

# Hukommelse og depresjon ved ulike sykdomsforløp med langtkommen multippel sklerose (MS)

*En populasjonsbasert studie*

**Marianne Øhlckers**



Levert som hovedoppgave ved psykologisk institutt

UNIVERSITETET I OSLO

Våren 2008

## Forord

Jeg er svært takknemlig overfor pasientene som har deltatt i undersøkelsen. Deres deltagelse muliggjorde gjennomføring av forskningen. Gjennom testadministreringen fikk jeg en unik mulighet til å se den enorme variasjonen MS medfører for pasientene, og hvordan pasientene har funnet sine måter å tilpasse seg og leve med denne sykdommen. Jeg har enorm respekt for at de valgte å delta, enkelte trosset stor funksjonsnedsettelse. Vi møtte alt fra pasienter som fortalte at de var minimalt svekket til de som var sengeliggende.

Jeg ønsker å takke min veileder, professor og spesialist i nevropsykologi, Nils Inge Landrø, for muligheten til å være med i dette prosjektet. Han har gitt god og tålmodig veiledning, bidratt med faglige innspill, og er ansvarlig for den kognitive og psykologiske kartleggingen av pasientene. En takk til overingeniør og psykolog Dag Erik Eilertsen for sårt tiltrengt statistikkhjelp. Du var svært tålmodig og strakk deg langt for oss. I tillegg vil jeg takke våre samarbeidspartnere på Ullevål Universitetssykehus, lege Cathrine Smestad og avdelingsoverlege Elisabeth Gulowsen Celius, for å innkalle pasientene, foreta den nevrologiske undersøkelsen, og for godt samarbeid og innspill.

Jeg ønsker å takke mine medstudenter Anne Lise Nilssen og Mari Lundby, for uvurderlig samarbeid med forberedelser, testadministrering og dataanalyser. Vi har til sammen lagt ned atskillige arbeidstimer i forbindelse med testing av pasientene, og jeg har satt pris på fleksibiliteten vi har hatt i forhold til hverandre. Dere har bidratt med gode faglige innspill, støtte og hyggelig selskap mellom slagene.

Sender en takk til min fantastiske søster, Kristin Øhlckers, for støtte og korrekturlesning. Sist, men ikke minst, vil jeg takke familie og venner for at de gjennom hele prosessen har støttet og trodd på meg.

Dette har vært en svært utfordrende, engasjerende og lærerik prosess, som har bidratt til min faglige og akademiske utvikling. Det har til tider vært tungt, men verdt strevet nå som jeg har kommet i mål.

## Sammendrag

**Formål:** Å undersøke hukommelsesfunksjoner og depresjonssymptomer hos MS-pasienter som har hatt sykdommen lenge, og sammenligne prestasjonen mellom ulike sykdomsforløp ved MS. I tillegg vil vi undersøke om depresjonssymptomer har en innvirkning på hukommelsesprestasjonene. Ingen studier har tidligere undersøkt MS-pasienter med så lang sykdomsvarighet og få sammenligner de ulike forløpene.

**Bakgrunn:** Hukommelsessvikt er av de kognitive funksjonene som er funnet mest konsistent svekket hos MS-pasienter. Man finner svikt i både det visuelle og det verbale domenet. Det er uenighet om svikten skyldes redusert innlæring, lagring eller gjenhenting. Forhøyet depresjonssymptomnivå er vanlig hos MS-pasienter, og det er motstridende funn om depresjonssymptomene har en negativ effekt på hukommelsesprestasjoner utover innvirkningen fra MS.

**Metode:** 86 MS-pasienter diagnostisert før 1980 ble rekruttert fra Ullevål Universitetssykehus' MS-register. Pasientene ble delt inn etter sykdomsforløp. For å undersøke pasientenes hukommelsesfungering benyttet vi en verbal og en visuell hukommelsestest. I tillegg undersøkte vi depresjonssymptomer i utvalget.

**Resultat:** Vi fant hukommelsessvikt i begge domener og ved alle betingelser hos MS-pasientene. Dette skyldes ikke reduksjon i generell kognitiv fungering. I tillegg fant vi at SPMS fremviste større svikt enn RRMS i det verbale domenet. Utvalget rapporterte høyere depresjonssymptomnivå enn det man ville forvente i en normalpopulasjon, og symptomene hadde en negativ innvikning på visuell innlæring og umiddelbar verbal hukommelse.

**Konklusjon:** Pasienter med langtkommen MS kan oppleve innlærings- og hukommelsessvikt i både det verbale og det visuelle domenet. Hukommelsessvikten er hovedsakelig forårsaket av innkodings- og lagringssvikt. SPMS viser i større grad verbal hukommelsessvikt enn pasienter med RRMS, mens den visuelle hukommelsessvikten er lik på tvers av sykdomsforløpene. En vesentlig del av pasientene har depresjonssymptomnivå utover det normale, og depresjonssymptomene kan forverre hukommelsessvikten hos pasientene.

---

# Innhold

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>3</b>
<b>INNHold</b> .....	<b>4</b>
<b>INNLEDNING</b> .....	<b>5</b>
ULIKE SYKDOMSFORLØP VED MS .....	6
HUKOMMELSESFUNGERING VED MS .....	8
HUKOMMELSESFUNKSJON VED ULIKE SYKDOMSFORLØP .....	12
DEPRESJON OG DEPRESJONSSYMTOMER VED MS .....	15
DEPRESJONSSYMTOMER OG HUKOMMELSE VED MS .....	18
<b>FORMÅL MED STUDIEN</b> .....	<b>21</b>
<b>METODE</b> .....	<b>22</b>
<b>RESULTATER</b> .....	<b>30</b>
<b>DISKUSJON</b> .....	<b>38</b>
HUKOMMELSE I MS-UTVALGET SAMMENLIGNET MED NORM.....	38
HUKOMMELSE PÅ TVERS AV SYKDOMSFORLØPENE .....	42
DEPRESJONSSYMTOMER.....	44
DEPRESJONSSYMTOMER OG HUKOMMELSE .....	47
STYRKER OG BEGRENSENINGER .....	49
IMPLIKASJONER .....	51
<b>KONKLUSJON</b> .....	<b>53</b>
<b>REFERANSELISTE</b> .....	<b>54</b>

## Innledning

Multipel sklerose (MS) er en inflammatorisk demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet (SNS). Sykdommen fører til ødeleggelse av myelinet som ligger rundt nervefibrene, og etter demyeliniseringen dannes arrlignende lesjoner kalt sklerotisk plakk i de affiserte områdene. Dette fører til blokkering eller forstyrrelse av den normale nerveimpulsoverføringen, og gir symptomer som er spesifikke for det involverte området. MS rammer primært hvitsubstans, men man kan se angrep i alle deler av SNS: synsnerven, hjernestammen, cerebellum, ryggmargen, subkortikal hvitsubstans og cortex. I de kortikale lesjonene ser man at sykdommen rammer myelinet, mens nervecellene i stor grad forblir intakte. Til tross for tilfeldig lesjonsfordeling, rammer MS oftere de optiske nervene, hvitsubstans rundt ventriklene, corpus callosum, samt hvitsubstans i hjernestammen, lillehjernen og ryggmargen. At ulike områder i SNS rammes medfører stor variasjon i symptomatologi og forløp hos ulike MS-pasienter, samt ved endringer hos den enkelte pasient over tid. I MS-angrepene oppstår symptomene akutt i løpet av noen dager og varer i varierende tidsperioder, for deretter å bli helt eller delvis borte i perioder av variabel lengde. Sykdommen har et heterogent og uforutsigbart forløp. (Beiske et al.,2008; Brassington & Marsh, 1998; Lezac, Howieson, & Loring, 2004; Rao, Huber & Bornstein, 1992).

Det er fremdeles mye usikkerhet rundt etiologien til MS. Forskning har implisert både genetiske, miljømessige, virale og immunologiske variabler. MS antas å være en autoimmun sykdom der pasientenes eget immunsystem angriper myelinet. Studiene indikerer at MS er et produkt av multiple faktorer, som hver for seg ikke er tilstrekkelige for å utvikle sykdommen. (Brassington & Marsh, 1998; Lezac et al.,2004; Pryse-Phillips & Sloka, 2006). En genetisk predisposisjon er tydelig ved at konkordansraten til monozygote tvillinger er seks ganger høyere enn hos dizygote tvillinger og andre søsken - som igjen er høyere enn den man finner i populasjonen som helhet. Human leukocyte antigen (HLA) genkomplekset anses som meget viktig, selv om også andre genkandidater og kromosomregioner ser ut til å bidra (Masterman & Hillert, 2006).

MS diagnostiseres på bakgrunn av kliniske abnormaliteter ved nevrologisk undersøkelse, som kan suppleres med påvisning av immunaktivering i cerebrospinalvæske og lesjoner ved MRI. En forutsetning for diagnosen er minimum to angrep som indikerer demyelinisering i

SNS spredt over tid og sted, dvs. funn som tyder på at to områder er rammet på ulike tidspunkter. (Chwastiak, Gibbons, Sullivan, Bowen, & Kraft, 2002; Lezac et al. 2004; Poser et al. 1983).

Vanlige symptomer på MS er svakhet, stivhet eller dårlig koordinasjon i en arm eller et ben, gangforstyrrelser, visuelle forstyrrelser, blære- eller tarmsymptomer, seksuell dysfunksjon, sensoriske endringer, varmesensitivitet, fatigue (trøttbarhet), smerte og kognitive utfall. Enkelte utvikler cerebrale syndromer som dysartri eller dysphagi, samt skjjelvinger. Typiske kortikale tegn som afasi, apraksi og agnosi er uvanlige, og kan være årsaken til at det tok tid før nevrologene ble oppmerksom på kognitiv svikt ved MS. (Brassington & Marsh, 1998; Lezac et al., 2004).

MS rammer som regel mellom 20 og 40-årsalderen, er to til tre ganger vanligere hos kvinner enn hos menn, og forkorter ikke levetiden i vesentlig grad. (Noonan, Katthman & White, 2002; Pinkston, Kablinger, & Alekseeva, 2007). Den tidlige debuten og lange sykdomsvarigheten fører til enorme kostnader for individet, familien og samfunnet, for mange med en reduksjon i bl.a. livskvalitet og arbeidsproduktivitet. (Grima, Torrance, Francis, Rice, Rosner, & Lafortune, 2000). Sykdommen er vanligste årsak til nevrologisk funksjonsnedsettelse hos unge og middelaldrene voksne, og det finnes ingen kur. (Feinstein, 2004; Ghaffar & Feinstein, 2007). Prevalensen til MS er i Norge omtrent 125-150 per 100 000 innbyggere. I Oslo har man funnet at prevalensen er 148 per 100 000 (Smestad, Sandvik, Holmoy, Harbo, & Celius, 2008). Behandlingen består av aktive immunmodulerende stoffer, som corticosteroider, beta-interferoner, glatirameracetat og natalizumab. Disse medisinene kurerer ikke sykdommen, men kan hemme sykdomsprogresjonen (Goldman Consensus Group, 2005).

## Ulike sykdomsforløp ved MS

Det kliniske forløpet ved MS varierer. Det karakteriseres vanligvis av enten akutte episodiske perioder med forverring av nevrologisk funksjon (tilbakefall/relapses), gradvis progressiv forverring, eller en kombinasjon av disse (Lublin & Reingold, 1996). Forskerne hevder litteraturen har benyttet flere betegnelser på ulike forløp, uten klar enighet i hva som ligger i de ulike begrepene. I en internasjonal spørreundersøkelse blant ledende MS-forskere

---

kom de til enighet om tre betegnelser på sykdomsforløp som de anbefalte at skulle benyttes. Disse er relapsing-remitting MS (RRMS), secondary-progressive MS (SPMS) og primary-progressive MS (PPMS). RRMS defineres som et sykdomsforløp med klart definerte sykdomsangrep etterfulgt av hel eller delvis tilfriskning/remisjon, der periodene mellom angrepene karakteriseres av manglende sykdomsprogresjon. Det definierende elementet er akutt, episodisk forverring av nevrologisk funksjon etterfulgt av varierende grad av forbedring, samt stabilitet mellom angrepene. I SPMS har pasienten først hatt RRMS, men etter hvert utviklet et sykdomsforløp som karakteriseres av en progressiv forverring av nevrologisk funksjon. SPMS kan være med eller uten klart definerte anfall, små forbedringer og platåer. Denne typen ses som langtidsutfallet av RRMS. PPMS defineres som en sykdomsprogresjon fra sykdomsdebut der enkelte platåer og midlertidige forbedringer er mulig. Det essensielle elementet er gradvis og nesten kontinuerlig forverring av nevrologisk funksjon med mindre fluktueringer, men ingen tydelige anfallsvise sykdomsangrep. Forfatterne kom også til enighet om et fjerde sykdomsforløp, progressive-relapsing MS (RPMS), som i følge forfatterne er sjelden. Tidligere ble SPMS og PPMS ofte klassifisert sammen som chronic-progressiv MS (CPMS), men etter rapporter om ulik patologi gikk man bort fra denne klassifiseringen (Comi et al., 1995; Revesz, Kidd, Thompson, Barnard, & McDonald, 1994).

Hos omtrent 80 % av MS-pasientene begynner sykdommen som RRMS. Opptil 10 % av disse klarer seg veldig bra, med få angrep og liten nevrologisk skade etter 15 år eller mer med sykdommen (godartet/benign MS). Imidlertid opplever de fleste en progressiv forverring før det har gått femten år etter første angrep, og går dermed over til SPMS. Omtrent 20 % av pasientene har på sin side et nærmest kontinuerlig progressivt forløp fra de første sykdomssymptomene, karakterisert som PPMS. (Lezac et al., 2004; Thompson et al., 2000). Blant pasienter med RRMS er majoriteten kvinner (80 %), mens blant PPMS er kjønnsfordelingen tilnærmet lik (Beal, Stuijbergen, & Brown, 2007).

Faktorer som er assosiert med dårligere prognose er mannlig kjønn, symptomdebut etter førtiårsalderen, mange angrep de første fem årene og PPMS-forløp (Kantarci & Weinshenker, 2005).

---

## Hukommelsesfungering ved MS

Kognitiv dysfunksjon rammer 43-65 % av MS-pasientene, og rundt 20-30 % fremviser alvorlig kognitiv svikt. (DeSousa, Albert, & Kalman, 2002; Rao, 1996; Zakzanis, 2000). Kognitive funksjoner som ofte er redusert hos MS-pasienter er innlæring og hukommelse, oppmerksomhet og konsentrasjon, informasjonsprosessering, abstrakt resonnering, problemløsning, visuospatiale evner og ordfinning. (Brassington & Marsh, 1998; Henry & Beatty, 2006; Paramenter et al, 2007; Rao, 2004). Svikten i kognitiv fungering kan variere fra mild til global og alvorlig. (Rao, 2004). Den betydelige variabiliteten man gjerne ser hos MS-pasientene gjenspeiles i mønsteret og alvorlighetsgraden av de kognitive vanskene (Bobholz & Rao, 2003; Rao, 1995). Potagas et al. (2008) fant kognitiv dysfunksjon hos 52,8 % av pasientene, og i en longitudinell studie av Amato, Ponziani, Siracusa, og Sorbi (2001) var 56 % kognitivt svekket etter 10 års oppfølging. En studie rapporterte at kun 9 % ikke hadde noen indikasjon på kognitiv svikt (Drew, Tippett, Strakey, & Isler, 2008). De kognitive vanskene kan ha alvorlig innvirkning på pasientenes livskvalitet, og føre til vanskeligheter med sosiale aktiviteter og til arbeidsuførhet (Rao, 2004). Det foreligger motstridende resultater med hensyn til om lenger sykdomsvarighet og større funksjonsnedsettelse henger sammen med kognitiv svikt (Calabrese, 2006).

Det er nå bred aksept for at hukommelse ikke er et enhetlig konsept, men kan deles i flere undertyper. Hukommelse kan deles i korttids- og langtidshukommelse (LTH). LTH består av en eksplisitt og en implisitt del. I den eksplisitte langtidshukommelsen skiller man mellom episodisk og semantisk minne (flere distinksjoner kan gjøres.) Man skiller også mellom visuell og verbal informasjon. Gjenhenting fra langtidsmindet kan skje ved fri gjenkalling, cued gjenkalling (stikkord) eller gjenkjenning. De forskjellige aspektene kan undersøkes med ulike nevropsykologiske tester (Elliot, 1998). Nevropsykologi forbinder prestasjon på atferdstester med regionale hjernefunksjoner. Hukommelse er hovedsakelig relatert til temporal-hippocampalt system. Spesielt viktige strukturer er funnet i to separate områder i hjernen: den subkortikale regionen i diencephalon og den medial-temporale regionen i korteks. Generelt er det enighet om at den venstre hemisfæren har forrang for verbale funksjoner og den høyre for spatial funksjon (Landrø, Stiles, & Sletvold, 2001). Hippocampus på innsiden av temporallappen er en viktig komponent i hukommelsessystemet. Den spiller en sentral rolle i innlæring og lagring av informasjon (Lezac et al., 2004).



---

Redusert hukommelsesfungering er en av de kognitive funksjonene som er funnet mest konsistent svekket i MS. Det er estimert hukommelsessvikt hos 40-60 % av pasientene (Bobholz & Rao, 2003; Rao et al., 1993). Siden hukommelse ikke er en enhetlig nevropsykologisk funksjon, er det ikke sikkert at alle deler rammes likt (Brassington & Marsh, 1998). LTH ser ut til å være redusert (Rao, 2004). I mange år har kognitiv svikt ved MS blitt karakterisert som liknende subkortikal demens. Det innebærer bl.a. en svekket hukommelsesgjenhenting som kan bedres gjennom cuing. Evnen til gjenkjenning, innkoding og lagring tenkes å være intakt, selv om profilen av kognitive symptomer ved MS kan være svært forskjellig. (Drew et al., 2008; Mohr & Cox, 2001; White, Nyenhuis, & Sax, 1992). Det ble lenge antatt at langtidshukommelsessvikten hovedsakelig kom av nedsatt informasjonsgjenhenting, og ikke innkodings- eller lagringssvikt. Forskerne baserte denne konklusjonen på at MS-pasientene fremviste svikt i fri gjenkalling, men hadde intakt gjenkjenning. Gjenkjenning antas å stille lavere krav til gjenhenting, mens den likevel viser hva som er blitt innkodet og lagret. (Grafman, Rao, & Litvan (1990) i Demaree, Gaudino, DeLuca, & Ricker, 2000; Zakzanis, 2000).

Flere studier har funnet nedsatt verbal innlæring og hukommelse (gjenkalling og gjenkjenning) hos MS-pasienter. (Bravin, Kinsella, Ong, & Vowels, 2000; Paulesu et al., 1996; Potagas et al., 2008; Wachowius, Talley, Silver, Heinze, & Sailer, 2005). Diamond, Johnson, Kaufman, og Graves (in press) rapporterte signifikant svikt i umiddelbar verbal hukommelse målt som første omgang av en listelæringstest. Imidlertid har enkelte andre studier ikke funnet svikt på disse områdene. Landrø, Sletvold, og Celius (2000) fant ikke svikt i verbal innlæring og gjenkalling hos et utvalg med MS-pasienter i tidlig fase, og Arnett et al. (1997) rapporterte intakt verbal gjenkjenning. Det samme mønsteret går igjen i det visuelle domenet. Flere studier rapporterer at MS-pasientene har redusert prestasjon på visuell innlæring og hukommelse (Landrø et al., 2000; Paulesu et al., 1996; Potagas et al., 2008), mens andre ikke finner dette (Wachowius et al. (2005). Drew et al. (2008) fant ikke svikt i noen av hukommelsesdomenene. Imidlertid var de visuelle skårene signifikant lavere enn de verbale, samtidig som variansen her var større. De beregnet forventet hukommelsesskåre, og fant at antallet som skåret signifikant under forventning var 54,8 % på umiddelbar hukommelse, og 60,2 % på generell hukommelse (gjenkalling og gjenkjenning). De argumenterer for at deres manglende funn kan skyldes både ulike tester og utvalgskjeller på bakgrunn av at MS-pasienter utgjør en svært heterogen populasjon. De foreslår at forskjellen mellom visuelt og verbalt materiale kan være en konsekvens av at den

optiske nerven er et av hovedområdene for den degenerative prosessen i MS, og at det skjer en forringelse av visuelt stimuli forut for eller under innkodingsprosessen. Forfatterne konkluderer med at deres funn indikerer at hukommelsessvikten ved MS enten er selektivt relatert til den visuelle modaliteten, eller at visuell hukommelse rammes mer enn verbal hukommelse.

Thornton og Raz (1997) fant et globalt mønster av hukommelsessvikt i en meta-analyse. De rapporterer at både verbal og nonverbal hukommelse er affisert, og fant svikt ved alle gjenhentingensbetingelsene. Ved verbalt materiale er reduksjonen større ved fri gjenkalling enn gjenkjenning, mens reduksjonene er lik i de to betingelsene ved nonverbalt materiale. MS-pasientene diskriminerte dårligere mellom lært materiale og forstyrrende stimuli. Det kan tyde på at de innkoder informasjonen i en degradert form. Disse funnene støtter ikke hypotesen om en ren gjenhentingssvikt som eneste forklaring på langtidshukommelsessvikten ved MS. Imidlertid er svikten på fri gjenkalling stor sammenlignet med gjenkjenningssvikten, og fri gjenkalling antas å legge større krav på gjenhenting enn gjenkjenning. Forfatterne foreslår at en potensiell kumulativ effekt av mindre effektiv innkoding og svekket gjenhenting medfører at fri gjenkalling reduseres mer enn gjenkjenning. Dersom langtidshukommelsen er sårbar for forstyrrelser både ved innkoding og gjenhenting, kan pasientene benytte seg av gjenkjenningssoppgavens kontekstuelle støtte, men likevel ikke helt kompensere for deres initiale svikt ved innkodingen. De finner et mønster av interkorrelasjoner mellom sykdomsrelaterte variabler og hukommelse. Dette gir konvergerende evidens for at funksjonsnedsettelsesprogresjon i MS kan medføre en generell prosess som påvirker flere aspekter ved fungering. Imidlertid vil det, med tanke på den diffuse og heterogene naturen til involveringen av nervesystemet ved MS, være feilaktig å konkludere med at hukommelsessvikten man ser hos MS-pasienter kommer fra en enkelt patologisk kjerne.

Zakzanis (2000) utførte også en meta-analyse. Resultatene indikerer at hukommelsessvikten ved MS er større på verbale enn nonverbale tester, og på utsatt i forhold til umiddelbar gjenkalling i begge moduler. Gjenkjenningssvekkelsene ser generelt ut til å være mindre alvorlige, og i noen tilfeller kun tilstedeværende hos pasienter med alvorlig global kognitiv svekkelse. Til sammen tyder funnene på svekket gjenkalling med relativt bevart gjenkjenning. Dette kan støtte den gjenhentingbaserte forklaringen på langtidshukommelsessvikten i MS. Dette står i kontrast til Thornton og Raz (1997), som fant

---

gjenkjenningssvikt i deres meta-analyse. Zakzanis (2000) konkluderer med at man ser en gjenhentingbasert svikt karakterisert av intakt hukommelse for tidligere hendelser, samt intakt gjenkjenningshukommelse, hos MS-pasienter der hukommelsessvikten ikke består av alvorlig svikt i episodisk minne, slik man ser hos Alzheimer-pasienter.

Flere studier har benyttet paradigmer der de likestiller innlæringen av verbalt materiale (DeLuca, Barberi-Berger, & Johnson, 1994; Demaree, Gaudino, & Deluca, 2003; DeLuca, Gaudino, Diamond, Christodoloulou, & Engel, 1998; Demaree et al., 2000; Kessler, Cohen, Lauer, & Kasch, 1992). Dette gjøres for å undersøke om det er innlærings- eller gjenhentingssvikt som forårsaker nedsatt hukommelsesprestasjon hos MS-pasienter. Forfatterne påpeker at flere tidligere studier der det er funnet gjenkallingssvikt ikke har kontrollert for mengden innlært materiale. Dette gjelder studiene jeg har vist til ovenfor. Dersom innlæringen er svekket, hevder de at nedsatt gjenkalling er en forventet konsekvens. Konklusjonen om nedsatt gjenhenting forstyrres dermed av redusert innlæring, og kan ikke uttrykkes med sikkerhet. Resultatene viser at MS-pasientene har svekket innlæring, målt som antall innlæringsomganger nødvendig for å nå et læringskriterium, mens utsatt gjenkalling og gjenkjenning er intakt. Forskerne hevder dette understøtter hypotesen om at hukommelsessvikten for verbalt materiale kommer av innlæringssvikt heller enn gjenhentingssvikt. Verbal gjenhentingssvikt ses som en konsekvens av innlæringssvikten. Disse studiene støtter dermed ikke gjenhentingssvikthypotesen som grunnlaget for nedsatt verbal hukommelse i MS. I tillegg ble glemselsraten undersøkt. Her var det ingen forskjell mellom MS og kontroller. Dette stemmer overens med funnene til Bravin et al. (2000). Dette taler imot både konsolideringssvikt (lagring) og gjenhentingssvikt hos MS-pasienter i det verbale domenet. DeLuca et al. (1998) hevder at det ikke er repetisjon som muliggjør normalprestasjon på gjenkalling og gjenkjenning hos MS-pasienter. I stedet foreslår de at tilleggsomgangene muliggjør en kvalitetsforbedring på innkodingen. Det er blitt rapportert at MS-pasienter benytter mindre effektive læringsstrategier ved innlæring av verbalt materiale (Diamond, DeLuca, Johnson & Kelley, 1997). DeLuca et al. (1998) legger frem en hypotese om at den normale prestasjonen på gjenkalling og gjenkjenning kommer av forbedret innkoding som et resultat av flere innlæringsmuligheter.

DeLuca et al. (1998) benyttet et paradigme som likestiller visuell innlæring. MS-pasientene fremviste visuell innlæringssvikt, samt svikt i utsatt visuell gjenkalling og gjenkjenning, sammenlignet med friske kontroller. Svikt ved både gjenkalling og gjenkjenning antyder

svekket lagring eller konsolidering av hukommelsessporet heller enn en spesifikk gjenhentingssvikt. Redusert gjenkalling med intakt gjenkjenning ville derimot ha indikert en svekket gjenhenting av lagret informasjon. Gjenkjenningssvikten tyder på at materialet aldri ble tilstrekkelig lagret. I tillegg viser den normale glemselsraten at pasientene ikke glemmer det som læres og lagres raskere enn kontroller. Forfatterne sier at det dermed kan se ut til at visuell hukommelsessvikt er annerledes enn verbal hukommelsessvikt. Eventuelt kan forskjellen komme av trekk ved testen de benyttet. Demaree et al. (2000) benyttet en annen visuell test som likestiller innlæring. De fant liknende innlæringsvikt. Imidlertid fant de ingen forskjell mellom MS-pasienter og kontroller på visuell gjenkjenning.

En PET-studie rapporterer bilateral reduksjon i regional cerebral glukosemetabolisme i hippocampus, cingulate gyrus, thalamus, assosiativ occipital korteks og cerebellum hos MS-pasienter med hukommelsessvikt sammenlignet med friske kontroller. I sammenligningen med MS-pasienter uten kognitiv svikt fant man en reduksjon i venstre thalamus og begge hippocampus. Funnene indikerer at hypometabolisme i thalamiske og gråsubstansstrukturer dypt i temporallappen er assosiert med hukommelsessvikt ved MS (Paulesu et al., 1996).

## Hukommelsesfunksjon ved ulike sykdomsforløp

Noen studier har funnet at korrelasjoner mellom kognitiv dysfunksjon og sykdomsforløp ved MS enten er svake eller ikke signifikante (Arnett et al., 1997; Drew et al., 2008). Imidlertid varierer resultatene på tvers av studier, og enkelte finner forskjeller mellom de ulike forløpene (Rao, 2004). Comi et al. (1995) fant at 53 % av SPMS hadde kognitiv svikt, mens kun 7 % av PPMS fremviste dette. Foong, Rozewicz, Chong, Thompson, Miller, og Ron (2000) fant derimot at begge disse forløpene skåret signifikant svakere enn kontroller på de fleste kognitive tester. Imidlertid var forskjellen mellom forløpene små. Camp et al. (1999) rapporterer kognitiv svikt hos 29 % med PPMS, og Wachowius et al. (2005) hos 50 % av PPMS mot 36,5 % av SPMS. Forskjellen mellom forløpene var ikke statistisk signifikant. Potagas et al. (2008) fant at frekvensen av kognitiv svikt sank progressivt fra SPMS (82,8 %) til PPMS (56,5 %) til RRMS (40 %). Dette mønsteret er også funnet av andre (Huijbregts, Kalkers, de Sonnevill, de Groot, Reuling, & Polman, 2004).

---

I Zakzanis meta-analyse (2000) fremviste CPMS større svikt på nonverbale enn verbale tester, og forskjellen mellom gjenkalling og gjenkjenning var mer markant enn det man så i hele MS-utvalget. RRMS hadde større verbal enn nonverbal gjenkallingssvikt, utsatt verbal gjenkalling var mer redusert enn umiddelbar, og gjenkalling var mer svekket enn gjenkjenning. CPMS hadde større hukommelsesvansker enn RRMS, og forskjellen var størst på de visuelle testene. Thornton og Raz (1997) fant også større hukommelsesproblemer hos CPMS sammenlignet med RRMS. De to studiene skiller imidlertid ikke mellom SPMS og PPMS, men klassifiserer dem sammen i CPMS. Det er dermed ikke mulig å si om det er et av disse forløpene som gjør det svakere enn RRMS, eller begge.

Drew et al. (2008) fant ingen signifikant forskjell mellom sykdomsforløp på hukommelsesindeksskårer. Imidlertid har andre funnet enkelte forskjeller mellom forløpene på ulike hukommelsesmål. Potagas et al. (2008) rapporterer at RRMS presterte bedre enn SPMS på utsatt verbal hukommelse, samt på visuospatial innlæring og utsatt hukommelse (gjenkalling). SPMS gjorde det i tillegg svakere på verbal innlæring, men her var ikke forskjellen signifikant. PPMS skåret mellom RRMS og SPMS, men prestasjonsforskjellene nådde ikke signifikans. Huijbregts et al. (2004) fant at SPMS hadde svekket verbal og visuell innlæring og hukommelse sammenlignet med RRMS. I tillegg var SPMS mer svekket enn PPMS på visuell innlæring og hukommelse. PPMS hadde lavere hukommelsesskårer enn RRMS, men forskjellen mellom de to forløpene var ikke statistisk signifikant. Comi et al. (1995) fant større svikt i verbal hukommelse hos SPMS sammenlignet med PPMS.

Gaudino, Chiaravalloti, DeLuca og Diamond (2001) sammenlignet hukommelsesprestasjonen på tvers av sykdomsforløpene med paradigmer som likestiller innlæring. Begge de progressive forløpene (SPMS og PPMS) hadde svekket verbal innlæring, mens RRMS ikke hadde det. Vanskene var størst hos SPMS, men forskjellen mellom de progressive forløpene var ikke statistisk signifikant. Dette står i motsetning til Wachowius et al. (2005). De fant en signifikant forskjell mellom SPMS og PPMS på verbal innlæring, der PPMS lærte signifikant færre ord enn SPMS i løpet av fem innlæringsomganger. Gaudino et al. (2001) rapporterer at PPMS hadde svekket verbal gjenkalling sammenlignet med de andre forløpene. Wachowius et al. (2005) fant imidlertid ingen signifikant forskjell på verbal gjenkalling mellom SPMS og PPMS. Begge studiene finner lik verbal gjenkjenning på tvers av forløpene. Gaudino et al. (2001) hevder at enten gjenhentingssvikt, økt glemselsrate eller svakt hukommelsesspor grunnet dårlig innkoding er

forklaringen på PPMS nedsatte gjenkalling. RRMS og SPMS fremviste lignende visuell innlæringsvikt. Her hadde PPMS svakere prestasjon enn kontrollene, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. RRMS og SPMS har et sykdomsforløp som er, eller har vært, kjennetegnet av tilbakefall og remisjon. Dette kan muligens øke mottakeligheten for svikt i visuell innlæring. Det var ingen signifikant forskjell mellom forløpene med hensyn til visuell gjenkalling eller gjenkjenning. Det vil si at Gaudino et al. (2001) finner større svikt hos de progressive forløpene på verbal innlæring, og hos RRMS og SPMS på visuell innlæring. Dette mønsteret av sykdomsforløpsforskjeller var ikke relatert til sykdomsvarighet eller funksjonsnedsettelse.

### *Oppsummering av hukommelsesvanskene i MS*

Pasienter med MS kan oppleve problemer i form av redusert hukommelsesfungering. Svikten ser ut til å omfatte både visuelt og verbalt domene. Enkelte studier har funnet mindre eller ingen svikt i et av domenene, disse funnene er imidlertid sprikende. Dette kan indikere at pasientene vil variere med hensyn til fungering. Noen vil fremvise visuell hukommessvikt, andre verbal hukommessvikt, mens andre igjen vil oppleve svikt i begge eller ingen av domenene. Det er rapportert svikt i både innlæring og gjenhenting, der gjenhentingssvikten som regel er større ved fri gjenkalling enn ved gjenkjenning. Det er uenighet om hva som forårsaker hukommelsesproblemen. Flere forskere har tatt til orde mot gjenhentingssvikthypotesen som lenge har rådet. De hevder gjenkallingssvikt er en konsekvens av innlæringsvikt. I tillegg antyder gjenkjenningssvikten som enkelte finner at pasientene har nedsatt lagring. I sammenligning mellom de tre sykdomsforløpene ser det ut til at hovedvekten av empiriske studier finner at SPMS fremviser større svikt enn PPMS – som igjen er mer svekket enn RRMS. Gjenkjenningshukommelsen ser imidlertid ut til å være lik på tvers av forløpene.

De fleste studier av det naturlige forløpet ved MS stopper ved en sykdomsvarighet på maksimalt 20 år, og i studiene ovenfor har sykdomsvarigheten vært kortere enn dette. En ulempe med kortere sykdomsvarighet er at ikke alle pasientene har en sikker MS-diagnose, i tillegg til usikkerhet rundt hvem som havner i de ulike sykdomsforløpene. Siden SPMS er en diagnose som fordrer at de først har RRMS, vil det i studier av pasienter med kortere sykdomsvarighet være umulig å vite hvilket forløp pasientene til slutt ender opp med. En del pasienter som i utgangspunktet har RRMS vil konvertere til SPMS også etter at det har gått

---

tjue år. De fleste studiene har heller ikke sett på forskjeller mellom de tre forløpene, men konsentrert seg om MS som en helhetlig gruppe.

## Depresjon og depresjonssymptomer ved MS

Depresjon er en psykisk lidelse karakterisert ved minst fire av ti symptomer på depresjon som vedvarer i minst to uker. Det er antall symptomer som bestemmer depresjonens alvorlighetsgrad (mild til alvorlig), og de må være til stede det meste av dagen, nesten hver dag. Symptomene er: tristhet, manglende tilfredsstillelse, økt trøttbarhet (fatigue), dårlig selvbilde, overdreven skyldfølelse, suicidal tanker eller atferd, konsentrasjonsvansker, endring i psykomotorisk aktivitet, søvnforstyrrelser og endring i appetitt med korresponderende vektendring. Symptomene må inkludere minst to av de tre førstnevnte. (World Health Organization: ICD-10).

Omtrent en av ti i normalpopulasjonen rammes av depresjon i løpet av livet (Elliot, 1998). Lidelsen dominerer listen over ledende årsaker til uførhet/funksjonsnedsettelse på verdensbasis (World Health Report (2001) i Goldman Consensus Group, 2005), og rammer omtrent dobbelt så mange kvinner som menn (Kessler, McGonagle, Swartz, Blazer, & Nelson, 1993).

Depresjon og depresjonssymptomer er vanlig hos MS-pasienter. Estimert livstidsprevalens for alvorlig depresjon er 50 %, mens den årlige prevalensen kan være så høy som 20 %. Risikoen for samtlige depresjonslidelser er enda høyere (Feinstein, 2004; Goldman Consensus Group, 2005; Sadovnick et al., 1996; Siegert & Abernethy, 2005). Dette er omtrent tre ganger prevalensen som rapporteres i normalpopulasjonen. (Kessler et al., 2003). Generelt viser MS-litteraturen at depresjon rapporteres med en rate på 27-54 %.(Minden & Schiffer, 1990 i Diamond et al, in press). 31 % i et norsk MS-utvalg rapporterte signifikante depresjonssymptomer mot 12,2 % i en referansepopulasjon. (Beiske et al., 2008). Som i normalpopulasjonen er depresjon vanligere hos kvinnelige enn hos mannlige MS-pasienter. (Patten, Metz, & Reimer, 2000). Det er blitt vist at MS-pasienter har høyere depresjonssymptomnivå enn pasienter med andre kroniske medisinske tilstander (Dalton & Heinrichs, 2005; Patten et al., 2003). Det impliserer at depresjonssymptomene ikke alene skyldes det å ha en kronisk sykdom. Det kan dermed se ut til at MS gir en spesifikk sårbarhet for depresjon, muligens knyttet til unike elementer ved demyeliniseringen.

Etiologien bak den forhøyede depresjonsraten i MS er ikke kjent. Den består sannsynligvis av en kombinasjon av psykososiale, nevrobiologiske og sykdomsrelaterte faktorer (Goldman Consensus Group, 2005). Usikkerheten med å leve med en uforutsigbar, kronisk lidelse (Dalton & Heinrichs, 2005), kognitive vansker som medfører i sosialt stress og problemer med yrkesutøvelse (Gilchrist & Creed, 1994), stress (Pakenham, 1999; Patten et al., 2000) og sykdommens innvirkning/intrusivness (Devins et al., 1993), er forslag som er fremmet. De MS-relaterte nevrobiologiske faktorene som er blitt implisert er: endret immunfunksjon, lesjoner i SNS, endring i nevrotransmitterproduksjon og abnormal hypothalamisk funksjon. Regional sklerotisk patologi kan muligens mediere depresjon ved MS (Dalton & Heinrichs, 2005). Hjerneavbildingsstudier av lesjonsfordeling og metabolisme tyder på at det kan være forskjeller mellom MS-pasienter med og uten depresjon, uten enighet i hva denne forskjellen er (DeSousa et al., 2002; Goldman Consensus Group, 2005). Flere studier har rapportert lesjoner i spesifikke hjerneregioner assosiert med depresjon (Bakshi et al., 2000; Berg et al. 2000; Pujol, Bello, Deus, Cardoner, Martí-Vilalta, & Capdevila, 2000; Zorzon et al., 2002), mens andre ikke har funnet lesjonsfordelingsforskjeller (Moller, Wiedeman, Rohde, Backmund, & Sonntag, 1994; Sabatini et al., 1996).

Depresjonssymptomer har negativ innvirkning på livskvalitet ved MS (D'Alisia, Miscio, Baudo, Simone, Tesio, & Mauro, 2006; Mitchell, Benito-Leon, Gonzalez, & Rivera-Navarro, 2005). De kan også øke subjektiv opplevelse av kognitiv svikt (Julian, Merluzzi, & Mohr, 2007). Depresjon kan behandles hos MS-pasienter. (Mohr & Goodkin, 1999; Mohr, Boudewyn, Goodkin, Bostrom, & Epstein, 2001). Imidlertid oppdages ofte ikke depresjonen, og den er underbehandlet. (Beiske et al., 2008; Feinstein, 2002; McGuigan & Hutchinson, 2006; Mohr, Hart, Fonerva, & Tasch, 2006). Dette har alvorlige konsekvenser med tanke på at depresjon er den viktigste prediktive faktoren for suicidale ønsker og tanker hos MS-pasienter. (Feinstein, 2002; Turner, Williams, Bowen, Kivlahan, & Haslekorn, 2006). Hos MS-pasienter er selvmord en signifikant årsak til mortalitet, og selvmordsraten er høyere enn i populasjonen generelt. (Brønnum-Hansen, Stenager, Stenager, & Koch-Henrisken, 2005; Sadovnick, Eisen, Ebers, & Paty, 1991; Stenager et al., 1992). Pasienter som behandles for depresjon følger også bedre opp MS-behandlingen (Mohr, Goodkin, Likosky, Gatto, Baumann, & Rudick, 1997).

Sammenhengen mellom funksjonsnedsettelse og depresjonssymptomer er kontroversiell. Dalton & Heinrichs (2005) fant sammenheng mellom lavere funksjonsnedsettelse (EDSS-



---

skåre) og høyere depresjonsskåre. En mulig forklaring er at lenger sykdomsvarighet kan medføre bedre sykdomsmestring, som igjen modererer depresjonssymptomnivået, til tross for økende funksjonsnedsettelse. Imidlertid har andre funnet sterke positive korrelasjoner mellom depresjonssymptomer og funksjonsnedsettelse. (Chwastiak et al., 2002; Fruehwald, Loeffler-Stastka, Eher, Saletu, & Baumhackl, 2001; Figved et al., 2005; Janssens et al., 2006; Lynch, Kroencke, & Denney, 2001). Her tolkes symptomene som en reaksjon på kravene og begrensningene som følger sykdommen (Lynch et al., 2001). Et alternativ er at en felles fysiologisk mekanisme er assosiert med forverring på begge områdene (Beal et al., 2007). Andre igjen har ikke funnet noen sammenheng mellom disse to. (Beiske et al., 2008; Gilchrist & Reed, 1994; Gottberg, Einarsson, Fredrikson, von Koch, & Holmquist, 2006; Huber, Rammohan, Bornstein, & Christy, 1993).

Flere studier har rapportert høyere depresjonssymptomer hos pasienter med kortere sykdomsvarighet (Chwastiak et al., 2002; Pakenham, 1999; Patten, Beck, Williams, Barbui, & Metz, 2003). Andre finner ingen sammenheng mellom sykdomsvarighet og depresjonssymptomer (Beiske et al., 2008; Gilchrist & Creed, 1994; Gottberg et al., 2006; Patten et al., 2000). I en longitudinell studie av Beal et al. (2007) var nivået stabilt over en syvårsperiode. Imidlertid predikerte lengre sykdomsvarighet høyere nivå av depresjonssymptomer ved studiets start. I overensstemmelse med andre studier fant disse at yngre rapporterte flere depresjonssymptomer enn eldre (Kneebone, Dunmore, & Evans, 2003; Patten et al., 2000; Patten et al., 2003). Kryss-seksjonelle studier, samt sammenheng mellom yngre alder og kortere varighet, gjør det vanskelig å si noe om etiologisk innvirkning (Patten et al., 2003).

Dalton og Heinrichs (2005) rapporterer at få studier ser på sammenhengen mellom sykdomsforløpene og depresjon, og mener videre forskning bør se mer på dette. Chwastiak et al. (2002) og Gottberg et al. (2006) fant ingen assosiasjon mellom gjennomsnittlige depresjonsskåre og sykdomsforløp. SPMS skåret høyere hos Chwastiak et al. (2002), men forskjellen var veldig liten. Imidlertid rapporterte Potagas et al. (2008) signifikant flere depresjonssymptomer hos SPMS enn RRMS. I samsvar med dette finner Zakzanis (2000) og Beal et al. (2007) at høyere depresjonssymptomnivå er assosiert med de progressive forløpene. Andre studier har funnet høyere depresjonssymptomnivå hos RRMS sammenlignet med PPMS. (Beiske et al., 2008; Zabad, Patten, & Metz, 2005). Zabad et al. (2005) hevder at den senere sykdomsdebuten ved PPMS kan medføre veletablerte sosiale

støttefunksjoner som fungerer som en beskyttelsesfaktor. Et annet forslag er at høyere inflammatorisk komponent i RRMS kan være assosiert med mer depresjon. I Zakzanis (2000) og Beal et al. (2007) benyttet de en samlegruppe for de progressive formene. En mulighet er at det er høyest nivå hos SPMS, og at dette medfører høyest skåre hos de progressive i disse studiene. I tillegg benyttet Zabad et al. (2005) klinisk diagnose som depresjonskriterium, mens Zakzanis (2000) og Beal et al. (2007) benyttet screeningmål. Det kan derfor ikke utelukkes at RRMS oftere rammes av klinisk depresjon, mens de progressive, og eventuelt bare SPMS, har høyere nivå av depressive symptomer.

## Depresjonssymptomer og hukommelse ved MS

Depresjonssymptomer kan ha negativ innvirkning på nevropsykologisk fungering (Elliot, 1998; Landrø et al., 2001; Veiel, 1997; Zakzanis, Leach, & Kaplan, 1998). Personer med depresjon har fremvist svikt på verbale og visuelle gjenkallingshukommelsestester. (Arnett et al., 1999).

Høyere depresjonssymptomnivå var assosiert med nedsatt episodisk hukommelse hos eldre med depresjon (Sheline et al. 2006). Forfatterne benyttet en samleskåre som omfattet både visuell og verbal hukommelse. Landrø et al. (2001) fant en signifikant forskjell mellom deprimerte og kontroller på verbal langtidshukommelse (gjenkalling og gjenkjenning). De fant imidlertid ingen signifikant forskjell på nonverbal/visuell hukommelse. Denne testen var basert på gjenkjenning istedenfor gjenkalling. Ifølge forfatterne er gjenkjenning sjeldnere affisert ved depresjon enn gjenkalling, og dette kan ha påvirket sammenhengen. Andre har funnet at depresjonssymptomer har en negativ innvirkning på umiddelbar verbal hukommelse og innlæring, men ikke på gjenkalling og gjenkjenning (Bearden et al. 2006; Elderkin-Thompson, Mintz, Haroon, Lavretsky, & Kumar, 2007).

To meta-analyser har funnet en signifikant assosiasjon mellom depresjon og hukommelsessvikt (Burt, Zembar, & Niederehe, 1995; Zakzanis et al. 1998). Burt et al. (1995) fant en sterkere sammenheng hos yngre og umedisinerte. Utsatt gjenkjenningshukommelse var mer affisert enn umiddelbar, mens mønsteret var motsatt for fri gjenkalling. Det var motstridende funn i forhold til om det var større svikt ved verbalt eller visuelt materiale. Gjenkallingssvikten var større ved visuelt materiale, mens

---

gjenkjenning var mest svekket ved verbalt materiale. Zakzanis et al. (1998) rapporterer svikt i form av innkoding og gjenhenting i episodisk hukommelse. Svikten er større på verbale oppgaver som ikke gir hjelp til innkodingsstrategier, og forfatterne mener det antyder at depresjon har en selektiv effekt på innkodingsprosessen i episodisk minne.

Gjenhentingssvikten ses som en konsekvens av at informasjonen ikke innkodes ordentlig. De finner svikt i begge domener, men svikten er større ved de verbale testene.

Flere MRI-studier har rapportert redusert hippocampusvolum hos deprimerte personer sammenlignet med kontroller, mens andre ikke har funnet volumtap. De studiene som rapporterer volumtap benyttet høyresolusjons MRI, og fant at depresjon er assosiert med hippocampusatrofi på 8-19 %. (Sheline, Mittler, & Mintun, 2002). I enkelte studier ser volumtapedet ut til å være assosiert med redusert hukommelse (Burt et al., 1995; Sheline, Sanghavi, Mintun, & Gado, 1999). Hippocampusatrofi kan dermed være en del av forklaringen på nedsatt hukommelse hos deprimerte. Etter depresjonsbehandling bedres prestasjonen. Likevel hender det ofte at prestasjonene ikke når opp til premorbid nivå. Det taler for at depresjon kan ha varige, negative innvirkninger på hjernen, med påfølgende prestasjonsendringer.

Diamond et al. (in press) fant ingen prestasjonsforskjell mellom MS-pasienter med depresjon og MS-pasienter uten depresjon. De fant imidlertid at depresjonssymptomer hadde innvirkning på assosiasjonen mellom prosesseringshastighet og krevende oppgaver som umiddelbar verbal gjenkalling, ordlistelæring og utsatt gjenkalling. Visuospatial hukommelse var derimot ikke påvirket.

Arnett et al. (1999), Gaudino et al. (2001) og Landrø et al. (2000) fant ingen sammenheng mellom depresjonssymptomer og hukommelsesskårer hos MS-pasienter. Disse funnene støttes av Deluca et al. (1998) og Demaree et al. (2000). Det var der ingen signifikante korrelasjoner mellom depresjonssymptomskårer og verbal og visuell innlæring, gjenkalling og gjenkjenning. I samsvar med dette fant ikke Thornton og Raz (1997) noen sammenheng mellom depresjon og hukommelse i deres meta-analyse.

I motsetning til studiene ovenfor har enkelte studier rapportert en sammenheng mellom depresjonssymptomer og reduksjon i hukommelsesprestasjoner. Gottberg et al. (2006) benyttet cut-off skåre 13 på BDI (Beck Depression Inventory). Det var høyere andel med verbal gjenkallingssvikt hos MS-pasienter med depresjon enn hos de uten depresjon. Deluca

et al. (1994) fant en korrelasjon på 0,30 mellom depresjonssymptomskårer (BDI) og antall innlæringsomganger på en verbal hukommelsestest. Korrelasjonen var ikke statistisk signifikant, men det kan komme av lav statistisk styrke grunnet lite utvalg. Demaree et al. (2003) fant nemlig at MS-pasienter med depresjon hadde svekket verbal innlæring, målt som antall innlæringsomganger, i forhold til MS-pasienter uten depresjon. De delte inn pasientene i en deprimert gruppe med BDI >16 og en ikke-deprimert gruppe med BDI <9. Denne inndelingen ble utført på bakgrunn av at det i depresjonslitteraturen er blitt argumentert for at depresjon først har en effekt når den kommer over et visst nivå (Hartlage, Alloy, Vásquez, & Dykman, 1993). Symptomnivå som gir skårer mellom 9 og 16 kan medføre svært varierte prestasjoner ved nevropsykologiske tester. På bakgrunn av dette utelukkes pasientene i dette mellomstadiet. Med andre ord fremviste MS-pasientene som i tillegg hadde markante depresjonssymptomer større svikt i verbal innlæring enn de som ikke hadde depresjon som tilleggspromblem. Gilchrist og Creed (1994) fant at MS-pasienter med depresjon hadde dårligere verbal innlæring og hukommelse enn MS-pasienter uten depresjon. Den nonverbale hukommelsen var lik og uavhengig av depresjonsskårer.

Arnett et al. (1999) referer til en studie av Schiffer og Caine (1991) der behandling av depresjon førte til en signifikant forbedring på utsatt verbal hukommelse (ordliste). Julian et al. (2007) fant i motsetning til dette at depresjonsbehandling førte til en forverring av verbal hukommelse. I denne studien ekskluderte de pasienter med alvorlig kognitiv svikt. Det kan muligens tenkes at pasienter med minimal kognitiv svikt ikke vil oppleve en forbedring gjennom depresjonsbehandling, mens pasienter med mer alvorlig svikt vil kunne profitere på behandling. Depresjonsbehandlingen bedret imidlertid prestasjon på andre nevropsykologiske tester.

## Formål med studien

Vi har gjennomført en studie av det naturlige forløpet til langtidsutfallet av MS. Det er så vidt vi vet aldri blitt utført en studie med pasienter som har hatt MS så lenge som i vårt utvalg, gjennomsnittet er over 30 år. Fordelen med dette er at alle har sikker diagnose, samt at vi med større sikkerhet vet hvem som har havnet i de ulike sykdomsforløpene. Det er få studier som sammenligner prestasjon på tvers av forløpene. Vår studie vil dermed være et viktig bidrag i forståelsen av disse. I tillegg er dette en ubehandlet gruppe som ikke benytter, eller har benyttet medisinene, som finnes i behandlingen av MS. Den lange sykdomsvarigheten gjør at pasientene ikke er aktuelle for behandlingen, samt at medisinene ikke fantes når pasientene ble diagnostisert. Studien vil dermed kunne brukes videre som sammenligningsgrunnlag for å se om medisinene har en positiv innvirkning i forhold til kognitiv funksjon.

1. Hovedhensikten med studien er å undersøke hukommelsesfunksjoner ved langtkommen multipel sklerose. Vi undersøker hvordan MS-utvalget og sykdomsforløpene (RRMS, SPMS, og PPMS) presterer i forhold til normative skårer på verbal og visuell hukommelse. Ut ifra litteraturen forventes svikt i begge domenene, ved innlæring og gjenkalling. I henhold til gjenkjenningsprestasjoner er forventningene usikre.
2. Er det forskjell mellom sykdomsforløpene i hukommelsesfungering? På bakgrunn av litteraturen antas det at RRMS vil prestere bedre enn SPMS. Det er mer usikkerhet rundt PPMS, men vi antar at de vil havne i en mellomposisjon.
3. Vi vil i tillegg undersøke symptomer på depresjon. Det forventes at prosenten som rapporterer symptomer som kan indikere depresjon er høyere enn forventet i en normalpopulasjon. Finnes det forskjeller mellom sykdomsforløpene?
4. Depresjon kan ha en negativ innvirkning på hukommelsesprestasjon. Er det en sammenheng mellom depresjonssymptomer og hukommelsesprestasjoner i vårt utvalg? Er det slik at depresjonen må over et visst punkt før det har en effekt?

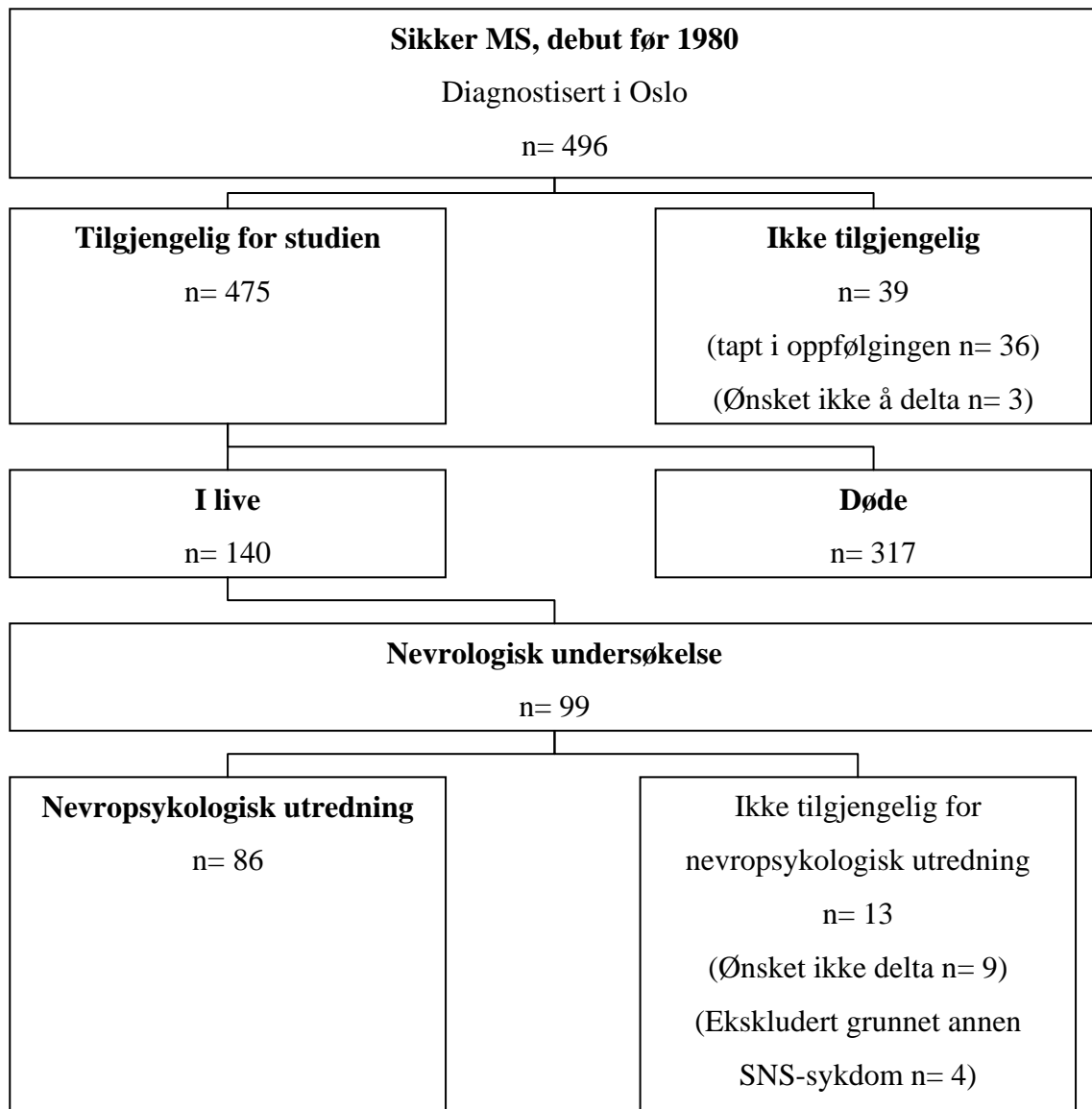
## Metode

### Forsøkspersoner:

86 MS-pasienter (58 kvinner og 28 menn) ble inkludert i studien. Pasientene hadde sikker MS etter Poserkriteriene, og MR-bilder ble ikke brukt som paraklinisk evidens (Poser et al., 1983). Inklusjonskriteriet var sikker MS-diagnose, sykdomsdebut før 1980, diagnostisert i Oslo. Rekruttering til studien ble gjort fra Ullevål Universitetssykehus' MS-register, og inklusjonsperioden var 1.mai-31.desember 2006. 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.

I MS-utvalget var gjennomsnittlig alder 62 år (aldersspenn = 46-82 år), og gjennomsnittlig sykdomsvarighet 34 år (spenn = 27-62 år). Utdanningsnivå ble rangert på en 4 punkts skala (1 = folkeskole eller praktisk utdanning (9 år), 2 = videregående skole inkludert yrkesskole (12 år), 3 = høyskoleutdanning (15 år), 4 = universitetsutdanning (17 år)). Gjennomsnittlig utdanning var 12,9 år. Grad av nevrologisk funksjonsnedsettelse ble vurdert av nevrolog ved hjelp av Expanded Disability Status Scale (EDSS; Kurtzke, 1983). Gjennomsnittlig EDSS-skåre var 5,1 (spenn = 1,0-9,0). Denne skåren beskriver en pasient som er ambulant uten hjelpemiddel eller hvile i 200 meter; med en funksjonsnedsettelse som er alvorlig nok til å svekke fullstendige daglige aktiviteter (som å jobbe en hel dag uten spesiell tilpasning). Utvalget bestod av 33 pasienter med RRMS (23 kvinner, 10 menn), 44 med SPMS (29 kvinner, 15 menn), og 9 med PPMS (6 kvinner, 3 menn). (Lublin & Reingold, 1996).

Figur 1. Flytdiagram av utvalgsprosedyren.



Figur 1 er et flytdiagram over utvalgsprosedyren. De 140 pasientene som fortsatt var i live ble tilbudt nevrologisk oppfølgingsundersøkelse med nevropsykologisk utredning. 99 takket ja til nevrologisk oppfølging, og 86 av disse ble nevropsykologisk utredet. 9 av de 99 ønsker ikke å testes nevropsykologisk, mens 4 personer ble ekskludert grunnet annen lidelse i sentralnervesystemet.

## Nevropsykologiske mål

### Bakgrunns mål

For å undersøke hvorvidt forsøkspersonene var sammenlignbare med hensyn til generell kognitiv fungering, benyttet vi oss av to deltester fra Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III), bildeutfylling og likheter (Wechsler, 2003). Testene er sensitive for ulike kognitive områder, og det foreligger normative data som tar høyde for alder.

#### *Bildeutfylling*

Denne testen måler evnen til å prosessere visuelt presentert stimuli og perseptuell organisering. Ulike bildekort, som alle mangler en vesentlig del, blir vist frem til forsøkspersonene. De skal peke ut hva som mangler innen 20 sekunder. Testen setter ingen krav til sensorimotoriske evner, og er korrelert med utførelses-IQ.

#### *Likheter*

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

### Hukommelses mål

Vi benyttet et verbalt og et visuelt hukommelses mål for å undersøke pasientenes hukommelsesprestasjoner.

#### *Hopkins verbal learning test-revised (HVLTR)*

Som mål på verbal innlæringsevne og hukommelse benyttet vi HVLTR (Benedict, Schretlen, Groninger, & Brandt, 1998). Testen er en revidering av HVLTR (Brandt, 1991), der forfatterne har lagt til en runde med utsatt fri gjenkalling og utsatt gjenkjenningsrunden. Testen er enkel å administrere, kort og tolereres godt av geriatriske og demente pasienter. Den finnes i seks formater som minimerer øvingseffekter. Testen har akseptabel reliabilitet og validitet. (Benedict et al. 1998). Testen er en CVLT-lignende test, men kortere. (Lezac et



---

al., 2004). Skårene korrelerer høyt med skårer på andre hukommelsestester. (Lacritz & Cullum, 1998). Kjønn og alder har en signifikant effekt på prestasjon, kvinner gjør det bedre enn menn, og yngre bedre enn eldre. (Vanderploeg, Schinka, Jones, Small, Graves, & Mortimer, 2000).

Testen består av en liste med 12 ord fordelt på tre kategorier. Ordlisten leses opp for forsøkspersonen med to sekunders intervall. Etter siste ord bes forsøkspersonen om å gjenkalle og si så mange ord som mulig uavhengig av rekkefølgen. Dette gjentas i to omganger med samme prosedyre. Etter 20 minutter kommer en fri gjenkallingsrunde der forsøkspersonen blir spurt om hun/han husket noen av ordene fra listen uten at denne leses på nytt. Deretter er det en gjenkjenningsoppgave bestående av 24 ord som inneholder de 12 ordene fra listen og 12 nye ord (6 av ordene tilhører kategoriene mens 6 ikke er relatert til ordene på listen). Vi benyttet skårene for antall korrekte i hver innlæringsomgang, total innlæring (HVL<sub>Tinnl</sub>: summen i de tre innlæringsomgangene), utsatt fri gjenkalling (HVL<sub>Tgj.ka.</sub>), utsatt gjenkjenning (HVL<sub>Tgj.kj</sub>) og retensjon (% som huskes av det som ble lært (HVL<sub>Tgjenkalling</sub>/HVL<sub>T3</sub>\*100)).

Testen måler: umiddelbar verbal hukommelse, innlæringsevne, evne til å gjenkalle nylig lært informasjon, gjenkjenning og retensjon.

### ***Continuous visual memory test (CVMT)***

Vi benyttet CVMT (Trahan & Larrabee, 1988) som mål på visuell innlæring og hukommelse (gjenkjenning). Testen er designet for å eliminere den motoriske komponenten assosiert med tegneoppgaver og redusere den verbale navngivingen som kan oppstå ved bruk av enkle geometriske figurer. Mange MS-pasienter har fysisk funksjonsnedsettelse, og det ble sett på som en fordel å benytte denne for å unngå at nedsatt motorisk funksjon påvirket hukommelseskårene. I tillegg er den relativt uavhengig av visuospatial evne. (Lezac et al., 2004). Manualen rapporterer adekvat reliabilitet med en split-half reliabilitetskoeffisient på 0.80, test-retest stabilitetskoeffisient på 0.85 for totalskåren og 0.76 for utsatt gjenkjenning. En studie av test-retest reliabiliteten fant lavere koeffisienter, men koeffisientene er i overensstemmelse med dem man finner ved andre hukommelsestester. Demografiske variabler som alder, kjønn og utdanning påvirket ikke endringene fra et tidspunkt til et annet. (Paolo, Tröster, og Ryan, 1998).

Testen begynner med en innlæringsrunde der 112 kort presenteres med 2 sekunders intervall. På kortene er det abstrakte tegninger, der noen av dem presenteres flere ganger, mens andre presenteres en gang (noen likner målfigurene i utforming, andre ikke). Forsøkspersonens oppgave er å si ja hvis de mener de har sett tegningen før, og nei hvis de mener det er en ny tegning. Det utføres først en øvingsrunde for at forsøkspersonen skal bli kjent med og forstå oppgaven. De første 16 kortene skåres ikke. Resten av kortene skåres i bolker på 15 og 15, der man både skårer hits og falske alarmer. Det regnes ut en totalskåre for hele testen. For å korrigere for gjetting regnes totalskåren ut fra en formel som trekker fra falske alarmer. Etter 30 minutter presenteres en gjenkjenningsrunde. Her presenteres alle formene som ligner hverandre med beskjed om at alle figurene ble vist en gang, mens kun en ble vist flere ganger. Forsøkspersonens oppgave er å si hvilken figur som ble vist flere ganger. Til slutt er det en visuell diskrimineringsrunde, der forsøkspersonen skal finne igjen målfiguren blant de syv figurene. Denne utføres for å utelukke at forsøkspersonen avgir feil svar grunnet dårlig syn eller visuelle forstyrrelser. Fra testen benytter vi totalskåren som mål på visuell innlæring (CVMTinnl.) og gjenkjenningsskåren som mål på visuell hukommelse (CVMTgj.kj.).

Testen måler visuell innlæring og hukommelse (gjenkjenning).

## Kliniske mål

### Funksjonsnedsettelse

#### *Expanded Disability Status Scale (EDSS)*

EDSS (Kurtzke, 1983) er den mest kjente og benyttede skalaen for å måle funksjonsnedsettelse i MS (Drew et al. 2008). Den kombinerer svikt og funksjonsnedsettelse i en ordinalskala med tjue trinn som rangeres fra 0 til 10. Intervallet mellom skårene er 0,5. Skårene til åtte funksjonelle skalaer inkorporeres med pasientens mobilitet, evne til å bruke armene, kommunisere og svelge. De funksjonelle systemene er: pyramidale, cerebellar, hjernestammen, sensorisk, tarm og blære, visuelle, cerebrale og andre.

EDSS har en bimodal distribusjon i kryss-seksjonelle studier, og en forholdsvis bra inter-rater reliabilitet. I tillegg viser skalaen moderat til nær perfekt intra-rater reliabilitet ved lave

---

skårer (Sharrack, Hughes, Soudian, & Dunn, 1999). Skårer fra 1 - 5,5 viser til MS-pasienter som er helt ambulante/mobile, mens skåre lik eller over 6 er definert ved svekkelse i mobilitet, og innebærer bruk av ganghjelpemiddel. EDSS skåre på 10 tilsvarer død som følge av MS.

## Depresjon

### *Beck Depression Inventory (BDI)*

Som mål på pasientenes nivå av depresjonssymptomatologi benyttet vi BDI. BDI er et reliabelt og valid mål på depressive symptomer i medisinske populasjoner. (Beck, Steer & Garbin, 1988; Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaug, 1961).

Originalen ble designet i 1961 av A. T. Beck. Den ble utviklet for å måle atferdsmanifestasjoner på depresjon. Alle tidligere mål ble vurdert som utilstrekkelige. Enten fordi de ikke evaluerte pasientene basert på depresjon slik det benyttes som et klinisk begrep, eller var utviklet på bakgrunn av friske populasjoner istedenfor psykiatriske pasienter. BDI består av 21 ledd som skåres på en skala fra 0-3 (0=ikke tilstede, 3= alvorlig). Leddene omfatter tristhet, pessimisme, følelsen av å mislykkes, manglende tilfredsstillelse, skyldfølelse, følelse av straff, skuffelse over en selv, selvbekreidelse, selvmordstanker og ønsker, gråt, irritabilitet, sosial tilbaketrekning, vansker med å ta avgjørelser, forstyrret oppfattelse av eget utseende, arbeidsuførhet, søvnproblemer, trøttbarhet/fatigue, appetittmangel, vekttap, helsebekymring og manglende seksuallyst. Dette er en selvutfyllingstest, og tidsintervallet er den siste uken, inkludert test-dagen. Summen av skårene blir benyttet for å vurdere depresjonens alvorlighetsgrad: 0-9: normalområde (minimale plager), 10-15 : mild depresjon, 16-19: mild/moderat depresjon, 20-29: moderat til alvorlig depresjon, 30-63: alvorlig depresjon.

BDI er den depresjonsskalaen som oftest benyttes som mål på depresjonssymptomer i MS, og anbefales av Goldman Consensus Group (2005) som mål på depresjonssymptomer i MS-populasjonen. De foreslår en cut-off på 13 som tegn på signifikant depresjon hos MS-pasienter. Vi laget et ekstra BDI-mål (BDIpsyk), der vi plukket ut fire somatiske ledd (15,17,20,21), slik det er gjort tidligere (Landrø, Celius, & Sletvold, 2004). Leddene omhandler typiske MS-symptomer, og er derfor ikke nødvendigvis symptomer på depresjon i denne populasjonen.

## Prosedyre:

Studien er godkjent av Regional Komité For Medisinsk Forskningsetikk Øst-Norge (REK I). Pasientene fikk et informasjonsbrev om studien på forhånd, og det ble innhentet skriftlig informert samtykke.

Under konsultasjon på sykehuset fikk pasientene en fullstendig nevrologisk undersøkelse, samt tilbud om nye MR bilder. Undersøkelsen foregikk på Ullevål Universitets Sykehus. To pasienter ble undersøkt hjemme fordi deres fysiske funksjonsnivå gjorde det vanskelig å komme til sykehuset. Alle pasientene ble undersøkt av lege (Cathrine Smestad). Under klinisk konsultasjon ble Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS: Kurtzke, 1983) administrert på alle pasientene. Pasientene ble testet nevropsykologisk etter den nevrologiske undersøkelsen. Det ble her administrert et nevropsykologisk batteri med kognitive mål i en bestemt sekvens, som bestod av generelle intelligensmål fra WAIS, informasjonsprosesseringshastighets, oppmerksomhets- og hukommelsesmål, samt mål på eksekutiv fungering. I tillegg fylte pasientene ut Beck Depression Inventory (BDI). Den nevropsykologiske testingen ble administrert av tre viderekomne studenter ved profesjonsstudiet i psykologi (undertegnede pluss to medstudenter). Estimert tid for den komplette undersøkelsen ble satt 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). Det ble utført en One-Sample T-Test for å undersøke om gjennomsnittet i utvalget og forløpene var forskjellig fra normert gjennomsnitt, ved å sette normgjennomsnittet som testverdi. For å undersøke om sykdomsforløp kunne predikere skårer på hukommelsestestene utførte vi en univariat variansanalyse. Denne benyttet vi også når vi kontrollerte for eventuelle tredjevariabler, med sykdomsforløp som uavhengig variabel, hukommelsesskårene som avhengig, og de andre variablene som kovariater. Det ble utført en One-way ANOVA for å analysere forskjeller mellom sykdomsforløpene på demografiske, kliniske og nevropsykologiske mål. Sammenligninger mellom hvert av sykdomsforløpene ble utført med LSD post hoc test. I tillegg ble det utført Pearsons korrelasjonsanalyse mellom depresjon og

hukommelsesmålene, samt en kurvetilpasningstest for å se om forholdet mellom depresjon og hukommelsesmålene var lineært eller ikke. I forlengelsen ble det utført en univariat variansanalyse på forskjellen mellom de med minimale og de med markante depresjonssymptomer.

## Resultater

Tabell 1. Demografiske, psykometriske, og kliniske variabler i MS-utvalget og sykdomsforløpene.

	<b>MS-total</b>	<b>RRMS</b>	<b>SPMS</b>	<b>PPMS</b>
	M (sd)	M (sd)	M (sd)	M (sd)
n	86	33	44	9
Kjønn K/M	58/28	23/10	29/15	6/3
Alder	62 (9.1)	58.2 (7.3)*	63.2 (9.3)**	70.4 (6.9)
Utdanning	12.94 (2.8)	13.9 (2.6)**	12.4 (2.7)	11.9 (3.1)
Varighet	34.3 (7.1)	32.5 (4.2)	35.5 (8.6)	34.6 (7.9)
EDSS	5.1 (2.3)	2.9 (1.5)*	6.5 (1.5)	6.1 (1.8)
Likheter	9.0 (2.8) (n=79)	9.4 (2.7) (n=32)	8.6 (2.7) (n=39)	9.4 (3.5) (n=8)
Bildefylling	8.8 (3.0)	9.4 (2.3)	8.1 (3.0)	10.1 (4.8)

M: gjennomsnitt, sd: standardavvik, n: antall. Skårene på likheter og bildefylling er i aldersnormerte s-skårer.

\* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.05$

RRMS var signifikant forskjellig fra SPMS og PPMS i alder, utdanning og EDSS, og SPMS var signifikant forskjellig fra PPMS i alder. Vi fant ikke signifikante forskjeller mellom sykdomsforløpene på variablene som er ment å tappe generell verbal intelligens (likheter) og evne til å prosessere visuelt presentert informasjon (bildefylling). Hele utvalget og sykdomsforløpene ligger innenfor ett standardavvik i forhold til normen for deres alder. Vi finner med andre ord ikke tegn på svikt i generell kognitiv fungering.

## MS-utvalg og sykdomsforløpene mot normative skårer

Tabell 2. Verbal hukommelse for normutvalget, MS-utvalget og sykdomsforløpene

	<b>Norm</b>	<b>MS-total</b>	<b>RRMS</b>	<b>SPMS</b>	<b>PPMS</b>
	M(sd)	M(sd)	M(sd)	M(sd)	M(sd)
n		82	32	43	7
HVLT1	7.4(1.9)	5.22(1.85)*	5.75(1.70)*	4.81(1.87)*	5.28(1.98)*
HVLT2	9.7(1.7)	7.02(2.20)*	7.81(2.16)*	6.49(2.16)*	6.71(1.80)*
HVLT3	10.6(1.4)	8.09(2.22)*	8.68(2.07)*	7.62(2.35)*	8.14(1.57)*
HVLTinnl	27.5(4.3)	20.33(5.64)*	22.25(5.41)*	18.93(5.63)*	20.14(4.63)*
HVLTgj.ka	9.8(1.8)	6.77(3.08)*	7.53(2.85)*	6.26(3.17)*	6.43(3.36)*
HVLTgj.kj	11.7(0.6)	10.79(1.87)*	10.78(1.66)*	10.86(2.08)*	10.43(1.62)
HVLTret.	91(12.9)	80.3(30.0)*	84.1(24.8)	78,3(313.0)*	74.7(35.0)

\*  $p < 0.05$ , innl: innlæring, gjka: gjenkalling, gj.kj: gjenkjenning, ret: retensjon. Vi benyttet HVLT-R normative data for eldre voksne (55-69 år) (Benedict et al., 1998).

\* betyr at skåren er signifikant forskjellig fra norm.

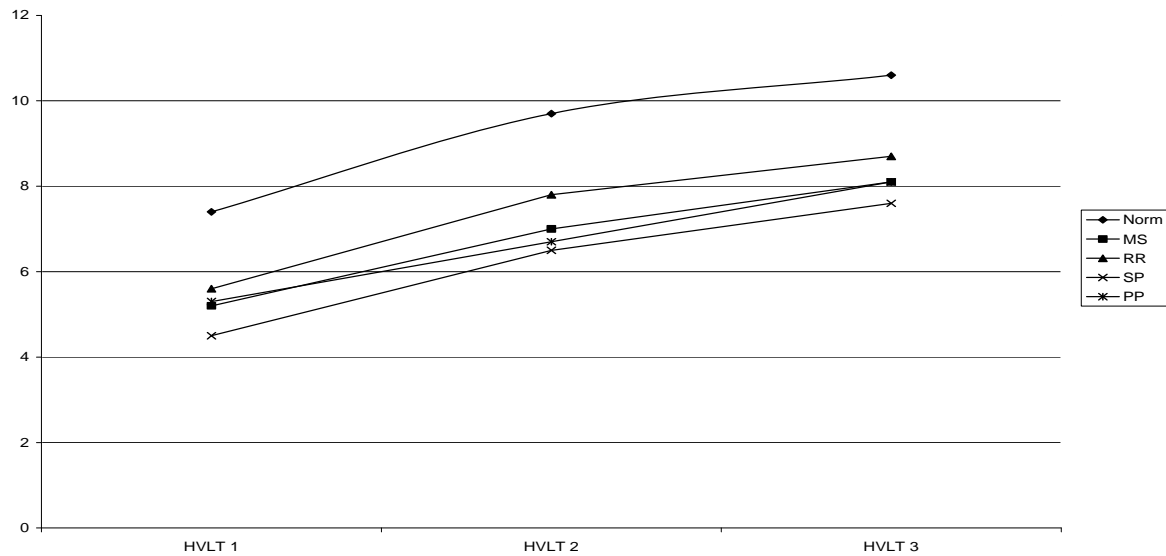
Tabell 3. Visuell hukommelse for normutvalget, MS-utvalget og sykdomsforløpene.

	<b>Norm</b>	<b>MS-total</b>	<b>RRMS</b>	<b>SPMS</b>	<b>PPMS</b>
	M(sd)	M(sd)	M(sd)	M(sd)	M(sd)
n		75	32	36	7
CVMTinnl	75(5.5)	66.8(9.83)*	69.1(9.60)*	65.25(9.57)*	64.57(11.48)
CVMTgj.kj	3.86(1.36)	2.94(1.41)*	3.16(1.53)*	2.8(1.28)*	2.71(1.60)

\*  $p < 0.05$ , innl: innlæring, gj.kj: gjenkjenning Vi benyttet CVMT normative data for aldersspennet 50-69 (Trahan, & Larrabee, 1988).

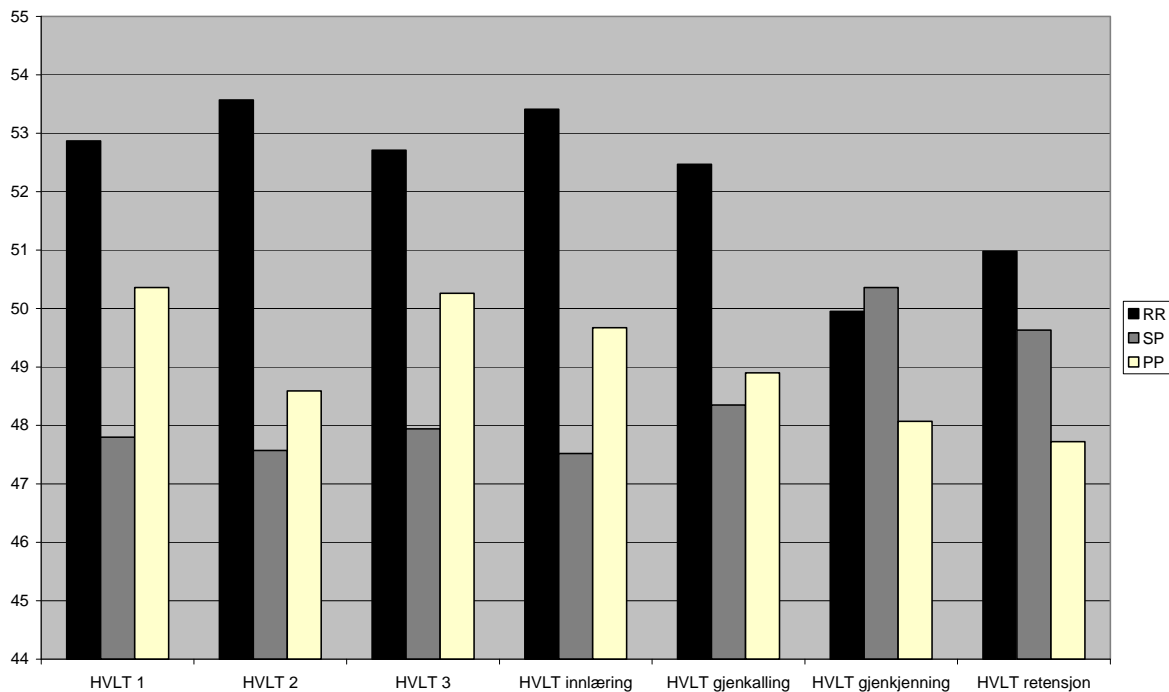
\* betyr at skåren er signifikant forskjellig fra norm.

Figur 2. *Innlæringskurven over de tre innlæringsforsøkene i HVLt-R for normutvalget, MS-utvalget og sykdomsforløpene.*



### Sammenlikning mellom sykdomsforløpene

Figur 3. *Prestasjon på verbal hukommelse for sykdomsforløpene.*



Skårene i utvalget er standardisert til t-skårer, der gjennomsnittet i hele utvalget er satt til 50.

Vi fant en signifikant effekt av sykdomsforløp på HVLt innlæring ( $R^2=0.08$ ;  $F(2,82)=3.37$ ,  $p=0.039$ ) og HVLt 2 ( $R^2=0.08$ ;  $F(2,82)=3,6$ ,  $p=0.032$ ) samt en trend på HVLt 1 ( $R^2=0.06$ ;



$F(2,82)=2.45$ ,  $p=0.093$ ). Grunnet små grupper og lav statistisk styrke velger vi å se etter forskjeller mellom hvert av forløpene på flere av variablene enn de statistisk signifikante. RRMS gjorde det signifikant bedre enn SPMS på HVLTinnlæring ( $p=0.01$ ), HVL1 ( $p=0.03$ ), HVL2 ( $p=0.01$ ), HVL3 ( $p=0.04$ ). I tillegg var det en trend i denne retningen på HVLtgjenkalling ( $p=0.08$ ).

Tabell 4. *Effekt av sykdomsforløp etter kontroll for mulige tredjevariabler.*

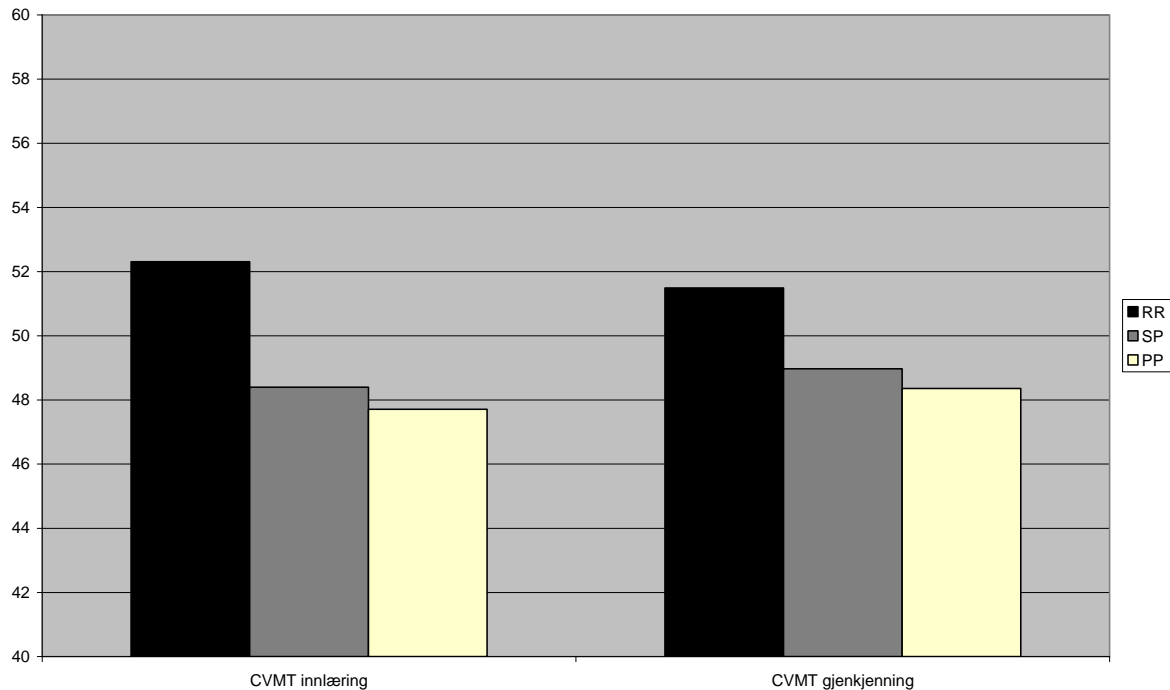
	HVL1	HVL2	HVL3	Innl.	Gjenka.	Gjenkj.	Ret.
	R <sup>2</sup> , p	R <sup>2</sup> , p	R <sup>2</sup> , p	R <sup>2</sup> , p	R <sup>2</sup> , p	R <sup>2</sup> , p	R <sup>2</sup> , p
Sykd. forl.	0.08, 0.09*	0.08, 0.03**	0.05, 0.12	0.08, 0.04**	0.04, 0.20	0.00, 0.86	0.01, 0.72
Kontr. var.							
Alder	0.05, 0.14	0.07, 0.07*	0.04, 0.22	0.06, 0.08*	0.03, 0.34	0.01, 0.74	0.01, 0.75
Kjønn	0.06, 0.09*	0.06, 0.12	0.05, 0.12	0.08, 0.04**	0.04, 0.20	0.00, 0.88	0.01, 0.73
Utdan.	0.04, 0.21	0.06, 0.11	0.03, 0.28	0.05, 0.13	0.03, 0.27	0.00, 0.86	0.01, 0.60
Varigh	0.05, 0.15	0.07, 0.07*	0.05, 0.17	0.07, 0.07*	0.03, 0.36	0.01, 0.84	0.01, 0.80
BDI	0.03, 0.36	0.06, 0.11	0.03, 0.38	0.04, 0.20	0.02, 0.52	0.02, 0.42	0.01, 0.65
BDI psyk	0.03, 0.35	0.06, 0.12	0.03, 0.40	0.04, 0.20	0.02, 0.53	0.02, 0.43	0.01, 0.65

R<sup>2</sup>:partial eta squared, \* $p<0.1$ , \*\* $p<0.05$ , Sykd.forl: sykdomsforløp, kontr.var: kontrollvariabler, Utdan: utdanning, varigh: varighet, BDI: Beck Depression Inventory, innl: innlæring, gjenka: gjenkalling, gjenkj: gjenkjenning, ret: retensjon.

På HVLTinnlæring er effekten fremdeles signifikant når man kontrollerer for kjønn, og en trend ved alder og sykdomsvarighet. Ved å kontrollere for depresjonssymptomer og utdanning er ikke effekten lenger signifikant. Den forklarte variansen halveres ved kontroll for depresjonssymptomer, og halveres nesten ved utdanning. Sykdomsforløp forklarte mindre av variansen på HVL1 når man kontrollerte for alder, utdanning, varighet og depresjon, mens kjønn ikke hadde noen innvirkning. Utdanning og depresjonsmålene hadde størst effekt, og tok bort mer enn halvparten av forklart varians. På HVL2 var det en trend mot signifikant effekt når man kontrollerte for varighet og alder, mens de andre tok bort signifikansen. Effekten av sykdomsforløp er langt fra signifikant på HVLtgjenkalling,

HVLTgjenkjenning og HVLTreretensjon. Det å kontrollere for disse variablene endret ikke dette.

Figur 4. Prestasjoner på visuell hukommelse for sykdomsforløpene.



Det var ingen signifikant effekt av sykdomsforløp på CVMTinnlæring ( $R^2=0.04$ ,  $p=0.23$ ) og CVMTgjenkjenning ( $R^2=0.02$ ,  $p=0.54$ ). Ved å kontrollere for alder økte den forklarte variansen av sykdomsforløp på CVMTinnlæring ( $R^2=0.06$ ,  $p=0.11$ ) og CVMTgjenkjenning ( $R^2=0.03$ ,  $p=0.42$ ). Kjønn, utdanning og sykdomsvarighet hadde ingen innvirkning på forklart varians av sykdomsforløp på visuell hukommelse. De to depresjonsmålene førte til en halvering av den forklarte variansen på CVMTinnlæring (BDI ( $R^2=0.02$ ,  $p=0.44$ ) og BDIpsyk ( $R^2=0.02$ ,  $p=0.45$ )) og CVMTgjenkjenning (BDI ( $R^2=0.01$ ,  $p=0.73$ ) og BDIpsyk ( $R^2=0.01$ ,  $p=0.74$ )).

## Depresjonssymptomer og hukommelse i MS-utvalget

Tabell 5. Gjennomsnittlig depresjonssymptomnivå hos MS-utvalget og sykdomsforløpene.

	<b>MS-total</b>	<b>RRMS</b>	<b>SPMS</b>	<b>PPMS</b>
	M (sd)	M (sd)	M (sd)	M (sd)
n	80	33	38	9
BDI	8.5 (8.0)	7.1 (5.9)	9.6 (9.7)	9.3 (6.4)
BDIpsyk	6.7 (7.8)	5.5 (5.7)	7.7 (9.6)	6.9 (5.3)

BDI: Beck Depression Inventory, BDIpsyk: ledd 15, 17, 20 og 21 er tatt ut av BDI-skalaen.

Det var ingen signifikant forskjell mellom sykdomsforløpene med hensyn til rapporterte depresjonssymptomer. I MS-utvalget var det 37,5 % som rapporterte depresjonssymptomer utover normalen hvis cut-off følger manualen (BDI >9). 21,2 % hadde skårer som kan indikere depresjon dersom cut-off settes til BDI>13, slik Goldman Consensus Group (2005) anbefaler når man studerer MS-populasjoner.

Depresjonsskårene (BDI) var signifikant korrelert med antidepressiv medisinering ( $r=-0.31, p<0.01$ ) og sykdomsvarighet ( $r=0.24, p<0.05$ ), men ikke med kjønn, alder, utdanning og EDSS.

Depresjonsmålene korrelerte ikke signifikant med noen av målene på verbal hukommelse. Likevel finner vi en trend ved HVL1 (BDI og BDIpsyk:  $r=-0.20, p=0.07, n=77$ ) og HVL3 (BDI:  $r=-0.19, p=0.09, n=77$ ; BDIpsyk:  $r=-0.21, p=0.07, n=77$ ). BDIpsyk signifikant korrelert med CVMTInnlæring ( $r=-0.25, p=0.04, n=72$ ).

Depresjon synes å ha en innvirkning på forholdet mellom sykdomsforløpene og hukommelsesmålene, men det er usikkert hvordan depresjonssymptomene virker inn. De fleste i vårt utvalg har depresjonsskårer innen normalområdet, og det er argumentert for at depresjonssymptomer først har en effekt over et vist nivå (BDI>16) (Hartlage et al., 1993). For å undersøke dette ble det først utført en kurvetilpasningstest. Et kvadratisk forhold indikerer at det først er når den uavhengige variabelen (BDI) kommer over et visst nivå at den har effekt på den avhengige variabelen (hukommelsesmålene).

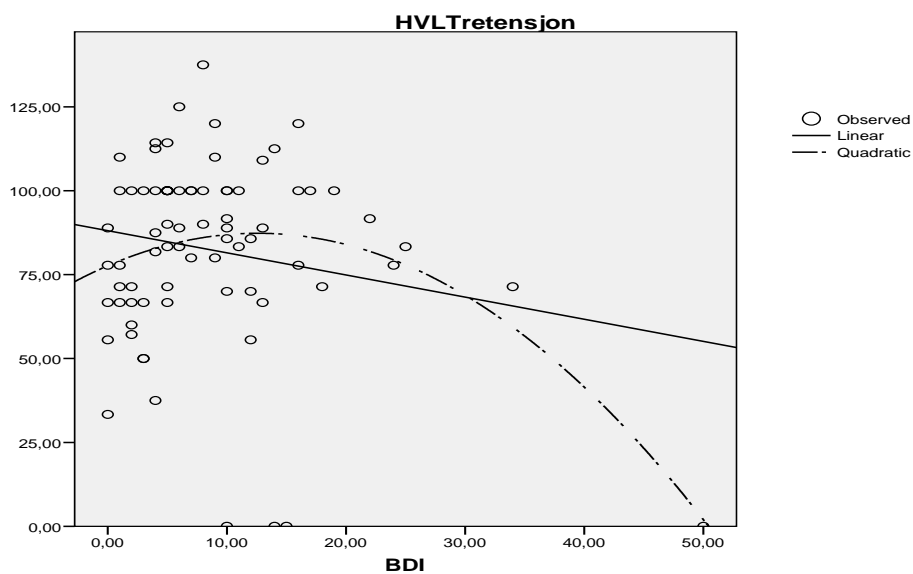
Tabell 6. Tabell over kurvetilpasning mellom depresjon og hukommelsesmålene.

	Lineær	Kvadratisk
	R <sup>2</sup> , p	R <sup>2</sup> , p
HVLT1	0.04,0.07	0.05,0.16
HVLT2	0.01,0.49	0.04,0.20
HVLT3	0.00,0.93	0.03,0.38
HVLTinnl	0.01,0.37	0.04,0.24
HVLTgj.ka	0.02,0.23	0.11,0.01
HVLTgj.kj	0.02,0.27	0.02,0.54
HVLTret.	0.04,0.09	0.13,0.01
CVMTinnl	0.04,0.12	0.06,0.13
CVMTgj.kj	0.02,0.22	0.03,0.36

innl: innlæring, gj.ka: gjenkalling, gj.kj: gjenkjenning, ret: retensjon.

Med en kvadratisk linje forklarte depresjonssymptomer mer av variansen på HVLT2, HVLT3, HVLTinnlæring, HVLTgjenkalling, HVLTretensjon og CVMTinnlæring enn en lineær linje.

Figur 5. Lineær og kvadratisk linje mellom HVLTretensjon og depresjon.



---

Av figur 5 kan man se at først når BDI kommer over et vist nivå går hukommelseskårene ned. Vi delte derfor MS-utvalget inn i en gruppe med minimale depresjonssymptomer ( $BDI < 9$ ) ( $n=48$ ), og en med markante depresjonssymptomer ( $BDI > 16$ ) ( $n=11$ ), slik det er gjort i tidligere studier. Vi fant en signifikant effekt av depresjonsgruppe på CVMTinnlæring ( $R^2=0.07$ ,  $F(1,54)=4.1$ ,  $p<0.05$ ), HVLT1 ( $R^2=0.07$ ,  $F(1,57)=4.0$ ,  $p=0.05$ ) og en trend ved CVMTgjenkjenning ( $R^2=0.06$ ,  $F(1,54)=3.1$ ,  $p=0.08$ ).

## Diskusjon

Resultatene i denne studien er i overensstemmelse med øvrig MS-litteratur i å demonstrere hukommelsesvansker hos MS-pasienter (for oversikt se Thornton & Raz, 1997; Zakzanis, 2000). MS-pasientene fremviser svikt i både det verbale og det visuelle domenet, samt ved alle de ulike betingelsene. Vi finner ingen signifikant svikt på bakgrunnsmålene. Vi kan derfor med rimelig sikkerhet si at funnene vi har ikke er et resultat av svikt i generell kognitiv fungering. I det verbale domenet finner vi prestasjonsforskjeller mellom sykdomsforløpene på innlæring og umiddelbar verbal hukommelse. Imidlertid viser den videre analysen at forskjellen ligger mellom RRMS og SPMS. Med unntak av gjenkjenning og retensjon har SPMS svakere prestasjon enn RRMS på alle betingelsene. I det visuelle domenet finner vi ingen prestasjonsforskjell mellom sykdomsforløpene. Vi finner som forventet høyere nivå av depresjonssymptomer, men ingen nivåforskjeller mellom forløpene. Høyere depresjonssymptomnivå har en negativ innvirkning på visuell innlæring. I tillegg ser vi en trend ved umiddelbar verbal hukommelse og retensjon. Det ser ut som forholdet mellom depresjon og enkelte av hukommelsesmålene ikke er lineært, men at depresjonssymptomene må over ett visst nivå for å ha en effekt. Når vi deler inn i en gruppe med minimale depresjonssymptomer og en med markante depresjonssymptomer, har markante depresjonssymptomer negativ innvirkning på visuell innlæring og umiddelbar verbal hukommelse.

## Hukommelse i MS-utvalget sammenlignet med norm

I denne studien presterer pasienter med langtkommen MS signifikant dårligere enn alderskorrigerte normative skårer på nevropsykologiske tester som måler verbal og visuell innlæring og hukommelse. I det verbale domenet finner vi svikt på umiddelbar hukommelse, innlæring, gjenkalling, gjenkjenning og retensjon. Gjennom å undersøke innlæringskurven kan man se at MS-utvalget og sykdomsforløpene har normal læringskurve på verbalt materiale. De gjør det imidlertid svakere i innlæringsomgangene, og forskjellen mellom normene og MS-pasientene opprettholdes i de tre omgangene. Det vil si at pasientene får med seg mindre informasjon enn forventet ut ifra norm. Vi finner med andre ord en nivåforskjell i innlæringen, mens læringsraten er lik. I det visuelle domenet finner vi svekket

---

innlæring og gjenkjenning. Dette er mer omfattende hukommelsessvikt enn mange andre studier har funnet, men stemmer overens med funnene til Thornton og Raz (1997). Med enkelte unntak fremviser også de ulike sykdomsforløpene svikt i forhold til normen. Vi finner ingen signifikant svikt hos RRMS på verbal retensjon, eller hos PPMS på verbal gjenkjenning, retensjon og de visuelle målene. De manglende funnene ved PPMS antas å kunne komme av lav statistisk styrke, på grunn av få personer med dette forløpet i utvalget. Når man undersøker skårene presterer PPMS nemlig svakere enn RRMS og SPMS på de målene der vi ikke har funnet signifikant svikt ved dette forløpet. Dette taler mot at deres verbale gjenkjenning og retensjon, samt visuelle innlæring og hukommelse, ikke er redusert i forhold til normalbefolkningen.

Som sagt innledningsvis har flere studier likestilt verbal innlæring, og da kun funnet innlæringssvikt ved MS, mens gjenkalling og gjenkjenning har vært bevart. I vår studie har vi ikke likestilt innlæring. Vi kan dermed ikke konkludere hvorvidt det er redusert innlæring eller gjenhenting som er primærsvikten hos disse pasientene. Vi finner innlæringssvikt, og kan derfor forvente gjenhentingssvikten. Imidlertid finner vi svikt i retensjon. Retensjon tenkes å vise hvor mye av den innlærte informasjonen som faktisk ble lagret. Gjennom å ta hensyn til hvor mye som læres i utgangspunktet, er dette et mål på gjenhenting der man har kontrollert for ervervelsen av materiale. Det at vi finner retensjonssvikt kan dermed tale mot ren innlæringssvikt som fullgod forklaring på hukommelsesvanskene ved MS. I tillegg finner vi svikt ved både gjenkalling og gjenkjenning. Sammen med svikt i retensjon kan dette antyde svikt i lagring av verbalt materiale. Med tanke på at gjenkallingssvikt kombinert med intakt gjenkjenning indikerer gjenhentingssvikt, kan den doble gjenhentingssvikten implisere at informasjonen aldri ble lagret i utgangspunktet. Våre funn kan med andre ord indikere lagringssvikt hos pasientene. RRMS hadde derimot ikke svekket retensjon. Det er derfor mulig at disse pasientene hovedsakelig har innlæringssvikt, og at gjenhentingssvikten (gjenkalling og gjenkjenning) vi finner kun er en konsekvens av nedsatt innlæring. DeLuca et al. (1998) fant korrelasjon mellom antall innlæringsomganger og både gjenkalling og gjenkjenning. Korrelasjonene viste at de som trengte flest innlæringsomganger, fremdeles gjenkalte og gjenkjente færre ord enn de som trengte færre omganger. De tar dette som evidens for redusert kvalitet eller styrke på innkodingen til disse pasientene. Vi finner også signifikante korrelasjoner mellom innlæring og målene på gjenhenting og lagring. Vi kan derfor ikke fullstendig utelukke at det er innlæringssvikt grunnet svakere innkoding som

ligger til grunn for svikten ved både gjenkalling, gjenkjenning og retensjon. Det er dermed mulig at svikten i alle betingelsene er et resultat av svekket innkoding.

Vi har også sett på hvor MS-pasientene blir liggende i forhold til normalen på percentilrangeringen. Deres skårer havner helt nede på 5 percentil i innlæringsomgangene, total innlæring samt gjenkalling, mens de ligger rundt 16 percentil på gjenkjenning og 25 percentil på retensjon. Det at de presterer nærmere normen på retensjon kan være en indikasjon på at innlæringssvikten er større enn lagrings- og gjenhentingssvikten. I tillegg taler bedre prestasjon på gjenkjenning enn gjenkalling for at pasientene også har gjenhentingssvikt. Våre funn tyder dermed på global hukommelsessvikt, der både innlæring, lagring og gjenhenting av verbalt materiale er nedsatt hos pasienter med langtkommen MS. Svikten ser likevel ut til å være størst på innlæring. På bakgrunn av dette kan pasientenes hukommelse antakelig bedres gjennom tilrettelagt innlæring, uten at det helt vil kunne eliminere svikten i lagring og gjenhenting. Svikten vi ser i umiddelbar verbal hukommelse stemmer overens med det andre har funnet. Pasientene får med seg mindre av presentert informasjon enn friske. Bravin et al. (2000) hevder at MS-pasientenes problemer med å utføre fremtidige handlinger hovedsakelig stammer fra svikt i å få med seg og huske informasjon som gis raskt en gang, i motsetning til en primærsvikt i prospektiv hukommelse. Pasientene deres hadde større vansker med å huske hva de skulle gjøre, enn når det skulle gjøres. Hypotesen ble understøttet av pasientenes verbale gjenhentingssvikt. Den svikten vi finner i umiddelbar og utsatt verbal hukommelse kan støtte opp under dette, selv om vi ikke har undersøkt prospektiv hukommelse.

Svikten vi finner i visuell innlæring og hukommelse (gjenkjenning) stemmer overens med det andre har funnet. Til sammen tyder dette på at MS-pasienter har nedsatt visuell innlæring og hukommelse. DeLuca et al. (1998) fant redusert gjenkalling og gjenkjenning etter å ha likestilt innlæring, mens Demaree et al. (2000) ikke fant visuell gjenkjenningssvikt. Ulikheter mellom testene kan muligens være bakgrunn for denne forskjellen. Demaree et al. (2000) benyttet en ansiktsgjenkjenningstest. Dette kan muligens være en enklere test enn den vi og andre har benyttet. Hovedvekten av studier finner nemlig svikt i visuell hukommelse, både ved gjenkalling og gjenkjenning. Innlæringssvikten kan antyde at pasientene har nedsatt innkoding av visuelt materiale i hukommelsen. I tillegg kan gjenkjenningssvikten tyde på at den visuelle informasjonen aldri ble lagret ordentlig. Om dette skyldes svikt i innkoding eller lagring vil vi i vår studie ikke kunne si noe om. Gjenkjenningssvikten kan



---

forventes på bakgrunn av innlæringssvikten. Likevel kan det på bakgrunn av svikt i både gjenkalling og gjenkjenning hos DeLuca et al. (1998), se ut som visuell hukommelsessvikt kommer av lagringssvikt i tillegg til innkodingssvikt. Imidlertid er svikten større ved gjenkalling enn gjenkjenning i den studien, og det kan muligens indikere gjenhentingssvikt i tillegg til lagringssvikt. Vi har ikke målt visuell gjenkalling, og kan dermed ikke sammenligne gjenkjennings- og gjenkallingsprestasjonen. Dersom vi hadde funnet større gjenkallingssvikt kunne det indikert svekket gjenhenting, mens lik svikt kunne understøttet hypotesen om at det først og fremst er svikt i innkoding og lagring som er årsak til de visuelle hukommelsesvanskene. Fremtidige studier bør inkorporere et visuelt gjenkallingsmål for å få undersøkt dette nærmere.

MS rammer ofte den optiske nerven, og visuelle forstyrrelser er et vanlig symptom. På bakgrunn av dette kan det tenkes at den visuelle hukommelsessvikten er en konsekvens av forstyrret visuell persepsjonen, og ikke svikt i visuell innlæring og hukommelse. Vi utførte derfor en visuell diskrimineringsstest. Med unntak av tre pasienter fremviste ingen vansker på denne testen. I tillegg var ikke prestasjonene nedsatt på bildeutfylling, som måler evnen til å prosessere visuelt presentert stimuli og perseptuell organisering. Vi kan dermed utelukke at visuelle forstyrrelser fører til hukommelsessvikten, noe som understøtter hypotesen om at den visuelle hukommelsen er svekket hos disse pasientene. Vi kan dermed konkludere med at pasienter med langtkommen MS har nedsatt visuell hukommelse. Reduksjonen ser ut til å være et resultat av svikt i innkoding og lagring. På bakgrunn av litteraturen og denne studien er det usikkert hvorvidt pasientene i tillegg har gjenhentingssvikt.

På de visuelle testene havner pasientene rundt 10. percentil på innlæringsskåren, og rundt 25. percentil på gjenkjenning i forhold til normalen. Innlæringssvikten ser dermed ut til å være større enn gjenkjenningssvikten. Det kan implisere at pasientene har større problemer med innkoding enn lagring av visuelt materiale.

Gjennom å sammenligne percentilrangeringen i de to hukommelsesdomenene kan det se ut til at den visuelle svikten er noe mindre alvorlig enn den verbale, uten at vi har gått nærmere inn på dette. Dette stemmer bl.a. overens med funnene til Zakzani (2000), men står i motsetning til bl.a. Drew et al. (2008). Med tanke på litteraturen kan dette være en indikasjon på den betydelige heterogeniteten som eksisterer blant MS-pasienter. Våre funn

tyder imidlertid på at MS-pasienter etter hvert kan forvente å oppleve svikt i begge hukommelsesdomener.

## Hukommelse på tvers av sykdomsforløpene

Vi fant en signifikant effekt av sykdomsforløp på verbal innlæring og umiddelbar verbal hukommelse. Når vi sammenlignet forløpene med hverandre viste det seg at SPMS presterer signifikant svakere enn RRMS på umiddelbar verbal hukommelse, verbal innlæring og i innlæringsomgangene. Vi fant også en trend ved verbal gjenkalling. Svikten i verbal innlæring og hukommelse er med andre ord mer alvorlig hos SPMS enn RRMS. PPMS skiller seg ikke signifikant fra de andre forløpene, og presterer som regel et sted midt mellom. Likevel finner vi ingen prestasjonsforskjell mellom forløpene på gjenkjenning og retensjon. Her presterer imidlertid PPMS svakest. Når vi kontrollerte for utdanning og depresjonssymptomer var det ikke lenger noen signifikant effekt av sykdomsforløp på verbal innlæring, mens det fremdeles var signifikant eller trend mot signifikant effekt etter å ha kontrollert for alder, kjønn og sykdomsvarighet. Vi kan derfor ikke utelukke at utdanning og depresjon kan forklare en del av sykdomsforløpenes effekt på innlæring. På umiddelbar verbal hukommelse ble trenden borte når man kontrollerte for alder, utdanning, sykdomsvarighet og depresjonssymptomer. Kontroll for depresjon hadde størst effekt, og tok bort halvparten av variansen som ble forklart av sykdomsforløp. Å kontrollere for depresjon fører til omlag halvering av sykdomsforløpenes effekt (forklart varians) på alle de verbale målene. Til sammen kan dette implisere at depresjonssymptomer modifierer forskjellene mellom sykdomsforløpene på de verbale målene. I tillegg forklarer sykdomsforløp maksimalt 8 % av variansen i de verbale målene. Dette kan indikere at svikten man ser på de verbale målene først og fremst kan forklares av det faktum at pasientene har MS. Hvilket sykdomsforløp pasienten har vil kun ha en liten tilleggsinnvirkning på hvor store verbale hukommelsesproblemer pasientene fremviser. På bakgrunn av dette vil man kunne forvente at SPMS-pasienter har større verbale hukommelsesvansker enn pasienter med de andre forløpene. Likevel er nok ikke forskjellen stor nok til å kunne benyttes klinisk som bakgrunn for å skille mellom forløpene.

På visuell innlæring og hukommelse (gjenkjenning) presterte RRMS bedre enn SPMS og PPMS, men ulikt sykdomsforløp medførte ikke signifikante forskjeller i prestasjon. Dette

---

står i motsetning til Gaudino et al. (2001). De fant forskjell mellom forløpene på visuell innlæring, med svikt hos RRMS og SPMS, men ikke PPMS. Våre funn støtter dermed ikke deres hypotese om at det fluktuerende forløpet ved RRMS og SPMS kan gjøre dem mer sårbare for visuelle hukommelsesvansker. Vi benyttet ulike tester, og forskjellen i resultater kan muligens være en refleksjon av dette. Imidlertid fant heller ikke Gaudino et al. (2001) ulik prestasjon hos sykdomsforløpene på visuell gjenkjenning. Det kan derfor se ut til at visuell gjenhenting ikke er forskjellig hos forløpene. Dette står i motsetning til Zakzanis (2000) som fant en forskjell mellom forløp. CPMS fremviste større svikt enn RRMS på visuell hukommelse. Forskjellen mellom CPMS og RRMS var størst for hukommelse i det visuelle domenet, med tanke på at CPMS hadde størst svikt her, mens RRMS hadde minst. Potagas et al. (2008) rapporter også signifikant bedre visuell hukommelse hos RRMS sammenlignet med SPMS. Imidlertid benyttet vi et visuelt gjenkjenningsmål, mens målene til Potagas et al. (2008) og Zakzanis (2000) er gjenkallingsmål. Gjenkalling tenkes å kreve mer av gjenhentingprosessen enn gjenkjenning. Vi kan derfor ikke utelukke at vi ville funnet en forskjell mellom forløpene dersom vi hadde benyttet et gjenkallingsmål. I det verbale domenet nærmet det seg en forskjell mellom forløpene på gjenkalling. Gaudino et al. (2001) fant derimot ingen forskjell mellom sykdomsforløpene på visuell gjenkalling. De benyttet et paradigme som likestiller innlæring, og fant ikke visuell hukommesssvikt hos MS-pasientene i det hele tatt. Med tanke på at vi finner svikt i forhold til normpopulasjonen, kan det tenkes at pasientene etter så lang sykdomsvarighet har endt opp med samme svikt i visuell hukommelse, uavhengig av sykdomsforløp. Pasientene i de andre studiene har hatt MS kortere enn våre pasienter. Gjenkallingsmål er avhengig av motoriske evner. Forskjellene i gjenkalling kan derfor muligens heller reflektere forskjeller i sensorimotoriske evner enn forskjeller i hukommelsesprestasjon. Pasienter med progressive forløp har vanligvis større motorisk funksjonsnedsettelse enn RRMS, og har som en konsekvens av dette større problemer med tester som krever finmotoriske evner. På bakgrunn av dette valgte vi å utelukke tester som krever intakte motoriske evner, og har dermed ingen visuell gjenkallingstest. Gjennom å kontrollere for andre variabler fant vi at sykdomsforløpene forklarte mer av variansen i de visuelle målene når vi kontrollerte for alder. Det ser dermed ut til at aldersforskjeller kan være en variabel som undertrykker forholdet mellom sykdomsforløp og visuell hukommelse. Imidlertid fant vi likevel ikke en signifikant effekt av forløp. Også i det visuelle domenet førte depresjonsmålene til en halvering av den forklarte

variansen, og det er dermed at mulig depresjonssymptomer har innvirkning på visuell innlæring og hukommelse.

## Depresjonssymptomer

37,5 % av MS-utvalget har depresjonssymptomer utover normalen med en BDI>9, og 21,2 % ved BDI>13. Dette er i samsvar med annen litteratur på området, og ligger over det man ville forvente i en normalpopulasjon. MS-utvalget og sykdomsforløpene rapporterer signifikant flere depresjonssymptomer enn friske kontroller i en studie av Landrø et al. (2001), mens utvalget og SPMS rapporterer signifikant flere symptomer enn kontrollene i en studie av Huber et al. (1993). For PPMS og RRMS ser man her en trend. Det var ingen signifikant forskjell mellom sykdomsforløpene i rapporterte depresjonssymptomer. Likevel kan man se et mønster der SPMS har høyest depresjonssymptomnivå etterfulgt av PPMS, og lavest hos RRMS. Chwastiak et al. (2002) fant heller ingen signifikant forskjell mellom forløpene. Imidlertid hadde SPMS også der høyere symptomnivå enn RRMS, og Potagas et al. (2008) fant at SPMS hadde signifikant forhøyet skåre sammenlignet med RRMS. Dette stemmer overens med Beal et al. (2007) og Zakzanis (2000), som fant høyest depresjonsskåre hos CPMS. Imidlertid fant Beiske et al. (2008) og Zabad et al. (2005) det motsatte, med høyere skåre hos RRMS enn SPMS. Pasientene i disse studiene har varierende sykdomsvarighet, noe som kan ha bidratt til de ulike funnene. Til sammen kan våre funn, sammen med deler av litteraturen, antyde at SPMS, og muligens PPMS, har noe forhøyet sårbarhet for depresjonssymptomer sammenlignet med RRMS. Det kan tenkes at en sykdomsprogresjon som medfører større nevrologisk funksjonsnedsettelse kan være bakgrunnen for at de progressive har høyere depresjonssymptomnivå. Hos de progressive pasientene vil sykdommen sannsynligvis ha større innvirkning på pasientenes liv, og det er blitt vist at økt sykdomsinnvirkning (illness intrusivness) undergraver psykososial velvære hos MS-pasienter (Devins et al., 1993).

Depresjonssymptomer var positivt korrelert med antidepressiv medisiner og sykdomsvarighet. De som hadde høyere depresjonsskåre gikk oftere på antidepressiv medisiner enn de med lavere skåre. Dette kan antyde at pasientene med høyest depresjonssymptomnivå mottar behandling i vårt utvalg. Imidlertid er det kun 10,5 % av pasientene som rapporterer bruk av antidepressiv medisiner. Dette er et lavt tall med

---

tanke på at 37,5 % rapporterer et depresjonssymptomnivå som kan indikere depresjon. Hvorvidt pasientene benytter andre typer depresjonsbehandling (f.eks. psykoterapi) er ikke kjent. Studier har vist at både antidepressiv medisin og psykoterapi er effektive i depresjonsbehandling hos MS-pasienter, og Goldman consensus group (2005) anbefaler en integrert medisinsk og psykoterapeutisk tilnærming. I en studie rapporterte 18,2 % MS-pasienter med depresjonssymptomer et umøtt behov for behandling av symptomene (Beiske et al., 2008). Imidlertid fant Sollom og Kneebone (2007) at få MS-pasienter som ble oppfordret til å søke behandling på bakgrunn av signifikante depresjonssymptomer faktisk gjorde det. MS-pasienter med depresjonssymptomer som ikke får depresjonsbehandling kan bli mer deprimerte over tid. Derfor er det viktig at depresjonen oppdages og behandling igangsettes så raskt som mulig. (Mohr & Goodkin, 1999; Mohr et al., 2001). Høyere depresjonssymptomnivå ved lenger sykdomsvarighet står i motsetning til det man har sett i litteraturen ellers, som enten har rapportert ingen eller negativ sammenheng mellom varighet og depresjon. I vårt utvalg har SPMS hatt MS lengst. I tillegg har de høyest nivå av funksjonsnedsettelse. Det er mulig at lenger sykdomsvarighet medfører større funksjonsnedsettelse, som igjen fører til at pasientene er mer hemmet av sykdommen enn de som har hatt sykdommen kortere. Sykdomsinnvirkning er, som sagt ovenfor, foreslått som en mulig årsak til forhøyet depresjonsnivå hos MS-pasienter. Imidlertid er ikke forløpene signifikant forskjellig fra hverandre med hensyn til sykdomsvarighet eller symptomer på depresjon, og EDSS er ikke korrelert med depresjonssymptomer. En annen mulighet er at de som har hatt sykdommen lenger i større grad rapporterer de symptomene i BDI som er symptomer på både depresjon og MS. Ved å fjerne fire slike ledd var ikke korrelasjonen lenger signifikant, men det var fremdeles en trend mot signifikans. Ingen tidligere studier har undersøkt MS-pasienter som har hatt sykdommen så lenge. Det kan tenkes at den negative korrelasjonen man tidligere har funnet er resultat av en reaktiv depresjon etterfulgt av bedring grunnet mestring. Svært lang sykdomsvarighet vil medføre en akkumulering av MS-angrep, og kan derfor øke sannsynligheten for at sykdommen rammer de delene av hjernen man har implisert som relatert til depresjon ved MS. Disse er venstre arcuate fasciculus (Pujol, Bello, Deus, Cardoner, Martí-Vilalta, & Capdevila, 2000), temporallappene (spesielt høyre) (Berg et al. 2000; Zorzon et al., 2002) og frontale og parietale områder (Bakshi et al., 2000; Zorzon et al., 2002).

Det var ingen signifikant sammenheng mellom rapporterte depresjonssymptomer og funksjonsnedsettelse i dette utvalget. Det ser med andre ord ikke ut som større

funksjonsnedsettelse fører til høyere depresjonssymptomnivå. På bakgrunn av dette antas ikke depresjonssymptomene å være en reaksjon på de krav og begrensninger MS-pasientene opplever på grunn av fysisk funksjonsnedsettelse. I litteraturen finner man motstridende resultater på dette punktet. Bakgrunnen for dette kan f.eks. være at EDSS hovedsakelig måler mobilitet, og dermed ikke reflekterer andre domener av utfall og begrensninger ved MS (Beal et al., 2007). Voss, Arnett, Higginson, Randolph, Campos, og Dyck (2002) fant bl.a. en indirekte sammenheng mellom fysisk funksjonsnedsettelse og depresjon via deres effekt på fritidsaktiviteter. En annen hypotese som er fremmet er at overlapp mellom somatiske depresjonssymptomer og MS-symptomer kan dekke over (confound) assosiasjonen mellom de to (Goldman Consensus Group, 2005). Dalton og Heinrichs (2005) fant imidlertid ingen signifikant forskjell mellom BDI og andre depresjonsmål. Mohr, Goodkin, Likosky, Beutler, Gatto, og Langan (1997) mente at BDI førte til forhøyet (inflated) depresjonsskåre hos MS-pasienter, og anbefalte at man ekskluderte de punktene som omfattet fatigue, arbeidsuførhet, og helsebekymring. På den andre siden konkluderte Aikens et al. (1999) at det var riktig å benytte hele BDI-skalaen. Vi fant heller ingen signifikant korrelasjon mellom funksjonsnedsettelse og BDIpsyk (fire ledd som også kan være MS-symptomer er tatt ut av skalaen).

Kjønn var ikke signifikant korrelert med depresjonssymptomer hos MS-pasientene, selv om kvinnene hadde høyere gjennomsnittsskåre enn mennene. Dette står i motsetning til Patten et al. (2000), og det man ser i normalpopulasjonen (Kessler et al., 1993). Imidlertid stemmer det overens med det Beal et al. (2007) rapporterer i deres longitudinelle studie. Som en mulig forklaring på den manglende sammenhengen mente de at opplevelsen av å ha en kronisk lidelse kunne underkjenne den vanlige overrepresentasjonen av kvinner med depresjon. En annen hypotese var at funnet kunne reflektere sammenheng mellom depresjon og de progressive forløpene - der menn var overrepresentert. I vårt utvalg er det imidlertid ingen kjønns- eller depresjonsforskjeller mellom sykdomsforløpene. Denne forklaringen kan derfor ikke stemme i vårt utvalg. Våre funn støtter dermed heller hypotesen om at det å ha en langvarig kronisk sykdom underkjenner den vanlige kjønnsforskjellen. Det er i tillegg mulig at MS-patologien (gjennom sine angrep i SNS) i seg selv visker ut kjønnsforskjellene.

---

## Depresjonssymptomer og hukommelse

Kontroll for depresjon førte som sagt til en halvering av den forklarte variansen av sykdomsforløp på hukommelsesmålene. Det antyder at depresjonssymptomer kan ha en innvirkning på hukommelsesprestasjon. Vi finner en sammenheng mellom depresjonssymptomer og visuell innlæring, der høyere depresjonssymptomnivå har en negativ innvirkning på innlæringen. I tillegg ser man en trend på umiddelbar hukommelse og retensjon i det verbale domenet. Det kan indikere at høyere depresjonssymptomnivå vil ha en negativ innvirkning på hvor mye presentert informasjon MS-pasientene klarer å ta inn, samt hvor mye de lagrer av innlært verbalt materiale. Med andre ord vil MS-pasienter med høyere depresjonssymptomnivå ha større hukommelsesvansker enn de med lavere depresjonssymptomnivå. Det er imidlertid kun utført enkle korrelasjoner mellom målene. Vi kan derfor ikke utelukke muligheten for at svakere hukommelsesprestasjon fører til høyere nivå av depresjonssymptomer, eller at en tredjevariabel fører til både nedsatt hukommelse og høyere nivå av depresjonssymptomer. Med tanke på at vi finner både svakere hukommelsesprestasjoner og høyere depresjonssymptomnivå hos MS-pasientene kan en sannsynlig tredjevariabel være MS-sykdommen. Det å ha MS vil øke sjansen for både hukommessvikt og høyere depresjonssymptomnivå. I tillegg er det mulig at MS kan medføre hukommelsesvanskene, som videre kan bidra til depresjonssymptomene (dvs. at hukommelsesproblemene tenkes å mediere forholdet mellom MS og depresjon). Det kan heller ikke utelukkes at hukommelsesvansker bidrar til utvikling av andre problemer, som igjen kan resultere i depresjonssymptomer. Som sagt innledningsvis foreslo Gilchrist og Creed (1994) at det forhøyede depresjonssymptomnivået hos MS-pasienter kunne være forårsaket av kognitive vansker som medfører sosialt stress og problemer med yrkesutøvelse for pasientene.

Den manglende sammenhengen vi finner mellom depresjonssymptomnivå og verbal innlæring og hukommelse (gjenkalling og gjenkjenning) stemmer overens med det andre har funnet. I det verbale domenet vil dermed høyere depresjonssymptomnivå stort sett ikke ha en negativ innvirkning ut over effekten av å ha denne sykdommen som rammer sentralnervesystemet.

En del studier har funnet en negativ effekt av depresjon på verbal og visuell innlæring og hukommelse. De har som regel undersøkt effekten av klinisk depresjon, eller eventuelt

benyttet et relativt høyt cut-off som tegn på depresjon. Vi fulgte depresjonslitteraturens anbefaling, og delte inn MS-pasientene i en ikke-deprimert gruppe ( $BDI < 9$ ) og en deprimert gruppe ( $BDI > 16$ ). Forholdet mellom flere av hukommelsesmålene og depresjonssymptomskåren var kvadratisk. Det kan indikere at det først er når depresjonssymptomnivå når et visst punkt at hukommelsesprestasjonen går ned. Vi fant da en signifikant effekt av depresjonsgruppe på umiddelbar verbal hukommelse og visuell innlæring, samt en trend på visuell hukommelse. På disse målene skåret gruppen med markante depresjonssymptomer signifikant dårligere enn gruppen med minimale depresjonssymptomer. I tillegg hadde de med minimale depresjonssymptomer høyere skåre enn de med markante på alle hukommelsesvariablene, selv om denne forskjellen i de fleste tilfeller ikke var signifikant. Gjennom denne inndelingen endte vi opp med få personer i gruppen med markante depresjonssymptomer ( $N=11$ ). Det gjør at vi har lav statistisk styrke i denne analysen. Vi kan derfor ikke utelukke at vi ville sett flere signifikante sammenhenger dersom vi hadde hatt flere pasienter med høyere depresjonssymptomnivå. Det kan dermed se ut til at det å ha depresjonssymptomer som tilleggspromatikk kan medføre at MS-pasientene vil oppleve større hukommelsesvansker enn de ville opplevd dersom de ikke hadde hatt disse symptomene. Dette ser imidlertid ut til å gjelde bare dersom nivået av depresjonssymptomer kommer over et visst punkt, og kanskje bare for visuell hukommelse. Det ser i hvert fall ut til at depresjonssymptomer har større innvirkning i det visuelle domenet enn det verbale.

Flere studier har funnet en sammenheng mellom lesjoner i temporallappene (spesielt høyre) og depresjonssymptomer hos MS-pasienter (Berg et al. 2000; Zorzon et al., 2002). Hukommelsesfungering er som sagt innledningsvis relatert til temporallappen. På bakgrunn av dette kan det muligens tenkes at temporallappsskader kan medføre både hukommelsesvansker og depresjonssymptomer hos MS-pasienter. Det kan imidlertid også tenkes at hukommelsesvanskene er en mellomliggende variabel mellom temporallappsskadene og depresjonssymptomene, og at sammenhengen man ser mellom de to sistnevnte variablene er en konsekvens av dette. Vi har dessverre ingen MRI-data der vi kan undersøke sammenhengen mellom hjernelesjoner og funnene våre, og dette forblir derfor spekulasjoner i denne omgang.



---

## Styrker og begrensninger

En styrke ved vår studie er den lange sykdomsvarigheten til pasientene i utvalget. Dette er, som sagt tidligere, en fordel både med tanke på at pasientene med sikkerhet har MS, og at det i større grad er avklart hvilket sykdomsforløp de faller inn under. Studier av pasienter med kortere sykdomsvarighet vil kunne oppleve en usikkerhet rundt begge disse forholdene. Det er så vidt vi vet aldri blitt utført en studie av MS-pasienter som har hatt sykdommen så lenge som pasientene i vår studie. I tillegg bør det igjen poengteres at pasientene er en ubehandlet gruppe med hensyn til de ulike medisinene som benyttes ved MS. Vi har dermed en studie av det naturlige forløpet til MS. En annen styrke er at sykdomsvarigheten i de ulike sykdomsforløpene er forholdsvis lik. I mange studier er det ofte stor forskjell mellom forløpene med hensyn til nettopp dette, noe som gjør det vanskelig å slutte om det er varigheten eller forløpene som fører til resultatene man finner. Vi kan dermed med større sikkerhet si at det er forløpet som er årsaken til forskjellene vi finner mellom pasienter med ulike sykdomsforløp, og ikke at pasientene i ett av forløpene har hatt sykdommen lenger enn pasientene i de andre forløpene.

Vi har et relativt stort utvalg (N=86). Mange studier av MS-pasienter har benyttet langt mindre utvalg. Imidlertid har vi få personer med PPMS. Dette medfører lav statistisk styrke i sammenligningen mellom forløpene. Vi har likevel valgt å inkludere disse pasientene i både studien og analysene. Dette gjør vi på bakgrunn av at de er en del av MS-populasjonen, og bidrar til bildet av hvordan virkeligheten er for MS-pasienter. Ifølge Lezac et al. (2004) har 20 % av alle MS-pasienter dette forløpet, mens Beal et al. (2007) mener det kun er 12 %. I studier som tar utgangspunkt i en MS-populasjon, slik vi har gjort, vil derfor antallet pasienter med PPMS alltid være langt færre enn de med RRMS og SPMS. I vårt utvalg utgjør PPMS i overkant av 10 % av pasientene. En del studier velger å slå PPMS sammen med SPMS eller ekskludere dem fra analysen. Vi mener at det er viktig å undersøke også denne pasientgruppen, siden det er mange pasienter som lever med dette forløpet. Også de vil trenge og ha nytte av informasjon som blir funnet i empiriske studier. PPMS er forbundet med dårligere prognose enn de andre forløpene. Med tanke på det er det ikke rart at de i vårt utvalg utgjør færre enn den prosentvise fordelingen man ellers ser i MS-populasjoner.

Flere studier har valgt å ekskludere både pasienter med stor funksjonsnedsettelse og pasienter med omfattende kognitiv svikt. Vi ønsket å gi et bilde av hukommelsesfungeringen

hos en MS-populasjon som har hatt sykdommen lenge. På bakgrunn av dette har vi forsøkt også å inkludere pasientene som faller inn under disse kategoriene. Blant annet valgte vi å utføre undersøkelsen hjemme hos to pasienter hvis fysiske funksjonsnedsettelse gjorde det vanskelig for dem å komme til sykehuset.

Vi har valgt ikke å benytte en kontrollgruppe. En kontrollgruppe ville styrket våre funn. Gjennom å benytte normative data for å undersøke om det er svikt i utvalget får vi ikke kontrollert for annet enn alder. Imidlertid ville det være svært tidkrevende å finne og teste en relevant kontrollgruppe. I tillegg vil det alltid være umulig å finne en kontrollgruppe som er matchet på alle relevante variabler. Samtidig var mye av fokuset på forskjeller innad i MS-utvalget med henblikk på de ulike sykdomsforløpene. Denne sammenligningen er uavhengig av hvordan pasientene gjør det i forhold til den generelle populasjonen.

Med hensyn til valg av hukommelsestester skulle vi ideelt sett hatt flere tester. På den måten kunne vi sammenliknet pasientenes prestasjon på ulike hukommelsestester. Dette kunne gitt oss et mer nyansert bilde av pasientenes hukommelsesfungering. Imidlertid ble hukommelsestestene administrert som en del av et større testbatteri, som tok fra en til to timer å administrere. Med så mange og gamle pasienter ville det vært vanskelig å gjennomføre et lenger batteri på så mange. I tillegg kunne vi med tanke på den lange sykdomsvarigheten og det svært varierende kognitive utfallet hos MS-pasienter forvente at en del av pasientene fungerte svært dårlig kognitivt. Vi ønsket å få selv de svakeste pasientene til å gjennomføre minimum en del av testene, og valgte testbatteriet på bakgrunn av dette. HVLTR-R ble valgt fordi den er relativt kort og det er vist at den tolereres godt av selv moderat demente pasienter. Imidlertid kritiserer Demaree et al. (2000) listelæringsoppgaver for at de ikke adekvat eller uavhengig tester innlæring eller gjenhenting, fordi testene utfører innlæringsomganger etter et gitt læringskriterium eller tester gjenhenting etter at informasjonsservervelsen er likestilt. Vi har forsøkt å bøte for denne mangelen i analysene. Vi skulle også gjerne hatt et visuelt gjenkallingsmål. Dessverre er visuelle gjenkallingstester avhengig av sensorimotoriske evner. Vi ønsket å teste pasienter med stor nevrologisk funksjonsnedsettelse, og valgte CVMT nettopp fordi den ikke krever intakte motoriske evner. Den svake visuelle gjenkjenningen sannsynliggjør imidlertid svak visuell gjenkalling hos pasientene. I forhold til depresjon valgte vi å benytte depresjonssymptomer (BDI) fremfor en klinisk depresjonsdiagnose. Enkelte forskere har hevdet at selvrapporterte depresjonssymptomer på selvutfyllingstester hovedsakelig

---

reflekterer emosjonelt ubehag fremfor klinisk depresjon. Vi kan derfor ikke utelukke at vårt mål reflekterer generell emosjonelt ubehag, og ikke depresjon per se (Coyne (1994) i Arnett & Randolph, 2006). Som poengtert tidligere er imidlertid BDI anbefalt som mål på depresjonssymptomer i MS-utvalg. BDI har likevel blitt kritisert for å forhøye depresjonsskårer i MS-populasjonen, på bakgrunn av at en del av leddene omfatter symptomer som overlapper mellom MS og depresjon. Som sagt over er det uenighet om dette. I våre analyser har vi på bakgrunn av debatten benyttet et eget BDI-mål der vi ekskluderte overlappende symptomer. Imidlertid førte ikke dette til noen særlig forskjell, og vi har derfor valgt å legge hovedfokuset på helhetlig BDI-skala. Til tross for at EDSS er en standard metode for å vurdere funksjonsnedsettelse hos MS-pasienter, er det rettet kritikk mot at den legger for mye vekt på evnen til å gå, og at den er lite sensitiv til klinisk endring (Hommers et al, 2004).

Når vi sammenlignet prestasjoner på tvers av sykdomsforløpene valgte vi ikke å kontrollere for funksjonsnedsettelse (EDSS). Bakgrunnen for dette er at forløpene er naturlig ulike på dette målet. Sykdomsprogresjonen i SPMS og PPMS vil medføre langt høyere skåre hos dem enn hos RRMS. Gjennom å kontrollere for EDSS ville vi dermed ende opp med delvis å kontrollere for den variabelen vi er interessert i, nemlig sykdomsforløpene.

## Implikasjoner

Nedsatt hukommelse som resultat av svikt i innlæring og lagring versus gjenhenting vil føre til ulike rehabiliteringsstrategier. Ved redusert innlæringsevne vil man fokusere på å bedre innkodingen av hukommelsessporet, mens man ved svekket gjenhenting vil benytte metoder som fasiliterer gjenhenting (f.eks. hukommelsesbok). Behovet vil variere hos ulike MS-pasienter, og rehabiliteringsstrategier bør tilrettelegges etter den enkelte pasients vansker. (DeLuca et al., 1998). Bravin et al. (2000) hevder at pasientenes problemer med å huske fremtidige handlinger og planer hovedsakelig er en konsekvens av redusert retrospektiv hukommelse. Det er dermed nærliggende å anta at rehabiliteringsstrategier som fokuserer på å fremme retrospektiv hukommelse også vil kunne ha en positiv innvirkning på den prospektive hukommelsen. Svikten i umiddelbar verbal hukommelse vil i hverdagen medføre at pasientene har problemer med å følge med i samtaler og få med seg lengre beskjeder. Dette problemet vil kunne forverres dersom pasientene i tillegg har høyere nivå

av depresjonssymptomer, fordi også det har en negativ innvirkning på denne funksjonen. Det er viktig at pasienten selv, de pårørende, og de som behandler dem er oppmerksomme på dette problemet, og tilrettelegger samhandlingen etter det. Med tanke på at pasientene har problemer med både den umiddelbare og den mer langvarige hukommelsen, kan leger f.eks. sørge for fatte seg i korthet, samt at pasientene alltid får med seg beskjedene hjem i skriftlig form.

Hukommelsessvikten indikerer at angrepene i SNS har hatt negative konsekvenser for fungeringen til de områdene i hjernen som er viktig for hukommelsen. Innlærings- og lagringssvikten kan antyde at hippocampus er rammet.

Viktigheten av å undersøke pasientene tidlig i sykdomsforløpet med henblikk på depresjon er blitt poengtert flere ganger. At vi finner økt forekomst selv etter så lang sykdomsvarighet understreker hvor viktig det er at fagfolk i feltet rutinemessig fortsetter å undersøke dette hos pasientene de møter og har ansvar for.

I depresjonsbehandling kan strategier som vektlegger å lære pasientene aktiv mestring resultere i lavere depresjonssymptomnivå. I en longitudinell studie av Arnett og Randolph (2006) var økt bruk av aktiv mestring assosiert med nedgang i depresjonssymptomer over tid. I tillegg var redusert bruk av aktiv mestring assosiert med økt risiko for høyere depresjonssymptomnivå. Med tanke på den høye prevalensen av depresjonssymptomer hos MS-pasienter, vil det å bruke ressurser på å lære nydiagnostiserte pasienter aktive mestringsstrategier muligens kunne fungere preventivt mot depresjon. Det er blitt vist at kognitiv atferdsterapi og antidepressiv medisinerings har større effekt på depresjonssymptomer hos MS-pasienter enn støttende gruppeterapi (Mohr et al., 2001).

Depresjonssymptomene har en negativ innvirkning på visuell hukommelse utover den svikten MS medfører. Preventive tiltak med fokus på depresjon kan dermed føre til mindre kognitive problemer for pasientene. I tillegg vil pasientene kunne unngå den varige negative innvirkningen på kognisjon som det er vist at depresjon kan ha, selv etter behandling og bedring. Behandling av depresjon, enten gjennom psykoterapi eller antidepressiv medisinerings, vil trolig kunne medføre bedring på visuell innlæring, samt umiddelbar verbal hukommelse og retensjon hos MS-pasienter.

## Konklusjon

Pasienter med langtkommen MS kan oppleve innlærings- og hukommelsessvikt i både det verbale og det visuelle domenet. Hukommelsessvikten ser ut til hovedsakelig å være forårsaket av innkodings- og lagringssvikt. Selv om svikten i gjenhenting ser ut til å være mindre enn svikten i innkoding og lagring, bidrar den likevel til å redusere hukommelsen hos pasientene. SPMS viser i større grad verbal hukommelsessvikt enn pasienter med RRMS, mens den visuelle hukommelsessvikten er lik på tvers av sykdomsforløpene. En vesentlig del av pasientene har depresjonssymptomnivå utover det normale, og depresjonssymptomene kan forverre hukommelsessvikten hos pasientene.

## Referanseliste

- Aikens, J. E., Reinecke, M. A., Pliskin, N. H., Fischer, J. S., Wiebe, J. S., McCracken, L. M., et al. (1999). Assessing depressive symptoms in multiple sclerosis. *Journal of Behavioral Medicine*, 22, 127-142.
- Amato, M. O., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive Dysfunction in Early-Onset Multiple Sclerosis. A Reappraisal After 10 Years. *Archives of Neurology*, 58, 1602-1606.
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Wright, B, Bender, W. I., Wurst, J. M., et al. (1999). Depressed Mood in Multiple Sclerosis: Relationship to Capacity Demanding Memory and Attentional Functioning. *Neuropsychology*, 13, 434- 446.
- Arnett, P. A., & Randolph, J. J. (2006). Longitudinal course of depression symptoms in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77, 606-610.
- Arnett, P. A., Rao, S. M., Grafman, J., Bernadin, L., Luchetta, T., Binder, J. R., et al. (1997). Executive Functions in Multiple Sclerosis: An Analysis of Temporal Ordering, Semantic Encoding, and Planning Abilities. *Neuropsychology*, 11, 535-544.
- Bakshi, R., Czarnecki, D., Shaikh, Z. A., Priore, R. L., Janardhan V., & Kaliszky, Z., et al. (2000). Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport: For Rapid Communication of Neuroscience Research*, 11, 1153-1158.
- Beal, C. C., Stuifbergen, A. K., & Brown, A. (2007). Depression in Multiple Sclerosis: A Longitudinal Analysis. *Archives of Psychiatric Nursing*, 21, 181-191.
- Bearden, C. E., Glahn, D. C., Monkul, E. S., Barrett, J., Najt, P., Vilarreal, V., et al. (2006). Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Research*, 142, 139-150.
- 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.
- Beiske, A. G., Svensson, E., Sandanger, I., Czuijko, B., Pedersen, E. D., Aarseth, J. H., et al. (2008). Depression and anxiety amongst multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology*, 15, 239-245.
- Benedict, R. H., Schretlen, D., Groninger, L., & Brandt, J. (1998). Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Normative Data and Analysis of Inter-Form and Test-Retest Reliability. *The Clinical Neuropsychologist*, 12, 43-55.

- 
- Berg, D., Supprian, T., Thomas, J., Warmuth-Metz, M., Horowski, A., Zeiler, B., et al. (2000). Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis*, 6, 156-162.
- Bobholz, J. A., & Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, 16, 283-288.
- Brandt, J. (1991). The Hopkins Verbal Learning Test: Development of a new memory test with six equivalent forms. *The Clinical Neuropsychologist*, 5, 125-142.
- Brassington, J. C., & Marsh, N. V. (1998). Neuropsychological Aspects of Multiple Sclerosis. *Neuropsychology Review*, 8, 43-77.
- Bravin, J. H., Kinsella, G. J., Ong, B., & Vowels L. (2000). A Study of Performance of Delayed Intentions in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 418-429.
- Brønnum-Hansen, H., Stenager, E., Stenager, N. E., & Koch-Henriksen. (2005). Suicide among Danes with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76, 1457-1459.
- Burt, D. B., Zembar, M. J., & Niederehe, G. (1995) Depression and Memory Impairment: A Meta-Analysis of the Association, Its Pattern, and Specificity. *Psychological Bulletin*, 117, 285-305.
- Calabrese, P. (2006). Neuropsychology of multiple sclerosis. An overview. *Journal of Neurology*, 253(suppl. 1), 10-15.
- Camp, S. J., Stevenson, V. L., Thompson, A. J., Miller, D. H., Borrás, C. J., Auriacombe, S., et al. (1999). Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain*, 122, 1341-1344.
- 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, 1862-1868.
- 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 Neurological sciences*, 132, 222-227.
- D'Alisia, S., Miscio, G., Baudo, S., Simone, A., Tesio, L., & Mauro, A.(2006). Depression is the main determinant of quality of life in multiple sclerosis: a classification regression (CART) study. *Disability and Rehabilitation*, 28, 307-314.
- Dalton, E. J., & Heinrichs, R. W. Depression in Multiple Sclerosis: A Quantitative Review of the Evidence. *Neuropsychology*, 19, 152-158.
- DeLuca, J., Barberi-Berger, S., & Johnson, S. K. (1994). The Nature of Memory impairments in Multiple Sclerosis: Acquisition versus Retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 183-189.

- DeLuca, J., Gaudino, E. A., Diamond, B. J., Christodoulou, C., & Engel, R. A. (1998). Acquisition and Storage Deficits in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 376-380.
- Demaree, H. A., Gaudino, E., & DeLuca, J. (2003). The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cognitive Neuropsychiatry*, 8, 161-171.
- Demaree, H. A., Gaudino, E. A., DeLuca, J., & Ricker, J. H. (2000). Learning Impairment is Associated With Recall Ability in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 865-873.
- DeSousa, E. A., Albert, R. H., & Kalman, B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: A review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 17, 23-29.
- Devins, G. M., Edworthy, S. M., Paul, L. C., Mandin, H., Seland, T. P., Klein, G. et al. (1993). Restless sleep, illness intrusiveness, and depressive symptoms in three chronic illness conditions: RA, end-stage renal disease, and MS. *Journal of Psychosomatic research*, 37, 163-170.
- Diamond, B. J., DeLuca, J., Johnson, S. K., & Kelley, S. M. (1997). Verbal learning in amnesic anterior communicating artery aneurysm patients and in patients with multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology*, 4, 89-98.
- Diamond, B. J., Johnson, S. K., Kaufman, M., & Graves, L. (in press). Relationship between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*.
- 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 for New Zealand: A descriptive study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23, 1-19.
- Elderkin-Thompson V., Mintz, J., Haroon, E., Lavretsky, H., & Kumar, A. (2007). Executive dysfunction and memory in older patients with major and minor depression. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 261-270.
- Elliot, R. (1998). The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 447-454.
- Feinstein, A. (2002). An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 59, 674-678.
- Feinstein, A. (2004). The Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 49, 157-163.
- Figved, N., Klevan, G., Myrh, K. M., Glad, S., Nyland, H., Larsen, J. P., et al. (2005). Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112, 463-468.



- 
- 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.
- Fruehwald, S., Loeffler-Stastka, H., Eher R., Saletu, B., & Baumhackl, U. (2001). Depression and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, *104*, 257-261.
- Gaudino, E. A., Chiaravalloti, N. D., Deluca, J., & Diamond, B. J. (2001). A Comparison of Memory Performance in Relapsing-Remitting, Primary Progressive and Secondary Progressive, Multiple Sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *14*, 32-44.
- Ghaffar, O., & Feinstein, A. (2007). The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current opinion in psychology*, *20*, 278-285.
- Gilchrist, A. C., & Creed, F. H. (1994). Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. *Journal of Psychosomatic Research*, *38*, 193-201.
- Goldman Consensus Group (2005). The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *11*, 328-337.
- Gottberg, K., Einarsson U., Fredrikson, S., von Koch, L., & Holmquist, L. W. (2006). 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*, *12*, 605-612.
- Grima, D. T., Torrance, G.W., Francis, G., Rice, G., Rosner, A. J., & Lafortune, L. (2000). Cost and health-related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *6*, 91-98.
- Hartlage, S., Alloy, L. B., Vázquez, C., & Dykman, B. (1993). Automatic and Effortful Processing in Depression. *Psychological Bulletin*, *113*, 247-278.
- Henry, J. D., & Beatty, W. W. (2006). Verbal fluency deficits in Multiple Sclerosis. *Neuropsychologia*, *44*, 1166-1174.
- Hommes, O. R., Sørensen, P. S., Fazekas, F., Enriques, M. M., Koelmel, H. W., Fernandez, O., et al. (2004). Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, *364*, 1149-1156.
- Huber, S. J. Rammohan, K. W., Bornstein, R. A., & Christy, J. A. (1993). Depressive Symptoms Are Not Influenced by Severity of Multiple Sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *6*, 177-180.
- 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 remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, *63*, 335-339.

- 
- Janssens, A. C. J. W., Buljevac, D., van Doorn P. A., van der Meché, F. G. A., Polman, C. J., Passchier, J., et al. (2006). Prediction of anxiety and distress following diagnosis of multiple sclerosis: a two-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis*, *12*, 794-801.
- Julian, L., Merluzzi, N.M., Mohr, D.C. (2007). The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *13*, 81-86.
- Kantarci, O., & Weinshenker, B. (2005). Natural history of multiple sclerosis. *Neurology Clinics*, *23*, 17-38.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., et al. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *The Journal of the American Medical Association*, *289*, 3095-3105.
- Kessler, H. R., Cohen, R. A., Lauer, K., & Kausch, D. F. (1992). The relationship between disability and memory dysfunction in multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience*, *62*, 17-34.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Swartz, M., Blazer, D. G., & Nelson, C. B. (1993). Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, cronicity & recurrence. *Journal of Affective Disorders*, *29*, 85-96.
- 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*, 182-185.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, *33*, 1444-1445.
- Lacritz, L.H., & Cullum, C. M. (1998). The Hopkins Verbal Learning test and CVLT: A preliminary comparison. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *13*, 623-628.
- 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*, 211-216.
- Landrø, N. I., Sletvold, H., & Celius, E. G. (2000). Memory Functioning and Emotional Changes in Early Phase Multiple Sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*, 37-46.
- Landrø, N. I., Stiles, T. C., & Sletvold, H. (2001). Neuropsychological Function in Nonpsychotic Unipolar Major Depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and behavioral Neurology*, *14*, 233-240.
- Lezac, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment*, 4<sup>th</sup>. Ed. New York: Oxford University Press.
- Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*, *46*, 907-911.

- 
- Lynch, S. G., Kroencke, D. C., & Denney, D. R. (2001). The relationship between disability and depression in multiple sclerosis: the role of uncertainty, coping, and hope. *Multiple Sclerosis*, 7, 411-416.
- Masterman, T., & Hillert, J. (2006) Genetics: Susceptibility and Expressivity. In S.D. Cook (ed.), *Handbook of multiple sclerosis* (4<sup>th</sup> Ed., 41-64) New York: Taylor and Francis.
- McGuigan, C., & Hutchinson, M. (2006). Unrecognised symptoms of depression in a community-based population with multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253, 219-223.
- Mitchell, A. J., Benito-Leon, J., Gonzalez, J. M., & Rivera-Navarro, J. (2005). Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *The Lancet Neurology*, 4, 556-566.
- Mohr, D. C., Boudewyn, A. C., Goodkin, D. E., Bostrom, A., & Epstein, L. (2001). Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive expressive group therapy, and setraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 69, 942-949.
- Mohr, D. C., & Cox, D. (2001) Multiple Sclerosis: Empirical literature for the clinical health psychologist. *Journal of Clinical Psychology*, 57, 479-499.
- Mohr, D. C., & Goodkin, D. E. (1999). Treatment of depression in multiple sclerosis: review and meta-analysis. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 6, 1-9.
- Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Likosky, W., Beutler, L., Gatto, N., & Langan, M. K. (1997). Identification of Beck Depression Inventory Items Related to Multiple Sclerosis. *Journal of Behavioral Medicine*, 20, 407-414.
- Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Likosky, W., Gatto, N., Baumann, K. A., & Rudick, R. A. (1997). Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 54, 531-533.
- Mohr, D. C., Hart, S. L., Fonerva, I., & Tasch E.S. (2006). Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Multiple Sclerosis*, 12, 204-208.
- Moller, A., Wiedeman, G., Rohde, U., Backmund, H., & Sonntag, A. C. (1994). Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatria Scandinavica*, 89, 117-121.
- Noonan, C. W., Kathman, S. J., & White, M. C. (2002). Prevalence estimates for MS in the United States and evidence of an increasing trend for woman. *Neurology*, 58, 136-138.
- Pakenham, K. (1999). Adjustment to MS: Application of a stress and coping model. *Health Psychology*, 18, 383-392.
- Paolo, A. M., Tröster, A., Ryan, J. J. (1998). Test-Retest Stability of the Continuous Visual Memory Test in Elderly Persons. *Archives of Clinical Neurology*, 13, 17-621.

- 
- Paramenter, B. A., Zivadinov, R., Kerenyi, L., Gavett, R., Weinstock-Guttman, B., Dwyer, M. G., et al. (2007). Validity of the Wisconsin Card Sorting and Delis Kaplan Executive Function System (DKEFS) Sorting test in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *29*, 215-223.
- Patten, S. B., Beck, C. A., Williams, J. V. A., Barbui, C., & Metz, L. M. (2003). Major depression in multiple sclerosis. A population-based perspective. *Neurology*, *61*, 1524-1527.
- Patten, S. B., Metz, L. M., & Reimer, M. A. (2000). Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. *Multiple Sclerosis*, *6*, 115-120.
- Paulesu, E., Perani, D., Fazio, F., Comi, G., Pozzilli, G., Martinelli, V., et al. (1996). Functional Basis of Memory Impairment in Multiple sclerosis. A [18F] FDG PET Study. *Neuroimage*, *4*, 87-96.
- Pinkston, J. B., Kablinger, A., & Alekseeva, N. (2007). Multiple sclerosis and behavior. *International Review of Neurobiology*, *79*, 323-339.
- Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, 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.
- Potagas, C., Giogkarakaki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C., et al. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of Neurological Sciences*, *267*, 100-106.
- Pryse-Phillips W., & Sloka S. (2006). Etiopathogenesis and Epidemiology: Clues to etiology. In S. D. Cook (ed). *Handbook of multiple sclerosis*. (4<sup>th</sup> Ed., 1-40) New York: Taylor & Francis.
- Pujol, J., Bello, J., Deus, J., Cardoner, N., Martí-Vilalta, M., & Capdevila, A. (2000). Beck Depression Inventory factors related to demyelinating lesions of the left arcuate fasciculus region. *Psychiatry research: Neuroimaging Section*, *99*, 151-159.
- Rao, S. M. (1995). Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, *8*, 216-220.
- Rao, S. M. (1996). White matter disease and dementia. *Brain and cognition*, *31*, 250-268.
- Rao, S. M. (2004) Cognitive Functioning in Patients with Multiple Sclerosis: Impairment and treatment. *International Journal of MS Care*, *1*, 9-22.
- Rao, S. M., Grafman, J., DiGulio, D., Mittenberg, W., Bernadin. L., Leo., G. J., et al. (1993). Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*, *7*, 364-374.
- 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*, 369-378.

- 
- 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*, 759-765.
- Sabatini, U., Pozzilli, C., Pantano, P., Koudriavtseva, T., Padovani, A., Millefiorini, E., et al. (1996). Involvement of the limbic system in multiple sclerosis patients with depressive disorders. *Biological Psychiatry*, *39*, 970-975.
- Sadovnick, A.D., Eisen, K., Ebers, G. C., & Paty, D. W. (1991). Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. [Abstract] *Neurology*, *41*, 1193.
- Sadovnick, A. D., Remick, R. A., Allen, J., Swartz, E., Yee, I. M. L., Eisen, K., et al. (1996). Depression and multiple sclerosis. *Neurology*, *46*, 628-632.
- Sharrack, B., Hughes, R. A. C., Soudian, 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: Relationship to Depression Severity, Cerebrovascular Risk Factors and Processing Speed. *Biological Psychiatry*, *60*, 58-65.
- Sheline, Y. I., Mittler, B. L., & Mintun, M. A. (2002). The hippocampus and depression. *European Psychiatry*, *17*(suppl. 3), 300-305.
- Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A., & Gado, M. H. (1999). Depression Duration But Not Age Predicts Hippocampal Volume Loss in Medically Healthy Women with Recurrent Major Depression. *The Journal of Neuroscience*, *19*, 5034-5043.
- Siegert, R. J., & Abernethy, D. A. (2005). Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *76*, 469-475.
- 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.
- Sollom, A. C., & Kneebone, I. I. (2007). Treatment of depression in people who have multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *13*, 632-635.
- Stenager, E. N., Stenager, E., Koch-Henriksen, N., Bronnum-Hansen, H., Hyllested K., Jensen, K. et al. (1992) Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation.[Abstract] *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *55*, 524.
- Thompson, A. J., Montalban, X., Barkhof, F., Borchet, B., Filippi, M., Miller, D. H., et al. (2000). Diagnostic Criteria for Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Position Paper. *Annals of Neurology*, *47*, 831-835.
- Thornton, A. E. & Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: A quantitative review. *Neuropsychology*, *11*, 357-366.

- Trahan, D. E., & Larrabee, G. J. (1988). *Continuous Visual Memory Test: Professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Turner, A.P., Williams, R.M., Bowen, J. M., Kivlahan, D. R., & Haslekorn, J. K. (2006). Suicidal ideation in multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine Rehabilitation*, *87*, 1073-1078.
- Vanderploeg, R. D., Schinka, J. A., Jones, T., Small, B. J., Graves, A. B., & Mortimer, J. A. (2000). Elderly Norms for the Hopkins Verbal Learning test-Revised. *The Clinical Neuropsychologist*, *14*, 318-324.
- Veiel, H. O. F. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *19*, 587-603.
- 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.
- Wechsler, D. (2003) *WAIS-III. Manual, norsk versjon*. Stockholm: Psykologiförlaget AB.
- White, R. F., Nyenhuis, D. S., & Sax, D. S. Multiple Sclerosis. In R. F. White (ed.). *Clinical syndromes in adult neuropsychology: The practitioners handbook*. (177-212). Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V.
- World Health Organization. (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research*. Geneva: World Health Organization.
- 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*, 115-136.
- Zakzanis, K. K., Leach, L., & Kaplan, E. (1998). On the Nature and Pattern of Neurocognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *11*, 111-119.
- Zorzon, M., Zivadinov, R., Nasuelli, D., Ukmar, M., Bratina, A., Tommasi, M. A., et al. (2002). Depressive symptoms and MRI changes in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, *9*, 491-496.