

Kognitiva symtom

Bakgrund

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

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

Prevalens och förlopp

Att det förekommer störningar i kognitiva funktioner vid MS är välkänt, men omfattningen varierar avsevärt mellan olika studier beroende på vilka patientgrupper som undersökts och vilka testmetoder som använts. Med hjälp av neuropsykologiska testinstrument beräknas förekomsten av kognitiv nedsättning till mellan 40-70% (2, 3). En persons subjektiva upplevelse av kognitiv nedsättning är dock inte enkelt korrelerad till kognitiv dysfunktion bedömd med neuropsykologiska testinstrument utan kan vara uttryck för oro och depressiva besvär (4, 5) medan mer uttalat kognitivt påverkade personer kan tendera att underskatta kognitiv funktionsnedsättning (6). Kognitiv svikt kan uppträda redan i början av sjukdomen och har observerats i såväl "clinically isolated syndrome" (CIS) (7) som i radiologiskt isolerade syndrom (RIS) (8). Vid kognitiv påverkan tidigt i sjukdomen ökar risken för en uttalad progression över tid (9).

Försämringen är dock för de flesta personer långsam och det krävs i allmänhet longitudinella studier över flera år för att påvisa kognitiv nedgång. De mer uttalade försämringarna ses oftast vid primär- och sekundärprogressiva tillstånd (10, 11).

Kognitiva svårigheter kan utgöra ett dolt fenomen bland patienter med s.k. benign sjukdom vilket illustrerats i en italiensk studie där signifikant kognitiv nedsättning framkom hos ca 45% av de patienter som uppfyllde kriterierna för benign MS (sjukdomsduration ≥ 15 år, EDSS ≤ 3). I en svensk studie på 22 personer, som 24-31 år tidigare hade haft en isolerad optikusneurit, hade 15 (68%) signifikant nedsättning inom minst en kognitiv domän och sju av dem inom flera kognitiva områden (12).

Symtom

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

Informationsbearbetningshastighet, mental/kognitiv snabbhet/förlångsamning och processhastighet är begrepp som förekommer i litteraturen för att beskriva samma företeelse.

Det *exekutiva systemet* avser kontroll och inhibition av övriga kognitiva funktioner. Det reglerar planering och målstyrd hantering av upplevda problem och uppgifter. Metaforiskt har det kallats "hjärnans dirigent". Exekutiv dysfunktion kan t.ex. yttra sig i rigiditet, brister i abstrakt tänkande och svårigheter att på ett effektivt sätt ta itu med problem och uppgifter.

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

Barn ungdomar

Ungefär 5% av alla som insjuknar i MS är barn och ungdomar. Kognitiv dysfunktion är ofta mer uttalad bland barn med MS än bland vuxna. I en studie av Amato och medarbetare (13) omfattande 63 patienter med MS som var yngre än 18 år och 57 friska ålders- och demografiskt matchade kontroller hade en tredjedel av patienterna IQ<90 jämfört med 3.5% av kontrollerna. Nästan en tredjedel (31%) av patienterna uppfyllde kriterier för kognitiv dysfunktion (prestation under 5:e percentilen jämfört med normalmaterial inom minst tre funktionsområden). Framför allt minne, uppmärksamhet och exekutiva funktioner var påverkade men även olika typer av språkdysfunktion var vanliga, i kontrast till patienter med debut av MS i vuxen ålder. Vid femårsuppföljning

(14) sågs kognitiv försämring hos 27/48 (56%), 12/48 (25%) var kognitivt stabila och 9/48 (18.8%) hade förbättrats kognitivt. Arton personer (38%) uppfyllde kriterier för signifikant kognitiv dysfunktion enligt kriterierna ovan. Detta innebär att barn och ungdomar med MS kan behöva mer systematiska kognitiva uppföljningar och

beredskap för särskilda stödinsatser.

Tester

En kognitiv screening kan oftast påvisa måttlig till svår kognitiv påverkan. En fördjupad neuropsykologisk bedömning ger mer differentialdiagnostiska möjligheter då resultaten kan relateras till skattad grundkapacitet, psykiskt status och eventuell fatigue. En neuropsykologisk bedömning kan vara vägledande för behandlings- och rehabiliteringsinsatser och ge underlag för sjukskrivning, sjukersättning eller ansökan om insatser vid mer svåridentifierbara symtom.

Det finns ett antal batterier av neuropsykologiska tester avsedda att mäta kognitiv dysfunktion vid MS så kostnads-effektivt som möjligt. Av dessa kan nämnas Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) (15) utarbetat 2001 av en expertgrupp bestående av neurologer och neuropsykologer. Dessa tester ansågs vara korta och lätta att administrera men man tog även hänsyn till faktorer som: a) standardisering och tillgängliga testmanualer; b) tillgång på adekvata normdata; c) variabilitet för att minimera tak- och golveffekter; d) test/retest reliabilitet; e) tillgång på ekvivalenta parallell-versioner; samt f) testernas validitet för att urskilja MS från kontrollpersoner. I det slutgiltiga batteriet ingår sex tester avsedda att mäta informationsbearbetning/arbetsminne, verbalt och spatialt minne, visuo-spatiala samt exekutiva förmågor. Administrationen tar ca 90 min. Batteriet har nu använts under flera år och visat god diskriminerande validitet vid användning i olika länder på flera språk (16, 17)

Vissa tester som Symbol Digit Modalities Test (SDMT) och Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT), med hög känslighet för att differentiera MS från kontroller, återkommer i olika batterier. Båda testerna mäter mental hastighet och arbetsminne och kan utföras inom några minuter. Testerna korrelerar med vardagsparametrar såsom anställning, sociala aktiviteter (18) samt MR-parametrar som atrofi och lesionsvolym (19, 20). Nedsatt resultat på SDMT är det vanligast förekommande fyndet vid allmän kognitiv svikt vid MS (21). Ytterligare fördelar med SDMT, som lätthanterliga testinstruktioner och att testet upplevs mindre stressprovocerande (22), bidrar till att göra SDMT till det vanligaste enskilt förekommande kognitiva screeningtestet för MS patienter i forskning och klinik. Prestation på SDMT, liksom på PASAT, påverkas dock av bl.a. utbildning och ålder (23). Detta och andra testmetodologiska och kliniska faktorer innebär att diagnostisering av kognitiv kapacitet utifrån ett eller få enskilda test riskerar att leda till felbedömningar. Som enskilt test kan däremot SDMT lämpa sig väl som screeninginstrument eller för att uppmärksamma kognitiv förändring hos en och samma individ, t.ex. för detektion av

progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) vid natalizumabbehandling. Upprepad användning av SDMT resulterar i viss inläring (24) och olika versioner bör användas vid regelbunden testning. En studie genomförd av Benedict och medarbetare har visat god jämförbarhet av utfall efter testning mellan flera SDMT versioner (25). Vid datainsamling från flera centra bör det även påminnas om att testförfarandet och instruktionerna är av stor betydelse för erhållandet av tillförlitliga, jämförbara resultat.

Struktur och funktion

MS har främst varit betraktad som en vitsubstanssjukdom medan senare års MR-tekniker och histopatologiska studier identifierat betydande och progredierande kortikal påverkan (26). Det finns ett samband mellan global kognitiv förmåga och kortikal "lesion load" (volym och antal) där kortikala lesioner och kortikal atrofi är relaterat till kognitiv nedsättning (27, 28). Kognitiva deficit såsom inlärnings- och minnessvårigheter har även kunnat tolkas utifrån regionala kortikala lesioner (29).

Metodologin för bättre förståelse av vitsubstansförändringar i MS har också förfinats med möjlighet att detektera skador i normal appearing brain tissue (NABT). Här kan ses generell påverkan relaterat till förlångsammad informationsbearbetning (30) men också störningar i selektiva nätverk, med t.ex. relevans för inprägling och retention (31). Den samlade bilden talar således för att det finns multipla strukturella och funktionella förklaringar till det panorama av kognitiva deficit som ses i MS.

Behandling

Effekter på kognitiv dysfunktion har studerats i medicinska- och kognitiva behandlingsstudier, t.ex. som sekundära utfallsmått i studier med sjukdomsmodulerande läkemedel samt studier av symtomlindrande läkemedel utformade för att utvärdera effekter på kognition. Nedan är en kort genomgång av det aktuella kunskapsläget.

Farmakologiska behandlingar

Immunomodulerande interferonbehandling vid skovvis förloppande MS, speciellt tidig insättning, kan ha en bromsande effekt på utvecklingen av kognitiva symtom (32, 33). Gynnsamma kognitiva effekter har också visats vid kontrollerade studier med natalizumab (34, 35) och fingolimod (36, 37). Slutsatser från flertalet studier på sjukdomsmodifierande behandlingar har bl.a. begränsats av att analyser varit utförda post-hoc där kognition utgjort ett sekundärt utfallsmått och kognitiv svikt inte ingått som inklusionskriterium, att kognition bedömts utifrån ett enda test (vanligen PASAT), samt

att träningseffekter inte beaktats.

Studier på symtomlindrande läkemedel där man undersökt effekter på kognition har gett blandade resultat och huvudsakligen varit baserade på små material med bristande metodologi. Acetylkolinesterashämmare som nyttjas som bromsmedicinering vid Alzheimers sjukdom har, i större kontrollerade studier, inte visat någon hämmande effekt på MS-relaterad minnespåverkan (38). Lovande positiva kognitiva effekter från mindre prövningar på psykostimulantia har inte kunnat stödjas i en systematisk genomgång av 16 studier, där 11 studier (N=734) ingick i en metaanalys.(39)

Icke-farmakologiska behandlingar

Kognitiva rehabiliteringsprogram syftar vanligen till att minska konsekvenserna av funktionsbortfall genom anpassningar, kompensatoriska strategier och hjälpmedel samt att stärka svaga funktioner genom kognitiv träning och hantering av emotionella aspekter. Åtgärderna för kognitiv svikt har visst empiriskt stöd men evidensen är dålig (40), framför allt p.g.a. variationer i metoder och utfallsmått samt ofullständiga selektionskriterier. Neuropsykologisk behandling (anpassningar, strategier etc) kombinerad med kognitiv träning har visat bäst bevarad effekt vid uppföljningar (40).

Metodologiska begränsningar men lovande resultat har även präglat forskning avseende effekter av fysisk aktivitet på kognitiv förmåga (41, 42).

Kognitiv reservkapacitet

Såväl experimentella djurstudier (43) som populationsstudier inom degenerativa sjukdomar som Alzheimer (44) och MS (45) har visat på betydelsen av "cognitive reserve" som en skyddande faktor. Sambandet mellan hjärnatrofi och kognitiv nedsättning påverkas av faktorer som utbildning, arbete och fritidsaktiviteter där den ackumulerade volymen av intellektuellt berikande aktiviteter förefaller motverka effekten av patologiska förändringar. Medan dessa fynd framför allt är riktade mot premorbida faktorer betydelse inger de hopp om påverkanspotential.

Kognition, fatigue och psykisk status

I kliniska sammanhang är frågeställningen om kognitiv svikt en del av ett större symptompanorama där ofta depression, ångest och fatigue ingår. Depression och ångesttillstånd påverkar egen bedömning av kognitiv kapacitet i negativ riktning (6). Likaså, patienter som besväras av fatigue, med eller utan depression, uppger inte sällan att detta påverkar deras tankeförmågor (46) medan det faktiska sambandet

mellan självupplevd fatigue och kognitiv prestation är svagt (47). Överskattning av kognitiv kapacitet är ovanligare och relaterad till mer uttalad kognitiv dysfunktion (48). Det är angeläget att identifiera eventuell klinisk depression eller ångestsyndrom då dessa kan behandlas (49).

Sammanfattning

Kognitiv dysfunktion är vanligt vid MS och kan förekomma tidigt under sjukdomen. Tillståndet bör kartläggas med noggrannhet hos den enskilde patienten eftersom det påverkar familjerelationer, sociala aktiviteter och arbete. Försämringen är oftast långsam och påverkar främst informationsbearbetningshastighet, minne och exekutiva funktioner.

Den kognitiva funktionsnivån korrelerar med antalet lesioner, "total lesion area" och graden av hjärnatrofi detekterade med MRT. MS betraktas numera inte enbart som en vitsubstanssjukdom då moderna MR tekniker identifierat betydande kortikal påverkan även tidigt i sjukdomen. Regionspecifika deficit som t.ex. inprägling förefaller kunna förklaras av såväl skador inom grå vävnad som funktionell påverkan av selektiva nätverk.

Sjukdomsmodifierande behandling kan bromsa kognitiv försämring. Symtomlindrande läkemedelsbehandlingar direkt riktade mot kognitiv svikt har inte visat några övertygande resultat. Kognitiva rehabiliteringsprogram behöver studeras mer noggrant men tillgängliga data ger stöd för kombination av kognitiv träning/stimulans och kompensatoriska strategier.

Subjektiva kognitiva besvär kan vara ett uttryck för fatigue och/eller psykiatriska tillstånd som depression och ångestsyndrom. Det är således viktigt att beakta och utvärdera samtliga aspekter då patienter med MS uttrycker kognitiva besvär.

Referenser

1. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003;16(3):283-8.
2. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006;245(1-2):41-6.
3. Rao SM LG, Bernardin L, Unverzagt F Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency patterns and prediction. *Neurology* 1991;41:685-691.
4. Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004;14(3 Suppl):36S-45S.
5. Roberg BL, Bruce JM, Lovelace CT, Lynch S. How patients with multiple sclerosis perceive cognitive slowing. *Clin Neuropsychol* 2012;26(8):1278-95.
6. van der Hiele K, Spliethoff-Kamminga NG, Ruimschoot RP, Middelkoop HA, Visser LH. The

- relationship between self-reported executive performance and psychological characteristics in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2012;19(4):562-9.
7. Feinstein A KL, Miller D et al. . Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis followed up: a cognitive, psychiatric and MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:869-876.
 8. Labiano-Fontcuberta A, Martinez-Gines ML, Aladro Y, Ayuso L, Mitchell AJ, Puertas-Martin V, et al. A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2016;22(2):250-3.
 9. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Hakiki B, Giannini M, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010;31(Suppl 2):S211-4.
 10. Potagas C, Giogkarakaki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;267(1-2):100-6.
 11. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol* 2007;57(4):193- 202.
 12. Nilsson P RI, Larsson E-M, Norrving B, Sandberg-Wollheim M. . Cognitive dysfunction 24-31 years after isolated optic neuritis. . *Multiple Sclerosis* 2008;14:913-918.
 13. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008;70(20):1891-7.
 14. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Hakiki B, Niccolai C, Lori S, et al. Neuropsychological features in childhood and juvenile multiple sclerosis: five-year follow-up. *Neurology* 2014;83(16):1432-8.
 15. Benedict R FJ, Archibald C, Arnett P et al Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin. Neuropsychol.* 2002; 16(3):381-397.
 16. Benedict RH CD, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman
 17. B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS).
 18. . *J Int Neuropsychol Soc* 2006 12(4):549-58
 19. Dusankova JB, Kalincik T, Havrdova E, Benedict RH. Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol* 2012;26(7):1186-200.
 20. Lazeron RH, Boringa JB, Schouten M, Uitdehaag BM, Bergers E, Lindeboom J, et al. Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(5):524-31.
 21. Solari A, Mancuso L, Motta A, Mendozzi L, Serrati C. Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8(2):169-76.
 22. Rao SM, Martin AL, Huelin R, Wissinger E, Khankhel Z, Kim E, et al. Correlations between MRI and Information Processing Speed in MS: A Meta-Analysis. *Mult Scler Int* 2014;2014:975803.
 23. Sonder JM, Burggraaff J, Knol DL, Polman CH, Uitdehaag BM. Comparing long- term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013.
 24. Aupperle RL, Beatty WW, Shelton Fde N, Gontkovsky ST. Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8(5):382-9.
 25. Strauss E, Sherman, ES., Spreen, O A compendium of Neuropsychological Tests. New York: New York: Oxford University Press; 2006.
 26. Roar M, Illes Z, Sejbaek T. Practice effect in Symbol Digit Modalities Test in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Mult Scler Relat Disord* 2016;10:116-122.
 27. Benedict RH, Smerbeck A, Parikh R, Rodgers J, Cadavid D, Erlanger D. Reliability and equivalence of alternate forms for the Symbol Digit Modalities Test: implications for multiple sclerosis clinical trials. *Mult Scler* 2012;18(9):1320-5.
 28. Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, Firth NC, Prados F, Jorge Cardoso M, et al. Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 2018;141(6):1665-1677.
 29. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical lesions

- and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66(9):1144-50.
30. Steenwijk MD, Geurts JJ, Daams M, Tijms BM, Wink AM, Balk LJ, et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain* 2016;139(Pt 1):115-26.
 31. Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(2):201-6.
 32. Yu HJ, Christodoulou C, Bhise V, Greenblatt D, Patel Y, Serafin D, et al. Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS. *Neuroimage* 2012;59(4):3713-22.
 33. van Geest Q, Hulst HE, Meijer KA, Hoyng L, Geurts JJG, Douw L. The importance of hippocampal dynamic connectivity in explaining memory function in multiple sclerosis. *Brain Behav* 2018;8(5):e00954.
 34. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Long- term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009;8(11):987-97.
 35. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000;48(6):885-92.
 36. Utz KS, Lee DH, Lammer A, Waschbisch A, Linker RA, Schenk T. Cognitive functions over the course of 1 year in multiple sclerosis patients treated with disease modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(4):269-80.
 37. Rorsman I, Petersen C, Nilsson PC. Cognitive functioning following one-year natalizumab treatment: A non-randomized clinical trial. *Acta Neurol Scand* 2018;137(1):117- 124.
 38. Pelletier J, Karlsson, G., Li B., et al. Effect of fingolimod on Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) defined disability progression in patients with relapsing remitting MS (RRMS): results from two Phase III studies. *Neurology* 2011;76((Suppl 4)):A611.
 39. Comi G, Patti F, Rocca MA, Mattioli FC, Amato MP, Gallo P, et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing- remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol* 2017;264(12):2436-2449.
 40. He D, Zhang Y, Dong S, Wang D, Gao X, Zhou H. Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD008876.
 41. Cotter J, Muhlert N, Talwar A, Granger K. Examining the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and stimulant-based medications for cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;86:99-107.
 42. Rosti-Otajarvi EM, Hamalainen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(2):CD009131.
 43. Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR, DeLuca J. Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychol Rev* 2016;26(3):271-294.
 44. Edwards T, Pilutti LA. The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. *Mult Scler Relat Disord* 2017;16:31-39.
 45. Nithianantharajah J, Hannan AJ. The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Prog Neurobiol* 2009;89(4):369-82.
 46. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012;11(11):1006-12.
 47. Sandroff BM, Schwartz CE, DeLuca J. Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *J Neurol* 2016;263(11):2158-2169.
 48. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45(4):435-7.

49. Morrow SA, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE, Hojnacki D, Benedict RH. Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross- sectional and longitudinal analysis. *Mult Scler* 2009;15(8):998-1005.
50. Smith JG, Harris JP, Khan S, Atkinson EA, Fowler MS, Gregory RP. Perceptual bias for affective and nonaffective information in asymmetric Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2010;24(4):443-56.
51. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom - stöd för styrning och ledning. Stockholm Socialstyrelsen; 2017.