

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Leiter: Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. mult. Florian Holsboer

Fatigue, Kognition und Stimmung bei Patienten mit Multipler Sklerose

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Magdalena Hopfgartner

aus

Bruneck

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Frank Weber
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Reinhard Hohlfeld
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung	13.11.2014

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Abkürzungsverzeichnis	1
2.	Einleitung	3
2.1	Multiple Sklerose.....	3
2.1.1	Definition	3
2.1.2	Epidemiologie.....	3
2.1.3	Pathogenese und Risikofaktoren.....	4
2.1.4	Klinische Symptome.....	6
2.1.5	Komorbiditäten.....	9
2.1.6	Verlaufsformen	15
2.1.7	Krankheitsschwere.....	17
2.1.8	Diagnose.....	17
2.1.9	Therapie.....	22
2.2	Erschöpfungssyndrom und Multiple Sklerose	33
2.2.1	Definition	33
2.2.2	Epidemiologie.....	33
2.2.3	Pathophysiologie	34
2.2.4	Symptomatik.....	35
2.2.5	Diagnostik	36
2.2.6	Therapie.....	37
2.2.7	Zusammenhang zwischen Fatigue und anderen klinischen Charakteristiken	41
2.3	Neuropsychologie	43
2.3.1	Exekutive Funktionen.....	43
2.3.2	Gedächtnis.....	47
2.3.3	Aufmerksamkeit	49
2.3.4	Intelligenz.....	53
2.3.5	Antrieb und Affektivität.....	54

3.	Zielsetzung dieser Arbeit	56
4.	Methoden.....	58
4.1	Neurologische Untersuchung.....	58
4.1.1	Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	58
4.1.2	Fatigue Rating Skalen	59
4.2	Erfassung der Depressivität.....	61
4.2.1	Beck-Depression Inventory (BDI)	61
4.2.2	Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).....	62
4.3	Laboruntersuchungen.....	63
4.4	Neuropsychologische Untersuchung.....	64
4.4.1	Aufmerksamkeit	64
4.4.2	Gedächtnistests	68
4.4.3	Exekutive Funktionen.....	72
4.5	Patientenkollektiv.....	75
4.5.1	Longitudinalstudie.....	75
4.5.2	Pilotstudie	76
4.6	Statistische Methoden	76
4.6.1	Statistische Methoden der Longitudinalstudie	76
4.6.2	Statistische Methoden der Pilotstudie	77
5.	Ergebnisse.....	79
5.1	Ergebnisse der Longitudinalstudie	79
5.1.1	Gesamte Stichprobe.....	79
5.1.2	Teilstichprobe.....	83
5.2	Ergebnisse der Pilotstudie.....	88
5.2.1	Allgemeine Ergebnisse.....	88
5.2.2	Spezielle Fragestellungen	94
6.	Diskussion	104
6.1	Diskussion der Methoden	104

6.2	Diskussion der Ergebnisse	104
6.2.1	Longitudinalstudie.....	104
6.2.2	Pilotstudie	110
6.2.3	Schlussfolgerung.....	117
7.	Zusammenfassung.....	119
8.	Anhang.....	121
8.1	Fragebögen	121
8.1.1	Fatigue Severity Scale (FSS) nach Krupp.....	121
8.1.2	MS-spezifische Fatigue Severity Scale (MFSS) nach Krupp.....	121
8.1.3	Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS)	122
8.1.4	Hamilton Depression Scale.....	123
8.1.5	Beck Depression Inventory	125
9.	Abbildungsverzeichnis / Tabellenverzeichnis	127
10.	Literaturverzeichnis.....	129
11.	Danksagung	142
12.	Eidestattliche Erklärung.....	143

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A	ACE	Angiotensin Converting Enzyme
	ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
	ADS	Aufmerksamkeitsdefizitstörung
	ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
	AEP	Akustisch Evozierte Potentiale
	ANA	Antinukleärer Antikörper
	ANCA	Antineutrophiler Zytoplasmatischer Antikörper
	AP	4-Aminopyridin
	APT	Attention Process Training
B	BDI	Beck Depression Inventory
C	CIS	Clinical Isolated Syndrom
	CRP	C-reaktives Protein
	CSF	Cerebrospinal fluid
D	DAP	3,4-Diaminopyridin
	DIS	Dissemination of lesions In Space
	DIT	Dissemination of lesions In Time
E	EBV	Ebstein Barr Virus
	EMG	Elektromyogramm
	ENA	Extractable Nuclear Antigens
F	FAI	Fatigue Assessment Instrument
	FDG	Flourdesoxyglucose
	FIS	Fatigue Impact Scale
	fMRT	Funktionelle Magnet Resonanz Tomographie
	FSS	Fatigue Severity Scale
H	HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
	HIV	Human Immunodeficiency Virus
	HTLV	Humanes T-Zell-Leukämie-Virus
I	INF-β	Interferon-β
	IVIG	Intravenöse Immunglobuline
K	KI	Konfidenzintervall

M	MAF	Multidimensional Assessment of Fatigue
	MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
	MFSS	MS- specific Fatigue Severity Scale
	MHC	Major Histocompatibility Complex
	mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
	MRT	Magnet Resonanz Tomographie
	MS	Multiple Sklerose
O	ORM	Orientation Remediation Module
P	PASAT	Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test
	PET	Positronen Emissions Tomographie
	PML	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie
	PP	Primary Progressive; Primär chronisch progrediente Verlaufsform
	PR	Progressive Relapsing; Progressiv remittierende Verlaufsform
	Pr	Prozentrang
R	RR	Relapsing Remitting; Schubförmig intermittierende Verlaufsform
S	Sig.	Signifikanz
	SP	Secondary Progressive; Sekundär chronisch progrediente Verlaufsform
	SSEP	Somatosensorisch Evozierte Potentiale
	SSRI	Serotonin Reuptake Inhibitor
T	TCA	Tricyclic Antidepressant
	TNF α	Tumornekrosefaktor α
	TPHA	Treponema Pallidum Haemoagglutination Test
	TSH	Thyreoida Stimulierendes Hormon
V	VAS	Visuelle Analogskala
	VEP	Visuell Evozierte Potentiale
	VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
W	WMS-R	Wechsler Memory Scale- Revised
XYZ	ZNS	Zentrales Nervensystem

2. EINLEITUNG

2.1 MULTIPLE SKLEROSE

2.1.1 DEFINITION

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, autoinflammatorisch demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Sie führt zur Bildung von multiplen und deutlich umschriebenen Läsionen in der weißen Substanz, deren Ätiologie jedoch weitgehend ungeklärt ist.

2.1.2 EPIDEMIOLOGIE

Weltweit gibt es schätzungsweise 2,5 Millionen Erkrankte, davon 130.000 Fälle allein in Deutschland (Hein und Hopfenmüller 2000, Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft 2011). Die jährliche Inzidenz Deutschlands liegt bei 3,5-5 pro 100000 Einwohner (Multiple Sklerose Konsensusgruppe (MSTKG)), mit stark steigender Tendenz in der weiblichen Bevölkerungsgruppe in den letzten Jahren (Koch-Henriksen und Sorensen 2010, Ramagopalan et al. 2010). Frauen sind in etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (Alonso und Hernán 2008, Koch-Henriksen und Sorensen 2010). Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (Liguori et al. 2000), wobei aber auch bereits Kinder und Jugendliche betroffen sein können. Erstdiagnosen nach dem 60. Lebensjahr sind allerdings selten.

Die Prävalenz der Erkrankung variiert abhängig von der geographischen Breite. Länder mit einer hohen Prävalenz sind beispielsweise ganz Europa mit Russland, Kanada, die USA, Neuseeland sowie Australien (Koch-Henriksen und Sorensen 2010, Gale und Martyn 1995). Äquatorial gelegene Gegenden sind hingegen weniger betroffen. Eine Metaanalyse von englischsprachigen Migrationsstudien vom Jahr 1995 konnte aufzeigen, dass Personen, welche in ein Land niedrigerer Prävalenz emigrieren, das Erkrankungsrisiko des Heimatlandes beibehalten. In der gegensätzlichen Migrationsrichtung hingegen bleibt das Risiko nahezu unverändert (Gale und Martyn 1995).

2.1.3 PATHOGENESE UND RISIKOFAKTOREN

Die Ätiologie der Multiplen Sklerose ist bis heute nicht geklärt. Unzählige Hypothesen sprechen von möglichen Einfluss- und Risikofaktoren, welche die Entstehung der Krankheit fördern bzw. den Verlauf beschleunigen können.

Etabliert hat sich die Annahme, dass es sich bei der Multiplen Sklerose um eine autoimmune Entzündungsreaktion gegen Komponenten des Myelins handelt, welche durch autoreaktive T-Lymphozyten verursacht wird (Weiner 2004, Zhang et al. 1994). Trotz zahlreicher Hinweise auf ein autoimmune Geschehen konnten bisher jedoch keine Autoantikörper nachgewiesen werden.

Weitere Theorien diskutieren chronische Virusinfektionen bzw. nicht-inflammatorische, degenerative Prozesse der Neuroglia als mögliche Ursachen für MS (Chaudhuri und Behan 2004, Compston und Coles 2008, Wolfson 2001).

Beobachtet wurde mittlerweile auch die Erhöhung der Erkrankungswahrscheinlichkeit unter diversen Risikofaktoren.

Genetische Faktoren

Multiple Sklerose gilt nicht als Erbkrankheit, obgleich verschiedenste genetische Polymorphismen gefunden wurden, welche bei erkrankten Personen gehäuft auftreten (de Jager et al. 2009, Ban et al. 2009, International Multiple Sclerosis Genetics Consortium 2010). Dazu zählen beispielsweise Single-Nukleotid Polymorphismen des Interleukin7 Rezeptors IL7RA (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium 2008, Gregory et al. 2007, Marrosu 2007) und Interleukin2 Rezeptors IL2RA (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium 2008, Lundmark et al. 2007). Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko wird auch mit Klasse II Allelen des major histocompatibility complex (MHC) (Friese et al. 2008), insbesondere mit dem HLA-DRB1 Locus (Ramagopalan und Ebers 2009, Chao et al. 2008), in Verbindung gebracht.

Trotz zahlreicher genetischer und epigenetischer DNA-Analysen konnte bisher kein eindeutiger, krankheitsverursachender Polymorphismus identifiziert werden (Baranzini et al. 2010, Katsnelson 2010). Betrachtet man das Erkrankungsrisiko in Familien mit Multipler Sklerose, so zeigt eine Studie an 8205 dänischen Patienten ein siebenfach (95% CI=5.8 - 8.8) erhöhtes Risiko unter Verwandten ersten Grades (Nielsen 2005). Verwandte zweiten und dritten Grades sind weitaus weniger häufig betroffen (Robertson et al. 1996). Zwillingstudien haben gezeigt, dass monozygote Zwillinge ein wesentlich höheres Risiko als Dizygote oder Geschwisterkinder haben (Hansen et al. 2005).

Des Weiteren konnten intraethnische Unterschiede beobachtet werden und sind Gegenstand der Forschung (Buchanan et al. 2004).

Geografische Faktoren

Wie bereits unter 2.1.2 angeführt, gibt es erhebliche geographische Prävalenzunterschiede. Dies lässt vermuten, dass Umweltfaktoren das Erkrankungsrisiko beeinflussen. Als solche werden unter anderem die Dauer der Sonneneinstrahlung und die damit verbundene Veränderung im Vitamin-D-Stoffwechsel (Ebers 2008, Ascherio und Munger 2007, van der Mei 2003) sowie der Einfluss von Umweltgiften, wie beispielsweise Amalgamfüllungen (Casetta und Granieri 2000), diskutiert.

Die Rolle von Umweltfaktoren und deren Interaktion als mögliche Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf wurden bisher noch nicht ausreichend untersucht (Casetta und Granieri 2000).

Virusinfektionen

Da es sich bei MS um eine Entzündungsreaktion handelt, wurde schon früh eine virale Ursache in Betracht gezogen. Bisher konnte jedoch trotz zahlreicher Studien kein eindeutiger Auslöser identifiziert werden. Verschiedene Viren und Bakterien wurden im Laufe der Zeit mit der Entstehung der Krankheit in Zusammenhang gebracht (Gilden 2005), jedoch bereits 1979 wurde besonderes Augenmerk auf das Epstein-Barr Virus gelegt (Pender 2009). Hernàn et al. 2001 konnten einen Zusammenhang zwischen dem Virus und einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit aufzeigen ($OR = 2.1$, $95\% CI = 1.5 - 2.9$) (Hernàn et al. 2001). EBV-Antikörper konnten in nahezu 100% der MS-Patienten einer Studie nachgewiesen werden (Ascherio und Munch 2000), was trotz der hohen Durchseuchungsrate von etwa 90% in der Bevölkerung überdurchschnittlich ist. Eine weitere Beobachtung lässt an Infektionen als Krankheitsursache denken. Der Kontakt mit Geschwistern innerhalb der ersten sechs Lebensjahre und damit die höhere Auseinandersetzung mit Infektionskrankheiten wirkt Studien zufolge protektiv (Ponsonby et al. 2005).

Impfungen

Um einen systematischen Überblick über den Einfluss von Impfungen auf das Erkrankungsrisiko an Multipler Sklerose zu erhalten, analysierten Farez und Correale Publikationen in einem Zeitraum zwischen 1966 und Januar 2011 aus verschiedenen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials). Dabei

konnte keine Risikoerhöhung für Impfungen gegen Hepatitis B, Masern, Mumps, Röteln, Influenza, Poliomyelitis und Typhus gefunden werden. Eine mögliche Veränderung der Erkrankungswahrscheinlichkeit wurde jedoch bei Diphtherie- und Tetanusimpfungen festgestellt (Farez und Correale 2011).

Rauchen

Eine norwegische Studie an 22312 Personen konnte zeigen, dass das Erkrankungsrisiko von Rauchern gegenüber Nichtrauchern um den Faktor 1,8 erhöht ist (OR 1.81, 95% CI=1.1-2.9; p=0.014) (Riise et al. 2003). Dies entspricht den Ergebnissen weiterer Studien (Hawkes 2007), welche auch den möglichen Einfluss des Rauchens auf den Krankheitsfortschritt untersuchen (Healy et al. 2009).

2.1.4 KLINISCHE SYMPTOME

Bei Multipler Sklerose handelt es sich um ein sehr heterogenes Krankheitsbild, bei dem sich keine eindeutigen Symptome einer klinischen Erstmanifestation ausmachen lassen. Nicht selten treten zunächst isolierte Krankheitszeichen (Clinical isolated syndrom, CIS) auf, wobei daraufhin das Risiko einer Manifestation von MS erhöht ist.

Meist werden junge Patienten vorstellig, welche bereits von Krankheitsepisoden mit teils vollständiger Remission betroffen waren.

Im Folgenden sollen nun häufige klinische Symptome näher betrachtet werden.

Opticus neuritis

Bei etwa 20% - 30% der Patienten manifestiert sich die Krankheit erstmals in Form einer Opticus neuritis (Koutsis et al. 2010, Gout et al. 2011). Hierbei handelt es sich um akut oder subakut, meist einseitig auftretende Schmerzen des Auges, welche bei Augenbewegungen verstärkt auftreten und mit einem Visusverlust oder Schleiersehen verbunden sein können. Diese sind meist nur einseitig und remittieren nach einer kurzen Progressionsphase häufig selbstständig (Pau et al. 2011).

Je nach der Lokalisation der Entzündungsherde kann in der körperlichen Untersuchung eine Veränderung an der Papille festgestellt werden. Die häufigste Form ist die Retrobulbärneuritis, bei der keinerlei pathologische Befunde am Augenhintergrund festgestellt werden können.

Sensibilitätsstörungen und Schmerz

Vielfach berichten betroffene Patienten von Sensibilitätsstörungen, welche sie beispielsweise als Taubheitsgefühl, Ameisenlaufen, Kribbeln, Engegefühl, Schwellung der

Extremitäten oder aber Schwierigkeiten bei der Temperaturdiskrimination wahrnehmen. Weitere Symptome sind eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit schon bei leichter Berührung oder Beeinträchtigungen des Temperatur- bzw. Lagesinns.

Eine besondere Form der Sensibilitätsstörung ist das sog. Lhermitte'sche Zeichen. Dabei handelt es sich um starke, oft elektrisierende Schmerzen, welche beim passiven Bewegen des Kopfes zur Brust entstehen und sich an Armen, Rumpf oder Beinen äußern. Es ist nahezu charakteristisch für Multiple Sklerose (Kanchandani und Howe 1982), zeigt ein stereotyped Bild und ist häufig mit zervikalen MRT-Veränderungen verbunden (Al-Araji und Oger 2005). Weitere gehäuft vorkommende Schmerzformen sind die Trigeminusneuralgie (2%), Rückenschmerzen (16%), viszerale Schmerzen (3%), dysästhetische Schmerzen (18%) und schmerzhafte tonische Spasmen (11%) (Solaro et al. 2004).

Motorisches System

Beeinträchtigungen des motorischen Systems äußern sich etwa in Form von Paraparesen oder Paraplegien der Extremitäten in möglicher Kombination mit tonischen Spastiken. Diese sind meist asymmetrisch und betreffen öfters die unteren Extremitäten. Aufgrund des abnehmenden Muskelgebrauchs können muskuläre Atrophien folgen. In fortgeschrittenen Stadien sind die motorischen Fähigkeiten der Patienten oft deutlich eingeschränkt und sie sind nicht selten vollständig an den Rollstuhl gebunden.

Koordination

Ebenso wie es zu groben Veränderungen des motorischen Systems kommen kann, so ist auch die Feinmotorik durch die Krankheit beeinträchtigt. Gangapraxie (Abou Zeid et al. 2009) bis hin zur Astasie, Beeinträchtigung der Handkoordination (Krishnan und Jaric 2008), Dysmetrie und Hypotonie (Olek et al. 2011), Balanceschwierigkeiten (Cattaneo und Jonsdottir 2009) sowie Tremor (Alusi et al. 1999) sind Beispiele veränderter Koordinationsfähigkeiten bei MS-Patienten. Auch die Augenbewegungen (Flipse et al. 1997) und Sprachfähigkeiten können in Mitleidenschaft gezogen werden. Die Sprache kann dann von sehr explosiv bis hin zu stark skandierend variieren.

Vegetative und sexuelle Dysfunktionen

Das vegetative Nervensystem kann ebenso wie das zentrale Nervensystem von krankheitsbedingten Veränderungen betroffen sein. Ist die Sphinkterfunktion beeinträchtigt, kann die daraus resultierende Inkontinenz sowohl das Gastrointestinalsystem (ca. 50% der MS-Patienten) als auch die Harnableitungssystem

(29 - 43%) betreffen (Norton und Chelvanayagam 2010). Borello-France et al. (2004) berichten, dass 83% der Patienten an Urge, 73% an Stressinkontinenz und 71% an häufigem Wasserlassen leiden (Borello-France et al. 2004). Weitere Probleme stellen darüber hinaus Harnwegsinfekte (29 - 36%), obstruktive Uropathien (6 - 11%) und Harnretention (9 - 14%) dar (Manack et al. 2011).

Inkontinenz ist desweiteren häufig mit sexueller Dysfunktion vergesellschaftet. Diese betrifft bis zu 90% der Männer und 80% der Frauen (Kessler et al. 2009). Sie entsteht aus dem Zusammenspiel von neurologischer Dysfunktion, psychologischen Faktoren, unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Depression sowie anderen krankheitsbedingten Komorbiditäten. Sie muss somit als multifaktorielles Geschehen angesehen werden (Bronner et al. 2010).

Alle in diesem Abschnitt angeführten Symptomatiken beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten in erhöhtem Maße, schränken sie doch vor allem das soziale Leben der Betroffenen sehr stark ein.

Uhthoff Phänomen

Man versteht darunter die Verschlechterung der vorbestehenden körperlichen Symptomatik bei Erhöhung der Körpertemperatur etwa durch Fieber, körperliche Betätigung oder Wettereinflüsse.

Erstmals von Uhthoff um 1890 beschrieben, kommt es charakteristischer Weise bei neurologischen Erkrankungen, insbesondere bei Multiple Sklerose, vor. Bei 80% der Patienten kommt es zu einer Verschlechterung des bereits vorherrschenden klinischen Bildes unter Hitzeinfluss, wobei 60% der Patienten paroxysmale körperliche Symptome entwickeln (Guthrie und Nelson 1995). Der genaue Mechanismus dieses Phänomens ist noch nicht geklärt. Unter anderem wird diskutiert, dass es zu einer Blockade von Aktionspotentialen in teilweise demyelinisierten Neuronen kommt und die Aktionspotentialübertragung sowie deren Weiterleitung an den Nerven herabgesetzt bzw. blockiert ist (Guthrie und Nelson 1995, Humm et al. 2004).

Anzumerken bleibt, dass sich MS aufgrund ihrer Heterogenität noch auf viele andere Weisen manifestieren kann (beispielsweise Sprach- und Schluckstörungen). In dieser Arbeit wurden nur die häufigsten Manifestationsarten angeführt.

2.1.5 KOMORBIDITÄTEN

Neben der körperlichen Symptomatik kommt es bei MS auch zu zahlreichen Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit und des psychischen Wohlbefindens der Patienten. Auf einige dieser Komorbiditäten wird im Folgenden ausführlicher eingegangen.

Affektivität

Affektive Störungen manifestieren sich am häufigsten in Form von Depressionen, es können aber auch manische oder dysphorische Zustände vorkommen (Olek et al. 2011).

Epidemiologie

Ein erhöhtes Auftreten von depressiven Störungen bei MS-Patienten wird in vielen Studien beschrieben. Dabei ist von einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 50% und von einer Jahressprävalenz von etwa 20% die Rede (Siegert und Abernethy 2005, Paparrigopoulos et al. 2010, McGuigan und Hutchinson 2006).

Ätiologie und Risikofaktoren

Ob endogene Faktoren ursächlich für die erhöhte Prävalenz sind oder ob Depressivität eine reaktive Folge der Multiplen Sklerose ist, wurde unter anderem von Holden und Isaac (2011) untersucht. Sie verglichen 234 MS-Patienten mit 89 Patienten, die an rheumatoider Arthritis leiden und somit ähnlichen physischen und psychosozialen Stressoren ausgesetzt sind. Dabei wurde für MS-Patienten eine dreifach höhere Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio 3.2) an Depression zu erkranken errechnet. Depression kann somit wenigstens partiell als eine psychiatrische Konsequenz der MS gesehen werden (Holden und Isaac 2011). Darüber hinaus wirkt sich sicherlich auch die Tatsache, dass es sich bei Multipler Sklerose bisher um eine unheilbare Krankheit handelt, wesentlich auf die Stimmungslage der Patienten aus. Außerdem führt die Erkrankung aufgrund des unvorhersehbaren Verlaufs bisweilen zu erheblicher Verunsicherung und beeinträchtigt die Patienten im psychosozialen Kontext (Wilkening und Haltenhof 2006). Depressionen können aber auch als eine unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Behandlung der MS mittels immunmodulierender Therapie auftreten (Twork et al. 2007; Hurwitz et al. 2008, Cetin et al. 2007, Fragoso et al. 2010) bzw. sich unabhängig von MS manifestieren.

Als mögliche Risikofaktoren für eine depressive Erkrankung im Zusammenhang mit MS gelten weibliches Geschlecht, Alter <35 Jahre, positive Familienanamnese für Major Depression und ein erhöhtes Level an Stress (Patten et al. 2000). Auch ist eine kürzere

Krankheitsdauer und ein höhere Grad an Behinderung möglicherweise mit einer höheren Erkrankungswahrscheinlichkeit für Depression verbunden (McGuigan und Hutchinson 2006). Zu beachten gilt allerdings, dass die Studienlage bezüglich vieler Risikofaktoren nicht eindeutig ist (Raskind 2008).

Auswirkungen

Kontrovers diskutiert wird der Einfluss von Depression auf kognitive Funktionen, wie etwa Aufmerksamkeit, Gedächtnis oder Konzentration. Einige Studien finden einen Zusammenhang zwischen verringelter kognitiver Leistungsfähigkeit und Depression (Barwick und Arnett 2011, Arnett et al. 2001), während andere diesen Zusammenhang nicht bestätigen (Maor et al. 2001, McGuigan und Hutchinson 2006). Beeinträchtigt sind Studien zufolge vor allem Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Planungsdenken und zentrale exekutive Funktionen (Arnett et al. 1999, Arnett et al. 2001). Depression im Zusammenhang mit MS erhöht außerdem nachweislich das Suizidrisiko der MS-Patienten (Feinstein 2002, Caine und Schwid 2002).

Diagnostik und Therapie

Die Diagnose und Behandlung der Depression als Komorbidität der MS erweist sich als schwierig. Viele Symptome überlappen beispielsweise mit körperlichen Symptomen im Zusammenhang mit dem unter 2.2 näher erläuterten Erschöpfungssyndrom und haben daher möglicherweise Einfluss auf die Diagnosestellung. Ein weiteres Problem stellt die multifaktorielle Ätiologie der Depression dar (Raskind 2008). Als diagnostische Mittel werden im Allgemeinen Fragebögen zur Erfassung der Depressivität verwendet.

Die Studienlage zur effektiven Therapie der Depression bei Multiple Sklerose ist rar (Raskind 2008). Die Behandlung der Depression sollte auch im Zusammenhang mit Multiple Sklerose multidimensional sein und sich aus einer medikamentösen Therapie sowie einer begleitenden Psychotherapie zusammensetzen. Von essentieller Bedeutung ist hierbei auch die symptomatische Therapie von Begleiterscheinungen wie z.B. Schmerzen, da diese die Depression erheblich verstärken können (Multiple Sklerose Konsensusgruppe (MSTKG)). Cosio et al. (2011) untersuchten den Effekt von kognitiver Verhaltenstherapie bzw. emotionsfokussierter Therapie auf die Lebensqualität von MS Patienten. 127 randomisierte Patienten erhielten 16 Wochen lang mittels Telefon Unterstützung bei einer der beiden Psychotherapieformen. Dabei konnte gezeigt werden, dass beide Therapien zu einer Verbesserung der Depression bzw. Lebensqualität beitrugen, wenn auch die kognitive Verhaltenstherapie überlegen war (Cosio et al. 2011). Pharmakotherapeutisch sind Antidepressiva auch bei MS wirksam

(Price et al. 2011; Koch et al. 2011). Sowohl trizyklische Antidepressiva als auch selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer führen zu einer Verbesserung der depressiven Symptomatik, wobei SSRI's im Allgemeinen besser verträglich sind (Raskind 2008).

Als Therapieempfehlungen für Depression als Komorbidität bei MS gelten (Raskind 2008):.

- Trizyklische Antidepressiva Amitriptylin, Amoxepin, Doxepin vermeiden
- SSRI's sind die Therapie der ersten Wahl und gut verträglich
- Der therapeutische Ansatz besteht aus Pharmakotherapie, Psychotherapie/kognitive Verhaltenstherapie oder daraus kombinierter Therapie
- Multiple Sklerose Patienten haben ein erhöhtes Suizidrisiko und sollten daher danach gefragt werden

Trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen wird Depression bei MS-Patienten nicht ausreichend behandelt (Mohr et al. 2006). In einer Studie an 542 Patienten konnten Cetin et al. (2007) zeigen, dass nur 41% der Patienten mit depressiven Symptomen auch tatsächlich pharmakotherapeutisch behandelt wurden (Cetin et al. 2007). Angesichts der Tatsache, dass eine umfassende Therapie depressiver Symptomatiken auch für die Einhaltung der generellen Therapie von Multiple Sklerose essentiell ist (Bruce et al. 2010), sollte ein Screening und eine konsequente Behandlung der Depression fundamentaler Bestandteil der Therapie bei MS sein.

Kognitive Dysfunktionen

Epidemiologie

Multiple Sklerose ist sehr häufig mit kognitiven Beeinträchtigungen vergesellschaftet. Studienabhängig sind bis zu 70% der Patienten davon betroffen (Benedict et al. 2006; Patti 2009, Drew et al. 2008). Verschiedenste kognitive Funktionen können in Mitleidenschaft gezogen sein. Besonders häufig sind dies aber das visuelle Lernen und Gedächtnis bzw. die Verarbeitungsgeschwindigkeit (54% bzw. 52% der Patienten) (Chiaravalloti und DeLuca 2008).

Ätiologie

Die Ätiologie von Veränderungen in der Kognition ist noch nicht bis zur Gänze geklärt. Reuter et al. (2011) versuchten, spezifische Lokalisationen von MS-Läsionen im MRT in Verbindung mit verschiedenen kognitiven Defiziten zu bringen. Sie untersuchten 94

Patienten mit einem klinisch isoliertem Syndrom und konnten zeigen, dass typische Herdlokalisationen auf Veränderungen beim verbalen und räumlichen Lernen, nicht jedoch bei den exekutiven Funktionen schließen lassen (Reuter et al. 2011). Dies widerspricht den Ergebnissen von Achiron und Barack (2003), welche keinen Zusammenhang zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und morphologischen Veränderungen im MRT finden konnten (Achiron 2003). Neuere Studien zeigen jedoch, dass MRT-Veränderungen stark mit kognitiven Defiziten korrelieren (Roosendaal et al. 2009; Filippi et al. 2010). Eine Zunahme von kortikalen Läsionen über die Zeit konnte zudem mit einer verstärkten kognitiven Beeinträchtigung in Verbindung gebracht werden (Langdon 2011). Als mögliche ursächliche Mechanismen werden etwa kortikale Dyskonnektivität (Dineen et al. 2009) bzw. mangelnde Synchronisation zwischen kortikalen Bereichen diskutiert (Arrondo et al. 2009).

Risikofaktoren

Zahlreiche Faktoren wurden auf ihren Einfluss auf die kognitiven Leistungen von Multiple Sklerose Patienten hin untersucht. Dabei scheinen vor allem die bereits erwähnte Lokalisation und Ausdehnung von kortikalen Läsionen, der Verlaufstyp, die Dauer der Erkrankung, Fatigue, affektive Veränderungen sowie eine zentralnervös wirksame Medikation eine Rolle zu spielen (Rogers und Panegyres 2007). Mögliche weitere beeinflussende Faktoren sind auch Geschlecht, genetische Faktoren, Intelligenz, komorbide neuropsychiatrische Erkrankungen und das Gesundheitsverhalten der Patienten (Benedict und Zivadinov 2011).

Progressive Verlaufsformen sind Studien zufolge stärker von kognitiven Beeinträchtigungen betroffen als Schubförmige (Chiaravalloti und DeLuca 2008). Wie bereits angeführt, ist der Zusammenhang zwischen Depression und kognitiver Funktion noch nicht eindeutig geklärt. Affektiv labile Patienten neigen dazu, ihre kognitiven Fähigkeiten zu unterschätzen. Dies kann wiederum zu einer Verstärkung der Depressivität und Ängstlichkeit führen (Patti 2009).

Kognitive Funktionen

Beeinträchtigte kognitive Leistungsfähigkeit kann in verschiedenen kognitiven Bereichen beobachtet werden. Eine genauere Darstellung der verschiedenen kognitiven Funktionen wird in 2.3 angeführt.

Häufig ist bei MS-Patienten eine Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktionen zu beobachten. Bis zu 70% der Patienten (Sedighi 2011) sind in unterschiedlichen Schweregraden davon betroffen. Dabei fällt vor allem das Neulernen von Informationen

schwer (DeLuca et al. 1994). Daneben sind aber auch das Arbeits- und Langzeit- sowie das autobiographische Gedächtnis beeinträchtigt (Ferreira 2010, Chiaravalloti und DeLuca 2008, Bobholz und Rao 2003).

Desweiteren sind MS-Patienten oftmals von einer reduzierten Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit betroffen (Chiaravalloti und DeLuca 2008). Da sich die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung vielfältig auf andere kognitive Bereiche auswirkt, sind Defizite in diesem Bereich besonders schwerwiegend. Bergendal et al. (2007) stellten in einer Langzeitstudie fest, dass Testungen der Informationsverarbeitung für die Prognose der langfristigen Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten von MS-Patienten besonders hilfreich sein können (Bergendal et al. 2007).

Auch gibt es Defizite bei den Exekutivfunktionen (kognitive Flexibilität, Problemlösen, Planen, Multi-Tasking). Mit einem Anteil von 15 - 20% sind aber vergleichsweise wenige Patienten davon betroffen (Drew et al. 2008). Betrachtet man die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen, so zeigt sich auch hier ein deutliches Defizit bei der Aufmerksamkeit (Daueraufmerksamkeit und geteilte Aufmerksamkeit) (Schulz et al. 2006). Konzentrationsleistungen scheinen deutlich weniger stark betroffen zu sein (Ferreira 2010). Im Bereich der Wahrnehmung kann vor allem das visuelle System beeinträchtigt sein. Besonders häufig ist die Visuoperzeption in Mitleidenschaft gezogen (Ferreira 2010). Visuoperzeptive Funktionen beinhalten die Fähigkeit, visuelle Stimuli zu registrieren und deren Charakteristiken wahrzunehmen (Chiaravalloti und DeLuca 2008).

Diagnostik

Der Erfassung kognitiver Defizite dienen vor allem neuropsychologische Untersuchungen (Chiaravalloti und DeLuca 2008). Diese gelten allerdings als sehr kompliziert und zeitaufwendig. Zudem müssen sie von ausgebildeten Fachkräften durchgeführt werden, weswegen ihre Anwendung in der klinischen Praxis nicht weit verbreitet ist (Patti 2009). Daher wurde eine Testbatterie entwickelt, das sog. „minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS)“. Sie ist aus sieben Tests zusammengesetzt, die die bei MS am häufigsten betroffenen Bereiche untersuchen (Wortflüssigkeit, visuospatiale Fähigkeit, verbales Gedächtnis, visuospatiales Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis und exekutive Funktionen) (Chiaravalloti und DeLuca 2008; Benedict und Zivadinov 2007) und gilt als sehr sensitiv, valide und reliabel (Benedict et al. 2006; Benedict und Zivadinov 2007). Desweiteren steht ein Fragebogen (Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire

(MSNSQ)) zur Verfügung, der bei der primären Erfassung kognitiv beeinträchtigter Patienten eingesetzt werden kann (Benedict und Zivadinov 2007).

Aufgrund der zunehmenden Evidenz, dass kortikale Läsionen in Zusammenhang mit neuropsychologischen Veränderungen stehen (siehe dazu Ätiologie von kognitiven Dysfunctionen), kann auch das MRT als mögliches Mittel zur Erfassung von Risikopatienten eingesetzt werden (Patti 2009).

Therapie

Therapeutisch kommen sowohl symptomatische als auch pharmakologische Methoden zum Einsatz. Kognitive Verhaltenstherapie, Psychotherapie und Ergotherapie können dem Patienten helfen, den Einfluss von kognitiven Defiziten auf das alltägliche Leben zu verringern (Patti 2009). Inwiefern kognitive Rehabilitation zur Besserung von Defiziten beiträgt, ist noch umstritten. Nach einer umfangreichen Literaturreviewschau führen O'Brian et al. (2008) an, dass MS-Patienten sehr wohl von Rehabilitationsmaßnahmen für unterschiedliche kognitive Defizite profitieren, obgleich der Nutzen durch weitere Studien belegt werden muss (O'Brian et al. 2008).

Der Einsatz von Arzneimittel zur Therapie von kognitiven Defiziten ist noch nicht tiefergehend erforscht. Die bisher zum Einsatz kommenden Medikamente (siehe dazu 2.1.9) dienen vor allem der Reduktion von physischen Auswirkungen der Krankheit. Im Zusammenhang mit einer Verminderung der entzündlichen Aktivität im ZNS können Patienten womöglich auch im kognitiven Bereich davon profitieren. Eine ausführliche Darstellung relevanter Studien gibt Patti (2009) in seinem Übersichtsartikel zur kognitiven Beeinträchtigung bei MS. Die größte Evidenz für die gezielte pharmakologische Therapie von kognitiven Defiziten gibt es derzeit für Acetylcholinesteraseinhibitoren, insbesondere Donepezil (Christodoulou et al. 2008). Jedoch mangelt es auch hierfür an einer klaren, aussagekräftigen Studienlage.

Weitere Komorbiditäten

Weiters ist Fatigue sehr häufig mit MS vergesellschaftet. Eine ausführliche Darstellung dieser Problematik erfolgt in Kapitel 2.2. Im Laufe der Erkrankung ist die Entwicklung von Gehstörungen häufig. Mit physiotherapeutischen Maßnahmen wird dann meist versucht, Besserung zu erzielen bzw. einer weiteren Verschlechterung entgegen zu wirken. Trotzdem sind viele Patienten auf Gehhilfen bis hin zum Rollstuhl angewiesen. Goodman et al. (2009) konnten zeigen, dass die Einnahme von Dalfampridin die Gehfähigkeit einiger MS-Patienten verbessern kann und somit eine pharmakotherapeutische Alternative darstellt (Goodman et al. 2009). MS-Patienten

klagen zudem häufig über Sphinkterfunktionsstörungen von Darm und Blase und der damit verbundenen Inkontinenz. Auch sexuelle Dysfunktion und Spastik (Beine sind stärker betroffen als die Arme) sind keine Seltenheit. Therapeutische Maßnahmen für die angegebenen Komorbiditäten können Kapitel 2.1.9 entnommen werden.

2.1.6 VERLAUFSFORMEN

Multiple Sklerose kann sich auf verschiedene Art und Weise manifestieren. Charakteristisch sind sog. Schübe. Sie werden als Ausdruck eines subakuten bis akuten fokalen inflammatorischen Vorgangs im zentralen Nervensystem (ZNS) gesehen, welcher myelinisierte Axone oder Nervenzellkörper schädigt und zu einer fehlerhaften Signaltransmission führt (Vollmer 2007). Sie erreichen ihre stärkste Ausbildung innerhalb von Tagen oder Wochen, gefolgt von einer Remissionsphase, in welcher sich die Symptome teilweise bzw. vollständig zurückbilden. Die Anzahl der Schübe variiert sehr stark, überschreitet aber selten eine Zahl von 1-5 Schüben pro Jahr (Compston und Coles 2008). Generell häufen sich Schübe am Beginn der Erkrankung.

Im Auftrag des „National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis“ standardisierten Lublin und Reingold (1996) die Definitionen für die häufigsten vorkommenden Verlaufsformen und unterschieden dabei folgende Gruppen:

Schubförmig intermittierende Verlaufsform (RR)

In etwa 85% der Patienten manifestiert sich Multiple Sklerose in Form einer schubförmig intermittierenden Erkrankung (Vollmer 2007). Diese ist gekennzeichnet durch vollständige bzw. größtenteils remittierende Schübe, zwischen denen keine Krankheitsprogression stattfindet.

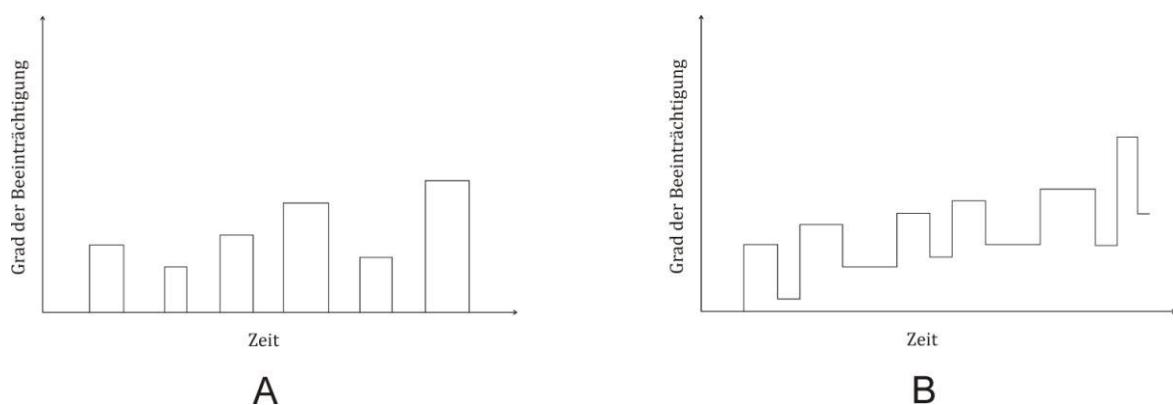


Abbildung 2.1: Schubförmig intermittierende Verlaufsform mit A: vollständiger bzw. B: unvollständiger Remission.

(Modifiziert nach Lublin und Reingold 1996)

Primär progrediente Verlaufsform (PP)

In 10% der Patienten tritt MS in primär progredienter Form auf (Koch et al. 2009a). Die Krankheit verläuft dabei stetig progredient, wobei es auch zu Plateauphasen und zwischenzeitlichen Verbesserungen kommen kann. Die Krankheit bricht meist später aus, hat aber bezogen auf den Schweregrad der körperlichen Beeinträchtigung eine schlechtere Prognose als die schubförmig intermittierende Form.

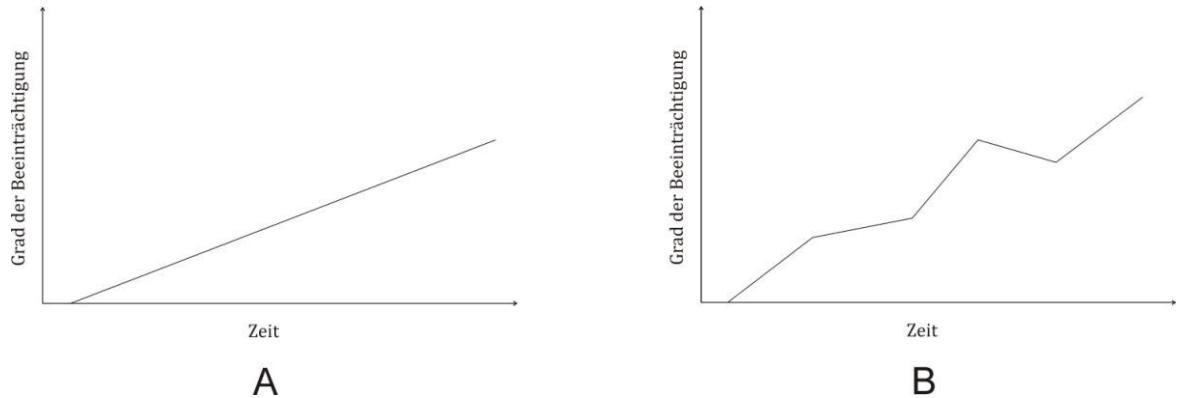


Abbildung 2.2: Primär progrediente Verlaufsform mit A: stetiger Progredienz bzw. B: mit Plateauphasen und temporärer Verbesserung.
(Modifiziert nach Lublin und Reingold 1996)

Sekundär progrediente Verlaufsform (SP)

Die schubförmig intermittierende Verlaufsform geht bei etwa 65% der Patienten in die sog. sekundär progrediente Verlaufsform über (Compston und Coles 2008). Gelegentlich können auch hier schubförmige Ereignisse vorkommen, die sich allerdings nur unvollständig zurückbilden. Neben stabilen Plateauphasen kann es zudem zu einer kontinuierlichen Verschlechterung der Symptomatik kommen.

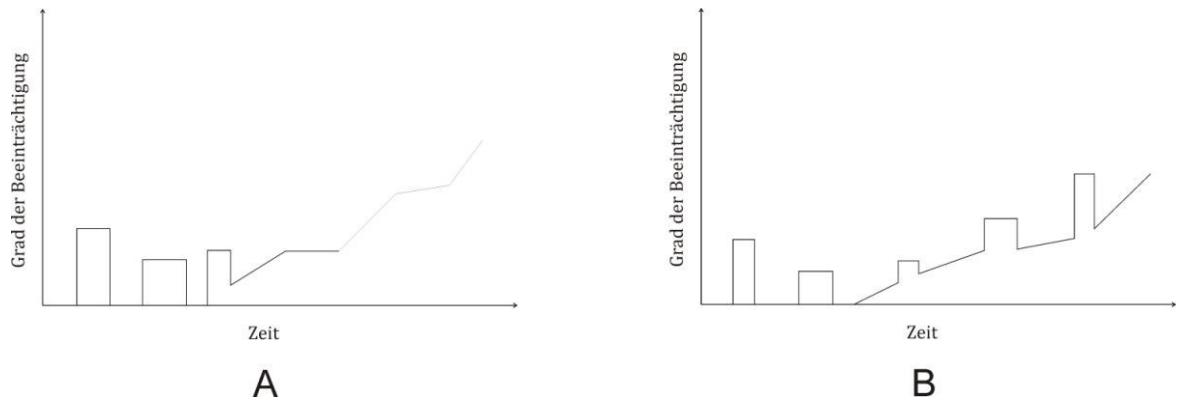


Abbildung 2.3: Sekundär progrediente Verlaufsform; A: ohne Schübe bzw. B: mit Schüben.
(Modifiziert nach Lublin und Reingold 1996)

Progressiv remittierende Verlaufsform (PR)

Der Krankheitszustand der Patienten verschlechtert sich hierbei von Beginn an progressiv. Allerdings kommt es zu klaren akuten Schüben, mit oder ohne vollständige

Remission. Zwischen diesen Schüben setzt sich die Progression der Krankheit fort (Lublin und Reingold 1996).

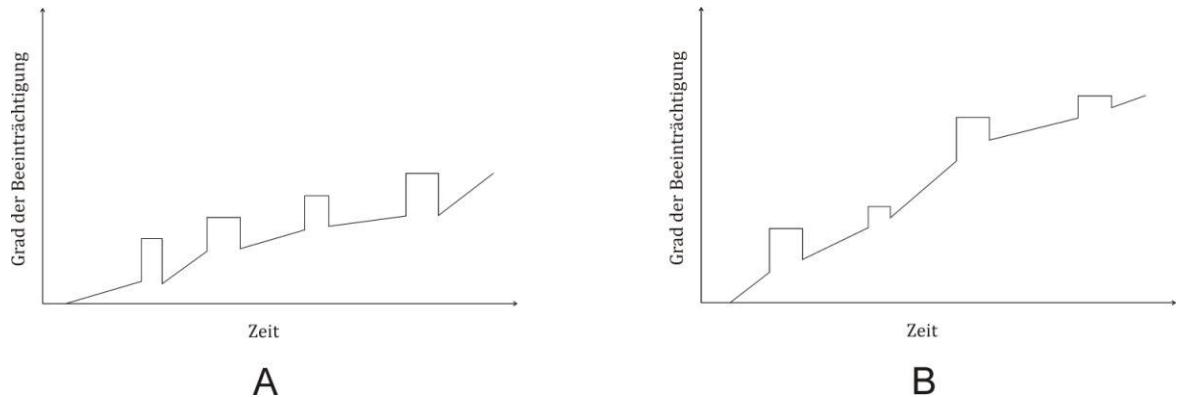


Abbildung 2.4: Progressiv progrediente Verlaufsform mit klaren Schüben, die A: vollständig bzw. B: unvollständig remittieren.
(Modifiziert nach Lublin und Reingold 1996)

2.1.7 KRANKHEITSSCHWERE

Neben den Verlaufsformen wird zudem eine Einteilung aufgrund der Krankheitsschwere getroffen. Dabei unterscheidet man (Lublin und Reingold 1996):

- Benigne MS: Die volle Funktionalität aller neurologischer Systeme ist nach 15 Jahren Erkrankung noch gegeben.
- Maligne MS: Die Krankheit folgt einem raschen progressiven Verlauf, mit signifikanten Beeinträchtigungen in multiplen neurologischen Systemen oder Tod in einer relativ kurzen Zeit nach Krankheitsbeginn.

Diese Unterscheidung ist jedoch im klinischen Alltag nicht weit verbreitet.

2.1.8 DIAGNOSE

Da es keine pathognomonischen Symptome für Multiple Sklerose gibt, gestaltet sich die Diagnostik schwierig und basiert auf mehreren Verfahren. Die Basis der Diagnostik bildet ein ausführliches Anamnesegespräch, in welchem durch gezielte Fragestellung meist bereits abgeklungene Episoden zentralnervöser Dysfunktionen erfragt werden können. Zudem können durch eine ausführliche körperliche Untersuchung aktuelle neurologische Defizite erfasst und dokumentiert werden. Dabei sprechen einige Merkmale bzw. Merkmalskonstellationen eher für, andere gegen das Vorliegen einer Multiplen Sklerose (Siehe Abbildung 2.5).

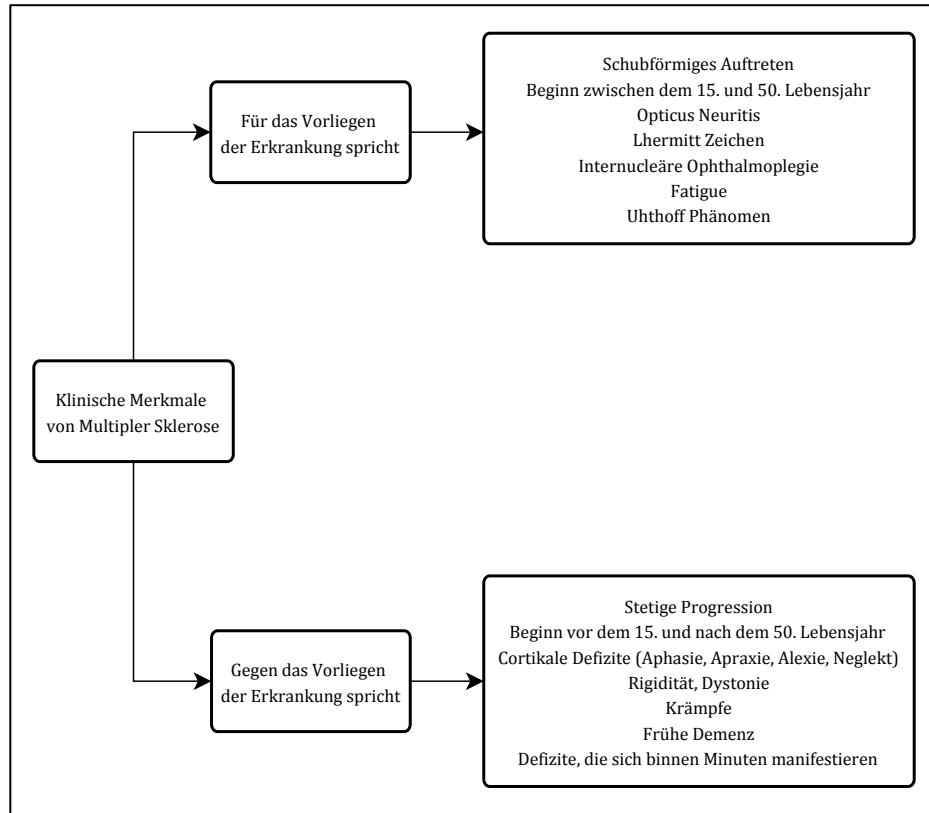


Abbildung 2.5: Klinische Merkmale von Multipler Sklerose.

(Modifiziert nach Olek et al. 2011)

Um eine einheitliche Zusammensetzung von Studienpopulationen mit Multiplen Sklerose-Patienten gewährleisten zu können, entwickelten Poser et al. (1983) entsprechende Kriterien. Mittels klinischer Charakteristik, evozierter Potentiale, neurologischer Bildgebung (CT oder MRT) und Untersuchung des Liquors wurden vier Gruppen unterschieden (Poser et al. 1983):

1. Klinisch sichere MS
2. Durch Laborergebnisse unterstützte klinisch sichere MS
3. Klinisch mögliche MS
4. Durch Laborergebnisse unterstützte mögliche MS

2001 wurden diese allerdings durch die sog. McDonald-Kriterien ersetzt.

McDonald Kriterien

Mit den 2001 erschienenen Kriterien nach McDonald unterstreicht das „International Panel of MS Diagnosis“ die Notwendigkeit der Ausbreitung der klinischen Ereignisse von Multipler Sklerose auf Zeit und Raum (McDonald et al. 2001). Neben Diagnosekriterien für die schubförmig intermittierende Verlaufsform sind auch solche für die primär Progrediente, die sekundär Progrediente und für klinisch isolierte Syndrome enthalten. Grundsätzlich kann die Diagnose MS weiterhin nur mittels klinisch neurologischer

Erfassung der Symptomatik des Patienten gestellt werden. Als wichtiges diagnostisches Instrument wird aufgrund seiner Sensitivität das MRT obligat integriert. Des Weiteren spielen die klinische Präsentation, die neurologische Untersuchung sowie die Untersuchung des Liquors und Visuell Evozierte Potentiale eine wichtige Rolle. Zusammen sollen sie ein möglichst umfassendes Bild über die Krankheitssituation ergeben und eine Unterscheidung zwischen „Multiple Sklerose“ (diagnostische Kriterien werden vollständig erfüllt), „Keine Multiple Sklerose“ (Diagnosekriterien wurden gründlich untersucht und können ausgeschlossen werden) und „Mögliche Multiple Sklerose“ (Kriterien werden nicht vollständig erfüllt) ermöglichen.

Eine Modifikation der McDonald Kriterien wurde im Jahre 2005 bzw. im Jahre 2010 durchgeführt (Polman et al. 2005, Polman et al. 2011). Dabei wurden in der neuesten Überarbeitung vor allem die Kriterien für die Diagnosestellung mittels Bildgebung wesentlich vereinfacht (siehe dazu nachfolgenden Abschnitt zu MRT). Anzumerken bleibt jedoch, dass die sich darbietende Klinik eines Patienten weiterhin wesentlich ist und dass vor einer endgültigen Diagnosestellung ein Ausschluss von etwaigen anderen Krankheiten mit ähnlicher Symptomatik erfolgen muss.

Klinische Präsentation und neurologische Untersuchung

Ein fundamentaler Baustein der Diagnostik von Multiple Sklerose stellt die ausführlich durchgeführte Anamnese dar. Häufig können die Patienten bei näherem Nachfragen über Schubereignisse berichten, welche erst bei genauerer Reflexion als solche wahrgenommen werden. Mehrere, bereits stattgefundene Schübe stellen ein wichtiges Kriterium dar. Zudem können mögliche ätiologische Faktoren eruiert werden. Durch die neurologische Untersuchung wird die aktuelle neurologische Verfassung erfasst, welche bei remittierenden Schubereignissen durchaus auch unauffällig sein kann.

MRT

Mit Hilfe des MRTs können Entmarkungsherde im zentralen Nervensystem höchst sensitiv detektiert sowie Veränderungen über die Zeit und das Ansprechen auf die Therapie dokumentiert werden (Bastianello 1999). Entmarkungsherde, die sog. Plaques, erscheinen als typische hyperintense Regionen in der T2 Wichtung. Es handelt sich dabei um diskrete Regionen von Demyelinisierung bei relativem Erhalt der Nervenfasern (Olek et al. 2011). Anhand modernerer Technik werden neuerdings auch Axonläsionen und Destruktionen von Nervenzellkörpern nachgewiesen (Furby et al. 2009). Häufige Lokalisationen von Läsionen sind die periventrikuläre Region, das Corpus Callosum,

Basalganglien, juxtakortikale und infratentorielle Regionen. Die gängigen MRT-Diagnosekriterien für Multiple Sklerose laufen wie folgt (Polman et al. 2011):

1. 2010 McDonald MRT Kriterien für die Verteilung von Läsionen im Raum (DIS)

DIS^a kann durch ≥ 1 T2 gewichtete Läsionen in mindestens 2 der folgenden 4 Regionen dargelegt werden:
Periventrikulär
Juxtakortikal
Infratentoriell
Spinal ^b
^a Gadolinium Anreicherung ist für DIS nicht erforderlich
^b Wenn der Patient an einem Hirnstamm- oder ein Rückenmarkssyndrom leidet, werden die symptomatischen Läsionen von den Kriterien ausgeschlossen und nicht in die Gesamtzahl von Läsionen mit aufgenommen

Tabelle 2.1: 2010 McDonald Kriterien für die Verteilung von Läsionen im Raum basierend auf Swanton et al. (2006, 2007).

(nach Polman et al. 2011)

2. 2010 McDonald MRT Kriterien für die zeitliche Verteilung von Läsionen (DIT)

DIT kann nachgewiesen werden durch:
1) Eine neue, T2 gewichtete und/oder Gadolinium anreichernde Läsion(en), verglichen mit einer Basisaufnahme (unabhängig davon, wann dieses Basis-MRT gemacht wurde)
2) Gleichzeitiges Vorkommen von asymptomatischen, Gadolinium-anreichernden und nicht-anreichernden Läsionen zu jeder Zeit

Tabelle 2.2: 2010 McDonald Kriterien für die zeitliche Verteilung von Läsionen basierend auf Montalban et al. (2010).

(nach Polman et al. 2011)

In neuester Zeit erwiesen sich konventionelle MRT-Sequenzaufnahmen allerdings als ungeeignet, zwischen Inflammation, Ödem, Demyelinisierung, Wallersche Degeneration und Axonverlust zu unterscheiden (Poloni et al. 2011). Laut Poloni et al. (2011) ermöglichen moderne Techniken (beispielsweise Messungen von T1-gewichteten, hypointensen Läsionen und ZNS-Atrophie sowie die Bestimmung des Wasseranteils von Myelin, Magnetresonanzspektroskopie, diffusion-tensor imaging, diffusion-weighted imaging, und susceptibilitätsgewichtete Magnetresonanztomographie) ein besseres Verständnis der pathologischen Vorgänge und zeigen bedeutende Veränderungen in normal erscheinenden Regionen auf. Die Anwendung neuerer Verfahren ist allerdings noch nicht standardisiert und wird daher nicht flächendeckend angewandt.

Die Erklärung der klinischen Symptomatik anhand der neurologischen Bildgebung ist noch sehr lückenhaft. Durch die Zuhilfenahme von modernsten Verfahren und vor allem durch die Detektion von Destruktionen in bisher normal erscheinenden Regionen kann ein möglicher Zusammenhang mittlerweile besser verstanden werden.

Trotz allem ist das MRT für die Detektion von Plaques sehr viel besser geeignet als beispielsweise das CT. Zu beachten gilt jedoch, dass vor allem ischämische

Veränderungen des Gehirns MS-Plaques sehr ähnlich sein können, womit die Reliabilität dieses Verfahrens für Patienten über 50 Jahren sehr stark abnimmt (Olek et al. 2011).

Liquor cerebrospinalis (CSF)

Die Untersuchung von Liquor ist für die Diagnosestellung bei Multipler Sklerose nach wie vor wichtig. Aufgrund der entzündlichen Aktivität im zentralen Nervensystem können in >95% der Patienten mit klinisch definierter MS (Link und Huang 2006) erhöhte Konzentrationen von Immunglobulinen (meist IgG, selten IgM und IgA) im Vergleich zum Serum nachgewiesen werden. Diese sog. oligoklonalen Banden belegen eine intrathekale Produktion von Immunglobulinen, was wiederum häufig bei chronisch entzündlichen Vorgängen im ZNS vorkommt. Sie sind nicht spezifisch für Multiple Sklerose und können in geringen Prozentsätzen auch bei gesunden Personen vorkommen (Olek et al. 2011). Daher ist ihre Präsenz nicht mit dem Vorliegen einer Multiplen Sklerose gleichzusetzen. Daneben (in ca. 1/3 der Fälle) kann eine erhöhte Zellzahl von Leukozyten vorkommen, wobei eine Zahl von 50 Zellen/ μ l nur sehr selten überschritten wird (Olek et al. 2011). Die Liquordiagnostik umfasst die Zytologie, Albumin- IgG-, IgA- und IgM- Bestimmung, den Nachweis oligoklonaler IgG-Banden und ggf. Antikörper-Synthese-Indizes für neurotrope Viren sowie ggf. Borrelien-Diagnostik (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012).

Dies zeigt auch auf, dass die Analyse des Liquors unter anderem auch wichtig für den Ausschluss von möglichen differentialdiagnostischen Erkrankungen (infektiöse Erkrankungen (Neuro- Lues, Borreliose, HIV-Infektion), Kollagenosen, Vaskulitiden und Leukodystrophien sowie Sonderformen entzündlich-demyelinisierender Erkrankungen (z.B. Neuromyelitis optica oder akute disseminierte Enzephalomyelitis (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012)) mit ähnlicher Manifestation ist.

Evozierte Potentiale

Viele Patienten weisen eine erhöhte Latenzzeit verschiedener evozierter Potentiale auf (Somatosensorisch evozierte Potentiale (SSEP), visuell evozierte Potentiale (VEP), akustisch evozierte Potentiale (AEP)). Dies deutet auf eine Verzögerung der Reizweiterleitung durch Demyelinisierung hin und kann zur Detektion von klinisch nicht feststellbaren Dysfunktionen eingesetzt werden. Vor allem Veränderungen in VEP kommen bei ca. 80% der Patienten vor (Ko 2010). Nach der „American Academy of Neurology“ gelten VEP als wahrscheinlich sinnvolles und SSEP als möglicherweise sinnvolles Mittel bei der Diagnosestellung von Multipler Sklerose (Gronseth und Ashman 2000).

Blutuntersuchungen

Bisher gibt es keinerlei Biomarker im Blut, welche eindeutig auf das Vorhandensein einer Multiplen Sklerose bzw. deren Progression schließen lassen. Ob sog. Antimyelin-Antikörper hinweisend sein können, ist noch nicht sicher geklärt (Kuhle et al. 2007, Berger et al. 2003). Trotzdem ist eine Blutentnahme unumgänglich, da differentialdiagnostisch wichtige Erkrankungen ausgeschlossen werden müssen. Obligatorisch ist demnach die Kontrolle von (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012):

- CRP
- Großes Blutbild
- Serumchemie
- Blutzucker
- Vitamin B₁₂
- Rheumafaktor
- ANA
- Anti-Phospholipid-Antikörper
- Lupus-Antikoagulans
- ACE
- Borrelienserologie
- Urinstatus

Hingegen fakultativ überprüft werden können ANCA, ENA, HIV-Serologie, HTLV-1-Serologie, TPHA, Bestimmung langkettiger Fettsäuren, Mykoplasmen-Serologie, Methylmalonylausscheidung im Urin.

2.1.9 THERAPIE

Multiple Sklerose ist auch nach vielen gewonnenen Erkenntnissen bisher nicht heilbar. Trotzdem gibt es sowohl pharmakologische als auch nicht medikamentöse Therapieansätze, welche je nach Verlaufsform eingesetzt werden können.

Pharmakologische Therapie

Therapie von akuten Schubereignissen

In der Regel werden Schübe mit funktionellen neurologischen Beeinträchtigungen therapiert, während Sensibilitätsstörungen nur dann therapiert werden, wenn sie den Patienten beeinträchtigen. Laut den Leitlinien (2008) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie umfasst die akute Schubtherapie folgende Schritte:

1. Durchführung einer standardisierten, quantitativen neurologischen Untersuchung, Ausschluss eines Infektes und Beachtung der Kontraindikationen für die Glukokortikoidtherapie.
2. Intravenöse Methylprednisolon-Hochdosistherapie möglichst innerhalb von 2-5 Tagen nach Beginn der klinischen Symptomatik. Dosierung: 1g an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen unter Magenschutz und Thromboseprophylaxe. (ggf. Therapie mit 500mg Methyprednisolon oral).
3. Ggf. Ausschleichen oder orales Ausschleichen über 14 Tage mit initial 80mg per os Methylprednisolon.
4. Erneute quantitative neurologische Untersuchung nach 2 Wochen nach Beendigung der Therapie. Bei fehlender Besserung erneute Pulstherapie ggf. auch mit erhöhter Dosis (bis zu 5x 2g Methylprednisolon).
5. Erneute Untersuchung nach 2 Wochen nach Beendigung dieser Therapie. Bei ungenügender Besserung ggf. Plasmapheresetherapie in einem MS-Zentrum.

Die Plasmapherese wird allerdings nur bei Patienten mit schweren Beeinträchtigungen (etwa Lähmungserscheinungen oder Visusverlust) durchgeführt und führt bei etwa 40% der Patienten zu Erfolg (Weinshenker et al. 1999). Eine hochdosierte Methylprednisolontherapie über einen kurzen Zeitraum zeichnet sich durch ein geringes Nebenwirkungsprofil aus und kann zur deutlichen Besserung der klinischen Symptomatik beitragen.

Therapie der schubförmigen Verlaufsform

Den Patienten werden immunmodulatorische Medikamente verabreicht, die die Schubfrequenz vermindern, die Schwere der Beeinträchtigungen reduzieren und die Akkumulation von Läsionen im MRT verlangsamen (Olek et al. 2011). Die Therapie kann vor allem zu Beginn der Erkrankung wirken, da in diesem Stadium entzündliche Geschehnisse vorherrschen. Ein frühzeitiger Einsatz der Therapie ist daher indiziert. Zugelassen für die Therapie der schubförmig remittierenden Verlaufsform sind folgende Medikamente:

Rekombinante Interferon-beta-Präparate

Dazu gehören Interferon-beta-1a (Avonex®: 30µg 1x/Woche intramuskulär; Rebif®: 22µg bzw. 44 µg 3x/Woche subkutan) sowie Interferon-beta-1b (Betaferon®, Extavia®: 8 MIU alle 2 Tage subkutan). Sie gehören der Gruppe der Zytokine an, ihr genauer Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt, jedoch geht man von einem aktiven Eingriff der Substanzen in das immunpathologische Geschehen der MS aus (Rieckmann et al. 1996).

Diese Medikamente wurden in zahlreichen Studien auf ihre Wirkung hin untersucht (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012) und stellen mittlerweile die Basistherapie bei schubförmig remittierender MS dar. Mithilfe dieser immunmodulatorischen Therapie kann vor allem die Schubfrequenz und die MR-Aktivität verringert werden. Das Nebenwirkungsprofil ist gering und umfasst vor allem grippeähnliche Symptome, Fieber, Schüttelfrost und nekrotische Reaktionen an den Einstichstellen. Vor allem die grippeähnliche Symptomatik kann durch vorherige Gabe von Ibuprofen oder Paracetamol verringert werden. Daneben kann es aber auch zur Erhöhung der Transaminasen, Leukozytopenie und zur Bildung von Antikörpern gegen INF-beta kommen, weshalb eine kontinuierliche Blutbildkontrolle indiziert ist. In welcher Form neutralisierende Antikörper auf den Therapieerfolg einer Substanz Einfluss nehmen, ist nicht zur Gänze geklärt. Bei zweimaligem Nachweis hochtitriger neutralisierender Antikörper sollte die Therapie mit INF-beta beendet werden, wenn der Verdacht auf Therapieversagen besteht (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft 2011).

Glatirameracetat (Copaxone®)

Auch hierbei handelt sich um ein Medikament mit bisher nicht vollständig aufgeklärter immunmodulatorischer Wirkung. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit dieser polymeren Oligopeptide mit Bestandteilen der Myelinschicht der Nervenzellen, sollen sie einen Einfluss auf die Antigenpräsentation und T-Zelldifferenzierung haben, die Bildung antiinflammatorisch wirkender Th2-polarisierter Glatirameracetat-reaktiver T-Zellen induzieren und neuroprotektiv wirken (Kala et al. 2011, Farina et al. 2005). Ähnlich wie Interferone, wirkt es sich vor allem positiv auf die Schuhhäufigkeit aus und ist seit 2009 auch zur Behandlung des klinisch isolierten Syndroms zugelassen. Glatirameracetat gilt als äußerst gut verträglich (Racke und Lovett-Racke 2011). Als Nebenwirkung zeigen sich häufig Reizzungen der Einstichstellen sowie selten sog. Flushs (Atemnot, Beklemmung, Herzrasen, Angstzustände), welche unmittelbar nach der Injektion auftreten und wieder remittieren. Neben den rekombinanten Interferon-beta-Präparaten und Glatirameracetat als Therapeutika der ersten Wahl, kommen bei der schubförmig remittierenden Verlaufsform weitere Medikamente zum Einsatz.

Azathioprin

Die Anwendung von Azathioprin (z.B. Imurek®) in der Behandlung von Multipler Sklerose hat in den vergangenen Jahren aufgrund einer nicht überzeugenden Studienlage stetig an Bedeutung verloren (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Dennoch konnte gezeigt werden, dass Azathioprin die Frequenz der Schübe im ersten Jahr um 20% (95% Konfidenzintervall 5% - 33%), im zweiten Jahr um 23% (95% KI 12% - 33%) und im dritten Jahr um 18% (95% KI 7% - 27%) reduziert (Casetta et al. 2009).

Neben der Anwendung zur Therapie von Autoimmunerkrankungen kommt Azathioprin bei Multipler Sklerose vor allem bei Unverträglichkeit von INF-β und Glatirameracetat oder der Ablehnung von Injektionen zum Einsatz. Als vorteilhaft für die Patienten ist dabei vor allem die Tatsache, dass Azathioprin oral eingenommen werden kann. Die übliche Dosierung beträgt dabei 2-3 mg/kg Körpergewicht. Eine regelmäßige Blutentnahme zur Kontrolle der Lymphozytenzahl, die unter Therapie absinkt, ist von Nöten.

Intravenöse Immunglobuline (IVIG)

Es handelt sich hierbei um polyvalentes humanes Immunglobulin G (IgG), welches aus Plasma von multiplen gesunden Spendern gewonnen wird (Elovaara et al. 2011). Immunglobuline greifen über verschiedene Mechanismen in das immunologische Geschehen des Körpers ein (Cursiefen und Mäurer 2008). Durch welche Vorgänge IVIG im Falle der Multiplen Sklerose hauptsächlich wirkt, diskutiert werden beispielsweise B-Zell vermittelte Immunantworten, Wirkungen auf das Komplementsystem sowie auf die Migration von Lymphozyten, ist noch unklar (Schwarz et al. 2009, Elovaara et al. 2011, Stangel und Gold 2004). Auch ist der generelle Nutzen von Immunglobulinen in der Therapie von MS nicht unumstritten (Fazekas et al. 2008), zumal noch für keines am Markt befindliches IVIG-Präparat eine Zulassung für MS besteht (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). In ihrem Übersichtsartikel über den Einsatz von Immunglobulinen in der Neurologie überprüften Stangel und Gold (2011) klinische Studien zum Einsatz von Immunglobulinen bei MS und kamen zu folgenden Schlussfolgerungen:

- IVIG wird nur als Ausweichpräparat empfohlen, wenn Alternativen (INF-β, Glatirameracetat, Azathioprin, Natalizumab) nicht möglich sind.
- Immunglobuline stellen bei Schwangerschaft und kindlicher MS eine Alternative dar.
- Bei chronischen Verlaufsformen zeigen Immunglobuline keine Wirkung.
- Eine Besserung oder Rückbildung eines akuten Schubes unter Immunglobulinen konnte nicht belegt werden.

Immunglobuline sind im Allgemeinen gut verträglich. Häufig zeigen sich leichte Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Athralgien, Fieber, Übelkeit oder Erbrechen). Seltener kommt es auch zu schweren unerwünschten Wirkungen (Anaphylaxie, Blutdruckkrisen und Nierenversagen) (Cursiefen und Mäurer 2008).

Als Kontraindikation muss vor Beginn der Therapie ein IgA-Mangel ausgeschlossen werden.

Die immunmodulatorische Therapie bei schubförmig remittierender MS ist in Abbildung 2.5 nochmals zusammengefasst.

Mitoxantron (Ralenova®)

Mitoxantron zählt zu den zytostatisch wirkenden Antibiotika der Anthracenendion – Gruppe und wird in der Medizin neben der Therapie von Multipler Sklerose auch als Zytostatikum eingesetzt. Im Jahre 2006 wurde es bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren zur Therapie der progressiv- schubförmigen und der sekundär progredienten Verlaufsform zugelassen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012, Goodin et al. 2003). Eine starke Limitierung stellt laut Marriott et al. (2010) jedoch das ausgeprägte Nebenwirkungsspektrum dar, darunter vor allem die Leukopenie, die ausgeprägte Kardiotoxizität (Systolische Dysfunktion bei etwa 12% der Patienten) sowie das Risiko der Leukämieentwicklung (0,8%). Daher gilt eine maximale kumulative Dosis von 100 mg/m² Körperoberfläche. Als individueller Heilversuch ist eine Gabe bis 140 mg/m² möglich (Marriott et al. 2010). Studien zeigen, dass es unter Mitoxantrontherapie zu einer signifikanten Reduktion der Schubfrequenz sowie zur Verlangsamung der MR- Progredienz kommt (Edan et al. 2004, Hartung et al. 2002). Sorgfältiges Abwägen von Nutzen und Risiko sowie eine ausführliche Aufklärung des Patienten sind daher besonders wichtig.

Natalizumab (Tysabri®)

Es handelt sich hierbei um einen humanisierten Antikörper, der das sog. Alpha-4-Integrin auf der Leukozytenoberfläche blockiert, welches für die Transmigration dieser Entzündungszellen vom Gefäßsystem in das Zielgewebe verantwortlich ist. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie an 942 Patienten, welche über zwei Jahre beobachtet wurden, konnten Polman et al. (2006) zeigen, dass der Einsatz von Natalizumab zu einer Reduktion der Schubfrequenz um 68% sowie zu einer Verzögerung der Krankheitsprogression um 50% führt (Polman et al. 2006). Auch die Krankheitsaktivität im MRT kann unter Therapie mit Natalizumab verringert werden (Putzki et al. 2009).

Trotz der besseren schubreduzierenden Wirkung von Natalizumab ist aufgrund des schweren Nebenwirkungsspektrums ein Einsatz nur bei schwerem Verlauf indiziert. Dabei sind vor allem das Auftreten der sog. progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) (Yousry et al. 2006) sowie die klinisch relevante Hepatopathie als schwerwiegende unerwünschte Wirkungen anzuführen.

Der Einsatz von Natalizumab als Therapie bei schubförmig remittierender MS wird für folgende Patientengruppen empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012):

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zur Therapieeskalation
- Therapie-naive Patienten mit mindestens zwei behindernden Schüben innerhalb 12 Monaten und Kernspinaktivität mit Gadolinium-Aufnahme.

Zudem kann es unter Therapie zur Bildung von Antikörpern gegen Natalizumab kommen, welche die Wirkung des Medikaments aufheben können (Calabresi et al. 2007). Aufgrund der Anaphylaxiegefahr sollte dann auf eine Reexposition verzichtet werden (Phillips et al. 2006).

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid gehört zur Gruppe der Stickstoff-Senfgas-Verbindungen mit alkylierender Wirkung. Als Zytostatikum wird es vor allem bei Malignomerkrankungen aber auch zur Therapie von besonders schweren Verläufen von Autoimmunerkrankungen eingesetzt (Patti und Lo Fermo 2011). Bereits seit den 1980 Jahren wird es auch als Therapeutikum bei Multipler Sklerose eingesetzt, auch wenn die Studienlage zur Wirksamkeit dieses Medikaments bei MS sehr konträr ist (Olek et al. 2011). Von einem Einsatz von Cyclophosphamid profitieren vor allem junge Patienten (18-40 Jahre) mit aktiver Entzündungsaktivität und rasch progredientem Verlauf (Elkhalifa und Weiner 2010).

Das Nebenwirkungsspektrum von Cyclophosphamid umfasst Übelkeit, Erbrechen, Amenorrhö, prämature Menopause, Haarausfall und hämorrhagische Zystitis. Außerdem ist ein verstärktes Vorkommen von Blasenkrebs beobachtet worden.

		1. Wahl: - Fingolimod - Natalizumab****	2. Wahl: - Mitoxantron (- Cyclophosphamid)***
	Basistherapie	- Glatirameracetat - Interferon-beta 1a i.m. - Interferon-beta 1a s.c. - Interferon-beta 1b s.c. (- Azathioprin)* (- IVIg)**	
Schub-therapie		2. Wahl: Plasmaseparation	1. Wahl: Methylprednisolon
<p>* Zugelassen, wenn Interferon-beta nicht möglich ist oder unter Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wird.</p> <p>** Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen.</p> <p>*** Nur für fulminante Verläufe als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren.</p> <p>**** Zugelassen neben der Eskalationstherapie auch zur Behandlung Therapie-naiver Patienten mit mindestens zwei behindernden Schüben innerhalb 12 Monaten und Kernspinaktivität mit Gadolinium-Aufnahme</p>			

Abbildung 2.5: Stufentherapie der schubförmigen MS.

(Modifiziert nach Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012)

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt in ihren aktuellen Leitlinien (aus dem Jahre 2012) den Beginn einer immunmodulatorischen Therapie allenfalls in Einzelfällen sekundär chronisch progredienter Krankheitsverläufe mit rascher Progredienz bei jüngeren Patienten (< 40 Jahre).

Fingolimod (Gilenya®)

Fingolimod ist ein seit 2010 in den USA und seit 2011 in Europa zur Therapie der schubförmig remittierenden Verlaufsform zugelassenes, orales Immunsuppressivum. Als Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor Analogon hält es die Lymphozyten in den Lymphknoten zurück und verhindert somit die verstärkte Einwanderung dieser Zellen in das ZNS bei Multipler Sklerose (Mandala 2002, Ingwersen et al. 2012). In zwei großen Phase III Studien (FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis) und TRANSFORMS (TRial Assessing injectable interferoN vS FTY720 Oral in RrMS)) konnte gezeigt werden, dass die tägliche Einnahme des Medikaments zu einer deutlichen Reduktion der Schubfrequenz und der MRT- Aktivität führt (Sharma et al. 2011; Ingwersen et al. 2012). Die empfohlene Dosierung liegt bei 0,5 mg/Tag. Fingolimod ist somit die erste, nach modernen Standards geprüfte Therapie für Multiple Sklerose, welche in oraler Form gegeben werden kann.

Jedoch ist auch das erhebliche Nebenwirkungsspektrum zu beachten. Darunter ist vor allem die Bradykardie sowie das erhöhte Risiko für eine Malignomentwicklung und die erhöhte Rate an Infektionen (v.a. Herpesinfektionen mit teilweise schwerem Verlauf) zu nennen (Singer et al. 2011). Daneben treten vor allem Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Influenza, Nasopharyngitiden und Leberenzymerhöhungen auf.

Die Indikation zum Einsatz von Fingolimod als Therapeutikum entspricht in der Europäischen Union der von Natalizumab. In der Schweiz und in den USA ist Fingolimod hingegen als Basistherapie zugelassen.

Therapie der sekundär progredienten Verlaufsform

Eine Behandlung mit INF-β ist vor allem dann noch sinnvoll, wenn noch deutliche klinische oder kernspintomographische Zeichen auf entzündliche Aktivitäten hinweisen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Des Weiteren sprechen Studien von einer moderaten Besserung unter folgenden Therapien (Olek et al. 2011):

- Kortisonstoßtherapie (1000 mg) an fünf aufeinanderfolgenden Tagen alle drei Monate
- Intravenöse Therapie mit Mitoxandron und Glukokortikoiden
- Methotrexat oral oder subcutan

Therapie der primär progredienten Verlaufsform

Für die Therapie primär progrediente Verlaufsform gibt es bisher keinerlei pharmakotherapeutische Möglichkeiten mit gesicherter Wirksamkeit. Bei rascher Progredienz können jedoch repetitive Glukokortikoid-Pulstherapien in dreimonatigem Abstand oder eine Therapie mit Mitoxantron durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012). Bei nachweisbarem Therapiebenefit und fehlenden Nebenwirkungen kann die gewählte Therapie unter neurologischer Kontrolle weitergeführt werden.

Symptomatische Therapie

Neben der Erkrankung an sich, können auch die durch sie verursachten Symptome therapiert werden. Die in Tabelle 2.3 angeführten Empfehlungen wurden aus den aktuellen Therapieempfehlungen (August 2004) der „Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe“ zur symptomatischen Therapie der Multiplen Sklerose sowie den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2012) entnommen.

Die Autoren führten eine umfangreiche Literaturrecherche durch und unterteilten die daraus resultierenden Empfehlungen nach folgenden Stärken:

- A: nachgewiesener Maßen wirksam oder unwirksam

- B: wahrscheinlich wirksam oder unwirksam
- C: möglicherweise wirksam oder unwirksam
- U: Daten widersprüchlich oder unbewiesene Therapie

In der unten angeführten Tabelle nicht weiter aufgelistet ist die Therapie von Sprach- und Schluckstörungen sowie von epileptischen Anfällen. Hierbei sollten jeweils spezifische physio- bzw. ergotherapeutische Maßnahmen erfolgen und wenn nötig eine medikamentöse Therapie durchgeführt werden.

Symptom	Therapie	Empfehlungsstärke	Notiz
Spastik	Intensive Physiotherapie		
	Orale Antispastika:	A	Funktioneller Gewinn durch Modifikation des Muskeltonus
	– Baclofen (5-120 mg/d)		(Gabapentin ist Mittel der zweiten Wahl)
	– Tizanidin (2-24 mg/d)		
	Gabapentin (300-2400 mg/d)		
	Botulinum-Toxin	A	Bei ausgeprägter Adduktorenpastik
	Kontinuierliche intrathekale Baclofenapplikation über Pumpe	A	Bei schwerster, ansonsten nicht beeinflussbarer Spastik
Fatigue	Intrathekale Gabe von Triamcinolon-Acetonid	B	Nur in Zentren mit Erfahrung
	Ausschluss anderer, behandelbarer Ursachen		
	Kühlungsmaßnahmen	A	Anwendung verschiedener Kühlmethoden
	Amantadin p.o. (100-200 mg/d)	A	
	4-Aminopyridin (10-30 mg/d)	A	
	Rehabilitationsmaßnahmen und Energieeffizienztraining	B	
	Anamnese		Patienten berichten häufig nicht über ihren Schmerz; Führen eines Schmerztagebuchs; Evaluierung von neu aufgetretenem Schmerz
Schmerzen	Amitriptylin ret. (25-150 mg/d)	A	Bei schmerzhaften Missemmpfindungen
	Carbamazepin (1200-2400 mg/d)	A	
	Gabapentin (800-2400 mg/d)	B	
	Paracetamol oder andere nichtsteroidale Antiphlogistika	B	Bei grippalen Schmerzen und Muskelschmerzen unter Interferontherapie
	Physiotherapie	A	Kreuzschmerz
	Massagetherapie	B	
	Anamnese, klinische Untersuchung		Ausschluss eines Harnwegsinfekts, Basisdiagnostik
Blasenfunktionsstörungen	Beckenboden- und Toilettentraining	B	Bei unkompliziertem heftigen Harndrang und zumindest teilweise erhaltener Funktion des Schließmuskels
	Sterile Einmalkatheterisierung	A	Bei anhaltendem Restharn >150 ml nach urodynamischer Untersuchung
	Trospiumchlorid (30-45 mg/d)	A	Bei imperativem Harndrang nach Ausschluss eines Harnwegsinfektes und Restharn <120 ml
	Tolterodin (2-4 mg/d)		
	Oxybutynin (5-15mg/d)		
	Desmopressin 20µg nasal	A	Bei therapieresistenter Nykturie
	Suprapubischer Urinkatheter	C	Bei Versagen aller anderen Verfahren
Methionin p.o. (1,5-3 g/d)		B	Ansäuerung des Harns zur Infektionsprophylaxe

Darmfunktionsstörungen	Flüssigkeitszufuhr, Ballaststoffreiche Ernährung Gabe von Laktulose, Macrogol, Glycerinzäpfchen Beckenbodentraining, Physiotherapie		Präventive Maßnahmen
Störungen der Sexualität	Medikamentenanamnese und ggf. absetzen aller ursächlichen Medikamente Sildenafil (25-100 mg/d)	A	Vorsicht bei gleichzeitig bestehender Inkontinenz Bei erektiler Dysfunktion. Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung (nicht bei Einnahme von Nitraten oder Molsidomin)
	Apomorphin sublingual	B	Bei erektiler Dysfunktion
	Vakuumpumpe oder Alprostadil	B	
	Hormonpräparate (Tibolon 2,5 mg/d)	B	Bei Libidoverlust oder Schmerzen beim Verkehr
Ataxie und Tremor	Physiotherapie und Ergotherapie Propranolol (80- 320 mg/d) Primidon (62,5- 250 mg/d) Carbamazepin (400-800 mg/d) Isoniazid (600-1200 mg/d)	C	Zuerst Monotherapie; dann ggf. Kombinationstherapie
Kognitive Störungen	Neuropsychologische Therapie Donepezil (10mg/d)	A	Auf individuelle Störungsmuster abgestimmte Verfahren, interdisziplinäre Betreuung Wirksam bei MS-assoziierten Gedächtnisstörungen
	IFN-beta	B	Besserung kognitiver Leistungen in mehreren Studien nachgewiesen
Depression	Gesprächstherapeutische Unterstützung Fluoxetin (20-60 mg/d) Sertraline (50- 200mg/d)	A	Beachtung begleitender Symptome wie Blasenstörungen, Fatigue

Tabelle 2.3: Therapieempfehlungen für wichtige und häufige Symptome bei Multipler Sklerose.

(modifiziert nach Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft 2011, Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012)

Nicht-pharmakologische Therapie

Diese umfasst vorwiegend die symptomatische Therapie der MS (Siehe dazu auch Tabelle 2.3) und beinhaltet vor allem physio- und ergotherapeutische Maßnahmen sowie gesprächstherapeutische Unterstützung. In einer systematischen Analyse von randomisierten, kontrollierten Studien zur Effektivität von Komplementär- und Alternativmedizin weist Olsen (2009) darauf hin, dass MS-Patienten auch komplementärmedizinische Methoden anwenden, vor allem dann, wenn die pharmakologische Therapien nicht genügend ansprechen. Die komplementär- und alternativmedizinischen Methoden beinhalten meist Vitamine, pflanzliche und

mineralische Nahrungsergänzungsmittel, Entspannungstechniken, Akupunktur, Cannabis und Massage (Olson 2009). Studien zur Effektivität dieser Behandlungsmethoden sind inkonsistent, dennoch betrachten viele Patienten diese Therapien als lohnenswerte Alternative zu den klassischen Arzneimitteln.

2.2 ERSCHÖPFUNGSSYNDROM UND MULTIPLE SKLEROSE

2.2.1 DEFINITION

Die Definition des Erschöpfungssyndroms ist sehr schwierig, ist sie doch ein subjektiv empfundenes Phänomen, welches von den Patienten anhand unterschiedlichster Termini beschrieben wird. Mills und Young (2008) versuchten, eine medizinische Definition für Fatigue zu entwickeln. Sie befragten zunächst 40 Patienten in einem strukturiertem Interview nach möglichen Symptombeschreibungen und überprüften die Prävalenz dieser Symptome in einer Studienpopulation von 635 Patienten. Zusammenfassend wurde Fatigue als reversible Beeinträchtigung der Kognition und Motorik beschrieben, welche mit reduzierter Motivation und erhöhtem Bedarf an Pausen einhergeht. Sie tritt entweder spontan auf oder wird durch mentale oder physische Aktivität, Feuchtigkeit, Infektion oder Nahrungsaufnahme forciert. Fatigue kann jederzeit auftreten, ist jedoch gewöhnlich nachmittags am stärksten und kann durch Schlaf am Tag gebessert werden. In Zusammenhang mit Multipler Sklerose besteht das Erschöpfungssyndrom meist über mehrere Jahre und ist von einer stärkeren Intensität als bei anderen Erkrankungen (Mills und Young 2008).

2.2.2 EPIDEMIOLOGIE

Generell kommt das Erschöpfungssyndrom unter Multiple Sklerose Patienten sehr häufig vor. Rund 50%-90% der Patienten leiden unter pathologischer Fatigue (Giovannoni 2006, Lerdal et al. 2003a, Patrick et al. 2009, Romani et al. 2004b). Für ungefähr die Hälfte der Betroffenen stellt Fatigue das am stärksten einschränkende Symptom dar (Giovannoni 2006), das über Jahre remittierend vorkommen kann (Mills und Young 2008). Dabei können alle Stadien der Multiplen Sklerose betroffen sein. Einige Studien sprechen davon, dass Fatigue in den primär oder sekundär progredienten Verlaufsformen häufiger vorkommt, als in der schubförmig remittierenden Form (Comi und Leocani 2002, Kroencke et al. 2000).

Lerdal et al. (2003) untersuchten an 368 Patienten den Zusammenhang zwischen Fatigue bei Multipler Sklerose und möglichen soziodemographischen Variablen. Dabei

ergab sich eine negative Korrelation zwischen Fatigue und Bildungsniveau ($r = -0,15$; $p < 0,01$) sowie eine positive Korrelation der Erschöpfung zu Alter und Dauer der Erkrankung ($r = 0,20$; $p < 0,001$ bzw. $r = 0,11$; $p < 0,05$) (Lerdal et al. 2003b).

2.2.3 PATHOPHYSIOLOGIE

Die Pathophysiologie der Fatigue bei Multiple Sklerose Patienten ist bisher weitgehend ungeklärt. Bei der Ursachenerforschung spielt unter anderem auch die klinische Bildgebung eine maßgebliche Rolle.

In einigen Studien konnte nur ein schwacher bzw. kein Zusammenhang zwischen MRT-Läsionen und Fatigue gefunden werden (Leocani et al. 2008). Andere wiederum assoziieren das Erschöpfungssyndrom mit Veränderungen sowohl der grauen als auch der weißen Hirnsubstanz und damit verbundenen Störungen von Signalwegen im frontalen und parietalen Cortex (Sepulcre et al. 2009). Filippi et al. (2002) konnten mittels fMRT unterschiedliche Aktivitätsmuster zwischen von Fatigue betroffenen und nicht betroffenen Patienten bei willentlich durchgeführten Bewegungen aufzeigen. Verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe, bestand ein generell erhöhtes Aktivitätslevel in verschiedenen Cortexarealen (Filippi et al. 2002). Untersuchungen des Glucosestoffwechsels mittels PET-FDG ergaben Unterschiede in der Stoffwechselaktivität zwischen beiden Gruppen. Vor allem im frontalen Cortex und in den Basalganglien war der Glucosemetabolismus herabgesetzt (Roelcke et al. 1997).

Ebenso werden immunologische und neuroendokrinologische Faktoren mit Fatigue bei MS assoziiert. Heesen et al. (2006) postulieren, dass Fatigue wenigstens partiell durch Aktivierung von proinflammatorischen Cytokinen vermittelt wird. Eine signifikant erhöhte Produktion von TNF α und dessen Korrelation mit der Tagesschläfrigkeit und Krankheitsaktivität von Patienten lassen die Autoren zum Schluss kommen, dass es sich bei TNF α um einen Schlüsselmediator für Fatigue in MS handelt (Heesen et al. 2006). Eine erhöhte TNF α -mRNA Expression in peripheren Blutzellen von unter Fatigue leidenden MS-Patienten unterstützt diese Annahme (Flachenecker et al. 2004). Eine Dysregulation der Hypothalamo-Hypophysären-Achse wird von Heesen et al. (2006) nicht mit Fatigue in Verbindung gebracht, während Gottschalk et al. (2005) eine signifikant erhöhte ACTH Konzentration bei Fatigue-Patienten finden.

Periphere Mechanismen spielen bei der Entstehung von Fatigue eine weniger wichtige Rolle (Comi und Leocani 2002). Die maximale willentliche Kraftentzerrung ist bei MS-Patienten generell wesentlich herabgesetzt, zudem nimmt die Muskelkraft und

Muskelspannung bei repetitiver Stimulation sukzessive ab (Comi und Leocani 2002). Eine herabgesetzte Fortleitung motorischer Efferenzen kann beispielsweise durch Demyelinisierung und sekundärem Axonschaden verursacht sein und zu einer verminderten Rekrutierung spinaler motorischer Einheiten bzw. zu einer für die Tetanisierung des Muskels nicht genügend hohen Aktionspotentialfrequenz führen (Rice et al. 1992). Von einer verstärkten Muskelschwäche bei Fatigue wurde in einigen Studien jedoch nicht berichtet (Comi und Leocani 2002).

Zudem beeinflussen viele Faktoren die Entstehung bzw. den Verlauf der Fatigue. Patienten berichten über eine verstärkte Fatigue bei (Comi und Leocani 2002, Mills und Young 2008; Bakshi 2003):

- Hitze und Feuchtigkeit (dies ist sehr charakteristisch für MS-Patienten; vgl. Krupp 2003)
- Schmerz
- Medikamenteneinnahme (z.B. INF-β, Benzodiazepine, Neurontin, Carbamazepin)
- Körperlicher und geistiger Anstrengung
- Nahrungsaufnahme
- Stress und Angst
- Depression

2.2.4 SYMPTOMATIK

Mills und Young (2008) befragten MS-Patienten nach typischen Fatigue-Symptomen. Dabei berichteten über 80% der Patienten von Schwere der Gliedmaßen, Schwäche, erhöhte Konzentrationsschwierigkeiten im Tagesverlauf, erhöhte Fehlerquote bei Müdigkeit und Energieverlust. Häufige Ausprägungen der Fatigue waren zudem Wortfindungsschwierigkeiten, Motivationsprobleme und exzessives Gähnen. Assoziiert ist Fatigue zudem häufig mit unterbrochenem, nicht erholsamen Schlaf in der Nacht.

Bei der Frage nach den bessernden Faktoren wurden die Vermeidung auslösender Stimuli, Schlaf bzw. Ausruhen tagsüber, prophylaktischer Schlaf und verringertes Arbeitspensum angegeben.

2.2.5 DIAGNOSTIK

Die Bestimmung des Ausprägungsgrades von Fatigue wird in der Klinik mittels Skalen durchgeführt, welche auf subjektiven Aussagen der Patienten beruhen. Objektive Messinstrumente werden hingegen nur selten eingesetzt.

Subjektive Skalen

Die Patienten drücken mittels Selbstbeurteilungsverfahren die Schwere der Fatigue aus. Skalen, wie etwa die Fatigue Severity Scale, die MS-spezifische Fatigue Severity Scale und die Modified Fatigue Impact Scale, werden regelmäßig eingesetzt. Diese wurden auch in das Studienprotokoll aufgenommen und werden unter 4.1.2 näher erläutert. Weiters werden unter anderem verwendet (Comi und Leocani 2002):

- Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF)
- Fatigue Assessment Instrument (FAI)
- Fatigue Impact Scale (FIS)
- Visuelle Analogskala (VAS)

Wesentliche Vorteile dieser Skalen sind ihre leichte Handhabung, schnelle Durchführbarkeit und der niedrige Kostenpunkt. Beachtet werden muss allerdings, dass sie aufgrund der subjektiven Bearbeitung durch den Patienten vielen Einflussfaktoren unterliegen, welche nicht wirksam kontrolliert werden können.

Objektive Messinstrumente

Für die Messung der peripheren Fatigue wird das Elektromyogramm (EMG) herangezogen. Damit kann die Kraftentwicklung der Muskulatur unter verschiedenen Bedingungen, beispielsweise bei repetitiver Stimulation oder unter maximaler willentlicher Kontraktion, bestimmt werden. Diese Untersuchung wird routinemäßig jedoch nicht regelmäßig zur Verlaufskontrolle von Fatigue eingesetzt.

Die Stärke der zentralen Fatigue kann bisher nicht zufriedenstellend objektiviert werden. Bildgebende Verfahren wie MRT, fMRT oder PET liefern zwar Hinweise über mögliche Lokalisationen von ursächlichen Veränderungen, werden im klinischen Alltag aber nicht zur Bestimmung der Stärke von Fatigue verwendet. Stattdessen dient die Durchführung und Auswertung neuropsychologischer Untersuchungen als Orientierung für den Schwerpunkt zentraler Fatigue. Autoren sprechen in diesem Zusammenhang von sog. kognitiver Fatigue, welche als Abnahme kognitiver Leistungen innerhalb einer Testsitzung definiert wird (Krupp und Elkins 2000).

2.2.6 THERAPIE

Da es sich beim Erschöpfungssyndrom um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung handelt, muss auch die Therapie individuell auf den Patienten abgestimmt sein und dessen Beeinträchtigungsgrad, Bedürfnisse und unterstützende Faktoren mit berücksichtigen (Bakshi 2003). Verschiedene Algorithmen zur effektiven Therapie von MS wurden entwickelt (Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines 1998). Ein Beispiel für eine dementsprechende Therapieanleitung ist auch Abbildung 2.6 dargestellt.

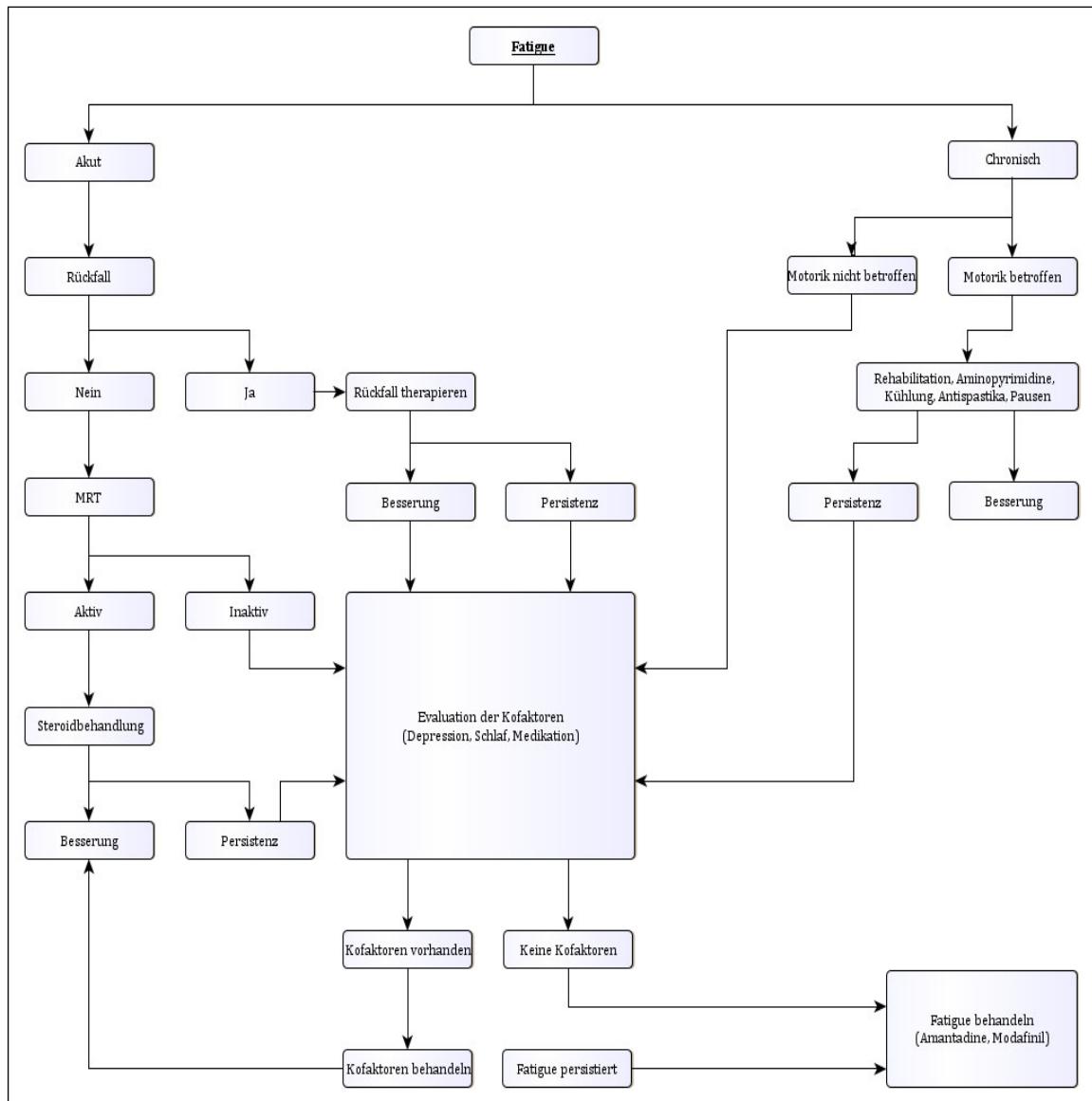


Abbildung 2.6: Algorithmus zum Management von Fatigue.

(Nach Comi und Leocani 2002)

Den Grundstein einer erfolgreichen Therapie stellt eine ausführliche Anamnese dar. Diese sollte unter anderem auch Fragen nach den auslösenden, den verstärkenden und bessernden Faktoren enthalten (Bakshi 2003).

Grundsätzlich kann eine nicht-pharmakologische von einer pharmakologischen Therapie unterschieden werden.

Nicht-pharmakologische Therapie

Nach der Durchführung der Anamnese soll primär eine Elimination bzw. Kontrolle der ermittelten Faktoren erfolgen. Eine Veränderung des Lebensstils, beispielsweise verstärkte körperliche Aktivität, Verzicht auf Rauchen oder Reduktion der Koffeinzufuhr, kann eine Milderung der Fatigue bewirken (Bakshi 2003). Auch ein angepasster Tagesablauf mit eingeplanten Pausen erleichtert das Leben der Patienten. Teil der nicht-pharmakologischen Therapie können sein (Comi und Leocani 2002; Krupp 2003):

- Körperliche Übung: Ein individuell abgestimmtes Trainingsprogramm beugt Überanstrengung vor und hilft Studien zufolge, das Erschöpfungsgefühl wesentlich zu reduzieren.
- Verhaltenstherapie: soll vor allem bei Patienten mit assoziierter Depression durchgeführt werden.
- Kühlung: Aufgrund der Verstärkung der Fatigue-Symptomatik bei hohen Temperaturen, kann Kühlung bei diesen Patienten eine Linderung der Beschwerden bewirken.

Pharmakologische Therapie

Verschiedenste Medikamente finden in der Therapie von Fatigue Anwendung, auch wenn deren Wirkung bislang nicht durch ausreichende große und lange Studien belegt werden kann (Braley und Chervin 2010).

Amantadin

Amantadin ist ein Dopaminergikum, welches üblicherweise bei Infektionen durch Influenza- Viren und bei der Therapie von Parkinson angewandt wird. Als therapeutisches Mittel bei Fatigue bewirkt das Medikament eine moderate Besserung der Erschöpfungssymptomatik, jedoch keine Veränderung der FSS-Scores (Krupp et al. 1995). Trotz der in Studien mehrfach aufgezeigten Verbesserung der Symptomatik, wurde nach der Durchführung einer ausführlichen Überprüfung der Studienlage durch die Cochrane Database of Systematic Reviews (2003) keine Empfehlung zur systematischen Verschreibung ausgesprochen (Braley und Chervin 2010). Auch der

durch Pucci et al. (2007) aktualisierte Artikel zur Wirkung von Amantadin auf Fatigue in MS spricht von einer zu geringen Kenntnis der effektiven Wirkung bzw. der Toleranz des Pharmazeutikums. Amantadin gilt als relativ gut verträgliches Medikament, Nebenwirkungen treten meist in Form von Schlaflosigkeit, Verstopfung, Reizbarkeit, Halluzinationen, Schwindel und Kopfschmerzen auf (Bakshi 2003; Comi und Leocani 2002).

Pemolin

Pemolin ist ein ZNS- stimulierendes Arzneimittel und wird unter anderem zur Therapie des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms (ADS/ADHS) verwendet. Ein positiver Effekt dieses Medikaments auf die Fatigue wurde nicht nachgewiesen (Krishnan und Jaric 2008). Zudem werden in Zusammenhang bei Einnahme von Pemolin zahlreiche Nebenwirkungen, so etwa Nausea, Appetitlosigkeit, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit bis hin zum möglichen Leberversagen (Schwid und Murray 2005) beschrieben, sodass seine Verschreibung bei Multiple Sklerose obsolet ist (Braley und Chervin 2010).

Aminopyridin

4-Aminopyridin (AP) und 3,4-Diaminopyridin (DAP) sind reversible Kaliumkanalblocker, welche die Nervenleitung in teilweise demyelinisierten Nerven verbessern (Comi und Leocani 2002). Rossini et al. (2001) konnten in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten crossover Studie an 54 Patienten zeigen, dass Aminopyridine in hohen Serumkonzentrationen ($>30 \text{ ng/ml}$) Fatigue verbessern können (Rossini et al. 2001). Nebenwirkungen sind allerdings sehr häufig und äußern sich in Form von Parästhesie, abdominellen Schmerzen, Angst, akute Enzephalopathie und Blasendysfunktion. Eine Anwendung von Aminopyridinen bei Fatigue sollte nur bei Patienten erfolgen, deren Erschöpfung durch Nervenleitungsabnormalitäten entlang der motorischen Bahnen beeinflusst ist, da Aminopyridine nur an diesen speziellen Fasern wirken (Comi und Leocani 2002).

Modafinil

Lange et al. (2009) untersuchten in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie den Effekt von Modafinil auf die Ergebnisse des d2 und des Nine-Hole-Peg-Tests sowie die Veränderungen von transkraniellen magnetischen Stimulationstechniken nach Medikamenteneinnahme. Dabei konnte eine signifikante Verbesserung der Patienten nach Modafinileinnahme im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden. Laut den Autoren verbessert Modafinil die Aufmerksamkeits- sowie die Konzentrationsleistung

(Lange et al. 2009). Eine weiter Studie mit 72 Patienten spricht von einer signifikanten Verbesserung der Erschöpfungssymptomatik sowie der Tagesschläfrigkeit bereits nach 2 Wochen Einnahme von 200 mg Modafinil pro Tag (Rammohan et al. 2002). Diese Beobachtungen werden von anderen Studien nicht gestützt; so konnten Stankoff et al. (2005) keine Verbesserung der MFIS-Werte nach Modafinileinnahme feststellen.

Modafinil ist ein wachheitsförderndes Mittel, welches möglicherweise an selektiven Hirnarealen wirkt (Bakshi 2003). Mittlerweile ist Modafinil nur noch für den Einsatz bei Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie (mit und ohne Kataplexie) einhergeht, zugelassen.

Aspirin

Die mögliche Verbesserung der Fatigue durch die Einnahme von Aspirin ist bisher nur wenig untersucht worden. Wingerchuk et al. (2005) konnten einen positiven Effekt von Aspirin auf die Werte der MFIS zeigen. Aufgrund des geringen Nebenwirkungsprofils und der niedrigen Kosten von Aspirin, stellt dieses Medikament eine interessante Behandlungsoption dar (Schwid und Murray 2005). Daher sollte dieser Effekt durch weitere Studien untersucht sowie die optimale Dosis und Behandlungsdauer gefunden werden (Wingerchuk et al. 2005).

Zusammenfassend stellt Krupp (2003) die medikamentöse Therapie der Fatigue in Zusammenhang mit Multipler Sklerose wie folgt dar:

Medikament	Anfangsdosis	Erhaltungsdosis	Maximaldosis	Nebenwirkungen
Amantadin	100 mg jeden Morgen oder 100 mg 2x/Tag	100 mg 2x/Tag	300 mg/Tag	Schlaflosigkeit, Livedo reticulris
Modafinil *	100 mg jeden Morgen	200 mg jeden Morgen oder 100 mg am Morgen und am Nachmittag	300-400 mg/Tag	Kopfschmerzen
Pemolin	18,75 mg/Tag	18,75-75,5 mg/Tag	93,75 mg/Tag	Schlaflosigkeit, Ruhelosigkeit, Reizbarkeit, Leberfunktionsveränderungen

Tabelle 2.4: Pharmakotherapie der Fatigue bei Multipler Sklerose.

(nach Krupp 2003)

* Mittlerweile für die Therapie von Fatigue nicht mehr zugelassen.

2.2.7 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN FATIGUE UND ANDEREN KLINISCHEN CHARAKTERISTIKEN

Fatigue und Depression

Der Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression beschäftigt die Wissenschaft in erheblichem Maße. Mills und Young (2011) untersuchten in einer Studie an 635 Patienten die Korrelationen zwischen Fatigue und anderen klinischen Merkmalen der MS. Es ergab sich lediglich eine schwache lineare Korrelation zwischen Fatigue und Depression bzw. Angst, auch wenn ängstliche bzw. depressive Patienten signifikant höhere Fatiguescores aufwiesen. Andere Studien hingegen belegen einen stark signifikanten Zusammenhang zwischen Affektivitäts- und Fatiguemessungen (Bakshi et al. 2000, Kroencke et al. 2000, Koch et al. 2009b, Ford et al. 1998). Eine Therapie von depressiven Symptomen sollte sich demnach auch positiv auf die Erschöpfungsbeschwerden von Patienten auswirken. Mohr et al. (2003) untersuchten diesen Zusammenhang an 60 Patienten, die in einem Zeitraum von 16 Wochen verschiedene Therapieformen für Depression erhielten (Kognitive Verhaltenstherapie, Gruppenpsychotherapie bzw. Sertraline). Dabei konnten sie eine signifikante Reduktion ($p<0,02$) der gemessenen Fatiguerwerte über die Zeit feststellen (Mohr et al. 2003). Da diese Studie nicht placebokontrolliert durchgeführt wurde, kann ein positiver Effekt nicht eindeutig auf die Medikation zurückgeführt werden.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression lässt allerdings nicht darauf schließen, dass Fatigue als kausale Folge einer Depression auftritt. Aktuell wird eher davon ausgegangen, dass es sich um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt, welches mit Depression vergesellschaftet sein kann. Dies gilt in umgekehrter Weise ebenso. Zudem dürfte das Vorhandensein eines der beiden Störungsbilder das Auftreten der jeweils anderen begünstigen. Eine genaue Zuordnung der Symptome zu dem jeweiligen Krankheitsbild erweist sich aufgrund der starken Überlappung zudem als äußerst schwierig. Unabhängig davon trägt eine Behandlung, auch wenn diese meist symptomatisch und nicht kausal ist, zu einer deutlichen Verbesserung des Wohlergehens des Patienten bei.

Fatigue und kognitive Beeinträchtigung

Inwiefern sich Fatigue auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten auswirkt, ist Gegenstand aktueller Forschung. Üblicherweise werden unterschiedlichste neuropsychologische Testverfahren zur Überprüfung der sog. kognitiven Fatigue eingesetzt (Krupp und Elkins 2000), welche verschiedene kognitive Funktionen erfassen.

Etwaige Effekte von Fatigue auf kognitive Funktionen werden sehr kontrovers gesehen (Claros-Salinas et al. 2010, Bailey et al. 2007). Morrow et al. (2009) untersuchten den Zusammenhang zwischen subjektiv berichteter Fatigue und den Ergebnissen in neuropsychologischen Testungen sowohl in einer Longitudinal ($n=465$)- als auch in einer Querschnittsstudie ($n=69$). Sie konnten jedoch keinerlei signifikante Korrelationen zwischen den untersuchten Faktoren finden. Einzig eine moderate Korrelation mit der Depressivität ($r=0.44$, $p>0.001$) konnte nachgewiesen werden (Morrow et al. 2009a). Bestätigt werden diese Ergebnisse von einer Studie, welche 2010 in Medizinischem Zentrum der Universität Maastricht, Abteilung für Neurologie, durchgeführt wurde. Unter Anwendung einer sehr ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie versuchten Bol et al. (2010) einen möglichen Einfluss von mentaler und physischer Fatigue auf kognitive Testergebnisse zu finden. Es ergaben sich allerdings keine signifikanten Korrelationen (Bol et al. 2010). Die Autoren wiesen allerdings darauf hin, dass mentale, jedoch nicht physische Fatigue zu kognitiven Beschwerden führen kann.

Mehrere Studien untersuchten zudem die Veränderung kognitiver Leistungen in Abhängigkeit von der Zeit. Größtenteils wurde dabei festgestellt, dass erhöhte Erschöpfungswerte keinen Einfluss auf die kognitive Performance haben (Parmenter et al. 2003; Beatty et al. 2003). Im Gegensatz dazu weisen Krupp und Elkins (2000) auf eine Verschlechterung der kognitiven Leistungen und die mangelnde Verbesserung im Laufe einer 4-stündigen Testsitzung im Vergleich zu gesunden Probanden hin (Krupp und Elkins 2000). Auch Schwid et al. (2003) beschäftigten sich mit der Verstärkung von kognitiver Fatigue im Laufe der Durchführung des PASAT. Im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe konnte bei MS-Patienten eine Verschlechterung in der Testleistung im zweiten Teil des Test beobachtet werden. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p>0,05$) (Schwid et al. 2003).

Einige wenige Studien fanden einen Zusammenhang zwischen einer spezifisch kognitiven Funktion und der subjektiv berichteten Fatigue. Weingens-Evers et al. (2010) untersuchten in einer Querschnittsstudie an 110 MS-Patienten den Zusammenhang zwischen subjektiv geschilderter Fatigue und der Alertness-Messung in der TAP. Dabei konnten sie zeigen, dass der in der FSS erreichte Wert einen unabhängigen Prädiktor für das Ergebnis der Alertnessmessung in der TAP darstellt (Weigens-Evers et al. 2010). Den Autoren zufolge kann dieser Untertest herangezogen werden, Fatigue bzw. deren Entwicklung objektiv darzustellen. Diese Aussage deckt sich mit einem Fallbericht von Flachenecker und Meissner (2008). Darin wird von Fatigue als Symptom eines akuten Schubes berichtet. Die Autoren stellen aufgrund der durchgeführten Tests fest, dass sich

Fatigue klar von kognitiver Dysfunktion und Depression unterscheidet. Außerdem sprechen sie davon, dass Fatigue mit Defiziten in der tonischen Alertness verbunden ist, weshalb deren Testung als Mittel zur Objektivierung von Fatigue herangezogen werden kann (Flachenecker und Meissner 2007). Holtzer und Foley (2009) hingegen sprechen über einen möglichen Zusammenhang zwischen Fatigue und exekutiven Kontrollfunktionen bei MS (Holtzer und Foley 2009). Andreasen et al. (2010) wiederum konnten einem Zusammenhang zwischen Verarbeitungsgeschwindigkeit und Fatigue feststellen. In einer Gruppe von 60 Patienten ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen von Fatigue betroffenen und nicht betroffenen Patienten ($p<0,05$) im Bereich der Verarbeitungsgeschwindigkeit (Andreasen et al. 2010).

2.3 NEUROPSYCHOLOGIE

2.3.1 EXEKUTIVE FUNKTIONEN

Unter dem Begriff der Exekutiven Funktionen werden die Antizipation, das Planen und die zielgerichtete Durchführung von Handlungen sowie deren Überwachung und Hemmung zusammengefasst (Müller und Münte 2009). Sie koordinieren Basisfunktionen untereinander (Gedächtnis, Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, sprachliche Fähigkeiten), ermöglichen eine Fokussierung der Aufmerksamkeit auf relevante Funktionen und dienen der Selbstregulation der Individuen (Karnath und Sturm 2002).

Als primärer Sitz dieser Fähigkeiten wird der präfrontale Cortex angesehen. Daneben sind auch andere kortikale und subkortikale Areale (medialer Thalamus, Nucleus caudatus oder Globus pallidus) an der Ausbildung exekutiver Funktionen beteiligt und bilden ein diffuses neuronales Netzwerk. Schädigungen dieser Strukturen, etwa durch Tumore, Schädelhirntraumen, Hirninfarkte sowie Subarachnoidalblutungen, führen zu deutlichen Störungen des Planens, des Problemlösens, des Initiierens und der Inhibition von Handlungen sowie der Handlungskontrolle (Karnath und Sturm 2002). Auch MS-Patienten können in Abhängigkeit der Lokalisation der entzündlichen Läsionen verschiedene Symptome aufweisen. Dieses sog. Dysexekutive Syndrom ist äußerst variabel und kann in positive Überschusssymptome und negative Defizitsymptome unterteilt werden (siehe dazu Abbildung 2.7). Zudem finden sich häufig zusätzlich Antriebs-, Sozial- und Sexualverhaltensstörungen.

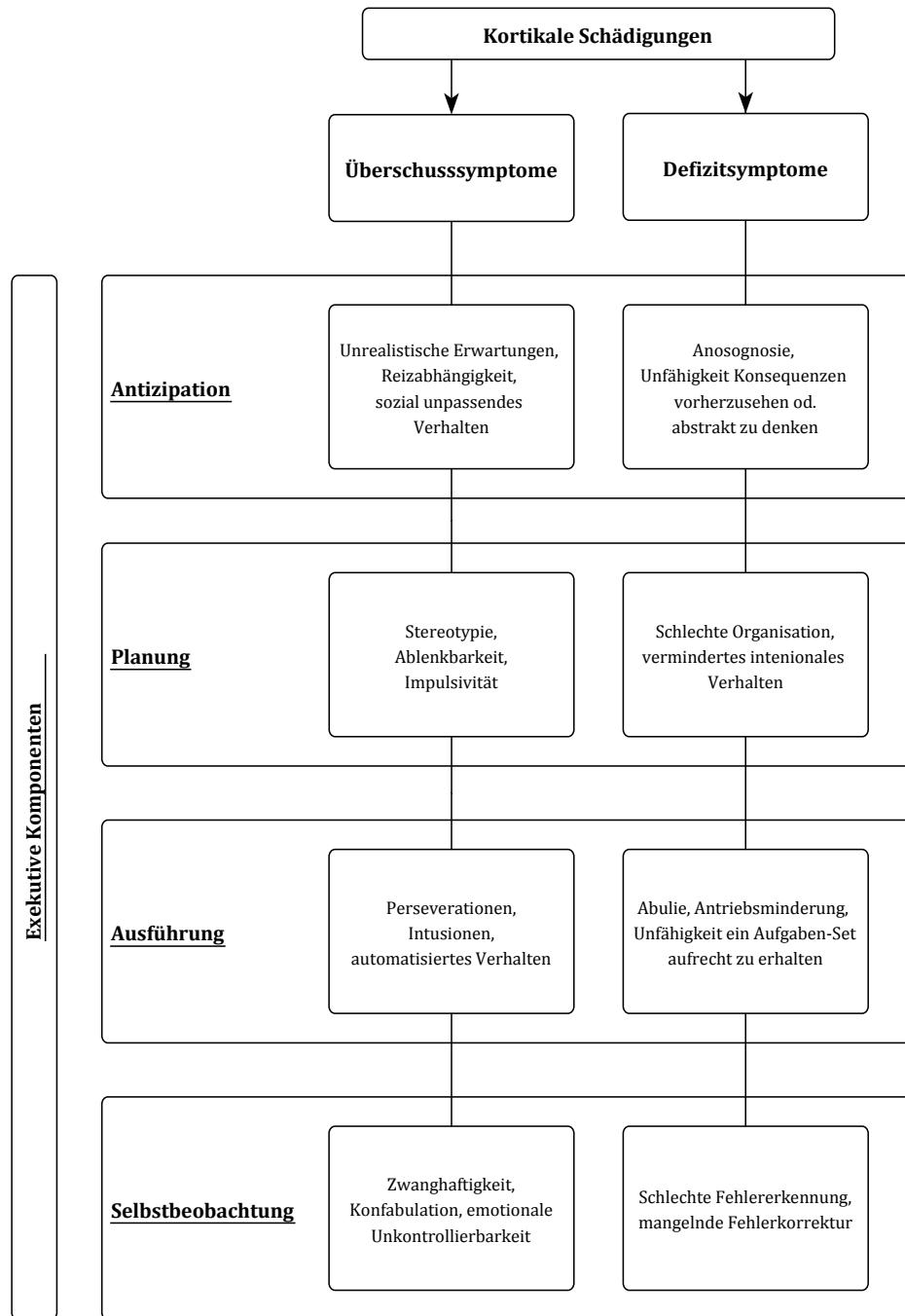


Abbildung 2.7: Beispiele für positive Überschusssymptome und negative Defizitsymptome.

(Modifiziert nach Müller und Münte 2009)

Mittels verschiedenster kognitiver Modelle hat die Neuropsychologie versucht, Störungen der Exekutivfunktionen sowie die Komplexität des Zusammenspiels der einzelnen kortikalen Areale zu erklären. Darunter findet sich beispielsweise die Theorie des „Supervisory Attentional Systems“ von Norman und Shallice (1980), das Arbeitsgedächtnismodell (Working Memory Model) von Baddeley (2000), das handlungstheoretische TOTE-Modell von Miller, Galanter und Pribram (1960) sowie das

Konzept der somatischen Marker von Damasio, Tranel und Damasio (1991) (Karnath und Sturm 2002; Müller und Münte 2009).

Nach Müller und Münte (2009) umfasst die Diagnostik der exekutiven Funktionen folgende Teilbereiche:

- Arbeitsgedächtnis
- Monitoring (Überwachung ablaufender Prozesse)
- Planen und Durchführen komplexer Handlungen
- Problemlösendes Denken
- Kognitive Flüssigkeit und Flexibilität
- Selbstbewusstheit (Self-awareness)

Die zur Diagnostik eingesetzte Testbatterie muss demnach viele Aspekte berücksichtigen und ist daher sehr umfangreich bzw. variabel (Tabelle 2.5). Vor allem aber ist eine ausführliche Eigen- und Fremdanamnese beispielsweise unter Zuhilfenahme von Fragebögen neben einer eingehenden diagnostischen Untersuchung von großer Bedeutung.

Exekutivfunktionen	Testmöglichkeiten
Arbeitsgedächtnis	TAP: Arbeitsgedächtnis CANTAB: Spatial Working Memory Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test (PASAT) WMS-R: Zahlenspanne rückwärts*
Handlungen initiieren und inhibieren	TAP: Go/No-Go TAP: Inkompatibilität TAP: Reaktionswechsel Stroop Test bzw. Farbwort Interferenztest (FWIT) Hayling Task (Satz-Ergänzungstest) Sensomotorische Interferenz (Neurobat)
Flexibilität, Aufmerksamkeitssteuerung, Ressourcenallokation	TMT A/B bzw. ZVT Wisconsin Card Sorting Test (WCST) CANTAB: Intradimensional/ Extradimensional Shift (IED) BADS: Flexibler Umgang mit Regeln + 6 Elements Test
Fluency (Wortflüssigkeit, Ideen, Kreativität)	LPS Untertest 6 (Wortflüssigkeit) Ruff Figural Fluency Test (RFFT) Tinkertoy Test Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)*
Problemlösen, Planen, Organisieren	Turm von Hanoi Tower of London CANTAB: Stockings of Cambridge (SOC) Kognitives Schätzen (TKS) BADS: Zeitschätzung, Problemlösen, Key-Search-Test, Zoo-Map
Subjektives Störungsempfinden	Fragebogen zur geistigen Leistungsfähigkeit, Subskala exekutive Funktionen
BADS: Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung	

Tabelle 2.5: Testverfahren zur Überprüfung von Exekutivfunktionen.

(modifiziert nach Arbeitsgruppe "Frontale Funktionen" des Arbeitskreises "Neuropsychologie in der Psychiatrie" der GNP e.V.); * Nähere Beschreibung dieser Testverfahren in Kapitel 4.

Vom therapeutischen Standpunkt aus ist es wichtig, dem Patienten wieder eine Organisation und Struktur für seine Handlungen zu Verfügung zu stellen (Karnath und Sturm 2002). Dies umfasst sowohl Ansätze des Verhaltensmanagement, kognitiv übende Verfahren sowie Möglichkeiten der Umweltmodifikation (Müller und Münte 2009). Dem Patient soll so wieder die Möglichkeit gegeben werden, Handlungen gezielt durchzuführen, Rückmeldungen der Umgebung mit einzubauen und sein Leben mittels gezielten Einsatzes von Hilfen so unbeschwert wie möglich zu führen.

2.3.2 GEDÄCHTNIS

Ein gut funktionierendes Gedächtnis, das es dem Individuum ermöglicht, Informationen zu speichern und diese auch im entscheidenden Moment wiederum abzurufen, ist ein essenzieller Bestandteil menschlichen Denkens. Es ermöglicht uns Inhalte der Vergangenheit, Gegenwart oder Zukunft zuzuordnen und dadurch eine zeitlich strukturierte Abfolge der Geschehnisse im Leben zu haben.

Das Gedächtnis und seine Struktur sind bereits über viele Jahre Gegenstand intensiver Forschungen. In der Literatur findet sich daher eine große Vielfalt von theoretischen Vorstellungen über die strukturelle Gliederung des Gedächtnisses.

Die inhaltliche Unterteilung des Gedächtnisses sieht zwei große Bereiche vor:

1. Das explizite, deklarative Gedächtnis: Es speichert Fakten bzw. Ereignisse, die sich entweder auf die eigene Person beziehen (episodisches Gedächtnis) oder aber Alltagskenntnisse, Weltwissen etc. beinhalten (semantisches Wissen). Laut Helmstaedter et al. (2001) wurde als episodisches Gedächtnis ursprünglich das Lernen und Behalten von Informationen in einem spezifischen zeitlichen und örtlichen Kontext verstanden. Das abstrakte kontextunabhängige Wissenssystem wird hingegen unter dem Begriff des semantischen Gedächtnisses geführt.
2. Das implizite, nicht deklarative Wissen: Es speichert einerseits automatisierte Handlungsabläufe bzw. Fertigkeiten ab (Prozedurales Gedächtnis), beinhaltet andererseits aber auch Lernformen wie das Klassische Konditionieren, das Nicht Assoziative Lernen und das Priming.

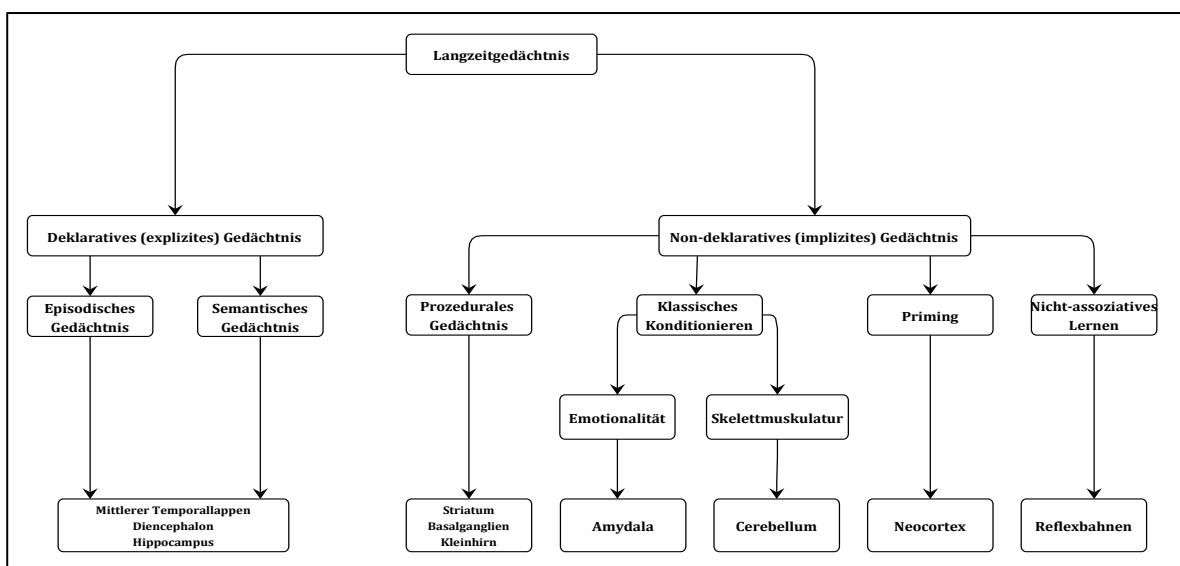


Abbildung 2.8 Taxonomie des Gedächtnissystems.
(Modifiziert nach Casetta und Granieri 2000; Thöne-Otto 2009)

Eine weitere Unterteilung sieht die Gliederung des Gedächtnisses entlang der Zeitachse vor. Dabei unterscheidet man das Kurzzeitgedächtnis (Informationsspeicherung im Zeitraum Sekunden bis wenige Minuten) vom Arbeitsgedächtnis (ermöglicht die Verarbeitung von Informationen im Kurzzeitgedächtnis) und vom Langzeitgedächtnis (Informationen sind nach einem längeren Zeitintervall noch abrufbar). Das sog. prospektive Gedächtnis hingegen bezieht sich auf zukünftige Ereignisse, wobei man zeitbasierte Aufgaben (Abruf der Information muss zu einem gewissen Zeitraum erfolgen) von ereignisbasierten Aufgaben (Abruf erfolgt, wenn ein gewisses Ereignis auftritt) unterscheidet (Thöne-Otto 2009). Eine Übersicht über die inhaltliche Einteilung des Langzeitgedächtnisses und die Zuordnung entsprechender anatomischer Gebiete wird nochmals in Abbildung 2.8 dargestellt.

Gedächtnisstörungen können einerseits durch spezifische Läsionen in bestimmten Kortexarealen ausgelöst werden. Andererseits beeinflussen auch Faktoren wie Stress, Schmerzen, Bewegungsmangel, Stimmung, Schlaf und Medikamente die kognitiven Fähigkeiten von Patienten (Thöne-Otto 2009). Sie können verschiedenste Aspekte des Gedächtnisses betreffen.

Basis der Diagnostik von Gedächtnisstörungen stellt eine ausführliche Eigen- und Fremdanamnese dar. Zudem spielen Eigen- und Fremdeinschätzung (etwa durch Fragebögen) sowie die Selbst- und Fremdbeobachtung eine wesentliche Rolle (Thöne-Otto 2009). In einer umfassenden neuropsychologischen Diagnostik sollten folgende Bereiche überprüft werden (Der Vorstand der GNP et al. 2005):

- Kurzzeitgedächtnis und Arbeitsgedächtnis: kurzfristiges Halten und ggf. Manipulieren von verbalen und figuralen Informationen.
- Langzeitgedächtnis:
 - Unmittelbare Reproduktion expliziter verbaler und figuraler Informationen (übersteigt den Umfang des Kurzzeitgedächtnisses).
 - Untersuchung des Lernzuwachs mit Wiederholung sowie Darstellung proaktiver und retroaktiver Interferenzeffekte anhand der Durchführung eines Lernparadigmas.
 - Verzögerte Reproduktion der unmittelbar reproduzierten Informationen nach einem Intervall von 20 bis 30 Minuten.
- Altgedächtnis (Langfristige Leistungen des Langzeitgedächtnisses): Wiedergabe von autobiografischen, semantisch und episodischen Informationen aus den verschiedenen Lebensabschnitten.

Dafür wurden zahlreiche Testbatterien entwickelt, die gezielt einzelne Gedächtnisbereiche überprüfen. In die Testbatterie dieser Arbeit wurden dabei folgende Tests integriert (Nähere Beschreibungen können Kapitel 3 bzw. 3.4.2 entnommen werden):

- Wechlser Memory Scale- Revised (WMS-R)
- Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Es gilt zu beachten, dass die Interpretation der Ergebnisse immer im Kontext zu anderen kognitiven Leistungen und zum Affekt des Patienten stehen muss. Außerdem müssen die Situationseinschätzung durch den Patienten, die soziale Situation und mögliche Kompensationsstrategien mitberücksichtigt werden.

Die Therapie der Gedächtnisstörungen muss spezifisch auf das Defizit und dessen Schweregrad ausgerichtet sein. Dabei werden beispielsweise Strategien zur Verbesserung der Enkodierungs- und Abrufleistung sowie externe Hilfsmittel zur Kompensation eingesetzt (Der Vorstand der GNP et al. 2005). Eine Kombination aus Funktionstraining, Kompensationstherapie und integrativen Verfahren stellt den gegenwärtigen therapeutischen Ansatz dar. Wichtig ist ein früher Bezug zum Alltag des Patienten, damit dieser entsprechende Kompensationsmechanismen erlernen kann, da eine Funktionsverbesserung bei Gedächtnisstörungen sehr schwierig ist.

2.3.3 AUFMERKSAMKEIT

Unter Aufmerksamkeit wird die Fähigkeit verstanden, seine Wahrnehmung auf Informationen, Ereignisse, Gegenstände und Prozesse zu fokussieren (Haus 2010). „Sie [gehört] zu jenen Funktionen, durch welche sich das wache, voll orientierte Individuum in jedem Augenblick ein Bild der vorliegenden Lebenssituation schafft, indem es relevante Informationen aus den verschiedenen Wahrnehmungsbereichen und unterschiedlichen zeitlichen Sequenzen selektiert und integriert, mit übergeordneten konzeptuellen Kategorien verknüpft und in sein Wissen über raum-zeitliche Gegebenheiten einbettet (Neisser 1974 zitiert nach Zimmermann und Fimm 2002)“.

Die Aufmerksamkeit stellt ein Zusammenspiel verschiedenster Kontroll- und Integrationsfunktionen dar, welche an andere kognitive Systeme gekoppelt sind und mit diesen interagieren. Sie ist Basis für nahezu jede praktische und intellektuelle Fähigkeit (Sturm 2009a). Dennoch werden der Aufmerksamkeit auch differenzierte Teilstufen zugeordnet.

In der Neuropsychologie werden verschiedene Formen der Aufmerksamkeit unterschieden (Sturm 2009a):

- Intensität (Vigilanz):
 - Aktiviertheit/Alertness: Darunter versteht man die Wachheit eines Individuums. Sie wird zusätzlich unterteilt in
 - Automatisierte Alertness (tonisches, unspezifisches Arousal), sie reguliert tagesabhängig unspezifisch das Aufmerksamkeitsniveau.
 - Kontrollierte Alertness (phasisches, spezifisches Arousal). Darunter versteht man die Fähigkeit, das Aufmerksamkeitsniveau unter Erwartung spezieller Reize zu steigern. Bewusste Wahrnehmung findet nur während dieser Phase statt.
 - Daueraufmerksamkeit: Beschäftigt sich mit langandauernden, einfachen Signalentdeckungsaufgaben mit einem hohen Anteil relevanter Stimuli.
 - Vigilanz: Langandauernde monotone Signalentdeckungsaufgaben mit niedrigem Anteil relevanter Stimuli.
- Räumliche Aufmerksamkeit (Orientierung): Beinhaltet Aufgaben, die den Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus durch räumliche Hinweisreize produzieren
- Selektivität (Exekutive Aufmerksamkeit):
 - Selektive Aufmerksamkeit (Konzentrationsfähigkeit) ist die Fähigkeit, sich auf bestimmte Reize bzw. Reaktionen zu fokussieren und ihnen somit größere Priorität in der Weiterverarbeitung einzuräumen.
 - Geteilte Aufmerksamkeit: Darunter versteht man die Fähigkeit, seine Aufmerksamkeit auf mehrere Reize gleichzeitig zu richten bzw. mehrere Dinge gleichzeitig zu tun. Aufgaben zur Erfassung der „kognitiven Flexibilität“.

Aus neuroanatomischer Sicht können der Aufmerksamkeit je nach Form verschiedene kortikale Gebiete zugeordnet werden (Siehe Abbildung 2.9). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass weit verzweigte kortikale und subkortikale Netzwerke Teil der verschiedenen Aufmerksamkeitsdimensionen sind (Sturm 2002).

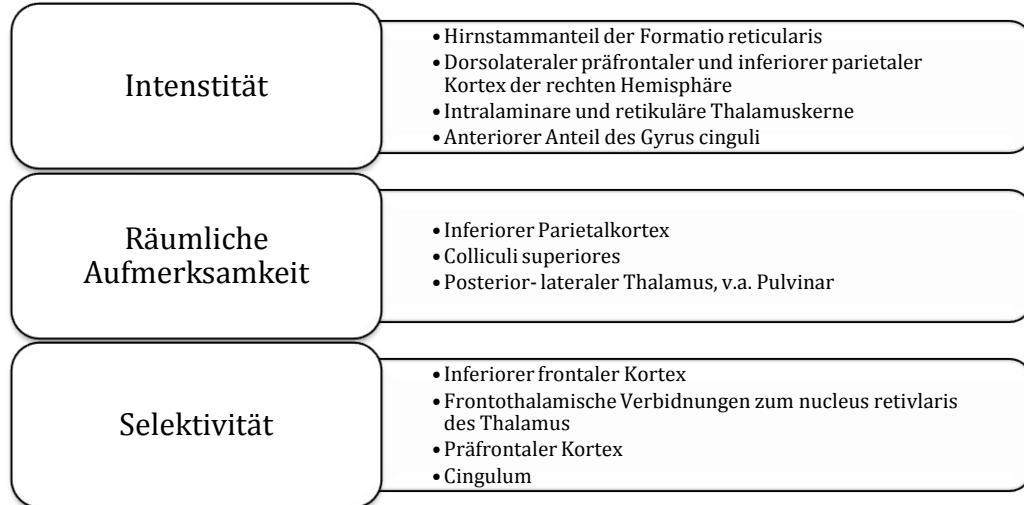


Abbildung 2.9: Funktionale Netzwerke der Aufmerksamkeitsdimensionen

(Modifiziert nach Sturm 2002)

Aufmerksamkeitsstörungen zählen neben Störungen des Gedächtnisses zu den häufigsten Folgen von Hirnschädigungen unterschiedlichster Ätiologie (Sturm 2009a). Ursachen dafür sind meist zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schädel-Hirn-Traumen, Multiple Sklerose, neurodegenerative Erkrankungen (bspw. Alzheimer, Demenz) oder Depressionen (Sturm et al. 2009b). Patienten berichten dann häufig von Konzentrationsstörungen, Ermüdbarkeit, Intoleranz gegenüber Geräuschen, Benommenheit und von der Unfähigkeit, mehrere Dinge gleichzeitig zu erledigen. Aufgrund des komplexen Zusammenspiels unterschiedlichster Bereiche des Gehirns ist eine umfassende neuropsychologische Diagnostik unerlässlich. Mindestens ein Verfahren zur Prüfung von der Selektivität und Intensität sowie, vor allem bei rechtshemisphärisch parietalen Schädigungen, der räumlichen Aufmerksamkeit sollte in der Testbatterie enthalten sein (Evidenzklasse IV) (Sturm et al. 2009b). Eine Auflistung von möglichen Testverfahren zur Aufmerksamkeitsprüfung sind in Tabelle 2.6 zu finden.

Aufmerksamkeitsdimension	Test
Aufmerksamkeitsintensität	
Alertness	Wiener Reaktionsgerät Untertest „Alertness“ aus der TAP* und der WAF
Daueraufmerksamkeit	Daueraufmerksamkeit (Wiener Testsystem) Daueraufmerksamkeit (WAF)
Vigilanz	Vigilanztest (Wiener Testsystem) Untertest „Vigilanz“ aus der TAP oder WAF Konzentrationsverlaufs-Test
Räumliche Ausrichtung der Aufmerksamkeit	
	Untertest „Verdeckte Aufmerksamkeitsverschiebung“ aus der TAP Untertest „Räumliche Aufmerksamkeit“ aus der WAF
Selektivität	
Selektive Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2* Untertest „Go-NoGo“ aus der TAP Untertest „Selektive Aufmerksamkeit“ aus der WAF Wiener Determinationsgerät Farbe-Wort-Interferenztest
Geteilte Aufmerksamkeit	Trail-Making-Test PASAT* Untertest „Geteilte Aufmerksamkeit“ der TAP* Untertest „Geteilte Aufmerksamkeit“ aus der WAF
TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung	
WAF: Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsfunktionen	

Tabelle 2.6: Tests zur Erfassung verschiedener Aufmerksamkeitsdimensionen.

(nach Sturm 2009a); * Nähere Erläuterungen zu diesen Testverfahren in Kapitel 4.

Entsprechend sollte auch die Therapie auf die patientenabhängig betroffene Komponente der Aufmerksamkeit eingehen und deren gezielte Stimulation beinhalten (Sturm et al. 2009b). Dies kann mithilfe verschiedenster Trainingsprogramme (Orientation Remediation Module, Attention Process Training, Computergestütztes Trainingsprogramm AIXTENT, Motivierende Instruktionen, Training der Reaktionsfähigkeit, der Aufmerksamkeit und Auffassungsschnelligkeit) geschehen (Sturm 2002). Unverzichtbar ist aber eine zuvor sorgfältig durchgeführte Diagnostik sowie das Training verschiedenster Sinnesmodalitäten, da sich gezeigt hat, dass es bei Anwendung ungeeigneter, zu komplexer Trainingsmethoden zu einer Verschlechterung der Aufmerksamkeitsfunktionen kommen kann (Sturm et al. 2009b). Des Weiteren kann auch eine unterstützende pharmakotherapeutische Therapie etwa mit Methylphenidat, Donepezil, Amantadin bei entsprechender Indikationsstellung angesetzt werden (Sturm et al. 2009b).

2.3.4 INTELLIGENZ

Der Begriff „Intelligenz“ wird in vielen Bereichen in unterschiedlichem Kontext verwendet, sodass es keinen allgemeinen Konsens über die Definition des Begriffes gibt. In der Psychologie existieren mehrere Intelligenzmodelle, welche sich häufig schon in ihrer Grundaussage voneinander unterscheiden. Während Spearman, Cattell, Thurstone und Guilford von unterschiedlich vielen Faktoren bzw. Dimensionen einer Intelligenz ausgehen, spricht Gardner in seiner Theorie der multiplen Intelligenzen von mehreren, voneinander unabhängigen Intelligenzen und nimmt eine Unterteilung in Intra- und Interpersonale Intelligenz vor.

Faktorenmodelle	Zwei-Faktoren-Theorie	Spearman
	Zwei Faktoren	Cattell
	Primärfaktorenmodell	Thurstone
	Tetraedisches Modell	Guilford
	Sieben Einzelfaktorenmodell	Thurstone
	Berliner Intelligenzstrukturmodell (BIS)	Jäger
Information Processing Theory	Triarchisches Modell	Sternberg
	Multiple Intelligenz	Gardner
	Zwei Grundprozesse der Intelligenz	Jensen und Eysenck

Tabelle 2.7: Übersicht über gängige Intelligenzmodelle und die jeweiligen Verfasser.

Der Fülle an Theorien entsprechend, wurden im Laufe der Zeit vielfältige Testungen entwickelt, welche verschiedene Aspekte der Intelligenz quantitativ zu erfassen versuchen und eine Abstufung diverser Intelligenzgrade in der Gesellschaft vornehmen. Dazu gehören im deutschsprachigem Raum beispielsweise der Hamburger-Wechsler-Intelligenztest, der Raven-Matrizen-Test, der Intelligenz-Struktur-Test, der Grundlagenintelligenztest, das Leistungsprüfsystem, der Wilde-Intelligenztest, die Kaufman Assessment Battery for Children zur Bestimmung der „kristallinen bzw. fluiden Intelligenz“ sowie der Berliner-Intelligenzstruktur-Test (Funke und Vaterrodt 2004). Orientierend für die Intelligenz einer Person wird häufig der sog. Intelligenzquotient herangezogen. Es ist dies ein Wert, der die Leistung einer Person in einem entsprechenden Testverfahren mit den Leistungen einer Normstichprobe vergleicht. Als Durchschnittswert gilt ein Intelligenzquotient von 100 bei einer Standardabweichung von ± 15 . Diese Art der Intelligenzmessung ist allerding sehr umstritten, gilt es doch zu beachten, dass die kognitiven Leistungen einer Person durch multiple Faktoren beeinflusst wird. Häufig aufgeführte Kritikpunkte sind beispielweise die mangelnde

Erfassung der Sozialen Intelligenz sowie das Nichtbeachten des Lernpotentials eines Menschen (Funke und Vaterrodt 2004).

Intelligenz wird heutzutage weniger speziellen neuroanatomischen Korrelaten zugeordnet. Vielmehr geht man von einem diffusen Netzwerk von Neuronen aus, das für die Intelligenzleistung verantwortlich ist (Deary et al. 2010). Dennoch werden in der sog. parieto-frontal integration theory of intelligence (P-FIT) von Jung und Haier (2007) verschiedenen Regionen Beteiligungen an der Intelligenz zugesprochen. Demnach sind Areale im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im Parietallappen, im vorderen Cingulum und spezifische Regionen des Temporal- und Occipitallappens für Intelligenzunterschiede zwischen Personen verantwortlich (Deary et al. 2010).

2.3.5 ANTRIEB UND AFFEKTIVITÄT

Affektivität beschreibt die Gesamtheit des Gefühls- und Gemütslebens und umschließt dabei Stimmungen, Emotionen und die Triebhaftigkeit (Bleuler 1983). Störungen der Affektivität und des Antriebs werden bei Patienten mit hirnorganischen Störungen häufig beobachtet (Siehe dazu auch 2.1.5) und sind vielfach miteinander vergesellschaftet. Ausprägungsformen sind beispielsweise eine depressive Hemmung und traurige Verstimmung mit Einschränkung der affektiven Schwingungsfähigkeit oder maniforme Antriebssteigerungen mit gehobener, auch gereizter Stimmung (Hartje und Poek 2002).

Als Ursachen kommen multiple Faktoren in Frage. So können Affekt- und Antriebsstörungen unmittelbare Folge einer das ZNS-betreffenden Erkrankung sein. Andererseits kann auch die reine Tatsache, an einer schweren Krankheit zu leiden, zu Verstimmungen führen. Auch Medikamente müssen in den Kreis der auslösenden Faktoren mit eingeschlossen werden.

Hartje und Poek (2002) sprechen von 4 häufigen Formen der Dissoziation von Antrieb und Affektivität bei organischen Veränderungen:

- Affektive Labilität
- Pathologischer Antriebsmangel
- Euphorie
- Pathologisches Lachen und Weinen

Diagnostisch kommen vor allem Fragebögen zur Selbst- und Fremdbeurteilung der Stimmungslage zum Einsatz. So sind beispielsweise das Beck-Depression-Inventar (BDI), die Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) oder die Allgemeine Depressions Skala

von Hautzinger und Bailer (1993) gebräuchliche Mittel zur Erfassung von Stimmungsveränderungen (Hartje und Poek 2002) (Siehe dazu auch Kapitel 3.2). Therapeutisch muss in diesem Zusammenhang multidimensional gearbeitet werden. Einerseits gilt es, die Grunderkrankung bestmöglich zu therapieren. Andererseits kann auch die Therapie von reinen affektiven Störungen, welche aus einer Kombination aus medikamentöser Therapie und supportiver Psychotherapie besteht (Gleixner et al. 2007/2008), von großem Nutzen sein.

3. ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT

Fatigue ist ein sehr häufig vorkommendes Symptom bei Multipler Sklerose und wird von den Patienten nicht selten als der am stärksten limitierende Faktor beschrieben. Trotz kontinuierlicher Forschung gibt es bis dato weder eine weithin gültige Definition noch ein Messinstrument, welches eine Objektivierung der subjektiven Patientenberichte ermöglicht.

Aufgrund der überlappenden Symptomatik von Fatigue und depressiven Affektivitätsveränderungen wird das Erschöpfungssyndrom auch als eine mögliche symptomatische Ausprägung affektiver Veränderungen und nicht als eigenständiges Krankheitsbild an sich angesehen. Ebenso ist der Zusammenhang zwischen den bei MS häufig vorkommenden kognitiven Defiziten und Fatigue noch ungeklärt. Möglich erscheint beispielsweise die Verstärkung bereits vorhandener kognitiver Defizite durch die Erschöpfung bzw. die Assoziation spezifischer neuropsychologischer Veränderungen mit verstärkten Fatigue-Ausprägungen.

Eine genauere Differenzierung zwischen Depression und Fatigue wäre in Hinblick auf die teils unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten für die Patienten wichtig. Eine genaue Ursache für das Auftreten von Fatigue konnte bisher leider noch nicht gefunden werden. Im Gegensatz dazu werden Affektivitätsveränderungen häufig auf Diskrepanzen im Bereich von Neurotransmittern zurückgeführt und können mit Hilfe gezielt eingesetzter medikamentöser Therapie günstig beeinflusst werden. Zudem ist für die Patienten häufig schon die Zuordnung von meist unbeachteten Beschwerden (wie beispielsweise mentale Müdigkeit) zur Diagnose Fatigue hilfreich. Ähnlich verhält es sich im Bereich der kognitiven Defizite und Fatigue. Eine erfolgreiche Behandlung von Beschwerden des Erschöpfungssyndroms könnte sich günstig auf gezielte kognitive Fähigkeiten und somit auf das Wohlbefinden auswirken. In umgekehrter Weise könnte ein stetiges, spezifisches kognitives Training das Auftreten von Beschwerden der Fatigue verringern. Da darüber hinaus klinische Messverfahren für verschiedenste kognitive Bereiche bereits existent sind, könnte (bei genauerer Zuordnung zwischen kognitiven Defiziten und Fatigue) mit einer regelmäßig durchgeführten Testung auch eine objektive Verlaufsdocumentation der Fatigue erreicht werden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen Fatigue bzw. Affektivität (Depressivität) und kognitiven Veränderungen von MS Patienten. Dabei stellte sich zunächst die Frage nach dem grundlegenden Einfluss von Faktoren wie

Geschlecht, zusätzlichen Diagnosen (neurologische und nicht-neurologische), Zusatzmedikationen jeglicher Art bzw. antidepressiver Medikation sowie körperlicher Beeinträchtigung auf die zeitliche Entwicklung von Fatigue und Affektivität. Zur Beantwortung dieser Fragen wurden Daten von 82 MS-Patienten aus einer Longitudinalstudie analysiert, welche von den Mitarbeitern der MS-Ambulanz des Max Planck Instituts für Psychiatrie erhoben worden waren und der Autorin dieser Arbeit freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurden. Außerdem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Fatigue und Affektivität bei MS-Patienten untersucht. Zudem hat die Autorin dieser Arbeit eine Pilotstudie mit 22 neuen MS-Patienten durchgeführt, in welcher neben der Erfassung von neurologischen Parametern (Erhebung des neurologischen Status sowie Erfassung von Laborparametern), Fatigue und Affektivität auch eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung integriert war. Von besonderem Interesse war dabei die Frage, ob sich erhöhte Fatiguerwerte bzw. Affektivitätveränderungen explizit auf die Ergebnisse von validen kognitiven Testungen auswirken.

4. METHODEN

Wie bereits unter 3. angeführt, werden zwei Studiengruppen mit unterschiedlichen Studienprotokollen eingeschlossen. Im Anschluss werden die in dieser Studie verwendeten Methoden beschrieben, wobei bei der Pilotstudie alle neuropsychologischen Untersuchungen, die Fragebögen zur Erfassung der Depressivität, Laboruntersuchungen sowie alle unter 4.1 angeführten Untersuchungen durchgeführt wurden. Das Studienprotokoll der Longitudinalstudie hingegen beinhaltete eine vollständige neurologische Untersuchung (wie in 4.1 angeführt) sowie die Erfassung der Depressivität zu unterschiedlichen Zeitpunkten (t_1, t_2). In einer kleineren Teilstichprobe wurde die Messung zwischen den angeführten Zeitpunkten mehrmals wiederholt, um einen besseren Überblick über die Entwicklung der Variablen über die Zeit zu erhalten. Neben den angeführten Untersuchungen bzw. Testungen wurden von allen Patienten auch folgende Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Verlaufsform (PR, PP, SP), zusätzliche Diagnosen (wurden dem zum Untersuchungszeitpunkt aktuellen Arztbrief entnommen und nicht in weitere Untergruppen differenziert) und Zusatzmedikation (Information entstammt ebenfalls dem jeweils aktuellem Arztbrief) sowie ggf. eine antidepressive Medikation.

Eine sachkundige Einweisung in die Durchführung der entsprechenden Testungen erfolgten durch erfahrene Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Max Planck Instituts.

4.1 NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG

4.1.1 EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)

Krutzke's Expanded disability status scale ist die in der Neurologie am häufigsten verwendete Skala zur Einschätzung des Schweregrades der Behinderung durch Multiple Sklerose (Barkhof 1999, Amato und Ponziani 1999). Sie wird regelmäßig zur Dokumentation des Krankheitsverlaufs eingesetzt und bietet aufgrund ihrer weltweiten Anwendung eine gute Vergleichsmöglichkeit mit anderen Studien.

Anhand einer neurologischen Untersuchung werden acht funktionelle Systeme (Kleinhirn, Hirnstamm, Pyramidenbahn, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sensibilität, visuelle Funktionen, höhere kortikale Funktionen, andere Funktionen) beurteilt und mit Punkten versehen. Einem Grad 0 entspricht hierbei eine uneingeschränkte Funktion, Grad 5 bzw. 6 drückt hingegen einen völligen Funktionsverlust aus.

Unter Berücksichtigung von Mobilität und Einschränkung im täglichen Alltag sowie des ermittelten Schweregrades in den einzelnen Funktionssystemen kann ein Wert auf einer 20teiligen Skala ermittelt werden. Dieser liegt zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 10 (Tod durch MS) und ist ein Maß für die gegenwärtige Beeinträchtigung des Patienten durch die Erkrankung.

Die neurologische Untersuchung sowie die Einordnung der Patienten nach der Expanded Disability Status Scale wurde von Ärzten der Neurologischen Station bzw. Ambulanz Max Planck Instituts für Psychiatrie vorgenommen.

Limitierend auf die Ergebnisse des EDSS wirkt vor allem die Tatsache, dass ein EDSS score von >4 meist durch die Gehfähigkeit der Patienten bedingt ist. Zudem können Probleme wie Visusverlust und Schwäche der Hände die Ergebnisse erheblich beeinflussen (Olek et al. 2011).

4.1.2 FATIGUE RATING SKALEN

Zur besseren Quantifizierung und Objektivierung des vom Patienten subjektiv geschilderten Erschöpfungssyndroms wurden verschiedene Skalen entwickelt. Im Rahmen des Forschungsprojektes wurden die folgenden drei Skalen ausgewählt:

Fatigue Severity Scale (FSS)

Diese Skala wurde 1989 von Lauren B. Krupp für die Diagnostik von Fatigue bei Multipler Sklerose und Systemischen Lupus erythematoses entwickelt. Mittlerweile wird die Fatigue Severity Scale aber auch bei anderen Diagnosen in Fachgebieten der Neurologie, Rheumatologie, Onkologie und Pneumologie angewandt (Pfeffer 2008).

Der Patient bewertet neun Aussagen einer Skala mit einem Zahlenwert von eins bis sieben. Ein Wert von 1 bedeutet dabei, dass der Patient der vorher gelesenen Aussagen überhaupt nicht zustimmt. Wird hingegen eine Bewertung von 7 gegeben, bedeutet dies ein absolute Übereinstimmung mit der Aussage (Krupp et al. 1989). Anschließend wird aus allen Zahlenwerten der Mittelwert gebildet. Ein FSS-Wert ≥ 4 gilt dabei als Ausdruck von Beeinträchtigung des Patienten durch Fatigue (Flachenecker et al. 2004).

Die FSS gehört mittlerweile zu den gängigen Tests zur Beurteilung des Schweregrades von Fatigue. Sie wird nicht nur wegen ihrer einfachen, schnellen und kostengünstigen Handhabung geschätzt, sondern zeichnet sich auch durch eine gute Sensitivität, interne Konsistenz, Stabilität über die Zeit (Krupp et al. 1989) und Reliabilität aus (Flachenecker et al. 2002). Anzumerken gilt, dass sich die Fatigue Severity Scale auf das Erschöpfungssyndrom im Allgemeinen und nicht speziell auf Multiple Sklerose bezieht.

Zudem geht sie vor allem auf die physische Komponente des Syndroms ein (Flachenecker et al. 2002). Um besser auf die Charakteristiken der Fatigue bei MS eingehen zu können, wurden daher zwei weitere Skalen in das Studienprotokoll aufgenommen. Dennoch wird die FSS auch international am häufigsten zur Klassifikation der Fatigue auch bei MS eingesetzt.

MS- specific Fatigue Severity Scale (MFSS)

Eine Modifikation der FSS stellt die MS- specific Fatigue Severity Scale da. Ähnlich der ursprünglichen Skala, bewerten die Patienten auch hier sechs Aussagen mit Zahlenwerten zwischen eins ("Stimme überhaupt nicht zu") und sieben („Stimme absolut überein“). Die zu bewertenden Items beziehen sich dabei jedoch spezifisch auf die Symptomatik der Fatigue bei Multiple Sklerose. Diese ist gekennzeichnet durch schnelles Auftreten auch bei geringer Anstrengung, durch Verschlechterung bei Hitze und durch Beeinträchtigung sowohl der physischen Verfassung als auch der täglichen Aufgabenbewältigung (Kos et al. 2003).

Trotz der krankheitsspezifischeren Aussagen dieser Skala konnten Flachenecker et al. (2002) zeigen, dass diese weniger gut geeignet ist, zwischen durch Fatigue beeinträchtigten bzw. nicht beeinträchtigten Personen zu unterscheiden. In einer Studie mit 151 Patienten wurde die Diskriminationsfähigkeit von FSS, MFSS und MFIS untersucht. Alle drei Skalen konnten signifikant die MS-Fatigue Gruppe von der Non-Fatigue Gruppe unterscheiden. Allerdings überlappten die 10. und die 90. Perzentile der Fatigue bzw. Non-Fatigue Gruppen beim MFSS. Die Autoren führen dies auf die relativ geringe Anzahl an Items sowie auf deren Formulierung, welche auch auf nicht betroffene Patienten zutreffen könnte, zurück. Generell sollte bei der Interpretation der Ergebnisse die geringe Item-Anzahl berücksichtigt werden, die die Aussagekraft der MFSS sicherlich beeinträchtigt.

Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)

Die MFIS beschäftigt sich vorwiegend mit den Auswirkungen von Fatigue auf das alltägliche Leben. Mittels 21 Items wird der Einfluss des Erschöpfungssyndroms auf das physische, kognitive und psychosoziale Wohlbefinden des Patienten in den letzten vier Wochen untersucht. Auf einer Likert Skala (Wertebereiche von 0 bis 4) können die Patienten ihre subjektiven Einschätzungen zum Ausdruck bringen (Kos et al. 2003). In der Literatur ist die Einteilung der Patienten in Gruppen mittels unterschiedlich hoher Scores nicht üblich. Eine starke Ausprägung der Fatigue korreliert demnach mit hohen Werten in der MFIS.

Neben der FSS gilt die MFIS als die geeignetste Skala zur Beurteilung des Schweregrades von Fatigue. Interessant ist aber vor allem die Tatsache, dass diese Skala Fatigue nicht nur im physischen, sondern auch im kognitiven und psychosozialem Kontext sieht. Außerdem erhöht die vergleichsweise hohe Anzahl an Items die Aussagekraft der Skala, die zudem durch eine hohe Reproduzierbarkeit gekennzeichnet ist (Kos et al. 2003).

4.2 ERFASSUNG DER DEPRESSIVITÄT

Auf einen Zusammenhang zwischen Depressivität und Erschöpfungssyndrom wurde in verschiedenen Studien hingewiesen (Flachenecker et al. 2002; Romani et al. 2004a). Um den möglichen Einfluss der Affektivität auf die Erschöpfung bzw. die Leistungen in einer neuropsychologischen Untersuchung beurteilen zu können, wurden zwei verschiedene Fragebögen durchgeführt.

4.2.1 BECK-DEPRESSION INVENTORY (BDI)

Es handelt sich hierbei um ein häufig verwendetes Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung des Schweregrades einer depressiven Symptomatik. Die Patienten bewerten 21 Gruppen von Aussagen, die spezifische Manifestationsmöglichkeiten einer depressiven Verstimmung beschreiben (Beck et al. 1961), mit Zahlenwerten zwischen 0 und 3. Diese Bewertung soll sich lediglich auf den Zeitraum der letzten sieben Tage beziehen. Ein Summenwert von > 18 gilt als schwere Depression (Flachenecker et al. 2002).

Der BDI kann sowohl einzeln als auch als Gruppentest durchgeführt werden und zeichnet sich durch eine hohe Reliabilität und Validität aus (Beck et al. 1961). Er wurde 1961 von Beck und seinen Mitarbeitern entwickelt und ursprünglich als strukturiertes Interview durchgeführt. Die 1996 erschienene, revidierte Form BDI-II wurde an die Diagnosekriterien der Major Depression des DSM-IV angepasst. Einige Items wurden zur besseren Verständlichkeit umformuliert.

Bei der Erfassung des Schweregrades depressiver Symptomatik stützen sich die Daten der Longitudinalstudie auf die erste Fassung des BDI. Im Studienprotokoll der Pilotstudie kam der BDI II zur Anwendung. Es ist ein weit verbreitetes Instrumentarium zur Erfassung von Affektivitätsänderungen und zeichnet sich durch eine hohe Test und Re-Test Reliabilität sowie eine hohe Validität aus (Furukawa 2010). Als Selbstbeurteilungsverfahren gibt es einen guten Einblick über die persönliche Einschätzung der Affektivität durch die Patienten. Diese kann jedoch durch verschiedene

Faktoren, wie etwa ein erhöhtes Maß an Fatigue, wesentlich beeinflusst sein. Daher wurde zur Objektivierung der Depressivität zusätzlich eine Fremdbeurteilungsskala hinzugezogen.

4.2.2 HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE (HDRS)

Die Hamilton-Depression-Rating Scale dient der Quantifizierung von Ergebnissen eines Interviews und stellt demnach eine Fremdbeurteilungsskala dar (Hamilton 1969). Erstmals 1960 von Hamilton publiziert, wurde sie in den darauffolgenden Jahren mehrmals überarbeitet. Sie besteht je nach Version aus 17, 21 oder 24 Items. Der Interviewer beurteilt den Schweregrad einer Depression anhand von Punktewerten auf einer Skala von 0 bis 4 bzw. 0 bis 2 (bei einem Item werden Zahlenwerte von 0 bis 3 vergeben) und berücksichtigt dabei folgende Bereiche (Hamilton 1969):

- Depressive Stimmung
- Schuldgefühle
- Suizid
- Einschlafstörung
- Durchschlafstörung
- Schlafstörungen am Morgen
- Arbeit und sonstige Tätigkeiten
- Depressive Hemmung
- Erregung
- Angst- psychisch bzw. somatisch
- Körperliche Symptome- gastrointestinal bzw. allgemein
- Genitalsymptome
- Hypochondrie
- Gewichtsverlust
- Krankheitseinsicht
- Tagesschwankungen
- Depersonalisation, Derealisierung
- Paranoide Symptome
- Zwangssymptome

Der Summenwert der Punkte gibt abschließend Aufschluss über den Schweregrad der Depression.

Summenwert der ersten 17 Items	Schweregrad
0-3	Normal
4-7	Grenzwertig
8-15	Milde Depression
16-26	Moderate Depression
≥27	Schwere Depression

Tabelle 4.1: Schweregradeinteilung der Depression nach der HDRS.

(modifiziert nach Furukawa 2010)

Bei den Datenerhebungen zu dieser Arbeit wurde die HDRS mit 21 Items verwendet.

Die Hamilton Depression Scale zeichnet sich durch eine hohe Reliabilität und inhaltliche Validität aus (Zapotoczky 2002). Zu beachten gilt jedoch, dass dieses Beurteilungsverfahren sehr vom Untersucher abhängig ist. Je nach Erfahrungswerten im Umgang mit der Skala kann das Ergebnis variieren. Daher fand im Rahmen der Durchführung der Studie eine entsprechende fachliche Unterweisung durch erfahrene Ärzte bzw. Psychologen des Max Planck Instituts für Psychiatrie statt. Um Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden, wurde das Interview bei allen Patienten der Pilotstudie von derselben Person durchgeführt. In der Longitudinalstudie wurden diese Messinstrumente von geschulten Mitarbeiterinnen der MS-Ambulanz des Max Planck Instituts erhoben.

4.3 LABORUNTERSUCHUNGEN

Den Patienten wurde in nüchternem Zustand Blut entnommen und der Cortison- sowie der TSH- Wert gemessen. Beide Werte sind dafür bekannt, dass sie mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert sein können.

Schildrüsenhormone üben einen Effekt sowohl auf die Kognition, als auch auf die Affektivität von Patienten aus (Bunevicius 2009). Vor allem bei an Hypothyroidismus leidenden Patienten konnten Beeinträchtigungen von Intelligenz, psychomotorischer Geschwindigkeit, visuell-räumlichen Fähigkeiten sowie Gedächtnis festgestellt werden (Bauer et al. 2008). Des Weiteren können psychiatrische Symptome wie Dysphorie, Angst, Ruhelosigkeit, emotionale Labilität und Konzentrationsschwierigkeiten mit Hyperthyroidismus vergesellschaftet sein (Bauer et al. 2008). Eingehend diskutiert wird zurzeit vor allem der Zusammenhang zwischen subklinischer Schildrüsenunterfunktion und kognitiver Dysfunktion bei älteren Patienten. Die Studienlage ist diesbezüglich kontrovers, Empfehlungen zur Behandlung von subklinischem Hypothyroidismus konnten bisher noch nicht eindeutig gegeben werden (Samuels 2010; Ceresini et al. 2009).

Eine ausführliche Darstellung der multiplen Einflüsse von Cortisol auf das Gehirn bieten Belanoff et al. (2001). Darin geht hervor, dass sowohl zu hohe, als auch zu niedrige Cortisonspiegel Einfluss auf kognitive Funktionen ausüben, wobei die Untersuchungen größtenteils auf ein erhöhtes Level an Cortison eingehen (Belanoff et al. 2001). Dysregulationen in der Hypothalamus- Hypophysen- Nebennierenrinden-Achse bzw. erhöhte Cortisonspiegel können sich sowohl auf das deklarative als auch das nicht-deklarative Gedächtnis auswirken sowie auch exekutive Funktionen beeinträchtigen (Beluche et al. 2010). Auch bewirken erhöhte Cortisonkonzentrationen Veränderungen der Stimmungslage von Patienten und kommen häufig im Zusammenhang mit Depression vor (Hinkelmann et al. 2009).

Um die möglicherweise multiplen Einflüsse der Schilddrüsenhormone bzw. des Cortisons auf die Testergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen berücksichtigen zu können, wurden die Laboruntersuchungen ins Studienprotokoll mit aufgenommen.

4.4 NEUROPSYCHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

Im folgenden werden die in der Arbeit angewandten neuropsychologischen Testverfahren genauer beschrieben. Dabei gilt allgemein, dass Leistungen in der psychologischen Diagnostik als durchschnittlich angesehen werden, wenn sie im Intervall „Mittelwert \pm eine Standardabweichung“ liegen, was dem Bereich eines Prozentranges von 16 bis 84 entsprechen würde (Fissen 1990). Die neuropsychologischen Untersuchungen wurden von geschultem Personal der neuropsychologischen Abteilung des Max Planck Instituts durchgeführt.

4.4.1 AUFMERKSAMKEIT

d2

Der Test d2 zählt zu den am häufigsten angewendeten Tests zur Überprüfung von Aufmerksamkeits- und Kontrollleistungen (Brickenkamp 2002). Er findet dabei Anwendung vor allem in der klinischen Psychologie, in der Arbeitspsychologie (Verkehrs- und Sportpsychologie) sowie in der Pädagogischen Psychologie und Pharmakopsychologie (Brickenkamp 2002).

Die Aufmerksamkeitsleistung des Probanden wird anhand eines Durchstreichtests ermittelt. Der Proband soll alle Zielreize (d mit zwei Strichen) unter Ablenkkreisen (d mit mehr oder weniger Strichen; p mit 1-4 Strichen) in vierzehn untereinander befindlichen

Zeilen finden und durchstreichen. Die Bearbeitungszeit für jede Zeile beträgt dabei 20 Sekunden; nach dieser Zeit muss mit der jeweils nächsten Zeile begonnen werden, unabhängig davon, ob der Proband in der Lage war, die aktuelle Zeile vollständig zu bearbeiten oder nicht. Der Proband soll so schnell wie möglich, aber dabei möglichst fehlerlos, arbeiten (Brickenkamp 2002).

Vor Testbeginn wird anhand einer kurzen Übungszeile kontrolliert, ob der Proband die Instruktionen verstanden hat und die ihm gegebenen Anweisungen beherrscht.

Nach Brickenkamp (2002) können nach Testdurchführung folgende Werte ermittelt und ausgewertet werden:

- GZ: Dieser Wert entspricht der *Gesamtzahl* aller bearbeiteten Zeichen und erlaubt somit eine Aussage über die Bearbeitungsgeschwindigkeit. Mittels einer Schablone wird die Anzahl der bearbeiteten Zeichen festgestellt, wobei der letzte durchgestrichene Stimulus unabhängig von seiner Relevanz als Markierung für die vom Probanden bewältigte Zeichenmenge verwendet wird.
- F: Der *Fehlerrohwert* wird mittels der Summe aus den relativ häufigen Auslassungsfehlern (F_1) und den seltenen Verwechslungsfehlern (F_2) bestimmt (Brickenkamp 2002). Er dient anschließend vor allem der Berechnung weiterer Werte.
- F-Vert.: Die *Fehlerverteilung* zeigt an, wie sich die erzielten Fehler auf die Testphase verteilen.
- F%: bestimmt den Fehleranteil innerhalb des bearbeiteten Testteils. Je geringer der *Fehlerprozentwert* ist, desto höher ist die Leistungsgüte.
- GZ-F: bezeichnet die sog. *Gesamtleistung*. Der Fehlerrohwert wird von der Gesamtzahl abgezogen, wobei der quantitative Leistungsaspekt stärker als der qualitative gewertet wird. Der Messwert zeigt sich gegenüber eventuellem instruktionswidrigem Verhalten eines Probanden aber nicht verfälschungsresistent (Brickenkamp 2002).
- KL: Der *Konzentrationsleistungswert* wird aus der Differenz der erzielten Treffer und der Verwechslungsfehler (F_2) errechnet. Im Gegensatz zu der oben angeführten Gesamtleistung wird dieser Wert nicht durch instruktionswidriges Verhalten wie wahlloses Durchstreichen oder Überspringen von Testteilen beeinflusst und ist somit zur Beurteilung der Konzentrationsleistung der Versuchsperson in besonderem Maße geeignet. In dem anschließend folgenden Ergebnisteil sowie in

- der Diskussion wird lediglich der KL-Wert aufgrund dieser besonderen Eigenschaften als repräsentativ für den d2 angeführt.
- Ü-Syndrom: Ein hoher Wert im Bereich des Übersprung-Syndroms zeugt von einem instruktionswidrigem Verhalten des Probanden. Dabei lassen sich eine hohe GZ und eine entsprechend hohe Fehlerquote (F%) beobachten.

Die individuellen Ergebnisse werden anhand geeichter Normtabellen unter Berücksichtigung des Alters klassifiziert und interpretiert.

Der Test gilt vor allem für die Variablen GZ, GZ-F und KL als sehr reliabel und valide und ist über die Zeit sehr konstant (Brickenkamp 2002). Daher ist er für prognostische Zwecke besonders gut geeignet und wird auch gerne dafür eingesetzt. Allerdings gibt es Kritikpunkte, welche in der Literatur genannt werden und bei der Interpretation der Werte berücksichtigt werden müssen. So ist die Intelligenzunabhängigkeit des Tests umstritten, die vergleichsweise lange Testdauer ist für die Probanden unter Umständen sehr belastend und die Störanfälligkeit des sog. Gesamtleistungswertes (GZ-F) macht eine sinnvolle Interpretation schwierig. Zu beachten gilt auch, dass der Test hohe motorische und visuelle Anforderungen an die Probanden stellt, welche eine objektive Erfassung der Aufmerksamkeitsleistung beeinträchtigen können.

Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Mit Hilfe der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) können verschiedene Funktionen der Aufmerksamkeit computergestützt und standardisiert quantitativ erfasst werden (Zimmermann und Fimm 2002).

Alertness

Die Untersuchung wird am Computer durchgeführt. Der Proband hat die Aufgabe, möglichst schnell dann eine Taste zu drücken, wenn ein Kreuz auf dem Bildschirm (visuelles Signal) erscheint. In einem zweiten Durchgang mit gleichlautender Versuchsanleitung wird dem Kreuz ein Warnton vorgeschaltet. Der Proband soll aber erst reagieren, wenn das Kreuz erscheint. Der Versuch besteht aus insgesamt vier Durchgängen, wobei Durchgang eins und vier jeweils ohne Warnton, Durchgänge zwei und drei mit Warnton durchgeführt werden.

Gemessen wird zum einen die einfache Reaktionszeit (mit und ohne Warnton), die nach (Zimmermann und Fimm 2002) einen zuverlässigen Faktor für die tonische Alertness darstellt. Zudem wird ein Wert für die phasische Alertness ermittelt, indem die Differenz der mittleren Reaktionszeiten bei Durchgängen mit und ohne Warnton errechnet wird.

Geteilte Aufmerksamkeit

Viele Patienten klagen über Schwierigkeiten in Situationen, bei denen sie mehrere Dinge zur selben Zeit verrichten müssen. Dies wird vor allem dann bemerkt, wenn bisher „automatisch“ ausgeführte Tätigkeiten plötzlich nur noch dann korrekt durchgeführt werden können, wenn die Aufmerksamkeit ganz gezielt darauf gerichtet wird (Zimmermann und Fimm 2002).

Der Untertest „Geteilte Aufmerksamkeit“ erfasst die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf mehrere, gleichzeitig präsentierte Reize bzw. Reizkonfigurationen zu richten. Dies geschieht mittels einer sog. „dual-task“ Aufgabe, wobei eine visuelle mit einer auditiven Aufgabe kombiniert wird.

Der Proband soll so schnell wie möglich auf eine Taste zu drücken, wenn mehrere kleine weiße Kreuze auf dem Bildschirm ein Quadrat ergeben oder wenn zwei gleich hohe oder gleich tiefe Töne in einer Serie von abwechselnd hohen oder tiefen Tönen aufeinander folgen. Vor Beginn des eigentlichen Tests wird mittels eines Probedurchgangs überprüft, ob der Proband die ihm gestellten Aufgaben unabhängig voneinander lösen kann.

Als Ausgabewerte erhält man Median, Mittelwert und Streuung der Reaktionszeit sowohl für die visuelle, als auch für die auditive Teilaufgaben sowie die Anzahl der richtigen Reaktionen und Fehler (Auslassungen und falsche Reaktionen).

Generell erfolgen aller Testungen der TAP unter Vorgabe einer standardisierten Instruktion. Das Instruktionsverständnis des Probanden wird zudem mittels Vorversuch sichergestellt, welcher fehlerfrei sein muss, bevor zum Hauptversuch übergegangen werden kann (Zimmermann und Fimm 2002). Dies garantiert die Objektivität der Testungen. Auch die Zuverlässigkeit (gemessen mit Split-Half und Odd-Even Reliabilität) der Testungen liegen laut Zimmermann/Fimm 2002 überwiegend oberhalb 0.90 und sind damit sehr gut.

Der Zahlen-Verbindungs-Test ZVT

Mit dem Ziel, eine basale Intelligenzleistung, nämlich die kognitive Leistungsgeschwindigkeit, zu erfassen, entwickelten Roth und Oswald (1987) den Zahlen-Verbindungs-Test.

In diesem Verfahren soll der Proband die auf dem Aufgabenblatt abgebildeten Zahlen von eins bis 90 so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge mit Strichen verbinden. Der Test besteht aus vier verschiedenen Testmatrizen (A, B, C und D), welche nacheinander bearbeitet werden und aus deren Bearbeitungszeiten ein Mittelwert

gebildet wird. Die dem Gesamtrohwert entsprechenden Prozentränge können aufgrund einer Normtabelle unter Berücksichtigung des Alters mittels ermittelt werden. Aufgrund seiner Einfachheit, der vergleichsweise kurzen Testdauer (ca. 30 Sekunden pro Testmatrix) und des geringen Aufwandes ist der ZVT ein Test, der mittlerweile ein breites Anwendungsspektrum besitzt. Aufgrund standardisierter Instruktionen kann von einer Durchführungsobjektivität des Tests ausgegangen werden. Des Weiteren ist der Test hoch reliabel und weist eine gute Diskriminationsfähigkeit auf (Oswald und Roth 1987).

4.4.2 GEDÄCHTNISTESTS

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest VLMT

Mit dem VLMT als klassischen Lern- und Behaltenstest können verschiedene Parameter des verbalen Gedächtnisses erfasst werden (Helmstaedter et al. 2001).

Der Test setzt sich aus einer Lern- und Interferenzliste sowie aus einer Wiedererkennungsliste zusammen. Die ersten beiden bestehen aus jeweils 15 semantisch unabhängigen Begriffen, welche in der Wiedererkennungsliste nochmals aufgeführt und durch zusätzliche 20 Begriffe (10 semantisch und 10 phonetisch ähnliche Begriffe) ergänzt werden.

Der Testablauf besteht aus mehreren Phasen, welche wie folgt durchgeführt werden:

- Lernphase: Sie besteht aus fünf Lerndurchgängen Dg1-Dg5. Der Untersucher liest jeweils die einzelnen Begriffe (Items) der Lernliste in einem Abstand von 2 Sekunden und immer in derselben Reihenfolge vor. Der Proband soll sich dabei so viele Items wie möglich einprägen und nach jedem Durchgang so viele Begriffe wie möglich wiedergeben, wobei die Reihenfolge der Reproduktion vernachlässigt wird.
- Phase 2: Anschließend wird die Interferenzliste einmalig vorgelesen. Auch hierbei gilt es für die Testperson, sich so viele Begriffe wie möglich zu merken und anschließend wieder zu geben.
- Phase 3: Ohne erneutes Vorlesen der Lernliste (Dg6) soll der Proband nun nochmals die Begriffe der ersten Wortliste reproduzieren. (Short delay)
- Phase 4: Nach einer Zeitspanne von 30 Minuten wird wie in Phase 3 vorgegangen und die Begriffe überprüft. (Dg7) (Long delay)
- Abschließend wird in Phase 5 mit Hilfe der Wiedererkennungsliste mittels Ja/Nein Antworten überprüft, welche Begriffe vom Probanden wiedererkannt werden.

Der Untersucher notiert sich für jeden Durchgang die vom Probanden wiedergegebenen Begriffe, ihre Reihenfolge sowie auftretende Fehler.

Bei der Auswertung können nach Helmstaedter et al (2001) folgende Fehlertypen unterschieden werden:

- Falsch Positive (FP): Begriffe, die weder in der Lern- noch in der Interferenzliste vorkommen.
- Perseverationen (P): Während eines Lerndurchgangs kommen Mehrfachnennungen derselben Begriffe vor; dabei ist es unerheblich, ob sie den dargebotenen Listen entstammen oder nicht.
- Interferenzen (In): Begriffe aus der gerade nicht relevanten Wortliste (Lern- oder Interferenzliste).

Für jeden Durchgang der Lernliste und für die Interferenzliste werden die richtig aufgezählten Begriffe aufsummiert; zudem werden die Fehler den oben angeführten Typen zugeordnet. Bei der Auswertung der Wiedererkennungsleistung werden alle richtig erkannten Begriffe addiert; fehlendes Wiedererkennen wird dabei aber nicht als Fehler gewertet (Helmstaedter et al. 2001). Alle falsch positiven Nennungen werden abschließend in zwei große Gruppen unterteilt. Man unterscheidet dabei semantisch ähnliche (SA+SB) und phonetisch ähnliche falsch positive Nennungen (PA+PB). Zur Beurteilung der Leistung im VLMT werden Leistungs- und Fehlerscores berechnet (Helmstaedter et al. 2001). Zu den Fehlerscores zählen:

- Summe der Falsch Positiven in den Durchgängen Dg1 bis Dg5 = ΣFP
- Summe der Perseverationen (Dg1 bis Dg5) = ΣP
- Summe der Interferenzfehler (in Dg6 und Dg7) = ΣIn

Sowohl für die Leistungs- als auch für die Fehlerscores können mit Hilfe von Normierungstabellen Rohwerte, alterskorrigierte Prozentränge und teilweise auch die entsprechenden T-Werte ermittelt werden. Dabei sind für die Interpretation der Testergebnisse vor allem die Lernleistung, die Langzeitkonsolidierung bzw. der Verlust nach zeitlicher Verzögerung und die korrigierte Wiedererkennungsleistung wichtig (Helmstaedter et al. 2001).

Supraspanne (Dg1)	Reproduktionsleistung nach dem ersten Lerndurchgang der Lernliste
Lernleistung (Dg5)	Reproduktionsleistung nach dem fünften Lerndurchgang der Lernliste
Gesamtlernergebnis ($\Sigma Dg1-5$)	Summe richtiger Reproduktionen über alle fünf Lerndurchgänge
Abrufleistung Interferenzliste (I)	Richtige Reproduktionen der Interferenzliste nach einmaliger Vorgabe
Abrufleistung Lernliste nach Interferenz (Dg6)	Richtige Reproduktionen der Lernliste direkt nach Interferenz (ohne nochmalige Darbietung)
Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung (Dg7)	Richtige Reproduktionen der Lernliste nach 30minütiger Verzögerung
Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg6)	Differenz zwischen der Lernleistung (Dg5) und den richtigen Reproduktionen nach Interferenz (Dg6)
Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Dg5-Dg7)	Differenz zwischen der Lernleistung (Dg5) und den richtigen Reproduktionen nach zeitlicher Verzögerung (Dg7)
Wiedererkennungsleistung (W)	Anzahl der aus der Lernliste wiedererkannten Wörter
Korrigierte Wiedererkennungsleistung (W-F)	Anzahl der aus der Lernliste wiedererkannten Wörter abzüglich der bei der Wiedererkennung verzeichneten Fehler.

Tabelle 4.2: Leistungsparameter des VLMT.

(modifiziert nach Helmstaedter et al. 2001)

Die Betrachtung der Gütekriterien des VLMT zeigt, dass der Test bei kürzerem Intervall eine etwas niedrigere Reliabilität aufweist, als bei Längerem. Helmstaedter et al. (2001) führen zudem an, dass der Test mindestens zwei Teilleistungen des deklarativen Verbalgedächtnisses erfasst und für diese hoch valide ist:

- Die Lern- und Erwerbsphase (repräsentiert durch die Gesamtlernergebnis (Dg1-5)) spiegelt Kurzeitsaspekte des Gedächtnisses im Sinne der Datenakquisition oder des Arbeitsspeichers wieder
- Die Gedächtnisphase (repräsentiert durch den Verlust nach $\frac{1}{2}$ Stunde (DG5-7)) spiegelt die Langzeitkomponente im Sinne der Langzeitkonsolidierung wider

Für die Auswertung in dieser Arbeit werden als repräsentative Werte einerseits die short delay (kurze Verzögerungszeit, repräsentiert Dg6) und die long delay (Lernerfolg nach einer Konsolidierungsphase (Dg7)) verwendet.

Wechsler Gedächtnistest- Revidierte Fassung WMS-R

Der WMS-R ist das auch international am häufigsten eingesetzte Verfahren zur differenzierten Erfassung verbaler und figuraler Gedächtnisleistungen und besteht aus insgesamt 13 Untertests:

1. Information und Orientierung
2. Mentale Kontrolle
3. Figurales Gedächtnis

4. Logisches Gedächtnis I
5. Visuelle Paarerkennung I
6. Verbale Paarerkennung I
7. Visuelle Wiedergabe I
8. Zahlenspanne
9. Blockspanne
10. Logisches Gedächtnis II
11. Visuelle Paarerkennung II
12. Verbale Paarerkennung II
13. Visuelle Wiedergabe II

Der WMS-R erfasst somit das visuelle und verbale Kurzzeitgedächtnis (figurale und verbale Spannenmaße), die verbale (Geschichten, Wortpaarassoziationen) und visuelle (Mustererkennen, visuelle Paarassoziationen, Muster zeichnen) kurz- und längerfristige Merkfähigkeit (Thöne-Otto 2009). Leistungsdifferenzierungen können mit dem WMS-R nur im unteren mnestischen Bereich vorgenommen werden. Eine Normierung liegt für den Altersbereich von 15 bis 74 Jahren vor.

In der eigenen Untersuchung wurden die folgenden zwei Untertests des WMS-R verwendet.

Logisches Gedächtnis I

Dem Probanden wird eine Geschichte A vorgelesen, welche er sich genau merken und gleich im Anschluss möglichst wortgetreu wiedergeben soll. Dabei werden die Antworten des Probanden zwischen den Zeilen der Geschichte im Protokollbogen aufgeschrieben, äquivalent reproduzierte Items können direkt abgehakt werden. Gleich im Anschluss wird darauf verwiesen, dass sich der Proband die Geschichte merken soll, da sie im späteren Verlauf nochmals abgeprüft wird (Logisches Gedächtnis II).

Derselbe Ablauf gilt für Geschichte B, die ebenfalls nach einem Intervall von mindestens 30 Minuten erneut abgefragt und ebenso wie Geschichte A protokolliert wird. Beide Durchgänge der Geschichten werden nach definierten Regeln ausgewertet. Je nach Antwortgüte können unterschiedliche Punktzahlen gegeben werden, wobei das Maximum jeweils 50 Punkte beträgt. Anhand einer Normtabelle können die altersentsprechenden Perzentiläquivalente der gewonnenen Rohwerte ermittelt werden.

Zahlenspanne

Dieser Untertest dient der Überprüfung des verbalen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses. Dem Probanden werden Ziffernfolgen zunehmender Länge

vorgesprochen, die er unmittelbar anschließend wiedergeben soll. Dabei ist es für die Durchführungsobjektivität unerlässlich, dass die einzelnen Ziffern mit einem Abstand von jeweils einer Sekunde vorgelesen werden (Härtling et al. 2000). Im ersten Durchgang muss die Wiedergabe in der vorgelesenen Reihenfolge (Kurzzeitgedächtnis) erfolgen, im zweiten Durchgang in der umgekehrten Reihenfolge (Arbeitsgedächtnis). Kann ein Proband keine der beiden Ziffernreihen eines Durchgangs richtig wiederholen, so gilt dies als Abbruchkriterium.

Pro richtig reproduzierter Zahlenfolge wird ein Punkt vergeben, sodass sich ein maximaler Gesamtwert pro Versuch von 12 Punkten ergeben kann. Auch aus diesem Rohwert kann mittels einer Tabelle ein Prozentrang ermittelt werden und zum Vergleich mit der entsprechenden Altersgruppe herangezogen werden.

Als Maß für die Reliabilität des WSM-R wurden die Stabilitätskoeffizienten bestimmt, welche für die Testungen des Logischen Gedächtnisses I und II jeweils bei 0.79 und für die Zahlenspanne bei 0.83 lagen (Härtling et al. 2000). Die Reliabilität der durchgeföhrten Testungen ist damit zufriedenstellend. Während es für die Zahlenspanne eine standardisierte Auswertung gibt, ist diese bei den Testungen des Logischen Gedächtnisses nicht eindeutig. Trotz genauer Auswertungsregeln, ist das Ergebnis vom Untersucher abhängig. Die Interraterreliabilität liegt allerdings bei 0.99 und ist damit sehr hoch (Härtling et al. 2000). Der WSM-R klassifiziert klinisch relevante Gedächtnisstörungen sowohl hinsichtlich ihres Schweregrades als auch in Bezug auf ihre Modalität und ist somit auch hoch valide. Zur Untersuchung verschiedener Gedächtnisfunktionen erscheinen die Untertest des WSM-R also sehr geeignet und werden deshalb in das Studienprotokoll dieser Arbeit aufgenommen.

4.4.3 EXEKUTIVE FUNKTIONEN

Verbale Exekutive Funktionen

Regensburger Wortflüssigkeits- Test RWT

Mit Hilfe des Regensburger Wortflüssigkeits-Tests (RWT) können verbale Wortflüssigkeitsleistungen erfasst und beurteilt werden. Man unterscheidet dabei formallexikalische von kategorial semantischen Leistungen, beide werden durch unterschiedliche Testanforderungen in 14 einzeln normierten Untertests getrennt voneinander untersucht.

Formallexikalische Wortflüssigkeit

Der Proband wird aufgefordert, möglichst viele verschiedene Wörter, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen, aufzuzählen. Dabei sind Eigennahmen, Zahlen, Wörter gleichen Wortstamms und Wiederholungen nicht zulässig und werden als Fehler gewertet. Der Test wird mit fünf verschiedenen Anfangsbuchstaben wiederholt (in dieser Studie mit dem Anfangsbuchstaben S), um die formallexikalische Wortflüssigkeitsleistung der Versuchsperson beurteilen zu können (Aschenbrenner et al. 2000).

In einem zweiten Testabschnitt wird die Versuchsperson gebeten, im Sinne eines formallexikalischen Kategorienwechsels alternierend Begriffe mit unterschiedlichen Anfangsbuchstaben zu nennen. Im Versuchprotokoll dieser Studie wurde der Wechsel zwischen G-Wörtern und R-Wörtern eingeschlossen.

Kategorial-semantische Wortflüssigkeit

In diesem Untertest soll der Proband in einer bestimmten Zeit möglichst viele Begriffe aus einer Kategorie auflisten. Der Test kann mit fünf verschiedenen Kategorien unterschiedlicher Suchgröße durchgeführt werden (Siehe Tabelle 4.3).

In der eigenen Untersuchung wurden zwei Untertests verwendet (Tiernamen, Wechsel Sportarten-Früchte). Die Versuchspersonen sollen dabei abwechselnd Begriffe aus zwei unterschiedlichen, semantisch weit entfernten Kategorien nennen.

Flüssigkeitsparadigma	Untertest	Suchraum
Formallexikalische Wortflüssigkeit	S-Wörter-Test	Sehr groß
	P-Wörter-Test	Groß
	M-Wörter-Test	Groß
	K-Wörter-Test	Gering
	B-Wörter-Test	Gering
Formallexikalischer Kategorienwechsel	Wechsel G-Wörter/R-Wörter	Mittel
	Wechsel H-Wörter/T-Wörter	Mittel
Semantisch-kategoriaelle Flüssigkeit	Vornamen	Sehr groß
	Tiere	Groß
	Lebensmittel	Groß
	Berufe	Gering
	Hobbys	Gering
	Sportarten-Früchte	Mittel
Semantischer Kategorienwechsel	Kleidungsstücke-Blumen	Mittel

Tabelle 4.3: Überblick über die Untertests des RWT.

(modifiziert nach Aschenbrenner 2000)

Als Bearbeitungszeit wird eine Testdauer von zwei je Minuten empfohlen. Dies wird deshalb als sinnvoll erachtet, da leicht beeinträchtigte Patienten Defizite auch erst in der

zweiten Minute aufweisen können, nachdem alle bekannten prototypischen Vertreter einer Kategorie bereits abgerufen wurden (Aschenbrenner et al. 2000).

Alle Untertests des RWT lassen sich unabhängig voneinander durchführen, es wird jedoch empfohlen, mindestens je einen formallexikalischen und semantischen Test sowie die dazugehörigen Aufgaben mit Kategorienwechsel durchzuführen, um ein möglichst vollständiges Bild der Wortflüssigkeitsleistung der Versuchsperson zu erhalten.

Für die abschließende Auswertung werden sowohl die korrekt produzierten Wörter als auch die Fehler berücksichtigt und mit dem Ergebnis einer Eichstichprobe verglichen. Die Testwerte werden dazu in Prozentränge transformiert und anhand definierter Wertebereiche beurteilt.

Als Fehler werden Repetitionen und Regelbrüche (wie etwa der einfache Regelbruch, Kategorienperseveration oder Kategorienfehler) gewertet.

Die Objektivität des RWT ist als zufriedenstellend einzuschätzen. Die Durchführung erfolgt vollständig standardisiert (Instruktionen, Testdauer und Protokollierung erfolgen nach einem Schema), die Auswertung ist jedoch von der richtigen Protokollierung abhängig. Die Interrater- und die Retestreliabilität sind ausreichend (Aschenbrenner et al. 2000) und auch die Validität des Test liegt in einem zufriedenstellendem Bereich.

Nonverbale exekutive Funktionen

Wechsler Intelligenztest für Erwachsene WIE

Nach der Auffassung von Wechsler ist Intelligenz ein generelles Merkmal, das sich in unterschiedlichen Formen manifestieren kann und das Verhalten eines Menschen generell charakterisiert. Er definierte Intelligenz als Fähigkeit des Individuums „zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung auseinander zu setzen (von Aster et al. 2006).“

Der WIE enthält verschiedene Untertests, die unterschiedliche kognitive Leistungen erfassen und in einen Handlungs- und Verbalteil unterteilt werden können (siehe Tabelle 4.4).

Bei der Auswertung können sog. Indexwerte bzw. der Intelligenzquotient (IQ) mit einem arithmetischen Mittel von 100 und einer Standardabweichung von 15 ermittelt werden. Für die Berechnung der Indexwerte werden die 14 Untertests in vier Gruppen unterteilt, welche sich mit dem sprachlichen Verständnis, der Wahrnehmungsorganisation, dem Arbeitsgedächtnis bzw. der Arbeitsgeschwindigkeit befassen.

Skalenname	Aufgabengruppe
Buchstaben-Zahlen-Folgen	
Allgemeines Verständnis	
Wortschatz- Test	
Zahlsprechen	Verbalteil
Gemeinsamkeitenfinden	
Allgemeines Wissen	
Rechnerisches Denken	
Bilderergänzen	
Bilderordnen	
Zahlen-Symbol-Test	
Mosaik-Test	Handlungsteil
Matrizen-Test	
Symbolsuche	
Figurenlegen	

Tabelle 4.4: Einteilung des Wechsler Intelligenztest für Erwachsene.

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Matrizen-Test aus dem WIE verwendet.

Matrizen-Test

Mit diesem Test kann vor allem das abstrakte schlussfolgernde Denken untersucht werden (von Aster et al. 2006). Der Proband soll unvollständige geometrische Musterserien nach dem Multiple Choice Prinzip vervollständigen. Dabei muss er das Konstruktionsprinzip verstehen und aus fünf zusätzlich vorgegebenen Mustern das Richtige auswählen. Die Geschwindigkeit der Bearbeitung ist nicht von Bedeutung, da keine Zeitgrenzen vorgesehen sind. Insgesamt besteht der Test aus 26 Aufgaben, für jede richtige Lösung erhält die Testperson einen Punkt. Der ermittelte Gesamtwert wird mit den altersentsprechenden Werten aus der Normtabelle verglichen und steht in Form eines Prozentrangs zur Verfügung.

4.5 PATIENTENKOLLEKTIV

4.5.1 LONGITUDINALSTUDIE

447 Patientinnen und Patienten der Multiple Sklerose Ambulanz des Max Plank Instituts für Psychiatrie München wurden in einem Zeitraum von 10 Jahren und drei Monaten in die Studie aufgenommen. Von 82 Patienten (58 Frauen und 24 Männer) war schlussendlich ein ausreichender Satz an Messwerten vorhanden. Dieser diente als Grundlage für die angeführten Ergebnisse. Die restlichen Patienten konnten aufgrund unvollständiger bzw. zu lückenhafter Datenerhebung nicht die Auswertung der Studie eingeschlossen werden.

Als alleiniges Einschlusskriterium diente die eindeutige Diagnose der MS nach den McDonald Kriterien (McDonald et al. 2001).

4.5.2 PILOTSTUDIE

In einem Erhebungszeitraum von 9 Monaten wurden insgesamt 22 Patienten (16 Frauen und 6 Männer) in die Studie aufgenommen. Dabei wurden Patienten sowohl während eines stationären Aufenthaltes im Max Plank Institut für Psychiatrie als auch bei einem ambulanten Termin in der MS-Ambulanz derselben Klinik rekrutiert. Multiple Sklerose Patienten mit bekanntem Alkohol- oder Drogenmissbrauch, mit Migräne oder Kopfschmerzen zum Zeitpunkt der Datenerhebung, Schwangerschaft, Cortisongabe in einem Abstand von weniger als vier Wochen sowie Patienten mit Diabetes mellitus wurden nicht in die Stichprobe mit einbezogen.

Alle Patienten wurden vor dem Studieneinschluss telefonisch kontaktiert und gaben sowohl ihr mündliches als auch schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

Eine Patientin musste rückwirkend aus der Studie ausgeschlossen werden, da sich herausstellte, dass die Diagnose der Multiplen Sklerose gemäß der McDonald Kriterien (McDonald et al. 2001) nicht eindeutig gestellt werden konnte und zudem ein Diabetes mellitus bestand. So wurden schließlich die Daten von 21 Patienten in die Auswertung mit einbezogen.

4.6 STATISTISCHE METHODEN

4.6.1 STATISTISCHE METHODEN DER LONGITUDINALSTUDIE

Für die statistische Ausarbeitung der Fragestellungen wurde das Statistikprogramm „Statistical Package for the Social Science“ SPSS (17.0 für Windows) verwendet.

Neben den Messwerten wurden das Alter, das Geschlecht (männlich/weiblich), die Verlaufsform (primär progredient, sekundär progredient, schubförmig), die MS-spezifische Medikation und zusätzliche Medikationen (ja/nein) bzw. Diagnosen (ja/nein) (jeweils zum Zeitpunkt der ersten bzw. letzten Messung) für die Patienten mittels aktueller Arztbriefe erhoben.

Korrelationen und ihre Signifikanz wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson untersucht. Um die Effekte der zeitbedingten Einflussfaktoren auf die interessierenden Variablen überprüfen zu können, wurden Multivariate Varianzanalysen (Multivariat Analyses of Variance, MANOVAs) mit Messwiederholungen durchgeführt. Mittels Wilks-Tests wurde dabei zunächst der Einfluss der Faktoren auf bestimmte

Variablensets untersucht. Zur Identifikation der Variablen mit dem prägnantesten (signifikanten) Effekt wurden anschließend univariate F-Tests angewendet. Des Weiteren wurden für diese Variablen einfache und polynomiale Kontrasttests durchgeführt, um die Zeitpunkte mit signifikanten Unterschieden in den untersuchten Variablen zu identifizieren.

Als Signifikanzniveau α wurde 5 % festgelegt. Bei den univariaten Tests sowie den Kontrasttests wurde α nach Bonferroni korrigiert, um den Fehler 1. Art ≤ 0.05 zu halten.

4.6.2 STATISTISCHE METHODEN DER PILOTSTUDIE

Die Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms „Statistical Package for the Social Science“ SPSS (16.0 für Windows) ausgewertet.

Zur besseren deskriptiven Beschreibung wurden einzelne Variablen mittels Grenzwerte in Gruppen unterteilt.

Dabei wurde für allen Variablen der neuropsychologischen Untersuchung ein Prozentrang von ≤ 16 als Grenzwert festgelegt. Werte darunter wurden als unterdurchschnittlich, Werte darüber als durchschnittlich betrachtet. Die ermittelten EDSS-Werte wurden wie folgt in Gruppen unterteilt (vgl. dazu Amato und Ponziani 1999):

- Gruppe 1: EDSS ≤ 4 ; keine bis leichte Beeinträchtigung
- Gruppe 2: $4 < \text{EDSS} \leq 7$; mäßige Beeinträchtigung
- Gruppe 3: $\text{EDSS} > 7$; schwere Beeinträchtigung

Wie in der Literatur (vgl. Flachenecker et al. 2004; Morrow et al. 2009b; Yaldizli et al. 2008; Tellez et al. 2005) beschrieben, kann ein FSS-Wert von > 4 zur Unterscheidung zwischen von Fatigue betroffenen (FSS > 4) bzw. nicht betroffenen (FSS ≤ 4) Personen herangezogen werden. Um jedoch eine noch eindeutigere Differenzierung der einzelnen Patientengruppen zu erhalten, wurde in dieser Studie ein FSS-Wert von < 5 als Grenzwert angewandt.

Auch die Werte des BDI-II wurden in Gruppen unterteilt. Dabei wurde ein Patient mit einem BDI-Wert ≥ 18 ((Flachenecker et al. 2002) als von einer Depression betroffen angesehen.

Als Grenzwerte für die erhobenen Laborparameter wurden die von dem auswertendem Labor angegebenen Normwerte herangezogen.

Zusätzlich wurden das Geschlecht, das Alter, Verlaufsform (primär progredient, sekundär progredient, schubförmig) und etwaige Zusatzdiagnosen (ja/nein) bzw.

Zusatzmedikationen (ja/nein) sowie die MS- spezifische Medikation der Patienten erhoben.

Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen wurden anschließend mit dem Spearman-Korrelationskoeffizient errechnet. Auch hier wurde als Signifikanzniveau α 5 % festgelegt.

5. ERGEBNISSE

5.1 ERGEBNISSE DER LONGITUDINALSTUDIE

Zunächst soll angeführt werden, dass die Datensätze bei einigen Studienteilnehmern unvollständig waren und entsprechende fehlende Daten rückwirkend nicht mehr ermittelt werden konnten. Die Gründe für fehlende Daten waren wohl multiple, wurden aber im Studienprotokoll nicht explizit vermerkt. Daher ist eine entsprechende Bias der Ergebnisse nicht auszuschließen.

5.1.1 GESAMTE STICHPROBE

Allgemeine Betrachtungen

Für jeden Patienten ($N= 82$) wurden Datensätze zu zwei verschiedenen Zeitpunkten t_1 und t_2 (durchschnittlicher Abstand zwischen den zwei Messzeitpunkten: $3,75 \pm 2,14$ Jahre; Minimum= 10 Monate, Maximum= 9,58 Jahre) erhoben. Dabei war das Patientenkollektiv zum Zeitpunkt t_2 mit einem Durchschnittsalter von $40,65 \pm 8,80$ Jahren und einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von $7,22 \pm 2,00$ Jahren (Zeitdauer zwischen dem 31. Dezember des jeweiligen Diagnosejahres und dem Tag der letzten Datenerhebung) wie in Tabelle 5.1 und Tabelle 5.2 ersichtlich zusammengesetzt.

	t_1	t_2
Schubförmig remittierender Verlauf	73 (89,02)	66 (80,49)
Sekundär progredienter Verlauf	7 (8,54)	14 (17,07)
Primär progredienter Verlauf	2 (2,44)	2 (2,44)
MS-spezifische Medikation	47 (57,30)	65 (79,30)
Zusätzliche Medikation	20 (24,40)	40 (48,80)
Zusätzliche Diagnosen (außer MS)	34 (41,50)	42 (21,20)

Tabelle 5.1: Zusammensetzung des Patientenkollektivs.

Angaben in Anzahl der Personen n (absolute Häufigkeit in %)

Im Laufe des Erhebungszeitraumes veränderte sich bei einigen Patienten die Verlaufsform. Zudem wiesen zum Zeitpunkt t_2 mehr Patienten eine zusätzliche Diagnose und zusätzliche Medikationen auf. Bei 5 Patienten (6,10%) befindet sich zum Zeitpunkt t_1 unter der zusätzlichen Medikation ein Antidepressivum. Zum Zeitpunkt t_2 sind dies 11 Patienten (13,41%). Die Veränderungen der krankheitsspezifischen Medikation im Patientenkollektiv sind in Tabelle 5.2 dargestellt.

MS-spezifische Medikation	t ₁	t ₂
Keine	35 (42,70)	18 (21,95)
Cortison	2 (2,40)	4 (4,90)
Glatirameracetat	8 (9,80)	14 (17,10)
Immunglobuline	5 (6,10)	3 (3,60)
Interferon Beta	28 (34,10)	27 (32,90)
Mitoxantron	2 (2,40)	1 (1,20)
Natalizumab	2 (2,40)	15 (18,30)
Gesamt	82 (100)	82 (100)

Tabelle 5.2: MS-Spezifische Medikation zu den Erhebungszeitpunkten t₁ und t₂.

Angaben in Anzahl der Personen n (absolute Häufigkeit in %)

Ein Vergleich der Verlaufsformen (Tabelle 5.1) macht deutlich, dass an t₁ 9 Patienten an einer chronischen (primär oder sekundär) Form von MS leiden, während 73 der schubförmig remittierenden Verlaufsform zugeordnet werden. Am Zeitpunkt t₂ beträgt das Verhältnis 16/66 Patienten. Während des Erhebungszeitraumes sind also 7 Patienten in die sekundär chronische Verlaufsform übergegangen.

Die Mittelwerte der erhobenen Variablen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten (Tabelle 5.3) zeigen, dass sich EDSS und Fatigue- Messwerte nur unwesentlich über die Zeit verändern. Die BDI - und HDRS Messwerte verbessern sich sogar.

Messwert	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung des Mittelwerts
EDSS 1	82	2,57	0,41
EDSS 2	82	2,64	0,20
FSS 1	82	3,57	0,19
FSS 2	82	3,50	0,21
MFSS 1	82	3,85	0,17
MFSS 2	82	3,96	0,20
MFIS 1	81	27,64	2,15
MFIS 2	81	27,00	2,09
BDI 1	82	6,93	0,88
BDI 2	81	5,26	0,69
HDRS 1	82	6,72	0,87
HDRS 2	81	6,27	0,85

Tabelle 5.3: Mittelwerte der erhobenen Messwerte in der Longitudinalstudie zum Zeitpunkt t₁ (1) und t₂ (2).

Spezielle Fragestellungen

Zusammenhang zwischen Fatigue bzw. Affektivität (Depressivität) und körperlicher Beeinträchtigung

Diese Frage wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson untersucht.

Tabelle Tabelle 5.4 zeigt die Korrelationen zwischen EDSS und den Parametern FSS, MFSS, BDI und HDRS, sowie deren Signifikanz zu den zwei Zeitpunkten t₁ und t₂.

		FSS1	MFSS1	MFIS1	BDI 1	HDRS1
EDSS 1	Pearson Korrelationskoeffizient	0,24*	0,15	0,17	0,08	0,08
	Signifikanz (2-seitig)	0,031	0,186	0,122	0,451	0,469
	n	82	82	81	82	82
		FSS2	MFSS2	MFIS2	BDI 2	HDRS2
EDSS 2	Pearson Korrelationskoeffizient	0,41*	0,36*	0,34*	0,19	0,15
	Signifikanz (2-seitig)	0,000	0,001	0,002	0,092	0,0176
	n	82	82	81	81	81

Tabelle 5.4: Pearson Korrelationen zwischen EDSS und angeführten Variablen zum Zeitpunkt t₁(1) und t₂(2).

* Signifikant bei p<0,05

Demnach korreliert der EDSS zum Zeitpunkt eins nur signifikant mit dem FSS. Zum Zeitpunkt zwei hingegen zeigen sich Signifikanzen zwischen EDSS und allen Fatigue-Scores.

Zusammenhang zwischen Fatigue und Affektivität

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen FSS, MFSS, MFIS, BDI und HDRS zu den einzelnen Messzeitpunkten t₁ (1) und t₂ (2) lautet wie folgt (Tabelle 5.5 und Tabelle 5.6):

		FSS1	MFSS1	MFIS1	BDI 1	HDRS 1
FSS 1	Pearson Korrelationskoeffizient	1,00	0,60**	0,80**	0,43**	0,27*
	Signifikanz (2-seitig)		0,000	0,000	0,000	0,015
	n	82	82	81	82	82
MFSS 1	Pearson Korrelationskoeffizient	0,59**	1,000	0,57**	0,43**	0,18
	Signifikanz (2-seitig)	0,000		0,000	0,000	0,112
	n	82	82	81	82	82
MFIS 1	Pearson Korrelationskoeffizient	0,76**	0,57**	1,00	0,61**	0,33**
	Signifikanz (2-seitig)	0,000	0,000		0,000	0,002
	n	81	81	81	81	81
BDI 1	Pearson Korrelationskoeffizient	0,43**	0,43**	0,61**	1,00	0,77**
	Signifikanz (2-seitig)	0,000	0,000	0,000		0,000
	n	82	82	81	82	82
HDRS 1	Pearson Korrelationskoeffizient	0,27*	0,18	0,33**	0,77**	1,00
	Signifikanz (2-seitig)	0,015	0,112	0,002	0,000	
	n	82	82	81	82	82

Tabelle 5.5: Pearson Korrelationskoeffizient zwischen FSS, MFSS, MFIS, BDI und HDRS zum Zeitpunkt t₁ (1).

* Signifikant für $\alpha < 0,05$; ** Signifikant für $\alpha < 0,01$

		FSS2	MFSS2	MFIS2	BDI 2	HDRS 2
FSS 2	Pearson Korrelationskoeffizient	1,00	0,77**	0,77**	0,55**	0,49**
MFSS 2	Signifikanz (2-seitig)		0,000	0,000	0,000	0,000
	n	82	82	81	81	81
MFIS 2	Pearson Korrelationskoeffizient	0,74**	1,00	0,69**	0,50**	0,50**
	Signifikanz (2-seitig)		0,000	0,000	0,000	0,000
	n	82	82	81	81	81
BDI 2	Pearson Korrelationskoeffizient	0,77**	0,69**	1,00	0,59**	0,58**
	Signifikanz (2-seitig)		0,000	0,000	0,000	0,000
	n	81	81	81	80	80
HDRS 2	Pearson Korrelationskoeffizient	0,55**	0,50**	0,59**	1,00	0,84**
	Signifikanz (2-seitig)		0,000	0,000	0,000	0,000
	n	81	81	80	81	80
	Pearson Korrelationskoeffizient	0,49**	0,50**	0,58**	0,84**	1,00
	Signifikanz (2-seitig)		0,000	0,000	0,000	0,000
	n	81	81	80	80	81

Tabelle 5.6: Pearson Korrelationskoeffizient zwischen FSS, MFSS, MFIS, BDI und HDRS zum Zeitpunkt t₂ (2).* Signifikant für $\alpha < 0,05$; ** Signifikant für $\alpha < 0,01$

Wie aus den Tabellen ersichtlich, korrelieren Fatigue- und Affektivitätsmessungen sowohl zum ersten als auch zum zweiten Messzeitpunkt signifikant.

Stärke des Gender-Effekts auf EDSS, FSS, MFSS, MFIS, BDI und HDRS

Die Auswirkungen des Geschlechtes wurden mit einer zweifaktoriellen multivariaten Varianzanalyse untersucht, in der neben der Zeit auch das Geschlecht als Einflussfaktor herangezogen wurde. Dabei konnten keinerlei signifikante Effekte des Geschlechts auf die erhobenen Variablen festgestellt werden ($F(7,54) = 0,375$, p-Wert = 0,912).

Abhängigkeit von EDSS, FSS, MFSS, MFIS, BDI und HDRS von einer Zusatzdiagnose

Das Vorhandensein von Zusatzdiagnosen zu den verschiedenen Messzeitpunkten wurde mit Hilfe von den jeweiligen Arztbriefen in der Patientenakte überprüft. Der Einfluss der Zusatzdiagnosen (ja/nein) auf die Variablen hat sich aber zu keinem Zeitpunkt als signifikant herausgestellt ($[F(7,54) = 1,995$; p-Wert = 0,073] zum Zeitpunkt t₁ bzw. $[F(7,54) = 0,698$; p-Wert = 0,673] zum Zeitpunkt t₂).

Abhängigkeit von EDSS, FSS, MFSS, MFIS, BDI und HDRS von einer generellen Medikation bzw. einer spezifischen antidepressiven Medikation

Wie aus Tabelle 5.1 ersichtlich, nehmen zum Zeitpunkt t₁ 20 Patienten eine zusätzliche Medikation ein. Diese Anzahl verdoppelt sich zum Zeitpunkt t₂. Partitioniert man die Stichprobe bezüglich der Zusatzmedikation-Annahme (ja/nein) zum Zeitpunkt t₁ (bzw. t₂) und betrachtet den Faktor Zusatzmedikation neben der Zeit als zusätzlicher Einflussfaktor, dann stellt sich heraus, dass sich eine zusätzliche Arzneimittelannahme

zu keinem Zeitpunkt auf die Variablen bzw. deren Entwicklung besonders auswirkt ($[F(7,54)= 1,937; p\text{-Wert}= 0,081]$ zum Zeitpunkt t_1 bzw. $[F(7,54)= 1,937; p\text{-Wert}= 0,081]$ zum Zeitpunkt t_2).

Unterteilt man die Stichprobe hingegen aufgrund der Tatsache, ob im Erhebungszeitraum antidepressiv wirkende Arzneimittel eingenommen wurden oder nicht, können signifikante Unterschiede festgestellt werden. Es zeigt sich ein signifikanter Effekt der antidepressiven Medikation [$F(7,54)= 2,739; p\text{-Wert}= 0,017$], der sich vorwiegend auf die Variable EDSS [$p\text{-Wert}= 0,000$] auswirkt.

5.1.2 TEILSTICHPROBE

Allgemeine Betrachtungen

Aus der oben angeführten Studienkohorte wurden nun 32 Patienten (Altersdurchschnitt $44,40 \pm 3,69$ Jahre, 10 Männer und 22 Frauen, Krankheitsdauer $9,19 \pm 3,36$ Jahre) ausgewählt. Dieselbe Testbatterie wurde mit dieser Patientengruppe zwischen zwei Zeitpunkten t_1 und t_2 (mittlerer Abstand zwischen t_1 und t_2 beträgt $5,75 \pm 1,71$ Jahre) dreimal - fünfmal erhoben um so einen besseren Überblick über den zeitlichen Verlauf der einzelnen Parameter zu erhalten. Genauere Auflistungen zu dieser Teilgruppe können den Tabellen 5.7 bzw. 5.8 entnommen werden.

	t_1	t_2
Schubförmig remittierender Verlauf	29 (90,93)	25 (78,13)
Sekundär progredienter Verlauf	2 (6,25)	6 (18,75)
Primär progredienter Verlauf	1 (3,13)	1 (3,13)
MS-spezifische Medikation⁶	16 (50,00)	24 (75,00)
Zusätzliche Medikation	8 (25,00)	18 (56,20)
Zusätzliche Diagnosen	16 (50,00)	21 (65,60)
Antidepressive Medikation	3 (9,38)	8 (25,00)

Tabelle 5.7: Zusammensetzung der Teilstichprobe zu den Erhebungszeitpunkten t_1 und t_2 .

Angaben in Anzahl n (absolute Häufigkeiten in %)

MS-spezifische Medikation	t_1	t_2
Keine	16 (50,00)	9 (28,10)
Cortison	1 (3,10)	-
Glatirameracetat	3 (9,40)	7 (21,90)
Immunglobuline	3 (9,40)	1 (3,10)
Interferon Beta	9 (28,10)	10 (31,30)
Natalizumab	-	5 (15,60)
Gesamt	32 (100)	32 (100)

Tabelle 5.8: MS-spezifische Medikation der Teilstichprobe zu den Erhebungszeitpunkten t_1 und t_2 .

Angaben in Anzahl n (absolute Häufigkeit in %)

Betrachtet man die antidepressive Medikation zu den zwei Erhebungszeitpunkten, so erhalten zum Zeitpunkt t_1 3 Patienten (9,38%) eine dementsprechende Therapie. Einer dieser Patienten nahm zum zweiten Erhebungszeitpunkt t_2 keine Antidepressiva mehr ein und gehört demnach nicht zu den 8 (25,00%) Patienten, welche zum Zeitpunkt t_2 antidepressiv therapiert werden.

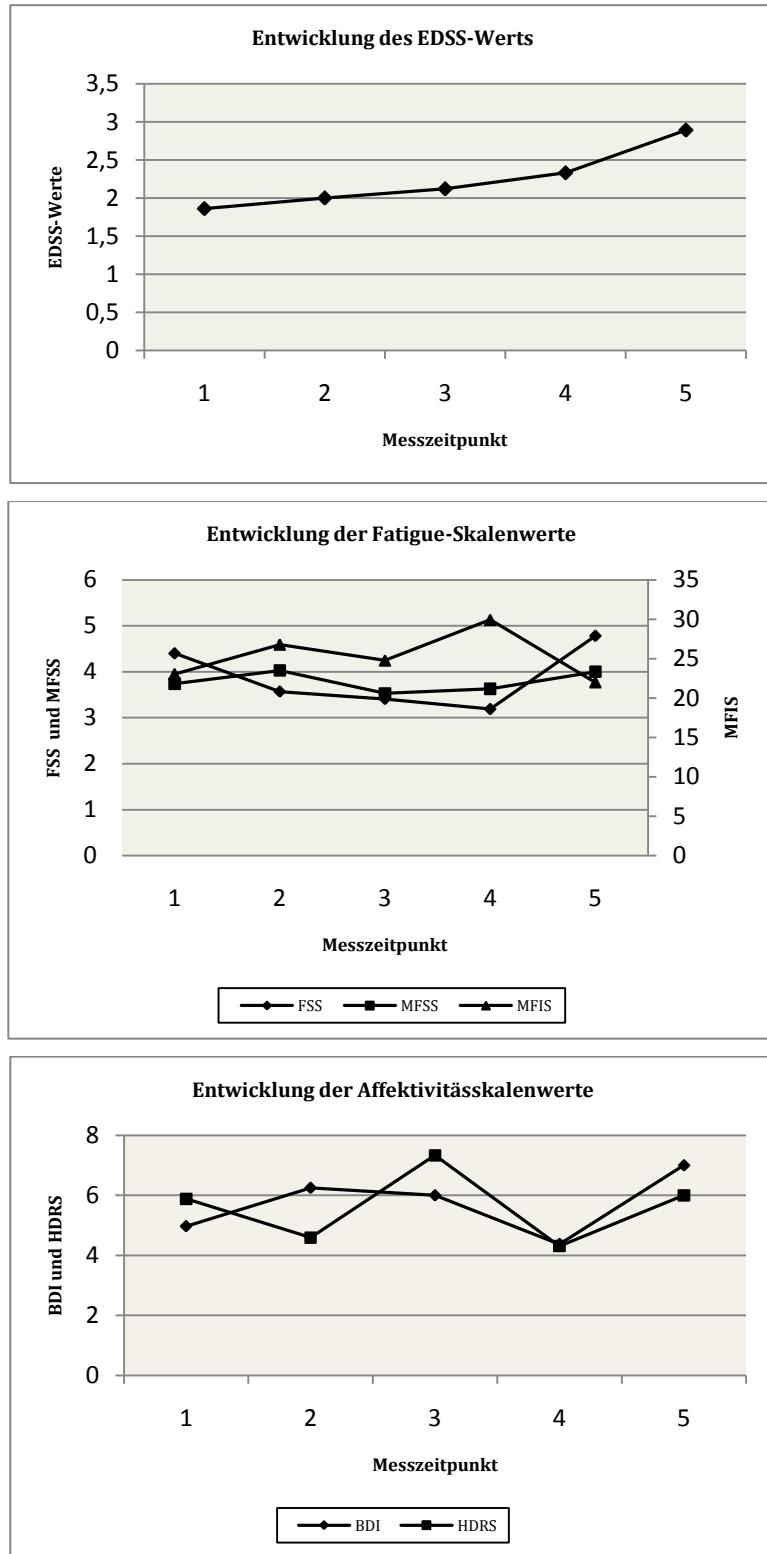


Abbildung 5.1: Entwicklung der Mittelwerte von EDSS, FSS, MFSS, MFIS, BDI und HDRS über die Zeit.

Über die Zeit betrachtet, stiegen die EDSS- Mittelwerte der Patienten von $1,86 \pm 0,18$ (Standardabweichung des Mittelwertes) auf $2,76 \pm 0,30$ an. Polynomiale Kontraste in MANOVA ergaben einen signifikanten linearen Trend [$F(1,16)=16,91; p=0,001$]. Dies deckt sich auch mit der steigenden Anzahl an sekundär chronisch progredienten Verlaufsformen zum Zeitpunkt t_2 . Der Durchschnitt der Patienten ist definitionsgemäß zu jedem Zeitpunkt nur leicht durch MS beeinträchtigt.

Die Mittelwerte der Fatiguemessungen ändern sich über den Messzeitraum nur unwesentlich. Lediglich die MFIS zeigt eine signifikante Änderung [$F(4,11)= 5,312; p\text{-Wert}= 0,012$]. Die Affektivitätsscores hingegen zeigen einen konträren Verlauf. Während der BDI II Mittelwert steigt [$F(1,15)=7,87; p=0,013$], sinkt der HDRS mit der Zeit [$F(1,16)=16,91; p=0,001$].

Tabelle 5.9 gibt einen Überblick über die Mittelwerte (und Standardabweichungen) der Variablen zu den verschiedenen Messzeitpunkten (1 – 5).

		Messzeitpunkte				
		1	2	3	4	5
EDSS	Mittelwert	1,86	2,00	2,12	2,33	2,89
	Standardabweichung	1,03	1,05	1,2	1,32	1,44
FSS	Mittelwert	4,40	3,57	3,41	3,19	4,78
	Standardabweichung	1,54	1,69	1,68	1,78	1,92
MFSS	Mittelwert	3,74	4,03	3,53	3,63	4,00
	Standardabweichung	1,58	1,92	1,68	2,65	1,88
MFIS	Mittelwert	23,04	26,79	24,77	29,93	22,00
	Standardabweichung	20,38	20,38	20,56	20,40	17,70
BDI	Mittelwert	4,97	6,25	6,00	4,375	7,00
	Standardabweichung	4,60	5,76	7,43	4,92	5,39
HDRS	Mittelwert	5,88	4,59	7,33	4,31	6,00
	Standardabweichung	4,81	4,00	3,88	4,39	3,33

Tabelle 5.9: Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Variablen zu den verschiedenen Messzeitpunkten 1 -5.

Spezielle Fragestellungen

Zusammenhang zwischen Fatigue bzw. Affektivität (Depressivität) und körperlicher Beeinträchtigung

		FSS 1	MFSS 1	MFIS 1	BDI 1	HDRS 1
EDSS 1	Pearson Korrelationskoeffizient	0,14	0,35*	0,13	0,34	0,21
	Signifikanz (2- seitig)	0,434	0,050	0,483	0,061	0,240
	n	32	32	32	32	32
EDSS 2		FSS 2	MFSS 2	MFIS 2	BDI 2	HDRS 2
	Pearson Korrelationskoeffizient	0,40*	0,41*	0,40*	0,16	0,12
	Signifikanz (2- seitig)	0,022	0,021	0,026	0,383	0,517
EDSS 3	n	32	32	31	31	32
		FSS 3	MFSS 3	MFIS 3	BDI 3	HDRS 3
	Pearson Korrelationskoeffizient	0,46*	0,31	0,53*	0,16	0,56*
EDSS 4	Signifikanz (2- seitig)	0,008	0,088	0,002	0,403	0,001
	n	32	32	31	30	30
		FSS 4	MFSS 4	MFIS 4	BDI 4	HDRS 4
EDSS 5	Pearson Korrelationskoeffizient	0,39*	0,18	0,39*	0,13	0,34
	Signifikanz (2- seitig)	0,029	0,339	0,029	0,497	0,058
	n	32	32	31	32	32
		FSS 5	MFSS 5	MFIS 5	BDI 5	HDRS 5
	Pearson Korrelationskoeffizient	0,54*	0,39	0,51*	0,30	0,65*
	Signifikanz (2- seitig)	0,026	0,127	0,035	0,237	0,005
	n	17	17	17	17	17

Tabelle 5.10: Korrelationen nach Pearson zwischen EDSS und Fatigue- bzw. Affektivitätsparametern zu den verschiedenen Messzeitpunkten (1-5).

* Signifikant für $\alpha < 0,05$

Um diese Fragestellung beantworten zu können wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson für die einzelnen Messzeitpunkte (1-5) berechnet. Konstant signifikante Korrelationen zeigten sich dabei zwischen EDSS und FSS bzw. MFIS.

Zusammenhang zwischen Fatigue und Affektivität

		MFSS 1	MFIS 1	BDI 1	HDRS 1
FSS 1	Pearson Korrelationskoeffizient	0,63**	0,66**	0,55**	0,20
	Signifikanz (2- seitig)	0,000	0,000	0,001	0,272
	n	32	32	32	32
		MFSS 2	MFIS 2	BDI 2	HDRS 2
FSS 2	Pearson Korrelationskoeffizient	0,73**	0,62**	0,50**	0,43*
	Signifikanz (2- seitig)	0,000	0,000	0,005	0,015
	n	32	31	31	32
		MFSS 3	MFIS 3	BDI 3	HDRS 3
FSS 3	Pearson Korrelationskoeffizient	0,63**	0,87**	0,59**	0,58**
	Signifikanz (2- seitig)	0,000	0,000	0,001	0,001
	n	32	31	30	30
		MFSS 4	MFIS 4	BDI 4	HDRS 4
FSS 4	Pearson Korrelationskoeffizient	0,61**	0,88**	0,67**	0,67**
	Signifikanz (2- seitig)	0,000	0,000	0,000	0,000
	n	32	31	32	32
		MFSS 5	MFIS 5	BDI 5	HDRS 5
FSS 5	Pearson Korrelationskoeffizient	0,91**	0,80**	0,64**	0,78**
	Signifikanz (2- seitig)	0,000	0,000	0,006	0,000
	n	17	17	17	17

Tabelle 5.11: Pearson Korrelationskoeffizient zwischen FSS und MFSS, MFIS, BDI, HDRS für die einzelnen Messzeitpunkte t₁-t₅ (1-5).* Signifikant für $\alpha < 0,05$; ** Signifikant für $\alpha < 0,01$

Repräsentativ für die Fatiguemessbögen wurden in Tabelle 5.11 die Korrelationen zwischen dem FSS und den Affektivitätsmessbögen (BDI und HDRS) zu den einzelnen Messzeitpunkten (1-5) dargestellt. Die Ergebnisse waren für alle Messzeitpunkte, ausgenommen die Korrelation zwischen FSS und HDRS zum Zeitpunkt t₁, signifikant.

Einfluss des Geschlechts auf EDSS, FSS, MFSS, MFIS, BDI und HDRS

Mittels Multivariaten Analysen wurde der Effekt des Geschlechts auf EDSS, Fatigue und Affektivität untersucht. Dabei konnte, wie schon bei der Analyse der Gesamtstichprobe, kein signifikanter Effekt des Geschlechts gefunden werden.

Einfluss der Zusatzdiagnosen und der Zusatzmedikation auf EDSS, FSS, MFSS, MFIS, BDI und HDRS

Auch in der Teilstichprobe spiegeln sich die Ergebnisse der Gesamtprobe wider. EDSS, Fatigue-Scores und die Depressionsskalen sind unabhängig von Zusatzdiagnosen und Zusatzmedikationen. Bei der Datenanalyse ergaben sich keinerlei signifikante Werte.

5.2 ERGEBNISSE DER PILOTSTUDIE

Bei einigen der Probanden konnten die Untersuchungen leider nicht vollständig durchgeführt werden. Als Gründe dafür werden in den Untersuchungsprotokollen vor allem motorische bzw. visuelle Defizite sowie erhöhte Ermüdung angegeben. Bei einigen Patienten wurde dem Alter entsprechend eine umgewandelte Testform (CERAD) durchgeführt, welche den d2 als Testform nicht enthält.

5.2.1 ALLGEMEINE ERGEBNISSE

Das Alter der in der Pilotstudie untersuchten 21 Patienten betrug $47,8 \pm 12,6$ Jahre bei einer mittleren Krankheitsdauer von $12,8 \pm 7,3$ Jahren. Bei 18 Patienten (85,70%) wurden die Datensätze während eines stationären Aufenthaltes erhoben, bei drei (14,30%) während eines ambulanten Termins. Zehn Patienten (47,60%) waren an der schubförmig remittierenden Form erkrankt, zwei (9,50%) an der primär progredienten und neun (42,90%) an der sekundär progredienten Verlaufsform.

Angaben zur krankheitsspezifischen Therapie finden sich in Tabelle 5.12.

Therapie	n	%
Keine immunmodulierende Therapie	4	19,00
Cortisonstoßtherapie	4	19,00
Glatirameracetat	2	9,50
Interferon Beta	2	9,50
Mitoxantron	7	33,30
Natalizumab	2	9,50

Tabelle 5.12: Aufteilung der Studienteilnehmer nach der MS- spezifischen Therapie.

Angaben in Anzahl n und Prozent %

Zusätzlich zur MS-spezifischen Therapie erhielten 17 Patienten (81,00%) weitere Medikationen; 11 Patienten (50,00%) nahmen ein Antidepressivum ein. Zudem wiesen 14 Patienten (66,70%) laut aktuellem Arztbrief mindestens eine zusätzliche Diagnose auf. Es wurde dabei nicht zwischen den einzelnen medizinischen Fachgebieten unterschieden.

Neurologische Untersuchungen und Laborwerte

Die Ergebnisse der neurologischen Untersuchung, der Laborwerte und der verschiedenen Fatigue- und Depressivitätsskalen sind in Tabelle 5.13 aufgelistet.

	EDSS	Cortisol	TSH	BDI II	HDRS	FSS	MFSS	MFIS
n	21	16	16	21	21	21	20	20
Fehlende Werte	0	5	5	0	0	0	1	1
Minimum	1,50	54,00	0,12	0,00	0,00	2,50	1,60	7,00
Maximum	8,00	306,00	1,73	24,00	11,00	6,60	7,00	68,00
Mittelwert	4,75	142,75	1,09	9,90	3,86	5,10	4,35	41,40
Standardabweichung	1,93	74,89	0,46	7,83	3,71	1,16	1,41	18,27

Tabelle 5.13 Ergebnisse der neurologischen Untersuchungen.

Cortisol[µg/l], TSH [µU/ml]

Bei fünf Patienten wurde keine Laboruntersuchung durchgeführt (drei ambulant, zwei stationär). Ein Grund dafür war unter anderem die Tatsache, dass die ambulant behandelten Patienten zum Zeitpunkt der möglichen Blutentnahme nicht nüchtern waren. Die Laborentnahmen der zwei stationären Patienten wurden durch das medizinische Personal nicht vor der Cortisontherapie durchgeführt, sodass die Ergebnisse nicht berücksichtigt werden konnten.

Der Maximalwert des Cortisols lag bei 306,00 µg/l, die minimale Konzentration bei 54,00 µg/l (Normwerte liegen bei 62-194 µg/l). Bei 52,40% der Patienten lag der gemessene Cortisolspiegel im Normbereich, zwei Werte lagen darunter (9,50%) und drei darüber (14,30%). Berechnet wurde auch die Korrelation zwischen dem Cortisolspiegel und anderen Variablen. Wie in Tabelle 5.14 ersichtlich ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Die TSH-Werte aller Patienten lagen im Normbereich von 0,4-4 mU/l. Die Ausnahme bildete eine Patientin (TSH= 0,15 mU/l) mit bekannter Hypothyreose, welche mit Levothyroxin medikamentös behandelt war. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen TSH- und den in Tabelle 5.13 angeführten Variablen konnte nicht festgestellt werden.

Außerdem ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge (Korrelationkoeffizient nach Spearman ρ) zwischen den Laborparametern (Cortisolkonzentration und TSH-Spiegel) und dem Alter (Cortison: $\rho = -0,13$; Sig. (2 seitig)= 0,636 bzw. TSH: $\rho = -0,18$; Sig. (2 seitig)= 0,509) und der Verlaufsform der Patienten (Cortison: $\rho = 0,19$; Sig. (2 seitig)= 0,491 bzw. TSH: $\rho = 0,02$; Sig. (2 seitig)= 0,956). Zusatzmedikationen und zusätzliche Diagnosen (beispielsweise Morbus Crohn, Organisch depressives Syndrom, Epilepsie, Restless Leg Syndrom, Polyneuropathie) wirken sich signifikant auf den Cortisolspiegel aus ($\rho = -0,57$; Sig. (2 seitig)= 0,020 bzw. $\rho = -0,50$; Sig. (2 seitig)= 0,048), beeinflussen die

TSH-Konzentration aber nicht wesentlich ($\rho = -0,29$; Sig. (2 seitig)= 0,281 bzw. $\rho = -0,42$; Sig. (2 seitig)= 0,089).

Aus dem EDSS-Wert von $4,75 \pm 1,93$ wird ersichtlich, dass die Studiengruppe unter mäßiger körperlicher Beeinträchtigung durch Multiple Sklerose litt (Einteilung siehe 4.6.2). Dies wird durch die Häufigkeitseinteilung bestätigt. Für 47,60% (10 Patienten) der Patienten ergab sich ein EDSS- Wert ≤ 4 , 47,60% hatten einen Wert zwischen 4 und 7, bei einem Patienten (4,80 %) lag der EDSS-Wert bei 8. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen EDSS und Laborwerten bzw. den Ergebnissen der Depressivitätsmessung und zur Fatigue konnte nicht ermittelt werden. Signifikant war der Korrelationskoeffizient nach Spearman allerdings zwischen EDSS und dem Alter der Patienten ($\rho = 0,60$; Sig. (2 seitig)= 0,004) und der Verlaufsform ($\rho = 0,76$; Sig. (2 seitig)= 0,000) bzw. der Krankheitsdauer ($\rho = 0,63$; Sig. (2 seitig)= 0,002).

Betrachtet man die Ergebnisse der Affektivitätsmessung, so konnte ein leicht erhöhter Wert des BDI II von $9,90 \pm 7,83$ beobachtet werden. Dies deutet auf eine „milde“ Depressivität in der Studiengruppe hin. Diese Annahme wurde jedoch durch den unauffälligen HDRS-Wert von $3,86 \pm 3,71$ nicht bestätigt. Bezieht man sich zudem auf die Anzahl der Patienten, deren BDI II- Wert ≤ 18 war (76,20%), dann kann man in der Studiengruppe nicht von einem erhöhtem Vorkommen von Depressivität sprechen. BDI II und HDRS korrelieren sehr hoch miteinander (Spearman Korrelationskoeffizient $\rho = 0,62$; Sig. (2seitig)= 0,001 bei $\alpha < 0,01$). Untersucher und Patient bewerteten also die Stimmungslage sehr ähnlich. Signifikante Korrelationen nach Spearman zwischen den Affektivitäts-Parametern und anderen erhobenen Variablen (siehe Tabelle 5.14) ergaben sich nicht. Zudem scheinen Alter und Verlaufsform ($\rho = 0,18$; Sig. (2 seitig)= 0,431 bzw. $\rho = -0,21$; Sig. (2 seitig)= 0,371) sowie zusätzliche Diagnosen oder Medikationen ($\rho = 0,15$; Sig. (2 seitig)= 0,513 bzw. $\rho = 0,10$; Sig. (2 seitig)= 0,664) keinen Einfluss auf die Affektivitätsmessung mittels BDI II zu haben.

Ein durchschnittlicher FSS-Wert von $5,10 \pm 1,16$ deutete auf eine erhöhte Erschöpfung innerhalb der Studiengruppe hin (FSS-Wert >5 bei 69,10% der Patienten). Wie bereits unter 4.6.2 angeführt, werden in dieser Studie Patienten mit einem FSS > 5 als von Fatigue betroffen bezeichnet. Auch die Ergebnisse der MFSS bzw. MFIS liegen im höheren Bereich (Siehe Tabelle 5.13). Die Berechnung der Korrelation nach Spearman ergab eine signifikante Korrelation zwischen FSS und MFIS ($\rho = 0,55$; Sig. (2 seitig)= 0,011 bei $\alpha < 0,05$) und einen schwach signifikanten Korrelations-

Koeffizienten $\rho=0,43$ (Sig. (2 seitig)= 0,057 bei $\alpha<0,05$) zwischen FSS und MFSS. Dies zeigt, dass alle drei Messinstrumente Fatigue auf ähnliche Art und Weise bestimmen.

		EDSS	BDI II	HRDS	FSS	MFSS	MFIS	Cortisol	TSH
EDSS	Korrelationskoeffizient	1,00	-0,09	-0,38	-0,17	-0,19	-0,08	0,29	-0,22
	Sig. (2-seitig)	.	0,704	0,086	0,472	0,420	0,744	0,273	0,416
	n	21	21	21	21	20	20	16	16
BDI II	Korrelationskoeffizient	-0,09	1,00	0,62*	0,31	-0,29	0,39	-0,03	-0,18
	Sig. (2-seitig)	0,704	.	0,003	0,166	0,222	0,086	0,901	0,497
	n	21	21	21	21	20	20	16	16
HRDS	Korrelationskoeffizient	-0,38	0,62*	1,00	0,29	-0,10	0,39	0,06	-0,39
	Sig. (2-seitig)	0,086	0,003	.	0,206	0,684	0,092	0,839	0,132
	n	21	21	21	21	20	20	16	16
FSS	Korrelationskoeffizient	-0,17	0,31	0,29	1,00	0,43	0,55*	0,30	0,26
	Sig. (2-seitig)	0,472	0,166	0,206	.	0,057	0,011	0,263	0,333
	n	21	21	21	21	20	20	16	16
MFSS	Korrelationskoeffizient	-0,19	-0,29	-0,10	0,43	1,00	0,17	0,30	0,13
	Sig. (2-seitig)	0,420	0,222	0,684	0,057	.	0,485	0,262	0,620
	n	20	20	20	20	20	20	16	16
MFIS	Korrelationskoeffizient	-0,08	0,40	0,39	0,55*	0,17	1,00	0,20	-0,19
	Sig. (2-seitig)	0,744	0,086	0,092	0,011	0,485	.	0,467	0,481
	n	20	20	20	20	20	20	16	16
Cortisol	Korrelationskoeffizient	0,29	-0,03	0,06	0,30	0,30	0,20	1,00	-0,05
	Sig. (2-seitig)	0,273	0,901	0,839	0,263	0,262	0,467	.	0,845
	n	16	16	16	16	16	16	16	16
TSH	Korrelationskoeffizient	-0,22	-0,18	-0,39	0,26	0,13	-0,19	-0,05	1,00
	Sig. (2-seitig)	0,416	0,497	0,132	0,333	0,620	0,481	0,845	.
	n	16	16	16	16	16	16	16	16

Tabelle 5.14: Spearman Korrelationskoeffizient rho.

* Korrelation signifikant ab $\alpha<0,05$ (2-seitig)

Neuropsychologische Untersuchungen

Im Allgemeinen wird in neuropsychologischen Testverfahren ein Prozentrang von ≤ 16 als unterdurchschnittliche Leistung angesehen. Dieser Grenzwert wurde auch in dieser Arbeit verwendet, um die ermittelten Messwerte in zwei Gruppen zu unterteilen.

Betrachtet man die Häufigkeiten der beiden Prozentranggruppen der verschiedenen Untersuchungen (vgl. Tabelle 5.15), so wird ersichtlich, dass in zwei Testverfahren die

Leistungen von mehr als der Hälfte der Patienten unter dem Durchschnitt lagen (Prozentrang ≤16: d2-KL 61,50%, TAP-auditiv 61,10%). Beide Verfahren dienen der Überprüfung der Aufmerksamkeitsleistung der Patienten. Auch der relativ hohe Anteil an unterdurchschnittlichen Leistungen im TAP-Untertest geteilte Aufmerksamkeit (visuell) (Prozentrang ≤16= 44,40%) lässt vermuten, dass die Patienten Schwierigkeiten haben, ihr Aufmerksamkeit auf mehrere Aufgaben gleichzeitig zu richten. Laut den Ergebnissen in der Testung der Alertness scheint der Wachheitsgrad der Patienten während der Untersuchung allerdings adäquat gewesen zu sein (Prozentrang ≤16: Alertness ohne Warnton 43,80%, Alertness mit Warnton 37,50%, Phasische Alertness 12,50%). Auch die Werte des ZVT waren vorwiegend durchschnittlich (Prozentrang ≤16= 33,30%)

Die überwiegende Zahl der Ergebnisse in der verbalen kurz- und langfristigen Merkfähigkeit lag im durchschnittlichen Bereich (Prozentrang ≤16: VLMT short delay= 31,60% und VLMT long delay= 30,00%) was wiederum aufzeigt, dass auch eine längere Konsolidierungsphase keine Verbesserung für die Patienten bringt. Auch die Ergebnisse der „Zahlenspanne vorwärts/rückwärts“ bzw. des „Logischen Gedächtnis I und II“ (Prozentrang ≤16 bei 5,00% und 20,00% bzw. 18,20% und 27,30% der Probanden) lassen darauf schließen, dass die Gedächtnisfunktion der Probanden nicht beeinträchtigt ist. Auch die Testungen der exekutiven Funktionen (Wortflüssigkeit, visuelles Problemlösen) ergaben überwiegend durchschnittliche Werte (Siehe dazu Tabelle 5.15).

5. ERGEBNISSE

	d2/Kl- Wert	TAP-visuell	TAP- auditiv	Alertness o.W.	Alertness m.W.	Phasische Alertness	ZVT	VLMT Short delay	VLMT long delay
n	13	18	18	16	16	16	12	19	20
Fehlende Werte	8	3	3	5	5	5	9	2	1
Prozentrang ≤16	61,50	44,40	61,10	43,80	37,50	12,50	33,30	31,60	30,00
Prozentrang >16	39,50	55,60	38,90	56,20	62,50	87,50	66,70	68,40	70,00
	Log. Gedächtnis I	Log. Gedächtnis II	Zahlensp. vorwärts	Zahlensp. rückwärts	RWT Lex.o.W.	RWT Lex.m.W	RWT Sem.o.W.	RWT Sem.m.W.	Matritzen
n	11	11	20	20	19	19	19	19	21
Fehlende Werte	10	10	1	1	2	2	2	2	0
Prozentrang ≤16	27,30	18,20	5,00	20,00	26,30	36,80	26,30	31,60	28,60
Prozentrang >16	72,70	81,80	95,00	80,00	73,70	63,20	73,70	68,40	71,40

Tabelle 5.15: Häufigkeiten der neuropsychologischen Untersuchungen. n[Anzahl], Fehlende Werte [Anzahl], Prozentrang [Häufigkeiten in %].

d2-KL-Wert, TAP visuell (Geteilte Aufmerksamkeit visuell), TAP auditiv (Geteilte Aufmerksamkeit auditiv), Alertness o.W. (Aletnerss ohne Warnton), Alertness m. W. (Alertness mit Warnton), Phasische Alertness, ZVT, VLMT Short delay, VLMT Long delay, Log. Gedächtnis I und II (Logisches Gedächtnis I und II), Zahlensp. vorwärts/rückwärts (Zahlenspanne vorwärts /rückwärts), RWT Lex.o./m.W. (RWT Lexikalisch ohne/mit Warnton), RWT Sem.m./o.W. (RWT Semantisch mit/ohne Warnton), Matrizen.

5.2.2 SPEZIELLE FRAGESTELLUNGEN

Die Tabelle 5.26 und Tabelle 5.27 am Ende des Kapitels geben eine Überblick über Ergebnisse der nun angeführten speziellen Fragestellungen.

Einfluss von Cortisol und TSH auf neuropsychologische Variablen

Es zeigte sich ein signifikanter Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Cortisolkonzentration und der Aufmerksamkeitsleistung im d2 ($p = -0,60$ (Sig. (2 seitig) = 0,043)).

Die Berechnung des Spearman Koeffizienten zwischen TSH und anderen in der Studie untersuchten (neuropsychologischen) Variablen ergab folgende signifikante Ergebnisse:

Variable	ρ	Sig. (2 seitig)
d2-KL Prozentrang	0,61*	0,034
ZVT	0,69*	0,037
Alertness ohne Warnton	0,70*	0,017
Alertness mit Warnton	0,71*	0,014
Geteilte Aufmerksamkeit visuell	0,54*	0,046
Matrizen	0,55*	0,026
RWT semantisch ohne Wechsel	0,66*	0,011

Tabelle 5.16: Spearman Korrelationskoeffizient ρ zwischen TSH- Konzentration und den angegebenen Variablen.

* Signifikant für $\alpha < 0,05$

Es korreliert demnach die TSH- Konzentration mit Aufmerksamkeitsleistungen (d2, ZVT, Alertness und Geteilte Aufmerksamkeit) signifikant ($\alpha < 0,05$). Auch zwischen den Leistungen im RWT und im Matrizen-Test, welche beide zu den exekutiven Funktionen zählen (verbal bzw. non-verbal), und der TSH- Konzentration im Blut besteht ein signifikanter Zusammenhang.

Einfluss des Geschlechts auf neuropsychologische Variablen

In die Auswertung der Studie wurden 15 Frauen (Alter $48,93 \pm 11,56$ Jahre, Krankheitsdauer $11,80 \pm 6,05$ Jahre) und 6 Männer (Alter $44,83 \pm 15,64$ Jahre, Krankheitsdauer $15,17 \pm 9,96$ Jahre) einbezogen. Die Geschlechterverteilung in der Studienpopulation gestaltete sich wie folgt:

	Weiblich	Männlich
Verlaufsform	Primär chronisch progredient	2
	Sekundär chronisch progredient	5
	Schubförmig intermittierend	8
MS-Spezifische Medikation	Keine Therapie	3
	Cortisonstoßtherapie	4
	Glatirameracetat	2
Zusätzliche Diagnosen	Interferon Beta	0
	Mitoxantron	4
	Natalizumab	2
Zusätzliche Medikation	Keine Zusatzdiagnose	4
	Zusatzdiagnosen	11
Zusätzliche Medikation	Keine Zusatzmedikation	2
	Zusatzmedikation	13

Tabelle 5.17: Einteilung der Studienpopulation nach Geschlecht [Anzahl der Probanden].

Etwaige signifikante Korrelationskoeffizienten nach Spearman zwischen den Variablen Verlaufsform ($\rho = 0,14$; Sig. (2 seitig)= 0,552), Zusatzdiagnosen ($\rho = -0,22$; Sig. (2 seitig)= 0,330) bzw. Zusatzmedikation ($\rho = -0,23$; Sig. (2 seitig)= 0,316) und der Variable Geschlecht wurden nicht festgestellt. Es fand sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Faktor „Geschlecht“ und den neurologischen Variablen (EDSS, Cortisol, TSH, BDI II, HDRS, FSS, MFSS, MFIS) sowie den neuropsychologischen Variablen (Siehe Tabelle 5.26).

Es lässt sich somit festhalten, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die kognitiven Funktionen hat.

Einfluss des EDSS auf neuropsychologische Variablen

Die Expanded Disability Status Scale dient der Erfassung des Schweregrades der physischen Beeinträchtigung durch MS und wird vor allem auch zur Dokumentation des Krankheitsverlaufes verwendet. In Tabelle 5.18 ist aufgelistet, wie sich die Studienteilnehmer auf die Gruppen mit unterschiedlichem EDSS- Wert verteilten.

		EDSS- Wert ≤4	EDSS- Wert >4 und ≤7	EDSS-Wert >7
Geschlecht	Weiblich	8	7	0
	Männlich	2	3	1
Verlaufsform	Primär chronisch progredient	1	1	0
	Sekundär chr. progredient	0	8	1
	Schubförmig intermittierend	9	1	0
MS-Spezifische Medikation	Keine Therapie	2	1	1
	Cortisonstoßtherapie	1	3	0
	Glatirameracetat	2	0	0
	Interferon Beta	2	0	0
Zusätzliche Diagnosen	Mitoxantron	2	5	0
	Natalizumab	1	1	0
	Keine Zusatzdiagnose	3	4	0
Zusätzliche Medikation	Zusatzdiagnosen	7	6	1
	Keine Zusatzmedikation	3	1	0
	Zusatzmedikation	7	9	1

Tabelle 5.18: Einteilung der Studienpopulation nach dem EDSS- Wert.

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen EDSS und den Fatigue-Skalenwerten bzw. erhöhten Depressionswerten sowie Laborparametern ergab keine signifikanten Korrelationen (siehe Spearman- Korrelation Tabelle 5.14).

Auch signifikante Korrelationen zwischen EDSS und neuropsychologischen Variablen zeigten sich nicht (Tabelle 5.26). Die körperliche Beeinträchtigung, welche durch MS verursacht wird, scheint sich in dieser Studiengruppe weder auf die Stärke der Fatigue, noch auf die Stimmungslage oder die kognitive Leistung der Patienten auszuwirken.

Einfluss von Fatigue auf neuropsychologische Variablen

Im klinischen Alltag wird Fatigue am häufigsten mittels der FSS-Skala ermittelt (Gliederung der Studienpopulation anhand des FSS-Werts siehe Tabelle 5.19). Wie bereits festgestellt, kommt in der Studiengruppe ein erhöhtes Ausmaß an Fatigue vor. Das Alter (Sperman's rho $\rho = 0,05$; Sig. (2 seitig)= 0,843), die Verlaufsform ($\rho = -0,14$; Sig. (2 seitig)= 0,532), das Vorhandensein einer Zusatzmedikation($\rho = -0,16$; Sig. (2 seitig)= 0,487) oder -diagnose ($\rho = -0,15$; Sig. (2 seitig)= 0,516) bzw. EDSS ($\rho = -0,17$; Sig. (2 seitig)= 0,472) und Affektivität (BDI II: $\rho = 0,31$; Sig. (2 seitig)= 0,166) beeinflussen den Schweregrad der Fatigue nicht. Auch die veränderte Cortisol- bzw. TSH-Spiegel wirken sich nicht signifikant auf die Erschöpfung aus ($\rho = 0,30$; Sig. (2 seitig)= 0,263 bzw. $\rho = 0,26$; Sig. (2 seitig)= 0,333).

Zwischen dem Ausprägungsgrad von Fatigue und den kognitiven Variablen konnte in dieser Studienpopulation kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Tabelle 5.27).

		FSS ≤5	FSS >5
Geschlecht	Weiblich	5	10
	Männlich	3	3
Verlaufsform	Primär chronisch progredient	0	2
	Sekundär chronisch progredient	4	5
	Schubförmig intermittierend	4	6
MS-Spezifische Medikation	Keine Therapie	3	1
	Cortisonstoßtherapie	1	3
	Glatirameracetat	0	2
	Interferon Beta	1	1
	Mitoxantron	2	5
Zusätzliche Diagnosen	Natalizumab	1	1
	Keine Zusatzdiagnose	2	5
	Zusatzdiagnosen	6	8
Zusätzliche Medikation	Keine Zusatzmedikation	1	3
	Zusatzmedikation	7	10

Tabelle 5.19: Gliederung der Studienpopulation nach dem FSS- Wert.

Neben der FSS wurden in dieser Studie zudem die MFSS und die MFIS zur Erfassung der Fatigue durchgeführt. Wie schon bei der FSS, ergaben sich keine signifikanten Korrelationen nach Spearman zwischen MFIS und den erhobenen neurologischen bzw. neuropsychologischen Variablen.

Im Gegensatz dazu korreliert die MFSS signifikant mit den Leistungen in der Alertness (Alertness ohne Warnton ($\rho= 0,55$; Sig. (2 seitig)= 0,035); Alertness mit Warnton ($\rho= 0,77$; Sig. (2 seitig)= 0,001)). Dies lässt vermuten, dass die MS-spezifischen Items der MFSS gezielter auf Parameter, welche die selektive Aufmerksamkeit betreffen, eingehen. Zusammenfassend lässt sich aber sagen, dass Fatigue sich nicht wesentlich auf die erhobenen neurologischen Variablen bzw. auf die kognitiven Testleistungen auszuwirken scheint.

Einfluss der Affektivität auf neuropsychologische Variablen

Die Ausprägung der Depressivität wurde in der Studie durch die Erhebung des BDI II bzw. der HDRS ermittelt. Es konnte bereits gezeigt werden, dass diese beiden Skalen hoch miteinander korrelieren (Spearman Korrelationskoeffizient $\rho= 0,62$; Sig. (2 seitig)= 0,003). Zunächst werden nun Analysen für den BDI II angeführt.

Zwischen den in Tabelle 5.20 aufgeführten Variablen und dem BDI II konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Auch wirken sich Alter und Verlaufsform nicht auf die Affektivität (BDI II) aus ($\rho = 0,18$; Sig. (2 seitig)= 0,430 bzw. $\rho = -0,21$; Sig. (2 seitig)= 0,370). Zudem korrelieren der Cortisolspiegel und die TSH-Konzentration nicht signifikant mit dem BDI II (Cortisol: $\rho = -0,03$; Sig. (2 seitig)= 0,901; TSH: $\rho = -0,18$, Sig. (2 seitig)= 0,497).

Außerdem ergaben sich keine signifikanten Korrelationen nach Spearman zwischen BDI II und den in der neuropsychologischen Untersuchung erhobenen Variablen (Tabelle 5.27).

		BDI <18	BDI ≥18
Geschlecht	Weiblich	11	4
	Männlich	5	1
Verlaufsform	Primär chronisch progredient	2	0
	Sekundär chronisch progredient	9	0
	Schubförmig intermittierend	5	5
MS-Spezifische Medikation	Keine Therapie	4	0
	Cortisonstoßtherapie	3	1
	Glatirameracetat	1	1
	Interferon Beta	1	1
	Mitoxantron	5	2
	Natalizumab	2	0
Zusätzliche Diagnosen	Keine Zusatzdiagnose	6	1
	Zusatzdiagnosen	4	10
Zusätzliche Medikation	Keine Zusatzmedikation	3	1
	Zusatzmedikation	13	4

Tabelle 5.20: Einteilung der Studienpopulation nach dem BDI II- Wert.

Signifikante Korrelationen der HDRS ergaben sich nur für die Verlaufsform ($\rho = -0,53$; Sig. (2 seitig)= 0,013). Neurologische und neuropsychologische Variablen korrelieren nicht mit den Ergebnissen der Hamilton Depression Rating Scale.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass sich die Affektivität nicht signifikant auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit MS auswirkt.

Genauere Betrachtung der Aufmerksamkeitsleistung von Patienten

Bei der Betrachtung möglicher Einflüsse von Geschlecht, EDSS, BDI II, HDRS, FSS, MFSS und MFIS auf die neuropsychologischen Variablen ergaben sich keinerlei signifikante Korrelationen nach Spearman. Dennoch war auffällig, dass die Leistungen der Patienten

besonders im Bereich der Aufmerksamkeit unterdurchschnittlich waren. Dies soll im Folgenden näher untersucht werden.

61,50% der Probanden erzielten im d2, 61,10% im auditiven Teilbereich der TAP unterdurchschnittliche Werte. Von den 21 ausgewerteten Patienten führten nur 13 den d2 durch, die TAP wurde hingegen von 18 der 21 Patienten absolviert. Eine differenziertere Betrachtung von möglichen Einflussfaktoren wird nun im Folgenden angeführt. Es sei darauf hingewiesen, dass repräsentativ für den d2 jeweils der Konzentrationsleistungswert (d2-KL) angeführt ist.

Auffallend ist, dass nur wenige (n=13) der Probanden den d2 überhaupt durchgeführt haben. Als Gründe dafür wurden u.a. motorische Defizite, Zeitmangel oder die Compliance der Patienten in den Studienprotokollen angegeben. Außerdem wurde bei vier Patienten aufgrund des Alters eine Testversion (CERAD) durchgeführt, welche den d2 nicht enthält.

Generell unterschieden sich diese Patienten von denen, die den Test erfolgreich absolvieren konnten, wie folgt:

	d2 durchgeführt	d2 nicht durchgeführt
Mittelwerte	EDSS	4,00
	Cortisol [µg/l]	137,80
	TSH [mU/l]	1,09
	BDI II	10,20
	HDRS	4,30
	FSS	5,00
	MFSS	4,50
	MFIS	40,20
		5,40
		157,50
		1,08
		9,50
		3,10
		5,20
		4,10
		43,70

Tabelle 5.21:Mittelwerte verschiedener Variablen in Abhängigkeit der Durchführung des d2.

Von den 13 Patienten, welche die Testung durchführen konnten, erzielten 8 eine unterdurchschnittliche und 5 eine durchschnittliche Leistung. Überdurchschnittliche Leistungen (d2-KL Prozentrang ≥ 80) fanden sich nicht (Minimaler Prozentrang= 1; Maximaler Prozentrang= 79). Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten sich jedoch in der näheren Betrachtung von weiteren Faktoren bzw. neurologischen Variablen. Diese sind in Tabelle 5.22 aufgelistet.

	Prozentrang ≤16	Prozentrang >16
Verlaufsform [Anzahl der Probanden]	PP: 0 SP: 5 RR: 3	PP: 1 SP: 0 RR: 4
EDSS	4,80	2,80
Cortisol [µg/l]	142,10	129,20
TSH [mU/l]	0,90	1,50
BDI II	12,00	7,20
HDRS	4,50	4,00
FSS	4,90	5,30
MFSS	4,50	4,40
MFSI	42,80	35,80

Tabelle 5.22: Vergleich der Prozentranggruppen des d2 in Bezug auf verschiedene Variablen.

Um einen besseren Vergleich des d2 mit den übrigen Testungen der Aufmerksamkeitsprüfung zu ermöglichen, sind in Tabelle 5.23 die Anzahl der Probanden (und Häufigkeiten) für die einzelnen Testungen in Zusammenhang mit dem d2 dargestellt.

	ZVT		Alertness o.W.		Alertness m.W.		Alertness ph.		TAP visuell		TAP auditiv	
	Pr≤16	Pr>16	Pr≤16	Pr>16	Pr≤16	Pr>16	Pr≤16	Pr>16	Pr≤16	Pr>16	Pr≤16	Pr>16
d2	Pr≤16	4(100)	0 (0)	2 (50)	2 (50)	1 (25)	3 (75)	0	4(100)	5 (71)	2 (29)	6 (86)
	Pr>16	0 (0)	4(100)	1 (25)	3 (75)	1 (25)	3 (75)	1 (25)	3 (75)	1 (20)	4 (80)	2 (40)

Tabelle 5.23: Prozentrangvergleich zwischen den verschiedenen Aufmerksamkeitstestungen und dem d2 angegeben in Anzahl n (und Häufigkeiten in %).

(Pr: Prozentrang; Alertness m.W./o.W./ph.: Alertness mit/ohne Warnton/phasisch)

Defizite zeigen sich desweiteren besonders im Bereich der geteilten Aufmerksamkeit. Die Ergebnisse des auditiven Teilbereichs liegen zu 61,10% im unterdurchschnittlichen Bereich. Nur 63,60% der Probanden konnten im visuellen Testabschnitt durchschnittliche Leistungen erbringen. Erfreulicher Weise konnten 18 von 21 Patienten die TAP überhaupt durchführen. Mögliche entscheidende Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen werden der besseren Übersicht wegen in Tabellen dargestellt (Siehe Tabelle 5.24 und Tabelle 5.25).

	TAP durchgeführt	TAP nicht durchgeführt
EDSS	4,50	5,00
Cortisol [µg/l]	145,50	123,50
TSH [mU/l]	1,07	1,20
BDI II	10,09	4,00
HDRS	4,30	1,30
FSS	5,20	4,20
MFSS	4,30	4,60
MFSI	44,30	15,50

Tabelle 5.24: Mittelwerte verschiedener Variablen in Abhängigkeit der Durchführbarkeit der TAP auditiv.

	Prozentrang ≤16	Prozentrang >16
Krankheitsdauer [Jahre]	10,70	14,90
Verlaufsform [Anzahl der Probanden]	PP: 1 SP: 4 RR: 6	PP: 1 SP: 3 RR: 3
EDSS	4,30	4,80
Cortisol [µg/l]	165,60	118,00
TSH [mU/l]	1,00	1,20
BDI II	12,70	8,00
HDRS	5,50	2,40
FSS	5,10	5,50
MFSS	4,20	4,50
MFSI	44,80	43,40

Tabelle 5.25: Vergleich der Prozentranggruppen der TAP auditiv in Bezug auf verschiedene Variablen.

		Geschlecht	Cortisol	TSH	EDSS
d2/Kl- Wert	Spearman's rho	-0,06	-0,60*	0,61*	-0,51
	Signifikanz (2-seitig)	0,851	0,044	0,034	0,074
ZVT	Spearman's rho	-0,12	-0,09	0,69*	-0,18
	Signifikanz (2-seitig)	0,711	0,813	0,037	0,570
Alertness o.W.	Spearman's rho	0,42	-0,05	0,70*	-0,46
	Signifikanz (2-seitig)	0,103	0,883	0,017	0,074
Alertness m.W.	Spearman's rho	0,33	0,02	0,71*	-0,47
	Signifikanz (2-seitig)	0,207	0,958	0,014	0,064
Phasische Alertness	Spearman's rho	-0,10	-0,21	-0,27	0,01
	Signifikanz (2-seitig)	0,719	0,537	0,417	0,957
Geteilte Aufmerk.- visuell	Spearman's rho	0,31	-0,11	0,54*	0,06
	Signifikanz (2-seitig)	0,218	0,719	0,046	0,820
Geteilte Aufmerk.- auditiv	Spearman's rho	0,27	-0,44	0,33	-0,07
	Signifikanz (2-seitig)	0,281	0,120	0,250	0,787
VLMT Short delay	Spearman's rho	0,22	0,16	0,06	0,33
	Signifikanz (2-seitig)	0,370	0,561	0,819	0,150
VLMT Long delay	Spearman's rho	0,43	-0,15	0,44	-0,06
	Signifikanz (2-seitig)	0,059	0,601	0,104	0,792
Zahlensp. vorwärts	Spearman's rho	0,15	0,00	0,49	0,01
	Signifikanz (2-seitig)	0,527	0,995	0,064	0,978
Zahlensp. rückwärts	Spearman's rho	-0,22	0,08	0,29	0,14
	Signifikanz (2-seitig)	0,355	0,779	0,293	0,543
Log. Gedächtnis I	Spearman's rho	0,15	-0,49	0,50	0,00
	Signifikanz (2-seitig)	0,662	0,217	0,204	0,989
Log. Gedächtnis II	Spearman's rho	0,43	-0,20	0,43	0,30
	Signifikanz (2-seitig)	0,186	0,629	0,286	0,368
Matritzen	Spearman's rho	0,17	-0,33	0,55*	0,08
	Signifikanz (2-seitig)	0,470	0,207	0,026	0,740
RWT Lex.o.W.	Spearman's rho	0,15	-0,39	0,52	-0,03
	Signifikanz (2-seitig)	0,543	0,166	0,058	0,913
RWT Sem.o.W.	Spearman's rho	-0,11	-0,22	0,66*	-0,15
	Signifikanz (2-seitig)	0,659	0,441	0,011	0,541
RWT Lex.m.W	Spearman's rho	0,05	-0,38	0,47	0,13
	Signifikanz (2-seitig)	0,841	0,184	0,091	0,597
RWT Sem.m.W.	Spearman's rho	-0,03	-0,15	0,47	-0,23
	Signifikanz (2-seitig)	0,917	0,620	0,092	0,352

Tabelle 5.26: Spearman Korrelationskoeffizient zwischen Geschlecht, Cortisol-, TSH-Konzentration bzw. EDSS und den neuropsychologischen Testergebnissen.

d2-KL-Wert, ZVT, Alertness o.W. (Alertness ohne Warnton), Alertness m. W. (Alertness mit Warnton), Phasische Alertness, Geteilte Aufmerksamkeit visuell, Geteilte Aufmerksamkeit auditiv, VLMT Short delay, VLMT Long delay, Zahlensp. vorwärts/rückwärts (Zahlenspanne vorwärts /rückwärts), Log. Gedächtnis I und II (Logisches Gedächtnis I und II), Matrizen, RWT Lex.o./m.W. (RWT Lexikalisch ohne/mit Warnton), RWT Sem.m./o.W. (RWT Semantisch mit/ohne Warnton).

* Signifikant für $\alpha < 0,05$; ** Signifikant für $\alpha < 0,01$

		FSS	MFSS	MFIS	BDI II	HDRS
d2/KL-Wert	Spearman's rho	-0,24	-0,10	-0,50	-0,15	-0,11
	Signifikanz (2-seitig)	0,428	0,746	0,081	0,618	0,732
ZVT	Spearman's rho	0,00	0,17	0,00	-0,28	-0,07
	Signifikanz (2-seitig)	0,996	0,613	0,995	0,371	0,825
Alertness o.W.	Spearman's rho	0,21	0,55*	0,27	-0,26	-0,35
	Signifikanz (2-seitig)	0,424	0,035	0,331	0,338	0,179
Alertness m.W.	Spearman's rho	0,34	0,77**	0,27	-0,21	-0,24
	Signifikanz (2-seitig)	0,203	0,001	0,332	0,428	0,374
Phasische Alertness	Spearman's rho	-0,05	0,18	-0,33	-0,01	0,11
	Signifikanz (2-seitig)	0,858	0,527	0,231	0,969	0,675
Geteilte Aufmerk.-visuell	Spearman's rho	0,42	0,38	0,00	-0,20	0,11
	Signifikanz (2-seitig)	0,079	0,124	0,998	0,420	0,675
Geteilte Aufmerk.-auditiv	Spearman's rho	0,07	0,11	0,11	-0,26	-0,37
	Signifikanz (2-seitig)	0,768	0,655	0,662	0,295	0,129
VLMT Short delay	Spearman's rho	-0,24	0,02	-0,30	-0,22	-0,34
	Signifikanz (2-seitig)	0,317	0,940	0,209	0,347	0,173
VLMT Long delay	Spearman's rho	-0,08	0,04	-0,43	-0,25	-0,18
	Signifikanz (2-seitig)	0,741	0,863	0,068	0,293	0,448
Zahlensp. vorwärts	Spearman's rho	-0,21	-0,25	-0,46	0,10	-0,36
	Signifikanz (2-seitig)	0,393	0,323	0,053	0,679	0,120
Zahlensp. rückwärts	Spearman's rho	-0,17	-0,14	-0,30	0,14	-0,32
	Signifikanz (2-seitig)	0,461	0,559	0,205	0,557	0,187
Log. Gedächtnis I	Spearman's rho	-0,32	-0,38	-0,41	-0,13	-0,39
	Signifikanz (2-seitig)	0,331	0,286	0,081	0,703	0,093
Log. Gedächtnis II	Spearman's rho	-0,42	-0,27	-0,62	-0,30	-0,50
	Signifikanz (2-seitig)	0,193	0,448	0,058	0,375	0,119
Matritzen	Spearman's rho	-0,13	-0,36	-0,07	-0,05	-0,65
	Signifikanz (2-seitig)	0,581	0,122	0,758	0,820	0,030
RWT Lex.o.W.	Spearman's rho	0,02	-0,12	0,12	0,14	-0,27
	Signifikanz (2-seitig)	0,926	0,641	0,633	0,561	0,232
RWT Sem.o.W.	Spearman's rho	-0,04	-0,15	-0,10	0,10	-0,05
	Signifikanz (2-seitig)	0,879	0,547	0,704	0,674	0,837
RWT Lex.m.W	Spearman's rho	-0,12	-0,31	-0,16	0,01	-0,13
	Signifikanz (2-seitig)	0,619	0,204	0,518	0,980	0,604
RWT Sem.m.W.	Spearman's rho	-0,04	-0,08	-0,05	0,18	-0,23
	Signifikanz (2-seitig)	0,867	0,749	0,836	0,464	0,335

Tabelle 5.27: Spearman Korrelationskoeffizient zwischen FSS, MFSS, MIFS, BDI II bzw. HDRS und den neuropsychologischen Testergebnissen.

d2-KL-Wert, ZVT, Alertness o.W. (Alertness ohne Warnton), Alertness m. W. (Alertness mit Warnton), Phasische Alertness, Geteilte Aufmerksamkeit visuell, Geteilte Aufmerksamkeit auditiv, VLMT Short delay, VLMT Long delay, Zahlensp. vorwärts/rückwärts (Zahlenspanne vorwärts /rückwärts), Log. Gedächtnis I und II (Logisches Gedächtnis I und II), Matrizen, RWT Lex.o./m.W. (RWT Lexikalisch ohne/mit Warnton), RWT Sem.m./o.W. (RWT Semantisch mit/ohne Warnton).

* Signifikant für $\alpha < 0,05$; ** Signifikant für $\alpha < 0,01$

6. DISKUSSION

6.1 DISKUSSION DER METHODEN

Bei der Auswahl der angewandten Methoden wurde besonders auf deren klinische Relevanz und Praktikabilität geachtet. Alle im Methodenteil angeführten Verfahren sind klinisch vielfach erprobt und kommen im täglichen Alltag routinemäßig zur Anwendung. Sie werden häufig in klinischen Studien eingesetzt und garantieren somit einen einheitlichen Standard und eine gute Vergleichbarkeit. Die Gütekriterien der Testungen wurden bereits im Methodenteil angeführt. Zudem wurde vor allem bei der Zusammensetzung der neuropsychologischen Testbatterie darauf geachtet, dass die Durchführung ein angemessenes Zeitlimit nicht überschreitet. Dadurch wird gewährleistet, dass möglichst viele Probanden die komplette Testbatterie durchführen können und die Ergebnisse im Testverlauf möglichst wenig durch mentale Erschöpfung beeinflusst werden.

6.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

6.2.1 LONGITUDINALSTUDIE

In dieser Studie wurde die Beeinflussung von Fatigue und Depressivität (Affektivität) durch körperliche Beeinträchtigung, Geschlecht, zusätzliche Diagnosen und Zusatzmedikationen untersucht. Außerdem wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Fatigue und Depressivität analysiert.

Allgemeine Betrachtungen

Anfänglich wurden die wichtigsten Daten zu dem Patientenkollektiv aufgelistet. Dabei zeigte sich der Übergang von 7 Patienten von der schubförmig remittierenden Verlaufsform in die sekundär progrediente Verlaufsform. Die Mittelwerte von EDSS, Fatigue-Scores und der Affektivitätsmessungen der Gesamtstichprobe ändern sich innerhalb des Erhebungszeitraumes kaum.

Bei der Betrachtung des kleineren Patientenkollektives mit mehreren Messwerten zeigte sich ein signifikant linearer Trend [$F(1,16)=16,91; p=0,001$] für die Entwicklung des EDSS über die Messzeitpunkte. Der EDSS zeigte also über den Stichprobenzeitraum einen signifikanten Anstieg, auch wenn dieser nur sehr leicht war und sich im Mittelwertsvergleich der Gesamtstichprobe nicht deutlich widerspiegelte.

Die Mittelwerte aller drei Fatigue-Fragebögen wichen in der Gesamtstichprobe zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten (t_1 und t_2) nur marginal voneinander ab. Mit einem FSS-Wert von ca. 3,5 war die Studiengruppe definitionsgemäß nur leicht von Fatigue beeinflusst. Auch die Messwerte der Teilstichprobe ergaben nur teilweise ein erhöhtes Maß an Erschöpfung. Lediglich die MFIS änderte sich in der Entwicklung über fünf Messzeitpunkte signifikant mit [$F(4,11) = 5,31$; $p\text{-Wert} = 0,012$]. Betrachtet man allerdings den Kurvenverlauf (Abbildung 5.1), so stellt man dort große Schwankungen der Messergebnisse der MFIS fest, sodass ein ansteigender Trend der Fatigue auch für die MFIS nicht zweifellos festgehalten werden kann. Die Messergebnisse der Studie zeigten also auf, dass die Erschöpfung über die Zeit eher konstant ist und dass die Studiengruppe insgesamt nur wenig von dem Erschöpfungssyndrom betroffen ist.

Betrachtet man die Affektivitätsentwicklung in der Studiengruppe, so zeigte sich in der Gesamtstichprobe, dass sowohl die Mittelwerte des BDI als auch der HDRS sanken und demnach ein geringeres Maß an Depressivität in der Studiengruppe zum zweiten Messzeitpunkt vorhanden war. Demgegenüber stieg die Anzahl der Patienten, welche eine antidepressive Medikation einnahmen von 6,10% zum Zeitpunkt t_1 auf 13,41% (t_2). Von den Mittelwerten der Affektivitätsmessung lässt sich also nicht auf eine generelle Verringerung der Depressivität innerhalb der Studiengruppe schließen. Eine erhöhte Anzahl von antidepressiv behandelten Patienten zum Zeitpunkt t_2 spricht sogar eher für eine höhere Depressivität. Die genauere Betrachtung der Affektivitätsentwicklungen in der Teilstichprobe zeigte signifikante Änderungen. Während die Mittelwerte des BDI stiegen [$F(1,15) = 7,87$; $p\text{-Wert} = 0,013$], sanken die der HDRS mit der Zeit [$F(1,16) = 16,91$; $p\text{-Wert} = 0,001$]. Auch in der Teilstichprobe steigt zudem die Anzahl der Patienten, welche antidepressiv therapiert werden von 9,38% auf 25,00% an.

Die Diskrepanz zwischen den Mittelwertsentwicklungen der verschiedenen Affektivitätsmessungen in der Teilstichprobe kann wohl auf verschiedenste Gründe zurückgeführt werden. Während die HDRS, dem Trend der Gesamtstichprobe folgendend, tendentiell absinkt, steigen die Mittelwerte des BDI leicht an. Patienten sind vielleicht schwerer von Depressivität betroffen, als sie dies Dritten gegenüber artikulieren bzw. als sie nach außen hin wirken.

Eine steigende Depressivität in der Studiengruppe deckt sich auch mit dem höheren Anteil an antidepressiv medizierten Patienten. Vergleicht man die Gesamtstichprobe diesbezüglich mit der Teilstichprobe, so wird ersichtlich, dass bei Letzterer die Anzahl

der antidepressiv medizierten Patienten um 15,62% zunimmt, während der Prozentsatz in der Gesamtstichprobe lediglich um 7,31% steigt. Depressivität ist also in der Gesamtstichprobe bei vergleichsweise wenigen Patienten vorliegend. Dies könnte in Grund dafür sein, dass der Mittelwert des BDI dort über die Zeit nicht ansteigt.

Berücksichtigt man zusammenfassend alleinig die Zahl der antidepressiv therapierten Patienten, so ist davon auszugehen, dass die Depressivität bei MS mit der Zeit zunimmt. Dies spiegelt sich in den Messergebnissen der Studie allerdings nur widersprüchlich wider. Bei einer insgesamt gering betroffenen Studiengruppe lässt sich diese allerdings nur schwer quantifizieren.

Insgesamt zeigt sich also eine leichte Verstärkung der körperlichen Beeinträchtigung innerhalb der Studiengruppe, was das chronische Fortschreiten der Krankheit andeutet. Die erhöhte Anzahl an antidepressiv behandelten Patienten lässt darauf schließen, dass mit dem Fortschreiten der Erkrankung affektive Veränderung verstärkt eine Rolle spiegel. Dies lässt sich jedoch anhand der gemessenen Daten nicht verifizieren.

Im Gegensatz dazu scheint die Beeinträchtigung der Patienten durch die Erschöpfung über die Zeit konstant zu sein. Die Änderung der verwendeten Messskalen über die Zeit war nicht signifikant.

Spezielle Fragestellungen

Des Weiteren wurde die Entwicklung von Fatigue und Affektivität in Abhängigkeit von der körperlichen Beeinträchtigung im zeitlichen Verlauf untersucht. Vor allem in den Ergebnissen der Teilstichprobe mit 5 Messzeitpunkten zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen EDSS und FSS bzw. MFIS für mehrere Messzeitpunkte. Auch die Ergebnisse der Gesamtstichprobe lassen auf eine Beeinflussung der Erschöpfung durch die körperliche Beeinträchtigung schließen (Tabelle 5.4). Eine entsprechend positive Korrelation wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (Weigens-Evers et al. 2010; Kroencke et al. 2000; Patrick et al. 2009). In der Literatur wird zudem im Allgemeinen zwischen physischer und psychischer Fatigue unterschieden (Zwarts et al. 2008). Die FSS unterscheidet in ihrer Fragenstruktur nicht zwischen den beiden Formen der Erschöpfung, die MFIS hingegen geht gezielter auf beide Komponenten ein. Es korrelieren hier jedoch beide signifikant mit den ermittelten EDSS-Werten. Für Patienten ist es im Allgemeinen sehr schwierig anzugeben, ob eine schnellere Ermüdung durch körperliche Defizite zustande kommt oder ob es sich hierbei um ein generelles Erschöpfungssyndrom handelt. Laut den ermittelten Daten gibt es eine deutliche Interaktion dieser beiden Faktoren.

Ein vermehrtes körperliches Defizit scheint hingegen auf die Affektivität der Patienten kaum Auswirkungen zu haben. Lediglich für zwei Messzeitpunkte der HDRS waren die Korrelationen signifikant (Messzeitpunkt 3 und 5). In der Literatur gibt es zu dieser Fragestellung widersprüchliche Aussagen (Mohr et al. 1997). Die Mittelwerte sowohl des BDI als auch der HDRS weisen zu keinem Zeitpunkt auf eine erhöhte Depressivität in der Studienpopulation hin. Die Patienten dieser Studienpopulation schienen in ihrer Stimmung nicht durch verstärkte körperliche Defizite beeinflusst zu sein.

Um den Zusammenhang zwischen Fatigue und Affektivität genauer verifizieren zu können, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson zu den verschiedenen Messzeitpunkten berechnet. Sowohl in der Gesamtstichprobe als auch im Verlauf waren die ermittelten Ergebnisse hoch signifikant (Tabelle 5.11). Von einem Zusammenhang zwischen Fatigue und Depressivität wird auch in der Literatur gesprochen (Labuz-Roszak et al. 2012, Mills/Young 2011, Koch et al. 2009b). Ob sich Depressivität in der Studiengruppe in Form von Fatigue geäußert hat oder Fatigue unabhängig von affektiven Veränderungen auftritt, ist schwer zu beantworten. Tatsächlich kommt Erschöpfung auch im Zusammenhang mit Depression vor, jedoch ist nicht jeder an Fatigue leidende Patient depressiv. Die Tatsache, dass sich erhöhte körperliche Beeinträchtigung signifikant auf die Fatigue, nicht jedoch auf die Stimmung auswirkt (siehe dazu Beginn dieses Abschnitts) lässt vermuten, dass Erschöpfung und Depressivität in der Studiengruppe doch eigenständig vorkommen bzw. voneinander unabhängig vorkommende Krankheiten sind. Ein fließender Übergang zwischen beiden Symptomatiken ist wohl am ehesten wahrscheinlich. Messinstrumente, die vor allem die objektive Messung von Fatigue ermöglichen, könnten einen besseren Einblick in die Fragestellung ermöglichen. Mit den in dieser Studie angewandten Fragebögen ist dies leider nicht möglich. Da sich in der Pilotstudie zudem weder Fatigue noch Affektivität signifikant auf kognitive Leistungen der Studienteilnehmer auswirken, kann laut Studienergebnissen auch aus neuropsychologische Testungen kein genauer Rückschluss auf die Stärke von Fatigue gezogen werden, sodass weiterhin die subjektive Einschätzung der Patienten als Maßstab gilt. Unabhängig davon sollten Fatigue und Affektivität bei jedem Patienten individuell regelmäßig überprüft und ggf. behandelt werden.

Bei Betrachtung des Einflusses von Geschlecht, Zusatzdiagnosen, Zusatzmedikation und antidepressive Medikation auf die körperliche Beeinträchtigung, die Affektivität und die

Fatigue, konnten in der Gesamtstichprobe keinerlei signifikante Effekte nachgewiesen werden. Dies bestätigen auch die Untersuchungsergebnisse der Teilstichprobe, welche aufgrund von mehreren Messzeitpunkten eine genauere Betrachtung des Verlaufs erlaubt. Lediglich ein signifikanter Effekt der antidepressiven Medikation auf den EDSS konnte festgestellt werden (Siehe dazu Ergebnisse unter 5.1.1).

Ob zusätzliche Diagnosen sich allerdings in keiner Weise auf die oben genannten Faktoren auswirken, ist fraglich. Im Zuge dieser Studie wurden unter der Kategorie Zusatzdiagnosen alle in den zu den Messzeitpunkten aktuellen Arztbriefen vermerkten Diagnosen zusammengefasst. Dies umfassten somit sowohl zusätzliche neurologische als auch internistische Erkrankungen sowie Beschwerden anderer medizinischer Bereiche. Eine zusätzliche Unterteilung in Untergruppen wäre sinnvoll gewesen, da die Auswirkungen der einzelnen Erkrankungen auf die Patienten sehr unterschiedlich sein können. Es ist anzunehmen, dass eine zusätzliche neurologische Erkrankung die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten vergleichsweise stärker beeinflusst, als dies beispielsweise internistische oder orthopädische Erkrankungen tun. Um den Effekt spezifischer Erkrankungsgruppen auf die körperliche Beeinträchtigung, die Affektivität und die Fatigue bei MS-Patienten relevant beurteilen zu können, wäre ein sehr viel größeres Patientenkollektiv mit homogeneren Zusatzdiagnosen von Nöten. Solch spezifische Fragestellungen sind bisher jedoch kaum Gegenstand aktueller Forschung. Die hier ermittelten Ergebnisse lassen vermuten, dass sich zusätzliche Diagnosen nicht maßgeblich auf die körperliche Beeinträchtigung, Affektivität und Fatigue auswirken. Auch die Auswirkungen von zusätzlichen medikamentösen Behandlungen wurden in der Studie untersucht. Dabei wurde zunächst grundsätzlich überlegt, ob Medikamente jeglicher Art einen signifikanten Effekt auf EDSS, HDRS, BDI oder FSS, MFSS und MFIS haben. Laut den Ergebnissen der vorgestellten Studie üben Arzneimittel weder zu bestimmten spezifischen Messzeitpunkten, noch in der zeitlichen Entwicklung einen Einfluss auf die gemessenen Variablen aus. Des Weiteren wurde untersucht, ob die Einnahme von Antidepressiva die Messergebnisse von Patienten verändern. Dabei wurde ein signifikanter Effekt auf den EDSS festgestellt. Eine verminderte depressive Stimmung könnte sich positiv auf die Mitarbeit der Patienten bei klinischen Tests auswirken. Obwohl die Ermittlung des EDSS untersucherabhängig ist, ist auch der Arzt beispielsweise bei der Erhebung von Sensibilitätsstörungen auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen. Eine positivere Einschätzung der vorhandenen körperlichen Fähigkeiten zieht wahrscheinlich auch deren verstärkten Einsatz und somit einen Erhalt der Körperfunktionen nach sich. Mohr et al. 2008 berichten in ihrer Studie auch von

einer signifikanten Reduktion der Fatigue bei antidepressiver Medikation. Dies bestätigten die Ergebnisse in der hier vorliegenden Arbeit nicht. Lediglich ein vergleichsweise kleiner Prozentsatz (max. 13,40% der Patienten) der Studienpopulation nahm ein Antidepressivum ein. Auch konnte rückwirkend nicht mehr ermittelt werden, wie lang die Patienten bereits unter medikamentöser antidepressiver Therapie standen und wie die Compliance der Studienpatienten diesbezüglich war. Somit kann eine sichere Aussage über die spezielle Wirkung einer antidepressiven Therapie auf das Patientenkollektiv nicht gemacht werden sondern muss in den Kontext der allgemeinen zusätzlichen medikamentösen Therapie eingeschlossen werden.

Laut Studienergebnissen wurden die Patienten also durch eine Einnahme von Medikamenten nicht in ihrer körperlichen Verfassung, ihrer Affektivität oder ihren Erschöpfungsgefühl beeinträchtigt. Nun ist aber bekannt, dass zu den zahlreichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch die Müdigkeit und zusätzliche psychische sowie körperliche Beschwerden zählen. Auch hier könnte die Unterteilung in kleinere Untergruppen mit bekanntem Nebenwirkungsprofil von Nutzen sein. Spezifische Einflüsse von gezielten Medikamenten bzw. Medikamentengruppen bezogen auf die Fatigue in MS wurden nach meinem aktuellem Wissensstand noch nicht hinreichend untersucht. Dies könnte vor allem in Hinblick auf die suffiziente Behandlung von Fatigue bei MS von Interesse sein. Dem Patienten könnten gegebenenfalls Alternativen angeboten werden, die die ohnehin schon lebensqualitätslimitierende Erschöpfung nicht noch zusätzlich verstärken.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte also berücksichtigt werden, dass die Einflussgrößen Zusatzdiagnose und Zusatzmedikation allgemein gehalten sind und sich nicht auf spezifische Diagnosen oder Arzneimittel übertragen lassen. Außerdem ist besonders der Bereich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen stark von der individuellen Reaktion der Personen auf die Medikamente beeinflusst. Anzunehmen ist jedoch, dass Patienten in EDSS, Fatigue und Affektivität nicht übermäßig stark durch Arzneimittel oder weitere Erkrankungen beeinflusst werden. Dies hätte sich wohl deutlich in den Messwerten wiederspiegeln müssen. Ein Vergleich mit anderen Studien gestaltet sich als schwierig. Soweit bekannt, gibt es bisher kaum Studien, welche sich mit dem Effekt von zusätzlichen Diagnosen bzw. Medikationen auf Fatigue, Affektivität oder EDSS bei Multiple Sklerose beschäftigten. Nur für den Faktor Geschlecht wurde bereits mehrfach nachgewiesen, dass dieser keinen signifikanten Einfluss auf Fatigue hat (Kos et al. 2008; Lerdal et al. 2003, Yaldizli et al. 2008).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Longitudinalstudie, dass die Erschöpfung und Stimmung der Patienten weitgehend unabhängig von den untersuchten Einflussfaktoren (Geschlecht, Zusatzdiagnosen, Zusatzmedikation, antidepressive Medikation) sind. Das Maß an Fatigue scheint zudem über die Zeit konstant zu sein, während sich vor allem der Grad der körperlichen Beeinträchtigung signifikant ändert. Körperliche Beeinträchtigung und Fatigue beeinflussen sich gegenseitig signifikant. Auch korrelieren Affektivität und Fatigue signifikant miteinander. Genauere Aussagen über das Zusammenspiel von Erschöpfung und Depressivität bzw. über den spezifischen Einfluss von einzelnen Diagnosen und Medikamenten auf Fatigue und Depressivität lassen sich allerdings nicht treffen.

6.2.2 PILOTSTUDIE

Allgemeine Betrachtung

Bei den Patienten wurden neben der neurologischen Untersuchung (EDSS) auch eine Affektivitätsmessung (BDI II und HDRS) sowie eine Bestimmung des Erschöpfungsgrades (FSS, MFSS, MFIS) und eine Laboruntersuchung (Cortisol und TSH) durchgeführt. Des Weiteren wurden Geschlecht, Alter, Verlaufsform (primär progredient, sekundär progredient, schubförmig) und zusätzliche Diagnosen bzw. Medikationen bestimmt. Im Mittel gaben die Patienten eine erhöhte Erschöpfung an (FSS Mittelwert $5,10 \pm 1,16$), während der Großteil der Gruppe nicht über eine erhöhte Depressivität klagte (Prozentrang ≤ 18 : 76,29%) und unter mäßiger körperlicher Beeinträchtigung litt (EDSS-Mittelwert = $4,75 \pm 1,93$).

Bei der Berechnung möglicher signifikanter Korrelationen bestätigten sich die Aussagen der Longitudinalstudie, wonach Geschlecht, Zusatzmedikation und Zusatzdiagnosen keinen Einfluss auf EDSS, FSS, MFSS, MFIS, BDI II, HDRS und Laborwerte haben. Auch auf die neuropsychologische Untersuchung wirkten sie sich nicht signifikant aus.

Allein im Zusammenhang mit der Cortisolkonzentration ergab sich eine Ausnahme. Die ermittelten negativen Korrelationen zwischen Cortisolkonzentration und Zusatzdiagnosen bzw. Zusatzmedikation waren signifikant. Um spezifischere Aussagen treffen zu können, wäre auch hier eine Differenzierung in verschiedene Krankheiten und spezifische Medikationen von Nöten. Weiter ist der EDSS signifikant mit dem Alter und der Verlaufsform korreliert. Mit der Krankheitsdauer steigt bekanntlich auch das körperliche Defizit (EDSS) und der sekundär chronisch progrediente Verlauf tritt in

höherem Lebensalter auf. Eine signifikante Korrelation spiegelt daher den bekannten Verlauf der Erkrankung wider.

Spezielle Fragestellungen

Die Relevanz der Cortisolkonzentration und TSH-Konzentration im Zusammenhang mit neuropsychologischen Testvariablen wurde mittels Spearman-Korrelationskoeffizienten untersucht. Das Patientenkollektiv wies Cortisolwerte auf, welche außerhalb der Normgrenzen lagen. Es handelte sich um Nüchternwerte, welche jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen wurden. Die Blutproben wurden entweder unmittelbar nach Ankunft des Patienten auf der Station (was zu unterschiedlichen Tageszeitpunkten der Fall war) bzw. am darauffolgenden frühen Morgen abgenommen. Da die Cortisolkonzentration bekanntermaßen einem zirkadianem Rhythmus unterliegt, hätte eine einheitliche Probenentnahme, vorzugsweise nüchtern am Morgen (höchste Cortisolkonzentration), sicherlich zur gezielteren Darstellung eines möglichen Effekts und somit zur besseren Interpretation der Ergebnisse beigetragen. Signifikante Spearman- Korrelationskoeffizienten zwischen Cortisolkonzentration und den neuropsychologischen Testungen ergaben sich lediglich für den d2 ($\rho = -0.60$ (Sig. (2 seitig)= 0,043)). Neuere Studien zu Cortisolkonzentration und Gedächtnis (Belanoff et al. 2001; Beluche et al. 2010; Hinckelmann et al. 2009; Hinckelmann et al. 2012) sprechen von einem multiplen Einfluss von Cortisol auf die Kognition. Zu beachten gilt, dass sich die angeführten Studien nicht auf MS-Patienten beziehen, sondern mit Probanden aus der Normalbevölkerung, älteren Patienten und Patienten, welche an einer Major Depression leiden, durchgeführt wurden. Inwiefern diese Ergebnisse also auf MS-Kranke übertragen werden können, bleibt offen. Keine der untersuchten Patientengruppen wird im Rahmen einer chronischen Erkrankung mit Hochdoscortisonstößen behandelt. Auch die langfristigen Auswirkungen einer solchen Therapie auf die Kognition von MS-Patienten sind nicht bekannt. Nichts desto trotz kann im Allgemeinen wohl von multiplen Wirkmechanismen von Cortisol auf die Kognition ausgegangen werden. Fehlende weitere Korrelationen zwischen Cortisolkonzentration und den kognitiven Testungen in dieser Studie sind unter anderem wohl auf die geringe Studiengröße zurückzuführen. Ein Abgleich des Zeitpunkts der Probenentnahme mit dem Zeitpunkt der neuropsychologischen Testung würde zudem die Genauigkeit des wahren Effektes einer erhöhten bzw. erniedrigten Cortisolkonzentration wiederspiegeln.

Im Gegensatz dazu gab es verschiedenste Korrelationen zwischen der TSH-Konzentration und den Ergebnissen der neuropsychologischen Testungen. Vor allem die

Testungen zur Aufmerksamkeitsprüfung (d2, ZVT, Alertness, Geteilte Aufmerksamkeit) wiesen jeweils einen signifikanten positiven Korrelationskoeffizienten nach Spearman auf. Aber auch der Matrizen-Test und der RWT (beide untersuchen die Exekutiven Funktionen der Patienten), zeigten positive Korrelationen. Vielfältige Wirkungen von Schilddrüsenhormonen auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten sind in der Forschung hinlänglich bekannt (Bunevicius 2009; Bauer et al. 2008). Vor allem die Unterproduktion dieser Hormone führt zu einer Verminderung der Leistungsfähigkeit von Personen. Auch die Ergebnisse der in dieser Arbeit vorgestellten Studie zeigen auf, dass es einen Zusammenhang zwischen kognitiver Leistung und Schilddrüsenhormonproduktion gibt. Die Schilddrüsenhormonwerte der Studienteilnehmer lagen im Normbereich (mit Ausnahme einer Probandin). Daher ist anzunehmen, dass die Ergebnisse der kognitiven Tests in dieser Arbeit nicht wesentlich durch veränderte Schilddrüsenhormonwerte verzerrt wurden.

Sowohl die Cortisolkonzentration als auch der TSH-Spiegel beeinflussen die kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten. Dies wird auch in dieser Arbeit deutlich. Da der Großteil der gemessenen Laborwerte, vor allem im Bezug auf die TSH-Konzentration, allerdings im laborspezifischen Normbereich lag, ist von einem eher geringen Einfluss der Laborwerte auf die Ergebnisse auszugehen. Dennoch kann ein Effekt von Schilddrüsenhormonen und Cortisol auf die Ergebnisse der kognitiven Testungen auch in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden und muss in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Die Untersuchung des Einflusses des Geschlechts auf die neuropsychologischen Variablen ergab keinerlei signifikante Ergebnisse. Damit stimmen die Resultate mit der gängigen Forschung überein (Figved et al. 2008, Yaldizli et al. 2008), wo kein Effekt des Geschlechts auf Fatigue oder andere Parameter beschrieben ist.

Des Weiteren wurde auch kein signifikanter Einfluss der Stärke der körperlichen Beeinträchtigung (EDSS) auf gemessene neuropsychologische Parameter gefunden. Untersucht man die gängige Literatur zu dieser Fragestellung, so geht hervor, dass dort lange keine sichere Aussage getroffen werden konnte (Deloire et al. 2010). In neueren Studien wird jedoch sehr wohl ein Einfluss der körperlichen Beeinträchtigung auf die Kognition beschrieben (Sayao et al. 2011, Edgar et al. 2011, Lynch et al. 2005). In dieser Studie fehlende signifikante Korrelationen zwischen EDSS und Kognition sind wohl auch hier auf die geringe Studiengröße zurückzuführen. Bei der abschließend durchgeführten

genauerer Betrachtung der unterdurchschnittlichen Aufmerksamkeitsleistungen zeichnete sich ein möglicher Einfluss der körperlichen Beeinträchtigung ab, auch wenn dieser insgesamt nicht signifikant war. Um eine genauere Aussage über den Zusammenhang zwischen körperliche Beeinträchtigung und kognitiver Leistungsfähigkeit bei MS treffen zu können, wäre sicherlich die Durchführung einer Longitudinalstudie mit regelmäßigen neuropsychologischen und neurologischen Untersuchungen sinnvoll.

Laut den Ergebnissen der durchgeführten Studie gibt es auch keinen Zusammenhang zwischen Depressivität und neuropsychologischen Veränderungen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass über 76% der Patienten einen BDI II Wert <18 aufwiesen und somit als nicht depressiv eingestuft wurden. Unterdurchschnittliche Ergebnisse wurden vor allem im Bereich der Aufmerksamkeitstestung erzielt. Die gesonderte Betrachtung der Unterschiede in den auffälligen Aufmerksamkeitsleistungen ergab aber, dass die Unterschiede zwischen den Prozentranggruppen in Hinblick auf die Affektivität insgesamt gering waren. Bei Störungen der Affektivität muss immer berücksichtigt werden, dass die Motivation der Patienten bezüglich der Durchführung bestimmter Testungen beeinträchtigt sein kann und die Ergebnisse deshalb die tatsächliche Kognitionsleistung gar nicht widerspiegeln. Einige Studien (Demaree et al. 2003, Figved et al. 2008, Landrø et al. 2004, Arnett et al. 2001, Arnett et al. 1999) fanden einen Einfluss von depressiver Symptomatik auf die kognitiven Leistungen. Die Autoren sprechen dabei von einem vielseitigen Einfluss der Kognition durch Depression. Vor allem aber beeinflusst der Affekt das Lernen, die Verarbeitungsgeschwindigkeit und das Gedächtnis. Andere wiederum sprechen von einem fehlenden Einfluss der Affektivität auf die Kognition (Moar et al. 2001, McGuigan und Hutchinson 2006). Da das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv aber größtenteils nicht als depressiv eingestuft werden konnte, kann ein wirklicher Einfluss der Affektivität auf die Kognition mittels dieser Studie weder belegt, noch widerlegt werden.

Die Ergebnisse der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Fatigue und den neuropsychologischen Variablen waren von den verwendeten Fragebögen abhängig. Während die Ergebnisse in der MFSS signifikant mit der Alertness (mit bzw. ohne Warnton; $\rho = 0,77$; Sig. (2 seitig)= 0,001 bzw. $\rho = 0,55$; Sig. (2 seitig)= 0,035) korrelierten, ergaben sich für FSS und MFIS keine signifikanten Werte (Tabelle 5.27). Da sich die signifikanten Ergebnisse nur in einem Teilbereich der Aufmerksamkeit und nur im

Zusammenhang mit dem MFSS zeigten, muss dieser Effekt unter Berücksichtigung der Studiengröße wohl vernachlässigt werden. Dies deckt sich mit den Aussagen weiterer Studien, welche keinen Einfluss der Erschöpfung auf kognitive Funktionen von MS-Patienten feststellen konnten (Bol et al. 2010, Morrow et al. 2009, Beatty et al. 2003, Parmenter et al. 2003).

Bol et al. (2010) unterschieden in Ihrer Studie zwischen mentaler und physischer Fatigue und untersuchten den jeweiligen möglichen Zusammenhang mit der Kognition mittels einer aufwendigen neuropsychologischen Testbatterie. Dabei ergaben sich keinerlei signifikante Korrelationen. Die Autoren führen diese Ergebnisse darauf zurück, dass kognitive Defizite wahrscheinlich das Resultat neurodegenerativer Prozesse im Gehirn sind, während subjektiv empfundene Fatigue möglicherweise mit psychologischen Faktoren verbunden ist. In einer Longitudinalstudie an 69 Patienten untersuchten Morrow et al. (2009) den zeitlichen Verlauf von subjektiver Fatigue und kognitiven Funktionen bzw. deren Zusammenhang. Auch sie kommen zum Schluss, dass Fatigue wenig bis keinen Einfluss auf die kognitive Leistungen von Patienten hat. Ein höherer FSS-Wert lässt aufgrund seiner subjektiv geprägten Entstehung nicht auf einen erhöhten Grad an kognitiven Defiziten schließen, auch wenn die persönliche Einschätzung der MS-Patienten gegenteilig ist (Morrow et al. 2009). Auch ist es nicht möglich, mittels gezielter Messungen spezifischer kognitiver Teilbereiche die Erfassung von Fatigue zu objektivieren.

Dem widersprechen Studien, welche einen spezifischen Zusammenhang zwischen Verarbeitungsgeschwindigkeit (Andreasen et al. 2010, Diamond et al. 2008) oder etwa der Alertness (Weigens-Evers et al. 2010) fanden. Weigens-Evers et al. (2010) beschreiben die TAP als eine neuartige Methode zur Objektivierung von Fatigue. Die gezielte Untersuchung nur eines kognitiven Bereiches zur Erfassung von Fatigue ist jedoch schwierig. Die Unterscheidung, ob bestimmte kognitive Beeinträchtigungen der MS oder Fatigue geschuldet sind, bleibt besonders im Einzelfall schwierig. Die gesonderte neuropsychologische Betrachtung eines jeden einzelnen Patienten bleibt somit weiterhin essenziell. Eine umfangreiche Erfassung der kognitiven Defizite, unabhängig von möglichen Ursachen, ist für die weiterführende Therapie und den Benefit des Patienten unumgänglich.

Spezielle Betrachtung der Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung

Abschließend werden nun die Studienergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen gesondert betrachtet. Dabei fällt auf, dass die Leistungen der Patienten im Bereich Gedächtnis und exekutive Funktionen überwiegend im durchschnittlichen Bereich lagen. Hingegen konnte die Mehrzahl der Patienten im d2 und in der Geteilten Aufmerksamkeit einen Prozentrang von >16 und damit ein durchschnittliches Ergebnis nicht erreichen. Diese Tatsache zeigt, dass die Defizite von MS-Patienten in der durchgeführten Studie vorwiegend im Bereich der Aufmerksamkeit liegen.

Betrachtet man die Probandenanzahl in Hinblick auf den d2 genauer, so lassen sich zunächst zwei Gruppen unterscheiden: diejenigen, welche die Testung durchführen konnten und diejenigen, die das wiederum nicht bewerkstelligen konnten (Siehe dazu Tabelle 5.21). Auffallend ist, dass diejenige Patientengruppe, welche den d2 durchgeführt hat, mit einem EDSS-Mittelwert von 4,0 körperlich nur leicht beeinträchtigt war. Die andere Patientengruppe hingegen war mit einem EDSS-Mittelwert von 5,4 bereits höhergradig betroffen. Der d2 stellt bei seiner Durchführung vor allem im motorischen und visuellen Bereich hohe Ansprüche an die Patienten. Das zusätzliche begrenzte Zeitmaß stellt eine weitere Herausforderung für die Probanden dar. Manchen Patienten war es demnach vielleicht aus körperlichen Gründen nicht möglich, diese neuropsychologische Untersuchung durchzuführen, auch wenn ein Aufmerksamkeitsdefizit vielleicht gar nicht bestand. Dies deckt sich auch mit den Angaben aus den Protokollen, welche belegen, dass körperliche Beeinträchtigungen eine Durchführung des d2 nicht ermöglichten. Betrachtet man die Ergebnisse der Patienten, welche die Testung durchführen konnten, genauer, so ist auch hier auffällig, dass sich die EDSS-Mittelwerte der Patienten erheblich unterscheiden. Eine durchschnittliche Leistung wurde vorwiegend von Probanden erbracht, welche nur leicht durch die Krankheit beeinträchtigt waren (Tabelle 5.22). Es gilt zu differenzieren, ob die Messung der Aufmerksamkeit im d2 an sich maßgeblich durch die physische Verfassung beeinflusst wird und die Testung für Patienten mit höhergradigen körperlichen Behinderungen folglich nicht geeignet ist, oder ob sich körperliche Beschwerden tatsächlich auf die Aufmerksamkeitsleistung von Patienten auswirken. Dazu wurde in Tabelle 5.23 ein Vergleich mit den übrigen Testungen der Aufmerksamkeit durchgeführt. Es zeigt sich, dass die Probanden, welche im d2 unterdurchschnittlich abschnitten, auch im ZVT und in der Geteilten Aufmerksamkeit meist einen Prozentrang ≤ 16 aufwiesen und somit eine Schwäche im Bereich der Aufmerksamkeit hatten. Die Leistungen in der Alertness-Messung entsprachen diesem Ergebnis nicht. Es kann somit wohl gesagt

werden, dass die schlechten Testergebnisse in der d2-Messung wahrscheinlich nicht nur den hohen körperlichen Anforderungen an die Probanden geschuldet sind. Ein höheres Maß an körperlicher Behinderung könnte sich demnach tatsächlich auf die Aufmerksamkeitsleistung von Personen auswirken. Dieses Ergebnis entspricht den Aussagen von Studien, welche von einem Einfluss der körperlichen Beeinträchtigung (gemessen mittels EDSS) auf die Kognition sprechen (Sayao et al. 2011, Edgar et al. 2011, Lynch et al. 2005). Vergleicht man allerdings die EDSS-Mittelwertsunterschiede zwischen den beiden Prozentranggruppen der anderen Aufmerksamkeitstestungen, so zeigen sich dort die Unterschiede wie im d2 nicht. Ein direkter Einfluss von erhöhten körperlichen Beeinträchtigungen auf die Aufmerksamkeitsleistung kann daher nicht eindeutig belegt werden.

Neben den Mittelwerten des EDSS, sind in Tabelle 5.22 auch die Mittelwerte der anderen gemessenen Variablen angeführt. Dabei war auffällig, dass sich die Prozentranggruppen hier hinsichtlich des FSS-Werts unterschieden. Während die Patienten mit den unterdurchschnittlichen Leistungen mit einem FSS von 4,9 laut der verwendeten Einteilung nur leicht von Erschöpfungssyndrom betroffen waren, wiesen die Patienten mit Prozentrang > 16 (durchschnittliche Leistung) erhöhte Fatigewerte (Mittelwert = 5,3) auf. Ein positiver Einfluss der Fatigue auf die Kognition wäre höchst ungewöhnlich und ist unwahrscheinlich, zumal sich dies auch nicht in den Prozentranggruppen der anderen auffälligen Aufmerksamkeitsleistung (TAP- auditiv) widerspiegelt. Ein solch positiver Effekt der Fatigue auf die Kognition findet sich bisher auch nicht in der Literatur.

Die Unterschiede zwischen den Prozentranggruppen des d2 in Cortisolwert, TSH-Spiegel, MFSS, MFIS, BDI II und HDRS sind nur marginal. Diese Variablen scheinen daher keinen Einfluss auf die Leistungen im d2 zu haben.

Weiter zeigte sich, dass die Testung der geteilten Aufmerksamkeit (TAP) der Patienten auffällig war. Im auditiven Teilbereich erbrachten 61,1% der Patienten eine unterdurchschnittliche Leistung. Und auch im visuellen Teil konnten nur 63,6% der Probanden einen Prozentrang > 16 erreichen. Dies ist im Vergleich zu den Resultaten der anderen kognitiven Testungen ein geringer Prozentsatz (Tabelle 5.15). Erfreulicher Weise konnten 18 von 21 Patienten die Testung durchführen. Eine genaue Betrachtung der Mittelwerte der erhobenen Variablen zeigt, dass die drei Patienten, welche die Testung der Geteilten Aufmerksamkeit nicht durchführen konnten, sich nur unwesentlich von den restlichen Probanden unterschieden. Im Gegensatz zur Mehrheit

zeigten sie sogar eine geringere Belastung durch Fatigue (Mittelwert FSS= 4,2 im Vergleich zu FSS-Mittelwert= 5,2). Die drei Patienten waren auch nicht auffällig in den weiteren erhobenen Messvariablen, in der Altersverteilung oder in der Verteilung der Krankheitsdauer.

Tabelle 5.25 listet die Unterschiede zwischen den Prozenträngen der Patienten, welche die Testung der Geteilten Aufmerksamkeit durchgeführt haben, auf. Dabei wird ersichtlich, dass es zwischen den Teilgruppen keine wesentlichen Verschiedenheiten gibt. Die Ergebnisse der Fatigue-Skalen sind sogar fast deckungsgleich. Dies lässt wiederum vermuten, dass sich die Erschöpfung wenig auf die geteilte Aufmerksamkeit auswirkt. Die körperliche Beeinträchtigung (gemessen anhand des EDSS) spielt bei der Geteilten Aufmerksamkeit weniger eine Rolle, was auch die Messergebnisse zeigen. Die Patienten mit unterdurchschnittlichen Leistungen weisen einen geringfügig höheren Wert in der Affektivitätsprüfung auf (BDI II= 12,7 zu BDI II= 8,0 der Vergleichsgruppe). Konkretere Aussagen über einen möglichen Einfluss einer depressiven Verstimmung auf die geteilte Aufmerksamkeit können aber nicht getroffen werden, da auch ein BDI II-Wert von 12,7 definitionsgemäß noch nicht als depressive Störung gewertet wird. Dafür sprechen auch die niedrigen Werte in der HDRS. Ein Effekt der Affektivität auf die Aufmerksamkeitsleistungen ist in der Literatur bekannt (Figved et al. 2008, Landrø et al. 2004), kann mit dieser Studie allerdings nicht belegt werden.

Neben diesen beiden Untersuchungsergebnissen wurde auch die Alertness der Patienten untersucht. Wie aus Tabelle 5.15 ersichtlich, konnte die knappe Mehrheit der Patienten dabei eine durchschnittliche Leistung erbringen. Demnach ist auch die Alertness ein Bereich der Aufmerksamkeit, welcher bei den MS-Patienten dieser Studienpopulation häufiger betroffen war.

Schlussfolgernd kann sicherlich festgehalten werden, dass die in dieser Studie untersuchten Patienten Defizite in den verschiedenen Bereichen der Aufmerksamkeit aufwiesen. Diese konnten allerdings in keinen direkten Zusammenhang mit Fatigue und Affektivität gebracht werden. Ein Einfluss der körperlichen Beeinträchtigung auf die Kognition der Patienten ist möglich, Signifikanzen ergaben sich allerdings auch hierfür nicht. Signifikanten Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit üben hingegen veränderte Cortisol- und TSH-Konzentrationen aus.

6.2.3 SCHLUSSFOLGERUNG

Abschließend werden die Ergebnisse der Arbeit nochmals kurz zusammengefasst.

Die MS-Patienten zeigten eine Veränderung der körperlichen Beeinträchtigung und der Affektivität über die Zeit. Die Beurteilung der Stärke der Erschöpfung fiel jedoch unverändert aus. Diese Beobachtung zeigt, dass Fatigue die Patienten, unabhängig von der Dauer der Erkrankung, in konstantem Maße beeinflusst. Fatigue und körperliche Beeinträchtigung beeinflussten sich zudem gegenseitig. Demzufolge würde eine konsequente Behandlung der Erschöpfung zu erhöhtem körperlichem Wohlbefinden beitragen.

Affektivität und Fatigue korrelieren in hohem Maße miteinander. Genauere Aussagen über die Art des Zusammenhangs zwischen beiden Erkrankungen können in dieser Studie nicht getroffen werden.

Zudem ergaben die Studienergebnisse, dass zusätzliche Medikationen und zusätzliche Diagnosen im Allgemeinen keinen Einfluss auf körperliche Beeinträchtigung, Affektivität und Fatigue haben. Allerdings lässt erst eine genauere Differenzierung der Fragestellung in Bezug auf spezifische Erkrankungen und medikamentöse Therapien sinnvolle Rückschlüsse zu.

In der kleineren Pilotstudie wurden spezifische Effekte von körperlicher Beeinträchtigung, Affekt und Fatigue auf die Kognition untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Patienten vor allem im Bereich der Aufmerksamkeitsleistungen Defizite aufwiesen. Allerdings gab es keine Hinweise darauf, dass die Höhe der Fatigue einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit nimmt. Auch die Affektivität scheint, soweit beurteilbar, keinerlei Effekt auf die Kognition zu haben. Allein für den Parameter der körperlichen Beeinflussung ergaben sich Hinweise auf einen Effekt.

Die erhöhten Fatigue-Werte des Patientenkollektivs zeigen, dass Erschöpfung auch bei den untersuchten Patienten ein Problem darstellt. Zudem sind die Patienten von Defiziten im Bereich der Aufmerksamkeitsleistung betroffen. Beide Problematiken (Fatigue und Kognition) sind demnach höchst aktuell und können Patienten auch gleichzeitig betreffen. Hinweise auf eine direkte gegenseitige Beeinflussung konnten jedoch nicht gefunden werden. Eine gesteigerte Sensibilität gegenüber diesen Thematiken im klinischen Alltag und regelmäßige, gezielte (neuropsychologische) Untersuchungen würden eine frühzeitige Erkennung und Behandlung entsprechender Beschwerden ermöglichen. Von der dadurch erzielten Erhöhung der Lebensqualität, die durch Erschöpfung und Defizite im Bereich der Kognition besonders beeinträchtigt ist, können die Betroffenen in besonderem Maße profitieren.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Multiple Sklerose zählt zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit und ist durch eine ausgeprägte Symptomdiversität gekennzeichnet. Neben körperlichen Beeinträchtigungen spielen vor allem auch psychische Veränderungen, wie etwa Depressivität, eine Rolle. Auch berichten viele Betroffene von einer Herabsetzung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Als einen im Alltag am meisten limitierenden Faktor geben Patienten häufig ein Erschöpfungssyndrom an, welches auch unter dem Begriff Fatigue bekannt ist. Es handelt sich hierbei um einen Zustand körperlicher und/oder geistiger Erschöpfung, welcher sich weder durch Schlaf, noch durch Erholung bessert und neben der MS auch bei anderen chronischen Krankheiten, beispielsweise Tumorerkrankungen, beobachtet wird.

Die vorliegende Arbeit untersucht zunächst mögliche längerfristige Einflussfaktoren auf Fatigue und Affektivitätsveränderungen (Depression) bei MS-Patienten. Außerdem beschäftigt sie sich mit den Auswirkungen von Fatigue und Depression auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Betroffenen und geht auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Erschöpfungssyndrom und Depressivität ein.

Zur Untersuchung der Fragestellungen wurden zwei unterschiedliche Studienpopulationen herangezogen. Anhand einer größeren Studienpopulation von 82 Probanden wurde in einer Longitudinalstudie der grundlegende Einfluss von langfristigen Einflussfaktoren (Geschlecht, zusätzlichen Diagnosen, Zusatzmedikationen jeglicher Art bzw. antidepressiver Medikation sowie körperliche Beeinträchtigung) auf die zeitliche Entwicklung von Fatigue und Depressivität untersucht. Gleichzeitig wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Fatigue und Depressivität analysiert. In einer zweiten, kleineren Pilotstudie mit 21 Patienten wurde der explizite Einfluss von Fatigue und Depressivität auf die Kognition betrachtet. Dies erfolgte mittels einer ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie, welche in dieser Zusammenstellung in Studienprotokollen bisheriger Veröffentlichungen noch nicht zur Anwendung kam.

Die Ergebnisse der Arbeit lassen darauf schließen, dass sich im Gesamten weder das Geschlecht, noch zusätzliche Diagnosen oder zusätzliche Medikationen entscheidend auf die Entwicklung von Fatigue und Affektivität bei MS-Patienten auswirken. Eine genauere Unterscheidung in verschiedene Diagnosen und Medikamente wurde dabei aufgrund der Patientenzahl nicht getroffen, sodass eine spezifische Aussage bezüglich einzelner Erkrankungen und Arzneimittel nicht gemacht werden kann. Vermehrte körperliche

Beeinträchtigung korreliert im Gegensatz dazu signifikant mit einer verstärkten Erschöpfung, nicht hingegen mit erhöhter Depressivität. Auch zeigt sich ein klar signifikanter Zusammenhang zwischen Fatigue und Depressivität. Die Interaktionen zwischen beiden Faktoren sind komplex, die Übergänge fließend. Eine genauere Untersuchung der Kausalität war mit den ermittelten Daten nicht möglich.

Die Ergebnisse der kognitiven Testungen lagen in dieser Studienpopulation weitestgehend im Durchschnitt. Auffallend war jedoch, dass mehr als die Hälfte der MS-Patienten im Bereich der Aufmerksamkeit unterdurchschnittliche Leistungen erbrachten. Dies konnte jedoch weder mit Fatigue noch mit erhöhten Depressivitätswerten in Zusammenhang gebracht werden. Somit scheint die kognitive Leistungsfähigkeit durch diese beiden Faktoren nicht beeinflusst zu werden. Ein möglicher Einfluss von körperlicher Beeinträchtigung (EDSS) auf die Aufmerksamkeitsleistung deutete sich bei genauerer Betrachtung an, konnte jedoch nicht signifikant aufgezeigt werden.

Die erhöhten Fatigewerte innerhalb der Studienpopulation sowie die unterdurchschnittlichen Leistungen im Bereich der Aufmerksamkeit zeigen auf, dass Fatigue und Kognition neben der neurologischen und affektiven Symptomatik bei MS eine wesentliche Rolle spielen. Im klinischen Alltag sollten sie daher vor allem zum Wohl der Patienten stärkere Beachtung und eine gezieltere Therapie erfahren.

8. ANHANG

8.1 FRAGEBÖGEN

8.1.1 FATIGUE SEVERITY SCALE (FSS) NACH KRUPP

	Punktezahl 1-7
1. Ich habe weniger Motivation, wenn ich erschöpft bin	
2. Körperliche Betätigung führt zu vermehrter Erschöpfung	
3. Ich bin schnell erschöpft	
4. Die Erschöpfung beeinflusst meine körperliche Belastbarkeit	
5. Die Erschöpfung verursacht häufig Probleme für mich	
6. Meine Erschöpfung behindert körperliche Betätigung	
7. Die Erschöpfung hindert mich an der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten	
8. Die Erschöpfung gehört zu den drei mich am meisten behindernden Beschwerden	
9. Die Erschöpfung hat Einfluss auf meine Arbeit, meine Familie bzw. mein soziales Leben	

8.1.2 MS-SPEZIFISCHE FATIGUE SEVERITY SCALE (MFSS) NACH KRUPP

	Punktezahl 1-7
1. Hitze verstärkt meine Erschöpfung	
2. Lange Zeiten von Inaktivität verstärken Erschöpfung	
3. Stress verstärkt Erschöpfung	
4. Depressive Stimmung verstärkt Erschöpfung	
5. Kühle Temperaturen bessern meine Erschöpfung	
6. Positive Erfahrungen bessern meine Müdigkeit	

8.1.3 MODIFIZIERTE FATIGUE IMPACT SCALE (MFIS)

Aufgrund meiner Erschöpfung während der letzten vier Wochen...	nie	selten	manchmal	häufig	fast immer
1. ...war ich weniger aufmerksam	0	1	2	3	4
2. ... hatte ich Schwierigkeiten über längere Zeit Dinge zu verfolgen	0	1	2	3	4
3. ... war ich nicht in der Lage, klar zu denken	0	1	2	3	4
4. ... war ich ungeschickt und unkordiniert	0	1	2	3	4
5. ...war ich vergesslich	0	1	2	3	4
6. ... musste ich meine körperliche Betätigung einschränken	0	1	2	3	4
7. ... war ich wenig motiviert, Sachen, die mit körperlicher Anstrengung verbunden sind, zu tun	0	1	2	3	4
8. ... war ich wenig motiviert, an sozialen Aktivitäten teilzunehmen	0	1	2	3	4
9. ... war ich limitiert, Sachen außer Haus zu tun	0	1	2	3	4
10. ... hatte ich Schwierigkeiten, körperliche Anstrengungen über längere Zeit durchzuhalten	0	1	2	3	4
11. ... hatte ich Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen	0	1	2	3	4
12. ... war ich wenig motiviert, Sachen zu tun, bei denen ich mich konzentrieren musste	0	1	2	3	4
13. ... habe ich mich schwach gefühlt	0	1	2	3	4
14. ... habe ich mich körperlich nicht wohl gefühlt	0	1	2	3	4
15. ... hatte ich Schwierigkeiten, Sachen zu beenden, bei denen ich mich konzentrieren muss	0	1	2	3	4
16. ... hatte ich Schwierigkeiten, meine Gedanken zu Hause oder bei der Arbeit zusammenzuhalten	0	1	2	3	4
17. ... war ich nicht in der Lage, Dinge, die körperliche Anstrengung erfordern, zu beenden	0	1	2	3	4
18. ... war mein Denken verlangsamt	0	1	2	3	4
19. ... habe ich meine körperlichen Aktivitäten eingeschränkt	0	1	2	3	4
20. ... habe ich häufige oder längere Pausen gebraucht	0	1	2	3	4

8.1.4 HAMILTON DEPRESSION SCALE

Anleitung: Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!		
1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)		7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten
Keine	0	Keine Beeinträchtigung
Nur auf Befragen geäußert	1	Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlt sich entsprechend
Vom Patienten spontan geäußert	2	
Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen)	3	Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muss sich dazu zwingen. Sagt, das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlussäußerungen erkennen.
Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus.	4	
2. Schuldgefühle		Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 3 anzukreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf Station.
Keine	0	
Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben	1	
Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“	2	
Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet	3	Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, wenn der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann.
Versündigungswahn	4	
Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen		
3. Suizid		8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache, Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)
Keiner	0	Sprache und Denken normal
Lebensüberdruss	1	Geringe Verlangsamung bei der Exploration
Todeswunsch, denkt an eigenen Tod	2	Deutliche Verlangsamung bei der Exploration
Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten	3	Exploration schwierig
Suizidversuche	4	Ausgeprägter Stupor
4. Einschlafstörungen		9. Erregung
Keine	0	Keine
Gelegentliche Einschlafstörungen (mehr als ½ Stunde)	1	Zappeligkeit
Regelmäßige Einschlafstörungen	2	Spielen mit den Fingern, Haaren usw.
5. Durchschlafstörungen		Hin- und Herlaufen, nicht still sitzen können
Keine	0	Händeringen, Nägelbeißen, Haareraufen, Lippenbeißen
Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf	1	10. Angst
Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- und Stuhlentleerung)	2	Keine Schwierigkeit
6. Schlafstörungen am Morgen		Subjektive Spannung und Reizbarkeit
Keine	0	Sorgt sich um Nichtigkeiten
Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen	1	Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert
Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen	2	Ängste werden spontan vorgebracht

11. Angst Körperliche Begleiterscheinungen der Angst, wie gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen) - kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) - respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) - Pollakisurie - Schwitzen		17. Krankheitseinsicht		
Keine	0	Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist	0	
Geringe	1	Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlecht Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück	1	
Mäßige	2			
Starke	3	Leugnet Krankheit	2	
Extreme	4			
12. Körperliche Symptome- gastrointestinale		18. Tagesschwankungen		
Keine	0	a) Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder Abend sind. Sofern keine Tagesschwankungen auftreten, ist 0 (keine Tagesschwankungen) anzukreuzen	0	
Appetitmangel, isst aber ohne Zuspruch, Schweregefühl im Abdomen	1			
Muss zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darm-Präparate	2	Keine Tagesschwankungen	0	
13. Körperliche Symptome- allgemeine		Symptome schlimmer am Morgen	1	
Keine	0	Symptome schlimmer am Abend	2	
Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf, Rücken-Kopf- oder Muskelschmerzen, Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit	1	b) Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie 0 (entspricht keine) an.	0	
Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms	2			
14. Genitalsymptome wie etwa Libidoverlust, Menstruationsstörungen ect.		Keine	0	
Keine	0	Geringe	1	
Geringe	1	Starke	2	
Starke	2	19. Depersonalisation, Derealisierung wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Idee		
15. Hypochondrie				
Keine	0	Keine	0	
Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)	1	Gering	1	
Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit	2	Mäßig	2	
Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe ect.	3	Stark	3	
Hypochondrische Wahnvorstellungen	4	Extrem (Patient ist handlungsunfähig)	4	
16. Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen)		20. Paranoide Symptome		
a) Aus Anamnese		Keine	0	
Keine Gewichtsverlust	0	Missstrauisch	1	
Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit	1	Beziehungsideen	2	
Sicherer Gewichtsverlust laut Patient	2	Beziehungs- und Verfolgungswahn	3	
b) Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust		21. Zwangssymptome		
Weniger als 0,5kg/Woche	0	Keine	0	
Mehr als 0,5kg/Woche	1	Gering	1	
Mehr als 1kg/Woche	2	Starke	2	

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!

Score _____

8.1.5 BECK DEPRESSION INVENTORY

 Beck Depressionsfragebogen			
Name	Alter	Geschlecht m / w	Datum
<p>Anleitung: Dieser Fragebogen besteht aus 21 Gruppen von Aussagen. Lesen Sie jede dieser Gruppen von Aussagen sorgfältig durch und suchen Sie sich dann in jeder Gruppe eine Aussage, die am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen, einschließlich heute, gefühlt haben. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben. Wenn in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderungen der Schlafgewohnheiten) oder Gruppe 18 (Veränderungen des Appetits).</p>			
1.) Traurigkeit <ul style="list-style-type: none"> 0 Ich bin nicht traurig. 1 Ich bin oft traurig. 2 Ich bin ständig traurig. 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es nicht aushalten kann. 		6.) Gefühle, bestraft zu werden <ul style="list-style-type: none"> 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu werden. 1 Ich habe das Gefühl, das ich vielleicht für etwas bestraft werde. 2 Ich glaube, dass ich für etwas bestraft werde. 3 Ich habe das Gefühl, für etwas bestraft zu werden. 	
2.) Pessimismus <ul style="list-style-type: none"> 0 Ich bin nicht mutlos, was meine Zukunft angeht. 1 Ich bin mutloser als früher, was meine Zukunft angeht. 2 Ich glaube nicht, dass sich meine Lage verbessert. 3 Ich habe das Gefühl, dass es keine Hoffnung gibt für meine Zukunft und es nur noch schlimmer wird. 		7.) Abneigung gegen sich selbst <ul style="list-style-type: none"> 0 Meine Gefühle mir gegenüber sind die gleichen geblieben. 1 Ich habe das Vertrauen in mich verloren. 2 Ich bin von mir selbst enttäuscht. 3 Ich mag mich nicht. 	
3.) Frühere Misserfolge <ul style="list-style-type: none"> 0 Ich fühle mich nicht als Versager. 1 Ich habe öfter versagt als ich sollte. 2 Wenn ich zurück blicke, sehe ich eine Menge Misserfolge. 3 Ich fühle mich persönlich als totaler Versager. 		8.) Selbstvorwürfe <ul style="list-style-type: none"> 0 Ich bin mir gegenüber nicht kritischer als sonst und mache mir nicht mehr Vorwürfe als sonst. 1 Ich bin mir selbst gegenüber kritischer als früher. 2 Ich mache mir Vorwürfe für alle meine Fehler. 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert. 	
4.) Verlust von Freude <ul style="list-style-type: none"> 0 Ich habe so viel Freude wie immer an den Dingen, die mir Spaß machen. 1 Ich habe nicht mehr so viel Spaß an den Dingen wie früher. 2 Ich habe sehr wenig Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben. 3 Ich habe keine Freude an den Dingen, die mir früher Spaß gemacht haben. 		9.) Selbstmordgedanken oder -wünsche <ul style="list-style-type: none"> 0 Ich denke nie daran, mich umzubringen. 1 Ich habe Selbstmordgedanken, aber ich würde sie nicht ausführen. 2 Ich möchte mich umbringen. 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Möglichkeit hätte. 	
5.) Schuldgefühle <ul style="list-style-type: none"> 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle. 1 Ich habe bei vielen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen, Schuldgefühle. 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle. 3 Ich habe ständig Schuldgefühle. 		10.) Weinen <ul style="list-style-type: none"> 0 Ich weine nicht mehr als früher. 1 Ich weine mehr als früher. 2 Ich weine wegen jeder Kleinigkeit. 3 Mir ist nach Weinen zumute, aber ich kann nicht. 	
Summe Seite 1: _____			
 Bitte wenden →			

<p>11.) Unruhe</p> <p>0 Ich bin nicht unruhiger oder erregter als sonst. 1 Ich bin unruhiger oder erregter als sonst. 2 Ich bin so unruhig oder erregt, dass es schwer ist, mich nicht zu bewegen. 3 Ich bin so unruhig oder erregt, dass ich ständig in Bewegung beleiben oder etwas tun muss.</p> <hr/> <p>12.) Interesselosigkeit</p> <p>0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder an Tätigkeiten nicht verloren. 1 Ich bin weniger an anderen Menschen oder Dingen interessiert als vorher. 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren. 3 Es ist schwer, für irgendetwas Interesse aufzubringen.</p> <hr/> <p>13.) Entschlussunfähigkeit</p> <p>0 Ich treffe Entscheidungen etwa so leicht wie immer. 1 Es fällt mir schwerer als sonst, Entscheidungen zu treffen. 2 Ich habe viel größere Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen, als früher. 3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen.</p> <hr/> <p>14.) Wertlosigkeit</p> <p>0 Ich fühle mich nicht wertlos. 1 Ich halte mich nicht für so wertvoll und nützlich wie früher. 2 Ich habe das Gefühl, weniger Wert zu sein als andere Menschen. 3 Ich habe das Gefühl, völlig wertlos zu sein.</p> <hr/> <p>15.) Verlust an Energie</p> <p>0 Ich habe so viel Energie wie immer. 1 Ich habe weniger Energie als früher. 2 Ich habe nicht genügend Energie, sehr viel zu tun. 3 Ich habe nicht genügend Energie, irgend etwas zu tun.</p>	<p>16.) Veränderungen der Schlafgewohnheiten</p> <p>0 Meine Schlafgewohnheiten haben sich nicht geändert. 1a Ich schlafe etwas mehr als sonst. 1b Ich schlafe etwas weniger als sonst. 2a Ich schlafe viel mehr als sonst. 2b Ich schlafe viel weniger als sonst. 3a Ich schlafe die meiste Zeit des Tages. 3b Ich wache 1-2 Stunden zu früh auf und kann dann nicht mehr einschlafen.</p> <hr/> <p>17.) Reizbarkeit</p> <p>0 Ich bin nicht reizbar als sonst. 1 Ich bin reizbar als sonst. 2 Ich bin viel reizbar als sonst. 3 Ich bin ständig reizbar.</p> <hr/> <p>18.) Veränderungen des Appetits</p> <p>0 Mein Appetit hat sich nicht verändert. 1a Mein Appetit ist etwas kleiner als sonst. 1b Mein Appetit ist etwas größer als sonst. 2a Mein Appetit ist viel kleiner als vorher. 2b Mein Appetit ist viel größer als vorher. 3a Ich habe überhaupt keinen Appetit. 3b Ich habe ständig großen Hunger.</p> <hr/> <p>19.) Konzentrationsschwierigkeiten</p> <p>0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie immer. 1 Ich kann mich nicht so gut konzentrieren wie sonst. 2 Es fällt mir schwer, mich sehr lange auf etwas zu konzentrieren. 3 Ich kann mich auf garnichts konzentrieren.</p> <hr/> <p>20.) Müdigkeit</p> <p>0 Ich bin nicht müder als sonst. 1 Ich werde schneller müde als sonst. 2 Ich bin für viele Dinge, die ich früher gern getan habe, zu müde. 3 Ich bin für die meisten Dinge, die ich früher getan habe, zu müde.</p> <hr/> <p>21.) Verlust des Interesses am Sex</p> <p>0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses am Sex bemerkt. 1 Ich habe weniger Interesse am Sex als früher. 2 Ich habe jetzt viel weniger Interesse am Sex. 3 Ich habe das Interesse am Sex völlig verloren.</p>
<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 150px; height: 1.2em; vertical-align: middle;"></div> Summe Seite 2: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 150px; height: 1.2em; vertical-align: middle;"></div> Übertrag Seite 1: <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 150px; height: 1.2em; vertical-align: middle;"></div> Gesamt Seite 1+2: </div>	

9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS / TABELLENVERZEICHNIS

Abbildungen

Abbildung 2.1: Schubförmig intermittierende Verlaufsform mit A: vollständiger bzw. B: unvollständiger Remission	15
Abbildung 2.2: Primär progrediente Verlaufsform mit A: stetiger Progredienz bzw. B: mit Plateauphasen und temporärer Verbesserung	16
Abbildung 2.3: Sekundär progrediente Verlaufsform; A: ohne Schübe bzw. B: mit Schüben	16
Abbildung 2.4: Progressiv progrediente Verlaufsform mit klaren Schüben, die A: vollständig bzw. B: unvollständig remittieren	17
Abbildung 2.5: Stufentherapie der schubförmigen MS.....	28
Abbildung 2.6: Algorithmus zum Management von Fatigue.....	37
Abbildung 2.7: Beispiele für positive Überschusssymptome und negative Defizitsymptome	44
Abbildung 2.8: Taxonomie des Gedächtnissystems.	47
Abbildung 2.9: Funktionale Netzwerke der Aufmerksamkeitsdimensionen	51
Abbildung 5.1: Entwicklung der Mittelwerte von EDSS, FSS, MFSS, MFIS, BDI und HDRS über die Zeit.	84

Tabellen

Tabelle 2.1: 2010 McDonald Kriterien für die Verteilung von Läsionen im Raum basierend auf Swanton et al. (2006, 2007)	20
Tabelle 2.2: 2010 McDonald Kriterien für die zeitliche Verteilung von Läsionen basierend auf Montalban et al. (2010)	20
Tabelle 2.3: Therapieempfehlungen für wichtige und häufige Symptome bei Multipler Sklerose.....	32
Tabelle 2.4: Pharmakotherapie der Fatigue bei Multipler Sklerose	40
Tabelle 2.5: Testverfahren zur Überprüfung von Exekutivfunktionen	46
Tabelle 2.6: Tests zur Erfassung verschiedener Aufmerksamkeitsdimensionen	52
Tabelle 2.7: Übersicht über gängige Intelligenzmodelle und die jeweiligen Verfasser	53
Tabelle 4.1: Schweregradeinteilung der Depression nach der HDRS	63
Tabelle 4.2: Leistungsparameter des VLMT	70
Tabelle 4.3: Überblick über die Untertests des RWT	73
Tabelle 4.4: Einteilung des Wechsler Intelligenztest für Erwachsene.....	75
Tabelle 5.1: Zusammensetzung des Patientenkollektivs. Werte sind angegeben in Anzahl n (absolute Häufigkeiten in %)	79
Tabelle 5.2: MS-Spezifische Medikation zu den Erhebungszeitpunkten t1 und t2. Angaben in Anzahl der Personen n (absolute Häufigkeit in %)	80
Tabelle 5.3: Mittelwerte der erhobenen Messwerte in der Longitudinalstudie zum Zeitpunkt t1 (1) und t2 (2).	80

Tabelle 5.4: Pearson Korrelationen zwischen EDSS und angeführten Variablen zum Zeitpunkt t1(1) und t2 (2)	81
Tabelle 5.5: Pearson Korrelationskoeffizient zwischen FSS, MFSS, MFIS, BDI und HDRS zum Zeitpunkt t1 (1)	81
Tabelle 5.6: Pearson Korrelationskoeffizient zwischen FSS, MFSS, MFIS, BDI und HDRS zum Zeitpunkt t2 (2)	82
Tabelle 5.7: Zusammensetzung der Teilstichprobe zu den Erhebungszeitpunkten t1 und t2.....	83
Tabelle 5.8: MS-spezifische Medikation der Teilstichprobe zu den Erhebungszeitpunkten t1 und t2...83	
Tabelle 5.9: Mittelwerte und Standardabweichungen der erhobenen Variablen zu den verschiedenen Messzeitpunkten 1 - 5.....	85
Tabelle 5.10: Korrelationen nach Pearson zwischen EDSS und Fatigue- bzw. Affektivitätsparametern	86
Tabelle 5.11: Pearson Korrelationskoeffizient zwischen FSS und MFSS, MFIS, BDI, HDRS für die einzelnen Messzeitpunkte t1-t5 (1-5)	87
Tabelle 5.12: Aufteilung der Studienteilnehmer nach der MS- spezifischen Therapie.....	88
Tabelle 5.13: Ergebnisse der neurologischen Untersuchungen.....	89
Tabelle 5.14: Spearman Korrelationskoeffizient rho. * Korrelation signifikant ab $\alpha < 0.05$ (2-seitig)...91	
Tabelle 5.15: Häufigkeiten der neuropsychologischen Untersuchungen.....	93
Tabelle 5.16: Spearman Korrelationskoeffizient ρ zwischen TSH- Konzentration und den angegebenen Variablen.....	94
Tabelle 5.17: Einteilung der Studienpopulation nach Geschlecht.....	95
Tabelle 5.18: Einteilung der Studienpopulation nach dem EDSS- Wert	96
Tabelle 5.19: Gliederung der Studienpopulation nach dem FSS- Wert	97
Tabelle 5.20: Einteilung der Studienpopulation nach dem BDI II- Wert	98
Tabelle 5.21: Mittelwerte verschiedener Variablen in Abhängigkeit der Durchführung des d2.....99	
Tabelle 5.22: Vergleich der Prozentranggruppen des d2 in Bezug auf verschiedene Variablen.....100	
Tabelle 5.23: Prozentrangvergleich zwischen den verschiedenen Aufmerksamkeitstestungen und dem d2 angegeben in Anzahl n (und Häufigkeiten in %)	100
Tabelle 5.24: Mittelwerte verschiedener Variablen in Abhängigkeit der Durchführbarkeit der TAP auditiv.	101
Tabelle 5.25: Vergleich der Prozentranggruppen der TAP auditiv in Bezug auf verschiedene Variablen	101
Tabelle 5.26: Spearman Korrelationskoeffizient zwischen Geschlecht, Cortisol-, TSH-Konzentration bzw. EDSS und den neuropsychologischen Testergebnissen.....	102
Tabelle 5.27: Spearman Korrelationskoeffizient zwischen FSS, MFSS, MIFS, BDI II bzw. HDRS und den neuropsychologischen Testergebnissen.....	103

10. LITERATURVERZEICHNIS

- Abou Zeid, N E; Weinshenker, B G; Keegan, B M (2009): Gait apraxia in multiple sclerosis. In: *The Canadian journal of neurological sciences* 36 (5), 2009, S. 562–565.
- Achiron, A (2003): Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74 (4), 2003, S. 443–446.
- Al-Araji, A H; Oger, J (2005): Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis* 11 (4), 2005, S. 398–402.
- Alonso, A; Hernán, M A (2008): Temporal Trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. In: *Neurology* 71 (2), 2008, S. 129–135.
- Alusi, S H; Glickman, S; Aziz, T Z; Bain, P G (1999): Tremor in multiple sclerosis. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 66 (2), 1999, S. 131–134.
- Amato, M P; Ponziani, G (1999): Quantification of impairment in MS: discussion of the scales in use. In: *Multiple Sclerosis* 5 (4), 1999, S. 216–219.
- Andreasen, A K; Spliid, P E; Andersen, H; Jakobsen, J (2010): Fatigue and processing speed are related in multiple sclerosis. In: *European Journal of Neurology* 17 (2), 2010, S. 212–218.
- Arbeitsgruppe "Frontale Funktionen" des Arbeitskreises "Neuropsychologie in der Psychiatrie" der GNP e.V.: Empfohlene Testverfahren zur Untersuchung frontaler Funktionen bei psychiatrischen Patienten: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Philipps-Universität Marburg. Online verfügbar unter
<http://www.gnp.de/arbeitskreise/aknppschatrie/empfohleneverfahren/exekutivefunktionen.php>.
- Arnett, P A; Higginson, C I; Randolph, J J (2001): Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. In: *Journal of the International Neuropsychological Society* 7 (6), 2001, S. 665–674.
- Arnett, P A; Higginson, C I; Voss, W D; Bender, W I; Wurst, J M; Tippin, J M (1999): Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. In: *Neuropsychology* 13 (4), 1999, S. 546–556.
- Arrondo, G; Alegre, M; Sepulcre, J; Iriarte, J; Artieda, J; Villoslada, P (2009): Abnormalities in brain synchronization are correlated with cognitive impairment in multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis* 15 (4), 2009, S. 509–516.
- Aschenbrenner, S; Tucha, O; Lange, K W (2000): RWT. Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung. Göttingen Bern Toronto Seattle: Verlag für Psychologie Dr. C. J. Hogrefe, 2000, S. 9–27.
- Ascherio, A; Munch, M (2000): Ebstein-Barr Virus and multiple sclerosis. In: *Epidemiology* 11 (2), 2000, S. 220–224.
- Ascherio, A; Munger, K L (2007): Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. In: *Annals of Neurology* 61 (6), 2007, S. 504–513.
- Bailey, A; Channon, S; Beaumont, J G (2007): The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis* 13 (1), 2007, S. 73–80.
- Bakshi, R (2003): Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. In: *Multiple Sclerosis* 9 (3), 2003, S. 219–227.
- Bakshi, R; Shaikh, Z A; Miletich, R S; Czarnecki, D; Dmochowski, J; Henschel, K et al. (2000): Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. In: *Multiple Sclerosis* 6 (3), 2000, S. 181–185.
- Ban, M; Goris, A; Lorentzen, A R; Baker, A; Mihalova, T; Ingram, G et al. (2009): Replication analysis identifies TYK2 as a multiple sclerosis susceptibility factor. In: *European Journal of Human Genetics* 17 (10), 2009, S. 1309–1313.

- Baranzini, S E; Mudge, J; van Velkinburgh, J C; Khankhanian, P; Khrebtukova, I; Miller, N A et al. (2010): Genome, epigenome and RNA sequences of monozygotic twins discordant for multiple sclerosis. In: *Nature* 464 (7293), 2010, S. 1351–1356.
- Barkhof, F (1999): MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). In: *Multiple Sclerosis* 5 (4), 1999, S. 283–286.
- Barwick, F; Arnett, P (2011): Relationship Between Global Cognitive Decline and Depressive Symptoms in Multiple Sclerosis. In: *The Clinical Neuropsychologist* 25 (2), 2011, S. 193–209.
- Bastianello, S (1999): Conventional magnetic resonance sequences in multiple sclerosis. In: *The Italian Journal of Neurological Sciences* 20 (5 Suppl.), 1999, S. 229–231.
- Bauer, M; Goetz, T; Glenn, T; Whybrow, P C (2008): The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. In: *Journal of Neuroendocrinology* 20 (10), 2008, S. 1101–1114.
- Beatty, W W; Goretti, B; Siracusa, G; Zipoli, V; Portaccio, E; Amato, M P (2003): Changes in neuropsychological test performance over the workday in multiple sclerosis. In: *The Clinical Neuropsychologist* 14 (4), 2003, S. 551–560.
- Beck, A T; Ward, C H; Mendelson, A; Mock, J; Erbaugh, J (1961): An Inventory of Measuring Depression. In: *Archives of General Psychiatry* 4, 1961, S. 561–571.
- Belanoff, J K; Gross, K; Yager, A; Schatzberg, A F (2001): Corticosteroids and cognition. In: *Journal of Psychiatric Research* 35 (5), 2001, S. 127–145.
- Beluche, I; Carrière, I; Ritchie, K; Ancelin, M-L (2010): A prospective study of diurnal cortisol and cognitive function in community-dwelling elderly people. In: *Psychological Medicine* 40 (6), 2010, S. 1039–1049.
- Benedict, R H B; Zivadinov, R (2007): Reliability and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in MS. In: *Journal of Neurology* 254(Suppl. 2), 2007, S. II22–II25.
- Benedict, R H B; Zivadinov, R (2011): Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. In: *Nature Reviews Neurology* 7 (6), 2011, S. 332–342.
- Benedict, R H B; Cookfair, D; Gavett, R; Gunther, M; Munschauer, F; Garg, N; Weinstock-Gutman, B (2006): Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). In: *Journal of the Neurological Sciences* 12 (4), 2006, S. 549–558.
- Bergental, G; Fredrikson, S; Almkvist, O (2007): Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. In: *European Neurology* 57 (4), 2007, S. 193–202.
- Berger, T; Rubner, P; Schautzer, F; Egg, R; Ulmer, H; Mayringer, I et al. (2003): Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. In: *The New England Journal of Medicine* 349 (2), 2003, S. 139–145.
- Bleuler, E. (1983): Lehrbuch der Psychiatrie. Unveränderter Nachdruck der 15., von Manfred Bleuler bearbeiteten Auflage. Unter Mitwirkung von J. Angst, K. Ernst, R. Hess, W. Mende, H. Reisner, S. Scheidegger. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1983, S. 65.
- Bobholz, J A; Rao, S M (2003): Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. In: *Current Opinion in Neurology* 16 (3), 2003, S. 283–288.
- Bol, Y; Duits, A A; Hupperts, R M M; Verlinden, I; Verhey, F R J (2010): The impact of fatigue on cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. In: *Clinical Rehabilitation* 24 (9), 2010, S. 854–862.
- Borello-France, D; Leng, W; O'Leary, M; Xavier, M; Erickson, J; Chancellor, M B; Cannon, T W (2004): Bladder and sexual function among women with multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis* 10 (4), 2004, S. 455–461.
- Braley, T J; Chervin, R D (2010): Fatigue in multiple sclerosis: mechanism, evaluation, and treatment. In: *Sleep* 33 (8), 2010, S. 1061–1067.
- Brickenkamp, R (2002): d2. Test d2 Aufmerksamkeits- und Belastungs- Test 9., überarbeitete und neu normierte Auflage. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag, S. 6–26.

- Bronner, G; Elran, E; Golomb, J; Korczyn, A D (2010): Female sexuality in multiple sclerosis: the multidimensional nature of the problem and the intervention. In: *Acta Neurologica Scandinavica* 121 (5), 2010, S. 289–301.
- Bruce, J M; Hancock, L M; Arnett, P; Lynch, S (2010): Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. In: *Journal of Behavioral Medicine* 33 (3), 2010, S. 219–227.
- Buchanan, R J; Zuniga, M A; Carrillo-Zuniga, G; Chakravorty, B J; Tyry, T; Moreau, R L et al. (2004): Comparison of Latinos, African Americans, and Caucasians with multiple sclerosis. In: *Ethnicity & disease* 20 (4), 2004, S. 451–457.
- Bunevicius, R (2009): Thyroid disorders in mental patients. In: *Current Opinion in Psychiatry* 22 (4), 2009, S. 391–395.
- Caine, E D; Schwid, S R (2002): Multiple sclerosis, depression, and the risk of suicide. In: *Neurology* 59 (5), 2002, S. 662–663.
- Calabresi, P A; Giovannoni, G; Confavreux, C; Galetta, S L; Havrdova, E; Hutchinson, M et al. (2007): The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: Results from AFFIRM and SENTINEL. In: *Neurology* 69, 2007 (14), S. 1391–1403.
- Casetta, I; Granieri, E (2000): Prognosis of multiple sclerosis: environmental factors. In: *Neurological Sciences* 21 (4 Suppl. 2), 2000, S. 839–842.
- Casetta, I; Iuliano, G; Filippini, G (2009): Azathioprine for multiple sclerosis. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 80 (2), 2009, S. 131–132.
- Cattaneo, D; Jonsdottir, J (2009): Sensory impairments in quiet standing in subjects with multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis* 15 (1), 2009, S. 59–67.
- Ceresini, G; Lauretani, F; Maggio, M; Ceda, G P; Morganti, S; Usberti, E et al. (2009): Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in the elderly. Results of the InCHIANTI Study. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 57 (1), 2009, S. 89–93.
- Cetin, K; Johnson, K L; Ehde, D M; Kuehn, C M; Amtmann, D; Kraft, G H (2007): Antidepressant use in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. In: *Multiple Sclerosis* 13 (8), 2007, S. 1046–1053.
- Chao, M J; Ramagopalan, S V; Herrera, B M; Lincoln, M R; Dyment, D A; Sadovnick, A D; Ebers, G C (2008): Epigenetics in multiple sclerosis susceptibility: difference in transgenerational risk localizes to the major histocompatibility complex. In: *Human Molecular Genetics* 18 (2), 2008, S. 261–266.
- Chaudhuri, A; Behan, P O (2004): Multiple sclerosis is not an autoimmune disease. In: *Archives of Neurology* 61 (10), 2004, S. 1610–1612.
- Chiavaralloti, N D; DeLuca, J (2008): Cognitive impairment in multiple sclerosis. In: *Lancet Neurology* 7 (12), 2008, S. 1139–1151.
- Christodoulou, C; MacAllister, W S; McLinskey, N A; Krupp, L B (2008): Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. Is the use of acetylcholinesterase inhibitors a viable option? In: *CNS Drugs* 22 (2), 2008, S. 87–97.
- Claros-Salinas, D; Bratzke, D; Greitemann, G; Nickisch, N; Ochs, L; Schröter, H (2010): Fatigue-related diurnal variations of cognitive performance in multiple sclerosis and stroke patients. In: *Journal of the Neurological Sciences* 295 (1-2), 2010, S. 75–81.
- Comi, G; Leocani, L (2002): Assessment, pathophysiology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. In: *Expert Review of Neurotherapeutics* 2 (6), 2002, S. 867–876.
- Compston, A; Coles, A (2008): Multiple sclerosis. In: *The Lancet* 372 (9648), 2008, S. 1502–1517.
- Cosio, D; Jin, L; Siddique, J; Mohr, D C (2011): The effect of telephone-administered cognitive-behavioral therapy on quality of life among patients with multiple sclerosis. In: *Annals of Behavioral Medicine* 41 (2), 2011, S. 227–234.
- Cursiefen, S; Mäurer, M (2008): Immunglobuline in der Neurologie. Aktuelle Datenlage. In: *Der Nervenarzt* 79 (2), 2008, S. 67–76.

- Deary, I J; Penke, L; Johnson, W. (2010): The neuroscience of human intelligence differences. In: *Nature Reviews Neuroscience* 11 (3), 2010, S.201-211.
- DeLuca, J; Barbieri-Berger, S; Johnson, S K (1994): The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. In: *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 16 (2), 1994, S. 183–189.
- Deloire, M; Ruet, A; Hamel, D; Bonnet, M; Brochet, B (2010): Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. In: *Multiple Sclerosis* 16 (5), 2010, S. 581–587.
- Demaree, H; Gaudino, E; DeLuca, J (2003): The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. In: *Cognitive Neuropsychiatry* 8 (3), 2003, S. 161–171.
- Diamond, B J; Johnson, S K; Kaufman, M; Graves, L (2008): Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. In: *Archives of Clinical Neuropsychology* 23 (2), 2008, S. 189–199.
- Der Vorstand der GNP; die Arbeitskreise der GNP; der wissenschaftliche Beirat der GNP; Gauggel, S. Prof. Dr., (Evidenzbasierte Therapie); Sturm, W. Prof. Dr., (Koordinator der Leitlinien-Kommission) (2005): Leitlinien der Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) für neuropsychologische Diagnostik und Therapie. Stand: November 2005. In: *Zeitschrift für Neuropsychologie* 16 (4), 2005, S. 175–199.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012): Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Online verfügbar unter www.dgn.org.
- Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (2011): Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen (September 2006) Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis Update (Semptember 2006). Online verfügbar unter www.dmsg.de.
- Dineen, R A; Vilisaar, J; Hlinka, J; Bradshaw, C M; Morgan, P S; Constantinescu, C S; Auer, D P (2009): Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. In: *Brain* 132 (Pt 1), 2009, S. 239–249.
- 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. In: *Archives of Clinical Neuropsychology* 23 (1), 2008, S. 1–19.
- Ebers, G C (2008): Environmental factors and multiple sclerosis. In: *Lancet Neurology* 7 (3), 2008, S. 268–277.
- Edgar, C; Jongen, P J; Sanders, E; Sindic, C; Goffette, S; Dupuis, M et al. (2011): Cognitive performance in relapsing remitting multiple sclerosis: A longitudinal study in daily practice using a brief computerized cognitive battery. In: *BMC Neurology* 11 (1), 2011, S. 68.
- Edan, G; Morrissey, S; Le Page, E (2004): Rationale for the use of mitoxantrone. In: *Journal of Neurological Sciences* 223 (1), 2004, S. 35–39.
- Elkhalifa, A S; Weiner, H L (2010): Cyclophosphamide treatment of MS: Current therapeutic approaches and treatment regimes. In: *The International MS Journal* 17 (1), 2010, S. 12–18.
- Elovaara, I; Kuusisto, H; Wu, X; Rinta, S; Dastidar, P; Reipert, B (2011): Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse. In: *Clinical Neuropharmacology* 34 (2), 2011, S. 84–89.
- Farez, M F; Correale, J (2011): Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 258 (7), 2001, S. 1197-1206.
- Farina, C; Weber, M S; Meinl, E; Wekerle, H; Hohlfeld, R (2005): Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. In: *Lancet Neurology* 4 (9), 2005, S. 567–575.
- Fazekas, F; Lublin, F D; Li, D; Freedman, M S; Hartung, H-P; Rieckmann, P et al. (2008): Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis. A dose finding trial. In: *Neurology* 71 (4), 2008, S. 265–271.
- Feinstein, A (2002): An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. In: *Neurology* 59 (5), 2002, S. 674–678.

- Ferreira, M L (2010): Cognitive deficits in multiple sclerosis. A systematic review. In: *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 68 (4), 2010, S. 632–641.
- Figved, N; Benedict, R; Klevan, G; Myhr, K M; Nyland, H I; Landro, N I et al. (2008): Relationship of cognitive impairment to psychiatric symptoms in multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis* 14 (8), 2008, S. 1084–1090.
- Filippi, M; Rocca, M A; Benedict, R H B; DeLuca, J; Geurts, J J G; Rombouts, S A R B et al. (2010): The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. In: *Neurology Neurology* 75 (23), 2010, S. 2121–2128.
- Filippi, M; Rocca, M A; Colombo, B; Falini, A; Codella, M; Scotti, G; Comi, G (2002): Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. In: *NeuroImage* 15 (3), 2002, S. 559–567.
- Fisseni, H J (1990): Lehrbuch der psychologischen Diagnostik. Göttingen: Hogrefe.
- Flachenecker, P; Meissner, H (2007): Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. In: *Multiple Sclerosis* 14 (2), 2007, S. 274–277.
- Flachenecker, P; Bihler, I; Weber, F; Gottschalk, M; Toyka, K V; Rieckmann, P (2004): Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. In: *Multiple Sclerosis* 10 (2), 2004, S. 165–169.
- Flachenecker, P; Kümpfel, T; Kallmann, B; Gottschalk, M; Grauer, O; Rieckmann, P et al. (2002): Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. In: *Multiple Sclerosis* 8 (6), 2002, S. 523–526.
- Flipse, J P; Straathof, C S M; Van der Steen, J; Van Leeuwen, A F; Van Doorn, P A; Van der Mechè, F G A; Collewijn, H (1997): Binocular saccadic eye movements in multiple sclerosis. In: *Journal of Neurological Sciences* 148 (1), 1997, S. 53–65.
- Ford, H; Trigwell, P; Johnson, M (1998): The nature of fatigue in multiple sclerosis. In: *Journal of Psychosomatic Research* 45 (1), 1998, S. 33–38.
- Fragoso, Y D; Frota, E R; Lopes, J S; Noal, J S; Giacomo, M C; Gomes, S et al. (2010): Severe depression, suicide attempts, and idaetion during the use of interferon beta by patients with multiple sclerosis. In: *Clinical Neuropharmacology* 33 (6), 2010, S. 312–316.
- Friese, M A; Jakobsen, K B; Friis, L; Etzensperger, R; Craner, M J; McMahon, R M et al. (2008): Opposing effects of HLA class I molecules in tuning autoreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis. In: *Nature Medicine* 14 (11), 2008, S. 1227–1235.
- Funke, J; Vaterrodt, B (2004): Was ist Intelligenz? 2. Aufl. München: Verlag C.H. Beck oH. S. 8–41.
- Furby, J; Hayton, T; Altmann, D; Brenner, R; Chataway, J; Smith, K J et al. (2009): Different white matter lesion characteristics correlate with distinct grey matter abnormalities on magnetic resonance imaging in secondary progressive muliple scleroses. In: *Multiple Sclerosis* 15 (6), 2009, S. 687–694.
- Furukawa, T A (2010): Assessment of mood: Guides for clinicians. In: *Journal of Psychosomatic Research* 68 (6), 2010, S. 581–589.
- Gale, C R; Martyn, C N (1995). Migrant studies in multiple sclerosis. In: *Progress in Neurobiology* 47 (4–5), 1995, S. 425–448.
- Gilden, D H (2005): Infectious causes of multiple sclerosis. In: *Lancet Neurology* 4 (3), 2005, S. 195–202.
- Giovannoni, G (2006): Multiple sclerosis realted fatigue. Fatigue is often the most disabling symptom of MS. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77 (1), 2006, S. 2–3.
- Gleixner, C; Müller, M; Wirth, S-B (2007/2008): Neurologie und Psychiatrie. Für Studium und Praxis. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste, 2007/2008, S. 321–323.
- Goodin, D S; Arnason, B G; Coyle, P K; Frohman, E M; Paty, D W (2003): The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. In: *Neurology* 61 (10), 2003, S. 1332–1338.

- Goodman, A D; Brown, T R; Krupp, L B; Schapiro, R T; Schwid, S R; Cohen, R et al. (2009): Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. In: *The Lancet* 373 (9665), 2009, S. 732–738.
- Gottschalk, M; Kümpfel, T; Flachenecker, P; Uhr, M; Trenkwalder, C; Holsboer, F; Weber, F (2005): Fatigue and Regulation of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in multiple sclerosis. In: *Archives of Neurology* 62 (2), 2005, S. 277–280.
- Gout, O; Lebrun-Frenay, C; Labauge, P; Le Page, G E; Clavelou, P; Allouche, S; PEDIAS Group (2011): Prior suggestive symptoms in one-third of patients consulting for a "first" demyelinating event. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 82 (3), 2011, S. 323–325.
- Gregory, S G; Schmidt, S; Seth, P; Oksenberg, J R; Hart, J; Prokop, A et al. (2007): Interleukin 7 receptor α chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. In: *Nature Genetics* 39 (9), 2007, S. 1083–1091.
- Gronseth, G S; Ashman, E J (2000): Practice parameter: The usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. In: *Neurology* 54 (9), 2000, S. 1720–1725.
- Guthrie, T C; Nelson, D A (1995): Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. In: *Journal of the Neurological Sciences* 129 (1), 1995, S. 1–8.
- Härting, C; Markowitsch, H J; Neufeld, H; Calabrese, P; Deisinger, K; Kessler, J (2000): WMS-R. Wechsler Gedächtnistest- Revidierte Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale. Göttingen Bern Toronto Seattle: Verlag Hans Huber, 2000, S. 11–63.
- Hamilton, Max (1969): A rating scale for depression by Max Hamilton. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (23), 1969, S. 56–62.
- Hansen, T; Skytthe, A; Stenager, E; Petersen, H C; Kyvik, K O; Brønnum-Hansen, H (2005): Risk for multiple sclerosis in dizygotic and monozygotic twins. In: *Multiple Sclerosis* 11 (5), 2005, S. 500–503.
- Hartje, W; Poek, K (2002): Störungen von Antrieb und Affektivität. In: Hartje, W; Poek, K: *Klinische Neuropsychologie*. 5. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2002, S. 412–422.
- Hartung, H-P; Gonsette, R; Konig, N; Kwiecinski, H; Guseo, A; Morrissey, S P et al. (2002): Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised multicentre trial. In: *Lancet Neurology* 360 (9350), 2002, S. 2018–2025.
- Haus, K-M (2010): Neuropsychologische Behandlung bei Erwachsenen. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Verlag. 2010. S. 133–140.
- Hawkes, C H (2007): Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metaanalysis. In: *Multiple Sclerosis* 13 (5), 2007, S. 610–615.
- Healy, B C; Ali, E N; Guttmann, C RG; Chitnis, T. et al (2009): Smoking and disease progression in multiple sclerosis. In: *Archives of Neurology* 66 (7), 2009, S. 858–864.
- 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 behavior? In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77 (1), 2006, S. 34–39.
- Hein, T; Hopfenmüller, W (2000): Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. In: *Der Nervenarzt* 71(4), 2000, S. 288–294.
- Helmstaedter, C; Lendl, M; Lux, S (2001): VLMT. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Göttingen: Beliz Test GMBH, 2001, S. 3–45.
- Hernàñ, M A; Zhang, S M; Lipworth, L; Olek, M J; Aschrio, A (2001): Multiple sclerosis and age at infection with common viruses. In: *Epidemiology* 12 (3), 2001, S. 301–306.
- Hinkelmann, K; Moritz, S; Botzenhardt, J; Riedesel, K; Wiedemann, K; Kellner, M; Otte, C (2009): Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. In: *Biological Psychiatry* 66 (9), 2009, S. 879–885.

- Hinkelmann, K; Moritz, S; Botzenhardt, J; Muhtz, C; Wiedemann, K; Kellner, M; Otte, C (2012): Changes in cortisol secretion during antidepressive treatment and cognitive impairment in patients with major depression: A longitudinal study. In: *Psychoneuroendocrinology* 37 (5), 2012, S. 685-692.
- Holden, K; Isaac, C L (2011): Depression in Multiple Sclerosis: Reactive or Endogenous? In: *The Clinical Neuropsychologist* 25 (4), 2011, S. 624-639.
- Holtzer, R; Foley, F (2009): The relationship between subjective reports of fatigue and executive control in multiple sclerosis. In: *Journal of the Neurological Sciences* 281 (1-2), 2009, S. 46-50.
- Humm, A M; Beer, S; Kool, J; Magistris, M R; Kesselring, J; Rösler, K M (2004): Quantification of Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis: a magnetic stimulation study. In: *Clinical Neurophysiology* 115 (11), 2004, S. 2493-2501.
- Hurwitz, B J; Jeffery, D; Arnason, B; Bigley, K; Coyle, P; Goodin, D et al. (2008): Tolerability and safety profile of 12- to 28-week treatment with interferon beta-1b 250 and 500 microg QOD in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group pilot study. In: *Clinical Therapeutics* 30 (6), 2008, S. 1102-1112.
- Ingwersen, J; Aktas, O; Kuery, P; Kieseier, B; Boyko, Al; Hartung, H-P (2012): Fingolimod in multiple sclerosis: Mechanisms of action and clinical efficacy. In: *Clinical Immunology* 142 (1), 2012, S. 15-24.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (2008): Refining genetic associations in multiple sclerosis. In: *Lancet Neurology* 7 (7), 2008, S. 567-569.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (2010): Comprehensive follow-up of the first genomewide association study of multiple sclerosis identifies KIF21B and TMEM39A as susceptibility loci. In: *Human Molecular Genetics* 19 (5), 2010, S. 953-962.
- Jager, P L de; Jia, X; Wang, J; Bakker, P I W de; Ottoboni, L; Aggarwal, N T et al. (2009): Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. In: *Nature Genetics* 41 (7), 2009, S. 776-782.
- Kala, M; Miravalle, A; Vollmer, T (2011): Recent insights into the mechanism of action of glatiramer acetate. In: *Journal of Neuroimmunology* 235 (1-2), 2011, S. 9-17.
- Kanchandani, R; Howe, J G (1982): Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 45 (4), 1982, S. 308-312.
- Karnath, H-O; Sturm, W (2002): Störungen von Planungs- und Kontrollfunktionen. In: Hartje, W; Poeck, K: *Klinische Neuropsychologie*. 5. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2002, S. 393- 411.
- Katsnelson, A (2010): Twin study surveys genome for cause of multiple sclerosis. In: *Nature* 464 (7293), 2010, S. 1259.
- Kessler, T M; Fowler, C J; Panicker, J N (2009): Sexual dysfunction in multiple sclerosis. In: *Expert Review of Neurotherapeutics* 9 (3), 2009, S. 341-350.
- Ko, K F (2010): The role of evoked potential and MR imaging in assessing multiple sclerosis: a comparative study. In: *Singapore Medical Journal* 51 (9), 2010, S. 716-720.
- Koch, M W; Glazeborg, A; Uyttenboogaart, M; Mostert, J; De Keyser, J (2011): Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. In: *Cochrane database of systematic reviews* 2, 2011.
- Koch, M; Kingwell, E; Rieckmann, P; Tremlett, H (2009a): The natural history of primary progressive multiple sclerosis. In: *Neurology* 73 (23), 2009, S. 1996-2002.
- Koch, M; Mostert, J; Heerings, M; Uyttenboogaart, M; De Keyser, J (2009b): Fatigue, depression and disability accumulation in multiple sclerosis: a cross-sectional study. In: *European Journal of Neurology* 16 (3), 2009, S. 348-352.
- Koch-Henriksen, N; Sorensen, P S (2010): The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. In: *Lancet Neurology* 9 (5), 2010, S. 520-532.
- Kos, D; Kerckhofs, E; Nagels, G; D'Hooghe, B D; Duquet, W; Duportail, M; Ketelaer, P (2003): Assessing fatigue in multiple sclerosis : Dutch Modified Fatigue Impact Scale. In: *Acta neurologica belgica* 103 (4), 2003, S. 185-191.

- Kos, D; Kerckhofs, E; Nagels, G; D`hooghe, M B; Ilbroukx, S (2008): Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. In: *Neurorehabilitation and Neural Repair* 22 (1), 2008, S. 91–100.
- Koutsis, G; Evangelopoulos, M E; Anreadou, E; Mandellos, D; Karachalios, G; Potagas, C et al. (2010): The Onset of Multiple Sclerosis in Greece: A Single-Center Study of 1,034 Consecutive Patients. In: *European Neurology* 63 (6), 2010, S. 350–356.
- Krishnan, V; Jaric, S (2008): Hand function in multiple sclerosis: force coordination in manipulation tasks. In: *Clinical Neurophysiology* 119 (10), 2008, S. 2274–2281.
- Kroencke, D C; Lynch, S G; Denney, D R (2000): Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. In: *Multiple Sclerosis* 6 (2), 2000, S. 131–136.
- Krupp, L B (2003): Fatigue in Multiple Sclerosis. Definition, pathophysiology and treatment. In: *CNS Drugs* 17 (4), 2003, S. 225–234.
- Krupp, L B; Elkins, L E (2000): Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. In: *Neurology* 55 (7), 2000, S. 934–939.
- Krupp, L B; Coyle, P K; Doscher, C; Miller, A; Cross, A H; Jandorf, L et al. (1995): Fatigue therapy in multiple sclerosis: Results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. In: *Neurology* 45 (11), 1995, S. 1956–1961.
- Krupp, L B; LaRocca, N G; Muir-Nash, J; Steinberg, A D. (1989): The Fatigue Severity Scale. Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. In: *Archives of Neurology* (46), 1989, S. 1121–1123.
- Kuhle, J; Pohl, C; Mehling, M; Edan, G; Freedman, M S; Hartung, H-P et al. (2007): Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. In: *The New England Journal of Medicine* 356 (4), 2007, S. 371–378.
- Labuz-Roszak B, Kubicka-Bączyk K, Pierzchała K, Machowska-Majchrzak A, Skrzypek M (2012): Fatigue and its association with sleep disorders, depressive symptoms and anxiety in patients with multiple sclerosis. In: *Neurologia i neurochirurgia polska* 46 (4), 2012, S. 309–317.
- Langdon, D W (2011): Cognition in multiple sclerosis. In: *Current Opinion in Neurology* 24 (3), 2011, S. 244–249.
- Lange, R; Volkmer, M; Heesen, C; Liepert, J (2009): Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 256 (4), 2009, S. 645–650.
- Landrø, N I; Celius, E G; Sletvold, H (2004): Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). In: *Journal of the Neurological Sciences* 217 (2), 2004, S. 211–216.
- Leocani, L; Colombo, B; Comi, G (2008): Physiopathology of fatigue in Multiple Sclerosis. In: *Neurological Sciences* 29 (Suppl. 2), 2008, S. 241–243.
- Lerdal, A; Celius, E G; Moum, T (2003): Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. In: *Multiple Sclerosis* 9 (5), 2003, S. 509–514.
- Liguori, M; Marrosu, M G; Pugliatti, M; Giuliani, F; De Robertis, F; Cocco, E et al. (2000): Age at onset in multiple sclerosis. In: *Neurological Sciences* 21 (4 Suppl. 2), 2000, S. 825–829.
- Link, H; Huang, Y M (2006): Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. In: *Journal of Neuroimmunology* 180 (1-2), 2006, S. 17–28.
- Lublin, F D; Reingold, S C (1996): Defining the clinical course of multiple sclerosis: result of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. In: *Neurology* 46 (4), 1996, S. 970–911.
- Lundmark, Fr; Duvefelt, K; Iacobaeus, E; Kockum, I; Wallström, E; Khademi, M et al. (2007): Variation in interleukin 7 receptor α chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. In: *Nature Genetics* 39 (9), 2007, S. 1108–1113.
- Lynch, S G; Parmenter, B A; Denney, D R (2005): The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis* 11 (4), 2005, S. 469–476.

10. LITERATURVERZEICHNIS

- Manack, A; Motsko, S P; Haag-Molkenteller, C; Dmochowski, R R; Goehring, E L; Nguyen-Khoa, B-A; Jones, J K (2011): Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a us claims database. In: *Neurourology and Urodynamics* 30 (3), 2011, S. 395–401.
- Mandala, S (2002): Alteration of Lymphocyte Trafficking by Sphingosine-1-Phosphate Receptor Agonists. In: *Science* 296 (5566), 2002, S. 346–349.
- Maor, Y; Olmer, L; Mozes, B (2001): The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients - the role of depression. In: *Multiple Sclerosis* 7 (2), 2001, S. 131–135.
- Marriott, J J; Miyasaki, J M; Gronseth, G; O'Connor, P W (2010): Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. In: *Neurology* 74 (18), 2010, S. 1463–1470.
- Marrosu, M G (2007): Susceptibility to multiple sclerosis: the role of interleukin genes. In: *Lancet Neurology* 6 (10), 2007, S. 846–847.
- McDonald, W I; Compston, A; Edan, G; Goodkin, D; Hartung, H-P; Lublin, F D et al. (2001): Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. In: *Annals of Neurology* 50 (1), 2001, S. 121–127.
- McGuigan, C; Hutchinson, M (2006): Unrecognised symptoms of depression in a community-based population with multiple sclerosis. In: *Journal of Neurology* 253 (2), 2006, S. 219–223.
- Mills, R J; Young, C A (2008): A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. In: *Quarterly Journal of Medicine* 101(1), 2008, S. 49–60.
- Mills, R J; Young, C A (2011): The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis* 17(5), 2011, S. 604–612.
- Mohr, D C; Goodkin, D E; Gatto, N; Van der Wende, J (1997): Depression, coping and level of neurological impairment in multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis* 3 (4), 1997, S. 254–258.
- Mohr, D C; Hart, S L; Goldberg, A (2003): Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis. In: *Psychosomatic Medicine* 65(4), 2003, S. 542–547.
- Mohr, D C; Hart, S L; Fonareva, I; Tasch, E S (2006): Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. In: *Multiple Sclerosis* 12 (2), 2006, S. 204–208.
- Morrow, S A; Weinstock-Guttman, B; Munschauer, F E; Hojnacki, D; Benedict, R H B (2009): Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis. In: *Multiple Sclerosis* 15 (8), 2009, S. 998–1005.
- Müller, S V; Münte, T F (2009): Störungen von Exekutivfunktionen. In: Sturm, W; Herrmann, M; Münte, T F: Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie. 2. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2009, S. 481–499.
- Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines (1998): Fatigue and multiple sclerosis. Evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Unter Mitarbeit von Paralyzed Veterans of America. Online verfügbar unter <http://www.kintera.org/AccountTempFiles/Account403152/ECSOFT/MS-FatigueCPG.pdf>.
- Multiple Sklerose Konsensusgruppe (MSTKG): Leitlinien zur Multiplen Sklerose der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Online verfügbar unter www.dgn.org.
- Neisser, U (1967): Cognitive Psychology, New York: Meredith. Deutsch (1974): Kognitive Psychologie, Stuttgart: Klett Verlag
- Nielsen, N M (2005): Familial Risk of Multiple Sclerosis: A Nationwide Cohort Study. In: *American Journal of Epidemiology* 162 (8), 2005, S. 774–778.
- Norton, C; Chelvanayagam, S (2010 February 25- March 10): Bowel problems and coping strategies in people with multiple sclerosis. In: *British journal of nursing* 19 (4), 2010, S. 220–226.
- O'Brian, A R; Chiaravalloti, N; Goverover, Y; DeLuca, J (2008): Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. In: *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 89 (4), 2008, S. 761–769.

- Olek, M J; Gonzalez-Scarano, F; Dashe, J F (2011): Multiple Sclerosis. Online verfügbar unter www.uptodate.com.
- Olson, S A (2009): A review of complementary and alternative medicine (CAM) by people with multiple sclerosis. In: *Occupational Therapy International* 16 (1), 2009, S. 57–70.
- Oswald, D; Roth, E (1987): Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Göttingen Toronto Zürich: Verlag für Psychologie Dr. C. J. Hogrefe, 1987, S. 5-46.
- Paparrigopoulos, T; Ferentinos, P; Kouzoupis, A; Koutsis, G; Papadimitriou, G N (2010): The neuropsychiatry of multiple sclerosis: Focus on disorders of mood, affect and behaviour. In: *International review of psychiatry* 22 (1), 2010, S. 14–21.
- Parmenter, B A; Denney, D R; Lynch, S G (2003): The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. In: *Multiple Sclerosis* 9 (2), 2003, S. 111–118.
- Patrick, E; Christodoulou, C; Krupp, L B (2009): Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis* 15 (2), 2009, S. 258–261.
- Patten, S B; Metz, L M; Reimer, M A (2000): Biopsychosocial correlates of lifetime major depression in a multiple sclerosis population. In: *Multiple Sclerosis* 6 (2), 2000, S. 115–120.
- Patti, F (2009): Cognitive impairment in multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis* 15 (1), 2009, S. 2–8.
- Patti, F; Lo Fermo, S (2011): Lights and shadows of Cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. In: *Autoimmune Diseases* 2011, S. 1–14.
- Pau, D; Al Zubidi, B; Yalamanchili, S; Plant, G T; Lee, A G (2011): Optic neuritis. In: *Eye* 25 (7), 2011, S. 833–842.
- Pender, M P (2009): Does Epstein-Barr virus infection in the brain drive the development of multiple sclerosis? In: *Brain* 132, 2009, S. 3196–3198.
- Pfeffer, Adrian (2008): Assessment: Fatigue Severity Scale. In: *Physiopraxis* (10), 2008, S. 42–43.
- Phillips, J. T.; O'Connor, P. W.; Havrdova, E.; Hutchinson, M.; Kappos, L.; Miller, D. H. et al. (2006): Infusion-related hypersensitivity reactions during natalizumab treatment. In: *Neurology* 67 (9), 2006, S. 1717–1718.
- Polman, C H; O'Connor, P W; Havrdova, E; Hutchinson, M; Kappos, L; Miller, D H et al. (2006): A randomized, placebo-controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. In: *The New England Journal of Medicine* 354 (9), 2006, S. 899–910.
- Polman, C H; Reingold, S C; Banwell, B; Clanet, M; Cohen, J A; Filippi, M et al. (2011): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. In: *Annals of Neurology* 69 (2), 2011, S. 292–302.
- Polman, C H; Reingold, S C; Edan, G; Filippi, M; Hartung, H-P; Kappos, L et al. (2005): Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". In: *Annals of Neurology* 58 (6), 2005, S. 840–846.
- Poloni, G; Minagar, A; Haacke, E M; Zivadinov, R (2011): Recent developments in imaging of multiple sclerosis. In: *Neurologist* 17 (4), 2011, S. 185–204.
- Ponsonby, A L; van der Mei, I; Dwyer, T; Blizzard, L; Taylor, B; Kemp, A et al. (2005): Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. In: *JAMA* 293 (4), 2005, S. 463–469.
- Poser, C M; Paty, D W; Scheinberg, L; McDonald, W I; Davis, F A; Ebers, G C et al. (1983): New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. In: *Annals of Neurology* 13 (3), 1983, S. 227–231.
- Price, A; Rayner, L; Okon-Rocha, E; Evans, A; Valsraj, K; Higginson, I J; Hotopf, M (2011): Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. In: *Journal of Neurology* 282 (8), 2011, S. 914–923.
- Putzki, N; Kollia, K; Woods, S; Igwe, E; Diener, H C; Limmroth, V (2009): Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. In: *European Journal of Neurology* 16 (3), 2009, S. 424–426.

- Racke, M K; Lovett-Racke, A E (2011): Glatiramer acetate treatment of multiple sclerosis: an immunological perspective. In: *Journal of Immunology* 186 (4), 2011, S. 1887–1890.
- Ramagopalan, S V; Ebers, G C (2009): Multiple sclerosis: major histocompatibility complexity and antigen presentation. In: *Genome Medicine* 1 (11), 2009, S. 105.
- Ramagopalan, S V; Byrnes, J K; Orton, S-M; Dyment, D A; Guimond, C; Yee, I M et al. (2010): Sex ratio of multiple sclerosis and clinical phenotype. In: *European Journal of Neurology* 17 (4), 2010, S. 634–637.
- Rammohan, K W; Rosenberg, J H; Lynn, D J; Blumenfeld, A M; Pollak, C P; Nagaraja, H N (2002): Efficacy and safety of modafinil (Provigil®) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 72 (2), 2002, S. 179–183.
- Raskind, M A (2008): Diagnosis and treatment of depression comorbid with neurologic disorders. In: *The American journal of medicine* 121 (11Suppl2), 2008, S. 28–37.
- Reuter, F; Zaaraoui, W; Crespy, L; Faivre, A; Rico, A; Malikova, I et al. (2011): Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. In: *Multiple Sclerosis Journal* 17 (6), 2011, S. 755–758.
- Rice, C L; Vollmer, T L; Bigland-Ritchie, B (1992): Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis. In: *Muscle and Nerve* 15 (10), 1992, S. 1123–1132.
- Rieckmann, P; Hartung, H-P; Toyka, K (1996): Rekombinante Beta-Interferone: Immunmodulatorische Therapie der schubförmigen Multplen Sklerose. In: *Deutsches Ärzteblatt* 93 (46), 1996, S. A-3022–3027.
- Riise, T; Nortvedt, M W; Ascherio, A (2003): Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. In: *Neurology* 61 (8), 2003, S. 1122–1124.
- Robertson, N P; Fraser, M; Deans, J; Clayton, D; Walker, N; Compston, D A S (1996): Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. In: *Brain* 119, 1996, S. 449–455.
- Roelcke, U; Kappos, L; Lechner-Scott, J; Brunnenschweiler, H; Huber, S; Ammann, W et al. (1997): Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: A 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomogrphy study. In: *Neurology* 48 (6), 1997, S. 1566–1571.
- Rogers, J M; Panegyres, P K (2007): Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. In: *Journal of Clinical Neuroscience* 14 (10), 2007, S. 919–927.
- Romani, A; Bergamaschi, R; Caneloro, E; Alfonsi, E; Callieco, R; Cosi, V (2004b): Fatigue in multiple sclerosis: multidimensional assessment an response to symptomatic treatment. In: *Multiple Sclerosis* 10 (4), 2004, S. 462–468.
- Roosendaal, S; Moraal, B; Pouwels, P; Vrenken, H; Castelijns, J; Barkhof, F; Geurts, J (2009): Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. In: *Multiple Sclerosis Journal* 15 (6), 2009, S. 708–714.
- Rossini, P M; Pasqualetti, P; Pozzilli, C; Grasso, M G; Millefiorini, E; Graceffa, A et al. (2001): Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. In: *Multiple Sclerosis* 7 (6), 2001, S. 354–358.
- Samuels, M H (2010): Cognitive function in subclinical hypothyroidism. In: *Journal of clinical endocrinology & metabolism* 95 (8), 2010, S. 3611–3613.
- Sayao, A-L; Bueno, A-M; Devonshire, V; Tremlett, H (2011): The psychosocial and cognitive impact of longstanding 'benign' multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis Journal* 17 (11), 2011, S. 1375–1383.
- Schulz, D; Kopp, B; Kunkel, A; Faiss, J H (2006): Cognition in the early stage of multiple sclerosis. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 253 (8), 2006, S. 1002–1010.
- Schwarz, S; Meinck, H-M; Storch-Hagenlocher, B (2009): Intravenöse Immunglobuline bei Multipler Sklerose. Eine Standortbestimmung. In: *Der Nervenarzt* 80 (8), 2009, S. 918–928.
- Schwid, S R; Murray, T J (2005): Treating fatigue in patients with MS: One step forward, one step back. In: *Neurology* 64 (7), 2005, S. 1111–1112.

- Schwid, S R; Tyler, C M; Scheid, E A; Weinstein, A; Goodman, A D; McDermott, M P (2003): Cognitive fatigue during a test requiring sustained attention: a pilot study. In: *Multiple Sclerosis* 9 (5), 2003, S. 503–508.
- Sedighi, B (2011): Memory impairment in multiple sclerosis and its determinant factors. In: *Neurosciences* 16 (1), 2011, S. 24–28.
- Sepulcre, J; Masdeu, J C; Goni, J; Arrondo, G; Vélez de Mendizábal, N; Bejarano, B; Villoslada, P (2009): Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. In: *Multiple Sclerosis* 15 (3), 2009, S. 337–344.
- Sharma, S; Mathur, A G; Pradhan, S; Singh, D B; Gupta, S (2011): Fingolimod (FTY720): First approved oral therapy for multiple sclerosis. In: *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapyapeutics* 2 (1), 2011, S. 49.
- Siebert, R J; Abernethy, D A (2005): Depression in multiple sclerosis: a review. In: *Journal of Neurology* 276 (4), 2005, S. 469–475.
- Singer, B; Ross, A P; Tobias, K (2011): Oral fingolimod for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis. In: *The International Journal of Clinical Practice* 65 (8), 2011, S. 887–895.
- Solaro, C; Brichetto, G; Amato, M P; Cocco, E; Colombo, B; D'Aleo, G et al. (2004): The prevalence of pain in multiple sclerosis. In: *Neurology* 63 (63), 2004, S. 919–921.
- Stangel, M; Gold, R (2004): Use of i.v. immunoglobulins in neurology. Evidence-based consensus. In: *Der Nervenarzt* 75 (8), 2004, S. 801–815.
- Stangel, M; Gold, R (2011): Einsatz intravenöser Immunglobuline in der Neurologie. Ein evidenzbasierter Konsens: Update 2010. In: *Der Nervenarzt* 82 (4), 2011, S. 415–430.
- Stankoff, B; Waubant, E; Confavreux, C; Edan, G; Debouverie, M; Rumbach, L et al. (2005): Modafinil for fatigue in MS. A randomized placebo-controlled double-blind study. In: *Neurology* 64 (7), 2005, S. 1139–1143.
- Sturm, W (2002): Aufmerksamkeitsstörungen. In: Hartje, W; Poek, K: *Klinische Neuropsychologie*. 5. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2003, S. 372–392.
- Sturm, W (2009a): Aufmerksamkeitsstörungen. In: Sturm, W; Herrmann, M; Münte, T F: *n, Diagnostik, Therapie*. 2. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2009, S. 421–452.
- Sturm, W; George, S; Hildebrandt, H; Reuther, P; Schoof-Tams, K; Wallesch, C-W (2009b): Leitlinie Diagnostik und Therapie von Aufmerksamkeitsstörungen. In: *Zeitschrift für Neuropsychologie* 20 (1), 2009, S. 59–67.
- Téllez, N; Río, J; Tintoré, M; Nos, C; Galán, I; Montalban, X (2005): Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? In: *Multiple Sclerosis* 11 (2), 2005, S. 198–202.
- Thöne-Otto, A I T (2009): Gedächtnisstörungen. In: Sturm, W; Herrmann, M; Münte, T F: *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie*. 2. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2009, S. 453–479.
- Twork, S; Nippert, I; Scherer, P; Haas, J; Pöhlau, D; Kugler, J (2007): Immunomodulating drugs in multiple sclerosis: compliance, satisfaction and adverse effects evaluation in a German multiple sclerosis population. In: *Current medical research and opinion* 23 (6), 2007, S. 1209–1215.
- van der Mei, I. A. F. (2003): Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. In: *BMJ* 327, 2003, S. 316–322.
- Vollmer, T (2007): The natural history of relapses in multiple sclerosis. In: *Journal of the Neurological Sciences* 256, 2007, S. 5–13.
- von Aster, M; Neubauer, A; Horn, R (2006): WIE. Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III von David Wechsler. Frankfurt/M.: Harcourt Test Services, 2006, S. 8–94.
- Weigens-Evers, N; Brandt, A U; Bock, M; Pfueler, C F; Dörr, J; Bellmann-Strobl, J et al. (2010): Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. In: *Multiple Sclerosis* 16 (9), 2010, S. 1134–1140.

- Weiner, H L (2004): Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. In: *Archives of Neurology* 61 (10), 2004, S. 1613–1615.
- Weinshenker, B G; O'Brian, P C; Petterson, T M; Noseworthy, J H; Lucchinetti, C F; Dodick, D W et al. (1999): A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. In: *Annals of Neurology* 46 (6), 1999, S. 878–886.
- Wilkening, A; Haltenhof, H (2006): Psychische Störungen als Begleiterkrankungen der Multiplen Sklerose. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 131 (4), 2006, S. 154–158.
- Wingerchuk, D M; Benarroch, E E; O'Brien, P C; Keegan, B M; Lucchinetti, C F; Noseworthy, J H et al. (2005): A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. In: *Neurology* 64 (7), 2005, S. 1267–1269.
- Wolfson, C (2001): Multiple sclerosis and antecedent infections. In: *Epidemiology* 12 (3), 2001, S. 298–299.
- Yaldizli, Ö; Katsarava, Z; Vago, S; Limmroth, V; Putzki, N (2008): Fatigue bei therapierten und untherapierten Patienten mit schubförmiger und sekundär progredienter Multipler Sklerose. In: *Aktuelle Neurologie*, 2008, S. 425–429.
- Yousry, T A; Major, E O; Ryschkewitsch, C; Fahle, G; Fischer, S; Hou, J et al. (2006): Evaluation of patients treated with Natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. In: *The New England Journal of Medicine* 354 (9), 2006, S. 924–933.
- Zapotoczky, H G (2002): Psychiatrie der Lebensabschnitte. Wien New York: Springer Verlag. S. 393–395.
- Zhang, B J; Markovic-Plese, S; Lacet, B; Raus, J; Weiner, H L; Hafler, D A (1994): Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. In: *Journal of Experimental Medicine* 179 (3), 1994, S. 973–984.
- Zimmermann, P; Fimm, B (2002): Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Version 1.7. Herzogenrath: Psytest, 2002, S. 9–26.
- Zwarts, M J; Bleijenberg, G; van Engelen, B G M (2008): Clinical neurophysiology of fatigue. In: *Clinical Neurophysiology* 119 (1), 2008, S. 2–10.

11. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bedanken bei:

Herrn Prof. Dr. med. Frank Weber, für die Zurverfügungstellung der Daten der Longitudinalstudie, für die Hilfe bei der Durchführung und Planung der Pilotstudie, für seinen Ratschlag und seine Betreuung.

Herrn Prof. Dr. phil. Josef Zihl, für die herzliche Aufnahme in seinem Institut, seine Hilfe und konstruktive Kritik, für seine stete Erreichbarkeit und umfassende Betreuung.

Frau Anna Wendel, Mitarbeiterin der AG Zihl, für Ihren unermüdlichen Einsatz für meine Arbeit, für die Einführung in die neuropsychologische Testung, ihr freundliches Wesen und ihre Geduld. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Frau Heike Stauffer und allen anderen Mitarbeitern der MS-Ambulanz des Max Planck Instituts für Psychiatrie, für die langjährige Arbeit bei der Erhebung der Daten und ihre Unterstützung. Auch möchte ich mich bei allen ärztlichen MitarbeiterInnen und dem Pflegepersonal der Neurologischen Station des Max Planck Instituts für ihre Mitarbeit bedanken. Sie halfen mir, Patienten für meine Studie zu finden und waren sehr verständnisvoll, wenn sich aufgrund meiner Tätigkeit die stationäre Arbeit verzögerte.

Herrn Dr. rer. nat. Alexander Yassouridis, für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Longitudinalstudie sowie sein offenes Ohr für alle Probleme statistischer Natur.

Bei den Patientinnen und Patienten, welche sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen und mich, ungeachtet ihrer schwierigen Lebenssituation, stets freundlich und offen empfangen haben. Für ihre geduldige und ausdauernde Mitarbeit.

Frau Dipl. Ing. Silvia Beer, für ihre Unterstützung, ihre aufmunternden Worte und ihre langjährige Freundschaft.

Meinen Eltern, Vinzenz und Maria Hopfgartner, und meinen Schwestern Veronika und Maria Theresia, für Ihre Unterstützung in allen Lebenslagen, für die Begleitung durch mein Studium und durch die Zukunft. Danke für eure Freundschaft.

12. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hopfgartner Magdalena

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Fatigue, Kognition und Stimmung bei Patienten mit Multipler Sklerose

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin