

Eksekutive funksjoner og fatigue ved langtkommen multippel sklerose (MS)

En sammenligning av MS undergrupper basert på sykdomsforløp

Anne Lise Nilssen



Levert som hovedoppgave ved Psykologisk Institutt

UNIVERSITETET I OSLO

18.04.08

Sammendrag

Anne Lise Nilssen: ”Eksekutiv fungering og MS fatigue ved langtkommen MS. En sammenligning av MS undergrupper basert på sykdomsforløp”.

Veileder: Nils Inge Landrø.

Formål: Å undersøke eksekutiv fungering, samt grad og innvirkning av MS fatigue i en langtkommen MS- populasjon. **Rasjonale:** Eksekutiv fungering blant MS-pasienter er pr. i dag dårlig forstått. Det er også få studier av pasienter med langtkommen MS. I vårt utvalg kan vi med sikkerhet vite hvilket sykdomsforløp MS- pasientene har. Vi har dermed en unik mulighet til å se på det naturlige forløpet ved sykdommen, samt sammenligne undergruppene av MS på kognitive funksjoner og kliniske variabler. **Metode:** 86 MS-pasienter, alle diagnostisert i Oslo før 1980, ble rekruttert fra MS- registeret ved Ullevål sykehus. Pasientene ble undersøkt nevrologisk, hvor de også fylte ut spørreskjemaer vedrørende funksjonsnedsettelse, depresjon og fatigue. Etterpå gjennomgikk pasientene nevropsykologisk testing av eksekutiv fungering. Dette innbefatter tre eksekutive funksjonsområder; mental fleksibilitet, responshemming og arbeidshukommelse. **Resultater:** Sykdomsforløpene er sammenlignbare på bakgrunnsvariabler som er ment å tappe generell verbal intelligens, og viser ikke tegn til svikt i generell kognitiv fungering. Når det gjelder responshemming, er pasienter med SP-MS signifikant mer svekket enn pasienter med annet forløp, mens det ikke er signifikante forskjeller mellom sykdomsforløpene på mental fleksibilitet. SP-MS gruppen avviker fra normen for mål på arbeidshukommelse. Angående MS fatigue, rapporterer 60,5 % av MS-pasientene problematikk over terskelen, men det er her ingen forskjeller mellom sykdomsforløpene. Variansanalyser viser at MS fatigue ikke kan forklare effekten av forskjellene mellom sykdomsforløp på de eksekutive målene. **Konklusjon:** Studien avdekker forskjeller mellom sykdomsforløpene på eksekutive funksjoner. Pasienter med sekundær progressiv MS viser størst svekkelse i responshemming og arbeidshukommelse. Evnen til å endre strategi eller mentalt sett er imidlertid intakt for hele utvalget. Samlet viser også utvalget alvorlig fatigueproblematikk over terskelen, men dette forholder seg ikke forskjellig for de tre sykdomsforløpene, og påvirker ikke eksekutiv fungering negativt.

Forord

Innsamlingen av dataene til dette forskningsprosjektet startet allerede i juni 2006, og jeg vil med dette takke min veileder, Nils Inge Landrø, for god faglig støtte og tålmodighet underveis. Jeg er også svært takknemlig for statistikkhjelpen jeg fikk av Dag Erik Eilertsen.

Videre fortjener Cathrine Smestad og Elisabeth Gulowsen Celius ved nevrologisk avdeling på Ullevål Universitetssykehus en stor takk for samarbeidet om forskningsprosjektet, samt viktige bidrag og gode innspill.

Flere fortjener en stor takk. Mine medstudenter og gode venner Marianne Øhlckers og Mari Lundby vil jeg spesielt trekke frem og takke en for uvurderlig samarbeid med innsamling av data og analyser, samt støtte og motivasjon under skriveprosessen. Aller mest vil jeg nok takke min kjære samboer, Thomas, for korrekturlesing, innspill og oppmuntring.

Når jeg ser tilbake på denne perioden, er jeg utrolig glad for at jeg fikk muligheten til å delta i fra starten av i dette forskningsprosjektet. Alt fra planlegging av datainnsamling og testing, til analyser og selve oppgaveskrivingen var jeg en del av, noe som har gitt meg viktig kunnskap om forskning som jeg ikke ville vært foruten.

Studien ville derimot ikke blitt noe av hadde det ikke vært for de flotte menneskene som frivillig gav av sin tid og deltok i studien. Jeg er dypt takknemlig for at dere stilte opp.

Oslo, 18.04.2008

Anne Lise Nilssen

Innhold

SAMMENDRAG	2
FORORD	3
INNHold	4
INNLEDNING	5
UNDERGRUPPER AV MS BASERT PÅ SYKDOMSFORLØP	7
EKSEKUTIVE FUNKSJONER	8
FATIGUE	11
FORHOLDET MELLOM MS FATIGUE OG DEPRESJON	14
MS FATIGUE OG KOGNITIV FUNGERING	15
FORMÅLET MED STUDIEN	17
METODE.....	18
FORSØKSPERSONER	18
FRAFALLSANALYSE	19
SAMTYKKE OG GODKJENNING.....	20
PROSEDYRE	20
BAKGRUNNSVARIABLER	21
NEVROPSYKOLOGISKE MÅL	21
KLINISKE MÅL	23
STATISTISKE ANALYSER	25
RESULTATER	26
EKSEKUTIVE FUNKSJONER	27
MS FATIGUE	31
DISKUSJON.....	34
STYRKER OG BEGRENSNINGER	41
KLINISKE IMPLIKASJONER	43
FREMTIDIG FORSKNING.....	44
KONKLUSJON	46
REFERANSELISTE.....	47

Innledning

Multipel Sklerose (MS) er en autoimmun sykdom som forårsaker betennelse og demyelinisering i forskjellige områder av sentralnervesystemet. Hovedkjennetegnet ved MS er områder med demyelinisering, noe som vil si at de isolerende fettpartiklene rundt nervefibrene svekkes eller ødelegges, og det utvikles astrocytter som videre danner arrvev. Nervefibertrådene, eller aksonene, forbinder nervecellene i sentralnervesystemet med resten av kroppen. Når myelin rundt nervefibrene svekkes fører det til at signaloverføringen fra aksonene blir forsinket eller blokkert. Dette kan forårsake symptomer som blant annet motorisk svakhet, spastisitet, balanseproblemer, forstyrret tarm- og blærekontroll, nummenhet, synssvekkelser og skjelving. Av psykologiske utfall er fatigue og depresjon særlig utbredt.

De kliniske symptomene ved MS vil variere etter hvor i sentralnervesystemet plakk eller lesjoner er lokalisert. Når nye symptomer oppstår, eller når gamle symptomer forverres, betegnes dette som et atakk. Betennelsen i vevet kommer tilbake igjen på ulike steder i nervesystemet. Det er derfor vanskelig å si noe om hvilke utfall et atakk vil få for fysisk, kognitiv og psykologisk fungering. I noen tilfeller kan skadet myelinlag gjenopprettes og gi symptomforbedringer. Symptomene kan da forsvinne helt, eller delvis. Etter repeterte atakk vil nevrologiske funksjoner gå gradvis tapt på grunn av irreversibel aksonal skade, arrvev og mangel på celler som danner myelin (Lezak, Howieson & Loring, 2004).

På verdensbasis er det omkring 2,5 millioner mennesker som lever med MS, mens i Norge er det rundt 7-8000. Ser en nærmere på prevalensen for Oslo alene, anslås det at 170 per hundre tusen innbyggere har MS, noe som er den høyeste raten av definitiv MS en har funnet i Norge (Smestad, Sandvik, Holmøy, Harbo & Celius, 2008). Etiologien til MS er fortsatt ukjent, men både genetiske og miljømessige faktorer regnes som medvirkende i årsaksforklaringen. Det er blant annet forsket på om virusinfeksjoner kan forklare opphavet til sykdommen siden immunforsvaret til MS-rammede angriper sitt eget sentralnervesystem. Det er imidlertid ikke funnet noen klar infeksjonsagent som kan knyttes til MS (Lezak et al.,

2004). MS er heller ingen arvelig sykdom i vanlig forstand, men genetiske studier viser at risikoen er noe høyere i familier med MS (Ebers, 2008; Midgard, 2002).

Fordi MS kan ramme hjernen på så mange steder, kan også kognitive funksjoner affiseres (Henry & Beattie, 2006; Parmenter et al., 2007). Studier viser at mellom 43-65 % av MS-pasientene har kognitiv svikt¹ av mild eller moderat grad, mens 20-30 % har alvorlig kognitiv svikt (DeSousa, Albert & Kalman, 2002; Parmenter et al., 2007; Rao, 1996). Hva som utgjør grensesnittet for kognitiv svikt er omdiskutert, men Petersen (2004) mener det kan defineres ut i fra skårer som ligger 1,5 standardavvik under valgt referansegruppe. Kognitiv svikt kan også defineres ut i fra en klinisk vurdering av avvik sammenlignet med tidligere fungering. Den kognitive svikten ved MS blir ofte oppdaget senere i sykdomsforløpet, selv om det i noen tilfeller kan være det første tegnet på sykdommen (DeLoire et al., 2006; Heaton, Nelson, Thompson, Burks, & Franklin, 1985). MS regnes som en av de subkortikale demensene, og de kognitive svekkelsene kan karakteriseres ved redusert eksekutiv fungering, hukommelsesproblemer som gjenhenting og lagring, og til sist svekkelser i oppmerksomhet og informasjonsprosesseringshastighet (Denny, Lynch, Parmenter & Horne, 2004; Fischer et al., 1994; Lezak, 2004; Rao, 1996; Winkelmann, Engel, Apel, & Zettl, 2007). I diagnostisering og oppfølging av MS er hjerneavbildning et nyttig verktøy. Ved bruk av MRI bilder kan lesjoner i hvitsubstansen avdekkes, og funksjonell MRI kan i tillegg avdekke aksonal skade og hjerneatrofi (Penner et al., 2007). Aksonal skade og hjerneatrofi tenkes å være relatert til høyere hjernefunksjoner som eksekutiv fungering, tankeevne, orienteringsevne, forståelse, regneferdighet, læringsevne og språkfunksjoner.

¹ I mangel på en god definisjon på kognitiv svikt, viser jeg her til forstyrrelser i evnen til å oppfatte, vurdere, lagre, gjenhente og handle i forhold til informasjon om omgivelsene rundt.

Undergrupper av MS basert på sykdomsforløp

MS diagnostiseres forholdsvis tidlig i livet, og oftest settes diagnosen når pasienten er mellom 20-40 år. Fordi sykdomsforløpene ved MS kan være så forskjellige er det dannet undergrupper som favner noen hovedforløp. I tillegg til dette er alle kriterier for de ulike undergruppene primært utarbeidet ut fra forskningens behov for standardisering.

Definisjonene av disse undergruppene har gjennomgått flere revideringer, og det er fortsatt ikke konsensus omkring antall grupper og diagnosekriterier. Dette definisjonsarbeidet bidrar til å identifisere mer homogene pasientgrupper, noe som både forskning og klinisk arbeid kan nyttiggjøre seg av. De undergruppene som benyttes hyppigst er relapsing-remitting (RR-MS), primær progressiv (PP-MS) og sekundær progressiv (SP-MS) MS (Poser et al., 1983; Poser & Brinar, 2001). Etter en internasjonal spørreundersøkelse blant MS spesialister, som tok for seg definisjonskriterier for undergruppene til MS, ble det enighet om fire undergrupper. I tillegg til relapsing-remitting, primær- og sekundær progressiv MS, ble progressiv-relapsing MS inkludert. Derimot ble termene ”kronisk progressiv MS” og ”ondartet eller godartet MS”, ansett som for lite nyanserte definisjoner og ikke anbefalt å bruke (Lublin & Reingold, 1996).

Den tilbakevendende formen for MS diagnostiseres ved minst to distinkte atakk, samt nevrologiske tegn som involverer minimum to atskilte områder i sentralnervesystemet. Forbedring i ulik grad etter atakk er karakteristisk for denne undergruppen. Når tilbakefall finner sted må dette vare i minimum 24 timer, men det viser seg ofte at det varer i dager eller uker. Etter en periode, ofte årevis, opplever mange at forløpet endrer karakter til et sekundært progressivt forløp. Sekundær progressiv MS kjennetegnes ved en gradvis forverring av symptomene. Atakk kan fortsette i løpet av den progressive fasen, men dette er ikke nødvendig, og forbedring finner ikke sted mellom attackene slik som vi ser ved RR-forløpet. Distinkt fra de to overnevnte sykdomsforløpene kommer primær progressiv MS. Dette forløpet kjennetegnes ved gradvis forverring, men det kan også i perioder progrediere raskere eller langsommere. I noen tilfeller ser man også gradvis forbedring, men det vil ikke forekomme atakk slik som ved RR- og SP- forløpene. Den fjerde undergruppen er progressiv-relapsing MS. Denne undergruppen tenkes å ha likt forløp som PP- MS i starten, men skiller seg ut ved at attackene finner sted senere, og det varierer hvorvidt pasienten

bedres eller ikke etter et atakk. Fordelingen på de ulike sykdomsforløpene viser at nærmere 80 % av pasientene har relapsing-remitting MS. Hvor mange av disse som går over til SP-MS er anslagsvis 60 % av RR-pasientene. De resterende 20 % av pasientene har et primært progressivt forløp. Når det gjelder den fjerde undergruppen, progressiv-relapsing MS, foreligger det ikke anslag på fordelingsprosent. Dette kommer trolig av at forskningen oftere benytter seg av de tre førstnevnte undergruppene.

Vedrørende kognitiv svikt, viser studier at de progressive sykdomsforløpene affiseres mer enn det tilbakevendende forløpet (Johnson, 2007; Rao, 2004). I tillegg til at RR-MS viser lavere forekomst av kognitiv svikt, synes de i tillegg å ha mildere grad av kognitiv svekkelse enn de andre gruppene (Piras et al., 2003; Zakzanis, 2000; DeSousa, 2002; Lezak et al., 2004). Studier som sammenligner alle tre sykdomsforløpene er sjeldne. I henhold til empiri på MS og kognitiv svekkelse er det, i følge Denny et al. (2005), bare tre studier som undersøker alle tre sykdomsforløpene (de Sonneville et al., 2000; Gaudino et al., 2001; Huijbregts et al., 2006). Selv om forskning i størst grad har sett på forskjeller mellom RR-MS og SP-/PP-MS, diskuteres det også hvorvidt det er forskjeller mellom de to progressive sykdomsforløpene med hensyn til kognitiv svikt. Enkelte studier finner ikke forskjell mellom de to progressive sykdomsforløpene (de Sonneville et al., 2002; Foong et al., 2000), mens andre studier derimot har funnet at SP-MS viser mer kognitiv svekkelse enn PP-MS (Bl.a Comi et al., 1995; Gaudino, Chiaravalloti, DeLuca, & Diamond, 2001; Huijbregts, Kalkers, de Sonneville, de Groot, & Polman, 2006). Det foreligger også empiri på at pasienter med PP-MS gjør det svakere enn SP-MS pasienter med hensyn til verbal læring og verbal flyt (Wachowius, Talley, Silver, Heinze, & Sailer, 2005).

Eksekutive funksjoner

Eksekutive funksjoner omfatter modulering av atferd og flere relaterte evner som impulskontroll, planleggingsevne, utføring av komplekse handlinger og opprettholdelse av mentale sett. En relatert modell basert på empiriske studier viser til en inndeling av eksekutive prosesser i tre grunnleggende funksjoner. Disse inkluderer (1) mental fleksibilitet, (2) responshemming eller inhibering av overlærte impulser, og til sist (3)

arbeidshukommelse, som involverer ut- og oppdatering av informasjon (Miyake et al., 2000).

Mental fleksibilitet viser til en funksjon som aktiveres når en oppgave eller situasjon krever endring av strategibruk underveis, eller krever bruk av flere strategier samtidig. Svekkelser i mental fleksibilitet preges av perserveringstendenser ved at den samme strategien repeteres i stedet for å endres. Svekkelser i det andre eksekutive funksjonsområdet, som er responshemming, kommer tydelig frem på oppgaver som krever at ignorering av distraherende stimuli. Siden slike oppgaver krever at det kun fokuseres på relevante stimuli, involveres også aspekter ved oppmerksomhet. Hos mennesker med intakt eksekutiv fungering tapper responshemming lite energi da denne funksjonen er automatisert. Den tredje grunnleggende funksjonen er arbeidshukommelse, og problemer med denne funksjonen gjør det utfordrende å holde informasjon lenge nok i minnet til å bearbeide og fornye den. Det er mange situasjoner eller oppgaver som krever at informasjon blir prosessert i lys av ny kunnskap eller innlærte strategier. Dette gjør også arbeidshukommelse nært assosiert med selektiv oppmerksomhet med tanke på at det kreves filtrering av irrelevant informasjon.

Svekkelser i eksekutive funksjonsområder medfører ofte en begrensning i sosial og fysisk utfoldelse. Dette kan potensielt få videre konsekvenser for opplevd livskvalitet. Empiriske studier viser at MS- pasienter ofte gjør det svakere enn normalbefolkningen på mål på mental fleksibilitet, inhibering og arbeidshukommelse (Arnett et al., 1994; Beatty & Monson, 1996; Birnboim & Miller, 2003; Foong et al., 1997; Heaton et al., 1985; Hildebrandt, Brokate, Lanz, Ternes & Timm, 2003; Miyake et al., 2000; Rao et al., 1987; Zakzanis, 2000). Pr. i dag er eksekutiv fungering blant MS-pasienter dårlig forstått, men det er anslått at rundt 15-20% har redusert mental fleksibilitet, responshemming og/eller arbeidshukommelse (Drew et al., 2008; Fischer, 2001; Fischer et al., 1994; Rao, 1991).

På hjernenivå er det vanlig å se skader i forbindelsen mellom subkortikale - og prefrontale strukturer ved MS. Dette kan være med på å forklare noe av de eksekutive svekkelsene som forbindes med lidelsen. Når den subkortikale – prefrontale forbindelsen svekkes kan det medføre at blant annet eksekutive funksjoner affiseres. Eksekutive funksjoner er imidlertid ikke bare begrenset til frontallappene. Parietale strukturer involveres blant annet ved spatial

oppmerksomhet. I tillegg kan hippocampus anses som et eksekutivt koordineringssystem som samler representasjoner mellom kortikale områder. Rollen til basalgangliene har også vært diskutert, hvorav det tradisjonelle synet har vært at de kun begrenser seg til motorisk kontroll. Denne hypotesen er utfordret, og i dag tenkes det at cerebellum og basalgangliene danner et integrert nettverk sammen med prefrontal korteks. Dette nettverket er videre underordnet eksekutive funksjoner for høyere ordens kognisjon (Middelton & Strick, 1994, sitert av Gazzangia, 2002).

Ved å teste MS-pasienter på eksekutive mål som Stroop og Tower of London, fant Denny et al. (2005) at redusert informasjonsprosesseringshastighet var mer fremtredende ved MS enn svekket responsheining. I følge Beatty, sitert av Rao (2004), bidrar redusert tempo til svekkelser i eksekutiv fungering, som igjen anses å ha negativ påvirkning på hukommelse. På denne måten tenkes det at informasjonsprosesseringshastighet og eksekutive funksjoner påvirker hverandre.

Hildebrandt et al., (2003) fant at pasienter med SP- MS gjorde det svakere på alle de eksekutive funksjonsmålene enn pasienter med RR- MS. Vedrørende arbeidshukommelse ble det avdekket svekkelser for hele MS utvalget, hvorav RR- MS gruppen viste signifikant mer svekkelser enn gruppen med progressivt forløp. Dette er i tråd med annen forskning (Rao, Hammeke & Speech, 1987). Hvorvidt det foreligger forskjeller mellom de to progressive forløpene fremkommer derimot ikke av studien. I en meta-analyse der studier av sykdomsforløp ved MS ble sammenlignet, rapporteres det om moderate svekkelser i mental fleksibilitet (Zakzanis, 2000). Det ble her avdekket svekkelser i mental fleksibilitet i form av nedsatt begrepsdannelse og perserveringstendenser. På undergruppenivå gjorde pasienter med SP- og PP- MS det signifikant svakere enn de med RR- MS. På bakgrunn av disse funnene antas det at pasienter med progressivt sykdomsforløp har en større tendens enn RR- MS pasienter til å få demyeliniserende lesjoner lokalisert i frontale strukturer. De progressive forløpene regnes av den grunn å ha større frontal-eksekutive svekkelser, mens RR forløpet oftere har mer hukommelsesrelaterte dysfunksjoner, særlig med henblikk på utsatt gjenkalling.

Fatigue

Foruten kognitiv svekkelse er fatigue et annet fremtredende symptom ved MS. Så mange som 50-92% av MS populasjonen rapporterer om fatiguesymptomer (Flachenecker et al., 2002; Lerdal, Celius, Krupp & Dahl, 2007; Pearce, 2006; Randolph & Arnett, 2005; Romani et al., 2004; Skerrett & Moss-Morris, 2006). I tillegg til dette beskriver 40 % av MS-pasientene at fatigue er det mest problematiske aspektet ved sykdommen (Pearce, 2006). Til tross for den store utbredelsen av MS fatigue, er det få empiriske studier på området. Mye av grunnen kan være at MS fatigue forløper forskjellig fra person til person, og er vanskelig å måle grunnet dets subjektive kvalitet. En klar utfordring i beskrivelsen av fatigue er definering av termen². Det er ikke enighet om hvorvidt fatigue best kan konseptualiseres som et symptom på en stemningstilstand, livskvalitet, eller på andre måter (O'Connor, 2004). Det synes derimot å være enighet om at fatigue-begrepet bør nyanseres, men med tanke på at skillet mellom normal fatigue og patologisk fatigue er forholdsvis uklart, blir operasjonaliseringen vanskelig. Selv om det foreligger mye kunnskap om fatigue er det en vaghet omkring begrepet. Mange inndelinger og operasjonaliseringer er fremsatt, men det er vanskelig å si hva som er mest dekkende. I utarbeidingen av måleinstrumenter for fatigue er det særlig viktig å ha en klart definert term. Flere selvrapporteringsmål for fatigue er utarbeidet, deriblant spørreskjemaer som Fatigue Severity Scale, Fatigue Index Scale og Würzburg Fatigue Inventory for MS, for å nevne noen (Fisk, Pontefract, Ritvo & Archibald, 1994; Flachenbecker et al., 2006; Krupp, LaRocca, Nuir-Nash & Steinberg, 1989). Det er også forsøkt å kvantifisere målingen av fatigue slik at en kan operere med en fatigue indeks, men det gjenstår mer arbeid før en slik indeks er ferdigutviklet (Barak & Achiron, 2004; Djaldetti, Ziv, Achiron, & Melamed, 1996).

En distinksjon som ofte brukes i litteraturen, er ”objektiv og subjektiv fatigue”. Objektiv fatigue viser til observerbare handlinger som kan måles. Dette kan være for eksempel ved

² I oversettelsen av 'fatigue' er blant annet 'trettbarhet' benyttet, men begrepet synes ikke å favne hele bildet av symptomet. 'Patologisk utmattelse' er foreslått som en mer dekkende betegnelse (Giovannino, 2006). I mangel på en operasjonalisert norsk oversettelse velger jeg å bruke 'fatigue'. Videre betegner jeg fatigue ved MS som 'MS fatigue'.

utførelse av fysiske eller kognitive oppgaver. Subjektiv fatigue, på den andre siden, omhandler følelsen av utmattelse og manglende initiativ og energi, også omtalt som opplevd fatigue (van der Werf et al., 1998). Denne inndelingen skiller dermed mellom fatigue utløst av aktiviteter som stiller krav til vedvarende innsats, og fatigue som en primær tilstand knyttet til initiativløshet. Det er også vanlig å dele opp fatigue i to grupper hvor den ene omfatter fysisk funksjon, mens den andre dekker mental eller kognitiv kapasitet. Et slikt skille mellom fysisk og mental fatigue ble først gjort av Ford, Trigwell og Johnson i 1998. Krupp og Elkins (2000) fulgte samme inndeling, men valgte i tillegg å bruke sentral fatigue som overordnet begrep.

Den form for fatigue som utvikles ved MS blir gjerne omtalt som MS fatigue, og regnes som forskjellig fra fatigue sett ved for eksempel kronisk tretthetssyndrom eller depresjon. MS fatigue kjennetegnes ved problemer med å komme i gang med aktiviteter, samt det å opprettholde frivillige aktiviteter. Personer med MS fatigue opplever seg ofte mentalt og kroppslig utmattet. Dette virker inn på livskvaliteten ved at det hindrer personen i å utfolde seg på samme måte som tidligere, og det kan begrense mulighetene til å være i jobb. Flere empiriske studier har rapportert om tilstedeværelse av mental fatigue ved MS (Bryant, Chiaravalotti, & DeLuca, 2004; Krupp & Elkins, 2000; Kujala et al., 1995), mens andre igjen ikke har funnet noen sammenheng (Beatty et al., 2003; Johnson, Lange, DeLuca, Korn, & Natelson, 1997; Paul, Beatty, Schneider, Blanco, & Hames, 1998). Til tross for mye litteratur på kognitiv fungering og MS fatigue er det få studier som undersøker forholdet mellom de to variablene.

Etiologien til fatigue er ukjent, men synes å være direkte relatert til sykdomsforløpet og regnes av noen som en primær manifestasjon av MS sykdommen. Dette underbygges ved funn av fatigue symptomer i alle stadier av MS, inkludert RR- forløpet (Bakshi, 2003). Stroeber og Arnett (2005) fant at sykdomstype, depresjon og søvnproblemer bidro til fatigue problemer, og kunne forklare mer enn 43 % av variansen i fatigue. Andre studier har vist at funksjonsnedsettelse, størrelse på lesjoner og demografiske variabler, derimot ikke samvarierer med fatigue (Barak & Achiron, 2004; Chaudhuri & Behan, 2004; Oken et al., 2006; Tartaglia et al, 2004).

Det er blitt gjort mange forsøk på å forklare mekanismene ved MS fatigue, men dette fremstår fortsatt som et dårlig forstått fenomen. Antatte medierende mekanismer er svekkelser i sentralnervesystemet og dysregulering i immunforsvaret (Krupp, Christodoulou, & Schombert, 2005). Redusert glukose metabolisme i frontal korteks og basalgangliene er også foreslått (Roelcke et al., 1997; Marrie, Fisher, Miller, Lee & Rudick, 2005). I tillegg er det rapportert om funn av reduserte GABA nivåer og reduserte forekomster av mitokondriale gener i uaffisert motorisk korteks hos avdøde MS- pasienter (McDonough et al., sitert av Marrie et al., 2005). Dette styrker hypotesen om at redusert energi metabolisme kan forklare noe av opphavet til MS fatigue. Andre har sett på forbindelsen mellom dorsolateral prefrontal korteks og motoriske kretsløp i forhold til MS fatigue. Det antas at denne forbindelsen svekkes som følge av MS sykdommen, og medierer videre utviklingen av fatigue (Diamond, Johnson, Kaufman & Graves, 2008, in press; Filippi et al., 2000). Filippi et al., (2002) gjennomførte en funksjonell MRI studie på MS- pasienter med og uten fatigue. I gruppen med fatigue fremkom en klar forskjell i mønsteret for bevegelsesrelatert hjerneaktivisering. Denne gruppen viste også en signifikant redusert aktivisering i flere kortikale og subkortikale områder som er involvert i motorisk planlegging og utførelse av handlinger. Resultatene ble sammenlignet med MS gruppen uten fatigue. Dette funnet forklares ved at MS fatigue kan være sekundært til svekkelse av det kortiko-subkortikale kretsløpet, noe som er i tråd med den ovennevnte litteraturen som rapporterer om metabolske endringer i frontal korteks og basalgangliene. Fatigue gruppen i Filippi et al (2002) sin studie viste også økt aktivisering i anterior cingulate korteks, et område som omfatter flere eksekutive funksjoner. Når det gjelder studier som tar for seg forholdet mellom MS fatigue og grad av eksekutiv svekkelse, rapporterer blant andre Tartaglia et al., (2004) om manglende korrelasjon mellom disse variablene. De fant derimot en signifikant relasjon mellom grad av fatigue og aksonal skade, noe som bidrar til å belyse utviklingen av MS fatigue ytterligere. Empiri på MS fatigue generelt er mangelfull, men mer har blitt gjort i forhold til kronisk tretthetssyndrom. Mye av denne forskningen anses som generaliserbar til MS-pasienter. Forskjellene mellom kronisk tretthetssyndrom og MS fatigue bør allikevel understrekes. Til forskjell fra kronisk tretthetssyndrom oppleves MS fatigue daglig, men med ulik intensitet. Symptomene kan også finne sted tidlig på morgenen tross en god natts søvn.

Når det gjelder hvordan grad av MS fatigue fordeler seg for de ulike sykdomsforløpene, viser noen studier til mer fatigueproblematikk i SP- og PP- forløpene enn ved RR forløpet (Giovanni, Thompson, Miller, & Thompson, 2001; Iriarte et al., 1996). Resultatene varierer etter hvilket mål på fatigue som er brukt, og det ovennevnte funnet gjelder bare ved bruk av Fatigue Severity Scale (FSS).

Forholdet mellom MS fatigue og depresjon

Omfanget av depressive symptomer ved MS er stort, og studier viser at så mye som 50 % av MS-pasientene rapporterer om depressive symptomer (Minden & Schiffer, 1990; Feinstein 2006; Feinstein et al., 2004). Forskningen på kronisk tretthetssyndrom har vært opptatt av å tydeliggjøre et skille mellom fatigue og depresjon. Symptomene overlapper på mange områder (Krupp & Elkins, 2000; Staub & Bogousslavsky, 2003), deriblant følelse av tretthet, manglende energi og konsentrasjonsevne (Pedersen, Lerdal & Momyr, 2003; Multiple Sclerosis International Federation, 2003). Fatigue skiller seg allikevel fra depresjon særlig når det gjelder grad av nedstemthet i løpet av dagen. Det har lenge vært hevdet at fatigue ikke er et eget fenomen, men snarere en manifestasjon av depresjon. Grunnlaget for denne påstanden er at fatigue står som et av diagnosekriteriene for depresjon (American Psychiatric Association: DSM-IV, 2000). Dette er riktignok et kontroversielt tema. Krupp et al. (1989) finner at fatigue er forholdsvis uavhengig av selvrapporterte depressive symptomer hos MS-pasienter. Andre finner at det bare er mental fatigue, og ikke fysisk fatigue, som kan relateres til depresjon (Ford et al., 1998; Penner et al., 2007; Schreurs, Ridder & Bensing, 2002). Penner et al. (2007) undersøkte nærmere hvilke variabler som var mest assosiert med fatigue. De fant da at depresjon var den sterkeste prediktoren for fatigue, og kunne forklare så mye som 37 % av variansen i fatigueskårene (FSS). I denne studien regnes dermed fatigue å være et symptom på depresjon. Depresjonsutløst fatigue anses imidlertid av mange som forskjellig fra MS fatigue. Personer med depresjon har vedvarende fatiguesymptomer, mens fatiguesymptomer ved MS vanligvis oppleves som varierende og med ulik intensitet i kortere tidsrom. Hvis en ser enda nærmere på kriteriene til depresjon, som blant annet beskriver tilstedeværelse av tristhet, håpløshet og negative tanker, skiller også dette seg ut fra MS fatigue (DSM-IV, 2000). MS fatigue forverres også ved høye temperaturer, noe som

er unikt for denne pasientgruppen (Penner et al., 2007). Empiriske studier av forholdet mellom kronisk tretthetssyndrom og depresjon viser til at det er ulik genetisk risiko for de to lidelsene (Thieme, Turk & Flor, 2004; Hickie, Kirk & Martin, 1999). Dette fordrer videre at de er kvalitativt forskjellige. Det understrekes også at kronisk tretthetssyndrom ikke er en psykisk lidelse på linje med depresjon (Stein, 2005). Når det gjelder opphavet til depressive symptomer, hevder Johnson, DeLuca og Natelson (1996) at det er klare forskjeller mellom både kronisk tretthetssyndrom og MS, og de depressive symptomene sett ved klinisk depresjon og dystymi. En annen viktig forskjell er at trettbarhet og utmattelse sett ved kronisk tretthetssyndrom forverres av fysisk eller mental anstrengelse, mens aktivitet derimot forbedrer symptomene ved depresjon (Blackwood et al., 1998). Det kan tenkes at fatigue utvikles ut fra MS lidelsen alene, og at det kan forsterkes av tilstedeværelse av depressive symptomer. Depressive symptomer kan også utvikles som en konsekvens av redusert livskvalitet som følge av fatigue, men ytterligere forskning på forholdet mellom MS fatigue og depresjon er nødvendig for å belyse dette nærmere.

MS fatigue og kognitiv fungering

Mange MS-pasienter opplever at fatigue symptomene svekker deres kognitive fungering (Parmenter, Denney & Lynch, 2003). I følge Krupp og Elkins (2000) kan kognitiv svekkelse ved MS medføre økt fatigue. Dette regnes ikke som en gjensidig påvirkning, slik at økt fatigue ikke vil medføre svakere kognitive prestasjoner. Ved stor mental belastning ble det avdekket kognitiv svikt i form av redusert verbal hukommelse og konseptuell planlegging hos MS-pasienter med fatigue. Dette til sammenligning med normalbefolkningen som forbedret sine resultater. Krupp og Elkins (2000) understreker at i stedet for å ha et testbatteri bestående av ulike funksjonsmål, er det viktig å involvere forsøkspersonene i en vedvarende prosedyre gjennom hele perioden hvor fatigue blir induisert. Bailey, Channon og Beaumont (2007) finner derimot ingen evidens som kan støtte dette. I løpet av en vedvarende kognitiv oppgave viste ikke MS-pasientene i deres utvalg objektive tegn til kognitiv fatigue. Når det gjelder hjerneforskning på MS fatigue og kognisjon, foreligger det per i dag ingen klare funn om endringer på MRI som kan korreleres med mental fatigue.

Mental fatigue anses derfor ikke å være områdespesifikt, men betegnes i stedet for som et symptom som bidrar til svekkelse i mental kapasitet (Rogers & Panegyres, 2007).

Parmenter et al. (2003) undersøkte hvorvidt grad av fatigue spilte inn på kognitive prestasjoner. De kognitive funksjonsområdene som ble målt var eksekutive prosesser som mental fleksibilitet og responshemming, samt kort- og langtidshukommelse. Som mål på MS fatigue ble FSS og FIS benyttet. Det ble i tillegg undersøkt for depresjon. Som oftest sett ved MS, rapporterte de fleste av forsøkspersonene om økt fatigue utover dagen, mens noen av deltakerne imidlertid hadde økt fatigue om morgenen. Dette ble utgangspunktet for gruppeinndelingen. Gruppene var sammenlignbare når det gjelder grad av MS fatigue i løpet av den siste uken. Det var derimot diskrepans mellom subjektiv og objektiv prestasjon, hvorav flere av forsøkspersonene rangerte både fatigue symptomene som sterkere, og de kognitive prestasjonene som svakere i perioden av dagen da de opplevde mest fatigue. Til forskjell fra andre studier som rapporterer om reduksjon i kognitiv prestasjon hos MS-pasienter som følge av fatigue, fant Parmenter et al. (2003) ingen forskjell mellom høy og lav grad av fatigue.

Å se på kognitiv fungering i lys av MS fatigue, vil kunne gi oss innsikt om mulige faktorer som påvirker mentalt funksjonsnivå. Forskningslitteraturen viser at MS-rammede ofte har problemer med å mestre nye og ukjente situasjoner, gjennomføre intenderte handlinger, samt håndtere kompleks informasjon (Bl.a Birnboim & Miller, 2004). Disse problematiske aspektene kan forklares ved svekkelser i eksekutive funksjoner, men samtidig kan de assosieres med utfall som MS fatigue. Dersom mental fatigue svekker mental kapasitet og samtidig ikke er knyttet til spesifikke funksjonsområder, åpner dette for at MS fatigue kan svekke flere aspekter ved kognisjon. Hvilke kognitive funksjonsområder som eventuelt er mest utsatt er lite utforsket.

Formålet med studien

Studien er en klinisk observasjonsstudie som inkluderer nevropsykologisk testing. Formålet er å undersøke hvordan eksekutiv fungering, operasjonalisert som mental fleksibilitet, responshemming og arbeidshukommelse, forholder seg for den tilbakevendende-, og de to progressive sykdomsforløpene hos pasienter med langtkommen MS. Et annet tema som vil belyses er grad av MS fatigue i utvalget, og hvorvidt tilstedeværelse av MS fatigue kan forklare noe av variansen i forskjellene mellom sykdomsforløp ved eksekutiv svekkelse.

Hypoteser

MS utvalget totalt forventes å gjøre det svakere på de kognitive målene sammenlignet med normative data. Vi antar imidlertid at pasientene i de ulike sykdomsforløpene er sammenlignbare på generell kognitiv funksjon. Pasienter med RR- MS forventes videre å være mindre svekket enn de med progressive sykdomsforløp med hensyn til mental fleksibilitet og responshemming. Vi regner også med å finne forskjeller mellom pasientene med progressive sykdomsforløp, der SP- MS gruppen tenkes å ha større svekkelser på mental fleksibilitet, responshemming og arbeidshukommelse enn PP- MS.

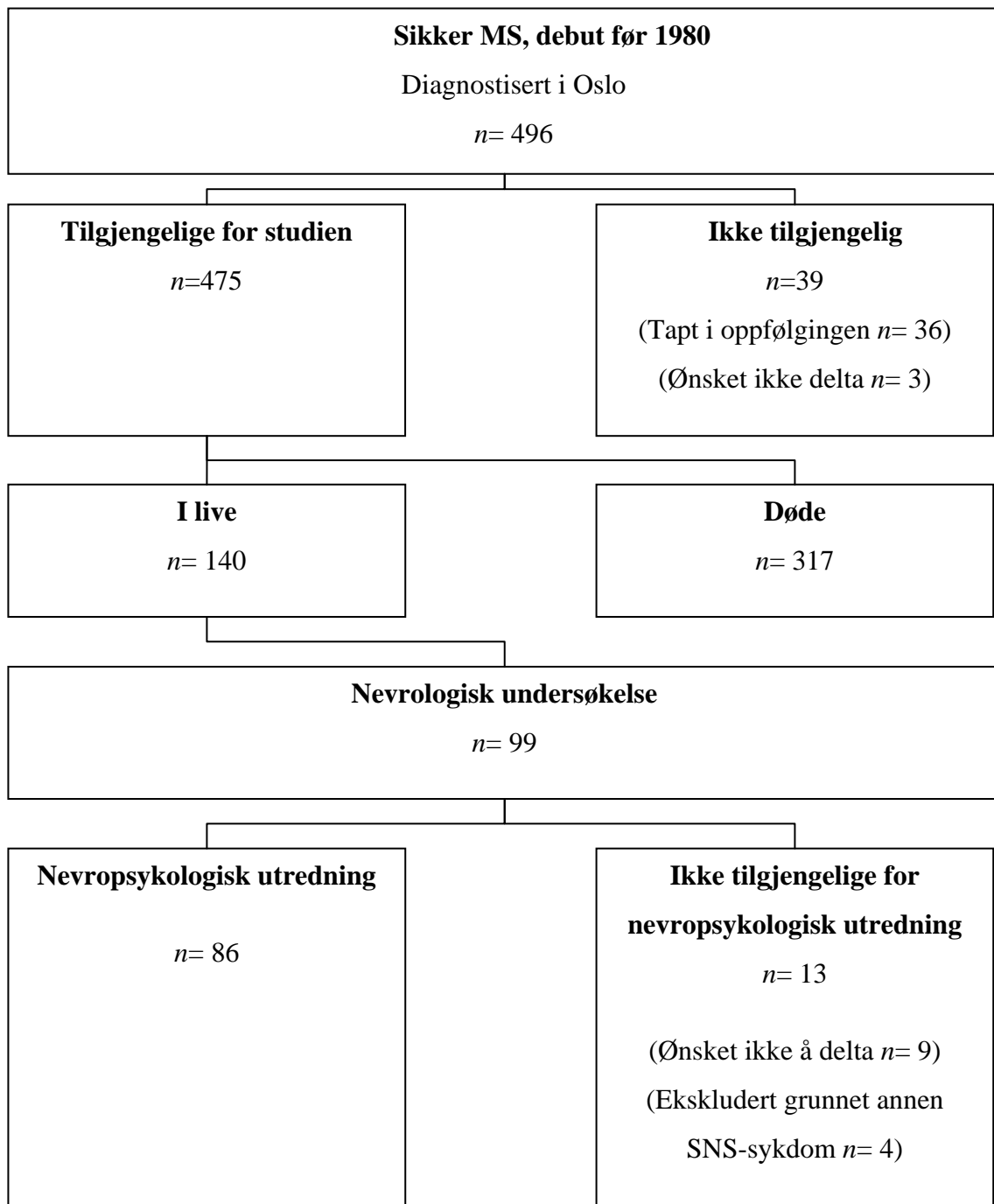
Metode

Forsøkspersoner

Inklusjonskriteriet for deltakelse i prosjektet var pasienter med definitiv MS med sykdomsdebut før 1980, diagnostisert i Oslo. Disse talte til sammen 86, hvorav 58 kvinner og 28 menn. Utvalget bestod av 33 pasienter med RR- MS (23 kvinner, 10 menn), 9 med PP- MS (6 kvinner, 3 menn) og 44 med SP- MS (29 kvinner, 15 menn). Rekrutteringen til studien ble gjort fra MS-registeret ved Ullevål Universitetssykehus, og inklusjonsperioden var fra 1.mai-31.desember 2006. Pasientene hadde sikker MS etter Poserkriteriene og MR bilder ble ikke brukt som paraklinisk evidens (Poser et al., 1983). Pasienter som har en historie med narkotika eller alkoholmisbruk, premorbid psykiatrisk lidelse eller mental retardasjon, traumatisk hjerneskade eller annen sentralnervøs nevrologisk lidelse som apoplexia cerebri, tumor cerebri og epilepsi ble ekskludert. Av de 86 pasientene som ble nevropsykologisk utredet, fullførte 70 personer WCST-64, 82 personer D-KEFS Stroop, og 80 personer Bokstav-Tall Sekvensiering. Samtlige 86 fylte ut FSS.

Frafallsanalyse

Figur 1. Flytskjema for inklusjonsprosessen til studien.



I figur 1 vises flytskjema for inklusjonsprosedyren for studien. Registeret omfattet 496 pasienter diagnostisert i Oslo før 1980. Av disse var 457 tilgjengelige for studien, mens 36 personer falt ut før oppfølgingen. Tre personer ønsket ikke å delta. Av de 457 tilgjengelige var 140 pasienter fortsatt i live. Disse pasientene ble tilbudt en neurologisk oppfølgingsundersøkelse og nevropsykologisk testing. 99 pasienter takket ja til neurologisk oppfølging, og 86 av disse ble også nevropsykologisk utredet. Av de som ikke ble utredet nevropsykologisk var det 9 personer som ikke ønsket å delta i studien, mens 4 personer ble ekskludert grunnet annen sykdom i sentralnervesystemet. Det var også noen pasienter som ble vurdert for svake intellektuelt til å forstå instruksjon til kognitiv testing og spørreskjema, slik at resultatene fra disse testene ikke lot seg ikke analysere.

Samtykke og godkjenning

Det ble innhentet samtykke per brev og pasientene fikk tilsendt et informasjonsskriv om studien på forhånd. Studien er godkjent av Regional Komité For Medisinsk Forskningsetikk Øst-Norge (REK I).

Prosedyre

Under konsultasjon på sykehuset fikk forsøkspersonene en fullstendig neurologisk undersøkelse, samt tilbud om nye MR bilder. Estimert tid for hele undersøkelsen var satt til to timer. Hele utvalget ble undersøkt av lege og stipendiat, Cathrine Smestad. To av forsøkspersonene ble testet i sine hjem grunnet nedsatt fysisk funksjonsnivå. Under klinisk konsultasjon ble Expanded Disability Status Scale og Fatigue Severity Scale fylt ut. Forsøkspersonene ble deretter testet nevropsykologisk ved bruk av et testbatteri bestående av kognitive mål og utfyllingsskjema (Beck Depression Inventory). Testbatteriet er basert på tester som ikke stiller krav til gode motoriske ferdigheter, og ble administrert i en bestemt rekkefølge av tre avgangsstudenter ved Psykologisk Institutt, inkludert undertegnede. De kognitive målene inkluderte generelle intelligensmål fra WAIS, oppmerksomhets- og hukommelsesmål, samt mål på eksekutiv fungering (mental fleksibilitet, responshemming og arbeidshukommelse).

Bakgrunnsvariabler

For å undersøke hvorvidt forsøkspersonene var sammenlignbare med hensyn til generell kognitiv fungering, benyttet vi oss av de to deltestene bildeutfylling og likheter fra Wechsler Adult Intelligence Scale – III (Wechsler, 2003). Deltestene er sensitive for ulike kognitive områder, og prestasjonene ble sammenlignet med aldersjusterte normative data.

Bildeutfylling

Denne WAIS-deltesten er et mål på perseptuell organisering. Ulike bildekort, som alle innehar en viktig mangel, blir vist frem til forsøkspersonene som skal peke ut hva som mangler innen 20 sekunder. Det settes ingen krav til sensorimotoriske evner, og deltesten er korrelert med utførelses IQ.

Likheter

Som mål på generell verbal intelligens ble likheter benyttet. Forsøkspersonene får en muntlig presentasjon av to ord som representerer et felles begrep, eller betegner ting som har noe felles. De ble så bedt om å forklare på hvilken måte ordparene er like. Denne deltesten er sterkt korrelert med verbal IQ.

Nevropsykologiske mål

(1) Mental fleksibilitet

Wisconsin Card Sorting Test, kortversjon (WCST-64)

For å måle mental fleksibilitet ble WCST-64 administrert. Vi brukte en kortversjon av testen, med 64 kort i stedet for 128. Testen krever at forsøkspersonen klarer å sortere 64 kort etter dimensjonene farge, form og antall, og har ikke tidskrav. Reglene endrer seg etter 10 administrerte kort, og til å begynne med gis det kun korrekt på sortering etter fargedimensjonen. Forsøkspersonen får tilbakemelding fortløpende etter hvert kort. Regelen endres så til å gjelde sortering etter formdimensjonen, deretter sortering etter antall, før en

starter på ny igjen med fargedimensjonen. WCST gir verdifull informasjon om personers evne til å generere konsepter, mental fleksibilitet etter verbal tilbakemelding, opprettholdelse av konseptuelle sett, samt til å utvikle mer effektive strategier for problemløsning i løpet av testen. Antall kategorier oppnådd, svikt i opprettholdelse av responssett, perserverende responser, perserverende feil og feil blir deretter utregnet. Selv om det er nødvendig med flere validerings- og reliabilitetsstudier før kortversjonen kan benyttes som en standard administreringsprosedyre, støttes bruken av 64 kort av flere studier (Axelrod, Henry & Woodard, 1992; Love et al., 2003; Spreen & Strauss, 1998; Vayalakkara, 2000).

(2) Responshemming

D-KEFS Color-Word Interference Test

Som mål på inhibering av overlærte impulser ble D-KEFS Stroop benyttet (Delis, Kaplan & Kramer, 2001). Testen måler adekvat navngivingstempo, lesetempo, verbal inhibering og kognitiv fleksibilitet. Testen er delt inn i fire betingelser, hvor første del omfatter navngiving av farge. Del to går på grunnleggende leseferdigheter av enkeltord, mens tredje del krever inhibering av overlærte verbale responser der kun fargen som ordet er skrevet med (og ikke selve ordet) skal benevnes. Fjerde del evaluerer både inhibering og kognitiv fleksibilitet og krever evne til å skifte mellom benevning av farge og ordlesing. Stroopmålet er assosiert med tempo, men eksekutive funksjoner er også sterkt relatert. Av den grunn har vi lagt inn en variabel vi har kalt for Stroop differanse. Vi subtraherte fargebenevning alene fra fargebenevning med konflikt, og ved å på denne måten kontrollerte for tempofaktoren fikk vi et mer sensitivt mål på responshemming. Stroop differanse forstås på den måten at jo større differanseskåre, jo større er problemene med responshemming. Antall feil på Stroopbetingelsene kan gi et bilde av omfanget ved svekkelsen. Dersom responsene er sene, men det gjøres få eller ingen feil, vil svekkelsens omfang være mindre. Ved korrigering av feil demonstreres mental kapasitet til å overvåke, samt til å modifisere atferd. Testen har høy indre konsistens (.62-.68) og ellers tilfredsstillende validitet og reliabilitet (Shunk, Davis & Dean, 2006).

(3) Arbeidshukommelse

Bokstav-Tall Sekvensiering

Som mål på arbeidshukommelse ble Bokstav-Tall Sekvensiering fra WAIS-III brukt.

Forsøkspersonene får lest opp en kombinasjon av bokstaver og tall, og bedt om å gjengi tallene etter stigende tallverdi etterfulgt av bokstavene i alfabetisk rekkefølge.

Vanskelighetsgraden stiger etter hvert som de klarer minst én av tre forsøk på hvert av nivåene. Testen krever evne til å bearbeide informasjon i form av sortering, samt til å holde mange stimuli i minnet samtidig. Bokstav-Tall Sekvensiering har tilfredsstillende validitet, og valideringsstudier støtter den opprinnelige tolkningen til Wechsler (2003) som anslår at oppgaven primært er et mål på arbeidshukommelse (Crowe, 2000).

Kliniske mål

Fatigue Severity Scale (FSS)

Fatigue Severity Scale er et spørreskjema som består av 9 delspørsmål, og er utviklet av Krupp et al. (1989) som et mål på grad av funksjonsnedsettende fatigue, spesielt blant personer med MS. Spørreskjemaet fylles ut ved hjelp av en verbal rangeringsskala som går fra 1 (helt uenig) til 7 (helt enig), hvor en høy skåre indikerer høy grad av fatigue.

Terskelverdien for alvorlig fatigue er satt ved 4. Opp til 90 % av pasientene med kliniske lidelser rapporterer om grad av fatigue som tilsvarende terskelnivå eller høyere (Krupp et al., 1995). Noen aspekter ved de psykometriske egenskapene til FSS har blitt testet ut i utvalg bestående av pasienter med MS, kronisk tretthetssyndrom, systemic lupus erythematosus (SLE), og kronisk hepatitt C, samt på friske kontrollgrupper. Gjennom dette har det blitt dokumentert høy indre konsistens og tilfredsstillende test-retest reliabilitet. FSS har vist seg å korrelere høyt med andre fatigue skalaer, blant andre Visual Analogue Scale, vitalitet delskalaen på Short Form-36, Fatigue Descriptive Scale, og Fatigue Impact Scale. Derfor anses FSS å ha tilfredsstillende reliabilitet, samt innholds- og konstrukt validitet i pasientpopulasjoner. FSS er oversatt til norsk og innehar høy kvalitet. De alders- og

utdanningsjusterte normene som benyttes er hentet fra Lerdal, Wahl, Rustøen, Hanestad og Moun, (2005).

Beck Depression Inventory (BDI)

Som mål på nivå av depressiv symptomatologi benyttet vi Beck Depression Inventory (BDI). BDI er et reliabelt og valid mål på depressive symptomer i kliniske populasjoner (Beck, Steer & Garbin, 1988; Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaug, 1961), og består av 21 ledd som skåres på en skala fra 0-3 (0=ikke tilstede, 3= alvorlig). Leddene omfatter blant annet tristhet, pessimisme, skyldfølelse, selvmordstanker, arbeidsuførhet, søvnproblemer, tretthet, appetittmangel, helsebekymring, og manglende seksuallyst, for å nevne noen. Det er en selvutfyllingstest med et tidsintervall over de siste 7 dagene. Summen av skårene blir benyttet for å vurdere depresjonens alvorlighetsgrad, hvor 0-9 viser til normalområde, 10-15 til mild depresjon, 16-19 til mild/moderat depresjon, 20-29 til moderat/alvorlig depresjon, og 30-63 til alvorlig depresjon. BDI anbefales av the Goldman Consensus Group (2005) som mål på depressive symptomer i MS-populasjonen, og er den depresjonsskalaen som oftest benyttes som mål på depresjonssymptomer blant MS-pasienter. De foreslår en terskelverdi på 13 som tegn på signifikant depresjon. Vi laget en ekstra BDI-skåre der vi plukket ut fire somatiske ledd (15,17,20,21) som alle kan være symptomer som kjennetegnes ved MS sykdommen, deriblant MS fatigue. Dette er i tråd med tidligere forskning (Landrø, Celius & Sletvold, 2004).

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

EDSS er den mest kjente og benyttede skalaen for å måle funksjonsnedsettelse hos MS-pasienter (Kurtzke, 1983). Den kombinerer svikt og funksjonsnedsettelse i en ordinalskala med 20 trinn som rangeres fra 0 til 10. Intervallet mellom skårene er 0,5. Det foretas en nevrologisk undersøkelse som gir pasientskårer i 8 funksjonelle systemer. Disse involverer pyramidale, cerebellar, hjernestammen, sensorisk, tarm og blære, visuelle og cerebrale systemer. Pasientens mobilitet, evne til å bruke armene, kommunisere, og svelge blir så registrert. Videre sammenfattes dette til én sumskåre. EDSS har en bimodal distribusjon i tverr-seksjonelle studier, og en tilfredsstillende inter-rater reliabilitet, også ved de lave skårene (Sharrack, Hughes, Soudian, & Dunn, 1999). Skårer fra 1 - 5,5 viser til MS-

pasienter som er helt ambulante/mobile, mens verdier større enn eller er lik 6 defineres ved svekkelse i mobilitet. EDSS skåre 10 tilsvarer død som følge av MS.

Statistiske analyser

Statistiske analyser ble utført ved bruk av SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versjon 15.0, SPSS, Inc., Chicago, USA). Deskriptive analyser viser gjennomsnitt og fordeling både i MS utvalget som helhet og for sykdomsforløpene for seg. Ikke-parametrisk statistikk ble brukt for å undersøke korrelasjonene mellom de avhengige variablene (Pearson's r korrelasjon, One-way ANOVA). Korrelasjonskoeffisientene ble testet for signifikansnivå med tilpasninger for alder i en lineær regresjonsmodell. Da det legges inn kontrollvariabler enkeltvis, ble kovarianssanalyse brukt for å undersøke forskjellene mellom sykdomsforløpene. Statistisk signifikansnivå ble satt ved $*p<.01$, og $**p<.05$. Resultatene for de kognitive målene ble testet for utfall fra normal distribusjon ved bruk av One-sample T-test. Forskjeller mellom sykdomsforløpene ble testet for signifikansnivå ved One-way ANOVA og LSD post hoc test. Korrelasjonsanalyser ble foretatt for å estimere forholdet mellom sykdomsforløp, MS fatigue (FSS), og eksekutiv fungering (WCST-64, Stroop og Bokstav-Tall Sekvensiering), samt forholdet mellom MS fatigue og depresjon (BDI).

Resultater

Tabell 1. Demografiske, kliniske og psykometriske karakteristika for MS utvalget totalt, og de tre sykdomsforløpene.

	MS totalt	RR- MS	SP- MS	PP- MS
	(n=86)	(n=33)	(n=44)	(n=9)
Alder	62 (9.1)	58.2 (7.3)	63.2 (9.3)**	70.4 (6.9)**
Utdanning	12.9 (2.8)	13.9 (2.6)	12.4 (2.7)**	11.9 (3.1)*
Sykdomsvarighet	34.3 (7.1)	32.5 (4.2)	35.5 (8.6)	34.6 (7.9)
EDSS	5.1 (2.3)	2.9 (1.5)**	6.5 (1.5)	6.1 (1.8)
Kjønn (k/m)	58/ 28	23/10	29/15	6/3
Likheter	9.0 (2.8)	9.4 (2.7)	8.6 (2.7)	9.4 (3.5)
Bildeutfylling	8.8 (3.0)	9.4 (2.3)	8.1 (3.0)	10.1 (4.8)

Merknad: **= $p < .01$, *= $p < .05$ og viser til avvik fra norm.

M= gjennomsnittskåre, standardavvik i parentes. På likheter er n forskjellig fra de andre variablene: MS totalt ($n=79$), RR MS ($n= 32$), SP MS ($n=39$) og PP MS ($n=8$).

SP-gruppen er forskjellig fra gruppen med PP- MS i alder, mens RR- gruppen er signifikant forskjellig fra både PP- og SP- gruppene i alder, utdanning, og funksjonsnedsettelse. På likheter og bildeutfylling, som er variabler ment å tappe generell verbal intelligens, ligger hele utvalget innenfor ett standardavvik i forhold til alderskorrigert norm, og vi finner dermed ikke tegn på svikt i generell kognitiv fungering.

Eksekutive funksjoner

(1) Mental fleksibilitet

Tabell 2. Gjennomsnittlig WCST-64 skårer sammenlignet med normerte data.

	MS totalt	RR- MS	SP- MS	PP- MS	Normer
	(n=70)	(n=31)	(n=33)	(n=6)	
Korrekt	38.5 (10.6)	38.8 (12.2)	38.6 (9.3)	32.2 (9.7)	-
Feil	20.3 (9.8)	19.3 (8.8)	21.0 (10.0)	22.2 (14.1)	21.3 (11.6)
Perservative feil	11.1 (6.0)	11.1 (5.3)	11.4 (6.7)	9.5 (5.7)	12.0 (7.6)
Ikke-perservative feil	8.9 (6.9)	8.1 (5.2)	9.0 (6.6)	12.5 (13.9)	12.0 (7.6)
Perservative responser	12.8 (7.2)	12.3 (6.0)	13.7 (8.3)	10.2 (6.2)	13.5 (8.5)
Kategorier	2.6 (1.3)	2.6 (1.3)	2.6 (1.4)	2.7 (1.5)	2.6 (1.7)

Merknad: Standardavvik i parentes. I 1993 normene er ikke antall korrekte oppgitt.

Det foreligger verken signifikante forskjeller mellom sykdomsforløpene, eller avvik fra normen vedrørende mental fleksibilitet.

(2) Responshemming

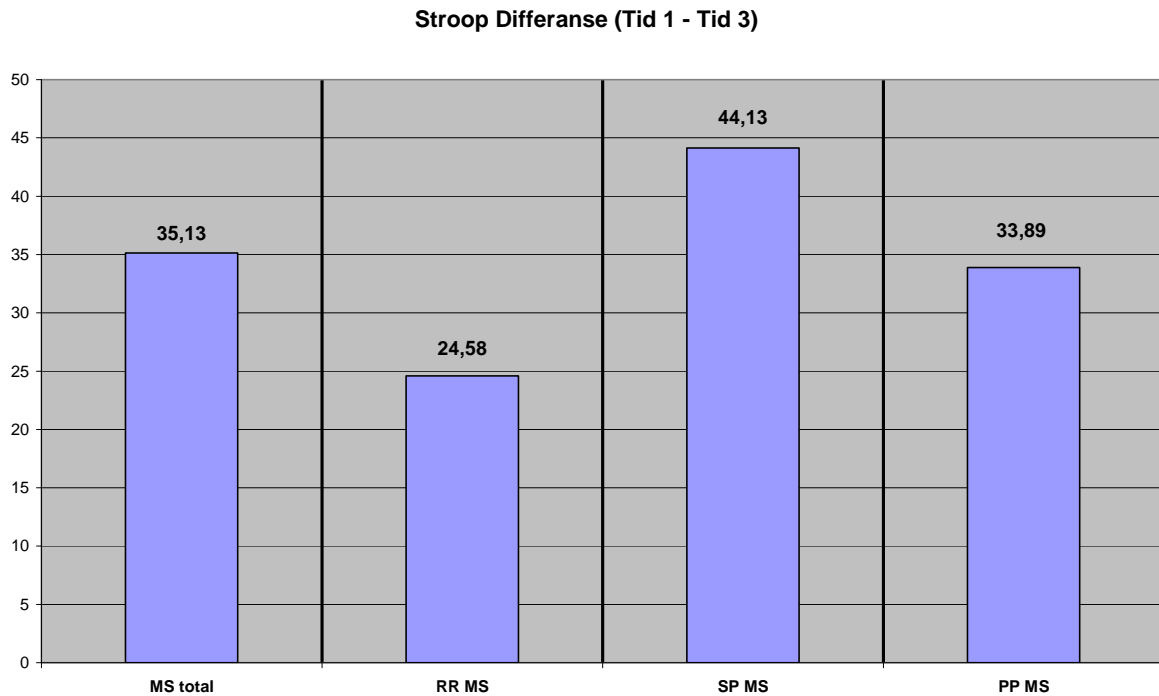
Tabell 3. Gjennomsnittskårer for D-KEFS Stroop sammenlignet med normative data for tidsbetingelsene.

	MS totalt	RR- MS	SP- MS	PP- MS	Normer
	(n = 82)	(n = 33)	(n = 40)	(n = 9)	
Interferens					
Feil 3	0.6 (1.7)	0.3 (0.8)	0.8 (2.3)	0.8 (0.8)	-
Korrigerte feil 3	1.3 (1.7)	1.2 (1.5)	1.5 (1.9)	1.1 (1.1)	-
Tid 3	75.1 (30.1)	61.6(13.9)*	87.3(34.6)**	70.4(32.5)	71.0(17.0)
Skift					
Feil 4	1.5 (2.5)	1.0 (2.2)	1.8 (2.6)	2.0 (2.7)	-
Korrigerte feil 4	1.1 (1.6)	0.8 (1.4)	1.3 (1.6)	1.3 (1.9)	-
Tid 4	86.4 (38.5)	74.6 (24.2)	96.5(45.3)**	84.7(39.1)	80.0(21.0)

Merknad: Standardavvik står i parentes. **= p<.01, *= p<.05 og viser til avvik fra norm.

SP- gruppen gjør det signifikant svakere enn RR- og PP- gruppene på tidsbetingelse 3 og 4 på Stroop (p<.01).

Figur 1. Gjennomsnittlige differanseskårer for MS totalt og sykdomsforløpene.



På Stroop differanse fremkommer det statistisk signifikante forskjeller mellom SP- og RR-MS, hvorav SP-MS er mest svekket ($p=.002$). SP-MS viser også signifikant mer svekkelse enn RR-MS på tidsbetingelse 2 ($p=.001$), samt på antall korrigerede feil 2 ($p=.003$). Det er en trend mellom RR- og PP-MS ($p=.006$) på korrigerede feil 2.

(3) Arbeidshukommelse

Tabell 4. Gjennomsnittsskårer på bokstav-tall sekvensiering for MS totalt og sykdomsforløpene.

	MS total	RR- MS	SP- MS	PP- MS
	(n=80)	(n=33)	(n=39)	(n=8)
Bokstav-Tall	9.2 (3.0)	9.5 (2.6)	8.6 (3.7)**	10.0 (2.5)

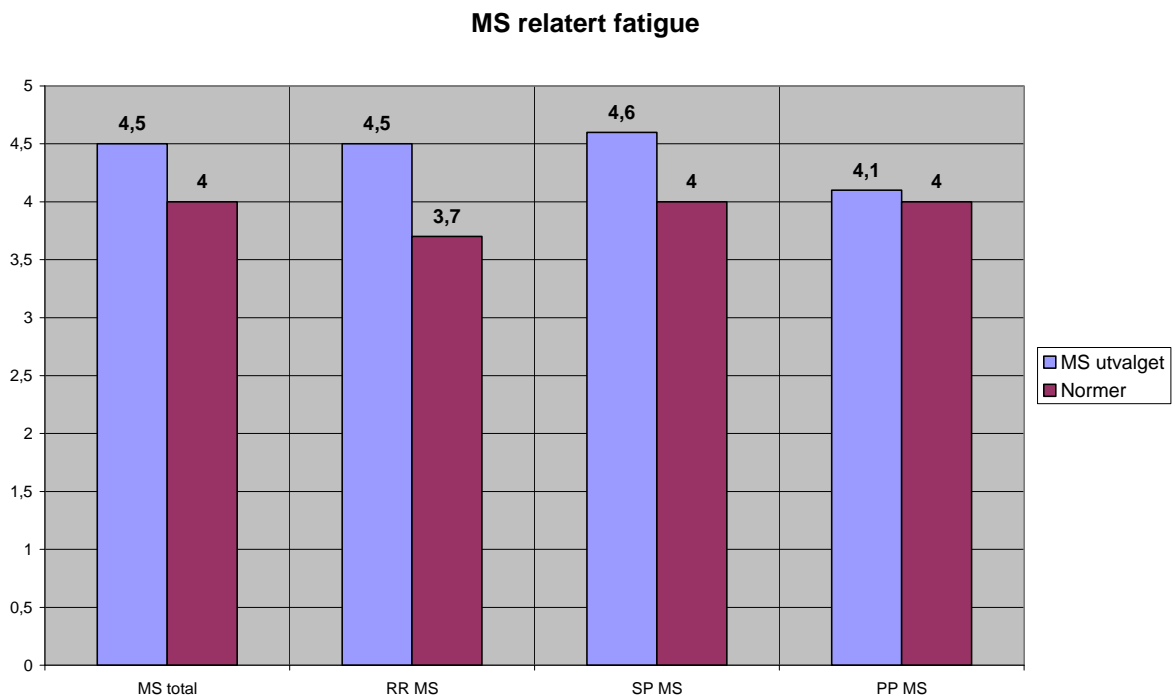
Merknad: Dataene er oppgitt i S-skårer, standardavvik står i parentes.

**= $p < .01$ viser til avvik fra norm.

Samlet er MS utvalget sammenlignbart med norm på arbeidshukommelsesmålet. Det er ingen signifikante forskjeller mellom sykdomsforløpene.

MS fatigue

Figur 2. Gjennomsnittlige FSS skårer sammenlignet med normative data.



MS utvalget ligger over terskelverdi for alvorlig fatigue ($p=.004$). Det foreligger ikke signifikante forskjeller mellom sykdomsforløpene, men RR- MS ($p=.005$) og SP- MS ($p=.027$) avviker signifikant fra normen. Det er høy korrelasjonen mellom fatigue og depresjon ($r=.424, p=.000$), også når ledd som anslagsvis lader på fatigue er utelatt ($r=.323, p=.000$). MS fatigue korrelerer negativt med arbeidshukommelse, dog ikke signifikant. MS fatigue er uavhengig av sykdomsvarighet og funksjonsnedsettelse.

Tabell 6. Effekten av MS forløp på Stroop, etter kontroll for potensielle tredjevariabler.

	Tid 3	Tid 4	Differanse
	(R ² , p)	(R ² , p)	(R ² , p)
MS forløp	.166, .001**	.073, .051*	.110, .010**
Alder	.148, .002**	.057, .101	.092, .023**
Utdanning	.161, .001**	.050, .096	.096, .019**
Sykdomsvarighet	.142, .003**	.058, .096	.091, .025**
Fatigue	.166, .001**	.072, .053*	.110, .011**
Depresjon	.155, .002**	.060, .097	.116, .009**
Bokstav-Tall	.056, .002**	.114, .116	.149, .011**

Merknad: R²= partial eta squared, **= p<.001, * = p<.005 viser til sign. effekt av MS forløp.

Pga frafall på enkelte uavhengige variabler kan antall forsøkspersoner variere med opp til 6 personer.

Kovariansanalyse av forskjellene mellom sykdomsforløp på responshemming ble utført. I tillegg til MS fatigue og depresjon ble andre variabler som kan være assosiert med den avhengige variabelen enkeltvis kontrollert for. Dette inkluderer indikatoren på arbeidshukommelse, som er assosiert med selektiv oppmerksomhet. Variansanalysen viser at det er signifikant effekt av MS forløp på Stroop 3 og Stroop differanse etter kontroll for alle variablene i tabell 6. På Stroop 4 forblir forskjellene mellom sykdomsforløpene signifikant etter kontroll for MS fatigue. Det er en trend på forskjeller mellom sykdomsforløpene på utdanning, sykdomsvarighet og depresjon på Stroop 4.

På Stroop korrigerte feil er det signifikante forskjeller mellom sykdomsforløpene (p=.050), også etter kontroll for sykdomsvarighet (p=.041), depresjon (p=.046) og bokstav-tall sekvensiering (p=.042). Denne effekten forsvinner når vi kontrollerer for alder, utdanning og MS fatigue. På Stroop tid 2 er det signifikante forskjeller mellom sykdomsforløpene (p=.029), også etter kontroll for alder (p=.001), sykdomsvarighet (p=.001) og MS fatigue

($p=.001$). MS fatigue har ingen effekt på forskjellene mellom sykdomsforløpene på de eksekutive målene.

Diskusjon

Som det fremgår av resultatdelen, ligger MS utvalget jevnt med, og i noen tilfeller litt over normen med hensyn til mental fleksibilitet. Det er heller ingen signifikante forskjeller mellom sykdomsforløpene på dette funksjonsområdet.

På responshegning ligger MS utvalget samlet sett under normen, og det er statistisk signifikante forskjeller mellom sykdomsforløpene ved både interferens- og skiftbetingelsene på responstid . Variansanalysen avdekket en trend på skiftbetingelsen (tid 4) vedrørende utdanning, sykdomsvarighet og depresjon. Effekten av forskjellene mellom sykdomsforløpene forsvant imidlertid når vi kontrollerte for alder og arbeidshukommelse. Vi kan dermed ikke se bort i fra at disse variablene kan forklare effekten vi her finner på Stroop. Også på differansevariabelen fremstod klare signifikante forskjeller mellom forløpene, hvor pasientene med SP-MS gjorde det svakest. Variansanalysen viser at effekten av sykdomsforløp på de indikatorene som er sterkt påvirket av responshegning, forblir robuste på skift- og differansebetingelsene etter at mulige tredjevariabler er kontrollert for. Analysene viser også at forskjellene mellom sykdomsforløpene ikke forsvinner selv om vi kontrollerer for MS fatigue. Dette gjelder også for skiftbetingelsen.

Med hensyn til arbeidshukommelse fremkommer det ingen forskjeller mellom sykdomsforløpene. SP-forløpet avvek derimot signifikant fra normen og viste størst svekkelse. Når det gjelder MS fatigue, skårer 60,5 % av utvalget over terskelverdien på 4, og både utvalget som helhet og hvert av sykdomsforløpene viser samlet alvorlig fatigueproblematikk over terskel. Forløpene er ikke signifikant forskjellige på grad av MS fatigue, men sammenlignet med norm lå pasientene med SP- og RR- MS signifikant under ($p < .01$). MS fatigue synes derimot ikke å kunne belyse eksekutiv svekkelse verken i form av redusert responshegning, mental fleksibilitet eller arbeidshukommelse.

Responshemming

Som ventet var sykdomsforløpene mer svekket på responshemming sammenlignet med normative data. Forskjellene gjenspeiles klarest på tidsbetingelsene. Strooptesten er som kjent assosiert med mål på informasjonsprosesseringshastighet, og det er derfor nært å anse forskjellene mellom sykdomsforløpene som tegn på svekkelser i denne funksjonen. At SP-forløpet gjorde det dårligst på de gitte betingelsene, vil i så måte være i tråd med Zakzanis (2001), som viser til empiri som anslår svekkelser i informasjonsprosesseringshastighet som mer fremtredende ved MS enn eksekutiv fungering. Hvorvidt dette er eneste tolkning er derimot omdiskutert, da det på samme tid er anerkjent at eksekutive funksjoner aktiveres når en oppgave blir mer kompleks, slik som ved nettopp inhibering- og skift betingelsene på Stroop. At temporeduksjoner kommer til syne på disse målene kan derfor skyldes en kombinasjon av nedsatt eksekutiv fungering og redusert informasjonsprosesseringshastighet. For å klargjøre dette ytterligere, kontrollerte vi for tempofaktoren i Stroop ved å subtrahere tiden av fargebenevning alene, fra tiden av fargebenevning med konflikt. På denne måten fikk vi et renere mål som lader på responshemming, snarere enn tempo. Analysene av differansevariabelen avslører signifikante forskjeller mellom sykdomsforløpene som vi kan konkludere med forårsakes av eksekutiv svikt i form av responshemming.

Vi forventet også å finne at sykdomsforløpene gjorde det likt på de to bakgrunnsbetingelsene ved Stroop, da disse ikke krever like stor kognitiv belastning som skift- og interferensbetingelsene gjør. Dataanalysene viste at dette stemte overens på betingelse 1, men ikke på tid og korrigerede feil ved ordlesingsbetingelsen. Her viste det seg å være statistisk signifikante forskjeller mellom sykdomsforløpene, hvor SP- forløpet gjorde det svakest. På ordlesingsbetingelsen avdekket variansanalysen at arbeidshukommelse forklarer 8,1 % av variansen på korrigerede feil, og 15,2 % av variansen på tid. Arbeidshukommelse kan dermed tenkes å innvirke på lesing av ord. Flere studier viser at automatiske responsvalg tar mindre tid enn responsvalg som involverer eksekutive funksjoner (Van der Linden, Frese, & Meijman, 2003). Ordlesing er en automatisert ferdighet, og det antas derfor at det vil ta kortere tid å lese ord enn å benevne farge. Benevning av farge tenkes å kreve mer prosessering siden først fargen må gjenkjennes og dernest ordet for fargen verbaliseres. Dette fant vi derimot ikke i vårt utvalg. Resultatene viser at det er signifikante

gruppeforskjeller på lesing av ord, da både på tid og antall korrigerede feil. Dette kan muligens forklares ved inhiberingsproblemer. Selv om ordlesing er en automatisert ferdighet, kan det tenkes at det gjøres flere feil når oppgaven har tidskrav. Det er dermed tenkelig at svarene kan bli forhastede nettopp som følge av at deltakerne blir instruert til å svare så fort de kan. En annen mulighet er at artikuleringsproblemer kan være årsaken til de reduserte prestasjonene, slik at forsøkspersonene bruker lengre responstid grunnet problemer med å uttrykke ordene.

Mental fleksibilitet

Resultatene viser at MS utvalget ikke har svekket evne til å skifte mellom mentale sett eller oppgaver sammenlignet med normative data, slik vi hadde forespeilet oss. Utvalget gjør det snarere bedre på noen betingelser. Ser vi nærmere på prestasjonene på mental fleksibilitet for hvert av sykdomsforløpene, til tross for at det ikke er noen signifikante forskjeller eller trender, fremkommer det et mønster som viser at SP- MS pasientene blant annet oppnådde færrest kategorier, hadde flest perservative feil, og størst problemer med å opprettholde sett. Verdt å merke seg var at RR- MS pasientene gjorde det bedre enn pasientene med SP- MS på alle betingelsene. I tillegg gjorde de det bedre enn PP- MS pasientene på flere av betingelsene. Det var imidlertid kun 6 personer med PP-MS som gjennomførte testen og på grunn av lav statistisk styrke valgte vi å ikke analysere deres besvarelser nærmere.

Noe som kan tenkes å innvirke på resultatene våre er det store frafallet på WCST-64. Resultatene ville trolig sett annerledes ut dersom vi hadde fått testet alle, eller om vi hadde brukt 128 kort. Av 86 forsøkspersoner totalt, gjennomførte 70 av disse WCST-64. Frafallet utgjorde 11 personer med SP-MS, 2 med RR-MS, og 3 med PP-MS. En mulig årsak til frafallet kan være at WCST-64 var den siste nevropsykologiske testen som ble administrert i et omfattende testbatteri. Deskriptive data for frafallsgruppen viser til høy gjennomsnittsalder ($M=67$), og som følge av dette lang sykdomsvarighet ($M=38$). Ved nærmere ettersyn fremkom det av analysene at frafallsgruppen lå over terskelverdi for alvorlig fatigue ($M=4.5$, $Sd=1.7$), viste svekket responshegning på tid 3 ($M=85.9$, $Sd=40.3$) og tid 4 ($M=113$, $Sd=60.3$), med skårer klart over norm, samt avvek med 3,6 standardavvik fra normen på arbeidsminnemålet. Grunnet den høye korrelasjonen mellom MS fatigue og depresjon, undersøkte vi også hvorvidt depresjonssymptomer kan være medvirkende til

frafallet. Terskelen for symptomer som kan indikere klinisk depresjon er satt ved 9. Frafallsgruppen skåret hele 12,8 (Sd = 13.9) på dette målet, noe som er klart over terskelverdi. Til sist så vi på grad av funksjonsnedsettelse hvor det ble avdekket gjennomsnittlig EDSS skårer på 6,7 (Sd=1.9). Fordelt på sykdomsforløp skåret RR-MS forløpet 3,5 (Sd=2.12), mens SP- og PP- forløpene begge lå på 7,2 (Sd=1.45, Sd=1.04). EDSS skårer mellom 5 - 9,5 er definert som sterkt mobilitetssvekkende. Med bakgrunn i denne frafallsanalysen anser vi særlig depresjonssymptomer og funksjonsnedsettelse som medvirkende årsaker til avbrutt eller utelatt testing, og vi kan ikke se bort i fra at frafallet kan ha medført en skjevhet i testresultatene på mental fleksibilitet.

For at så mange som mulig skulle klare å gjennomføre WCST-64 tross lang sykdomsvarighet, benyttet vi oss bevisst av 64 kort i stedet for 128. Referansegruppen vi benyttet er hentet fra Axelrod et al., (1993), og er anbefalt av bl.a Spreen og Strauss (1998) som et rimelig sammenligningsgrunnlag. I etterkant av dette har Kongs et al. (2000) utgitt normative data for WCST-64. Vi valgte allikevel å holde oss til 1993 normene, da studier viser at 2000 normene ikke innehar signifikante forbedringer (Axelrod, 2002).

Videre ble det avdekket negative korrelasjoner mellom to betingelser på WCST-64 (perservative responser og antall feil) og MS fatigue ($p=.029$, $p=.015$). I følge dette funnet vil økt MS fatigue føre til færre perservative responser og færre feil. Hvordan dette skal tolkes dette er ikke entydig. En mulig forklaring kan være at økt MS fatigue fører til at personen prosesserer saktere, og ved å bruke lengre tid på hvert svar gjør færre feil eller avgir færre perservative responser. WCST-64 er som kjent ikke på tid, slik at personene kan bruke så lenge de ønsker på hvert svar. Van der Linden, Frese, og Meijman (2003) la inn en tidsbetingelse på WCST for å se hvilke deler av testen personene brukte lengst tid på. De fant ut at det å lete etter nye regler krever mer eksekutiv prosessering enn det å bruke allerede kartlagte regler. Det som forklares her er i samsvar med ovennevnte resonnement omkring ordlesing hvor vi regnet automatiserte ferdigheter som mindre tids- og ressurskrevende. Ved å ta med tidsaspektet ved utførelsen av WCST på denne måten, vil det kunne gi ny innsikt om hvilke prosesser som ligger til grunn for handling.

Arbeidshukommelse

Med hensyn til arbeidshukommelse i vårt utvalg fant vi ingen forskjeller basert på sykdomsforløp. SP- forløpet viste imidlertid størst svekkelse og avvek fra normen. PP- forløpet tangerte normen, mens RR- forløpet lå ett standardavvik under, noe som ikke er nok til å vise utbredt svekkelse. Tilbakemeldingene fra mange av forsøkspersonene på arbeidsminne-oppgaven, var at de opplevde større hukommelsesproblemer enn hva resultatene tilsa. Selv om deltestene fra WAIS-III er godt validert, og bokstav-tall sekvensiering anerkjent som mål på nettopp arbeidshukommelse (Crowe, 2000), tar vi høyde for at andre mål på arbeidshukommelse kunne gitt andre resultater

Oppsummering av funn på eksekutive funksjoner

Resultatene sett under ett gjenspeiler at pasienter med SP-MS er mest svekket både på arbeidshukommelse og responshemming, og en tendens i samme retning kommer til syne når det gjelder mental fleksibilitet. Da analysene resulterte i noe uventede funn, undersøkte vi nærmere hvilke funksjonsområder som inngår i Stroop og WCST-64. Stroop er behandlet ovenfor, men er som kjent assosiert med informasjonsprosesseringshastighet og responshemming. Angående WCST-64, ble vi nysgjerrige på om arbeidshukommelse kunne innvirke som tredjevariabel. Empiriske studier av funksjonsområdene som inngår i WCST viser blant annet at flere av komponentene danner fellesfaktoren "fleksibilitet". De involverte komponentene som det her vises til er oppnådde kategorier, feil og antall korrekte (Misky et al., 1991). I tillegg anslås det at fleksibilitetsfaktoren er assosiert med selektiv oppmerksomhet (Donders & Kirsch, 1991; Misky et al., 1991). Som faktoranalytiske studier viser utgjør arbeidshukommelse en av tre grunnleggende eksekutive prosesser (Miyake et al., 2000). I tråd med våre forventninger viste resultatene at arbeidshukommelse ikke kan forklare en merkbar del av variansen på verken responshemming³ eller mental fleksibilitet. Vi kan dermed se bort i fra arbeidshukommelse som tredjevariabel ved de to andre

³ Dette gjelder kun for differanse, skift- og inhiberingsbetingelsene.

eksekutive målene. Dette underbygger Miyake et al. (2000) sin modell på inndeling i mental fleksibilitet, responshegning og arbeidshukommelse som de tre eksekutive funksjonene.

Videre kan det være rimelig å se nærmere på om WCST-64 er et godt mål på mental fleksibilitet hos personer med langtkommen MS. Kortversjonen er blant annet kritisert av Stuss og Benson (1984), for ikke å fange opp eksekutiv svekkelse i like stor grad som den fulle versjonen gjør. Samtidig viser validitetsstudier av WCST-64 til blandede funn når det gjelder aldersrelaterte endringer (Axelrod et al., 1997; Axelrod & Henry, 1992; Donders & Kirsch, 1991; Foong et al., 1997; Haaland, Vranes, Goodwin & Garry, 1987⁴; Paolo, Tröster, Axelrod & Koller, 1995). Dersom lengden av testbatteriet må begrenses som følge av kort oppmerksomhetsspenn eller ved global svekkelse hos forsøkspersonene, kan kortversjonen være et godt alternativ (Axelrod et al., 1992; Heaton & Thompson, 1992; Love et al., 2003; Vayalakkara, 2000). På den annen side hevdes det at eksekutiv svekkelse kommer tydeligere frem lengre ut i testforløpet, gjerne etter 5 oppnådde kategorier, slik at kortversjonen ikke er like sensitiv som fullversjonen (Axelrod, Paolo & Abraham, 1997; Robinson, Kester, Saykin, Kaplan & Gur, 1991). Dette kan være med å forklare hvorfor vi ikke finner redusert mental fleksibilitet i vårt utvalg.

MS fatigue

Noe av det vi i tillegg ønsket å belyse, var hvorvidt MS fatigue hadde negativ påvirkning på eksekutiv fungering. Et aspekt som modellen til Miyake et al. (2000) ikke tar for seg er initiering eller planlegging av handling. Dette er noe MS-rammede ofte strever med. Når det gjelder grad av MS fatigue, avdekkes det som kjent at utvalget viser fatigueproblematikk over terskelverdi. Dette gjelder også for hvert av sykdomsforløpene og medfører at vi ikke finner mellom-gruppeforskjeller. Dette står i kontrast til tidligere studier som finner at SP- og PP- MS forløpene har signifikant høyere grad av fatigue sammenlignet med RR-MS gruppen (Giovanni et al., 2001; Iriarte et al., 2000). RR- og SP- forløpene i vårt utvalg skårer over terskelen for alvorlig fatigue, mens PP- forløpet ikke avviker fra norm i noen retning.

⁴ Normative data for WCST-64 for eldre blir presentert, men studien sammenlignet ikke WCST-64 med fullversjonen.

En medforklarende årsak til dette er den lave statistiske styrken, med bare 9 personer med PP-MS. Trolig ville analysene sett annerledes ut om vi hadde hatt flere personer med, særlig med tanke på at gruppen med PP-MS skåret så høyt som de gjorde på fatiguemålet. I forhold til forskjeller mellom de to progressive forløpene foreligger det varierte funn i litteraturen. Mainero et al., sitert av Kroencke et al. (2001), fant at SP- MS hadde høyere grad av fatigue enn PP- MS, mens Kroencke et al. (2001) selv ikke finner noen forskjeller mellom forløpene. Forskningen på dette området er prematur, og klare forskjeller på undergruppenivå kan enda ikke fremlegges. Vi hadde allikevel en antagelse om at MS-pasientene som rapporterte om høy grad av fatigue, ville vise svekkelser i mental fleksibilitet, responshegning og arbeidshukommelse. Siden gjennomføringen av testbatteriet krevde vedvarende innsats i nesten 2 timer, antok vi også at dette ville medføre økt fatigue. Analysene av prestasjonene på de eksekutive målene viste derimot ingen effekt av dette.

Diskusjonen omkring terskelverdien for alvorlig fatigue er brakt opp av blant andre Lerdal et al. (2005). De har jobbet med den norske oversettelsen av FSS, og har gjennom valideringsstudier kommet frem til at en rimeligere terskelverdi ville være 5, noe som vil tilsvare to standardavvik over befolkningsgjennomsnittet. De mener at den originale terskelen på 4 er for lav, og viser til tall fra den norske populasjonen hvor 46,7 % faller innenfor denne kategorien. Dette anses som en overestimering av alvorlig fatigue i den generelle populasjonen sammenlignet med tidligere studier hvor andre mål på fatigue er brukt (Loge, Ekerberg & Kaasa, 1998; Lerdal, 2002). Rasjonale for å sette terskelverdien for alvorlig fatigue på 4 er uklar, i følge Lerdal et al. Med 5 som terskelverdi i Lerdal et al (2002) sin studie, sank prevalensen av høy grad av fatigue i den generelle populasjonen fra 46,7 % til 23,1 %. Denne prevalensen er også konsistent med sammenlignbare studier av fatigue i normalbefolkningen i nordiske og vestlige land, også når andre fatigue mål er benyttet (Loge et al., 1998; Pawlikowska et al., 1994). Dersom vi i vår studie tar utgangspunkt i 5 som terskelverdi, inkluderes 44,2 % av utvalget vårt, mot 60,5 % som rapporterer over 4. Gjennomsnittlig skårer utvalget vårt 4,5, og ville da ikke kunne karakteriseres ved alvorlig fatigue. Dette kan også være med å forklare hvorfor MS fatigue ikke synes å påvirke eksekutiv fungering.

MS fatigue og depresjon

Som vi innledningsvis omtalte er depresjon et utbredt problem ved MS, og det er omdiskutert hvorvidt MS fatigue er kvalitativt forskjellig fra depresjon. Analysene fra utvalget vårt viser at depresjon og MS fatigue er høyt korrelert. Dette var også forventet, da spørreskjemaet for depresjon (BDI) har flere delspørsmål som lader på fatigue. Dette funnet er i tråd med andre studier (Romani et al., 2004; Skettet & Moss-Morris, 2006; Strober & Arnett, 2005). Når så disse delspørsmålene ble tatt bort, viste det seg allikevel å være høy korrelasjon mellom MS fatigue og depresjon. At noen aspekter av MS fatigue er relatert til depresjon kommer dermed frem i vår studie. På samme tid har flere studier klart å skille ut aspekter ved MS fatigue som er forskjellig fra depresjon (Bakshi et al, 2000; Flachenecker & Meissner, 2008; Ford et al., 1998; Krupp et al., 1988; Oken et al., 2006). Gjennom ytterligere forskning på MS fatigue kan distinksjonen fra depresjon klargjøres, noe som igjen kan få implikasjoner for forebyggende behandling av begge tilstander.

Styrker og begrensninger

Vi har hatt muligheten til å se nærmere på det naturlige forløp ved MS, og vi kan til forskjell fra andre studier med sikkerhet vite hvilket sykdomsforløp MS- pasientene har. Gjennom det omfattende nevropsykologiske testbatteriet, utarbeidet i samarbeid med nevropsykolog Nils Inge Landrø, fikk vi anledning til å undersøke flere aspekter ved kognisjon. For å kartlegge spesifikke kognitive funksjoner ytterligere, kunne det muligens vært formålstjenelig å inkludere flere mål på samme funksjonsområde. Vi kan ikke utelukke at resultatene kunne sett annerledes ut dersom dette ble gjort. På den annen side kunne dette medført at flere av pasientene ikke ville klart å gjennomføre testbatteriet.

Med tanke på at hovedfokuset vårt er på det naturlige forløpet ved MS, valgte vi å ikke inkludere en kontrollgruppe. Det kunne imidlertid vært interessant å sammenligne utvalget med en referansegruppe for å få en mer detaljert beskrivelse av kognitivt funksjonsnivå. Til dette formål har vi i stedet for benyttet oss av tilgjengelige normative data.

Videre er det viktig å presisere at vi er klar over at bruk av MS medikamenter svekker kognitiv fungering. Denne tredjevariabelen kan vi se bort i fra i vår studie, da pasientenes

sykdomsvarighet tilsier at få var aktuelle for den medikamentelle behandling som i dag benyttes. Dette gjør studien vår unik i denne sammenheng. Til forskjell for tidligere forskning (bl.a Denney et al., 2005; Huijbregts et al., 2006; Potagas et al., 2007), har pasientene i vårt utvalg forholdsvis lik sykdomsvarighet, med et gjennomsnitt på hele 34 år. Det er riktignok gjort studier på MS- pasienter som har hatt sykdommen i opp mot 20 år, men det er så vidt oss bekjent, ikke gjort lignende studier på en såpass langtkommen MS populasjon. Utvalget er derfor en spesielt interessant gruppe å studere også med hensyn til kognitive utfall, da vi har hatt muligheten til å følge sykdommens naturlige utvikling. Vi har i tillegg inkludert et stort antall forsøkspersoner ($n=86$), og utvalget vi har undersøkt er sammenlignbart med totalgruppen som var aktuelle for studien på basisvariabler som kjønn, alder, sykdomsdebut, funksjonsnedsettelse og sykdomsvarighet. På bakgrunn av dette anser vi utvalget vårt som representativt. Det hadde naturligvis vært ønskelig å fremskaffe data på flere enn 9 personer med primær progressiv MS, slik at fordelingen på de ulike sykdomsforløpene ble jevnere. Frafallsanalysen viser derimot at et stort antall av den aktuelle populasjon har avgått med døden. Dødsårsak er ikke tilgjengelig per i dag, grunnet konsesjonspliktig innsyn. Dette vil imidlertid være interessant å se nærmere på i fremtidige studier.

Ideelt sett skulle vi hatt data fra hele testbatteriet på alle forsøkspersonene. Det er vanlig å ekskludere de som ikke har gjennomført et gitt antall tester i et testbatteri. Med tanke på høy alder i vårt utvalg fant vi det rimelig å inkludere alle forsøkspersonene, selv om antall gjennomførte tester for enkelte ikke talte hele batteriet. Som følge av dette står noen av pasientene dermed oppført med et færre antall besvarte tester enn andre. Det foreligger også kritiske innvendinger på ulike tester og spørreskjema som vi har notert oss. Til tross for at EDSS er en standard metode for å vurdere funksjonsnedsettelse er den blitt kritisert for å legge for mye vekt på evnen til å gå, samt at den er lite sensitiv til klinisk endring (Hommes et al., 2004). Vi har valgt å inkludere EDSS som et mål på funksjonsnedsettelse alene, og bruker den ikke for å definere alvorlighetsgraden ved MS. På den måten vil EDSS skåren fortsatt gi en beskrivelse av forløpet ved MS. Når det gjelder bruken av WCST-64, er innvendinger mot dette diskutert ovenfor. Vi anså det som rimelig å benytte kortversjonen for å redusere administreringstiden.

Forskningsprosjektet er særlig fremmet av samarbeidet vi har hatt med nevrologisk avdeling ved Ullevål Universitetssykehus. Vår gjensidige informasjonsdeling har vært nyttig i å belyse ulike sider ved MS, og vi tenker at et nevropsykologisk fokus kan ha en komplementær funksjon ved MS forskningen, som i stor grad har omhandlet nevrologisk fungering alene. Det er behov for fremtidige studier av kognitiv- og nevrologisk fungering hos MS-pasienter med forskjellige sykdomsforløp.

Kliniske implikasjoner

Intakt eksekutivfungering er viktig for å fungere godt i hverdagen er viktig. Alt fra håndtering av logistikken i en husholdning til å fungere normalt i arbeidslivet involverer eksekutive funksjoner. Å leve med inhiberingsproblemer vil dermed føre til mange utfordringer. Studier viser at MS- pasienter ofte har problemer med å håndtere ukjente situasjoner og i mange tilfeller har svekket evne til å ta i bruk passende strategier (Bl.a. Birnboim & Miller, 2004). Noen lærer seg selvhjelps-teknikker for å mestre noen av problemene sine, men man kommer ikke unna at det krever store omstillinger å leve med kognitive vansker både for personen selv og omgivelsene. I slike tilfeller kan kognitive rehabiliteringsprogram for å bedre strategibenyttelsen hos MS- pasienter, være nyttige.

Med tanke på at responshegning hos friske personer er en automatisert eksekutiv funksjon, er det ekstra vanskelig å sette seg inni hvordan det er å leve med svekket inhibering. Personer med slike problemer tvinges til å bruke mye krefter på å hemme overlærte responser, og oppmerksomheten må sentreres mot denne handlingen. Dette vil kunne føre til at det blir vanskelig å ta inn andre tilstedeværende stimuli på en god måte. Videre vil hele denne prosessen utfordre den mentale kapasiteten vi har til rådighet, noe som nødvendigvis vil føre til at noe informasjon går tapt eller mistes på veien. Når energien konsentreres rundt et funksjonsområde på denne måten er det nærliggende å anta at det også vil påvirke grad av fatigue. Studier viser at svekket kognitiv fungering kan få konsekvenser i form av fatigueproblematikk, mens det er derimot ikke vanlig at påvirkningsforholdet er resiprokt (Krupp et al., 2001). Økt fatigue over tid vil ha innvirkning på livskvaliteten, og samtidig kunne medvirke til utvikling av depressive symptomer. Behandling for MS fatigue har gitt varierte resultater, men enkelte synes å ha effekt av medikamenter, fysioterapi, riktig

kosthold og en god balanse mellom aktivitet og hvile. Tidlig behandling av fatigueproblematikk vil kunne forebygge potensiell utvikling av depresjon, samt kunne friggi mental kapasitet slik at eksempelvis inhiberingsproblemer kan reduseres. I så henseende vil videre forskning av effektene og utviklingen av MS fatigue være særs nødvendig.

Fremtidig forskning

I henhold til Stuss, sitert av Zakzanis (2000), er antall perservative feil på WCST en god indeks for frontal patologi. Dette støtter hypotesen om at det forekommer en selektiv fordeling av lesjoner på de frontale strukturene under MS forløpet. Stuss refererer her bare til en sannsynlig prediktor for frontal patologi, men det er allikevel interessant å se nærmere på dette i forhold til våre resultater som altså avdekker at MS-utvalget ikke gjør flere perservative feil enn referansegruppen. I forlengelsen av Stuss' funn hadde det vært interessant å undersøke nærmere, ved hjelp av hjerneavbildning, hvorvidt mindre grad av frontal patologi blant MS pasientene i vårt utvalg ville blitt avdekket. Da vi ikke har hatt muligheten til å ta i bruk hjerneavbildingsverktøy i vår studie, ville det vært svært gledelig å se fremtidige studier undersøke dette forholdet nærmere.

Når det gjelder fatigueproblematikk er mekanismer og behandlinger som kjent, forskjellige for personer med nevrologiske lidelser enn det er for personer med for eksempel kronisk tretthetssyndrom eller depresjon. I en klinisk veileder for psykiatere vedrørende vurdering og behandling av kronisk tretthetssyndrom, understrekes betydningen av å anerkjenne fatigue som en sykdom og ikke som en psykisk lidelse (Stein, 2005). En holdningsendring synes å være på vei, men i mangel på empirisk evidens på dette skillet rapporterer ofte rammede at de opplever seg stigmatisert. For MS pasienter synes fatigue å være anerkjent som et symptom på lidelsen, selv om jobben med å skille det fra depresjon fortsatt er utfordrende. Det gjenstår også en viktig jobb i utarbeidelsen av gode behandlingsmetoder for fatigue ved MS eller andre kliniske populasjoner. Dette vil blant annet stille krav til en bedre forståelse av forholdet mellom fatigue og kognitiv fungering, og en stor utfordring vil være å utvikle passende måleverktøy. I henhold til flere empiriske studier (Bryant et al., 2004; DeLuca et al., 1995; Johnson et al., 1997) korrelerer ikke selvrapportert fatigue med kognitive prestasjoner, som er nettopp hva litteraturen på MS fatigue i stor grad baseres på.

Bryant et al. (2004) fremhever i tillegg betydningen av å utvide kartleggingen av mental fatigue til også å inkludere strategibruk for oppgaveløsning, og hevder at dette ville favne flere aspekter ved mental fatigue. Det er med andre ord et tilstedeværende behov for å utvikle objektive mål på fatigue, og for at de empiriske studiene skal bli mer sammenlignbare bør også en felles operasjonalisering av begrepet utarbeides.

Konklusjon

Resultater fra denne studien av det naturlige forløp ved MS avdekker forskjeller mellom sykdomsforløpene med hensyn til eksekutiv fungering. Forskjellene som kommer til syne er først og fremst mellom pasienter med RR- og SP- MS, der pasientene med SP- MS viser større svekkelser i responsheining og arbeidshukommelse. Både hvert av sykdomsforløpene og utvalget sett under ett viser intakt evne til å skifte mellom mentale sett eller oppgaver. MS- pasientene innenfor alle tre sykdomsforløp viser imidlertid alvorlig fatigueproblematikk, hvor også pasienter med SP- og RR- MS avviker signifikant fra normen. Grad av MS fatigue påvirker derimot ikke eksekutiv fungering negativt.

Referanseliste

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, text revision* (4th Ed.). Washington, DC: Author.
- Axelrod, B.N. (2002). Are Normative Data From the 64-Card Version of the WCST Comparable to the Full WCST? *The Clinical Neuropsychologist, 1*, 7-11.
- Axelrod, B.N., & Henry, R.R. (1992). Age-related performance on the Wisconsin Card Sorting, Similarities, and Controlled Oral Word Association tests. *The Clinical Neuropsychologist, 6*, 16-26.
- Axelrod, B.N., Henry, R.R., & Woodard, J.L. (1992). Analysis of an Abbreviated Form of the Wisconsin Card Sorting Test. *The Clinical Neuropsychologist, 1992, 6* (1), 27-31.
- Axelrod, B.N., Jiron, C.C., & Henry, R.R. (1993). Performance on Adults Ages 20 to 90 on the Abbreviated Wisconsin Card Sorting Test. *The Clinical Neuropsychologist, 7* (2), 205-209.
- Axelrod, B.N., Paolo, A.M., & Abraham, E.(1997). Do normative data from the full WCST extend to the abbreviated WCST? [Abstract]. *Assessment, 4* (1), 41-46.
- Bailey, A., Channon S., & Beaumont, J.G. (2007). The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis, 13*, 73-80.
- Bakshi, R. (2003). Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Multiple Sclerosis, 9*, 219-227.
- Beatty, W.W., Goretti, B., Siracusa, G., Zipoli, V., Portaccio, E., & Amato, M.P. (2003). Changes in neuropsychological test performance over the workday in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist, 17* (4), 551-560.
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Garbin, M.G. (1988). Psychometric properties of the beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychological Reviews, 8*, 77-100.
- Beck, A.T., Ward, C.M., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaug, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry, 4*, 561-571.
- Birnboim, S., & Miller, A. (2004). Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis, 10*, 67-73.
- Blackwood, S.K., MacHale, S.M., Power, M.J., Goodwin, G.M., & Lawrie, S.M. (1998). Effects of exercise on cognitive and motor function in chronic fatigue syndrome and depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 65*, 541-546.

- Bryant, D., Chiaravalloti, N.D., & DeLuca, J. (2004). Objective Measurement of Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis. *Rehabilitation Psychology, 49* (2), 114–122.
- Chaudhuri, A., & Behan, P.O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *The Lancet, 363*, 978-988.
- Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V., Campi, A., Rodegher, M., Alberoni, M., et al. (1995). Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences, 132*, 222-227.
- Crowe, S.F. (2000). Does the Letter Number Sequencing Task Measure Anything More Than Digit Span? *Assessment, 7* (2), 113-117.
- Deloire, M.S.A., Bonnet, M.C., Salort, E., Arimone, Y., Boudineau, M., Petry, K.G., et al. (2006). How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis, 12*, 445-452.
- Delis, D.C., Kaplan, E., & Kramer, J.H. (2001). *Delis Kaplan Executive Function System (D-KEFS)*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- DeLuca, J., Johnson, S. K., Beldowicz, D., & Natelson, B. H. (1995). Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 58*, 38-43.
- Denney, D.R., Lynch, S.G., Parmenter, B.A., & Horne, N. (2004). Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *Journal of International Neuropsychological Society, 10*, 948-956.
- Denney, D.R., Sworowski, L.A., & Lynch, S.G. (2005). Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology, 20*, 967-981.
- de Sonneville, L.M.J., Boringa, J.B., Reuling, J.E.W., Lazeron, R.H.C., Adér, H.J., & Polman, C.H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologica, 40*, 1751-1765.
- DeSousa, E.A., Albert, R.H., & Kalman, B. (2002). Cognitive impairments in multiple sclerosis: A review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias, 17* (1), 23-29.
- Diamond, B.J., Johnson, S.K., Kaufman, M., & Graves, L. (2008). Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology, 23* (2), 189-199.
- Djaldetti, R., Ziv, I., Achiron, A., & Melamed, E. (1996). Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: a quantitative assessment. *Neurology, 46*, 632-635.

-
- Donders, J., & Kirsch, N. (1991). Nature and implications of selective impairment on the Booklet Category Test and Wisconsin Card Sorting Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 5, 78-82.
- Drew, M., Tiplett, L.J., Starkey, N.J., & Isler, R.B. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: A descriptive study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23 (1), 1-19.
- Ebers, G.C. (2008). Environmental factors and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7, (3), 268-277.
- Feinstein, A. (2006). Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *Journal of the Neurological Sciences*, 345, 63-66.
- Feinstein, A., Roy, P., Lobaugh, N., Feinstein K.J., O'Connor, P., & Black, S. (2004). Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*, 62, 586-590.
- Filippi, M., Rocca, A., Colombo, B., Falini, A., Codella, M., & Scotti, G., et al. (2002). Functional Magnetic Resonance Imaging Correlates of Fatigue in Multiple Sclerosis. *NeuroImage*, 15, 559-567.
- Fisk, J.D, Pontefract, A., Ritvo, P.G., Archibald, C.J., & Murray, T.J. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. [Abstract]. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 21, 9-14.
- Flachenecker, P., Kümpfel T., Kallman B., Gottschalk, M., Grauer O., & Rieckmann P. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple Sclerosis*, 8, 523-526.
- Flachenecker, P & Meissner H. (2008). Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. *Multiple Sclerosis*, 14 (2), 274-277.
- Flachenecker, P., Müller, G., König, H., Meissner, H., Toyka, K.V., & Rieckmann, P. (2006). 'Fatigue' bei multipler Sklerose: Entwicklung und Validierung des 'Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose' (WEIMuS). *Nervenarzt*, 77, 165-72.
- Foong, J., Rozewicz, L., Chong, W.K., Thompson, A.J., Miller, D.H., & Ron, M.A. (2000). A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 247, 97-101.
- Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C.A., Kartsounis, L.D., & Thompson, A.J. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 120, 15-26.
- Ford, H., Trigwell, P., & Johnson, M. (1998). The nature of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Psychosomatic Research*, 45, (1), 33-38.

- Gaudino, E.A., Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J., & Diamond, B.J. (2001). A comparison of Memory Performance in Relapsing-Remitting, Primary Progressive and Secondary Progressive, Multiple Sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 14, 32-44.
- Gazzaniga, M.S., Ivry, R.B., & Mangun, G.R. (2002). *Cognitive Neuroscience. The Biology of the Mind*. (2. ed). New York: W.W. Norton&Company, Inc.
- Giovannoni, G. (2006). Editorial commentary. Multiple sclerosis related fatigue. *Journal of Neurological Neurosurgery Psychiatry*, 77, 2-3.
- Giovanni, G., Thompson, A.J., Miller, D.H., & Thompson, E. (2001). Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. *Neurology*, 57, 676-681.
- Goldman Consensus Group. (2005). The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11, 328-337.
- Haaland, K.Y., Vranes, L.F., Goodwin, J.S & Garry, P.J. (1987). Wisconsin Card Sorting Test performance in healthy elderly population. *Journal of Gerontology*, 42, 345-346.
- Heaton, S.K., Nelson, L.M., Thompson, D.S., Burks, J.S., & Franklin, G.M. (1985). Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53, 103-110.
- Heaton, S.K., & Thompson, L.L (1992). Wisconsin Card Sorting Test: Is one deck as good as two? In: Twentieth Annual International Neuropsychological Society Meeting. February 5-8, 1992, San Diego, California. Abstracts. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14, 63.
- Henry, J.D., & Beattie, W.W. (2006). Verbal fluency deficits in Multiple Sclerosis, *Neuropsychologica*, 44 (7), 1166-1174.
- Hickie, I., Kirk, K., & Martin, N. (1999). Unique genetic and environmental determinants of prolonged fatigue: a twin study. *Psychological Medicine*, 29, 259-268.
- Hildebrandt, H., Brokate, B., Lanz, M., Ternes, T., & Timm, C. (2003). Exekutivfunktionsleistungen bei Patienten mit Multipler Sklerose. [Abstract]. *Aktuelle Neurologie*, 30, 118-126.
- Hommes, O.R., Sørensen, P.S, Fazekas, F., Enriques, M.M., Koelmel, H.W., Fernandez, O., et al. (2004). Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 364 (9440), 1149-1156.
- Huijbregts, S.C.J, Kalkers, N.F., de Sonneville, L.M.J., de Groot, C., & Polman, C.H. (2006). Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *Journal of the Neurological Sciences*, 245, 187-194.

-
- Iriarte J., Subira, M.L., & deCastro, P. (2000). Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Multiple Sclerosis*, 6, 124-130.
- Johnson, S.K. (2007). The Neuropsychology of Multiple Sclerosis. *Dis Mon*, 53 (3), 172-176.
- Johnson, S.K., Lange, G., DeLuca, J., Korn, L.R., & Natelson, B.H. (1997). Effects of fatigue on neuropsychological performance on patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and depression. *Applied Neuropsychology*, 4, 145-153.
- Kongs, S. K., Thompson, L. L., Iverson, G. L., & Heaton, R. K. (2000). [Abstract]. *Wisconsin Card Sorting Test - 64 Card Version, professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Kroencke, D.C., Lynch, S.G., & Denney, D.R. (2000). Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Multiple Sclerosis*, 6, 131-136.
- Krupp, L.B., Christodoulou, C., & Schombert, H. (2005). Multiple Sclerosis and fatigue. I: DeLuca, J. & Wessley, S. (red.). (2005). *Fatigue as a Window to the Brain* (62-71). MIT Press: London, UK.
- Krupp, L.B., & Elkins, L. (2000). Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *American Academy of Neurology*, 55, (7), 934-939.
- Krupp, L.B., LaRocca, N.G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A.D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46, 1121-1123.
- Kujala, P., Portin R., Revonuo, A., & Ruutiainen, J. (1995). Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. [Abstract]. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 59, 77- 82.
- Kurtzke J.F. (1983). Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-1452.
- Landrø, N.I., Celius, E.G., & Sletvold, H. (2004). Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *Journal of Neurological Sciences*, 217 (2), 211-216.
- Lerdal, A. (2002). A theoretical extension of the concept of energy through an empirical study. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 16, 197-206.
- Lerdal, A., Celius, E.G., Krupp, L., & Dahl, A.A. (2007). A prospective study of pattern of fatigue in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 14 (12), 1338-1343.
- Lerdal, A., Wahl, A.K, Rustøen, T., Hanestad, B.R., & Moum, T. (2005). Fatigue in the general population: A translation and test of the psychometric properties of the

- Norwegian version of the fatigue severity scale, *Scandinavian Journal of Public Health*, 33(2), 123 – 130.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., & Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment*. (4th Ed.). New York: Oxford University Press, Inc.
- Loge, J.H., Ekeberg, O., & Kaasa, S. (1998). Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. [Special issue]. *Journal of Psychosomatic Research*, 45, 53-65.
- Love, J.M., Greve, K.W., Sherwin, E., & Mathias, C. (2003). Comparability of the Standard WCST and WCST-64 in Traumatic Brain Injury. *Applied Neuropsychology*, 10 (4), 246-251.
- Lublin, F.D., & Reingold, E.C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*, 46, 907-911.
- Marrie, R.A., Fisher, E., Miller, M., Lee, J-C., & Rudick, R.A. (2005). Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 228, 161-166.
- Minden, S.L., & Schiffer, R.B. (1990). Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12 (4), 566-586.
- Miyake, A., Friedman, N.P, Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A. & Wagner, T.D. (2000). The unity of and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 41-100.
- Multiple Sclerosis International Federation. (2003). An introduction to fatigue. *MS in focus*, 1, 6-9.
- O’Connor, P.J. (2004). Evaluation of four highly cited energy and fatigue mood measures. *Journal of Psychosomatic Research*, 57 (5), 435-441.
- Oken, B.S., Flegal, K., Zadjel, D., Kishiyama, S.S., Lovera, J., Bagert, B., et al. (2006). Cognition and fatigue in multiple sclerosis: Potential effects of medications with central nervous system activity. *Journal of Rehabilitation Research*, 43(1), 83-90.
- Paolo, A.M., Tröster, A.I, Axelrod, B.N., & Koller, W.C. (1995). Construct Validity of the WCST in Normal Elderly and Persons with Parkinson’s Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 10 (5), 463-473.
- Parmenter, B.A., Denney, D.R., & Lynch, S.G. (2003). The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Multiple Sclerosis*, 9, 111-118.

-
- Parmenter, B.A., Zidadinov, R., Kerenyi, L., Gavett, R., Weinstock-Guttman, B., & Dwyer, M., et al. (2007). Validity of the Wisconsin Card Sorting and Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) Sorting Tests in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29 (2), 215-223.
- Paul, R.H., Beatty, W.W., Schneider, R., Blanco, C., & Hames, K. (1998). Impairments of attention in individuals with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 4, 433-439.
- Pawlikowska, T., Chalder, T., Hirsch, S.R., Wallace, P., Wright, D.J., & Wessley, S.C. (1994). Population based study of fatigue and psychological distress. *British Medical Journal*, 308, 763-736.
- Pearce, J.M.S. (2006). The Enigma of Chronic Fatigue. [special issue]. *European Neurology*, 56, 31-36.
- Pedersen, E.D., Lerdal, A., & Momyr, K. (2003). Fatigue og MS. [Informasjonshefte]. *Biogen Idec Norge*.
- Penner, I.K., Bechtel, N., Raselli, C., Stöcklin, M., Opwis, K., Kappos, L., et al. (2007). Fatigue in multiple sclerosis: relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Multiple Sclerosis*, 13, 1161-1167.
- Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of International Medicine*, 256, 183 - 94.
- Piras, M.R, Magnano, I., Canu, E.D.G., Paulus, K.S., Satta, W.M., Soddu, A., et al. (2003). Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, 74, 878-885.
- Poser, C.M, Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C., et al. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 13 (3), 227-231.
- Potagas, C., Giogkarakaki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C., et al. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of Neurological Sciences*, 267 (1-2), 100-106.
- Randolph, J.J., & Arnett, PA. (2005). Depression and fatigue in relapsing-remitting MS: the role of symptomatic variability. *Multiple Sclerosis*, 11, 186-190.
- Rao, S.M. (2004). Cognitive Function in Patients with Multiple Sclerosis: Impairment and Treatment. *International Journal of MS Care*, 1, 9-22.
- Rao, S.M. (1996). White matter disease and dementia. *Brain and cognition*, 31, 250-268.
- Rao, S.M., Hammeke, T.A., & Speech, T.J. (1987). Wisconsin Card Sorting Test Performance in Relapsing-Remitting and Chronic-Progressive Multiple Sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55 (1), 263-265

- Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, *41*, 685-691.
- Rasova, K., Brandejsky, P., Havrdova, E., Zalisova, M., & Rexova, P. (2005). Spiroergometric and spirometric parameters in patients with multiple sclerosis: are there any links between these parameters and fatigue, depression, neurological impairment, disability, handicap and quality of life in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis*, *11*, 213-221.
- Robinson, L.J., Kester, D.B., Saykin, A.J., Kaplan, E.F., & Gur, R.C. (1991). Comparison of Two Short Forms of the Wisconsin Card Sorting Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *6*, 27-33.
- Roelcke, U., Kappos, L., Lechner-Scott, J., Brunnschweiler, H., Huber, S., Ammann, W., et al. (1997). Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology*, *48* (6), 1466-1571.
- Rogers, J.M., & Panegyres, P.K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*, *14*, 919-927.
- Romani, A., Begamaschi, R., Candeloro, E., Alfonsi, E., Callieco, R., & Cosi, V. (2004). Fatigue in multiple sclerosis: multidimensional assessment and response to symptomatic treatment. *Multiple Sclerosis*, *10*, 462-468.
- Schreurs, K.M., de Ridder, D.T., & Bensing, J.M. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*, 775-781.
- Sharrack, B., Hughes, R.A.C., Soudain, S., & Dunn, G. (1999). The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain*, *122* (1), 141-159.
- Shunk, A.W., Davis, A.S., & Dean, R.S. (2006). Test Review: Dean, C. Delis, Edith Kaplan & Joel H. Kramer, Delis Kaplan Executive Function System (D-KEFS). The Psychological Corporation, San Antonio, TX, 2001. \$ 415.00 (complete kit). *Applied Neuropsychology*, *13* (4), 275-279.
- Skerret, T.N., & Moss-Morris, R. (2006). Fatigue and social impairment in multiple sclerosis: The role of patients' cognitive and behavioral responses to their symptoms. *Journal of Psychosomatic Research*, *61*, 587-593.
- Smestad, C., Sandvik, L., Holmøy, T., Harbo, H.F., & Celius, E.G. (2008). Marked differences in prevalence of multiple sclerosis between ethnic groups in Oslo, Norway. *Journal of Neurology*, *255* (1), 49-55.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1998). *A compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms, and Commentary*. New York, Oxford: Oxford University Press.

-
- Staub, F., & Bogousslavsky, J. (2001). Post-Stroke Depression or Fatigue? [editorial]. *European Neurology, 45*, 3-5.
- Stein, M.D. (2005) Assessment and Treatment of Patients with ME/CFS: Clinical Guidelines for Psychiatrists. Toronto: National ME-FM Action Network, Canada.
- Stewart, A.L., Hays, R.D., & Ware, J.E. (1988). The MOS Short-form General Health Survey. Reliability and Validity in a Patient Population. *Medical Care, 26* (6), 724-735.
- Stroeber, L.B., & Arnett, P.A. (2005). An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology, 20*, 631-646.
- Stuss, D.T., & Benson, D.F. (1984). Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychological Bulletin, 95*, 3-28.
- Tartaglia M.C., Narayanan S., Francis S.J., Santos, A.C., De Stefano, N., Lapierre, Y., et al. (2004). The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology, 61*, 201-207.
- Thieme, K., Turk, D.C., & Flor, H. (2004). Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosomatic Medicine, 66* (6), 837-844.
- van der Werf, S.P., Jongen, P.J., Nijeholt, G.J., Barkhof, F., Hommes, O.R., & Bleijenberg, G. (1998). Fatigue in multiple sclerosis: interrelations between fatigue complaints, cerebral MRI abnormalities and neurological disability. *Journal of Neurological Sciences, 160*, 164-170.
- Vayalakkara, J., Backhaus, S.D., Bradley, J.D., Simco, E.R., & Golden, C.J. (2000). Abbreviated form of the Wisconsin Card Sort Test. [Abstract]. *International Journal of Neuroscience, 103*, 131-137.
- Wachowius, U., Talley, M., Silver, N., Heinze, H.J., & Sailer, M. (2005). Cognitive impairment in Primary and Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 27*, 65-77.
- Ware, J.E. (2000). SF-36 Health Survey Update. *SPINE, 25* (24), 3130-3139.
- Wechsler, D. (2003). *WAIS-III. Manual, norsk versjon*. Stockholm: Psykeforlaget AB.
- Winkelmann, A., Engel, C., Apel, A., & Zettl, U.K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, 254*, 35-42.
- Zakzanis, K.K. (2000). Distinct Neurocognitive Profiles in Multiple Sclerosis Subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology, 15* (2), 115-136.