmiştir. P300 latans değerleri yaşla paralel olarak uzama gösterir. Hasta grubunda beş hastada (%10)



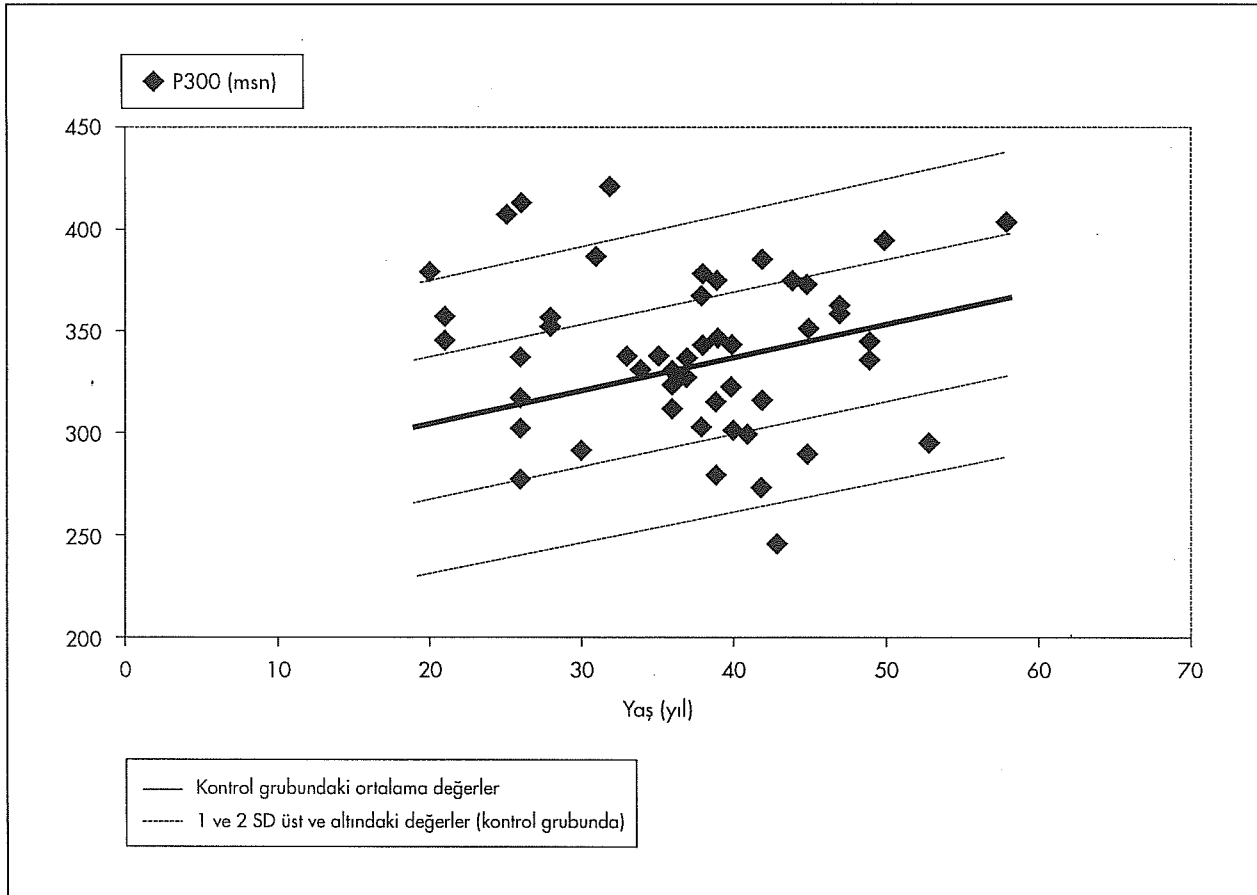
Grafik I. Kontrol grubunda P300 değerlerinin yaşa göre dağılımı.

P300 dalga latansında uzama gözlenmiştir (grafik II). Bu beş hastanın kognitif test sonuçları incelendiğinde; üçünde demans, birisinde izole bozukluk saptanırken, biri normal olarak değerlendirilmiştir.

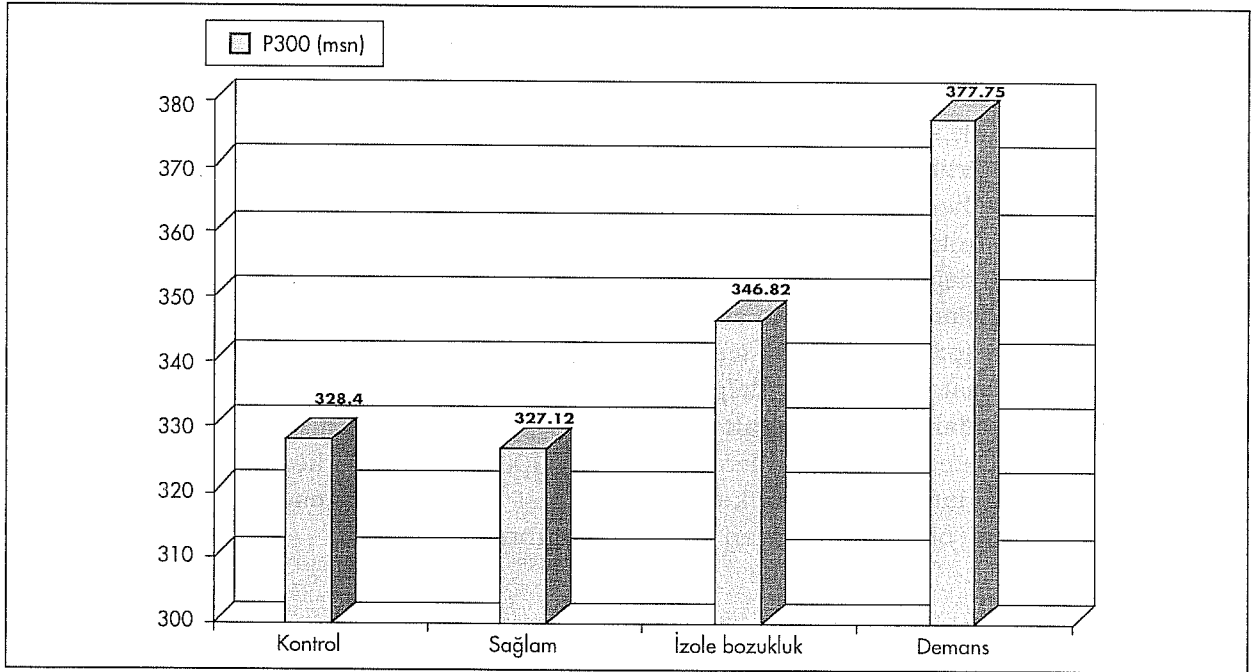
Hasta grubunda kognitif değerlendirmesi normal olanlarla, izole bozukluğu olanlar kontrol grubundaki değerlerle kıyaslandığında, P300 dalga latansları bakımından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). CCCE testi ile demans saptanan hastalarda P300 dalga latansı kontrol grubundan anlamlı olarak uzun bulundu ($p<0.05$). Demans tespit edilen hastalarda P300 dalga latansları hem kognitif fonksiyonları normal olan hastalardan hem

de izole bozukluk gösteren hastalardan uzun olarak bulundu. Aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (grafik III).

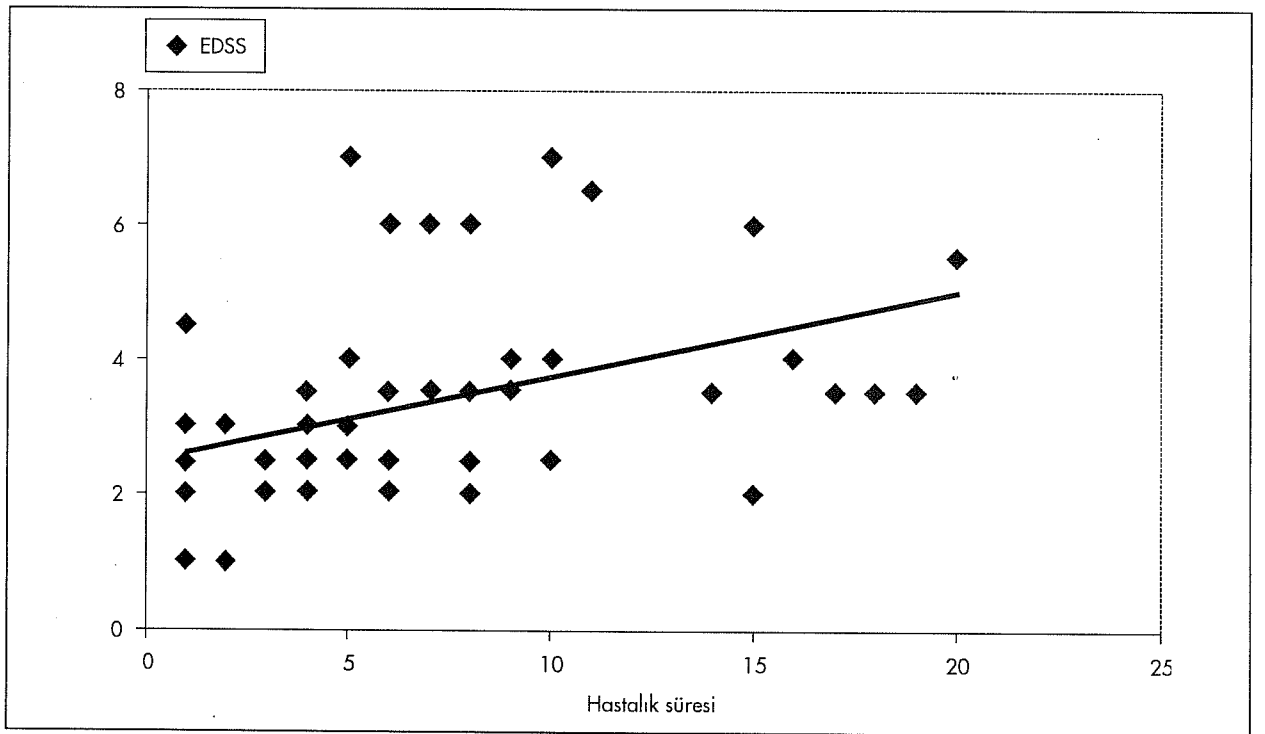
Hastalarımızın ortalama hastalık süresi 6.9 ± 5.2 yıl bulundu. Hastalık süresi ile P300 latansı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0.05$). Hastalarımızın ortalama EDSS skoru 3.34 ± 1.53 bulundu. Hastalık süresi ile EDSS skoru arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$, $r=0.42$) (Grafik IV). EDSS skoru ile P300 latansı arasında pozitif korelasyon bulundu ($p<0.05$, $r=0.44$) (Grafik V). Hasta ve kontrol grubunda eğitim süresi ile P300 latansı arasında korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).



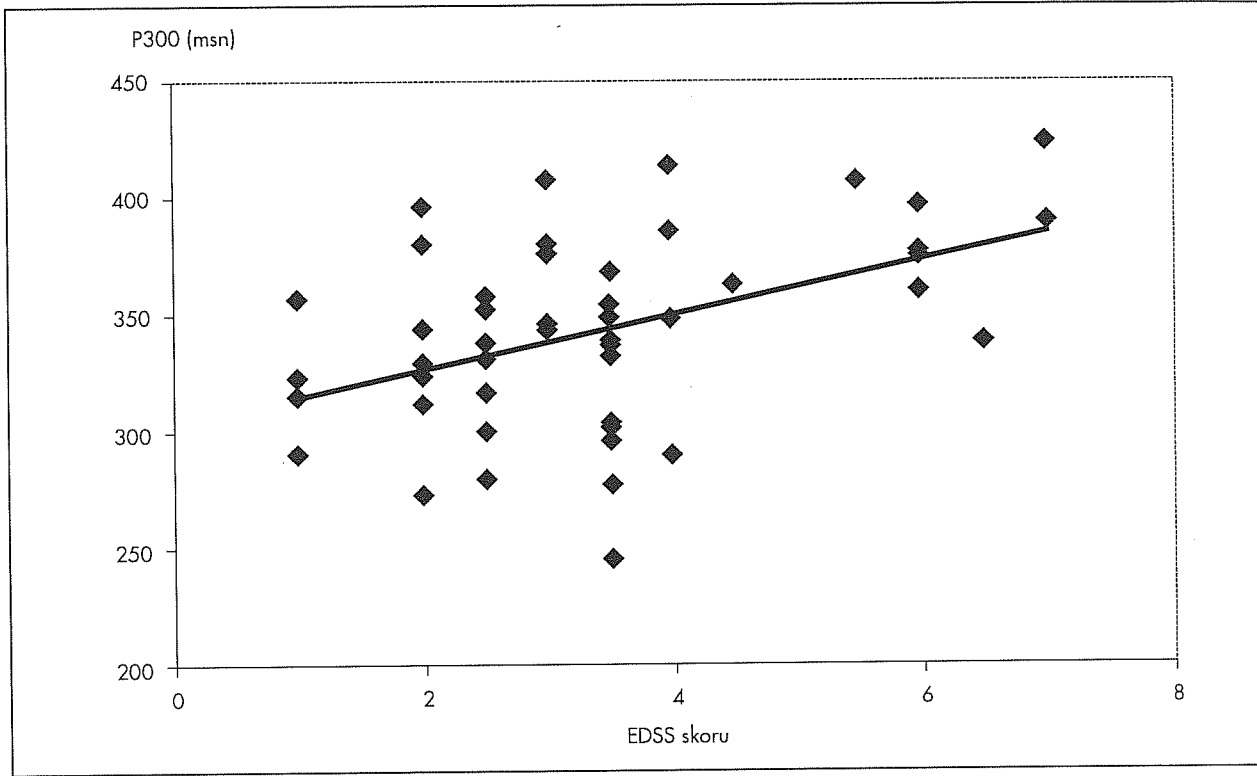
Grafik II. Hasta grubunda P300 değerlerinin yaşa göre dağılımı.



Grafik III. Kognitif test sonucuna göre ayrılan MS hastalarının kendi aralarında ve kontrol grubu ile P300 latansının karşılaştırılması.



Grafik IV. Hasta grubunda EDSS skorunun hastalık süresine göre dağılımı.



Grafik V. Hasta grubunda P300 değerlerinin EDSS skoruna göre dağılımı.

TARTIŞMA

MS'de kognitif bozukluk yaygın bir bulgudur. Kullanılan nöropsikolojik testlerin ve hastaların demografik farklılığına göre değişmekle birlikte, genel olarak MS'li hastalarda kognitif bozukluğa %40-60 oranında rastlanır^(4,9). Hastalara uygulanan ve sekiz alt bölümden oluşan nöropsikolojik test ile 25 olguda (%50) kognitif bozukluk tesbit edildi. Üç veya daha fazla parametrede başarısız olan ve demans kabul edilen 8 olgu (%16) belirlendi. Hastalardan 17 (%34)'si bir veya iki bölümde başarısız oldular. İzole bozukluk olarak isimlendirilen bu gruptaki hastaların demans derecesine ulaşmamış kognitif bozuklukları vardı. MS hastalarının kognitif durumunu araştıran daha önceki araştırmalarda demans sıklığı %5-28 arasında değişmektedir. Çalışmamızda tesbit ettiğimiz demans

sıklığı bu sonuçlarla uyumluluk göstermektedir. Demansın farklı oranlarda bulunması farklı nöropsikolojik testlerin kullanılması ve hastaların farklı demografik özelliklere sahip olmaları ile açıklanabilir. MS'deki kognitif defisitler, beyaz cevherdeki yaygın lezyonların, kortikokortikal ve kortikosubkortikal aksonal bağlantıları kesmesi ve iletileri yavaşlatması ile açıklanmaktadır^(7,12). Demanslı hastaların, relaps remisyonlu (%12.5) ve sekonder progresif MS'li (%25) gruplardan daha çok primer progresif MS (%62.5) grubunda toplandığı tespit edildi. Bu sıklığın istatistiksel olarak anlamlı olmaması hasta sayısının az olmasına bağlanabilir. Primer progresif MS'de kognitif defisitlerin daha belirgin olması, genelde bu hastaların SSS'deki lezyonlarının kümülatif etkisine bağlanmıştır^(6,10).

MS'deki kognitif defisitlerin paternini

araştıran çalışmalarda, özellikle bellek, sürekli dikkatin sağlanmasında güçlük, soyut düşünme defisitleri, bilgi işleme hızında yavaşlama ve visuospasial fonksiyonlarda bozukluklara rastlanmıştır^(4,6,11,12). Sözel akıcılık ve isimlendirmede çok az değişiklikler olmasına rağmen, lisan fonksiyonunda önemli derecede etkilenme tespit edilmemiştir^(6,12). Hastalarımızda, dikkat-konsantrasyon ve sözel bellek parametrelerinde başarısızlık nispeten yüksek bulunurken, lisan ile ilgili bölümlerde hastalarımızın hepsi başarılı olarak değerlendirildi. Bulgularımız literatür bulguları ile uyumlu idi.

MS'de kognitif etkilenmeyi araştırmak amacıyla P300 yaygın olarak kullanılan elektrofizyolojik bir testtir^(7,12). MS'de kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi güçtür. Karakteristik nörolojik defisitler nöropsikolojik muayeneyi engelleyebilir. P300, motor performansdan etkilenmez ve kognitif bozukluğu daha objektif olarak ortaya çıkarabilir. MS hastalarının beyinlerindeki lezyonlar, P300 oluşumunda rol oynayan integre kortikal ağın senkron aktivitesini kesintiye uğratarak, bilgi işleme hızını yavaşlatarak, P300 dalga latansının uzamasına neden olurlar.

Önceki çalışmalara uygun olarak, hastalarımızın ortalama P300 dalga latansı, kontrollerden anlamlı olarak uzun bulundu⁽⁷⁾. Bu sonuç uyguladığımız nöropsikolojik test sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Hastalarımız nöropsikolojik test sırasında en çok hatayı dikkat ve bellek parametrelerinde yaptılar. Dikkat ve bellek fonksiyonları, P300'ü en çok etkileyen parametrelerdir.

Kognitif test sonucuna göre demans olarak tesbit edilen grupta ortalama P300 dalga latansı (377.75±27.94), kontrollerden (328.40±24.52) ve test sonucu normal (327.12±35.86) ve de izole bozukluk (346.82±39.80) olarak tesbit edilenlerden anlamlı olarak uzun bulundu. Buna karşılık

kognitif fonksiyonları normal olan hastalarla, izole bozukluk tespit edilen hastalar arasında P300 dalga latansı açısından anlamlı fark yoktu. İzole bozukluk grubunda P300 dalga latansının anlamlı derecede uzamaması yeterli derecede lezyon yükü ve mental yıkımın olmamasına bağlıdır. Bu verilere dayanılarak, P300 dalga latansında uzamanın ancak ileri derecede kognitif yıkımın objektif elektrofizyolojik bir göstergesi olduğunu söyleyebiliriz.

Hastalık süresi ile P300 dalga latansı arasındaki ilişkiye baktığımızda; aralarında anlamlı derecede ilişki bulunmadığı görüldü ($p>0.05$). Hastalık süresi ile hem P300 dalga latansı, hemde kognitif defisit arasında ilişki olmadığını gösteren birçok çalışma vardır^(4,11). Hasta grubunda hastalık süresi uzun olmasına rağmen, düşük EDSS skoruna ve MRG lezyon yüküne sahip olgularımızın bulunması bu sonucu doğurmuş olabilir. MRG lezyonlarının az olmasına rağmen, stratejik bölgelerin tutulumuna bağlı kognitif defisit olabileceği de akılda tutulmalıdır. Hastaların maluliyet durumunu gösteren EDSS skoru ile P300 dalga latansı arasında zayıf anlamlı ilişki tespit ettik ($p<0.05$, $r=0.44$). Honing ve arkadaşları, MS hastalarında yaptıkları çalışmalarda, sonuçlarımıza uygun biçimde P300 ile fiziksel maluliyet arasında zayıf korelasyon tesbit etmişlerdir⁽¹²⁾. Litvan ve arkadaşları kognitif fonksiyon bozukluklarının EDSS skalasına göre paralel değişiklikler gösterdiğini, en fazla öğrenme ve uzun süreli bellekte azalma bulunurken, kısa süreli belleğin kontrollere göre önemli olmayan değişiklikler gösterdiğini belirtmiştir⁽¹⁾. EDSS skoru yüksek olan hastalar, genelde maluliyetin fazla olmasına bağlı olarak, kognitif testin psikomotor hız gibi motor performans gerektiren parametrelerinde başarısız olarak düşük puanlar almaktadırlar. Kognitif tutulumun gösterilmesi amaçlandığında, fiziksel ma-

luliyetden etkilenmeyen, P300 dalga latanslarının kullanılmasının çok daha objektif bir yöntem olduğu söylenebilir. Eğitim süresi ile P300 dalga latansı arasında hem kontrol hem de hasta grubunda ilişki tesbit edilemedi. Önceki çalışmalarda da bizim sonucumuza uygun olarak korelasyon tesbit edilememiştir⁽¹²⁾.

Demans tespiti için kullanılan nöropsikolojik testlerin hastaların fiziksel maluliyetlerinden ve eğitim durumlarından etkilenme gibi dezavantajları vardır. Elektrofizyolojik bir test olan P300 testi bu gibi durumlardan etkilenmez. Demans tesbit ettiğimiz MS hastalarında ortalama P300 latansı anlamlı olarak uzun bulduk. İzole bozukluk olarak değerlendirdiğimiz hastalarda ise bu uzama anlamlı değildi. Bu sonuçlara göre, kognitif etkilenme olan durumlarda, P300 latansında uzama ancak demans yapacak kadar ileri kognitif yıkımlarda olmaktadır. Bu verilere dayanarak P300'ün MS hastalarında demans tanısında kullanılabilecek objektif bir yöntem olduğunu söyleyebiliriz.

SONUÇ

Cross-Cultural Cognitive Examination (CCCE) testinde 25 hasta (%50) normal, 17 hasta (%34) izole bozukluk ve 8 hasta (%16) demans olarak değerlendirildi. Hastalarımızın %50'sinde kognitif bozukluk yoktu. Relaps ve remisyonlu MS grubunda kognitif fonksiyon bozukluğu primer ve sekonder MS grubundan anlamlı olarak düşük bulundu. CCCE testinde hastaların en başarılı oldukları parametreler lisan, soyutlama ve yönelim-yakın bellek olarak belirlendi. En başarısız olunan ise dikkat-konsantrasyon, psikomotor hız, sözel ve görsel bellek parametreleriydi. P300 dalga latansı demansı olan hastalarda uzun, izole kognitif bozukluğu olan ya da kognitif yönden normal olan hastalarda normal olarak bulundu. Bu nedenle endojen potansiyel

kayıplarının MS'de demans göstergesi olarak kullanılan objektif bir test olarak kullanılabileceği söylenebilir. P300 dalga latansı ile hastalık süresi ve eğitim durumu arasında anlamlı korelasyon kurulamazken, maluliyet durumunu gösteren EDSS skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Geliş tarihi : 10.01.2001

Yayına kabul tarihi : 26.02.2001

Yazışma adresi:

Dr. Gülten TUNALI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Nöroloji Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Litvan I, Grafman J, Vendrell P, et al. Slowed information processing in multiple sclerosis. Arch Neurol 1988; 45: 281-285.
2. Kurtzke JF. Rating Neurologic Impairment in Multiple Sclerosis: An Expanded Disability Status Scala (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444-1452.
3. Peyser JM, Rao SM, et al. Guidelines for Neuropsychological Research in Multiple Sclerosis. Arch Neurol 1990; 47: 94-97.
4. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al. Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. Frequency, patterns, and prediction. Neurology 1991; 41: 685-691.
5. Rovaris M, Filippi M, Falautano M, et al. Relation Between MR Abnormalities and Patterns of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. Neurology 1998; 50: 1601-1608.
6. Antel JP. Multiple Sclerosis. Neurologic Clinics 1995; 13: 1-119.
7. Giesser SB, Schroeder MM. Endogenous event-related potentials as indices of dementia in multiple sclerosis patients. Elec C Neurophys 1992; 82: 320-329.
8. Yalçınkaya K, Nuzumlalı D. Olaya İlişkin Potansiyeller. Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayınları No: 2 Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova İzmir 1995; 1-35.

9. Baykan-Kurt B, Öktem-Tanör Ö, Bahar S, et al. The Relationship Cognitive and Psychiatric Disturbances and MRI and Clinical Findings in Multiple Sclerosis. Medical Bulliten Istanbul 1997; 30: 57-63.
10. Beatty WW, Goodkin DE. Cognitive Disturbances in Patient with Relapsing Remittting Multiple Sclerosis. Arc Neur 1989; 46: 1113-1119
11. Triantafyllou NI, Voumvourakis K, Zalonis I, et al. Cognition in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multichannel Event-Related Potential (P300) Study. Acta Neurologica Scandinivica 1992; 85: 10-13.
12. Honig LS, Ramsay RE, Sheramata WE. Event-Related Potential P300 in Multiple Sclerosis. Arch Neurol 1992; 49: 44-50.