

Neurologische Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. H. Schreiber

**Fronto-temporale Hirnfunktionen und
Aufmerksamkeitsleistungen bei Patienten mit
schubförmiger Multipler Sklerose (RRMS) im
Vergleich zu gesunden Kontrollen**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

von
Tatjana Fischer
aus Koktschetaw
2008

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

Berichterstatter: 1. Prof. Dr. Herbert Schreiber

2. Prof. Dr. Hayrettin Tumani

Tag der Promotion: 19.06.2008

Meinen Eltern und meinem Großvater in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie und Pathogenese der MS	1
1.2. Verlauf und Symptomspektrum der MS	3
1.3. MS und Kognition – bisherige Forschungsergebnisse	4
1.4. Zielsetzung (Fragestellung)	9
2. Material und Methoden.....	10
2.1. Untersuchungskollektiv	10
2.2. Untersuchungsablauf	13
2.3. Klinisch-diagnostische Parameter	13
2.4. Verhaltensparameter	14
2.4.1. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Typ B (MWT-B)	14
2.4.2. Beck Depressions-Inventar	14
2.4.3. Fatigue Severity Scale (FSS)	16
2.5. Neuropsychologische Parameter	16
2.5.1. Bereich mentale Fluency und exekutive Funktionen	16
2.5.1.1. Regensburger Wortflüssigkeitstest	17
2.5.1.2. Ruff Figural Fluency Test (RFFT)	17
2.5.1.3. Farbe-Wort-Interferenz-Test (FWIT) nach Stroop.....	18
2.5.1.4. Visual Verbal Test (VVT)	19
2.5.2. Arbeitsgedächtnis	20
2.5.2.1. Subtest „Zahlennachsprechen“ aus dem WMS-R	20
2.5.2.2. Block-tapping Test	20
2.5.2.3. Subtest „Arbeitsgedächtnis“ aus der TAP	21
2.5.2.4. Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)	21
2.5.3. Aufmerksamkeitsleistungen	22
2.5.3.1. Subtest „Alertness“ aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)	22
2.5.3.2. Subtest „Reaktionswechsel“ aus der TAP	23
2.5.3.3. Subtest „Geteilte Aufmerksamkeit“ aus der TAP	24
2.5.4. Lernen und Gedächtnis	24
2.5.4.1. Verbaler-Lern-und-Merkfähigkeits-Test (VLMT)	24

2.5.4.2. WMS-R Story memory – Subtest Textreproduktion	25
2.5.4.3. WMS-R Subtest visuelle Wiedergaben	26
2.5.4.4. Recurring-Figures-Test (RFT) nach Kimura	26
2.5.5. Visuo-konstruktive Funktionen und Gedächtnis.....	27
2.5.5.1. Rey-Osterrieth Complex Figure	27
2.6. MRT Parameter	27
2.7. Statistische Analyse der Testergebnisse	32
3. Ergebnisse	33
3.1. Klinisch-diagnostische Parameter	33
3.2. Verhaltensparameter	36
3.2.1. Statistischer Vergleich der RRMS-Gesamtgruppe versus Kontrollen.....	36
3.2.2. Statistischer Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander.....	38
3.3. Neuropsychologische Parameter.....	40
3.3.1. Bereich mentale Fluency und exekutive Funktionen	40
3.3.2. Arbeitsgedächtnis	44
3.3.3. Aufmerksamkeitstests.....	45
3.3.4. Visuo-konstruktive Funktionen und Gedächtnis.....	48
3.3.4.1. Neuropsychologische Parameter im Vergleich der verschiedenen Behandlungsgruppen untereinander.....	49
3.4. MRT Parameter	56
4. Diskussion.....	58
5. Zusammenfassung	66
6. Literaturangaben	68
Anhang	81
Danksagung	83

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACU	Avonex, Copaxone, unbehandelt
AG	Arbeitsgedächtnis
AI	Ambulation Index
ANOVA	Analysis of Variance
AVLT	Auditory Verbal Learning Test
Avo	Avonex
BDI	Beck Depressions-Inventar
BS	Blockspanne
CFT	(Rey-Osterrieth-) Complex Figure Test
CMI	Cella media Index
CON	Kontrollen
Cop	Copaxone
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EQ5d	Lebensqualitätsfragebogen
fMRI	Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
FS	Funktioneller Status
FSS	Fatigue Severity Scale
FWIT	Farbe Wort Interferenztest nach STROOP
IQ	Intelligenzquotient
KM	Kontrastmittel
Med	Median
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MS	Multiple Sklerose
MW	Mittelwert
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test, Version B

N	Fallzahl
n. s.	Nicht signifikant
Nd	Nicht durchgeführt
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Task
PPMS	Chronisch progrediente Multiple Sklerose
PR	Prozentrang
RFFT	Ruff Figural Fluency Test
RFT	Recurring Figure Test nach Kimura
RRMS	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SD	Standardabweichung
SPMS	Sekundär Progrediente Multiple Sklerose
SW	Summenwert
TAP	Test-Batterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
Untreat	Untreated = unbehandelt
VEP	Visuell Evozierte Potentiale
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VP	Versuchsperson
Vs	Versus
VVT	Visual Verbal Test
WMS-R	Wechsler Memory Scale, revidierte Version
ZS	Zahlenspanne

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie und Pathogenese der MS

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die ganz bevorzugt die weiße Substanz des Gehirns und des Rückenmarks sowie die Sehnerven befällt. Die MS repräsentiert die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters. Ihre Prävalenz weltweit liegt bei ca. 1,2 Millionen Menschen, wobei insbesondere Populationen der nördlichen Halbkugel betroffen sind. In Deutschland geht man von über 100 000 Erkrankten aus (Wiethölter 2006). Die Lebenszeitprävalenz bei MS wird auf 37-54% geschätzt (Minden und Schiffer 1991).

Das geographische Verteilungsmuster der MS ist bemerkenswert. Während ihre Prävalenz in südlichen Breitengraden extrem gering ist (z. B. nur ca. 10/100.000 in der weißen Bevölkerung Südafrikas), steigt die Häufigkeit nördlich des Äquators deutlich an (30-60 Erkrankte pro 100 000 in Mitteleuropa). In Deutschland werden Prävalenzraten von 80-100 pro 100 000 angegeben (Lauer 1994). Noch weiter nördlich steigen die Prävalenzraten teilweise auf über 100 pro 100 000 an. In Migrationsstudien wurden krankheitsdisponierende Faktoren analysiert, die von Umwelteinflüssen bis zu genetischen Faktoren reichten (Oksenberg et al. 1999, Dyment et al. 2004, Sadovnick 2004). Dabei zeigte sich, dass bei Menschen, die vor dem 15. Lebensjahr aus sog. Hochrisikoregionen der MS in Nordeuropa in Äquatorzonen umsiedelten, das Erkrankungsrisiko in der neuen Wohnregion deutlich abnahm. Umgekehrt führte eine frühe Einwanderung aus Gegenden mit niedriger MS-Prävalenz zu einem deutlichen Risikoanstieg. Dies wurde vor allem in der zweiten Generation deutlich und unterstreicht die Bedeutung eines Umweltfaktors bei früher Exposition. Ein überzeugendes Argument gegen eine direkte „Übertragung“ im Sinne der Infektiosität erbrachten die Adoptionsstudien einer kanadischen Arbeitsgruppe (Ebers et al. 1995), die zeigen konnten, dass Familienmitglieder von früh adoptierten und später an MS-Erkrankten kein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen.

Es besteht heute Konsens, dass die MS eine durch einen oder mehrere unbekannte Faktoren „getriggerte“ Autoimmunerkrankung ist, bei der durch autoreaktive T-Lymphozyten vermittelte Immunreaktionen eine wesentliche Rolle spielen (Hartung et al.

2004, Raine 1984, de Rosbo et al. 1997). In den letzten Jahren wird auch ein vermehrter Beitrag von B-Zell-vermittelten Immunreaktionen diskutiert (Hemmer et al 2002, Qin et al. 2003) Die dominante pathogenetische Hypothese ist heute, dass verschiedene umweltbedingte Faktoren bei entsprechender genetischer Disposition den autoimmunologischen Prozess auf die weiße Hüllsubstanz im zentralen Nervensystem (ZNS) in Gang setzen können.

Neben Umwelteinflüssen, z.B. dem Reservoir an viralen Erregern, mit dem das Immunsystem während seiner Ausreifung konfrontiert wird, scheinen auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle zu spielen. So haben schwarze US-Amerikaner, völlig unabhängig von der Lebensregion, ein nur ca. 50%iges Erkrankungsrisiko im Vergleich zu weißen Amerikanern. Zudem liegt das Erkrankungsrisiko bei Verwandten ersten Grades von MS-Patienten 20fach höher als in der Normalbevölkerung. Studien bei eineiigen Zwillingen weisen eine Konkordanzrate von 30 % nach, während diese bei dizygoten Zwillingen unter 5 % liegt (Ebers 1995, Sadovnick et al. 1996). Diese Ergebnisse zeigen, dass genetische und Umweltfaktoren eine komplementäre Rolle bei der Expression der Erkrankung spielen (Dyment et al. 2004, Oksenberg et al. 1999).

Interessanterweise zeigt die Multiple Sklerose auch eine deutliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, die bisher nicht ausreichend erklärt werden konnte. Große Studien der letzten 20 Jahre ergaben Geschlechts-Ratios von 1.9-3.1 zu 1.0 im Sinne eines erhöhten MS-Risikos für Frauen. Die Beobachtungen sind nicht durch eine unterschiedliche Krankheitsdauer oder Mortalität zwischen den Geschlechtern zu erklären, da nach Beginn der Erkrankung kein grundsätzlicher Unterschied des MS-Verlaufs bei Männern und Frauen besteht. Die Daten sprechen aber eindeutig für einen Suszeptibilitätsfaktor bei Frauen, wobei möglicherweise eine Verbindung zwischen dem Hormonstatus und der Induktion einer Immundisposition besteht (Schwendemann et al. 2007).

Vor dem Hintergrund der geschilderten Pathogenese der MS vollzieht sich der „Immunangriff“ auf verschiedene Strukturen (targets) des ZNS. Hierbei konzentrieren sich die pathologischen Veränderungen auf die weiße Substanz des ZNS, insbesondere den Nervus opticus, Hirnstamm, periventrikuläre Regionen und das Rückenmark (Ikuta et al. 1976, Miller et al. 2003). Zunehmend wird allerdings erkannt, dass auch Veränderungen der grauen Substanz eine pathologische Rolle bei der MS spielen (Dalton et al. 2004, Miller et al. 2003). Zu Beginn der Erkrankung scheint die Autoimmunentzündung vorzuherrschen, die zu sekundärer Demyelinisierung führt. Später kommt es zu zunehmender Neurodegeneration durch Schädigung der Axone. Die Bedeutung gerade

der axonalen Schädigung für Behinderung und klinische Progression der MS wurde in den letzten Jahren immer mehr evident (Bjartmar et al. 2003, Bjartmar u. Trapp 2003, Filippi et al. 2003, Ferguson et al. 1997).

1.2. Verlauf und Symptomspektrum der MS

Angesichts des komplexen Bedingungsgefüges und der multiplen Läsionen ist der Verlauf der MS höchst variabel und im Einzelfall kaum vorhersagbar. Grundsätzlich unterscheidet man schubförmige (remittierende oder sekundär-progrediente Unterformen) von primär progredienten Formen, wobei es Übergänge zwischen den Verläufen gibt. Als Schub definiert man akut auftretende neurologische Ausfälle bzw. eine Verschlechterung vorbestehender Symptome, die mindestens 24 Stunden lang anhalten. Bei 30-50% der ursprünglich rein schubförmigen Form der Multiplen Sklerose (RRMS) kommt es innerhalb von 10 Jahren zu einem sekundär progredienten Verlauf (SPMS). Ca. 5 bis 10% der MS-Patienten haben nie Schübe, sondern weisen von Beginn an einen schleichenden, primär chronisch-progredienten Verlauf (PPMS) auf. Bei dieser Form der MS stehen häufig spinale Symptome im Vordergrund. Häufig haben diese Patienten eine deutlich raschere Progression der Erkrankung und somit eine ungünstigere Prognose als solche mit einem schubförmigen Verlauf.

Das Ziel des Immunangriffs der MS ist die im ZNS und Rückenmark weit verbreitete weiße Hüllsubstanz. Aus diesem Grunde ist die MS eine Multisystemerkrankung, deren Erscheinungen komplex und vielschichtig sein können. Initial beherrschen häufig fokale Symptome wie Sehstörungen (Optikusneuritis), Gefühlsstörungen (Parästhesien), Ataxie und Lähmungen das klinische Bild, später kommt häufig eine Spastik hinzu. Kennzeichnend für MS-Patienten ist auch das sog. Utthoff-Phänomen, welches das Auftreten von klinischen Defiziten (z.B. Sehstörungen) unter erhöhter körperlicher Belastung oder Außentemperaturen meint. Schon früh im Verlauf der MS können weitere zentral-neurologische Systeme, insbesondere auch das Vegetativum, betroffen sein. In allen Stadien der MS können auch unspezifische Allgemeinbeschwerden wie Müdigkeit (Fatigue) und Abgeschlagenheit auftreten. Insbesondere „Fatigue“ ist ein häufiges Allgemeinsymptom bei MS und kann bereits im frühen Krankheitsverlauf auftreten (Fisk et al. 1994, Freal et al. 1984). Die Prävalenz ist enorm hoch und liegt bei 75-95% aller Patienten. Es stellt sich ein Gefühl der Erschöpfung, Abgeschlagenheit und Ermüdung ein. Wegen der Subjektivität und Variabilität der Beschwerden ist Fatigue nur schwer zu

evaluieren, Häufig wird jedoch zwischen physischen und kognitiven Aspekten der Fatigue unterschieden. Obwohl sich zahlreiche Studien mit der Erforschung des Phänomens „Fatigue“ beschäftigt haben, ist der Zusammenhang zwischen kognitiven und motorischen Fatigue Symptomen nicht geklärt.

Untersuchungen zeigen, dass auch depressive Symptome bei MS-Patienten deutlich häufiger auftreten als in der Allgemeinbevölkerung (Sadovnick et al. 1996, Wells et al. 1988). In diesem Kontext finden in jüngerer Zeit auch Störungen der höheren Hirnleistungen (Kognition) vermehrt Beachtung. Diese sind in der klinischen Diagnostik oft nur schwer erfassbar, jedoch für die Frühdiagnose der MS von Bedeutung, da bereits subtile Defizite die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen. Studien zur Korrelation von Depression und Kognition bei MS zeigten die größten Beeinträchtigungen bei Aufgaben, die ein erhöhtes Maß an Aufmerksamkeit erforderten (Fischer et al. 1994). Allerdings scheint ein bestimmter Schweregrad der Depressivität vorliegen zu müssen, um überhaupt kognitive Einbußen zu bewirken. Ebenso sind diese nicht bei allen kognitiven Aufgaben offensichtlich (Arnett et al. 1999). Die Depression für sich alleine kann jedoch nicht für die beobachteten Defizite in vielfältigen Bereichen der Kognition verantwortlich sein.

1.3. MS und Kognition – bisherige Forschungsergebnisse

In Meta-Analysen vorhandener Studien konnte nachgewiesen werden, dass 54-65% aller MS-Patienten kognitive Defizite im Krankheitsverlauf aufweisen (Defer et al. 2001, Rao et al. 1995, Wishart u. Sharpe 1997). Es sind sogar Prävalenzzahlen bis 72% berichtet, wobei allerdings eine hohe Komorbidität mit Depressionen einfluss (Maor et al. 2001). Verschiedene Autoren gehen davon aus, dass kognitive Defizite die erste oder zumindest eine sehr frühe Beeinträchtigung im Krankheitsverlauf der MS darstellen (Amato et al. 1995, Gadea et al. 2004, van den Burg et al. 1987).

Das bisher definierte Profil kognitiver Störungen bei MS ist heterogen. Es erfüllt nur in den seltensten Fällen (1-2%) die Kriterien einer Demenz, wie sie von der Alzheimer Erkrankung her bekannt ist. Vielmehr handelt es sich um Teilleistungsstörungen, die einzeln oder in Kombination auftreten und nur mit differenzierten neuropsychologischen Tests erfassbar sind (Calabrese et al. 2003).

In Screening-Batterien konnten am konsistentesten Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, des Lernens und der Aufmerksamkeit, aber auch eine Verlangsamung der Informationsverarbeitung und Defizite im Bereich visuo-spatialer und exekutiver Funktionen gefunden werden (Defer 2001, Demaree et al. 1999, Kujala et al. 1995, Rao et al. 1991, Rao et al. 1995). In Intelligenztests zeigte sich, dass nicht-sprachliche Leistungen mehr als sprachliche gefährdet sind, dabei insbesondere räumlich-konstruktive Fähigkeiten. Auch zeitgebundene Leistungen zeigten sich vulnerabel. Die Sprache war seltener und weniger ausgeprägt eingeschränkt. Weitgehend erhalten zu sein scheinen auch kristalline Intelligenz und einzelne Gedächtnisleistungen (Rao 1995).

Als besonders gefährdete Teilbereiche werden Lernen und Gedächtnis angesehen. Hier wurden das Arbeitsgedächtnis, das für kurzfristige und schnelle Denkopoperationen wichtig ist und der freie Abruf aus dem Langzeitgedächtnis identifiziert. Möglicherweise sind visuell-räumliche Inhalte mehr betroffen als sprachliche. Auch die Teilbereiche der Aufmerksamkeit, Konzentration und Vigilanz stehen in der Diskussion, vor allem komplexe Aufmerksamkeitsleistungen (Parallelverarbeitung), Schnelligkeit (Reaktionszeiten) und Daueraufmerksamkeit (Ermüdung), wobei positive Trainingseffekte nachgewiesen sind. Bei hohem geistigen Tempo zeigt sich eine Tendenz zur Verlangsamung und höherer Fehlerrate. Dies gilt auch für geistige Flexibilität, Planung und Handlungskontrolle. Im Einzelnen konnten Thornton und Raz (1997) in einer Meta-Analyse (36 Studien) Beeinträchtigungen in wesentlichen Gedächtnisbereichen nachweisen. Hierbei zeigten sich vor allem das Arbeits- und Langzeitgedächtnis betroffen. In einer Langzeitstudie wurden nach 10-jährigem Krankheitsverlauf Defizite im verbalen Gedächtnis, Abstraktionsvermögen, Aufmerksamkeit und non-verbalem (spatiale) Gedächtnis nachgewiesen werden (Amato et al. 2001). Auch Gaudino et al. (2001) fanden Defizite des verbalen und visuo-spatialen Gedächtnisses sowie des Lernens, wobei vor allem die Einspeicherung neuer Inhalte beeinträchtigt war. Im Bereich der Frontalhirn-assoziierten und exekutiven Funktionen wurden Einbußen bei MS-Patienten von Foong et al. (1997) beschrieben. Als vulnerabel stellten sich hier vor allem komplexe Aufmerksamkeitsleistungen, Planung, Problemlösung und Konzeptbildung (Nocentini et al. 2001) heraus. Auf ein Frontalhirndefizit weisen auch Befunde hin, dass bei MS-Patienten vermehrt Defizite von Planung und semantischer Enkodierung, nicht dagegen des reinen Zeitgedächtnisses, bestehen (Arnett et al. 1997, Thornton et al. 2002).

Durch Langzeitbeobachtungen konnte nachgewiesen werden, dass es eine Gruppe von MS-Patienten mit bereits sehr früher kognitiver Beeinträchtigung gibt, die im Verlauf auch zunehmend schlechter wird, während eine andere Gruppe kognitiv länger stabil bleibt

(Kujala et al. 1997). Daher stellt sich die Frage nach den Einflussfaktoren auf die kognitive Entwicklung bei MS. Festzuhalten ist, dass alle klinischen Subtypen der MS kognitive Defizite aufweisen. Allerdings zeigen sich nach der bisherigen Datenlage die chronisch-progrediente Form der MS (PPMS) und die schubförmige MS mit sekundär-chronischem Verlauf (SPMS) häufiger und ausgeprägter kognitiv betroffen als die schubförmig-remittierende Form (RRMS), die longitudinal stabiler ist, aber in sich eine relativ große Variabilität aufweist (Arnett et al. 1997, Defer et al. 2001, Nocentini et al. 2001).

Unter morphologischen Aspekten sind in erster Linie das Ausmaß (Gesamtvolumen) und das Verteilungsmuster (Topographie) der Läsionen relevant, ebenso der Läsionstyp (Degenerationszonen, sog. „black holes“, induzieren mehr kognitive Defizite als Entzündungsnarben, sog. „white matter lesions“). Auch korrelieren die Zahl und Verteilung der Herde zu Beginn der MS sowie das Ausmaß der globalen Hirnatrophie relativ gut mit neuropsychologischen Defiziten. Inwieweit Einflüsse von Depressivität und Fatigue auf die Kognition bestehen, ist ebenfalls Gegenstand der Diskussion.

Als spezieller Einflussfaktor auf die Kognition der MS-Patienten wird zunehmend die Behandlung, insbesondere der immunsuppressive und immunmodulatorische Therapieeffekt, diskutiert. Hier stellt sich die aktuelle Datenlage wie folgt dar. Die einmalige Gabe von Interferon(INF)-beta1b konnte die kognitiven Leistungen von MS-Patienten nicht direkt beeinflussen (Exton et al. 2002).

Andererseits kann die kurzzeitige Immunsuppression (3-5 Tage) mit hochdosierten Glucokortikoiden, die heute die einzige effektive Behandlung eines akuten MS-Schubes darstellt, die kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigen (Oliveri et al. 1998, Uttner et al. 2005, Uttner u. Tumani 2006). Besonders betroffen zu sein scheint das deklarative Gedächtnis (Kirschbaum et al. 1996, Newcomer et al. 1994, Uttner et al. 2005), es wurden aber auch Störungen des Arbeitsgedächtnisses (Lupien et al. 1999, Young et al. 1999) und der Aufmerksamkeit berichtet (Born et al. 1987). Zusätzlich können bereits bestehende neuropsychologischen Störungen durch einen Hypercortisolismus verstärkt werden (Foong et al. 2000).

Dies ist verständlich, da körpereigenes Kortisol an der Regulation emotionaler und kognitiver Prozesse beteiligt ist (Born et al. 1987, Born et al. 1989). Ein Zuviel an Cortisol hemmt die Einspeicherung von Gedächtnisinhalten in den Hippocampus (long-term potentiation) und kann sogar zu einer Hippocampusatrophie führen (McEwen u. Sapolski 1995, Vedhara et al. 2000). Allerdings konnten die Gruppen um Uttner und Tumani sowie Oliveri auch nachweisen, dass negative Effekte von kurzfristig hochdosiertem Kortison

bei der MS-Schubtherapie nach kurzer Zeit komplett reversibel waren (Oliveri et al. 1998, Uttner et al. 2005).

Diese Beobachtungen unterstreichen auch die Relevanz von Bemühungen, die Effekte der Langzeit-Immunmodulation auf das kognitive Profil von MS-Patienten zu untersuchen. Und es gibt erste Hinweise, dass Interferone sich positiv auf die kognitive Entwicklung von MS-Patienten auswirken. So zeigte Interferon-beta1b in einer 1-Jahres Studie Vorteile von Behandelt versus Unbehandelt in verschiedenen kognitiven Dimensionen, v. a. in der komplexen Aufmerksamkeit, Konzentration, räumlichem Lernen und dem Abruf non-verbaler Gedächtnisinhalte (Barak et al. 2002). Auch zeigte Interferon-beta1a in einer 2-Jahres Studie positive Effekte auf Aspekte der Informationsverarbeitung und des Gedächtnisses. Im Trend positiv entwickelten sich auch Raumwahrnehmung und Problemlösung (Fischer et al. 2000). Eine positive Wirkung von Copaxone auf die kognitive Entwicklung bei MS ist bisher in Studien noch nicht nachgewiesen worden. Die bisher vorliegenden Daten berechtigen aber zu der Annahme, dass die immunmodulatorische Langzeitbehandlung der MS das Entstehungsrisiko kognitiver Störungen reduzieren und deren Fortschreiten minimieren kann. Dies gilt vor allem für die Interferone, für Copaxone steht der Beweis noch aus.

Die neuropsychologischen Testergebnisse korrelieren nur mäßig mit klinischen Parametern wie Krankheitsdauer, Verlauf und Grad der körperlichen Behinderung (EDSS) (Beatty et al. 1990, Peyser et al. 1990, Rao et al. 1991). Dies spricht dafür, dass sich die kognitiven Defizite nicht linear mit dem Krankheitsverlauf entwickeln. Möglicherweise entstehen sie sogar schon früher als die klinisch fassbaren Defizite. Dieser Aspekt wäre, falls er sich erhärtet, ein wichtiges Argument für eine frühzeitige Therapieintervention bei MS. Andererseits konzentriert sich die bisher zur Klassifizierung des Schweregrades der MS hauptsächlich verwendete Rating Skala Expanded Disability Status Scale (EDSS), auf die Erfassung von motorischen Defiziten (Gehfähigkeit), was einen Teil der Varianz in diesem Kontext erklären könnte.

Die moderne Bildgebung korreliert zum klinischen Schweregrad der MS etwas besser. Dies gilt vor allem für die Läsionslast sowohl in kortikalen als auch subkortikalen Arealen (Rovaris et al. 2000). Schon relativ robuste Korrelationen finden sich auch für neuropsychologische Testergebnisse zu MRT- Parametern, die Läsionsvolumen (Huber et al. 1992, Rao et al. 1989, Swirski-Sacchetti et al. 1992) und Hirnatrophie (van Buchem et al. 1998) darstellen. Spezifisch fanden sich Korrelationen von Frontalhirntests zur

Präsenz und zur Schwere frontaler Läsionen (lesion load) im MRT (Foong et al. 1997, Nocentini et al. 2001). Einschränkend gilt aber, dass das T2 Läsionsvolumen allein noch keinen ausreichend robusten Surrogatmarker für die Prädiktion neuropsychologischer Defizite bei MS darstellt (Fulton et al. 1999). Das qualitative MRT zeigt insgesamt noch eine begrenzte Spezifität und Sensitivität für die Pathologie des MS, was die manchmal nur mäßigen Korrelationen zwischen neuropsychologischen Parametern und strukturellen MRT-Parametern erklären dürfte (Camp et al. 1999, Fulton et al. 1999, Rovaris et al. 1998). Einzelne quantitativ bestimmbare MRT-Parameter wie Atrophie des Corpus callosum (Comi et al. 1993, Huber et al. 1992), Index der Ventrikelerweiterung (Berg et al. 2000, Comi et al. 1993), Atrophie des frontalen Cortex (Benedict et al. 2002) und Atrophie des gesamten Gehirns sowie des Neocortex (Amato et al. 2004, Benedict et al. 2004) zeigen dagegen höhere Korrelationen mit kognitiven Funktionen bei MS. Neuerdings konnte mittels funktioneller Bildgebung, vor allem dem funktionellen MRT (fMRI), bei MS-Patienten vermehrte Aktivität in den Bereichen nachgewiesen werden, die direkt mit der Aufgabe befasst waren, zusätzlich jedoch auch in Arealen, die von gesunden Kontrollen nicht rekrutiert wurden (Mainero et al. 2004, Penner et al. 2003, Staffen et al. 2002). Diese Veränderungen der Hirnaktivität könnten adaptive cerebrale Reorganisationsmechanismen zur Kompensation von vorhandenen Defiziten repräsentieren. Dies trifft jedoch nur für Patienten mit milden bis mittelschweren Defiziten zu, bei schweren Ausfällen hingegen nimmt die Rekrutierung zusätzliche Funktionsareale wieder ab.

Unter dem Aspekt der genannten Befunde sehen Calabrese und Penner (2007) den Kern der kognitiven Störungen bei MS in einem „diskonnektionellen Syndrom“, d. h. in einem Verlust von Faserverbindungen. Demnach könnten selbst kleine „strategische“ Läsionen Funktionsdefizite an weit entfernten Orten hervorrufen, die über Dysfunktionen in komplexen neuronalen Netzen vermittelt würden. Ein weiteres pathogenes Prinzip in der MS-Pathologie könnte dann die verminderte Rekrutierung alternativer Netzwerke bei multifokalen Schädigungen sein.

1.4. Zielsetzung (Fragestellung)

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, bei RRMS-Patienten ein krankheitsassoziiertes Profil kognitiver Leistungen und definierte MRT-Parameter im frühen Stadium der MS-Erkrankung zu erfassen und im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu testen. Dazu dienten eine differenzierte neuropsychologische Testbatterie sowie eine semiquantitative MRT-Auswertung.

Das bisher bekannte Bild kognitiver Dysfunktionen bei MS erweist sich noch als heterogen und wenig differenziert. Zudem erschwert die oft subklinische Ausprägung der Defizite eine valide neuropsychologische Diagnostik. Es ist deshalb von eminenter klinischer Bedeutung, die kognitiven Bereiche herauszuarbeiten, die am sensibelsten durch den Krankheitsprozess der MS gestört werden und diese als Basis für Langzeitbeobachtungen, auch unter Therapiebedingungen, zu definieren.

Die neuropsychologische Testbatterie wurde inhaltlich so ausgerichtet, dass vornehmlich übergeordnete fronto-temporale Hirnfunktionen und Aufmerksamkeitsleistungen erfasst wurden. Diese repräsentieren Informationsverarbeitungsprozesse unter erhöhten Anforderungen (Komplexität, Schnelligkeit) und verlangen die funktionelle Integration verschiedenster Hirnareale. Dadurch erhöht sich die Chance, dass gerade diese Leistungen durch die disseminiert auftretenden Plaques und die „diskonnektionelle“ Pathologie der MS sensibel und nachhaltig beeinflusst werden. Im Rahmen dieser Studie sollten auch die Einflüsse von Schulbildung, Intelligenz, Befindlichkeit (Depressivität) und Fatigue auf die neuropsychologischen Kernvariablen untersucht werden. Eine semiquantitative Auswertung von Kernspindaten wurde mit dem Ziel eingebracht, das topographische Verteilungsmuster und den Schweregrad von strukturellen Läsionen zu erfassen und mit der Ausprägung der neuropsychologischen Variablen zu korrelieren.

2. Material und Methoden

2.1. Untersuchungskollektiv

RRMS-Patienten und Kontrollen stammten aus dem ambulant-medizinischen Sektor (community based) und wurden im Rahmen einer mehrzentrischen Studie aus den Patientenpools mehrerer MS Schwerpunkt-Praxen gewonnen. Wesentliche Anteile der RRMS-Patienten sowie alle Kontrollen stammen aus der neurologischen Gemeinschaftspraxis Drs. Lang/Krauß/Schreiber/Kriebel in Ulm. Keine der Kontrollpersonen litt zum Testzeitpunkt an einer die Kognition beeinträchtigenden Erkrankung, sondern konsultierten den Neurologen wegen peripher-neurologischer Probleme (z. B. Ischias, Carpal-Tunnel-Syndrom). Die Patienten wurden ausführlich in einem ärztlichen Gespräch über den Inhalt und die Durchführung der Studie aufgeklärt und ihr schriftliches Einverständnis wurde eingeholt. Die Koordination der Studie sowie die Einholung eines positiven Votums der Landesärztekammer Baden-Württemberg wurde von Ulm aus durchgeführt. Die Untersuchungen und Verarbeitung der Daten erfolgte in Übereinstimmung mit den geltenden Datenschutzbestimmungen.

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt $N=107$ RRMS-Patienten (30 Männer, 77 Frauen) mit schubförmigem Krankheitsverlauf und $N=28$ gesunde Kontrollen (11 Männer, 17 Frauen) jeweils im Alter zwischen 18-55 Jahren. Die RRMS-Patienten unterteilten sich in folgende Behandlungsgruppen: Avonex ($N=43$), Copaxone ($N=44$), ohne immunmodulatorische Therapie ($N=20$) (siehe Abbildung 1). Die Diagnose der schubförmigen MS (RRMS) erfolgte nach den McDonald-Kriterien (s. Anhang). Die individuelle Krankheitsdauer betrug nach den Einschlusskriterien weniger als drei Jahre. Der Schweregrad der Erkrankung wurde nach dem EDSS Score ermittelt, und musste für die Studienteilnahme zwischen 0 und 3.0 liegen.

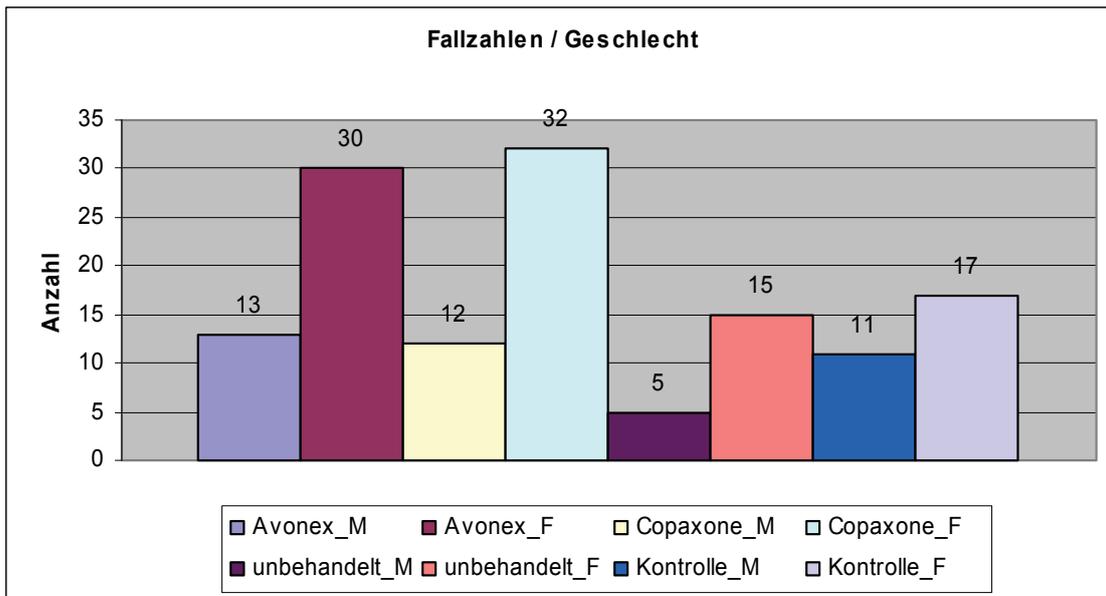


Abbildung 1: Anzahl der RRMS-Patienten unterteilt nach Behandlungsgruppen und Geschlecht.

(Avonex_M = Behandlungsgruppe Avonex, männlich, Avonex_F = Behandlungsgruppe Avonex, weiblich; dfo für Copaxone, unbehandelt und Kontrollen)

Das Durchschnittsalter lag in der RRMS-Gruppe (MW ± SD) bei 35,7 ± 1,45 Jahren und bei den Kontrollen vergleichbar bei 33,5 ± 1,6 Jahren (nicht signifikant). Auch in Bezug auf die Behandlungsgruppen sowie in Relation zu den Geschlechtern erwiesen sich die Untersuchungskollektive vergleichbar (siehe Abbildung 2a und 2b).

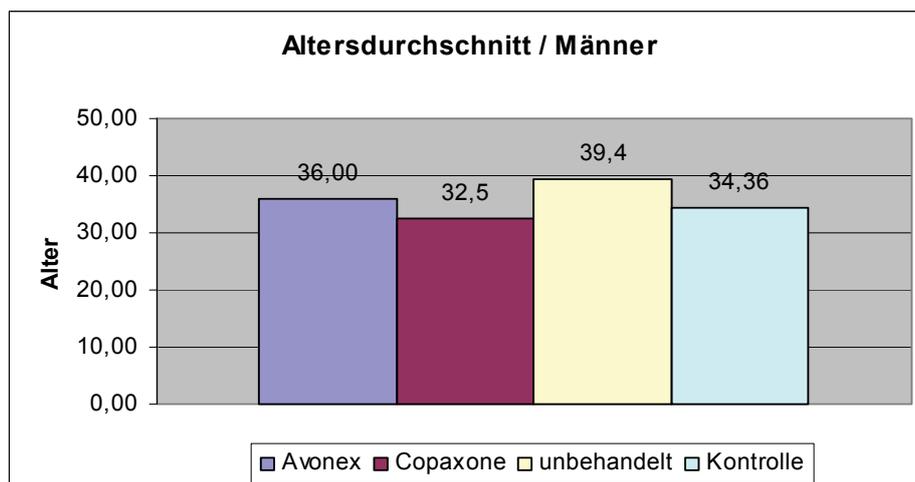


Abbildung 2a: Altersdurchschnitt (in Jahren) der männlichen Multiple Sklerose (MS) Patienten unterteilt nach Behandlungsgruppen sowie der gesunden Kontrollen

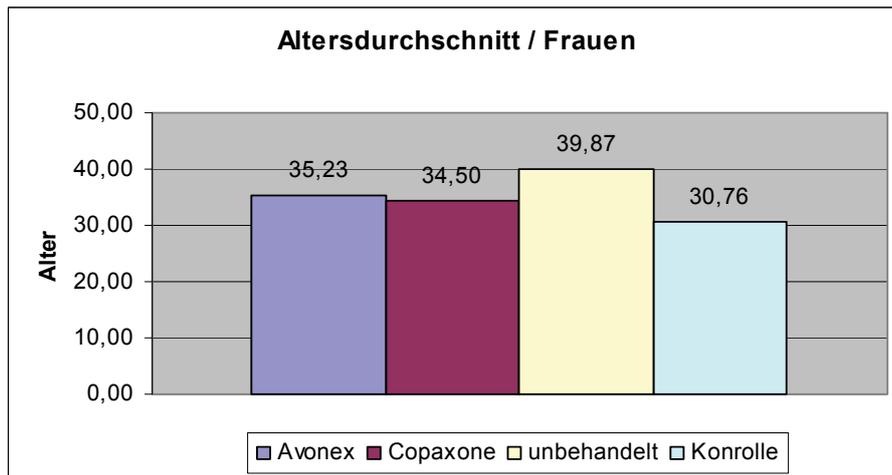


Abbildung 2b: Altersdurchschnitt (in Jahren) der weiblichen Multiple Sklerose Patientinnen unterteilt nach Behandlungsgruppen sowie der gesunden Kontrollen

Hinsichtlich der Schulbildung wurden die Studienteilnehmer nach den Kategorien des dreigliedrigen deutschen Schulsystems Hauptschulabschluss (Volksschule), Realschulabschluss und Abitur eingeordnet. Unter den Patienten gab es 20 mit einem Hauptschul-, 38 mit einem Realschul-, und 34 mit einem Gymnasiumabschluss. Im Vergleich dazu besuchten von den Kontrollen 2 die Hauptschule, 15 die Realschule und 11 das Gymnasium.

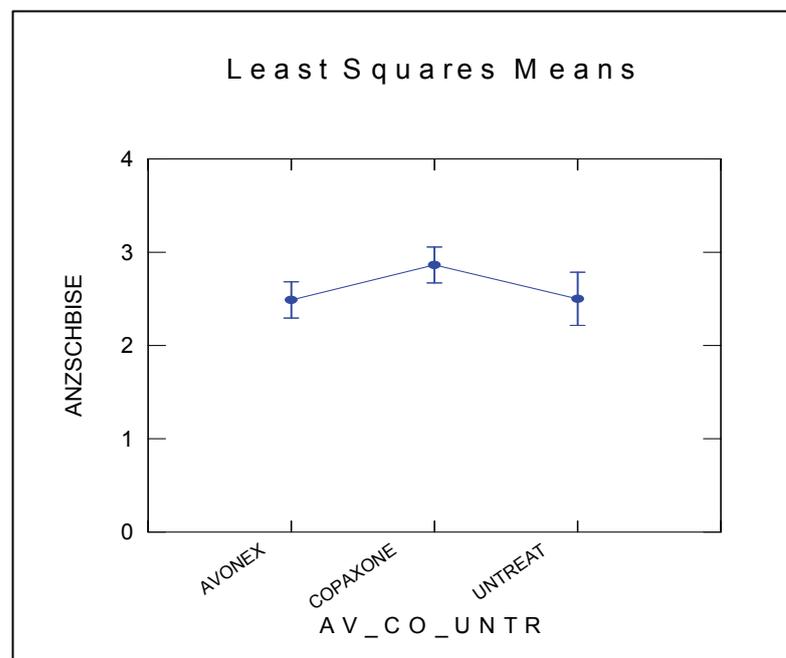


Abbildung 3: Anzahl der Schübe bis zum Einschluss in die Studie (ANZSCHBISE) bei den Behandlungsgruppen Avonex, Copaxone, Unbehandelt (Untreat)

2.2. Untersuchungsablauf

Alle Patienten und Kontrollpersonen durchliefen jeweils eine standardisierte neuropsychologische Testbatterie sowie eine ärztliche Untersuchung. Dabei wurden die verschiedenen neuropsychologischen Einzeltests bei allen Versuchsteilnehmern in einer identischen Reihenfolge durchgeführt, um den Einfluss von Ermüdungseffekten auf die Testleistungen der Untersuchungsteilnehmer in den einzelnen Subtests konstant zu halten (siehe standardisierte Testabfolge im Anhang). Alle Sitzungen begannen zwischen 8 Uhr und 9 Uhr vormittags, um Leistungsschwankungen im Tagesverlauf als mögliche Ursache von Messwertunterschieden zu minimieren. Bei MS-Patienten wurde außerdem ein MRT des Schädels nach standardisiertem Protokoll durchgeführt.

2.3. Klinisch-diagnostische Parameter

Bei allen Teilnehmern wurde eine klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt. Diese wurde standardisiert in einen **funktionellen Status (FS)** mit den folgenden Variablen integriert: Hirnstamm, Pyramidenbahn, Koordination, Sensibilität, Blasenfunktion, Visus und Koordination obere Extremität (rechts, links), siehe auch Anhang.

Bei den RRMS-Patienten wurden zusätzlich dokumentiert: **EDSS**, **Liquorbefund** sofern vorhanden (besonders oligoklonale Banden/OCB, autochtone Immunglobulinproduktion) und **Clinical Global Impression (CGI)** zur Einschätzung der Wirkung und möglichen unerwünschten Wirkungen der Therapie.

Im Rahmen der klinischen Parameter wurden **VEP-Latenzen** sowie der Liquorbefund, sofern in der Krankengeschichte vorhanden, konfirmatorisch dokumentiert. Es ergaben sich in der Patientengruppe für die VEP-Latenzen folgende Messwerte (MW \pm SD) für rechtes (reA) und linkes Auge (liA): MW_{reA} 111,93 \pm 11,86 msec, MW_{liA} 114,08 \pm 14,50 msec. Bei den gesunden Kontrollen wurden keine VEP-Latenzen bestimmt.

Die Probanden füllten zudem eigenständig einen sog. **Lebensqualitätsfragebogen (EQ5d)** aus, der eine subjektive Einschätzung enthielt, ob und in welchem Ausmaß Probleme bei Bewegung, allgemeinen Tätigkeiten und Selbstversorgung sowie Schmerzen oder Angst bzw. Niedergeschlagenheit zum Zeitpunkt der Untersuchung vorhanden waren. Außerdem musste der Gesamtzustand auf einer visuellen Analogskala

von 0 („schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand“) bis 100 („besten denkbaren Gesundheitszustand“) eingetragen werden.

2.4. Verhaltensparameter

2.4.1. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Typ B (MWT-B)

Der MWT-B dient der Erfassung des Aspektes „kristalline Intelligenz“ und damit der Abschätzung des allgemeinen Intelligenzniveaus (Lehrl 1989) einer Person. Mit ihm werden Wissensinhalte (hier: individueller Wortschatz) erfasst, die zeitlich vor dem Beginn von normalen oder pathologischen Alterungsprozessen bzw. Veränderungen erworben wurden. Er stellt kaum Anforderungen an die aktuell verfügbare Leistungsfähigkeit und Informationsverarbeitungskapazität, daher lassen sich aus ihm Rückschlüsse auf das prämorbid Intelligenzniveau einer Person ziehen, zumal der Wortschatz, bedingt durch frühen Erwerb und häufige Aktivierung im Verlauf eines Lebens, einen andauernd verfügbaren und stabilen Langzeitgedächtnisinhalt darstellt (Wolfram et al. 1986).

Die Durchführung des MWT-B dauert ca. 5 - 10 Minuten. Die insgesamt 37 Items sind in der Form von Mehrfachwahl-Items (multiple choice) aufgebaut. Dabei steht ein umgangs- oder wissenschaftssprachlich genutztes Wort neben vier Neologismen (z.B. „ Ferindo - Inferno - Orfina - Firanetto - Imfindio “). Der Proband soll jeweils das „richtige“ der fünf Worte (hier „Inferno“) herausfinden und markieren. Die Items sind ihrem Schwierigkeitsgrad entsprechend der Reihe nach angeordnet, wobei die leichtesten Sequenzen am Anfang und die schwersten am Ende des Testformulars stehen. Die Anzahl der gelösten Items ergibt den Gesamt-Rohwert, der nach einer Normtabelle in IQ-Werte umgerechnet werden kann.

2.4.2. Beck Depressions-Inventar

Das BDI nach Beck et al. (1961) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung der Schwere einer eventuell bestehenden depressiven Symptomatik. Aus dem angloamerikanischen Raum stammend, liegt seit geraumer Zeit auch eine deutschsprachige Übersetzung vor (Hautzinger et al. 1995). Das BDI enthält 21 von A bis

U geordnete Aussagegruppen, mit denen jeweils typische Symptome einer Depression erfragt werden.

- | | | |
|-----------------------|------------------------------------|------------------------|
| (A) traurige Stimmung | (H) Selbstanklagen | (O) Arbeitsunfähigkeit |
| (B) Pessimismus | (I) Selbstmordimpulse | (P) Schlafstörungen |
| (C) Versagen | (J) Weinen | (Q) Ermüdbarkeit |
| (D) Unzufrieden | (K) Reizbarkeit | (R) Appetitverlust |
| (E) Schuldgefühle | (L) sozialer Rückzug und Isolation | (S) Gewichtsverlust |
| (F) Strafbedürfnis | (M) Entschlussunfähigkeit | (T) Hypochondrie |
| (G) Selbsthass | (N) negatives Körperbild | (U) Libidoverlust |

Alle 21 Aussagegruppen bestehen aus jeweils 4 einfachen Aussagen, die in aufsteigender Schwere von 0 bis 3 typische Aspekte depressiver Symptome beschreiben.

0 = nicht vorhanden

1 = leichte Ausprägung

2 = mäßige Ausprägung

3 = starke Ausprägung

Der Proband ist angehalten aus jeder verfügbaren Aussagegruppe den Satz auszuwählen, der die beste Zustandsbeschreibung seiner aktuellen Lage darstellt.

Die Auswertung des BDI erfolgt durch Addition der Punktwerte der einzelnen Aussagen. Dabei muss bei Item 19 (Gewichtsverlust) beachtet werden, dass selbiger auch durch bewusste Diät oder Ernährungsumstellung erzielt werden kann, so dass hier eine Zusatzfrage gestellt wird. Falls der Proband angibt, bewusst abgenommen zu haben, wird Item 19 mit 0 Punkten bewertet. Somit können die Summenwerte zwischen 0 und maximal 63 Punkten schwanken, wobei für die Beurteilung folgendes gilt:

- | | |
|---------------------|--------------------------------------------|
| Werte von 0 bis 11 | = unauffällig |
| Werte von 12 bis 19 | = schwache Ausprägung depressiver Symptome |
| Werte von 20 bis 26 | = mäßige Ausprägung depressiver Symptome |
| Werte größer 26 | = schwere Ausprägung depressiver Symptome |

2.4.3. Fatigue Severity Scale (FSS)

Diese Skala dient der subjektiven Einschätzung des Ausprägungsgrades von Erschöpfung, und deren Einflusses auf das tägliche Leben (Krupp et al. 1989). Dabei müssen die Probanden zu insgesamt neun definierten Aussagen, wie z. B. „Die Erschöpfung behindert mich an der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten“ auf einer Skala von 1 „trifft nicht zu“ bis 7 „trifft zu“ eine Aussage treffen.

Ermittelt wird die Summe aus allen Aussagen; dabei gibt es minimal 9 und maximal 63 Punkte.

2.5. Neuropsychologische Parameter

Im Rahmen der Studie fanden v. a. solche neuropsychologische Testverfahren Verwendung, die sich auf die Erfassung fronto-temporaler Hirnfunktionen konzentrieren. Die Testbatterie umfasste folgende Bereiche: Exekutive Funktionen und mentale Flüssigkeit, Arbeitsgedächtnis, Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeitsleistungen und visuo-konstruktive Funktionen.

2.5.1. Bereich mentale Fluency und exekutive Funktionen

Die allgemeine kognitive Produktivität, der „Ideenfluss“ als Komponente divergenten Denkens, wurde durch verbale und non-verbale Fluency-Tests erfasst. Diese Tests messen im Gegensatz zu klassischen Intelligenztests, welche die Fähigkeit zum konvergenten Denken abbilden (d. h. es gibt exakt eine korrekte Lösung für eine Aufgabe), die Fähigkeit zur Ideenproduktion; also das Generieren möglichst vieler Lösungsalternativen für eine Aufgabe. Diese Funktion wird als Leistung des Frontallappens aufgefasst (Benton 1968). Dabei soll speziell die verbale Produktivität funktionell linkshemisphärisch lokalisiert sein (Regard et al. 1982). Um die Funktion rechtsfrontaler Hirnrindenareale zu testen wurde die mentale Flüssigkeit bezogen auf nichtverbales Material eingeführt.

2.5.1.1. Regensburger Wortflüssigkeitstest

Im Rahmen der Studie wurde die verbale Flüssigkeit mit Hilfe des Regensburger Wortflüssigkeitstestes gemessen. Dabei werden die Aspekte der formal-lexikalischen und semantischen Flüssigkeit, z. T. mit der Erschwernis des Kategorienwechsels untersucht. Für die formal-lexikalische Dimension wurden die Varianten „P-Wörter“ und „G-R-Wechsel“ ausgewählt, bei denen jeweils innerhalb von zwei Minuten so viele Worte wie möglich genannt werden sollen, die mit dem entsprechenden Buchstaben beginnen. Allerdings gelten dabei einige Einschränkungen: Eigennamen (auch geographische Bezeichnungen und Markennamen), Zahlen und Wiederholungen des Wortstamms, z.B. bei zusammengesetzten Substantiven, sind nicht zulässig und werden als Fehler gewertet.

Zusätzlich zur formal-lexikalischen Wortflüssigkeit wurde in dieser Studie auch die semantische Wortflüssigkeit untersucht. Dabei wurden die semantischen Kategorien „Tiere“ und „Sportarten – Früchte“ beim Kategorienwechsel vorgegeben, zu denen die Probanden innerhalb von jeweils zwei Minuten so viele Beispiele wie möglich nennen sollten. Der Schwierigkeitsgrad war dabei ansteigend von formal-lexikalischen Wortflüssigkeit zur semantischen Wortflüssigkeit und am höchsten beim semantischen Kategorienwechsel.

In die Auswertung gingen jeweils die Anzahl der richtig genannten Begriffe, Perseverationen und Fehler ein. Anhand von Normtabellen wurden dem Alter entsprechend aus den Rohwerten die Prozentränge bestimmt.

2.5.1.2. Ruff Figural Fluency Test (RFFT)

Zur Erfassung der nonverbalen Produktivität (design fluency) und Interferenzanfälligkeit wurde der „Fünf-Punkte-Test“ nach Ruff et al. (1988) eingesetzt. Alle Versuchsteilnehmer erhielten dazu eine fünfseitige Heftvorlage, auf denen jeweils 35 Quadrate abgedruckt waren, innerhalb derer sich je 5 gleichmäßig angeordnete Punkte befanden. Bei zwei von diesen Vorlagen gab es ein Interferenzmuster zwischen den Punkten in Form von Rauten bzw. durchgezogenen Linien. Die Probanden hatten nun die Aufgabe, innerhalb von jeweils einer Minute die in den jeweiligen Quadraten befindlichen Punkte mit geraden Linien zu verbinden. Dabei mussten mindestens zwei, maximal dürfen alle 5 Punkte verbunden werden. Ziel war es, durch Verbinden der Punkte in den einzelnen Quadraten, eine größtmögliche Anzahl verschiedener geometrischer Figuren zu generieren.

Wiederholungen wurden als Fehler gewertet. Erfasst wurden die Anzahl verschiedener Figuren und die Anzahl der Perseverationen.

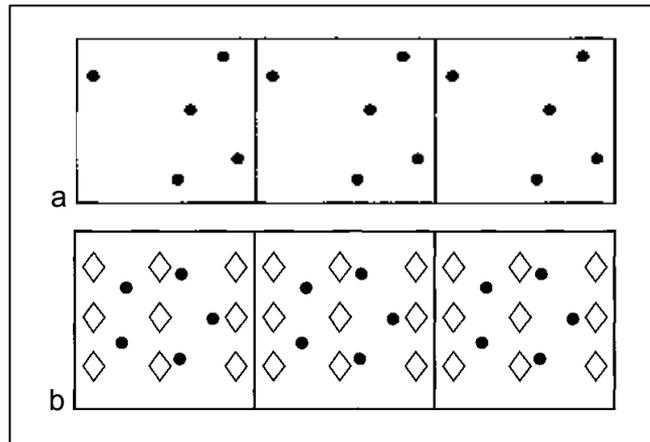


Abbildung 4: Ruff-Figural-Fluency-Test (RFFT) a) 5-Punkte-Testvorlage ohne Interferenzmuster, b) 5-Punkte-Testvorlage mit Interferenzmuster

2.5.1.3. Farbe-Wort-Interferenz-Test (FWIT) nach Stroop

Der Farbe-Wort-Interferenztest (Stroop 1935) ist ein gut anwendbarer, geschwindigkeitsbezogener Leistungstest, der die Aspekte der selektiven Aufmerksamkeit, Interferenzanfälligkeit und die visuo-perceptive Aufmerksamkeit erfasst. Wir wandten eine deutsche Version an (Bäumler 1985).

Der FWIT gehört zu den Frontalhirn-assoziierten Tests und besteht aus drei Aufgabenarten (Subtests), die mit Hilfe von neun Testtafeln abgeprüft werden. Die Aufgabenarten sind: (1) Lesen von Farbwörtern, (2) Benennen der Farben von Farbstrichen und (3) Benennen von Farben bei „Farbe-Wort-Inkongruenz“ (sog. Interferenzversuch). Die erfassten Funktionen sind Teile einer vollständigen sensorisch-perzeptiven und motorischen Sequenz im Sinne von Wahrnehmung, begrifflicher Umsetzung und verbalmotorische Wiedergabe der Reize in Form des Lesens bzw. Benennens.

Eine hohe konzentrierte Beanspruchung wird durch Verwendung der Farbe-Wort-Inkongruenz im Stroop'schen Interferenzversuch (3. Bedingung) erzielt. Mit ihm wird die Fähigkeit zur Reiz- und Reaktionsauswahl unter erschwerten Bedingungen erfasst.

Die gemessenen kognitiven Leistungsfunktionen sind dabei die Lese- und Benennungsgeschwindigkeit (Aktionsgeschwindigkeit), die allgemeine Benennungsfähigkeit (Nomination) und der konzentrierte Widerstand gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen (Selektivität bzw. Interferenzneigung). Voraussetzungen für die Durchführung und Auswertung des Tests sind auf Seiten der Testpersonen normale Sehschärfe, normales Farbsehen und Lesefähigkeit.

Durchführung: Auf der **Tafel 1** befinden sich drei Spalten, die jeweils aus den Worten rot, grün, blau und gelb in randomisierter Reihenfolge und in schwarzer Druckfarbe bestehen. Der Proband hat die Aufgabe, diese drei Spalten so schnell wie möglich fehlerfrei vorzulesen. Zielparameter auf Tafel 1 ist die Lesezeit in Sekunden.

Auf **Tafel 2** befinden sich ebenso drei Spalten, diesmal jedoch mit Farbstrichen in den Farben rot, grün, blau und gelb versehen, die ebenfalls in randomisierter Reihenfolge vorkommen. Der Proband hat die Aufgabe, so rasch wie möglich fehlerfrei die Farbe der Striche zu benennen. Zielparameter ist die Benennzeit in Sekunden.

Auf **Tafel 3** folgt der so genannte Interferenzversuch. Auch hier befinden sich wieder drei Spalten, die aus den Worten rot, grün, blau und gelb bestehen, diesmal aber nicht in schwarzer Druckfarbe, sondern in den oben genannten Farben, wobei die Druckfarbe jeweils nicht mit dem Farbwort übereinstimmt (Interferenz). Der Proband soll die sprachliche Information unterdrücken - nicht das Farbwort vorlesen, sondern die Druckfarbe benennen. Zielparameter sind die dazu benötigte Interferenzzeit in Sekunden und die Anzahl der begangenen Fehler.

2.5.1.4. Visual Verbal Test (VVT)

Der Visual-Verbal-Test (Wright 1975) wurde ursprünglich entwickelt, um die verschiedenen Aspekte des konzeptuellen Denkens bei schizophrenen Patienten zu messen. Er eignet sich aber auch allgemein zur Überprüfung der Konzeptbildung.

Dem Probanden werden insgesamt 42 Karten mit jeweils 4 abgebildeten einfachen Figuren, gekennzeichnet mit A, B, C, und D vorgelegt. Der Schwierigkeitsgrad erhöht sich dabei von Karte zu Karte. Die Aufgabe lautet, pro Karte 2 Gemeinsamkeiten zu finden, die von je 3 Figuren erfüllt werden. Dabei können, müssen aber nicht, die gleichen 3 Figuren beide Gemeinsamkeiten erfüllen. Voraussetzung für diesen Test ist ein intaktes Farbsehen. Der Proband hat eine Minute Zeit, die 1. Gemeinsamkeit zu finden. Nennt er eine Antwortvariante, so muss die Benennung der 2. Gemeinsamkeit innerhalb einer

Minute erfolgen. Bewertet werden alle richtig benannten Gemeinsamkeiten, sowie Einfach- und Doppelfehler (single und double mistake) und Perseverationen (Intra- und Intercardperseverationen).

2.5.2. Arbeitsgedächtnis

2.5.2.1. Subtest „Zahlennachsprechen“ aus dem WMS-R

Die Wechsler Memory Scale WMS-R, (Wechsler 1987, deutschsprachige Version von Böcher 1963) in ihrer revidierten Fassung bietet mit insgesamt 13 Untertests optimale Möglichkeiten zur Erfassung von verbalen und nicht-verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnisaufgaben.

Zur Prüfung des unmittelbaren verbalen Arbeitsgedächtnisses für akustische Informationen wählten wir den Subtest „Zahlennachsprechen“ rückwärts aus. Dieser setzt sich zusammen aus jeweils sieben gleich langen Paaren zufälliger Ziffernfolgen. Die Versuchsteilnehmer sollten jeweils einzeln vorgelesene, 2 bis 8 Ziffern lange Zahlenketten, ähnlich einer Telefonnummer, nicht in der gehörten Reihenfolge, sondern genau rückwärts reproduzieren. Es wurde mit den kürzesten Ziffernsequenzen begonnen. Der Test wurde abgebrochen, wenn zweimal hintereinander die Reihenfolge falsch wiedergegeben wurde.

Im Rahmen der Testauswertung war die individuelle Anzahl korrekt wiederholter Ziffernfolgen zu ermitteln, die dann in alterskorrigierte Wertpunkte transformiert wurde. Dabei wird beim Rückwärts-Nachsprechen im Vergleich zum Vorwärts-Nachsprechen neben akustischem Sprachgedächtnis und akustischer Aufmerksamkeit zusätzlich die Fähigkeit geprüft, inwieweit Personen in der Lage sind, Informationen (die Ziffern im Test) geistig zu „jonglieren“, was als Funktion des Arbeitsgedächtnisses gewertet wird.

2.5.2.2. Block-tapping Test

Analog dem Subtest „Zahlennachsprechen“ des WMS-R zur Messung der unmittelbaren Gedächtnisspanne (Gedächtniskapazität) für akustische Informationen, dient der Blockspanne Test zur Messung der Gedächtnisspanne für visuell-räumliche Reize („Blockspanne“)

Dabei tippt der Versuchsleiter in standardisierter Reihenfolge auf scheinbar zufällig auf einer Platte angeordnete Holzblöcke. Diese Sequenz soll dann vom Probanden unmittelbar anschließend, jedoch in genau umgekehrter Reihenfolge, markiert werden. Die einzelnen Sequenzen variieren räumlich sowie hinsichtlich der Anzahl markierter Blöcke. Beginnend mit drei Blöcken werden bei korrekter Reproduktion die Sequenzen bis auf maximal 9 Blöcke ausgedehnt. Es gibt jeweils zwei Durchgänge pro Sequenz. Erfasst wurde jeweils die Anzahl richtig reproduzierter Tippsequenzen in beiden Durchgängen, wobei jede korrekte Sequenzwiederholung – unabhängig von ihrem Schweregrad - mit einem Punkt bewertet wurde.

2.5.2.3. Subtest „Arbeitsgedächtnis“ aus der TAP

Das Konzept eines „working memory“ Tests, resultierte aus zunehmenden Schwierigkeiten (Kurzzeit-)Gedächtnis und Aufmerksamkeitsprozesse scharf voneinander abzugrenzen. Dem Arbeitsgedächtnis käme danach die zentrale Rolle für eine kontrollierte, aufmerksame gesteuerte Informationsverarbeitung im Kurzzeitbereich zu. Aus diesem Grund werden Tests zur Überprüfung des Arbeitsgedächtnisses (auch) unter die Aufmerksamkeitstests subsumiert (Zimmermann und Fimm 1993).

Beim vorliegenden Test bestand die Aufgabe der Versuchsteilnehmer darin, 100 kontinuierlich, aber jeweils einzeln, dargebotene Ziffern zu verfolgen und die Reaktionstaste zu drücken, wenn die aktuell dargebotene Ziffer gleich der vorletzten Ziffer in der Reizabfolge war, was eine kontinuierliche Kontrolle des den Kurzzeitspeicher passierenden Informationsflusses erforderte.

Anzahl und Geschwindigkeit richtiger Reaktionen auf die 15 relevanten Reize des Tests wurden registriert. Des Weiteren wurden die nach Auslassern (fehlende Reaktionen) und falsch positiven Reaktionen geordneten Fehler aufgezeichnet, weil sich bei Inkaufnahme derselben, immer schnellere Reaktionszeiten erreichen lassen.

2.5.2.4. Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)

Der von Gronwall und Wrightson (1977) beschriebene Zahlenadditionstest erfasst spezifisch die Geschwindigkeit und Güte der Verarbeitung auditiv aufgenommener Information sowie in diesem Zusammenhang die Rechenfertigkeit,

Konzentrationsfähigkeit und das Arbeitsgedächtnis. Da die Ergebnisse laut genannt werden müssen, ergibt sich zusätzlich ein sehr deutlicher Interferenzeffekt. Ursprünglich wurde er zur Beobachtung der Genesung nach Gehirnerschütterung entwickelt, und in Studien nach Schädel-Hirn-Traumata eingesetzt. Die Frequenz der angebotenen Stimuli wurde von Rao und Mitarbeitern 1989 für die Anwendung bei MS-Patienten adaptiert. Um die Frequenz der Stimuli konstant zu halten, werden Audiokassetten verwendet. In schneller Folge, nämlich alle 3 oder 2 Sekunden, werden einstellige Zahlen vorgesprochen. Der Proband muss jeweils die aufeinander folgenden Paare dieser Zahlen addieren und das Ergebnis laut nennen.

Zum Beispiel sollen bei der Sequenz 2 5 7 4 von der VP hintereinander folgende Summen genannt werden: 7 12 11

Das Testergebnis ist die Anzahl der richtigen Antworten von 60 maximal möglichen. Wir verwendeten die Variante mit der Zahlendarbietung alle 3 Sekunden.

2.5.3. Aufmerksamkeitsleistungen

2.5.3.1. Subtest „Alertness“ aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

Aufmerksamkeit wird heute nicht mehr als eine einheitliche Funktion verstanden, sondern als komplexes Gefüge verschiedener hochspezifischer Teilfunktionen. Die TAP von Zimmermann und Fimm (1993) dient der Untersuchung dieser Aspekte. Dazu wurden einfache Reaktionszeitparadigmen entworfen, bei denen mittels Tastendruck selektiv auf visuelle Reize reagiert werden soll. Die jeweiligen Reaktionszeiten sowie mögliche Fehlreaktionen gelten als Kriterien für die individuelle Leistungs- (Reaktions-)fähigkeit. Durch die Auswahl von Verfahren geringer Komplexität wird versucht, die Beeinflussung individueller Testleistungen durch Gedächtnis- und Sprachstörungen, sensorische und/oder motorische Defizite so gering wie möglich zu halten.

Der Subtest „Alertness“ dient speziell der Prüfung der phasischen Alertness; d.h. der Fähigkeit in Erwartung eines relevanten Reizes das Aufmerksamkeitsniveau ausgehend von der tonischen Alertness („allgemeine Wachheit“), zu erhöhen und zeitweilig aufrecht zu erhalten. Dabei wird die phasische Alertness durch Reaktionsbeschleunigung auf einen durch einen Hinweisreiz angekündigten, kritischen Reiz nachgewiesen. In der Untersuchung handelte es sich dabei um Kreuze in der Mitte eines Computermonitors, die

durch einen Warnton angekündigt wurden. Bei den Reizdarbietungen waren die Intervalle zwischen Ton und Kreuz unterschiedlich lang und zufällig verteilt. Demgegenüber wurden zur Erfassung der tonischen Alertness lediglich die einfachen Reaktionszeiten auf das bloße Erscheinen der Kreuze gemessen. Hinweisreize fehlten entsprechend. Die Durchführung der gesamten Untersuchung erfolgte nach dem ABBA-Design (A = Durchführung ohne Warnton; B = Durchführung mit Warnton), wobei je 20 Reize pro Versuchsdurchgang präsentiert wurden. Die phasische Alertness errechnete sich als Differenz der mittleren Reaktionszeiten zwischen Versuchsdurchgängen mit und ohne Warnton.

Neben phasischer und tonischer Alertness wurde anhand der Standardabweichungen der Reaktionszeitverteilungen auch das Ausmaß möglicher Aufmerksamkeitsschwankungen erfasst.

2.5.3.2. Subtest „Reaktionswechsel“ aus der TAP

Die selektive Aufmerksamkeit setzt neben der Fähigkeit zur Fokussierung auf einzelne Bereiche auch die Fähigkeit zum Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus als Form mentaler Flexibilität voraus (Zimmermann und Fimm 1993). Dabei sind Perseveration und Ablenkbarkeit die Extrempunkte eines Kontinuums von mangelnder bis erhöhter Bereitschaft zum Aufmerksamkeitswechsel. Die prinzipielle Fähigkeit zur Verschiebung der Aufmerksamkeit ist nach Sohlberg und Mateer (1987) eine Grundvoraussetzung allgemeiner geistiger Flexibilität.

Im Rahmen dieser Studie wurden den Versuchsteilnehmern 100 Reizpaare (immer ein Buchstabe und eine Zahl) auf dem Bildschirm dargeboten, wobei die Taste jeweils auf der Seite gedrückt werden musste, auf der sich der aktuelle Zielreiz befand. Dieser wechselte von Reaktion zu Reaktion immer zwischen beiden Reizkategorien. Buchstaben als auch Ziffern konnten dabei sowohl rechts als auch links vom Fixationspunkt erscheinen, so dass der Versuch nicht aus gleichmäßigen „Handwechseln“ bestand. Reaktionszeiten und Fehlreaktionen wurden erfasst.

2.5.3.3. Subtest „Geteilte Aufmerksamkeit“ aus der TAP

Bei diesem TAP-Subtest sollte die Fähigkeit der Probanden geprüft werden, gleichzeitig zwei Reizdarbietungen beachten zu können. Eine Anforderung, die im Alltagsleben (auch im Falle von mehr als zwei Umweltreizen) den Regelfall darstellt, Patienten mit Hirnschädigungen jedoch häufig Schwierigkeiten bereitet (van Zomeren und van den Burg 1985).

Um keine Interferenz bei der Informationsverarbeitung der zwei Reize zu erzeugen, wurde in dieser Studie eine optische Aufgabe mit einer akustischen kombiniert. Dabei sollte bei ersterer ein Quadrat erkannt werden, welches in unregelmäßigen Abständen aus auf dem Bildschirm erscheinenden kleinen Kreuzen gebildet wurde und worauf mit Tastendruck reagiert werden sollte. Bei letzterer (akustische Modalität) sollte die Unterbrechung der regelmäßig alternierenden Abfolge eines hohen und eines tiefen Tones erkannt werden. Wurden also zwei hohe oder zwei tiefe Töne direkt nacheinander dargeboten, sollte auch auf diesen Schlüsselreiz mittels Reaktionstaste reagiert werden. Die Reaktionen auf einen Schlüsselreiz sollten dabei unabhängig von der speziellen Reizkonstellation des jeweils anderen Reizes in diesem Augenblick erfolgen. Insgesamt hatten die Versuchsteilnehmer 100 optische und 200 akustische Reize zu bearbeiten. Erfasst wurden Auslasser und falsch positive Reaktionen sowie die Reaktionszeiten für korrekte Reaktionen.

2.5.4. Lernen und Gedächtnis

2.5.4.1. Verbaler-Lern-und-Merkfähigkeits-Test (VLMT)

Bei diesem Test handelt es sich um eine Übersetzung und Weiterentwicklung des Auditory Verbal Learning Test (AVLT) nach André Rey (1941,1946). Helmstaedter und Durwen (1990) übertrugen diesen aus dem Amerikanischen ins Deutsche. Der Test überprüft anhand von Reproduktion, Interferenz und Wiedererkennung mnestiche Funktionen. Störungen dieser Gedächtnisleistungen können durch vielfältige Hirnschädigungen hervorgerufen werden. Die Bedeutsamkeit des linken Frontallappens für die verbale Merkfähigkeit findet neuerdings vermehrt Beachtung (Incisia Della Rocchetta und Milner 1993).

Durchführung: In der Lernphase, bestehend aus 5 Durchgängen (Dg1-5) wird der Testperson eine Wortliste A, die 15 semantisch unabhängige Wörter umfasst, immer in der gleichen Abfolge vorgelesen. Anschließend soll sie so viele Wörter wie möglich in

beliebiger Reihenfolge reproduzieren. Im Anschluss wird eine so genannte Interferenzliste (Liste B) mit 15 anderen Substantiven einmalig vorgelesen und abgefragt (proaktive Inhibition). Nach dem einmaligen Lernen und Abrufen der Interferenzliste erfolgt ohne erneute Darbietung ein weiterer freier Abruf der Liste A (retroaktive Inhibition). Nach etwa 30 Minuten wird die Lernliste A nochmals ohne vorheriges Vorlesen abgerufen (mittelfristiges Behalten). Anschließend wird mit Hilfe der Wiedererkennensliste und Ja-Nein Antworten geprüft, welche Wörter der Lernliste A der Proband wieder erkennt. Dazu werden ihm 50 verschiedene Substantive (Liste C) vorgelesen, die in der Liste A und B vorkamen, sowie auch semantisch oder phonetisch verwandte Worte.

Folgende Aspekte werden bei der Auswertung erfasst:

Unmittelbare Gedächtnis- oder Merkspanne: Sie entspricht der Reproduktionsleistung beim ersten Abfragen der Liste A (VLMT 1).

Reproduktionsleistung beim fünften Abfragen der Liste A bzw. bestes Ergebnis von Durchgang 1 bis 5 (VLMT 2).

Lernleistung, entsprechend der Differenz von VLMT 2 und VLMT 1 (VLMT 3).

Interferenzverlust, ermittelt aus der Differenz von VLMT 2 abzüglich des sechsten Durchgangs der Liste A nach Präsentation und Reproduktion der Interferenzliste (VLMT 4).

Mittelfristige Gedächtnisspanne: Sie entspricht der Reproduktionsleistung beim Abfragen der Liste A nach 30 Minuten (VLMT 5).

Wiedererkennungsleistung: Sie ist definiert als Anzahl der nach 30 Minuten richtig wieder erkannten Worte der Liste A in der Liste C (VLMT 6).

2.5.4.2. WMS-R Story memory – Subtest Textreproduktion

Zur Überprüfung der unmittelbaren und verzögerten Textreproduktion und des verbalen Arbeitsgedächtnisses werden der Versuchsperson nacheinander 2 Handlungstexte mit je 25 Informationseinheiten vorgelesen. Diese sollen direkt im Anschluss und nach 30 Minuten „so genau wie möglich“ wiedergegeben werden. Dabei wird dem Probanden nach der unmittelbaren Wiedergabe mitgeteilt, er solle sich die Geschichten gut merken, da diese später erneut abgefragt werden.

Als quantitatives Testergebnis gilt die Anzahl richtig reproduzierter Informationseinheiten, die mit Hilfe vorgegebener Antwortmöglichkeiten im Handbuch mit jeweils 0-2 Punkten bewertet werden. Anhand einer altersabhängigen Normtabelle bestimmt man für die unmittelbare und die verzögerte Wiedergabe den Prozentrang.

2.5.4.3. WMS-R Subtest visuelle Wiedergaben

Bei diesem Test werden die unmittelbare und verzögerte Wiedergabe von nicht-verbale, geometrischen Figuren und somit auch das visuelle Arbeitsgedächtnis geprüft. Dabei werden der VP für jeweils 10 Sekunden nacheinander vier Karten mit verschiedenen geometrischen Figuren gezeigt. Nach Ablauf der Zeit werden die Karten umgedreht und die VP soll die abgebildeten Figuren nachzeichnen. Die verzögerte Wiedergabe erfolgt nach 30 Minuten. Für die Auswertung sind im Handbuch verschiedene Kriterien für die Punktevergabe festgelegt. Es wird der Summenwert aus allen 4 Karten getrennt für die unmittelbare und die verzögerte Wiedergabe errechnet und ein Prozentrangwert aus den altersgenormten Tabellen ermittelt.

2.5.4.4. Recurring-Figures-Test (RFT) nach Kimura

Dieser Test wurde 1963 von Kimura zur Prüfung der nicht-verbale Merkfähigkeit eingeführt. Er erfordert das Erinnern von auf Karten präsentierten nicht-verbale Figuren, die hintereinander aufgedeckt werden. Der Test enthält 160 Karten, auf denen jeweils eine geometrische oder nicht-geometrische, sinnfreie Strichfigur abgebildet ist. Unter den ersten 20 Karten sind vier mit geometrischen und vier mit nicht-geometrischen Figuren, die sich in den übrigen 140 Karten je siebenmal wiederholen. Alle anderen Figuren kommen im gesamten Testmaterial nur einmalig vor.

Die Karten werden dem Probanden in standardisierter Reihenfolge für jeweils drei Sekunden gezeigt. Er wird aufgefordert, sich die Figuren der ersten 20 Karten einzuprägen. Er erhält die Information, dass einige, aber nicht alle Figuren sich im übrigen Verlauf wiederholen und alle anderen Figuren nur einmal auftreten. Der Proband soll bei allen Figuren, sofern er sie schon einmal gesehen hatte, mit „JA“, bei jeder unbekanntem Figur mit „Nein“ antworten.

Das Testergebnis ist die Differenz zwischen allen richtigen „Ja“-Antworten und allen falschen „Ja“-Antworten.

2.5.5. Visuo-konstruktive Funktionen und Gedächtnis

2.5.5.1. Rey-Osterrieth Complex Figure

Die von Rey (1941) entworfene Figur wurde von Osterrieth (1944) in ein standardisiertes Untersuchungsverfahren integriert und dient zur Überprüfung von Wahrnehmungsorganisation und visuellem Gedächtnis einer Person. Bei diesem, im englischen Sprachraum auch unter der Bezeichnung „Complex Figure Test“ (CFT) bekannt gewordenen Untersuchungsverfahren, soll eine komplexe zweidimensionale geometrische Figur von den Versuchsteilnehmern initial kopiert werden. Dazu erhielten in dieser Studie alle Probanden leeres, weißes Papier und kopierten freihändig eine DIN-A4 Vorlage der Rey-Osterrieth-Figur mit der Aufforderung, so präzise wie möglich zu arbeiten, die Proportionen der Figur zu wahren und auf Details zu achten. Wenn die Probanden diese Aufgabe nach eigenem Dafürhalten gelöst hatten, wurden ihnen Kopie und Vorlage entzogen, und sie gebeten, die Rey-Osterrieth-Figur nochmals aus dem Gedächtnis zu reproduzieren. Die Erinnerungsleistung wurde bei identischer Aufgabenstellung nochmals nach 30 Minuten getestet.

Die Präzision von Kopie und Gedächtnisleistungen wurde erfasst, indem die Figur bei der Auswertung der Skizzen in 18 Einzelkomponenten zerlegt wurde. Nach einem standardisierten Punktesystem wurden für jede korrekt gezeichnete Komponente, die sich zusätzlich am richtigen Platz befand, zwei Punkte gegeben, so dass maximal 36 Punkte erreicht werden konnten. Bei schlechter Positionierung und/oder verzerrter Darstellung der Komponenten wurden entsprechend den Bewertungsregeln Punkte abgezogen.

2.6. MRT Parameter

Die neuen Diagnosekriterien nach McDonald (2001) beziehen MRT-Befunde, insbesondere den Nachweis einer räumlichen und zeitlichen Dissemination von MS-Läsionen, in die Diagnosestellung der MS mit ein.

Das MRT wurde in dieser Studie bei der Patientengruppe u. a. auch zur Diagnosesicherung nach einem standardisierten Protokoll erhoben. Dabei wurden nach der Planung (Scout) standardisierte Schnittbilder in 3 Ebenen generiert: T2-gewichtet TSE sagittal, T1-gewichtet SE axial, FLAIR axial, T2-gewichtet TSE axial. Anschließend erfolgte die Kontrastmittelgabe von Gadolinium-DTPA (Standarddosis 0,1 mmol/kg KG) mit folgender Sequenz nach einer Wartezeit von ca. 7-8 Minuten (sog. delayed scan): T1-

gewichtet SE axial. Bei den Kontrollen wurden keine MRT Aufnahmen durchgeführt, da die Erhebung der MRT Befunde hier unrelevant war.

Für den Gruppenvergleich der unterschiedlichen Behandlungsgruppen (Avonex, Copaxone, unbehandelte Patienten) erfolgte eine semiquantitative Auswertung folgender Parameter, die jeweils in verschiedene Grade eingeteilt wurden:

- T2-Läsionsvolumen
- topographisches Verteilungsmuster der T2-Läsionen (supra- und infratentoriell)
- relatives T1-Läsionsvolumen (sog. „black holes“)
- Anzahl der KM-aufnehmenden Herde
- allgemeine subjektive Atrophieeinschätzung
- Cella media Index
- subjektive Bewertung der Balkenatrophie

Das **T2-Läsionsvolumen** wurde dabei wie folgt semiquantitativ beurteilt und in Grade eingeteilt:

- 0 Keine Läsion
- I Singuläre, punktförmige Läsionen
- II Disseminierte, punkt- und fleckförmige Läsionen, keine Konfluenz
- III Disseminierte Läsionen, beginnende Konfluenz
- IV Beginnende zirkuläre Konfluenz an den Ventrikelkanten
- V Ausgeprägte großflächige Konfluenz

Das **Verteilungsmuster der T2-Läsionen** wurde ausgehend von der Lokalisation in supratentoriell betont und infratentoriell betont eingeteilt. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung bei supratentorieller Lokalisation in frontal, temporal, parietal, occipital und Capsula interna. Bei infratentoriellen Lokalisationen gab es eine genauere Unterteilung in cerebellär und Hirnstammbereich.

Bei der Beurteilung des **relativen T1-Läsionsvolumens** („black holes“) erfolgte eine Einteilung in folgende Grade:

- 0 Keine T1-Läsionen
- I vereinzelte T1-Läsionen
- II T1-Läsionen < 50% der T2-Läsionen
- III T1-Läsionen > 50% der T2-Läsionen

Das MRT-Kriterium „**KM-aufnehmende Herde**“ wurde wie folgt ausgewertet:

- 0 Keine Herde
- I 1-3 Herde
- II 4-10 Herde
- III > 10 Herde

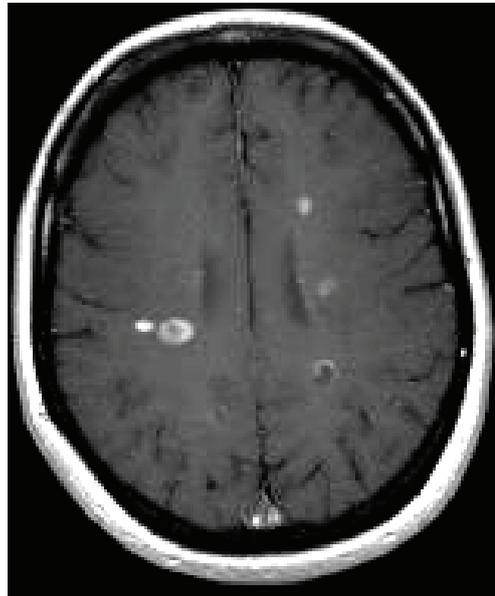


Abbildung 5: Beispiel für Grad II-Einteilung für den MRT (Magnet-Resonanz-Tomographie)-Parameter „KM-aufnehmende Herde“

Die **subjektive Atrophieeinschätzung** erfolgte in die Gruppen:

- 0 keine Atrophie
- I leichte Atrophie
- II deutliche Atrophie

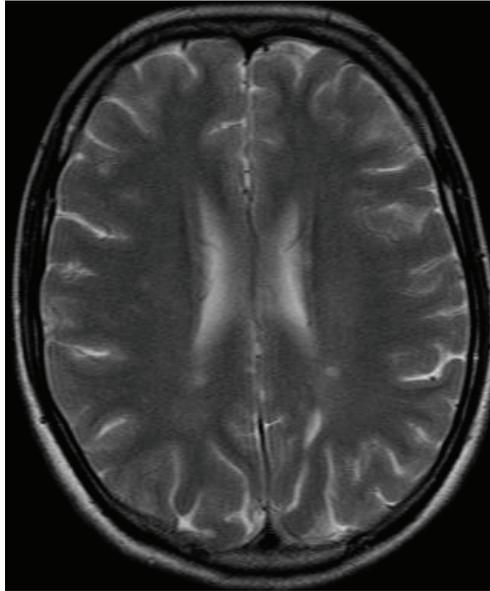


Abbildung 6: Beispiel für Grad 0 (keine Atrophie)

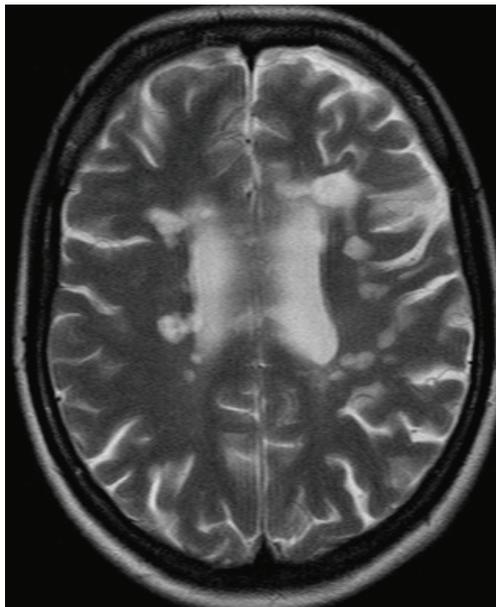
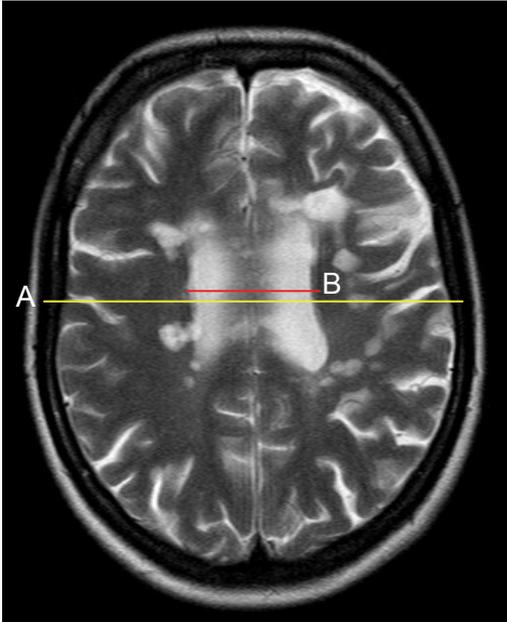


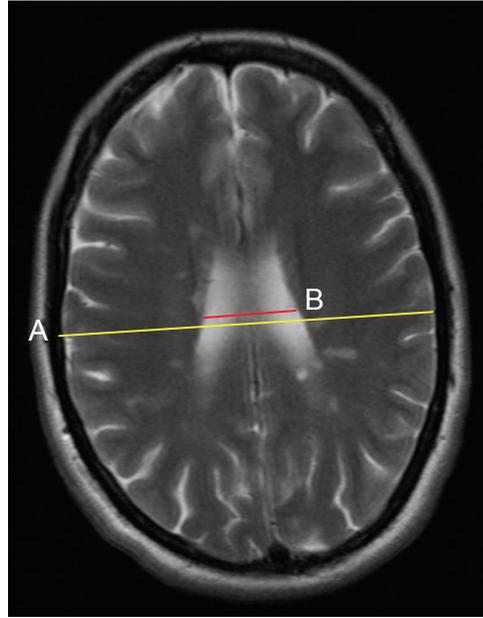
Abbildung 7: Beispiel für Grad III (deutliche Atrophie)

Der **Cella media-Index (CMI)** als Atrophiemaß wurde folgendermaßen semiquantitativ ausgewertet:

0	> 4.1 (Normalwert)
I	3.6 – 4.0
II	3.0 - 3.5
III	< 3.0



CMI: 3.2 = Grad II (mittel)



CMI: 4.1 = Grad 0 (Normwert)

Abbildung 8: Beispiele für Grad II und 0 des Cella media Index (CMI)

Die Auswertung des MRT-Parameters „**Balkenatrophie**“ erfolgte wie folgt in semiquantitativen Graden:

- I Normal
- II Mäßige Kaliberreduktion
- III Deutliche Kaliberreduktion



Abbildung 9: Beispiel für Balkenatrophie Grad III

2.7. Statistische Analyse der Testergebnisse

Es wurde eine statistische Analyse der Gruppen-bezogenen Unterschiede der einzelnen Testparameter durchgeführt. Dabei wurden die mit Avonex und Copaxone behandelten MS-Patienten sowie die unbehandelten MS-Patienten zur Patientengesamtgruppe (ACU) zusammengefasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit der „SYSTAT“ Software Version 11.0 für Windows und beinhaltete eine deskriptive Analyse zur Ermittlung von Mittelwerten und Standardabweichungen, sowie eine Varianzanalyse (ANOVA). Bei der ANOVA wird die Wirkung einer oder auch mehrerer unabhängigen Variablen auf abhängigen Variablen untersucht. Dabei reicht für die unabhängige Variable Nominalskalenniveau, während die abhängige Variable metrisches Skalenniveau besitzen muss (Backhaus et al. 2003). Voraussetzungen der Varianzanalyse sind Normalverteilung in der Grundgesamtheit und Varianzhomogenität in den untersuchten Gruppen (Backhaus et al. 2003). Die Varianzanalyse erweist sich jedoch gegen die Verletzung dieser Annahmen als hinreichend robust. Abweichungen von der Normalverteilung können vernachlässigt werden, wenn die Populationsverteilungen schief sind, bei extrem schmalgipfligen Verteilungen tendiert der F-Test im Rahmen einer ANOVA eher zu konservativen Entscheidungen. Ist die Verteilung breitgipflig, erhöht sich das tatsächliche alpha-Fehlerrisiko nur unwesentlich. Sind die Varianzen heterogen beeinflusst dies den F-Test im Falle gleich großer Stichproben nur unerheblich, bei ungleichen Stichproben ist die Gültigkeit des F-Tests nur bei kleineren Stichprobenumfängen (Gruppengröße <10) erheblich gefährdet (Glass et al. 1972).

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha \leq 5\%$ ($p \leq 0,05$) festgelegt. In den Tabellen werden Mittelwerte und Standardabweichungen auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet wiedergegeben. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

3. Ergebnisse

Für alle Variablen wurden die Daten der RRMS-Gesamtgruppe zunächst gepoolt (ACU= Avonex, Copaxone, Unbehandelte) und ein Vergleich der RRMS-Gesamtgruppe versus gesunde Kontrollen (CON) durchgeführt. Sekundär erfolgte ein Vergleich der MS Untergruppen untereinander (AV vs COP vs Unbehandelt).

3.1. Klinisch-diagnostische Parameter

In diesem Bereich gingen folgende Parameter in den Gruppenvergleich ACU versus Kontrollen (CON) ein: Expanded disability status scale (EDSS), funktioneller Status (FS), Ambulation Index (AI), visuell evozierte Potentiale (VEP)

Der **EDSS** betrug im Mittel (MW \pm SD) im Gesamtkollektiv der Patienten (ACU) $1,76 \pm 1,16$, bei den gesunden Kontrollen naturgemäß 0 ± 0 .

Der erhobene **funktionelle Status (FS)**, der aus den Teilbereichen Pyramidenbahn, Koordination, Sensibilität, Hirnstamm-, Blasenfunktion, Visus, Motorik der rechten und linken Hand zusammengesetzt ist, erbrachte für das Patientenkollektiv (ACU) im Vergleich zu Kontrollen (CON) die in Tabelle 1 dargestellten Werte.

Tabelle 1: Funktioneller Status (FS), Punktwerte der unterschiedlichen Teilbereiche bei Patienten und Kontrollen

(ACU=Avonex, Copaxone, Untreated zusammengefasst; CON= Kontrollen; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung)

FS	ACU		CON		P-WERT
	MW	SD	MW	SD	
Pyramidenbahn	0,62	1,04	0	0	<0,002
Koordination	0,82	0,98	0	0	<0,001
Hirnstamm	0,35	0,69	0	0	<0,008
Sensibilität	0,63	0,82	0	0	<0,001
Blase	0,29	0,57	0	0	<0,008
Visus	0,51	1,03	0	0	<0,01
Rechte Hand	0,18	0,41	0	0	<0,02
Linke Hand	0,20	0,47	0	0	<0,02

Im **Ambulation Index (AI)** zeigte die Patientengruppe (ACU) einen MW \pm SD von 0,62 \pm 1,1 Punkten, die Kontrollen entsprechend fehlender Defizite einen MW \pm SD von 0 (\pm 0). Der Gruppenunterschied erwies sich als statistisch signifikant ($p < 0,003$).

Bezüglich der Gesamteinschätzung **Clinical Global Impression (CGI)** zeigten sich zwischen Patientengruppe und Kontrollen signifikante Unterschiede ($p < 0,003$) für den Schweregrad der Erkrankung, entsprechend ACU (MW \pm SD) 3,33 \pm 0,99 vs CON 1,17 \pm 0,54.

Für alle Teilbereiche der **Lebensqualität (EQ5d)** ergaben sich signifikante Defizite von Erkrankten (ACU) im Vergleich zu Kontrollen (CON). Im Einzelnen zeigten sich folgende statistische Effekte zuungunsten der Patienten: subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes nach visueller Analogskala (VAS; $p < 0,055$), Beweglichkeit ($p < 0,004$), allgemeines Leistungsniveau ($p < 0,01$) und Depressivität ($p < 0,006$).

Bei vergleichender Betrachtung der MS-Behandlungsgruppen (Treatments) ergaben sich im Einzelnen folgende Ergebnisse:

Bezüglich der **EDSS-Scores** zur Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung zeigten die Avonex Patienten (MW ± SD) einen Wert von 1,71 ± 1,36, Copaxone Patienten von 1,85 ± 1,04 und Patienten ohne medikamentöse Therapie 1,68 ± 0,99. Es ergaben sich somit keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander.

Der erhobene funktionelle Status (**FS**) bei den unterschiedlichen Treatmentgruppen erbrachte die in Tabelle 2 dargestellten Ergebnisse:

Tabelle 2: Funktioneller Status (FS), Punktwerte der unterschiedlichen Teilbereiche für die Behandlungsgruppen

(Avonex, Copaxone, Untreated, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, n. s. = nicht signifikant)

FS-SUBSKALA	AVONEX MW ± SD	COPAXONE MW ± SD	UNTREATED MW ± SD	P-WERTE
Pyramidenbahn	0,63 ± 1,13	0,62 ± 1,03	0,60 ± 0,88	n. s.
Koordination	0,74 ± 1,00	0,91 ± 1,00	0,80 ± 0,95	n. s.
Hirnstamm	0,51 ± 0,83	0,24 ± 0,53	0,25 ± 0,64	n. s.
Sensibilität	0,63 ± 0,87	0,82 ± 0,83	0,20 ± 0,41	<0,02
Blase	0,33 ± 0,61	0,31 ± 0,60	0,15 ± 0,37	n. s.
Visus	0,55 ± 1,21	0,51 ± 0,97	0,40 ± 0,75	n. s.
Rechte Hand	0,21 ± 0,41	0,18 ± 0,44	0,10 ± 0,31	n. s.
Linke Hand	0,28 ± 0,59	0,20 ± 0,41	0,15 ± 0,22	n. s.

Alle erfassten Parameter des **Funktionellen Status (FS)** erwiesen sich bis auf den Parameter „Sensibilität“ als statistisch nicht signifikant unterschiedlich beim Vergleich der RRMS-Untergruppen. Bezüglich des Parameters „Sensibilität“ zeigte die Untergruppe ohne medikamentöse Behandlung (Unbehandelt) deutlich weniger sensible Defizite als die Avonex (AV) bzw. die Copaxone-Gruppe (COP).

Bezüglich des Parameters Gesamteinschätzung **Clinical Global Impression (CGI)** zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Schweregrad der Erkrankung im Vergleich der unterschiedlichen Behandlungsgruppen (Avonex vs Copaxone vs Untreated) untereinander.

Auch beim Parameter „**Anzahl der MS-Schübe bis zum Studieneinschluss**“ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Treatment-Untergruppen (AV vs COP vs Unbehandelt). Als Mittelwerte (MW \pm SD) wurden ermittelt: für die Avonex-Guppe (AV) $2,49 \pm 1,16$ Schübe, für die Copaxone-Gruppe (COP) $2,86 \pm 1,49$ Schübe und für die unbehandelten Patienten $2,50 \pm 0,95$ Schübe.

Bei der Auswertung des Parameters **VEP-Latenzen** zeigten sich bei behandelten Patienten (AV, COP) jeweils signifikant längere Latenzen für das rechte Auge ($p < 0,002$) im Vergleich zu den unbehandelten RRMS-Patienten. Für das linke Auge zeigte sich nur ein Trend ($p < 0,05$) in diese Richtung. Die detaillierten Mittelwerte sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Latenzen für visuell evozierte Potentiale (VEP) in Millisekunden für die Behandlungsgruppen Avonex, Copaxone, Untreated

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, VEP = visuell evozierte Potentiale

VEP-LATENZEN	AVONEX MW \pm SD	COPAXONE MW \pm SD	UNTREATED MW \pm SD
Rechtes Auge	112,06 \pm 12,27	114,96 \pm 12,19	104,64 \pm 6,55
Linkes Auge	115,82 \pm 18,45	114,86 \pm 11,41	108,83 \pm 11,07

3.2. Verhaltensparameter

3.2.1. Statistischer Vergleich der RRMS-Gesamtgruppe versus Kontrollen

Es wurden folgende Parameter ausgewertet: Depression (BDI), Intelligenz (MWT-B) und Fatigue (FSS). Sie erhalten ihre Relevanz aus einer möglichen Beeinflussung neuropsychologischer Testvariablen.

Bezüglich des Parameters „kristalline Intelligenz“ (**MWT-B**) war bei MS-Patienten ein vergleichbarer IQ (MW \pm SD: $110,6 \pm 13,46$) wie bei den Kontrollen (MW \pm SD: $113,7 \pm 14,39$) festzustellen. Der Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant ($p < 0,42$), siehe Abbildung 10.

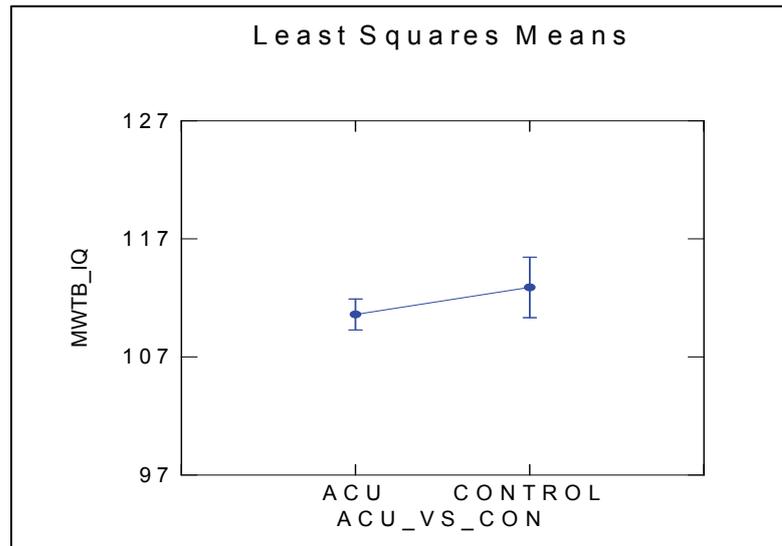


Abbildung 10: Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWTB), Mittelwerte von Intelligenzquotienten (IQ) von Patienten (ACU) im Vergleich zu Kontrollen (CON)

Der Depressions-Score (**BDI**) erwies sich in der Patientengruppe (ACU) mit einem Gesamt-Punktwert (MW \pm SD: 8,65 \pm 6,54) deutlich höher als in der Kontrollgruppe (5,28 \pm 6,62). Diese Beobachtung erwies sich als signifikant ($p < 0,01$), siehe Abbildung 10. Es bleibt allerdings anzumerken, dass der BDI-Score auch in der Patientengruppe unterhalb des Bereichs manifester Depression blieb. Nur einzelne Patienten zeigten auch klinisch relevante Depressionswerte.

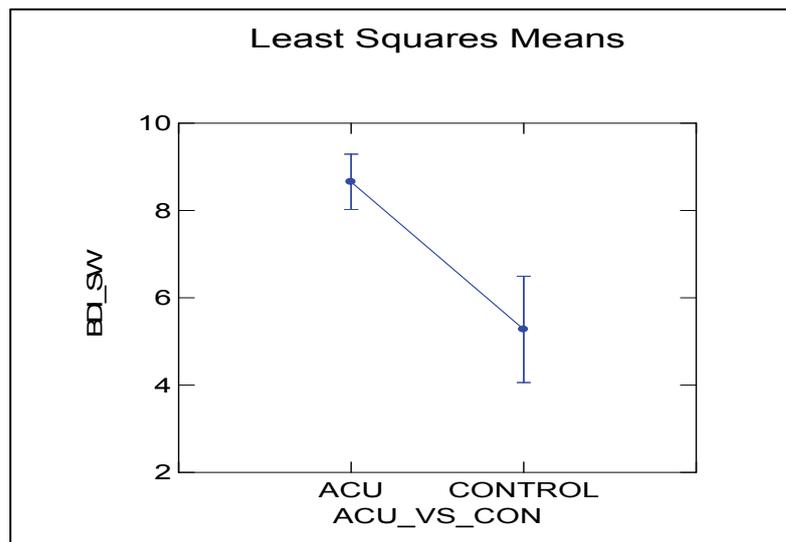


Abbildung 11: Beck Depressions Inventar (BDI), Mittelwerte von Summenwerten (SW) von MS-Patienten (ACU) im Vergleich zu Kontrollen (CON)

Bei der Fatigue Severity Scale (**FSS**) erwiesen sich sowohl die Gesamt- als auch die Durchschnittswerte in der RRMS-Patientengruppe als signifikant höher als bei den Kontrollen. Im Einzelnen ergaben sich folgende Gesamtwerte (MW \pm SD) $36,86 \pm 16,25$ in der Patientengruppe versus $28,58 \pm 12,27$ bei den Kontrollen; $p < 0,01$ (siehe Abbildung 12). Sowie folgende Durchschnittswerte in der RRMS-Gruppe (MW \pm SD) $4,03 \pm 1,69$ versus $3,17 \pm 1,37$ bei den Kontrollen; $p < 0,02$.

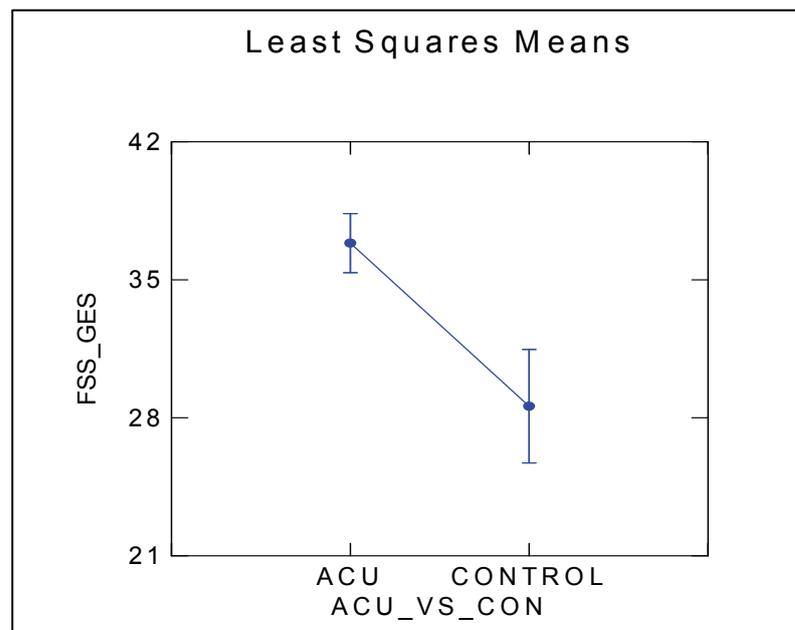


Abbildung 12: Fatigue Severity Scale (FSS), Mittelwerte der Gesamtwerte (GES) in Punkten bei MS-Patienten (ACU) im Vergleich zu Kontrollen (CON)

3.2.2. Statistischer Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander

Im Einzelnen ergaben sich folgende Ergebnisse beim Untergruppenvergleich der RRMS-Patienten:

Für den Parameter „kristalline Intelligenz“ gemessen anhand des **MWT-B** zeigten die Avonex-Patienten (AV) einen IQ (MW \pm SD) von $109,77 \pm 13,25$, die Copaxone-Patienten (COP) $113,02 \pm 13,58$ und die unbehandelten Patienten $106,74 \pm 13,22$ (siehe auch Abbildung 13). Auffällig war, dass die unbehandelten Patienten (Untreated-Gruppe) im

Vergleich zu den beiden Behandlungsgruppen durchschnittlich einen etwas niedrigeren IQ zeigten, allerdings erwies sich dieser Unterschied als nicht statistisch signifikant ($p < 0.21$).

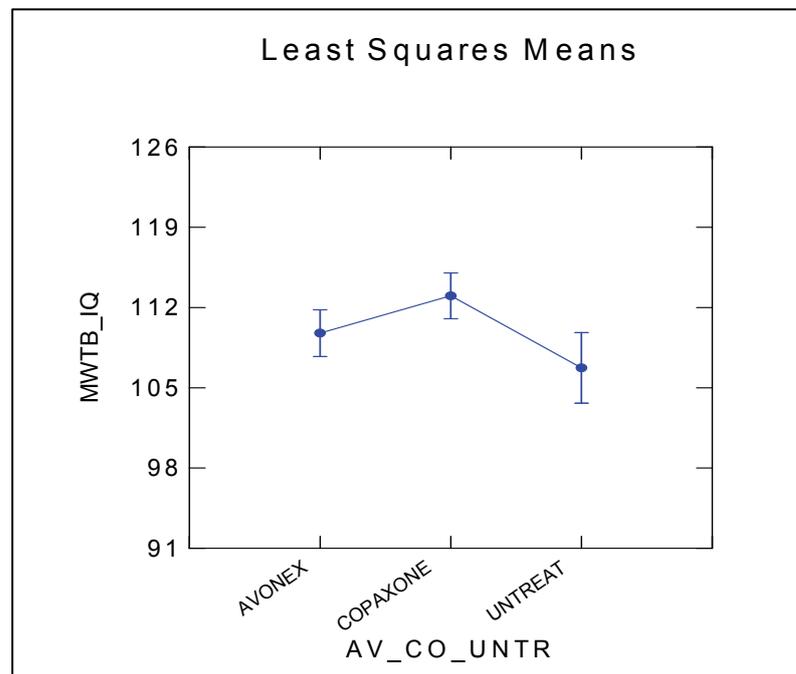


Abbildung 13: Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWTB), Mittelwerte von Intelligenzquotienten (IQ) für Avonex-, Copaxone- und Unbehandelte Patientengruppen

Im Depressions-Score (**BDI**) zeigten alle RRMS-Behandlungsgruppen vergleichbare Punktwerte: Avonex (MW \pm SD) $9,30 \pm 7,19$, Copaxone $8,18 \pm 5,81$, Unbehandelt $8,32 \pm 6,84$. Im statistischen Vergleich der einzelnen Behandlungsgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,70$). Dabei wies keine der Patientengruppen klinisch relevante Symptome einer Depression auf.

Auch bei der Fatigue Severity Scale (**FSS**) ergaben sich vergleichbare Gesamt- sowie Durchschnittswerte für die Behandlungsgruppen. Gesamtwerte Avonex (MW \pm SD: $39,02 \pm 17,78$), Copaxone ($35,51 \pm 14,79$), Unbehandelt ($35,16 \pm 16,31$); sowie bei den Durchschnittswerten Avonex (MW \pm SD) $4,16 \pm 1,72$, Copaxone $3,94 \pm 1,65$ und Unbehandelt $3,93 \pm 1,83$ (siehe Abbildung 14). Die Unterschiede waren nicht von statistischer Relevanz.

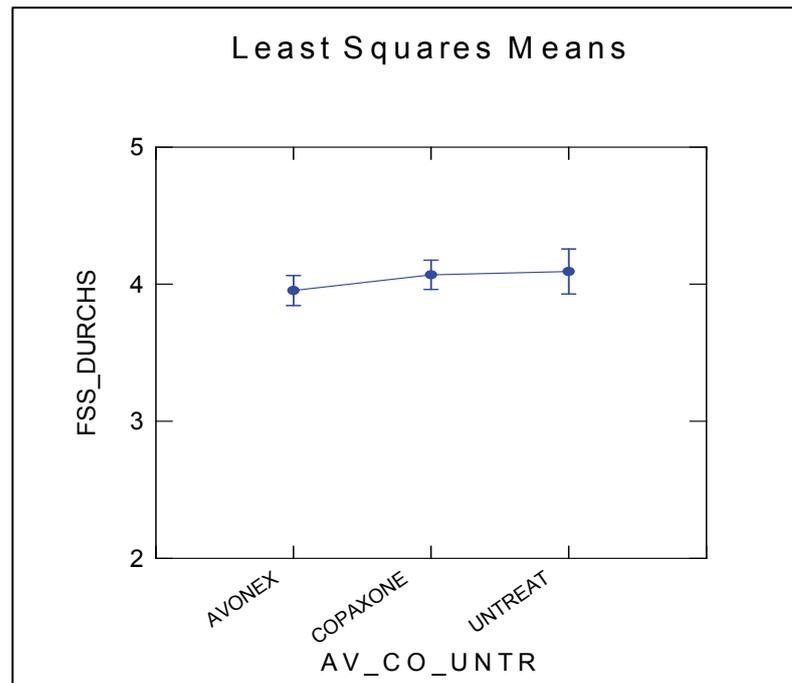


Abbildung 14: Fatigue Severity Scale (FSS), Mittelwerte von Durchschnittswerten (DURCHS) der Behandlungsgruppen (Avonex, Copaxone, Unbehandelt) im Vergleich

3.3. Neuropsychologische Parameter

3.3.1. Bereich mentale Fluency und exekutive Funktionen

Beim Regensburger Wortflüssigkeitstest (**RWT**), der den Bereich der verbalen Fluency widerspiegelt, ergab sich eine signifikante Trennung zwischen Patienten und Kontrollen unter dem Aspekt des zunehmenden Schwierigkeitsgrades.

In den beiden formal-lexikalischen Untertests („P“-Wörter und „G-R“-Wechsel) ergaben sich noch keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Patientenkollektiv und Kontrollen ($p < 0,33$), wenngleich die Patienten konsistent schlechter abschnitten: RRMS Gesamtgruppe (MW \pm SD) $16,18 \pm 5,27$ Worte versus $16,55 \pm 5,59$ Worte für die Kontrollgruppe ($p < 0,31$) für den Untertest „P“-Wörter sowie respektive (MW \pm SD) $20,13 \pm 5,76$ Worte für die Patientengruppe versus $20,90 \pm 6,27$ bei den Kontrollen für den Untertest „G-R“-Wechsel.

Im RWT-Untertest semantische Wortflüssigkeit („Tiere“) vergrößerte sich der Gruppenunterschied. Es zeigte sich ein statistischer Trend ($p < 0,1$) zuungunsten der

Patienten (MW \pm SD: 33,83 \pm 8,89 Worte) im Vergleich zu den Kontrollen (35,76 \pm 7,17 Worte).

Im komplexesten Untertest des RWT (semantischer Kategorienwechsel - „Sportarten-Früchte“) generierten die Patienten innerhalb der festgelegten Zeitintervalle durchschnittlich signifikant weniger Worte (MW \pm SD: 40,88 \pm 28,63) als die Kontrollen (55,97 \pm 26,47). Das Ergebnis erwies sich als statistisch signifikant ($p < 0,01$), siehe Abbildung 15.

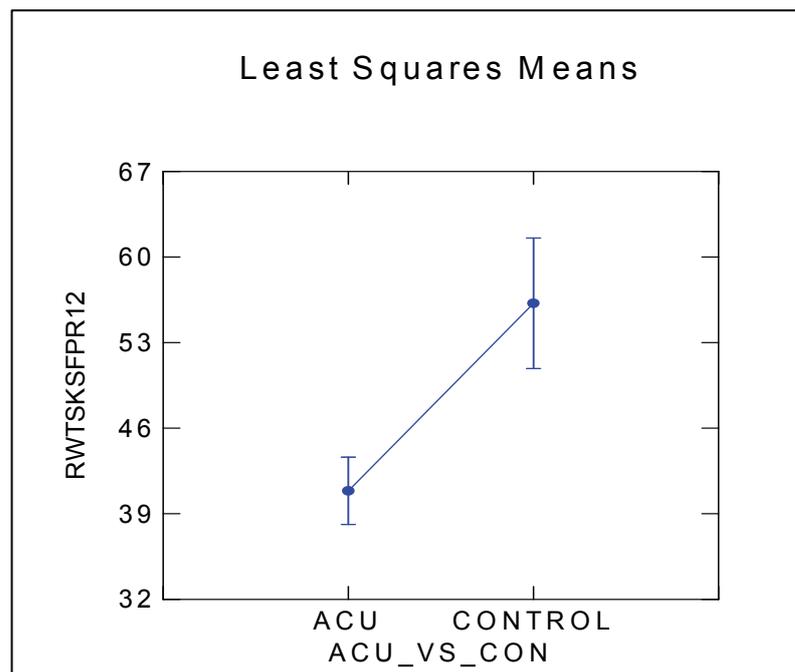


Abbildung 15: Regensburger-Wortflüssigkeits-Test (RWT), Untertest semantischer Kategorienwechsel „Sportarten-Früchte“ (SKSF), Mittelwerte für Prozenträge (PR) 1. und 2. Minute zusammengefasst für Patienten (ACU) und Kontrollen (CON)

Im Ruff Figural Fluency Test (**RFFT**), der den Bereich der non-verbalen (Design) Fluency widerspiegelt, trennte der Parameter „total unique designs“ signifikant ($p < 0,05$) zwischen MS-Kranken und Gesunden. Dabei generierten RRMS-Patienten innerhalb der vorgegebenen Zeit deutlich weniger verschiedene geometrische Figuren (MW \pm SD: 90,74 \pm 19,58) als die Kontrollen (97,83 \pm 20,07). Siehe auch Abbildung 16.

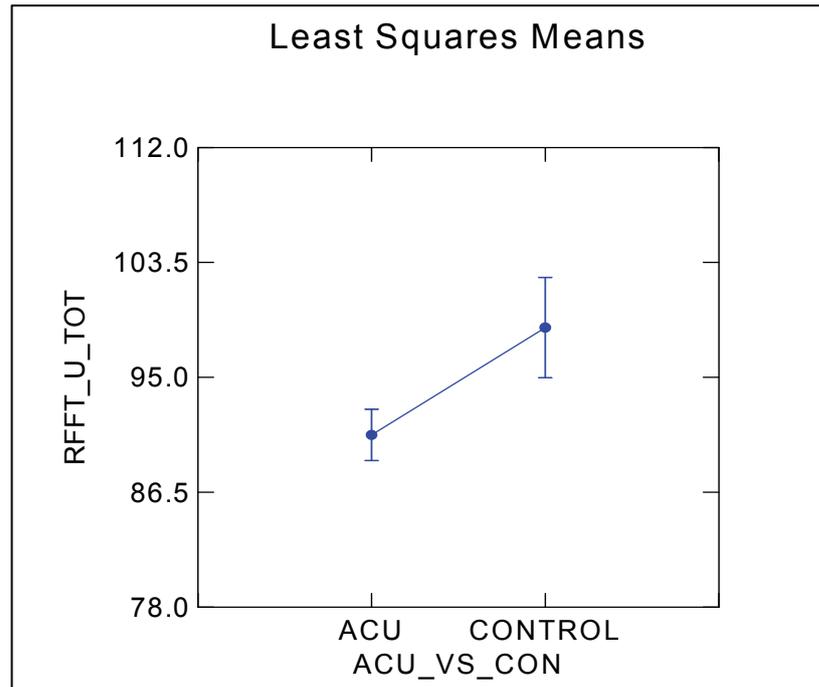


Abbildung 16: Ruff Figural Fluency Test (RFFT), Mittelwerte für “total unique designs” (U_TOT) im Vergleich von Patienten (ACU) und Kontrollen (CON)

Beim Farbe-Wort-Interferenztest (**FWIT**) nach Stroop, der den Bereich die multimodalen Interferenzverarbeitung widerspiegelt, ergaben sich signifikante Unterschiede für die Medianwerte des Parameters „Farbe-Wort-Lesen“ bei Patienten (MW ± SD: 29,47 ± 3,28) versus Kontrollen (26,37 ± 7,51), $p < 0,04$, siehe Abbildung 17. Weitere Parameter wie die Aktionszeit für die Bedingung „Farbstrich-Benennen“ zeigten bei Patienten (MW ± SD: 44,42 ± 10,65) versus Kontrollen (43,62 ± 7,38), keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,71$). Dies galt auch für den Parameter „Interferenztest“ zwischen Patienten (MW ± SD: 74,23 ± 19,11) versus Kontrollen (72,07 ± 17,33), $p < 0,58$.

Daneben ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Patienten für die Benennleistung „Nomination“ (MW ± SD: 52,16 ± 8,32 für Patienten versus (47,76 ± 8,81 bei den Kontrollen), $p < 0,014$, siehe Abbildung 18.

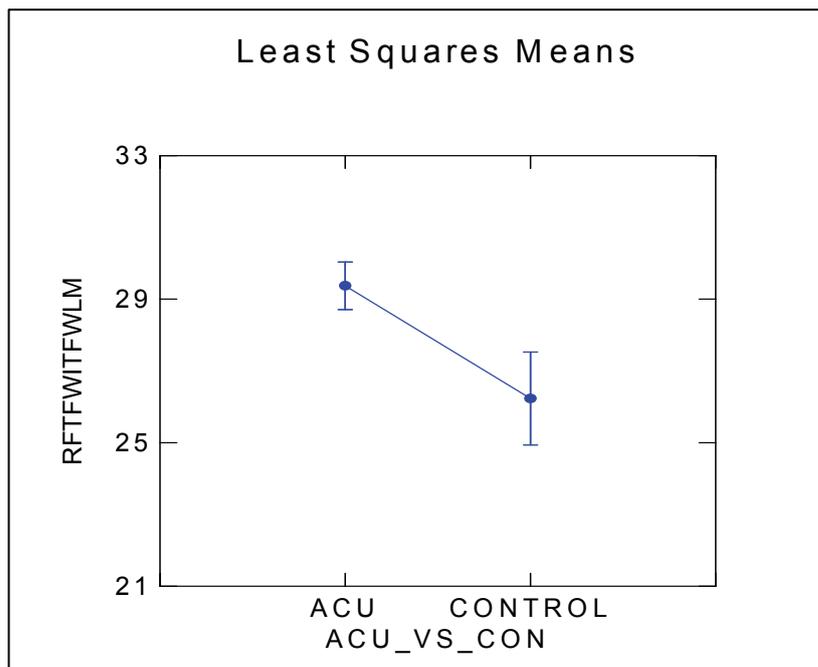


Abbildung 17: Farbe-Wort-Interferenz-Test (RFTFWIT), Untertest Farbe-Wort-Lesen (FWLM), Mittelwerte der Medianwerte für Patienten (ACU) und Kontrollen (CON)

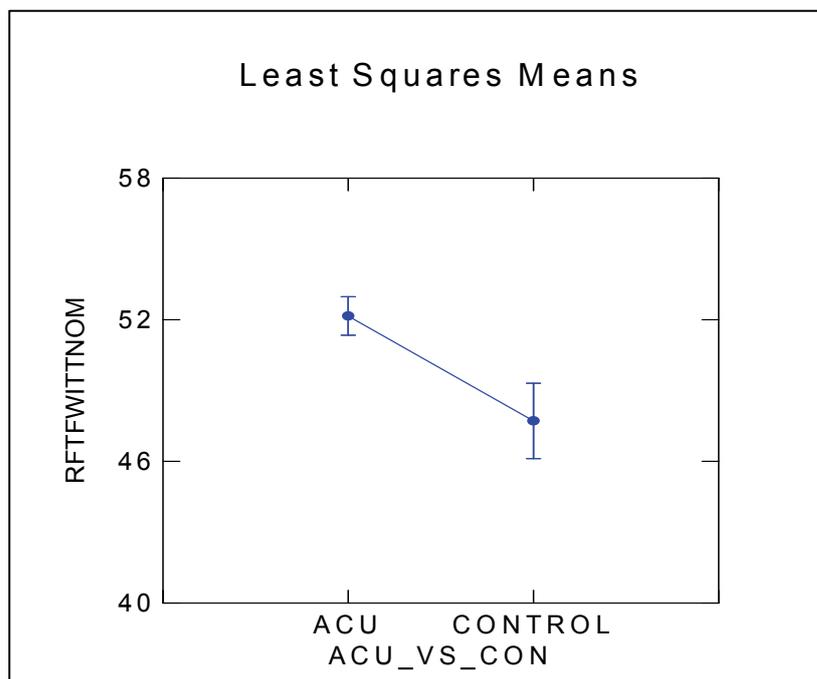


Abbildung 18: Farbe-Wort-Interferenz-Test (RFTFWIT), Benennleistung (NOM=Nomination), Mittelwerte der T-Werte von Patienten (ACU) und Kontrollen (CON)

Im Visual Verbal Test (**VVT**), der den Bereich der Konzeptbildung widerspiegelt, fanden sich in den gemessenen Parametern „Perseverationen“ zwischen Patientengruppe (MW \pm SD: 0,77 \pm 1,24) und Kontrollen (0,76 \pm 1,21) keine signifikanten Unterschiede, $p < 0,97$. Dies galt respektive auch für den Parameter „Fehler“ (MW \pm SD: 9,21 \pm 4,56 versus 10,27 \pm 6,52) zwischen der Patientengruppe und den Kontrollen, $p < 0,21$.

3.3.2. Arbeitsgedächtnis

In diesem Bereich wurden folgende Tests ausgewertet: WMS-R (Zahlenspanne und visuelle Blockspanne), TAP Untertest „Arbeitsgedächtnis und PASAT.

Beim Wechsler Memory Scale (**WMS-R**) Untertest „Zahlennachsprechen rückwärts“, der den Bereich des unmittelbaren verbalen Arbeitsgedächtnisses widerspiegelt, fand sich eine signifikante Trennung zwischen MS-Patienten und Kontrollen, dabei konnten MS-Patienten seltener längere Zahlenkombinationen in der umgekehrten Reihenfolge wiedergeben als die Kontrollen was sich in niedrigeren Prozenträngen niederschlägt (MW \pm SD: 55,75 \pm 26,99 PR versus 65 \pm 27,24 PR, $p < 0,05$). Siehe Abbildung 19.

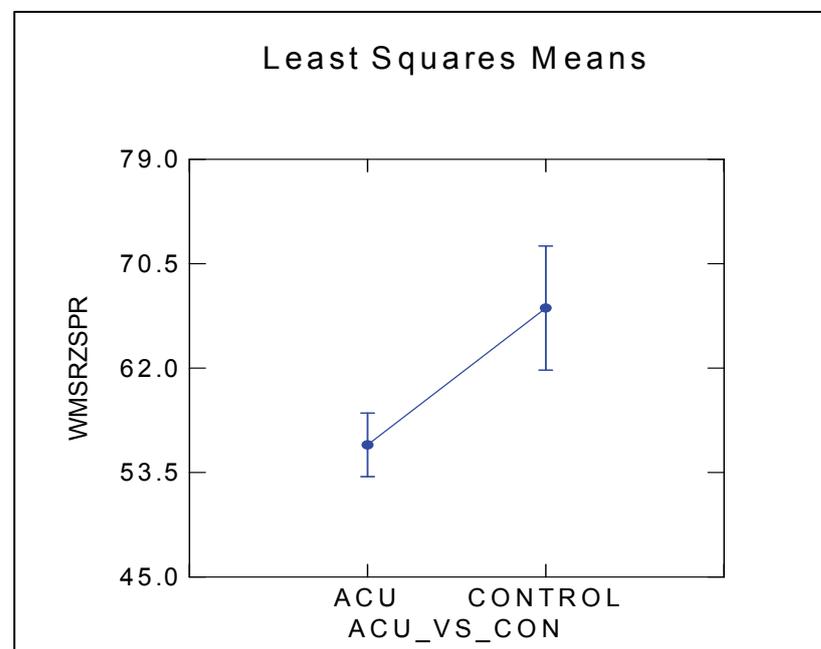


Abbildung 19: Wechsler Memory Scale (WMSR), Untertest „Zahlenspanne rückwärts“ (ZS), Mittelwerte der Prozentränge (PR) von Patienten (ACU) versus Kontrollen (CON)

Der Wechsler Untertest „**visuelle Merkspanne**“ (Blockspanne) rückwärts zur Messung der unmittelbaren Gedächtnisspanne für visuell-räumliche Reize (nonverbales Arbeitsgedächtnis) zeigte mit (MW \pm SD) 51,38 \pm 32,19 PR versus 43,45 \pm 27,12 PR keine Signifikanz zwischen dem Patientenkollektiv und den Kontrollen, $p < 0,38$.

Der Untertest „**Arbeitsgedächtnis**“ aus der TAP Batterie, der die Kurzzeitgedächtnisleistung für visuelle Informationen widerspiegelt, erbrachte folgende Werte bei Patienten versus Kontrollen: bei Reaktionszeiten (MW \pm SD) 46,46 \pm 28,81 PR versus 50,43 \pm 26,80 PR, $p < 0,49$; respektive für Auslassungen (MW \pm SD) 46,76 \pm 29,19 PR versus 40,61 \pm 29,36 PR, $p < 0,32$ und Fehlreaktionen (MW \pm SD) 45,23 \pm 30,50 PR versus 45,96 \pm 28,20 PR, $p < 0,92$. Damit zeigten sich bei der statistischen Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Patientenkollektiv und den Kontrollen.

Bei dem **PASAT**, einem Test zur Untersuchung der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung für auditiv aufgenommene Reize sowie des Arbeitsgedächtnisses zeigten sich sowohl beim Patientenkollektiv wie bei den Kontrollen vergleichbare Werte für die Anzahl richtiger Antworten (MW \pm SD: 46,19 \pm 10,45 Punkte versus 46,76 \pm 12,74). Damit gab es bei der statistischen Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen, $p < 0,60$.

3.3.3. Aufmerksamkeitstests

Im Untertest „**Alertness**“ aus der TAP-Batterie, der verschiedene Aspekte der Aufmerksamkeitsprüfung widerspiegelt, ergaben sich bezüglich der Reaktionszeiten für tonische (MW \pm SD: 37,65 \pm 26,15 PR vs 50,59 \pm 24,32 PR, $p < 0,017$) und phasische Aufmerksamkeit (MW + SD: 32,95 \pm 24,49 PR vs 43,35 \pm 21,90 PR, $p < 0,02$) signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen zuungunsten der Patienten, siehe Abbildung 20 und 21. Die Patienten reagierten dabei im Vergleich zu den Kontrollen langsamer auf dargebotene Reize, selbst wenn diese zuvor durch einen Warnton angekündigt worden sind.

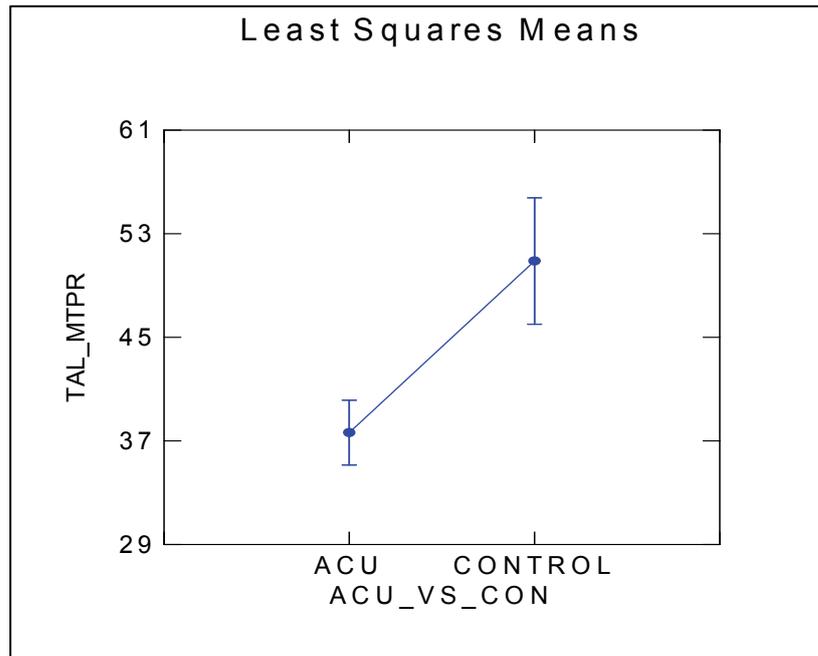


Abbildung 20: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), „tonische Alertness“ (AL_MT), Mittelwerte der Prozentränge (PR) für Reaktionszeiten von Patienten (ACU) und Kontrollen (CON)

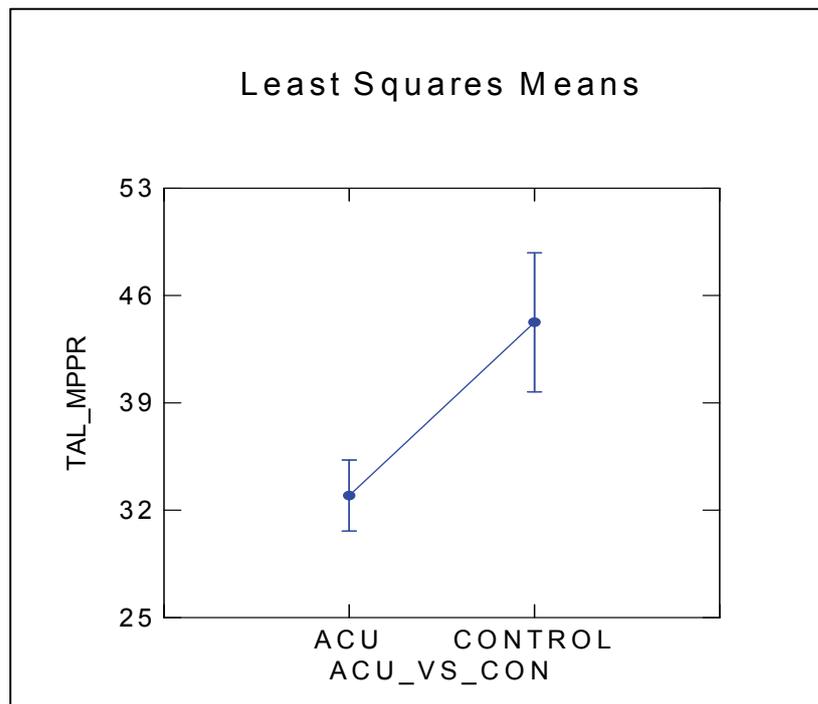


Abbildung 21: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), „phasische Alertness“ (AL_MP): Mittelwerte der Prozentränge (PR) der Reaktionszeiten von Patienten (ACU) und Kontrollen (CON)

Nicht diskriminativ zwischen MS-Kranken und den gesunden Kontrollen war dagegen der „**Reaktionswechsel**“ Untertest aus der TAP Batterie zur Erfassung der Fähigkeit zur schnellen, geordneten Verschiebung des Aufmerksamkeitsfokus als einer Grundvoraussetzung mentaler Flexibilität. Sowohl MS-Patienten als auch Kontrollen zeigten hierbei vergleichbare Reaktionszeiten (MW \pm SD 37,27 \pm 28,35 PR vs 37,41 \pm 27,68 PR, $p < 0,81$).

Im Untertest „**geteilte Aufmerksamkeit**“ aus der TAP-Batterie zur Erfassung der Aufmerksamkeitskapazität der Versuchsteilnehmer zeigten sich für die visuelle Modalität (Reaktion auf ein aus vier Kreuzen gebildetes Quadrat) hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,009$) zwischen der Patientengruppe und den Kontrollen. Die Kontrollen reagierten dabei wesentlich schneller auf visuelle Reize als die MS-Patienten (MW \pm SD: 33,02 \pm 20,98 PR vs 46,29 \pm 18,05 PR). Siehe Abbildung 22.

Wogegen es bei den Reaktionen auf akustische Signale (hohe und tiefe Töne) keine diskriminativen Testergebnisse im Vergleich vom Patientenkollektiv mit den Kontrollen (MW \pm SD 29.80 \pm 21,54 PR vs 38,33 \pm 22,87 PR, $p < 0,12$) gab.

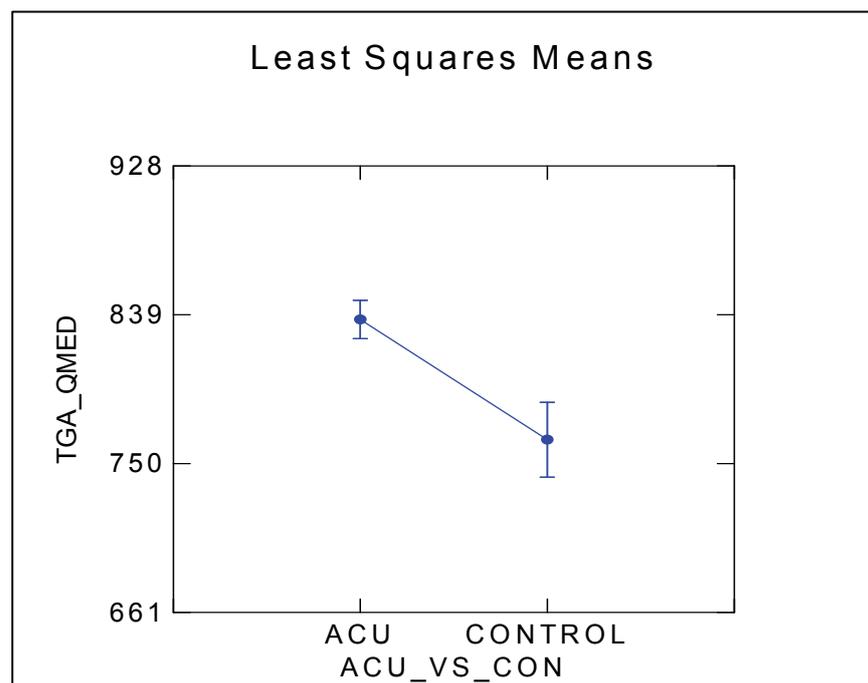


Abbildung 22: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), „geteilte Aufmerksamkeit“(GA), Mittelwerte der Reaktionszeiten in Millisekunden auf visuelle Reize (Quadrate=Q) bei Patienten (ACU) und Kontrollen (CON)

Im Verbalen-Lern-und-Merkfähigkeits-Test (**VMLT**), der Anhand von Reproduktion, Interferenz und Wiedererkennung mnestiche Funktionen überprüft, gab es in allen ermittelten Variablen wie „unmittelbares Behalten“ (MW \pm SD 63,1 \pm 26,32 PR vs 60,47 \pm 25,99 PR, $p < 0,56$), „Lernleistung nach dem 5. Durchgang“ (MW \pm SD 65,52 \pm 25,62 PR vs 62,76 \pm 30,85 PR, $p < 0,68$), „verzögerte Wiedergabe nach 30 Minuten“ und „Vorlesen einer Interferenzliste“ (MW \pm SD 61,56 \pm 29,74 PR vs 63,79 \pm 31,69 PR, $p < 0,64$) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patientenkollektiv und den Kontrollen.

Im Untertest „**logisches Gedächtnis**“ der WMS-R zur Überprüfung der unmittelbaren und verzögerten Textreproduktion zeigten sich ebenfalls weder bei der unmittelbaren (MW \pm SD 58,06 \pm 31,10 PR vs 57,21 \pm 34,45 PR, $p < 0,91$) noch bei der verzögerten Wiedergabe (MW \pm SD 55,57 \pm 32,35 PR vs 62,85 \pm 32,59 PR, $p < 0,25$) der beiden vorgelesenen Texte signifikante Unterschiede zwischen dem Patientenkollektiv und den Kontrollen.

Auch der Untertest „**visuellen Wiedergabe**“ aus dem WMS-R anhand dessen die Arbeitsgedächtnisleistung für visuelle Informationen geprüft wurde, zeigte sowohl bei der unmittelbaren (MW \pm SD 58,75 \pm 32,3 PR vs 49,55 \pm 27,99 PR, $p < 0,18$) als auch bei der verzögerten Wiedergabe nach 30 Minuten (MW \pm SD 43,38 \pm 32,81 PR vs 45,24 \pm 27,38 PR, $p < 0,75$) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten und Kontrollen.

Der Recurring Figure Test nach Kimura (**RFT**) zur Überprüfung der nonverbalen Merkfähigkeit und der Wiedererkennung zeigte keine statistisch signifikante Trennung zwischen dem Patientenkollektiv und den Kontrollen (MW \pm SD 31,69 \pm 28,02 Punkte versus 33,75 \pm 30,23 Punkte $p < 0,78$). Sowohl Patienten als auch Kontrollen erkannten dabei ähnlich viele der zuvor gezeigten Karten.

3.3.4. Visuo-konstruktive Funktionen und Gedächtnis

Die visuelle Perzeption gemessen mit dem **Complex Figure of Rey** Test zeigte bei der Wiedergabe nach einer und nach 30 Minuten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Patienten (MW1 \pm SD: ACU 34,36 \pm 11,18 vs Con 39,35 \pm 11,62 Punkte, $p < 0,04$; MW30 \pm SD: ACU 34,49 \pm 11,40 vs Con 39,24 \pm 11,52 Punkte, $p < 0,05$). Siehe Abbildung 23. Das direkte Abzeichnen von der Vorlage war sowohl bei den Patienten wie den Kontrollen bezüglich der richtig wiedergegebenen Einzelkomponenten vergleichbar (MW \pm SD: 25,84 \pm 3,59 vs 27,07 \pm 2,99 Punkte, $p < 0,13$).

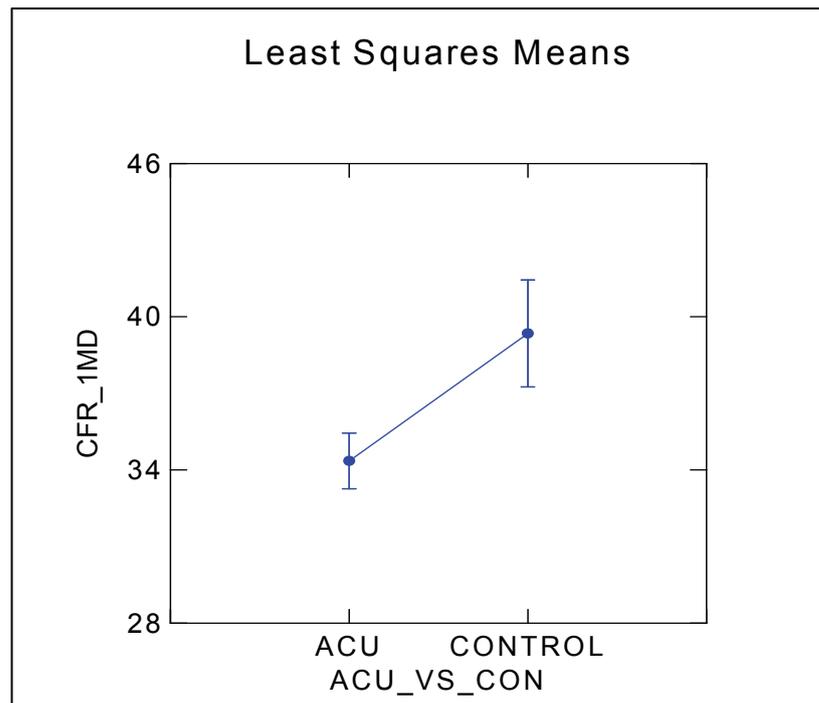


Abbildung 23: Complex Figure of Rey (CFR), Mittelwerte für die Wiedergabe nach einer Minute (1MD = 1 minute delay) bei Patienten und Kontrollen

3.3.4.1. Neuropsychologische Parameter im Vergleich der verschiedenen Behandlungsgruppen untereinander

Bei dem Regensburger Wortflüssigkeitstest (**RWT**) ergab sich eine signifikante Trennung zwischen den Behandlungsgruppen Avonex, Copaxone, Untreated, und zwar im **formal-lexikalischen Kategorienwechsel-Untertest „G-R“-Worte** zuungunsten der Untreated-Patientengruppe ($p < 0,04$). Hier generierten die unbehandelten Patienten innerhalb der festgelegten Zeitintervalle durchschnittlich weniger Worte als die Avonex- und Copaxone-Patienten (MW \pm SD: avo $25,77 \pm 25,30$ PR versus cop $33,98 \pm 27,97$ PR versus untreat $16,79 \pm 12,89$ PR).

Im formal-lexikalischen Untertest „P-Wörter“ gab es bei der statistischen Auswertung keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der einzelnen Behandlungsgruppen, $p < 0,9$.

Im Untertest „**semantische Wortflüssigkeit**“ des RWT zeigten sich für die Modalität „**Tiere**“ keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p < 0,6$) im Vergleich der

unterschiedlichen Behandlungsgruppen untereinander. Dabei generierten alle MS-Patienten vergleichbar viele Tiernamen (MW \pm SD: avo 27,30 \pm 25,59 PR versus cop 30,56 \pm 26,04 PR versus untreat 23,84 \pm 21,47 PR).

Ebenso gab es im Untertest **semantischer Kategorienwechsel** „Sportarten-Früchte“ bei der statistischen Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen, $p < 0,9$. Auch bei diesem Untertest generierten alle Patienten der einzelnen Behandlungsgruppen eine vergleichbare Anzahl an Worten (MW \pm SD: avo 40,46 \pm 29,70 PR versus cop 41,38 \pm 28,39 PR versus untreat 40,61 \pm 28,20 PR).

Bei dem Test zur Erfassung der non-verbalen (Design) Flüssigkeit **RFFT** generierten die Patienten der Untreated-gruppe innerhalb der vorgegebenen Zeit durchschnittlich weniger „unique“ Designs als die beiden Behandlungsgruppen Avonex und Copaxone (MW \pm SD: avo 87,23 \pm 20,63 versus cop 95,89 \pm 20,06 versus untreat 86,47 \pm 12,95). Dabei gab es in der statistischen Analyse einen Trend, $p < 0,06$, siehe Abbildung 24.

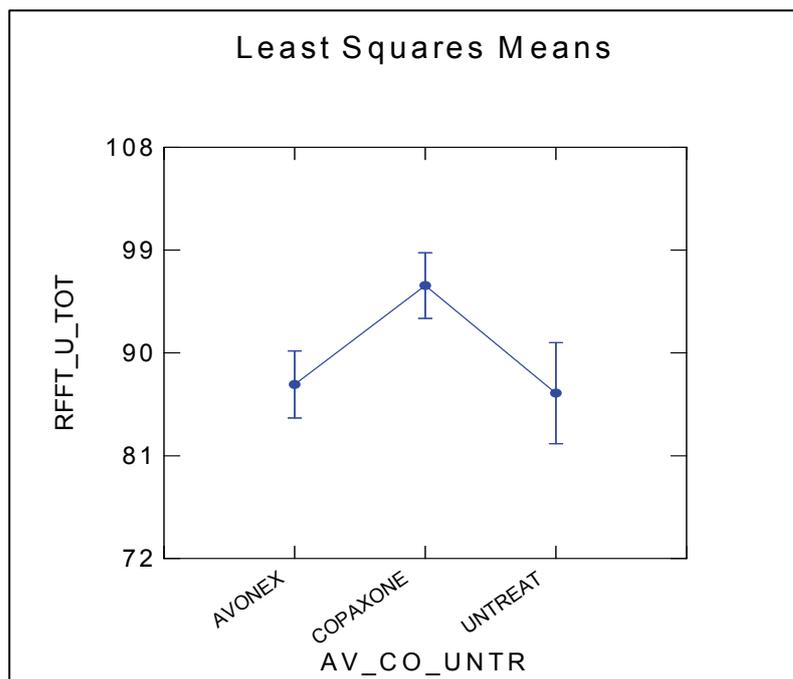


Abbildung 24: Ruff Figural Fluency Test (RFFT), Total unique designs (U_TOT), Behandlungsgruppen Avonex, Copaxone und Unbehandelt im Vergleich

Bei dem Farbe-Wort-Interferenztest (**FWIT**) nach Stroop ergab sich in der statistischen Analyse ein Trend ($p < 0,08$) bei den Werten für die Benennleistung (Nomination) zuungunsten der Avonex-Behandlungsgruppe (MW \pm SD: avo $49,98 \pm 7,69$ versus cop $53,64 \pm 8,03$ versus untreat $53,58 \pm 9,63$), siehe Abbildung 25. Weitere Parameter wie die Reaktionszeiten bei den Parametern „Farbe-Wort-lesen“ und „Farbstrich-benennen“ erwiesen sich als nicht statistisch signifikant ($p < 0,8$ und $p < 0,75$).

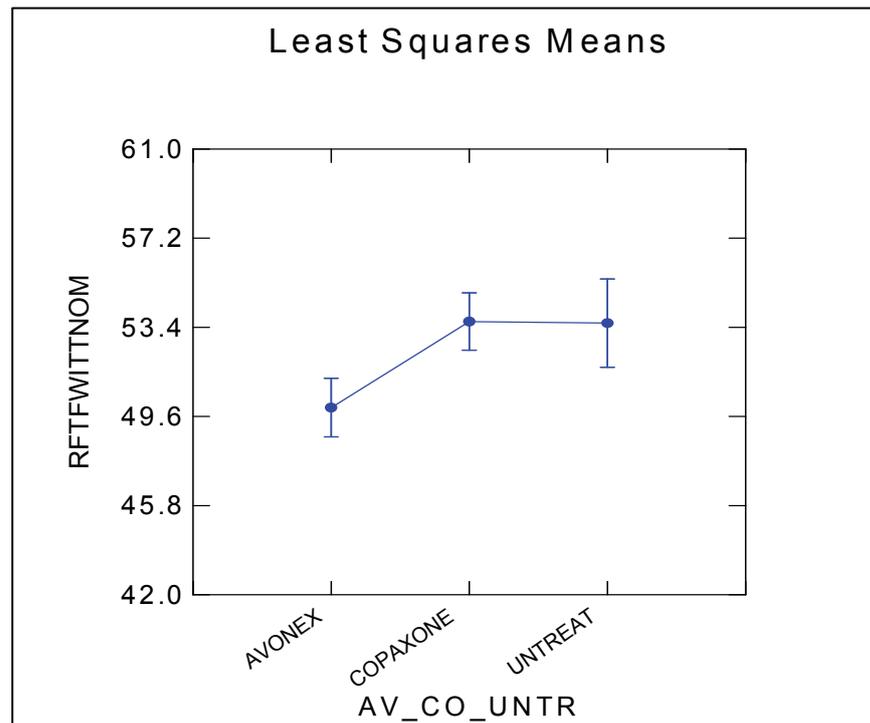


Abbildung 25: Regensburger-Wortflüssigkeitstest (RFTFWIT), Mittelwerte für die Benennleistung (Nomination=NOM) der Behandlungsgruppen im Vergleich

Bei dem Test zur Konzeptbildung (**VVT**) fanden sich bei der statistischen Analyse für den Parameter „Perseverationen“ statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,03$) im Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander. Dabei waren in der RRMS-Patientengruppe ohne Behandlung (Untreated) mehr Perseverationen zu verzeichnen (MW \pm SD: avo $0,81 \pm 1,20$ versus cop $0,49 \pm 0,82$ versus untreat $1,37 \pm 1,86$), siehe Abbildung 26. Die Untreated-Patientengruppe machte durchschnittlich mehr Fehler als die Patienten der Avonex- und Copaxone-Gruppe (MW \pm SD: avo $12,56 \pm 8,15$ versus cop $10,07 \pm 8,44$ versus untreat $15,32 \pm 10,07$). Bei der statistischen Auswertung ergab sich ein Trend ($p < 0,08$) zuungunsten der Untreated-gruppe, siehe Abbildung 27.

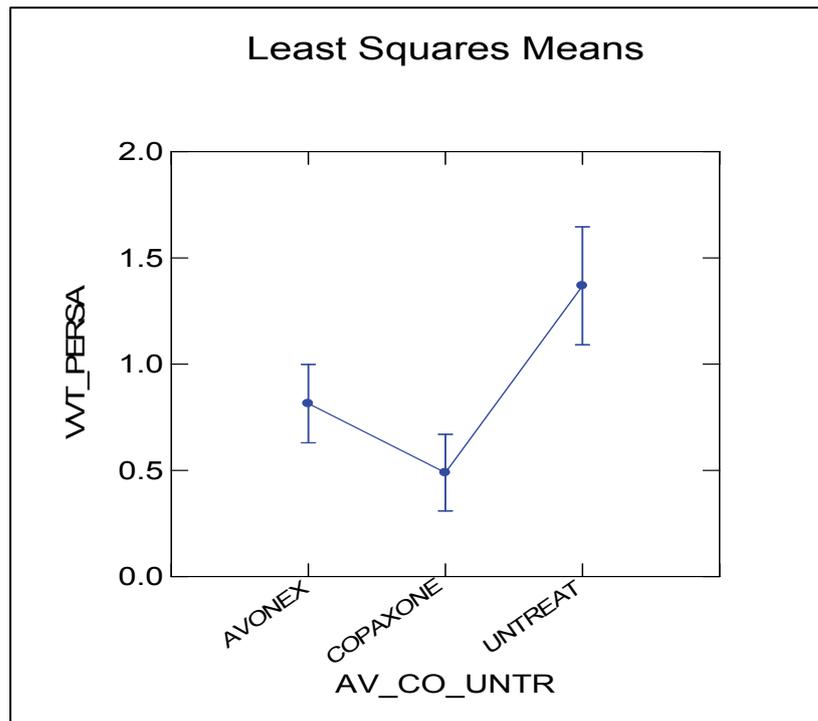


Abbildung 26: Visual Verbal Test (VVT), Perseverationen (PERSA), Mittelwerte für die Behandlungsgruppen Avonex, Copaxone, Untreated

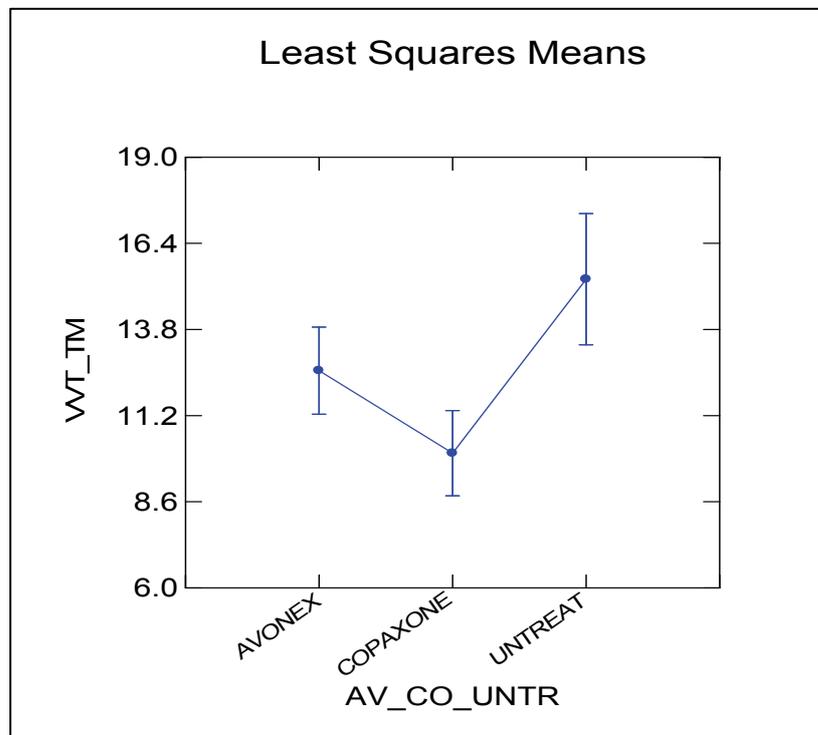


Abbildung 27: Visual Verbal Test (VVT), total mistake (TM), Mittelwerte für Behandlungsgruppen Avonex, Copaxone, Untreated

Im Bereich des Arbeitsgedächtnisses wurden folgende Tests ausgewertet: WMS-R (Zahlenspanne und visuelle Blockspanne), TAP Untertest „Arbeitsgedächtnis“ und PASAT.

Bei dem Wechsler Memory Scale (WMS-R) Untertest „**Zahlennachsprechen rückwärts**“ fand sich keine signifikante Trennung beim Untergruppenvergleich ($p < 0,59$).

Der Untertest „**visuelle Merkspanne (Blockspanne) rückwärts**“ zur Messung des non-verbalen Arbeitsgedächtnisses zeigte ebenso keine statistisch signifikanten ($p < 0,42$) Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen.

Der Untertest „**Arbeitsgedächtnis**“ aus der TAP Batterie erbrachte bei den verschiedenen Behandlungsgruppen bezüglich der Reaktionszeiten und Fehlreaktionen keine statistisch signifikanten Unterschiede (Reaktionszeiten $p < 0,85$ und Fehlreaktionen $p < 0,28$). Bei den Auslassungen gab es ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten der Untreated-gruppe (MW \pm SD: avo 46,84 \pm 5,78 PR vs cop 54,13 \pm 29,40 PR vs untreat 29,16 \pm 29,89 PR, $p < 0,007$), siehe Abbildung 28.

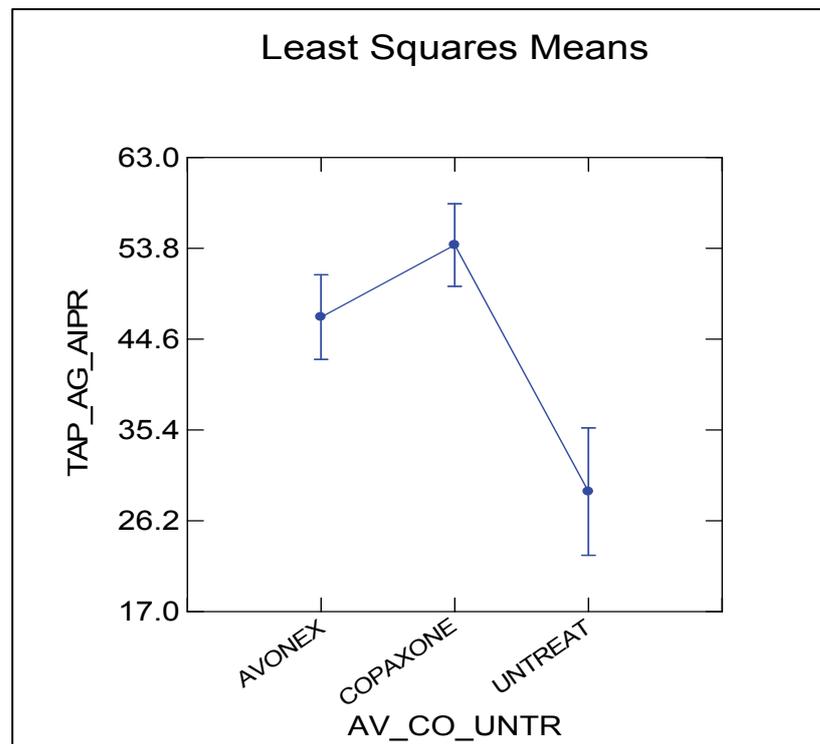


Abbildung 28: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Arbeitsgedächtnis (AG), Mittelwerte für Prozentränge für Auslassungen (AIPR), Vergleich der Behandlungsgruppen Avonex, Copaxone, Untreated

Bei dem **PASAT** zeigten sich vergleichbare Werte für die Anzahl richtiger Antworten bei allen Behandlungsgruppen (MW \pm SD: avo 46,72 \pm 9,62 versus cop 47,31 \pm 11,41 versus untreat 42,37 \pm 9,51). Damit gab es bei der statistischen Analyse keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,21$) im Intergruppenvergleich.

Im Untertest „**Alertness**“ der TAP-Batterie ergaben sich für tonische ($p < 0,48$) und phasische Aufmerksamkeit ($p < 0,42$) keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der unterschiedlichen Behandlungsgruppen.

Nicht diskriminativ zwischen den Behandlungsuntergruppen war auch der „**Reaktionswechsel**“ Untertest aus der TAP Batterie ($p < 0,62$).

Im Untertest „**geteilte Aufmerksamkeit**“ aus der TAP-Batterie zeigten sich weder für die visuelle Modalität (Reaktion auf ein aus vier Kreuzen gebildetes Quadrat) noch auf akustische Signale (hohe und tiefe Töne) statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,17$ für Quadrate und $p < 0,70$ für Töne) bei den verschiedenen RRMS-Behandlungsgruppen.

Bei dem **VMLT** gab es in allen ermittelten Variablen wie „unmittelbares Behalten“ ($p < 0,73$), „Lernleistung nach dem 5. Durchgang“ ($p < 0,52$), „verzögerte Wiedergabe nach 30 Minuten“ ($p < 0,58$) und „Vorlesen einer Interferenzliste“ ($p < 0,16$) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Patientengruppen.

Im Untertest „**logisches Gedächtnis**“ der WMS-R zeigten sich ebenfalls weder bei der unmittelbaren ($p < 0,68$) noch bei der verzögerten Wiedergabe der beiden vorgelesenen Texte ($p < 0,13$) signifikante Unterschiede für die Behandlungsgruppen Avonex, Copaxone und Patienten ohne medikamentöse Behandlung.

Im Untertest „**visuelle Wiedergabe**“ aus dem WMS-R zeigten sich sowohl bei der unmittelbaren ($p < 0,18$) wie auch bei der verzögerten Wiedergabe nach 30 Minuten ($p < 0,75$) keine signifikanten Unterschiede im Intergruppenvergleich der RRMS-Patienten.

Der Recurring Figure Test nach Kimura (**RFT**) zur Überprüfung des nonverbalen Gedächtnisses und der Wiedererkennung nonverbaler Informationen zeigte keine statistisch signifikante Trennung zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen ($p < 0,78$).

Bei dem Complex Figure of Rey Test (**CFR**) zur Erfassung der visuellen Perception zeigte sich bei der Wiedergabe nach einer Minute ein signifikanter Unterschied zuungunsten der unbehandelten Patienten, diese erinnerten durchschnittlich weniger Einzelkomponenten der geometrischen Figur (MW1 \pm SD: avo 35,48 \pm 12,26 versus cop 35,64 \pm 10,55 versus untreat 28,74 \pm 8,56 Punkte, $p < 0,05$) als Patienten der Avonex- und Copaxone-gruppe. Bei der Wiedergabe nach 30 Minuten wurde der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten der unbehandelten MS-Patienten noch deutlicher (MW30 \pm SD: avo 35,95 \pm 12,59 versus cop 35,84 \pm 10,75 versus untreat 28,00 \pm 8,76 Punkte, $p < 0,02$). Siehe Abbildung 29 und 30. Das direkte Abzeichnen von der Vorlage war bei allen MS-Patientengruppen vergleichbar ($p < 0,93$).

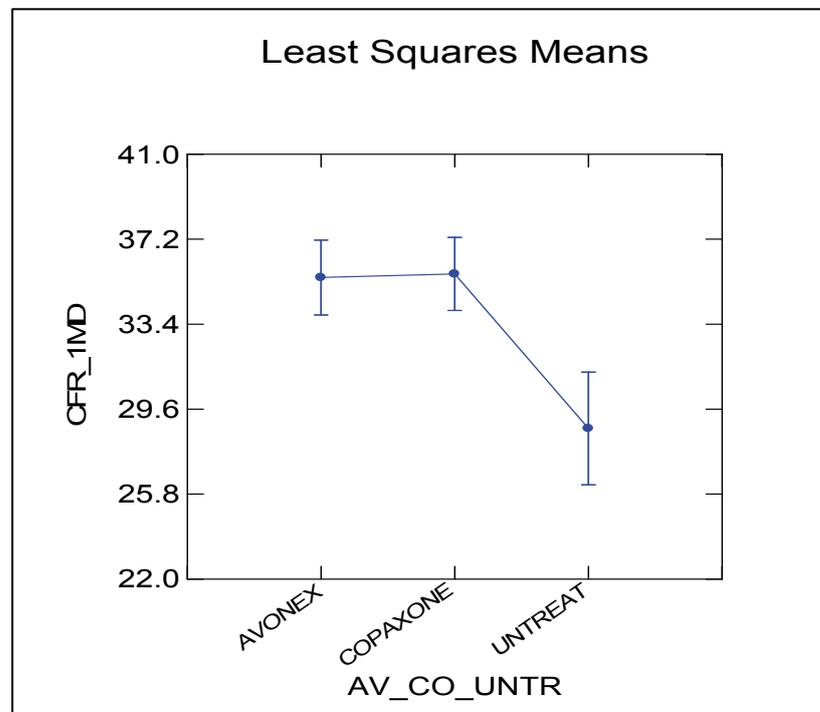


Abbildung 29: Complex Figure of Rey (CFR), Wiedergabe nach einer Minute (1MD=1 minute delay) im Vergleich der Behandlungsgruppen Avonex, Copaxone, Untreated

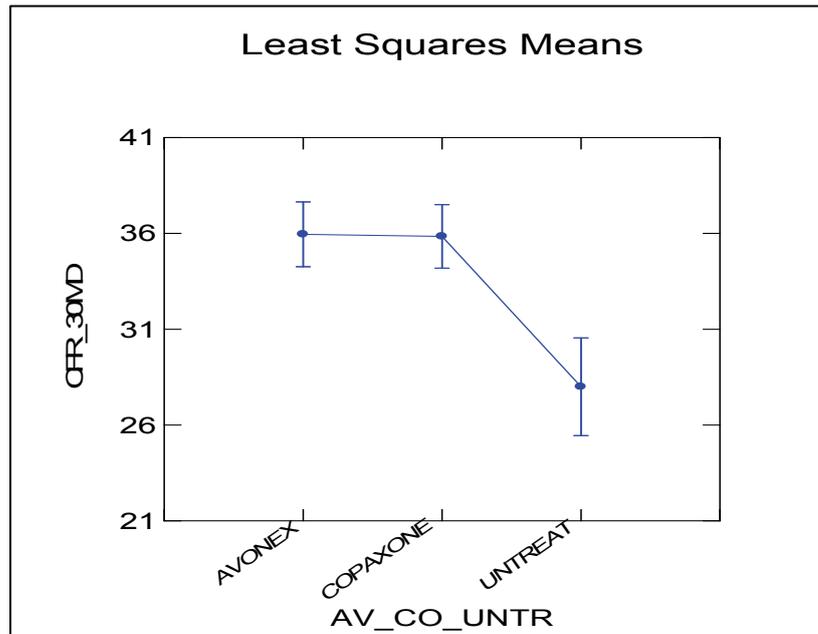


Abbildung 30: Complex Figure of Rey (CFR), Wiedergabe nach 30 Minuten (30MD=30 minutes delay), Mittelwerte für Behandlungsgruppen Avonex, Copaxone, Untreated

3.4. MRT Parameter

Bei den nach dem standardisierten Protokoll durchgeführten Kernspintomographien des Kopfes zeigten sich in der Tabelle 4 dargestellten Ergebnisse für das Untersuchungskollektiv:

Tabelle 4: Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)-Parameter der Patientengruppe (ACU) im Vergleich zu Kontrollen (CON)

(nd = nicht durchgeführt; n. s. = nicht signifikant, ACU = Avonex, Copaxone, Untreated; CON = Kontrollen; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung, Norm = Normwerte in der Normalbevölkerung; KM-Herde = Kontrastmittelaufnehmende Herde)

MRT-PARAMETER	ACU		CON		P-WERTE
	MW	SD	MW	SD	
T2 Läsionsvolumen	2,14	1,11	nd	nd	nd
Black holes	0,82	1,06	nd	nd	nd
KM-Herde	0,24	0,51	nd	nd	nd
Cella Media Index	1,33	0,62	Norm	Norm	n. s.
Balkenatrophie	1,19	0,5	Norm	Norm	n. s.

Bei den Kontrollen wurden keine MRT-Aufnahmen durchgeführt. Die Durchschnittswerte für den Cella Media Index wurden für die statistische Analyse der Literatur (Lange et al 1988) entnommen und entsprechen den Normwerten in der Normalbevölkerung. Im statistischen Vergleich der Parameter Cella-Media-Index und Balkenatrophie der RRMS-Patienten mit Normwerten gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede (CMI $p < 0,54$, sowie Balkenatrophie $p < 0,28$).

Da die MRT Parameter v. a. zur Diagnosesicherung sowie für die nachfolgende Längsschnittuntersuchung von Bedeutung waren und von den gematchten Kontrollen keine MRT Parameter erhoben wurden, erfolgte für die Parameter „T2-Läsionsvolumen“, „T1-Läsionsvolumen“ („black holes“) und „Kontrastmittelaufnehmenden Herde“ keine statistische Analyse.

Vergleicht man die unterschiedlichen Behandlungsgruppen untereinander, so lassen sich keine signifikanten Unterschiede in den gemessenen MRT Parametern feststellen. So lag das Signifikanzniveau jeweils deutlich über dem 5% Niveau. Im Einzelnen ergaben sich folgende Werte bei der statistischen Analyse der einzelnen Parameter: „T2-Läsionen“ $p < 0,61$ (siehe Abbildung 31), „black holes“ $p < 0,93$, „KM-aufnehmenden Herde“ $p < 0,66$, „Cella-Media-Index“ $p < 0,54$ und „Balkenatrophie“ $p < 0,28$).

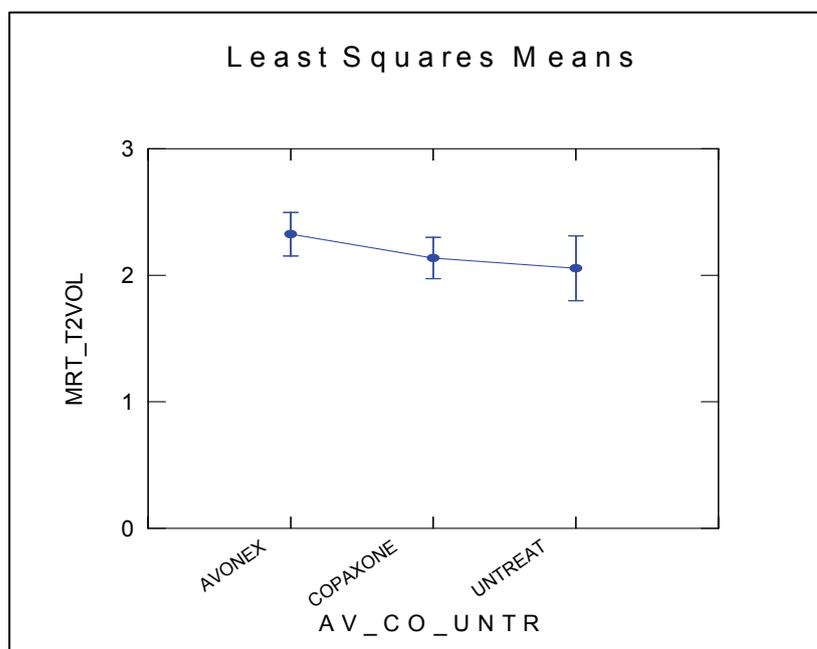


Abbildung 31: Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), Parameter „T2-Läsionsvolumen“ (T2VOL), Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander

4. Diskussion

Die vorliegende Studie umfasst eine systematische neuropsychologische Untersuchung des kognitiven Leistungsprofils von MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf in frühen Stadien der Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Sie belegt breit gefächerte Defizite der MS-Patienten im Spektrum fronto-temporaler Hirnleistungen. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die kognitiven Defizite bereits früh im Verlauf der RRMS auftreten. Die nachgewiesenen Leistungsdifferenzen betreffen unterschiedliche kognitive Bereiche, obwohl die Untersuchungsgruppen bezüglich ihrer Verhaltensdaten, insbesondere Alter und Intelligenz, keine signifikanten Unterschiede aufwiesen. Es stellt sich die Frage, wie diese Unterschiede zustande kommen und wann sie eintreten.

Höhere Hirnfunktionen sind komplex organisiert und repräsentieren im Sinne neuronaler Netzwerke integrative Leistungen verschiedenster Hirnareale. Fokale Hirnschäden können besonders dann auch in entfernten Bereichen zu Funktionseinbußen führen, wenn Informationsflüsse und neuronale Interaktionen unterbrochen werden. Dies macht ganz besonders die höheren Hirnfunktionen für eine „diskonnektionelle“ Pathologie vulnerabel, wie sie bei der MS angenommen wird (Audoin et al. 2006, Calabrese et al. 2007). So ist es beispielsweise vorstellbar, dass durch Balken-nahe Läsionen, wie für MS typisch, die bi-hemisphärische Kommunikation der Neuronen gestört wird. Möglicherweise reichen dann schon kleinste Herde an strategischer Position aus, um funktionelle Defizite an anderer Stelle zu generieren. Vulnerabel erscheinen hier insbesondere Leistungen der „fluiden“ Intelligenz, z.B. der Informationsverarbeitung und Aufmerksamkeit (Feuillet et al. 2007, Rao et al. 1991), da sie von komplexen neuronalen Interaktionen abhängen und relativ störbar sind. Dagegen scheinen „kristalline“ Funktionen, wie z. B. Wissensgedächtnis und verbale Intelligenz, besser verankert zu sein, so dass Defizite hier erst bei größeren morphologischen Hirnschäden auftreten.

Deutlich traten in der vorliegenden Arbeit die Unterschiede zwischen Gesund und Krank auf dem Gebiet der Frontalhirn-assoziierten und exekutiven Funktionen sowie der Aufmerksamkeit hervor. Diese Bereiche repräsentieren Kerndimensionen der fluiden höheren Hirnleistungen. Besonders betroffen waren hierbei die mentale Flüssigkeit, und zwar sowohl in der verbalen als auch der non-verbalen Modalität, sowie bestimmte Bereiche der Aufmerksamkeit. Das neuropsychologische Profil unseres Patientenkollektivs korreliert damit zu den in früheren MS-Studien gefundenen Mustern.

So konnten bei MS deutliche Zusammenhänge zwischen Frontalhirnläsionen und Defiziten im Bereich der exekutiven Funktionen gezeigt werden (Arnett et al. 1994, Foong et al. 1997, Rovaris et al. 1998). Als wesentliches Defizit ist bei MS-Patienten mehrfach auch die verbale und nonverbale Flüssigkeit (Fluency) beschrieben worden. Diese Verminderung der mentalen Produktivität kann als Prototyp einer (prä-) frontalen Dysfunktion gewertet werden (Benton 1968, Petrides 1989). Dafür sprechen Studien mit funktioneller Bildgebung, in denen die Bedeutung des medialen präfrontalen Kortex (Gyrus cinguli anterior) für das Generieren von Worten gezeigt werden konnte (Frith et al. 1991). In Läsionsstudien konnten Stuss et al. (2003) nachweisen, dass sowohl links- als auch rechtshemisphärische Läsionen des medialen superiores Frontallappens, sowie auch links dorsolateral-frontale und parietale Läsionen signifikante Defizite im Bereich der formal-lexikalischen Wortflüssigkeit verursachen. Gerade in diesen Funktionsbereichen konnten in unserer Studie Defizite nachgewiesen werden. Da das Frontalhirn, wie oben bereits ausgeführt, Informationen aus verschiedensten Hirnregionen verarbeitet, um seine übergeordneten Aufgaben zu erfüllen, könnten entzündliche Herde auch in entfernteren Regionen sekundär zu den genannten Frontalhirndefiziten führen.

Aus dem Gesagten lässt sich ableiten, dass mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad der Aufgaben signifikante Unterschiede zwischen erkrankten und gesunden Individuen vermutlich verstärkt hervortreten. So zeigten sich beim Regensburger Wortflüssigkeitstest in den einfacheren formal-lexikalischen Untertests keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen, wenngleich die Patienten bereits jeweils deutlich weniger Worte generierten als die gesunden Kontrollen. In den schwierigeren semantischen Untertests, besonders dem Parameter „Kategorienwechsel“ des RWT, traten dann aber signifikante Unterschiede hervor. In gleicher Weise schnitten die MS-Patienten im Bereich der non-verbale (Design) Flüssigkeit im Vergleich zu Kontrollen signifikant schlechter ab.

Ein weiterer Bereich, der zwischen Gesund und Krank differenzieren konnte, ist die Aufmerksamkeit. Präfrontale Hirnstrukturen sind auch an der Umsetzung von Aufmerksamkeitsleistungen beteiligt, wie sich bei Messungen des regionalen cerebralen Blutflusses (Roland 1982) und Ereigniskorrelierten Potentialen (EKPs) zeigte (Woods und Knight 1986). Aufmerksamkeitsdefizite bei MS wurden je nach eingesetztem Testverfahren in 12-25 % der Fälle beobachtet. Dabei scheinen vorrangig komplexe Aufmerksamkeitsleistungen, wie die selektive und geteilte Aufmerksamkeit, beeinträchtigt zu sein (Dujardin et al. 1998, Rao et al. 1991). In unserer Studie wiesen mehrere Aspekte

eine Gruppen-trennende Relevanz auf. Dazu gehören die tonische und phasische Alertness (Vigilanz) sowie die geteilte Aufmerksamkeit. In der TAP-Batterie waren dabei die Reaktionszeiten der MS-Patienten auf spezifische Reize im Durchschnitt deutlich langsamer als bei den gesunden Kontrollen. Ebenso lagen MS-Patienten in niedrigeren Prozenträngen, was für Einschränkungen der Vigilanz und Daueraufmerksamkeit spricht. Durch die Demyelinisierungen scheint es zu einer Verlangsamung der Reaktionen zu kommen, was sich in unseren Tests widerspiegelt. Kujala et al (1995) konnten zeigen, dass es Unterschiede bei der Aufmerksamkeitsleistung zwischen kognitiv eingeschränkten und nicht kognitiv beeinträchtigten MS-Patienten gibt. So zeigte sich die kognitiv beeinträchtigte MS-Gruppe in allen Tests langsamer, machte aber genauso viele Fehler wie die Kontrollgruppe und die nicht kognitiv eingeschränkte MS-Gruppe. Des Weiteren beschrieben Kujala et al. (1997) eine Verschlechterung der Aufmerksamkeit im Langzeitverlauf bei globaler kognitiver Beeinträchtigung, wogegen sie bei Patienten ohne kognitive Defizite unbeeinträchtigt blieb. Unsere Beobachtungen stützen diese Befunde.

Erstaunlich ist in diesem Kontext, dass das Arbeitsgedächtnis nur teilweise signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen aufwies. Insbesondere der PASAT als klassischer MS-sensibler Test zur Überprüfung des Arbeitsgedächtnisses trennte in unserer Untersuchung nicht zwischen MS-Erkrankten und Gesunden. In der Literatur wird der PASAT als sensibel zur Identifikation von kognitiven Defiziten im Aufmerksamkeitsbereich bei MS-Erkrankten beschrieben (Audoin et al. 2004, Rosti et al. 2006, 2007). Möglicherweise war der Schwierigkeitsgrad des PASAT mit der von uns gewählten Geschwindigkeit von 3 Sekunden zwischen zwei Items (Zahlen) nicht hoch genug, um unser Patientenkollektiv in frühen Stadien der Erkrankung signifikant von Gesunden zu differenzieren.

Laut Literatur haben auch 40-65 % der MS-Patienten häufig schon in frühen Phasen der Erkrankung Gedächtnisdefizite (Grant et al. 1984). Thornton et al. (1997) zeigten in einer Metaanalyse, dass prinzipiell alle Gedächtniskomponenten, v. a. aber das explizite Kurz-, Arbeits- und Langzeitgedächtnis, beeinträchtigt sein können. Am stärksten betroffen ist nach heutiger Kenntnis das Langzeitgedächtnis, und hier v. a. das verzögerte Wiedererkennen sowie die verzögerte aktive Wiedergabe (Grafman et al. 1991). In unseren Tests zu diesen Bereichen (VLMT, logisches und visuelles Gedächtnis aus WMS-R) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Patientenkollektiv und den Kontrollen. Auch wenn Defizite im Gedächtnis und im Lernen bei MS-Patienten insgesamt recht häufig beobachtet werden, scheinen davon eher die Patienten mit

chronisch progredientem Verlauf als die mit schubförmigem Verlauf betroffen zu sein. Neben verbalem und non-verbalem Gedächtnis trennte auch der Bereich des Lernens in unserer Studie nicht signifikant zwischen MS-Patienten und Kontrollen. Lediglich im visuellen Arbeitsgedächtnis der Complex Figure of Rey zeigte sich ein Trend zu einem schlechteren Abschneiden der Patienten bei der unmittelbaren Wiedergabe. Dieser Tatbestand vergrößerte sich allerdings bei verzögertem Abruf nicht. Lernen und Gedächtnis scheinen somit als Gehirnfunktionen gut verankert zu sein und sich gegenüber der diskonnektionellen Pathologie der MS relativ stabil zu verhalten. Zudem haben wir Patienten in einem relativ frühen Stadium der Erkrankung getestet, in dem kognitiven Defizite noch nicht in vollem Ausmaß ersichtlich sind. Bisher gibt es zum Zusammenhang dieser Leistungen mit der Krankheitsdauer keine homogenen Befunde (Rao et al. 1991, Ruggieri et al. 2003). Übereinstimmend wird jedoch davon ausgegangen, dass kognitive Defizite sich nicht mehr rückbilden, sondern bestenfalls stabil bleiben. Amato et al. (1995) fanden sogar eine deutliche Zunahme der kognitiven Defizite innerhalb eines Untersuchungszeitraumes von 4 Jahren.

In ihren Untersuchungen konnten Haase et al. (2003) und Rao et al. (1991) bei MS-Patienten Beeinträchtigungen in visuell-räumlichen Fähigkeiten zeigen. Bei unserer Studie kommt dieser Aspekt angedeutet in einem schlechteren Abschneiden des Patientenkollektivs im Vergleich zu den Kontrollen in dem Test Complex Figure Rey (CFR) zum Vorschein.

Gruppen-trennende kognitive Faktoren wie verminderte verbale und nonverbale Fluency sowie Aufmerksamkeitsdefizite treten in unserer Studie früh im Krankheitsverlauf auf. So haben alle Patienten der Studie niedrige EDSS Scores, d. h. sie waren durch die Erkrankung wenig invalidisiert. Zudem lag die Krankheitsdauer bei Studieneinschluss unter 3 Jahren. Vor diesem Hintergrund überraschen Ausmaß und Breite der kognitiven Leistungsdifferenzen zwischen Patienten und Kontrollen. Deshalb kann die Hypothese formuliert werden, dass der Abfall kognitiver Leistungen bereits sehr früh im Verlauf der MS beginnen kann, wahrscheinlich sogar vor der Manifestation klinischer Symptome oder bildgebender Befunde. Dies kann als Beleg für die Sensitivität neuropsychologischer Parameter in Bezug auf den pathologischen Prozess der MS gewertet werden. Kognitive Parameter scheinen demnach besonders geeignet zu sein, das heterogene Läsionsmuster der MS früh anzuzeigen. Allerdings muss einschränkend gesagt werden, dass sich die Leistungsdifferenzen fast alle im subklinischen Bereich bewegen und nur durch aufwendige neuropsychologische Testbatterien erfassbar sind. Die Hoffnung, durch

kurze kognitive Screening-Batterien an die Pathologie der MS früh heranzukommen, muss gedämpft werden. Damit sinkt zwangsläufig auch die Sensitivität. Kognitive Parameter untermauern jedoch auch nach den Ergebnissen dieser Studie den Anspruch, als frühe Therapiemarker in klinische Studien aufgenommen zu werden. Zudem belegen sie die Notwendigkeit, früh therapeutisch und immunmodulatorisch in den pathologischen Prozess der M S einzugreifen.

Viele MS-Patienten berichten, dass Müdigkeit (Fatigue) ihre geistige und körperliche Leistungsfähigkeit einschränkt. Bislang gibt es keine eindeutigen Befunde für eine direkte Assoziation zwischen objektiven kognitiven Defiziten und Fatigue, eine gegenseitige Beeinflussung wäre aber durchaus vorstellbar. Bisher konnte lediglich gezeigt werden, dass kognitive Beanspruchung zu verstärkter Fatigue-Symptomatik bei MS führen kann, nicht jedoch, dass Fatigue das allgemeine kognitive Niveau senkt (Krupp et al. 2000). Fraser et al. (2003) wiederum konnten belegen, dass die Angaben der Patienten über deren Fatigue-Symptomatik mit der subjektiven Einschätzung der eigenen kognitiven Leistungsfähigkeit, nicht aber mit dem objektiven Abschneiden in Tests korrelieren. Auch wir fanden in unserer Studie keine konsistenten Korrelationen zwischen neuropsychologischen Variablen und Fatigue, die eine systematische Beeinflussung kognitiver Leistungen durch Fatigue nahe legen. Allerdings muss eingeschränkt werden, dass sich unser Patientenkollektiv in frühen Stadien der Erkrankung befand und im Vergleich zu den Kontrollen keine sehr hohen Werte für Erschöpfung angab. Erstaunlich ist umso mehr, dass die kognitiven Unterschiede zwischen Gesund und Krank auch ohne wesentlichen Beitrag von Fatigue bestanden.

Einen weiteren Aspekt möglicher kognitiver Beeinflussung stellt die Depression dar. Die Lebenszeitprävalenz für die Manifestation einer Depression bei MS-Erkrankten beträgt bis zu 50%. Die wechselseitige Beeinflussung von Depression und kognitiven Leistungen ist durchaus wahrscheinlich. In verschiedenen Studien findet sich jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen Depressivität und objektiver Leistung (Möller et al. 1994, Schiffer et al. 1991). Wie bei der Fatigue zeigt sich auch bei der Depression in der Literatur vor allem ein Zusammenhang zwischen Depressivität und subjektiv wahrgenommener kognitiver Leistung. Arnett et al. (1999) konnten zeigen, dass eine bestimmte Schwelle depressiver Symptomatik überschritten werden muss, um kognitive Funktionen überhaupt beeinträchtigen zu können. Zudem trifft diese Aussage nicht auf alle kognitiven Aufgaben zu. Unsere MS-Patienten zeigten zwar signifikant höhere Werte im BDI-Score als die gesunden Kontrollen, absolut gesehen lag jedoch keine manifeste

Depression vor. Erst ab einem Wert von 20 im BDI-Score spricht man vom Vorliegen von klinisch relevanten depressiven Symptomen. In unserer Studie lagen die Patienten deutlich unter diesem Wert.

Auch der Intelligenzquotient gemessen mit dem Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT-B) war bei MS-Patienten und den Kontrollen vergleichbar. Es zeigten sich keine Korrelationen zu kognitiven Parametern. Daraus lässt sich ableiten, dass das schlechtere Abschneiden von RRMS-Patienten bei neuropsychologischen Tests in unserer Studie nicht auf ein niedrigeres Ausgangs-Intelligenzniveau zurückzuführen ist.

Ein wichtiger Aspekt ist die Beziehung von morphologischen Hirnläsionen und Hirnfunktionsstörungen. Dieser Punkt gewinnt Relevanz, da mit dem MRT ein Instrument zur Verfügung steht, das in vivo eine hohe Auflösung beim Nachweis morphologischer Hirnläsionen bietet. Das Auftreten von kognitiven Störungen kann direkt mit bestimmten Hirnläsionen assoziiert sein, sofern diese Kernareale betreffen. Andererseits erfasst das MRT auch Läsionen in sog. „stummen“ Arealen, deren Ausfall nicht notwendigerweise zu funktionellen Defiziten führen muss. Nicht letztlich geklärt ist auch die Frage, inwieweit T2-Läsionen wirklich funktionell relevant sind, da sie keinen Axonverlust im engeren Sinne abbilden. Wichtiger erscheint hier das T1-Läsionsvolumen, das axonale Schäden widerspiegelt. Durch die moderne Bildgebung können zudem funktionelle Zusammenhänge sichtbar gemacht werden. So zeigten Staffen et al. (2002) mittels funktionellem MRT (fMRI), dass bei MS-Patienten während einer visuellen Form des PASAT hauptsächlich der rechte frontale Kortex aktiv war, während bei den Kontrollpersonen der frontale Teil des Gyrus cinguli aktiviert wurde. Auch konnten Defizite in verbalem Gedächtnis und Aufmerksamkeit mit Läsionen in frontalen und parietalen Regionen korreliert werden (Piras et al. 2003). Manche Autoren (Christodoulou et al. 2003, Rovaris et al. 1998) schätzen auch die globale Hirnatrophie als bedeutsamen Parameter für die kognitive Funktionsfähigkeit ein.

Unsere Studie weist keine konsistenten Korrelationen zwischen kognitiven Variablen und semiquantitativen MRT-Parametern auf. Auch in der Literatur sind solche Beziehungen bisher nicht eindeutig etabliert (Fulton et al. 1999, Rovaris et al. 1998). Dies gilt noch mehr für Frühstadien der MS (Achiron et al. 2003, Derache et al. 2003). Insbesondere scheint das gut erfassbare T2-Läsionsmuster nicht zu kognitiven Defiziten zu korrelieren (Fulton et al. 1999). Es zeigen sich sogar nur mäßige Korrelationen zwischen Kognition und „black holes“ (Sorensen et al. 2006), welche als Zeichen des Axonverlustes öfter bei

der sekundär progredienten MS und höheren EDSS-Werten zu finden sind. Eine kürzliche Longitudinalstudie über 2 Jahre konnte bei primär progredienter MS (PPMS) ebenfalls keine lineare Beziehung zwischen MRT-Veränderungen und Änderung der kognitiven Leistungen aufzeigen (Camp et al. 2005). Allerdings gelang es Amato et al. (2004) zu demonstrieren, dass kognitiv beeinträchtigte MS-Patienten bereits sehr früh eine kortikale Atrophie aufweisen. Die kortikale Atrophie korrelierte wiederum sowohl mit Tests zum verbalen Gedächtnis, zur verbalen Flüssigkeit und zur Aufmerksamkeit als auch mit der Gesamtzahl der beeinträchtigten Testergebnisse. Auch Wishart et al. (2001) fanden, dass kognitive Beeinträchtigungen mit fokaler als auch mit globaler Atrophie einhergehen können. Das Ausmaß der kortikalen Atrophie scheint sogar nicht nur mit der Kognition, sondern auch mit der Lebensqualität und der Gesamtbehinderung zu korrelieren. In unserer Studie wurden als allgemeine Atrophieindices der Cella Media Index und die visuell beurteilte Zunahme der globalen Atrophie bewertet. Hier ergaben sich wider Erwarten keine konsistenten Korrelationen zu neuropsychologischen Parametern, was mit dem relativ kurzen Erkrankungsverlauf zusammenhängen könnte.

Die heute übliche Bestimmung des cerebralen T2-Läsionsvolumens in einem Standard-MRT erlaubt nur eine sehr eingeschränkte Korrelation zur klinischen Symptomatik und klinischen Bewertungsskalen (z. B. EDSS) überhaupt. Ursächlich dafür sind u. a. die histopathologische Heterogenität der T2-Läsionen (oft kein Axonverlust), die Nichterfassung von spinalen Läsionen, das Vorliegen von Läsionen in klinisch stummen Regionen. Auch die Beziehung zwischen MRT-Aktivität und langfristigen klinischen Folgen (Behinderung) ist bisher nicht eindeutig geklärt. Dennoch sind die in der T1-Wichtung signalgeminderten chronischen Axonläsionen („black holes“) wahrscheinlich wesentlich verantwortlich für persistierende klinische und kognitive Defizite. Der T1-Aspekt korreliert in aller Regel besser mit dem Behinderungsgrad als die alleinige Betrachtung des T2-Läsionsvolumens. In unserer Studie fanden sich signifikante negative Korrelationen lediglich zwischen dem Ergebnis und dem Verlauf des PASAT im Beobachtungszeitraum mit dem Progress der T2-Läsionen, nicht jedoch der T1-Läsionen. Dies könnte zum einen mit dem insgesamt blanden Läsionsmuster der untersuchten Patienten zusammenhängen. Das Verteilungsmuster der Läsionen war heterogen, und es gab insgesamt relativ wenige „black holes“, was für die relativ kurze Krankheitsdauer nicht ungewöhnlich ist. Zudem finden sich kaum Gadolinium-anreichernde Herde. Auch die semiquantitative Betrachtungsweise der Läsionen und Atrophie könnte morphologisch-funktionelle Korrelationen verwischt haben. In der Literatur gibt es bereits Hinweise dafür, dass sich durch die volumetrische Erfassung regional spezifischer Läsionsvolumina

(Pujol et al. 2001, Sperling et al. 2001) sowie die Einführung von Partialparametern wie Corpus callosum Atrophie, frontale Cortex-Atrophie und Ventrikeldilatationsindex (Benedikt et al. 2002, Berg et al. 2000, Comi et al. 1993, Huber et al. 1992) neue Möglichkeiten der morphologisch-funktionellen Korrelation bei MS eröffnen. Hier sind auch neue Methoden wie das "magnetization transfer imaging" zu nennen (van Buchem et al. 1998).

Als Fazit kann festgestellt werden, dass die isolierte Betrachtung des morphologischen Läsionsmusters keine schlüssigen Hinweise auf funktionelle Defizite ergeben muss. Dies gilt besonders für höhere Hirnfunktionen. Diese bedürfen einer komplexen neuronalen Organisation und Rekrutierung von Zellverbänden. Somit kommt es auf strategische Läsionen an, die die funktionellen pathways stören. Möglicherweise reichen deshalb schon ein paar Herde aus, um funktionelle Defizite zu generieren.

5. Zusammenfassung

Es findet zunehmend Beachtung, dass kognitive Störungen zum Krankheitsbild der Multiplen Sklerose (MS) gehören und die Lebensqualität von MS-Patienten wesentlich mit beeinflussen. Die Diagnostik kognitiver Funktionen bei MS erweist sich allerdings als schwierig, und das bisher beschriebene Profil kognitiver Dysfunktionen ist wenig differenziert. Die vorliegende Studie zielte auf die sensible Erfassung von kognitiven Defiziten im frühen Verlauf der schubförmigen MS (RRMS). Zu diesem Zweck wurde eine differenzierte neuropsychologische Testbatterie mit schwerpunktmäßiger Erfassung fronto-temporalen Hirnfunktionen und Aufmerksamkeitsleistungen zusammengestellt und bei RRMS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen angewendet.

107 RRMS-Patienten im Alter zwischen 18 und 55 Jahren mit EDSS-Scores (Expanded Disability Status Scale) zwischen 0 bis 3.0 und einer Krankheitsdauer von unter 3 Jahren sowie 28 altersgematchte gesunde Kontrollen wurden im Rahmen einer Querschnittsuntersuchung getestet. Erfasst wurden neben klinischen und Verhaltensparametern folgende neuropsychologische Dimensionen: verbale und non-verbale Fluency, Interferenzverarbeitung, Arbeitsgedächtnis, Lernen und Gedächtnis (verbal, non-verbal, visuo-spatial), verschiedene Aspekte der Aufmerksamkeitskontrolle und Reaktionsbereitschaft.

Bei Betrachtung der Verhaltensparameter (Alter, Intelligenzquotient, Geschlechterverteilung) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den RRMS-Patienten und den Kontrollen. Lediglich der Depressions-Score war in der Patientengruppe höher, blieb aber im Mittel unterhalb der Schwelle einer klinisch manifesten Depression. Der Aspekt der Fatigue trennte nicht signifikant zwischen Gesund und Krank. Zudem ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Depressions- und Fatigue-Scores und den neuropsychologischen Parametern. Auch eine Analyse der Treatment-Untergruppen (Copaxone, Avonex, non-treatment) zeigte vergleichbare Werte klinischer und Verhaltensparameter.

Im neuropsychologischen Bereich schnitten die RRMS-Patienten trotz vergleichbarer Verhaltens- und Intelligenzparameter in einer erstaunlichen Bandbreite neuropsychologischer Tests schlechter ab als die Kontrollen. Folgende Bereiche diskriminierten signifikant zwischen RRMS-Patienten und Kontrollen: verbale Fluency in

Abhängigkeit vom Schwierigkeitsgrad, non-verbale Fluency, Interferenzkontrolle, non-verbales Arbeitsgedächtnis, tonische und phasische Aufmerksamkeit sowie bestimmte Aspekte der Aufmerksamkeitskontrolle (v. a. geteilte Aufmerksamkeit). Nicht signifikant diskriminativ waren dagegen Konzeptbildung, einfaches Arbeitsgedächtnis, nicht-verbale Wiedererkennung, verbales Lernen, verbale und nicht-verbale Wiedergabe, Reaktionswechsel und visuelle Wahrnehmung. Die semiquantitative Auswertung der MRT (Magnet-Resonanz-Tomographie)-Aufnahmen ergab keine konsistenten Unterschiede beim Vergleich der RRMS-Patienten mit Normwerten bezüglich der Atrophieparameter, u. a. Cella-Media-Index, Balkenatrophie und globale Atrophie. Zudem fanden sich keine konsistenten Korrelationen von MRT- zu neuropsychologischen Parametern.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Testergebnisse, dass subklinische Einschränkungen des kognitiven Leistungsprofils häufig und schon in frühen Phasen auch der schubförmigen MS vorliegen. Dabei scheinen Frontalhirn-assoziierte Funktionen besonders von der „diskonnektionellen“ Pathologie der MS betroffen zu sein. Besonders die Dimensionen der kognitiven Flüssigkeit (Fluency) und verschiedene Aspekte der Interferenzkontrolle, des Arbeitsgedächtnisses sowie der Aufmerksamkeit erwiesen sich als sensibel. Da die kognitive Leistungsfähigkeit entscheidend zur Lebensqualität beiträgt, müssen kognitive Defizite im klinischen Alltag vermehrt Beachtung finden und als Effizienzmarker in Therapiestudien der MS integriert werden. Dadurch können neue Erkenntnisse zur Entwicklung dieser Veränderungen im Langzeitverlauf der MS gewonnen werden.

6. Literaturangaben

1. Achiron A, Barak Y: Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 443-446 (2003)
2. Amato MP, Ponziani G, Pracucci G L, Bracco, G, Siracusa, L, Amaducci: Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: pattern, predictors and impact on every day life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol* 52: 168-172 (1995)
3. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S: Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 58: 1602-1606 (2001)
4. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L, Siracusa G, Sorbi S, Federico A, De Stefano N: Neurocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 63: 89-93 (2004)
5. Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L: Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 44: 420-425 (1994)
6. Arnett PA, Rao SM, Grafman J, Luchetta T, Binder JR, Lobeck L: Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding and planning abilities. *Neuropsychology* 11: 535-544 (1997)
7. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Wright B, Bender WI, Wurst JM, Tippin JM: Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology* 13: 434-446 (1999)
8. Audoin B, Au Duong MV, Malikova I, Confort-Gouny S, Ibarrola D, Cozzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP: Functional magnetic resonance imaging and cognition at the very early stage of MS. *J Neurol Sci* 245 : 87-91 (2006)
9. Audoin B, Van Au Duong M, Ranjeva JP, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, Soulier E, Viout P, Ali-Chérif A, Pelletier J, Cozzone PJ.: Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT

- performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 24: 216-228 (2004)
10. Backhaus K, Erickson B, Plink W, Weiber R: *Multivariate Analysemethoden*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 118, S. 150 (2003)
 11. Bäuml G: *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop, Handanweisung*. Verlag für Psychologie, Hogrefe, Göttingen, S. 20, 32, 36, 37, 47, 48 (1985)
 12. Beatty W, Goodkin DE, Hertsgaard D, Monson N: Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis: do diagnostic type, disease duration, and disability matter? *Arch Neurol* 47: 305-308 (1990)
 13. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571 (1961)
 14. Benedict RHB, Bakshi R, Simon JH, Priore R, Miller C, Munschauer F: Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14: 44-51 (2002)
 15. Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R: Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 61: 226-230 (2004)
 16. Benton AL: Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia* 6: 53-60 (1968)
 17. Berg D, Maurer M, Warmuth-Mez M, Rieckmann P, Becker G: The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 57: 1289-1292 (2000)
 18. Bjartmar C, Trapp BD: Axonal degeneration and progressive neurologic disability in multiple sclerosis. *Neurotox Res* 5: 157-164 (2003)

19. Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD: Axonal loss in den pathology of MS: cocnsequences for understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci* 206: 165-171 (2003)
20. Born J, Kern W, Fehm-Wolfsdorf C: Cortisol effects on attentional processes in man as indicated by event-related potentials. *Psychophysiology* 24: 286-292 (1987)
21. Born J, Hitzler V, Pietrowsky R: Influences of cortisol on auditory evoked potentials (AEPs) and mood in humans. *Neuropsychobiology* 20: 145-151 (1989)
22. Calabrese P: Kognitive Störungen bei Multipler Sklerose. *Psycho* 29: 344-348 (2003)
23. Calabrese P, Penner IK: Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis – a „multiple disconnection syndrome“? *J Neurol* 254 Suppl 2: II 18-II 21 (2007)
24. Calabrese P, Penner IK: Neuropsychologische Störungen bei MS. In: Calabrese P (Hrsg) *Multiple Sklerose und Kognition*. Thieme, Stuttgart New York, S. 2-9 (2007)
25. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Ingle GT, Miller DH, Borrás C, Brochet B, Dousset V, Falautano M, Filippi M, Kalkers NF, Mantalban X, Polman CH, Langdon DW: Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: A controlled study with MRI correlates. *Brain* 122: 1341-1348 (2005)
26. Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C, Scherl WF, Morgan T, MacAllister WS, Li L, Tudorica LA, Li X, Roche P., Peyster R: Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 60: 1793-1798 (2003)
27. Comi G, Filippi M, Martinelli V, Sirabian G, Visciani A, Campi A, Mammi S, Rovaris M, Canal N: Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 115, Suppl: 66-73 (1993)

28. Dalton CM, Chard DT, Davies GR, Miszkiel KA, Altmann DR, Fernando K, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH: Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* 127: 1101-1107 (2004)
29. De Rosbo NK, Hoffman M, Mendel I, Yust I, Kaye J, Bakimer R, Flechter S, Abramsky O, Milo R, Karni A, Ben-Nun A: Predominance of the autoimmune response to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) in multiple sclerosis: reactivity to the extracellular domain of MOG is directed against three main regions. *Eur J Immunol* 27: 3059-3069 (1997)
30. Defer G: Evaluation neuropsychologique et psychopathologique dans le sclerose en plaques. *Rev Neurol* 157: 1128-1134 (2001)
31. Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ: Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 661-663 (1999)
32. Derache N, Marié RM, Daniel F: Cognition in early-remitted multiple sclerosis: a psychometric, MR and PET study. *Mult Scler* 9, Suppl 1: 131 (2003)
33. Dujardin K, Donze A, Hautecoeur P: Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 5: 61-66 (1998)
34. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD: Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 3: 104-110 (2004)
35. Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ, Bulman D, Rice GPA, Hashimoto SA: A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. *Nature* 377: 150-151 (1995)
36. Exton MS, Baase J, Pithan V: Neuropsychological performance and mood states following acute interferon-beta-1b administration in healthy males. *Neuropsychobiology* 45: 199-204 (2002)

37. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH: Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 120: 393-399 (1997)
38. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, Pelletier J: Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 13: 124-127 (2007)
39. Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, Gonen O, Kesavadas C, Ghezzi A, Martinelli V, Grossman RI, Scotti G, Comi G, Falini A: Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 126: 433-437 (2003)
40. Fischer JS, Foley FW, Aikens JE, Ericson DG, Rao SM, Shindell S: What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders and stress in multiple sclerosis? A practitioner's guide. *J Neurol Rehab* 8: 151-164 (1994)
41. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD: Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 48: 885-892 (2000)
42. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ: The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 21: 9-14 (1994)
43. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA: Executive function in multiple sclerosis: The role of frontal lobe pathology. *Brain* 120: 15-26 (1997)
44. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK: Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 65: 135-138 (1984)
45. Frith CD, Friston K, Liddle PF, Frackowiak RSJ: Willed action and prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 244: 241-246 (1991)
46. Fulton JC, Grossman RI, Udopa J, Mannon LJ, Grossman M, Wei L, Polansky M, Kolson DL: MR lesion load and cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 20: 1951-1955 (1999)

47. Gadea M, Martinez-Bisbal MC, Marti-Bonmati, Espert P, Casanova B, Coret F, Celda B: Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 127: 89-98 (2004)
48. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond CA: A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14: 32-44 (2001)
49. Glass GV, Peckham PD, Sanders JR: Consequences of failure to meet assumptions underlying the fixed effects analysis of variance and covariance. *Review of educational research* 42: 237-288 (1972)
50. Grafman J, Rao S, Bernardin L, Leo GJ: Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 48: 1072-1075 (1991)
51. Grant I, McDonald WI, Trimble MR, Smith E, Reed R: Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 250-255 (1984)
52. Gronwall DM: Paced auditory serial addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 44: 367-373 (1977)
53. Haase C, Tinnefeld M, Lienemann M, Lienemann M, Ganz RE, Faustmann PM: Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. *Behav Neurol* 14: 39-45 (2003)
54. Hartung HP, Bar-Or A, Zoukos Y: What do we know about the mechanism of action of disease-modifying treatments in MS? *J Neurol* 251 Suppl 5: V/12-V/29 (2004)
55. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F: Beck-Depressions-Inventar BDI, Testhandbuch. Hans Huber, Bern, S. 7-17 (1995)

56. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP: New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 3: 291-301 (2002)
57. Huber SJ, Bernstein RA, Rammohan KW, Chisty JA, Chakeres DW, McGhee RB: Magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4: 152-158 (1992)
58. Ikuta F, Zimmerman HM: Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology* 26: 26-28 (1976)
59. Incisa della Rocchetta A, Milner B: Strategic search and retrieval inhibition: the role of the frontal lobes. *Neuropsychologia* 31: 503-524 (1993)
60. Kimura SD: Right temporal lobe damage. *Arch Neurol* 8: 264 (1963)
61. Kirschbaum C, Wolf OT, May M: Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels of animal and human model studies. *Brain Res Rev* 24: 1-27 (1997)
62. Kojima K, Berger T, Lassmann H, Hinsze Selch D, Zhang Y, Gehrman J: Experimental autoimmune panencephalitis and uveoretinitis transferred to the Lewis rat by T lymphocytes specific for the S100 beta molecule, a calcium binding protein of astroglia. *J Exp Med* 180: 817-829 (1995)
63. Krupp LB, Elkins LE: Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 55: 934-939 (2000)
64. Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J: Attentional related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 77-82 (1995)
65. Kujala P, Portin R, Ruutiainen J: The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain* 120: 289-297 (1997)
66. Lange S, Grumme Th, Kluge W, Ringel K, Meese W: Degenerative Erkrankungen. In: *Cerebrale und spinale Computertomographie. Medizinisch wissenschaftliche Buchreihe, Schering*. S. 104 (1988)

67. Lauer K: Multiple Sclerosis in the old world: the new old map. In: Firnhaber W, Lauer K (Hrsg) Multiple Sclerosis in Europe. An Epidemiologic Update. Darmstadt. LTV Press. S. 14-27 (1994)
68. Lehrl S: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. Manual, 2. neubearbeitete Auflage, Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen, S. 3-9 (1989)
69. Lupien SJ, Gillin CJ, Hauger RL: Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids a dose-response study in humans. *Behav Neurosci* 113: 420-430 (1999)
70. Mainero C, Caramia F, Pozzilli C, Pisani A, Pestalozza I, Borriello G, Bozzao L, Pantano P: FMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *NeuroImage* 2: 858-67 (2004)
71. Maor Y, Olmer L, Mozes B: The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients – the role of depression. *Mult Scler* 7: 131-135 (2001)
72. McEwen BS, Sapolsky RM: Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 5: 205-216 (1995)
73. Miller DH, Thompson AJ, Filippi M: Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 250: 1407-1419 (2003)
74. Miller RG: Beyond ANOVA: Basics of applied statistics. Wiley, New York. S. 80ff, S. 89f (1986)
75. Minden SL, Schiffer RB: Depression and mood disorders in multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 4: 62-77 (1991)

76. Möller A, Wiedemann G, Rohde UH, Backmund H, Sonntag A: Correlates of cognitive impairment and depressive disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 89: 117-121 (1994)
77. Newcomer JW, Craft S, Hershey T: Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *J Neurosci* 14: 2047-2053 (1994)
78. Nocentini U, Rossini PM, Carleimo GA, Graceffa A, Grasso MG, Lupoi D Oliveri M, Orlacchio A, Pozzilli C, Rizzato B, Caltagirone C: Patterns of cognitive impairment in secondary progressive stable phase of multiple sclerosis: correlations with MRI findings. *Eur Neurol* 45: 11-18 (2001)
79. Oksenberg JR, Barcellos LF, Hauser SL: Genetic aspects of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 19: 281-288 (1999)
80. Oliveri RL, Sibilgia G, Valentino P: Pulsed methylprednisolone induces a reversible impairment of memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 97: 366-369 (1998)
81. Osterrieth PA: Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie* 30: 206-356 (1944)
82. Penner IK, Rausch M, Kappos L, Opwis K, Radü EW: Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *J Neurol* 250: 461-472 (2003)
83. Petrides M: Frontal lobes and memory. In: Boller F, Frafman J (Hrsg) *Handbook of Neuropsychology*, Vol 3. Elsevier, München, Jena. S. 75-90 (1989)
84. Peyser JM, Rao SM, La Rocca NG, Kaplan E: Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 47: 94-97 (1990)
85. Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, Conti M, Achene A, Solinas G, Aiello I: Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple

- sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 878-885 (2003)
86. Qin Y, Duquette P: B-cell immunity in MS. *Int MS J* 10: 110-120 (2003)
 87. Raine CS: Biology of disease. Analysis of autoimmune demyelination: its impact upon multiple sclerosis. *Lab Invest* 50: 608-635 (1984)
 88. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St. Aubin-Faubert P, Bernardin L: Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 39: 161-166 (1989)
 89. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: frequency, patterns & prediction. *Neurology* 41: 685-691 (1991)
 90. Rao SM: Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 8: 216-220 (1995)
 91. Regard M, Strauss E, Knapp P: Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Percept Mot Skills* 55: 839-844 (1982)
 92. Rey A: L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie* 28: 286-340 (1941)
 93. Roland PE: Cortical regulation of selective attention in man. A regional cerebral blood flow study. *J Neurophysiol* 48: 1059-1078 (1982)
 94. Rosti E, Hamalainen P, Koivisto K, Hokkanen L: The PASAT performance among patients with multiple sclerosis: analyses of responding patterns using different scoring methods. *Mult Scler* 12: 586-93 (2006)
 95. Rosti E, Hamalainen P, Koivisto K, Hokkanen L: PASAT in Detecting cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Appl. Neuropsychol* 14: 101-12 (2007)

96. Rovaris M, Filippi M, Falautano M, Minicucci L, Rocca MA, Martinelli V, Comi G: Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 50: 1601-1608 (1998)
97. Rovaris M, Filippi M, Minicucci L, Iannucci G, Santuccio G, Possa F, Comi G: Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 21: 402-408 (2000)
98. Ruff RM: Ruff figural fluency test. *Testhandbuch. Psychological Assessment Resources, Inc. S. 3-7* (1988)
99. Ruggieri RM, Palermo R, Vitello G, Gennuso M, Settapani N, Piccoli F: Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS < 3,5. *Acta Neurol Scand* 108: 323-326 (2003)
100. Sadovnick AD, Ebers GC, Dymment DA, Risch NI, Bulman D, Rice GPA: Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. *Lancet* 347: 1728-1730 (1996)
101. Sadovnick AD: The multiple sclerosis trait: a disease waiting to happen? *Clin Neurol Neurosurg* 106: 172-174 (2004)
102. Schiffer RB, Caine ED: The interaction between depressive affective disorder and neuropsychological test performance in multiple sclerosis patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 3: 28-32 (1991)
103. Schwendimann RN, Alekseeva N: Gender issues in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 79: 377-92 (2007)
104. Sohlberg MM, Mateer CA: Effectiveness of an attention training program. *J Clin Exp Neuropsychol* 9: 117-130 (1987)
105. Sorensen PS, Jonsson A, Mathiesen HK, Blinkenberg M, Andresen J, Hanson LG, Ravnborg M: The relationship between MRI and PET changes and cognitive disturbances in MS. *J Neurol Sci* 245: 99-102 (2006)

106. Staffen W, Mair A, Zauner H, Unterrainer J, Niederhofer H, Kutzelnigg A, Ritter S, Golaszewski S, Iglseder B, Ladurner G: Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: Evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 125: 1275-1282 (2002)
107. Stroop JR: Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 18: 643-662 (1935)
108. Stuss DT, Binns MA, Alexander MP: Is the anterior attentional system as complex as the posterior attentional system? *Z Neuropsychol* 14: 191-201 (2003)
109. Swirski-Sacchetti T, Mitchell D, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R, Field HL: Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology* 42: 1291-1295 (1992)
110. Thornton AE, Raz N: Memory impairment in multiple sclerosis: a qualitative review. *Neuropsychology* 11: 357-366 (1997)
111. Thornton AE, Raz N, Tucker KA: Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *J Int Neuropsych Soc* 8: 395-409 (2002)
112. Uttner I, Müller S, Zinser C, Reversible impaired memory induced by pulsed methylprednisolone in patients with MS. *Neurology* 64: 1971-1973 (2005)
113. Uttner I, Tumani H: Hochdosiskortisontherapie und Kognition. *Nervenarzt* 6: 647-651 (2006).
114. van Buchem MA, Grossman, RI, Armstrong C, Polansky M, Miki Y, Heyning FH, Boncoeur-Martel MP, Wie L, Udupa JK, Grossman M, Kolson DL, McGowan JC: Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology* 50: 1609-1617 (1998)
115. van den Burg W, van Zomereren AH, Minderhoud JH, Prange AJ, Meijer NS: Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Arch Neurol* 44: 494-501 (1987)

116. van Zomeren AH, van den Burg W: Residual complaints of patients two years after severe head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 21-28 (1985)
117. Vedhara K, Hyde J, Gilchrist ID: Acute stress, memory, attention and cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 25: 535-549 (2000)
118. Wechsler D: Wechsler Memory Scale Revised. Psychological Corporation, San Antonio (1987)
119. Wells KB, Golding JM, Burnam MA: Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry* 145: 976-981 (1988)
120. Wiethölter H: Multiple Sklerose. In: Berlit P (Hrsg) *Klinische Neurologie*. 2. Auflage, Springer, Heidelberg. S. 1105 (2006)
121. Wishart H, Sharpe D: Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *J Clin Exp Neuropsychol* 19: 810-824 (1997)
122. Wolfram H, Neumann J, Wiczorek V: Psychologische Leistungstests in Psychiatrie und Neurologie. Thieme, Leipzig, S. 60-63 (1989)
123. Woods DL, Knight RT: Electrophysiologic evidence of increased distractibility after dorsolateral prefrontal lesions. *Neurology* 36: 212-216 (1986)
124. Wright DM: Impairment in abstract conceptualization in schizophrenia. *Psychological Bulletin* 82: 120-127 (1975)
125. Zimmermann P, Fimm B: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Version 1.0, Handbuch Teil 1, Psytest, Freiburg, S. 3-21 (1993)

Anhang

Anlage 1: Standardisierte Testabfolge

- Komplexe Figur Rey : Untertest 1 (Kopie)
- Komplexe Figur Rey : Untertest 2 (Delay 1')
- Beck-Depressions-Inventar (BDI)
- Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)
- Ruff Figural Fluency Test (RFFT)
- Komplexe Figur Rey: Untertest 3 (Delay 30')
- Wechsler Memory Scale (WMS), Logisches Gedächtnis I
- Wechsler Memory Scale (WMS), Blockspanne rückwärts
- Wechsler Memory Scale (WMS), Zahlenspanne rückwärts
- Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Typ B (MWTB)
- Lebensqualitätsfragebogen EQ-5D
- Wechsler Memory Scale (WMS)-Logisches Gedächtnis II
- Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)
- Visual Verbal Test (VVT), anschließend 30 Minuten Pause
- Verbaler-Lern-und-Merkfähigkeits-Test (VLMT)
- Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Subtest "Alertness"
- Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Subtest „geteilte Aufmerksamkeit“
- Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Subtest „Reaktionswechsel“
- Verbaler-Lern-und-Merkfähigkeitstest, verzögerter Abruf nach 30 Minuten
- Verbaler-Lern-und-Merkfähigkeitstest, Untertest „Wiedererkennen“
- Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Subtest „Arbeitsgedächtnis“
- Wechsler Memory Scale (WMS), Visuelle Wiedergabe I
- Farb Wort Interferenztest nach STROOP (FWIT)
- Recurring Figure Test (RFT) nach Kimura
- Wechsler Memory Scale (WMS), Visuelle Wiedergabe II

Anlage 2: McDonald-Kriterien (nach McDonald et al. 2001, Polmann et al. 2005)

KIS = klinisch isoliertes Syndrom, MRT = Magnet-Resonanz-Tomographie, MS = Multiple Sklerose, VEP = visuell evozierte Potentiale

KLINIK		APPARATIV/KLINIK
Schübe	Objektiv nachweisbare Läsionen	Zusätzlich notwendige Daten, um die Diagnose MS zu stellen
≥ 2	≥ 2	Keine Untersuchung erforderlich, klinische Evidenz ausreichend (ergänzende Evidenz erstrebenswert, muss in Übereinstimmung mit MS sein)
≥ 2	1	Räumliche Dissemination MRT-Kriterien oder 2 MS-typische MRT-Läsionen und positiver Liquorbefund oder weiterer Schub (andere Lokalisation)
1	≥ 2	Zeitliche Dissemination MRT oder Zweiter Schub
1 (monosymptomatisch, KIS)	1	Räumliche Dissemination MRT-Kriterien oder 2 MS-typische Läsionen und positiver Liquorbefund und zeitliche Dissemination oder zweiter Schub
0 von Beginn an schleichende neurologische Progression (vereinbar mit MS)		Krankheitsprogression 1 Jahr (retrospektiv oder prospektiv festgestellt) und zwei der folgenden Punkte: positives zerebrales MRT (9 T2-Läsionen oder 4 T2-Läsionen mit positivem VEP-Befund) positives spinales MRT (2 fokale T2-Läsionen), positiver Liquorbefund

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all Jenen auf das Herzlichste bedanken, die durch inhaltliche und emotionale Unterstützung sowie konstruktive Kritik zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein außerordentlicher Dank gilt dabei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Herbert Schreiber, für sein Engagement, die ausgezeichnete Betreuung und freundschaftliche Zusammenarbeit während der gesamten Zeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. M. Lang, Herrn Dr. M. Palmbach und Herrn Dr. A. Kornhuber für ihre tatkräftige Unterstützung und Beratung bei der Planung der Studie und Auswertung der statistischen Daten bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Dipl. Psych. Inge-Marie De Winter für die wertvolle Mithilfe bei der Ausarbeitung der neuropsychologischen Testbatterie und die freundliche Hilfestellung bei der Durchführung der Tests. Ebenfalls danke ich allen ärztlichen Kollegen und Psychologen, die an der Erhebung der Daten beteiligt waren.

Nicht zuletzt gilt mein herzlicher Dank allen Teilnehmern der Studie für deren Mitarbeit.

Aus tiefstem Herzen danke ich meinen Eltern sowie meinem Mann für ihre Liebe und Unterstützung nicht nur während der Entstehung dieser Arbeit.