

IV DISKUSSION

4.1. Diskussion der Gesamtergebnisse der Screening-Testbatterien

Im Folgenden werden die Gesamt-Scores der Testanordnungen COGNATA und BRB in der Erfassung neuropsychologischer Defizite bei sekundär progredienten MS-Patienten mit den Ergebnissen ähnlicher Testbatterien verglichen und diskutiert.

4.1.1. Vergleich von COGNATA und BRB mit anderen Testbatterien

Unumstritten in der Literatur ist die Feststellung kognitiver Defizite bei MS-Patienten, erfasst durch neuropsychologische Tests. Auffallend ist jedoch, dass die Ergebnisse stark variieren. Die Schwankungsbreite im Screening kognitiver Defizite liegt zwischen 17,5% und 70%. Verschiedene Testbatterien wurden bisher für die Aufdeckung neuropsychologischer Defizite bei MS-Patienten eingesetzt; deren Ergebnisse im Folgenden besprochen werden.

Ein ähnliches Ergebnis wie das der vorliegenden Arbeit ergab die Testung von MS-Patienten mit der BRB in der Studie von CAMP et al. [1999]: Diese bestätigte die Signifikanz aller Einzeltests in einem Kollektiv von 63 primär progredienten MS-Patienten, mit Ausnahme des 10/36 Spatial-Recall-Tests. Das entspricht dem Ergebnis der vorliegenden Studie. Der 10/36 Spatial-Recall-Test erzielte hier jedoch eine Signifikanz von $p = 0,012$. Dieser Unterschied lässt sich partiell durch ein anders zusammengesetztes MS-Patientenkollektiv erklären, dieser Arbeit liegen die Testergebnisse von sekundär progredienten MS-Patienten zu Grunde – und nicht von primär progredienten, bei denen die axonale Degeneration und nicht die Immunpathogenese im Vordergrund steht.

Die Rate kognitiver Störungen von MS-Patienten in der Studie von RAO et al. mit der BRB lag bei 43% in einem gemischten repräsentativen Kollektiv von 100 MS-Patienten [1991a]. Im Vergleich dazu betrug die Screening-Rate in der vorliegenden Arbeit 35,2%. Eine mögliche Erklärung für den Unterschied von 7,8% ist die unterschiedliche Zusammensetzung der Kollektive. Selektive Untersuchungsergebnisse in einer relativ homogenen, sekundär progredienten Subgruppe von MS-Patienten liegen in der Literatur kaum vor, und der Vergleich von

MS-Gruppen unterschiedlicher Verlaufsformen ist häufig nicht möglich, da eine genaue Definition der entsprechenden MS-Gruppierung nicht gemacht wurde [vgl. GAUDINO et al. 2001]. Weiterhin kann die interindividuelle Schwankungsbreite kognitiver Defizite bei MS-Patienten auch in einem fortgeschritteneren Stadium der Krankheit die Unterschiede z.T. erklären.

Die Testung mit der Screening-Batterie SEFCI (Screening Examination for Cognitive Impairment) von BEATTY et al. [1995] beinhaltete Tests, die die wichtigsten kognitiven Grundfunktionen überprüfen, außerdem den Serial-Digit-Modality-Test und den Selective-Reminding-Test, die hochsignifikant ($p < 0,001$) ausfielen. Das MS-Patientenkollektiv setzte sich aus einer nicht näher nach Verlaufsformen eingeteilten Untersuchungsgruppe von 103 Patienten zusammen, die teilweise Medikamente wie Psychopharmaka oder Kortikosteroide zur Zeit der Testung einnahmen. Einziges Kriterium für die Auswahl der MS-Patienten war die Diagnosestellung einer manifesten MS-Erkrankung nach den Kriterien von POSER [vgl. POSER et al. 1983] gewesen. 42% der Patienten wiesen in der Screening-Batterie kognitive Defizite auf. Im Vergleich mit der BRB weist die SEFCI eine ähnliche Screening-Rate kognitiver Defizite bei MS-Patienten nach, allerdings braucht sie ca. 10 Minuten weniger Testzeit in der Durchführung [vgl. AUPPERLE et al. 2002]. Ähnliche Ergebnisse beschreiben auch SOLARI et al., die allerdings eine geringfügig höhere Sensitivität für das Screening kognitiver Defizite bei der BRB im Vergleich zur SEFCI erhoben [2002].

Die Unterschiede der Testergebnisse der SEFCI im Vergleich zu der vorliegenden Studie lassen sich möglicherweise sowohl durch den Einfluss der Medikation auf neuropsychologische Leistungen erklären als auch durch die Testung eines gemischten MS-Patientenkollektivs.

Die Studie von McINTOSH-MICHAELIS et al. präsentierte eine Screening-Rate von 46% repräsentativ ausgewählten MS-Patienten mit kognitiven Störungen [1991]. Das MS-Kollektiv setzte sich hier aus 147 Patienten mit unterschiedlichen Verlaufsformen zusammen.

In der Testanordnung von RYAN et al. lagen 35% der MS-Patienten über der 5%-Perzentile, die als Normgrenze bei jedem Test festgelegt worden war [1996]. 33% der Patienten zeigten neuropsychologische Defizite in drei oder mehr Tests, die Wissen, Lernen und Gedächtnis, abstraktes Denken, visuell räumliche Funktionen

sowie die Geschwindigkeit überprüfen, in der Informationen verarbeitet werden. Die Screening-Rate liegt in der gleichen Höhe wie die Screening-Rate der MS-Patienten in der vorliegenden Studie. Jedoch wurde das Kollektiv von RYAN et al. aus schubförmigen-remittierenden MS-Patienten gebildet, und kann somit nicht direkt verglichen werden [1996]. Ebenso zu werten sind die Ergebnisse der Testung mit der Luria-Nebraska Neuropsychological Battery (LNNB): PUGNETTI et al. fanden bei 31% der MS-Patienten mit schubförmiger Verlaufsform kognitive Störungen [1993]. Ein ähnliches Ergebnis spiegelt die Studie von MAURELLI et al. wider [1992]: Die Screening-Rate der kognitiven Dysfunktionen in der getesteten Population lag bei 32,3% der Patienten. Das MS-Kollektiv setzte sich hier aus 34 Patienten mit schubförmiger und sekundär progredienter Verlaufsform zusammen, was die direkte Vergleichbarkeit erschwert.

Auch die Studie von MINDEN et al. erzielte ein zunächst ähnliches Ergebnis [1990]: Das MS-Patientenkollektiv setzte sich aus 50 MS-Patienten mit unterschiedlichen Verlaufsformen zusammen. 36% der MS-Patienten zeigten schwere globale kognitive Defizite in neuropsychologischen Funktionen wie Aufmerksamkeit, Sprache, visuospatiale Kapazität, Geschwindigkeit und mentale Flexibilität, 44% der Patienten waren im Vergleich mit den Kontrollpersonen wenig oder gar nicht auffällig. Einige Patienten des Kollektivs hatten zum Zeitpunkt der Testung einen Krankheitsschub, teilweise nahmen die Patienten für die Testung relevante Medikamente ein. Eine Verzerrung der Ergebnisse ist dadurch möglich.

Die Sensitivität der 15-minütigen Testanordnung Mini-Mental-State-Examination (MMSE) für das Screening von MS-Patienten ist in der Literatur umstritten, da bestimmte kognitive Funktionen nicht erfasst werden. Die Screening-Rate kognitiver Defizite liegt mit dieser Batterie für MS-Patienten je nach Studie bei 20% bis 32% [BEATTY und GOODKIN 1990a, KUJALA et al. 1997, SWIRSKY-SACCHETTI et al. 1992]. BRB und COGNATA decken die Testungen der wichtigsten kognitiven Funktionen bei MS-Patienten ab.

Eine geringere Screening-Rate kognitiver Defizite bei MS-Patienten wiesen auch die Studien von VAN DEN BURG et al. [1987] mit 17,5% und JENNEKENS-SCHINKEL et al. [1990c] mit 24% auf. Auch hier können gemischte kleinere Kollektive, unzureichendes Testmaterial oder Einfluss anderer Störgrößen die Unterschiede zu

den vorliegenden Ergebnissen erklären. Auffallend ist z.B., dass Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizite, die am häufigsten auftretenden kognitiven Dysfunktionen, im MS-Kollektiv dieser Studien nicht erfasst wurden.

Im Gegensatz dazu steht die hohe Rate kognitiver Störungen von 70% in einem gemischten MS-Patientenkollektiv in der umfangreichen mehrstündigen neuropsychologischen Testung von PROSIEGEL und MICHAEL [1993].

4.1.2. Erklärungen für unterschiedliche Ergebnisse der Testbatterien

Ansatzweise ist im vorigen Abschnitt bereits der Versuch erfolgt, die Unterschiede in den Ergebnissen der Batterien mit den Testanordnungen anderer Studien zu vergleichen. Der direkte Vergleich ist häufig nicht möglich, hierfür gibt es unterschiedliche Erklärungsmodelle:

Neuropsychologische Defizite sind nicht bei allen MS-Patienten zu finden, und nicht immer ist die gleiche kognitive Funktion betroffen, im Gegenteil: Eine beträchtliche Variabilität zwischen den Patienten ist eher typisch für die MS, was das Profil und den Schweregrad der kognitiven Störungen betrifft [RAO 1995]. Unterschiede in kognitiven Funktionen können bei MS-Patienten im gleichen Maß auftreten wie Schwankungen der Bewegungsfunktionen [BEVER et al. 1995]. Neuropsychologische Tests weisen bei weitem nicht immer Schädigungen bei MS-Patienten nach. Kognitive Defizite sind nicht notwendigerweise bei MS-Patienten vorhanden [JENNEKENS-SCHINKEL et al. 1989]. Die Lokalisation der Plaques variiert stark bei MS-Patienten; die Krankheitsmanifestation ist sehr heterogen. So ist es nachvollziehbar, dass die betroffenen kognitiven Funktionen ebenfalls stark variieren [JENNEKENS-SCHINKEL et al. 1990c, HALLIGAN et al. 1988, THORNTON und RAZ 1997]. Kognitive Dysfunktionen werden heute eher mit dem Ausmaß axonaler Schädigungen, die auch außerhalb der Plaques auftreten, in Verbindung gebracht. Im Einzelfall ist es schwierig, das Ausmaß axonaler Degeneration zu definieren.

Methodische Probleme, die den Vergleich zwischen Studien bzw. Forschungszentren erschweren, sind in folgenden Punkten zu suchen:

1. Patientenauswahl,
2. Auswahl der Kontrollpersonen,
3. Fehlende Übereinstimmung bei der Testauswahl,
4. Unterschiede mit der statistischen Bewertung,
5. Interaktion zwischen Depressivität und Kognition,
6. Probleme in der standardisierten Messung des Behinderungsgrades und der MRT-Auswertung,
7. Weitgehendes Fehlen von Längsschnittstudien [HEATON et al. 1985, HUTCHINSON et al. 1996].

Eine Langzeitstudie von MS-Patienten mit der BRB wies eine signifikante Variabilität der Testergebnisse in allen Einzeltests nach. Als mögliche Ursachen sind

1. die Affektivität und Motivationsstatus der Patienten,
2. der zugrunde liegende kognitive Status und
3. Übungseffekte (besonders PASAT) zu sehen [BEVER et al. 1995].

4.2. Diskussion der kognitiven Leistungen von MS-Patienten in den Einzeltestergebnissen

Im Folgenden sollen die einzelnen kognitiven Leistungen der sekundär progredienten MS-Patienten, gemessen in den Einzeltests, mit den Ergebnissen anderer Testungen verglichen und diskutiert werden.

WISHART et al. beschrieben statistisch signifikante Defizite in allen neuropsychologischen Funktionen von MS-Patienten – mit unterschiedlicher Signifikanz [1997]. Das Ergebnis der vorliegenden Testung spiegelt ein anderes Resultat wider: Einige kognitive Funktionen sind bei den getesteten sekundär progredienten MS-Patienten nicht betroffen, andere dagegen sind hochsignifikant pathologisch.

4.2.1. Konzentration und Aufmerksamkeit

Konzentration und Aufmerksamkeit sind die kognitiven Funktionen, die als Erstes und am häufigsten bei MS-Patienten geschädigt sind [vgl. HOHOL et al. 1997].

Viele Studien wiesen Defizite in Aufmerksamkeitsfunktionen nach [i.e. BARAK et al. 2002, DeLUCA et al. 1995, DeSONNEVILLE et al. 2002, FRANKLIN et al. 1988, RAO et al. 1991a], was auch das Ergebnis der vorliegenden Testung bestätigt: Die Testbatterien COGNATA und BRB messen in den Tests PASAT, SDMT und CMR Konzentrations- und Aufmerksamkeitsdefizite bei bis zu 31,8% der sekundär progredienten MS-Patienten.

FISK und ARCHIBALD beschrieben, dass MS-Patienten signifikant weniger korrekte Antworten in der Durchführung des PASAT im Vergleich zu den Kontrollpersonen machten [2001]. Diese Studie untermauert die Anwendung des PASAT als einen Test, der MS-Patienten von gesunden Individuen unterscheiden kann. Auch andere Studien beschrieben signifikante Defizite von MS-Patienten im PASAT [i.e. DeLUCA et al. 1993, GROSSMAN et al. 1994, JOHNSON et al. 1996]. Verbal oder schriftlich präsentiert zeigen MS-Patienten in beiden Präsentationsformen Defizite, was zu der Schlussfolgerung führt, dass entweder beide Systeme bei MS-Patienten gestört sind, oder dass eine zentrale Schaltstelle betroffen ist [JOHNSON et al. 1996].

Gleichzusetzen sind die vorliegenden Ergebnisse mit mehreren Studien, die Defizite von MS-Patienten in der Performance des SDMT beschreiben [i.e. GROSSMAN et al. 1994, KRUPP et al. 1994]. Die ältere Untersuchung von BEATTY et al. ergab, dass die Testergebnisse des SDMT bei mehr als 75% der chronisch progredienten MS-Patienten unter der 10%-Perzentile lagen [1988]. Obwohl der SDMT in der vorgelegten Studie in den gesamten Testbatterien der Test ist, in dem MS-Patienten die größten Defizite aufwiesen (31,8%), ist der Wert von 75% in der Studie von BEATTY et al. vergleichsweise hoch. Möglicherweise ist dieses Ergebnis auf das relativ kleine Probandenkollektiv (26 Kontrollpersonen versus 38 MS-Patienten) zurückzuführen oder auf ein anders zusammengesetztes Patientenkollektiv.

Analog den Ergebnissen der Testung von MS-Patienten mit dem CMR weisen andere Studien eine signifikante Verlangsamung der Reaktionszeiten der Patienten gegenüber Kontrollpersonen nach [JENNEKENS-SCHINKEL et al. 1988, 1990c].

4.2.2. Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Die Geschwindigkeit, in der Informationen verarbeitet werden, liegt wie auch Aufmerksamkeit und Konzentration nahezu allen neuropsychologischen Tests zugrunde. In den folgenden Testergebnissen spielt der Faktor „Zeit“ eine Rolle, wird allerdings nicht gesondert bestimmt; diese Tests werden im einzelnen in den anderen Abschnitten entsprechend den dominierenden kognitiven Funktionen besprochen: MWT-A, LAD, CMR, SRT, SPAT, PASAT und WORD.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse bei den meisten Tests der vorliegenden Studie bei sekundär progredienten MS-Patienten signifikante Verlangsamungen der Geschwindigkeit, in der Informationen verarbeitet werden. Dieses Resultat bestätigen mehrere Studien [i.e. ARCHIBALD und FISK 2000, BEATTY et al. 1989b, DeLUCA et al. 1993, 1995, FEINSTEIN et al. 1993, KUJALA et al. 1994, 1995, LITVAN et al. 1988]. DEMAREE et al. beschrieben eine signifikant verlangsamte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei MS-Patienten, unabhängig von der Stimuluspräsentation [1999]. KAIL wies daraufhin, dass die Verlangsamung der Informationsverarbeitung bei MS-Patienten weit gestreut und nicht spezifisch für einige Tests oder Bedingungen ist und somit eher global zu betrachten ist [1998]. Die Studie von DeSONNEVILLE et al. weist eine generelle Verlangsamung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit nach, die am Stärksten bei sekundär progredienten MS-Patienten ausgeprägt ist [2002].

4.2.3. Psychomotorische Geschwindigkeit

Im Screening sekundär progredienter MS-Patienten ist die Performance der psychomotorischen Geschwindigkeit hochsignifikant vermindert. Sie wurde in dieser Studie mit dem TMT-A gemessen. Dieses Ergebnis bestätigen andere Untersuchungen: MS-Patienten zeigten eine signifikante Verschlechterung gegenüber den Kontrollpersonen im Trail-Making-Test [FRANKLIN et al. 1988, KRUPP et al. 1994].

Der Finger-Tapping-Test misst die psychomotorischen Geschwindigkeit durch Switchen zwischen den Hirnhälften: MS-Patienten zeigten auch hier signifikante Defizite. SCHERER et al. wiesen darauf hin, dass MS-Patienten mit cerebralen

Läsionen der weißen Substanz häufig eine sekundäre Atrophie des Corpus callosum aufweisen [1997].

4.2.4. Gedächtnis und Lernen

Verbale Gedächtnis- und Lernfunktionen sind die am häufigsten und vielfältigsten getesteten neuropsychologischen Funktionen bei MS-Patienten [RAO 1995]. Viele Studien beschrieben Defizite [i.e. AMATO et al. 1995, BEATTY et al. 1989b, GRANT et al. 1984, KLONOFF et al. 1991, KUJALA et al. 1996, LING und SELBY 1998, MAURELLI et al. 1992, RAO et al. 1984, 1991a, THORNTON und RAZ 1997].

Die Testergebnisse der vorliegenden Studie bestätigten diese Ergebnisse, sind im Folgenden den einzelnen kognitiven Funktionen zugeordnet und werden an dieser Stelle diskutiert.

4.2.4.1. Verbales Gedächtnis

Der SRT mit allen seinen Teiltests (LTS, CLTR, SRT-DR) und der REC weisen signifikante Defizite in der vorliegenden Studie beim getesteten MS-Kollektiv nach, das Ergebnis wird von verschiedenen Studien bestätigt.

MINDEN et al. beschrieben signifikante Gedächtnisdefizite bei 30% der MS-Patienten [1990]. Dieser Wert ist etwas höher als die gemessenen 18,0% im LTS und 27,1% im CLTR. Dies ist analog den Ergebnissen der Gesamtbatterien auf das Patientenkollektiv zurückzuführen, das sich in der Studie von MINDEN et al. teilweise in einem Krankheitsschub befand, sowie auf die Einnahme von Medikamenten während der Testung. In einer ähnlichen Größenordnung lag die Rate von 34% in der Studie von McINTOSH-MICHAELIS et al. [1991].

Höhere Raten präsentierten die Studien von JENNEKENS-SCHINKEL et al. [1990b] mit 44% und BEATTY et al. [1988] mit mehr als 45%. Diese Raten sind analog der Vergleiche der Testbatterien (s.o.) zu interpretieren. Eine jüngere Studie von BEATTY et al. präsentierte in der Testung von MS-Patienten mit dem SRT eine Rate von 22% [1996b].

Weitere Studien beschrieben defizitäre Gedächtnis- und Lernfunktionen von MS-Patienten im SRT [i.e. BEATTY et al. 1996a, FAGLIONI et al. 2000, RAO et al. 1989]

und im *Delayed Recall* verbaler Inhalte [i.e. BRAVIN et al. 2000, GRANT et al. 1984, LITVAN et al. 1988, RAO et al. 1989].

Insgesamt stellten DeLUCA et al. fest, dass MS-Patienten signifikant mehr Versuche brauchten, um das gleiche Ziel im Vergleich zu den Kontrollpersonen zu erreichen [1994, 1998]. Diese Ergebnisse lassen ähnliche Schlussfolgerungen zu wie in der vorliegenden Studie: MS-Patienten zeigen in hohem Maße Defizite in verbalen Lern- und Gedächtnisfunktionen, im Besonderen im Teilttest CLTR, der das konsistente Lernen prüft.

Der Wortschatztest MWT-A, der das Erkennen von bekanntem verbalem Material prüft, ist bei MS-Patienten nicht beeinträchtigt. Im Gegenteil: Mit einer Rate von minus 3,4% ist die prämorbid Intelligenz bei dem MS-Kollektiv im Vergleich zu dem Probandenkollektiv höher einzuschätzen.

4.2.4.2. Visuelles und räumliches Gedächtnis

Die Testung sekundär progredienter MS-Patienten im SPAT und VM ergab signifikante Defizite. FOONG et al. bestätigten dieses Ergebnis in ihrer Testung mit einer Computer-adaptierten Version des SPAT [1997]. RAO et al. stellten die Hypothese auf, dass die visuospatiale Wahrnehmung häufiger bei MS-Patienten geschädigt ist, als früher angenommen wurde [1991a]. Dieser Schluss ist stimmig mit dem Ergebnis der vorliegenden Studie, dass zwar signifikante Defizite des visuospatialen Gedächtnisses in der Größenordnung von 8,8-11,5% der MS-Patienten gefunden wurden, andererseits die Signifikanz eher niedrig lag (SPAT: $p = 0,0123$, VM: $p = 0,0178$).

4.2.4.3. Lernen von Zahlenreihen

Das Ergebnis der Testung sekundär progredienter MS-Patienten auf defizitäres Lernen langer Zahlenreihen fiel schwach signifikant ($p = 0,017$) aus.

LEZAK erklärt, dass Zahlenreihen bis sieben Ziffern sofort aufgenommen und verarbeitet werden können. Alle weiteren Ziffern beeinträchtigen als weiterer „Stimulus“ die Gesamtkapazität des Erlernens von Zahlenspannen. Gleichzeitig bilden sie den Anteil der Zahlenspanne, der trotz Beeinträchtigung gelernt worden ist.

MS-Patienten konnten im Vergleich mit Kontrollgruppen durchschnittlich zwei Zahlen weniger reproduzieren [vgl. LEZAK 1995].

Das Ergebnis der vorliegenden Studie ist mit der Testung von LEZAK nicht direkt vergleichbar, da nicht die Anzahl der richtig genannten Zahlen gezählt wurde, sondern Lernprozesse mitbewertet wurden. Andererseits spiegelt die Beobachtung von LEZAK die Tatsache wider, dass MS-Patienten offensichtlich Defizite im Lernen von langen Zahlenreihen aufweisen.

4.2.4.4. Kurzzeitgedächtnis (working memory)

Das sekundär progrediente MS-Patientenkollektiv zeigte in der vorliegenden Testung keine signifikanten Defizite in Tests, die das Kurzzeitgedächtnis überprüfen (DS). RAO et al. bestätigten dieses Ergebnis in ihrer Studie [1991a].

Im Gegensatz dazu stehen andere Untersuchungen, die signifikante Defizite von MS-Patienten im DS-Test gegenüber Kontrollpersonen beobachteten [i.e. GRIGSBY et al. 1994, HALLIGAN et al. 1988, KRUPP et al. 1994].

In der Studie von KRUPP et al. [1994] bestand das Patientenkollektiv aus 20 MS-Patienten, evtl. lassen sich die Unterschiede der Testergebnisse auf das verhältnismäßig kleine Kollektiv im Vergleich zu dem MS-Patientenkollektiv der vorliegenden Testung zurückführen. Eine weitere Ursache kann im DS-Test selbst liegen: Obwohl er das Kurzzeitgedächtnis testet, können in die Testperformance Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdefizite einfließen [LEZAK 1995]. Somit können Defizite in diesen Funktionen das Testergebnis signifikant beeinflussen.

Die Studie von GRIGSBY et al. beschrieb Defizite in der Performance des DS-Test bei 23 chronisch progredienten MS-Patienten [1994]. Hier wurde nicht nur der DS-Test in der Version *forward* getestet, sondern auch in der Version *backward*. Die Backward-Version testet allerdings andere Funktionen als die Forward-Version, so dass sich daraus signifikante Unterschiede ableiten lassen können.

Die ältere Studie von HALLIGAN et al. untersuchte das Abschneiden von MS-Patienten im DS-Test in der Originalversion des Tests [1988], d.h., die Präsentation der Zahlen erfolgte verbal. Die Präsentation der Zahlen am Computer wie in der vorliegenden Testung kann den Unterschied in den Ergebnissen erklären, da visuelle oder verbale Darbietungen andere Teilleistungen voraussetzen.

Insgesamt scheint die Beurteilung der MS-Performance durch den DS-Test schwierig, da nicht klar ist, welche neuropsychologischen Funktionen Einfluss auf das Testergebnis haben.

4.2.5. Problemlösungsfähigkeit und Konzeptbildung

Problemlösungsfähigkeit und Konzeptbildung sind neuropsychologische Funktionen, die mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Tests geprüft werden – in der vorliegenden Studie mit dem LAD. Defizite bei MS-Patienten wurden nur sehr geringfügig als Trend, jedoch nicht signifikant beobachtet. JENNEKENS-SCHINKEL et al. bestätigen das vorliegende Ergebnis: Als Gruppe zeigten MS-Patienten in dieser Studie adäquate Fähigkeiten zur Lösung von Problemen [1990c].

Einige Studien ergaben jedoch signifikante defizitäre kognitive Leistungen in der Konzeptbildung und Problemlösungsfähigkeit bei MS-Patienten [i.e. ARNETT et al. 1994, 1997, FOONG et al. 1997, BEATTY et al. 1989a, BEATTY et MONSON 1996c]. Wie lassen sich diese Unterschiede in der Testung erklären?

Die Testung der Problemlösungsfähigkeit und der Konzeptbildung stellt die Überprüfung komplexer kognitiver Funktionen dar, so spielen Problemlösungsstrategien, semantisches Entkodieren von Konzepten, *executive processes* (Aufgabenausführungen), Entscheidung, Planung, Fehlerkorrektur und das Überwinden von Gewohnheitsantworten eine mögliche Rolle [vgl. FOONG et al. 1997]. Daraus lässt sich ableiten, dass unterschiedliche Tests verschiedene „Teilfunktionen“ überprüfen, somit ist die Vergleichbarkeit von Testergebnissen, die nicht analog dem LAD angelegt sind, nicht überzeugend gegeben.

4.2.6. Wortassoziation und semantisches Verständnis

Das MS-Kollektiv wies signifikante Defizite im semantischen Verständnis von Wortassoziationen im WORD-Test auf. Dieses Ergebnis bestätigten ARNETT et al. speziell für sekundär progrediente MS-Patienten [1997].

Weitere Studien ergaben in unterschiedlichen MS-Kollektiven Defizite dieser neuropsychologischen Funktion [GROSSMAN et al. 1995, LAATU et al. 1999, THORNTON et al. 2002]. GROSSMANN et al. präsentierten einerseits eine Defizit-

Rate von 25% der MS-Patienten; hierbei wurden Probleme des Satzverständnisses aufgezeigt. Dieser Wert ist nahezu identisch mit dem erhobenen Wert von 25,1% der vorliegenden Testung.

Die Studie von PIJPERS-KOOIMAN et al. ergab andererseits keine Auffälligkeiten des semantischen Verständnisses und der Wortassoziation [1995]. Mögliche Erklärungen können hier die vergleichsweise kleinen Kollektive darstellen (32 MS-Patienten versus 29 Kontrollpersonen), die Einnahme von neuropsychologisch relevanten Medikamenten einiger Patienten und die statistische Interpretation. Die wesentliche Begründung scheint jedoch in der Testdurchführung zu liegen: Der Test ist nicht zeitlich begrenzt. Unterschiedliche Wörter aus früheren und späteren Entwicklungsstufen wurden getestet, und die Interpretation der Ergebnisse erfolgte in einem Punktesystem nach der Vorstellungsfähigkeit der Patienten.

4.3. Sensitivität und Spezifität der Testergebnisse

Die Normierung der vorliegenden Testbatterien ergibt eine hohe Spezifität für die Testbatterien (COGNATA: 91,7% BRB: 94,6%). Die Sensitivität für das Screening kognitiver Defizite bei MS-Patienten ist allerdings vergleichsweise niedrig (COGNATA: 27,3%, BRB: 41,1%). RAO et al. fanden bei der Testung mit der BRB eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 94% [1991a]. Die Studie von DENT und LINCOLN ergab mit der BRB eine Sensitivität von 93% in der Erfassung neuropsychologischer Defizite bei MS-Patienten bei einer Spezifität von 48% [2000]. Wie sind diese z.T. großen Schwankungen innerhalb der Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität zu erklären?

Auffallend in der vorliegenden Testung war, dass das Screening durch den MWT-A eine Rate von minus 3,4% bei den MS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen ergab. Da der Test die prämorbid Intelligenz erfasst [vgl. OPGENOORTH et al. 1996], ist davon auszugehen, dass das MS-Patientenkollektiv vor der Erkrankung neuropsychologisch leistungsfähiger war als das gesunde Probandenkollektiv. Auch die z.T. höhere Rate gesunder Kontrollpersonen mit pathologischen kognitiven Performances in einigen Tests spricht einerseits dafür, dass möglicherweise das MS-Kollektiv bis auf einige krankheitsbedingt

beeinträchtigte spezifische Funktionen kognitiv dem Probandenkollektiv prämorbid überlegen war. Andererseits erkennen die Testbatterien Kranke nicht immer als kognitiv beeinträchtigt, was sich in der niedrigeren Sensitivität niederschlägt, da die Ausprägung kognitiver Fähigkeiten auch bei gematchten Personen interindividuell stark zu schwanken scheint.

Aus dem Vergleich der Sensitivitäten und Spezifitäten der o.g. Studie lässt sich der Schluss ziehen, dass die kognitiven Leistungen bei MS-Patienten insgesamt außerordentlich zu differieren scheinen. Ein anderes Kollektiv kann völlig andere Performances aufweisen, wie die MS insgesamt vollkommen unterschiedliche Bilder in der Krankheitsmanifestation zeigen kann. Es ist schwierig, Gesamtaussagen zu machen – Einzelaussagen zu den Testergebnissen anhand der vorliegenden Normwerte sind eher vorzuziehen.

BORINGA et al. beschrieben, dass bei der Testung zweier äquivalenter Versionen der BRB signifikante Unterschiede zwischen den Testergebnissen bestanden, die nicht auf Unterschiede der Parameter Alter, Geschlecht und Bildung zurückzuführen waren [2001].

Die Ergebnisse des Pair-Matching des MS-Patientenkollektivs mit dem Probandenkollektiv (vgl. Kapitel 2.6. und die Ergebnisse der Vierfeldertafeln TABELLE D) ergaben vergleichbare Signifikanzen wie in den Einzeltests. Diese Resultate unterstützen die statistischen Ergebnisse dieser Arbeit, da das Pair-Matching ein hartes statistisches Verfahren darstellt.

4.4. Störgrößen

Wie erwartet, beeinflussten die Parameter Alter, Geschlecht und Bildung die vorliegenden Testergebnisse. Mittels Gruppenbildung konnten diese Störgrößen weitgehend eliminiert werden (s. statistische Auswertung). Der Einfluss dieser Parameter wurde auch in anderen Studien beschrieben [vgl. BORINGA et al. 2001, CHAVEZ et al. 1983].

In der Studie von BORINGA et al. sind z.T. andere Abhängigkeiten in der ANOVA-Analyse ermittelt worden [2001]. Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich auf eine andere Zusammensetzung der Kollektive zurückführen. BORINGA et al.

erstellten die Werte auf Basis der Testergebnisse von 78 Frauen und 62 Männern. Die Einteilung des Bildungsgrades erfolgte nach Anzahl der Schuljahre und nicht nach dem Schulabschluss. Es liegt ein anderes Bildungssystem in den Niederlanden zugrunde.

Einige Studien beschrieben einen Zusammenhang zwischen der MS-Krankheit, Depressivität und Persönlichkeitsveränderungen [BENEDICT et al. 2001], andere widerlegten diesen Zusammenhang [i.e. GOOD 1992]. Diese Störgröße wurde nicht ermittelt. Allerdings wurde in den Ausschlusskriterien der Versuch unternommen, Störgrößen wie psychische Erkrankungen oder Einnahme von Psychopharmaka zu eliminieren.

Fatigue, die schnelle Erschöpfbarkeit vieler MS-Patienten, ist eine mögliche weitere Störgröße, die Einfluss auf die Testergebnisse nehmen kann. Während einer Testung zeigten MS-Patienten signifikante Verschlechterungen während einer Sitzung, im Gegensatz zu den gesunden Kontrollpersonen, die im Verlauf einer Testung in Tests des verbalen Gedächtnisses und der Konzeptbildung Verbesserungen zeigten [KRUPP und ELKINS 2000].

Insgesamt ist es schwierig, ein genaues Matching von Probanden und Patienten zu erreichen, da z.B. der Bildungsgrad nicht genau erfasst werden kann und die Jahre der Bildung nicht das gleiche Bildungsniveau reflektieren [vgl. NIELSEN et al. 1989]. Analog dazu ist auch das Ergebnis der Erfassung der prämorbid Intelligenz (s.o.) zu sehen.

4.5. Fazit für den Einsatz neuropsychologischer Testung bei MS im klinischen Alltag

Das Ergebnis der vorgelegten Arbeit zeigt unterschiedliche kognitive Defizite bei sekundär progredienten MS-Patienten auf. Diese Defizite sind weder gleichförmig noch treten sie bei allen Patienten auf. Sie sind jedoch z.T. gravierend und beeinträchtigen die Patienten in ihrem beruflichen und sozialen Umfeld. Hier

erlauben die erhobenen Normwerte dezidierte Einzelaussagen über kognitive Leistungen.

Ein frühzeitiges neuropsychologisches Screening sowie eine frühzeitige Behandlung der Erkrankung kann selbst bei potentiellen MS-Patienten indiziert sein, bei denen noch keine definitive Diagnose gestellt wurde, die allerdings eine neurologische Symptomatik im Sinne einer möglichen MS-Erstmanifestation gezeigt hatten [ACHIRON und BARAK 2003].

Kognitive Schädigungen bei MS-Patienten können die Kommunikationsfähigkeit mit Familienmitgliedern, Gesundheitspersonal, Arbeitgebern etc. beeinflussen [FOLEY et al. 1994]. Insgesamt gehören Screening-Batterien zur Erfassung von neuropsychologischen Defiziten bei MS-Patienten in alle Behandlungsversuche – um den Impakt der Krankheit auf diese Seite der Behinderung zu erfassen [RON und FEINSTEIN 1992]. Studien zur Selbstevaluation von kognitiven Defiziten bei MS-Patienten spiegeln adäquat das Störungsmuster der neuropsychologischen Beeinträchtigungen wider [BENEDICT et al. 2003, McGUIGAN und HUTCHINSON 2004]. Deswegen sollten in der klinischen Praxis die Klagen über Gedächtnisstörungen und über andere kognitive Defizite der Patienten beachtet und als Indikator für eine neuropsychologische Testung gesehen werden [KUJALA et al. 1996].

Um weitere Fortschritte in der Diagnosestellung von neuropsychologischen Defiziten bei MS-Patienten zu erzielen, ist es essentiell, kostensparende sensitive und reliable Screening-Instrumente zu validieren, damit diese in klinischen Settings eingesetzt werden können [AMATO und ZIPOLI 2003]. Für das Screening einer großen Anzahl von MS-Patienten wird ein kurzes neuropsychologisches Testverfahren gefordert, das außerdem für die Beurteilung von Behandlungen in klinischen Studien sensitiv sein sollte [PEYSER et al. 1990].

Der Einsatz von Screening-Batterien ist allerdings weniger geeignet, um individuelle Rehabilitationsstrategien für MS-Patienten zu erstellen: Screening-Batterien können nicht das Ausmaß kognitiver Defizite und der daraus resultierenden Beeinträchtigung mit der gleichen Genauigkeit erfassen wie eine dezidierte Gesamtestung. Daraus folgt, dass im Einzelfall eine zusätzliche Testung zur präzisen Erfassung kognitiver Funktionsstörungen notwendig ist [BASSO et al. 1996]. DeSONNEVILLE et al. folgern aus ihrem Testergebnis, das die verlangsamte

Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit besonders bei sekundär progredienten MS-Patienten belegt, dass diese Patienten in Rehabilitationsprogrammen Zeitstrategien erlernen sollten. In Aufgaben, in denen diese Patienten sich selbst einen Zeitrahmen setzen konnten, fielen die Testergebnisse deutlich besser aus [2002]. Des Weiteren betonen CHIARAVALLOTI et al., dass MS-Patienten nicht durch wiederholte Übung von Testaufgaben Verbesserungen ihrer kognitiven Leistungen aufwiesen, sondern dass die Patienten mit komplexeren Rehabilitationsstrategien wie durch langsamere Präsentation der Informationen sowie verbesserte Organisationsstrategien die Testaufgaben besser bewältigen konnten [2003].

Spezifische Defizite von Aufmerksamkeitsfunktionen können Computer-basiert trainiert werden. PLOHMANN et al. beobachteten Fortschritte bei Patienten: Der Schweregrad der Aufgaben und die Anzahl der richtigen Antworten steigerte sich. Die Patienten berichteten über eine Abnahme der Müdigkeit sowie über eine Zunahme der Geschwindigkeit mentaler Prozesse und der physischen Aktivität. Die Erfahrung für die Patienten, kognitive Teilleistungen verbessern zu können, war außerdem wichtig für das Selbstwertgefühl – im Besonderen unter dem Blickwinkel, dass MS eine fortschreitende Krankheit darstellen kann, die Verfall und selten Verbesserung physischer und mentaler Funktionen bedeutet [1998].

4.6. Ausblick

Diese Arbeit untersucht dezidiert bei sekundär progredienten MS-Patienten einen klinisch neurologisch im Allgemeinen zu wenig beachteten Bereich: neuropsychologische Leistungen und Defizite mit Hilfe so genannter Screening-Batterien.

Potentielle Fortsetzungen dieser Untersuchung könnten Langzeitstudien von MS-Patientenkollektiven darstellen. In Zukunft wird es immer relevanter werden, Therapieveruche und deren Auswirkung auf kognitive Prozesse – medikamentös immunprophylaktisch, eventuell neuroprotektiv oder durch ein spezifisches kognitives Training – zu verfolgen.

Eine weitere Arbeit, die sich aus den vorgestellten Screening-Batterien ergibt, wäre die Testung von MS-Patientenkollektiven mit anderen Verlaufsformen, dies vor dem Hintergrund neuerer Erkenntnisse über unterschiedliche Pathogenesen und die Rolle

des Immunsystems. So fielen ein unterschiedliches Ausmaß und verschiedene Profile von Gedächtnisfunktionsstörungen im Vergleich von schubförmigen, primär und sekundär progredienten MS-Patienten auf: Progrediente Verlaufsformen zeigen z.B. größere Störungen im verbalen Lernen neuer Inhalte [GAUDINO et al. 2001]. SCHERER et al. testeten mithilfe der BRB sekundär progrediente und schubförmig remittierende MS-Patienten und verglichen die Ergebnisse: Die MS-Patienten mit schubförmiger remittierender Verlaufsform wiesen insgesamt weniger kognitive Defizite als die Patienten mit sekundär progredienter Verlaufsform auf [2004]. Bisher haben verschiedene Studien Korrelationen der Verlaufsform der MS zu kognitiven Defiziten untersucht – mit unterschiedlichen Ergebnissen. Es wurden partiell keine Zusammenhänge festgestellt [i.e. AMATO et al. 1995, BEATTY et al. 1990b, 1995, JENNEKENS-SCHINKEL et al. 1990c, KUJALA et al. 1997]. Andere Studien beschreiben jedoch spezifische Auffälligkeiten kognitiver Defizite in Beziehung zu den Verlaufsformen [BEATTY et al. 1989b, COMI et al. 1995, FOONG et al. 1998, GROSSMAN et al. 1994, THORNTON und RAZ 1997]. Weitere Studien in dieser Richtung sind wünschenswert.

Ein weiteres Forschungsfeld wären longitudinale Untersuchungen mit neuropsychologischen Screening-Batterien, die ab der klinischen MS-Erstmanifestation von großer Bedeutung sind, da die bildmorphologisch nachweisbare Krankheitsaktivität in den ersten Jahren als hoch eingeschätzt wird und axonale Degenerationen bereits bei 50% der Patienten mit dem ersten Schub nachweisbar sind.