

Informasjonsprosesserings- hastighet ved ulike multippel sklerose (MS) sykdomsforløp

Hvilken betydning har smerte og depresjon?

Mari Lundby



Levert som hovedoppgave ved psykologisk institutt

UNIVERSITETET I OSLO

18 april 2008

Sammendrag

Formål: Målsetningen med denne kliniske observasjonsstudien var å utforske informasjonsprosesseringshastighet ved ulike sykdomsforløp i et MS-utvalg med lang sykdomsvarighet. **Bakgrunn:** Det foreligger lite empiri for hvordan kognitiv svikt fremstår ved langtkommen MS. Svikt i informasjonsprosesseringshastighet ved MS er godt dokumentert, men få har studert klart separerte sykdomsforløp med pasienter som er sammenlignbare med hensyn til sykdomsvarighet. Depresjon og smerte har blitt assosiert med informasjonsprosesseringshastighet, men betydningen av disse symptomene for informasjonsprosesseringshastighet har ikke blitt systematisk undersøkt for MS-pasienter. **Metode:** Et utvalg med 86 pasienter med sykdomsdebut før 1980 ble rekruttert fra MS-pasientregisteret ved Ullevål Universitetssykehus. Det ble undersøkt i hvilken grad sykdomsforløp predikerte informasjonsprosesseringshastighet som målt med SDMT, PASAT og D-KEFS CWIT (Stroop). Forekomst av smerte og depresjon ble utforsket, samt betydningen av disse faktorene for informasjonsprosesseringshastighet. **Resultater:** MS-utvalget hadde svekket fungering på mål på informasjonsprosesseringshastighet sammenlignet med normer. Mål på generell kognitiv funksjon og arbeidsminnekapasitet var innenfor normalen. Det ble funnet signifikante forskjeller mellom pasienter med sekundær progressiv MS (SPMS) og relapsing-remitting MS (RRMS) for alle målene på informasjonsprosesseringshastighet. Det var ikke forskjeller mellom sykdomsforløpene med hensyn til mål på generell kognitiv funksjon eller arbeidsminnekapasitet. Det ble rapportert økte nivåer av smerte og depresjon i sammenligning med data fra normalbefolkningen, men smerte og depresjon kunne ikke forklare forskjellene i informasjonsprosesseringshastighet ved ulike sykdomsforløp. **Konklusjon:** Informasjonsprosesseringshastighet ser ut til å være et sentralt trekk ved den nevropsykologiske svikten ved MS, samtidig som denne kognitive funksjonen er rammet markant forskjellig ved ulike sykdomsforløp. Sekundært progressivt sykdomsforløp (SPMS) er forbundet med mer alvorlig svikt i informasjonsprosesseringshastighet, mens pasienter med relapsing-remitting sykdomsforløp (RRMS) har i sammenligning bedre bevart fungering. Sykdomsforløp, og de hjernepatologiske forandringene som er assosiert med ulike forløp, ser ut til å være av stor betydning for hvor omfattende svikt i informasjonsprosesseringshastighet utvikler seg til å bli i lidelsens sene stadier.

Forord

Denne studien er basert på informasjon fra norske pasienter rekruttert pasientregisteret ved nevrologisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus. Disse pasientenes frivillige deltagelse i denne studien gjorde min forskning mulig, og jeg takker dem for deres medvirkning.

Lege Cathrine Smestad og avdelingsoverlege Elisabeth Gulowsen Celius var ansvarlige for rekrutteringen. Denne studien er et ledd i et større prosjekt som utforsker MS-pasienter fra pasientregisteret som har levd med sykdommen lenge. Det tverrfaglige samarbeidet har supplert min psykologfaglige kunnskap og tilnærming til å forstå en sykdom som strekker seg inn i begge fagfelt. Jeg takker dem også for nyttige innspill på den skriftlige fremstillingen av studien.

Professor og spesialist i klinisk nevropsykologi Nils Inge Landrø har gitt råd med hensyn til den kognitive og psykologiske kartleggingen som ble gjort av pasientene i denne studien, og han er også min veileder. Jeg vil takke Nils Inge for at han har delt sin kunnskap om forskning, og sin kliniske erfaring med meg. Han har bistått min akademiske, faglige utvikling og kunnskapstilegnelse. Jeg takker for hans støtte gjennom hele studien, og hans verdifulle tilbakemelding på mitt arbeid.

Jeg ønsker å rette en spesiell takk til Dag Erik Eilertsen som har bidratt med sin statistiske kompetanse, og hjulpet meg med metode og analyse av datamaterialet. Han har også kommet med viktige innspill til den skriftlige fremstillingen.

Jeg takker mine to medstudenter, Anne Lise Nilssen og Marianne Øhlckers, som har vært gode samarbeidspartnere gjennom hele prosjektet. Sammen har vi tre lagt ned mangfoldige arbeidstimer i den nevropsykologiske testingen av 86 MS-pasienter. De har vært viktige støttespillere i hele prosessen.

18.04.2008

Mari Lundby

Innhold

| | |
|---|-----------|
| SAMMENDRAG | 2 |
| FORORD | 3 |
| INNHold | 4 |
| INNLEDNING | 5 |
| SYKDOMSFORLØP | 6 |
| KOGNITIVE ENDRINGER | 7 |
| INFORMASJONSPROSESSERINGSFASTIGHET | 8 |
| <i>Informasjonsprosesseringsfastighet ved ulike sykdomsforløp</i> | 9 |
| <i>Depresjon og informasjonsprosesseringsfastighet</i> | 11 |
| <i>Smerte og informasjonsprosesseringsfastighet</i> | 13 |
| <i>Begrensninger ved tidligere forskning</i> | 16 |
| STUDIENS FORMÅL | 17 |
| METODE | 18 |
| FORSØKSPERSONER | 18 |
| PSYKOMETRISKE BAKGRUNNSVARIABLER | 19 |
| MÅL PÅ INFORMASJONSPROSESSERINGSFASTIGHET | 20 |
| KLINISKE MÅL | 22 |
| RESULTATER | 26 |
| DISKUSJON | 32 |
| GENERELL DISKUSJON | 32 |
| STYRKER OG BEGRENSENINGER VED STUDIEN | 42 |
| KLINISKE IMPLIKASJONER | 45 |
| FREMtidig FORSKNING | 46 |
| KONKLUSJON | 49 |
| KILDELISTE | 50 |
| APPENDIKS | 64 |

Innledning

Multipel Sklerose (MS) er en multifokal demyeliniserende lidelse i sentralnervesystemet (SNS) som involverer hvit substans i cerebrale hemisfærer, hjernestamme, optiske nerver, cerebellum og ryggmarg (Neumann, 2003). Lidelsen forårsaker destruksjon av myelin rundt nervefibrene. Arr-lignende lesjoner kalt sklerotiske plakk dannes i de områdene som demyeliniseringen har funnet sted, og blokkerer eller forstyrrer den normale transmisjonen av nerveimpulser (Noseworthy, Lucchinetti, Rodriguez & Weinschenker, 2000). MS er en kronisk og kompleks sykdom som rammer millioner på verdensbasis, og klinisk manifestasjon og forløp varierer betraktelig fra pasient til pasient. Dette kan skyldes den nærmest tilfeldige distribusjonen av demyeliniserende skader i sentralnervesystemets hvite substans (Brassington & Marsh, 1998).

Årsaken til MS er fortsatt ukjent, men forskning på feltet har indikert at både genetiske og miljømessige variabler kan være involvert i sykdomsutviklingen. Foreslåtte forklaringer har vært et langsomt virkende virus, en forsinket reaksjon på et vanlig virus, eller en autoimmun reaksjon hvor kroppen angriper eget vev (Brassington & Marsh, 1998; Poser, 1986).

Forskning på genetisk sårbarhet for MS har påvist assosiasjon til gener som spiller viktige roller i immunresponser, vevsforlikelighetsgener. Likevel har en relativt lav konkordansrate (omtrentlig 25 %) i eneggede tvillinger ført til at noen forskere foreslår at lidelsen må ha en polygenetisk opprinnelse (Noseworthy et al., 2000; Schmidt, Williamson & Ashley-Koch, 2007). Miljømessige faktorer ser også ut til å spille en rolle. Søskene som utvikler MS gjør det oftere i samme kalendermåned enn på samme alder (Noseworthy et al., 2000; Schmidt et al., 2007; Walker & Gonzalez, 2007).

MS rammer oftere kvinner enn menn, og en kjønnsratio på omtrent 3:1 hos unge voksne, og nærmere 2:1 hos eldre voksne rapporteres. Omkring 8000 nordmenn lever med MS (MS-forbundet). Prevalensratene er geografisk avhengige, med færre rammede jo nærmere ekvator man kommer. MS rammer hovedsakelig kaukasiere av nordeuropeisk opprinnelse (Noseworthy et al., 2000; Schmidt et al., 2007; Walker & Gonzalez, 2007). Det har blitt dokumentert forskjeller i MS-prevalens blant ulike etniske grupper bosatt i Oslo, Norge. Det har da blitt rapportert høy prevalens hos innvandrere fra Midtøsten, og lav prevalens hos innvandrere med afrikansk eller asiatisk opprinnelse. Dette kan tyde på ulik genetisk

sårbarhet blant disse gruppene. Likevel var høy alder ved migrering assosiert med forekomst av lidelsen, noe som kan tale for at også miljøfaktorer spiller en rolle (Smestad, Sandvik, Holmøy, Harbo & Celius, 2008).

Det er vanlig å få lidelsen relativt tidlig, de fleste får diagnosen når de er mellom 20 og 50 år (Ehde et al., 2003b). Det kan være vanskelig å diagnostisere lidelsen fordi symptomene kan ha en forbigående og variabel natur, noe som gjør at det kan gå tid mellom de første symptomene og definitiv diagnose (Brassington & Marsh, 1998). Symptomer som ofte er assosiert med MS inkluderer svakhet, stivhet, balanseproblemer, visuelle forstyrrelser, blære eller tarmproblemer, seksuelle forstyrrelser, sensoriske forandringer, skjelvninger og tretthet (fatigue). MS er karakterisert ved økende, kronisk funksjonstap. Omtrent 50 % vil ha problemer med å utføre vanlige arbeids- eller husholdsoppgaver etter 10 år, ha vanskeligheter med å gå etter 15 år, og være ute av stand til å gå etter 25 år (Noseworthy et al., 2000; Walker & Gonzalez, 2007).

Sykdomsforløp

På bakgrunn av en internasjonal spørreundersøkelse for spesialister på MS (Lublin & Reingold, 1996), klassifiseres MS som relapsing-remitting (atakkvis) (RRMS), eller som primært progressiv (PPMS). RRMS utgjør den største gruppen av tilfellene. 80-85 % diagnostiseres opprinnelig med RRMS. RRMS karakteriseres av en trinnvis degenerativ utvikling, avbrutt av perioder med stabilitet eller små forbedringer. Funksjonsnivå og symptomer kan fluktuere i takt med disse periodene. Om lag 30-40% av disse pasientene vil etter 10 år ha gått over i en mer progressiv sykdomsutvikling uten perioder med tilfriskning, såkalt sekundær progressiv MS (SPMS). Pasienter med PPMS har et mer kontinuerlig progredierende funksjonstap, uten perioder med tilfriskning, slik man ser ved RRMS. Disse pasientene diagnostiseres ofte senere i livet, og mister raskere funksjonsevnen. Det har blitt klassifisert tre mer uvanlige forløp også, men disse anvendes sjelden i forskning (Denney, Lynch, Parmenter & Horne, 2004; Lublin & Reingold, 1996; Walker & Gonzalez, 2007).

Alle sykdomsforløpene er karakterisert ved en progressiv akkumulering av angrep i sentralnervesystemet, men altså i ulik hastighet (DeSousa, Albert & Kalman, 2002). Forskjeller i klinisk presentasjon mellom de tre vanligste sykdomsforløpene (RRMS, PPMS og SPMS) inkluderer færre lesjoner sett på Magnetic Resonance Imaging (MRI), og lavere

grad av inflammasjon hos pasienter med PPMS sammenlignet med SPMS, og mer sentral atrofi ved SPMS sammenlignet med RRMS (Benedict et al., 2006; Comi et al., 1995; Foong et al., 2000; Revesz, Kidd, Thompson & McDonald, 1994). Det har blitt foreslått at PPMS kan karakteriseres av mer diffus aksonal demyelinisering og atrofi i hvit og grå substans sammenlignet med RRMS og SPMS (Schmierer et al., 2004). Man vet likevel ikke nok om hvilke patologiske funn som kjennetegner ulike sykdomsforløp til at disse brukes som informasjon i diagnostiske vurderinger av sykdomsforløp (Lublin & Reingold, 1996).

Kognitive endringer

Nevropsykologisk teori forbinder atferdsmessige uttrykk med regional hjernefungering (Landrø, Stiles & Sletvold, 2001). Nevropsykologisk teori og praksis kan tjene flere funksjoner, som diagnostiske vurderinger, identifikasjon av behandlings og rehabiliteringsbehov, evaluering av behandlingseffekt og utvikling av hjerneorganisk lidelse over tid, samt forskning på hjerneorganiske tilstander og deres atferdsmessige uttrykk (Lezak, Howieson & Loring, 2004). Kun de siste to tiårene har klinikere blitt bevisst den betydelige prevalensen av kognitiv svikt ved MS. I nevropsykologiske studier viser 40-65 % av MS-pasienter kognitiv svikt med særlig utfall for hukommelse, abstrakt tenkning, oppmerksomhet og informasjonsprosesseringshastighet (Bobholz & Rao, 2003; D'Esposito et al., 1996; Drew, Tippett, Starkey & Isler, 2008; Lazeron et al., 2005; Thornton & Raz, 1997). Tidlig i sykdomsforløpet kan relativt isolerte kognitive funksjoner være berørte, mens det sent i sykdomsforløpet oftere framtrer en mer omfattende kognitiv svikt som tilsvarer subcortikal demens. Likevel forekommer svært alvorlig demens (som krever pleie og overvåkning) nokså sjelden i pasientpopulasjonen, og rammer mindre enn 5-10 %. Grunnet stor variasjon i mengde og distribusjon av SNS-patologi, kan mønsteret av nevropsykologisk svikt også variere betydelig fra person til person (DeSousa et al., 2002).

I MRI-studier og andre hjerneavbildingsstudier har nevropsykologisk svikt blitt forbundet med lesjonsmengde og hjerneatrofi i grå og hvit substans (Benedict et al., 2006; Cercignani, Bozzali, Iannucci, Comi, & Filippi, 2001; Filippi et al., 2000; Lazeron et al., 2000, 2005; Lazeron, DeSonneville, Scheltens, Polman & Barkhof, 2006; Rovaris et al., 1998; Sanfilippo, Benedict, Weinstock-Guttman, & Bakshi, 2006). Longitudinelle studier har vist at økt lesjonsmengde er en kritisk determinant for kognitiv fungering (Feinstein, Ron &

Thompson, 1993). Sammenhengen mellom kognitiv fungering og MRI har ikke blitt konsekvent dokumentert (Rovaris et al., 1998). Dette kan blant annet skyldes at ulike sykdomsforløp er studert, samt at man har testet forskjellige kognitive funksjonsområder, som kanskje ikke i samme grad korrelerer med hjerneorganiske forandringer sett på MRI. Variasjon i hvor utvalgene er hentet fra er også en mulig årsak, hvor noen av pasientene rekrutteres fra klinikk (og kan antas å være dårligere) mens andre for eksempel er hentet via MS-organisasjoner (og kan antas å fungere bedre).

Informasjonsprosesseringshastighet

Informasjonsprosesseringshastighet er en av flere subkomponenter som ligger til grunn for begrepet informasjonsprosesseringskapasitet. I tillegg til informasjonsprosesseringshastighet er evne til å holde fokus og endre fokus viktig for informasjonsprosesseringskapasitet. Begrepet er også relatert til arbeidshukommelse, som betegner evnen til å kombinere bevissthet her og nå med gjenhenting av lagret informasjon (Sletvold, Stiles & Landrø, 1995). Til tross for at arbeidshukommelse og informasjonsprosesseringshastighet er nært relaterte begreper, finnes evidens for at de må sees som separate kognitive funksjonsområder (Luna, Garver, Urban, Lazar & Sweeney, 2004; Posthuma, Neale, Boomsma & de Geus, 2001; Span, Ridderinkhof & van der Molen, 2004), som ikke affiseres på samme måte ved sykdom i sentralnervesystemet (DeLuca, Chelune, Tulskey, Lengenfelder & Chiaravalloti, 2004). Informasjonsprosesseringshastighet vurderes som en høyere ordens kognitiv funksjon, som ikke er lokalisert til ett bestemt hjerneområde, men er essensiell for generell, adaptiv atferd og informasjonsprosesseringshastighet (Lezak et al., 2004; Sjøgren, Thomsen & Olsen, 2000b).

Informasjonsprosesseringshastighet er den kognitive funksjonen som oftest har blitt funnet svekket hos MS-pasienter (Archibald & Fisk, 2000; Demaree, DeLuca, Gaudino & Diamond, 1999; Diamond, Johnson, Kaufman & Graves, 2008; Denney et al., 2004; Denney, Sworowski & Lynch, 2005; De Sonneville et al., 2002; Feinstein et al., 1993; Lazeron et al., 2005; Nocentini et al., 2006; Zakzanis, 2000), og noen har foreslått at denne svikten kan ligge til grunn for svikt i andre kognitive funksjoner (Brassington & Marsh, 1998; DeLuca et al., 2004; D'Esposito et al., 1996; Nocentini et al., 2006). Det har blitt dokumentert at svikten finnes når rene kognitive måleinstrumenter tas i bruk, og det er bred enighet om at

denne tregheten har en kognitiv basis (Archibald & Fisk, 2000; Bergendal, Fredrikson & Almkvist, 2007; Brassington & Marsh, 1998; Kujala, Portin, Revonsuo & Ruutiainen, 1994; Rao, Aubin-Faubert & Lea, 1989). Redusert informasjonsprosesseringshastighet med økende alder er godt dokumentert (Emmerson, Dustman, Shearer, & Turner, 1989; Karp et al., 2006; Span et al., 2004), men ved MS er denne problematikken mer uttalt enn aldersforventet.

En forklaring på den svekkede informasjonsprosesseringshastigheten kan være at de hjerneorganiske endringene som finner sted ved MS forårsaker redusert signalhastighet. Demyelinisering av aksoner vil føre til dårligere konduksjonsevne, slik at de elektriske impulsene i hjernen går langsommere (Lazeron et al., 2006). Informasjonsprosesseringshastighet antas avhengig av kommunikasjon mellom ulike hjerneområder i et integrert nettverk (Lazeron et al., 2000; Sanfilipo et al., 2006). Dårligere forbindelser i dette nettverket vil føre til at informasjonsprosesseringshastigheten går langsommere. Forklaringen støttes av hjerneavbildningsstudier som viser at total hjerneatrofi er sterkere korrelert med redusert informasjonsprosesseringshastighet enn lokaliserte lesjoner synlige på konvensjonell MRI (Lazeron et al., 2000, 2005, 2006; Sanfilipo et al., 2006).

Mange studier har konkludert med at svikt i informasjonsprosesseringshastighet ikke ser ut til å utvikle seg i takt med fysisk funksjonsnivå og øvrige nevrologiske symptomer (Amato, Zipoli & Portaccio, 2006; Arnett et al., 1999a; Camp et al., 2005; Denney et al., 2005; DeSousa et al., 2002; Gaudino, Chiaravalloti, DeLuca & Diamond, 2001). Imidlertid finner også flere forskere en signifikant assosiasjon mellom fysisk funksjonsnivå og redusert informasjonsprosesseringshastighet (Denney et al., 2004; De Sonneville et al., 2002; Drew et al., 2008; Huijbregts et al., 2004; Huijbregts, Kalkers, de Sonneville, Groot & Polman, 2006; Lynch, Parmenter & Denney, 2005; Nocentini et al., 2006).

Informasjonsprosesseringshastighet ser ikke ut til å henge sterkt sammen med sykdomsvarighet (Camp et al., 2005; Lynch et al., 2005; Patti, Failla, Ciancio, L'Episcopo & Reggio, 1998), selv om noen få longitudinelle studier rapporterer progressiv svikt over tid (Bergendal et al., 2007; Haase et al., 2004).

Informasjonsprosesseringshastighet ved ulike sykdomsforløp

Selv om redusert informasjonsprosesseringshastighet er et godt dokumentert, og forventet funn ved MS, er det mindre studert i hvor stor grad denne svikten er assosiert med ulike

sykdomsforløp, og de ulike hjerneorganiske endringene som forløpene medfører. Det er variasjon i hvilke sykdomsforløp som undersøkes, og ulike subgrupper studeres ikke alltid atskilt. En mye brukt strategi er å slå sammen de to progressive subgruppene av MS (PPMS og SPMS), og man har da ofte funnet at progressive sykdomsforløp er karakterisert ved mer alvorlig svikt i informasjonsprosesseringshastighet enn relapsing-remitting (RRMS) sykdomsforløp (Amato et al., 2006; Drew et al., 2008; Grossman et al., 1994; Heaton, Nelson, Thompson, Burks & Franklin, 1985; Zakzanis, 2000). Nylig har det blitt hevdet at denne sammenslåingen av progressive sykdomsforløp kan skjule viktige gruppeforskjeller, og bidra til motstridende funn (Denney et al., 2004, 2005; Lublin & Reingold, 1996).

Av de studiene som har studert de progressive sykdomsforløpene separat, har informasjonsprosesseringshastighet blitt funnet å være mest svekket ved SPMS (Bergendal et al., 2007; Denney et al., 2005), og like nedsatt i de to progressive forløpene (De Sonneville et al., 2002; Foong et al., 2000; Gaudino et al., 2001; Huijbregts et al., 2004; Wachowius, Talley, Silver, Heinze & Sailer, 2005). Svikt har blitt funnet også hos pasienter med RRMS (De Sonneville et al., 2002; Gaudino et al., 2001; Nocentini et al., 2006; Potagas et al., 2008). I en stor review av krysseksjonelle og longitudinelle studier vedrørende MS-relatert kognitiv svikt, konkluderer forfatterne med at kognitiv dysfunksjon kan sees i alle sykdomsstadier og sykdomsforløp, men er generelt sett mindre vanlig hos pasienter med RRMS sammenlignet med pasienter med SPMS. Pasienter med PPMS rapporteres også oftest å være mindre berørt kognitivt (Amato et al., 2006). En slik oppsummering har evaluert studier av kognitiv svikt generelt, og det kan være vanskelig å trekke slutninger om spesifikke kognitive funksjonsområder som informasjonsprosesseringshastighet.

Det har vært vanskelig å vurdere betydningen av forskningen på assosiasjonen mellom sykdomsforløp og informasjonsprosesseringshastighet på grunn av de store forskjellene i sykdomsvarighet som eksisterer mellom pasienter med SPMS og RRMS. Hvorvidt forskjellene i informasjonsprosesseringshastighet kan tilskrives at det er snakk om to ulike sykdomsvarianter med ulikt forløp og SNS-patologi har vært vanskelig å bestemme fordi pasienter med SPMS oftest har lengre sykdomsvarighet. Forskjellene kan dermed også tolkes som en ren effekt av hvor lenge pasientene har hatt MS (Denney et al., 2004, 2005, Lublin & Reingold, 1996). I tillegg kontrollerer noen studier for funksjonsnivå når de studerer kognitiv fungering ved ulike sykdomsforløp (Huijbregts et al., 2006; Potagas et al., 2008). Denne strategien kan kritiseres fordi forskjeller i funksjonsnivå er en del av

sykdomsbildet ved ulike forløp, og ligger i definisjonen av subtypene (Lublin & Reingold, 1996). Kontroll for fysisk funksjonsnivå kan derfor tenkes å maskere viktige gruppeforskjeller.

Det er altså fortsatt uavklart hvorvidt og på hvilken måte de tre vanligste sykdomsforløpene skiller seg fra hverandre med hensyn til kognitiv svekkelse, spesielt med tanke på spesifikke kognitive funksjonsområder som informasjonsprosesseringshastighet.

Depresjon og informasjonsprosesseringshastighet

Til tross for at MS har en fysisk basis, er psykiske endringer vanlig. Psykologiske endringer ved MS kan være eufori, depresjon, bipolar lidelse, selvmordstanker, sorgreaksjoner, antisosial atferd, psykose og emosjonell labilitet (DeSousa et al., 2002; Rao, Huber & Bornstein, 1992). Depresjon ved MS er særlig utbredt, og livstidsprevalensen er estimert til å være rundt 50 prosent etter debut av MS (Galeazzi et al., 2005; Nicholl, Lincoln, Francis & Stefan, 2001; Sadovnik et al., 1996; Walker & Gonzales, 2007). Det viktigste trekket ved depresjon beskrives i DSM-IV som negativt humør eller tap av interesse og glede (American Psychiatric Association: DSM-IV, 2000). I tillegg er andre symptomer som søvnforstyrrelser og tretthet inkorporert i depresjonsbegrepet. Personer med depresjon har ofte sosiale og interpersonlige vansker, seksuelle problemer og søvn- elektroencefalogram (EEG) abnormaliteter (Shenal, Harrison & Demaree, 2003).

Depresjonsraten er høyere ved MS enn ved andre nevrologiske lidelser som medfører tilsvarende nedsatt funksjon (Dalton & Hainrichs, 2005). Årsaken til depresjon kan være relatert til mange mekanismer. Stresset ved å leve med en kronisk, uforutsigbar lidelse, og sekundære kognitive, sosiale og arbeidsrelaterte problemer kan være utløsende faktorer til redusert livskvalitet og depressiv symptomatologi (Aronson, 1997; Beal, Stuifbergen & Brown, 2007). Forstyrrelser av hjernens anatomi på grunn av skader, endring i produksjon av neurotransmittere og endring av nevroendokrine og nevroimmune baner kan også spille inn (DeSousa et al., 2002; Rao et al., 1992). Disse mekanismene trenger ikke å være gjensidig ekskluderende.

Depressiv symptomatologi har blitt forbundet med sykdomsforløp, men litteraturen gir motstridende funn. En studie fant en relativt lavere livstidsprevalens av alvorlig depresjon hos pasienter med PPMS sammenlignet med de som hadde RRMS (Zabad, Patten & Metz,

2005). En longitudinell studie fant imidlertid at depressiv problematikk var forbundet med progressive sykdomstyper (Beal et al., 2007).

Et viktig spørsmål er om redusert informasjonsprosesseringshastighet ved MS forårsakes av hjerneorganiske forandringer alene, eller om denne kognitive tregheten kan forårsakes eller forsterkes av andre symptomer ved MS, som depresjon. Depresjon har blitt funnet å være assosiert med redusert informasjonsprosesseringshastighet i depresjonslitteraturen (Bierman, Comijs, Jonker & Beekman, 2005; Brown, Glass & Park, 2002; Butters et al., 2004; Elliott, 1998; Lezak et al., 2004; Malhi et al., 2007; Sheline et al., 2006; Tsourtos, Thompson & Stough, 2002; Watari et al., 2006). Det har vært sterkt fokus på betydningen av depressiv problematikk for kognitiv fungering også hos MS-pasienter, siden både depresjon og kognitiv svikt er så utbredt i denne populasjonen. Det har ikke blitt funnet noe konsistent forhold mellom depresjon og informasjonsprosesseringshastighet ved MS, slik som blant deprimerte pasienter for øvrig (Feinstein, 2006). Flere har funnet støtte for at depressiv symptomatologi ikke kan forklare svikt i informasjonsprosesseringshastighet ved MS (Archibald & Fisk, 2000, Denney et al., 2004, 2005; Gottberg, Einarsson, Fredrikson, von Koch & Holmqvist, 2007). Landrø, Celius og Sletvold (2004) fant derimot at depresjon kunne forklare forskjellen mellom MS-pasienter og kontrollpersoner med hensyn til informasjonsprosesseringshastighet. Også andre studier har bekreftet at depressiv symptomatologi er assosiert med informasjonsprosesseringshastighet ved MS (Demaree, Gaudino & DeLuca, 2003; Diamond et al., 2008; Nocentini et al., 2006).

Noe av årsaken til motstridende funn kan være metodiske forskjeller som valg av nevropsykologiske tester og kliniske mål, samt seleksjon av utvalg. I tillegg har noen hevdet at depresjon først påvirker kognitiv fungering når symptomene overstiger et visst nivå, og har derfor delt forsøkspersonene inn i grupper med mye eller lite depresjon (Arnett et al., 1999a, 1999b; Demaree et al., 2003), mens andre har studert depresjon som en lineær variabel som man kan ha alle grader av (Landrø et al., 2004). Det er fortsatt uavklart hvilke kognitive funksjonsområder som i størst grad berøres av depresjon ved MS, og i hvilken grad informasjonsprosesseringshastighet mer spesifikt påvirkes av depressiv symptomatologi.

Smerte og informasjonsprosesseringshastighet

Smerte defineres av The International Association for the study of pain (IASP) som ”en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse assosiert med faktisk eller potensiell vevsskade, eller beskrevet som slik skade” (Eccleston & Crombez, 1999). Smerte sees vanligvis som en multidimensjonell, subjektiv opplevelse mediert av emosjoner, holdninger og andre persepsjoner. Smerte kan karakteriseres som akutt eller kronisk. Akutt smerte er smerte som opptrer kort tid etter skade, er av kortere varighet og oftere mer spesifikt lokalisert. Kronisk smerte er smerte som varer i lang tid etter skade (typisk 6 mnd), og er oftere karakterisert av mer tvetydig mediering av somatisk effekt, endring i atferd (passivitet, medisinbruk) og emosjoner som begrenser normal, daglig fungering (Hart, Martelli & Zasler, 2000). Den mest brukte operasjonaliseringen av smerte i forskning er smerteintensitet, som refererer til styrken på den sensoriske, subjektive opplevelsen. Også andre dimensjoner har blitt brukt for å beskrive subjektiv smerteopplevelse, som smerteaffekt (hvor ubehagelig smerten er), smertekvalitet (hvordan smerten beskrives, som stikkende, brennende, verkende etc.), smertelette (endring i smerteopplevelsen), og smerteinterferens (hvor mye smerten interfererer med normalfungering) (Hart et al., 2000; Jensen & Karoly, 1993; Ware & Gandek, 1998).

MS ble lenge kalt en smertefri lidelse, og smerte er et understudert aspekt ved lidelsen fordi det ikke ble antatt å være et utbredt problem (Osborne et al., 2006). Det er nå imidlertid i økende grad kjent at MS-pasienter kan oppleve en betydelig grad av smerte. Nyere forskning indikerer at mellom 40-80% av MS-pasienter opplever smerte (Ehde et al., 2003a, 2003b; Ehde, Osborne, Hanley, Jensen & Kraft, 2006; Hemmett, Holmes, Barnes & Russell, 2004; Higginson, Hart, Silber, Burman & Edmonds, 2006; Khan & Pallant, 2007; O'Connor, Schwid, Herrmann, Markman & Dworkin, in press; Österberg, Boivie & Thuomas, 2005). Tidligere har smerteprevalens ved MS blitt estimert helt fra 28 % (Clifford & Trotter, 1984) til 90 % (Heckman-Stone & Stone, 2001). I en stor prevalensstudie med MS-pasienter hentet fra et pasientregister rapporterte 49 % av pasientene at de hadde milde til alvorlige smerter, og 49 % av disse igjen rapporterte alvorlige smerter (Hadjimichael, Kerns, Rizzo, Cutter & Vollmer, 2007). Variasjon i metodologisk tilnærming kan forklare variasjonen i prevalensestimater. Ikke alle studier har operasjonalisert smerte likt eller brukt standardiserte smertemål, og utvalgene er hentet fra ulike settinger, eksempelvis fra klinikk eller MS-registre (O'Connor et al, in press).

Smerte hos MS-pasienter kan oppstå fra mange etiologier, inkludert akutt smerte på grunn av betennelse (inflammasjon), smerte relatert til skade i nervesystemet, smerte sekundært til spastisitet og muskelkramper, samt øvrige muskel- og skjelettsmerter (Moalem & Tracey, 2006; O'Connor et al., in press). Fysisk funksjonstap og passivitet kan igjen forårsake eller forsterke smerter. For mange MS-pasienter er smertesymptomene kroniske (Ehde et al., 2003a, 2003b; Hadjimichael et al, 2007; Kalia & O'Connor, 2005; O'Connor et al., in press; Österberg et al., 2005).

Pasienter med RRMS ser ut til å ha redusert risiko for å utvikle smerte sammenlignet med pasienter med progressive sykdomsforløp i noen studier (Hadjimichael et al., 2007; Solaro et al., 2004). Sammenhengen er ikke konsekvent dokumentert, og det er ikke avklart hvilke risikofaktorer som forbindes med smerte ved MS (O'Connor et al., in press, Ehde et al., 2006).

Smerte har blitt assosiert med redusert informasjonsprosesseringshastighet i smerteforskning. Dette er som regel forskning basert på pasientgrupper med smertesyndromer uten nevrologisk opprinnelse eller cerebral involvering, eller med whiplash-skader (Brown et al., 2002; Eccleston & Crombez, 1999; Eccleston, Crombez, Aldrich & Stannard, 1997; Glass, Park, Minear & Crofford, 2005; Grigsby, Rosenberg & Busenbark, 1995; Hart et al., 2000; Kessels, Aleman, Verhagen & van Luijtelaar, 2000). Svikt i informasjonsprosesseringshastighet rapporteres i kroniske smertepopulasjoner (Eccleston, 1995; Grace, Nielson, Hopkins & Berg, 1999; Grigsby et al., 1995; Lorenz, Beck & Bromm, 1997; Sjøgren, Olsen, Thomsen & Dalberg, 2000a; Sletvold et al., 1995), og har blitt assosiert med mål på smerteintensitet (Eccleston, 1995; Kuhajda, Thorn, Klinger & Rubin, 2002; Lorenz et al., 1997; Sjøgren, Christrup, Petersen & Højsted, 2005), men ikke alle finner en slik sammenheng (Karp et al., 2006; Lake, Branca, Lutz & Saper, 1999; Park, Glass, Minear & Crofford, 2001). Det har blitt argumentert for at smerte må over et bestemt nivå for å påvirke kognitiv fungering negativt (Eccleston, 1995; Kuhajda et al., 2002). Milde smerter vil ikke nødvendigvis vil føre til redusert informasjonsprosesseringshastighet, men kan derimot kanskje bedre kognitiv fungering ved å aktivere nervesystemet (Sjøgren et al., 2000b).

Selv om det er ukjent gjennom hvilke mekanismer smerte påvirker kognitiv fungering, er det foreslått at smerte utøver en forstyrrende fysiologisk effekt på cerebral fungering og fører til

nevrokjemiske endringer (Hart et al., 2000). Hjerneavbildningsstudier og dyrestudier har vist at funksjonelle og strukturelle endringer er assosiert med kroniske smerter, og kan tolkes som støtte for en slik forklaring (May, 2007; Schweinhardt, Lee & Tracey, 2006; Zhao et al., 2006).

De positive funnene hos pasienter med kroniske smerter impliserer ikke nødvendigvis at det samme forholdet eksisterer mellom smerte og nevropsykologisk fungering hos pasienter med sykdom og skader i sentralnervesystemet. Det kan hende assosiasjonen mellom smerte og redusert informasjonsprosesseringshastighet skjules av effektene av strukturell hjerneskade. Det er også mulig at det er en interaksjon mellom hjerneskade og kronisk smerte som skaper de kognitive utfallene man ser ved SNS-lidelse (Hart et al., 2000). En sammenheng mellom kroniske smerter og redusert informasjonsprosesseringshastighet er dokumentert også hos pasienter med hjerneskade (TBI) (Martelli, Grayson & Zasler, 1999), og kan komplisere fortolkning av den nevropsykologiske utredningen (Nicholson, Martelli & Zasler, 2001).

Det har blitt argumentert for betydningen av å undersøke andre aspekter ved smerteopplevelsen enn tilstedeværelsen og intensiteten av smerte ved kartlegging av kognitiv svikt (Eccleston & Crombez, 1999; Osborne, Jensen, Ehde, Hanley & Kraft, 2007; Reading, 1980). Det har blitt foreslått at mål på smerteinterferens henger nærmere sammen med konsekvenser og utfall av smerte, inkludert kognitiv fungering, enn smerteintensitet gjør (Ehde et al., 2003a; Osborne et al., 2006; Wade & Hart, 2002). Denne dimensjonen medieres i større grad av antagelser, grad av aksept, følelser, og mestring, og måler hva smerten gjør med det enkelte individ (Viane, Crombez, Eccleston, Devulder & De Corte, 2004). Inklusjonen av denne dimensjonen gjør at man får en bredere vurdering, ikke bare av smerteintensitet, men av hvilke konsekvenser smerten faktisk har (Ehde et al., 2006; Hart et al., 2000). Også kartlegging av negativ affekt og depresjon antas å kunne supplere smertekartleggingen, fordi disse symptomene kan tenkes å modifisere smerteinterferens (Eccleston et al., 1997; Gonzales, Martelli & Baker, 2000; Hart et al., 2000; Iezzi, Archibald, Barnett, Klinck & Duckworth, 1999; Jensen & Karoly, 1993). Til tross for argumentasjonen for en bredere kartlegging av smerte, har likevel få studier utforsket forbindelsen mellom smerteinterferens og negativ affekt med nevropsykologisk fungering i smerteforskningen (Hart et al., 2000), med noen unntak (Eccleston et al., 1997; Iezzi et al., 1999; Landrø, Stiles & Sletvold, 1997; Sletvold et al., 1995).

Selv om en assosiasjon mellom redusert informasjonsprosesseringshastighet og smerteintensitet er dokumentert i kroniske smertepopulasjoner, er det altså usikkert hvor stor overføringsverdi disse funnene har til pasientpopulasjoner med samtidig SNS-lidelse og smerteproblematikk, som ved MS. Så langt har kun en studie undersøkt om smerte kan bidra til svikt i informasjonsprosesseringshastighet ved MS. Lazeron et al. (2005) studerte sammenhengen mellom hjerneatrofi og informasjonsprosesseringshastighet, og kontrollerte for smerteintensitet som en mulig forstyrrende variabel. De fant at smerteintensitet ikke kunne forklare variasjon i informasjonsprosesseringshastighet. Likevel må mer forskning til for å kunne avklare hvorvidt smerte er assosiert med informasjonsprosesseringshastighet og annen kognitiv svikt ved MS, slik man har funnet i andre utvalg med smertepasienter.

Begrensninger ved tidligere forskning

Det foreligger lite data på hvordan kognitiv svikt utvikler seg over tid ved MS. For det første er det svært få longitudinelle studier som har tatt for seg denne problematikken, og nesten ingen har oppfølgingstid på mer enn 20 år til tross for at en god del av pasientene vil oppleve progresjon av sykdommen etter så lang tid. I sykdommens tidlige faser vil sykdomsforløpene være sammenblandet. Det gjør det vanskelig å studere forskjeller i kognitiv funksjon. En del av de som tidlig har relapsing-remitting sykdomsforløp vil senere gå over til å bli klassifisert som sekundært progressive, og det kan være at disse pasientene er kvalitativt annerledes. Videre har det vært vanskelig å vurdere betydningen av forskningen på feltet på grunn av de store forskjellene i sykdomsvarighet som eksisterer mellom pasienter med SPMS og RRMS. Denne forskningen kompliseres også av nyere medikamentell behandling som i seg selv kan påvirke kognitiv fungering (Bobholz & Rao, 2003). Det er uklart hvordan svikt i informasjonsprosesseringshastighet arter seg over tid i det naturlige forløpet av MS, og hvordan den kognitive fungeringen framstår ved langtkommen MS.

I tillegg til hjernepatologiske prosesser knyttet til sykdomsforløp kan også informasjonsprosesseringshastighet være forbundet med andre symptomer (smerte og depresjon) som er vanlige ved MS. Betydningen av disse symptomene er ikke tilstrekkelig utforsket med hensyn til spesifikke kognitive funksjoner, som informasjonsprosesseringshastighet. Spesielt smerte er lite studert. Smerte og depresjon kan også være assosiert med ulike sykdomsforløp i større eller mindre grad, uten at det har blitt undersøkt om dette har betydning for kognitiv fungering. Det er heller ikke klart hvordan

disse symptomene fremstår etter langvarig sykdom, og om disse symptomene blir sterkere eller svakere assosiert med kognitiv funksjon ettersom sykdommen progredierer. Dette kan være problematisk å studere i en gruppe med MS i tidlig fase, hvor variasjonen i kognitiv funksjon er liten. Raskt oppsummert er det slik at selv om svikt i informasjonsprosesseringshastighet er godt dokumentert ved MS, er det ikke avklart hvilke relevante variabler som henger sammen med og forklarer denne svikten.

Studiens formål

Denne studien fokuserer på informasjonsprosesseringshastighet i en populasjon med langtkommen MS. Det innebærer et klarere skille mellom pasienter med relapsing-remittering sykdomstype og de som har progrediert til sekundær progressiv sykdom. Dette gir anledning til å studere hvordan kognitiv fungering fremstår i de virkelig rene sykdomsforløpene.

En uttømmende utforskning av alle relevante demografiske, sykdomsrelaterte og psykiske faktorer som kan påvirke informasjonsprosesseringshastighet er utenfor denne studiens rekkevidde. Denne studien fokuserer på informasjonsprosesseringshastighet ved ulike MS-sykdomsforløp og betydningen av smerte og depresjon.

Hypoteser

Ut fra litteraturen om nevropsykologisk fungering ved MS, forventes det svekket funksjon med hensyn til tester på informasjonsprosesseringshastighet i sammenligning med normer og generelle kognitive evner (som målt med IQ-tester) i utvalget.

Det forventes at SPMS-gruppen viser mer svekket informasjonsprosesseringshastighet enn RRMS-gruppen. Vi har ingen forventninger om PPMS-gruppen siden tidligere studier har vist divergerende resultater for informasjonsprosesseringshastighet hos denne gruppen.

Det forventes økt symptomrapportering av smerte og depresjon i MS-utvalget sammenlignet med normalbefolkningen.

Det undersøkes om depresjon og smerte påvirker forholdet mellom sykdomsforløp og informasjonsprosesseringshastighet.

Metode

Forsøkspersoner

Åttiseks forsøkspersoner (58 kvinner, 28 menn) diagnostisert i Oslo med klinisk definitiv MS og sykdomsdebut før 1980 ble rekruttert fra pasientregisteret ved nevrologisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus. Registeret omfattet 496 pasienter. Inklusjonsperioden var fra 1.mai-31.desember 2006. Pasientene hadde definitiv MS etter Poserkriteriene og MR-bilder ble ikke brukt som paraklinisk evidens (Poser, 1984; Poser et al., 1983). Pasienter med 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. Pasientene ble delt inn i tre grupper avhengig av sykdomsforløp, relapsing-remitting MS (RRMS), primær progressiv MS (PPMS) og sekundær progressiv MS (SPMS) (Lublin & Reingold, 1996).

Aldersspennet blant MS-pasientene var 46-82 år. Sykdomsvarighet varierte fra 27 til 62 år, og EDSS skårer varierte fra 1,0-9,0. Gjennomsnittsskåren var 5,1, som innebærer å være ambulant uten ganghjelpemiddel eller hvile i 200 meter, men funksjonsnedsettelsen er alvorlig nok til å svekke fullstendige daglige aktiviteter (som å jobbe en hel dag uten spesiell tilpasning).

Utdanningsnivå ble kategorisert med 1 = folkeskole, eller praktisk utdanning under arbeid, 2 = videregående skole inkludert yrkesskole, 3 = høyskoleutdanning, og 4 = universitetsutdanning. Rangeringen gikk fra 1-4.

457 pasienter kunne inkluderes i studien, og av disse var 140 pasienter fortsatt i live. Disse pasientene ble tilbudt en nevrologisk oppfølgingsundersøkelse og nevropsykologisk testing. 99 pasienter takket ja til nevrologisk undersøkelse, 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 (Appendiks 1: Flytdiagram).

Psykometriske bakgrunnsvariabler

For å undersøke hvorvidt forsøkspersonene var sammenlignbare med hensyn til generell kognitiv funksjon, benyttet vi oss av to deltester fra Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III), Bildeutfylling og Likheter (Wechsler, 2003). Disse WAIS-deltestene er høyt korrelert med generell IQ. Disse funksjonene er mindre affisert ved lidelser i sentralnervesystemet, som MS, enn andre nevropsykologiske funksjoner (Lezak et al., 2004). Bokstav-Tall Sekvensiering ble også inkludert som et bakgrunns mål på arbeidsminnekapasitet som ikke er influert av tempo. Normative data som tar høyde for alder foreligger for testene (Wechsler, 2003), og normerte skårer ble utregnet.

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 blir så bedt om å forklare på hvilken måte ordparene er like. Denne deltesten er sterkt korrelert med generell verbal IQ (Wechsler, 2003).

Bildeutfylling

Bildeutfylling måler perseptuell organisering. Ulike bildekort, hvor alle bildene har en viktig mangel, blir vist frem til forsøkspersonene, som skal peke ut hva som mangler innen 20 sekunder. Deltesten er høyt korrelert med utførelses IQ (Wechsler, 2003).

Bokstav-Tall Sekvensiering

Deltesten Bokstav-Tall Sekvensiering er et mål på arbeidshukommelse, hvor forsøkspersonene får lest opp en kombinasjon av bokstaver og tall, og blir bedt om å gjengi tallene etter stigende tallverdi etterfulgt av bokstavene i alfabetisk rekkefølge.

Vanskelighetsgraden stiger etter hvert som de klarer minst et av tre forsøk på hvert av nivåene. Faktoranalyser med utgangspunkt i WAIS-III faktorstruktur viser at Bokstav-Tall Sekvensiering lader på arbeidsminnefaktoren, ikke på informasjonsprosesseringshastighet sammen med andre tempokrevende tester (Wechsler, 2003).

Mål på informasjonsprosesseringshastighet

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

SDMT ble administrert som et mål på informasjonsprosesseringshastighet. Testen ble utviklet av Aron Smith, publisert første gang i 1973, og revidert i 1982. Forsøkspersonene vises en symbolnøkkel på trykk, der tallene 1-9 er parett med hvert sitt symbol. Under symbolnøkkelen er symbolene presentert etter hverandre i tilfeldig rekkefølge, og forsøkspersonene bes om å pare riktig tall med symbolene. Det finnes både en muntlig og en skriftlig versjon (Spreeen & Strauss, 1998). Vi brukte den muntlige versjonen av testen for å hindre at motoriske skriveproblemer skulle interferere med MS-pasientenes evne til å gjøre oppgaven. Skåren er antall korrekte tall forsøkspersonene klarer å skåre i løpet av 90 sekunder, mens antall feil kan regnes ut som et mål på unøyaktighet (Landrø et al., 2004).

Testen krever evne til å raskt prosessere og skanne visuell informasjon. Faktoranalyse viser at testen tapper samme evne som Reaksjonstid tester (Ponsford & Kinsella, 1992). SDMT er høyt korrelert med Koding fra WAIS på .80 nivå (Lezak et al., 2004, Spreeen & Strauss, 1998). Faktoranalyse viser at Koding lader høyest på faktoren informasjonsprosesseringshastighet i WAIS-III faktoranalyse (Wechsler, 2003). Den høye korrelasjonen med den så og si identiske testen Koding peker mot at SDMT også i hovedsak belaster informasjonsprosesseringshastighet (Sheridan et al., 2006). SDMT har også blitt vist å være korrelert med Evoked potentials (P3) komponenten, som er et rent fysiologisk mål på reaksjonstid, uavhengig av respondering (Emmerson et al., 1989). Utdanning ser ikke ut til å ha sterk påvirkning på prestasjon på testen. Det foreligger normer korrigert for alder og utdanning, som ble brukt for å estimere prestasjon på testen i MS-utvalget totalt (Sheridan et al., 2006).

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

PASAT måler både informasjonsprosesseringskapasitet og hastighet, samt oppmerksomhet (Spreeen & Strauss, 1998). I den aktuelle versjonen av PASAT lytter forsøkspersonene til et lydbånd der seksti tall fra 1 til 9 leses høyt med 3 sekunders inter-stimulus intervall (Gronwall, 1977, til norsk: Landrø, 2000). Forsøkspersonenes oppgave er å legge sammen hvert tall med tallet som kommer direkte forut for det som presenteres, og avgi svaret muntlig. Totalskåren på testen utgjøres av korrekte avgitte svar. Oppgaven ble presentert for

forsøkspersonene ved å skrive tall på et ark samtidig som adderingsregelen ble forklart. Deretter fulgte en øvingsrunde i rolig tempo for at forsøkspersonene skulle bli kjent med testen og med å utføre de enkle kalkulasjonene. Den faktiske testingen ble først startet når forsøkspersonene forstod det grunnleggende prinsippet. Vi valgte å bruke lydbånd for at testsituasjonen skulle være standardisert.

Testen krever evne til å forstå auditivt presentert informasjon, utføre en utregning, avgi et muntlig svar, hindre innkoding av eget svar mens man lytter til neste stimulus, og prestere i en ytre bestemt hastighet (Spreeen & Strauss, 1998). Validitetsstudier viser at PASAT lader nok så høyt på faktoren oppmerksomhet/ konsentrasjon fra WAIS-R (Crawford Obonsawin & Allan, 1998). Denne faktoren tilsvarende arbeidsminnefaktoren som er laget med utgangspunkt i faktorstrukturen til WAIS-III (DeLuca et al., 2004; Wechsler, 2003). PASAT lader på samme faktor som andre oppmerksomhets/ arbeidsminnetester som ikke er tempo-krevende, som Tallhukommelse og Bokstav-Tall Sekvensiering. For PASAT ble MS-utvalget, i mangel på normer for denne aldersgruppen, sammenlignet med norske normer uten alders- og utdanningskorreksjon (Egeland et al., 2005).

D-KEFS Color-Word Inteference Test (Stroop-test)

Color-Word Inteference Test er basert på Stroop-proseduren, og er et mål på informasjonsprosesseringshastighet og eksekutiv fungering. Testen er firedele, hvor første del omfatter navngiving av farger. I del to skal forsøkspersonene lese farge-ord. I tredje del er den trykte fargen forskjellig fra farge-ordene, og forsøkspersonene skal benevne fargene (ikke lese ordet). I fjerde del er også farge-ord og farger i uoverensstemmelse.

Forsøkspersonene skal benevne farger (ikke lese ordene), bortsett fra når ordene står i en ramme, da skal ordene leses. Skårene utregnes på bakgrunn av hvor hurtig forsøkspersonene gjennomfører hver betingelse. Antall feil og korrigerede feil kan også regnes ut (Delis, Kaplan & Kramer, 2001).

Testen viser høy indre konsistens (.62-.68) og tilfredsstillende validitet og reliabilitet (Shunk, Davis & Dean, 2006). De to første betingelsene i testen er validert som mål på informasjonsprosesseringshastighet og grunnleggende lese- og navngivningsferdigheter. De to siste betingelsene er validert som mål på oppmerksomhet og eksekutive funksjoner, som evne til responsinhibisjon og mental fleksibilitet i tillegg til informasjonsprosesseringshastighet (Delis et al., 2001; Spreeen & Strauss, 1998). Det

foreligger aldersjusterte normer, som ble brukt for å estimere prestasjon på testen i MS-utvalget totalt (Delis et al., 2001).

Kliniske mål

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Under klinisk konsultasjon, ble Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983) administrert av nevrolog. EDSS kvantifiserer funksjonsnedsettelse (disability) i åtte funksjonelle systemer (pyramidale, cerebellære, hjernestamme, sensoriske, tarm og blære, visuelle, cerebrale og andre systemer), og det lages en sumskåre.

EDSS kan skåres fra 0-10 med 0,5 intervall mellom hver skåre. EDSS-skårer fra 1-5,5 viser til MS-pasienter som er helt ambulante/mobile, mens skårer på 6 eller høyere betyr svekkelse i mobilitet. Skåren 10 står for død grunnet MS. EDSS er den mest kjente og benyttede skalaen for å måle funksjonsnedsettelse ved MS, har en bimodal distribusjon i kryss-seksjonelle studier, og en substansiell inter-rater og intra-rater reliabilitet ved de lave skårene. Høy korrelasjon med andre mål på funksjonsnedsettelse tyder på god ytre (face) validitet (Kurtzke, 2000; Sharrack, Hughes, Soudain & Dunn; 1999).

Beck Depression Inventory (BDI)

BDI er et screening-instrument for subjektiv opplevelse av symptomer på depresjon i medisinske populasjoner. Originalen ble utviklet i 1961 av Aaron T. Beck for å måle atferdsmanifestasjoner på depresjon, på bakgrunn av data fra pasienter med psykiske lidelser (Beck, Steer & Garbin; 1988; Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaug; 1961). BDI består av 21 ledd som beskriver vanlige symptomer ved depresjon. Forsøkspersonene vurderer intensiteten i disse plagene langs en skala fra 0-3 (0=mild til 3= alvorlig) (Spren & Strauss, 1998).

Dette er en selvutfyllingstest, og tidsintervallet er den siste uken, inkludert dagen testen utfylles. Summen av skårene blir benyttet for å vurdere depresjonssymptomatologiens alvorlighetsgrad. Instrumentet har tilstrekkelig validitet, har blitt vist å ha indre konsistens, og skiller godt mellom deprimerte og ikke deprimerte (Richter, Werner, Heerlein, Kraus &

Sauer; 1998). BDI er et sensitivt mål på depresjon sammenlignet med andre depresjonsmål i populasjoner med MS-pasienter (Nicholl et al., 2001).

Samleskåren brukt i denne studien ble utregnet uten fire ledd, som måler symptomer som overlapper med MS-symptomatologi. Inklusjon av leddene kan dermed gi falske positive depresjonsskårer. Ledd 15, 17, 20 og 21 tas ut, i samsvar med tidligere forskning (Landrø et al., 2004). Totalskåren ble brukt uten modifikasjon ved sammenligning med normdata fra et eldre utvalg over 55 år (Nyenhuis, Yamamoto, Luchetta, Terrien & Parmentier, 1999), og data fra friske kontrollpersoner (Landrø et al., 2001; 2004), for å få et estimat av nivået av depresjon i MS-utvalget.

Visual Analogue Scale (VAS)

Visual Analogue Scale ble administrert som et mål på smerteintensitet. Smerteintensitet betegner hvor vondt forsøkspersonene har, og er altså et mengdemål for smerte. Forsøkspersonene bes om å indikere smerteintensitet vanligvis og smerteintensitet ved testing på en 100 mm horisontal linje med beskrivelsen 0= ingen smerte, og 100= ekstrem utholdelig smerte. Forsøkspersonene markerer det stedet på linjen som beskriver selvopplevd smerteintensitet best. Skårene regnes ut som avstanden fra 0 til forsøkspersonenes markør. VAS er sterkt korrelert med andre mål på smerteintensitet og med smerteatferd (Cork et al., 2004; Katz & Mezlak, 1999). VAS er et hyppig brukt mål på smerteintensitet i smerteforskningen, og har vist seg å ha høy sensitivitet fordi det er ikke-kategorisk, og i prinsippet har 100 svaralternativer fordi forsøkspersonene kan markere hvor som helst fra 0-100. Derfor er målet også sensitivt til små endringer over tid (Breivik, Bjørnsson & Skovlund, 2000). Videre er målet psykometrisk atskilt fra andre subjektive smertekomponenter (som smerteubehag, smertelette og smertekvalitet) (Jensen & Karoly, 1993). Gjennomsnittlig VAS (nå og vanlig) ble sammenlignet med data fra friske kontrollpersoner (Sjøgren et al., 2005), og data fra et eldre utvalg (Tong, Haig, Geisser, Yamakawa & Miner, 2007), for å få en indikasjon på smerteintensitet i utvalget.

Short Form 36 (SF-36) BP indeks

Short Form 36 er et spørreskjema som måler helserelatert livskvalitet. Skjemaet ble utviklet på bakgrunn av en studie (Medical Outcomes Study), som valgte ut de konseptene som oftest måles i spørreskjema om helsetilstand (Stewart, Hays & Ware, 1988). Spørreskjemaet består

av 36 spørsmål som utgjør subskalaer for 8 viktige helseområder. For hver subskala kan en gjennomsnittsskåre mellom 0 og 100 regnes ut. (0= dårligst mulig helsetilstand, 100= best mulig helsetilstand) i henhold til SF-36 skåringsalgoritmer. Den norske versjonen er validert, anerkjent, og innehar de samme psykometriske egenskapene som er funnet for andre språk (Loge & Kaasa, 1998).

Vi brukte Bodily Pain-indeksen fra SF-36 (BP-indeksen), som er et mål på selvopplevd smerte i løpet av de siste fire ukene, og selvopplevd smerteinterferens med arbeid i og utenfor hjemmet (Ware & Gandek, 1998). Forsøkspersonene angir selvopplevd smerte og smerteinterferens på en verbal rangerings skala (VRS) (Ware & Gandek, 1998; Ware, 2000). BP-indeksen har vist god reliabilitet ved test-retest og indre konsistens (Ware & Gandek, 1998; Ware, 2000). Indeksen har blitt validert og benyttet som et sensitivt mål på kronisk smerte (Eriksen, Ekholm, Sjøgren & Rasmussen, 2004; Jensen, Sjøgren, Ekholm, Rasmussen & Eriksen, 2004). I denne studien ble de to delspørsmålene analysert hver for seg i tillegg til sammen som BP-sumskåre for å se på smerteintensitet og smerteinterferens separat. Gjennomsnittsskåren på BP-indeksen ble sammenlignet med normdata fra den amerikanske befolkningen (Ware & Gandek, 1998), og kjønns- og aldersjusterte normer fra den norske befolkningen i alderen 60-69 år (Loge & Kaasa, 1998), for å få et estimat av smerteplager i utvalget.

Prosedyre

Studien ble godkjent av Regional Komité For Medisinsk Forskningsetikk, Øst-Norge (REK I). Før pasientene kom til nevrologisk undersøkelse ble det innhentet informert samtykke per brev, og pasientene fikk skriftlig informasjon om studien på forhånd. Under konsultasjon på sykehuset fikk pasientene en fullstendig nevrologisk undersøkelse. Undersøkelsen foregikk enten på sykehuset, eller i pasientens hjem dersom deres fysiske funksjonsnivå gjorde det vanskelig å komme til sykehuset. Alle pasientene ble undersøkt av samme nevrolog (Cathrine Smestad). Under klinisk konsultasjon, ble Expanded Disability Status Scale (EDSS) administrert av nevrolog. I tillegg fylte pasientene ut Short Form 36 (SF-36). Pasientene ble testet nevropsykologisk etter den nevrologiske undersøkelsen. Under denne konsultasjonen ble det administrert et batteri med kognitive mål i en bestemt sekvens, som bestod av generelle intelligensmål og et mål på arbeidsminne fra WAIS-III, samt mål på

informasjonsprosesseringshastighet. I tillegg fylte pasientene ut Beck Depression Inventory (BDI) og Visual Analogue Scale (VAS) spørreskjema. Den nevropsykologiske testingen ble administrert av tre psykologistudenter på profesjonsstudiet i psykologi (undertegnede inkludert). Den nevropsykologiske testingen og utfyllingen av symptomspørreskjemaene varte mellom 1 til 2 timer.

Statistiske analyser

Dataanalysene ble utført ved bruk av SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versjon 15.0, SPSS, Inc, Chicago, USA). Gjennomsnitt for demografiske variabler, symptomsmål og nevropsykologiske mål ble utregnet for MS-gruppen og undergruppene med en enveis variansanalyse (ANOVA) og sammenligning av gruppene ble foretatt med ”ANOVA Multiple comparisons Post hoc Tests”. Bivariat korrelasjonsanalyse ble utført for å undersøke sammenhengen mellom symptomsmål og nevropsykologiske tester.

Gjennomsnittlige skårer på symptominventoriene og de nevropsykologiske testene ble sammenlignet med normer ved en T-Test. For hvert av målene på informasjonsprosesseringshastighet ble variansanalyse (ANCOVA) utført med testskåren som den avhengige variabelen. Den uavhengige variabelen var sykdomstype (RRMS, PPMS og SPMS). BDI, VAS og SF-36 BP indeks (som symptomsmål), og utdanning, alder og sykdomsvarighet (som mulige forstyrrende variabler) ble lagt inn som kontrollvariabler. Kontrollvariablene ble lagt inn separat for å unngå statistiske problemer knyttet til tap av frihetsgrader grunnet begrenset antall forsøkspersoner.

Resultater

Tabell 1. Demografiske, kliniske og psykometriske karakteristika ved MS-utvalget totalt og ved de ulike sykdomsforløpene.

| | MS-total | RRMS | SPMS | PPMS |
|------------------------------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|
| | M (sd) | M (sd) | M (sd) | M (sd) |
| <i>n</i> | 86 | 33 | 44 | 9 |
| Kjønn K/M | 58/28 | 23/10 | 29/15 | 6/3 |
| Alder | 62 (9,1) | 58 (7,3) | 63 (9,3) | 70 (6,9) |
| Utdanning | 13 (2,8) | 14 (2,6) | 12 (2,7) | 12 (3,1) |
| EDSS | 5,1 (2,3) | 2,9 (1,5) | 6,1 (1,8) | 6,5 (1,5) |
| Varighet | 34,3 (7,1) | 32,5 (4,2) | 34,6 (7,9) | 35,5 (8,6) |
| IQ-mål | | | | |
| 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) |
| Arbeidsminne- kapasitet | | | | |
| Bokstav-Tall | 9,2 (3,0) | 9,5 (2,6) | 8,6 (3,4) | 10 (2,5) |

WAIS-skårene oppgis i S-skårer (gjennomsnitt 10, og sd 3).

RRMS-pasienter hadde signifikant lengre utdanning enn SPMS-pasienter ($p = .016$) og PPMS-pasienter ($p = .046$). PPMS-gruppen var signifikant eldre enn SPMS-gruppen ($p = .020$) og enn RRMS-gruppen ($p = .000$). SPMS-gruppen var også signifikant eldre enn RRMS-gruppen ($p = .010$). SPMS-pasienter hadde signifikant høyere EDSS-skåre enn RRMS-pasienter ($p = .000$), det hadde også PPMS-pasienter ($p = .000$). Det var ingen signifikante forskjeller i kjønnsratio eller sykdomsvarighet ved ulike sykdomsforløp.

Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene på de psykometriske bakgrunnsmålene Likheter, Bildeutfylling eller Bokstav-Tall Sekvensiering. Alle gruppene avvek mindre enn 1 sd fra aldersjusterte normer.

Informasjonsprosesseringshastighet

Tabell 2. Informasjonsprosesseringshastighet i normutvalg og MS-utvalget totalt.

| | Norm | MS |
|----------|--------------|----------------|
| | M(sd) | M(sd) |
| SDMT | 47,30(11,00) | 34,93(13,40)** |
| PASAT | 52,00(8,60) | 36,69(17,37)** |
| Stroop 1 | 33,00(7,00) | 39,98(15,29)** |
| Stroop 2 | 25,00(6,00) | 27,87(10,15)** |
| Stroop 3 | 71,00(17,00) | 75,11(30,11) |
| Stroop 4 | 80,00(21,00) | 86,37(38,46) |

Skårene og normdata oppgis i råskårer. ** p<.01 ved sammenligning av MS-utvalget med normer.

Testprestasjonen til MS-gruppen totalt lå signifikant under det man forventet ut fra sammenligning med normer for SDMT, PASAT, Stroop 1 og 2. For Stroop 3 og 4 lå ikke MS-gruppen signifikant under normen.

Tabell 3. Informasjonsprosesseringshastighet ved ulike sykdomsforløp.

| | RRMS | SPMS | PPMS |
|----------|--------------|----------------|--------------|
| | M(sd) | M(sd) | M(sd) |
| SDMT | 41,36(12,10) | 29,86(12,81)** | 35,62(11,03) |
| PASAT | 42,91(15,39) | 32,39(17,19)** | 32,00(19,84) |
| Stroop 1 | 37,00(14,94) | 43,20(16,54) | 36,56(4,36) |
| Stroop 2 | 24,57(3,82) | 30,83(13,47)** | 26,87(10,15) |
| Stroop 3 | 61,58(13,89) | 87,33(34,57)** | 70,44(32,46) |
| Stroop 4 | 74,58(24,23) | 96,48(45,33)* | 84,67(39,05) |

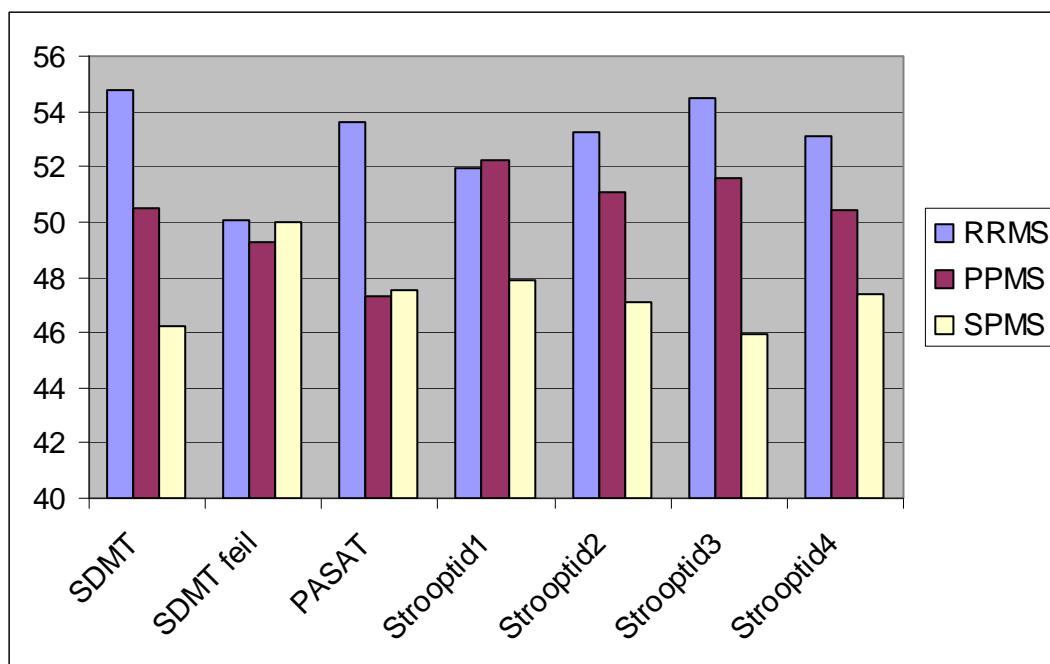
Skårene og normdata oppgis i råskårer. * p<.05, ** p<.01 ved sammenligning av RRMS og SPMS.

Det var signifikante forskjeller mellom pasienter med SPMS og RRMS på alle målene på informasjonsprosesseringshastighet, med unntak av Stroop 1.

Analyse av feil viser at det ikke var signifikante gruppeforskjeller med hensyn til antall feil på SDMT (Figur 1). Det samme gjelder for antall feil på Stroop-betingelsene, men SPMS-

pasientene gjorde signifikant flere selv-korrigerede feil på Stroop 2 enn RRMS-pasientene ($M=0,25$ vs $0,03$, $p=0,032$).

Figur 1. Resultater uttrykt i T-skårer for tester på informasjonsprosesseringshastighet ved de ulike sykdomsforløpene.



Smerte og depresjon

Tabell 4. Smerte og depresjon i MS-gruppen totalt og ved ulike sykdomsforløp

| | | MS-total | RRMS | SPMS | PPMS |
|----------------|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | <i>n</i> | M (sd) | M (sd) | M (sd) | M (sd) |
| VAS nå | 83 | 20,6 (28,9) | 17,6 (26,5) | 21,9 (31,4) | 25,3 (27,3) |
| VAS vanlig | 83 | 25,9 (28,0) | 24,9 (24) | 26,8 (31,7) | 25,1 (26,4) |
| BDI revidert | 80 | 5,9 (8,4) | 4,5 (6,5) | 7,1 (10,1) | 5,8 (6,1) |
| BP SF-36 | 85 | 62,6 (29,1) | 60,2 (28,9) | 64,4 (30,1) | 62,1 (27,4) |
| BP intensitet | 85 | 3,9 (1,9) | 4,0 (1,6) | 3,8 (1,7) | 4,0 (1,9) |
| BP interferens | 85 | 4,0 (1,5) | 4,0 (1,5) | 4,0 (1,6) | 4,2 (1,3) |

Skårene og normdata oppgis i råskårer.

Det var ingen signifikante gruppeforskjeller mellom sykdomsforløpene med hensyn til depresjon eller smerte på noen av symptommålene.

Tabell 5. Forekomst av smerte og depresjon i MS-utvalget

| BP intens | | BP interf | | VAS vanlig | | VAS nå | | BDI | |
|-----------|-------|-----------|-------|------------|-------|--------|-------|------|-------|
| Mild | 75,3% | Mild | 61,2% | > 0 | 85,5% | > 0 | 77,1% | > 10 | 37,5% |
| Mod. | 51,8% | Mod. | 36,5% | > 50 | 20,5% | > 50 | 16,9% | > 13 | 21,2% |
| Alvorl. | 9,4% | Alvorl. | 7,1% | > 75 | 8,4% | > 75 | 9,6% | > 16 | 13,7% |

Mod=moderat, Alvorl=alvorlig

Gjennomsnittsskåren på BP-indeksen fra SF-36 var signifikant lavere enn normdata fra den amerikanske befolkningen ($M=75,2$, $p=.000$), men avvek ikke signifikant fra kjønns- og aldersjusterte normer fra den norske befolkningen. MS-pasientene rapporterte mer smerte på VAS (nå og vanlig) sammenlignet med friske kontrollpersoner ($M=0,0$, $p=.000$), og et eldre utvalg ($M=1,0$, $p=.000$). Gjennomsnittlig skåre på BDI totalskalaen ($M=8,54$) var signifikant høyere enn normdata fra et eldre utvalg ($M=6,0$, $p=.006$), og data fra friske kontrollpersoner ($M=1,8$, $p=.000$), ($M=3,9$, $p=.000$).

Tabell 6. Korrelasjon mellom symptom mål og informasjonsprosesseringshastighet

| | SDMT total | SDMT feil | PASAT | Stroop tid 1 | Stroop tid 2 | Stroop tid 3 | Stroop tid 4 |
|------------|------------|-----------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| VAS nå | -,203 | ,013 | -,070 | ,054 | ,382** | ,141 | ,230* |
| VAS vanlig | -,092 | ,052 | ,077 | -,065 | ,229* | ,022 | ,164 |
| Beckpsyk | -,187 | ,133 | ,069 | ,053 | ,109 | -,034 | ,052 |
| BP SF-36 | -,088 | -,145 | -,068 | ,066 | -,087 | ,062 | -,164 |
| BP intens | ,087 | -,091 | -,025 | -,134 | -,083 | ,063 | -,180 |
| BP interf | ,023 | -,059 | -,012 | -,120 | -,149 | ,078 | -,139 |

* $p<.05$, ** $p<.01$.

VAS (vanligvis og nå) var signifikant positivt korrelert med Stroop tid 2. VAS (nå) var også signifikant korrelert med prestasjon på Stroop 4. Ingen av de andre kliniske målene på depresjon og smerte viste signifikante assosiasjoner med nevropsykologiske tester.

Sykdomsforløp og informasjonsprosesseringshastighet

Variansanalyse (ANCOVA) ble utført for å finne ut i hvilken grad sykdomsforløp kunne forklare forskjeller i informasjonsprosesseringshastighet uavhengig av smerte (målt med VAS og SF-36 BP skala) og depresjon (målt med BDI). For å finne ut hvor mye sykdomsforløp forklarte av variansen i informasjonsprosesseringshastighet ble det i tillegg til smerte og depresjon kontrollert for andre, mulig forstyrrende variabler som kan være assosiert med de nevropsykologiske testene (alder, utdanning og sykdomsvarighet).

Tabell 7. Sykdomsforløp og informasjonsprosesseringshastighet

| | SDMT | SDMT feil | PASAT | Stroop 1 | Stroop 2 | Stroop 3 | Stroop 4 |
|---------------------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | R2 (p) | R2 (p) | R2 (p) | R2 (p) | R2 (p) | R2 (p) | R2 (p) |
| | n= 84 | n=84 | n=80 | n=82 | n=82 | n=82 | n=82 |
| Før kontroll: | .166 (.001**) | .000 (.998) | .091 (.025*) | .041 (.174) | .086 (.029*) | .166 (.001**) | .073 (.051*) |
| Kontroll-variabler | | | | | | | |
| Alder | .136 (.003**) | .000 (.998) | .074 (.055) | .041 (.142) | .081 (.037*) | .148 (.002**) | .057 (.101) |
| Utdannelse | .134 (.003**) | .002 (.929) | .063 (.084) | .054 (.113) | .067 (.067) | .161 (.001**) | .050 (.135) |
| Sykdoms-varighet | .135 (.003**) | .000 (.997) | .074 (.053*) | .035 (.251) | .066 (.070) | .142 (.003**) | .058 (.096) |
| BDIr | .116 (.010**) | .005 (.816) | .079 (.050*) | .028 (.340) | .062 (.090) | .155 (.002**) | .060 (.097) |
| VAS vanlig | .148 (.002**) | .000 (.996) | .092 (.027*) | .036 (.243) | .086 (.032*) | .165 (.001**) | .071 (.059) |
| VAS nå | .144 (.002**) | .000 (.998) | .089 (.030*) | .035 (.240) | .088 (.029*) | .164 (.001**) | .061 (.065) |
| BP | .163 (.001**) | .000 (.990) | .090 (.029*) | .041 (.196) | .088 (.029*) | .163 (.001**) | .080 (.041*) |
| BP intensitet | .166 (.001**) | .000 (.996) | .093 (.026*) | .041 (.202) | .048 (.034*) | .167 (.001**) | .072 (.057) |
| Bp interferens | .166 (.001**) | .000 (.995) | .093 (.026*) | .042 (.193) | .086 (.031*) | .165 (.001**) | .075 (.050*) |

* p<.05, ** p<.01. På grunn av frafall på enkelte uavhengige variabler kan n ha variert noe avhengig av kontrollvariabel (Frafall maksimum 9 personer).

Sykdomsforløp predikerte testprestasjon på alle testene på informasjonsprosesseringshastighet med unntak av Stroop 1. Sykdomsforløp predikerte ikke antall feil på SDMT. Ved kontroll for symptomsmål (VAS vanligvis og nå, SF-36 BP indeks total, BP intensitet, BP interferens og BDI), samt mulig forstyrrende variabler (alder, utdanning og sykdomsvarighet) hadde sykdomsforløp fortsatt signifikant prediktiv verdi for SDMT og Stroop 3.

Diskusjon

I denne studien ble informasjonsprosesseringshastighet i et MS-utvalg med langvarig sykdom undersøkt. Den unike gruppen denne studien hadde tilgang til har lengre sykdomsvarighet enn noe annet kjent MS-utvalg undersøkt kognitivt. Dette åpnet spesielle muligheter til å studere langtkommen MS. Totalt sett viste MS-pasientene signifikant svekket fungering med hensyn til mål på informasjonsprosesseringshastighet sammenlignet med normer. Basert på normative data, var generell kognitiv funksjon (målt med IQ-tester), samt mål på arbeidsminnekapasitet innenfor normalen for MS-utvalget totalt. Det tyder på en ikke-global kognitiv svikt, og bekrefter at svikt i informasjonsprosesseringshastighet er et sentralt trekk ved den kognitive profilen ved MS.

Sekundært progressivt sykdomsforløp (SPMS) var forbundet med mer alvorlig svikt i informasjonsprosesseringshastighet, mens pasienter med relapsing-remitting sykdomsforløp (RRMS) hadde til sammenligning bedre bevart fungering. Forskjeller i svekkelse med hensyn til mål på informasjonsprosesseringshastighet ved ulike sykdomsforløp kunne ikke forklares av demografiske variabler (som alder og utdanning), sykdomsvarighet, smerte- eller depresjonssymptomatologi. Dette til tross for at det ble rapportert høye nivå av depresjon og smerte i utvalget sammenlignet med i normalbefolkningen. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller på mål på generell kognitiv funksjon eller arbeidsminnekapasitet uten tempokrav ved de ulike sykdomsforløpene. Det er altså ikke snakk om en generell forskjell i kognitiv utfall ved forskjellige sykdomsforløp, men en mer spesifikk forskjell i informasjonsprosesseringshastighet.

Generell diskusjon

MS og informasjonsprosesseringshastighet

Resultatene fra denne studien er forenelige med andre studier som dokumenterer redusert informasjonsprosesseringshastighet ved MS (Archibald & Fisk, 2000; Demaree et al., 1999; Denney et al., 2004, 2005; Diamond et al., 2008; De Sonneville et al., 2002; Drew et al., 2008; Feinstein et al., 1993; Landrø et al., 2004; Lazoner et al., 2005; Lengenfelder, Chiaravalloti, Ricker & DeLuca, 2003; Lynch et al., 2005; Nocentini et al., 2006; Zakzanis,

2000). Svikten var forebeholdt de testene der krav til tempo var fremtredende. Funnene er i overensstemmelse med studier som viser at når MS-pasienter får tilstrekkelig tid til å prosessere stoffet, presterer de tilnærmet normalt (Demaree et al., 1999, 2003).

For de to siste betingelsene av D-KEFS Stroop skilte ikke MS-utvalgets skårer seg fra normene. Disse betingelsene belaster i større grad oppmerksomhet og eksekutive funksjoner, som evne til å hemme godt innlærte responser og skifte mentalt sett (Delis et al., 2001; Spreen & Strauss, 1998). Disse funksjonene ser ikke ut til å være like uttalt svekket ved sykdommen når man ser på hele gruppen av MS-pasienter under ett. Disse resultatene underbygger antagelsen om at informasjonsprosesseringshastighet er spesifikt svekket ved MS. Studien peker mot at dette også gjelder ved langtkommen MS.

Informasjonsprosesseringshastighet ved ulike sykdomsforløp

Det ble avdekket signifikante forskjeller mellom pasienter med SPMS og RRMS for alle testene på informasjonsprosesseringshastighet, med SPMS-sykdomsforløp forbundet med større svikt. Disse funnene er i tråd med tidligere studier som dokumenter mer alvorlig kognitiv svikt ved SPMS, (Bergendal et al., 2007; De Sonneville et al., 2002; Denney et al., 2005; Fong et al., 2000; Lynch et al., 2005), og viser at mønsteret også gjelder informasjonsprosesseringshastighet hos pasienter med lang sykdomsvarighet. I motsetning til tidligere studier, kunne ikke forskjellene i informasjonsprosesseringshastighet ved ulike sykdomsforløp i denne studien tilskrives forskjeller i sykdomsvarighet. Gruppene var ikke signifikant forskjellige med tanke på hvor lenge de har hatt sykdommen, og gruppeforskjellene bestod også etter kontroll for sykdomsvarighet.

Informasjonsprosesseringshastighet avhenger av integrerte subcortikale strukturer, forbindelser i hvitsubstans, og kommunikasjon mellom ulike hjerneområder i et integrert nettverk (Lazeron et al., 2000, 2006; Sanfilipo et al., 2006). Derfor er svikt på SDMT og andre tester på informasjonsprosesseringshastighet forventet ved MS. Mer markant svikt i informasjonsprosesseringshastighet ved SPMS er konsistent med at det er dokumentert flere lesjoner sett på MRI og mer inflammasjon ved SPMS sammenlignet med andre sykdomsforløp. Det er også dokumentert mer total atrofi hos pasienter med SPMS sammenlignet med pasienter med RRMS (Benedict et al., 2006; Foong et al., 2000; Revesz et al., 1994).

Det er vanskelig å trekke konklusjoner om PPMS-gruppen i denne studien grunnet lav statistisk styrke. Med unntak av PASAT tenderte PPMS-pasienter til å prestere et sted i mellom pasienter med RRMS og SPMS, et funn som er i overensstemmelse med konklusjonen fra Comi et al (1995) sin studie. Likevel blir dette en spekulativ tolkning.

Redusert informasjonsprosesseringshastighet ser ut til å være den kognitive variabelen som skiller best mellom ulike sykdomsforløp, da det ikke var forskjeller i hvor mange feil pasienter med ulike sykdomsforløp gjorde på SDMT eller Stroop-testen. Dette bekrefter tidligere funn som viser at redusert informasjonsprosesseringshastighet ved MS ikke kan tilskrives manglende nøyaktighet (Demaree et al., 1999, 2003; Denney et al., 2004; De Sonneville, 2002; Diamond et al., 2008). Dette tyder på at det ikke er et informasjonsprosesseringsproblem i seg selv, slik at de eksempelvis er mer unøyaktige eller impulsive, eller at de har redusert arbeidsminnekapasitet, men at prosesseringen går langsommere.

Denne studien fokuserer spesifikt på informasjonsprosesseringshastighet, med SDMT, PASAT og Stroop-testen som operasjonaliseringer av dette begrepet. Likevel belaster disse testene også andre kognitive funksjoner i større eller mindre grad. SDMT ser ut til å være det reneste målet på informasjonsprosesseringshastighet av testene brukt i denne studien. Spreen og Strauss (1998) oppsummerer validitetsstudier med utgangspunkt i SDMT med at testen er et sensitivt mål på cerebral integritet. I overensstemmelse med denne antagelsen fant Ponsford og Kinsella (1992) at selv om både reaksjonstid, PASAT og Stroop diskriminerte godt mellom pasienter med og uten informasjonsprosesseringsvansker hos pasienter med TBI (hjerneskode), var SDMT det beste målet på informasjonsprosesseringshastighet. I denne studien hang prestasjon på denne testen sterkt sammen med sykdomsforløp, også etter kontroll for sykdomsvarighet, alder, utdanning, depresjon og smerte.

Sammenlignet med SDMT belaster PASAT i større grad oppmerksomhet, konsentrasjon og arbeidshukommelse (Chronicle & MacGregor, 1998; Crawford et al., 1998; Diehr, Heaton, Miller & Grant, 1998). Siden forsøkspersonene ikke kan bestemme responshastigheten selv, diskriminerer ikke PASAT like godt mellom personer med og uten svikt i informasjonsprosesseringshastighet. Dette fordi totalskåren kan være resultat både av temposvikt, svikt i arbeidsminnefunksjoner, konsentrasjon, nøyaktighet, mental manipulering av informasjon og andre evner (Ponsford & Kinsella, 1992). Sykdomsforløp

hadde en effekt på prestasjon på PASAT, men ikke etter kontroll for alder og utdanning. Funnene kan tolkes i overensstemmelse med at det ikke ble funnet signifikante forskjeller på Bokstav-Tall Sekvensiering mellom sykdomsforløpene. Siden PASAT har blitt vist å lade på samme faktor som denne WAIS-testen (Crawford et al., 1998; Spreen & Strauss, 1998), kan funnene reflektere at begge testene tapper oppmerksomhet og arbeidsminne mer enn informasjonsprosesseringshastighet. Disse kognitive funksjonene ser ikke ut til å differensiere like godt mellom ulike sykdomsforløp ved MS. Denne konklusjonen er i overensstemmelse med funnene fra en annen studie, som viste at svikt i informasjonsprosesseringshastighet var mye mer utbredt enn svikt i arbeidsminne blant MS-pasienter generelt, og spesielt utbredt blant pasienter med SPMS (DeLuca et al., 2004).

Utdanning og alder har nokså sterk påvirkning med hensyn til prestasjon på PASAT (Diehr et al., 1998). Også matematiske evner og generell IQ har blitt vist å ha innflytelse (Chronicle & MacGregor, 1998; Crawford et al., 1998; Spreen & Strauss, 1998). Videre har det blitt argumentert for at PASAT kan reflektere bruk av strategier som chunking heller enn underliggende svikt i informasjonsprosesseringshastighet og arbeidsminne (Shucard et al., 2004). Spreen og Strauss (1998) konkluderer på grunn av dette med at PASAT ikke kan tolkes entydig som et mål på informasjonsprosesseringshastighet. I lys av dette virker det ikke overraskende at gruppeforskjellene på PASAT i denne studien forsvant ved kontroll for alder og utdanning. I tillegg kan PASAT være en svært krevende og frustrerende test. Testen stiller åpenbart krav til rask informasjonsprosessering. Likevel er testen så krevende at det har blitt stilt spørsmålsteget ved om den er nyttig for utredning av mennesker med større kognitiv svikt, og kan forårsake såkalte ”gulveffekter” (Spreen & Strauss, 1998). Det innebærer at testen gir lite informasjon om variasjon mellom individer fordi alle presterer dårlig i kliniske utvalg. Implikasjonen er at PASAT kun er passende for høytfungerende pasienter. Det er mulig at dette er en gruppe hvor gulveffekter kan oppstå, at denne testen rett og slett blir for krevende for dette utvalget. Dette stemmer overens med forsøksledernes kliniske inntrykk i testsituasjonen. Denne testen ble beskrevet som stressende og angstskapende, og for flere måtte testen avbrytes av denne grunn.

I denne studien var det forskjeller mellom pasienter med SPMS og RRMS på alle betingelsene av Stroop-testen. Selv om det ikke var noen signifikant tidsforskjell på Stroop 1, var mønsteret av gruppeforskjeller det samme. Ved svikt også på de enkle betingelsene (Stroop 1 og 2), kan svikt på de mer avanserte betingelsene også skyldes svikt i mer

fundamentale evner, som lingvistiske ferdigheter, navngivningstempo og informasjonsprosesseringshastighet (Delis et al., 2001). Dette gjør at vi ikke kan trekke like sikre konklusjoner om denne testen. Fordi alle betingelsene er sterkt influert av informasjonsprosesseringshastighet, er det vanskelig å si om MS-pasientene også hadde oppmerksomhetsvansker eller eksekutiv svikt. På den ene betingelsen som krever responsinhibisjon (Stroop 3), hadde sykdomsforløp fortsatt en signifikant effekt etter kontroll for sykdomsvarighet, alder, utdanning, depresjon og smerte. På Stroop 2 og 4 var ikke effekten av sykdomsforløp lengre signifikant etter kontroll for disse variablene. Gruffeforskjellene på Stroop 3 betingelsen var mer uttalte enn på de andre betingelsene, og dette kan peke mot at informasjonsprosesseringshastighet ikke er den eneste kognitive funksjonen som er berørt forskjellig ved ulike sykdomsforløp. At det ble funnet større gruppeforskjeller på Stroop 3 enn 4 tyder på at det er inhiberingssvikt heller enn kognitiv fleksibilitet som skiller mellom ulike sykdomsforløp. Selv om en diskusjon av eventuelle forskjeller i eksekutiv fungering er utenfor denne studiens rekkevidde, har det i lang tid vært antatt at slike forskjeller kan eksistere blant MS-pasienter (Rao, Hammeke & Speech, 1987). I fremtidige studier bør eksekutiv svikt utredes nærmere med tester som i mindre grad influeres av informasjonsprosesseringshastighet.

I tillegg til høyere ordens integrerende ferdigheter, kan man ikke utelukke at andre ferdigheter influerer prestasjon på disse oppgavene. Skjulte sensorimotoriske vanskeligheter (for eksempel oculo-motoriske forstyrrelser og artikuleringsproblemer) kan ha påvirket prestasjon på testene. Svikt på Stroop 2 kan kanskje tilskrives reduserte verbale- eller artikuleringsferdigheter siden Stroop 1 ikke var signifikant forskjellig mellom gruppene. Lesing er en automatisert funksjon som vanligvis forventes å gå raskere enn navngiving av farger (Delis et al., 2001). Artikuleringsproblemer kan derfor tenkes å bli mer synlige i en oppgave der pasienter uten slike vansker presterer raskt. En gruppeforskjell med hensyn til antall selvkorrigerende feil ble funnet utelukkende på Stroop 2-betingelsen, noe som kan styrke denne antagelsen. I utgangspunktet ville man forvente at pasientene gjorde flere feil på Stroop 3 og 4 dersom disse vanskene kunne tilskrives eksekutiv svikt og problemer med inhibering av automatiske responser.

Det ble altså funnet mer robuste forskjeller mellom ulike sykdomsforløp på det reneste målet på informasjonsprosesseringshastighet enn på tester som i større grad belaster artikuleringsevner, eksekutiv fungering, arbeidsminnekapasitet og generelle kognitive evner.

Sammen taler funnene for at informasjonsprosesseringshastighet er spesielt ulikt berørt ved forskjellige sykdomsforløp, selv om andre kognitive funksjoner også kan være berørt i ulik grad.

Det har blitt diskutert i litteraturen om forskjeller i kognitivt utfall ved ulike sykdomsforløp representerer separate nevropsykologiske profiler, eller om det er en gradforskjell, slik at den ene gruppen bare har mer alvorlig svikt enn den andre (Gaudino et al., 2001; Huijbregts, et al., 2004). Det var samme mønster av forskjeller på alle de nevropsykologiske testene i denne studien, med SPMS-sykdomsforløp forbundet med svakere testprestasjon enn RRMS-sykdomsforløp. Dette gjaldt også tester som i større grad tapper arbeidshukommelse og eksekutiv fungering. Likevel er testene som det ble funnet signifikante gruppeforskjeller på her alle influert av tempokrav. For å kunne trekke videre konklusjoner om hvorvidt det er en gradforskjell eller distinkte nevropsykologiske profiler ved ulike sykdomsforløp, trengs nevropsykologiske utredninger som undersøker et bredt spekter av nevropsykologiske funksjoner med flere, konvergerende tester.

Nivå og frekvens av smerte og depresjon

Det ble rapportert signifikant forhøyede nivåer av smerteintensitet og smerteinterferens (målt med SF-36 BP-indeksen og VAS) sammenlignet med normdata og data fra friske kontrollpersoner. Dette er i overensstemmelse med tidligere forskning (Ehde et al., 2006; Forbes, While, Mathes & Griffin, 2006; Kalia & O'Connor, 2005; Nortvedt, Riise, Myhr & Nyland, 1999). MS-pasientene rapporterte mindre smerteintensitet og smerteinterferens i sammenligning med data fra pasienter med ryggmargsskader og kroniske smerteplager (Ehde et al., 2006; Fredheim et al., 2008; Sjøgren et al., 2005; Tong et al., 2007). Disse funnene indikerer at MS-pasienters smerteplager sannsynligvis ligger et sted mellom det som rapporteres i normalbefolkningen og i kliniske utvalg med kronisk smerteproblematikk. Smerter er et nokså utbredt problem også i den generelle befolkningen blant eldre mennesker (Karp et al., 2006; Kauppila, Pesonen, Tarkkila & Rosenberg, 2007). Til tross for at sammenligning med alders- og kjønnsjusterte normer for SF-36 indikerer at smerteproblematikken i MS-utvalget ikke er høyere enn i den generelle eldre norske befolkning, betyr derfor ikke dette at smerte ikke er et problem for disse pasientene. Hele 75,3 % rapporterte at de hadde hatt milde smerteplager i løpet av de siste fire ukene. 51,8 % rapporterte at de hadde hatt moderate til alvorlige smerteplager, og 9,4 % rapporterte å ha

hatt veldig alvorlige smerteplager. Videre sa 61,2 % at smerte interfererte noe med daglig fungering, mens 36,5 % sa smerte interfererte i moderat til alvorlig grad, og 7,1 % sa at smerte interfererte i ekstrem grad. Disse funnene er med på å støtte opp under den etter hvert voksende litteraturbasen som viser at MS-pasienter har betydelig smerteintensitet og smerteinterferens.

MS-pasientene rapporterte også signifikant mer depressiv symptomatologi (målt med BDI) sammenlignet med normdata fra eldre utvalg og data fra friske kontrollpersoner.

Sammenlignet med klinisk deprimerte pasienter hadde MS-pasientene lavere depressiv symptombelastning (Landrø et al., 2001). Det kan derfor se ut til at MS-pasientene befinner seg et sted mellom normalbefolkningen og klinisk deprimerte med hensyn til selvrapportert depressiv symptombelastning. Det brukes ulike cut-off for BDI i litteraturen, men 37,5 % av MS-pasientene rapporterte depressiv symptomatologi over cut-off på 10, som skal kategorisere depresjon slik at alle med minimale til små depresjonsplager også regnes med (Spreeen & Strauss, 1998). Til sammenligning oppgis det data fra utvalg med friske eldre mennesker som viser at 13,7 % av menn og 20,6 % av kvinner skårer over cut-off på 10 (Stewart et al., 1991). Dette indikerer, som dokumentert også tidligere (Galeazzi et al., 2005; Gottberg et al., 2007; Landrø et al., 2001; Walker & Gonzales, 2007), at forekomsten av depressiv symptomatologi ved MS er betydelig. Denne studien bekrefter at depresjon og smerte er utbredte problemer ved MS også i lidelsens sene stadier.

Det var ingen forskjeller i gjennomsnittlig smerte- eller depresjonsrapportering ved ulike sykdomsforløp. Det har blitt dokumentert motstridende funn med hensyn til assosiasjonen mellom smerte, depresjon og sykdomsforløp tidligere (Beal et al., 2007; Hadjimichael et al., 2007; Solaro et al., 2004; Zabad et al., 2005). Funnene fra denne studien kan antyde at eventuelle forskjeller i smerte og depresjon jevnes ut over tid. Dette er i overensstemmelse med at det har blitt dokumentert lik forekomst av depresjon hos pasienter med ulike sykdomsforløp etter kontroll for sykdomsvarighet (Chwastiak et al., 2002). Likevel må mer forskning som fokuserer på MS-pasienter med lang sykdomsvarighet til for å styrke denne slutningen.

Betydningen av smerte og depresjon

Det kunne ikke demonstreres en konsistent sammenheng mellom smerte og redusert informasjonsprosesseringshastighet i denne studien. Smerte var stort sett assosiert med

informasjonsprosesseringshastighet på de nevropsykologiske testene, slik at de med mer smerte var langsommere enn de uten, men med unntak av sammenhengen mellom VAS og Stroop 2 og 4 var ikke korrelasjonene sterke nok til å nå statistisk signifikans.

Sammenhengen mellom depresjon og kognitiv svikt ble heller ikke bekreftet her, det var ingen signifikante korrelasjoner mellom depressiv symptomatologi (målt med BDI) og testene på informasjonsprosesseringshastighet. I lys av at det ikke ble funnet gruppeforskjeller med hensyn til hvor mye smerte og depresjon som ble rapportert ved ulike sykdomsforløp, var ikke overraskende at forskjellene i informasjonsprosesseringshastighet mellom forløpene ikke kunne forklares av disse symptomene. Denne studien er i overensstemmelse med funnene til Lazeron et al. (2005), som viser at smerte ikke kan forklare redusert informasjonsprosesseringshastighet ved MS. Tross motstridende funn i MS-litteraturen, har også flere andre studier funnet at depresjon ikke kan forklare svikt i informasjonsprosesseringshastighet (Archibald & Fisk, 2000, Gottberg et al., 2007). I samsvar med denne studien fant Denney et al. (2004, 2005) at forskjeller i informasjonsprosesseringshastighet mellom ulike sykdomsforløp ikke forsvant ved kontroll for depresjon.

Det har tidligere blitt funnet at depresjonssymptomatologi er lavere ved høy alder (Beal et al., 2007; Chwastiak et al., 2002; Dalton & Heinrichs, 2005; Kneebone, Dunmore & Evans, 2003), og lang sykdomsvarighet (Chwastiak et al., 2002). En hypotese er at dette kan skyldes tilpasning og mestring (Arnett & Randolph, 2006). Det kan tenkes at en lignende mekanisme kan gjelde smerte, men denne sammenhengen er ikke utforsket hos MS-pasienter. Siden utvalget vi studerte hadde lang sykdomsvarighet og forholdsvis høy alder, kan lav symptombelastning være grunnen til at det ikke kan påvises noen assosiasjon mellom smerte og depresjon med informasjonsprosesseringshastighet. Denne muligheten kunne avskrives i denne studien. Smertemålene var ikke korrelert med sykdomsvarighet, og positivt korrelert med alder. Smerteintensitet målt med BP var signifikant korrelert med alder, altså mer smerte ved høyere alder. Depresjon var ikke korrelert med alder, men totalskalaen fra BDI var svakt (og signifikant) positivt korrelert med sykdomsvarighet. Det ser der dermed ikke ut til å være en nedgang i smerte og depresjon med økt sykdomsvarighet eller alder, men snarere ser det ut til at pasientene får mer smerte og depresjon over tid. Dette må også sees i sammenheng med at frekvens og nivå av symptomrapportering i utvalget totalt var høyere enn i normalbefolkningen og i samsvar med data fra andre MS-utvalg.

En annen mulighet kan være at assosiasjonen mellom depresjon, smerte og informasjonsprosesseringshastighet overskygges av alvorlige hjerneorganiske, degenerative forandringer. Det har ikke blitt dokumentert en konsistent assosiasjon mellom smerteintensitet og kognitiv svikt i pasientpopulasjoner med hjerneorganiske skader eller atrofi, slik som det har i kroniske smertepopulasjoner uten cerebral involvering (Hart et al., 2000). Dersom dette er forklaringen, vil det ikke nødvendigvis bety at smerte og depresjon er irrelevante faktorer for utviklingen av kognitiv svikt, men at det finnes andre faktorer i dette utvalget av større betydning. Hjerneorganiske forandringer, demyelinisering og inflammasjon som følge av lidelsen i seg selv kan ha sterk innflytelse på hjernens evne til hurtig signaltransmisjon (Lazeron et al., 2006). Siden slike hjerneorganiske variabler skiller mellom MS-pasienter og friske kontrollpersoner, og mellom MS-pasienter med forskjellige sykdomsforløp, vil dette kunne være en hovedårsak til variasjon i informasjonsprosesseringshastighet. Denne fortolkningen styrkes av at hjerneorganiske forandringer, lesjoner og atrofi, har blitt assosiert med redusert informasjonsprosesseringshastighet i studier med tilgang på MRI, og andre hjerneavbildningsteknikker (Lazeron et al., 2000, 2005, 2006; Sanfilipo et al., 2006).

Den manglende assosiasjonen mellom smerte og depresjon med informasjonsprosesseringshastighet kan også skyldes metodiske problemer. Depresjonsinventoriet BDI har blitt kritisert for å ha for mange ledd som overlapper med MS-symptomatologi, og med somatiske plager blant eldre mennesker (Spreeen & Strauss, 1998). Derfor ble somatiske ledd utelatt i denne studien. Det har blitt hevdet at denne strategien kan føre til en underestimering av depresjon fordi både MS-sykdommen i seg selv og depresjon kan ha forårsaket symptomene (Nocentini et al., 2006; Randolph, Arnett, Higginson & Voss, 2000). Likevel har dette neppe påvirket resultatene i denne studien, for analyse av inventoriets i sin helhet ble utført for å kontrollere for dette, og gav samme funn. VAS-skalaen måler kun smerteintensitet, og målet er ikke uttømmende for subjektiv smerteopplevelse, som er et mangefasettert begrep bestående av emosjoner, atferd og kognisjoner (Eriksen et al., 2004; Jensen & Karoly, 1993). Det kan hende at emosjonelle, kognitive og personlighetsmessige faktorer relatert til smerteopplevelsen har større betydning for kognitiv svikt enn den rene tilstedeværelsen av smerte i seg selv. I denne studien kunne det imidlertid demonstreres at inklusjonen av mål på smerteinterferens og negativ affekt ikke økte forklaringsverdien med hensyn til kognitiv fungering. Det virker derfor urimelig å anta at en manglende assosiasjon mellom smerte og depresjon med

informasjonsprosesseringshastighet i dette utvalget kan tilskrives en for snever symptomkartlegging.

Det har blitt antydnet i smerte- og depresjonslitteraturen at disse variablene kan ha en ikke-lineær sammenheng med kognitiv fungering (Arnett et al., 1999a, 1999b; Demaree, et al., 2003; Eccleston, 1995; Kuhajda et al., 2002). Dette innebærer at man først vil se effektene av depresjon eller smerte når symptombelastningen overstiger et visst nivå, og sammenhengen vil da ikke nødvendigvis være synlig ved bruk av enkle korrelasjonsanalyser, som ble anvendt i denne studien. En vanlig strategi for å undersøke ikke-lineære sammenhenger er å dele inn utvalget i grupper, med eksempelvis høy eller lav symptombelastning av smerte og depresjon. Dette er problematisk i mindre utvalg med allerede begrenset variasjon. I denne studien ble det derfor undersøkt om smerte og depresjon influerer informasjonsprosesseringshastighet først når disse symptomene overstiger et visst nivå ved hjelp av kurvetilpasningsmetode. Kurvetilpasningsmetode er en statistisk metode som undersøker på hvilken måte samvariasjonen mellom en avhengig (informasjonsprosesseringshastighet) og en uavhengig (depresjon eller smerte) variabel best kan forklares ved hjelp av en regresjonsligning. En lineær sammenheng innebærer at jo høyere verdi man har på den uavhengige variabelen, jo høyere eller lavere verdi på den avhengige. Eksempelvis vil det bli slik at informasjonsprosesseringshastigheten stiger i takt med økningen i depresjon og smerte. Dersom det er et ikke-lineært forhold mellom den avhengige og den uavhengige variabelen, vil man kunne forestille seg at den avhengige variabelen ikke berøres av den uavhengige før verdien på den uavhengige blir nokså høy (en kvadratisk sammenheng). Eksempelvis vil ikke litt depresjon eller smerte ha noe å si for informasjonsprosesseringshastighet, men når disse symptomene overstiger et visst nivå, får man en plutselig økning i informasjonsprosesseringshastighet. I denne studien kunne et ikke-lineært forhold mellom depresjon, smerte og de nevropsykologiske testene avskrives fordi en ikke-lineær modell ikke nådde signifikans. Det kunne se ut som det var en ikke-lineær sammenheng mellom smerte (målt med VAS) og depresjon (målt med BDI) med informasjonsprosesseringshastighet (målt med Stroop 2 og 4). Ved nærmere undersøkelse av denne sammenhengen viste det seg at dette ble forårsaket av en ekstrem utligger. Da denne utliggeren ble fjernet, nådde ikke lengre den ikke-lineære modellen statistisk signifikans. En strategi med å fjerne ekstremskårer kan kritiseres på bakgrunn av at disse også må sees som en del av bildet. I dette tilfellet ble utliggerens depresjons- og smerteskårer vurdert som så ekstremt høye at testpersonen ikke kunne vurderes som representativ for MS-utvalget. Om

en person med ekstreme, uutholdelige smerter kunne gjennomføre et fullstendig nevropsykologisk testbatteri, kan også stilles spørsmålsteget ved, noe som gjør at ekstremskårens troverdighet kan betviles.

Det kan imidlertid ikke utelukkes at enda mer alvorlig smerte- og depresjonssymptomatologi enn det som forekommer i dette utvalget må til før disse symptomene påvirker informasjonsprosesseringshastighet. En slik antagelse kan støttes med bakgrunn i at det har vært vanskelig å dokumentere en assosiasjon mellom smerte og depresjon med informasjonsprosesseringshastighet og andre kognitive funksjoner i ikke-kliniske utvalg, og utvalg med lav symptombelastning (Arnett et al., 1999a, 1999b; Demaree et al., 2003; Hart et al., 2000; Rokke, Arnell, Koch & Andrews, 2002). Dette kan også indikere at det er andre faktorer enn symptombelastningen i seg selv som har innflytelse. Symptomer som tretthet, søvnforstyrrelser, redusert appetitt, dysfori, redusert libido, angst, frustrasjon og interferens med fysisk og sosial fungering er eksempler på symptomer som assosieres med både kronisk smerte og klinisk depresjon (DSM-IV, 2000; Ehde et al., 2006; Hart et al., 2000; Osborne et al., 2006; Shenal et al., 2003), og som potensielt påvirker nevropsykologisk fungering ut over smerte og depresjon i seg selv.

Styrker og begrensninger ved studien

I denne studien ble kognitiv fungering i et MS-utvalg med langvarig sykdom utforsket, og studien belyser med det en understudert problemstilling. Det foreligger lite data for hvordan kognitiv svikt utvikler seg over tid ved MS. Utvalget som ble studert her hadde en gjennomsnittlig sykdomsvarighet på 34 år, som er lengre varighet enn noen annen kjent studie av kognitiv fungering hos MS-pasienter. Ved å studere kognitiv fungering ved langtkommen MS, oppnås større diagnostisk nøyaktighet både fordi man vet at pasientene har klinisk definitiv MS, og fordi man kan skille bedre mellom sykdomsforløp, som i sykdommens tidligere faser er sammenblandet. Det unike utvalget denne studien hadde tilgang til, åpnet muligheter til å studere hvordan kognitiv fungering fremstår i de virkelig rene sykdomsforløpene. I dette utvalget var det ingen forskjeller i sykdomsvarighet ved ulike sykdomsforløp. Dette utvalget gjorde det derfor mulig å undersøke forskjeller ved sykdomsforløpene på en mer utvetydig måte enn studier med MS-pasienter som har kortere sykdomsvarighet. En annen styrke ved denne studien er at disse pasientene ble diagnostisert

for så lang tid siden at de fleste ikke har hatt tilgang til nyere medikamentell behandling, som i seg selv kan påvirke kognitiv fungering og andre symptomer (Bobholz & Rao, 2003). Dette gir en helt spesiell mulighet til å studere lidelsens naturlige forløp.

Akkurat som det har vært uklart hvilke kognitive utfall langtkommen MS medfører, har det også vært uklart hvordan symptomer assosiert med sykdommen utvikler seg over lang tid. Man vet lite om hvor utbredt depresjon og smerte er i sykdommens sene faser. Det har også vært uklart om disse symptomene blir sterkere eller svakere assosiert med kognitiv fungering ettersom sykdommen progredierer. I kraft av det unike utvalget, fikk vi anledning til å kaste lys over disse ubesvarte spørsmålene. Dette er den eneste kjente studien som har undersøkt om smerte kan være med på å forklare forskjellene i kognitiv svikt som fremstår ved ulike MS-sykdomsforløp.

Det rapporteres ofte motstridende funn i MS-litteraturen med hensyn til kognitiv svikt. Det er ikke selvsagt at ulike kognitive funksjoner svekkes i samme grad ved forskjellige sykdomsforløp. Dette understreker betydningen av klare definisjoner av hvilket kognitive funksjonsområde som studeres. Bruken av flere godt validerte tester som måler samme nevropsykologiske funksjonsområde, og en klar definisjon av hvilken kognitiv funksjon og hvilket MS-utvalg som er i fokus anses som en styrke ved denne studien.

Selv om denne studien gir nyttig informasjon om en hittil lite studert gruppe med MS er det viktig å ta hensyn til det spesielle utvalget ved generalisering av funnene. Utvalget er representativt med henblikk på kjønnsfordeling, med omlag dobbelt så mange kvinner som menn (Noseworthy et al., 2000). Gjennomsnittlig fysisk funksjonstap (målt med EDSS) kvalifiseres som moderat (Kobelt, Berg & Lindgren, 2006a), men er noe høyere enn det som rapporteres i noen europeiske stor-skala survey studier (Kobelt et al., 2006a, 2006b). En stor skandinavisk studie med MS-pasienter hentet fra samme register som ble benyttet i denne studien, men med kortere gjennomsnittlig sykdomsvarighet, rapporterer tilsvarende EDSS-gjennomsnitt for norske pasienter (Smestad et al., 2007). Dette utvalget er ikke ekstremt i noen retning med hensyn til gjennomsnittlig EDSS-skåre, men det er ikke dermed sagt at man kan overføre funnene til grupper med mye lavere, eller høyere funksjonsnivå. Med henblikk på generaliserbarhet er det også av betydning at vi i denne studien hadde tilgang til relativt få pasienter med primært progressivt sykdomsforløp (PPMS). I likhet med mange andre studier er tolkning av funnene fra primær progressive pasienter vanskelig på grunn av

lav statistisk styrke. Et annet poeng er at relativt høy alder og lang sykdomsvarighet preger utvalget. Det er usikkert hvor stor overføringsverdi funnene har til MS-pasienter tidlig i sykdomsforløpet med hensyn til kognitiv svikt og assosiasjonen mellom kliniske variabler og kognitiv fungering. I tillegg er selektivt frafall alltid en mulighet. De pasientene som enten var avdøde eller ikke testbare kan ha hatt mer omfattende kognitiv og motorisk svikt enn de som ble inkludert i studien. I tillegg kan de som takket nei til nevropsykologisk utredning ha vært kvalitativt annerledes, enten med hensyn til kognitivt funksjonsnivå, eller forekomst av smerte- og depresjonsplager. Selv om dette er en mulig begrensning, har man i denne studien forsøkt å få med alle pasienter i registeret, uavhengig av funksjonsnivå. Pasientene som ikke kunne møte opp i klinikk, ble besøkt og utredet hjemme eller på pleiehjem. På denne måten ble muligheten for selektivt frafall minimert, og hele bredden av fungering fanget opp.

Den ideelle måten å studere det naturlige forløpet ved MS ville være et longitudinelt design med gjentatt nevropsykologisk testing over tid. Denne studien begrenses av å ha et krysseksjonelt design. Longitudinelle studier av nyere dato vil kunne bidra med verdifull tilleggsinformasjon i utredningen av kognitiv svikt ved langtkommen MS. Likevel vil ikke dette kunne erstatte den informasjonen som fremkommer ved utredning av dette MS-utvalget. I gjennomføringen av en longitudinell studie av nyere dato vil det ikke være etisk forsvarlig å tilbakeholde nye medikamenter for å forske på sykdommens naturlige forløp. Derfor er det verdifullt å studere et utvalg som dette, som av historisk naturlige grunner ikke er medisinerende. I tillegg kan longitudinelle studier som gjør bruk av nevropsykologisk testing kompliseres av øvingeffekter (Lezak et al., 2004).

I mangel på en alders-, kjønns- og utdanningsmatchet kontrollgruppe, ble det estimert kognitiv svikt i forhold til normdata for MS-utvalget totalt. Det kan diskuteres hvor nøyaktig man kan estimere kognitiv svikt ut fra normer som ikke er utdanningskorrigerede, ikke alderskorrigerede med hensyn til PASAT, og ut fra gjennomsnittsskårer sett på gruppebasis. Sammenligning med normer kan likevel gi en indikasjon på hvordan denne pasientgruppen som helhet fungerer kognitivt. Inkludering av en kontrollgruppe i denne studien ville gjort det mulig å si mer om kognitiv svikt i MS-utvalget, men rekruttering av en sammenlignbar kontrollgruppe er ikke uproblematisk. Noen særegne faktorer preger MS-gruppen fordi de har en kronisk sykdom. Uføretrygd og arbeidsløshet er eksempler på faktorer som er utilstrekkelig utforsket, og kanskje kan påvirke MS-pasientene på en unik måte

sammenlignet med en kontrollgruppe (Becker, Højsted, Sjøgren & Eriksen, 1998; Sjøgren et al., 2005).

Det ble ikke kontrollert for fysisk funksjonsnivå (målt med EDSS) i denne studien når effekten av sykdomsforløp på informasjonsprosesseringshastighet ble undersøkt. Dette til tross for at alle de nevropsykologiske testene var signifikant korrelert med EDSS. Forskjeller i fysisk funksjonsnivå er definerende trekk ved sykdomsforløpene, og kontroll for funksjonsnivå kan dermed maskere kognitive forskjeller. Det kan argumenteres for at det derfor heller ikke bør kontrolleres for sykdomsvarighet, for også varighet er forskjellig ved ulike forløp. I denne studien ble det likevel kontrollert for varighet fordi forskjellene i sykdomsvarighet ved ulike forløp har gjort nevropsykologiske funn vanskelige å tolke i tidligere forskning. Noe av det unike med denne gruppen var at man kunne studere den kognitive fungeringen ved ulike sykdomsforløp uavhengig av sykdomsvarighet.

Kliniske implikasjoner

Begrensninger i kognitiv fungering kan ha store konsekvenser for arbeidsliv, sosial kontakt, daglige gjøremål og aktiviteter (Bobholz & Rao, 2003; Kauppila et al., 2007; Ryan et al., 2007). Informasjonsprosesseringshastighet kan ha spesielt stor innflytelse på livskvalitet (Barker-Collo, 2006). Redusert informasjonsprosesseringshastighet påvirker evnen til å gjennomføre daglige oppgaver og mestre situasjoner som stiller høye krav til å behandle mye informasjon på kort tid, slik som sosiale situasjoner. Veiledning og rehabiliteringsprogrammer, samt overvåking av nevropsykologisk fungering bør være essensielle komponenter i ivaretagelsen av pasienter med MS. Dette virker særlig viktig for de som utvikler SPMS, siden forløpet syntes å være sterkt assosiert med redusert informasjonsprosesseringshastighet.

Til tross for at det i denne studien ikke ble funnet noen sterk relasjon mellom depresjon, smerte og informasjonsprosesseringshastighet, kan det å gjenkjenne og behandle psykisk belastning og lidelse for mange redusere den subjektive opplevelsen av kognitive problemer (McCracken & Iverson, 2001). Smerte og depresjon er assosiert med redusert livskvalitet. Disse pasientene faller ut av arbeidsliv, fritidsaktiviteter og sosiale roller (Aronson, 1997; Beal et al., 2007; Becker et al., 1997; Dysvik, Lindstrøm, Eikeland, & Natvig, 2004; Ehde et al., 2003a, 2003b, 2006; Forbes et al., 2006; Hadjimichael et al., 2007; Jensen et al., 2004;

Kalia & O'Connor, 2005; Khan & Pallant, 2007; Lobentanz et al., 2004; Newland, Wipke-Tevis, Williams, Rantz & Petroski, 2005; O'Connor et al., in press; Osborne et al., 2006, 2007). Gitt den høye prevalensen av depresjon og smerte ved MS, at 27 % av MS-pasienter som har smerter rapporterer det som det mest alvorlige problemet de har (Ehde et al., 2003a), og den sterke assosiasjonen mellom depresjon og smerte med livskvalitet, er en bedre forståelse av betydningen av disse faktorene viktig. Behandling av depresjon og smerte kan kanskje føre til bedret livskvalitet og selvopplevd kognitiv fungering, og mister ikke sin betydning selv om disse problemene er uavhengige av kognitive problemer i dette utvalget.

Fremtidig forskning

Inklusjon av andre nevropsykologiske tester som måler tempo på en mer entydig måte, vil i fremtidige studier kunne styrke konklusjonene om informasjonsprosesseringshastighet ytterligere. Det finnes tester som i større grad manipulerer krav til hastighet mens andre krav holdes konstante. Eksempel er enkle reaksjonstidtester, som har blitt vist å være like sensitive til svikt i informasjonsprosesseringshastighet som mer komplekse nevropsykologiske tester (PASAT) (Reicker, Tombaugh, Walker & Freedman, 2007). En annen metode er det såkalte Sternberg-paradigmet (Rao et al., 1989; Tait, Martin-Iverson, Michie & Dusci, 2000), der reaksjonstid måles repeterte ganger ettersom prosesseringsmengden (antall enheter) øker. Selv om motoriske begrensninger i utgangspunktet vil ha like mye å si uansett om kravene til informasjonsprosesseringshastighet øker, og dermed ikke berøre resultatene, ble en slik test ikke inkludert i testbatteriet i denne studien. Motoriske begrensninger ville kunne vanskeliggjøre den praktiske gjennomføringen med denne pasientgruppen, og virke stressende og angstskapende for mennesker med store motoriske handikap. Derfor ble alle tester med motorisk belastning unngått i planleggingen og gjennomføringen av denne studien.

IQ-mål brukes hyppig for å estimere premorbid fungering, og er et rimelig godt estimat fordi disse funksjonene i mindre grad er berørt ved MS og annen hjerneorganisk svikt enn andre kognitive funksjoner (Lezak et al., 2004). Likevel kan også disse testene affiseres ved ulike hjerneorganiske tilstander (Diehr et al., 1998). Det finnes nå nyere, og endra bedre

metodiske tilnærminger for å estimere premorbid funksjonsnivå, som National Adult Reading Test (NART) (Bright, Jaldow & Kopelman, 2002), og vi er kjent med at det finnes en norsk versjon (Vaskinn & Sundet, 2001). Denne versjonen hadde vi ikke tilgang til ved studiens oppstart. Fremtidige studier bør supplere med NART som indikasjon på premorbid fungering.

Inklusjon av MRI-data vil i fremtidige studier kunne kaste lys over i hvilken grad forbindelsen mellom sykdomsforløp og informasjonsprosesseringshastighet kan forklares av hjernepatologiske forandringer. Det samme gjelder inklusjon av medisineringsdata. Den relative betydningen av antidepressive og smertestillende medikamenter for kognitiv fungering ved ulike sykdomsforløp, bør undersøkes nærmere. Imidlertid var medikamentelle effekter minimale i denne studien, i sammenligning med annen forskning på feltet.

Det er et problem i forskningen på kognitiv fungering ved ulike MS-sykdomsforløp at få studier kan trekke konklusjoner om pasientene med PPMS. Dette forårsakes av lav statistisk styrke fordi PPMS-sykdomsforløp er sjeldent (Lublin & Reingold, 1996). Fremtidige metaanalyser kan kanskje gi viktig informasjon om mønsteret i den kognitive fungeringen til disse pasientene.

Fokuset på informasjonsprosesseringshastighet i denne studien gjorde det naturlig å undersøke den relative innflytelsen smerte og depresjon kan ha. Det har blitt foreslått at en biopsykososial tilnærming må til for å forstå smerte og depresjon ved kronisk, nevrologisk sykdom. En biopsykososial modell refererer til interaksjonen mellom fysiske, psykologiske og sosiale faktorer i opplevelsen av sykdom (Covic, Adamson, Spencer & Howe, 2003; Gonzales et al., 2000). Fra et slikt perspektiv kan man argumentere for at en enda bredere kartlegging av smerte og depresjon, som tar hensyn til for eksempel sosial støtte, katastrofetanker, mestringsstrategier og hjelpeløshet, vil kunne styrke konklusjonene som trekkes om sammenhengen mellom disse symptomene og kognitiv fungering. Det har også blitt stilt spørsmålsteget ved hvor reliabelt man kan måle gjennomsnittlig smerte (smerte vanligvis) med en enkelt administrering. Pasientene kan ha problemer med å huske smerteintensitet fra flere dager tilbake, spesielt fordi kontekstuelle variabler, angst og smerte på administreringstidspunktet kan påvirke hukommelsen for smerte tidligere (Earskine, Morley & Pearce, 1990). I fremtidige studier kan repeterte målinger kanskje gi et mer helhetlig bilde av hvordan smerte henger sammen med kognitivt funksjonsnivå. Imidlertid

var symptommålene som ble anvendt i denne studien anerkjente og mye brukte instrumenter. Dette forenkler sammenligning med annen forskning på feltet. Symptominventoriens omfang må også alltid veies opp mot belastningen man legger på MS-pasienter som preges av omfattende tretthet og smerteproblematikk.

Selv om depresjon og smerte har blitt antydnet som viktige faktorer for informasjonsprosesseringshastighet, kan andre faktorer og symptomer også med stor sannsynlighet påvirke kognitiv funksjon ved MS. En fullstendig kartlegging av alle relevante faktorer er utenfor denne studiens rekkevidde, og det har derfor blitt fokusert på symptomer som har blitt assosiert med informasjonsprosesseringshastighet i andre MS-utvalg eller kliniske utvalg. Imidlertid vil det i fremtidige studier være interessant å undersøke innflytelsen også av andre symptomer. Et eksempel er MS-pasientenes utbredte plager med tretthet (fatigue). Tretthet har blitt assosiert med depresjon hos MS-pasienter (Voss et al., 2002). Dette symptomet er lite studert med hensyn til informasjonsprosesseringshastighet, og kan potensielt påvirke denne funksjonen direkte, eller indirekte gjennom assosiasjonen til depresjon.

Konklusjon

Denne studien indikerer svikt i informasjonsprosesseringshastighet ved langtkommen MS. Sykdomsforløp ser ut til å ha stor betydning for omfanget av denne svikten. Sekundært progressivt sykdomsforløp (SPMS) er assosiert med mer redusert informasjonsprosesseringshastighet, sammenlignet med relapsing-remitting sykdomsforløp (RRMS). Det rapporteres høye nivåer av smerte og depresjon i MS-utvalget sammenlignet med det som rapporteres i normalbefolkningen. Likevel kunne det ikke demonstreres en assosiasjon mellom smerte og depresjon med informasjonsprosesseringshastighet, og forskjeller i informasjonsprosesseringshastighet ved ulike sykdomsforløp kunne ikke forklares av disse symptomene. Forskjellene kunne heller ikke forklares av andre, mulig forstyrrende variabler som alder, utdanning eller sykdomsvarighet. Dette styrker konklusjonen om at sykdomsforløp, og de hjernepatologiske prosessene assosiert med ulike forløp, er av stor betydning for hvor omfattende svikt i informasjonsprosesseringshastighet utvikler seg til å bli i lidelsens sene stadier.

Kildeliste

- Amato, P. A., Zipoli, V. & Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the Neurological Sciences*, 245, 41-46.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, text revision* (4th Ed.). Washington, DC: Author.
- Archibald, C. J. & Fisk, J. D. (2000). Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22 (5), 686-701.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Wright, B., Bender, W. I., Wurst, J. M., et al. (1999a). Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology*, 13 (3), 434-446.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Wright, B., Bender, W. I., Wurst, J. M., et al. (1999b). Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology*, 13 (4), 546-556.
- Arnett, P. A. & Randolph, J. J. (2006). Longitudinal course of depression symptoms in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77, 606-610.
- Aronson, K. J. (1997). Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Neurology*, 48, 74-80.
- Barker-Collo, S. L. (2006). Quality of life in multiple sclerosis: Does information-processing speed have an independent effect? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 167-174.
- Beal, C. C., Stuijbergen, A. K. & Brown, A. (2007) Depression in multiple sclerosis: A longitudinal analysis. *Archives of Psychiatric Nursing*, 2007, 21 (4), 181-191.
- Beck, A. T., Steer, R. A. & Garbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 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.
- Becker, N., Højsted, J., Sjøgren, P. & Eriksen, J. (1998). Sociodemographic predictors of treatment outcome in chronic non-malignant pain patients. Do patients receiving or applying for disability pension benefit from multidisciplinary pain treatment? *Pain*, 77, 279-287.
- Becker, N., Thomsen, A. B., Olsen, A. K., Sjøgren, P., Beck, P. & Eriksen, J. (1997). Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain center. *Pain*, 1997, 73, 393-400.

-
- Benedict, R. H. B., Bruce, J. M., Dwyer, M. G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., et al. (2006). Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *63* (9), 1301-1306.
- Bergendal, G., Fredrikson, S. & Almkvist, O. (2007). Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *European Neurology*, *57*, 193-202.
- Bierman, E. J. M., Comijs, H. C., Jonker, C. & Beekman, A. T. F. (2005). Effects of anxiety versus depression on cognition in later life. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *13*, 686-693.
- Bobholz, J. A. & Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, *16*, 283-288.
- Brassington J. C. & Marsh, N. V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology Review*, *8*, (2), 43-77.
- Breivik, E. K., Bjørnsson, G. A. & Skovlund, E. (2000). A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *The Clinical Journal of Pain*, *16* (1), 22-28.
- Bright, P., Jaldow, E. & Kopelman, M. D. (2002). The National Adult Reading Test as a measure of premorbid intelligence: a comparison with estimates derived from demographic variables. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*, 847-854.
- Brown, S. C., Glass, J. M. & Park, D. C. (2002). The relationship of pain and depression to cognitive function in rheumatoid arthritis patients. *Pain*, *96*, 279-284.
- Butters, M. A., Whyte, E. M., Nebes, R. D., Begley, A. E., Dew, M. A., et al. (2004). The nature and determinants of neuropsychological functioning in late life depression. *Archives of General Psychiatry*, *61* (6), 587-595.
- Camp, S. J., Stevenson, V. L., Thompson, A. J., Ingle, G. T., Miller, D. H., Borrás, C., et al. (2005). A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, *128*, 2891-2898.
- Cercignani, M., Bozzali, M., Iannucci, G., Comi, G. & Filippi, M. (2001). Magnetization transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white matter and grey matter from patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *70*, 311-317.
- Chwastiak, L., Ehde, D. M., Gibbons, L. E., Sullivan, M., Bowen, J. D. & Kraft, G. H. (2002). Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: Epidemiological study of a large community sample. *American Journal of Psychiatry*, *159* (11), 1862-1868.
- Clifford, D. B. & Trotter, J. L. (1984). Pain in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, *41*, 1270-1272.

- Chronicle, E. P. & MacGregor, N. A. (1998). Are PASAT scores related to mathematical ability? *Neuropsychological Rehabilitation*, 8 (3), 273-282.
- 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.
- Cork, R. C., Isaac, I., Elsharydah, A., Saleemi, S., Zavisca, S. & Alexander, L. (2004). A comparison of the verbal rating scale and the visual analog scale for pain assessment. *The Internet Journal of Anesthesiology*, 8 (1). Retrieved April 02, 2008 from: <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlPrinter=true&xmlFilePath=journals/ija/vol18n1/vrs.xml>
- Covic, T., Adamson, B., Spencer, D. & Howe, G. (2003). A biopsychosocial model of pain and depression in rheumatoid arthritis: a 12-month longitudinal study. *Rheumatology*, 42, 1287-1294.
- Crawford, J. R., Obonsawin, M. C. & Allan, K. M. (1998). PASAT and components of WAIS-R performance: convergent and discriminant validity. *Neuropsychological Rehabilitation*, 8 (3), 255-272.
- Dalton, E. J. & Heinrichs, R. W. (2005). Depression in multiple sclerosis: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 19 (2), 152-158.
- Delis, D. C., Kaplan, E. & Kramer, J. H. (2001). *D-KEFS (executive function system). Examiners manual*. The Psychological Corporation. San Antonio, TX: Harcourt Brace & Company.
- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J. & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26 (4), 550-562.
- Demaree, H. A., DeLuca, J., Gaudino, E. A. & Diamond, B. J. (1999). Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 67, 661-663.
- Demaree, H. A., Gaudino, E. A. & DeLuca, J. (2003). The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cognitive Neuropsychiatry*, 8 (3), 161-171.
- 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 the 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, I. E. W., Lazeron, R. H. C., Adèr, H. J. & Polman, C. H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 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.
- D'Esposito, M., Onishi, K., Thompson, H., Robinson, K., Armstrong, C. & Grossman, M. (1996). Working memory impairments in multiple sclerosis: Evidence form a dual-task paradigm. *Neuropsychology*, 10 (1), 51-56.
- 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.
- Diehr, M. C., Heaton, R. K., Miller, W. & Grant, I. (1998). The Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT): Norms for age, education and ethnicity. *Assessment*, 5 (4), 375-387.
- Drew, M., Tippett, L. J., Starkey, N. J. & Isler, R. B. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis form New Zealand: A descriptive study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23 (1), 1-19.
- Dysvik, E., Lindstrøm, T. C., Eikeland, O-J. & Natvig, G. K. (2004). Health-related quality of life and pain beliefs among people suffering from chronic pain. *Pain Management Nursing*, 5 (2), 66-74.
- Earskine, A., Morley, S. & Pearce, S. (1990). Memory for pain: a review. *Pain*, 41, 255-265.
- Eccleston, C. (1995). Chronic pain and distraction: An experimental investigation into the role of sustained and shifting attention in the processing of chronic pain. *Behavior Research and Therapy*, 33 (4), 391-405.
- Eccleston, C. & Crombez, G. (1999). Pain demands attention: A cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychological Bulletin*, 125 (3), 356-366.
- Eccleston, C., Crombez, G., Aldrich, S. & Stannard, C. (1997). Attention and somatic awareness in chronic pain. *Pain*, 72, 209-215.
- Egeland, J., Sundet, K., Landrø, N. I., Rund, B. R., Asbjørnsen, A., Hugdahl, K., et al. (2005). Validering av normer for oversatte tester av oppmerksomhet og hukommelse i et norsk normalutvalg. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 42, 99-105.
- Ehde, D. M., Gibbons, L. E., Chwastiak, L., Bombardier, C. H., Sullivan, M. D. & Kraft, G. H. (2003a). Chronic pain in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9, 605-611.
- Ehde, D. M., Jensen, M. P., Engel, J. M., Turner, J. A., Hoffman, A. J. & Cardenas, D. D. (2003b). Chronic pain secondary to disability: A review. *The Clinical Journal of Pain*, 19, 3-17.
- Ehde, D. M., Osborne, T. L., Hanley, M. A., Jensen M. P. & Kraft, G. H. (2006). The scope and nature of pain in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 12, 629-638.

- Elliott, R. (1998). The neuropsychological profile in unipolar major depression. *Trends in Cognitive Sciences*, 2 (11), 447-454.
- Emmerson, R. Y., Dustman, R. E., Shearer, D. E. & Turner, C. W. (1989). P3 latency and Symbol Digit performance. Correlations in aging. *Experimental Aging Research*, 15 (3), 151-159.
- Eriksen, J., Ekholm, O., Sjøgren, P. & Rasmussen, N. K. (2004). Development of and recovery from long-term pain. A 6-year follow-up study of a cross-section of the adult Danish population. *Pain*, 108, 154-162.
- Feinstein, A. (2006). Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *Journal of the Neurological Sciences*, 245, 63-66.
- Feinstein, A., Ron, M. & Thompson, A. (1993). A serial study of psychometric and magnetic resonance imaging changes in multiple sclerosis. *Brain*, 116 (3), 569-602.
- Filippi, M., Tortorella, C., Rovaris, M., Bozzali, M., Possa, F., Sormani, M. P., et al. (2000). Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 68, 157-161.
- 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.
- Forbes, A., While, A., Mathes, L. & Griffin, P. (2006). Health problems and health-related quality of life. *Clinical Rehabilitation*, 20, 67-78.
- Fredheim, O. M. S., Kaasa, S., Fayers, P., Saltnes, T., Jordhøy, M. & Borchgrevink, P. C. (2008). Chronic non-malignant pain patients report as poor health-related quality of life as palliative cancer patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 52, 143-148.
- Galeazzi, G. M., Ferrari, S., Giaroli, G., Mackinnon, A., Merelli, E., Motti, L., et al. (2005). Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: impact of disability and interferon beta therapy. *Neurological Science*, 26, 255-262.
- Gaudino, E. A., Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J. D. & 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 (1), 32-44.
- Glass, J. M., Park, D. C., Minear, M. & Crofford, L. J. (2005). Memory beliefs and function in fibromyalgia patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 58, 263-269.
- Gonzales, V. A., Martelli, M. F. & Baker, J. M. (2000). Psychological assessment of persons with chronic pain. *NeuroRehabilitation*, 14, 69-83.
- Gottberg, K., Einarsson, U., Fredrikson, S., von Koch, L. & Holmqvist, L. W. (2007). A population-based study of depressive symptoms in multiple sclerosis in Stockholm County: association with functioning and sense of coherence. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78, 60-65.

-
- Grace, G. M., Nielson, W. R., Hopkins, M. & Berg, M. A. (1999). Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21 (4), 477-487.
- Grigsby, J., Rosenberg, N. L. & Busenbark, D. (1995). Chronic pain is associated with deficits in information processing. *Perceptual and Motor Skills*, 81, 403-410.
- Gronwall, D. M. (1977). Paced Auditory Serial Addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44, 367-373.
- Grossman, M., Armstrong, C., Onishi, K., Thompson, H., Schaefer, B., Robinson, K., et al., (1994). Patterns of cognitive impairment in relapsing-remitting and chronic progressive multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 7 (3), 194-210.
- Haase, C. G., Tinnefeld, M., Daum, I., Ganz, R. E., Haupts, M. & Faustmann, P. M. (2004). Cognitive, but not mood dysfunction develops in multiple sclerosis during 7 years of follow-up. *European Neurology*, 52, 92-95.
- Hadjimichael, O., Kerns, R. D., Rizzo, M. A., Cutter G. & Vollmer, T. (2007). Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain*, 127, 35-41.
- Hart, R. P., Martelli, M. F. & Zasler, N. D. (2000). Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychology Review*, 10 (3), 131-149.
- Heaton, R. 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 (1), 103-110.
- Heckman-Stone, C. & Stone, C. (2001). Pain management techniques used by patients with multiple sclerosis. *The Journal of Pain*, 2 (4), 205-208.
- Hemmett, L., Holmes, J., Barnes, M. & Russell, N. (2004). What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM*, 97 (10), 671-676.
- Higginson, I. J., Hart, S., Silber, E., Burman R. & Edmonds, P. (2006). Symptom prevalence and severity in people severely affected by multiple sclerosis. *Journal of Palliative Care*, 22 (3), 158-165.
- Huijbregts, S. C. J., Kalkers, N. F., de Sonnevile, L. M. J., de Groot, V., Reuling, I. E. W. & Polman, C. H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, 63, 335-339.
- Huijbregts, S. C. J., Kalkers, N. F., de Sonnevile, L. M. J., de Groot, V. & Polman, C. H. (2006). Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *Journal of the Neurological Sciences*, 245, 187-194.
- Iezzi, T., Archibald, Y., Barnett, P., Klinck, A. & Duckworth, M. (1999). Neurocognitive performance and emotional status in chronic pain patients. *Journal of Behavioral Medicine*, 22 (3), 205-216.

- Jensen, M. P. & Karoly, P. (1993). Measurement of cancer pain via patient self-report. I: C. R. Chapman & K. M. Foley (red). *Current and emerging issues in cancer pain: research and practice* (s. 193-218). New York, NY: Raven Press.
- Jensen, M. K., Sjøgren, P., Ekholm, O., Rasmussen, N. K. & Eriksen, J. (2004). Identifying a long-term/chronic pain population using a one-dimensional verbal pain rating scale: an epidemiological study. *European Journal of Pain*, 8, 145-152.
- Kalia, L. V. & O'Connor, P. W. (2005). Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11, 322-327.
- Karp, J. F., Reynolds, C. F., Butters, M. A., Dew, M. A., Mazumdar, S., Begley, A. E., et al. (2006). The relationship between pain and mental flexibility in older adult pain clinic patients. *Pain Medicine*, 7 (5), 444-452.
- Katz, J. & Mezlack, R. (1999). Measurement of pain. *Surgical Clinics of North America*, 79 (2), 231-252.
- Kauppila, T., Pesonen, A., Tarkkila, P. & Rosenberg, P. H. (2007). Cognitive dysfunction and depression may decrease activities in daily life more strongly than pain in community-dwelling elderly adults living with persistent pain. *Pain Practice*, 7 (3), 241-247.
- Kessels, R. P. C., Aleman, A., Verhagen, W. I. M. & van Lijstelaar, E. L. J. M. (2000). Cognitive functioning after whiplash injury: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 271-278.
- Khan, F. & Pallant, J. (2007). Chronic pain in multiple sclerosis: prevalence, characteristics and impact on quality of life in an Australian community cohort. *The Journal of Pain*, 8, 614-623.
- Kobelt, G., Berg, J. & Lindgren, P. (2006a). Costs and quality of life in multiple sclerosis in the Netherlands. *The European Journal of Health Economics*, 7 (1), 55-64.
- Kobelt, G., Berg, J., Lindgren, P., Battaglia, M., Lucioni, C. & Uccelli, A. (2006b). Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *The European Journal of Health Economics*, 7 (1), 45-54.
- Kneebone, I. I., Dunmore, E. C. & Evans, E. (2003). Symptoms of depression in older adults with multiple sclerosis (MS): comparison with a matched sample of younger adults. *Aging & mental health*, 7 (3), 182-185.
- Kuhajda, M. C., Thorn, B. E., Klinger, M. R. & Rubin, N. J. (2002). The effect of headache pain on attention (encoding) and memory (recognition). *Pain*, 97, 213-221.
- Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A. & Ruutiainen, J. (1994). Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. *Brain*, 117, 1115-1126.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-1452.

-
- Kurtzke, J. F. (2000) Natural history and clinical outcome measures for multiple sclerosis studies. Why at the present time does EDSS scale remain a preferred outcome measure to evaluate disease evolution? *Neurological Sciences*, 21, 339-341.
- Lake, A. E., Branca, B., Lutz, T. E. & Saper, J. (1999). Headache level during testing and test performance in patients with chronic posttraumatic headache. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 14 (1), 70-80-
- 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 the Neurological Sciences*, 217 (2), 211-216.
- Landrø, N. I., Stiles, T. C. & Sletvold, H. (1997). Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls. *Journal of Psychosomatic Research*, 42 (3), 297-306.
- Landrø, N. I., Stiles, T. C. & Sletvold, H. (2001). Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 14 (4), 233-240.
- Lazeron, R. H. C., Boringa, J. B., Schouten, M., Uitdehaag, B. M. J., Bergers, E., Lindeboom, J., et al. (2005). Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11, 524-531.
- Lazeron, R. H. C., De Sonneville, L. M. J., Scheltens, P., Polman, C. H. & Barkhof, F. (2006). Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction. *Multiple Sclerosis*, 12, 760-768.
- Lazeron, R. H. C., Langdon, D. W., Filippi, M., van Waesberghe, J. H. T. M., Stevenson, V. L., Boringa, J. B. S., et al. (2000). Neuropsychological impairment in multiple sclerosis patients: the role of (juxta)cortical lesions on FLAIR. *Multiple Sclerosis*, 6, 280-285.
- Lengenfelder, J., Chiaravalloti, N. D., Ricker, J. H. & DeLuca, J. (2003). Deciphering components of impaired working memory in multiple sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16 (1), 28-39.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B. & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lobentanz, I. S., Asenbaum, S., Vass, K., Sauter, C., Klösch, G., Kollegger, H., et al. (2004). Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110, 6-13.
- Loge, J. H. & Kaasa, S. (1998). Short form 36 (SF-36) health survey: normative data from the general Norwegian population. *Scandinavian Journal of Social Medicine*, 26 (4), 250-258.

- Lorenz, J., Beck, H. & Bromm, B. (1997). Cognitive performance, mood and experimental pain before and during morphine-induced analgesia in patients with chronic non-malignant pain. *Pain*, *73*, 369-375.
- Lublin, F. D. & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, *46*, 907-911.
- Luna, B., Garver, K. E., Urban, T. A., Lazar, N. A. & Sweeney, J. A. (2004). Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Development*, *75* (5), 1357-1372.
- Lynch, S. G., Parmenter, B. A. & Denney, D. R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *11*, 469-476.
- Malhi, G. S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Michell, P. B., Vieta E. & Sachdev, P. (2007). Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders*, *9*, 114-125.
- Martelli, M. F., Grayson, R. L. & Zasler, N. D. (1999). Posttraumatic headache: Neuropsychological and psychological effects and treatment implications. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *14* (1), 49-69.
- May, A. (2007). Neuroimaging: visualizing the brain in pain. *Neurological Sciences*, *28* (1), 101-107.
- McCracken, L. M. & Iverson, G. L. (2001). Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, *21* (5), 392-396.
- Moalem, G. & Tracey, D. J. (2006). Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Research Reviews*, *51*, 240-264.
- MS-forbundet (n.d). *Generelt- Sykdommen*. Retrieved April 10, 2008 from: <http://www.ms.no/cgi-bin/msforeningen/imaker?id=327>
- Neumann, H. (2003). Molecular mechanisms of axonal damage in inflammatory central nervous system diseases. *Current Opinions in Neurology*, *16*, 267-273.
- Newland, P. K., Wipke-Tevis, D. D., Williams, D. A., Rantz M. J. & Petroski, G. F. (2005). Impact of pain on outcomes in long-term care residents with and without multiple sclerosis. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*, 1490-1496.
- Nicholl, C. R., Lincoln, N. B., Francis, V. M. & Stefan, T. F. (2001). Assessment of emotional problems in people with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*, *15*, 657-668.
- Nicholson, K., Martelli, M. F. & Zasler, N. D. (2001). Does pain confound interpretation of neuropsychological test results? *NeuroRehabilitation*, *16*, 225-230.

-
- Nocentini, U., Pasqualetti, P., Bonavita, S., Buccafusca, M., De Caro, M. F., Farina, D., et al. (2006) Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 12, 77-87.
- Nortvedt, M. W. C., Riise, T., Myhr, K-M. & Nyland, H. (1999). Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurology*, 53 (5), 1098-1103.
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M. & Weinschenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *The new England Journal of Medicine*, 343 (13), 938-952.
- Nyenhuis, D. L., Yamamoto, C., Luchetta, T., Terrien, A. & Parmentier, A. (1999). Adult and geriatric normative data and validation of the profile of mood-states. *Journal of Clinical Psychology* 55, 79-86.
- O'Connor, A. B., Schwid, S. R., Herrmann, D. N., Markman, J. D. & Dworkin, R. H. (In press). Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*.
- Osborne, T. L., Turner, A. P., Williams, R. M., Bowen, J. D., Hatzakis, M., Rodriguez, A., et al. (2006). Correlates of pain interference in multiple sclerosis. *Rehabilitation Psychology*, 51 (2), 166-174.
- Osborne, T. L., Jensen, M. P., Ehde, D. M., Hanley, M. A. & Kraft, G. (2007). Psychosocial factors associated with pain intensity, pain-related interference, and psychological functioning in persons with multiple sclerosis and pain. *Pain*, 127, 52-62.
- Park, D. C., Glass, J. M., Minear, M. & Crofford, L. J. (2001). Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis & Rheumatism*, 44 (9), 2125-2133.
- Patti, F., Failla, G., Ciancio, M. R, Lepiscopo, M. R. & Reggio, A. (1998). Neuropsychological, neuroradiological and clinical findings in multiple sclerosis- a 3 year follow up study. *European Journal of Neurology*, 5, 283-286.
- Ponsford, J. & Kinsella, G. (1992). Attentional deficits following closed-head injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14 (5), 822-838.
- Poser, C. M. (1984). Clinical manifestations of multiple sclerosis: taxonomy and diagnostic parameters in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 436 (1), 233-245.
- Poser, C. M. (1986). Pathogenesis of multiple sclerosis. a critical reappraisal. *Acta Neuropathology*, 71, 1-10.
- 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, 227-231.
- Posthuma, D., Neale, M. C., Boomsma, D. I. & de Geus, E. J. (2001). Are smarter brains running faster? Heritability of alpha peak frequency, IQ, and their interrelation. *Behavior Genetics*, 31 (6), 567-579.

- Potagas, C., Giogkaraki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos C., et al. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the Neurological Sciences*, 267 (1-2), 100-106.
- Randolph, J. J., Arnett, P. A., Higginson, C. I. & Voss, W. D. (2000). Neurovegetative symptoms in multiple sclerosis: relationship to depressed mood, fatigue and physical disability. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15 (5), 387-398.
- Rao, S. M., Aubin-Faubert, P. S. & Leo, G. J. (1989). Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11 (4), 471-477.
- 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 (2), 263-265.
- Rao, S. M., Huber, S. J. & Bornstein, R. A. (1992). Emotional changes with multiple sclerosis and Parkinson's disease. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60 (3), 369-378.
- Reading, A. E. (1980). A comparison of pain rating scales. *Journal of Psychosomatic Research*, 24, 119-124.
- Reicker, L. I., Tombaugh, T. N., Walker, L. & Freedman, M. S. (2007). Reaction time: an alternative method for assessing the effects of multiple sclerosis on information processing speed. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 655-664.
- Revesz, T., Kidd, D., Thompson, A. J., Barnard, R. O. & McDonald, W. I. (1994). A comparison of the pathology of primary and secondary multiple sclerosis. *Brain*, 117 (4), 759-765.
- Richter, P., Werner, J., Heerlein, A., Kraus, A. & Sauer, H. (1998). On the validity of the Beck Depression Inventory. *Psychopathology*, 31, 160-168.
- Rokke, P. D., Arnell, K. M., Koch, M. D. & Andrews, J. T. (2002). Dual-task attention deficits in dysphoric mood. *Journal of Abnormal Psychology*, 111 (2), 370-379.
- Rovaris, M., Filippi, M., Falautano, M., Minicucci, L., Rocca, M. A., Martinelli, V., et al. (1998). Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 50 (6), 1601-1608.
- Ryan, K. A., Rapport, L. J., Sherman, T. E., Hanks, R. A., Lisak, R. & Khan, O. (2007). Predictors of subjective well-being among individuals with multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 21, 239-262.
- Sadovnik, A. D., Remick, R. A., Allen, J., Swartz, E., Yee, IML., Eisen, K., et al. (1996). Depression and multiple sclerosis. *Neurology*, 46 (3), 628-632.
- Sanfilipo, M. P., Benedict, R. H. B., Weinstock-Guttman, B. & Bakshi, R. (2006). Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 66, 685-692.

-
- Schmidt, H., Williamson, D. & Ashley-Koch, A. (2007). HLA-DR15 Haplotype and multiple sclerosis: a huge review. *American Journal of Epidemiology*, *165* (10), 1097-1109.
- Schmierer, K., Altmann, D. R., Kassim, N., Kitzler, H., Kerskens, C. M., Doege, C. A, et al. (2004). Progressive change in primary progressive multiple sclerosis normal-appearing white matter: a serial diffusion magnetic resonance study. *Multiple Sclerosis*, *10*, 182-187.
- Schweinhardt, P., Lee, M. & Tracey, I. (2006). Imaging pain in patients: is it meaningful? *Current Opinion in Neurology*, *19*, 392-400.
- Sharrack, B., Hughes, R. A. C., Soudain, S. & Dunn, G. (1999). The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain*, *122*, 141-159.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Garcia, K., Gersing, K., Pieper, C., Welsh-Bohmer, K., et al. (2006). Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biological Psychiatry*, *60*, 58-65.
- Shenal, B. V., Harrison, D. W. & Demaree, H. A. (2003). The neuropsychology of depression: a literature review and preliminary model. *Neuropsychology Review*, *13* (1), 33-42.
- Sheridan, L. K., Fitzgerald, H. E., Adams, K. M., Nigg, J. T., Martel, M. M., Puttler, L. I., et al. (2006). Normative Symbol Digit Modalities Test performance in a community-based sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*, 23-28.
- Shucard, J. L., Parrish, J., Shucard, D. W., McCabe, D. C., Benedict, R. H. B. & Ambrus, J. (2004). Working memory and processing speed deficits in systemic lupus erythematosus as measured by the Paced Auditory Serial Addition Test. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*, 35-45.
- 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.
- Sjögren, P., Christrup, L. L., Petersen, M. A. & Højsted, J. (2005). Neuropsychological assessment of chronic non-malignant pain patients treated in a multidisciplinary pain centre. *European Journal of Pain*, *9*, 453-462.
- Sjögren, P., Olsen, A. K., Thomsen, A. B. & Dalberg, J. (2000a). Neuropsychological performance in cancer patients: the role of oral opioids, pain and performance status. *Pain*, *86*, 237-245.
- Sjögren, P., Thomsen, A. B. & Olsen, A. K. (2000b). Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, *19* (2), 100-108.

- Sletvold, H., Stiles, T. C. & Landrø, N. I. (1995). Information processing in primary fibromyalgia, major depression and healthy controls. *Journal of Rheumatology*, *22*, 137-142.
- Smestad, C., Brynedal, B., Jonasdottir, G., Lorentzen, Å. R., Masterman, T., Åkesson, E., et al. (2007). The impact of HLA-A and -DRB1 on age at onset, disease course and severity in Scandinavian multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology*, *14*, 835-840.
- Smestad, C., Sandvik, L., Holmoy, 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*, 49-55.
- Solaro, C., Bricchetto, G., Amato, M. P., Cocco, E., Colombo, B., D'Aleo, A., et al. (2004). The prevalence of pain in multiple sclerosis: A multicenter cross-sectional study. *Neurology*, *63*, 919-921.
- Span, M. M., Ridderinkhof, K. R. & van der Molen, M. W. (2004). Age-related changes in the efficiency of cognitive processing across the life span. *Acta Psychologica*, *117*, 155-183.
- Spreen, O. & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary*. New York. Oxford University Press.
- Stewart, A. L., Hays, R. D. & Ware, J. E. (1988). Communication. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Medical Care*, *26* (7), 724-735.
- Stewart, R. B., Blashfield, R., Hale, W. E., Moore, M. T., May, F. E. & Marks, R. G. (1991). Correlates of Beck Depression Inventory scores in an ambulatory elderly population: symptoms, diseases, laboratory values, and medications. *Journal of Family Practice*, (May 1991). Retrieved March 13, 2008 from: http://findarticles.com/p/articles/mi_m0689/is_n5_v32/ai_10881167/print
- Tait, R., Martin-Iverson, M., Michie, P. T. & Dusci, L. (2000). The effects of cigarette consumption on the Sternberg visual memory search paradigm. *Addiction*, *95* (3), 437-446.
- Thornton, A. E. & Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, *11* (3), 357-366.
- Tong, H. C., Haig, A. J., Geisser, M. E., Yamakawa, K. S. J. & Miner, J. A. (2007). Comparing pain severity and functional status of older adults without spinal symptoms, with lumbar spinal stenosis, and with axial low back pain. *Gerontology*, *53*, 111-115.
- Tsourtos, G., Thompson, J. C. & Stough, C. (2002). Evidence of an early information processing speed deficit in unipolar major depression. *Psychological Medicine*, *32*, 259-265.

-
- Vaskinn, A. & Sundet, K. (2001). Estimating premorbid IQ: a Norwegian version of National Adult Reading Test. *Journal of the Norwegian Psychological Association*, 38, 1133-1140.
- Viane, I., Crombez, G., Eccleston, C., Devulder, J. & De Corte, W. (2004). Acceptance of the unpleasant reality of chronic pain: effects upon attention to pain and engagement with daily activities. *Pain*, 112, 282-288.
- Voss, W. D., Arnett, P. A., Higginson, C. I., Randolph, J. J., Campos, M. D. & Dyck, D. G. (2002). Contributing factors to depressed mood in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17, 103-115.
- 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.
- Wade, J. B. & Hart, R. P. (2002). Attention and the stages of pain processing. *Pain Medicine*, 3 (1), 30-38.
- Walker, I. D. & Gonzales, E. W. (2007). Review of intervention studies on depression in persons with multiple sclerosis. *Issues in Mental Health Nursing*, 28, 511-531.
- Ware, J. E. (2000). SF-36 health survey update. *Spine*, 25 (24), 3130-3139.
- Ware, J. E. & Gandek, B. (1998). Overview of the SF-36 health survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) project. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51 (11), 903-912.
- Watari, K., Letamendi, A., Elderkin-Thompson, V., Haroon, E., Miller, J., Darwin, et al. (2006). Cognitive function in adults with type 2 diabetes and major depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 787-796.
- Wechsler, D. (2003) *WAIS-III. Manual, norsk versjon*. Stockholm: Psykologiförlaget AB.
- Zabad, R. K., Patten, S. B. & Metz, L. M. (2005). The association of depression with disease course in multiple sclerosis. *Neurology*, 64, 359-360.
- Zakzanis, K. K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15 (2), 115-136.
- Zhao, M. G., Ko, S. W., Wu, L-J., Toyoda, H., Xu, H., Quan, J., et al. (2006). Enhanced presynaptic neurotransmitter release in the anterior cingulate cortex of mice with chronic pain. *The Journal of Neuroscience*, 26 (35), 8923-8930.
- Österberg, A., Boivie, J. & Thuomas, K. Å., (2005). Central pain in multiple sclerosis- prevalence and clinical characteristics. *European Journal of Pain*, 9, 531-542.

Appendiks

Appendiks 1. Flytdiagram med oversikt over utvalgsprosedyren.

