

Aus dem NeuroCure Research Center  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Auswirkungen Fatigue-spezifischer Akupunktur auf die  
kognitiven Fähigkeiten von Patienten mit Multipler Sklerose –  
eine randomisiert-kontrollierte Studie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Pasura

aus Baden-Baden

Datum der Promotion: 02.03.2018

## Inhaltsverzeichnis

<b>I. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>II. Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>III. Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>IV. Abstract</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1. Aktueller Forschungsstand .....	10
1.2. Kognitive Leistung bei MS und Defizitmuster .....	11
1.2.1. Gedächtnisfunktion und Lernen .....	11
1.2.2. Konzentration und Aufmerksamkeit.....	14
1.3. Kognitive Testung .....	16
1.3.1. Messen kognitiver Defizite und Selbsteinschätzung der Patienten .....	16
1.3.2. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis .....	17
– kurz, praktisch und allgemeingültig? .....	17
1.4. Definition MS-bedingter Fatigue .....	18
1.5. Overlap? Fatigue – Depression – Kognition .....	19
1.5.1. Fatigue und Kognition .....	19
1.5.2. Kognition und Depressivität .....	22
1.6. Herleitung der Fragestellung und Ziel dieser Arbeit.....	23
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>24</b>
2.1. Stichproben und Studiendesign .....	24
2.1.1. Akupunkturgruppe .....	26
2.1.2. Kontrollgruppe .....	27
2.2. Kognitionstests.....	27
2.2.1. Symbol Digit Modalities Test .....	28
2.2.2. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest.....	29
2.2.3. Brief Visuospatial Memory Test Revised .....	30
2.3. Klinisch-neurologische und funktionelle Untersuchungen .....	32
2.3.1. Fatigue Severity Scale .....	32
2.3.2. Modifizierte Fatigue-Impact Scale .....	32
2.3.3. Beck Depressions Inventar, II. Fassung .....	33
2.3.4. Expanded Disability Status Scale und Krankheitsdauer.....	33
2.3.5. MS Functional Composite.....	34
2.4. Statistische Methoden.....	34
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>36</b>
3.1. Untersuchungskollektiv .....	36
3.1.1. Soziodemographische Parameter der Patienten .....	36
3.1.2. Klinisch-neurologische Parameter: Baseline – Gruppenvergleich .....	37
3.1.3. Fatigue nach Intervention: Vergleich Baseline und Visit 1 .....	42
3.1.4. Depressivität nach Intervention: Vergleich Baseline und Visit 1 .....	44
3.2. Kognitionsleistung der Akupunktur- und Kontrollgruppe.....	45
3.2.1. Ergebnisse des SDMT: Aufmerksamkeit und Konzentration .....	45
3.2.2. Ergebnisse des PASAT: Aufmerksamkeit und Konzentration .....	47
3.2.3. Ergebnisse der verbalen Lern- und Merkfähigkeit .....	50
3.2.4. Ergebnisse des visuell-räumlichen Lernens .....	56
3.3. Vergleich Akupunktur- und Kontrollgruppe in den kognitiven Domänen.....	62

3.3.1.	Vergleich der Aufmerksamkeit und Konzentration.....	62
3.3.2.	Vergleich des verbalen Gedächtnisses .....	63
3.3.3.	Vergleich des visuell-räumlichen Gedächtnisses .....	65
3.4.	Einflussfaktoren kognitiver Leistungsfähigkeit – Fatigue und Depressivität	67
3.4.1.	Zusammenhänge: Kognitive Leistung und Fatiguesymptomatik .....	68
3.4.2.	Zusammenhänge: Kognitive Leistung und Depressivität.....	69
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>73</b>
4.1.	Soziodemographische Parameter.....	73
4.2.	Kognitive Veränderungen im Untersuchungszeitraum und der Einfluss.....	74
	von Depression und Fatigue .....	74
4.2.1.	Aufmerksamkeit und Konzentration .....	75
4.2.2.	Verbale Lern- und Merkfähigkeit.....	77
4.2.3.	Visuell-räumliche Gedächtnisleistung .....	79
4.3.	Kritische Bemerkungen zur Studie und Schlussfolgerungen .....	81
4.4.	Zusammenfassung .....	83

## **V. Literaturverzeichnis**

## **VI. Eidesstattliche Erklärung**

## **VII. Lebenslauf**

## **VIII. Danksagung**

## **I. Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BDI	Beck Depression Inventory
BVMT	Brief Visuspatial Memory Test
BVMT-DR	Brief Visuspatial Memory Test – Delayed Recall
CI	Confidence Interval
CVLT	California Verbal Learning Test
Dg	Durchgang
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FAMS	Fatigue bei Multipler Sklerose Studie
FSMC	Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function
FSS	Fatigue Severity Scale
MACFIMS	Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MMST	Mini Mental State Test
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple sclerosis functional composite
MW	Mittelwert
NCRC	NeuroCure Research Center
PASAT	Paced auditory serial addition task
PPMS	Primary progressive Multiple Sclerosis
RRMS	Relapsing-remitting Multiple Sclerosis
SD	Standardabweichung
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SPMS	Secondary progressive Multiple Sclerosis
Tab	Tabelle
V	Visit (Untersuchungszeitpunkt)
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
W – F	Wörter abzüglich Fehler
ZNS	Zentrales Nervensystem

## II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Komorbiditäten und Umstände, die kognitive Funktionen beeinflussen .....	22
Abb. 2: Ablaufplan der Visitermine .....	26
Abb. 3: Protokoll der kognitiven Testung.....	28
Abb. 4: Beispiel Stimuli des SDMT .....	29
Abb. 5: Beispiel Version des BVMT .....	31
Abb. 6: Verlauf der SDMT-Mittelwerte und jeweiligen CI .....	45
Abb. 7: Verlauf der PASAT-Mittelwerte und jeweiligen CI.....	47
Abb. 8: Verlauf des Gesamtwertes des VLMT (Durchgang 1 bis 5).....	50
Abb. 9: Wortverlust nach dem Lernen einer Interferenzliste (Dg5 – Dg6).....	51
Abb. 10: Wortverlust nach 25 Minuten (Dg5 – Dg7).....	52
Abb. 11: Passives Wiedererkennen (Wörter abzüglich Fehler).....	53
Abb. 12: BVMT-Mittelwerte des Gesamtscores (Trial 1 bis 3) .....	56
Abb. 13: BVMT-Mittelwerte des Lernzuwachses (Trial 1 bis 3).....	59
Abb. 14: BVMT-Gesamtscore nach zeitlicher Verzögerung.....	60

### III. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Verteilung von Alter, Geschlecht, Bildungsgrad, MS-Typus, Krankheitsdauer in Akupunktur- und Kontrollgruppe.....	39
Tab. 2: Verlauf der klinisch-neurologischen Parameter in der Akupunkturgruppe und Kontrollgruppe: EDSS, FSS, BDI mit Mittelwerten $\pm$ Standardabweichung (MW $\pm$ SD) und p-Werten (Wilcoxon-Test) .....	40
Tab. 3: Modifizierte Fatigue Impact Scale: Subscores der Akupunkturgruppe im Verlauf.....	41
Tab. 4: Modifizierte Fatigue Impact Scale: Subscores der Kontrollgruppe im Verlauf.....	41
Tab. 5: Vergleich der FSS-Mittelwerte beider Gruppen nach Kovarianzanalyse an Visit 1 und Visit 2 adjustiert für Alter und Baseline-FSS (UNIANOVA) .....	43
Tab. 6: Vergleich der MFIS-Mittelwerte beider Gruppen nach Kovarianzanalyse an Visit 1 und Visit 2 adjustiert für Alter und Baseline-Score (UNIANOVA).....	43
Tab. 7: Vergleich der FSS-Mittelwerte beider Gruppen nach Kovarianzanalyse an Visit 1 und Visit 2 adjustiert für Alter und Baseline-Score (UNIANOVA).....	43
Tab. 8: Vergleich der BDI-Mittelwerte beider Gruppen nach Kovarianzanalyse an Visit 1 und Visit 2 adjustiert für Alter und Baseline-BDI (UNIANOVA) .....	44
Tab. 9: SDMT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Akupunkturgruppe ...	46
Tab. 10: SDMT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Kontrollgruppe .....	46
Tab. 11: PASAT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Akupunkturgruppe	48
Tab. 12: PASAT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Kontrollgruppe .....	48
Tab. 13: VLMT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Akupunkturgruppe ..	54
Tab. 14: VLMT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Kontrollgruppe .....	55
Tab. 15: BVMT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Akupunkturgruppe..	57
Tab. 16: BVMT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Kontrollgruppe.....	58
Tab. 17: Vergleich von Akupunkturgruppe und Kontrollen nach Kovarianzanalyse und Adjustierung der SDMT-Mittelwerte an Visit 1 und Visit 2 für Alter und Baseline-Wert.....	62
Tab. 18: Vergleich von Akupunkturgruppe und Kontrollen nach Kovarianzanalyse und der PASAT-Mittelwerte adjustiert für Alter und Baseline-Wert an Visit 1 und Visit 2 .....	63
Tab. 19: Vergleich von Akupunkturgruppe und Kontrollen nach Kovarianzanalyse und der VLMT-Mittelwerte an Visit 1 adjustiert für Alter und Baseline-Wert .....	64

Tab. 20: Vergleich von Akupunkturgruppe und Kontrollen nach Kovarianzanalyse und der VLMT-Mittelwerte an Visit 2 adjustiert für Alter und Baseline-Wert .....	65
Tab. 21: Vergleich von Akupunkturgruppe und Kontrollen nach Kovarianzanalyse und der BVMT-Mittelwerte an Visit 1 adjustiert für Alter und Baseline-Wert.....	66
Tab. 22: Vergleich von Akupunkturgruppe und Kontrollen nach Kovarianzanalyse und der BVMT-Mittelwerte an Visit 2 adjustiert für Alter und Baseline-Wert.....	67
Tab. 23: Analyse des Einflusses der Faktoren <i>veränderter FSS-Score</i> , <i>Gruppe/Intervention</i> , <i>Zeit</i> auf die kognitive Testleistung (repeated measures ANOVA), p-Wert und Effektmaß $\eta^2$ .....	71
Tab. 24: Analyse des Einflusses der Faktoren <i>veränderter BDI-Score</i> , <i>Gruppe/Intervention</i> , <i>Zeit</i> auf die kognitive Testleistung (repeated measures ANOVA), p-Wert und Effektmaß $\eta^2$ .....	72

#### **IV. Abstract**

**Ziel dieser Studie:** Die vorliegende Studie untersucht, ob die Auswirkung von Fatigue-spezifischer Akupunktur auf Multiple Sklerose bedingte-Fatigue auch einen möglichen Effekt auf objektiv messbare kognitive Leistungen hat.

**Methoden:** Die Daten von 44 MS-Patienten mit Fatigue wurden in einer randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie nach einer zwölfwöchigen Fatigue-Therapie mit Akupunktur, mit jeweils zwei Sitzungen pro Woche, analysiert: Vor und nach der Intervention, sowie im Langzeitverlauf nach insgesamt 26 Wochen wurde Fatigue mit den Selbstbewertungsfragebögen der Fatigue Severity Scale (FSS) und der Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), Depressivität mit Becks Depressions Inventar (BDI) sowie kognitive Tests der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und des verbalen und visuell-räumlichen Gedächtnisses auf Basis des Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) erhoben. Die Daten der Interventionsgruppe (19 Patienten) wurde mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe (25 Patienten) verglichen.

**Ergebnisse:** Durch Fatigue-spezifische Akupunktur gemilderte Symptome mentaler Fatigue ( $p = 0,04$ ) hatten keinen signifikanten Effekt auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ( $p = 0,18$ ) sowie das verbale ( $p = 0,62$ ) und visuell-räumliche ( $p = 0,16$ ) Gedächtnis. Auch die Veränderung der Depressivität hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die kognitive Testleistung. Ein Trend zeigte sich für den direkten Effekt von Akupunktur auf Aufmerksamkeit und Konzentration in Kombination mit dem Lerneffekt durch Testwiederholung ( $p = 0,07$ ).

Im Vergleich von Akupunkturgruppe und Kontrollen zeigten sich keine kognitiven Leistungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse dieser Studie lassen den Schluss zu, dass eine Verbesserung der selbstberichteten Fatigue bei MS-Patienten durch eine Fatigue-spezifische Therapie mit Akupunktur keinen Einfluss hat auf die objektive kognitive Leistung. Ein direkter Effekt von Akupunktur auf kognitive Leistung könnte sich in einer größeren Stichprobe bestätigen. Während der Durchführung dieser Studie offenbarte sich zudem der Mangel eines klaren Konzepts kognitiver Fatigue. Es fehlt an standardisierten objektiven Messverfahren mentaler Fatigue, die es in klinischen Studien ermöglichen würden, die Selbsteinschätzung der Patienten mit ihren subjektiv erlebten kognitiven Defiziten in Zusammenhang zu bringen.



**Objective:** This study examined the effectiveness of fatigue-specific acupuncture on fatigue in multiple sclerosis patients and through this its potential impact on objective cognitive functioning.

**Methods:** Data of 44 fatigued MS-patients was collected in a randomized controlled trial, before and after intervention with Fatigue-specific Acupuncture taking place twice a week, 12 weeks in total, and in the long-term course at a third timepoint after 26 weeks. Following measurements were taken at all three timepoints: Levels of fatigue and depression were assessed with self-reporting-questionnaires: FSS (Fatigue Severity Scale), MFIS (Modified Fatigue Impact Scale) and BDI (Beck's Depression Inventory). Tests of information processing speed, verbal and visuospatial memory were based on the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) test-battery. The data of the intervention group (19 patients) was compared with the results of the control group (25 patients).

**Results:** Fatigue-specific acupuncture had a positive impact on self-reported mental Fatigue ( $p = 0,04$ ), but this did not significantly contribute to objective cognitive test performance regarding mental speed and attention ( $p = 0,18$ ), verbal ( $p = 0,62$ ) and visuospatial memory ( $p = 0,16$ ). Further, changed depression scores had no effect on cognitive test performance. A positive trend of acupuncture itself in combination with the effect of repeated testing was found on attention and mental speed ( $p = 0,07$ ). There were no differences between intervention group and controls concerning cognitive test results.

**Conclusion:** The results of this study lead to the conclusion that improvements in self-reported cognitive fatigue through a specific fatigue therapy with acupuncture do not influence objective cognitive performance in MS patients. Adjusting the sample size might show a direct effect of acupuncture on cognitive performance. During the course of the study the lack of a clear cut concept for cognitive fatigue became evident. To refine measurements for MS-patients complaining about mental fatigue a standardized tool to objectify and relate those complaints to self-reported fatigue seems useful.

## **1. Einleitung**

Multiple Sklerose (MS) gehört zum Formenkreis der entzündlich-demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems und ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im jüngeren Erwachsenenalter, die zu bleibender Behinderung führen kann. Autoreaktive T-Zellen zerstören multifokal die Myelinscheiden im zentralen Nervensystem [ 1 ]. Die dadurch bedingten Einschränkungen im Alltag sind vielfältig und reichen von motorischen Symptomen wie Gangunsicherheit und Spastik bis hin zu emotional-kognitiven Störungen, erhöhter Erschöpfbarkeit (Fatigue) und komorbid auftretender Depression – diese neuropsychologischen Symptome bestehen oft unabhängig vom funktionell-motorischen Symptomkomplex [ 2 , 3 ]. Lange Zeit wurde den sensomotorischen Einschränkungen mehr Bedeutung zugemessen als den kognitiven Problemen von MS-Patienten. Dabei sind es vor allem die kognitiven Defizite, welche die Patienten in ihren Alltagsaktivitäten stark einschränken, zu sozialem Rückzug führen und den Genesungsprozess sowie die Coping-Strategien der Patienten torpedieren [ 4 ]. Kognitiver Leistungsverlust tritt mit einer Prävalenz von 40 – 70% auf und ist damit eines der schwerwiegendsten Symptome, das MS-Patienten ihre Lebensqualität beeinträchtigt [5].

Eine systematische Kognitions-Diagnostik im klinischen Behandlungssetting durchzuführen ist schwierig und hat bisher keinen Weg in den Stationsalltag gefunden. Seit wenigen Jahren bemüht sich ein zwölfköpfiges Expertenkomitee [ 6 ], die Durchführung einer international validierten, unkomplizierten Testbatterie – den Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) – zu etablieren und hat hierzu Empfehlungen herausgegeben [7].

### **1.1. Aktueller Forschungsstand**

Der Symptomkomplex und die Dimension kognitiver Leistungseinbußen bei MS sind seit einigen Jahren in den Fokus wissenschaftlicher Forschung gerückt [5, 8] – und es hat sich ein Wandel vollzogen: Glaubte man vor 30 Jahren noch, nur ungefähr drei Prozent der MS-Patienten seien von kognitivem Abbau betroffen, zeigte eine Studie aus den frühen 90er Jahren, dass 20% bis 33% darunter leiden. Heute sprechen einige Studien von bis zu 72% betroffener Patienten [9, 10, 11].

Unter dem Terminus Kognition werden verschiedene Funktionsleistungen wie Planen und Erinnern, Wahrnehmen, Vorstellen und Beurteilen subsummiert. Bei MS ist dabei am häufigsten das Gedächtnis betroffen. Es kommt außerdem zu Beeinträchtigungen der kognitiven Flexibilität und Aufmerksamkeitsstörungen [12]. Letztlich ist jede Art kognitiven Abbaus möglich, obgleich sich bei MS-Patienten ein typisches Profil zeigt: Betroffen sind vor allem die Geschwindigkeit, mit der neue Informationen verarbeitet werden, das episodische Langzeitgedächtnis sowie exekutive Funktionen wie Planungs- und Handlungskompetenz [4, 5].

In den nachfolgenden Kapiteln wird das Symptom Fatigue erklärt und die kognitiven Domänen vorgestellt, die bei MS besonders betroffen sind.

## **1.2. Kognitive Leistung bei MS und Defizitmuster**

Kognitive Einschränkungen bei MS sind domänenspezifische Defizite: Aufmerksamkeit und Geschwindigkeit, mit der neue Informationen [13] verarbeitet werden, Lernvorgänge und Gedächtnis [14, 18] sowie die Exekutivfunktionen [15] sind betroffen. In den folgenden Unterkapiteln wird das domänentypische Muster kognitiver Defizite beschrieben. Die theoretischen Konzepte kognitiver Funktionen werden dabei auch dargestellt. Die Testung der Exekutivfunktionen war nicht Teil dieser Studie – sie umfassen komplexes, zielgerichtetes Verhalten, die Fähigkeit zu planen und Verläufe abzuschätzen [16] und treten seltener auf als Defizite des Gedächtnisses oder der Aufmerksamkeit [17].

### **1.2.1. Gedächtnisfunktion und Lernen**

Gedächtnisdefizite bei MS-Patienten, mit einer Prävalenz von 40-65%, beruhen vor allem auf dem Unvermögen neue Inhalte zu verarbeiten, zu lernen und wieder abrufen zu können [7, 18].

Das Gedächtnis lässt sich in verschiedene, sich gegenseitig ergänzende funktionelle Systeme einteilen: Das episodische Gedächtnis beschreibt die Fähigkeit persönliche Informationen oder Erfahrungen bewusst wiederzugeben, zum Beispiel Informationen aus Unterhaltungen oder gelernte Fakten. Es kann in ein visuelles und ein verbales Gedächtnis unterteilt werden. Operationalisiert wird dieses System durch Tests, die gelernte Wortlisten oder das Zeichnen zuvor gesehener Symbole abfragen. Beispiele

hierfür sind der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) und der Brief Visuospatial Memory Test (BVMPT) [19].

Das Konzept des episodischen Gedächtnisses beruht auf drei Stufen, erstens der Enkodierung, also dem Einprägen, zweitens der Konsolidierung, im Sinne der Speicherung von Inhalten, und drittens dem Wiederabruf dieser Informationen [19]. Ersteres hängt dabei besonders davon ab, wie zielgerichtet und aufmerksam neue Informationen und Erfahrungen verarbeitet werden [19]. Neuroanatomisch sind die Strukturen des Hippocampus und der mediale Temporallappen – links für das Sprachgedächtnis, rechts für das visuell-räumliche Gedächtnis verantwortlich [19].

Das episodische Gedächtnis ist bei MS häufig betroffen: Rao et al. und Thornton et al. beschreiben die Schwierigkeiten von MS-Patienten Gelerntes erneut abzurufen als primären Grund für Einschränkung der Gedächtnisfunktion [18, 20]. DeLuca et al. zeigen jedoch auf, dass Ursache von Gedächtnisproblemen im initialen Lernen neuer Informationen liegt [14]. MS Patienten brauchten demnach länger, um sich neue Dinge einzuprägen als Kontrollpersonen [21]. Gedächtnisprobleme bei MS-Patienten sind also nicht nur begrenzt auf den Wiederabruf von Informationen, sondern betreffen auch den initialen Lernprozess, das Wiedererkennen von bereits Gelerntem und die Gedächtnisspanne [20].

Haben MS-Patienten jedoch mehr Zeit und Wiederholungen für Lerninhalte und erreichen das festgelegte Lernziel, finden sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen keine Unterschiede in Wiederabruf und Wiedererkennung [21].

Unterteilt man die episodische Gedächtnisfunktion in ein verbales Erinnerungsvermögen und ein räumlich-visuelles Gedächtnis lässt sich bei MS-Patienten in beiden Variablen ein Defizit feststellen [22, 23]. Das verbale Speichersystem umfasst sprachliche Informationen, zum Beispiel die Reihenfolge von Wörtern; das visuell-räumliche erinnert und verarbeitet visuelle Eindrücke [24].

Das semantische Gedächtnis ist, neben dem episodischen Gedächtnis, Teil des deklarativen Gedächtnisses und speichert von der Person unabhängige, allgemeine Fakten – es bleibt, ebenso wie das implizite Gedächtnis, also das unbewusste Lernen und Erinnern, bei MS-bedingtem kognitiven Abbau normalerweise unbeeinträchtigt [25].

All diese einzelnen Gedächtnisfunktionen unterscheiden sich zwar in der Theorie, in der Praxis bilden sie jedoch gemeinsam das Werkzeug zur Verarbeitung von

Informationen, speichern diese kurz- und langfristig sowie bewusst- oder unbewusst [19].

Um die Lernprozesse – Enkodieren, Konsolidieren, Erinnern –, welche die Grundlage von Gedächtnis bilden, zu verdeutlichen, haben Atkinson und Shiffrin das Multi-Speicher-Modell entwickelt [26]. Demnach gibt es drei Speichertypen des Gedächtnisses: die sensorischen Speicher (Sinnesorgane) sowie den Kurzzeit- und den Langzeitspeicher. Die Informationen der Sinneswahrnehmung, die genug Aufmerksamkeit erregen, erreichen den Kurzzeitspeicher. Dort können mit begrenzter Kapazität fünf bis neun Items für wenige Sekunden bis hin zu einer Minute gespeichert werden [27, 28].

Die Informationen werden nach der maximalen Speicherdauer des Kurzzeitspeichers entweder verdrängt oder sie werden im Langzeitspeicher mit fast unbeschränktem Fassungsvermögen gespeichert [26].

Insbesondere das Konstrukt des Kurzzeitspeichers ist stark vereinfachend und wurde deshalb von Baddeley und Hitch durch die Theorie des Arbeitsgedächtnisses ergänzt – es bildet einen weiteren Subtyp des Gedächtnisses. Wie auch das episodische Gedächtnis ist es deklarativ, basiert also auf Faktenwissen [19]. Es stellt gleichzeitig eine Komponente der zentralen Exekutivfunktion dar [29]. Das Arbeitsgedächtnis dient dazu verbale und nonverbale Inhalte vorübergehend zu speichern und gegebenenfalls zu manipulieren – beispielsweise einen Satz nicht nur als solchen, sondern auch in dem Kontext, in dem er steht, zu verstehen. Es ist beteiligt an der Analyse und Bewältigung komplexer Aufgaben.

Das Arbeitsgedächtnis und damit auch Planfunktionen und zielgerichtetes Verhalten sind empfindlich betroffene Parameter MS-bedingter Gedächtnisstörungen [21, 30, 31].

Defizite beim Erinnern von Wörtern, also primär das episodisch-verbale Gedächtnis, beeinträchtigen das Arbeitsgedächtnis. Störungen des visuell-räumlichen Gedächtnisses betreffen eher die allgemeine Gedächtnisfunktion und erschweren das Lernen neuer Informationen sowie deren Konsolidierung und Wiederabruf [9, 11].

DeLuca et al. untersuchten in einer MRT-Studie, welche Komponente des Lernens bei MS tatsächlich die Hauptursache von Gedächtnisproblemen darstellt: Demnach war der Wiederabruf von Erlerntem unabhängig von einer Atrophie des Gehirns, wenn für die Variable „Enkodierung“ kontrolliert wurde. Darüber zeigte sich in Abhängigkeit des Atrophiegrades ineffizienteres Lernen bei den initialen Lernvorgängen und kein

Zusammenhang mit dem Abruf der Informationen nach zeitlicher Verzögerung bei MS-Patienten, die die Lernliste zuvor erfolgreich gelernt hatten. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass der Prozess des initialen Einprägens das grundlegende Defizit im gesamten Lernvorgang darstelle und ursächlich sei für Defizite beim verzögerten Wiederabruf [32, 33].

### **1.2.2. Konzentration und Aufmerksamkeit**

Ein weiteres zentrales Element kognitiver Fähigkeiten ist die Geschwindigkeit, mit der Informationen verarbeitet werden. Ein häufig repliziertes Ergebnis bei MS-Patienten ist ein verlängertes Verarbeitungstempo, unabhängig von Störungen der Motorik oder der Wahrnehmung; dazu sinkt bei anspruchsvolleren Aufgaben die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit stärker [34, 35, 36, 37]. Verluste der Schnelligkeit bei der Informationsverarbeitung treten meist zeitgleich mit einem beeinträchtigten Arbeits- und Langzeitgedächtnis auf [38]. Das Ausmaß der Gedächtnisdefizite bei MS-Patienten korreliert dabei mit der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung [39].

Posner und Rafal haben 1987 ein Modell der Aufmerksamkeit entworfen und unterteilen darin die Aufmerksamkeit, die über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten wird in *sustained concentration* und *vigilance* [40]. Die Fähigkeit der Vigilanz ermöglicht trotz monotoner, reizarmer Bedingungen ein dauerhaft hohes Aufmerksamkeitslevel. Das Modell differenziert außerdem die selektive (*focused attention*) und die geteilte Aufmerksamkeit (*divided attention*). Letztere erlaubt sogenannte Multi-Tasking-Aufgaben simultan zu bearbeiten, während die Selektion bestimmter Reize dazu dient, irrelevante Reize zu filtern und den Fokus auf konkrete Reize zu richten – eine Art mentale Ressourcenallokation, um der Verarbeitung wichtiger Informationen Vorrang zu gewähren [41]. Die Spannweite in der Prävalenz von Aufmerksamkeitsstörungen bei MS reicht je nach Literatur von 25 bis 78% [5, 42]. Am häufigsten sind die komplexen Aufmerksamkeitsfunktionen betroffen: geteilte und selektive Aufmerksamkeit, sowie die Vigilanz [5, 34]. Die einfachste Aufmerksamkeitsfunktion – die Aufmerksamkeitsspanne – bleibt meist unversehrt [5]. Schulz et al. fanden einen leichten Verlust der Konzentration bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RR-MS) und eine stärkere Einschränkung der Aufmerksamkeit bei progressivem Krankheitsverlauf [9].

Eine Studie von Kalmar et al. 2008 verglich eine gesunde Kontrollgruppe mit MS-Patienten ohne und mit kognitiven Symptomen. Dabei zeigte sich, dass die kognitiven Einschränkungen bei MS einen signifikanten Einfluss auf alltägliche Aktivitäten hatten [43]. Die eingeschränkte Fähigkeit über einen längeren Zeitraum aufmerksam und konzentriert zu bleiben, hat demnach ganz praktische Auswirkungen auf den Alltag von MS-Patienten. Dies gilt insbesondere, wenn verschiedene, komplexe Aufgaben gleichzeitig bearbeitet werden müssen [44]. DeLuca et al. postulierten sogar die Theorie, dass die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit der Schlüssel zu allen anderen kognitiven Defizite bei MS sei [39]. Eine langsamere Verarbeitung von Informationen gilt als sensitiver Parameter beginnender kognitiver Einschränkungen bei MS [25]. Außerdem weisen Schwid et al. in ihrer zehnjährigen follow-up Studie darauf hin, dass die Prozessverarbeitungsgeschwindigkeit, gemessen mit dem Symbol Digit Modalities Test (SDMT) und dem Paced auditory serial addition task (PASAT), die einzige sich signifikant verschlechternde kognitive Variable war [45].

Costa et al. geben in einem aktuellen Review eine Definition für den Begriff Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit: Es ist die Zeitdauer, die jemand braucht, um eine bestimmte Aufgabe auszuführen. Die Autoren benennen verschiedene Ursachen einer verminderten Verarbeitungsgeschwindigkeit. Sensorische Defizite, wie zum Beispiel visuell-räumliche Beeinträchtigungen, können dazu führen, dass weniger Zeit für die eigentliche Verarbeitung der Information zur Verfügung steht. Kognitive Defizite oder motorische Einschränkungen, wie Dysarthrie oder Störungen der Augenfolgebewegungen, können zu einer Verlangsamung führen. Die Autoren dieses Reviews weisen außerdem darauf hin, dass MS-Schübe und Krankheitsrückfälle der Patienten als weitere Störfaktoren wirken können und deshalb bei der Beurteilung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit berücksichtigt werden müssen [46].

## 1.3. Kognitive Testung

### 1.3.1. Messen kognitiver Defizite und Selbsteinschätzung der Patienten

Kognitive Defizite bei MS zu diagnostizieren erweist sich als schwierig – typischerweise sind spezifische kognitive Teilleistungsfunktionen betroffen, weniger die globalen kognitiven Fähigkeiten, wie in Kapitel 3.1 ausgeführt.

Einer im Krankheitsverlauf früh stattfindenden neuropsychologischen Diagnostik muss aber angesichts der Häufigkeit kognitiver Defizite und ihrer Auswirkungen auf das Leben der Patienten eine hohe praktische Bedeutung zugemessen werden: Erwerbsunfähigkeit, soziale Beeinträchtigungen und eine insgesamt verminderte Lebensqualität können die Folge sein [47]. Aus Zeitgründen ist es häufig schwierig, Patienten in der neurologischen Routineuntersuchung formal korrekt kognitiv zu testen [48]. Rogers et al. machen jedoch klar, dass kognitive Störungen, die nur subtil in ihrer Ausprägung sind, früh im Krankheitsverlauf auftreten und häufig nicht mit der körperlichen Behinderung oder MRT-Parametern korrelieren, leicht übersehen oder abgetan werden [48]. Der Einfluss kognitiver Defizite wird dabei oftmals von den Patienten selbst, von den Angehörigen und insbesondere auch von Ärzten und Krankenschwestern und -pflegern unterschätzt [49]. Die Eigenangaben der Patienten zu ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit sind häufig verzerrt und abhängig von ihrem emotionalen Status, Depressivität und Fatigue-Beschwerden [78]. Die Muster kognitiver Störungen bei MS lassen sich nicht mit dem häufig angewendeten Mini Mental State Test (MMST) für Demenz testen, spezifische kognitive Testungen, die auch subtile Defizite messen, sind unerlässlich [50].

Idealerweise sind neuropsychologische Tests sensitiv, reproduzierbar, zuverlässig, einfach anzuwenden und nehmen wenig Zeit in Anspruch – um es für den Patienten so angenehm wie möglich zu machen und im Hinblick auf klinische Ressourcen und Kosten. Testbatterien brauchen gute normative Vergleichsdaten, korrigiert nach Alter und Bildungsgrad. Tests, die Depression und Fatigue messen, sollten ebenfalls durchgeführt werden, um den beschriebenen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten zu kontrollieren.

Ein Review von Ferreira zeigt die mangelnde Kohärenz und fehlende Homogenität in der Literatur: 23 verschiedene Testbatterien und 74 neuropsychologische Tests wurden identifiziert [11].



Diese Arbeit konzentriert sich auf das Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS), welches von einem zwölfköpfigen internationalen Expertenkomitee [6] empfohlen wird, wenn eine ausgiebige kognitive Testung durch erfahrene Neuropsychologen nicht möglich ist. Zudem soll es ermöglichen die kognitiven Fähigkeiten der Patienten trotzdem zuverlässig, valide und sensitiv zu erfassen. Es wurden drei erprobte und in anderen Testbatterien ebenso verwendete Tests ausgewählt:

Der SDMT soll die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit messen, das visuell-räumliche Gedächtnis misst der BVMT, das verbale Gedächtnis wird in der englischsprachigen Originalfassung mit dem California Verbal Learning Test (CVLT) erfasst; als deutschsprachiges Äquivalent gilt der VLMT [7].

### **1.3.2. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis – kurz, praktisch und allgemeingültig?**

Der BICAMS hat das Ziel und den Anspruch, ein einheitliches, international vergleichbares Instrument zur kognitiven Testung bei MS zu werden, das von medizinischem Personal ohne spezielle neuropsychologische Ausbildung angewendet werden kann [51].

Ein ausführliches, jedoch zeitaufwändiges und nur durch erfahrene Neuropsychologen durchgeführtes Testverfahren gibt es bereits seit 2006 in Form des MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis). Dusankova et al. wiesen in ihrer interkulturellen Validierungsstudie darauf hin, wie akkurat diese neuropsychologische Testbatterie Kognition zu messen vermag; sie erwähnen jedoch auch, dass es bis dato nur in wenigen Ländern Validierungsstudien zur Erhebung normativer Daten gab [52]. Um als Goldstandard für kognitive Tests bei MS zu dienen, brauche es weitere kulturübergreifende Standardisierungsdaten [52]. BICAMS besteht deshalb aus drei der im MACFIMS erhobenen sieben Tests und wird besonders für den Gebrauch im klinischen Alltag und in Zentren mit knappen Ressourcen hinsichtlich Zeit und Personal empfohlen – die am empfindlichsten betroffenen kognitiven Bereiche werden damit abgedeckt: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und episodisches Gedächtnis. Der SDMT und der BVMT gelten als die sensitivsten Subtests [5, 53].

Eine Validierungsstudie des BICAMS zeigt, MACFIMS als Maßstab zugrunde gelegt, eine Sensitivität von 94% und Spezifität von 86% dieser Testbatterie. In der

untersuchten tschechischen Kohorte identifizierte der BICAMS kognitive Defizite ebenso gut wie der MACFIMS [52]. Die Autoren stellten außerdem heraus, dass sowohl BICAMS als auch MACFIMS geeignet seien, den beruflichen Status der Patienten vorherzusagen – ein Parameter, der stark mit dem Ausmaß kognitiver Einschränkung korreliert [52].

In einer zuletzt veröffentlichten Studie, die den BICAMS in einer irischen Population validiert, kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass BICAMS ein zuverlässiges Testverfahren ist, welches in der Lage sei, subtile kognitive Defizite früh zu detektieren und somit die Chance eröffnet, rechtzeitig zu intervenieren und betroffene Patienten entsprechend zu monitoren [54].

#### **1.4. Definition MS-bedingter Fatigue**

Die Fatigue-Symptomatik bei MS-Patienten zeigt sich in einer abnormen körperlichen und mentalen Abgeschlagenheit und Schwäche, sowie einer unverhältnismäßigen Erschöpfung und Ermüdbarkeit durch körperliche und geistige Anstrengung. Fatigue-Patienten benötigen längere Ruhepausen. Zudem empfinden sie diese als weniger regenerativ als gesunde Menschen [55]. Definierend ist auch die Einschränkung der alltäglichen Aktivitäten betroffener Patienten und damit der Lebensqualität insgesamt [56, 116].

Bei Fatigue muss zwischen einer körperlichen und mentalen Dimension der Ermüdung unterschieden werden [57]. Es wird postuliert, dass primäre Fatigue bei MS durch die Erkrankung selbst ausgelöst wird, also ein krankheitsimmanentes und auch spezifisches Symptom ist. Davon zu unterscheiden ist sekundär ausgelöste Fatigue – bedingt durch Depression, Schlafstörungen, Nebenwirkungen von Medikamenten oder motorische Beeinträchtigungen, deshalb ist eine klare Abgrenzung hinsichtlich der Genese von Fatigue bei MS schwierig [58].

In Betracht kommen vor allem Strukturschädigungen durch Atrophie [ 59 ], Demyelinisierung und axonale Schädigung (Diskonnexions-Hypothese), ein erhöhter Energieverbrauch aufgrund der neurologischen Beeinträchtigung [57], Defekte im autonomen Nervensystem [ 60 ], funktionelle Störungen durch die Effekte von Entzündungsmediatoren [61] sowie Störungen der funktionellen Konnektivität der Basalganglien [62, 63].

## **1.5. Overlap? Fatigue – Depression – Kognition**

Beurteilt man die kognitive Leistung von MS-Patienten muss berücksichtigt werden, dass ihre Performance von anderen, der Krankheit immanenten und begleitenden Symptomen beeinflusst sein kann: Fatigue, Depressivität und die Nebenwirkungen mancher MS-Medikamente können zu Fehleinschätzungen führen. In den folgenden Kapiteln werden die kognitiven Defizite von MS-Patienten in ihrer Beziehung zu Depression und Fatigue-Symptomatik beleuchtet.

### **1.5.1. Fatigue und Kognition**

Erhöhte Erschöpfbar- und Ermüdbarkeit, körperlich wie geistig, tritt im Verlauf bei bis zu 90% der MS-Patienten auf [2, 64].

In der Literatur existieren zwei Hypothesen zu Fatigue: Zum einen wird Fatigue als Zustand beschrieben, der in Abhängigkeit von Anstrengung und Belastung auftritt [65]. Zum anderen wird Fatigue als eine psychische Disposition respektive Merkmal dargestellt, welches den Patienten daran hindert, überhaupt erst aktiv zu werden [66]. Diese beiden Ansätze seien ungenügend, so Hanken et al [67]. Die Autoren stellen in ihrem Review zur Beziehung zwischen MS-bedingter Fatigue und kognitiven Defiziten die Theorie auf, dass sich Fatigue, verursacht durch Hirnatrophie oder inflammatorische Prozesse, im Verhalten der Patienten bemerkbar mache, sobald diese gezwungen seien, spezifische kognitive Funktionen zu bemühen. Von allen untersuchten kognitiven Domänen fanden die Autoren nur bei Aufgaben, die die Vigilanz maßen, eine starke Korrelation mit Fatigue. Sie untermauerten diese Feststellung mit der Analyse von MRT-Studien, die zeigten, dass sich atrophische Bereiche des Gehirns bei Fatigue mit den Regionen überschneiden, die bei Gesunden während ebendieser Aufmerksamkeitstest aktiviert waren [67]. Neben der kognitiven Komponente von Fatigue, ist auch die erhöhte körperliche Ermüdung ein Teil von Fatigue [68]. Chiaravalloti und DeLuca weisen in ihrem Review darauf hin, dass die Beurteilung und korrekte Testung kognitiver Fatigue weiterhin ein Hindernis darstelle für die klare Konzeptualisierung von Fatigue und ihre Beziehung zu Kognition [5].

Bisher konnten Studien keinen Zusammenhang zwischen subjektiv vom Patienten geschilderter Fatiguesymptomatik und objektiv messbaren kognitiven Defiziten nachweisen [69, 70]. Krupp und Elkins konnten jedoch eine Verschlechterung der kognitiven Leistung von MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen

feststellen. Ziel der Studie war es, Fatigue durch eine vier Stunden andauernde neuropsychologische Testbatterie und arithmetische Tests zu induzieren. Zwischen den Eigenangaben der Patienten zu ihren Fatigue-Symptomen und der tatsächlichen kognitiven Leistung konnte jedoch kein Zusammenhang hergestellt werden [70]. In dieser Studie stellten sie die Vermutung auf, dass die Wechselwirkung von Fatigue und kognitiven Fähigkeiten darauf beruhen könnte, dass bei kognitiven Defiziten eine größere Anstrengung vonnöten ist, um Aufgaben zu bewältigen, was wiederum die Fatigue-Symptome verstärkte [70]. Demgegenüber stellten Weinges-Evers et al. fest, dass der FSS-Score, korrigiert für Faktoren wie Bildungsgrad, EDSS und Depression, ein geeigneter prädiktiver Marker für das Abschneiden im Aufmerksamkeits-Subtest des Tests of Attentional Performance (TAP) sein kann. Die Autoren schlagen diesen Test vor, um Fatigue quantitativ zu messen [71].

Testverfahren, die Fatigue messen sollen, zeigen, dass in Tests, bei denen es galt, über einen längeren Zeitraum aufmerksam zu bleiben oder welche die visuelle Vigilanz maßen, Fatigue durchaus die Leistung verschlechtern kann [69]. Krupp et al. deuteten darauf hin, dass kognitiver Abbau bei MS als solcher die Fatigue verstärken könne, aber Fatigue selbst nicht zu schlechterem Abschneiden bei kognitiven Tests beitrage [70]. Interessanterweise zeigte eine MRT-Studie, dass zerebelläre Läsionen und Atrophie zwar mit kognitivem Abbau korreliert werden konnte, jedoch nicht mit Fatigue [72]. Die Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich ihres kognitiven Zustandes deckt sich oft nicht mit ihrer objektiven Leistung, korreliert jedoch stark mit ihrer Fatigue [73].

Die von Patienten geschilderte Zunahme von Fatigue-Symptomen allein führt jedoch nicht zu einer Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit [74].

Paul und Veauthier unterscheiden zwischen einer primären, autoimmun verursachten MS-genuinen Fatigue und sekundärer Fatigue bei MS, verursacht durch die Nebenwirkungen von Medikamenten, Schlaf- oder affektive Störungen. Diese mehrdimensionalen Ursachen und Umstände erklärten die Schwierigkeiten Fatigue als solche zu objektivieren [75]. Es gibt bisher keinen Konsens über einen klinisch praktikablen zuverlässigen und validen Messwert für MS-bedingte Fatigue [66].

Neumann et al. stellten die Hypothese auf, dass die Reaktionszeit von Patienten bei Aufmerksamkeitstests ein effektiver Parameter sei, um kognitive Fatigue zu messen. In ihrer Studie korrelierten die Reaktionszeiten zudem mit der Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function (FSMC) [76]. Diese Annahme stützen auch andere Studien:

Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, gemessen mit dem SDMT, erwies sich bei Patienten, die Fatigue-Symptome angaben, als deutlich langsamer, als bei MS-Patienten, die Fatigue verneinten [77]. Eine Interventionsstudie von Kinsinger et al. zeigte, dass eine kognitive Verhaltenstherapie gegen Depression und für einen besseren Umgang mit Fatigue-Symptomen bei MS zwar signifikant ebendiese Symptome milderte, aber keinen Einfluss auf das Abschneiden bei kognitiven Leistungstests hatte. Allerdings konnten die MS-Patienten nach der Therapie ihre kognitive Leistungsfähigkeit besser einschätzen [78].

Diamond et al. konnten eine verlangsamte Informationsverarbeitung mit höherem Fatigue-Level und höherer Depressivität korrelieren. Insbesondere betroffen waren auch das verbale Lernen sowie der Wiederabruf bereits gelernter Inhalte. Visuell-räumliche Gedächtnisleistungen schienen mit hoher Fatigue und Depression hingegen weniger zu korrelieren [79].

Als auslösende Mechanismen von Fatigue werden ZNS- und Immundysregulationen vermutet, ebenso wie ein verminderter Glukosemetabolismus im frontalen Kortex und den Basalganglien [80, 81]. Zudem wird angenommen, dass das Zusammenspiel zwischen dorsolateral-präfrontalen und motorischen Schaltkreisen sowie der Basalganglien gestört ist [63, 82].

Kognitive Fatigue als Verschlechterung kognitiver Leistung während einer Aufgabe oder über einen Testzeitraum hinweg [70] zu definieren, erscheint objektiv als effektiv und praktikabel. In Studien wird dies jedoch bisher nicht kohärent umgesetzt [66] und gestaltet sich schwierig hinsichtlich der von objektiv messbaren Ergebnissen abweichenden Wahrnehmung der von Fatigue-betroffenen MS-Patienten.

Medikamente, die bei MS eingesetzt werden, wie Immunmodulatoren und andere Medikamente der symptomatischen Therapie wie Antiepileptika, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Baclofen, Benzodiazepine und Kortikosteroide, die potenziell Fatigue auslösen können und unerwünschte Nebenwirkungen auf die Kognition haben können, sollten als Kovariaten berücksichtigt werden [83]. In Abbildung 1 werden weitere Einflussfaktoren genannt, die bei der Diagnose kognitiver Störungen bedacht werden müssen.

- Ort und Ausmaß pathologischer Läsionen
- Krankheitsverlauf (progressiv vs. remittierend)
- Krankheitsdauer
- Affektive Störungen
- ZNS-wirksame Medikation

Abb. 1: Komorbiditäten und Umstände, die kognitive Funktionen beeinflussen können [84]

### 1.5.2. Kognition und Depressivität

Bis zu 50% aller MS-Patienten entwickeln im Laufe ihrer Krankheit eine Major-Depression [85, 86].

MS-bedingte Depression ist nicht zu erklären durch eine positive Familienanamnese für Depressionen [87], Dauer der MS-Erkrankung oder Krankheitsaktivität [88]. Depressivität kann die kognitive Leistung erheblich beeinträchtigen [89], ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Depression und Kognitionsleistung ist jedoch nicht gesichert [90]. Bei bestehender depressiver Symptomatik ist die Zuordnung von kognitiven Problemen zur Depression oder zu MS meist nur im Verlauf oder nach dem Einsetzen einer wirksamen antidepressiven Therapie möglich.

Arnett et al. fanden heraus, dass depressive MS-Patienten signifikant schlechter abschnitten beim PASAT, einem komplexen Aufmerksamkeitstest, bei dem es auf Schnelligkeit ankommt, als MS-Patienten ohne Depression. Keine Unterschiede fanden sich hingegen bei Lernen von Wortlisten und Tests zum visuell-räumlichen Gedächtnis. Die Autoren zogen aus ihren Ergebnissen den Schluss, dass MS-bedingte Depression die kognitive Verarbeitungsleistung verschlechtert und insbesondere das Arbeitsgedächtnis [91]. Diamond et al. konnten eine Korrelation herstellen zwischen der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung und der Stimmungslage von MS-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden [79].

Die Ergebnisse der Literatur sind jedoch widersprüchlich: Landrø et al. wiesen zwar einen Zusammenhang zwischen Depression und kognitiven Defiziten nach, allerdings nur für eine verlangsamte Verarbeitungsgeschwindigkeit und nicht für Defizite des Arbeitsgedächtnisses. Die Autoren vermuteten, dass erstere zu Depressionen führe, weil sich die Patienten der Einschränkungen ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit bewusst würden [92]. Dies deckt auch die Theorie von Benedict et al.: Sie konnten

zerebrale Atrophie bei MS und die Läsionslast im MRT mit Stimmungslage und kognitiver Dysfunktion korrelieren – eine Erklärung für diesen positiven Zusammenhang könne aber auch sein, dass ein höherer Atrophiegrad mit stärkerer kognitiver Beeinträchtigung und körperlicher Behinderung korreliert, und deshalb mit Depressivität und emotionaler Belastung einhergeht [93].

## **1.6. Herleitung der Fragstellung und Ziel dieser Arbeit**

Kognitive Defizite und Fatigue bei MS sind häufig und können sich in ihrer klinischen Darstellung überlappen. Die Literatur suggeriert eine Trennschärfe, indem man für beide Symptome theoretische Konstrukte und Operanden entwirft. Tatsächlich gibt es nur wenige Studien, die beide Symptome unter Therapie im Verlauf beobachten und sie auf ihr mögliches Abhängigkeitsverhältnis und ihre Wechselwirkung kontrollieren. Ziel dieser Arbeit ist es, auf Grundlage der kognitiven Testbatterie (BICAMS), im Rahmen einer auf sechs Monate angelegten randomisierten, kontrollierten Studie, die Auswirkungen einer zwölfwöchigen Therapie mit Akupunktur für MS-bedingte Fatigue auf die kognitive Leistung zu evaluieren. Primär interessiert dabei, wie und ob sich durch die Therapie der Fatigue die kognitive Leistung bei MS-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne dieses alternative Therapieverfahren verändert.

Auf Grundlage des gegenwärtigen Forschungsstandes soll eine Übersicht erstellt werden, die das diffuse Bedingungsgefüge von kognitiver Leistung und Fatigue besser verständlich macht. Diese Arbeit zielt darauf ab, Antworten zu finden, ob und wie Kognition und Aufmerksamkeit bei MS-bedingter Fatigue beeinflusst werden.

Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Dynamik der Fatigue im Untersuchungszeitraum und ihrem Einfluss auf das Abschneiden in kognitiven Leistungstests.

Folgende Fragen soll diese Arbeit klären:

- 1) Unterscheidet sich die kognitive Leistung von MS-Patienten mit Fatigue nach zwölfwöchiger Fatigue-spezifischer Therapie mit Akupunktur von einer MS-Kontrollgruppe ohne Therapie?
- 2) Besteht ein Zusammenhang zwischen der von Patienten wahrgenommenen, subjektiven Fatiguesymptomatik und ihrer kognitiven Leistung?
- 3) Wie wirkt sich die Veränderung depressiver Symptome auf die Leistung in kognitiven Tests aus?

## **2. Material und Methoden**

In diesem Kapitel wird die Umsetzung der Fragestellung – inwiefern Akupunktur zur Therapie MS-bedingter Fatigue sich auf kognitive Einschränkungen auswirkt – behandelt.

Zunächst werden der Versuchsaufbau und die beiden untersuchten Studiengruppen beschrieben, anschließend die verwendeten Untersuchungsinstrumente und die demographischen Daten des Untersuchungskollektiv. Diese Arbeit untersucht domänenspezifische kognitive Variablen der Aufmerksamkeit und Konzentration, der visuell-räumlichen Gedächtnisfunktion und des deklarativen Wortgedächtnisses. Der Fokus liegt dabei insbesondere auf der Lernleistung und der Fähigkeit Gelerntes wiederabzurufen. Abschließend wird die statistische Auswertung erläutert.

### **2.1. Stichproben und Studiendesign**

Die vorliegende Arbeit ist ein Teilprojekt der FAM-Studie (Fatigue bei Multipler Sklerose) und untersucht die Entwicklung kognitiver Leistungsfähigkeit im Studienverlauf und Veränderungen bei mit Akupunktur therapierter MS-bedingter Fatigue.

Die FAM-Studie des NeuroCure Clinical Research Center (NCRC) ist eine randomisierte klinische Studie mit dem Ziel die Auswirkungen Fatigue-spezifischer Akupunktur auf die Fatigue-Symptomatik bei MS zu untersuchen und Fatigue-Symptome in ihrem Bedingungsgefüge besser zu verstehen.

Die aktuellen Datenschutzbestimmungen hinsichtlich patientenbezogener Datenerfassung und statistischer Verarbeitung wurden eingehalten. Die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin stimmte der FAMS-Studie zu; sie wurde am 2. April 2013 unter NCT01864707 auf ClinicalTrials.gov registriert.

Es wurden insgesamt 104 MS-Patienten aus dem Patienten-Pool der Ambulanz des NCRC und aus MS-Schwerpunktpraxen in Berlin und Brandenburg rekrutiert. Die Patienten wurden mittels 1:1 Randomisierung, stratifiziert nach Geschlecht, durch die SAS/BASE Software v9.2 (SAS Inc, Cary, NC, USA) in Kontroll- oder Akupunkturgruppe eingeteilt. Zentrale Einschlusskriterien waren gesicherte MS gleich welcher Verlaufsform, Alter der Patienten zwischen 18 und 65 Jahre und eine



manifeste Fatigue-Symptomatik seit mindestens drei Monaten mit einem FSS (Fatigue Severity Scale)  $\geq 4$  [94]. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit stabiler Therapie und Schubfreiheit in den vergangenen drei Monaten.

Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit Fatigue anderen Ursprungs, z.B. bei Tumorerkrankungen, mit einem EDSS-Behinderungsgrad  $> 6$  sowie Patienten mit einer klinisch relevanten depressiven Störung (BDI II  $> 28$ ).

Von den 104 Patienten wurden mittels Block-Randomisierung aus beiden Studienarmen insgesamt 49 Patienten für die kognitive Testung ausgewählt – 22 Patienten aus der Akupunkturgruppe und 27 aus der Kontrollgruppe ohne Akupunktur. Im Verlauf kam es zu Studienabbrüchen: Drei Patienten aus der Interventionsgruppe und zwei Patienten aus der Kontrollgruppe nahmen nicht am zweiten und dritten Visitermin teil, sodass die Analyse der Daten letztlich 25 Kontrollen und 19 Akupunktur-Patienten beinhaltete.

Es gab insgesamt drei Studienvisiten bei denen die kognitive Testung durchgeführt wurde (Abb. 2): Baseline (Visit 0), 12 Wochen später (Visit 1) und nach insgesamt 26 Wochen (Visit 2). Zwischen Baseline und Visit 1 wurden in der Interventionsgruppe 24 Sitzungen Fatigue-spezifische Akupunktur durchgeführt. Bei allen drei Studienvisiten wurden auch FSS, MFIS (Modified Fatigue Impact Scale) und BDI (Becks Depressions Inventar, II. Fassung) erhoben.

Zur Kognitionstestung wurden standardisierte Tests ausgewählt – dem BICAMS entsprechend: Das verbale Gedächtnis wurde mit dem VLMT, Aufmerksamkeit und Konzentration mittels SDMT und das räumliche Gedächtnis durch den BVMT abgebildet.

Zur Fatigue-Diagnostik gibt es mehrere etablierte Fragebögen, keiner davon gilt als allgemeiner Standard. Der FSS misst die subjektiv empfundene Fatigue der Patienten und fragt dabei auch die physische und mentale Komponente von Fatigue ab [94]. Der MFIS sollte zusätzliche Informationen liefern durch die Einteilung der Items in die drei Subkategorien mentale, physische und psychosoziale Fatigue. In der Literatur findet sich nur eine als moderat beschriebene Korrelation zwischen den beiden Fatigue-Assessments FSS und MFIS:

Die MFIS zielt mehr auf die durch Fatigue bedingten Beeinträchtigungen im Alltag, die FSS fragt Schweregrad, Häufigkeit, und zeitliche Veränderung der Symptomatik sowie Art und Weise der Fatigue ab [113].

Zur Beurteilung des Grades der Depressivität wurde das Depressionsinventar von Beck, II. Fassung eingesetzt [108].

Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes einen Krankheitsschub erlitten und mit Kortikosteroiden behandelt wurden, galten als drop-out, um einen Einfluss der Medikamente und den Einfluss der akuten Krankheitsaktivität auf Fatigue und damit die kognitive Leistung auszuschließen [83].

Um Aussagen über den Einfluss von Fatigue auf kognitive Leistungsfähigkeit zu treffen, wurden die Akupunkturpatienten mit der Kontrollgruppe verglichen, ausgehend von der Prämisse, dass Fatigue-spezifische Akupunktur einen positiven Effekt auf Fatigue haben kann.

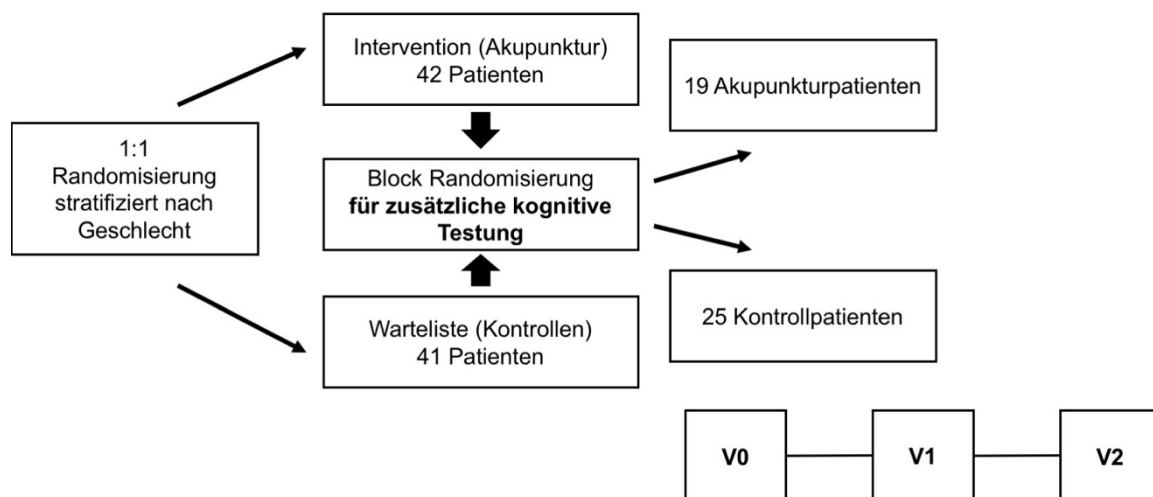


Abb. 2: Ablaufplan der Visitertermine

### 2.1.1. Akupunkturgruppe

Die Patienten dieser Gruppe erhielten in der Interventionsphase Fatigue-spezifische Akupunktur. Die Therapie mit Akupunktur war in dieser Gruppe die Zusatztherapie (add-on) zu der Behandlung (usual care), die bei den Patienten bereits vor Studieneinschluss angewendet wurde. Das Behandlungsprotokoll folgte dem Akupunkturprotokoll der Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, das von Prof. SHI Xuemin entwickelt und für deutsche Patienten angepasst wurde: 24 Sitzungen, mindestens 30 Minuten, zweimal pro Woche über einen Zeitraum von 12 Wochen. Die standardisierte Akupunktur wurde von speziell ausgebildeten

Akupunkteuren aus China mit über acht Jahren klinischer Erfahrung durchgeführt. Die Sitzungen fanden an der Charité Universitätsmedizin, Berlin im NeuroCure Research Center (NCRC) statt. Hatten die Patienten eine MS-Medikation, die sie bereits vor Studieneinschluss einnahmen, wurde diese Therapie unverändert fortgesetzt. Gleiches galt für eine Vorbehandlung mit Fatigue-spezifischen Medikamenten.

### **2.1.2. Kontrollgruppe**

Bei den Patienten dieser Gruppe wurde ihre jeweilige bereits vor Studieneinschluss bestehende Therapie (usual care) unverändert fortgesetzt.

Die vorherige Therapie der einzelnen Patienten war jeweils individuell unterschiedlich und bereits im Vorhinein, in der klinischen Routine-Versorgung, unabhängig von der FAM-Studie, angeordnet worden. Die Kontrollgruppe wurde im Sinne einer „Warteliste“ geführt: Bei Abschluss der Studie nach 26 Wochen wurde dieser Gruppe angeboten, ebenfalls akupunktiert zu werden; diese Intervention nach Studienende fand keinen Eingang in die Evaluation der Studie.

## **2.2. Kognitionstests**

Die BICAMS-Initiative empfiehlt als kognitives Assessment den Symbol Digit Modalities Test, die ersten fünf Wiederabruf-Versuche des California Verbal Learning Test-II und die ersten drei Erinnerungsabrufe des Brief Visuospatial Memory Test Revised [51]. Zusätzlich zu den Empfehlungen des BICAMS wurde beim verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest und beim BVMT der Wiederabruf nach zeitlicher Verzögerung durchgeführt. Dies sollte die kognitive Testung ergänzen und weitere Informationen liefern. Dadurch nahm die gesamte kognitive Testung ungefähr 30-35 Minuten in Anspruch, anstatt fünfzehn Minuten, wie es die BICAMS-Batterie eigentlich vorsieht [51].

Ein Standardprotokoll für den Ablauf der kognitiven Testung wurde a priori festgelegt.

Testbeginn:	<b>Notieren der Uhrzeit</b>
1. SDMT	mündlich
2. VLMT	5 learning trials, Interferenzliste, Recall (Dg6)
	<b>Notieren der Uhrzeit</b>
3. BVMT	3 learning trials
	<b>Notieren der Uhrzeit</b>
4. Pause	Dauer: ca. 20 - 25 Minuten
5. VLMT	zeitverzögerter Abruf (Dg7), Wortwiedererkennung (W-F)
6. BVMT	zeitverzögerter Wiederabruf (BVMT-DR)

Abb. 3: Protokoll der kognitiven Testung

### 2.2.1. Symbol Digit Modalities Test

Beim SDMT [95] sind die Zahlen eins bis neun jeweils einem abstrakten Symbol zugeordnet. Diese Zuordnung ist in einer Legende auf dem Aufgabenblatt abgebildet. Unterhalb der Zeichenerklärung sind die Symbole willkürlich hintereinander in Reihen angeordnet (siehe Abb. 4). Im Rahmen der Fatigue-Studie wurde die orale Version des SDMT gewählt: Der Proband musste die dem Symbol entsprechende Zahl benennen. Die Anzahl der innerhalb von 60 Sekunden korrekt zugeordneten Zahlen wurde addiert und bildete das Testergebnis. Ein hoher Punktwert bedeutet ein gutes Abschneiden bei dem Test; es können maximal 95 Punkte erreicht werden.

Die im NCRC vorhandenen Testversionen A und B wurden jeweils abwechselnd verwendet.

Der Test misst die Geschwindigkeit mit der Inhalte verarbeitet werden: visuelles Einprägen, das passende Symbol suchen und darauf reagieren [96]. Er erfasst, wie lange Aufmerksamkeit und Konzentration aufrechterhalten werden können; außerdem gilt der SDMT als hochsensitiv gegenüber kognitiven Störungen bei MS und auch beim Erfassen kognitiver Veränderungen gegenüber gesunden Kontrollen ist der SDMT ein robuster Prädiktionswert [51, 97].

‡	§	¤	¬	!	¶	∟	≡	∫
1	2	3	4	5	6	7	8	9

---

∫	¤	¬	∫	‡	§	¬	¶	∫	§	¬	∫	§	∫	¬

¶	§	∫	¬	¤	§	‡	¶	∫	¬	§	≡	¶	‡	∟

¶	¤	!	∟	∫	‡	!	¶	∟	¤	¬	≡	‡	¶	!

¬	¶	¤	∫	§	¶	∫	¤	§	!	≡	∟	‡	§	¶

≡	¤	∟	‡	§	!	¶	¤	¬	‡	!	≡	¬	∟	∫

§	≡	!	¬	‡	§	¶	≡	∫	!	¬	¤	§	∟	¶

¬	∟	!	≡	‡	!	∟	¤	∫	≡	¬	∫	¶	‡	§

Abb. 4: Beispiel Stimuli des SDMT [7]

### 2.2.2. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Um die verbale Gedächtnisleistung zu untersuchen wurde der VLMT benutzt [98], die äquivalente deutsche Version des California Verbal Learning Tests (CVLT) [99]. Die Testkonstruktion ist wie folgt: Eine Liste mit 15 semantisch unterschiedlichen Wörtern wird in fünf Lerndurchgängen vorgelesen. Nach jedem Durchgang (Dg) muss der Patient die Wörter aufsagen, die er sich gemerkt hat – die Reihenfolge ist dabei unwichtig. Die genannten Wörter aus allen fünf Durchläufen werden notiert und zusammengezählt (Dg1-5). Nach dem letzten Vorlesen der Lernliste wird eine Interferenzliste (I-Liste), die diesmal aus 15 anderen Wörtern besteht, vorgelesen und danach sofort abgefragt. Diese Liste dient als Störmanöver im Lernvorgang. Direkt nach der freien Reproduktion der Interferenzliste, muss der Patient die zuerst gelernte Liste ohne erneutes Vorlesen wiedergeben (Durchgang 6, Dg6). Nach einer Pause von mindestens 20 Minuten wird die erste Liste erneut abgefragt (Durchgang 7, Dg7). Zuletzt wird vom Untersucher eine Wiedererkennliste vorgelesen und der Proband

muss mittels „Ja/Nein“ entscheiden, welche Wörter Teil der ersten Liste sind („W-F“= Wiedererkennen abzüglich der falsch erinnerten Wörter).

Aus diesem Test können mehrere Ergebnisscores gebildet werden.

In dieser Untersuchung interessierten vor allem die Gesamtzahl der erinnerten Wörter (Dg1-5), der Verlust nach der Interferenzliste (Dg6-5) sowie der Verlust durch zeitliche Verzögerung (Dg7-5) und das passive Wiedererkennen (W-F). All diese Berechnungswerte können mit normativen Validierungsdaten verglichen werden [100]. Diese Tests messen Lernleistung, Behaltensleistung und Wiedererkennung [101].

Zum VLMT formulierten Müller et al. die Theorie, dass das mehrmalige Abrufen der gelernten Wörter und die wiederholte Beschäftigung mit der Liste nach und nach zu einer besseren Leistung verhilft [ 102 ]. Die Autoren stellten ein Strukturgleichungsmodell für den VLMT auf: Das verbale Kurz- und Langzeitgedächtnis sind voneinander unabhängige Testleistungen. Die sukzessive Lernleistung (Dg1-Dg5) bildet das Kurzzeitgedächtnis ab. Pro Lerndurchgang sind 15 Punkte möglich, insgesamt folglich maximal 75 Punkte (Dg1-Dg5). Die freie Reproduktion nach Interferenz und zeitlicher Verzögerung repräsentiert das Langzeitgedächtnis [102]. Der Wortverlust (Dg6-Dg5 und Dg7-Dg5) wird zudem als eigene Variable berücksichtigt, da er als unabhängige Lernleistung gilt [102].

Der VLMT ist aussagekräftig in Bezug auf das verbale Kurzzeitgedächtnis und Arbeitsspeicherprozesse; er misst Gedächtnisprozesse der Langzeitkonsolidierung und auch das passive Erkennen wird erfasst [98].

### **2.2.3. Brief Visuospatial Memory Test Revised**

Die Testung des visuell-räumlichen Gedächtnis erfolgte mit dem Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R) [103], dabei werden dem Patienten sechs abstrakte, geometrische Figuren vorgelegt (Abb. 5). Die Figuren sind in einer Reihe von 2 x 3 Figuren angeordnet. Die Abbildung wird dem Patienten für zehn Sekunden präsentiert und dann wieder zugedeckt. Die Aufgabe des Patienten ist es nun, die Figuren aus dem Gedächtnis zu zeichnen. Der Patient wird zuvor angewiesen die Figuren möglichst exakt, größengerecht und an der Stelle zu zeichnen, an der er sie gesehen hat. Dieser Vorgang wird dreimal, im Sinne von Lernvorgängen, durchgeführt (Trial 1 bis 3).

Jede Zeichnung wird vom Untersucher mit null bis zwei Punkten hinsichtlich korrekter Lokalisation der Figuren und ihrer Zeichnungsgenauigkeit bewertet. Bei jedem

Lernvorgang können also null bis zwölf Punkte erzielt werden. Der entscheidende Testwert sind die addierten Punkte der drei Zeichnungen (Trial 1 bis Trial 3).

Das BICAMS-Konsensus-Komitee empfiehlt auf die zeitverzögerte Wiederabfrage, aus Gründen der geringen Evidenz, wegzulassen: Eine erneute Abfrage im Rahmen des delayed recall führe nicht zu einer höheren Diskriminanzvalidität [51, 104]. Um ergänzende Informationen zu sammeln wurde diese Wiederabfrage bei der hier vorgestellten Studie jedoch zusätzlich durchgeführt.

Der BVMT wurde entsprechend der Anleitung des Manuals durchgeführt; bei jeder kognitiven Studienvisite wurde dem Patienten eine andere Testversion präsentiert, um einen Lerneffekt möglichst gering zu halten. Von den sechs möglichen Versionen, wurden bei der kognitiven Baseline-Untersuchung Form 1 des Testheftes verwendet, bei Visit 1 Form 2 und bei der Abschlussuntersuchung nach insgesamt 26 Wochen Form 3.

Die Auswertung des BVMT-R folgte der Beispiel-Auswertung des Manuals. Um Unstimmigkeiten zu vermeiden und Konsistenz bei der Beurteilung der Zeichnung und Punktevergabe zu gewährleisten, erfolgte die Auswertung des BVMT ausschließlich durch die Verfasserin dieser Arbeit.

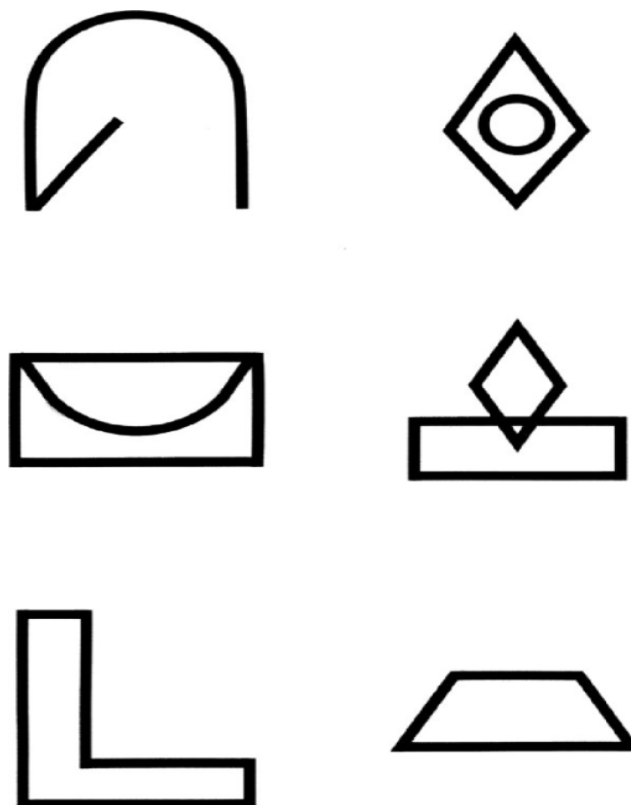


Abb. 5: Beispiel Version des BVMT [7]

## **2.3. Klinisch-neurologische und funktionelle Untersuchungen**

Von besonderer Wichtigkeit ist es auch, die kognitiven Testergebnisse in einen klinisch-neurologischen Kontext zu stellen.

Es werden ausschließlich die Testparameter erwähnt, die in der Auswertung mit den erhobenen kognitiven Daten in Zusammenhang gebracht werden. Alle Testparameter wurden bei Baseline, nach 12 Wochen (V1) und am Ende der Studie nach 26 Wochen (V2) erhoben.

### **2.3.1. Fatigue Severity Scale**

Der Summenscore der FSS [94, 105] war das Screening-Tool, um Patienten mit Fatiguesymptomatik für die Studie auszuwählen.

Ein Fragebogen mit neun Aussage-Items misst den Schweregrad der Fatigue; dabei wird die Symptomatik in unterschiedlichen Alltagssituationen abgefragt. Jedes Item ist eine Aussage zu Fatigue und der Patient muss das Item auf einer Skala von eins, „stimme überhaupt nicht zu“ bis sieben, „stimme voll zu“ bewerten. Der Fatigue-Index wird gebildet durch die Gesamtpunkte aller neun Fragen dividiert durch die Anzahl der Fragen.

Der Patient schätzt also selbst ein, inwieweit zum Beispiel „die Erschöpfung Einfluss auf seine Arbeit, Familie bzw. sein soziales Leben hat“ oder ob „die Fatigue zu den drei ihn am meisten behindernden Beschwerden gehört“. Als Einschlusskriterium der Studie wurde Fatigue durch einen FSS-Wert von 4 oder mehr definiert [106].

### **2.3.2. Modifizierte Fatigue-Impact Scale**

Um die subjektive Einschätzung der Erschöpfbar- und Ermüdbarkeit der Patienten noch detaillierter abzufragen, wurde die deutsche Version der modifizierten Fatigue-Impact-Scale (MFIS) herangezogen [107]. Dieser Selbstbeurteilungsfragebogen umfasst 21 Aussagen zur Fatigue, die mit null („nie“) bis vier („fast immer“) Punkten bewertet werden.

Die erreichbare Maximalpunktzahl beträgt 84 Punkte.

Der Test umfasst Fragen, die zu einem globalen Score zusammengefasst werden und in drei Kategorien eingeteilt sind – der physischen (maximal 36 Punkte), der kognitiven (maximal 40 Punkte) und der psychosozialen (maximal 8 Punkte). Höhere Werte auf



der Skala bilden eine stärkere subjektive Beeinträchtigung durch die Fatigue ab. Bei der spezifischen Beurteilung der Fatigue wurden die Subscores der drei Kategorien für sich stehend beurteilt.

### **2.3.3. Beck Depressions Inventar, II. Fassung**

Kognitive Defizite bei MS müssen immer im Bedingungsgefüge ihrer Komorbiditäten gesehen werden: Depressivität kann dabei eine entscheidende Rolle spielen (siehe Kapitel 3.4).

Das Ausmaß der Depression wurde mit dem BDI II (Beck Depression-Inventar, Version 2) erhoben. Die Patienten füllten bei jeder Visite (Baseline, V1, V2) einen Multiple-Choice Fragebogen mit 21 Items aus. Erfragt wurden das Vorliegen und der Grad der Depressivität. Jedem Item können 1 – 3 Punkte gegeben werden, die Skala reicht also von möglichen 0 – 63 Punkten [108].

Die Depressivität wird nach dem addierten Punktwert in verschiedene Kategorien depressiver Symptome eingeteilt: 0 – 13 keine oder minimale Depression, 14 – 19 milde Depression, 20 – 28 moderate Depression, und 29 – 63 schwere Depression [108]. Die Items des BDI II messen nicht nur die affektive Dimension von Depression sondern spiegeln auch kognitive und somatische Symptome wider [108].

### **2.3.4. Expanded Disability Status Scale und Krankheitsdauer**

Der körperliche Behinderungsgrad bei MS wird durch eine von Kurtzke entwickelte Leistungsskala abgebildet – die Expanded Disability Status Scale (EDSS) [109]. Sie stellt keine kontinuierliche, sondern eine ordinale Skala dar. Bei jeder Visite wurden die Patienten neurologisch untersucht und der EDSS erhoben. Die Skala reicht von Grad 0 bis Grad 10 und wird ab 1,0 in 0,5er Schritten differenziert. Acht funktionelle Systeme werden auf mögliche Symptome und Einschränkungen hin untersucht, darunter das Kleinhirn (z.B. Ataxie und Tremor), Pyramidenbahn (z.B. Paresen), Hirnstamm (Sprach- und Schluckstörungen), das sensorische System, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sehen (z.B. Gesichtsfeldeinschränkungen) und zerebrale Funktionen (Wesensveränderungen, kognitive Störungen). Punktwerte von 0 bis 1,5 bedeuten, dass der Patient beschwerdefrei ist; zwei bis vier Punkte weisen auf eine relevante funktionelle Beeinträchtigung in einem oder mehreren funktionalen Systemen hin, Punktwerte  $\geq 4$  reflektieren eine schwere Beeinträchtigung eines

funktionellen Systems und/oder eine beginnende Beeinträchtigung der Gehfähigkeit. Ein Score > 6 bedeutet, dass der Patient auf eine Gehhilfe angewiesen ist, einen Rollstuhl benötigt oder ans Bett gebunden ist. Ein EDSS von 10 bedeutet Tod durch die MS-Erkrankung [110]. Der Behinderungsgrad durch MS wird dann klassifiziert nach mild (2-3), moderat (3,5-5,5), und schwer ( $\geq 6$ ).

### **2.3.5. MS Functional Composite**

Der MSFC [111] besteht aus drei Subtests: einem Gehtest (timed walk test) mit einer Strecke von acht Metern (25 foot), einem Steckbretttest (9-HolePegTest) und dem Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3sec-Version). Beim Streckbretttest wird mit der Stoppuhr gemessen, wie schnell der Patient mit seiner dominanten als auch mit seiner nicht dominanten Hand neun Steckhölzchen in ein Brett steckt und wieder herauszieht. Beim Gehtest wird die Zeit gestoppt, die der Patient braucht um zügig eine Strecke von acht Metern zu gehen, dabei wird zwei Mal – hin- und zurück – die Zeit gestoppt.

Damit erfasst der MSFC quantitativ Mobilität, Hand/Arm-Funktion und kognitive Funktion. Von besonderem Interesse ist hier der PASAT, der die kognitive Testung als objektiver kognitiver Test ergänzt: Er misst die auditive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Flexibilität sowie Rechenfähigkeiten: Einzelne Zahlen werden vom Computer alle drei Sekunden vorgespielt und jede neue Ziffer muss zu der vorherigen addiert werden [112].

## **2.4. Statistische Methoden**

Die statistischen Berechnungen und Analyse der kognitiven Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics 23. Die Baseline-Charakteristika beider Patientengruppen werden durch ihre Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) beschrieben.

Die Veränderungen der klinisch-neurologischen Ergebnisscores – EDSS, FSS, BDI – wurden, da für diese nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben untersucht.

Unterschiede der Baseline-Charakteristika zwischen Akupunkturgruppe und Kontrollgruppe wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert.

Die Normalverteilung der kognitiven Testscores wurde graphisch mittels Histogrammen überprüft.

Die Ergebnisse der kognitiven Tests werden als Mittelwerte mit SD und Konfidenzintervall (CI) dargestellt. Die MW der kognitiven Testleistungen von Baseline über die Untersuchung nach Therapie (Visit 1) bis zur Langzeituntersuchung (Visit 2) werden durch Balkendiagramme mit Fehlerbalken veranschaulicht. Die Fehlerbalken wurden aus dem Standardfehler und dem Wert  $t(\text{crit})$  für ein 95% Konfidenzintervall berechnet – sie zeigen somit die Breite des CI, ausgehend vom Mittelwert, nach unten und nach oben.

Zur Auswertung der Ergebnisse der kognitiven Tests wurde dann der t-Test für abhängige Stichproben gewählt.

Die Unterschiede der kognitiven Tests zwischen Akupunkturgruppe und Kontrollen wurden in einer univariaten Kovarianzanalyse (UNIANOVA) untersucht. Die Mittelwerte der kognitiven Testergebnisse wurden in diesem Modell auf die Kovariaten „Baseline-Score“ des jeweiligen Tests sowie „Alter“ adjustiert. Die „Gruppe“ bildete bei dieser Analyse den festen Faktor, für den die jeweiligen Differenzen berechnet wurden. In einem nächsten Schritt wurde der Einfluss von Fatigue und Depression auf die kognitive Testleistung mit einer faktoriellen Kovarianzanalyse mit Messwiederholungstests untersucht: Als Kovariate wurden in einem ersten Durchgang die Veränderung des Fatigue-Scores von Baseline zu Visit 1 ( $\Delta\text{FSS}_{\text{V1} - \text{Baseline}}$ ) festgelegt; in einem zweiten Schritt die Veränderung von Becks Depressions Inventar ( $\Delta\text{BDI}_{\text{V1} - \text{Baseline}}$ ). Bei beiden Untersuchungen wurde als Zwischensubjektfaktor die Gruppe festgelegt, im Sinne eines Tests auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen durch Intervention mit Akupunktur.

Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen,  $p < 0,1$  als statistischer Trend im Sinne eines tendenziellen Unterschieds der verglichenen Variablen. Um die praktische Relevanz der Mittelwertunterschiede der beiden Gruppen besser beurteilen zu können wurde Cohen's D als Effektmaß für die Unterschiede bei den kognitiven Testwerte angegeben [114].

Aufgrund der geringen Fallzahl handelt es sich um eine explorative Analyse; bei der keine Adjustierung für multiples Testen stattfand.

Die statistische Auswertung wurde von Dr. rer. medic. Dipl. Stat. Stephanie Roll des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité Berlin, supervidiert.

### **3. Ergebnisse**

Die Ergebnisdarstellung zeigt zunächst die Baseline-Charakteristika der Akupunktur- und Kontrollgruppe, dabei werden auch die klinisch-neurologisch relevanten Ergebnisse, die Ergebnisse der Fatigue- und Depressionstests sowie die soziodemographischen Parameter der beiden Patientengruppen beschrieben.

Es folgt ein Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich Kognition für die Untersuchung nach zwölf Wochen Intervention (Visit 1) und für Nachuntersuchung insgesamt 26 Wochen nach Studienbeginn (Visit 2).

Die Ergebnisse der Kognitionstestung werden anschließend im Zusammenhang mit Fatigue und Depression dargestellt.

#### **3.1. Untersuchungskollektiv**

In diesem Unterkapitel werden die Akupunkturgruppe und Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer soziodemographischen und klinisch-neurologischen Parameter beschrieben und verglichen.

##### **3.1.1. Soziodemographische Parameter der Patienten**

Die Akupunkturgruppe umfasste bei Baseline insgesamt 22 Patienten. Drei Patienten brachen innerhalb der ersten zwölf Wochen nach Einschluss die Studie ab. Zwei Patienten konnten die Studie aufgrund eines MS-Schubs, der mit Kortikoidstoßtherapie behandelt werden musste, gemäß dem Protokoll nicht fortsetzen. Ein Patient konnte den zeitlichen Aufwand der Studie nicht mehr leisten, sodass letztlich die Testergebnisse von 19 Patienten, 14 Frauen und fünf Männern in die Analyse nach Protokoll eingingen.

Das Altersspektrum bei Baseline reichte von 25 bis 60 Jahren, wobei das Durchschnittsalter bei 43,4 Jahren lag, mit einer Standardabweichung von 12,3. Zehn Patienten hatten Abitur und neun Patienten hatten einen mittleren Schulabschluss.

In die Kontrollgruppe wurden zunächst 27 Personen eingeschlossen, zwei Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Ein Patient erlitt einen MS-Schub, der andere Patient brach aufgrund des Zeitaufwandes die Studie ab, sodass insgesamt 25 Patienten, davon 18 Frauen und sieben Männer die Studie beendet haben:

Das Alter der Probanden variierte zwischen 25 und 60 Jahren, das durchschnittliche Alter in der Kontrollgruppe betrug bei Studieneinschluss 43,5 Jahre und die Standardabweichung 10,9 Jahre. 14 Probanden hatten Abitur, zehn Patienten einen mittleren Schulabschluss erworben und ein Proband die Hauptschule beendet.

In den Ausgangs-Charakteristika Altersdurchschnitt, Geschlechterverteilung und MS-Typus unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht voneinander.

### **3.1.2. Klinisch-neurologische Parameter: Baseline – Gruppenvergleich**

Hinsichtlich der Krankheitsdauer in Jahren zeigt sich ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen: Die Patienten der Akupunkturgruppe waren durchschnittlich seit  $12,1 \pm 9,2$  (SD) Jahren an MS erkrankt, die Kontrollpatienten im Durchschnitt nur  $7,6 \pm 6,9$  Jahre. Dieser Unterschied wurde bei der der Auswertung der kognitiven Tests als Variable berücksichtigt.

Der Median des EDSS lag bei den Patienten der Akupunkturgruppe bei 3,0. Die Kontrollgruppe unterschied sich mit einem EDSS-Median von 3,5 damit nicht signifikant. In beiden Gruppen reichte das EDSS-Spektrum von 1,0 bis 6,0 Punkten auf der EDSS-Skala.

Zu Beginn der Studie glichen sich die Patienten in der Einschätzung ihre Fatigue-Symptomatik:

Beim Vergleich der Ausgangswerte hinsichtlich Fatigue - FSS-Mittelwert (MW) in der Akupunkturgruppe 5,61 und in der Kontrollgruppe MW = 5,54 und Depressivität nach BDI II – Akupunkturgruppe MW = 13,68 und Kontrollen MW = 14,44 - zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei Baseline.

Tabelle 2 und 3 zeigen die Veränderungen der erhobenen klinisch-neurologischen Parameter innerhalb der beiden Gruppen von Baseline bis zur Verlaufsuntersuchung nach insgesamt 26 Wochen:

Der Behinderungsgrad in der Akupunkturgruppe blieb im Untersuchungszeitraum stabil. Auch in der Darstellung des Medians ergab sich keine Veränderung des EDSS. Verglichen wurde dabei die Veränderung von Baseline zum Zeitpunkt nach Intervention und von dort bis zur Verlaufsuntersuchung sowie die von Baseline bis 26 Wochen danach.

Die Patienten der Akupunkturgruppe erreichten niedrigere Fatigüewerte nach der Therapie mit Akupunktur. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p = 0,01$ ).

Auffällig ist, dass auch der FSS-Score in der Nachuntersuchung nach 26 Wochen signifikant niedriger war, als der Ausgangs-FSS der Akupunkturpatienten ( $p = 0,04$ ). Der durchschnittliche Depressions-Score der Akupunkturgruppe sank ebenfalls signifikant von Beginn der Studie (Baseline) um mehr als drei Punkte nach der Intervention mit Akupunktur (V1),  $p = 0,03$ .

Betrachtet man die Entwicklung des Behinderungsgrades (EDSS) der Kontrollpatienten, nahm dieser im Durchschnitt zu. In der Nachbeobachtungszeit stieg der EDSS in der Kontrollgruppe an ( $p = 0,03$ ). Im Median ergab sich ein Anstieg des Median von 3,5 (Baseline) auf 4,0 (V1 und V2), die EDSS-Range blieb bei 1,0 – 6,0. Fatigue und Depressivität-Indices waren in der Kontrollgruppe konstant.

Diente der FSS-Wert  $\geq 4$  als cut-off-Wert um bei der Einschlussuntersuchung zwischen möglicherweise von Fatigue betroffenen MS-Patienten und Patienten ohne Fatigue zu diskriminieren, kann die Erhebung der MFIS die einzelnen Fatigue-Komponenten spezifizieren. Der durchschnittliche Gesamt-MFIS-Score lag in beiden Gruppen zwar deutlich über dem von Flachenecker et al. festgelegten Schwellenwert für Fatigue von  $\geq 38$  Punkten [113], allerdings fanden sich bei acht Kontrollpatienten und drei Akupunkturpatienten Werte von 17 bis maximal 36 Punkte auf der Gesamtskala.

Auf der kognitiven Skala erreichten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 90% der Patienten überdurchschnittlich hohe Werte ( $\geq 12$  Punkte). Lediglich zwei der in die Akupunkturgruppe randomisierten Patienten und zwei zu den Kontrollen gehörigen Patienten lagen unter diesem Wert. Von subjektiver körperlicher Fatigue waren 95,45 % der Patienten betroffen (physische Subkategorie  $\geq 11$  Punkte) – zwei Patienten aus der Kontrollgruppe blieben unter diesem Wert.

Tab. 1: Verteilung von Alter, Geschlecht, Bildungsgrad, MS-Typus, Krankheitsdauer in Akupunktur- und Kontrollgruppe

<b>Baseline</b>	<b>Akupunktur n = 19</b>	<b>Kontrollen n = 25</b>
<b>Alter bei Studieneinschluss</b> (MW ± SD) [CI]	43,4 ± 12,3 [37,5 – 49,3]	43,5 ± 10,9 [43,6 – 44,0]
<b>Geschlecht</b>		
♀ n (%)	14 (73,7%)	18 (72,0%)
♂ n (%)	5 (26,3 %)	7 (28,0%)
<b>Bildungsgrad</b>		
Kein Schulabschluss	0	0
Hauptschulabschluss	0	1 (4,0%)
Mittlerer Schulabschluss	9 (47,4%)	10 (40,0%)
Abitur	10 (52,6%)	14 (56,0%)
<b>MS-Typus</b>		
RRMS	16 (84,2%)	20 (80,0%)
PPMS	0	2 (8,0%)
SPMS	3 (15,8%)	3 (12,0%)
<b>Durchschnittliche Krankheitsdauer in Jahren</b> (MW ± SD) [CI]	12,1 ± 9,2 [7,5 – 16,6]	7,6 ± 6,9 [4,7 – 10,5]
<b>Krankheitsdauer (in Jahren)</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
≤ 2 Jahre	2	5
≤ 5 Jahre	3	9
≤10 Jahre	4	4
≤15 Jahre	4	3
≤20 Jahre	2	2
>20 Jahre	3	1

Tab. 2: Verlauf der klinisch-neurologischen Parameter in der Akupunkturgruppe und Kontrollgruppe: EDSS, FSS, BDI mit Mittelwerten  $\pm$  Standardabweichung (MW  $\pm$  SD) und p-Werten (Wilcoxon-Test)

	MW $\pm$ SD			p-Wert		
	Baseline (V0)	Visit 1 (V1)	Visit 2 (V2)	$\Delta V0 - V1$	$\Delta V1 - V2$	$\Delta V0 - V2$
<b>EDSS</b>						
Akupunktur	3,29 $\pm$ 1,53	3,22 $\pm$ 1,59	3,22 $\pm$ 1,58	0,86	0,87	0,86
Kontrollen	3,5 $\pm$ 1,57	3,5 $\pm$ 1,47	3,72 $\pm$ 1,38	1,0	0,03	0,38
<b>FSS</b>						
Akupunktur	5,61 $\pm$ 0,89	4,77 $\pm$ 1,26	5,13 $\pm$ 0,98	0,01	0,12	0,05
Kontrollen	5,54 $\pm$ 0,96	5,29 $\pm$ 1,11	5,58 $\pm$ 0,98	0,46	0,09	0,95
<b>BDI</b>						
Akupunktur	13,68 $\pm$ 5,33	10,11 $\pm$ 7,81	10,11 $\pm$ 7,19	0,03	0,83	0,03
Kontrollen	14,44 $\pm$ 6,56	12,64 $\pm$ 7,72	14,52 $\pm$ 10,93	0,03	0,83	0,03



Tab. 3: Modifizierte Fatigue Impact Scale: Subscores der Akupunkturgruppe im Verlauf

MFIS	MW ± SD			p-Wert		
	Baseline (V0)	Visit 1 (V1)	Visit 2 (V2)	ΔV0 – V1	ΔV1 – V2	ΔV0 – V2
<b>Akupunkturgruppe</b>						
<b>Gesamtscore</b>	48,42 ± 11,51	37,90 ± 16,05	58,48 ± 12,91	p = 0,001	p = 0,04	p = 0,01
<b>Kognitiv (0 – 40 Punkte)</b>	22,21 ± 7,2	16,24 ± 7,14	25,68 ± 6,96	p = 0,001	p = 0,04	p = 0,03
<b>Physisch (0 – 36 Punkte)</b>	22,32 ± 6,22	18,70 ± 8,99	28,23 ± 7,36	p = 0,02	p = 0,17	p = 0,001
<b>Psychosozial (0 – 8 Punkte)</b>	3,89 ± 1,72	2,91 ± 1,96	4,66 ± 1,93	p = 0,003	p = 0,11	p = 0,14

Tab. 4: Modifizierte Fatigue Impact Scale: Subscores der Kontrollgruppe im Verlauf

MFIS	MW ± SD			p-Wert		
	Baseline (V0)	Visit 1 (V1)	Visit 2 (V2)	ΔV0 – V1	ΔV1 – V2	ΔV0 – V2
<b>Kontrollgruppe</b>						
<b>Gesamtscore</b>	44,55 ± 14,43	44,39 ± 16,81	58,34 ± 13,25	p = 1,0	p = 0,001	p = 0,01
<b>Kognitiv (0 – 40 Punkte)</b>	21,09 ± 7,31	20,98 ± 7,19	27,23 ± 7,53	p = 0,96	p = 0,02	p = 0,04
<b>Physisch (0 – 36 Punkte)</b>	20,05 ± 7,10	19,47 ± 9,42	27,21 ± 7,31	p = 0,88	p = 0,001	p = 0,01
<b>Psychosozial (0 – 8 Punkte)</b>	3,41 ± 1,91	4,07 ± 1,97	4,74 ± 1,94	p = 0,52	p = 0,22	p = 0,05

### 3.1.3. Fatigue nach Intervention: Vergleich Baseline und Visit 1

Der FFS-Score nach 12 Wochen Fatigue-spezifischer Akupunktur stellte den primären Endpunkt der Gesamtstudie dar. In diesem Kapitel soll die zusätzlich kognitiv getestete Subkohorte hinsichtlich dieses primären Endpunktes im Gruppenvergleich betrachtet werden.

Bei der Baseline-Untersuchung ähnelten sich die beiden Gruppen in ihren Fatigue-Scores ( $MW_{\text{Aku}} = 5,61 \pm 0,89$ ,  $MW_{\text{Kontrollen}} = 5,54 \pm 0,96$ ). Der Unterschied innerhalb der Akupunkturgruppe ist zwar signifikant – die Kovarianzanalyse mit adjustierten Mittelwerten zeigt jedoch, dass dieser Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch nicht bedeutsam ist,  $p = 0,13$ .

Obwohl nach Einschätzung beider Gruppen ihre Fatigue-Symptomatik im Langzeitverlauf nach insgesamt 26 Wochen auf der Fatigue Severity Scale wieder zunimmt – sowohl in der Akupunkturgruppe als auch der Kontrollgruppe um jeweils ca. 0,3 Punkte auf der Skala – zeigt sich nach Kontrolle der Mittelwerte auf die Kovariaten *Alter* und *Baseline-FSS* lediglich ein Trend hinsichtlich der Fatigue zwischen den beiden Gruppen bei Visit 2 ( $p = 0,09$ ).

Die Akupunkturpatienten ( $MW = 5,09 \pm 0,94$ ) scheinen ihre Fatigue weniger beeinträchtigend zu finden als die Kontrollpatienten ( $MW = 5,6 \pm 0,93$ ),  $p = 0,88$ .

Vergleicht man die Ergebnisse des MFIS bei Visit 1 mit der Selbsteinschätzung der Patienten mittels Fatigue Severity Scale bei Visit 1 sind die Ergebnisse kohärent:

Die Kovarianzanalyse nach Adjustierung der Mittelwerte des MFIS für Visit 1 zeigt deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nach 12-wöchiger Therapie mit Fatigue-spezifischer Akupunktur: Die Fatigue-Symptomatik in der Akupunkturgruppe fällt deutlich ab ( $MW_{V1} = 37,90 \pm 16,05$ ) und liegt im Durchschnitt damit sogar knapp unter dem Grenzwert von 38 Punkten; die generelle Selbsteinschätzung der Kontrollgruppe hingegen verändert sich nicht. Ein statistisch signifikanter Unterschied ist beim globalen MFIS-Wert dennoch nicht messbar,  $p = 0,2$ .

Die Kovarianzanalyse nach Intervention zeigt jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen Akupunkturpatienten und Kontrollen in der Einschätzung ihrer kognitiven Fatigue: Auf der Skala der kognitiven Fatigue liegen die Patienten nach zwölf Wochen Akupunktur deutlich hinter den Patienten, die keine Akupunktur bekamen,  $p = 0,04$ . Das Effektmaß nach Cohen liegt mit  $r = 0,66$  im starken Bereich.

In der Subkategorie der „körperlichen Fatigue“ allerdings finden sich nach Kovarianzanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Bei der Abfrage der Selbsteinschätzung der Fatiguesymptome nach 26 Wochen haben sich alle Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wieder aufgehoben: Die Kovarianzanalyse an Visit 2 zeigt, wie sehr sich die Patienten in ihrer Selbsteinschätzung nun ähneln – es lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr nachweisen. Für die Baseline-Scores wurde adjustiert, um die Unterschiede der Ausgangswerte der beiden Gruppen zu berücksichtigen und die Gruppen vergleichbar zu machen.

Tab. 5: Vergleich der FSS-Mittelwerte beider Gruppen nach Kovarianzanalyse an Visit 1 und Visit 2 adjustiert für Alter und Baseline-FSS (UNIANOVA)

<b>FSS</b>	<b>Akupunktur</b> MW ± SD	<b>Kontrollen</b> MW ± SD	Differenz der MW [CI]	p-Wert
<b>Visit 1</b>	4,76 ± 1,12	5,29 ± 1,11	-0,53 [0,35 – 0,133]	0,13
<b>Visit 2</b>	5,09 ± 0,94	5,60 ± 0,93	-0,51 [-1,09 – 0,079]	0,09

Tab. 6: Vergleich der MFIS-Mittelwerte beider Gruppen nach Kovarianzanalyse an Visit 1 und Visit 2 adjustiert für Alter und Baseline-Score (UNIANOVA)

<b>MFIS</b> <b>Gesamt</b>	<b>Akupunktur</b> MW ± SD	<b>Kontrollen</b> MW ± SD	Differenz der MW [CI]	p-Wert
<b>Visit 1</b>	37,90 ± 16,05	44,39 ± 16,81	-6,48 [-16,92 – 3,96]	0,22
<b>Visit 2</b>	58,48 ± 12,91	58,34 ± 13,25	-0,15 [-8,41 – 8,12]	0,97

Tab. 7: Vergleich der FSS-Mittelwerte beider Gruppen nach Kovarianzanalyse an Visit 1 und Visit 2 adjustiert für Alter und Baseline-Score (UNIANOVA)

<b>MFIS</b> <b>kognitiv</b>	<b>Akupunktur</b> MW ± SD	<b>Kontrollen</b> MW ± SD	Differenz der MW [CI]	p-Wert
<b>Visit 1</b>	16,24 ± 7,14	20,98 ± 7,19	-4,74 [-9,26 – -0,21]	<b>0,04</b>
<b>Visit 2</b>	25,68 ± 6,96	25,60 ± 7,00	0,08 [-4,33 – 4,49]	0,97

### 3.1.4. Depressivität nach Intervention: Vergleich Baseline und Visit 1

Es zeigten sich keine statistisch relevanten Veränderungen zwischen den beiden Gruppen im Verlauf der Studie in Bezug auf den Grad der Depressivität. Die Mittelwerte lagen in beiden Gruppen immer jeweils unter dem cut-off-Wert von 18 Punkten, ab dem man relevanten depressiven Symptomen spricht [108].

Tab. 8: Vergleich der BDI-Mittelwerte beider Gruppen nach Kovarianzanalyse an Visit 1 und Visit 2 adjustiert für Alter und Baseline-BDI (UNIANOVA)

<b>BDI</b>	<b>Akupunkturgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	Differenz der MW [CI]	p-Wert
	MW ± SD	MW ± SD		
<b>Visit 1</b>	10,24 ± 7,12	12,5 ± 7,18	-2,26 [-6,76 – 2,25]	0,32
<b>Visit 2</b>	9,81 ± 9,17	14,38 ± 9,11	-4,57 [-10,34 – 1,19]	0,12

### 3.2. Kognitionsleistung der Akupunktur- und Kontrollgruppe

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studienpopulation von kognitiver Testung bei Baseline sowie die Veränderungen der kognitiven Performance im Verlauf beschrieben.

#### 3.2.1. Ergebnisse des SDMT: Aufmerksamkeit und Konzentration

Der Symbol Digit Modalities Test erfordert innerhalb einer vorgegebenen Zeit möglichst viele Ziffern (1-9), die jeweils durch ein Symbol codiert sind, zu nennen. Die Symbole sind hintereinander angeordnet; eine Legende, welches Symbol welcher Zahl entspricht, ist auf dem Testblatt zu sehen.

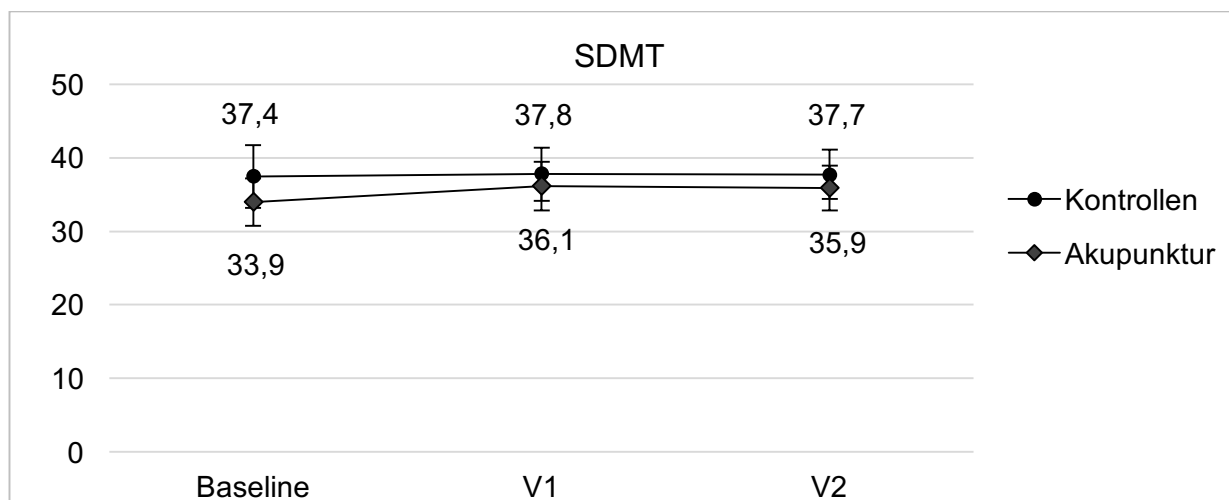


Abb. 6: Verlauf der SDMT-Mittelwerte und jeweiligen CI

In der Akupunkturgruppe lag der Mittelwert des Symbol Digit Modalities Test bei Baseline bei  $33,9 \pm 6,5$ . Die Grafik lässt vermuten, dass sich Kontrollen und Akupunkturpatienten in ihrer Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit im SDMT bei Baseline signifikant unterscheiden, dies hält einer statistischen Analyse jedoch nicht stand,  $p = 0,21$ . Zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung nach zwölfwöchiger Akupunktur (Visit 1) schnitt die Akupunkturgruppe besser ab; der Mittelwert lag bei  $36,1 \pm 6,6$  (Abb. 6) – ein statistischer signifikanter Unterschied besteht jedoch im Vergleich zum Testergebnis bei Baseline nicht,  $p = 0,13$  (Tab. 10).

Tab. 9: SDMT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Akupunkturgruppe

<b>SDMT - Akupunkturgruppe</b>			
<b>Baseline</b>	<b>Visit 1</b>	<b>Vergleich Baseline – Visit 1</b>	
Mittelwert ± SD [CI]	Mittelwert ± SD [CI]	t-Test	p-Wert
33,95 (±6,67) [30,72 – 37,17]	36,11 (± 6,85) [32,81 – 39,41]	-1,56	0,13
	<b>Visit 2 Mittelwert ± SD [CI]</b>	<b>Vergleich Visit 1 – Visit 2</b>	
	35,89 (± 6,36) [32,83 – 38,96]	0,22	0,83

Tab. 10: SDMT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Kontrollgruppe

<b>SDMT - Kontrollgruppe</b>			
<b>Baseline</b> Mittelwert ± SD [CI]	<b>Visit 1</b> Mittelwert ± SD [CI]	<b>Vergleich Baseline - Visit 1</b>	
		t-Test	p-Wert
37,44 ± 10,28 [33,20 - 41,68]	37,76 ± 8,71 [34,16 – 41,36]	- 0,24	0,813
	<b>Visit 2 Mittelwert ± SD [CI]</b>	<b>Vergleich Visit 1 – Visit 2</b>	
	37,72 ± 8,15 [34,35 – 41,09]	0,04	0,97

### 3.2.2. Ergebnisse des PASAT: Aufmerksamkeit und Konzentration

Der PASAT misst die auditive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Kapazität und stellt auch einen weiteren Test für Aufmerksamkeit und Konzentration dar; er ergänzt den SDMT.

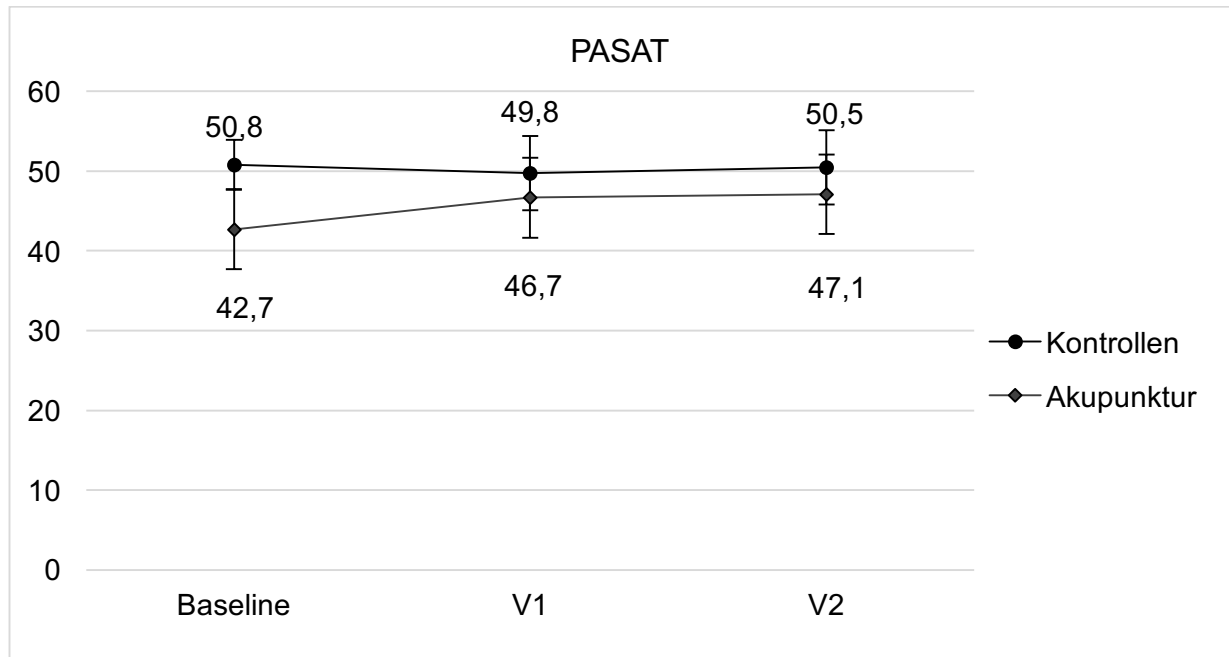


Abb. 7: Verlauf der PASAT-Mittelwerte und jeweiligen CI

Abbildung 7 lässt bereits einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen in ihrer Rechenleistung im PASAT-Test bei der Baseline-Untersuchung erahnen. Die statistische Untersuchung zeigt, dass dieser Unterschied signifikant ist ( $t = 2,20$ ;  $p = 0,04$ ) – die Kontrollgruppe ( $MW_{V0} = 50,84 \pm 7,43$ ) schneidet im PASAT besser ab als die der Akupunkturgruppe zugeteilten Patienten ( $MW_{V0} = 42,68 \pm 14,73$ ).

Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen nivelliert sich nach 12 Wochen: Die Akupunkturgruppe verbessert sich signifikant um vier Punkte ( $MW_{Aku \text{ Visit } 1} = 46,68$ ),  $t = -2,49$ ;  $p = 0,02$ . Mutmaßlich sind Übungseffekte für die verbesserte Rechenleistung ursächlich. Bei der Langzeituntersuchung (Visit 2) bleibt die Leistung in beiden Gruppen stabil – die Patienten schneiden im Vergleich zu ihrer Rechenleistung bei Visit 1 nicht signifikant besser oder schlechter ab. Drei der Patienten aus der Akupunkturgruppe zeigten beim PASAT sehr schwache Leistungen von 8, 12 und 21 Punkten (max. Punktzahl 60) – sie alle wurden zum ersten Mal mit dem PASAT konfrontiert. Zwei von ihnen brachen bei der Einschlussuntersuchung den PASAT nach erfolglosen Versuchen ab und verweigerten eine Wiederholung des Tests.

In der Kontrollgruppe blieben bei Baseline nur zwei Patienten unter 30 Punkten.

Tab. 11: PASAT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Akupunkturgruppe

<b>PASAT - Akupunkturgruppe</b>			
<b>Baseline</b> Mittelwert ± SD [CI]	<b>Visit 1</b> Mittelwert ± SD [CI]	<b>Vergleich</b> <b>Baseline – Visit 1</b>	
		t-Test	p-Wert
42,68 ± 14,73 [35,58 – 49,78]	46,68 ± 11,56 [41,11 – 52,26]	-2,49	0,02
	<b>Visit 2</b>	<b>Vergleich</b> <b>Visit 1 – Visit 2</b>	
	47,11 ± 10,95 [41,68 – 52,53]	2,77	0,78

Tab. 12: PASAT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Kontrollgruppe

<b>PASAT - Kontrollgruppe</b>			
<b>Baseline</b> Mittelwert ± SD [CI]	<b>Visit 1</b> Mittelwert ± SD [CI]	<b>Vergleich</b> <b>Baseline - Visit 1</b>	
		t-Test	p-Wert
50,84 ± 7,43 [47,71 – 53,97]	49,76 ± 11,01 [45,12 – 54,40]	0,59	0,56
	<b>Visit 2</b>	<b>Vergleich</b> <b>Visit 1 – Visit 2</b>	
	50,84 ± 11,11 [45,8 – 55,16]	-0,93	0,36

Um die beiden Tests für Aufmerksamkeit und Konzentration auf ihre Konvergenzvalidität hin zu überprüfen, wurde der Spearman Test für bivariate Korrelationen durchgeführt: Es zeigen sich für alle drei Studienvisiten hohe



Korrelationswerte: SDMT und PASAT korrelieren dabei immer  $r > 0,5$ . Außerdem besteht ein auf dem Niveau  $p < 0,01$  statistisch signifikanter linearer Zusammenhang zwischen der Höhe der Scores im PASAT und des SDMT. Diese zusätzliche statistische Analyse wurde durchgeführt, um die Konstruktvalidität der durchgeführten Tests nachzuweisen. Die hohe Interkorrelation von SDMT und PASAT spricht dafür, dass die beiden Tests in dieser Studie Aufmerksamkeit und Konzentration abzubilden vermögen und ist damit ein Beleg für die valide Datenerfassung in dieser Studie.

### 3.2.3. Ergebnisse der verbalen Lern- und Merkfähigkeit

Zuerst soll auf den Gesamtwert des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest eingegangen werden: Er ist die Summe aller fünf Lerndurchgänge; pro Durchgang können 0 – 15 Punkte erlangt werden.

Statistisch zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu Beginn (MW Kontrollen = 54,92; SD = 12,64; MW Akupunktur = 57,0; SD = 9,24),  $p = 0,5$ .

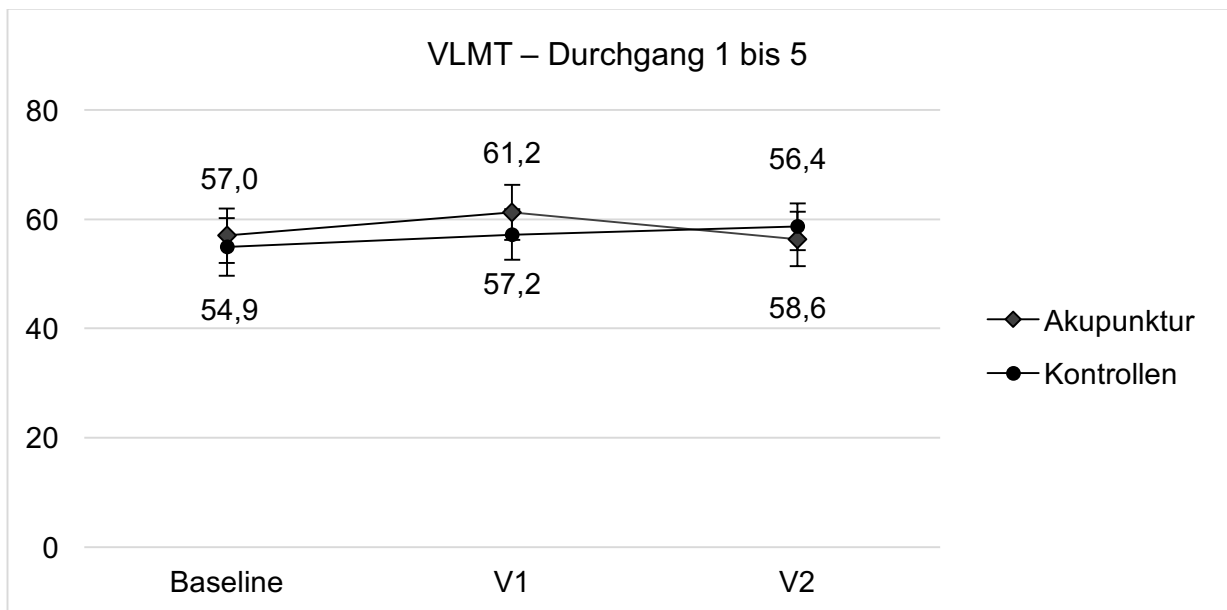


Abb. 8: Verlauf des Gesamtwertes des VLMT (Durchgang 1 bis 5) und jeweiliges CI

Nach Fatigue-spezifischer Therapie mit Akupunktur scheint die Akupunkturgruppe statistisch signifikant bessere Leistungen im VLMT zu erzielen,  $t = -3,24$ ;  $p = 0,005$ : Die Probanden schnitten bei Visit 1 besser ab (MW =  $62,26 \pm 7,51$ ) als bei der Baseline-Untersuchung. Die Effektstärke nach Cohen liegt bei  $r = 0,57$  und entspricht damit einem starken Effekt [114].

Auch die Kontrollgruppe erzielte bei Visit 1 eine leichte Verbesserung im mittleren Gesamtwert, die sich statistisch jedoch nur als Trend bemerkbar macht (MW =  $57,2 \pm 11,15$ ;  $t = -1,91$ ;  $p = 0,07$ ).

Bei der Nachuntersuchung waren die Akupunktur-Patienten im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests im Vergleich zu ihrer Gesamtleistung bei Visit 1 hingegen signifikant schlechter (MW =  $56,37 \pm 9,57$ ;  $t = 3,06$ ;  $p = 0,007$ ).

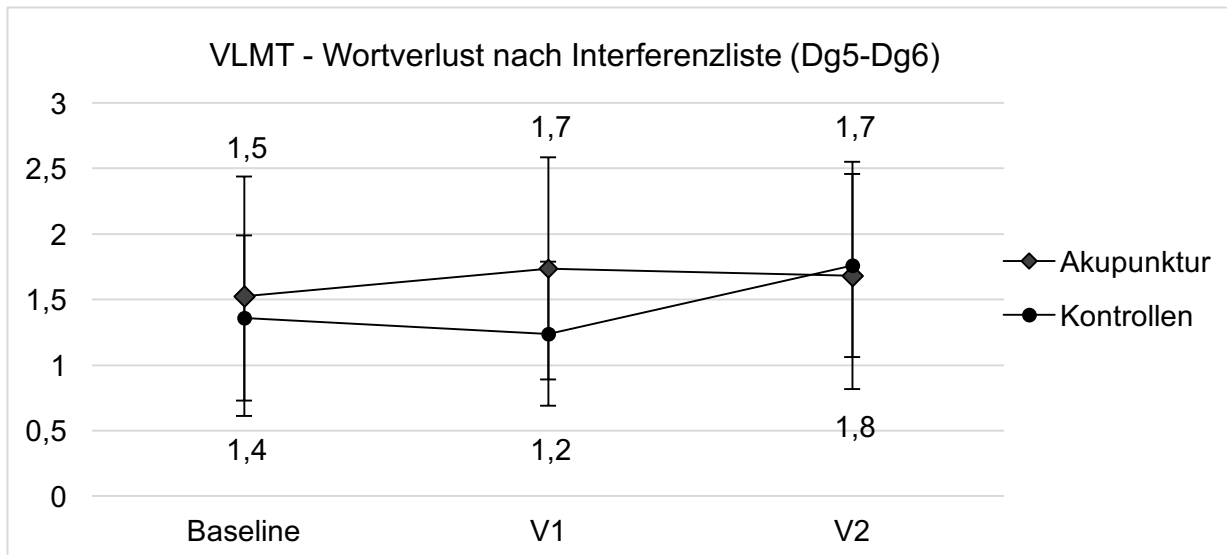


Abb. 9: Wortverlust nach dem Lernen einer Interferenzliste (Dg5 – Dg6)

Initial besteht kein statistischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $MW_{\text{Akupunktur}} = 1,5 \pm 1,9$ ,  $MW_{\text{Kontrollen}} = 1,4 \pm 1,5$ ). Auch wenn die Patienten der Akupunkturgruppe bei Baseline mehr Wörter der Lernliste zu vergessen scheinen, nachdem ihnen eine andere Wortliste dargeboten wurde, ist der Unterschied nach Adjustieren der Mittelwerte bei V2 zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (adjust.  $MW_{\text{Akupunktur}} = 1,7 \pm 1,3$ ; adjust.  $MW_{\text{Kontrollen}} = 1,3 \pm 1,3$ ).

Blickt man jedoch ausschließlich auf den Wortverlust innerhalb der Kontrollgruppe im Zeitraum von Visit 1 bis Visit 2 vergessen die Patienten der Kontrollgruppe signifikant mehr Wörter der Lernliste bei V2 – verglichen mit ihrer Erinnerungsleistung bei Visit 1 ( $MW_{V_1} = 1,2 \pm 1,3$ ;  $MW_{V_2} = 1,8 \pm 1,3$ ;  $t = -1,94$ ;  $p = 0,05$ ). Die Effektgröße nach Cohen misst jedoch mit 0,34 nur einen mittelgroßen Effekt.

Ein freier Wiederabruf der gelernten Wortliste ohne ihr nochmaliges Vorlesen, erfolgt beim VLMT nach 25 Minuten Pause und bildet die Behaltensleistung ab – den Score Dg5 bis Dg7. Die nachfolgende Abbildung zeigt, wie viele Wörter die Patienten durchschnittlich nach 25 Minuten vergessen haben, im Vergleich zu ihrer Abrufleistung beim fünften Lerndurchgang.

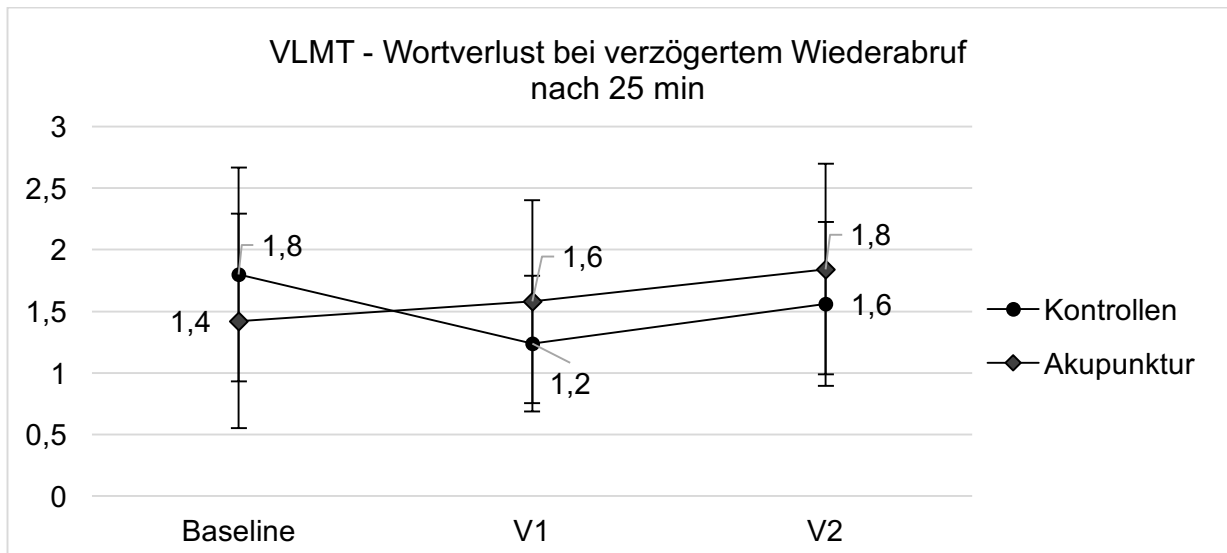


Abb. 10: Wortverlust nach 25 Minuten (Dg5 – Dg7)

Die Behaltensleistung beider Gruppen blieb über den Untersuchungszeitraum stabil und änderte sich nicht signifikant:

Akupunktur und Kontrollen unterschieden sich demnach weder zu Beginn, noch nach Adjustieren der Mittelwerte bei Visit 1 (adjust.  $MW_{\text{Aku}} = 1,6 \pm 1,2$ , adjust.  $MW_{\text{Kontrollen}} = 1,2 \pm 1,2$ ). Auch in der Langzeitmessung ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (adjust.  $MW_{\text{Aku}} = 1,92 \pm 1,43$ , adjust.  $MW_{\text{Kontrollen}} = 1,5 \pm 1,5$ ).

Der vierte Parameter des Tests zur verbalen Erinnerungsleistung ist das passive Wiedererkennen. Es werden alle Wörter der Lernliste, der Interferenzliste sowie phonetisch ähnlich klingende Wörter vorgelesen – der Patient entscheidet dabei durch „Ja“ oder „Nein“ welche Wörter in der Lernliste vorkamen. Der Score wird gebildet aus den richtig erkannten Wörtern abzüglich der falsch-positiven Wörter.

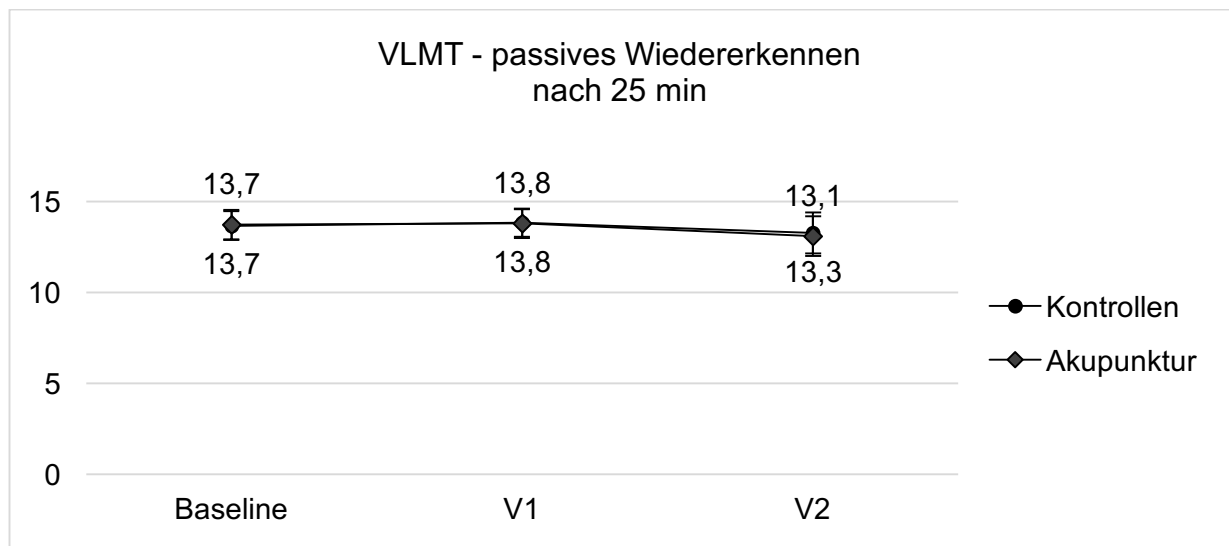


Abb. 11: Passives Wiedererkennen (Wörter abzüglich Fehler)

In der Akupunkturgruppe finden sich keine Unterschiede beim Vergleich der Baseline-Leistung mit der passiven Wort-Wiedererkennung nach Intervention mit Akupunktur ( $MW_{\text{Baseline}} = 13,7 \pm 1,7$ ;  $MW_{\text{Visit 1}} = 13,8 \pm 1,7$ ;  $p = \text{n.s.}$ ). Lediglich der Vergleich der Wiedererkennungsleistung bei Visit 1 mit der von Visit 2 ( $MW = 13,1 \pm 2,3$ ) weist einen Unterschied auf: Die Akupunkturgruppe verschlechtert sich bezogen auf die Vorleistung signifikant ( $t = 2,2$ ;  $p = 0,038$ ). Der Unterschied nach Cohen's D zeigt jedoch hierfür nur einen mittleren Effekt an (Tab. 15).

In der Kontrollgruppe finden sich im gesamten Untersuchungszeitraum keine signifikanten Unterschiede in der Wortwiedererkennungsleistung ( $MW_{\text{Baseline}} = 13,7 \pm 1,9$ ;  $MW_{\text{Visit1}} = 13,8 \pm 1,9$ ;  $MW_{\text{Visit2}} = 13,3 \pm 2,7$ ).

Tab. 13: VLMT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Akupunkturgruppe

Akupunktur	Baseline	Visit 1	Vergleich Baseline – Visit 1		Visit 2	Vergleich Visit 1 – Visit 2	
	MW ± SD [CI]	MW ± SD [CI]	t-Test	p-Wert (Cohen's D)	MW ± SD [CI]	t-Test	p-Wert (Cohen's D)
VLMT Gesamt	57,0 ± 9,25 [52,54 – 61,46]	62,26 ± 7,51 [57,64 – 64,88]	-3,23	0,005 (0,6)	56,37 ± 9,57 [51,76 – 60,98]	3,06	0,007 (0,7)
VLMT Wortverlust n. Interferenz	1,53 ± 1,896 [0,61 – 2,44]	1,78 ± 1,579 [1,18 – 2,38]	-0,35	0,724	1,68 ± 1,797 [0,82 – 2,55]	0,17	0,87
VLMT Wortverlust nach 25min	1,42 ± 1,805 [0,55 – 2,29]	1,72 ± 1,710 [1,13 – 2,30]	-0,44	0,661	1,84 ± 1,772 [0,99 – 2,70]	-0,74	0,47
VLMT passiv	13,74 ± 1,695 [12,92 – 14,55]	13,79 ± 1,65 [12,99 – 14,59]	-0,11	0,913	13,11 ± 2,258 [12,02 – 14,19]	2,23	0,04 (0,34)

Tab. 14: VLMT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Kontrollgruppe

Kontrollen	Baseline	Visit 1	Vergleich Baseline – Visit 1		Visit 2	Vergleich Visit 1 – Visit 2	
			t-Test	p-Wert (Cohen's D)		t-Test	p-Wert (Cohen's D)
VLMT Gesamt	MW ± SD [CI] 54,92 ± 12,64 [49,70 – 60,14]	MW ± SD [CI] 57,2 ± 11,15 [52,60 – 61,80]	-1,91	0,07 (0,2)	MW ± SD [CI] 58,64 ± 10,35 [54,37 – 62,91]	-0,8	0,43
VLMT Wortverlust n. Interferenz	1,36 ± 1,52 [0,73 – 1,99]	1,24 ± 1,33 [0,69 – 1,79]	-0,68	0,5	1,76 ± 1,7 [1,06 - 2,46]	-1,95	0,05 (0,34)
VLMT Wortverlust nach 25min	1,8 ± 2,10 [0,93 – 2,67]	1,24 ± 1,33 [0,69 – 1,79]	-1,35	0,18	1,56 ± 1,61 [0,9 – 2,22]	-1,09	0,28
VLMT passiv	13,68 ± 1,91 [12,89 – 14,47]	13,84 ± 1,89 [13,06 – 14,62]	-0,09	0,93	13,28 ± 2,7 [12,17 – 14,39]	-1,45	0,15

### 3.2.4. Ergebnisse des visuell-räumlichen Lernens

Das visuell-räumliche Erinnerungsvermögen wurde mit dem Brief-Visuspatial Memory Test (BVMT) operationalisiert. Der Gesamtscore des BVMT setzt sich aus den Punktwerten der drei sogenannten *Learning Trials* zusammen, pro Lerndurchgang können 0 bis 12 Punkte erreicht werden; somit liegt der maximal erreichbare Gesamtwert bei 36 Punkten.

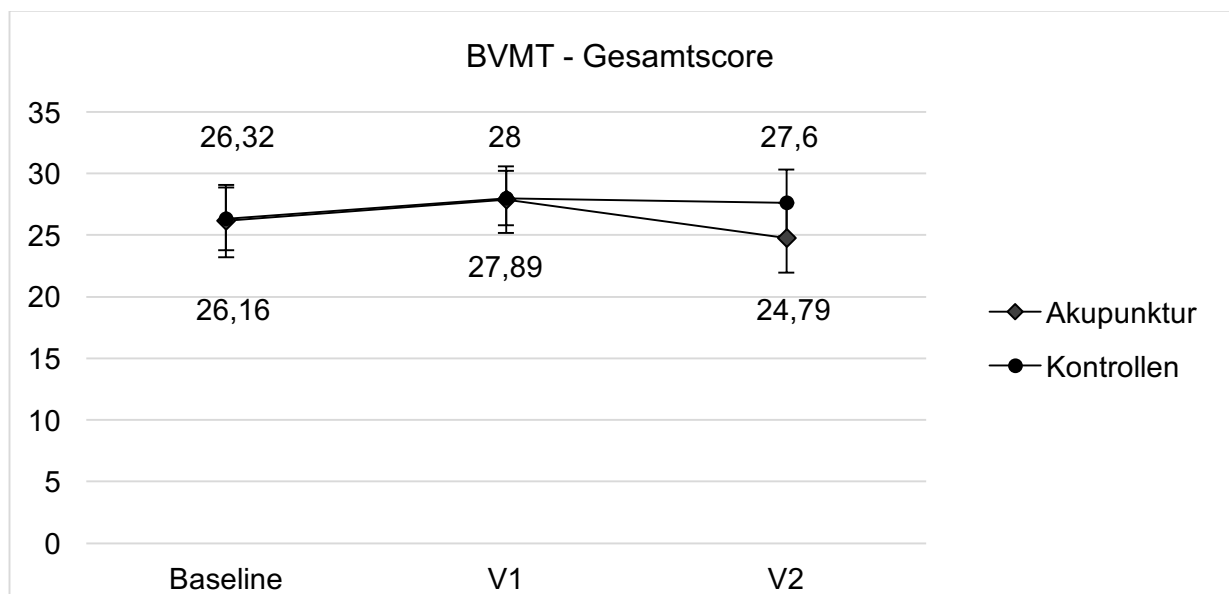


Abb. 12: BVMT-Mittelwerte des Gesamtscores (Trial 1 bis 3)

Abbildung 12 zeigt den Verlauf der Mittelwerte des BVMT-Gesamtscores in beiden Gruppen.

Zu Beginn des Untersuchungszeitraumes unterscheiden sich Akupunkturgruppe und Kontrollen in ihrer BVMT-Gesamtleistung nicht,  $p = 0,931$ .

In der Akupunkturgruppe verändert sich der BVMT-Gesamtscore von Baseline (MW =  $26,16 \pm 6,094$ ) bis zur kognitiven Testung im Anschluss an die Therapie mit Akupunktur ( $V_1$ ) (MW =  $27,89 \pm 5,616$ ) nicht signifikant (Tab.19).

Allerdings fällt die BVMT-Gesamtleistung in der Verlaufsuntersuchung  $V_2$  (MW =  $24,49 \pm 6,795$ ) im Vergleich zur Leistung nach Akupunktur ( $V_1$ ) signifikant ab ( $t = 3,563$ ,  $p = 0,002$ ). Das Effektmaß nach Cohen liegt bei  $r = 0,5$  und weist somit einen starken Effekt nach.



Tab. 15: BVMT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Akupunkturgruppe

Akupunktur	Baseline	Visit 1	Vergleich Baseline – Visit 1		Visit 2	Vergleich Visit 1 – Visit 2	
			t-Test	p-Wert Cohen's D		t-Test	p-Wert Cohen's D
	MW ± SD [CI]	MW ± SD [CI]			MW ± SD [CI]		
BVMT Gesamt	26,16 ± 6,09 [23,22 – 29,10]	27,89 ± 5,62 [25,19 – 30,60]	- 1,36	0,19	24,79 ± 6,8 [21,51 – 28,06]	3,56	0,002 <b>0,5</b>
BVMT Lernplus	4,47 ± 2,28 [3,64 – 5,84]	4,32 ± 2,91 [2,91-5,72]	0,51	0,62	-0,26 ± -0,18 [-1,81 – 1,28]	0,51	0,62
BVMT- Wiederabruf nach 25 min	10,47 ± 2,09 [9,47 – 11,48]	10,74 ± 1,41 [10,06 – 11,42]	-0,88	0,38	9,63 ± 2,31 [8,52 - 10,75]	2,80	0,011 <b>0,6</b>

Tab. 16: BVMT-Mittelwerte im Verlauf und t-Test-Vergleiche – Kontrollgruppe

Kontrollen	Baseline	Visit 1	Vergleich Baseline – Visit 1		Visit 2	Vergleich Visit 1 – Visit 2	
	MW ± SD [CI]	MW ± SD [CI]	t-Test	p-Wert (Cohen's D)	MW ± SD [CI]	t-Test	p-Wert (Cohen's D)
BVMT Gesamt	26,32 ± 2,53 [23,79 – 28,85]	28,0 ± 2,22 [25,79 – 30,21]	-1,97	0,06 (0,71)	27,32 (± 6,83) [24,50 – 30,14]	0,66	0,51
BVMT Lernplus	4,08 ± 2,43 [3,08 – 5,08]	3,12 ± 2,07 [2,27 – 3,97]	-1,67	0,1	-4,0 (± 4,05) [-5,67 – -2,33]	7,16	0,001 (2,07)
BVMT- Wiederabruf nach 25 min	10,16 ± 2,27 [9,22 – 11,10]	10,8 ± 1,47 [10,19 – 11,41]	-1,76	0,09	10,2 (± 2,10) [9,33 - 11,07]	-1,54	0,13

Die Kontrollgruppe hingegen steigerte ihre Leistung von Baseline (MW = 26,32 ± 2,53) zu Visit 1 (MW = 28,0 ± 2,22): Es zeichnet sich ein statistischer Trend im Vergleich zur Einschlussuntersuchung ab,  $t = -1,97$ ;  $p = 0,06$ .

Die Effektstärke misst  $r = 0,71$  und zeigt damit einen starken Effekt an (Tab. 20).

Die Leistung der Kontrollpatienten bleibt in der Verlaufsuntersuchung nach 26 Wochen stabil (MW = 27,32 ± 6,83).

Im Rahmen der kognitiven Testung wurden weitere Parameter des visuell-räumlichen Gedächtnisses erhoben: der Zugewinn an Punkten während der drei Lerndurchgänge, sowie die Behaltensleistung nach einem zeitlichen Intervall von 25 Minuten via Wiederabruf der in den drei Lerndurchgängen gezeichneten Symbole.

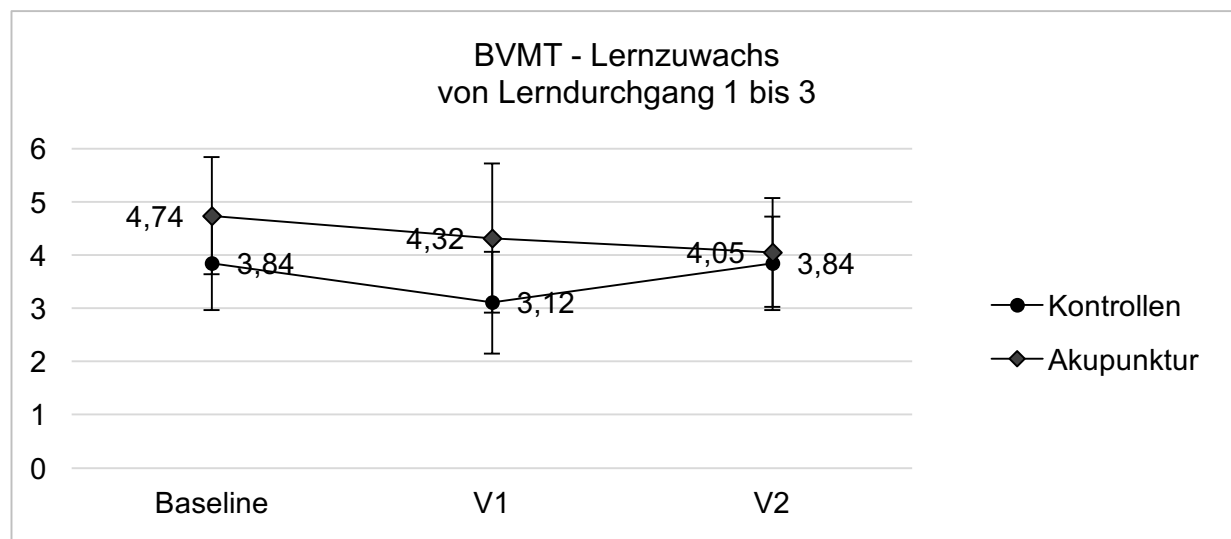


Abb. 13: BVMT-Mittelwerte des Lernzuwachses (Trial 1 bis 3)

Der Testparameter BVMT-Learning misst den Lernzuwachs von Learning Trial 1 bis 3.

Zu Beginn des kognitiven Testzeitraumes ist der Unterschied zwischen Akupunkturgruppe (MW = 4,74 ± 2,28) und Kontrollgruppe (MW = 4,08 ± 2,43) statistisch nicht relevant,  $p = 0,28$ .

Innerhalb der Akupunkturgruppe verändert sich der Lernzuwachs im BVMT nicht nach der zwölfwöchigen Therapie mit Akupunktur (MW<sub>V1</sub> = 4,32 ± 2,91),  $p = 0,62$ .

Auch bei der letzten kognitiven Testung nach insgesamt 26 Wochen, um den Verlauf zu überprüfen, bleibt der Lernzuwachs während der visuell-räumlichen Testung stabil (MW<sub>V2</sub> = 4,05 ± 2,12).

Der Lernzuwachs beim BVMT in der Kontrollgruppe ähnelt dem Verlauf der Akupunktur-Patienten: Er bleibt über Visit 1 (MW = 4,32 ± 2,907) bis hin zu Visit 2 (MW = 3,56 ± 2,103) durchweg stabil und ändert sich statistisch nicht.

Von Interesse ist auch die Leistung des visuell-räumlichen Erinnerungsvermögens bei Wiederabruf des Gelernten nach zeitlicher Verzögerung. Nach 25 Minuten Pause wurden die Patienten aufgefordert, die gelernten Symbole ohne erneute Präsentation zu zeichnen. Dies bildet beim BVMT den *Delayed Recall* (DR) Score.

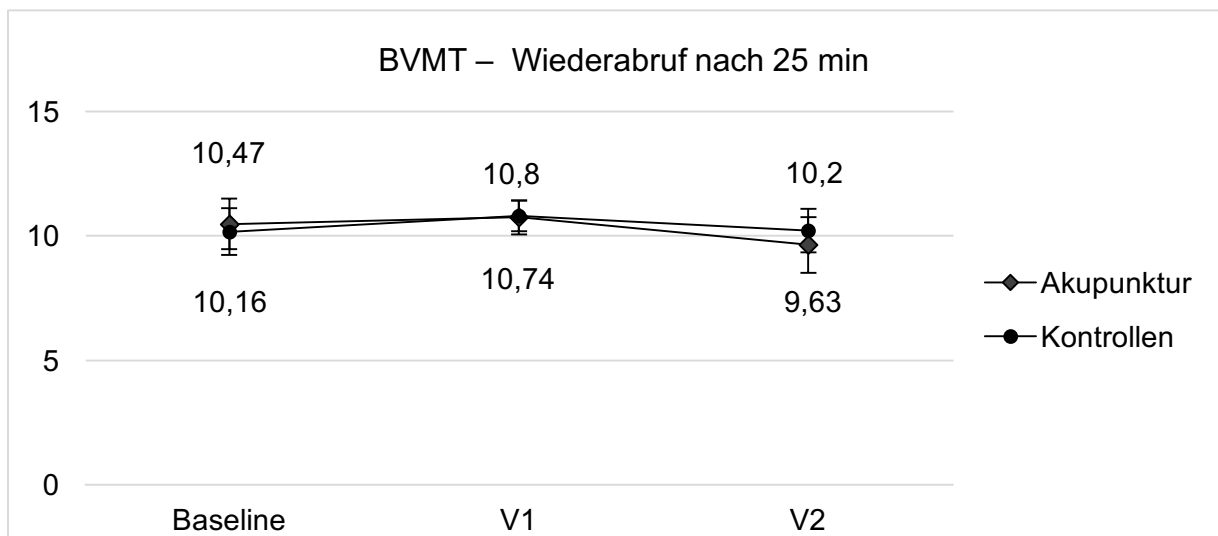


Abb. 14: BVMT-Gesamtscore nach zeitlicher Verzögerung

Die kognitive Testung bei Baseline zeigt für den Parameter BVMT-DR keine relevanten Unterschiede zwischen Akupunktur- (MW = 10,74 ± 2,09) und Kontrollgruppe (MW = 10,16 ± 2,27),  $p = 0,61$ .

Die Behaltensleistung steigt innerhalb der Akupunkturgruppe nach der zwölfwöchigen Therapie an (MW = 10,74 ± 1,41), der Unterschied zur Voruntersuchung ist jedoch statistisch nicht signifikant,  $p = 0,38$ .

Die follow-up Untersuchung nach insgesamt 26 Wochen zeigt, dass sich die Erinnerungsleistung des visuell-räumlich Gedächtnisses verschlechtert (MW = 9,63 ± 2,314). Die Patienten schneiden in der Langzeituntersuchung, die die mittelfristigen Effekte von Fatigue-spezifischer Therapie auf kognitive Fähigkeiten messen soll, signifikant schlechter im BVMT-DR ab als zuvor ( $t = 2,84$ ;  $p = 0,01$ ).

Die Behaltensleistung der Kontrollgruppe verändert sich im gleichen Zeitraum nicht: Sowohl die Wiederabrufleistung im BVMT bei V1 (MW = 10,8 ± 1,47) als auch im

Langzeit-follow-up V2 (MW = 10,2 ± 2,10) unterscheiden sich statistisch nicht signifikant voneinander ( $p_{V0-V1} = 0,09$ ;  $p_{V1-V2} = 0,13$ ).

### 3.3. Vergleich Akupunktur- und Kontrollgruppe in den kognitiven Domänen

Die Relevanz der vorgestellten, kognitiven Leistungen der jeweiligen Gruppe lässt sich nur im Gruppenvergleich beurteilen. Deshalb werden in einem nächsten Schritt mittels Kovarianzanalyse und damit verbundener Adjustierung der Mittelwerte der kognitiven Testscores auf die Kovariaten Alter und Baseline-Wert die Ergebnisse der Akupunkturgruppe mit denen der Kontrollgruppe verglichen.

#### 3.3.1. Vergleich der Aufmerksamkeit und Konzentration

Nach statistischer Adjustierung der Mittelwerte von Visit 1 für die Kovariaten *Alter* und *Baseline-Wert* des SDMT, zeigt sich im Vergleich zur Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Leistungsanstieg in der Akupunkturgruppe,  $p = 0,83$  (Tab.8).

Auch für die adjustierten Testscores bei der Nachuntersuchung nach insgesamt 26 Wochen finden sich in der Kovarianzanalyse keine Unterschiede zwischen Akupunkturgruppe (MW =  $37,0 \pm 2,38$ ) und den Kontrollen (MW =  $36,88 \pm 4,81$ ),  $p = 0,94$ .

Tab. 17: Vergleich von Akupunkturgruppe und Kontrollen nach Kovarianzanalyse und der SDMT-Mittelwerte an Visit 1 und Visit 2 adjustiert für Alter und Baseline-Wert

<b>Kovarianz-analyse SDMT</b>	<b>Akupunktur n = 19</b> Mittelwert $\pm$ SD [CI]	<b>Kontrollen n = 25</b> Mittelwert $\pm$ SD [CI]	Differenz Mittelwerte [CI]	p-Wert
<b>Visit 1</b>	$37,25 \pm 5,30$ [34,67 – 39,84]	$36,89 \pm 5,31$ [34,64 – 39,13]	-0,37 [-3,1 – 3,8]	0,83
<b>Visit 2</b>	$37,0 \pm 2,38$ [34,68 – 38,89]	$36,88 \pm 4,81$ [34,86 – 38,89]	0,12 [-2,99 – 3,22]	0,94

Auch für den PASAT, der die auditive Informationsverarbeitung und Aufmerksamkeit überprüft, besteht nach zwölfwöchiger Akupunktur kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollpatienten ohne Intervention und der Akupunkturgruppe – dies zeigt

die Kovarianzanalyse nach Adjustierung der Mittelwerte für Alter und Baseline-Werte,  $t = 2,43$ ;  $p = 0,34$ .

Auch das Konzentrationsvermögen bei der Nachuntersuchung der beiden Gruppen weist nach Adjustierung mittels Kovarianzanalyse keine Unterschiede zwischen Akupunkturpatienten und Kontrollen auf,  $t = -0,93$ ;  $p = 0,36$ .

Tab. 18: Vergleich von Akupunkturgruppe und Kontrollen nach Kovarianzanalyse und der PASAT-Mittelwerte adjustiert für Alter und Baseline-Wert an Visit 1 und Visit 2

Kovarianz-analyse	<b>Akupunktur</b> n = 19 Mittelwert ± SD [CI]	<b>Kontrollen</b> n = 25 Mittelwert ± SD [CI]	Differenz Mittelwerte [CI]	p-Wert
<b>PASAT Visit 1</b>	49,81 ± 7,83 [46,08 – 53,54]	47,15 ± 7,80 [44,17 – 50,6]	2,43 [-2,67 – 7,52]	0,34
<b>PASAT Visit 2</b>	49,35 ± 10,75 [44,91 – 53,78]	48,78 ± 8,04 [44,95 – 52,61]	0,57 [-5,49 – 6,63]	0,85

### 3.3.2. Vergleich des verbalen Gedächtnisses

In den nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse des Gruppenvergleichs nach Adjustierung der Mittelwerte der Tests des verbalen Gedächtnisses dargestellt.

Nach Kovarianzanalyse beider Gruppen, mit den Kovariaten *Baseline-Wert* und *Alter*, zur Adjustierung der Mittelwerte des Gesamtwerts des VLMT, zeigt sich für die Untersuchung nach der Intervention mit Akupunktur kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Lern- und Erinnerungsleistung beider Gruppen für die verbale Gesamtlernleistung (adjust.  $MW_{\text{Akupunktur}} = 60,37 \pm 5,03$ ; adjust.  $MW_{\text{Kontrollen}} = 57,81 \pm 4,5$ ;  $p = 0,10$ ).

Nach Adjustierung der Gesamtscores für die oben genannten Kovariaten unterscheiden sich die beiden Gruppen in der Verlaufsuntersuchung ebenfalls nicht. Für die weiteren kognitiven Testscores des VLMT – den Verlust gelernter Wörter nach dem Lernen einer Interferenzliste (Dg 5 – Dg 6) und dem Wortverlust nach 25 Minuten Pause im Vergleich zum letzten Lerndurchgang der Wortliste (Dg5 - Dg7) sowie der passiven Worterkennung – korrekt erinnerte Wörter abzüglich falsch erinnelter Wörter – finden sich keine statistisch messbaren Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Hinsichtlich der Entwicklung ihres verbalen Lern- und Erinnerungsvermögens gleichen sich die beiden Gruppen folglich im gesamten Studienzeitraum. Das VLMT-Manual gibt für den Wortverlust über die Zeit einen klinischen cut-off-Wert von  $\geq 2$  an – bei Patienten, die beim freien Wiederabruf mehr als zwei Wörter vergessen, kann dies also als Hinweis auf kognitive Defizite in der verbalen Langzeitkonsolidierung gewertet werden. Je mehr Wörter vergessen werden, desto sicherer wird die Diagnose [115]. Hier soll deshalb zusätzlich erwähnt werden, dass die Patienten beider Studiengruppen den Schwellenwert von 2 Punkten für den Wortverlust beim VLMT im Durchschnitt nicht überschritten.

Tab. 19: Vergleich von Akupunkturgruppe und Kontrollen nach Kovarianzanalyse und der VLMT-Mittelwerte an Visit 1 adjustiert für Alter und Baseline-Wert

<b>Visit 1 Kovarianz- analyse</b>	<b>Akupunktur n = 19</b>	<b>Kontrollen n = 25</b>	Differenz der Mittelwerte [CI]	p-Wert
VLMT Gesamt	60,37 ± 5,03 [57,96 – 62,77]	57,81 ± 4,5 [55,79– 59,95]	2,49 [-0,71 – 5,68]	0,12
VLMT Wortverlust nach Interferenz	1,71 ± 1,26 [1,09 – 2,32]	1,26 ± 1,27 [0,73 – 1,80]	0,44 [-0,38 – 1,26]	0,28
VLMT Wortverlust nach 25 min	1,63 ± 1,23 [1,02 – 2,24]	1,20 ± 1,23 [0,67 – 1,73]	0,43 [- 0,38 –1,24]	0,29
VLMT passives Wieder- erkennen	13,77 ± 1,45 [13,09 – 14,46]	13,85 ± 1,44 [13,26 – 14,45]	-0,08 [- 0,99 – 0,83]	0,86



Tab. 20: Vergleich von Akupunkturgruppe und Kontrollen nach Kovarianzanalyse und der VLMT-Mittelwerte an Visit 2 adjustiert für Alter und Baseline-Wert

<b>Visit 2 Kovarianz- analyse</b>	<b>Akupunktur n = 19</b>	<b>Kontrollen n = 25</b>	Differenz der Mittelwerte [CI]	p-Wert
VLMT Gesamt	55,69 ± 7,65 [52,05 – 59,33]	59,16 ± 6,84 [55,99 – 62,32]	-3,47 [-8,30 – 1,37]	0,16
VLMT Wortverlust nach Interferenz	1,64 ± 1,37 [0,99 – 2,30]	1,79 ± 1,37 [1,22 – 2,36]	-0,146 [-1,02 – 0,73]	0,74
VLMT Wortverlust nach 25 min	1,92 ± 1,43 [1,24 – 2,61]	1,50 ± 1,44 [0,90 – 2,1]	0,42 [-0,49 – 1,33]	0,36
VLMT passives Wieder- erkennen	13,08 ± 2,01 [12,13 - 14,03]	13,30 ± 2,0 [12,47 – 14,13]	-0,221 [-1,49 – 1,04]	0,73

### 3.3.3. Vergleich des visuell-räumlichen Gedächtnisses

Die Kontrollanalyse auf Kovariaten und die damit verbundene Adjustierung der Mittelwerte des Brief Visuspatial Memory Test nivelliert vermeintliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich ihres räumlichen Erinnerns: Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nach zwölf Wochen Akupunktur hinsichtlich ihrer gesamten Lernleistung (adjust.  $MW_{\text{Aku}} = 27,93 \pm 3,8$ , adjust.  $MW_{\text{Kontrollen}} = 27,97 \pm 2,22$ ;  $p = 0,98$ ).

Auch bei der Abschlussuntersuchung nach 26 Wochen zeigt sich kein Unterschied in der Leistung der Akupunkturgruppe ( $MW = 24,82 \pm 5,22$ ) und der Kontrollen ( $MW = 27,3 \pm 5,25$ ) in Bezug auf ihre Erinnerungsleistung bei freiem Wiederabruf der visuellen Lerninhalte,  $p = 0,44$ . Obwohl die Akupunkturgruppe scheinbar einen größeren Lernzuwachs verzeichnete, zeigt die Kovarianzanalyse nach Adjustierung der

Mittelwerte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, sowohl direkt nach der Therapie mit Akupunktur als auch bei der Nachuntersuchung nach 26 Wochen, was den Lerngewinn im BVMT betrifft.

Im Vergleich der adjustierten Werte für den *Delayed Recall* beider Gruppen miteinander zeigt die Kovarianzanalyse direkt nach der Intervention bei Visit 1 keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen,  $p = 0,44$ .

Auch die Behaltensleistung bei Visit 2 differiert nicht signifikant zwischen Kontrollen und Akupunkturpatienten.

Die Akupunkturgruppe verschlechterte sich zwar scheinbar im Vergleich zur Kontrollgruppe – der Unterschied ist statistisch jedoch nicht nachweisbar,  $p = 0,14$ .

Tab. 21: Vergleich von Akupunkturgruppe und Kontrollen nach Kovarianzanalyse und der BVMT-Mittelwerte an Visit 1 adjustiert für Alter und Baseline-Wert

<b>Visit 1 Kovarianz- analyse</b>	<b>Akupunktur n = 19</b>	<b>Kontrollen n = 25</b>		
	Mittelwert (SD) [CI]	Mittelwert (SD) [CI]	Differenz der MW [CI]	p-Wert $\alpha$
BVMT- Gesamt	27,93 ± 3,8 [26,09 - 29,78]	27,97 ± 3,8 [26,36 – 29,58]	-0,034 [-2,49 – 2,41]	0,98
BVMT- Lernplus	4,21 ± 2,38 [3,08 – 5,33]	3,21 ± 2,4 [2,23 – 4,18]	1,0 [-0,49 – 2,5]	0,18
BVMT- Wieder- abruf	10,63 ± 1,04 [10,13 – 11,12]	10,88 ± 1,05 [10,45 – 11,32]	-0,25 [-0,92 – 0,41]	0,44

Tab. 22: Vergleich von Akupunkturgruppe und Kontrollen nach Kovarianzanalyse und Adjustierung der BVMT-Mittelwerte an Visit 2 für Alter und Baseline-Wert

<b>Visit 2 Kovarianz- analyse</b>	<b>Akupunktur n = 19</b>	<b>Kontrollen n = 25</b>		
	Mittelwert (SD) [CI]	Mittelwert (SD) [CI]	Differenz der MW [CI]	P-Wert <b>α</b>
BVMT Gesamt	24,82 ± 5,22 [22,3 – 27,34]	27,3 ± 5,25 [25,1 – 29,5]	-2,48 [-5,82 – 0,87]	0,14
BVMT Lernplus	4,05 ± 1,96 [3,13 – 4,98]	3,56 ± 1,97 [2,76 – 4,37]	0,49 [-0,74 – 1,72]	0,43
BVMT Wiederabruf	9,53 ± 1,58 [8,77 – 10,29]	10,28 ± 1,68 [9,62 – 10,94]	-0,75 [-1,76 – 0,26]	0,14

### 3.4. Einflussfaktoren kognitiver Leistungsfähigkeit – Fatigue und Depressivität

Um die Interaktion von Fatigue, Depression und kognitiver Leistung zu beleuchten wurde mittels einer faktoriellen Kovarianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor Zeit und den Kovariaten Fatigue-Score und BDI untersucht, ob die Unterschiede in der kognitiven Testleistung von Baseline und Visit 1 auf einer Veränderung der Fatigue- oder depressiven Symptomatik in diesem Zeitraum beruhen. Durch die Kovarianzanalyse lässt sich der Einfluss zweier Faktoren auf eine abhängige Variable berechnen. Diese abhängige Variable stellte in dieser Studie die kognitive Testleistung dar. Der Faktor „Gruppe“ steht für den Einfluss der Akupunktur-Intervention, der Faktor „ $\Delta$ FSS“ beziehungsweise „ $\Delta$ BDI“ steht für die Veränderung dieser Werte von Baseline zu Visit 1. Als weiterer Einflussfaktor wurde „Zeit“ untersucht, also die Veränderung der kognitiven Leistung durch die Messwiederholung im Verlauf.

Die Ergebnisse dieser Analyse für die kognitiven Tests sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

### 3.4.1. Zusammenhänge: Kognitive Leistung und Fatiguesymptomatik

Für den PASAT ergab sich weder ein signifikanter Effekt für die Faktoren „Gruppe“, noch für die Veränderung der Fatigue-Werte nach Intervention. Auch der Faktor „Zeit“ war nicht relevant.

Für die Zeit-Gruppen-Interaktion zeigte sich eine statistische Tendenz,  $p = 0,09$ . Diese Zeit-Gruppen-Interaktion weist darauf hin, dass sich die Akupunkturgruppe hinsichtlich ihrer Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung bei Visit 1 tendenziell stärker verbesserte als die Kontrollgruppe.

Die Veränderungen des FSS-Scores von Baseline zu Visit 1 hatten keinen signifikanten Effekt auf das Konzentrationsvermögen der Gruppen; alle anderen Faktoren korrelierten ebenfalls nicht signifikant.

Die Kovarianzanalyse ergab keine signifikanten Effekte veränderter Fatigue-Scores oder Effekte durch Intervention mit Akupunktur auf die Leistungen des visuell-räumlichen Gedächtnisses. Es zeigt sich allenfalls ein statistischer Trend für den Faktor Zeit auf die abhängige Variable,  $p = 0,09$ .

In der Analyse der faktoriellen Auswirkungen auf die Leistung im zeitverzögerten Wiederabruf des BVMT zeigte die Zeit-Fatigue-Interaktion einen stark signifikanten Effekt. Dies lässt vermuten, dass die Verbesserung der visuell-räumlichen Erinnerung von Baseline im Vergleich zu Visit 1 bei Patienten mit gesunkenen Fatigue-Scores größer ausfiel als bei jenen Patienten, die ihre Fatigue als unverändert oder stärker beeinträchtigend empfanden im Verlauf. Bei der Untersuchung weiterer Einflussfaktoren auf Subscores des BVMT zeigt sich für die Kovariate  $\Delta$ FSS und den Effekt der Intervention mit Akupunktur keine statistische Signifikanz im Hinblick auf das visuell-räumliche Lernvermögen der Patienten.

Bei der Analyse derselben Faktoren auf das verbale Langezeitgedächtnis ergibt sich ein signifikanter Effekt des Faktors Zeit – beide Gruppen verbessern sich signifikant im Vergleich zu ihrer Baseline-Leistung, unabhängig von den Faktoren „Fatigue“ und „Gruppe/Intervention“. Dies deutet auf den Lerneffekt hin, von dem beiden Gruppen im Verlauf profitieren. Die Kovarianzanalyse für weitere Parameter des verbalen Gedächtnisses weist keine weiteren statistischen Signifikanzen für die untersuchten Faktoren und die Kovariate  $\Delta$ FSS aus.

### 3.4.2. Zusammenhänge: Kognitive Leistung und Depressivität

Um die Zusammenhänge von Depressivität und Kognition zu untersuchen, sollte eine weitere faktorielle Kovarianzanalyse mit Messwiederholung auf dem Faktor Zeit und der Kovariaten  $\Delta BDI_{V1-Baseline}$  zeigen, inwieweit sich verändernde Depressivitätswerte mit der kognitiven Testleistung der Patienten korrelieren lassen.

Die Aufmerksamkeitsleistung der Patientin korreliert im Sinne einer positiven Tendenz mit dem Faktor Gruppe ( $p = 0,095$ ), also der stattgefundenen Therapie mit Akupunktur. Es zeigt sich außerdem ein statistischer Trend für die Zeit-Gruppen-Wechselwirkung,  $p = 0,068$  auf die Rechenleistung im PASAT, also die Konzentration der Patienten. Das bedeutet, dass die Kombination aus Zeit, vermittelt über den Lerneffekt, in Verbindung mit Akupunktur für eine verbesserte Aufmerksamkeitsleistung verantwortlich sein könnte. Für den SDMT, der ähnlich wie der PASAT die Informationsprozessgeschwindigkeit von Lerninhalten misst, ergeben sich in der Kovarianzanalyse keine statistischen Korrelationen für mögliche Einflussfaktoren. Dies könnte zum einen daran liegen, dass der PASAT Veränderungen des Konzentrationsvermögens sensitiver erfasst als der SDMT oder aber auch, dass die Patienten beim SDMT weniger vom Lerneffekt profitieren als beim PASAT.

Die Faktoranalyse für die visuell-räumliche Gedächtnisleistung macht nur den Faktor Zeit als signifikant korrelierenden Faktor aus,  $p = 0,03$ . Das Effektmaß liegt dabei mit  $\eta^2 = 0,12$  im hohen Bereich. Hier zeigt sich also wieder der große Lerneffekt durch die Testwiederholung.

Für die Subscores des Brief Visuspatial Memory Test – das visuell-räumliche Langezeitgedächtnis sowie das Lernvermögen - lassen sich hingegen keine positiv korrelierenden Faktoren oder Kovariaten in der statistischen Untersuchung finden.

Bei den weiteren Tests der verbalen Lern- und Merkfähigkeit korreliert nur noch die Interaktion von Zeit und Veränderung der Depressivität statistisch signifikant mit dem verbalen Erinnerungsvermögen – auch hier ist das Effektmaß hoch mit  $\eta^2 = 0,11$ . Der Zeit- also Lerneffekt hat in Kombination mit der Abnahme depressiver Symptome folglich einen hohen Einfluss auf die kognitive Testleistung des verbalen Erinnerungsvermögens.

Für die anderen Testwerte verbalen Gedächtnis zeigen die untersuchten Faktoren und Kovariaten keine signifikanten Korrelationen. Für den Gesamtwert aller fünf Lernvorgänge im verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest, also das verbale Langzeitgedächtnis, zeigt sich in der Kovarianzanalyse ein signifikanter Effekt für den

Faktor Zeit mit einem hohen Effektmaß von  $\eta^2 = 0,213$ . Die Wiederholung kognitiver Tests scheint demnach einer der wichtigsten Faktoren bei der Verbesserung kognitiver Leistungsfähigkeit zu sein.

Tab. 23: Analyse des Einflusses der Faktoren *veränderter FSS-Score, Gruppe/Intervention, Zeit* auf die kognitive Testleistung (repeated measures ANOVA), p-Wert und Effektmaß  $\eta^2$

Faktor/ Effekt	SDMT			PASAT			BVMT Gesamtscore			BVMT Delayed Recall		
	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$
<b>Gruppe</b>	1,17	0,69	0,004	2,06	0,16	0,05	0,77	0,39	0,02	0,12	0,73	0,003
<b><math>\Delta</math>FSS</b>	0,91	0,35	0,02	1,87	0,18	0,04	0,01	0,91	0,001	0,27	0,61	0,007
<b>Zeit</b>	1,18	0,28	0,03	0,51	0,48	0,12	3,05	<b>0,09</b>	0,07	0,59	0,45	0,01
<b>Zeit x Gruppe</b>	0,76	0,39	0,02	3,10	<b>0,09</b>	0,70	0,04	0,85	0,001	1,94	0,17	0,05
<b>Zeit x <math>\Delta</math>FSS</b>	0,05	0,82	0,001	0,87	0,36	0,21	1,10	0,30	0,03	7,54	<b>0,009</b>	0,16

Faktor/ Effekt	BVMT Learning Trial 1 bis 3			VLMT Gesamtscore			VLMT Wiedergabe nach Interferenzliste			VLMT Wiedergabe nach 25 Minuten		
	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$
<b>Gruppe</b>	1,86	0,18	0,04	1,144	0,291	0,027	0,57	0,45	0,01	0,003	0,96	0,001
<b><math>\Delta</math>FSS</b>	0,60	0,44	0,01	0,245	0,623	0,006	0,001	0,98	0,001	0,22	0,65	0,01
<b>Zeit</b>	2,04	0,16	0,05	11,486	<b>0,002</b>	0,219	0,02	0,88	0,001	0,12	0,73	0,003
<b>Zeit x Gruppe</b>	0,34	0,56	0,01	1,201	0,279	0,028	0,20	0,66	0,01	1,68	0,20	0,04
<b>Zeit x <math>\Delta</math>FSS</b>	0,0001	0,99	0,001	0,015	0,904	0,001	0,70	0,41	0,02	0,46	0,50	0,01

Tab. 24: Analyse des Einflusses der Faktoren *veränderter BDI-Score, Gruppe/Intervention, Zeit* auf die kognitive Testleistung (repeated measures ANOVA), p-Wert und Effektmaß  $\eta^2$

Faktor/ Effekt	SDMT			PASAT			BVMT Gesamtscore			BVMT Delayed Recall		
	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$
<b>Gruppe</b>	1,27	0,27	0,03	2,93	<b>0,095</b>	0,07	0,02	0,89	0,001	0,03	0,86	0,001
$\Delta$ BDI	0,31	0,58	0,01	0,01	0,92	0,001	0,23	0,63	0,01	0,27	0,61	0,01
<b>Zeit</b>	1,39	0,25	0,03	0,53	0,47	0,01	5,36	<b>0,03</b>	0,12	2,09	0,16	0,05
<b>Zeit x Gruppe</b>	0,86	0,36	0,02	3,52	<b>0,07</b>	0,08	0,01	0,93	0,001	0,72	0,40	0,02
<b>Zeit x <math>\Delta</math>BDI</b>	0,004	0,98	0,001	1,27	0,27	0,03	0,2	0,66	0,01	0,69	0,41	0,02

Faktor/ Effekt	BVMT Learning Trial 1 bis 3			VLMT Gesamtscore			VLMT Wiedergabe nach Interferenzliste			VLMT Wiedergabe nach 25 Minuten		
	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$	F - Wert	p - Wert	$\eta^2$
<b>Gruppe</b>	2,27	0,14	0,053	0,88	0,36	0,02	0,66	0,42	0,02	0,001	0,99	0,001
$\Delta$ BDI	0,14	0,71	0,003	0,13	0,72	0,003	0,10	0,75	0,002	0,05	0,83	0,001
<b>Zeit</b>	2,63	0,11	0,06	11,06	<b>0,002</b>	0,21	0,3	0,59	0,01	1,21	0,28	0,03
<b>Zeit x Gruppe</b>	0,29	0,59	0,01	1,12	0,3	0,03	0,18	0,68	0,004	1,05	0,31	0,03
<b>Zeit x <math>\Delta</math>BDI</b>	0,24	0,63	0,01	0,08	0,78	0,002	4,87	<b>0,03</b>	0,12	2,04	0,16	0,05



## **4. Diskussion**

Erst in den vergangenen 20 Jahren wurden neuropsychologische Störungen, insbesondere kognitive Defizite [12] und Fatigue [2] als gravierende Symptome der MS wissenschaftlich relevant – ihr Einfluss auf die Lebensqualität von MS-Patienten ist zunehmend Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen [116].

Es existieren bisher wenige Untersuchungen, die kognitive Defizite und Fatigue bei MS über einen längeren Untersuchungszeitraum erfassen. Ebenso gibt es nur wenige klinische, kontrollierte Studien, die kognitive Leistung und Fatigue in ihren Wechselwirkungen im Rahmen einer therapeutischen Intervention untersuchen [12, 31, 117].

Ziel dieser Arbeit ist einzuschätzen, inwieweit die Selbsteinschätzung kognitiver Fatigue-Symptome mit veränderter kognitiver Leistung einhergeht und ob sich die kognitive Leistung von MS-Patienten mit Fatigue nach zwölfwöchiger Fatigue-spezifischer Therapie mit Akupunktur im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant verändert. Dabei soll auch geklärt werden, welchen Einfluss Akupunktur gegebenenfalls auf die Lernleistung der Patienten hat, im Rahmen einer Evaluation der kognitiven Performance beider Gruppen. Der primäre Endpunkt der übergeordneten FAM-Studie wurde erfüllt: Es gibt einen statistisch messbaren Effekt von Akupunktur auf Fatigue-Symptome.

Es sollen nun die Zusammenhänge, inwieweit Korrelationen zwischen kognitiver Leistung und subjektiver Fatigue sowie Depressivität hergestellt werden können, diskutiert werden. In der Diskussion dieser Untersuchung soll auch das Konzept kognitiver Fatigue erörtert werden.

### **4.1. Soziodemographische Parameter**

Die soziodemographischen Merkmale der Subpopulation, die aus der Grundgesamtheit der für diese Studie rekrutierten Patienten ausgewählt wurde, entsprechen im Wesentlichen den Daten des deutschen MS-Registers [118] und lassen damit auf eine gelungene Randomisierung schließen: 73,7% der Akupunkturpatienten beziehungsweise 72% der Kontrollpatienten waren Frauen, dies entspricht dem bundesdeutschen Durchschnitt 71% weiblicher MS-Patienten. Die

Akupunkturgruppe war im Durchschnitt  $43,37 \pm 12,27$  Jahre alt, die Kontrollpatienten  $43,52 \pm 10,87$  – auch dies spiegelt den Altersdurchschnitt der MS-Patienten in Deutschland wider ( $44,1 \pm 11,7$  Jahre). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patienten dieser Studie lag bei  $12,1 \pm 9,12$  Jahren bei den Akupunkturpatienten, respektive  $7,6$  Jahre  $\pm 6,94$  bei den Kontrollen und liegt damit knapp unter dem Bundesdurchschnitt von  $12,5 \pm 9,4$  Jahren. 73,7% (Akupunkturgruppe) und 76% (Kontrollen) litten an RRMS und nur 15,8% beziehungsweise 12,0% an sekundär-progressiver MS. Auch beim durch Stuke et al. ermittelten EDSS-Wert von 3,5 ähneln die Subgruppen dieser Studie dem Bundesdurchschnitt mit einem EDSS-Score bei Baseline von 3,0 (Akupunktur) sowie 3,5 (Kontrollen) und repräsentieren somit den Verlauf einer MS-Erkrankung im deutschen Durchschnitt [118]. Die statistischen Untersuchungen zeigen, dass sich die beiden Patientengruppen in ihren soziodemographischen Merkmalen zu Beginn der Studie statistisch nicht wesentlich unterscheiden – eine Voraussetzung, um die Akupunkturgruppe mit ihren Kontrollen hinsichtlich sich verändernder Parameter im Studienverlauf vergleichen zu können: Zwischen Akupunkturgruppe und Kontrollgruppe bestehen hinsichtlich Alter, Geschlecht keine statistisch signifikanten Unterschiede. Auch beim Bildungsgrad und hinsichtlich ihrer Fatigue und Depressivitätsindices unterscheiden sich die Gruppen nicht, sodass von einer gelungenen Randomisierung der Gruppen ausgegangen werden kann. Die für diese Studie rekrutierten Patienten bilden also eine adäquate Stichprobe aus dem deutschen MS-Kollektiv.

Außerdem können gleiche kognitive Voraussetzungen der Gruppen angenommen werden. Die Veränderungen ihrer Fatigue- und Depressionswerte durch die Therapie sowie Veränderungen ihrer Leistung in den kognitiven Tests sind für einen statistischen Vergleich geeignet.

#### **4.2. Kognitive Veränderungen im Untersuchungszeitraum und der Einfluss von Depression und Fatigue**

Die Veränderungen in den drei getesteten kognitiven Domänen – Aufmerksamkeit und Konzentration, verbale Lern- und Merkfähigkeit sowie räumlich-visuelles Erinnern – können zwar für jede Gruppe einzeln betrachtet werden, ob Unterschiede der Intervention mit Akupunktur jedoch – vermittelt über sich verändernde Fatigue-Werte – tatsächlich Auswirkungen auf die kognitive Leistung hatten, lässt sich nur im Vergleich mit der Kontrollgruppe ermitteln.

#### 4.2.1. Aufmerksamkeit und Konzentration

Für die Kognitionstests PASAT und SDMT, die Aufmerksamkeit und Konzentration messen, zeigte lediglich der PASAT Gruppenunterschiede: Akupunkturgruppe und Kontrollen unterschieden sich bereits vor der Studienintervention signifikant – die Kontrollen lagen im Durchschnitt mehr als acht Punkte über der Leistung der Akupunkturpatienten. Dies erklärt sich auch durch die kleine Stichprobengröße dieser Studie, welche zu Baseline-Unterschieden zwischen den beiden Gruppen führte. Zudem sehen die Testinstruktionen des PASAT vor, dass der Proband den Test zuvor dreimal übt und vom Testdurchführenden motiviert wird, durchzuhalten und sich nicht verunsichern zu lassen, sollte eine Zahl vergessen werden. Beim PASAT ist ein eindeutiger Übungseffekt belegt [111].

Anzumerken ist allerdings, dass durch die Adjustierung für die Baseline-Werte den Gruppendifferenzen statistisch Rechnung getragen wurde.

Die meisten der für die Studie rekrutierten Patienten entstammen der Patientenklientel der Hochschulambulanz für Neuroimmunologie und des NeuroCure Research Centers und waren mit dem Test bereits vertraut. Einige der MS-Patienten nahmen allerdings zum ersten Mal an einer klinischen Studie teil und waren zuvor noch nie mit dem PASAT konfrontiert worden – bei ihnen könnte demnach der Übungseffekt vor der Studie zu gering gewesen sein. Bei einer Fallzahl von 19 Akupunkturpatienten und 25 Kontrollen haben diese schwachen Leistungen einen größeren Effekt auf den Durchschnittswert der Gruppe und könnten somit eine weitere Erklärung für die Leistungsdifferenz bei der Einschlussuntersuchung sein. Dies zeigt, dass bei der Interpretation des PASAT Vorsicht geboten sein muss, da die Leistung leicht durch Frustration und negative Gefühle verzerrt werden kann. In der Literatur wird außerdem auf den Einfluss der mathematischen Fähigkeiten, die dieser Test verlangt, hingewiesen [119].

Hansen et al. gehen deshalb aufgrund der hohen Testanforderungen davon aus, dass dies zu einer mangelnden Validität des PASAT führe und dieser damit limitiert sei in seiner Aussagekraft [120].

Interessanterweise nivelliert sich dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen nach zwölfwöchiger Intervention – die Akupunkturpatienten konnten sich um mehr als vier Punkte steigern, sodass im Gruppenvergleich keine Unterschiede mehr in Rechenleistung und Konzentrationsvermögen zu finden waren, außerdem blieben danach die Leistungen im PASAT in der Verlaufsuntersuchung in beiden Gruppen

stabil. Dies kann einerseits durch die nun etablierte Vertrautheit mit dem Test und den damit verbundenen Lerneffekt in beiden Gruppen erklärt werden, andererseits lässt sich die starke Verbesserung in der Akupunkturgruppe von Baseline zu Visit 1 nicht ausschließlich mit einem hohen Lerneffekt erklären. Ein Blick auf die faktorielle Kovarianzanalyse des PASAT zeigt, dass die Zeit-Gruppen-Interaktion eine wichtige Rolle spielt: Nicht allein der Übungseffekt ist relevant für eine verbesserte Aufmerksamkeitsleistung, sondern erst durch die Kombination mit Akupunktur lässt sich ein statistischer Trend ablesen. Die Akupunkturgruppe profitiert also von der Wiederholung des Tests nur im Zusammenhang mit Akupunktur. Dieses Ergebnis ist zuerst überraschend – die Hypothese, ein Effekt trete gegebenenfalls durch eine Verbesserung der Fatigue-Symptomatik ein und nicht alleinig durch Therapie mit Akupunktur bestätigt sich hier nicht. Sich verändernde Fatigue-Werte haben keinen statistischen Effekt auf die Konzentration: Der Faktor „Fatigue“ spielt in diesem Gefüge keine vermittelnde Rolle. Der direkte Effekt der Intervention mit Akupunktur auf die Aufmerksamkeitsleistung der Patienten ist jedoch statistisch auch nur moderat. Bis dato gibt es keine Studien, die den direkten Einfluss von Akupunktur auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und somit Aufmerksamkeit und Konzentration messen. Einige wenige Studien untersuchten den allgemeinen Effekt von Akupunktur auf kognitive Leistung: Deng et al. kommen in ihrem Review über die Auswirkungen von Akupunktur bei Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (mild cognitive impairment) zu dem Schluss, dass Akupunktur als begleitende Therapie erfolgsversprechend sein kann [121]. Auch Lee et al. zogen aus den Ergebnissen ihrer experimentellen Studie mit Ratten die Schlussfolgerung, dass Akupunktur einen direkten Effekt auf die kognitive Leistung habe. Sie fanden eine verbesserte Regulierung bestimmter Proteine im Hippocampus nach Stimulation mit Akupunktur; dies führte wiederum zu einem besseren Abschneiden der Mäuse bei Lern- und Wiedererkennungstests [122].

Der SDMT, der im Verlauf der Interventionsstudie keine signifikanten Veränderungen zeigte, gilt in der Literatur eigentlich als sehr sensitiv beim Erfassen kognitiver Veränderungen [97]. Dass kein zwingender Zusammenhang zwischen den Angaben der Patienten hinsichtlich ihrer Fatigue und depressiven Symptome mit der tatsächlichen Leistung in kognitiven Tests besteht, fanden auch Briken et al. in ihrer Interventionsstudie zur Evaluierung des Effekts von sportlicher Betätigung auf Kognition und Fatigue heraus: Es ergaben sich keine signifikanten Steigerungen der

Aufmerksamkeit nach Intervention. Trotzdem zeigte sich in dieser Studie im MFIS eine deutliche Verbesserung der kognitiven Fatigue und auch die depressive Symptomatik nahm signifikant ab [123]. In einer anderen randomisiert-kontrollierten Studie hingegen, die die Wirkung eines kognitiven Rehabilitationsprogramms auf kognitive Parameter testete, zeigte sich nach Intervention ein signifikant besseres Abschneiden der MS-Patienten beim SDMT [125]. Auf die Leistung im PASAT fand sich jedoch nur ein moderater Effekt des Trainings sowie ein statistischer Trend in Bezug auf die Eigenangaben der Patienten hinsichtlich ihrer kognitiven Fatigue. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der hier vorgestellten Studie: Verbesserungen der vom Patienten wahrgenommenen Fatigue-Symptome korrelieren nicht oder nur moderat mit der objektiv messbaren Aufmerksamkeitsleistung.

#### **4.2.2. Verbale Lern- und Merkfähigkeit**

Der VLMT misst verschiedene Parameter des episodischen verbalen Gedächtnisses. Die Gesamtleistung des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests erfasst dabei das Lernen und die verbale Datenakquise der Patienten [98]. In diesem Testparameter verbesserte sich die Akupunkturgruppe deutlich nach zwölfwöchiger Intervention; auch die Kontrollgruppe steigerte ihre Gesamtleistung in diesem Zeitraum. Im direkten Vergleich der Leistungen beider Gruppen nach Therapie zeigt sich in der Kovarianzanalyse jedoch kein signifikanter Unterschied mehr. Von einer Verbesserung des Wortgedächtnisses ist also nicht auszugehen. Eine Steigerung um mehr als fünf Punkte im VLMT innerhalb der Akupunkturgruppe ist jedoch beträchtlich – für die wiederholte Testung des verbalen Langzeitgedächtnisses ist jedoch auch ein deutlicher Lerneffekt belegt, obwohl bei jeder der drei Testungen den Patienten verschiedene Versionen des VLMT vorgelegt wurden [124]. Ob die stärkere Verbesserung der Akupunkturgruppe möglicherweise nicht nur durch die Testwiederholung erklärbar ist, sondern auch ein Effekt der Intervention sein könnte, zeigt die faktorielle Kovarianzanalyse: Allein der Faktor Zeit ist signifikant; weder veränderte Fatigue-Scores noch veränderte Werte im BDI oder die Gruppenintervention hatten einen Effekt auf den Leistungsanstieg. Akupunkturgruppe und Kontrollen profitierten zudem gleichermaßen von der Testwiederholung. Das heißt, dass allein der Lerneffekt der Wiederholung des Tests Einfluss auf die verbesserte Testleistung hatte, obwohl durch das Verwenden unterschiedlicher Testversionen dieser Effekt zu minimieren versucht wurde.

Der hier nachgewiesene starke Übungseffekt bei wiederholter Testung des verbalen Langzeitgedächtnisses fügt sich aber in die Ergebnisse der Literatur ein: Pedullà et al. fanden in ihrer interventionell angelegten Kontrollstudie ebenfalls einen starken Effekt des Faktors Zeit auf das verbale Langzeitgedächtnis. Sie untersuchten den Effekt eines Gedächtnis-Trainings via Handy-App auf kognitive Funktionen [125]. Sandroff et al. fanden in ihrer Interventionsstudie auch nur einen geringen Effekt sportlicher Betätigung auf das verbale Erinnerungsvermögen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [126].

Als sensitivster Parameter zur Diagnostik verbaler Gedächtnisdefizite gilt die freie Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung – hierbei ist der Verlust an gelernten Wörtern von Interesse, da er unabhängig ist von dem vorherigen Gesamtergebnis der Lernleistung. Dieser Parameter bildet die Gedächtnisphase ab, in der das Gelernte im Langzeitgedächtnis konsolidiert wird [98].

Die verbale Erinnerungsleistung blieb über den gesamten Testzeitraum hinweg, unabhängig von den Faktoren Intervention, Fatigue und Depressivität, stabil.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von Bol et al., die den Einfluss von Fatigue auf die kognitive Performance untersuchte und keinen Effekt mentaler oder physischer Fatigue auf objektiv messbare Parameter des verbalen Gedächtnisses feststellen konnte [127].

Obwohl in der Literatur zum VLMT darauf hingewiesen wird, dass ein merklicher linearer Zusammenhang zwischen dem Grad der Depression und der verbalen Lernleistung bestehe [115], konnte eine solche Korrelation in dieser Untersuchung nicht hergestellt werden. Lediglich der freie Abruf der Wortliste nach Interferenz schien von der Interaktion der Faktoren Zeit und Veränderung des BDI signifikant beeinflusst; ein Ergebnis, das jedoch mit Blick auf die anderen Testparameter, die von einer Veränderung des Depressivitätsgrades unabhängig blieben, fraglich relevant erscheint.

Patienten mit einer klinisch relevanten depressiven Symptomatik (BDI  $\geq$  28) waren von der Studie ausgeschlossen. Dies kann den fehlenden Zusammenhang von BDI und kognitiver Leistung in dieser Untersuchung erklären – eine depressive Symptomatik wirkt sich erst ab einem gewissen Grad auf Ergebnisse des VLMT aus. Dass verbale Lern- und Merkfähigkeit nicht notwendigerweise mit dem Fatigue- oder Depressivitätslevel korrelieren und vice versa, zeigt auch eine Studie von Hildebrandt et al.: Die Interventionsgruppe absolvierte ein Gedächtnistraining am Computer und

zeigte nach der Intervention eine Verbesserung in Tests des verbalen Langzeitgedächtnisses, wohingegen Stimmungswerten und Fatiguesymptomatik sich durch das Training nicht änderten [128].

#### **4.2.3. Visuell-räumliche Gedächtnisleistung**

Die Veränderungen und Einschränkungen visuell-räumlicher Gedächtnisleistung bei MS-Patienten wurden bisher wenig untersucht, zudem wurden auch mögliche Einflussfaktoren auf das visuell-räumliche Lernen und Erinnern vernachlässigt [74]. Dies mag zum einen daran liegen, dass Defizite des visuell-räumlichen Gedächtnisses schlicht unter Einschränkungen des Visus subsummiert werden, sie können aber auch Hinweis sein auf fokale oder periphere Defizite der optischen Wahrnehmung oder sich als Auswirkung eines generellen kognitiven Abbaus zeigen. Bei einigen MS-Patienten könnte auch eine verlangsamte visuelle Informationsverarbeitung Grund für ein schlechteres Abschneiden bei visuell-räumlichen Tests sein [129].

Bei dem in dieser Studie durchgeführten Test der visuell-räumlichen Gedächtnisleistung fällt beim Betrachten der Gesamt-Lernleistung des BVMT nach der Intervention die Verbesserung durch den Faktor Zeit ins Auge – beide Gruppen scheinen von der Testwiederholung im Sinne des Lerneffekts zu profitieren. Interessanterweise stabilisiert sich die Leistung bei der Abschlussuntersuchung jedoch nicht, im Gegensatz zur Gesamtleistung der Kontrollgruppe. Im Gegenteil: Die Akupunkturgruppe baut im Vergleich zu ihrer vorherigen Gesamtleistung um mehr als drei Punkte ab und fällt damit sogar unter ihren Ausgangswert von der Baseline-Untersuchung. Ähnlich sieht es bei dem Testparameter „zeitlicher Wiederabruf“ des Gelernten aus – auch hier verschlechtert sich die Akupunkturgruppe signifikant im Vergleich zu ihrer Vorleistung, wohingegen die Kontrollen bei allen drei Testungen vergleichbare Resultate im BVMT erzielen.

Dieses schlechtere Abschneiden sticht insofern hervor, als dass sich in allen anderen durchgeführten kognitiven Tests die Leistung der Akupunkturpatienten bei der Langzeituntersuchung nicht signifikant veränderte.

Weder ansteigende Fatigue-Scores noch eine Veränderung der Depressionswerte erklären die Verschlechterung des visuell-räumlichen Lernens der Interventionsgruppe im Langzeitverlauf. Bei der Einzelbetrachtung fällt auf, dass sich drei Patienten der Akupunkturgruppe von Visit 1 zu Visit 2 deutlich verschlechtern, zum Teil um mehr als 10 Punkte im Vergleich zu ihrer Vorleistung – alle anderen 16 Patienten der Gruppe

zeigen konstante Leistungen. Bei dieser Fallzahl macht sich ein starker Leistungsabfall weniger Patienten in der Durchschnittsleistung der Gruppe sofort bemerkbar. In den Clinical Record Files dieser drei Patienten findet sich bei der ärztlichen Dokumentation die Angabe, dass diese Patienten sich an diesem Tag der Untersuchung besonders müde fühlten – dies schien sich jedoch offensichtlich statistisch nur in der visuell-räumlichen Gedächtnisleistung widerzuspiegeln, auf die anderen kognitiven Tests schien dies keine Auswirkung zu haben. Hierzu muss jedoch erwähnt werden, dass der BVMT immer am Ende der kognitiven Testung stand. Die Dauer und Reihenfolge kognitiver Leistungstests in klinischen Studien muss als Einflussfaktor also auch berücksichtigt werden.

Die Kovarianzanalyse mit adjustierten Mittelwerten zeigt für die Langzeituntersuchung allerdings keine signifikanten Unterschiede in der BVMT-Testleistung der beiden Gruppen. Sie scheinen also, auch wenn sich auf den ersten Blick die Akupunkturgruppe scheinbar verschlechterte, ein ähnlich gutes visuell-räumliches Erinnerungsvermögen zu besitzen – unter der Prämisse, dass die Leistung der Akupunkturpatienten nur im Vergleich mit der Leistung der Kontrollen aussagekräftig ist.

Bisher ist die Datenlage hinsichtlich interventioneller Studien, die das visuell-räumliche Gedächtnis bei MS-Patienten unter Berücksichtigung von Fatigue-Symptomen untersuchen, überschaubar: Leavitt et al. publizierten vorläufige Daten einer Interventionsstudie zu den Auswirkungen von Aerobic auf das visuell-räumliche Langzeitgedächtnis und kognitive Funktionen bei MS im Allgemeinen. Demnach verbesserte sich die visuell-räumliche Erinnerungsleistung signifikant im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Die Fatiguesymptomatik als möglicher Mediator dieses Effekts war nicht Gegenstand der Untersuchung [130]. Sandroff et al. fanden hingegen keinen Zusammenhang zwischen sportlichem Leistungsvermögen von MS-Patienten und dem visuell-räumlichen Gedächtnis, gemessen mit dem BVMT [131].

In der hier vorliegenden Studie findet sich kein Zusammenhang zwischen verbesserten Fatigue-Werten und visuell-räumlichem Erinnerungsvermögen. Zu diesem Ergebnis kam auch eine Querschnittsstudie von Bol et al., die keine Zusammenhänge zwischen einem Test zum visuell-räumlichen Gedächtnis und Fatigue oder Depressivität fand [127].



### 4.3. Kritische Bemerkungen zur Studie und Schlussfolgerungen

Ein erster kritischer Punkt dieser Studie betrifft das Konzept kognitiver Fatigue in klinischen Studien. Während der Durchführung dieser Studie offenbarte sich der Mangel an kohärent verwendeten Konzepten und Messverfahren, um mentaler Fatigue differenzialdiagnostisch gerecht zu werden.

Als Fatigue-Goldstandard in klinischen Studien gelten nach wie vor Selbstbewertungsfragebögen, die Fatigue auch in ihrer Mehrdimensionalität abbilden sollen [132].

Diese Fragebögen mögen für den klinischen Alltag praktisch sein, da sie vor allem die durch Fatigue entstehenden Einschränkungen und Probleme der Patienten im Alltag abfragen, die letztlich für die Patienten ausschlaggebender sind als ihre Performance in neuropsychologischen Testbatterien.

Das Konzept der Selbstbeurteilung von Fatigue-Symptomen erweist sich jedoch insofern als schwierig für die Diagnose, als dass – wie bereits beschrieben – keine Korrelation zwischen subjektiver und objektiv gemessener Fatigue besteht und Fragebögen Fatigue letztlich nur verzerrt abbilden können [133].

In der Literatur wird immer wieder darauf hingewiesen, dass zwischen kognitiver und physischer Fatigue zu differenzieren sei. Mentale Fatigue zu operationalisieren ist jedoch schwierig: Will man kognitive Fatigue messen, liegt es nahe, dafür auf kognitive Testverfahren für Aufmerksamkeit und Konzentration zurückzugreifen, vor allem, wenn man bedenkt, dass Patienten selbst häufig nur unzureichend Auskunft über ihre kognitiven Fähigkeiten geben können [78]. Um also den Einfluss mentaler Fatigue auf kognitive Fähigkeiten zu untersuchen, wären Testverfahren, die die Patienten stärker kognitiv herausfordern und damit mentale Fatigue provozieren, sinnvoll. Fatigue-Indices sollten dann vor und nach dieser Testung erhoben werden, sowie ein möglicher Leistungsabfall während der kognitiven Testung dokumentiert werden.

Zusätzlich zum BICAMS als Screeningtool müssten jedoch komplexe Tests zur fokussierten und geteilten Aufmerksamkeit durchgeführt werden [134] – dies konnte aufgrund des Aufwands und der für die Patienten bereits zeitintensiven Studienvisiten nicht zusätzlich geleistet werden.

Die kognitiven Tests auf Grundlage des BICAMS waren jedoch praktikabel und für die Anwender in dieser Studie einfach durchzuführen. Im klinischen Setting mag der BICAMS ein sinnvolles Screeningtool sein, um kognitive Defizite zu detektieren und Patienten dann einer differenzialdiagnostischen neuropsychologischen Untersuchung

zuzuführen. Der Ansatz, eine international anwendbare und standardisierte Testbatterie zu etablieren, erscheint auch angesichts des Mangels an normativen Vergleichsdaten als großer Fortschritt.

Nachteile der Selbstbeurteilungsfragebögen sind ihre überlappenden Konstrukte – einige Items fragen ähnliche Symptome ab [135]: Die Überlappung der Fatigue-Fragebögen FSS und MFIS mit dem Selbstbewertungsfragebogen für Depressionen stellt ein allgemeines methodisches Problem aller klinischen Studien dar [66].

Um diesen Faktor zu kontrollieren, wurden Patienten mit hohen Punktwerten im BDI II nicht in die Studie eingeschlossen.

Ein weiterer Nachteil der hier vorgestellten Studie ist die niedrige Fallzahl in der Interventionsgruppe von 19 Patienten und der Kontrollgruppe von 25 Patienten. Der Anspruch dieser Studie ist jedoch der einer explorativ, beschreibenden Studie.

Auf mögliche Confounder kognitiver Fähigkeiten, zum Beispiel die Einnahme von Antidepressiva oder Neuroleptika, die sich negativ auf Aufmerksamkeit und Konzentration auswirken können, wurden die Ergebnisse der Tests nicht kontrolliert. Auch hinsichtlich ihrer immunmodulatorischen oder symptomatischen Therapie wurden die beiden Patientengruppen nicht differenziert, sodass die möglicherweise positiven Effekte derselben nicht in die Ergebnisse miteinbezogen werden konnten.

Die kognitive Testsitzung selbst könnte bei den Patienten Fatigue-Symptome provoziert haben. Die Fatigue-Fragebögen wurden jedoch immer zu Beginn der Studienvisite ausgefüllt und nach der kognitiven Testung nicht noch einmal erhoben, sodass eine potenzielle Ermüdung durch das Absolvieren der Tests als solche nicht erfasst wurde. Dennoch stehen die Ergebnisse dieser Studie in Kohärenz mit den wenigen bisher durchgeführten Interventionsstudien, die den Einfluss und Zusammenhang kognitiver Fatigue auf kognitive Messparameter untersuchten und keine oder nur geringfügige Effekte von Fatigue und Depressivität auf kognitive Fähigkeiten nachweisen konnten [78,127,128]. Besonders interessant erscheinen in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von Veljónka et al. In ihrer Interventionsstudie mit einem ähnlichen Studiendesign wie diese Studie untersuchten sie die Auswirkungen von Klettern auf Fatigue und Kognition: Kognitive Fatigue, gemessen mit der MFIS, verbesserte sich demnach signifikant nach der Intervention; die kognitive Leistung veränderte sich hingegen nicht [136]. Die kognitiven Tests in der Studie von Veljónka et al. basierten allerdings nicht auf der BICAMS-Testbatterie.

In der Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit zeigten sich statistische Trends, die für eine Verbesserung kognitiver Leistungen durch die Intervention die Akupunktur sprechen. Eine Vergrößerung der Gruppengröße könnte demnach relevante Ergebnisse produzieren.

Es zeigt sich außerdem, dass es eines klaren, in der Wissenschaft möglichst einheitlich verwendeten Konzepts kognitiver Fatigue bedarf, um diese messbar zu machen und auf Grundlage dessen objektivierbare Forschungsergebnisse zu liefern. Dies würde erlauben, objektive Ergebnisse mit der Eigenwahrnehmung der Patienten in Zusammenhang zu stellen und ihnen damit ermöglichen, ihre vermeintlichen Defizite zu reflektieren und so ihre Selbstwirksamkeit zu stärken. Eine differenzialdiagnostische Untersuchung zur Abgrenzung von Fatigue, Depression und kognitiven Einschränkungen scheint dabei unerlässlich.

#### **4.4. Zusammenfassung**

Kognitive Defizite kommen bei MS-Patienten mit einer Prävalenz von bis zu 65% vor. Am häufigsten werden Störungen der Aufmerksamkeit und Konzentration beschrieben, aber auch das Langzeitgedächtnis, die Exekutivfunktionen sowie die visuell-räumliche Funktion können empfindlich betroffen sein. Eingeschränkte kognitive Fähigkeiten bei MS werden immer auch in ihrem Bedingungsgefüge mit Fatigue und depressiven Symptomen diskutiert. Die von MS-Patienten geschilderte Fatigue-Symptomatik korreliert jedoch in einem Großteil der durchgeführten Studien nicht mit ihrer tatsächlichen Leistung in neuropsychologischen Tests.

In der vorliegenden Arbeit wurden 44 von Fatigue-betroffene MS-Patienten über einen Zeitraum von insgesamt 26 Wochen dreimal mit einer Testbatterie basierend auf dem BICAMS kognitiv untersucht – vor Beginn der Therapie, nach zwölfwöchiger Intervention mit Akupunktur und im Langzeitverlauf zum Abschluss der Studie. Zudem wurden Fatigue- und Depressivitätswerte anhand von Selbstbewertungsfragebögen erhoben.

Es fand sich kein Zusammenhang zwischen Fatigue und Tests der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit; jedoch ein moderater direkter Effekt von Akupunktur auf Aufmerksamkeit und Konzentration im Sinne statistischer Trends.

Visuell-räumliche Gedächtnisleistung sowie verbales Erinnerungsvermögen und Lernen korrelierten weder mit Fatigue noch mit sich veränderten Stimmungswerten.

Übungs- und Lerneffekte machten sich allerdings bei allen Wiederholungstests deutlich bemerkbar.

Außerdem scheinen die Akupunkturpatienten ihre kognitive Fatigue-Symptomatik nach zwölfwöchiger Intervention im Vergleich zu den Kontrollpatienten als gemildert wahrzunehmen – dies bildet signifikant allerdings nur die mentale Subskala der Modified Fatigue Impact Scale ab. Beim FSS-Fragebogen zeichnete sich dieser Effekt nicht ganz so stark ab, auch wenn sich über die Zeit, bis hin zur Abschlussuntersuchung, ein positiver Trend ausmachen lässt, der für die Intervention mit Akupunktur spricht.

Auch wenn die Fallzahl dieser Studie insgesamt zu gering gewesen sein mag, um wesentliche Erkenntnisse zum komplexen Bedingungsgefüge kognitiver Leistungen und Fatigue beizutragen, fügt sie sich in die Ergebnisse der Literatur ein: Zwischen Fatigue-Symptomatik und messbarer kognitiver Leistung lässt sich kein direkter Zusammenhang feststellen [49, 73, 136].

Dieser Nachweis gelang außerdem erstmals im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie über einen longitudinalen Untersuchungszeitraum. Zudem ist dies eine der ersten klinischen Studien in Deutschland, in der auf Basis des Brief International Cognitive Assessment in MS kognitive Testungen durchgeführt wurden.

## V. Literaturverzeichnis

- 1 Hauser S, Oksenberg J. The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation, and Neurodegeneration. *Neuron* 2006;52:61-76.
- 2 Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45(4):435-437.
- 3 Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Picconi O, Cilia S, Cottone S. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS study. *Multiple Sclerosis* 2011;17(8):991-1001.
- 4 Langdon DW. Cognition in Multiple Sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2011;24(3):244-249.
- 5 Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139-1151.
- 6 [www.bicams.net/committee](http://www.bicams.net/committee), zuletzt aufgerufen am 13.11.2016
- 7 Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hämäläinen P, Hartung HP. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis* 2012;18(6):891-898.
- 8 Engel C, Greim B, Zettl UK. Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254(2):30-34.
- 9 Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the stage multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253:1002-1010.
- 10 Mahler ME. Behavioral manifestations associated with multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North America* 1992;15(2):427-438.
- 11 Ferreira ML. Cognitive deficits in multiple sclerosis: A systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(4):632-641.
- 12 Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991;41:685-691.
- 13 Rao SM, St. Aubin-Faubert P, Leo GJ. Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11(4):471-477.
- 14 DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou C, Engel RA. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20(3):376-390.
- 15 Drew M, Tippet LJ, Starkey NJ, Isler RB. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol* 2008;23(1):549-558.
- 16 Loring DW. *INS dictionary of neuropsychology*. New York, USA: Oxford University Press, 1999.
- 17 Bobholz JA, Rao SM. Cognitive Dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003;16:283-288.
- 18 Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, Bernardin L, Leo G, Luchetta T, Unverzagt F. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. *Neuropsychology* 1993;7:364-374.

- 19 Matthews BR. Memory Dysfunction. *Continuum* 2015;21(3):613-626.
- 20 Thornton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology* 1997;11(3):357-366.
- 21 DeLuca J, Barbieri-Berger S, Johnson SK. The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16:183-189.
- 22 Scherer P, Penner IK, Rohr A, Boldt H, Ringel I, Wilke-Burger H, Burger-Deinerth E, Isakowitsch K. The faces symbol test, a newly developed screening instrument to assess cognitive decline related to multiple sclerosis: first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study. *Multiple Sclerosis* 2007;13:402-411.
- 23 Andrade VM, Bueno OF, Oliveira MG, Oliveira AS, Oliveira EM, Miranda MC. Cognitive profile of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:755-783.
- 24 Baddeley AD. Exploring the central executive. *Q J Exp Psychol* 1996;49A:5–28.
- 25 Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2008;8:1585-1596.
- 26 Atkinson RC, Shiffrin RM. *Human memory: A proposed system and its control processes*. London, 1968: Academic Press.
- 27 Miller GA. The magic number seven plus and minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev* 1956;63:81-97.
- 28 Peterson LR, Peterson MJ. Shortterm retention of individual verbal items. *J Exp Psychol* 1959;58:193-198.
- 29 Rabinovici GD, Stephens ML, Possin KL. Executive Dysfunction. *Continuum* 2015;21:646-59.
- 30 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* 1997;120:1526.
- 31 Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001;58:1602-6.
- 32 DeLuca J, Leavitt VM, Chiaravalloti N, Wylie G. Memory Impairment in Multiple Sclerosis is Due to a Core Deficit in Initial Learning. *J Neurol* 2013;260(10):2491-2496.
- 33 Paul F. Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS. *Acta Neurol Scand* 2016; Suppl 200:24-33.
- 34 De Sonneville LM, Boringa JB, Reuling IE, Lazeron RH, Adèr HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologica* 2002;40:1751-1755.
- 35 Archibald CJ, Fisk JD. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;22:686-701.
- 36 Jennekens-Schinkel A, La Boyerie PM, Lanser JBK, van der Velde EA. Cognition in patients with multiple sclerosis after four years. *J Neurol Sci* 1990;99:229-247.

- 37 Weinges-Evers N, Brandt AU, Bock M, Pfueller CF, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Scherer P, Urbanek C. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(9):1134-40.
- 38 Lengenfelder J, Chiaravalloti ND, Ricker JH, DeLuca J. Deciphering components of impaired working memory in multiple sclerosis. *Cognitive Behavior Neurol* 2003;16:635-639.
- 39 De Luca J, Chelune GJ, Tulsky DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:550-562.
- 40 Posner MI, Rafal RD. eds. *Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits*. Neuropsychol Rehabil. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1987.
- 41 Sturm W, Zimmermann P. Aufmerksamkeitsstörungen. In: Sturm W, Herrmann M, Wallesch CW. eds. *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie*. Swets & Zeitlinger, 2000.
- 42 Prosiegel M, Michael C. Neuropsychology and multiple sclerosis: diagnostic and rehabilitative approaches. *J Neurol Sci* 1993;115:51-54.
- 43 Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB, Halper J, DeLuca J. The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. *Neuropsychol* 2008;22:442-449.
- 44 McCarthy M, Beaumont JG, Thompson R, Peacock S. Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005;20:705-718.
- 45 Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, McDermott MP, Johnson KP. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci* 2007;225:57-63.
- 46 Costa SL, Genova HM, DeLuca J. Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Mult Scler* 2016;1-18.
- 47 Lysandropoulos AP, Havrdova E. 'Hidden' factors influencing quality of life in patients with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2015;22:28-33.
- 48 Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Evidence-based analysis and recommendation. *Journal of Clinical Neuroscience* 2007;14:919-927.
- 49 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* 2001;7:131-135.
- 50 Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986;8:503-542.
- 51 Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hamalainen P, Hartung H. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurology* 2012;12-55.
- 52 Dusankova JB, Kalincik T, Havrdova E, Benedict RH. Cross Cultural Validation of The Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and The Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *The Clinical Neuropsychologist* 2012;26(7):1186-200.

- 53 Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society* 2006;12:549-558.
- 54 O'Connell K, Langdon D, Tubridy N, Hutchinson M, McGuigan C. A preliminary validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) tool in an Irish population with multiple sclerosis (MS). *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(6):521-5.
- 55 Mills RJ, Young CA. A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM* 2008;101:49-60.
- 56 [www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms\\_msll\\_20120412\\_final.pdf](http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms_msll_20120412_final.pdf), zuletzt aufgerufen am 29.11.2016
- 57 Engel C, Greim B, Zettl UK. Fatigue bei Multipler Sklerose. *Neurol Rehabil* 2003;9:263-271.
- 58 Veauthier C, Hasselmann H, Gold SM, Paul F. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *The EPMA Journal* 2016;7:25.
- 59 Marrie RA, Fisher E, Miller DM, Lee JC, Rudick RA. Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005;228:161-166.
- 60 Flachenecker P, Rufer A, Bihler I, Hippel C, Reiners K, Toyka KV, Kesselring J. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology* 2003;61:851-853.
- 61 Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:34-39.
- 62 Téllez N, Alonso J, Río J, Tintoré M, Nos C, Montalban X, Rovira A. The basal ganglia: a substrate for fatigue in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2008;50:17-23.
- 63 Finke C, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, Freing A, Soemmer C, Pech LM, Pajkert A. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Mult Scler* 2015;21(7):925-934.
- 64 Schapiro R. The pathophysiology of MS-related Fatigue: what is the role of wake promotion? *Int J MS Care* 2002;6-8.
- 65 DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, Wylie G. Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci* 2008;270:28-39.
- 66 Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Vlaeyen JW, Verhey FR. The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: A review. *J Psychosom Res* 2009;66:3-11.
- 67 Hanken K, Eling P, Hildebrandt H. Is there a cognitive signature for MS-related fatigue? *Mult Scler* 2015;21(4):376-381.
- 68 Johnson SK, Lange G, DeLuca J, Korn LR, Natelson B. The effects of fatigue on neuropsychological performance in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Appl Neuropsychol* 1997;4:145-153.
- 69 De Luca J. Fatigue, cognition, and mental effort. In: De Luca J, ed. *Fatigue as a window to the brain*. Cambridge, USA: MIT Press, 2005;37-57.



- 70 Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000;55:934-939.
- 71 Weinges-Evers N, Brandt AU, Bock M, Pfueller CF, Dörr J, Bellmann-Strobl J, Scherer P, Urbanek C. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(9):1134-1140.
- 72 Weier K, Penner IK, Magon S, Amann M, Naegelin Y, Andelova M, Derfuss T, Stippich C. Cerebellar Abnormalities Contribute to Disability Including Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* 2014;9(1):e86916.
- 73 Fraser C, Stark S. Cognitive symptoms and correlates of physical disability in individuals with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 2003;35:314-320.
- 74 Winkelmann A, Engel C, Apel C, Zettl UK. Cognitive impairment in Multiple Sclerosis. *J Neurol* 2007;254:35-42.
- 75 Paul F, Veauthier C. Fatigue in multiple sclerosis: a diagnostic and therapeutic challenge. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2012;13(6):791-793.
- 76 Neumann M, Sterr A, Claros-Salinas D, Gütler R, Ulrich R, Dettmers C. Modulation of alertness by sustained cognitive demand in MS as surrogate measure of fatigue and fatigability. *J Neurol Sci* 2014;340(1-2):178-182.
- 77 Andreasen AK, Spliid PE, Andersen H, Jakobsen J. Fatigue and processing speed are related in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010;(2):212-218.
- 78 Kinsinger S, Lattie E, Mohr DC. Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychol* 2010;24:573-580.
- 79 Diamond BJ, Johnsin SK, Kaufman M, Graves L. Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2008;2:189-199.
- 80 Krupp L, Christodoulou C, Schombert H. Multiple sclerosis and fatigue. In DeLuca J, ed. *Fatigue: A window to the brain*. Cambridge, MA: MIT Press, 2005:62-71.
- 81 Roelke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, Plohmann A, Dellas S. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia in multiple sclerosis patients with fatigue: A 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997;48:1566-1571.
- 82 Alexander GE, Crutcher MR, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal, and limbic functions. *Progress in Brain Research* 1990;85:119-146.
- 83 Oken B, Flegal K, Zajdel D, Kishiyama SS, Lovera J, Bagert B, Bourdette DN. Cognition and fatigue in multiple sclerosis: Potential effects of medications with central nervous system activity. *JRRD* 2006;43(1):83-90.
- 84 Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:2-8.
- 85 Feinstein A, DeLuca J, Baune BT, Filippi M, Lassman H. Cognitive and neuropsychiatric disease manifestations in MS. *Mult Scler Relat Disord*, 2013;2:4-12.
- 86 Hasselmann H, Bellmann-Strobl J, Ricken R, Oberwahrenbrock T, Rose M, Otte C, Adli M, Paul F. Characterizing the phenotype of multiple sclerosis-associated depression in comparison with idiopathic major depression. *Mult Scler* 2016;22(11):1476-1484.

- 87 Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, Farquhar R, Hashimoto SA. Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46(3):628-632.
- 88 Feinstein A, Feinstein K. Depression associate with multiple sclerosis: Looking beyond diagnosis to symptom expression. *Journal of Affective Disorders* 2001;66:193-198.
- 89 Schwid SR. Management of cognitive impairment in multiple sclerosis. In: Rudick RA, Cohen JA, eds. *Multiple sclerosis therapeutics* (2nd edn). London, UK: Martin-Dunitz, 2003:715-727.
- 90 Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14:691-724.
- 91 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. *Neuropsychol* 1999;13(3):434-446.
- 92 Landrø NI, Gulowsen Celius E, Sletvold H. Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *J Neurol Sci* 2004;217:211-216.
- 93 Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging* 2004;14:36-45.
- 94 Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46(10):1121-1123.
- 95 Smith A. *Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Manual* (revised). Los Angeles: Western Psychological Services, 1982.
- 96 Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press, 2004:368-370.
- 97 Benedict RH, Drake AS, Irwin LN, Frndak SE, Kunker KA, Khan AL, Kordovski VM, Motl RW. Benchmarks of meaningful impairment on the MSFC and BICAMS. *Mult Scler J* 2016;1-9.
- 98 Helmstaedter C, Durwen HF. VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1990;141:21-30.
- 99 Lezak MD. *Neuropsychological assessment*, 3rd edn. Oxford University Press, New York, NY, 1995.
- 100 Lux S, Helmstaedter C, Elger CE. Normierungsstudie zum Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). *Diagnostica* 1999;45:205-211.
- 101 Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. *California Verbal Learning Test—Manual*. New York: Psychological Corporation, 1987.
- 102 Müller H, Hasse-Sander I, Horn R, Helmstaedter C, Elger CE. Rey Auditory-Verbal Learning Test: Structure of a Modified German Version. *J Clin Psychol* 1997;53:663-671.
- 103 Benedict R. *Brief Visuospatial Memory Test-Revised: Professional manual*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, 1997.

- 104 Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RH. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler* 2009;15:1077-1084.
- 105 Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort. *Sleep* 2008;31(11):1601-1607
- 106 Herlofson K, Larsen JP. Measuring fatigue in patients with Parkinson's disease – the Fatigue Severity Scale. *European Journal of Neurology* 2002;9(6):595-600.
- 107 Zimmermann C, Hohlfeld R. Fatigue bei multipler Sklerose. *Nervenarzt* 1999;70:566-574.
- 108 Beck AT, Steer RA, Garbin MC. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988;8:77-100.
- 109 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-1452.
- 110 Alvarenga-Filho H, Papais-Alvarenga RM, Carvalho SR, Clemente HN, Vasconcelos CC, Dias RM. Does fatigue occur in MS patients without disability? *Int J Neurosci* 2015;125(2):107-115.
- 111 Rosti-Otajarvi E, Hämäläinen P, Koivisto K, Hokkanen L. The reliability of the MSFC and its components. *Acta Neurologica Scandinavica* 2008;117(6):421-427.
- 112 Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler* 1999;5(4):244-250.
- 113 Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, Trenkwalder C, Toyka KV. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002;8:523-526.
- 114 Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992;112(1):155-59.
- 115 Helmstadter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: VLMT, Manual. Göttingen: Beltz Test GmbH, 2001.
- 116 Benedict RHB, Wahlig E, Bakshi R, Fishman I, Munschauer F, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci* 2005;231:29-34.
- 117 Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, Conti M, Achene A. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:878-885.
- 118 Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK, Elias WG, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol* 2009;256:1932-1935.
- 119 Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21:53-76.

- 120 Hansen S, Muenssinger J, Kronhofmann S, Lautenbacher S, Oschmann P, Keune PM. Cognitive screening in Multiple Sclerosis: the Five-Point as a substitute for the PASAT in measuring executive function. *Clin Neuropsychol* 2016;1-14.
- 121 Deng M, Wang XF. Acupuncture for amnesic mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acupunct Med* 2016;34(5):342-348.
- 122 Lee B, Sur B, Shim J, Hahm DH, Lee H. Acupuncture stimulation improves scopolamine-induced cognitive impairment via activation of cholinergic system and regulation of BDNF and CREB expressions in rats. *BMC Complement Alternat Med* 2014;14:338.
- 123 Briken S, Gold SM, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, Ketels G, Schulz KH. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler J* 2013;20(3):382-90.
- 124 Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Monti Bragadin L, Tommasi MA, Zambito-Marsala S, Moretti R. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 2001;70:773-780.
- 125 Pedullà L, Brichetto G, Tacchino A, Vassallo C, Zaratini P, Battaglia AB et al. Adaptive vs. non-adaptive cognitive training by means of a personalized App: a randomized trial in people with multiple sclerosis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2016;13:88.
- 126 Sandroff M, Johnson CL, Motl RW. Exercise training effects on memory and hippocampal viscoelasticity in multiple sclerosis: a novel application of magnetic resonance elastography. *Neuroradiology* 2016;1-7.
- 127 Bol Y, Duits AA, Huppert RM, Verlinden I, Verhey FR. The impact of fatigue on cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2010;24(9):854-62.
- 128 Hildebrandt H, Lanz M, Hahn HK, Hoffmann E, Schwarze B, Schwendemann G, Kraus JA. Cognitive training in MS: Effects and relation to brain atrophy. *Restorative Neurology and Neuroscience* 2007;25:33-43.
- 129 Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A, Charlier M, Ketelaer P, Vandebussche E. Visuo-perceptual impairment in MS patients: nature and possible neural origins. *Mult Scler* 2001;7:389-401.
- 130 Leavitt VM, Cirnigliaro C, Cohen A, Farag A, Brooks M, Wecht JM. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: Preliminary findings. *Neurocase* 2014;29(6):695-697.
- 131 Sandroff BM, Pilutti LA, Benedict RHB, Motl RW. Association Between Physical Fitness and Cognitive Function in Multiple Sclerosis: Does Disability Status Matter? *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2015;29(3):214-223.
- 132 Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler* 2009;15(12):1509-1517.
- 133 Bailey A, Channon S, Beaumont JG. The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:73-80.

134 Engel C, Greim B, Zettl UK. Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose. *Der Nervenarzt* 2005;76(8):943-953.

135 N Telléz, J Rio, M Tintoré, Nos C, Galán I, Montalban X. Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult Scler* 2005;11:198-202.

136 Velikonja O, Curić K, Ozura A, Jazbec SS. Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(7):597-601.

## **VI. Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Laura Pasura, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Auswirkungen Fatigue-spezifischer Akupunktur auf die kognitiven Fähigkeiten von Patienten mit Multipler Sklerose – eine randomisiert-kontrollierte Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version dieser Arbeit nicht veröffentlicht.

Die Danksagung ist in der elektronischen Version der Dissertation aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.