

Eija Rosti-Otajärvi, Merja Soilu-Hänninen, Hanna Kuusisto, Juhani Ruutiainen ja Päivi Hämäläinen

## MS-tauti ja kognitiivinen toimintakyky

MS-taudin kognitiivisia oireita käsittelevä tutkimus on lisääntynyt eksponentiaalisesti 30 viime vuoden aikana. Kognitiiviset oireet tunnistetaan nykyään MS-taudin ydinoireiksi. Kognitiivisia häiriöitä, joista tyypillisimpiä ovat tiedonkäsittelyn hidastuminen ja muistivaikeudet, esiintyy arviolta joka toisella MS-tautia sairastavalla. Häiriöt voivat vaikuttaa laajasti potilaan elämänlaatuun. Tulevaisuudessa oireiden systemaattinen seuranta jo sairastumisen varhaisvaiheesta lähtien saattaisi auttaa hyödyntämään kognitiivista toimintakykyä sairauden etenemisen ja hoidon tehon seurannassa. Hyvä aivoterveys ja aktiivinen kognitiivisen toimintakyvyn käyttö todennäköisesti hidastavat oireiden ilmaantumista. Kognitiivisten häiriöiden kuntoutuksessa tarvitaan holistista otetta sekä monimuotoisten kuntoutusmenetelmien hyödyntämistä.

**MS**-tauti on etenevä keskushermoston tulehduksellinen hajapesäkkeinen sairaus, jonka oireet aiheutuvat joko suoranaisesta hermokudoksen vauriosta tai tulehduksenvälittäjäaineiden vaikutuksesta hermosoluihin (1). Sairauteen liittyy aivojen valkean ja harmaan aineen vaurioita, jotka usein johtavat pysyviin toimintakyvyn rajoituksiin. MS-taudin oirekirjo on laaja, sillä se kattaa erilaiset motoriset ja sensoriset oireet sekä ”näkymättömät” oireet, kuten uupumus-, neuropsykiatriset ja kognitiiviset oireet (2).

### MS-tautiin liittyvät kognitiiviset häiriöt

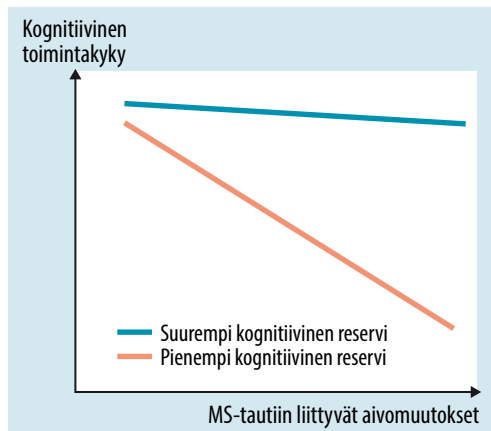
**Oireiden yleisyys ja etiologiset tekijät.** Jonkinasteisia kognitiivisia häiriöitä ilmenee noin 50–60 %:lla MS-tautia sairastavista (3). Tiedonkäsittelyn hitaus ja tapahtumamuistin ongelmat ovat tyypillisimpiä ongelmia (4,5). Tiedonkäsittelyn hidastumista pidetään keskeisimpänä MS-taudin kognitiivisena löydöksenä, joka voi korostaa muita tiedonkäsittelytoimintojen oireita. Myös vaativamman tarkkaavuuden ja toiminnanohjauksen ongelmat ovat tavallisia (3).

Osalla potilaista esiintyy visuaalisen hahmottamisen, kielellisen sujuvuuden tai sanojen

löytämisen ongelmia (5). Tavallista nopeampi kognitiivinen uupuminen liittyy usein neuropsykologiseen oirekuvaan. Kognitiiviset ongelmat ilmenevät usein korostuneesti käytännön tilanteissa, jotka ovat moniärsykkisiä ja vaativat usean asian samanaikaista hallintaa. Viime aikoina on havaittu, että MS-tautia sairastavilla voi edellä mainittujen neurokognitiivisten häiriöiden ohella esiintyä vaikeuksia myös sosiaalisessa kognitiossa, kuten toisten henkilöiden mielentilojen ja tunteiden tunnistamisessa (6).

Aiemmin kognitiiviset häiriöt yhdistettiin sairauteen liittyviin valkean aineen vaurioihin ja demyelinaatioon, mutta sittemmin on todettu, että aksonikato, harmaan aineen patologiset muutokset ja aivoatrofia selittävät häiriöitä paremmin kuin valkean aineen vauriot (3,4,7). Erityisesti talamusatrofia on yhdistetty kognitiivisiin oireisiin (8). Häiriöllä on havaittu yhteyksiä tulehduksellisiin tekijöihin ja aivojen aineenvaihdunnallisiin tekijöihin sekä vaurioiden ja normaalilta näyttävän aivokudoksen mikroskooppiseen poikkeavuuteen (3,4,7). Häiriöiden taustalla onkin arvioitu olevan laajoja ja toiminnallisia neuraalisia katkaisumekanismia muun muassa aivojen valkeaa ainetta ja etuosalahkon alueita yhdistävissä radoissa (7,8).

Aivojen toiminnallisessa magneettitutkimuksessa MS-tautia sairastavilla on havaittu

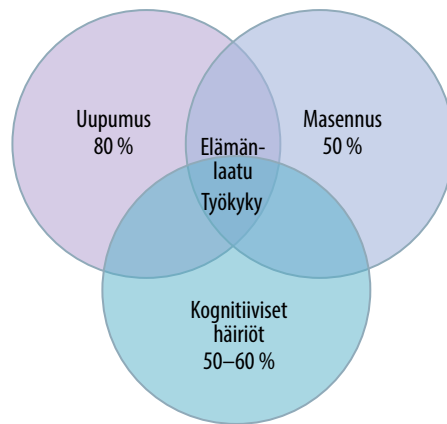


**KUVA 1.** Kognitiivisen reservin ja MS-tautiin liittyvien aivomuutosten yhteys (12). Suuremman kognitiivisen reservin ajatellaan vähentävän aivomuutosten haitallista vaikutusta kognitiiviseen toimintakykyyn.

lisäksi laajempien aivoalueiden aktivoitumista kognitiivisen tehtävän aikana kuin terveillä koehenkilöillä (9), mutta kognitiivisesti heikentyneillä MS-tautia sairastavilla on havaittu myös aktivaation vähentymistä (10). Havainnot on liitetty kompensatorisiin adaptaatiomuutoksiin ja aivojen muovautuvuuteen mutta myös aivotointojen tehottomuuteen. Esimerkiksi muistihäiriöt on yhdistetty sekä vähentyneeseen että lisääntyneeseen toiminnalliseen aktiivisuuteen (5). Sairauden varhaisvaiheessa toiminnallinen uudelleenjärjestely saattaa tukea normaalia kognitiivista suorituskykyä, kun taas edenneemmässä sairauden vaiheessa se saattaa liittyä kognitiivisten toimintojen tehottomuuteen (11).

Suuren kognitiivisen reservin on osoitettu suojaavan tiedonkäsittelytoimintojen heikentymiseltä (12,13). Kognitiivisella reservillä tarkoitetaan sekä primaarista kognitiivista kyvykkyyttä että aivojen monipuolista käyttöä elämänkaaren aikana. Kognitiivisen reservin hypoteesin mukaan aivojen monipuolinen käyttö tukee tehokkaamman ja joustavamman hermoverkon muodostumista ja mahdollistaa kognitiivisen lisäkapasiteetin, joka aivojen vaurioituessa toimii suojana kognitiivisen toimintakykyyn heikkenemiselle (KUVA 1) (12).

**Oireiden yhteydet muihin sairaustekijöihin.** Kognitiivisten oireiden, kuten muidenkaan MS-taudin oireiden ilmaantumista, ei



**KUVA 2.** MS-taudin ”näkymättömien oireiden” vuorovaikutus (8). Oireiden yleisyys sekä vaikutus potilaan elämänlaatuun ja työkykyyn.

voida ennustaa. Oireilla ei ole suoraa yhteyttä sairauden kestoon, fyysiseen toimintakykyyn, pahenemisvaiheiden määrään tai sairauden muotoon (4). Oireet voivat olla sairauden varhaisia oireita tai niitä voi ilmaantua myöhemmin sairauden kuluessa. Jo MS-tautia edeltävässä kliinisesti eriytyneen oireyhtymän (KEO) vaiheessa havaitaan usein lieviä kognitiivisia oireita, erityisesti tiedonkäsittelyn hidastumista (7). Etenevissä tautimuodoissa eli ensisijaisesti ja toissijaisesti etenevissä MS-taudeissa esiintyy nykykäsityksen mukaan enemmän kognitiivisia oireita kuin pahenemisvaiheittain eli aaltomaisesti etenevässä tautimuodossa (7).

Oireiden eteneminen on yksilöllistä. Eriyisesti pidemmässä, yli kymmenen vuoden seurannassa kognitiiviset häiriöt yleistyvät ja muuttuvat laajemmiksi ja oireitiedustus saattaa heiketä (3). Löydökset eivät kuitenkaan ole täysin yhteneviä, mitä saattavat selittää muun muassa kognitiiviseen reserviin liittyvät tekijät (4).

Kognitiiviset, uupumus- ja mielialaoireet ovat erillisiä oireita, mutta ne esiintyvät usein MS-tautia sairastavilla samanaikaisesti (KUVA 2) (8). Uupumusta ja masennusta voikin olla vaikea erottaa toisistaan, ja ne molemmat voivat aiheuttaa ohimeneviä kognitiivisia oireita. Vakavaan masennukseen liittyy erityisesti kielellisen muistin ja oppimisen vaikeuksia sekä tiedonkäsittelyn hidastumista (14). Tarkkaavuu-

den ylläpito ja tiedonkäsittelyn nopeus voivat häiriintyä myös uupumuksen myötä.

MS-taudin aiheuttamilla toimintakyvyn rajoituksilla on huomattava vaikutus potilaan työkykyyn. Suomalaistutkimuksessa 553 potilaan otoksesta 56 % eläköityi ennenaikaisesti MS-taudin vuoksi (15). Motoristen oireiden ohella uupumus ja kognitiiviset häiriöt, joita molempia voi esiintyä jo sairauden varhaisvaiheista lähtien, vaikuttavat työkykyyn merkittävästi (16,17). Työkyvyn lisäksi kognitiiviset häiriöt vaikuttavat usein kouluttautumisedellytyksiin, sosiaalisten suhteiden ylläpitoon sekä harrastusaktiivisuuteen ja heijastuvat näin laajasti sairastavan elämänlaatuun (7).

## Kognitiivisten häiriöiden tutkiminen ja seuranta

**Häiriöiden tunnistaminen ja arviointi.** Kognitiivinen toimintakyky tulisi ottaa puheeksi potilaan kanssa varhain ja systemaattisesti. Tunnistamatta jäädessään kognitiiviset oireet voivat hankaloittaa sopeutumista sairauteen ja aiheuttaa ylimääräistä henkistä kuormitusta.

Oikea-aikainen neuropsykologinen tutkimus on olennainen lähtökohta MS-tautia sairastavan kognitiivisten oireiden tunnistamisessa. MS-tautiin liittyvien heterogeenisten kognitiivisten häiriöiden arviointiin tarvitaan tavallisesti laaja neuropsykologinen tutkimus. Neuropsykologinen tutkimus on aiheellinen, jos sairastava tai hänen läheisensä tuovat esiin toimintakykyä haittaavia kognitiivisia oireita tai jos niistä muutoin herää epäily. Tutkimus on usein paikallaan myös ajokykyä, työkykyä tai kuntoutustarvetta arvioitaessa. Neuropsykologinen tutkimus kannattaa tehdä mahdollisimman varhain oireiden tunnistamiseksi ja esimerkiksi työkykyä tukevien toimenpiteiden, kuten työnkuvan muutosten ja rajausten, työolosuhteiden muuttamisen sekä kuntoutuksen tarpeen arvioimiseksi.

**Kognitiivisen toimintakyvyn seuranta.** Kognitiivisia häiriöitä voi esiintyä jo ennen muiden oireiden ilmaantumista. On mahdollista, että MS-tautiin liittyy myös niin sanottuja kognitiivisia relapseja eli pahenemismuutoksia, joihin liittyy ohimeneviä kognitiivisia oireita

(4,5). Tulevaisuudessa oireiden systemaattinen seuranta jo sairastumisen varhaisvaiheesta lähtien saattaisi auttaa hyödyntämään kognitiivista toimintakykyä sairauden etenemisen ja hoidon tehon seurannassa (5). Rutiinimainen ja toistuva laaja neuropsykologinen tutkimus ei ole harjoitusvaikutustensa eikä käytettävissä olevien resurssien kannalta käyttökelpoinen vaihtoehto. Mikäli systemaattinen seuranta todettaisiin perustelluksi, tarvittaisiin yhdenmukaiset kansalliset seurantakäytännöt.

Seuranta edellyttää suomenkielistä validoitua arviointimenetelmää kattavine vertailutietoineen. Tällaisen seurannan integrointi osaksi hoidonseurantajärjestelmää lisäisi sen käytettävyyttä entisestään. Kansainvälinen asiantuntijaryhmä on suositellut MS-tautia sairastavan kognitiivisen toimintakyvyn arviointimenetelmäksi Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) -testistöä, joka on sittemmin validoitu useille eri kielille (18,19). Testistön suomenkielisen version validointitutkimus on käynnissä.

Testistö on suunniteltu erityisesti sellaisiin oloihin, joissa kognitiivisen toimintakyvyn arviointiin ei ole käytettävissä neuropsykologia. Testistön tekeminen vie noin 15 minuuttia, ja se sisältää kolme testiä. Ensimmäinen on Symbol Digit Modalities Test (SDMT) tarkkaavuuden ja tiedonkäsittelyn nopeuden arviointiin, toinen California Verbal Learning Test-II (CVLT-II) kielellisen muistin ja oppimistoimintojen arviointiin ja kolmas Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) näönvaraisen muistin arviointiin. Yksittäisistä kognitiivisista testeistä herkipänä on pidetty SDMT-testiä, jonka tulosten on havaittu korreloivan myös magneettikuvauslöydöksiin (4,5).

## Kognitiivisten häiriöiden hoito

**Häiriöiden ehkäisy ja terveelliset elintavat.** Hyvä aivoterveys ja aktiivinen kognitiivisen toimintakyvyn käyttäminen todennäköisesti hidastavat kognitiivisten oireiden ilmaantumista. Kognitiivisen reservin kannalta intensiivistä tiedonkäsittelyä vaativan elämäntyylin ylläpitäminen ja kognitiivisesti stimuloivat aktiviteetit

## Ydinasiat

- ▶ Kognitiivisia häiriöitä, joista tyypillisimpiä ovat tiedonkäsittelyn hidastuminen ja muistivaikkeudet, esiintyy noin 50–60 %:lla MS-tautia sairastavista potilaista.
- ▶ Hyvä aivoterveys ja kognitiivisen toimintakyvyn aktiivinen käyttö todennäköisesti hidastavat kognitiivisten oireiden ilmaantumista ja etenemistä.
- ▶ MS-tautia sairastavien kognitiivisten häiriöiden kuntoutuksessa tarvitaan holistista otetta ja monimuotoisten kuntoutusmenetelmien hyödyntämistä.

voivat edistää kognitiivisen toimintakyvyn säilymistä (12,13). Myös fyysinen harjoittelu ja aerobinen liikunta ovat vaikuttaneet myönteisesti (20). Kognitiivisen toimintakyvyn edellytyksiä tukevat muun muassa fyysisesti ja mentaalisesti aktiivisen elämäntyylin ylläpitäminen, kardiovaskulaaristen riskitekijöiden hyvä hoito, tupakoimattomuus, terveellinen ja monipuolinen ravitsemus, riittävä uni, masennuksen hoito sekä hyvä stressinhallinta (5,20).

**Lääkehoidon vaikutukset kognitioon.** MS-taudin patologisista muutoksista aivoatrofia korreloi parhaiten kognitiivisiin oireisiin (4,8). Useimpien MS-taudin kulkuun vaikuttavien lääkkeiden on osoitettu hidastavan aivoatrofiaa, ja siten niiden voidaan ajatella epäsuorasti vaikuttavan suotuisasti MS-taudin kognitiivisiin oireisiin (21). Useimpien MS-lääkkeiden vaikutusta oireiden kehittymiseen onkin tutkittu. Kaksoissokkoutetuissa kolmannen vaiheen lääketutkimuksissa kognitiivinen suoriutumisen on kuitenkin ollut toissijaisena pääteemuuttujana, sitä on tutkittu vain osalla potilaista tai käyttämällä vain yhtä kognitiivista testiä, kuten PASAT- (Paced Auditory Serial Addition Test) tai SDMT-testiä (22).

Suurin osa näytöstä MS-taudin kulkuun vaikuttavan lääkehoidon vaikutuksesta kognitiivisiin oireisiin onkin toistaiseksi saatu havainnoivista, usein kontrolloimattomista tutkimuksista (22–24). Sekä MS-lääkkeiden tehosta että vaikutusmekanismeista oireisiin tarvitaan lisää

kontrolloituja tutkimuksia, joissa käytetään validoituja, kognition useita osa-alueita huomioivia arviointimenetelmiä kuten BICAMS-testistöä.

Oireenmukaisena lääkehoitona on tutkittu asetyylikoliiniesteraasin estäjiä (rivastigmiinia, donepetsiilia ja memantiinia), fampridiinia ja erilaisia stimulantteja, kuten modafiniilia ja metyyliifenidaattia. Näiden valmisteiden tehosta MS-taudin kognitiivisiin oireisiin ei ole näyttöä (25–27). Hiljattain on julkaistu tutkimus, jossa selvitettiin simvastatiinin tehoa toissijaisesti etenevää MS-tautia sairastavien potilaiden kognitioon (MS-STAT). Simvastatiinia 80 mg vuorokaudessa saaneet potilaat suoriutuivat merkittävästi lumeryhmää paremmin otsalohkon toimintoja arvioivissa testeissä (28). Simvastatiinin suotuisa vaikutus MS-tautiin vaikuttaa olevan itsenäinen eikä liity veren kolesterolipitoisuuden pienenemiseen (29).

**Neuropsykologinen ja muu kuntoutus.** Pääosin kognitiiviseen harjaannuttamiseen pohjautuvan neuropsykologisen kuntoutuksen hyödyistä on alustavaa positiivista näyttöä (30–33). Harjaannuttamisen ohella MS-potilaiden kognitiivisen toimintakyvyn kuntoutukseen tarvitaan monimuotoisia menetelmiä, joilla voidaan tukea myös heidän työelämässä selviytymistään (34). Kuntoutuksessa korostuvat oireiden hallintaa tukevien keinojen käytön opettelu ja ohjaus, psykoedukaatio ja terapeutinen työskentely. Neuropsykologisen tutkimuksen palaute sekä tieto kognitiivisesta suoriutumisesta, sen rajoituksista ja vahvuuksista auttaa potilasta jäsentämään tilannettaan ja oireidensa vaikutusta arkipäivän selviytymiseensä.

Yksilöllisen työskentelyn ohella ryhmäkuntoutuksen positiivisista vaikutuksista on alustavaa näyttöä (35). Psykoedukaatio kognitiivisista oireista ja niihin vaikuttavista tekijöistä, esimerkiksi unesta, ravitsemuksesta, liikunnasta, mielialasta, stressistä, uupumuksesta ja kognitiivisesta reservistä, on tärkeää ja saattaa vahvistaa potilaan käsitystä omista mahdollisuuksistaan vaikuttaa tilanteeseensa (5). Aktiivisen osallistumisen ja terveellisten elintapojen tukeminen on tärkeää potilaan ohjauksessa ja hoidossa myös kognitiivisen toimintakyvyn säilymisen kannalta.

MS-tautia sairastavien potilaiden kognitiivisten häiriöiden kuntoutuksessa tarvitaan kattavaa tilannearviota ja monipuolisia toimenpiteitä. Yksittäisten testisuoritusten kohonemisen sijaan kuntoutuksen tavoitteena tulee olla osallistumisen, muun muassa työ- ja toimintakyvyn kokonaisvaltainen tukeminen (34,36). Kuntoutusotteen ja -menetelmien tulisi olla monipuolisia ja yksilöllisesti räätälöityjä ja vastata kuntoutujan yksilöllisiin tavoitteisiin. Erityisesti vaikeimpien häiriöiden yhteydessä tarvitaan usein moniammatillista kuntoutusta. Etäkuntoutuksen mahdollisuus laajentaa kuntoutuspalvelujen saatavuutta.

Aika näyttää, hyödynnetäänkö tulevaisuudessa myös uudenlaisia yhdistelmähoitoja. Esimerkiksi kognitiivis-motorinen yhdistelmäharjoittelu on vaikuttanut positiivisesti kognitiiviseen ja motoriseen suoriutumiseen (37). Magneettistimulaatio saattaa niin ikään olla yksi tulevaisuuden hoitokeinoista (38).

**EIJA ROSTI-OTAJÄRVI, PsT, kliinisen neuropsykologian dosentti, neuropsykologian erikoispsykologi**  
Tampereen yliopistollinen sairaala, neuroalat ja kuntoutus

**MERJA SOILU-HÄNNINEN, LT, neurologian dosentti, osastonylilääkäri**  
Turun yliopistollinen keskussairaala, neurotoimialue

**HANNA KUUSISTO, neurologian dosentti, ylilääkäri, asiakuuden ja potilasturvallisuuden professori**  
Tampereen yliopistollinen sairaala, neuroalat ja kuntoutus  
Itä-Suomen yliopisto, sosiaali- ja terveysjohtamisen laitos

**JUHANI RUUTIAINEN, LKT, neurologian dosentti, vastaava ylilääkäri**  
Neuroliitto ry, Maskun neurologinen kuntoutuskeskus

**PÄIVI HÄMÄLÄINEN, PsT, kliinisen neuropsykologian dosentti, kuntoutuskeskuksen johtaja**  
Neuroliitto ry, Maskun neurologinen kuntoutuskeskus

## Lopuksi

MS-taudin kognitiivisten oireiden tutkimus on jatkuvasti moninkertaistunut 30 viime vuoden aikana. Kognitiiviset oireet tunnistetaan nykyään MS-taudin ydinoireiksi. Tulevina vuosikymmeninä käytetään todennäköisesti yhä enemmän aivojen kuvantamismenetelmiä, joissa yhdistetään rakenteellisia (valkean ja harmaan aineen vauriot, diffuusiونتensorikuvaus) ja toiminnallisia tekniikoita (muun muassa toiminnallinen magneettikuvaus), jotta ymmärrettäisiin paremmin, kuinka MS-tauti heikentää aivojen ratayhteyksien toimintaa (4).

Kognitiivisten oireiden systemaattinen seuranta sairastumisen varhaisvaiheesta lähtien saattaisi tulevaisuudessa auttaa taudin etenemisen ja hoidon tehon seurannassa. Jatkossa kognitiivisten häiriöiden kuntoutuksessa saatetaan nykyistä enemmän yhdistää behavioraalisia (kognitiivinen, psykoterapeuttinen ja motorinen) ja farmakologisia lähestymistapoja. ■

### SIDONNAISUUDET

**Eija Rosti-Otajärvi:** Apuraha (Novartis), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Biogen)

**Merja Soilu-Hänninen:** Apuraha (Biogen, Merck, Novartis, Roche), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Biogen, Merck, Teva, Roche, Sanofi-Genzyme), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Biogen, Merck, Roche, Teva, Sanofi-Genzyme), muut sidonnaisuudet (Turun Lääkärikolmio, osakas)

**Hanna Kuusisto:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Teva, Novartis, Biogen, Sanofi-Genzyme, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, Teva, Sanofi-Genzyme, Zamboni), muut sidonnaisuudet (osallistunut kliinisiin lääketutkimuksiin Merck)

**Juhani Ruutiainen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Novartis, Roche, Sanofi Genzyme, Teva), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi Genzyme)

**Päivi Hämäläinen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis, Merck, Biogen, Teva, Sanofi)

### VASTUUTOIMITTAJA

Perttu J. Lindsberg

### SUMMARY

#### Cognition in MS

The literature on MS-related cognitive deficits has grown exponentially over the last 30 years. Cognitive deficits are now recognized as the core symptoms in MS. Cognitive deficits, of which the most common are impaired information processing speed and memory deficits, occur approximately in every second MS patient. Deficits may have extensive effects on the patient's quality of life. In the future, systematic evaluation of cognitive performance already from the beginning of the disease might help cognitive performance to serve as a marker of disease progression and treatment efficacy. Good brain health and active use of cognitive capabilities probably slow down the occurrence of the symptoms. Holistic approach and use of diverse rehabilitation methods are needed in the treatment of cognitive deficits.

**KIRJALLISUUTTA**

1. McDonald WI, Ron MA. Multiple sclerosis: the disease and its manifestations. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354: 1615–22.
2. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 2006;56:78–105.
3. Hämäläinen P, Rosti-Otajärvi E. MS-tauti. Kirjassa: Jehkonen M, Saunamäki T, Paavola L, ym, toim. Kliininen neuropsykologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015, s. 245–58.
4. Benedict RHB, DeLuca J,ENZINGER C, ym. Neuropsychology of multiple sclerosis: looking back and moving forward. *J Int Neuropsychol Soc* 2017;23:832–42.
5. Sumowski JF, Benedict R,ENZINGER C, ym. Cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2018;90:1–11.
6. Cotter J, Firth J,ENZINGER C, ym. Social cognition in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016;87:1727–36.
7. Di Filippo MD, Portaccio E, Mancini A, ym. Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:599–609.
8. Penner IK. Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions. *Acta Neurol Scand* 2016;134(Suppl 200):19–23.
9. Mainero C, Caramia F, Pozzilli C. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2004;21:858–67.
10. Leavitt VM, Paxton J, Sumowski JF. Default network connectivity is linked to memory status in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2014;20:937–44.
11. Rocca MA, Amato MP, de Stefano N, ym. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015;12:302–17.
12. Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2013;19:1122–7.
13. Sandroff BM, Schwartz CE, DeLuca J. Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263:2158–69.
14. Tuulio-Henriksson A. Psykiatriset sairaudet: skitsofrenia, kaksisuuntainen mielialahäiriö ja masennus. Kirjassa: Jehkonen M, Saunamäki T, Paavola L, ym, toim. Kliininen neuropsykologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015, s. 361–74.
15. Ruutiainen J, Viita AM, Hahl J, ym. Burden of illness in multiple sclerosis (DEFENSE) study: the costs and quality-of-life of Finnish patients with multiple sclerosis. *J Med Econ* 2016;19:21–33.
16. Cadden M, Arnett P. Factors associated with emplo, yment status in individuals with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2015;17:284–91.
17. Kobelt G, Lamgdon D, Jönsson L. The effect of self-assessed fatigue and subjective cognitive impairment on work capacity: the case of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019;25:740–9.
18. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, ym. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012;18: 891–8.
19. Corfield F, Langdon D. A systematic review and meta-analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Neurol Ther* 2018. DOI:10.1007/s40120-018-0102-3.
20. Sumowski JF. Cognitive reserve as a useful concept for early intervention research in multiple sclerosis. *Front Neurol* 2015;20: 176.
21. Miller E, Morel A, Redlicka J, ym. Pharmacological and non-pharmacological therapies of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Neuropharmacol* 2018;16: 475–83.
22. Comi GH, Patti F, Rocca M, ym. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol* 2017;264:2436–49.
23. Amato MP, Langdon D, Montalban X, ym. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol* 2013;260:1452–68.
24. Patti F, Morra VB, Amato MP, ym. Subcutaneous interferon β-1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. *PLoS One* 2013;8:e74111.
25. Nicolai C, Goretti B, Amato MP. Disease modifying treatments and symptomatic drugs for cognitive impairment in multiple sclerosis: where do we stand? *Mult Scler Demyelinating Disord* 2017;2:8.
26. Bellman S. Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Int J Evid Based Healthc* 2017;15:186–7.
27. Cottera J, Muhlerbcd N, Talwara A, ym. Examining the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and stimulant-based medications for cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;86:99–107.
28. Chan D, Brinks S, Nicholas JM, ym. Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:591–600.
29. Eshaghi A, Kievit RA, Prados F, ym. Applying causal models to explore the mechanism of action of simvastatin in progressive multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019. DOI: 10.1073/pnas.1818978116.
30. Rosti-Otajärvi E, Hämäläinen P. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014. DOI: 10.1002/14651858.
31. Mitolo M, Venneri A, Wilkinson ID, ym. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci* 2015;354:1–9.
32. Goverover Y, Chiaravalloti NC, O'Brien AR, ym. Evidence-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: an updated review of literature from 2007 to 2016. *Arch Phys Med Rehab* 2018;99: 390–407.
33. Applying evidence with confidence. *Appco* 2019. [www.appco.net](http://www.appco.net).
34. Hämäläinen P, Rosti-Otajärvi E. Cognitive impairment in MS: rehabilitation approaches. *Acta Neurol Scand* 2016;134 (Suppl 200): 8–13.
35. Pöttgen J, Lau S, Penner I, ym. Managing neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2015;17:130–7.
36. Hiekkala S, Hämäläinen P, Pekkonen M. Laitoskuntoutus osana hyvää kuntoutuskäytäntöä. Kirjassa: Autti-Rämö I, Salmiinen A, Rajavaara M, ym, toim. Kuntoutuksen. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016, s. 335–46.
37. Barbalulo AM, Lus G, Signoriello E, ym. Integrated cognitive and neuromotor rehabilitation in multiple sclerosis: a pragmatic study. *Front Behav Neurosci* 2018;12:196.
38. Hulst HE, Goldschmidt T, Nitsche MA, ym. rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:386–94.