

اختلال حافظه کاری در بیماران مولتیپل اسکلروزیس (زیر گروه RR-MS) با ناتوانی کم و ارتباط آن با افسردگی و شدت خستگی

Impaired Working Memory in Patients with Mild Disabled Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and it's Relation with Depression and Fatigue

Yousef Moghadas Tabrizi

Sharzad Mazhari

Nasser Zangiabadi

یوسف مقدس تبریزی*

شهرزاد مظه‌ری*

ناصر زنگی آبادی**

چکیده

Abstract

The multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of CNS leads to some dysfunctions including cognitive (working memory), mood (depression) and fatigue. In spite of previous investigations about working memory impairment in patients with MS, there are scarce evidences for working memory dysfunction in mild disabled MS patients (EDSS<3.5). Moreover the correlation between working memory and depression and fatigue was the other aim of the present study. 25 patients with RR-MS (with EDSS<3.5) were recruited by a neurologist according to the Mc Donald criteria and then 27 age-, gender-, and education-matched healthy controls participants were selected. After completing Beck depression inventory and fatigue severity scale, PASAT was performed by both groups. The patients with MS had significantly higher level of depression symptoms and fatigue and lower scores of PASAT than healthy controls. The PASAT performance in patients with MS was no significant correlation with their depression and fatigue. In addition to more depressive symptoms and fatigue, impairment of working memory was seen in patients with MS. But their dysfunction of working memory was not related to their depression or fatigue.

Keywords: Multiple sclerosis, Working memory, Depression, Fatigue

بیماری مولتیپل اسکلروزیس (ام اس) بیماری مزمن دستگاه عصبی است که منجر به اختلالاتی مختلف از جمله شناختی (شامل حافظه کاری)، خلقی (افسردگی) و خستگی می‌شود. علی‌رغم مطالعات قبلی در زمینه اختلال حافظه کاری در بیماران ام اس، هنوز مستندات کافی در مورد حافظه کاری در بیماران با ناتوانی کم وجود نداشته، و بررسی ارتباط افسردگی و خستگی روی حافظه کاری از دیگر اهداف این مطالعه است. 25 بیمار ام اس از زیر گروه RR-MS بر اساس تشخیص متخصص نروولوژی با EDSS≤3.5 و 27 فرد سالم که با گروه بیمار از لحاظ سنی، جنسی و تحصیلات همگن شده بودند، انتخاب شدند. پس از تکمیل پرسشنامه بک، آزمون PASAT و پرسشنامه شدت خستگی برای هر دو گروه تکمیل شد. بیماران ام اس دارای نمرات بالاتر معناداری در علائم افسردگی و شدت خستگی نسبت به گروه سالم بوده و نمرات کم‌تر معناداری در آزمون حافظه کاری بودند. اجرای بیماران در آزمون حافظه کاری ارتباط معناداری با علائم افسردگی و شدت خستگی آنها نداشت. علاوه بر افسردگی و خستگی بیشتر، اختلال حافظه کاری در بیماران ام اس با ناتوانی کم مشاهده می‌شود که با میزان افسردگی و خستگی آنها رابطه‌ای ندارد.

واژه‌های کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، حافظه کاری، افسردگی، خستگی

email: moghadas@ut.ac.ir

* دکتری علوم اعصاب، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی

** روانپزشک و دکتری علوم اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان

*** متخصص مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان

Received: 23 Jun 2013

Accepted: 6 Mar 2014

پذیرش: 92/12/15

در یافت: 92/4/2

مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروزیس (ام اس)¹ یکی از بیماری‌های شایع دستگاه عصب مرکزی می‌باشد که به- دنبال ضایعات مزمن ناشی از تخریب میلین آکسونها ایجاد شده، و منجر به اختلالات عملکردی در دستگاه‌های مختلف بدن و همچنین اختلالات شناختی و خلقی می‌گردد (کانتارسی² و همکاران 2005). اختلالات شناختی در 65% بیماران ام اس دیده می‌شود (جمیند³ و همکاران 2012). توجه، سرعت پردازش و حافظه کاری بیشترین ابعاد شناختی درگیر در این بیماری هستند (دسونوویل⁴ و همکاران 2002، دنی⁵ و همکاران 2011). حافظه کاری از اختلالات عمده مشاهده شده در این بیماری است که آن را در مراحل اولیه بیماری که سایر علائم بیماری خفیف یا قابل ملاحظه نیستند، نیز می‌توان دید (پلوسی⁶ و همکاران 1997). حافظه کاری به‌عنوان سیستم مغزی که اطلاعات را به‌صورت موقت نگهداری و برای انجام فعالیت آنها را مدیریت نماید، تعریف می‌شود (بدلی⁷، 2003). در حافظه کاری ممکن است نواحی ارتباطی مختلف مغزی بر اساس مفهوم ادراکی فعالیت درگیر شوند، ولی معمولاً قشر پیش‌پیشانی در تمامی فعالیت‌های حافظه به‌ویژه موارد رفتاری درگیر است (فوستر⁸ 1993). بدلی مدل سه بخشی برای حافظه کاری مطرح کرد که شامل بخش اصلی اجرایی⁹ است، با ظرفیت محدود که توسط دو بخش صوتی¹⁰ (زبان و صدا) و دیداری- فضایی¹¹ حمایت می‌شود (بدلی 2003). افسردگی اختلال خلقی شایع در بیماری ام اس می‌باشد که مطالعات شیوع آن را در این بیماری بیشتر از جمعیت عادی و بیشتر از سایر بیماری‌های مزمن گزارش کرده‌اند (فیگود¹² و همکاران 2005، آیت‌اللهی و همکاران، 2005). علائم افسردگی به‌ویژه کندی روانی - حرکتی اثرات کاهشی در اجرای آزمون‌های عصبی-شناختی بیماران به‌خصوص در آزمون‌های نیازمند ظرفیت شناختی مانند حافظه کاری دارد (بندیکت¹³ 2002). همچنین مطالعات گذشته نشان داده‌اند خستگی که توسط اکثر بیماران ام اس تجربه

¹ :multiple sclerosis (MS)

² : Kantarci

³ : Gmeindl

⁴ : De Sonneville

⁵ : Denney

⁶ : Pelosi

⁷ : Baddeley

⁸ : Fuster

⁹ : Central Executive

¹⁰ : phonical

¹¹ : visuospatial

¹² : Figved

¹³ : Benedict

می‌شود (فیسک¹ و همکاران 1994)، دارای رابطه‌ای متعارض با عملکرد شناختی می‌باشد. در حالی که رابطه مثبت بین خستگی و عملکرد ضعیف شناختی در برخی مطالعات دیده می‌شود (کراپ² و همکاران 2000)، در مقابل در برخی دیگر رابطه معناداری گزارش نشده است (کانون³ و همکاران 2002). مطالعات مطالعات گذشته در بررسی رابطه حافظه کاری با عواقب بیماری ام اس (افسردگی و خستگی) منجر به مستندات کافی نشده و گاهی نتایج متناقض در برداشته است. از سوی دیگر، با توجه به اینکه بیماری ام اس دارای زیرگروه‌های مختلف (RR-MS⁴, SP-MS⁵, PP-MS⁶) با طیف وسیعی از شدت‌های های متفاوت درگیری شناختی بوده، لذا یکی از محدودیت‌های تحقیقات گذشته، مطالعه روی بیماران ام اس در زیرگروه‌های مختلف با ناتوانی متوسط تا پیشرفته می‌باشد. در این تحقیق بر آنیم که اختلال حافظه کاری در بیماران ام اس در زیرگروه RR-MS (شایع‌ترین زیرگروه) با شدت کم ($EDSS \leq 3.5$) را مطالعه کنیم، و ضمناً بررسی کنیم که آیا افسردگی و خستگی در این بیماران روی عملکرد حافظه کاری اثر دارد؟. بررسی ارتباط بین دو پیامد ناتوان کننده (افسردگی و خستگی) با اختلال عملکرد شناختی می‌تواند از آن جهت مهم باشد که افسردگی و خستگی قابل درمان بوده، در حالی که درمان ثابت شده برای حافظه کاری وجود ندارد.

روش

این پژوهش از نوع مقطعی بوده و جامعه آماری را بیماران ام اس شهر کرمان تشکیل می‌دادند. نمونه گیری از طریق نمونه‌های در دسترس مراجعه کننده به کلینیک ام اس شهر کرمان بوده است. گروه بیماران متشکل از 25 بیمار ام اس (از نوع RR-MS) که با تشخیص متخصص نرولوژیست کلینیک انتخاب شدند. گروه نرمال شامل 27 نفر بود که از لحاظ سن، جنس و تحصیلات با گروه آزمایش همسان شده بودند. همه بیماران با معیار تشخیصی مک دونالد⁸ برای ام اس سنجیده شدند (مک دونالد و همکاران 2001). میزان ناتوانی بیماران با استفاده از مقیاس EDSS ارزیابی شد (کوتزکه⁹، 1983) و بیماران با EDSS بالای 3/5 از مطالعه حذف شدند. سایر معیارهای خروج از مطالعه شامل حمله جدیدی از ام اس در یک ماهه قبل از مطالعه، بیماری‌های نرولوژیک همراه مانند (سکته مغزی و صرع)،

¹ : Fisk

² : Krupp

³ : Channon

⁴ : relapsing-remitting MS

⁵ : secondary progressive MS

⁶ : primary progressive MS

⁷ : Kurtzke Expanded Disability Status Scale

⁸ : Mc Donald

⁹ : Kurtzke

ضربه مغزی، اختلال مزمن روانی، سوء مصرف دارو و الکل و مصرف داروهای مؤثر بر توان شناختی بودند. علائم افسردگی با استفاده از پرسشنامه بک (BDI-II) مورد ارزیابی قرار گرفت. روایی این پرسشنامه در بیماران ام اس مورد بررسی قرار گرفته و تایید شده است (بندیکت 2003). مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان مورد تایید قرار گرفت.

ابزار

اندازه‌گیری حافظه کاری: بدین منظور از آزمون PASAT¹ که آزمونی رایج در ارزیابی بیماران ام اس بوده (تومباک²، 2006) و دو مؤلفه حافظه کاری و سرعت پردازش را می‌سنجد، استفاده شد. مطالعات مطالعات نشان داده که نتایج این آزمون با آزمون‌های حافظه در بیماران ام اس همبستگی معناداری دارد (ییتوان³ و همکاران، 1998). آزمون استاندارد PASAT از 61 عدد که به صورت صوتی و در فواصل 3 ثانیه پخش می‌شود، تشکیل یافته است. از آزمودنی خواسته می‌شود که پس از شنیدن هر عدد آنرا در حافظه خود نگه داشته و با عدد بعدی که می‌شنود، جمع کرده و حاصل جمع آن را بلافاصله اعلام کند. نمره این آزمون بر اساس تعداد پاسخ‌های درست (از 1 تا 60) تعیین می‌گردد.

ارزیابی خستگی: از مقیاس اندازه‌گیری خستگی FSS استفاده شد که دارای روایی و پایایی بالا در بیماران ام اس می‌باشد (کراپ 1989 فلاکنکر⁴ 2002). نمره FSS میانگین نمرات 9 آیتم که شدت جنبه‌های مختلف خستگی را می‌سنجد، می‌باشد. شدت در مقیاس 7 تایی سنجیده می‌شود که افراد میزان موافقت خود را (1= کاملاً مخالف تا 7= کاملاً موافق) مشخص می‌کنند.

نتایج

ویژگی‌های جمعیت‌شناسی و بالینی شرکت‌کنندگان در جدول شماره 1 آمده است.

جدول 1. مقایسه میانگین و انحراف معیار ویژگی‌های بالینی و جمعیت‌شناختی شرکت‌کنندگان

گروه‌ها	جنسیت (مرد/زن)	سن (سال)	تحصیلات (سال)	طول مدت بیماری (سال)	EDSS
آزمایش	21/4	32/2±5/1	11/8 ±2/8	5/95±4/95	±0/78 1/74
نرمال	21/6	32±5/3	12/3±2/7		
معناداری	0/57	0/7	0/08		

¹ : Paced Auditory Serial Addition Task

² : Tombaugh

³ : Litvan

⁴ : Flachenecker

اختلال حافظه کاری در بیماران مولتیپل اسکلروزیس ...

با توجه به جدول شماره 1 دو گروه از لحاظ سن و جنس و تحصیلات با هم تفاوت معناداری نداشته و لذا دو گروه همسان می‌باشند. با توجه به جدول شماره 2 گروه آزمایش به صورت معناداری دارای علائم افسردگی بیشتر نسبت به گروه نرمال بودند. دو گروه بر اساس دسته‌بندی استاندارد نمرات بک دارای توزیع شدت افسردگی متفاوتی بودند (جدول 3). همچنین شدت افسردگی بیماران با میزان شدت بیماری ایشان ارتباط معناداری داشت ($r=0.39, P=0.05$). با توجه به جدول شماره 2 گروه آزمایش به صورت معناداری دارای نمرات بالاتری در میانگین FSS نسبت به گروه نرمال بودند. از نظر دسته بندی استاندارد توزیع گروه‌ها بر اساس شدت خستگی در جدول 4 مشاهده می‌شود. بر اساس نمرات PASAT (جدول 2) گروه آزمایش دارای اجرای بهتری در آزمون حافظه کاری بودند.

جدول 2. مقایسه دو گروه (میانگین و انحراف معیار) از نظر انجام پرسشنامه بک، شدت خستگی و آزمون حافظه کاری

گروه‌ها	BDI-II	PASAT	FSS
آزمایش	21/6±10	33±11/9	4±1/5
نرمال	12/1±9/9	42±9/2	2/8±1/2
معناداری	P<0/001	P=0/002	P=0/002

جدول 3. توزیع فراوانی نسبی (درصد) دو گروه به تفکیک شدت افسردگی

گروه‌ها	نمره بک ≥ 15 (فاقد افسردگی)	نمره بک ≥ 16 (افسردگی خفیف)	نمره بک ≥ 21 (افسردگی متوسط)	نمره بک ≤ 26 (افسردگی شدید)
آزمایش	28%	24%	24%	24%
نرمال	74%	11%	4%	11%

جدول 4. توزیع فراوانی نسبی (درصد) دو گروه به تفکیک شدت خستگی

گروه‌ها	شدت خستگی ≥ 4 (طبیعی)	شدت خستگی ≥ 4 (بینابینی)	شدت خستگی ≤ 5 (دارای خستگی)
آزمایش	50%	19%	31%
نرمال	85%	7/5%	7/5%

در بررسی ارتباط بین نتایج آزمون PASAT با ویژگی‌های بیماران (سن، تحصیلات، طول مدت بیماری و شدت معلولیت ناشی از بیماری) رابطه معناداری مشاهده نگردید. همچنین رابطه بین PASAT با BDI-II یا FSS نیز معنادار نبود.

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر به منظور مطالعه حافظه کاری در بیماران ام اس با ناتوانی کم ($EDSS \leq 3.5$)، و همچنین بررسی ارتباط حافظه کاری با افسردگی و خستگی در این بیماران صورت گرفت. نتایج نشان داد که بیماران ام اس دارای علائم افسردگی بالاتر، خستگی بیشتر و اجرای ضعیف‌تر در آزمون حافظه کاری بودند. اجرای بیماران در حافظه کاری ارتباط معناداری با علائم افسردگی و شدت خستگی آنها نداشت.

تحقیق حاضر هم راستا با مطالعات قبل شیوع بالای افسردگی در بیماران ام اس (72%) را نشان داد. شیوع‌های مختلفی از افسردگی در بیماران ام اس در مطالعات گزارش شده است (حدود 70%) (فیگود 2005، ایت الهی 2007) که این اختلاف می‌تواند ناشی از ابزار سنجش، نسبت جنسی و سن نمونه‌ها می‌تواند باشد (پتن¹ 2000). مشابه مطالعات قبل، رابطه معنادار بین افسردگی و شدت ناتوانی بیماران ام اس (EDSS) مشاهده گردید (آماتو²، 2001). مشاهده افسردگی در بیماران ام اس با ناتوانی کم در مطالعه حاضر و همچنین در مطالعاتی که روی بیماران ام اس که در مراحل اولیه بیماری بودند، صورت گرفته و هم راستا با پژوهش‌هایی است که پیشنهاد کرده‌اند زمینه ابتلا به افسردگی با شروع بیماری ام اس ایجاد می‌شود و ممکن است با آسیب شناسی عصبی در نواحی گیجگاهی قدامی و آهیانه در بیماران ام اس مرتبط باشد (پوجول، 1997).

مشابه تحقیقات قبل، مطالعه حاضر نیز نشان داد که بیماران ام اس دارای خستگی بیشتر به افراد سالم می‌باشند (فیسک، 1994). خستگی به‌عنوان یکی از پیامدهای بیماری ام اس و به‌عنوان یکی از علائم شایع در بیش از 50% بیماران گزارش شده است (پوتزکی³، 2007). اتیولوژی دقیق خستگی در این بیماری نامشخص است. در مطالعه حاضر رابطه معنادار بین خستگی و شدت ناتوانی در بیماران ام اس مشاهده نشد. مطالعات قبلی در این زمینه دارای نتایج متفاوت بر اساس حجم نمونه، تغییرات EDSS در طی بیماری، تغییرات خستگی بدن‌بال درمان و تفاوت در ابزار سنجش بوده است. در حالی که برخی مطالعات ارتباط معناداری بین خستگی و شدت ناتوانی نشان داده‌اند (کلوزیمو⁴، 1995، بخشی⁵، 2000) گروه دیگر این ارتباط را گزارش نکرده‌اند (فیسک، 1994). ضمناً یافته‌های مطالعه حاضر نشانگر ارتباط معنادار بین خستگی و علائم افسردگی در بیماران ام اس بود. خستگی علامت شایع در هر دو بیماری افسردگی و ام اس می‌باشد و ارتباط بین افسردگی و خستگی در بسیاری از مطالعات اخیر دیده شده است

¹ : Patten

² : Amato

³ : Putzki

⁴ : Colosimo

⁵ : Bakhshi

(بخشی، 2000، سیگرت¹، 2005). مطالعات قبلی نشان داد که خستگی یک مفهوم چند بعدی بوده و افسردگی ارتباط قوی با خستگی ذهنی دارد تا خستگی فیزیکی (فورد²، 1998). خستگی و افسردگی که در حملات بیماری به صورت توأم دیده می‌شود، ممکن است به یک مکانیسم مشترک (ضایعات مغزی در نواحی مشابه) ثانویه به بیماری ام اس وابسته باشد (پوجول، 1997، بخشی، 2000).

نتایج مطالعه حاضر اختلال در حافظه کاری در بیماران ام اس با ناتوانی کم را نشان داد. ضمناً ارتباط بین حافظه کاری با خستگی و افسردگی (به‌عنوان پیامدهای ام اس) معنادار نشد. اختلال حافظه کاری یافته شایعی در بیماران ام اس می‌باشد که حتی در مراحل اولیه بیماری دیده می‌شود (کریون³ و همکاران، 2003؛ دلویره⁴ و همکاران، 2005). یافته مطالعه حاضر با نتایج مطالعه نیلز و همکاران هم راستا است که اختلال در سرعت پردازش و حافظه کاری در مراحل اولیه بیماری ام اس (افراد دارای سابقه بیماری کمتر از 4 سال) گزارش کردند (نیلز⁵ و همکاران، 2004). میانگین ناتوانی بیماران در مطالعه آنها بالاتر (3/8) از مطالعه حاضر (1/74) بود. همچنین آنها نشان دادند که افسردگی عامل کاهش سرعت پردازش می‌باشد، نه اختلال در حافظه کاری. علاوه بر این، ارتباط بین حافظه کاری و خستگی در مطالعه حاضر معنادار نشد. مطالعات قبلی در بررسی ارتباط بین حافظه کاری و خستگی نتایج متضادی را در بیماران ام اس نشان داده است. در حالی که بعضی مطالعات رابطه مثبت را گزارش کرده‌اند که بیانگر خستگی شناختی در بیماران ام اس می‌باشد (کروپ و همکاران، 2000)، بیشتر آنها رابطه‌ای را نشان ندادند (بیلی⁶ و همکاران، 2007). برای نمونه مارو و همکاران در یک مطالعه مقطعی و طولی رابطه معناداری بین شکایت از خستگی و ارزیابی‌های شناختی (شامل آزمون PASAT) نیافتند (مورو⁷، 2009). برخی از عواملی که ممکن است موجب نتایج متفاوت بین مطالعات شود شامل حمله بیماری، ابزار اندازه‌گیری، طول مدت انجام آزمون و حجم نمونه است (بیلی، 2007). در مطالعه حاضر شاید عدم مشاهده رابطه بین خستگی و حافظه کاری را ناشی از عدم خستگی شناختی در بیماران ام اس با EDSS پایین در این مطالعه دانست.

محدودیت مطالعه حاضر ابزارهای محدود استفاده شده برای ارزیابی شناختی است. تحقیق حاضر را می‌توان اولین تحقیق در زمینه حافظه کاری و اثرات افسردگی و خستگی روی آن در بیماران ام اس با ناتوانی خفیف ($EDSS < 3.5$) دانست. در مجموع یافته‌های مطالعه حاضر بیانگر شیوع بالاتر افسردگی

¹ : Siegert

² : Ford

³ : Achiron

⁴ : DeLoire

⁵ : Nils

⁶ : Bailey

⁷ : Morrow

و خستگی حتی در بیماران ام اس با ناتوانی کم بود که می‌تواند در مراقبت از این بیماران و بازتوانی ایشان مورد توجه قرار گیرد. افسردگی و خستگی در ارزیابی بیماران ام اس خارج از شدت درگیری آنها باید مورد توجه قرار گیرد. با توجه به ارتباط بین این دو و همچنین اثر ناتوان کنندگی آنها مشابه علائم نرولوژیک بیماران و از طرفی درمان پذیری آنها، می‌توان با درمان آنها کیفیت زندگی در این بیماران را بهبود بخشید. همچنین اختلال در حافظه کاری بیماران که می‌توان آن را نوعی خستگی شناختی دانست، مشاهده شد. لذا می‌توان گفت که بازتوانی شناختی در بیماران ام اس با درگیری خفیف حتی در مراحل اولیه بیماری باید مد نظر قرار گیرد.

Reference

- Achiron, A. and Y. Barak (2003). "Cognitive impairment in probable multiple sclerosis." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74(4): 443-446.
- Amato, M., G. Ponziani, et al. (2001). "Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability." *Multiple Sclerosis* 7(5): 340-344.
- Ayatollahi, P., S. Nafissi, et al. (2007). "Impact of depression and disability on quality of life in Iranian patients with multiple sclerosis." *Multiple Sclerosis* 13(2): 275-277.
- Baddeley, A" (2003). Working memory: looking back and looking forward." *Nature Reviews Neuroscience* 4(10): 829-839.
- Bailey, A., S. Channon, et al. (2007). "The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis." *Multiple Sclerosis* 13(1): 73-80.
- Bakshi, R., Z. Shaikh, et al. (2000). "Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability." *Multiple Sclerosis* 6(3): 181-185.
- Benedict, R. H., J. S. Fischer, et al. (2002). "Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach." *The Clinical Neuropsychologist* 16(3): 381-397.
- Benedict, R. H., I. Fishman, et al. (2003). "Validity of the beck depression inventory-fast screen in multiple sclerosis." *Multiple Sclerosis* 9(4): 393-396-
- Colosimo, C., E. Millefiorini, et al. (1995). "Fatigue in MS is associated with specific clinical features." *Acta neurologica scandinavica* 92(5): 353-355.
- De Sonneville, L., J. Boringa, et al. (2002). "Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis." *Neuropsychologia* 40(11): 1751-1765.
- Deloire, M., E. Salort, et al. (2005). "Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76(4): 519-526.

- Denney, D. R., K. S. Gallagher, et al. (2011). "Deficits in processing speed in patients with multiple sclerosis: evidence from explicit and covert measures." *Archives of clinical neuropsychology* 26(2): 110-119.
- Figved, N., G. Klevan, et al. (2005). "Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 112(6): 463-468.
- Fisk, J. D., A. Pontefract, et al. (1994). "The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis." *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 21(1): 9-14.
- Flachenecker, P., T. Kümpfel, et al. (2002). "Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters." *Multiple Sclerosis* 8(6): 523-526.
- Ford, H., P. Trigwell, et al. (1998). "The nature of fatigue in multiple sclerosis." *Journal of psychosomatic research* 45(1): 33-38.
- Fuster, J. M. (1993). "Memory cells in primate cortex and the activation of memory networks".
- Gmeindl, L. and S. M. Courtney (2012). "Deconstructing spatial working memory and attention deficits in multiple sclerosis." *Neuropsychology* 26(1): 57.
- Kantarci, O. H. and B. G. Weinshenker (2005). "Natural history of multiple sclerosis." *Neurologic clinics* 38-17:(1)23
- Krupp, L. B. and L. E. Elkins (2000). "Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis." *Neurology* 55(7): 934-939.
- Krupp, L. B., N. G. LaRocca, et al. (1989). "The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus." *Archives of Neurology* 46(10): 1121.
- Kurtzke, J. F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS)." *Neurology* 33(11): 1444-1444.
- Landrø, N. I., E. G. Celius, et al. (2004). "Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS)." *Journal of the neurological sciences* 217(2): 211-216.
- Litvan, I., J. Grafman, et al. (1988). "Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis: exploring the working memory system." *Archives of Neurology* 45(6): 607-610.
- McDonald, W. I., A. Compston, et al. (2001). "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis." *Annals of neurology* 50(1): 121-127.
- Morrow, S., B. Weinstock-Guttman, et al. (2009). "Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis." *Multiple Sclerosis* 15(8): 998-1005.

- Patten, S. B., L. M. Metz, et al. (2000). "Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population." *Multiple Sclerosis* 6(2): 115-120.
- Pelosi, L., J. Geesken, et al. (1997). "Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy." *Brain* 120(11): 2039-2058.
- Pujol, J., J. Bello, et al. (1997). "Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis." *Neurology* 49(4): 1105-1110.
- Putzki, N., Z. Katsarava, et al. (2007). "Prevalence and severity of multiple-sclerosis-associated fatigue in treated and untreated patients." *European neurology* 59(3-4): 136-142.
- Roelcke, U., L. Kappos, et al. (1997). "Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue A 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study." *Neurology* 48(6): 1566-1571.
- Siebert, R. and D. Abernethy (2005). "Depression in multiple sclerosis: a review." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 76(4): 469-475.
- Tombaugh, T. N. (2006). "A comprehensive review of the paced auditory serial addition test (PASAT)." *Archives of clinical neuropsychology* 21(1): 53-76.