

MS-TAUDIN KOGNITIIVISET JA NEUROPSYKOLOGISET OIREET

LK, Laura Leinonen
Syventävien opintojen
kirjallinen työ
LT, Kl op. Marja-Liisa
Sumelahti, neurol. el.
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

Kirjallinen työ, 36 sivua

Ohjaaja: LT, kliininen opettaja Marja-Liisa Sumelahti, neurologian erikoislääkäri

Marraskuu 2013

Avainsanat: uupumus, depressio, neuropsykologinen tutkimus

Johdanto

MS-tauti on erityisesti nuorten naisten krooninen neurologinen sairaus, joka aiheuttaa yksilöllisen aleneman työ- ja toimintakykyyn. Sen vähemmän näkyvänä oireena ovat kognitiiviset ongelmat, joita esiintyy 40-60%:lla sairastuneista. Kognitiivisten ongelmien lisäksi uupumus on erittäin yleistä MS-tautia sairastavilla. Se voidaan jakaa kognitiiviseen ja fyysiseen uupumukseen. Kognitiivisten ongelmien ja uupumuksen lisäksi MS-tautia sairastavilla on valtaväestöä suurempi riski sairastua depressioniin. Kirjallisuuskatsauksessani käsittelen niin kognitiivisten oireiden, uupumuksen kuin depressioninkin esiintyvyyttä, diagnosointia, MRI- kuvantamislöydöksiä ja hoitoa. Tutkimusosassa käsittelen MS-tautia sairastaville tehtyjä neuropsykologisia tutkimuksia ja tarkastelen muun muassa tutkimukseen johtaneita syitä ja tutkittavilla todettuja kognitiivisia ongelmia.

Aineisto ja menetelmät

Aineisto muodostuu Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella vuosina 1991-2010 diagnosoiduista KEO- ja MS-potilaista, joilla on todettu ensioireena näköhermon tulehdus. Neuropsykologiset tulokset on kerätty neuropsykologin tekemistä sairaskertomusmerkinnöistä. Taudinkulkua eli lääkitystä, MRI-seurantaa ja yleistä toimintakykyä koskevat tiedot on kerätty potilaiden sairaskertomusmerkinnöistä.

Tulokset

Aineistosta (n=79) kymmenelle oli tehty neuropsykologinen tutkimus (13%) heistä kahdeksan tiedot olivat käytettävissä (10%). Tutkimus tehtiin osana työkykyarviota noin 6 vuotta MS-taudin diagnosoinnin jälkeen, EDSS-pisteytys oli tutkimushetkellä keskimäärin 2.5 (vaihteluväli 1-5). Kolmella tutkituista (37,5%) ilmeni löydöksiä neuropsykologisessa tutkimuksessa. Kognitiivisina ongelmina olivat toiminnanohjauksen ja tarkkaavaisuuden ylläpidon häiriöt, uupumus sekä muistiongelmat, koskien erityisesti viivästettyä muistia. Viiden kohdalla (62,5%) neuropsykologisen tutkimuksen tulokset jäivät toistettuinkin normaaleiksi. Seitsemän (87,5%) koki subjektiivisesti kognitiivista tai fyysistä uupumusta, heistä kahdella (28,5%:lla) oli ollut käytössä uupumuksen hoitoon tarkoitettu lääkitys.

Pohdinta

Neuropsykologiseen tutkimukseen ja kuntoutukseen pääsevät pääasiassa työikäiset MS-tautia sairastavat, mikä näyttäytyy myös tässä pienessä otoksessa. Kognitiivisia ongelmia voi esiintyä missä taudin vaiheessa tahansa. Aineistossani tutkimus tehtiin varhaisessa vaiheessa riippumatta siitä, kokiko potilas itse kognitiivisia oireita, mutta subjektiivisia oireita kokeneilta potilailta paljastui kaksi kertaa useammin kognitiivinen oireprofiili. Voidaankin päätellä, että oireita kokevan potilaan kohdalla tutkimukseen pääseminen olisi erityisen tärkeää ja potilaan omaa oiretuntemusta tulee kuunnella. Nykytiedon mukaan aivoatrofiaa ja kognitiivisia ongelmia voi esiintyä jo taudin varhaisessa vaiheessa. Jatkossa varhaisvaiheessa oikein kohdistettu neuropsykologinen selvittely ja erotusdiagnostisten tekijöiden tunnistaminen voivat tukea työ- ja toimintakykyä sekä parantaa elämänlaatua. Neuropsykologisen suorituskyvyn seurannan tarve on yksilöllistä ja sen tarve tulisi tämänkin tutkimuksen perusteella arvioida osana moniammatillista kuntoutussuunnitelmaa.

Sisällys

1. Johdanto

1.1 Esiintyvyys	1
1.2 Patogeneesi	1
1.3 Kliininen kuva ja MRI-kuvantamislöydökset	2
1.4 MS-taudin diagnostiikka ja tilan seuranta	4
1.5 Ennusteeseen ja taudinkuvaan vaikuttavat tekijät	5
1.5.1 Ensioire ja taudin alkuvaihe	6
1.5.2 Pahlenemisvaiheet	7
1.6 Kognitiiviset oireet	8
1.6.1 Esiintyvyys, altistavat ja suojaavat tekijät	8
1.6.2 Korrelaatio MRI-löydöksiin	9
1.6.3 Neuropsykologinen tutkimus ja kuntoutus	10
1.7 Neuropsykologiset oireet	12
1.7.1 Uupumus	12
1.7.1.1 Esiintyvyys, määritelmä ja altistavat tekijät	12
1.7.1.2 Diagnosointi	13
1.7.1.4 Hoitomahdollisuudet	14
1.7.2 Depressio	15
1.7.2.1 Esiintyvyys, määritelmä ja altistavat tekijät	15
1.7.2.2 Diagnosointi ja erottelu muista neuropsykiatrisista oireista	16
1.7.2.4 Hoito	17

2.0 Tutkimus

2.1 Tutkimusasetelma ja aineisto	18
2.2 Tulokset	18
2.2.1 Tutkittavien demografiset piirteet	18
2.2.2 Kognitiivisten ja neuropsykiatristen oireiden esiintyvyys	19
2.2.3 Neuropsykiatrisen tutkimuksen tulokset	21
2.4 Pohdinta	24

Lähteet	28
---------	----

Liitteet	36
Liite 1	36

1 JOHDANTO

1.1 ESIINTYVYYS

MS-tautia eli multippeliskleroosia sairastaa Suomessa noin 7000 henkilöä (Sumelahti 2002). Maailmanlaajuisesti MS-tautia sairastavia on noin 1.3 miljoonaa (WHO 2008). Esiintyvyys Suomessa on korkea, ollen noin 100-150/100 000 asukasta, mutta siinä on suuria alueellisia eroja (Sumelahti 2002.) MS-taudin esiintyvyys ja ilmaantuvuus ovat lisääntyneet, johon vaikuttaa tapausten todellisen lisääntymisen ohella parantunut diagnostiikka ja pidentynyt elinaika (Sarasoja ym. 2004, Pugliatti ym. 2006).

MS-tauti diagnosoidaan maailmanlaajuisesti keskimäärin 29-vuotiaana ja se on kaksi kertaa yleisempi naisilla kuin miehillä (WHO 2008, Pugliatti ym. 2006). MS-tauti on erityisesti työikäisten pitkäaikainen sairaus ja on sairastumisikänsä vuoksi merkittävä tekijä myös yhteiskunnan kannalta. Vuonna 2007 Suomessa oli työkyvyttömyyseläkkeellä 3 424 ihmistä MS-taudin oireiden vuoksi. Se on enemmän kuin minkään muun neurologisen sairauden vuoksi. (Vuorela, 2007.)

1.2 PATOGENEESI

MS-taudin patogeneesin taustalla on kolme tapahtumaa: inflammaatio, demyelinaatio ja atrofia. Inflammaatio on keskeinen vaihe ja esiintyy etenkin taudin alkuvaiheessa, jolloin se ilmenee pahenemisvaihein. MRI-kuvissa aktiivinen inflammaatio näkyy leesioina, joiden volyymi ja tehostuminen gadoliniumilla kertovat taudin aktiivisuudesta. Inflammaatioon liittyvä demyelinaatio on taudin alkuvaiheessa MS-taudin oireiden ja pahenemisvaiheiden taustalla. Taudin edetessä inflammaation vähentyessä atrofian merkitys kasvaa. Atrofia

aiheutuu pääasiassa aksonituhosta, mutta taustalla ovat myös demyelinaatio ja gliosisi. Atrofia on merkittävä tekijä MS-taudin loppuvaiheen oirekuvassa, jossa ei enää esiinny pahenemisvaiheita. (Coles ym. 1999.) Relapsoivassa-remittoivassa taudinkuvassa leesioiden osuus on merkittävä. Aivoatrofian merkitys kasvaa taudin siirtyessä toissijaisesti etenevään vaiheeseen (Benedict ym. 2006). Ensisijaisesti etenevässä tautimuodossa aivoatrofialla on suurin merkitys taudin etenemisen kannalta (Popescu ym. 2013).

1.3 KLIININEN KUVA JA MRI-KUVANTAMISLÖYDÖKSET

Relapsoiva-remittoiva multippeliskleroosi (RRMS) on yleisin MS-taudin muoto (80%) (Langer-Gould ym. 2006). RRMS diagnosoidaan noin 30-vuotiaana ja se muuttuu toissijaisesti etenevään muotoon (sekundaarisesti progredioiva, SPMS) noin kymmenen vuotta diagnoosista (Rice ym. 2013, Moreira ym. 2000). RRMS on noin kaksi kertaa yleisempi naisilla kuin miehillä (Pugliatti ym. 2006). (Taulukko 1)

Ensisijaisesti etenevä MS-tauti (PPMS) puhkeaa noin 40-vuotiaana, keskimäärin samassa iässä kuin RRMS taudinkuva muuttuu toissijaisesti etenevään muotoon. Ensisijaisesti etenevän sukupuolijakauma on hyvin tasainen verrattuna MS-taudin normaaliin jakaumaan. (Rice ym., 2013). (Taulukko 1)

MS-taudin tyypilliset ensioireet vaihtelevat tautityypistä riippuen. Relapsoivan-remittoivan taudinkuvan tyypillisin ensioire on näköhermontulehdus (30-54%). Muita ensioireita ovat selkäyttimeen paikantuvat oireet, kuten rakko-oireet ja tuntopuutokset (30%) tai aivorunko- ja pikkuaivo-oireet, kuten tasapainonhäiriöt (16%). (Barkhof ym. 1997.) Ensisijaisesti etenevän taudinkuvan yleisin ensioire on spastinen parapareesi (80-85%). Pienellä osalla on ensioireena pikkuaivoataksia (10-15%) ja selvästi harvinaisia ensioireita ovat näköhäiriöt tai kognitiiviset oireet (2-4%). (Rice ym. 2013). (Taulukko 1)

	RRMS		SPMS	PPMS	
Dg. Ikä	n. 30 vuotta		n. 40 vuotta	n. 40 vuotta	
Ensioireet	Näköhermontulehdus	54%		Spastinen parapareesi	80-85%
	Selkäydinperäiset oireet	30%		Pikkuaivoataksia	10-15%
	Aivorunko- ja pikkuaivo-oireet	16%		Kognitiiviset oireet ja näköhäiriöt	2-4%
Sukupuolijakauma N:M	2:1		2:1	1.2:1	
MRI-löydökset ja niiden ennustearvo	Leesiovolyymi ennustaa toimintakyvyn laskua		Aivoatrofia ennustaa toimintakyvyn laskua	Aivoatrofia ennustaa toimintakyvyn laskua	
	Aivoatrofia kognitiivisia oireita				
Kognitiiviset oireet	Lievempiä kuin ensisijaisesti etenevässä			Vaikeampia kuin relapsoivassa remittoivassa	
	Korreloi aivoatrofia löydökseen MRI:ssa				
Ennuste	40%:lle ei tule kliinisesti merkittävää toimintakyvyn laskua.			Taudin alkuvaihe ennustaa taudin etenemisenopeutta.	
	Toimintakykyä voivat laskea: Jäännösoireet pahenemisvaiheista, taudin muuttuminen toissijaisesti etenevään muotoon, kognitiiviset ongelmat				
Hoito	Immunomoduloiva hoito		3 vuotta ilman relapseja – hoito lopetetaan	Ei taudinkulkuun vaikuttavaa hoitoa	

Taulukko 1: 1.3.1 Taudinkuva eri tautityypeissä (Rice ym. 2013, Moreira ym. 2000, Pugliatti ym. 2006, Barkhof ym. 1997, Popescu ym. 2013, Benedict ym. 2006, Ruet ym. 2013, Pittock ym. 2004)

MRI-kuvantamisen saatavuuden parannuttua on sen merkitys MS-taudin diagnostiikassa ja seurannassa kasvanut. Vuonna 2010 MRI-kuvaus tehtiin Suomessa MS-tautia sairastavista 98%:lle kun vuonna 1981 se tehtiin vain 36%:lle. (Holmberg ym. 2013.) MRI-kuvaus on nykyisin käytössä olevista biomarkkereista luotettavin taudin aktiivisuutta ja pitkäaikaisennustetta arvioitaessa.

MS-taudille tyypilliset MRI-kuvantamislöydökset ovat keskushermoston leesiot sekä neurodegeneraatio eli aivoatrofia (Coles ym. 1999). Taudin varhaisvaiheessa, nähdään MRI-kuvantamisella T1-painotteisissa kuvissa aktiiviseen inflammaatioon sopivia gadolinium varjoaineella tehostuvia leesioita, jotka kertovat taudin aktiivisuudesta. (Coles ym. 1999, Trip & Miller 2005, Tourdias & Dousset 2013.) Leesioita voi esiintyä sekä valkeassa että harmaassa aineessa (Filippi ym. 2012). T2-painotteisissa kuvissa leesiot nähdään voimakassignaalina muutoksina. Periventrikulaariset leesiot voivat olla huonosti diagnosoitavissa T2-painotteisella kuvantamisella. Niiden näkyvyyttä voidaan parantaa FLAIR-kuvauksella, jolla voidaan kuvantaa kortikaalisia ja justakortikaalisia muutoksia. (Trip & Miller 2005.) Aivoatrofian arviointiin MRI-kuvissa on monia eri tapoja, yksi käytetyimmistä on arvioida kammioiden koon perusteella atrofian astetta. Nykytutkimuksen valossa sekä atrofiaa että leesioita esiintyy taudin alkuvaiheesta lähtien, mutta atrofia on keskeinen muutos RRMS:n siirtyessä sekundaarisesti progressiiviseen muotoon sekä PPMS:ssa taudinkuvassa. RRMS:n taudinkuvassa leesiovolyymi toimii aivoatrofiaa parempana ennustekijänä. (Filippi ym. 2003, Benedict ym. 2006.)

1.4 MS-TAUDIN DIAGNOSTIIKKA JA TILAN SEURANTA

MS-taudin diagnoosi on kliininen johtopäätös, joka tehdään eri löydösten ja oireiden perusteella. Diagnostisina kriteereinä on tällä hetkellä käytössä McDonaldin vuoden 2010 kriteerit, jotka perustuvat Swantonin (Swanton ym. 2007) kriteereihin. McDonaldin vuoden 2010 kriteerien mukaisesti varman aaltomaisen MS-taudin kriteerit on esitetty LIITE 1 - taulukossa.

MS-potilaan toimintakyky vaihtelee taudin eri vaiheissa. Toimintakykyä kuvaamaan on kehitetty erilaisia asteikkoja, joista laajimmin on käytössä lähinnä motorista toimintakykyä luokitteleva EDSS (Expanded Disability Status Scale), jossa pisteytyksellä 0-10 voidaan kuvata taudin vaikeusastetta. EDSS- mittarissa 0-1 tarkoittaa oireetonta ja 1-3 lieväoireista sairautta. Mittari on tarkin matalilla arvoilla ja pisteytyksen ylittäessä arvon 5 korostuu kävelyvaikeus. Mittarissa huomioidaan mentaalaisia toimintoja karkeasti, esimerkiksi kognitiivista suoriutumista mitataan potilaan oman arvion perusteella. (Kurtzke 1982, Cao ym. 2013.)

MS-tautiin liittyvien oireiden kartoitus korostuu diagnoosivaiheen jälkeisessä seurannassa. MS-taudin monimuotoinen oirekuva pyritään selvittämään potilaalle kontrollikäyntien ja erityisesti sopeutumisvalmennuskurssien tai – kuntoutusjakson yhteydessä. Lievä uupumus ja kognitiiviset oireet ovat kokemuksen mukaan oireita, joita potilas ei osaa tunnistaa ellei niihin kiinnitetä erityistä huomiota.

Kognitiivisten ongelmien esiintyvyyttä ei kaikilta kartoiteta diagnoosihetkellä neuropsykologisella tutkimuksella, vaikka niiden tiedetään voivan esiintyä jo taudin alkuvaiheessa (Amato MP ym. 1995, Feuillet ym. 2007) . Lyhyitä testipatteristoja, kuten SDMT (Symbol Digit Modalities Test) ja mielialaa ja ahdistusta kartoittavia testejä, kuten BDI (Beck Depression Inventory) käytetään satunnaisesti.

1.5 ENNUSTEeseen JA TAUDINKUVAAN VAIKUTTAVAT TEKIJÄT

MS-taudin ennuste ei ole merkittävästi muuttunut vuosikymmenten aikana se lyhentää odotettavissa olevaa elinikää noin 6 vuotta. RRMS taudinkuvassa eliniänodote on pidempi kuin ensisijaisesti etenevässä. (Kingwell ym. 2012.) Suomessa kuolleisuus on MS-tautia sairastavilla normaaliväestöön verrattuna korkeampi, ollen miehillä 2.2 ja naisilla 3.4 kertainen (Sumelahti ym. 2010).

1.5.1 Ensioire ja taudin alkuvaihe

Relapsoivassa-remittoivassa taudinkuvassa tietyt ensioireet ennakoivat huonompaa ennustetta ja taudinkuvan aikaisempaa muuttumista toissijaisesti etenevään muotoon. Tutkimusten mukaan rakon ja suolen sulkijalihaksen toimintahäiriöt, motoriset oireet sekä pikkuaivo-oireet ensioireina ennustavat vaikeampaa taudinkuvaa (Simone ym. 2002, Kantarci ym. 1998, Bergamaschi ym. 2001 Riise ym. 1992, Amato ym. 1999). Näköhermontulehduksen ensioireena sairastaneilla on taudinkuva parempiennusteinen (Sumelahti ym. 2002). Sensoriset eli aistimiseen liittyvät ensioireet eivät ilmeisesti vaikuta taudinkuvan ennusteeseen. (Simone ym. 2002, Amato ym. 1999).

Relapsoivan-remittoivan multippliskleroosin alkuvaihe voi antaa viitteitä etenemisnopeudesta toissijaisesti etenevään muotoon. Vaikeampaa taudinkuvaa ja aikaisempaa siirtymistä toissijaisesti etenevään muotoon ennakoi toisen pahenemisvaiheen nopea ilmaantuminen (Amato ym. 1999, Simone ym. 2002, Myhr ym. 2001) ja jäännösoireet ensimmäisestä pahenemisvaiheesta (Eriksson ym. 2003, Confavreux ym. 2003). Jäännösoireiden lisäksi pahenemisvaiheiden runsas määrä ennakoi taudin nopeampaa etenemistä toissijaisesti etenevään muotoon (Eriksson ym. 2003).

Toimintakyvyn laskusta ensimmäisen 10 vuoden aikana voidaan päätellä taudin huonompaa ennustetta (Pitttock ym. 2004.) Taudin nopeaa etenemistä ennustaa lisäksi taudin aikainen siirtyminen toissijaisesti etenevään muotoon, sekä oireiston paikantuminen moneen eri keskushermoston osaan (Eriksson ym. 2003). Mitä hitaammin sairauden vaikutukset toimintakykyyn ilmenevät, sitä pitkäaikaisempi toimintakyvyn säilyminen on. 40% RRMS sairastavista ei koskaan kehity kliinisesti merkittävää toimintakyvyn laskua (Pitttock ym. 2004.)

1.5.2 Pahenemisvaiheet

Pahenemisvaiheella tarkoitetaan MS-taudissa uuden oireen ilmenemistä tai vanhan oireen selkeää pahenemista, joka on kestoaltaan 24 tuntia – 4 viikkoa. (MS-tauti: käypähoito-suositus, 2012). Pahenemisvaiheen oirekuva vaihtelee, mutta tyypillisesti siihen kuuluu näköhäiriöitä, motorisia ja sensorisia häiriöitä, tasapainohäiriöitä sekä kognitiivisen tason alenemaa. (Berkovich 2013)

Pahenemisvaiheiden riskiä voi nostaa muun muassa elimistön bakteeri- ja virusinfektiot sekä stressi. Tutkimuksen mukaan stressireaktio voi kolminkertaistaa pahenemisvaiheen todennäköisyyden seuraavan kuuden viikon aikana. (Ackerman ym. 2003.) D-vitamiinin yhteyttä MS-taudin puhkeamiseen ja taudinkulkuun on tutkittu paljon viime vuosina. Tutkimusten mukaan seerumin korkea D-vitamiinitaso saattaa viivästyttää näköhermontulehduksen sairastaneiden kohdalla toisen pahenemisvaiheen ilmaantumista (Derakshandi ym. 2013). Myös raskaus ja synnytys vaikuttavat MS-taudin pahenemisvaiheiden esiintymiseen. Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana pahenemisvaiheita esiintyy vähemmän, mutta kolme kuukautta synnytyksestä pahenemisvaiheiden esiintyvyys nousee laskien normaalitasolle kuusi kuukautta synnytyksen jälkeen. (Houtchens, 2013.)

Pahenemisvaiheiden kokonaismäärä ei ennusta taudin etenemisnopeutta (Amato ym. 1999), vaan niiden vaikeusaste ja oirekuva. Pahenemisvaiheen oirekuvassa esiintyvät rakko-, suolisto- ja motoriset oireet, voivat tutkimusten mukaan ennakoida huonompaa ennustetta (Bergamaschi ym. 2001).

1.6 KOGNITIIVISET OIREET

1.6.1 Esiintyvyys, altistavat ja suojaavat tekijät

Kognitiivisia eli tiedonkäsittelyyn liittyviä toimintoja ovat muistiin, ajatteluun, päättelyyn, oppimiseen, puheeseen ja tarkkaavaisuuteen liittyvät toiminnot. Kognitiivisia oireita ja niistä aiheutuvia kognitiivisten toimintojen häiriöitä on noin 40-60%:lla MS-tautia sairastavista (Rao ym. 1991). Ne voivat ilmaantua missä sairauden vaiheessa tahansa ja voivat olla jopa ensioire (Amato ym. 1995, Feuillet ym. 2007). Kognitiivisiin ongelmiin kuuluvat tyypillisesti muistihäiriöt, joita voi olla jopa 60%:lla MS-tautia sairastavista, yleisimpiä vaurioituvia muistinosa ovat työmuisti (33%) ja välitön muisti (55%). Toiminnanohjauksen häiriintymistä on noin 17%:lla ja 50%:lla voi olla tiedon prosessoinnin hitautta. (Drew ym. 2008). Taudinkuvalla on vaikutusta kognitiiviseen oirekuvaan. Kognitiiviset oireet ovat vaikeampia ensisijaisesti etenevässä taudinkuvassa (Ruet ym. 2013). Kognitiivisten oireiden vaikeutumista ennustaa potilaan korkea ikä sekä fyysisen toimintakyvyn lasku (Amato ym. 2001). Kognitiivisilla oireilla on vaikutusta taudinkuvan kulkuun. RRMS:a sairastavilla potilailla, joilla on kognitiivisia ongelmia, on todettu miltei kaksinkertainen riski taudin siirtymiseen toissijaisesti etenevään muotoon, lisäksi taudinkuvan muutos toissijaisesti etenevään muotoon tapahtuu aikaisemmin. (Eriksson ym. 2003.) MS-tautia sairastavien ongelmat työelämässä ja sosiaalisissa suhteissa liittyvät useimmiten juuri kognitiivisiin ongelmiin, ei niinkään fyysisiin oireisiin (Amato ym. 2001). Ongelmat kognitiivisissa voivatkin johtaa esimerkiksi ajokortin tai työpaikan menettämiseen. On selvää, että kognitiivisilla ongelmilla on usein merkittävä vaikutus MS-tautia sairastavan elämänlaatuun. MS-tautiin liittyvät kognitiiviset oireet ovat kuitenkin alidiagnosoituja (Rao ym. 1991).

Kognitiivinen reservi on kognitiivisilta ongelmilta suojaava yksilöllinen ominaisuus (Feinstein Ym. 2013). Kognitiivisen reservihypoteesin mukaan aivojen monipuolinen käyttäminen johtaa kognitiivisen lisäkapasiteetin kehittymiseen, joka aivojen vaurioituessa voi kompensoida kognition alenemaa. (Stern 2002, Tuomainen & Hänninen 2002)

1.6.2 Korrelaatio MRI-löydöksiin

Leesioiden kokonaismäärä ei merkittävästi ennusta kognitiivisen oireilun vaikeusastetta (Tiemann ym. 2009). Sen sijaan leesioiden ja atrofian sijainnilla on merkitystä kognitiiviseen oirekuvaan. MRI-kuvantamisen kehittymisen myötä voidaan yhä paremmin määrittää vaurioituneiden alueiden ja kognitiivisten ongelmien yhteyttä. Kuvantamismenetelmien kehittymisen myötä voidaan kuvantaa aksoni- ja myeliinituhon laajuutta diffuusiometriavauksen avulla. Fraktionaalista anisotropiaa hyväksikäyttäen diffuusiometriavauksessa saadaan vielä parempi käsitys aksonien läpimitasta ja myeliinitupen vaurioista. Madaltunut fraktionaalinen anisotropia merkitsee aksonivauriota kuvatulla alueella. Kuvausmenetelmä ei vielä ole kliinisessä käytössä.

Corpus callosumin alentunut fraktionaalinen anisotropia ennustaa kognitiivisten oireiden ilmaantumista. Tyypilliset oireet riippuvat aksonivaurion sijainnista corpus callosumissa. Välittömän muistin heikkenemistä esiintyy anteriorisen ja posteriorisen osan vaurioissa. Lisäksi runko-osan vaurioituessa on oirekuvassa viivästyneen muistin heikkenemistä. Runko-osan ja posteriorisen corpus callosumin vaurioituessa nähdään tarkkaavuuden ja tiedonprosessoinnin nopeuden ongelmia. Anteriorisen- ja runko-osan vaurioissa toiminnanohjaus on alentunut. (Bodini ym. 2013.)

Aivojen syvien osien harmaassa aineessa on monia rakenteita, joiden yhteyttä neuropsykologisiin oireisiin on tutkittu paljon. Hippokampus sijaitsee limbisessä järjestelmässä ja sen vauriot voivat johtaa episodisen muistin häiriöihin (Dineen ym. 2012). Episodisen muistin häiriöissä lähitapahtumat unohtuvat helposti, lisäksi uusien reittien oppiminen on vaikeaa ja tarinoiden seuraaminen on haastavaa. MRI-kuvantamisella todennetussa sentraalisella eli talamuksen atrofialla (Lovera & Kovner 2012) on suurin kognitiivisen tason aleneman ennustearvo. (Houtchens ym. 2007, Benedict ym. 2013, Benedict & Zivadinov 2011.) Alueiden vaurioituessa erityisesti uuden tiedon oppiminen ja omaksuminen vaikeutuvat (Benedict ym 2009). Talamus voi vaurioitua jo ennen kuin MS-taudin diagnoosi voidaan asettaa (Minagard ym. 2013). Tutkimuksen mukaan noin 20%:lla KEO-vaiheessa on todettu talamuksen vaurioita (Rocca ym. 2010).

Kortikaalisissa leesioissa voidaan kognitiivisina oireina nähdä tarkkaavuuden häiriöitä (Piras ym. 2003). Vasemman otsalohkon leesiot ennustavat alentunutta sanansujuvuutta sekä muistiongelmia (Swirsky-Sacchetti ym. 1992).

Corpus Callosum	Anteriorinen ja posteriorinen osa	Välittömän muistin heikkeneminen
	Runko-osa, anteriorinen ja posteriorinen osa	Viivästyneen muistin heikkeneminen
	Runko- ja anteriorinen osa	Toiminnanohjauksen häiriöt
	Runko- ja posteriorinen osa	Tarkkaavuuden ja tiedonprosessoinnin nopeuden aleneminen
Hippokampus	Episodisen muistin heikkeneminen	
Talamus	Uuden oppimisen ja omaksumisen vaikeutuminen	
Kortikaaliset muutokset	Moninaisia oireita mm. tarkkaavuuden häiriöitä	

Taulukko 3: Kognitiiviset oireet ja niiden paikallistuminen (Bodini ym. 2013, Piras ym 2003, Benedict ym. 2009)

1.6.3 Neuropsykologinen tutkimus ja kuntoutus

Kognitiivisia ongelmia voidaan diagnosoida psykologin tekemällä neuropsykologisella tutkimuksella. Tutkimus koostuu haastattelun ja havainnoinnin lisäksi erilaisista neuropsykologisista testeistä, joista on julkaistu kattava taulukko (Peyser ym. 2009) suomalaisessa väitöskirjassa (Rosti-Otajärvi, 2009). Tutkimus ei kuulu MS-tautia sairastavien rutiinitutkimuksiin (Saunamäki ym. 2005) ja yleisin indikaatio on työkykyarvio. Taulukossa olevien testien lisäksi Suomessa on käytössä muun muassa visuaalisia muistitoimintoja määrittävä ROCFT (Rey Osterrieth Complex Figure Test), välittömän ja yleisen muistin

arvioimiseen käytettävä WMS-III (Weschler Memory Scale), tarkkaavaisuuden havainnointiin käytettävä Stroop-tutkimus sekä TMT A ja B (Trail making test A and B), jotka ovat tarkoitettu huomiokyvyn ja psykomotorisen nopeuden testaamiseen.

Kognitiivisten ongelmien lisäksi neuropsykologisessa tutkimuksessa kartoitetaan kognitioon vaikuttavia neuropsykologisia ongelmia, kuten depressiota ja uupumusta. Depression diagnosointiin käytetään Beckin depressioasteikkoa (Beck Depression Inventory, BDI). Uupumuksen vaikutusta toimintakykyyn arvioidaan FIS (Fatigue impact scale) tai FSS (fatigue severity scael) -kyselyn avulla.

Tutkimuksessa ovat testien lisäksi tärkeässä osassa tutkijan tekemät havainnot tutkittavan keskittymiskyvystä, uupumuksesta ja motivaatiosta. Haastattelun avulla pyritään määrittämään tutkittavan omaa käsitys kognition tasosta ja siinä mahdollisesti tapahtuneista muutoksista sekä määrittämään mahdollisten aikaisempien kognitiivisten ongelmien olemassaoloa, kuten todettuja oppimishäiriöitä.

Neuropsykologisessa tutkimuksessa on oleellista tutkittavan primaaritason ja kognitiivisen reservin määrittäminen, jotta voidaan arvioida tulosten oikeellisuutta ja merkitystä potilaan kannalta. Primaarikapasiteetin arvio perustuu pääasiassa tietoihin tutkittavan koulutustaustasta ja työurasta.

Kognitiivisten oireiden hoito on haastavaa. Ennen hoidon aloittamista suljetaan pois kognitiivisia oireita aiheuttavat tai oirekuvaa pahentavat syyt, kuten uupumus ja depressio, jotka esiintyvät usein yhdessä kognitiivisten oireiden kanssa (Bagert ym. 2002). Oireita hoidetaan pääasiassa kognitiivisella kuntoutuksella. Lääkehoidon asema kognitiivisten oireiden hoidossa on vielä vähäinen. Donepetsiili on asetyylikoliiniinieraasin estäjä ja tarkoitettu lievän ja keskivaikean Alzheimerin taudin hoitoon. Donepetsiilin myönteisestä vaikutuksesta MS-tautiin liittyvän muistinheikkenemisen hoidossa on vasta alustavaa näyttöä (Krupp ym. 2004). Neuropsykologiseen kuntoutukseen kuuluvat emotionaalisten, kognitiivisen ja psykososiaalisten oireiden hoito (Wilson 2008). Kognitiivisten taitojen harjaannuttaminen saattaa parantaa jopa 6 kuukauden ajaksi potilaiden tarkkaavaisuutta ja

muistia (Brenk ym. 2008). Vuonna 2010 julkaistiin katsaus, jossa käsiteltiin neuropsykologisen kuntoutuksen nykytilannetta Suomessa. Sen mukaan yksilöllinen neuropsykologinen avokuntoutus toteutuu harvoin ja kuntoutus tapahtuu pääasiassa laituskuntoutusjaksoilla muun kuntoutuksen osana. Katsauksen mukaan MS-tautia sairastavat tulisi ohjata nykyistä useammin neuropsykologiseen kuntoutukseen. (Rosti-Otajärvi & Hämäläinen 2010.)

1.7 NEUROPSYKOLOGISET OIREET

1.7.1 Uupumus

1.7.1.1 Esiintyvyys, määritelmä ja altistavat tekijät

Uupumus on MS-taudissa yleinen löydös, sen esiintyvyys on noin 80% (Minden ym. 2006). Se on potilaan elämänlaadun kannalta merkittävä oire, sillä 88% uupumuksesta koetaan elämänlaadun kannalta vaikeaksi tai erittäin vaikeaksi (Hemmett ym. 2004). Uupumuksella tarkoitetaan toimintakykyä häiritsevää fyysisen tai henkisen suorituskyvyn puutetta ja se voidaan jakaa perifeeriseen ja sentraaliseen uupumukseen (Chaudhuri & Behan 2000). Perifeerisellä uupumuksella tarkoitetaan lihasten liiallista väsymistä fyysisistä työtä tehdessä, ei niinkään psyykkistä väsymystä. Perifeeristä uupumusta tavataan neurologisten sairauksien lisäksi kardiologisissa sairauksissa. (Chaudhuri & Behan 2000). Sentraalista uupumusta esiintyy MS-taudissa (Latash ym. 1996) ja sillä tarkoitetaan tarkkaavuuden (kognitiivinen uupumus) tai fyysisen aktiivisuuden puutetta, kun siihen vaaditaan aloitekykyä sekä kykyä pitää fyysistä suoritusta yllä (fyysinen uupumus). Kognitiivisella uupumuksella tarkoitetaan päivän aikana tapahtuvaa kognitiivisen tason laskua. Tyypillisimmin tällä tarkoitetaan työpäivän aikana pahenevaa keskittymiskyvyttömyyttä ja kyvyttömyyttä suorittaa tehtäviä, jotka vielä työpäivän alussa olisivat onnistuneet (Leavitt & DeLuca 2010). Uupumus on MS-taudin lisäksi yleistä muissa neurologisissa sairauksissa, kuten Myasthenia graviksessa sekä

Parkinsonin taudissa (Kluger ym. 2013). Tässä katsauksessa uupumuksella tarkoitetaan kognitiivista uupumusta.

Uupumuksen etiologiaa on tutkittu paljon, mutta sitä ei vielä kukaan varmuudella tiedetä. Proinflammatoristen sytokiinien aktivaatio saattaa olla osatekijänä uupumuksen synnyssä (Heesen ym. 2006). Sytokiineista etenkin interferoni-gamma ja TNF-alfa ovat tutkituimmat (Krupp 2003) ja erityisesti jälkimmäisen vaikutusta uupumuksen syntyyn on pidetty merkittävänä. Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuoriakselin on aiemmin ajateltu olevan yhteydessä uupumuksen kehittymiseen, mutta nykytiedon valossa sen merkitys on kiistanalainen. (Heesan ym. 2006). Uupumus on hieman yleisempää RRMS:ssä. Lisäksi potilaan korkea ikä ja EDSS-pisteytys nostavat riskiä uupumuksen kehittymiselle. (Patrick ym. 2009, Colossimo 1995)

1.7.1.2 Diagnosointi

Uupumuksen varhainen tunnistaminen ja tehokas hoito ovat erityisen tärkeitä, sillä se on yksi yleisimmistä oireista ja sen merkitys elämänlaatuun on merkittävä. Poikkeava, MS-tautiin liittyvä uupumus eroaa normaalista suorituksen jälkeisestä väsymyksestä voimakkuutensa ja kestoensa puolesta, lisäksi se heikentää merkittävästi toimintakykyä, toisin kuin normaali uupumus. (De Luca & Nocentini 2011.) Monet tuovat uupumusoireen itse vastaanotolla esiin, mutta terveydenhuoltohenkilöstön tulisi tiedustella MS-tautia sairastavilta oireen olemassaolosta. Uupumuksen vaikeusastetta voidaan arvioida erilaisilla kyselyillä, joista yksi käytetyimmistä on väsymysoireyhtymäkysely (FSS). Siinä on 9 kysymystä, joilla potilas arvioi oirekuvansa vaikeusastetta ja niiden vaikutusta elämänlaatuun. Jokainen kysymys on pisteytetty 1-9 oirekuvan vaikeusasteen mukaan. Mitä suuremman pistemäärän potilas saa, sitä haittaavampi oire on. Yli 36 pisteen tulokset ovat poikkeavat ja viittaavat uupumukseen. Toinen uupumuksen arvioinnissa käytettävä kysely on FIS (Fatigue Impact Scale). Testillä arvioidaan uupumuksen vaikutusta fyysiseen, kognitiiviseen ja psykososiaaliseen toimintakykyyn viimeisen kuukauden aikana. (Frith & Newton 2010.)

MRI-kuvantamisen kehittymisen myötä ollaan saatu parempi käsitys uupumuksen korrelaatiosta magneettikuvauslöydöksiin. Atrofia harmaassa aineessa eli aivokuorella sekä syvissä osissa kuten talamuksessa voivat nykykäsityksen mukaan olla uupumuksen taustalla. (Cantor, 2010.)

1.7.1.4 Hoitomahdollisuudet

Uupumuksen hoidossa voidaan käyttää sekä lääkkeettömiä että lääkkeellisiä hoitomuotoja. Ennen hoidon aloittamista on kuitenkin tärkeää poissulkea ja hoitaa muut fyysiset ja psyykkiset uupumusta aiheuttavat syyt, kuten kilpirauhasen vajaatoiminta, masennus ja päihteiden käyttö. (Terveysportti väsymysoire, 2013)

Lääkkeellisenä hoitona käytetään yleisesti amantadiinia, joka on Parkinsonin taudin hoidossa ja A-influenssaviruksen ehkäisyssä käytettävä lääke. Tutkimusten mukaan amantadiini annoksella 200mg vuorokaudessa neljän viikon ajan, helpottaa uupumuksen oirekuvaa noin 60% potilaista (Krupp ym. 1995, Compston ym. 2005). Jos amantadiinilla ei saada vastetta kuukauden hoidon jälkeen, voidaan olettaa että vastetta ei tule jatkossakaan ja lääkitys voidaan lopettaa. Jos vaste lääkkeelle heikkenee, voidaan amantadiinin käytöstä pitää kuukauden tauko ja mahdollisesti tauon jälkeen vaste saavutetaan uudelleen. (Compston ym. 2005) Modafiniili on narkolepsian ja obstruktiivisen uniapnean hoitoon tarkoitettu lääke. Sen käytöstä uupumuksen hoidossa on ristiriitaisia tuloksia, mutta on esitetty, että 200mg päiväannoksella saattaisi olla uupumusta vähentävä vaikutus. (Zifko ym. 2002, Stankoff ym. 2005). Pemoliini on keskushermoston stimulantti ja sen vaikutuksia uupumuksen hoitoon on tutkittu. Tutkimustulosten mukaan sen vaikutus uupumuksen hoidossa on verrattavissa lumelääkkeeseen. (Krupp ym. 1995). Uupumukseen usein liittyvien depression ja unihäiriöiden hoito on tärkeää. Unihäiriöiden hoitoon voidaan lääkkeellisenä hoitona käyttää bentsodiatsepiineja. (Comi ym. 2001) ja depression hoidossa SSRI-lääkkeitä. Vain 3% oirelääkityksestä kohdistuu uupumuksen hoitoon (Brichetto ym. 2003) ja noin 41% kokee saavansa oirelääkityksestä avun (Hemmett ym. 2004). Oirelääkityksen osuus uupumuksen

hoidossa tuntuu hyvin pieneltä ajatellen, miten yleinen oire uupumus on. Voi olla, että uupumus on joko alihoidettu tai –diagnosoitu.

Tärkein lääkkeetön hoitomuoto on potilaan ja hänen läheistensä sekä mahdollisen työnantajan neuvonta ja ohjaus kognitiivisesta uupumuksesta ja siihen vaikuttavista tekijöistä. Potilasta hoitavan yleislääkärin tulee myös tunnistaa ja puuttua uupumusta pahentaviin tekijöihin. Riittävä uni on erityisen tärkeää uupumuksesta kärsiville. Päiväaikaisen väsymyksen esiintyessä yöunta häiritsevien tekijöiden diagnosoinnista ja hoidosta huolimatta, voidaan hyvin ajoitetuilla päiväunilla saada helpotusta uupumukseen. (Compston ym. 2005) Myös terapiasta, erityisesti kognitiivisesta käyttäytymisterapiasta voi olla apua uupumuksen hoidossa (Malouff ym. 2007).

1.7.2 Depressio

1.7.2.1 Määritelmä, esiintyvyys ja altistava tekijät

Depressio määritellään ICD-10 -tautiluokituksen mukaan vähintään 2 viikkoa kestäneeksi jaksoksi, jolloin potilaalla esiintyy vähintään kaksi seuraavista oireista: pääosin masentunut mieliala, kiinnostuksen ja mielihyvän tunteiden menetys, poikkeava väsymys tai voimavarojen väheneminen. Lisäksi voi esiintyä itseluottamuksen puutetta, itsesyytöksiä, itsetuhoisia ajatuksia ja käyttäytymistä, keskittymisvaikeuksia, unihäiriöitä tai ruokahalun muutoksia. Masennuksen vaikeusaste määritellään oireiden esiintyvyyden mukaan.

MS-tautia sairastavien elinikäinen riski sairastua depressioniin on jopa 50%. (Sadovnick ym. 1996). Depressio voi olla MS-taudin ensioire ja ilmetä ennen kognitiivisia ja fyysisiä oireita. Eri tekijät, kuten toimintakyky ja sukupuoli vaikuttavat riskiin sairastua depressioniin. Naisilla se on miehiä suurempi, sen sijaan siihen ei vaikuta MS-taudin kesto tai potilaan ikä MS-taudin

diagnoosihetkellä. EDSS-pisteytyksen nousu yhdellä pisteellä nostaa depression sairastumisriskin jopa kolminkertaiseksi. (Galeazzi ym. 2005).

1.7.2.2 Diagnosointi ja erottelu muista neuropsykiatrisista oireista

Depressio on alihoidettu ja –diagnooitu MS-taudissa (Goldman 2005). Yleisyytensä ja varhaisen esiintyvyytensä vuoksi depressiota tulisi seuloa MS-tautia sairastavilta jo taudin alkuvaiheessa (Haase ym. 2003.) Diagnosointiin ja vaikeusasteen arvioon on käytettävissä lukuisia eri kyselykaavakkeita. MS-tautia sairastavien potilaiden diagnosointiin käytetään samoja kaavakkeita kuin ei-sairastavien diagnosointiin. Olisi kuitenkin tärkeää, että heille olisi oma arviointilomakkeensa, sillä MS-taudin ja depression oireissa on päällekkäisyyttä joka voi johtaa yli diagnostiikkaan. Tällä hetkellä MS-tautia sairastavien depression diagnosoinnissa suositellaan käytettävän Beckin depressioasteikkoa (BDI, Beck Depression Inventory). (Goldman 2005.) Tutkimusten mukaan Beckin depressioasteikkoa käytettäessä, MS-tautia sairastavien kohdalla merkittävän masennuksen rajana tulee pitää 13 pistettä. Tuloksiin tulee kuitenkin suhtautua varauksella, sillä rajan ollessa 13 pisteessä väriiden positiivisten määrä Beckin depressioasteikolla tutkittuna on jopa 30%. (Sullivan ym. 1995). Depressiota diagnosoitaessa tulee muistaa, että siihen liittyy usein uupumusta ja/tai ahdistuneisuushäiriö, joiden diagnosointi ja hoito on tärkeää depression hoidon kannalta (Wood ym. 2012).

MRI-kuvauksen kehittymisen myötä on pyritty määrittämään leesioiden sijainnin korrelaatiota depression esiintymiseen. Onkin todettu, että aivoissa ja erityisesti ohimolohkoissa sijaitsevat leesiot saattavat olla MS-tautiin liittyvän depression taustalla. (Honer ym. 1987.)

1.7.2.4 Hoito

Depressiota voidaan hoitaa sekä lääkkeellisesti, että terapeuttisilla hoitomuodoilla. Lääkkeellisen ja terapeuttisen hoitomuotojen uskotaan toisiinsa yhdistettynä olevan tehokkain hoitomenetelmä (Goldman 2005). Eri terapiamuodoista erityisesti kognitiivis-behavioraalista terapiamuotoa pidetään tehokkaana depression terapeuttisena hoitomuotona (Foley ym. 1987). Monet depressiolääkkeet aiheuttavat MS-tautia sairastaville haitallisia sivuvaikutuksia. Tutkimusten mukaan MS-tautia sairastavien kohdalla hyvin siedettyjä depressiolääkkeitä ovat mm. Duloksetiini ja moklobemidi. Duloksetiini on sekä serotoniinin, että noradrenaliinin takaisinoton estäjä. Annoksella 60mg vuorokaudessa 12 viikon ajan on todettu merkittävä vaikutus potilaan masennusoireelle. (Solaro ym. 2013) Moklobemidi kuuluu selektiivisiin MAO:n estäjiin ja se on todettu tehokkaaksi MS-tautiin liittyvän depression hoidossa päiväannoksella 150-400mg (Barak ym. 1999). Sivuvaikutusten vuoksi esimerkiksi trisyklisiin depressiolääkkeisiin kuuluvan desipraamin käyttö on vähäistä, sivuvaikutustensa lisäksi heikon antidepressanttisen vaikutuksen vuoksi (Schiffer & Wineman 1990).

2.0 TUTKIMUS

Tutkimusasetelmana on retrospektiivinen kohorttitutkimus. Tiedot on kerätty Tampereen yliopistollisen sairaalan sähköisestä potilastietojärjestelmästä.

2.1 Tutkimusasetelma ja aineisto

Tutkittavat ovat aineistosta, johon on koottu Pirkanmaan sairaanhoitopiirin MS-taudin diagnoosin saaneiden sekä näköhermontulehduksen sairastaneiden potilaiden tiedot aikaväliltä 1990-2010. Aineistossa oli 31.12.2010 79 potilasta (27 KEO/52 MS). Näistä vuosina 1990-1999 oli diagnosoitu 27 tapausta (12 KEO/ 15 MS) ja vuosina 2000-2010, 52 tapausta (15 KEO/37 MS). Potilaista kymmenelle oli tehty neuropsykologinen tutkimus. Heistä viisi (19%) oli diagnosoitu vuosina 1990-1999 ja viisi (10%) vuosina 2000-2010. Kahden potilaan tutkimuksen tulokset eivät olleet sähköisessä tietojärjestelmässä, joten heidät rajattiin tutkimuksesta.

2.2 Tulokset

2.2.1 Tutkittavien demografiset piirteet

Aineisto (n=79) muodostuu Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella vuosina 1990-2010 diagnosoiduista KEO- ja MS-potilaista, joilla on todettu ensioireena näköhermontulehdus. Heistä kymmenelle (13%) oli tehty neuropsykologinen tutkimus joista kahdeksan (10%) tiedot olivat käytettävissä Heistä seitsemän oli naisia ja yksi mies. Neuropsykologinen tutkimus tehtiin osana työkykyarviota noin 6 vuotta MS-taudin diagnosoinnin jälkeen,

vuosina 2002-2013. Tutkimushetkellä tutkitut olivat keskimäärin 40-vuotiaita, (vaihteluväli 31-48-vuotta). Koulutustaustaltaan 25%:lla (n=2) oli korkea-asteen tutkinto, 50%:lla (n=4) toisen asteen tutkinto ja 25%:lla (n=2) perusasteen tutkinto. Neuropsykologisen tutkimuksen tekohetkellä heistä 50% (n=4) oli työelämässä, 25% (n=2) oli sairauslomalla MS-tautiin liittyvien oireiden vuoksi ja 25% (n=2) työttömänä työnhakijana.

MS-taudin diagnoosihetkellä tutkitut olivat keskimäärin 32-vuotiaita, (vaihteluväli 20-42 vuotta). KEO-diagnoosi oli asetettu 20-vuotiaana. Neuropsykologisen tutkimuksen tekohetkellä EDSS-pisteytys oli keskimäärin 2.5 (vaihteluväli 1-5). Tutkimushetkellä RRMS oli 62,5%:lla (n=5), SPMS 25%:lla (n=2) ja KEO 12,5%:lla (n=1). Taudinkulkuun vaikuttava beetainterferoni- tai glatirameeriasetaatti- lääkitys oli tutkimushetkellä käytössä 50%:lla (n=4), 62,5%:lla (n=5) oli lääkitys ollut käytössä jossain sairauden vaiheessa. MRI-kuvaus oli sähköisten potilasasiakirjojen mukaan tehty 50%:lle (n=4) kerran, 12,5%:lle (n=1) kaksi kertaa ja 25%:lle (n=2) kolme kertaa. Yhdelle kuvantamista ei oltu potilasasiakirjojen mukaan tehty. (Taulukko 5)

2.2.2 Kognitiivisten ja neuropsykiatristen oireiden esiintyvyys

Otoksessani (n=8) olleista potilaista 62,5%:lla (n=5) oli psykiatrinen, mahdollisesti kognitiiviseen suoriutumiseen vaikuttava diagnoosi. Tutkituista 12,5%:lla (n=1) oli kaksisuuntainen mielialahäiriö, 25%:lla (n=2) depressio, 12,5%:lla (n=1) ahdistuneisuushäiriö ja 12,5%:lla (n=1) oli diagnosoituna paniikki- ja ahdistuneisuushäiriö. Tutkimushetkellä tutkittavat eivät kokeneet masennusoireita todennäköisesti oireenmukaisen lääkehoidon vuoksi. Aineistosta 25%:lla (n=2) oli lapsuudessa todettu tai epäilty oppimishäiriötä. Ajoittaista kognitioon mahdollisesti vaikuttavaa alkoholin liikakäyttöä oli potilasasiakirjojen mukaan ollut yhdellä depressiodiagnoosin saaneella tutkittavalla.

Tutkituista 87,5% (n=7) koki subjektiivisesti kognitiivista tai fyysistä uupumusta. Yhden kohdalla neuropsykologi epäili uupumuksen syyksi muuta kuin MS-tautia. Uupumusta

kokeneista vain 28,5% (n=2) sai oireenmukaista lääkitystä. Käytettyinä lääkkeinä olivat amantadiini, venlafaksiini sekä essitalopraami. Merkittävää vastetta potilaat eivät lääkityksestä saaneet. Muina oireenmukaisina lääkityksinä kahdella oli spastisuuden (25%) ja kolmella rakon toiminnan häiriöihin (37,5%) vaikuttavia lääkityksiä. (Taulukko 5.)

Sukupuolijakauma (n=8)	Naisia (n=7)	87%	
	Miehiä (n=1)	13%	
Diagnoosi (n=8) - MS-tauti - KEO	RRMS (n=5)	62,5%	
	SPMS (n=2)	25%	
	KEO (n=1)	12,5%	
Ikä diagnosoituhetkellä (n=8)	32 vuotta (vaihteluväli 20-42 vuotta)		
Immunologista hoitoa vuoteen 2013 mennessä saaneet (n=8)	62,5%	Keskimääräinen hoitoaika	5v 5kk
Taudinkulkuun vaikuttava lääkitys neuropsykologisen tutkimuksen tekohetkellä (n=8)	Beetainterferoni (n=2)	25%	
	Glatirameeriasetaatti (n=2)	25%	
	Ei hoitoa (n=4)	50%	
MRI-kuvaus tehty vuoteen 2013 mennessä (n=8)	Kerran (n=4)	50%	
	2 kertaa (n=1)	12,5%	
	3 kertaa (n=2)	25%	
	Ei tietoa (n=1)	12,5%	
Työssäkäynti (n=8)	Työssä (n=4)	50%	
	Työttömänä työnhakijana (n=2)	25%	
	Sairauslomalla (n=2)	25%	
	Eläkkeellä (n=0)	0%	
Psykiatrinen diagnoosi (n=8)	62,5% (n=5)	Depressio (n=2)	25%
		Kaksisuuntainen mielialahäiriö (n=1)	12,5%
		Ahdistuneisuushäiriö (n=1)	12,5%
		Ahdistuneisuushäiriö ja paniikkihäiriö (n=1)	12,5%
Uupumukseen oirelääkitystä saaneet (n=8)	25% (n=2)	Käytetyt lääkkeet:	Amantadiini Venlafaksiini Essitalopraami

Taulukko 5. Tutkittavien demografiset piirteet primaaritutkimuksen hetkellä

2.2.3 Neuropsykologisen tutkimuksen tulokset

Neuropsykologiset tutkimukset oli tehty vuosina 2002-2013, keskimäärin 73 kuukautta eli noin 6 vuotta MS-taudin diagnoosihetkestä (vaihteluväli 3kk-216kk). KEO-diagnoosin saaneella aikaväli oli 11 kuukautta. Tutkimusindikaationa oli työkykyarvio. Puolella työelämässä olleista (n=4) oli tutkimukseen hakeuduttaessa tehty työaikaa tai työnkuvaa koskevia muutostöitä subjektiivisesti koettujen kognitiivisten ongelmien tai fyysisen toimintakyvyn laskun vuoksi.

Tutkimuksessa olleista (n=8) kuudella oli käytetyt testit kirjattu potilasasiakirjoihin. Heistä kaikille (n=6) oli tehty WAIS-III sekä TMT A ja B, 83%:lle (n=5) WMS-III, 66% (n=4) Stroopin testi, 50% (n=3) BDI-II sekä ROCFT, FIS 33%:lle (n=2) ja PASAT 17%:lle (n=1). Näiden, monilla tutkituista toistuneiden tutkimusten lisäksi oli tehty monia yksittäisiä testejä. Kaikkien tutkittavien kognition tasoa oli arvioitu testien lisäksi haastattelun ja havainnoinnin avulla.

Puolet kokivat subjektiivisesti muistamattomuutta, tarkkaavaisuuden häiriöitä sekä keskittymiskyvyttömyyttä. Kognition ongelmien koettiin heikentävän erityisesti työkykyä ja useamman annetun työtehtävän samanaikainen suorittaminen oli vaikeutunut sekä uuden oppiminen heikentynyt. Työtehtävistä ei suoriuduttu työajan puitteissa ja sosiaaliset suhteet kärsivät työajan pidentymisen ja työpäivän jälkeisen uupumuksen vuoksi. Heistä, jotka kokivat kognitiivisen tasonsa alentuneen oli kognitio toistettujen testien jälkeen alentunut yhteensä noin 40%:lla (n=3).

Puolet (n=4) eivät kokeneet kognitiivisessa tasossaan muutoksia ja heistä yhdellä todettiin kognitiivisia ongelmia tutkimuksessa. Yhdellä heistä (n=4) työnantaja oli ilmaissut huolestuneisuutensa keskittymisvaikeuksien johdosta, hänen tutkimuksessaan ei ollut

kognition alenemaan sopivaa löydöstä. Muiden tiedoista ei käynyt ilmi työtovereiden tai perheen esiintuomia huolenaiheita.

Kolmelle neuropsykologinen tutkimus oli tehty kaksi kertaa ja yhdelle kolme kertaa. Tutkimus toistettiin yhdelle potilaalle ensimmäisessä tutkimuksessa diagnosoidusta kognition alenemasta huolimatta osana laajaa työkyvyn arviota. Kahdella ensimmäinen tutkimus ei tuonut esiin kognitiivisia ongelmia. Toisen tutkimus toi toistettuna esiin kognitiivisen tason aleneman, toisella toistettukin tutkimus jäi tuloksettomaksi.

Kaikista (n=8), joille tehtiin neuropsykologinen tutkimus, kahdella todettiin kognitiivisen tason laskua primaaritutkimuksessa, yhdellä toistetussa tutkimuksessa ja yhden tutkimustulosta ei voitu pitää luotettavana. Heille, joiden primaaritutkimus todettiin poikkeavaksi (n=2), suositeltiin osatyökyvyttömyyseläkettä ja työkyvyttömyyseläkettä. Yhdellä ei ensimmäisessä neuropsykologisessa tutkimuksessa huomattu selvää kognition alenemaa, hän oli ainoa tutkittava, joka ohjattiin kognitiiviseen kuntoutukseen sekä suositeltiin työaikaan ja työnkuvaan tehtäviä muutoksia. Hänellä testiolosuhteet eivät olleet verrattavissa työn vaativuuteen, jolloin työssä koetut kognitiiviset ongelmat eivät välttämättä tulleet tutkimuksessa esille. Myöhemmissä tutkimuksissa hänen kognitiossaan huomattiin selkeä alenema. Yhdellä tutkimuksen tuloksia ei voitu pitää luotettavina tutkittavan motivaation puutteen vuoksi. Hänen tutkimustuloksissa huomattiin epätasaisuutta sekä epäjohdonmukaisuutta. (Taulukko 6)

Tutkimuksen indikaatio (n=8)	Työkykyarvio (n=8)	100%	
Tutkittavan ikä tutkimushetkellä (n=8)	40 vuotta (vaihteluväli:31-48 vuotta)		
Montako vuotta MS-tauti tai KEO diagnosoista tutkimus tehtiin (n=8)	6 vuotta (vaihteluväli:3kk-18vuotta)		
EDSS-pisteytys tutkimushetkellä (n=8)	Keskimäärin 2.5 (vaihteluväli:1-5)		
Yleisimmin käytetyt neuropsykologiset testit (n=6)	WAIS-III (n=6)	100%	
	TMT A ja B (n=6)	100%	
	WMS-III (n=5)	83%	
	Stroop (n=4)	66%	
	BDI-II (n=3)	50%	
	ROCFT (n=3)	50%	
	PASAT (n=1)	17%	
Tutkittavalla subjektiivisia kognitiivisia oireita? (n=8)	Kyllä (n=4)	Kognitio todettiin alentuneeksi (n=4)	50% (n=2)
Tutkittavalla subjektiivisia kognitiivisia oireita? (n=8)	Ei (n=4)	Kognitio todettiin alentuneeksi (n=4)	25% (n=1)
MS-tautityyppi heillä joilla lopulta todettiin kognition alenema (n=3)	RRMS (n=2)	66,6%	
	SPMS (n=1)	33,3%	
	PPMS (n=0)	0%	
Tyypillisimmät tutkittavien kuvaamat oireet (n=4)	Muistin ongelmat (n=3)	75%	
	Keskittymiskyvyttömyys (n=2)	50%	
	Ajatusten jäsentämisen vaikeus (n=1)	25%	
Tutkimuksessa ilmi tulleet kognition ongelmat heillä joilla todettiin kognition alenema (n=3)	Kognitiivinen uupumus (n=3)	100%	
	Työmuistin heikkeneminen (n=3)	100%	
	Tarkkaavaisuuden häiriöt	66%	

	(n=2)	
	Toiminnanohjauksen aleneminen (n=1)	33%
Montako kertaa tutkimus tehtiin (n=8)	Yhden kerran (n=4)	50%%
	Kaksi kertaa (n=3)	37,5%
	Kolme kertaa (n=1)	12,5%
Moneltako löytyi toistetussa testissä uusi kognition alenema (n=4)	25%(n=1)	
Neuropsykologisen tutkimuksen suositus (n=8)	Työpaikan muutostyöt (n=1)	12,5%
	Osatyökyvyttömyyseläke (n=1)	12,5%
	Työkyvyttömyyseläke (n=1)	12,5%
Subjektivisia uupumusoireita (n=8)	87,5% (n=7)	

Taulukko 6: Neuropsykologisen tutkimuksen tulokset

2.3 Pohdinta

Aineiston potilaat edustavat työikäisiä MS-potilaita, joista suurin osa on naisia ja joiden ensioireena ollut näköhermontulehdus liitetään suotuisampaan ennusteeseen. Tätä tukee alhainen EDSS-arvo tutkimushetkellä sekä vähäinen todettujen kognitiivisten löydösten määrä. Aineistossani neuropsykologinen tutkimus oli tehty vain 13%:lle ja tutkimukset painottuivat selvästi 2000-luvulle. Tätä selittää sekä neuropsykologisen tutkimuksen saatavuuden paraneminen 2000-luvulla, että kasvanut tietoisuus MS-tautiin liittyvistä kognitiivisista ongelmista.

Neuropsykologinen tutkimus tehdään harkitusti. Rajalliset varat on ohjattu työikäisien henkilöiden työkyvyn ja uudelleenkouluttautumismahdollisuuksien arvioimiseen, mikä näyttäytyy myös tässä rajatussa otoksessa. Aineistossani tutkimus tehtiin varhaisessa vaiheessa riippumatta siitä, kokiko potilas itse kognitiivisia oireita. Oireilevilta potilailta

paljastui kaksi kertaa useammin kognitiivinen oireprofiili. Voidaankin päätellä, että oireilevilla tutkimukseen pääseminen ja tarvittaessa tutkimuksen toistaminen on erityisen tärkeää ja potilaan omaa oiretuntemusta tulee kuunnella. Oireettomien potilaiden kohdalla tulee pohtia tutkimuksen mielekkyyttä, erityisesti rajallisten resurssien vuoksi.

Kaikista tutkituista (n=8) noin 37,5%:lla (n=3) todettiin kognition alenemista: primaaritutkimuksessa 25%:lla (n=2) ja toistetussa tutkimuksessa 12,5%:lla (n=1). Aineistosta neljä potilasta (50%) koki subjektiivisesti kognition alenemista. Heistä vain kahdella todettiin löydöksiä ja kahdella ei toistetuissakaan neuropsykologisissa tutkimuksissa todettu kognitiivisen oirekuvan löydöstä. Tämän perusteella potilaan oma havainto kognition laskusta voi olla todellinen, mutta tutkimuksen mukaan se ei korreloi neuropsykologiseen testisuoriutumiseen.

Aineistoni perusteella neuropsykologisessa tutkimuksessa todettu normaalilöydös on luotettava. Neuropsykologisella tutkimuksella voidaan siis luotettavasti poissulkea merkittäviä MS-taudille tyypillisiä neuropsykologisia oireita. Toisaalta poikkeava tutkimuslöydös määrittää hyvin seurannan ja kuntoutuksen tarpeessa olevat potilaat.

Tutkimuksessa ilmeni koulutustason vaikutus. Yhdellä korkeakoulutetulla todettiin vasta seurantatutkimuksessa kognition alenema. Erityisesti tässä potilasryhmässä yksittäinen neuropsykologinen tutkimus ei mielestäni riitä poissulkemaan häiriön olemassaoloa. Muista sekoittavista tekijöistä tunnistettiin korkea neuropsykologisten diagnoosien esiintyvyys (62,5%). Puolella tutkittavista oli diagnosoitu masennus tai ahdistuneisuushäiriö, johon oli käytössä oireenmukainen lääkitys. Tämä selittänee potilaiden kokemuksen depression oireettomuudesta. Lisäksi 88% koki subjektiivisesti uupumusta, joka voi vaikuttaa kokemukseen omasta suoriutumisesta. Uupumuksen tunnistaminen voi olla vaikeaa. Tässä tutkimuksessa kognitiivinen uupumus tuli esiin 66%:lla. Kognitiivisen ja motorisen uupumisoireen tunnistaminen ja erottaminen vaikuttaisi merkitykselliseltä ja tulisi huomioida vastaanotolla. Psykiatristen diagnoosien ja uupumuksen korkea esiintyvyys voi osin selittää tutkittavien itse kokemaa kognitiivisen tason laskua, jota ei kaikilla pystytty todentamaan neuropsykologisessa tutkimuksessa. Potilailta, jotka subjektiivisesti kokevat

kognitionsa alentuneen, tulisi tämän perusteella seuloa neuropsykologisia oireita liittyen depression, ahdistuneisuushäiriöön ja uupumukseen

Aineistoni mukaan poikkeava tutkimuslöydös vaikutti eläkeratkaisuihin. Primaaritutkimuksessa toisella eläkkeelle päätyneistä oli taudinkulkuun vaikuttava lääkitys ja lievä taudinkulku. Toisella potilaalla eläkkeelle siirtymiseen vaikutti myös etenevä sairaus (johon ei ollut käytössä taudinkulkuun vaikuttavaa lääkitystä 1990-luvulla). Aineistoni perusteella vaikuttaa siltä, että poikkeava neuropsykologinen löydös tukee päätöstä eläkkeelle siirtymisestä ja täydentää kuvaa potilaan työ- ja toimintakyvystä.

Neuropsykologisen tutkimuksen tulokset määrittävät kuntoutuksen tarpeessa olevat potilaat. Työelämän ulkopuolella olevien pääsy tutkimuksiin ja kuntoutukseen on varsin rajoitettua. Tässäkin ryhmässä voisi kuntoutuksella olla elämänlaadullista vaikutusta. Intensiiviseen neuropsykologiseen työkykyä tukevaan kuntoutukseen ohjattiin yksi potilas.

Poikkeavan kognitiivisen profiilin omaavien potilaiden tunnistamista ja kuntoutukseen ohjautumista voitaisiin tehostaa käyttämällä kevyempiä testejä. Tämä voisi koskea niitä potilasryhmiä, joiden kohdalla laaja neuropsykologinen tutkimus arvioidaan tarpeettomaksi. Lyhyitä seulontatestejä, kuten SDMT ja BDI voitaisiin käyttää esimerkiksi jo sairauden alkuvaiheessa ja seurannassa. Nämä testit soveltuvat myös työelämän ulkopuolella olevien kuntoutuspotilaiden seulontaan. Mahdollisimman varhaisessa vaiheessa aloitettu oireenmukainen lääkehoito, sopeutumisvalmennus ja kuntoutus ovat merkityksellisiä työ- ja toimintakyvyn sekä elämänlaadun kannalta. Varhaisessa vaiheessa tunnistetun kognitiivisen ongelman jatkoselvittely ja ohjelmoitu kuntoutus tulisi osaksi potilaiden yksilöllistä moniammatillista kuntoutussuunnitelmaa. Kevyempien testimenetelmien käyttöönotto kliinisessä työssä vaatii kuitenkin yhtenäistä käytäntöä.

Tämän pienen aineiston perusteella neuropsykologinen tutkimus tunnistaa hyvin kognitioltaan alentuneet MS-tautia sairastavat potilaat. Tässä tutkimuksessa käsiteltiin kuitenkin vain tutkimukseen ohjautuneita potilaita, mikä saattaa aliarvioida kognitiivisten

ongelmien yleisyyttä MS-tautia sairastavien keskuudessa. Laajemmassa jatkotutkimuksessa voitaisiin selvittää keinoja, joilla pystytään kohdentamaan neuropsykologinen laaja tutkimus oikein, esimerkiksi kevyempien seulontatutkimusmenetelmien avulla. Tulevaisuuden haasteena on kyetä kohdentamaan tutkimus ja kuntoutus oikea-aikaisesti rajallisilla resursseilla.

LÄHDELUETTELO:

Ackerman K.D, Stover A, Heyman R, Anderson B.P, Houck P.R, Frank E, Rabin B.S, Baum A (2003): relationship of cardiovascular reactivity, stressfull life events, and multiple sclerosis isease activity. *Brain behaviour and immunity* 17 (3): 141-151

Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi M.L, Siracusa G.A, (1999): A Prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *Journal of neurology science* 168(2): 96-106

Amato MP, Ponziani G, Pracucci, Bracco L, Siracusa G, Amaduggi L, (1995): Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis, pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of neurology* 52 (2): 168-172

Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S, (2001): Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis, a reappraisal after 10 years, *Archives of neurology* 58 (10): 1602-1606

Bagert B, Camplair P, Bourdette D, (2002): Cognitive dysfunction in multiple sclerosis, natural history, patophysiology and management, *CNS Drugs* 6 (7) 445-455

Barak Y, Ur E, Achiron A (1999): moclobemide treatment in multiple sclerosis patients with comorbid depression: an open label afety trial, *The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 11(2): 271-273

Barkhof F, Filippi M, D.H. Miller, Scheltens P, Campi A, Polman C.H, Comi G, Ader H.J, Losseff N, Valk J (1997): Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically define multiple sclerosis, *Brain* 120: 2059-2069

Benedict R, Bruce J.M, Dwyer M.G, Abdelrahman N, Hussein S., Weinstock-Guttman B., Garg N, Munschauer F., Zivadinov R. (2006) Neocortical atrophy, third ventricular width and cognitiv dysfunction in multiple sclerosis, *Archives of neurology* 63 (9): 1301-1306

Benedict R, Hulst H.E, Bergsland N, Schoonheim M.M, Dwyer M.G, Weinstock-Guttman B, Geurts J.J, Zivadinov R (2013); clinical significance of atrophy and white matter mean diffusivity within the thalamus of multiple sclerosis patients; *Multiple sclerosis journal* 19 (11) 1478-1484

Benedict R, Ramasamy D, Munschauer F. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. (2009) Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy, *Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 80:201-206

Benedict R, Zivadinov R. (2011) Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis *Rewiev, Naure rewievs Neurology* 7, 332-342

Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, Cosi V. (2001): Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *Journal of Neurology Science* 2001; 168 (2) 96-106

Berkovich R (2013): Treatment of acute relapses in multiple sclerosis *Review, neurotherapeutics* 10: 97-105

- Brenk A, Laun K, Haase C.G . (2008), short-term cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis *European neurology* 60 (6):391-309
- Brichetto G, Messmer Uccelli M, Mancardi G.L, Solaro C (2003), symptomatic medication use in multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis Journal* 9 (5):458-460
- Bodini B, Cercignani M, Khaleeli Z, Miller D. H, Ron M, Penny S, Thompson A.J, Ciccarelli O (2013) corpus callosum damage predicts disability progression and cognitive dysfunction in primary-progressive MS after five years, *Human Brain Mapping* 34: 1163-1172
- Cantor F. (2010), Central and peripheral fatigue: exemplified by multiple sclerosis and myasthenia gravis. *Physical medicine & rehabilitation* 2(5): 399-405
- Chaudhuri A, Behan P.O, (2000) Fatigue and basal ganglia. *Journal of the neurological sciences* 179 (1-2); 34-42
- Coles A.J, Wing M.G, Molyneux P, Paolillo A, Davie C.M, Hale G, Miller D, Waldmann H, Compston A (1999): monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis: *Annals of neurology* 46 (3): 296-304
- Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B, (2001) Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis, *Journal of Neurology*. 248 (3) 174-149
- Compston A, McDonald I, Noseworthy J, Lassmann H, Miller D, Smith K, Wekerle H, Confavreux C. (2005): *Mc Alpine's Multiple sclerosis*, Churchill Livingstone
- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P (2003): Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 126 (4) 770-782
- DeLuca J, Nocentini U (2011): neuropsychological, medical and rehabilitative management of persons with multiple sclerosis, *Neuro Rehabilitation* 29 :197-219
- Depressio (online). Käypähoito-suositus. Suomalaisen lääkäriseuran Duodecimin ja suomen psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä 2013. Saatavilla internetistä. www.kaypahoito.fi
- Derakshandi H, Etemadifar M, Feizi A, Abtahi SH, Minagar A, Abtahi M.A, Abtahi Z.A., Dehghani A, Sajjadi S, Tabrizi N (2013) Preventive effect of vitamin D3 supplement on conversion of optic neuritis to clinically definite multiple sclerosis: a double blind, randomized, placebo-controlled pilot clinical trial. *Acta Neurol Belg.* 113 (3): 257-63.
- Dineen R.A, Bradshaw C.M, Constantinescu C.S, Auer D.P. (2012) Extra-hippocampal subcortical limbic involvement predicts episodic recall performance in multiple sclerosis *Plos One*, October 7 (10) e44942
- 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 from New Zealand: A Descriptive study: *Archives of clinical Neuropsychology* 23 1-19
- Eriksson M, Andersen O, Runmarker B (2003), Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis, *multiple sclerosis* 9 (3): 260-274

- Feinstein A, Lapshin H, OConnor P, Lanctot K.L., (2013) sub.threshold cognitive impairment in multiple sclerosis: the association with cognitive reserve. *Journal of Neurol* 260: 2256-2261
- Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Ali Cherif A, Pelletier J, (2007) early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis, *multiple sclerosis journal* 13 (1):124-127.
- Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, Gonen O, Kesavadas C, Ghezzi A, Martinelli V, Grossmann R.I, Scotti G, Comi G, Falini A. (2003): evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 126 (2): 433-437
- Filippi M, Rocca M.A, Barchof F, Bruck W, Chen J.T, Comi G, DeLuca G, Stefano N.D, Erickson B.J, Evangelou N, Fazekas F, Geurts J.J.G, Lucchinetti C, Miller D. H, Pelletier D, Popescu B.F.Gh, Lassmann H, (2012) Association between pathological MRI findings in multiple sclerosis, *Lancet neurology* 11: 349-360
- Foley F.W, Bedell J.R, LaRocca N.G, Scheinbert L, Reznikoff M (1987): Efficacy of stress-inoculation training in coping with multiple sclerosis: *Journal of consulting and clinical psychology* 55(6): 919-922
- Frith J, Newton J (2010): Fatigue impact scale; *Occupational medicine* 60: 159
- Galeazzi G.M., Ferrari S, Giaroli G., Mackinnon A, Merelli E, Motti L, Rigatelli M, (2005), psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: impact of disability and interferon beta therapy, *neurology Science* 26:255-262
- Goldman consensus Group (2005): The goldman consensus statement of depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11: 328-337
- Haase C.G, Tinnefeld M, Lienemann M, Ganz R.E, Faustmann P.M (2003): depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis, *Behavioural neurology* 14 (39-45)
- Heesen C. Nawrath L, Reich C. Bauer N, Schulz K.H., Gold S.M. (2006) Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour. *Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 77: 34-39
- Holmberg M, Murtonen A, Elovaara I, Sumelahti M-L. (2013) Increased female MS incidence and differences in gender-specific risk in medium- and high-risk regions in Finland from 1981-2010. *Multiple Sclerosis international* Article ID 182516, 6 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/182516>
- Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N (2004) What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM: an international journal of medicine* 97 (10) 671-676
- Honer G, Hurwitz T, David K.B, Palmer M, Donald W (1987): temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders, *Archives of Neurology* 44 (2): 187-190
- Houtchens M. (2013); Multiple sclerosis and pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 56 (2) 342-349

- Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R. (2007) Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 69 (12): 1213-23
- Cao H, Peyrodie L, Boudet S, Cavillon F, Agnani O, Hautecoeur P, Donze C. (2013) Expanded Disability Status Scale (EDSS) estimation in multiple sclerosis from posturographic data. *Gait & Posture* 37 242-245
- Janardhan J, Bakshi R (2002) Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *Journal of neurological science*, 205 (1): 51-58
- Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabuda R, Sutlas N, Agaoglu J, Turan F, Ozmenoglu M, Togrul E, Demirkiran M (1998), Turkish Multiple sclerosis study group (TUMSSG), survival and predictors of disability in Turkish MS patients. *Neurology* 51 (3): 765-772
- Kingwell E, Van der Kop M, Zhao Y, Shirani A, Zhu F, Oger J, Tremlett H. (2012) Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*. 83(1):61-66
- Kluger B.M, Krupp L.B, Enoka R.M. (2013) Fatigue and fatigability in neurological illnesses, *Neurology* 80 (4): 409-416
- Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl W.F., Mac Allister W.S., Elkins L.E, (2004), Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized trial, *Neurology* 63 (9):1579-85
- Krupp LB, Coyle P.K, Doscher C, Miller A, Cross A.H, Jandorf L, Halper J, Johnson B, Morgante L, Grimson R (1995): Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline and placebo: *Neurology* 45(11) 1965-1961
- Krupp LB (2003), Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment; *CNS drugs*; 17 (4) : 225-34
- Kurtzke J.F, Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33(11):1444-1452
- Langer-Gould A, Popat R.S., Huang S.M., Cobb K., Fontoura P, Gould M.K, Nelson L.M. (2006) Clinical and demographic predictors of longterm disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, review. *Archives of Neurology*. 63(12): 1686-1691
- Latash M, Kalugina E, Nicholas J, Orpett C, Stefoski D, Davis F (1996): Myogenic and central neurogenic factors in fatigue in multiple sclerosis, *Multiple sclerosis*, 1 (4): 236-41
- Leavitt V.M, DeLuca J, (2010): central fatigue: issues related to cognition, mood, and behaviour, and psychiatric diagnosis: *Physical medicine and rehabilitation*: 2 (5): 332-337
- Lovera J, Kovner B, (2012) Cognitive impairment in multiple sclerosis, current neurology and neuroscience reports 12 (5): 618-627
- Malouff J.M, Thorsteinsson E.B, Rooke S.E, Bhullar N, Schutte N.S (2007) efficacy of cognitive behavioral therapy for chronic fatigue syndrome: A meta-analysis, *Clinical psychology review*, doi: 10.1016/j.cpr.2007.10.004

Minagard A, Barnett M.H, Benedict R.H.B, Pelletier D, Priko I, Sahraian M.A, Frohman E, Zivadinov R. (2013) The thalamus and multiple sclerosis, modern views on pathologic, imaging and clinical aspects. *American academy of neurology* 80(2): 210-210

Minden S.L, Frakel D, Hadden L, Perloff J, Srinath K.P, Hoaglin D.C: (2006): The sonya slifka longitudinal multiple sclerosis study: methods and sample characteristics, *Multiple Sclerosis* 2006, 12: 24-38

Moreira M.A, Felipe E. Mendes M.F, Tilbery C.P. (2000): Multiple sclerosis: descriptive study of its clinical forms in 302 cases *arquivos de neuro-psiQUIATR* 58 (2B): 460-466

MS-tauti (online). Käypähoito- suositus. Suomalaisen lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä 2012. Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Myhr K.M, Riise T, Vedeler C, Nortvedt MW, Gronning R, Midgard R, Nyland H.I (2001): Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability person; *Multiple Sclerosis* 7(1): 59-65

Patrick E, Christodoulou C, Krupp L.B. (2009): Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis: *Multiple Sclerosis* 2009; 15: 258-261

Peyster J. M, Rao S.M, LaRocca N.G, Kaplan E. (1990). Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 47, 94-97

Piras M.P, Magnano I, Canu E.D.G, Paulus K.S, Satta W.M, Soddu A, Conti M, Achene A, Solinas G, Aiello I (2003): longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neuropsychological findings. *Journal of Neurology Neurosurgery psychiatry* 74: 878-885

Pittock S.J, McCelland R.L, Mayr W.T, Norgensen N.W, Weinshenker B.G, Noseworthy J, Rodriguez M (2004): Clinical implications of benign multiple sclerosis: A 20-year population based follow up study, *Annals of Neurology* 56: 303-306

Popescu V, Agosta F, Huist H.E. Sluimer I.C. Knol D.L. Sormani M.P. Enzinger C. Ropele S. Alonso J. Sastre-Garriga J. Rovira A. Montalban X, Bidini B, Ciccarelli O, Khaleeli Z, Chard D.T., Matthews L, Palace J, Giorgio A, De Stefano N, Eisele P, Gass A, Polman C.H. Uitdehaaq B.M. Messina M.J. Comi G. Filippi M. Barkhof F. Vrenken H. (2013) Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis, *Journal of neurology Neurosurgery Psychiatry* 84 (10)1082-91

Potemkowski A (2000) optic neuritis as the initial manifestation of multiple sclerosis *Klin Oczna* 102 (2): 95-98

Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, Milanov I (2006): The epidemiology of multiple sclerosis in Europe, *European journal of neurology*; 13 700-722

Rao SM, Leo G, Bernardin L, Unverzagt F. (1991) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns and prediction, *Neurology*: 41(5): 685-691

Rice C.M., Cottrell D, Wilkins A, Scolding N.J., (2013) Primary progressive multiple sclerosis progress and challenges. *Journal of neurology Neurosurgery psychiatry* 84:1100-1106.

Rocca M.A., Mesaros S., Pagani E, Sormani MP, Comi G, Filippi M, (2010) thalamic damage and long-term progression of disability in multiple sclerosis, *Radiology*: 257: 463-469

Rosti-Otajärvi E (2009) Cognitive deficits and the Paced Auditory Serial Addition Test performance among patients with multiple sclerosis, *Väitöskirja*:
<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-10-5106-7>

Rosti-Otajärvi E., Hämäläinen P., (2010), neuropsykologisen kuntoutuksen mahdollisuudet MS-taudissa. *Lääketieteellinen aikakauskirja duodecim*, 126 (24) 2845-2852.

Riise T, Gronning M, Fernandez O, Lauer K, Midgard R, Minderhoud J.M, Nyland H, Palffy G, Poser S, Aarli J.A (1992) Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta neurologica scandinavica*: 85 (3): 212-218

Ruet A, Deloire M, Charre-Morin J., Hamel D, Brochet B, (2013) Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*: 80 (16) 1508-1508

Sadovnick A.D, Remick R.A, Allen J, Swartz E, Yee I.M, Eisen K, Farquhar R, Hashimoto S.A, Hooge J, Kastrukoff L.F, Morrison W, Nelson J, Oger J, Paty D.W (1996): Depression and multiple sclerosis, *Neurology* 46 (3): 628-32

Saunamäki T, Hänninen R, Suhonen J (2005) MS-potilaan neuropsykologinen tutkimus ja kuntoutus, *lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 121 (5): 537-544

Sarasoja T, Wikström J, Paltamaa J, Hakama M, Sumelahti ML (2004): occurrence of multiple sclerosis in central finland: a regional and temporal comparison during 30 years. *Acta neurologica scandinavica* 110 (5): 331-336

Schiffer R.B, Wineman N.M (1990): antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis: *The American Journal of Psychiatry* 147 (11):1493-1497

Simone I.L, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, Bellacosa A, Ceccarelli A, Pavone I, Livrea P (2002); Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 59 (12): 1922-1928

Solaro C, Bergamaschi R, Rezzani C, Mueller M, Trabucco E, Bargiggia V, Dematteis F, Mattioda A, Cimono V, Restivo D, Patti F, Cavalla P: (2013): Duloxetine is effective in treating depression in multiple sclerosis patients: an open-label multicenter study. *Clinical neuropharmacology* 36 (4): 114-116.

Stankoff B, Waubant E, Convafreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, Moreau T, Pelletier J, Lubetzki C, Clanet M (2005) Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo controlled double-blind study: *Neurology* 12: 64 (7) 1139-1149

Stern Y (2002): What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept: *Journal of international neuropsychological society* (8) 448-460

- Sullivan M.J, Weinshenker B, Mikail S, Bishop S.R (1995): Screening for major depression in the early stages of multiple sclerosis: Canadian Journal of Neurological Sciences 22 (3): 228-231
- Sumelahti M-L (2002) MS-taudin esiintyvyys, eloonjääminen ja ennustekijät Suomessa. Suomen lääkärilehti 57 (36):3528
- Sumelahti M-L, Hakama M, Elovaara I, Pukkala E, (2010) Causes of death among patients with multiple sclerosis, Multiple Sclerosis 16 (12): 1437-1442
- Sumelahti M-L, Tienari P.J, Wikström J, Salminen T.M, Hakama M (2002) Survival of multiple sclerosis in Finland between 1964-1993. Multiple Sclerosis 8: 350-355
- Svenningsson A, Falk E, Celius E.G., Fuchs S, Schreiber K, Berkö S, Sun J, Penner I-K. (2013), natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis, results from the synergy trial; a study in the real life setting, Plos One: 8 (3): e58643
- Swanton J.K, Roviva A, Tintore M, Altmann D.R, Barkhof F, Filippi M, Huerga E, Miszkiel K.A, Plant G.T, Polman C, Rovaris M, Thompson A.J, Montalban X, Miller D.H. (2007) MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. Lancet Neurology 6(8):677-686
- Swirsky-Sacchetti T, Mitchell D.R, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R, Field H.L (1992): neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis, Neurology 42 (7): 1291
- Tiemann L, Penner IK, Haupts M., Schlegel U, Calabrese P, (2009) cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns: Multiple Sclerosis 15:1164
- Tuomainen S, Hänninen T (2002): Kognitiivinen ikääntyminen: Duodecim 116: 1293-1298
- Tourdias T, Dousset V, (2013): neuroinflammatory imaging biomarkers: relevance to multiple sclerosis and its therapy; neurotherapeutics 10:111-23
- Trip S.A & Miller D. H (2005): imaging in multiple sclerosis; Journal Of Neurology neurosurgery psychiatry,
- Vuorela M. (2007), selvitys kuntoutustuella ja työkyvyttömyyseläkkeellä olevien työllistymisestä ja työelämään paluun edistämisestä, väliraportti
- Väsymysoire (online), lääkärin käsikirja 2013, Toimitus
- Wilson B.A, (2008): Neuropsychological rehabilitation, Annu, rev, clinical Psychology 4: 141-146
- World Health Organization (WHO), atlas 2008, multiple sclerosis resources in the world
- Wood B, Vam der Mei I.A, Ponsonby A.L. Pittas F. Quinn S., Dwyer T., Lucas R.M., Taylor B.V.,(2012) prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis, multiple sclerosis 19(2):217-224

Zifko U.A, Rupp M, Schwartz S, Zipko H.T, Maida E.M (2002): modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis, *Journal of neurology* 249: 983-987

LIITE 1. McDonaldin kriteerit (MS-tauti: käypähoito- suositus, 2012).

Kliiniset oireet ja löydökset	MS-taudin diagnoosia varten tarvittavat lisätutkimukset
<p>Vähintään kaksi erillistä oirejaksoa ja kliiniset objektiiviset löydökset vähintään kahdesta erillisestä keskushermoston vauriosta tai yksi objektiivinen kliininen löydös ja luotettava tieto toisesta ilman sairaskertomusmerkintöjäkin vähintään yhden aiemman MS-tautiin sopivan sairaustapauksen perusteella.</p>	<p>Erittäin suositeltavia lisätutkimuksia ovat MK ja selkäydinnestetutkimus. Jos ne ovat negatiivisia, MS-diagnoosi voidaan tehdä vain, ellei parempaa selitystä oireille löydetä.</p>
<p>Vähintään kaksi erillistä oirejaksoa ja kliiniset löydökset yhdestä keskushermoston vauriosta</p>	<p>Keskushermoston vaurioiden paikallisen hajapesäkkeisyyden osoittaminen MK:lla (DIS):vähintään yksi T2-muutosta vähintään kahdessa seuraavista neljästä MS-taudille tyypillisistä keskushermoston alueista (Gd-tehosteisia muutoksi ei vaadita):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Periventrikulaarinen - Jukstakortikaalinen - Infratentoriaalinen - Selkäydin <p>(Huom. Jos potilaalla on aivorunko- tai selkäytimen tasolle viittaava oire, ei näiden alueiden MK-muutoksia huomioida) tai uusi kliininen oirejakso, joka viittaa toiseen keskushermoston alueen vaurioon</p>
<p>Yksi oirejakso ja kliinisiä löydöksiä vähintään kaksi</p>	<p>Ajallisen hajapesäkkeisyyden osoittaminen keskushermoston alueella (DIT): oireettomat Gd-tehostuvat ja tehostumattomat muutokset yhdessä MK:ssa samanaikaisesti milloin tahansa tai uusi T2- tai Gd-tehostuva muutos (muutokset) ajoituksesta riippumatta ensimmäiseen MK:hon nähden tai uusi kliininen oirejakso</p>
<p>Yksi oirejakso ja kliininen löydös yhdestä keskushermoston alueelta (KEO eli kliinisesti eriytynyt oireyhtymä)</p>	<p>Hajapesäkkeisyyden osoittaminen paikallisesti (DIS) tai ajallisesti (DIT): hajapesäkkeisyys (MK-muutokset) keskushermoston alueella (DIS): Vähintään T2-muutos ainakin kahdesta seuraavista keskushermoston alueesta</p> <ul style="list-style-type: none"> - Periventrikulaarinen - Jukstakortikaalinen - Infratentoriaalinen - Selkäydin <p>tai uusi kliininen oirejakso, joka viittaa toiseen keskushermoston alueen muutokseen. Hajapesäkkeisyys (MK-muutokset) keskushermostossa ajallisesti (DIT): oireettomat Gd-tehostuvat ja tehostumattomat</p>

	<p>muutokset yhdessä MK:ssa samanaikaisesti milloin tahansa tai uusi T2- tai Gd-tehostuva muutos (muutokset) ajoituksesta riippumatta ensimmäiseen MK:hon nähden tai uusi kliininen oirejakso</p>
Vähittäinen neurologisten oireiden eteneminen, joka viittaa MS-tautiin (PPMS)	<p>Yhden vuoden ajan etenevä tauti (todetaan retrospektiivisesti tai prospektiivisesti) ja 2-3 seuraavaa kriteeriä:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hajapesäkkeisyyden osoitus (DIS): Vähintään yksi T2-muutosta MS-taudin tyypillisillä alueilla - hajapesäkkeisyyden osoitus (DIS): vähintään kaksi T2-muutosta selkäytimen alueella - positiivinen selkäydinnestelöydös (oligoklonaaliset juosteet, isoelektrinen fokusointi tai suurentunut IgG-indeksi)