

I EINLEITUNG

1.1. Multiple Sklerose

1.1.1. Definition und Diagnosesicherung

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung bei jüngeren Erwachsenen in Europa und in den USA mit einer Prävalenz von ca. 120-140 MS-Patienten/100.000.

Für die Diagnosesicherung gelten die Kriterien von McDONALD et al. [2001], die neben der klinisch definierten zeitlichen und räumlichen Dissemination von ZNS-Alterationen bildgebende Verfahren (Magnet-Resonanz-Tomographie: MRT), Laborergebnisse (Liquorbestimmung mit dem Nachweis von oligoklonalen Banden isoliert im Liquor bzw. erhöhtem IgG-Index) und neurophysiologische Untersuchungsergebnisse (Bestimmung evozierter Potentiale: VEP) berücksichtigen. Der EDSS-Score (Expanded Disability Status Scale) dient zur Einschätzung des Behinderungsgrades. Die Einteilung erfolgt auf einer Skala von 0 bis 10 [KURTZKE 1983].

Vor wenigen Jahren entwickelte die *National MS Society's Clinical Outcomes Assessment Task Force* die Testanordnung *MS Functional Composite* (MSFC), um die bisher üblichen Bewertungsskalierungen der Behinderungen von MS-Patienten zu verbessern. Die Testanordnung beinhaltet Tests zur quantitativen Erfassung der Bein- und Armfunktionen sowie der kognitiven Funktionen bei MS-Patienten. Teil des MSFC ist der Paced-Auditory-Serial-Addition-Test (PASAT) [vgl. s.u.], ein Test, der kognitive Basisleistungen von MS-Patienten erfasst. Krankheitsbedingte Verschlechterungen, die der MSFC während des ersten Jahres der Beobachtung misst, sagen prädiktiv nachfolgende Änderungen des EDSS voraus. Dies führt u.a. zu der Annahme, dass der MSFC sensitiver als der EDSS ist. Der MSFC ist sehr valide und findet zunehmend Eingang in aktuelle Phase III-Prüfungen von Immunmodulatoren zur Therapie von MS-Patienten und in MS-Zentren [vgl. COHEN et al. 2000, CUTTER et al. 1999, HOOGERVORST et al. 2002, KALKERS et al. 2000].

1.1.2. Verlaufsformen der MS

Bisher definieren keine gesicherten biologischen Marker ausreichend die unterschiedlichen Verlaufsformen der MS. Da außerdem lange Zeit keine einheitliche Einteilung bestand, legten LUBLIN und REINGOLD [1996] die Verlaufsformen für die *National Multiple Sclerosis Society* mit Hilfe einer internationalen Umfrage folgendermaßen fest:

Schubförmig remittierende MS: Klar definierte Schübe, mit vollständiger Wiederherstellung oder mit verbleibenden neurologischen Defiziten; das fehlende Fortschreiten der Krankheit charakterisiert die Zeiträume zwischen den Schüben.

Sekundär progrediente MS: Initial schubförmig remittierender Krankheitsverlauf, gefolgt von progredienter Verlaufsform mit oder ohne gelegentliche Schübe, geringfügige Remissionen und Plateaus.

Progrediente schubförmige MS (selten auftretend): Fortschreiten der Krankheit von Beginn an, mit deutlichen akuten Schüben, mit oder ohne vollständige/r Remission. Der kontinuierliche progrediente Verlauf charakterisiert die Zeiträume zwischen den Schüben.

Primär progrediente MS: Krankheitsprogredienz von Krankheitsbeginn an mit gelegentlichen Plateaus und zeitlich geringfügigen Verbesserungen ohne Auftreten von Schüben, histopathologisch eher axonal degenerativ mit spinaler Prädilektion.

Weitere Definitionen:

Benigne MS: Krankheit, in der der Patient voll funktionsfähig in allen neurologischen Systemen mindestens 15 Jahre nach Krankheitsbeginn bleibt.

Maligne MS: Krankheit mit rapid progredientem Verlauf, zu signifikanten Einschränkungen in multiplen neurologischen Systemen führend, oder zum Tod in relativ kurzer Zeit nach Krankheitsbeginn.

Ein *Schub* wird durch akute Krankheitsaktivität definiert: Neuauftreten, Verschlechterung oder Wiederauftreten neurologischer zentralnervöser Symptome über mindestens 24 Stunden mit nachfolgender Besserung oder vollständiger Rückbildung und fehlenden Hinweisen für ein Uhthoff-Phänomen.

In dieser Arbeit wird ein Kollektiv von 56 sekundär progredienten MS-Patienten untersucht.

1.1.3. Ätiologie und Immunpathogenese der MS

Studien aus der Pathologie von MS-Patienten belegen, dass alle Patienten mit gesicherter MS Läsionen der weißen Substanz in der Autopsie aufweisen. Außerdem werden Atrophien mit Schwerpunkt Corpus callosum und eine daraus resultierende Erweiterungen der Ventrikel beobachtet [RAO 1995].

Die Histopathologie und die klinische Symptomatik wurden Ende der 50er Jahre nahezu ausschließlich durch die Demyelinisierung der Axone, die immunpathologische Entzündungsreaktion einschließlich der ödematösen Schwellung sowie lobarisatorisch allein durch die Entstehung von Plaques erklärt. Dieser Prozess wird höchstwahrscheinlich bei der Mehrzahl der MS-Patienten durch Autoimmunreaktionen hervorgerufen. Myelinschädigungsprodukte können schon während der initialen Entzündungsphase der Läsionsentstehung durch Short-Echo-Proton-MRS aufgedeckt werden.

In aktuelleren Publikationen kommen neue, erweiterte Erklärungsmechanismen hinzu, die nicht nur den Pathomechanismus der Demyelinisierung (mit potentiell Axonenuntergang) untersuchen, sondern auch darauf hinweisen, dass selbst in unauffälligen Bereichen der weißen Substanz Defekte außerhalb von Läsionen, d.h. axonale Schädigungen unabhängig von Demyelinisierungen, nachgewiesen werden können [MATTHEWS 1999, STEFANO et al. 1999, TRAPP et al. 1998, WAXMAN 2000]. Der Axonenverlust wird selbst in akuten MS-Läsionen mit früher schubförmiger Verlaufsform bei MS-Patienten beobachtet; in einem weit größeren Ausmaß traten Axonendefekte jedoch in chronischen Plaques auf [DAVIE et al. 1999, LEE et al. 2000]. Die axonale Durchtrennung ist mit großer Wahrscheinlichkeit das pathologische Korrelat der irreversiblen neurologischen Schädigungen der Krankheit, was wichtige klinische und therapeutische Implikationen nach sich zieht [TRAPP et al. 1998].

1.1.4. Therapie

In den letzten zehn Jahren wurden durch Gabe von Beta-Interferonen und Glatirameracetat (Basistherapie) die Reduktion der Schubfrequenz und ein günstiger Einfluss auf die Behinderung als Resultat zulassungsrelevanter Studien bei MS-Patienten erzielt. Ein signifikanter Effekt lässt sich auch im T2- und T1- betonten MRT nachweisen. Als Eskalationstherapie ist inzwischen Mitoxantron zugelassen worden. Die symptomatische pharmakologische Therapie zielt auf die Behandlung von bestimmten Symptomen der MS wie Fatigue und Depression ab. Außerdem kommen nicht pharmakologische Maßnahmen zum Einsatz wie Physio-, Ergo- und Psychotherapie sowie kognitive Rehabilitationsstrategien [vgl. BAGERT et al. 2002].

1.2. Neuropsychologische Testung

Mit Hilfe neuropsychologischer Testung ist in den vergangenen Jahrzehnten der Versuch unternommen worden, kognitive Leistungen präzise zu messen. Verschiedene mündliche und schriftliche Tests erfassen einzelne neuropsychologische Funktionen; häufig sind diese Tests zu so genannten „Testbatterien“ zusammengefasst. Neuropsychologische Screening-Methoden zielen darauf, kognitive Leistungen zunächst bei gesunden Probanden zu erfassen, um so in einem zweiten Schritt Rückschlüsse auf Patienten und deren kognitive Leistungen machen zu können.

1.2.1. Neuropsychologische Defizite bei MS

CHARCOT beschrieb als Erster die Krankheitssymptome der MS und beobachtete, dass ab einem „gewissen Krankheitsstadium MS-Patienten eine auffallende Schwäche des Gedächtnisses, eine verlangsamte Konzeptbildung und in ihrer Gesamtheit abgestumpfte intellektuelle und emotionale Fähigkeiten zeigen können“ [CHARCOT 1877].

Unumstritten in der weiteren Literatur ist die Feststellung von kognitiven Defiziten bei MS-Patienten, erfasst durch neuropsychologische Tests [vgl. BRASSINGTON und MARSH 1998, FISCHER et al. 1994, RAO 1986]. Jedoch ist eine deutliche Variabilität zwischen den Patienten zu konstatieren, was die Verteilung und den Schweregrad der kognitiven Störungen betrifft [JENNEKENS-SCHINKEL et al.

1990c, RAO et al. 1991a, RAO 1995]. So können Schwankungen der kognitiven Funktionen bei MS-Patienten in gleichem Maß auftreten wie Schwankungen von Bewegungsfunktionsstörungen [BEVER et al. 1995]. Die topisch und zeitlich disseminierten Plaques mit unterschiedlichem histopathologischem Hintergrund tragen zu den Variationen im kognitiven Status der einzelnen Patienten bei [LEZAK 1995].

Das Profil der neuropsychologischen Veränderungen bei MS scheint eher weit gestreut zu sein [KUJALA et al. 1997], wobei Störungen der Intelligenz und verbaler Fähigkeiten in den Hintergrund treten. Der natürliche Verlauf des kognitiven Status bei MS-Patienten bleibt weitgehend ungeklärt [HOHOL et al. 1997]; es fehlen ausreichend valide Langzeit-Verlaufsstudien. Veränderungen kognitiver Funktionen können schon in frühen Krankheitsstadien mit milder Verlaufsform auftreten [GRANT et al. 1984, KLONOFF et al. 1991]. ACHIRON und BARAK beobachteten, dass neuropsychologische Defizite bereits bei MS-Patienten auftraten, bei denen noch keine endgültige Diagnose im Sinne erneuter Krankheitsaktivität getroffen worden war [2003].

Keine der klinischen oder demographischen Variablen sagt die neuropsychologischen Ergebnisse genau genug voraus, um eine praktische Bedeutung daraus abzuleiten [BEATTY et al. 1990b], obwohl ein genereller milder Abbau kognitiver Funktionen zu beobachten ist [HALLIGAN et al. 1988], und das initiale Profil von kognitiven Ausfällen sich während der Zeit zu ändern scheint [AMATO et al. 1995]. Allerdings deuten neuere Testergebnisse an, dass es möglich sein kann, Aussagen über die Reversibilität kognitiver Defizite und den Verlauf neuropsychologischer Veränderungen unterschiedlicher MS-Kollektive zu treffen – auf der Basis neuerer Kenntnisse molekularer Reparationsmechanismen [FOONG et al. 1998].

Die begrenzte Möglichkeit, Aussagen über die Prognose neuropsychologischer Veränderungen bei MS-Patienten zu machen, spiegelt sich auch in der Schwierigkeit wider, Korrelationen kognitiver Defizite mit klinischen Parametern der MS zu finden: Einige Studien erfassen Korrelationen zwischen dem Grad der Behinderung und neuropsychologischen Veränderungen [i.e. BASSO et al. 1996, JENNEKENS-SCHINKEL et al. 1990c, RAO et al. 1991a, THORNTON und RAZ 1997], andere

Untersuchungen widerlegen diesen Zusammenhang [i.e. AMATO et al. 1995, BEATTY et al. 1995, GAUDINO et al. 2001, KUJALA et al. 1997, MENDOZZI et al. 1993]. Einige Studien zu MRT-Untersuchungen und deren Korrelationen zu kognitiven Veränderungen bei MS-Patienten beschreiben einen Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Defiziten und Plaquebildung [i.e. ARNETT et al. 1994, BAUM et al. 1996, HOHOL et al. 1997]. KALKER et al. beschreiben, dass hypointense Läsionen in der T1- betonten MRT für die Entwicklung kognitiver Störungen von größerer Bedeutung sind [2000].

1.2.2. Testbatterien zur neuropsychologischen Testung bei MS

Unterschiedliche Testbatterien fanden bisher ihren Einsatz im Screening neuropsychologischer Defizite bei MS-Patienten. Eine große Schwankungsbreite in der Gesamtfrequenz kognitiver Defizite bei MS-Patienten von 20% bis 70% wurde beschrieben:

Die 15-minütige Screening-Batterie Mini-Mental-State-Examination (MMSE) erfasst bei nur 20% eines MS-Patienten-Kollektivs kognitive Defizite, mit geringer Sensitivität und Spezifität [BEATTY und GOODKIN 1990a].

In der Testbatterieanordnung von McINTOSH-MICHAELIS et al. [1991] weisen 46% der getesteten repräsentativ ausgewählten MS-Patienten kognitive Störungen auf. Die Screening-Batterie SEFCI (Screening Examination for Cognitive Impairment) mit hoher Sensitivität, Spezifität, kurzer Durchführungszeit und leichter Applizierbarkeit beinhaltet Tests der wichtigsten kognitiven Teilleistungen. Die Studie von BEATTY et al. ergibt, dass 42% der MS-Patienten generalisierte kognitive Defizite im SEFCI aufweisen. 39% der Patienten zeigen Defizite in einer oder zwei der kognitiven Funktionen [1995].

Die Frequenzrate kognitiver Störungen liegt in einem repräsentativen MS-Patientenkollektiv in der Brief-Repeatable-Batterie (BRB) bei 43% [RAO et al. 1991a].

In der umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie von PROSIEGEL und MICHAEL [1993] liegt die Gesamtfrequenz von kognitiven Störungen in einem gemischten MS-Patientenkollektiv bei 70%.

Ziel dieser Arbeit ist es, mit Hilfe zweier genormter unterschiedlicher Testbatterien die neuropsychologischen Defizite eines sekundär progredienten MS-Patientenkollektivs zu erfassen. Die Ergebnisse sollen mit anderen Testbatterien verglichen und diskutiert werden.

1.2.2.1. Computer-basierte Testung

In unterschiedlichen Publikationen wird die Computer-basierte Testung mit entsprechender Validierung als hocheffektives Screening-Verfahren zur Erfassung kognitiver Defizite bei MS-Patienten gefordert [i.e. BEATTY et al. 1995]. WILKEN et al. beschreiben, dass die computeradaptierte Version eines neuropsychologischen Tests bei MS-Patienten mit schubförmiger Verlaufsform die Test-Performance in herkömmlichen Tests akkurat widerspiegelte: Mittlere bis hohe Korrelationen wurden zwischen der Computer-Version und traditionellen Testmethoden gefunden [2003].

So können gut konzipierte Computer-basierte Tests die Fehlervarianz der Ergebniserfassung reduzieren, die Daten lassen sich einfach verwalten, sie erleichtern Verlaufsstudien, sie präsentieren akkurate Stimuli und reduzieren Testfehler durch präzise und objektive Erfassung der Patientenergebnisse, sowohl für verbale als auch für motorische Antworten [LETZ et al. 1996]. Weitere Vorteile liegen in der Zeit- und Personaleinsparung, der automatisierten Datenanalyse, dem sofortigen Erstellen der Ergebnisse, der hohen Patientenakzeptanz und der Möglichkeit einer simultanen Testung von unterschiedlichen Parametern (z.B. physiologische Parameter). Die meisten Patienten brauchen keine kontinuierliche Überwachung; Versionen für Wiederholungstestungen können erstellt werden [REISCHIES et al. 1988]. Außerdem sind die Kosteneffizienz und die Möglichkeit, akkurate Vergleichsdatenbanken zu schaffen, positiv zu bewerten [KANE und KAY 1992].

Durch Computer-gestützte Testung können allerdings nicht quantitative Aspekte des Patientenverhaltens unterbewertet werden, die typischerweise ein Testscore nicht erfasst [LETZ et al. 1996]. Des Weiteren bestehen die Nachteile in geringer Mobilität, der Abhängigkeit von einem Computer, hohen Anfangs- und Entwicklungskosten und der Notwendigkeit, dass erste Basisschritte erlernt werden müssen. Nicht alle standardisierten neuropsychologischen *Paper&Pencil-Tests* sind in eine

Computerversion übertragbar. Einige Personen haben Probleme, die Cursor-Bewegung auf dem Monitor in eine Handbewegung umzusetzen – der Einsatz von Bildschirmen, die durch Fingerberührung aktiviert werden können, könnte hierfür eine Teillösung darstellen [REISCHIES et al. 1988]. Insgesamt wird die Computerbasierte Testung als Screening-Methode neuropsychologischer Defizite empfohlen. Die Patienten sollten jedoch für genauere Evaluationen der kognitiven Defizite im Einzelfall an Spezialisten überwiesen werden [LETZ et al. 1996].

In dieser Arbeit sollen sowohl ein *Paper&Pencil-Test* als auch eine Computergestützte Testbatterie ihren Einsatz zur Erfassung kognitiver Defizite bei sekundär progredienten MS-Patienten finden.

1.2.3. Zum Begriff der *subkortikalen Demenz* bei MS

Der Begriff der *subkortikalen Demenz* wurde eingeführt, um das neuropsychologische Erscheinungsbild der Huntington-Krankheit (Chorea Huntington) und des Morbus Parkinson gegenüber anderen Formen der Demenz zu unterscheiden [vgl. CUMMINGS et al. 1984]. Wegen des neuropsychologischen Leistungsprofils wird die neuropsychologische Symptomatik bei MS mit dem Begriff *subkortikale Demenz* häufig in der Literatur umschrieben. So sind für dieses Syndrom Defizite des Gedächtnisses und Lernens in Zusammenhang mit globaler intellektueller Verlangsamung, Apathie und Trägheit charakteristisch. Im Gegensatz dazu wird die *kortikale Demenz* gesehen, deren Charakteristika in Aphasie, Agnosie und Apraxie bestehen, was typisch für die Alzheimer-Demenz ist.

Diese Einteilung ist jedoch umstritten, da neuroanatomische und neurophysiologische Parameter die neuropsychologischen Charakteristika nicht ausreichend valide widerspiegeln, besonders bei so unterschiedlichen Krankheitsbildern wie MS, Morbus Parkinson und Huntington-Krankheit. Insgesamt führt der Gebrauch der Begriffe *kortikale* und *subkortikale Demenz* zu einer fälschlichen inadäquat unabhängigen Betrachtungsweise der beiden Hirnregionen [WHITEHOUSE 1986]. GAUDINO et al. fordern daher eine Beschränkung des Begriffs *subkortikale Demenz* [2001].

Aus diesen Gründen wird der Terminus *subkortikale Demenz* in dieser Arbeit vernachlässigt.

1.3. Testung einzelner kognitiver Funktionen bei MS

Neben generalisierten neuropsychologischen Veränderungen bei MS-Patienten ist der Versuch unternommen worden, einzelne kognitive Leistungen genauer zu untersuchen. Diese einzelnen neuropsychologischen Funktionen und deren Ergebnisse bei MS-Patienten werden im Folgenden dargestellt.

1.3.1. Konzentration und Aufmerksamkeit

Konzentration und Aufmerksamkeit liegen als “Grundfunktionen” sämtlichen kognitiven Prozessen zugrunde und “aktivieren” sie. Theoretisch lassen sich beide Funktionen trennen, in der Praxis ist es jedoch schwierig, sie zu unterscheiden. Konzentrationsprobleme können von einfachen Aufmerksamkeitsstörungen abhängen, oder von der Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit auf ein Ziel gerichtet (fokussiert) aufrecht zu erhalten (Vigilanz). Häufig hängen jedoch neuropsychologische Defizite von beiden Funktionen ab [LEZAK 1995].

Insgesamt werden Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen bei MS-Patienten in vielen unterschiedlichen Studien beschrieben [vgl. CALLANAN et al. 1989, FOONG et al. 1998, HOHOL et al. 1997, KUJALA et al. 1997, RAO et al. 1991a, RAO 1995, RON et al. 1991]. So können die Aufmerksamkeitsdefizite teilweise erklären, warum MS-Patienten in anderen neuropsychologischen Tests Defizite aufweisen [MAURELLI et al. 1992]. Außerdem zeigen MS-Patienten häufiger die ersten kognitiven Defizite in Tests, die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen erfassen [HOHOL et al. 1997].

Weiterhin besteht die Hypothese, dass die Aufmerksamkeitsfunktion die sensitivste Funktion für kognitive Defizite bei MS-Patienten ist [CALLANAN et al. 1989], und dass kognitive Veränderungen im akuten Schub vor allem Aufmerksamkeitsstörungen zu sein scheinen. Dies unterstreicht, dass Aufmerksamkeitsdefizite eine floride Krankheitsaktivität widerspiegeln können, im Gegensatz zu Störungen des Gedächtnisses, die auf einen neuropathologischen Prozess wie Axon- oder Myelinverlust hinweisen können [FOONG et al. 1998]. Nach

PLOHMANN et al. teilt sich die Aufmerksamkeitsfunktion in vier verschiedene Funktionen, die detailliert bei MS-Patienten getestet werden sollten, um spezifische Defizite zu erfassen: Wachsamkeit (unterschiedliche gefährliche Situationen), geteilte Aufmerksamkeit (zwei unabhängige Stimuli werden gleichzeitig getestet: z.B. visuelle und auditive kognitive Funktionen), selektive Aufmerksamkeit (schnelle Antwort auf kritische Stimuli), Vigilanz (Antwort auf unterschiedliche Situationsveränderungen) [1998].

1.3.2. Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

MS-Patienten zeigen signifikante Verlangsamungen in unterschiedlichen Tests [vgl. BEATTY et al. 1989b, JENNEKENS-SCHINKEL et al. 1990c, KAIL 1998] – ein Ergebnis, das weit gestreut und nicht spezifisch für einige Tests oder Bedingungen zu sein scheint und damit global zu betrachten ist. Außerdem lassen sich bei zunehmendem Schweregrad der MS-Behinderung zunehmende Verlangsamungen kognitiver Funktionen beobachten. Auslöser dafür können neuronale Veränderungen, die die MS begleiten, wie Demyelinisierung und Degeneration von Axonen darstellen [KAIL 1998]. Veränderungen werden am deutlichsten in Tests, die verlängerte Reaktionszeiten und Zeiten zur Testdurchführung messen [LEZAK 1995].

1.3.3. Psychomotorische Geschwindigkeit

Die psychomotorische Geschwindigkeit wird im Zusammenhang mit der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung kognitiver Prozesse, der Informationsweiterleitung und deren motorischer Antwort erfasst. Veränderungen werden am deutlichsten bei MS-Patienten in Tests gemessen, die verlängerte Reaktionszeiten in Abwesenheit von spezifischen motorischen Einschränkungen prüfen [LEZAK 1995].

1.3.4. Gedächtnis und Lernen

Gedächtnisfunktionen sind die am häufigsten und vielfältigsten getesteten kognitiven Funktionen bei MS-Patienten [RAO 1995]. Sie reflektieren den Prozess der Aufnahme von neuer Information, deren Speicherung und Wiedergabe. Bei MS-Patienten sind Gedächtnis- und Lerndefizite häufig, selbst bei geringer kognitiver

Schädigung [KUJALA et al. 1996]. Unterschiedliche Studien weisen Auffälligkeiten dieser Funktionen nach [vgl. AMATO et al. 1995, GRANT et al. 1984, KLONOFF et al. 1991, KUJALA et al. 1997, McINTOSH-MICHAELIS et al. 1991, RAO et al. 1991a, THORNTON et RAZ 1997, TSOLAKI et al. 1994].

In der Literatur wurde bisher kontrovers diskutiert, ob die dominierenden Gedächtnisstörungen aus Defiziten des Erwerbs und Verschlüsseln von Informationen [i.e. DEMAREE et al. 2000, GAUDINO et al. 2001] oder dem Abrufen von Gedächtnisinhalten resultieren [i.e. FAGLIONI et al. 2000, PEYSER et al. 1990, RAO 1995]. Das Ergebnis hat Konsequenzen für Rehabilitationsstrategien, denn MS-Patienten müssten entsprechend mehr Zeit für ihren Informationserwerb erhalten [DEMAREE et al. 2000].

THORNTON und RAZ stellen die Hypothese auf, dass voneinander unabhängige Faktoren zu Defiziten sowohl im Langzeit- als auch im Kurzzeitgedächtnis führen. Obwohl einige Bereiche mehr gestört sind als andere, erscheinen Gedächtnisdefizite weit gestreut, sie variieren im Grad der Schädigung [1997].

Die Unterteilung von Gedächtnisfunktionen erfolgt in das Langzeitgedächtnis (*long term memory*), in das verzögerte Abrufen vorher gelernter Inhalte (*delayed recall*) und in das Kurzzeitgedächtnis (*short term memory*). MS-Patienten weisen signifikante Defizite sowohl im Langzeitgedächtnis als auch im Delayed Recall auf [vgl. BEATTY et al. 1989b, GRANT et al. 1984, RAO et al. 1984, RAO et al. 1993].

Außerdem lassen sich die Gedächtnisfunktionen in das verbale Gedächtnis sowie in das visuelle räumliche Gedächtnis unterteilen. Eine weitere Funktion ist das Lernen von Zahlenreihen.

1.3.4.1. Kurzzeitgedächtnis (*working memory*)

BADDELEY setzt die Funktion des *working memory* in Zusammenhang mit dem Kurzzeitgedächtnis [1992]. Defizite werden bei MS-Patienten in einigen Studien beobachtet [GRANT et al. 1984, KUJALA et al. 1997, RAO et al. 1993], allerdings insgesamt nur geringfügig [RAO et al. 1991a]. RAO beobachtete keine Defizite im Kurzzeitgedächtnis bei MS-Patienten [1995].

1.3.5. Problemlösungsfähigkeit und Konzeptbildung

Problemlösungsfähigkeit und Konzeptbildung sind komplexe neuropsychologische Prozesse, in denen MS-Patienten Defizite zeigen [vgl. ARNETT et al. 1994, ARNETT et al. 1997, BEATTY et al. 1989a, FOONG et al. 1997, McINTOSH-MICHAELIS et al. 1991]. Dies betrifft vor allen Dingen die Gruppe von MS-Patienten mit sekundär progredienter Verlaufsform [ARNETT et al. 1997], während MS-Patienten mit relativ milder Verlaufsform adäquate Fähigkeiten zur Lösung von Problemen aufweisen können [JENNEKENS-SCHINKEL et al. 1990c].

1.3.6. Wortassoziation (*semantic retrieval*)

In Tests, die Wortassoziationen überprüfen, werden Funktionen des semantischen Verständnisses und des Abrufens inhaltlich zusammengehörender Begriffe getestet. Diese Funktionen wurden bei MS-Patienten in mehreren Studien erfasst, die Defizite im semantischen Verständnis ergaben [vgl. ARNETT et al. 1997, BEATTY 2002, LAATU et al. 1999, THORNTON et al. 2002]. PIJPERS-KOOIMAN et al. beschreiben jedoch, dass MS-Patienten in der Testung der freien Wortassoziation ein völlig normales Assoziationsmuster aufweisen können [1995].

1.3.7. Verbale Flüssigkeit und Sprache

Die Testung komplexer Sprachfunktionen und die verbale Flüssigkeit (*verbal fluency*) ergeben bei MS-Patienten unterschiedliche Ergebnisse:

So zeigen MS-Patienten in Funktionen der verbalen Flüssigkeit Auffälligkeiten [i.e. BEATTY et al 1988, KRUPP et al. 1994, RAO et al. 1991a], während sie in Funktionen der Sprachproduktion weitgehend intakte rezeptive und expressive Sprachfertigkeiten aufweisen [i.e. JENNEKENS-SCHINKEL et al. 1990c, RAO et al. 1991a, RAO 1995]. JENNEKENS-SCHINKEL et al. beschreiben, dass Sprachprobleme bei MS-Patienten nicht häufiger auftreten als bei Kontrollpersonen [1990a]. Die Abweichungen beim Lesen und Schreiben seien auf nicht kognitive Defizite wie Störungen des Sprechapparates zurückzuführen. Im Gegensatz dazu wurden vereinzelt Probleme des Satzverständnisses beobachtet, gekoppelt mit verlangsamter Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, [GROSSMAN et al. 1995].

KUJALA et al. beschreiben, dass sich gestörte Sprachfunktionen eher milden kognitiven Störungen zuordnen lassen. Deswegen sollte die Testung von Sprachfunktionen in neuropsychologischen Evaluationen von MS-Patienten einbezogen werden [1996b].

1.3.8. Intelligenz

Die Intelligenz als nicht einheitlich definierter und komplexer Begriff, in dem unterschiedliche Funktionen erfasst werden, weist bei MS-Patienten keine globale Veränderung auf, trotz anderer kognitiver Defizite [i.e. BEATTY et al. 1989a]. So zeigen MS-Patienten relativ geringe Veränderungen in standardisierten Intelligenztests – bis hin zu durchschnittlichen und herausragenden Ergebnissen [RAO 1995]. Der Schweregrad der MS korreliert nicht signifikant mit dem Intelligenzquotienten, was dafür spricht, dass chronische MS nicht mit intellektuellen Defiziten assoziiert sein muss [MARSH 1980].

1.4. Klinischer Einsatz neuropsychologischer Screening-Testung von MS-Patienten

Das Screening kognitiver Defizite bei MS-Patienten ist für die Klinik aus unterschiedlichen Gründen relevant. Im Folgenden sollen diese Gründe im Einzelnen dargestellt werden.

1.4.1. Erfassung kognitiver Defizite

Bereits bei Patienten mit geringem physischem Behinderungsgrad und im Anfangsstadium von MS können ernsthafte kognitive Störungen auftreten. Daher gehört die Erfassung von neuropsychologischen Defiziten bei MS-Patienten mit zur ersten neurologischen Evaluation [ACHIRON und BARAK 2003, AMATO et al. 1995, BEATTY et al. 1990b, BEATTY et al. 1995]. So zeigen zwei Einzelfallstudien, dass kognitive Störungen selbst ohne auffällige neurologische Symptomatik auftreten können [HOTOPF et al. 1994].

Ein kurzer, einfach applizierbarer Screening-Test wäre hilfreich, die Patienten herauszufiltern, die unter kognitiven Defiziten leiden und um festzulegen, welche

Patienten eine ausführliche neuropsychologische Evaluation benötigen [BEATTY 1993a].

1.4.2. Erfassung der Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit

Kognitive Defizite stellen einen wesentlichen, von anderen Beeinträchtigungen unabhängigen Faktor für die Frage der Lebensqualität von MS-Patienten dar [AMATO et al. 1995, RAO et al. 1991b]. So sind MS-Patienten mit kognitiven Störungen häufiger arbeitslos, weniger eingebunden in soziale Aktivitäten und zeigen größere Probleme in alltäglichen Haushaltsarbeiten. Sie erhalten weniger oder erst später Vergünstigungen und Unterstützungsgelder als andere Patienten, die sensomotorische Behinderungen aufweisen. Ergebnisse neuropsychologischer Testung können Erwartungen von Arbeitgebern verändern sowie eine Festlegung der Erwerbsminderung ermöglichen [RAO et al. 1991b].

Kognitive Defizite werden häufig nicht beachtet oder bei Standarduntersuchungen von MS-Patienten unterschätzt [PROSIEGEL und MICHAEL 1993]. Gedächtnisstörungen und das Vergessen von Routine-Aufgaben können als Motivationsstörung fehlinterpretiert werden [BEATTY et al. 1990b]. Das Ausmaß der kognitiven Schädigung zeigt sich jedoch als wichtiger unabhängiger Faktor für die Beurteilung des Grades der Erwerbsminderung und der Einbindung in soziale Aktivitäten [AMATO et al. 1995]. So korrelieren kognitive Störungen bei MS-Patienten mit den Einschränkungen im psychosozialen Umfeld und im Arbeitsleben. Kognitive Probleme, zusammen mit neurologischen Störungen, bilden die hauptsächlichen Determinanten der Behinderung der Patienten [AMATO et al. 2001]. So können kognitive Störungen die Fahrtüchtigkeit von MS-Patienten beeinträchtigen. Ein signifikant höherer Prozentsatz von MS-Patienten lag in der Hochrisikogruppe, die wahrscheinlich in einen Unfall verwickelt war [SCHULTHEIS et al. 2001].

Der Gebrauch einer reliablen und kosteneffektiven Screening-Batterie für kognitive Schädigungen ist besonders wichtig für MS-Patienten, deren Diagnose erst seit Kurzem gestellt wurde, die körperlich wenig eingeschränkt sind und deren Arbeitsfähigkeit ungeklärt ist [BEATTY und GOODKIN 1990a]. Obwohl einige Patienten vollkommen bewusst ihre kognitiven Defizite erleben, bestreiten wiederum

andere Patienten ihre Defizite [BEATTY 1993a]. Die frühzeitige Aufdeckung von kognitiven Defiziten, besonders für MS-Patienten mit geringen physischen Defiziten, kann das Verständnis der Familie und des Arbeitgebers fördern und z.B. Rehabilitationsmaßnahmen in Richtung Kompensationsstrategien ermöglichen.

Einige MS-Patienten haben Defizite in der Entwicklung von Problemlösungsstrategien, was sich auf die Arbeit auswirken kann, besonders bei geistiger Arbeit oder Planungstätigkeit [ARNETT et al. 1997].

1.4.3. *Fatigue* bei MS-Patienten

Fatigue ist eine komplexe Störung, die durch inadäquat schnelle Erschöpfung und Müdigkeit charakterisiert ist. Physische oder kognitive Aktivitäten können das Symptom verstärken.

BAKSHI beschreibt, dass *Fatigue* das häufigste Symptom bei MS-Patienten darstellt und einer der Faktoren ist, der am stärksten die Erwerbsminderung bestimmt. Die Ätiologie und Pathophysiologie der *Fatigue* bei MS-Patienten ist jedoch weitgehend unbekannt. Bisher weist keine Studie eine Korrelation zwischen *Fatigue* und der Verlaufsform, dem Geschlecht oder der Behinderung bei MS-Patienten nach. Depressionen und die Lebensqualität korrelieren allerdings mit *Fatigue* bei MS-Patienten [2003].

1.4.4. Rehabilitation und Therapie

Für die Rehabilitation und Therapie kognitiver Defizite von MS-Patienten wird eine detaillierte Testung der kognitiven Funktionen vorausgesetzt, um die zu Grunde liegende Störung zu erfassen und den konkreten Bezug zu alltäglichen Lebenssituationen herzustellen. Ein neuropsychologisches Rehabilitationsprogramm sollte folgendes Schema beinhalten: Heilung (vollständige oder partielle Restitution von gestörten Funktionen durch Therapie, z.B. Sprachtherapie), Kompensation (verbleibende oder ungestörte Funktionen als Basis für Kompensationsstrategien) und Adaption (durch Hilfe von außen) [PROSIEGEL und MICHAEL 1993].

Ein besseres Verständnis für die Gründe psychosozialer Unterbewertung kann zu effektiveren klinischen Interventionen bei MS-Patienten führen [RAO et al. 1991b]: Defizite in den Bereichen Planung, Organisation und Erinnerungsvermögen sollten

zu einem verstärkten Einsatz von Rehabilitationsprogrammen in der klinischen Praxis führen [McINTOSH-MICHAELIS et al. 1991].

1.4.5. Verlaufskontrolle

Im Zeitalter einer kausal orientierten Therapie spielt die neuropsychologische Testung eine bedeutende Rolle in der Verlaufsbeurteilung von MS-Patienten. So können Testergebnisse zeitlich unterschiedlicher Patiententestungen miteinander verglichen und der kognitive Status der Patienten im Verlauf kontrolliert werden [LETZ et al. 1996].

Allgemein wird ein aussagekräftiges, kurzes Testverfahren gefordert, das in der Beurteilung von Phase III-Prüfungen nützlich sein kann [PEYSER et al. 1990].

1.5. Fragestellung

Neuropsychologische Defizite treten mit einer Schwankungsbreite von 20-70% bei MS-Patienten auf.

Ziel dieser Arbeit ist es:

1. ein sekundär progredientes MS-Patientenkollektiv mittels zweier unterschiedlicher neuropsychologischer Testbatterien zu testen,
2. für den Vergleich eine Probandengruppe zu testen,
3. Normdaten für den Einzelvergleich mit den MS-Patienten zu erstellen,
4. durch Pair-Matching einen Direktvergleich durchzuführen,
5. eine Gesamteinschätzung der beiden Testbatterien zu ermöglichen,
6. durch statistische Auswertung die signifikantesten Einzeltests beider Testbatterien zu erfassen, um damit eine Beurteilung der geschädigten kognitiven Funktionen bei sekundär progredienten MS-Patienten zu ermöglichen und
7. um eine Einschätzung über sensitive und spezifische Einzeltests zum Screening neuropsychologischer Defizite von MS-Patienten für den klinischen Einsatz zu erhalten.