

## Kognitiva symptom

### Bakgrund

Begreppet kognition kan härledas ur det latinska ordet "cognoscere", som betyder att lära. Det används i betydelsen uppfattningsförmåga, förnimmelse eller i vid bemärkelse förstånd. Kognitiva funktioner innefattar högre hjärnfunktioner som tänkande, perception, uppmärksamhet, minne och språk. Här ingår också än mer sammansatta förmågor som exekutiv kontroll, dvs förmågan att kunna sälla, prioritera och planera effektivt samt hämma inadekvat eller irrelevant beteende.

Kognitiv dysfunktion är en starkt bidragande orsak till handikapp hos personer med MS. Personer med kognitiv nedsättning är inte yrkesarbetande eller socialt aktiva i samma utsträckning som kognitivt intakta personer, oberoende av fysiskt funktionsstatus (1).

### Prevalens och förlopp

Förekomst av störningar i kognitiva funktioner vid MS är välkänd, men omfattningen varierar avsevärt mellan olika studier beroende på vilka patientgrupper som undersökts och vilka testmetoder som använts. Med hjälp av neuropsykologiska testinstrument beräknas förekomsten av kognitiv nedsättning till mellan 40-70% (2, 3). Egen upplevelse av kognitiv nedsättning är dock inte enkelt korrelerad till kognitiv dysfunktion bedömd med neuropsykologiska testinstrument utan kan vara uttryck för oro och depressiva besvär (4, 5) medan mer uttalat kognitivt påverkade personer kan tendera att underskatta kognitiv funktionsnedsättning (6). Kognitiv svikt kan uppträda redan i början av sjukdomen och har noterats i fall av "clinically isolated syndrome" (CIS) (7). Vid kognitiv påverkan tidigt i sjukdomen ökar risken för en uttalad progression över tid (8). Försämringen är dock för de flesta personer långsam och det krävs i allmänhet longitudinella studier över flera år för att påvisa kognitiv nedgång. Tidigt i sjukdomsförloppet är sambandet mellan kognitiva deficit och fysisk funktionsnedsättning svagt, men sambandet ökar över tid (2). De mer uttalade försämringarna ses oftast vid primär- och sekundärprogressiva tillstånd (9, 10).

Kognitiva svårigheter kan utgöra ett mera dolt fenomen bland patienter med s.k. benign sjukdom vilket illustrerats i en italiensk studie där signifikant kognitiv nedsättning framkom i ca 45% av de patienter som uppfyllde kriterierna på benign MS (sjukdomsduration  $\geq 15$  år, EDSS  $\leq 3$ ). I vår egen studie av 22 personer, som 24-31 år tidigare hade haft en isolerad opticus neurit, hade 15 (68%) signifikant nedsättning inom minst en kognitiv domän och sju av dem inom flera kognitiva områden (11).

## Symptom

Den kognitiva skadeprofilen kan variera betydligt mellan olika personer med MS. Svikt avseende informationsbearbetningshastighet, minne samt exekutiva funktioner är dock vanligt medan tal- och språkfunktioner vanligen är intakta (2):

*Informationsbearbetningshastighet, mental/kognitiv snabbhet/förlångsamning och processhastighet* är begrepp som förekommer i litteraturen för att beskriva samma företeelse. Det är det vanligaste området för kognitiv svikt (12) och anses vara främst relaterat till vitsubstansdegeneration (13, 14) och kan förstås som att hjärnans integrerade helhetssamarabete påverkas.

Det *exekutiva systemet* avser kontroll och inhibition av övriga kognitiva funktioner. Det reglerar planering och målstyrd hantering av upplevda problem och uppgifter. Metaforiskt har det kallats "hjärnans dirigent". Exekutiv dysfunktion kan t.ex. yttra sig i rigiditet, brister i abstrakt tänkande och svårigheter att på ett effektivt sätt ta itu med problem och uppgifter. Exekutiv dysfunktion observeras ofta i undersökningar av personer med MS (15-17) medan vissa studier talar för att processhastighet kan vara den betydande underliggande komponenten som förklarar exekutiva svårigheter vid MS (18).

En rad studier har visat att *minnesfunktionerna* försämras vid MS. Olika aspekter av minne såsom inläring och återgivning påverkas ofta medan retentionssvårigheter är ovanligare (19). Termen arbetsminne används ofta i MS- litteraturen för att beskriva ett vanligt förekommande kognitivt problem. Arbetsminne kan definieras som förmågan att kunna hålla flera olika informationsbitar aktiva under kort tid och är t.ex. nödvändigt för att förstå långa instruktioner och avgörande för läsförståelse och matematiska problem.

## MS, BARN och KOGNITION

Ungefär 5% av alla som insjuknar i MS är barn och ungdomar. Kognitiv dysfunktion är betydligt vanligare och mer uttalad bland barn med MS än bland vuxna. I en studie av Amato och medarbetare (20) omfattande 63 patienter med MS som var yngre än 18 år och 57 friska ålders- och demografiskt matchade kontroller hade en tredjedel av patienterna IQ<90 jämfört med 3.5% av kontrollerna. Fem patienter hade IQ<70. Nästan en tredjedel (31%) av patienterna uppfyllde kriterier för kognitiv dysfunktion (nedsättning inom minst tre funktionsområden) och mer än hälften (53%) misslyckades inom två testade funktionsområden. Framför allt minne, uppmärksamhet och exekutiva funktioner var påverkade men även olika typer av språkdysfunktion var vanliga, i kontrast till patienter med debut av MS i vuxen ålder. Ytterligare en skillnad är den snabba progressen av kognitiv försämring bland barn med MS. Vid en två-års uppföljning av Amatos patientgrupp (21) uppfyllde 39/50 personer (78%) kriterier för kognitiv dysfunktion och ytterligare 20% visade lättare nedsättning (nedsättning inom två funktionsområden). Dessa dramatiska förhållanden är viktiga att hålla i minnet, då barn och ungdomar med MS kan behöva särskilda stödinsatser.

## Tester

Värdet av neuropsykologisk utredning vid bedömningen av MS-patienters funktionsstatus har allt mer uppmärksammats under senare år. Screening tester är värdefulla men kan inte alltid ersätta en klinisk neuropsykologisk bedömning som ger mer differentialdiagnostiska möjligheter då resultaten kan relateras till skattad premorbid kapacitet och psykisk status. Den neuropsykologiska bedömningen kan också fungera som underlag för rekommendationer av kompensatoriska strategier, behandling eller andra rehabiliteringsinsatser. Kognitiv screening kan påvisa vilka patienter som kan vara i behov av mer ingående undersökning och uppföljande insatser. Vidare har neuropsykologisk screening blivit viktigare i forskning av MS och behandling.

Det finns ett antal batterier av neuropsykologiska tester avsedda att mäta kognitiv dysfunktion i MS så kostnads-effektivt som möjligt. Av dessa kan nämnas Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) (22) utarbetat 2001 av en expertgrupp bestående av neurologer och neuropsykologer. Vid val av tester ansåg man att dessa borde vara korta och lätta att administrera men man tog även hänsyn till faktorer som: a) standardisering och tillgängliga testmanualer; b) tillgång på adekvata normdata; c) variabilitet för att minimera tak- och golfeffekter; d) test/retest reliabilitet; e) tillgång på ekvivalenta parallell-versioner; samt f) testernas validitet för att diskriminera MS från kontrollpatienter. I det slutgiltiga batteriet ingår sex tester avsedda att mäta informationsbearbetning/arbetsminne, verbalt och spatialt minne, visuospatiala samt exekutiva förmågor. Administrationen tar ca 90 min. Batteriet har nu använts under flera år och visat god diskriminerande validitet vid användning i olika länder på flera språk (23, 24)

Bland de mer undersökta batterierna kan även nämnas The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRBNT) (25). Testet har en parallellversion men kan inte rekommenderas vid re-testning då versionerna inte visat sig vara ekvivalenta. Detta batteri mäter verbalt och spatialt minne, informationsbearbetning/arbetsminne och exekutiv förmåga. Det kan genomföras på 30 min men har något lägre sensitivitet för att detektera kognitiv nedsättning än det längre batteriet MACFIMS (26)

Vissa tester som Symbol Digit Modalities Test (SDMT) och Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), med hög känslighet för att differentiera MS från kontroller, återkommer i de olika batterierna. Båda testerna mäter mental hastighet och arbetsminne och kan utföras inom några minuter. Båda testerna korrelerar med vardagsparametrar såsom anställning, sociala aktiviteter (27) och hjärnatrofi i MR- studier (28). Nedsatt resultat på SDMT är det vanligast förekommande fyndet vid allmän kognitiv svikt i MS (29). Ytterligare fördelar med SDMT, som lätthanterliga testinstruktioner och att testet upplevs mindre stressprovocerande (30), bidrar till att göra SDMT till det vanligaste enskilt förekommande kognitiva screeningtestet för MS patienter i forskning och klinik. Prestation på SDMT, liksom på PASAT, påverkas dock av bl.a. utbildning och ålder (31). Detta och andra testmetodologiska och kliniska faktorer innebär att diagnostisering av kognitiv kapacitet utifrån ett eller få enstaka test riskerar att leda till felbedömningar. Som enskilt test kan däremot SDMT lämpa sig väl som screeninginstrument eller för att uppmärks-

samma kognitiv förändring hos en och samma individ, t.ex. för detektion av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) vid natalizumabbehandling. Upprepad användning av SDMT resulterar i viss inlärning (32) och provningar av ekvivalensen mellan olika parallellformer har länge efterfrågats. En studie genomförd av Benedict och medarbetare 2012 har visat god ekvivalens mellan flera SDMT versioner (33) och kan därför rekommenderas vid upprepade undersökningar. Vid datainsamling från flera centra bör det även påminnas om att testförfarandet och instruktionerna är av stor betydelse för erhållandet av tillförlitliga, jämförbara resultat.

## MRT

MS har främst varit betraktad som en vitsubstanssjukdom medan senare års MR- tekniker och histopatologiska studier identifierat betydande kortikal påverkan (34). Känsliga MR-sekvenser såsom double inversion recovery talar för kortikala lesioner i majoriteten av patienter med MS och i 1/3 av personer med CIS (35). Det finns ett samband mellan global kognitiv förmåga och kortikal "lesion load" (volym och antal) där kortikala lesioner och kortikal atrofi dessutom visat sig vara oberoende prediktorer av MS-relaterad kognitiv nedsättning (36). Kognitiva deficit såsom inlärnings- och minnessvårigheter har bättre kunnat förklaras utifrån regionala kortikala skador än utifrån tidigare förståelse av MS som huvudsakligen en vitsubstanssjukdom (37).

Metodologin för bättre förståelse av vitsubstansförändringar i MS har också förfinats där diffusions MR har varit speciellt värdefull. Här ges möjlighet att detektera skador i normal appearing brain tissue (NABT) vilka kan påverka selektiva nätverk och även ge generell påverkan då dessa förändringar visats relaterade till förlångsammad informationsbearbetning (13, 14). Den samlade bilden talar således för att det finns multipla strukturella och funktionella förklaringar till det panorama av kognitiva deficit som ses i MS.

## Behandling

Effekter på kognitiv dysfunktion har studerats i medicinska- och kognitiva behandlingsstudier. Medicinska studier består av större undersökningar på sjukdomsmodifierande behandlingar där kognitiva parametrar vanligen ingår som sekundära utfallsmått samt undersökningar på medicinska symptombehandlingar mer riktade på att utvärdera effekter på kognition. Nedan är en kort genomgång av det aktuella kunskapsläget.

Immunomodulerande interferon behandling vid skovvis förlöpande MS, speciellt tidig insättning, kan ha en bromsande effekt på utvecklingen av kognitiva symptom (38, 39). Sådana data saknas för glatiramacetat. Gynnsamma kognitiva effekter har visats vid behandling med natalizumab (40) och från preliminära data på fingolimod (41). Slutsatser från dessa kontrollerade studier där kognition ingår som ett sekundärt utfallsmått begränsas bl.a. av att analyserna är utförda post-hoc, att inklusion av patienter gjorts utifrån annan frågeställning, att kognition bedömts utifrån ett enda test (vanligen PASAT), samt att träningseffekter inte beaktats.

Symptomatiska medicinska behandlingsundersökningar där man undersökt effekter på kognition har ökat under senare år. Acetylkolinesterashämmare som nyttjas som bromsmedicinering vid Alzheimers sjukdom har, i större kontrollerade studier inte visat någon hämmande effekt på MS-relaterad minnespåverkan (42). Prövningar av engångsdoser av methylphenidate (43) och L-amfetamin (44, 45) kan bedömas som lovande för prövning i större behandlingsundersökningar.

Kognitiva rehabiliteringsprogram består vanligen inte enbart av kognitiv träning utan är oftast även riktade mot emotionella aspekter och kompensatoriska strategier. Det finns starkt stöd för att MS patienters subjektiva besvär av kognitiva svårigheter kan förbättras vid neuropsykologisk rehabilitering (46) medan Cochrane granskningar har pekat på otillräcklig evidens för objektivt mätt förbättring vid minnesrehabilitering (47) och andra neuropsykologiska rehabiliteringsformer (48). Metodologiskt väl-designade studier efterlyses.

## Kognition, psykisk status och fatigue

I kliniska sammanhang är frågeställningen om kognitiv svikt en del av ett större symptompanorama där ofta depression, ångest och fatigue ingår. Depression och ångesttillstånd påverkar egen bedömning av kognitiv kapacitet i negativ riktning (6). Likaså, patienter som besväras av fatigue, med eller utan depression, uppger inte sällan att detta påverkar deras kognitiva kapacitet (49) medan det inte visat sig finnas ett faktiskt samband mellan självupplevd fatigue och kognitiv prestation (50). Överskattning av kognitiv kapacitet är ovanligare och relaterad till mer uttalad kognitiv dysfunktion (51).

Sambandet mellan depression och objektivt mätt kognitiv påverkan vid MS är inte entydigt: Vissa studier har enbart demonstrerat ett samband vid måttlig till svår depression med effekter på informationshastighet, arbetsminne och exekutiv förmåga (52, 53) medan andra data talar för påverkan även vid lätt depression (54) och vid depression där det saknas vegetativa, somatiska komponenter (54, 55). En större randomiserad kontrollerad behandlingsstudie med kognitiv-beteendeterapi visade förbättring av depression och subjektiv skattning av kognitiva besvär dock utan förbättring i faktisk kognitiv prestationsförmåga mätt med neuropsykologiska tester (56).

## Sammanfattning

Kognitiv dysfunktion är vanligt vid MS och kan förekomma tidigt under sjukdomen. Tillståndet bör kartläggas med noggrannhet hos den enskilde patienten eftersom det påverkar familjerelationer, sociala aktiviteter och arbete. Försämringen är oftast långsam och påverkar främst informationshastighet, minne och exekutiva funktioner. Debut av MS under barndomen är ovanligt men här är såväl omfattningen som progressen av kognitiv dysfunktion större än bland vuxna.

Den kognitiva funktionsnivån korrelerar med antalet lesioner, "total lesion area" och graden av hjärnstoffvätskeförändringar som detekterade med MRT. MS betraktas numera inte enbart som en

vitsubstanssjukdom då moderna MR tekniker identifierat betydande kortikal påverkan som korrelerar med region-specifika kognitiva deficit även tidigt i sjukdomen.

Bromsmediciner kan även ha bromsande effekt på progression av kognitiv försämring. Symptomatiska medicinska behandlingar direkt riktade mot kognitiv svikt har ännu inte visat några övertygande resultat. Kognitiva rehabiliteringsprogram behöver studeras mer noggrant men tillgänglig data ger stöd för att behandling kan minska patientens upplevda börda av kognitiv dysfunktion.

Subjektiva kognitiva besvär kan vara ett uttryck för fatigue och/eller depression, med eller utan kognitiv påverkan. Det kan således vara värdefullt att beakta och utvärdera samtliga aspekter då patienter med MS uttrycker kognitiva besvär i vardagen.

## Referenser

1. Bobholz JA, Rao SM: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(3):283-8
2. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E: Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 245(1-2): 41-6
3. Rao SM LG, Bernardin L, Unverzagt F Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41:685-691
4. Benedict RH, Carone DA, Bakshi R: Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14(3 Suppl):36S-45S
5. Roberg BL, Bruce JM, Lovelace CT, Lynch S: How patients with multiple sclerosis perceive cognitive slowing. *Clin Neuropsychol* 2012; 26(8):1278-95
6. van der Hiele K, Spliethoff-Kamminga NG, Ruimschotel RP, Middelkoop HA, Visser LH: The relationship between self-reported executive performance and psychological characteristics in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2012; 19(4):562-9
7. Feinstein A KL, Miller D et al. : Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis followed up: a cognitive, psychiatric and MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:869-876
8. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Hakiki B, Giannini M, Pasto L, Razzolini L: Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010; 31(Suppl 2):S211-4

9. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, Vassilopoulos D: Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008; 267(1-2):100-6
10. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O: Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol* 2007; 57(4):193-202
11. Nilsson P RI, Larsson E-M, Norrving B, Sandberg-Wollheim M. : Cognitive dysfunction 24-31 years after isolated optic neuritis. . *Multiple Sclerosis* 2008; 14:913-918
12. DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND: Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26(4):550-62
13. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS, Auer DP: Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132(Pt 1):239-49
14. Yu HJ, Christodoulou C, Bhise V, Greenblatt D, Patel Y, Serafin D, Maletic-Savatic M, Krupp LB, Wagshul ME: Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS. *Neuroimage* 2012; 59(4):3713-22
15. Smith AM, Walker LA, Freedman MS, DeMeulemeester C, Hogan MJ, Cameron I: fMRI investigation of disinhibition in cognitively impaired patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009; 281(1-2):58-63
16. Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L: Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44(3 Pt 1):420-5
17. Simioni S, Ruffieux C, Kleeberg J, Bruggimann L, du Pasquier RA, Annoni JM, Schluemp M: Progressive decline of decision-making performances during multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15(2):291-5
18. Genova HM, DeLuca J, Chiaravalloti N, Wylie G: The relationship between executive functioning, processing speed, and white matter integrity in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2013; 35(6):631-41
19. Brissart H, Morele E, Baumann C, Debouverie M: Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both? *Neurol Sci* 2012; 33(5):1117-23
20. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, Moiola L, Falautano M, De Caro MF, Lopez M, Patti F, Vecchio R, Pozzilli C, Bianchi V, Roscio M,

- Comi G, Trojano M: Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008; 70(20):1891-7
21. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Muiola L, Falautano M, De Caro MF, Viterbo R, Patti F, Vecchio R, Pozzilli C, Bianchi V, Roscio M, Martinelli V, Comi G, Portaccio E, Trojano M: Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology* 2010; 75(13):1134-40
  22. Benedict R FJ, Archibald C, Arnett P et al Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin. Neuropsychol.* 2002; 16(3):381-397
  23. Benedict RH CD, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B: Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). . *J Int Neuropsychol Soc* 2006 12( 4):549-58
  24. Dusankova JB, Kalincik T, Havrdova E, Benedict RH: Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol* 2012; 26(7):1186-200
  25. SM R: The Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society., in *A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis.* . WI, USA Medical College of Wisconsin, 1990
  26. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RH: Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler* 2009; 15(9):1077-84
  27. Lazeron RH, Boringa JB, Schouten M, Uitdehaag BM, Bergers E, Lindeboom J, Eikelenboom MI, Scheltens PH, Barkhof F, Polman CH: Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11(5):524-31
  28. Solari A, Mancuso L, Motta A, Mendozzi L, Serrati C: Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8(2):169-76
  29. Sonder JM, Burggraaff J, Knol DL, Polman CH, Uitdehaag BM: Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013
  30. Aupperle RL, Beatty WW, Shelton Fde N, Gontkovsky ST: Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8(5): 382-9



31. Strauss E, Sherman, ES., Spreen, O A compendium of Neuropsychological Tests. New York: New York, Oxford University Press, 2006
32. Morrow SA, O'Connor PW, Polman CH, Goodman AD, Kappos L, Lublin FD, Rudick RA, Jurgensen S, Paes D, Forrestal F, Benedict RH: Evaluation of the symbol digit modalities test (SDMT) and MS neuropsychological screening questionnaire (MSNQ) in natalizumab-treated MS patients over 48 weeks. *Mult Scler* 2010; 16(11):1385-92
33. Benedict RH, Smerbeck A, Parikh R, Rodgers J, Cadavid D, Erlanger D: Reliability and equivalence of alternate forms for the Symbol Digit Modalities Test: implications for multiple sclerosis clinical trials. *Mult Scler* 2012; 18(9):1320-5
34. Horakova D, Kalincik T, Dusankova JB, Dolezal O: Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2012; 12:10
35. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L, Morra A, Rinaldi L, Romualdi C, Perini P, Battistin L, Gallo P: Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007; 64(10):1416-22
36. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M, Bernardi V, Barachino L, Rinaldi L, Perini P, Gallo P, Filippi M: Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(9):1144-50
37. Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R: Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(2):201-6
38. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radu EW, Metz C, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C: Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8(11):987-97
39. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Grafman JH, Lezak MD, O'Reilly Hovey KM, Perkins KK, Barilla-Clark D, Schacter M, Shucard DW, Davidson AL, Wende KE, Bourdette DN, Kooijmans-Coutinho MF: Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000; 48(6):885-92
40. Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, O'Connor PW, Phillips JT, Polman C, Stuart WH, Lynn F, Hotermans

- C: Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol* 2012; 259(5):898-905
41. Pelletier J, Karlsson, G., Li B., et al: Effect of fingolimod on Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) defined disability progression in patients with relapsing remitting MS (RRMS): results from two Phase III studies. *Neurology* 2011; 76((Suppl 4)):A611
  42. He D, Zhang Y, Dong S, Wang D, Gao X, Zhou H: Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12:CD008876
  43. Harel Y, Appleboim N, Lavie M, Achiron A: Single dose of methylphenidate improves cognitive performance in multiple sclerosis patients with impaired attention process. *J Neurol Sci* 2009; 276(1-2):38-40
  44. Benedict RH, Munschauer F, Zarevics P, Erlanger D, Rowe V, Feaster T, Carpenter RL: Effects of l-amphetamine sulfate on cognitive function in multiple sclerosis patients. *J Neurol* 2008; 255(6):848-52
  45. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Erlanger D, Kaushik T, Benedict RH, DeLuca J: L-amphetamine improves memory in MS patients with objective memory impairment. *Mult Scler* 2011; 17(9):1141-5
  46. Mantynen A, Rosti-Otajarvi E, Koivisto K, Lilja A, Huhtala H, Hamalainen P: Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: a randomised, controlled, multi-centre trial. *Mult Scler* 2014; 20(1):99-107
  47. das Nair R, Ferguson H, Stark DL, Lincoln NB: Memory Rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD008754
  48. Rosti-Otajarvi EM, Hamalainen PI: Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(11):CD009131
  49. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC: Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45(4):435-7
  50. Morrow SA, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE, Hojnacki D, Benedict RH: Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis. *Mult Scler* 2009; 15(8):998-1005
  51. Smith JG, Harris JP, Khan S, Atkinson EA, Fowler MS, Gregory RP: Perceptual bias for affective and nonaffective information in asymmetric Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2010; 24(4):443-56

52. Demaree HA, Gaudino E, DeLuca J: The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cogn Neuropsychiatry* 2003; 8(3):161-71
53. Feinstein A: Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci* 2006; 245(1-2):63-6
54. Sundgren M, Maurex L, Wahlin A, Piehl F, Brismar T: Cognitive impairment has a strong relation to nonsomatic symptoms of depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2013; 28(2):144-55
55. Barwick FH, Arnett PA: Relationship between global cognitive decline and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2011; 25(2):193-209
56. Kinsinger SW, Lattie E, Mohr DC: Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2010; 24(5):573-80