

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie an der
Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. R. Benecke

**Kognitive Störungen und Fatigue
zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und in der Frühphase
der Multiplen Sklerose**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Sigrun Rückert
aus Darmstadt

Dekan

Rostock, 2009

Dekan

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Uwe K. Zettl
2. Gutachter: Prof. Dr. phil. Peter Kropp
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Hayrettin Tumani

Tag der Verteidigung: 28.09.2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Multiple Sklerose	9
1.1.1	Epidemiologie	9
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese.....	10
1.1.3	Klinik.....	11
1.1.3.1	Symptomatik	11
1.1.3.2	Verlauf.....	11
1.1.3.3	Prognostische Faktoren	12
1.1.4	Diagnostik	12
1.1.4.1	Entwicklung der MS-Diagnosekriterien in der Historie	12
1.1.4.2	Neue MS-Diagnosekriterien.....	13
1.1.4.3	Skalen zur Bewertung der klinischen Untersuchung	15
1.1.5	Therapie.....	15
1.1.5.1	Schubtherapie	16
1.1.5.2	Immunmodulatorische Sekundärprophylaxe.....	16
1.1.5.3	Erforschung neuer Substanzen	17
1.2	Kognitive Defizite bei MS	17
1.2.1	Allgemeines.....	18
1.2.1.1	Häufigkeit kognitiver Defizite	18
1.2.1.2	Auswirkungen kognitiver Defizite	18
1.2.1.3	Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und MRT-Parametern	19
1.2.1.4	Diagnostik kognitiver Defizite	20
1.2.1.5	Therapie kognitiver Defizite	20
1.2.2	Formal-logisches Denken.....	21
1.2.3	Gedächtnis.....	22
1.2.4	Aufmerksamkeit.....	25
1.3	Fatigue bei MS	28
1.3.1	Allgemeines.....	28
1.3.1.1	Häufigkeit und Auswirkungen von Fatigue	28
1.3.1.2	Pathogenese der Fatigue.....	29
1.3.1.3	Zusammenhang zwischen Fatigue und MRT-Parametern	30

1.3.1.4	Diagnostik der Fatigue	30
1.3.1.5	Therapie der Fatigue.....	30
1.4	Komorbidity von kognitiven Defiziten, Fatigue und Depression	31
1.4.1	Kognition und Fatigue.....	31
1.4.2	Kognition und Depression.....	32
1.4.3	Fatigue und Depression.....	32
2	Fragestellung.....	33
3	Material und Methode	34
3.1	Stichproben und Versuchsaufbau.....	34
3.2	Kognitionstests	35
3.2.1	Formal-logisches Denken.....	35
3.2.2	Gedächtnis.....	36
3.2.2.1	Verbaler Lerntest (VLT)	36
3.2.2.2	Nonverbaler Lerntest (NVLT)	37
3.2.3	Aufmerksamkeit	37
3.2.3.1	Alertness.....	37
3.2.3.2	Geteilte Aufmerksamkeit	38
3.2.3.3	Reaktionswechsel	38
3.3	Fatigue.....	38
3.4	Statistische Methoden	41
4	Ergebnisse	43
4.1	Patienten- und Kontrollgruppe	43
4.1.1	Soziodemographische Parameter der Studie	43
4.1.2	Gruppierung nach klinisch-neurologischen Parametern	44
4.1.2.1	EDSS	44
4.1.2.2	Krankheitsverlauf.....	45
4.1.2.3	Zeitspanne zwischen Symptommanifestation und Diagnosestellung	45
4.1.2.4	Medikation	45
4.1.2.5	Poser-Kriterien	45
4.1.2.6	McDonald-Kriterien	46

4.2	Kognitionsleistung der MS-Gesamtgruppe, MS-Subgruppen und Kontrollgruppe	46
4.2.1	Häufigkeit und Schweregrad kognitiver Defizite zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	47
4.2.2	Formal-logisches Denken: Leistungsprüfsystem - Untertest 3 (LPS-3)	48
4.2.3	Gedächtnis	52
4.2.3.1	Verbale Merk- und Lernfähigkeit: Verbaler Lerntest (VLT)	52
4.2.3.2	Nonverbale Merk- und Lernfähigkeit: Nonverbaler Lerntest (NVLT)	53
4.2.4	Aufmerksamkeit	57
4.3	Fatigue-Diagnostik	78
4.3.1	Häufigkeit von Fatigue in der MS-Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	79
4.3.2	Objektive physische und mentale Fatigue	80
4.3.3	Subjektive Beurteilung der physischen und mentalen Fatigue	81
4.3.4	Fatigue im Verlauf des ersten Jahres nach Diagnosestellung	82
4.3.5	Patientensubgruppen	82
4.4	Zusammenhang zwischen Kognition, Fatigue und Depression	84
5	Diskussion	86
5.1	Soziodemographische Parameter	88
5.2	Kognition	89
5.2.1	Häufigkeit kognitiver Defizite in der MS-Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	89
5.2.2	Formal-logisches Denken	90
5.2.3	Gedächtnis	91
5.2.3.1	Verbales Gedächtnis	91
5.2.3.2	Nonverbales Gedächtnis	93
5.2.4	Aufmerksamkeit	95
5.3	Fatigue	97
5.3.1	Häufigkeit von Fatigue in der MS-Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	98
5.3.2	Objektive physische und mentale Fatigue	98
5.3.3	Subjektive Beurteilung der physischen und mentalen Fatigue	99
5.3.4	Fatigue im Verlauf des ersten Jahres nach Diagnosestellung	99

5.3.5	Patientensubgruppen	100
5.4	Beziehungen zwischen kognitiven Leistungen, Fatigue und Depression	100
5.5	Kritische Bemerkungen zur Studie	101
5.6	Schlussfolgerung	102
6	Zusammenfassung.....	104
7	Literaturverzeichnis.....	107
8	Anhang	130
8.1	Testmaterial.....	130
8.1.1	LPS-3, Version 50+.....	130
8.1.2	Instruktionen zu VLT und NVLT	131
8.1.3	MFIS.....	131
8.1.4	BDI.....	132
8.2	Ergebnisse der U-Tests.....	134
9	Eidesstattliche Erklärung	145
10	Lebenslauf.....	146
11	Danksagung.....	147

Abkürzungsverzeichnis

A	Auslassung
Abb	Abbildung
AEP	Akustisch evoziertes Potenzial
BDI	Beck Depression Inventory
CIS	Klinisch isoliertes Syndrom (Clinically isolated syndrome)
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
F	Fehler
FDA	Food and Drug Administration
Gd	Gadolinium
GLAT	Glatirameracetat
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
IgG	Immunglobulin G
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
MFIS	Modified-Fatigue-Impact-Scale
LPS	Leistungsprüfsystem
M	Mittelwert
MEP	Magnetoelektrisch evoziertes Potenzial
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple sclerosis functional composite
n s	nicht signifikant
NVLT	Nonverbaler Lerntest
OB	Oligoklonale Banden
PASAT	Paced auditory serial addition task
PPMS	Primär chronische Multiple Sklerose (Primary progressive Multiple Sclerosis)
RRMS	Schubförmige Multiple Sklerose (Relapsing-remitting Multiple Sclerosis)
Rt	Reaktionszeit
s	signifikant
SD	Standardabweichung (Standarddeviation)

SPMS	Sekundär chronische Multiple Sklerose (Secondary progressive Multiple Sclerosis)
SRT	Selective Reminding Test
SSEP	Somatosensibel evoziertes Potenzial
St	Standardabweichung
Tab	Tabelle
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
VEP	Visuell evoziertes Potenzial
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VLT	Verbaler Lerntest
WMS-R	Wechsler Memory Scale Revised
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen junger Erwachsener. Erst in den letzten Jahrzehnten finden neuropsychologische Symptome (kognitive Defizite, vorzeitige Ermüdbarkeit [Fatigue], Depression) Beachtung in wissenschaftlicher Forschung und Klinik (Rao et al. 1991a; Krupp et al. 1994). Neuropsychologische Symptome sind entgegen früherer Annahmen bei MS häufig (Rao et al. 1991a; Prosiegel und Michael 1993; Colosimo et al. 1995), haben einen enormen Einfluss auf Lebensführung und Lebensqualität der Patienten (Benedict et al. 2005) und belasten die Patienten oftmals stärker als körperliche Beeinträchtigungen (Krupp et al. 1988; Ruggieri et al. 2003). Neuropsychologische Symptome entwickeln sich oft unabhängig von funktionell-neurologischen Beeinträchtigungen (Ruggieri et al. 2003; Tinnefeld et al. 2005).

Bisher fehlen Daten zu kognitiven Defiziten, Fatigue und Depression zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im frühen Krankheitsverlauf. Die vorliegende Arbeit untersucht darum ihre Häufigkeit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, ihre Veränderungen im frühen Krankheitsverlauf und ihre Wechselwirkung untereinander.

1.1 Multiple Sklerose

Im folgenden Abschnitt wird auf die Aspekte Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese der MS eingegangen. Außerdem werden Klinik, Diagnostik und Therapie der MS beschrieben.

1.1.1 Epidemiologie

Die MS ist die häufigste entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die Krankheit manifestiert sich typischerweise zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, kann aber auch im Kindes- und höheren Erwachsenenalter auftreten. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt bei 30 Jahren (Ebers et al. 2000). An MS erkranken Frauen häufiger als Männer, das Verhältnis liegt ungefähr bei 2 : 1. Unterschiede in diesem Verhältnis finden sich abhängig von Krankheitsbeginn und -verlauf. Bei frühem (vor dem 16. Lebensjahr) bzw. spätem (nach dem 45. Lebensjahr) Krankheitsbeginn liegt das Verhältnis bei 3 : 1 bzw. 2,4 : 1 (Flachenecker und Zettl 2006). Beim primär chronisch progredienten Verlauf (Abschnitt 1.1.3) liegt die Relation von Frauen zu Männern bei 1,3 : 1. Das durchschnittliche Manifestationsalter ist mit 38,6 Jahren ($\pm 10,4$ Jahre) bei dieser Form am höchsten. Beim sekundär chronisch progredienten Verlauf beträgt das Verhältnis von Frauen zu Männern 1,8 : 1 (Kremenutzky et al. 1999). Bei einer Inzidenz von 3 000 bis 5 000 Neuerkrankten pro Jahr gibt es in der Bundesrepublik Deutschland derzeit etwa 122 000 MS-

Patienten (Hein und Hopfenmüller 2000). In Deutschland liegt die Prävalenz der MS bei 100–150 Patienten pro 100 000 Einwohner. Die Verbreitung der MS weist weltweit gesehen auf der nördlichen Halbkugel einen Nord-Süd-Gradienten und auf der südlichen Halbkugel einen Süd-Nord-Gradienten auf (Skegg et al. 1987; Ebers und Sadovnick 1993).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache der MS ist bis heute nicht bekannt. Um die Erkrankung auszulösen, müssen wahrscheinlich prädisponierende genetische (Compston 1998; Dymment et al. 2004; Yeo et al. 2007) und Umweltfaktoren, wie Stress (Apel et al. 2006; Mohr 2007), zusammenwirken.

Aktuell werden drei pathogenetische Hypothesen diskutiert (Zettl und Tumani 2006): Infektions-, Autoimmun- und Neurodegenerationshypothese (Hemmer et al. 2006). Keine kann die komplexe Erkrankung alleine erklären, darum wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen.

In neuesten Arbeiten wird die Interaktion einer Epstein-Barr-Virus-Infektion mit der Autoimmunreaktion bei MS widersprüchlich diskutiert (Gronen et al. 2006; Lünemann und Münz 2007). Viele weitere virale (Masern, Röteln, Mumps, Windpocken, Humanes-Herpesvirus 6) oder bakterielle (*Chlamydia pneumoniae*) Infektionen wurden als mögliche Ursache der MS angesehen, ohne dass dies belegt werden konnte (Souberbielle et al. 1990; Casetta et al. 1994; Zorzon et al. 2003; Marrie 2004).

Im pathomorphologischen Korrelat der ablaufenden entmarkenden Entzündung, den „Plaques“, kommt es zu einer Zerstörung des Myelins und/oder der Oligodendrozyten. Schon Jean-Martin Charcot (Charcot 1877), der klinische Erstbeschreiber der MS, erkannte den Markscheidenbefall bei relativer Intaktheit des Achsenzylinders als charakteristisch für die Krankheit. Im entzündlichen Infiltrat der „Plaques“ finden sich hauptsächlich Lymphozyten (sowohl CD8⁺- als auch CD4⁺-Lymphozyten) und Makrophagen. In der Frühphase der MS nach dem Schädigungsmuster des Myelins und/oder der Oligodendrozyten unterscheidbare histologische Subtypen (Lucchinetti et al. 1996; Lucchinetti et al. 2000) scheinen in einen generellen Demyelinisierungsvorgang überzugehen (Breij et al. 2008). Verschiedene Ursachen werden für die Schädigung diskutiert, wie zytotoxische CD8⁺-T-Lymphozyten (Bitsch et al. 2000), myelinspezifische CD4⁺-T-Lymphozyten (Laman et al. 1998), humorale Faktoren, Zytokine (Rieckmann et al. 1995) und toxische Metabolite, wie reaktive Sauerstoffspezies und Stickstoffoxid-Radikale.

Nicht nur Demyelinisierung und Entzündung spielen bei all diesen Vorgängen eine Rolle, auch die axonale Degeneration ist von Bedeutung, wie neueste Befunde belegen (Lassmann et

al. 2007; Pascual et al. 2007; Frischer et al. 2009). Das häufige Vorkommen axonaler Durchtrennungen in den MS-Plaques ist aus heutiger Sicht das pathologische Korrelat für die irreversible neurologische Beeinträchtigung des Patienten im Rahmen der MS (Trapp et al. 1998; Lassmann et al. 2007).

1.1.3 Klinik

Bezüglich der Klinik bei MS wird in den folgenden Abschnitten auf Symptomatik, Verlauf und prognostische Faktoren eingegangen.

1.1.3.1 Symptomatik

Seit langem ist bekannt, dass sich die Läsionen in der weißen Substanz vor allem periventrikulär, in den Nervi optici, den Kleinhirnstielen und im Rückenmark befinden. Neueste Ergebnisse belegen, dass auch der Cortex, die graue Substanz von Groß- und Kleinhirn, befallen sein kann (Kutzelnigg et al. 2005; Kutzelnigg et al. 2007). Durch die Tatsache, dass im Prinzip das gesamte ZNS befallen werden kann und bei den Patienten nicht immer ein typisches Verteilungsmuster der Läsionen gefunden wird, erklärt sich, dass die MS fast jedes neurologische Symptom bzw. beliebigen Symptomkomplex hervorrufen kann („Krankheitsbild mit den tausend Gesichtern“).

Initial manifestiert sich die MS in etwa 70 % der Fälle monosymptomatisch. Besonders häufig sind zu Beginn, aber auch im Verlauf, Paresen, Symptome des Hirnstamms und Zerebellums, Symptome die Sensibilität betreffend sowie Optikusneuritiden (Poser et al. 1982). Auf neuropsychologische Symptome wird in älteren Studien, bis in die 1990er-Jahre, nicht detailliert eingegangen, obwohl bereits Jean-Martin Charcot (Charcot 1877) erkannte, dass diese, wie etwa das Gefühl der Energielosigkeit (heute: Fatigue), zum Krankheitsbild der MS gehören.

1.1.3.2 Verlauf

Nach Lublin und Reingold (Lublin und Reingold 1996) gibt es fünf Verlaufsformen der MS, die Einteilung in die drei Hauptgruppen schubförmig-remittierend („relapsing-remitting“, RRMS), sekundär chronisch progredient („secondary progressive“, SPMS) und primär chronisch progredient („primary progressive“, PPMS) ist im klinischen Alltag am gebräuchlichsten. Bei ca. 80 % der Patienten manifestiert sich die MS in der schubförmig-remittierenden Form. Abhängig von der Erkrankungsdauer geht die schubförmige Verlaufsform in einen sekundär chronischen Verlauf über (Kremenutzky et al. 2006). Nach 8–15 Jahren (Trapp et al. 1999) ist dies bei 30–40 % der Patienten der Fall (Weinshenker et

al. 1989; Flachenecker und Hartung 1996), nach 25 Jahren bei 80 % der Patienten. Der primär chronische Verlauf findet sich bei bis zu 20 % der Patienten (Cottrell et al. 1999).

1.1.3.3 Prognostische Faktoren

Es konnten verschiedene klinische Prognosefaktoren ermittelt werden, die einen Einfluss auf die Zeit bis zum Einsetzen einer Behinderung (Behinderungsgrad: EDSS 4, 6 und 7; siehe Kapitel 1.1.4.3) haben. Dies sind Geschlecht, Alter, Symptome und Verlauf bei Erkrankungsbeginn, Grad der Erholung nach dem ersten Schub, Zeit bis zu einem zweiten Schub und Anzahl der Schübe in den ersten fünf Jahren der Erkrankung (Confavreux et al. 2003).

1.1.4 Diagnostik

Für die Diagnosestellung der MS gibt es keinen solitären Diagnoseparameter. Um die räumliche und zeitliche Dissemination, die typisch für die Erkrankung ist, deutlich zu machen, stützt sich die Diagnose bis heute auf eine Befundkonstellation aus Anamnese und klinischer Untersuchung, Liquorbefund und paraklinischen Ergebnissen der elektrophysiologischen Untersuchungen sowie der bildgebenden Verfahren. Eine Reihe von Arbeitsgruppen hat daraus positive diagnostische Kriterien der MS aufgestellt, die sich immer weiter entwickelt haben (Schumacher et al. 1965; Poser et al. 1983; McDonald et al. 2001; Polman et al. 2005).

Studien der letzten Jahre belegten den Vorteil eines frühen Behandlungsbeginns bereits nach einem klinisch isolierten Syndrom (CIS; Jacobs et al. 2000; Comi et al. 2001; Kappos et al. 2006; Comi und Filippi 2008), woraus sich die Notwendigkeit einer schnellstmöglichen Diagnosesicherung ableiten lässt.

1.1.4.1 Entwicklung der MS-Diagnosekriterien in der Historie

Die ersten MS-Diagnosekriterien, die sich an Anamnese und klinischem Befund orientierten, wurden von einer Arbeitsgruppe um G. A. Schumacher (Schumacher et al. 1965) ausgearbeitet. Die Gruppe stellte auch eine Schubdefinition auf, die bis heute weitgehend gültig ist. So müssen anamnestisch berichtete oder objektiv festgestellte neurologische Symptome entzündlicher und demyelinisierender Natur länger als 24 Stunden anhalten und mit einem Zeitintervall von mehr als 30 Tagen vom Beginn einer vorausgegangenen Symptomatik auftreten. Eine Konkretisierung der Definition (McDonald et al. 2001) schließt einen Pseudoschub aus. Die Verschlechterung der Symptomatik durch Wärme, das so genannte Uhthoff-Phänomen, oder eine paroxysmale Störung stellen keinen Schub dar.

Fortschritte in den Untersuchungsmethoden der Liquoranalytik, Elektrophysiologie und Bildgebung (Zettl und Hartung 2004) machten in den 1980er-Jahren eine Neuaufstellung der Kriterien zur MS-Diagnostik nötig. Es setzte sich die Einteilung nach Poser und Mitarbeitern (Poser et al. 1983) durch. Tab. 1 zeigt eine Zusammenschau aller Befunde, die zur Diagnosestellung nötig sind. Ein positiver Liquorbefund zeigt eine humorale Immunreaktion mit lokaler IgG-Produktion im ZNS. Die Magnetresonanztomografie (MRT) bleibt bei Poser und Mitarbeitern im Detail unberücksichtigt.

Tab. 1: Diagnosekriterien bei MS nach Poser et al. (1983)

MS-Kategorie	Schübe	Nachweis separater Läsionen		Liquor OB/IgG
		Klinisch	Paraklinisch	
A	Klinisch gesichert			
	A1	2	2	
	A2	2	1 und 1	
B	Laborunterstützung gesichert			
	B1	2	1 oder 1	+
	B2	1	2	+
	B3	1	1 und 1	+
C	Klinisch wahrscheinlich			
	C1	2	1	
	C2	1	2	
	C3	1	1 und 1	
D	Laborunterstützt wahrscheinlich			
	D1	2		+

+ = positiver Liquorbefund: Vorliegen oligoklonaler Banden (OB) nach isoelektrischer Fokussierung oder erhöhter IgG-Index

1.1.4.2 Neue MS-Diagnosekriterien

McDonald und Mitarbeiter (McDonald et al. 2001) stellten schließlich neue MS-Diagnosekriterien vor, die unter Einbeziehung von detaillierten MRT-Kriterien zum Nachweis von räumlicher und zeitlicher Dissemination sowie von klinisch-neurologischen Untersuchungsbefunden, evozierten Potenzialen (VEP, Gronseth und Ashman 2000) und Befunden der Liquordiagnostik zur MS-Diagnose führen (Tab. 2).

Die neuen Kriterien weiten die Möglichkeiten der MS-Diagnostik auf „monosymptomatische“ Erkrankungen, die an eine MS denken lassen, und Erkrankungen mit schleichender Progression ohne deutliche Schübe und Remissionen aus. Das Szenario 5 (Tab. 2, schleichende Progression von Beginn an) wurde von der Arbeitsgruppe um Thompson

(Thompson et al. 2000) übernommen. Im Gegensatz zu den Kriterien nach Poser differenzieren die McDonald-Kriterien zwischen „MS“, „mögliche MS“ oder „keine MS“. Schon jetzt ist absehbar, dass die McDonald-Kriterien keinen Endzustand in der Diagnostik der MS darstellen, sondern in den nächsten Jahren weiterentwickelt werden. Drei Kritikpunkte sind vor allem zu nennen: Die Aussagekraft der magnetoelektrisch evozierten Potenziale (MEP), die derjenigen der VEP gleichzusetzen ist, bleibt unberücksichtigt (Fuhr und Kappos 2001). Der Stellenwert der Liquordiagnostik ist, im Vergleich zu den Poser-Kriterien, geringer. Ein pathologischer Befund wird nur bei Szenario 5 (Tab. 2) definitiv gefordert. Neuropsychologische Befunde finden keine Berücksichtigung.

Tab. 2: Diagnosekriterien bei MS nach McDonald et al. (2001)

Szenario	Klinisch (Schübe)	Objektive Läsionen	Zusätzliche Bedingungen zur Diagnosestellung
1	2 oder mehr	2 oder mehr	<ul style="list-style-type: none"> • keine (wenn aber MRT, Liquor oder VEP nicht MS-typisch verändert sind, dann sorgfältige Differenzialdiagnose)
2	2 oder mehr	1	<ul style="list-style-type: none"> • <u>räumliche</u> Dissemination im MRT oder positiver Liquor und 2 oder mehr MS-charakteristische Läsionen im MRT oder ein weiterer klinischer Schub in einem anderen ZNS-Bereich
3	1	2 oder mehr	<ul style="list-style-type: none"> • <u>zeitliche</u> Dissemination im MRT oder zweiter klinischer Schub
4	1 (mono-symptomatisch)	1	<ul style="list-style-type: none"> • <u>räumliche</u> Dissemination im MRT oder positiver Liquor und 2 oder mehr MS-charakteristische Läsionen im MRT und • <u>zeitliche</u> Dissemination im MRT oder zweiter klinischer Schub
5	0 (schleichende Progression seit Beginn)	1	<ul style="list-style-type: none"> • positiver Liquor und <u>räumliche</u> Dissemination belegt durch <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 9 T2-Läsionen im kranialen MRT <i>oder</i> - ≥ 2 Rückenmarksläsionen <i>oder</i> - 4–8 Hirn- und 1 Rückenmarksläsion <i>oder</i> positive VEP mit 4–8 Hirnläsionen <i>oder</i> mit < 4 Hirnläsionen plus 1 Rückenmarksläsion im MRT und <u>zeitliche</u> Dissemination im MRT <i>oder</i> kontinuierliche Progression über 1 Jahr

MRT = Magnetresonanztomografie, VEP = visuell evoziertes Potenzial

Eine erste Modifikation der McDonald-Kriterien legte eine Expertengruppe um C. Polman vor. Die „Polman-Kriterien“ enthalten als revidierte McDonald-Kriterien Überarbeitungen des bildmorphologischen Nachweises der räumlichen und zeitlichen Dissemination im MRT und der diagnostischen Kriterien für eine primär chronisch progrediente MS (Polman et al. 2005).

Vorbereitende Studien zu den MRT-Kriterien führten zuvor mehrerer Arbeitsgruppen durch (Fazekas et al. 1988; Barkhof et al. 1997; Tintoré et al. 2000).

1.1.4.3 Skalen zur Bewertung der klinischen Untersuchung

Neben den Diagnosekriterien gibt es Skalen, die das Ergebnis der klinischen Untersuchung abbilden. Am weitesten verbreitet ist die Expanded Disability Status Scale (EDSS, Kurtzke 1983). In die Bewertung fließen die funktionellen Systeme Pyramidenbahnen, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensibilität, Blasen- und Darmfunktion, visuelle oder optische Funktion, zerebrale Funktion und weitere neurologische Auffälligkeiten ein. Nachteilig an der EDSS-Skala ist, dass sie insensitive für neuropsychologische Symptome ist und die Motorik überbewertet. Darum wurden Skalen entwickelt, die auch neuropsychologische Parameter beinhalten. Mit dem Multiple sclerosis functional composite (MSFC) wurde eine Skala entwickelt, die Arm- und Beinfunktion sowie kognitive Beeinträchtigung umfasst (Gronwall 1977; Cutter et al. 1999). Die kognitive Komponente wird mit dem Paced auditory serial addition task (PASAT; Gronwall 1977) bewertet. In Untersuchungen der letzten Jahre wurde die Validität und klinische Relevanz des MSFC nachgewiesen (Kalkers et al. 2000; Miller et al. 2000; Cohen et al. 2001). Allerdings wird mit dem PASAT nur ein kognitiver Teilbereich, die geteilte Aufmerksamkeit, getestet. Wie unter 1.2 beschrieben können bei der MS aber auch andere kognitive Bereiche gestört sein. Darum wurden in der vorliegenden Arbeit mehrere kognitive Teilbereiche gezielt untersucht.

1.1.5 Therapie

In Europa wird die Therapie der MS nach der immunmodulatorischen Stufentherapie (Abb. 1) durchgeführt, die von der Multiple Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe 1999 erarbeitet und in den darauf folgenden Jahren inhaltlich weiterentwickelt und international verbreitet wurde (Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe 1999; 2001; 2002; 2004; 2006; 2008; Multiple-Sclerosis-Therapy-Consensus-Group 2004; 2008).

Die MS-Therapie unterteilt sich in Schubtherapie bzw. immunmodulatorische Sekundärprophylaxe (Multiple-Sclerosis-Therapy-Consensus-Group et al. 2008) und symptomatische Behandlungsoptionen (Henze et al. 2006). Eine Vielzahl neuer Substanzen zur MS-Therapie wird derzeit erforscht.

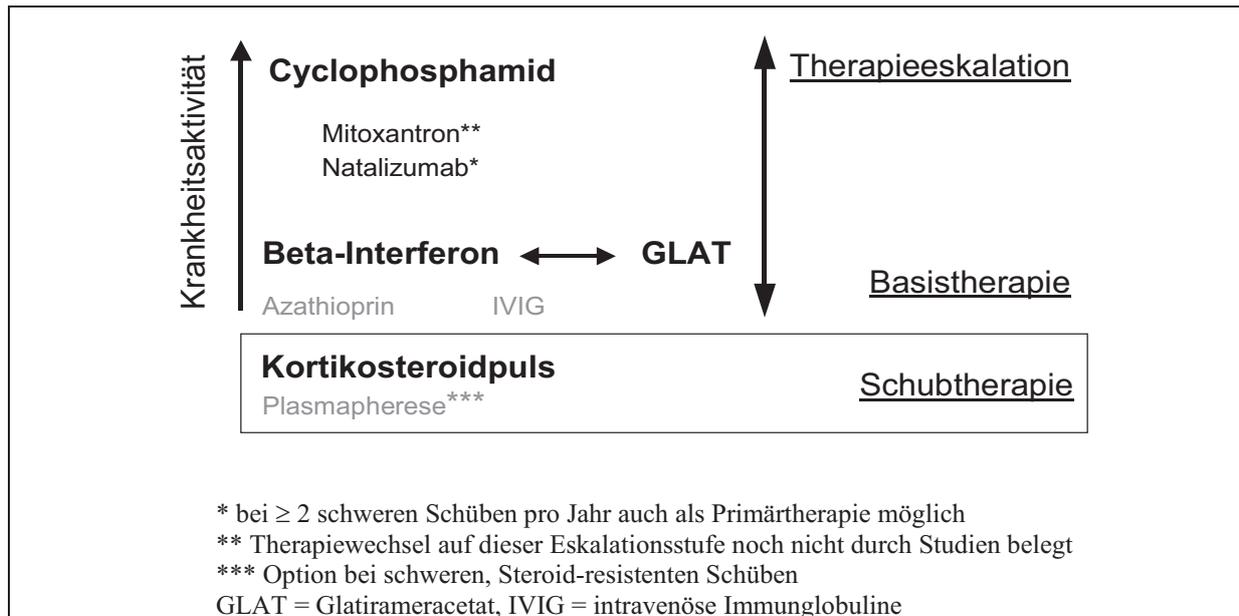


Abb. 1: Immunmodulatorische Stufentherapie der schubförmigen MS – Update 2008

1.1.5.1 Schubtherapie

Im Schub wird mit einer intravenösen Hochdosis-Kortikosteroidtherapie behandelt. Vorzugsweise werden zunächst an drei Tagen 1 000 mg Methylprednisolon infundiert. Ist danach keine eindeutige Rückbildungstendenz zu erkennen, wird die Behandlungsdauer auf fünf Tage ausgedehnt. Bei individuell guter Verträglichkeit aber noch unzureichender Besserung der Symptomatik erfolgt das orale Ausschleichen des Kortisons. Die Eskalationstherapie eines Schubes kann bei unzureichender Rückbildung der Symptome mit einer erneuten Hochdosis-Kortikosteroidtherapie oder einer Plasmapherese erfolgen (Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe 2002; Multiple-Sclerosis-Therapy-Consensus-Group et al. 2008).

1.1.5.2 Immunmodulatorische Sekundärprophylaxe

Bei der immunmodulatorischen Sekundärprophylaxe werden Basistherapie und Eskalationstherapie unterschieden.

In der Basistherapie werden β -Interferone bei RRMS und SPMS oder Glatirameracetat bei RRMS als Mittel der ersten Wahl eingesetzt. Studien wie diejenigen von Comi, Beck oder Kappos belegten, dass eine frühzeitige β -Interferon-Therapie bereits beim Auftreten eines ersten Schubes und disseminierten MS-typischen Läsionen im MRT sinnvoll ist. Unter β -Interferonen war die Zeit bis zum Auftreten eines zweiten Schubes signifikant verlängert und Schubzahl und subklinische Krankheitsaktivität im MRT verringert (Comi et al. 2001; Beck et al. 2002; Kappos et al. 2007). Wird eine β -Interferon-Therapie nach einem CIS initiiert, ist

die Zeit bis zum Übergang in eine MS verlängert (Clerico et al. 2008). Gleiches gilt für Glatirameracetat, wie neueste Daten belegen (Comi und Filippi 2008). Des Weiteren reduzierte Glatirameracetat die Anzahl Kontrastmittel anreichernder Läsionen und die Schubrate signifikant (Comi et al. 2001). Unter der Therapie wurden signifikant weniger neue Läsionen anhaltend hypointens („black holes“, Filippi et al. 2001). Intravenöse Immunglobuline (IVIg) oder Azathioprin werden bei RRMS als Medikamente der zweiten Wahl bei Non-Respondern bzw. bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber Substanzen der ersten Wahl verwendet. Unter IVIg war das Intervall zwischen zwei Schüben länger, mehr Patienten waren schubfrei (Fazekas et al. 1997) und im MRT zeigten sich weniger Kontrastmittel aufnehmende Läsionen (Sörensen et al. 1998). Azathioprin verminderte die Schubrate und verlangsamte die Verschlechterung des EDSS (Goodkin et al. 1991).

Eine Eskalationstherapie wird bei Patienten mit einer Progredienz der Erkrankung, mit gleicher oder steigender Schubrate oder bei Patienten mit Übergang in eine chronische Verlaufsform eingeleitet (Stangel et al. 2006). Seit Juli 2006 ist in der EU Natalizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen α_4 -Integrin, zugelassen. Das Medikament wird zur Eskalation einer Monotherapie bei RRMS oder bei rasch fortschreitender RRMS als Primärtherapie eingesetzt (Rieckmann et al. 2005; Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe 2006; Polman et al. 2006; Multiple-Sclerosis-Therapy-Consensus-Group et al. 2008). Des Weiteren werden zur Eskalation Mitoxantron oder Cyclophosphamid als Monotherapie verwendet.

1.1.5.3 Erforschung neuer Substanzen

Auf dem Weg zu einer kausalen MS-Therapie werden Substanzen mit anderen Wirkungsmechanismen als die bisher bekannten (z.B. Phosphodiesterase-IV-Inhibitoren, Statine, monoklonale Antikörper gegen CD 20 oder CD 52) intensiv erforscht (Wiendl et al. 2000; Ringel und Zettl 2003; Wiendl et al. 2004; Freedman 2006; Stangel et al. 2006; Greenberg und Calabresi 2008). Im Oktober 2009 listet die Datenbank der amerikanischen MS-Gesellschaft 129 klinische Studien zu MS-Therapeutika auf (www.nationalmssociety.org/research/clinical-trials/index.aspx).

1.2 Kognitive Defizite bei MS

Im Folgenden werden zunächst grundlegende Informationen zu kognitiven Defiziten bei MS gegeben. Dann werden theoretische Vorstellungen zu den kognitiven Leistungen formal-logisches Denken, Gedächtnis und Aufmerksamkeit dargestellt und über dazu ermittelte Untersuchungsergebnisse bei MS-Patienten berichtet.

1.2.1 Allgemeines

Die kognitive Neuropsychologie befasst sich mit den Teilleistungsfunktionen Aufmerksamkeit, Wahrnehmungsvermögen, Lernen, Gedächtnis, Sprache, Konzeptbildung und Denken. Aus historischer Sicht bedeutend ist, dass bei der MS bereits Mitte des 19. Jahrhunderts kognitive Auffälligkeiten wie allgemeine Verlangsamung, Gedächtnisstörungen und verminderte Konzeptbildungsfähigkeit durch Jean-Martin Charcot (Charcot 1877) beschrieben wurden. Doch wurden sie lange Zeit weder im klinischen Alltag noch in der Forschung beachtet. Dies liegt zum einen an der tendenziellen Überbewertung sensomotorischer Funktionsdefizite in klinischen Scores (z. B. dem EDSS). Zum anderen erwecken die Patienten einen unauffälligen klinischen Eindruck, da Fähigkeiten zu einer normalen Gesprächsführung (Sprache, Orientierung und auditiv-verbale Merkspanne) gut erhalten sind. Erst mit dem besseren Verständnis kognitiver Funktionen, ihrer kortikalen und subkortikalen Organisation in verzweigten Netzwerken und parallelen Fortschritten in MRT-Diagnostik und Neuropathologie, hier insbesondere durch den Nachweis axonaler Schäden (Trapp et al. 1998) bzw. kortikaler Läsionen (Kutzelnigg et al. 2005), wurden sie mehr und mehr Gegenstand intensiver Forschung.

1.2.1.1 Häufigkeit kognitiver Defizite

Entgegen früherer Annahmen kommen kognitive Defizite bei der Multiplen Sklerose häufig vor. Studien gehen davon aus, dass 43–60 % der Patienten kognitive Defizite aufweisen (Rao et al. 1991a; Krupp et al. 1994). Unterschiede in der Häufigkeit gibt es bei den verschiedenen Verlaufsformen. Bei Patienten mit schubförmigem Verlauf und geringem Behinderungsgrad wurde eine Häufigkeit von 26,5 % festgestellt (Rovaris et al. 2002), bei Patienten mit sekundär chronischem Verlauf lag sie bei 53 % (Comi et al. 1995). Die einzelnen Funktionssysteme sind unterschiedlich betroffen. Besonders oft beschrieben werden Defizite im Neugeächtnis (recent memory), in der Aufmerksamkeit, in den exekutiven Funktionen (verbale Flüssigkeit, konzeptionelles, planendes Denken) und im visuo-konstruktiven Denken. Seltener beeinträchtigt sind die Bereiche Sprache und Kurzzeitgedächtnis (Rao et al. 1991a).

1.2.1.2 Auswirkungen kognitiver Defizite

Einer frühen neuropsychologischen Diagnostik kommt große praktische Bedeutung zu, weil sich kognitive Defizite auf die Anforderungen des täglichen Lebens auswirken (Feinstein 2003). Dieser Einfluss wird dabei vielfach sowohl von den Patienten selbst (Maor et al. 2001)

als auch von Angehörigen und medizinischem Personal (Ärzte, Physiotherapeuten, Schwestern u. a.) unterschätzt. Patienten klagen am ehesten über eine allgemeine Verlangsamung und/oder vorschnelle Ermüdung, die den Zeitbedarf für zu erledigende Aufgaben steigern. Im Alltag können sich diese Defizite zum Beispiel negativ beim Autofahren (Kotterba et al. 2003) oder in der Haushaltsführung (Rao et al. 1991b) auswirken. Die Symptome haben auch einen negativen Einfluss auf die Berufstätigkeit. Benedict und Mitarbeiter verglichen zwei Patientengruppen, die sich in Erkrankungsdauer und Behinderungsgrad nicht unterschieden und fanden ein höheres Risiko für Arbeitslosigkeit und soziale Isolation bei Patienten mit kognitiven Defiziten (Benedict et al. 2005). Ein weiterer wichtiger Aspekt wurde in Langzeituntersuchungen bei Patienten, die keine immunmodulatorische Therapie erhielten, beobachtet. Einmal aufgetretene Defizite waren nicht rückläufig, sondern stagnierten bestenfalls (Amato et al. 1995; Kujala et al. 1997; Amato et al. 2001). Es liegt auf der Hand, dass die Patienten ihre Planung für Beruf und Familie darauf abstimmen müssen.

1.2.1.3 Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und MRT-Parametern

In den letzten Jahren wurde der Zusammenhang zwischen neuropsychologischer Testung und der Bildgebung im MRT untersucht. Zum Einsatz kamen die bildgebenden Methoden konventionelles MRT, funktionelles MRT und MR-Spektroskopie. Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und MRT-Parametern, wie der zentralen zerebralen Atrophie sowie erhöhter totaler und lokaler Läsionslast belegt. Die Schwere kognitiver Beeinträchtigungen korrelierte mit dem Ausmaß der Atrophie und der Läsionslast in der dominanten Hemisphäre (Mineev et al. 2009). Eine Atrophie der subkortikalen weißen Substanz, die zu einer Erweiterung des dritten Ventrikels führte, korrelierte signifikant mit beeinträchtigten kognitiven Leistungen (Berg et al. 2000; Benedict et al. 2002; Bermel et al. 2002; Christodoulou et al. 2003). Kortikale Atrophien korrelierten mit schlechteren Leistungen im verbalen Gedächtnis, in Aufmerksamkeit und Konzentration und der Wortflüssigkeit (Amato et al. 2004). In Abhängigkeit von der Läsionslast im MRT wurden Gedächtnisstörungen und Störungen frontaler, exekutiver Funktionen nachgewiesen (Rovaris et al. 1998). In Bezug auf die lokale Läsionslast zeigte sich, dass Patienten mit sekundär progredienter MS und neuropsychologischen Defiziten eine höhere nicht-periventrikuläre Läsionslast hatten als Patienten ohne solche Defizite (Comi et al. 1995). Bei Patienten mit erhöhter frontaler Läsionslast wurden vor allem Störungen der exekutiven Funktionen, insbesondere des konzeptionellen Denkens, dokumentiert (Arnett et al. 1994; Rovaris et al.

1998). In einer Studie von Nocentini und Mitarbeitern (Nocentini et al. 2001) waren die Korrelationen zwischen exekutiven Funktionen und dem Ausmaß frontaler Hirnläsionen dagegen gering. Die Autoren gehen deshalb davon aus, dass der gesamte mikro- und makroskopische Schaden am ZNS bedeutsamer ist als die frontalen Schäden. In diese Richtung weisen auch die Ergebnisse von Zivadinov und Mitarbeitern (Zivadinov et al. 2001), in deren Studie der Rückgang kognitiver Fähigkeiten direkt mit dem Ausmaß und der Schwere der diffusen ZNS-Schädigung korrelierte. Die Arbeitsgruppe um M. Rovaris (Rovaris et al. 2002) macht das Ausmaß der makroskopischen Läsionen im ZNS und die Schäden an der weißen und grauen Substanz für die neuropsychologischen Defizite verantwortlich.

1.2.1.4 Diagnostik kognitiver Defizite

Von verschiedenen Arbeitsgruppen wurden unterschiedlich umfangreiche Testbatterien zur Diagnostik kognitiver Defizite vorgeschlagen. Dies sind aus dem englischsprachigen Raum die „Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests“ von Rao und Mitarbeitern (Rao et al. 1990) und die „Screening Examination for Cognitive Impairment“ von Beatty und Mitarbeitern (Beatty et al. 1995). Der Zeitaufwand für eine Untersuchung beträgt jeweils 25–30 Minuten. Umfangreicher ist die Testatterie „Minimal Assessment of Cognitive Functions in MS“ von Benedict und Mitarbeitern (Benedict et al. 2002), die circa 90 Minuten dauert. Für den deutschsprachigen Raum wurde von Calabrese und Mitarbeitern (Calabrese et al. 2004) die Kurzscreeningbatterie „Multiple Sklerose Inventar Cognition“ entwickelt. Der Zeitaufwand beträgt 8–10 Minuten pro Untersuchung. Ein internationaler Konsens hinsichtlich der zur Diagnostik kognitiver Defizite zu verwendenden Tests wurde bisher nicht erreicht (Engel et al. 2007).

Ein weiterer Aspekt der Kognitionsdiagnostik betrifft die Durchführung der Tests mit ausreichendem zeitlichen Abstand (≥ 6 Wochen) zum Schub, weil Schub und anschließende Kortison-Therapie die kognitiven Funktionen beeinflussen (Foong et al. 1998; Patzold et al. 2002; Brunner et al. 2005; Uttner et al. 2005).

1.2.1.5 Therapie kognitiver Defizite

Werden kognitive Defizite nachgewiesen, können die erhaltenen Funktionen trainiert und Strategien zur Kompensation von Defiziten erarbeitet werden. Ziel ist die Vermeidung sekundärer Partizipationsstörungen und die Verminderung des subjektiven Leidensdrucks (Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe 2004), wobei neben kognitiven Trainingsprogrammen auch Medikamente eingesetzt werden.

Auf medikamentöser Ebene wird zwischen kausalen und symptomatischen Therapieansätzen unterschieden. β -Interferonpräparate haben als kausal wirkende Medikamente zur immunmodulatorischen Sekundärprophylaxe in drei Studien einen positiven Einfluss auf kognitive Leistungen gezeigt (Pliskin et al. 1996; Fischer et al. 2000; Barak und Achiron 2002). Unter Therapie mit Betaferon[®] wurde eine signifikante Verbesserung der Gedächtnisleistung nach zwei und vier Jahren nachgewiesen (Pliskin et al. 1996). Barak und Achiron (Barak und Achiron 2002) wiesen nach 1-jähriger Therapie mit Betaferon[®] eine signifikante Besserung von komplexer Aufmerksamkeit, Konzentration, visuellem Lernen und Gedächtnis im Vergleich zu Placebo nach. Fisher und Mitarbeiter (Fischer et al. 2000) zeigten unter 2-jähriger Avonex[®]-Therapie einen signifikanten Benefit in den kognitiven Bereichen Informationsverarbeitung, Gedächtnis, visuo-räumliche Fähigkeiten und Problemlösen. Glatirameracetat hatte in einem 2-jährigen Untersuchungszeitraum keinen Effekt auf die untersuchten kognitive Funktionen (Weinstein et al. 1999).

Symptomatische Therapieansätze werden mit Substanzen wie Donepezil oder Modafinil verfolgt. Unter Donepezil, das in der Demenzbehandlung eingesetzt wird, gelang der Nachweis verbesserter Gedächtnis- (Krupp et al. 2004) sowie Aufmerksamkeitsleistungen und exekutiver Funktionsverbesserungen bei MS-bedingten kognitiven Störungen (Greene et al. 2000). Unter Modafinil verbesserte sich die fokussierte Aufmerksamkeit (Lange et al. 2009).

Zur Effektivität kognitiver Trainingsprogramme finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben. Mehrere Studien wiesen eine signifikante trainingsbedingte Verbesserung in den Bereichen verbales Lernen und verbale Abstraktion (Rodgers et al. 1996), visuell-räumliches Gedächtnis (Jonsson et al. 1993; Brenk et al. 2008) und Aufmerksamkeit (Plohmann et al. 1998) nach. Zwar ließen sich diese Effekte nicht in allen Studien belegen (Lincoln et al. 2002; Solari et al. 2004), empfehlenswert erscheint allerdings eine auf die spezifischen Defizite des Patienten abgestimmte Therapie (Henze 2007).

1.2.2 Formal-logisches Denken

Nach Thurstone (Thurstone 1947; 1962) besteht die Struktur der Intelligenz aus sieben Faktoren (Einzelfähigkeiten). Dies sind im Einzelnen: Auffassungsgeschwindigkeit, sprachliche Gewandtheit, Wortflüssigkeit, Leichtigkeit im Umgang mit Zahlen, Raumvorstellung, Gedächtnis und schlussfolgerndes oder formal-logisches Denken (*reasoning*). Um diese Faktoren einzeln prüfen zu können, wurden Intelligenztests entwickelt, die entsprechende Aufgaben enthalten. Häufig wird im deutschsprachigen Raum der

Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R, Wechsler 1981) verwendet. In Deutschland ebenfalls verbreitet ist das Leistungsprüfsystem (LPS) von Horn (Horn 1983), das die Faktoren Allgemeinbildung, Denkfähigkeit (*reasoning*), Worteinfall, technische Begabung, Ratefähigkeit und Wahrnehmungstempo prüft. Im Untertest 3 (Formal-logisches Denken) geht es darum, Regelmäßigkeiten in einer Abfolge von Zahlen oder Symbolen zu erkennen und anzuwenden.

Studien berichten bei MS-Patienten von einer im Krankheitsverlauf geringfügig beeinträchtigten Intelligenz (Rao 1986; Zakzanis 2000). Clark und Mitarbeiter (Clark et al. 1997) stellten bei MS-Patienten in 9 von 18 neuropsychologischen Tests signifikant schlechtere Ergebnisse als bei der gesunden Kontrollgruppe fest. Dennoch lag der Gesamt-Intelligenzquotient der Patienten im Normbereich. Die Autoren interpretierten eine Korrelation des Bildungsgrades mit den Testergebnissen dahingehend, dass ein höherer prämorbidem Bildungsgrad den Rückgang der Intelligenz relativierte, also als „Puffer“ wirkte.

1.2.3 Gedächtnis

Lernen und Gedächtnis involvieren drei Stufen der Informationsverarbeitung:

- Enkodierung (Einprägen)
- Behalten (Speichern)
- Abruf (Erinnern).

Jeder erfolgreiche Gedächtnisvorgang setzt die Unversehrtheit jeder einzelnen der drei Stufen voraus. Die Prüfung der Behaltensleistung erfolgt als Wiedergabe (freie Reproduktion, Reproduktion mit Abrufhilfen) oder als Wiedererkennen (Ja/Nein-Rekognition, Rekognition durch Auswahl aus zwei oder mehr Alternativen (Schuri 2000)). Die freie Wiedergabe stellt die schwierigere Anforderung gegenüber dem Wiedererkennen dar. Wenn die Bedingungen beim Abruf denen beim Enkodieren entsprechen, sind die Abrufleistungen am besten (Bouton et al. 1999).

Für das Verständnis der Gedächtnistheorien ist außerdem die Unterscheidung zwischen einer zeitlichen und einer inhaltlichen Dimension des Gedächtnisses von Wichtigkeit.

Die zeitliche Dimension wird mit Hilfe verschiedener Gedächtnisformen bzw. -systeme beschrieben. Auf Atkinson und Shiffrin (Atkinson und Shiffrin 1968) geht das Multi-Speicher-Modell zurück (Abb. 2).

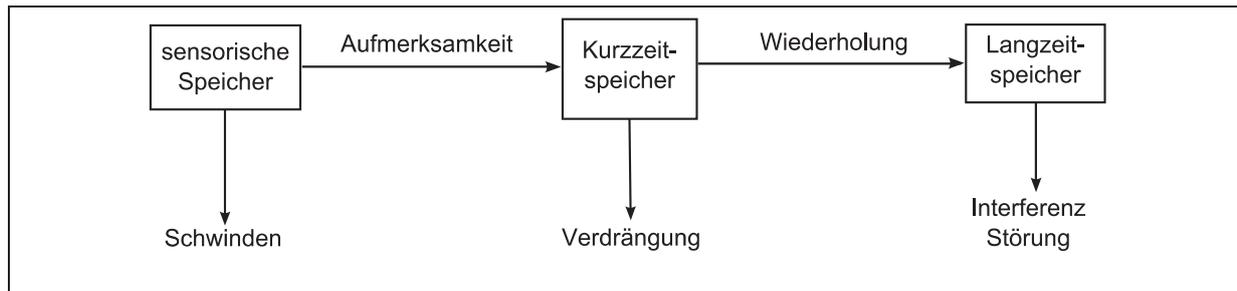


Abb. 2: Zeitliche Unterteilung des Gedächtnisses – das Multispeichersmodell (Atkinson und Shiffrin 1968)

Es unterteilt das Gedächtnis in drei Speichertypen, die sensorischen Speicher sowie den Kurzzeit- und den Langzeitspeicher. Sensorische Speicher halten modalitätsspezifisch für das jeweilige Sinnesorgan die Informationen nur sehr kurzfristig. Die Informationen, die Aufmerksamkeit erregen, gelangen in den Kurzzeitspeicher, der eine begrenzte Kapazität hat. Im Kurzzeitspeicher können 7 ± 2 Items behalten werden (Miller 1956), die Speicherdauer beträgt einige Sekunden bis zu einer Minute (Peterson und Peterson 1959). Der Kurzzeitspeicher ist für das kurzfristige Behalten von Informationen während des Lesens, Lernens und Denkens verantwortlich (Atkinson und Shiffrin 1968). Aus ihm werden die Informationen entweder rasch wieder verdrängt oder sie gelangen in den Langzeitspeicher, wo sie über lange Zeit gespeichert werden können. Der Langzeitspeicher hat eine nahezu unlimitierte Kapazität. Die Fixierung im Langzeitgedächtnis erfolgt insbesondere für solche Eindrücke, die für das Individuum bedeutsam sind.

Das Multi-Speicher-Modell stellt das Gedächtnis besonders in Bezug auf den Kurzzeitspeicher stark vereinfacht dar. Baddeley und Hitch (Baddeley und Hitch 1974) ersetzen deshalb das Konzept des Kurzzeitspeichers durch das des Arbeitsgedächtnisses. Es (be)hält die Informationen nicht nur kurzfristig, sondern bearbeitet sie auch, führt Prozeduren aus. Das Arbeitsgedächtnis besteht aus drei Anteilen, die alle eine limitierte Kapazität haben (Baddeley 1996; Engle 2002). Die zentrale Kontrolle (*central executer*) ist zuständig für Planung und Aufmerksamkeitssteuerung. Zwei materialspezifische Subsysteme, das verbale (*phonological loop*) und das visuell-räumliche (*visuo-spatial sketchpad*), existieren parallel. In ihnen können parallel komplexere Informationen verarbeitet werden. Das verbale Subsystem behält sprachliche Informationen, z.B. die Reihenfolge von Wörtern oder Silben, das visuell-räumliche behält und bearbeitet visuelle und räumliche Informationen. Die Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses erfolgt durch einfache Merkspanntests, zum Beispiel durch das Zahlennachsprechen rückwärts der Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R) oder mit dem Untertest Arbeitsgedächtnis der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann und Fimm 1992; Engel et al. 2005).

Hinsichtlich der inhaltlichen Dimension wird die beabsichtigte Informationsaufnahme (intentional) von derjenigen ohne Einprägungsabsicht (inzidentell) unterschieden (Squire 1987). Nach den Theorien zum langfristigen Speichern von Information wird das Gedächtnis deswegen in Untereinheiten aufgeteilt (Abb. 3). Gegenwärtig am gebräuchlichsten ist die Unterscheidung eines expliziten (= deklarativen) und eines impliziten (= nondeklarativen) Gedächtnisses (Graf und Schacter 1985). Das explizite Gedächtnis ist das bewusste Gedächtnis. Hierzu zählen das episodische und das semantische Gedächtnis. Im episodischen Gedächtnis werden persönliche Erlebnisse gespeichert, die räumlich und zeitlich determiniert sind. Im semantischen Gedächtnis wird Faktenwissen gespeichert, es besteht ohne solche räumlich-zeitlichen Bezüge (Tulving 1972). Das implizite Gedächtnis umfasst eine heterogene Gruppe erfahrungsbedingter Verhaltensänderungen und prozeduraler Fähigkeiten (*skills*), die unbewusst ablaufen (Abb. 3). Die Langzeitgedächtnisleistung kann mit verschiedenen Langzeitgedächtnistests, u. a. mit dem verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) oder dem verbalen und nonverbalen Lerntest (VLT und NVLT) geprüft werden (Sturm und Zimmermann 2000; Calabrese 2003).

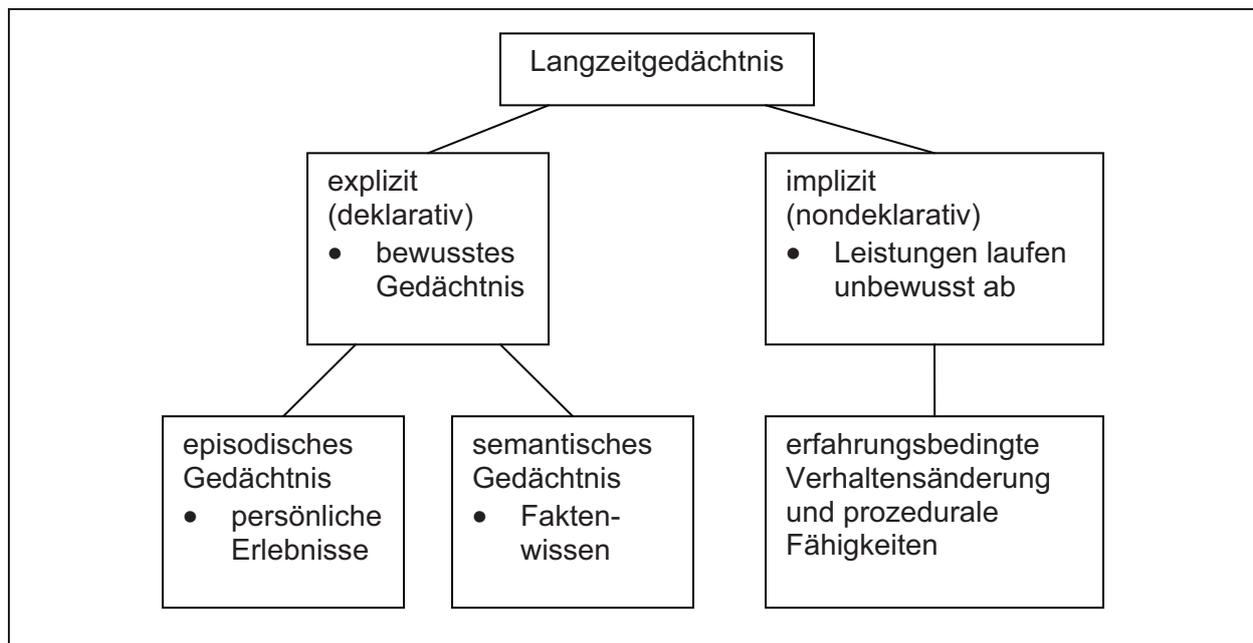


Abb. 3: Inhaltliche Unterteilung des Langzeitgedächtnisses

Eine weitere Gedächtniskomponente ist das Metagedächtnis. Hierunter wird das Wissen über Gedächtnisvorgänge verstanden. Beim Metagedächtnis werden ebenfalls deklarative Inhalte, also faktisch verfügbares und verbalisierbares Wissen um Gedächtnisvorgänge, von prozeduralen Inhalten, die die Regulation und Kontrolle gedächtnisbezogener Aktivitäten beinhalten, unterschieden.

Hinsichtlich der Gedächtnisleistung fanden sich bei MS-Patienten folgende Ergebnisse: Bei 31–60 % der Patienten ließen sich mäßige bis schwere Gedächtnisstörungen nachweisen (Minden et al. 1990; Rao et al. 1991a), wobei alle Gedächtnisspeicher, das Kurzzeit-, Arbeits- und Langzeitgedächtnis, beeinträchtigt sein konnten (Thornton und Raz 1997). Allerdings scheinen das Kurzzeitgedächtnis und das implizite Gedächtnis seltener gestört zu sein (Rao 1986; Rao et al. 1993; Seinelä et al. 2002). Am häufigsten fanden sich Störungen im expliziten Langzeitgedächtnis, vor allem bei der verzögerten freien Wiedergabe (*delayed free recall*) und dem verzögerten Wiedererkennen (*delayed recognition*, DeLuca et al. 1995). Bezüglich der Ursachen für die Defizite im Langzeitgedächtnis finden sich in der Literatur widersprüchliche Erklärungen. Lange Zeit wurde angenommen, dass die Enkodierung (*encoding*, Einprägen) von Informationen im Gedächtnis bei MS-Patienten ungestört sei, aber das Abrufen aus dem Gedächtnis sehr störanfällig. Eine Metaanalyse von Zakzanis (Zakzanis 2000) belegte diese Sichtweise. Bei anderen Autoren ergaben sich dagegen Hinweise darauf, dass bereits die Enkodierung gestört ist (DeLuca et al. 1995; Thornton und Raz 1997). Die Ergebnisse legen ein globales Muster der Gedächtnisstörungen bei MS nahe. Patienten mit chronisch-progressivem Verlauf wiesen häufiger Defizite in den Gedächtnisfunktionen und insbesondere des nonverbalen Gedächtnisses auf. Bei schubförmigem Verlauf waren die Gedächtnisstörungen geringer, jedoch häufiger das verbale Gedächtnis beeinträchtigt (Zakzanis 2000). Beatty und Monson wiesen nach, dass bei MS-Patienten auch Störungen des Metagedächtnisses auftreten (Beatty und Monson 1991).

1.2.4 Aufmerksamkeit

Nach dem aktuell gültigen Aufmerksamkeitsmodell werden vier verschiedene Aufmerksamkeitsfunktionen unterschieden (Posner und Boies 1971; van Zomeran et al. 1984; Posner und Rafal 1987; van Zomeran und Brouwer 1994), Abb. 4).

Zunächst wird in diesem Modell zwischen Intensität und Selektivität der Aufmerksamkeit unterschieden.

Der Aspekt der Intensität teilt sich weiter in die Unterbereiche Alertness (Aufmerksamkeitsaktivierung [*alertness*]) und Daueraufmerksamkeit (*sustained attention*).

Mit Alertness, die sich nach Posner und Rafal (1987) weiter in tonische und phasische Alertness differenzieren lässt, wird beschrieben, welches Maß an Aktivierung aufgebracht werden kann, um eine Aufgabe zu erfüllen. Die tonische Alertness beschreibt den Zustand der allgemeinen Wachheit, sie ist u. a. von der Tageszeit abhängig. Die phasische Alertness bezieht sich auf die Fähigkeit, das allgemeine Aufmerksamkeitsniveau im Hinblick auf ein

erwartetes Ereignis kurzfristig zu steigern. Eine Alltagsanforderung, bei der die Alertness eine Rolle spielt, ist z. B. die benötigte Zeit, um einen Gedanken zu fassen oder einem Gespräch zu folgen. Zur Messung dienen hier einfache visuelle oder auditive Reaktionsaufgaben mit oder ohne Vorgabe eines Warntons. Ohne Warnton wird die tonische Alertness gemessen. Der vorgeschaltete Warnreiz ermöglicht eine kürzere Reaktionszeit und es kommt zu einer Zunahme der Aufmerksamkeit. Rechnerisch entspricht die Reaktionszeiten-Differenz zwischen beiden Versuchsbedingungen dem Maß für die phasische Alertness. Beide Bedingungen lassen sich mit der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) von Zimmermann und Fimm (Zimmermann und Fimm 1992) generieren.

Intensität (<i>intensity</i>)	Alertness = Aufmerksamkeitsaktivierung
	<ul style="list-style-type: none"> ● Tonische Alertness (<i>tonic alertness</i>) ● Phasische Alertness (<i>phasic alertness</i>)
Selektivität (<i>selectivity</i>)	Daueraufmerksamkeit (<i>sustained attention</i>)
	<ul style="list-style-type: none"> ● Daueraufmerksamkeit im engeren Sinne (<i>sustained concentration</i>) ● Vigilanz (<i>vigilance</i>)
Selektivität (<i>selectivity</i>)	Selektive oder Fokussierte Aufmerksamkeit (<i>focused attention</i>)
	Geteilte Aufmerksamkeit (<i>divided attention</i>)

Abb. 4: Aufmerksamkeitsmodell nach Posner und Rafal 1987 und van Zomeren und Brouwer 1994

Die Daueraufmerksamkeit oder auch längerfristige Aufmerksamkeitszuwendung, lässt sich ebenfalls in zwei Bereiche unterteilen. Nach dem Modell von Posner und Rafal (1987) sind dies die Daueraufmerksamkeit im engeren Sinne (*sustained concentration*) und die Vigilanz (*vigilance*). Unterschieden werden beide Anforderungen durch die Häufigkeit der Reize, auf die mit Aufmerksamkeitszuwendung reagiert werden muss. Bei der Daueraufmerksamkeit liegt eine hohe Dichte relevanter Reize vor, wie bei einer längeren Autofahrt mit viel Verkehr. Die Testung kann mittels der TAP oder durch Papier-Bleistifttests, z. B. den Pauli-Test erfolgen. Unter Vigilanz versteht man die Fähigkeit, auch unter extrem monotonen Bedingungen das Aufmerksamkeitsniveau langfristig aufrecht zu erhalten. So kommen bei

einer Vigilanzsituation Reize nur selten vor. Ein Beispiel für diese Anforderung wäre die nächtliche Überwachungstätigkeit an einem Monitor. Hier muss mit großer Sicherheit auf Situationen reagiert werden, die ein Einschreiten erfordern, auch wenn dies selten vorkommen wird. Zur Testung dieser Komponente ist es darum wichtig, monotone Situationen zu erschaffen. Eine Möglichkeit dazu bietet die TAP mit ihrem Untertest Vigilanz.

Der Aspekt der Selektivität von Aufmerksamkeit wird ebenfalls in zwei Untereinheiten geteilt, in die selektive oder fokussierte Aufmerksamkeit (*focused attention*) und die geteilte Aufmerksamkeit (*divided attention*).

Bei der selektiven Aufmerksamkeit ist es wichtig, seine Aufmerksamkeitsselektion auf relevante Reize zu richten und irrelevante zu ignorieren. Sturm und Zimmermann (Sturm et und Zimmermann 2000) schreiben in diesem Zusammenhang, dass die selektive Aufmerksamkeit die Ansprechbarkeit auf eine spezifische Reizkonstellation moduliert, indem sie bestimmten Reizen eine hohe Priorität für die weitere Verarbeitung einräumt. Die Ausrichtung der selektiven Aufmerksamkeit kann entweder durch externe Faktoren, z. B. durch besonders hervorstechende oder relevante Reize, oder durch eine bestimmte Aufgabenstellung gesteuert sein. Alltagsrelevante Situationen sind etwa das Lesen bei laufendem Radio oder Fernseher oder die Fähigkeit, sich in einer größeren Gesprächsrunde auf eine Person zu konzentrieren. Die selektive Aufmerksamkeit kann durch eine erhöhte Ablenkbarkeit gestört sein. Computerisierte Tests arbeiten mit Wahl-Reaktions-Aufgaben am Bildschirm, wo auf relevante Reize schnell reagiert und die Reaktion auf nichtrelevante Reize unterdrückt werden muss.

Die geteilte Aufmerksamkeit ist nötig, um simultan zwei und mehr Aufgaben kontrolliert zu bearbeiten. Im Alltag wird sie bei Multi-Tasking-Anforderungen benötigt, z. B. wenn während eines Telefonats Notizen gemacht werden oder wenn mehrere Gerichte gleichzeitig gekocht werden sollen. Computerisierte Tests arbeiten mit Dual-Task-Aufgaben am Bildschirm, bei denen der Proband flexibel und umsichtig mit konkurrierenden Informationen umgehen muss. Nicht-computerisierte Verfahren sind z. B. der Trail-Making-Test B von Reitan oder der auditive Serienadditionstest „PASAT“ (Gronwall 1977).

Die Häufigkeit von Aufmerksamkeitsstörungen bei MS wird in der Literatur mit 25–78 % angegeben (Rao et al. 1991a; Prosiegel und Michael 1993). Selbst bei klinisch möglicher MS liegt die Wahrscheinlichkeit schon bei 41,8 % (Achiron und Barak 2003). Alle Aufmerksamkeitsfunktionen können betroffen sein, wobei insbesondere die geteilte

Aufmerksamkeit, die selektive Aufmerksamkeit sowie die Vigilanz gestört sind (Rao et al. 1991a; Behmenburg 1993; De Sonneville et al. 2002). Bei Patienten mit kognitiven Defiziten verschlechtern sich die Aufmerksamkeitsleistungen im Verlauf der Erkrankung. Bei Patienten mit erhaltenen kognitiven Leistungen bleiben sie dagegen stabil (Kujala et al. 1997). Kujala und Mitarbeiter (Kujala et al. 1995) verglichen zwei hinsichtlich klinischer und demographischer Gesichtspunkte gleiche MS-Gruppen, die aber einen unterschiedlichen kognitiven Status aufwiesen, mit einer gesunden Kontrollgruppe. Die Patientengruppe mit kognitiven Defiziten reagierte bei allen Aufmerksamkeitsaufgaben verlangsamt, fehlerarm. Die Patientengruppe mit erhaltenen kognitiven Leistungen zeigte nur am Ende der Daueraufmerksamkeitsaufgabe eine Verlangsamung. Die Autoren gingen davon aus, dass die Verarbeitungsverlangsamung der Patientengruppen unterschiedliche Ursachen hat. Dies seien motorische Ermüdung und Fatigue bei den Patienten mit kognitiv intakten Leistungen und extensive kognitive Verlangsamung der Patienten mit kognitivem Abbau.

1.3 Fatigue bei MS

Im folgenden Abschnitt werden allgemeine Informationen zur Fatigue, ihrer Häufigkeit und ihren Auswirkungen bei MS sowie ihrer Pathogenese gegeben. Außerdem wird der derzeitige Wissensstand zum Zusammenhang zwischen Fatigue und MRT-Parametern sowie zu Diagnostik und Therapie der Fatigue dargestellt.

1.3.1 Allgemeines

Fatigue ist eine abnorme Abgeschlagenheit, Schwäche, Erschöpfung und Ermüdbarkeit, die in keinem Verhältnis zu vorausgegangener psychischer oder physischer Belastung steht (Mills et al. 2008). Ermüdung ist ein komplexes Phänomen, bei dem vereinfachend zwischen körperlicher und psychischer Ermüdung unterschieden wird (Engel et al. 2003). Beide können subjektiv und objektiv gemessen werden. Somit ergeben sich vier Dimensionen der Fatigue. Aus der Fatigue-Symptomatik resultiert für betroffene Patienten eine starke Einschränkung in den Tätigkeiten des alltäglichen Lebens und eine deutlich verminderte Lebensqualität (Janardhan und Bakshi 2002; Benedict et al. 2005). Im Zusammenhang mit der im folgenden Abschnitt beschriebenen hohen Manifestationsrate erklärt sich daraus die Notwendigkeit einer systematischen Untersuchung des Symptoms.

1.3.1.1 Häufigkeit und Auswirkungen von Fatigue

Fatigue tritt bei 50–87,5 % aller MS-Patienten auf (Krupp et al. 1988; Colosimo 1995; Putzki et al. 2008), bei einem Großteil der Patienten mehrmals pro Woche (van der Werf et al. 1998).

Die Beschwerden werden von 40–55 % der Patienten als das am meisten belastende Symptom oder eines der am meisten belastenden Symptome ihrer Erkrankung angegeben (Krupp et al. 1988; Fisk et al. 1994). Ob die Fatigue ein Frühsymptom der MS ist (Krupp et al. 1988; Simioni et al. 2007) oder erst im Verlauf der Erkrankung an Bedeutung gewinnt, wird in der wissenschaftlichen Literatur unterschiedlich beurteilt. Bei einem Teil der Patienten ist die Fatigue ein chronisches Symptom, bei anderen tritt sie nur vorübergehend auf, z. B. im Zusammenhang mit einem Schub. Möglich ist sogar die Manifestation als einziges Symptom des Schubes (Flachenecker und Meissner 2008). Unterschiedlich wird in der Literatur auch bewertet, ob zwischen Fatigue und klinischen Parametern, wie Schwere der Erkrankung, Krankheitsverlauf und Erkrankungsdauer ein Zusammenhang besteht. Mehrere Autoren bewiesen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Fatigue und dem EDSS, der für die Schwere der Erkrankung steht (Colosimo et al. 1995; Kroencke et al. 2000; Flachenecker et al. 2002). Andere Autoren bestätigten diesen Befund nicht (Krupp et al. 1988; Vercoulen et al. 1996; van der Werf et al. 1998; Bakshi et al. 2000). Patienten mit chronischem MS-Verlauf leiden häufiger unter Fatigue als Patienten mit schubförmigem Verlauf (Colosimo et al. 1995). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Vercoulen und Mitarbeitern (Vercoulen et al. 1996) sowie Ford und Mitarbeitern (Ford et al. 1998), die keinen signifikanten Einfluss des Krankheitsverlaufs auf die subjektive Einschätzung von Fatigue demonstrieren konnten. Die Krankheitsdauer wird als die Fatigue nicht signifikant beeinflussend eingeschätzt (Ford et al. 1998; Flachenecker et al. 2002).

1.3.1.2 Pathogenese der Fatigue

Die bei neurologischen Erkrankungen auftretende Fatigue wird in eine zentrale und periphere Form unterteilt (Chaudhuri und Behan 2004). Die Mehrzahl der Autoren geht davon aus, dass die Fatigue bei MS ein zentrales Phänomen ist. Comi (Comi 2001) berichtet, dass 90 % der MS-Patienten von der zentralen Form der Fatigue betroffen sind und nur 10 % von der peripheren Form.

Zur Pathogenese der Fatigue gibt es verschiedene Hypothesen. In Betracht kommen vor allem Strukturschädigungen im Sinne von Atrophie (Marrie et al. 2005), Demyelinisierung und axonaler Schädigung (Diskonnexions-Hypothese), ein vermehrter Energieverbrauch infolge der neurologischen Beeinträchtigung (Roelcke et al. 1997; Engel et al. 2003), Störungen im autonomen Nervensystem (Flachenecker et al. 2003), funktionelle Störungen durch neuroendokrine Effekte von Entzündungsmediatoren (Iriarte et al. 2000; Giovannoni et al. 2001; Heesen et al. 2006) sowie Störungen in den Basalganglien (Télliez et al. 2008).

1.3.1.3 Zusammenhang zwischen Fatigue und MRT-Parametern

Zur Beziehung zwischen Fatigue und Auffälligkeiten im MRT liegen einige Studien vor, die unterschiedliche Ergebnisse erbrachten. Für einen Zusammenhang spricht die Korrelation zwischen Fatigue und der Fläche hyperintenser MRT-Veränderungen (Möller et al. 1994), der Läsionslast (Colombo et al. 2000) oder der Hirnatrophie (Tedeschi et al. 2007). Die Aktivierung in der kontralateralen motorischen Struktur des Cingulums war bei von Fatigue betroffenen Patienten während einer einfachen motorischen Aufgabe verstärkt. Dies geht womöglich auf eine beeinträchtigte Interaktion zwischen funktionell verbundenen kortikalen und subkortikalen Strukturen zurück (Filippi et al. 2002; DeLuca et al. 2009). Andere Autoren konnten keinen Zusammenhang zwischen Fatigue und MRT-Parametern bestätigen (van der Werf et al. 1998; Mainero et al. 1999; Codella et al. 2002), möglicherweise aufgrund zu geringer Sensitivität der untersuchten Parameter (DeLuca et al. 2008).

1.3.1.4 Diagnostik der Fatigue

Erste Untersuchungen zur subjektiven körperlichen Fatigue fanden in den 1980er-Jahren mit Fragebögen statt (Freal et al. 1984; Krupp et al. 1988). Neueste diagnostische Verfahren unterscheiden dagegen zwischen physischer und mentaler Fatigue (Flachenecker et al. 2006; Penner 2009). Allerdings bilden Untersuchungen, die lediglich auf Selbsteinschätzung basieren, die Fatigue nur verzerrt ab (Schwid et al. 2002). Objektive Messungen sind weniger durch subjektive Verzerrungen, wie Depressionen zu beeinflussen. Um die Fatigue multidimensional zu erfassen schlugen Greim und Mitarbeiter zur Messung der physischen Ermüdung vor, die prozentuale Abnahme der Handschlusskraft bei mehrmaligen Muskelkontraktionen zu bestimmen. Die mentale Fatigue kann als Leistungsdefizit bei der Bearbeitung von Vigilanzaufgaben dargestellt werden (Engel et al. 2003; Greim et al. 2007).

1.3.1.5 Therapie der Fatigue

Therapeutische Ansätze verfolgen folgende Ziele: 1. Minderung der subjektiven Behinderung, 2. Ermöglichung der normalen Teilnahme am Alltagsleben und 3. Vermeidung sekundärer Partizipationsstörungen (Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe 2004). Dies wird mittels einer Stufentherapie erreicht, welche zuerst die Aufklärung über das Symptom und mögliche Therapieoptionen vorsieht. Als zweiter Schritt erfolgt eine nicht-medikamentöse Verhaltens- und Physiotherapie. Die dritte Stufe ist eine symptom- oder kausalerorientierte medikamentöse Therapie (Engel et al. 2003). Als nicht-medikamentöse Behandlungsstrategien gelten die Senkung der Körperkerntemperatur (Beenakker et al. 2001;

Schwid et al. 2003) und Energie sparende Maßnahmen (Vanage et al. 2003). Ob körperliches Training einen positiven Einfluss auf die Fatigue hat, wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert (Oken et al. 2004; Surakka et al. 2004; McCullagh et al. 2008; Dettmers et al. 2009). Zur symptomorientierten Therapie der Fatigue stehen die zentral stimulierenden Substanzen Amantadin, Pemolin, Modafinil sowie 4-Aminopyridin und 3,4-Diaminopyridin zur Verfügung. Die klinischen Anwendungen werden aber durch die zahlreichen Nebenwirkungen, wie Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit usw. limitiert (Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe 2004). Von den zur kausalen MS-Therapie verwendeten Medikamenten zeigte Glatirameracetat gegenüber den β -Interferonen eine überlegene Wirkung auf die Fatigue (Metz et al. 2004).

1.4 Komorbidität von kognitiven Defiziten, Fatigue und Depression

Die Untersuchung der Komorbidität von kognitiven Defiziten, Fatigue und Depression ist wichtig, weil sich diese drei Symptome beeinflussen können. So finden sich wechselseitige Beziehungen zwischen kognitiven Störungen und Fatigue, zwischen kognitiven Störungen und Depressionen und zwischen Fatigue und Depressionen (Abb. 5). Zu keiner der Beziehungen dieser Symptome untereinander finden sich in der Literatur einheitliche Studienergebnisse. Auffällig ist, dass nur eine sehr geringe Anzahl an Studien die drei Symptome longitudinal untersucht.

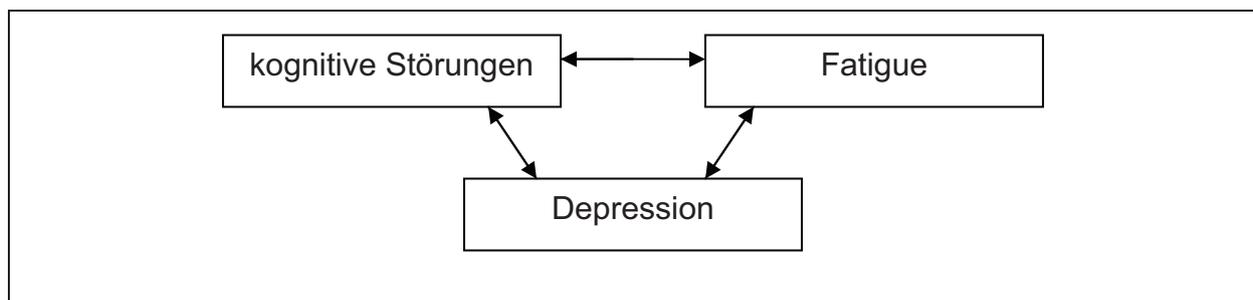


Abb. 5: Komorbidität von kognitiven Störungen, Fatigue und Depression

1.4.1 Kognition und Fatigue

Fraser und Stark zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen subjektiven kognitiven Symptomen und Fatigue (Fraser und Stark 2003). Andere Autoren bestätigten diese Ergebnisse nicht. Wurden die kognitiven Leistungen von MS-Patienten während Phasen mit mehr oder weniger Fatigue untersucht, fanden sich keine Leistungsunterschiede, die auf die Fatigue zurückzuführen waren (Schwartz et al. 1996; Vercoulen et al. 1996; Krupp und Elkins 2000; Parmenter et al. 2003).

1.4.2 Kognition und Depression

Auch zur Beziehung zwischen Kognition und Depression finden sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse. Einen Zusammenhang zwischen Depression und kognitiven Defiziten wiesen Landrø und Mitarbeiter nach (Landrø et al. 2004). Während Defizite im Arbeitsgedächtnis nicht im Zusammenhang mit Depression standen, waren depressive Symptome für eine verlangsamte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit verantwortlich. Die Autoren nahmen an, dass die verlangsamte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zu Depression führte, weil die Patienten den Verlust der kognitiven Fähigkeiten wahrnahmen. Zwei ältere Studien widersprechen diesem Ergebnis (Schiffer und Caine 1991; Möller et al. 1994). Wurden die Patienten zu ihren kognitiven Fähigkeiten befragt, zeigte sich eine Korrelation zu depressiven Symptomen (Maor et al. 2001; Benedict et al. 2004). War die Ausprägung der depressiven Symptome mild, überschätzten die Patienten ihre Gedächtnisdefizite, bei mäßiger Ausprägung schätzten sie ihre kognitiven Fähigkeiten richtig ein. Patienten ohne Depressionen unterschätzten dagegen vorliegende kognitive Defizite (Bruce und Arnett 2004).

1.4.3 Fatigue und Depression

Auch der Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert. Studien der letzten Jahre sahen das Auftreten von Fatigue und Depression als miteinander korreliert an (Bakshi et al. 2000; Kroencke et al. 2000; Flachenecker et al. 2002). Eine ältere Untersuchung hatte einen gegensätzlichen Befund erbracht (Vercoulen et al. 1996). Ford und Mitarbeiter (Ford et al. 1998) belegten, dass nur die mentale Fatigue, nicht aber die physische, mit Depression korreliert. Von Bedeutung ist die Abklärung der Komorbidität von kognitiven Defiziten, Fatigue und Depression auch deshalb, weil eine geeignete Depressionstherapie die Fatigue reduziert (Mohr et al. 2003) und damit einer Therapie zugänglich ist.

Bei unterschiedlichen kognitiven Leistungen zwischen MS-Patienten und Kontrollpersonen konnten die Einflüsse von Fatigue und Depression auf die Kognition „herausgerechnet“ werden. Danach war nur noch die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit unterschiedlich zwischen MS-Patienten und Kontrollpersonen, was auf den immensen Einfluss von Depression und Fatigue auf die kognitiven Leistungen hinweist (Denney et al. 2004).

2 Fragestellung

Bei Multipler Sklerose sind sowohl kognitive Defizite als auch Fatigue häufig anzutreffen. Beide Symptome wurden bislang kaum in der Frühphase der MS, d. h. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, untersucht. Vor allem fehlen gezielte Untersuchungen zu gestörten kognitiven Teilleistungsfunktionen. Des Weiteren gibt es nur wenige Studien, die beide Symptome im Verlauf betrachten. Auch der Einfluss klinischer Parameter auf die beiden Variablen ist unklar. Ebenso liegen zu den Wechselwirkungen zwischen Kognition und Fatigue nur wenige Ergebnisse vor. Es ist denkbar, dass Fatigue kognitive Leistung reduziert, d. h. langsamer, weniger effizient und weniger gründlich vorgegangen wird und dass umgekehrt kognitive Defizite eher Fatigue hervorrufen, da die Anforderungen mit mehr Aufwand verbunden sind. Unklar ist auch, welchen Einfluss zusätzlich vorliegende Depressionen auf diese Wechselbeziehung haben.

Daher wurden folgende Fragen formuliert:

- Sind bereits in der Frühphase der MS, d. h. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, kognitive Störungen vorhanden?
- Welche Teilleistungsfunktionen (formal-logisches Denken, Gedächtnis, Aufmerksamkeit) sind zu diesem Zeitpunkt besonders störanfällig?
- Wie verhalten sich die kognitiven Defizite im Verlauf?
- Welche Unterschiede bestehen sowohl zwischen der gesamten MS-Patientengruppe als auch den nach klinischen Parametern (EDSS, Krankheitsverlauf, Zeitspanne zwischen Auftreten der Erstsymptomatik und Diagnosestellung sowie Diagnosekriterien) unterteilten Patientensubgruppen zu den gesunden Vergleichspersonen hinsichtlich kognitiver Leistungen (formal-logisches Denken, Gedächtnis, Aufmerksamkeit)?
- Welchen Einfluss haben die genannten klinische Parameter auf die kognitiven Leistungen?
- Tritt Fatigue bereits in der Frühphase der MS auf, wie verhält sich Fatigue im Längsschnitt und wie wird Fatigue durch klinische Parameter, wie EDSS, Krankheitsverlauf, Zeitspanne zwischen Auftreten der Erstsymptomatik und Diagnosestellung sowie Diagnosekriterien beeinflusst?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten, Fatigue und Depression?

3 Material und Methode

Im Methodenkapitel wird die Umsetzung der Fragestellung vorgestellt. Zunächst werden Stichprobe und Versuchsaufbau sowie daran anschließend die verwendeten Untersuchungsinstrumente beschrieben und zuletzt wird auf die Aspekte der statistischen Auswertung eingegangen.

3.1 Stichproben und Versuchsaufbau

An der Studie nahmen 28 MS-Patienten aus der stationären und ambulanten Klientel der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Rostock teil. Die Patienten wurden nach den Kriterien von Poser (Poser et al. 1983) und McDonald (McDonald et al. 2001) diagnostiziert (siehe Seite 12ff). Als Einschlusskriterien galten die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Untersuchung, ein Alter der Patienten zwischen 15 und 60 Jahren sowie ein EDSS-Behinderungsgrad $\leq 7,0$. Ausgeschlossen wurden Patienten mit anderen Grunderkrankungen, wie neurologische Erkrankungen mit Einfluss auf die Kognition (z. B. Hirninfarkt), Alkoholabusus, metabolische Störungen, schwere sensomotorische Einschränkungen der oberen Extremitäten, visuelle und auditive Defizite und prämorbid bestehende Intelligenzminderung.

Die Patienten wurden zu drei Zeitpunkten neuropsychologisch getestet. Zuerst zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0), worauf in der Regel die Einstellung auf eine immunmodulatorische Sekundärprophylaxe erfolgte. Die zweite Untersuchung fand nach sechs Monaten (t_6) und die dritte Untersuchung nach insgesamt 12 Monaten (t_{12}) statt.

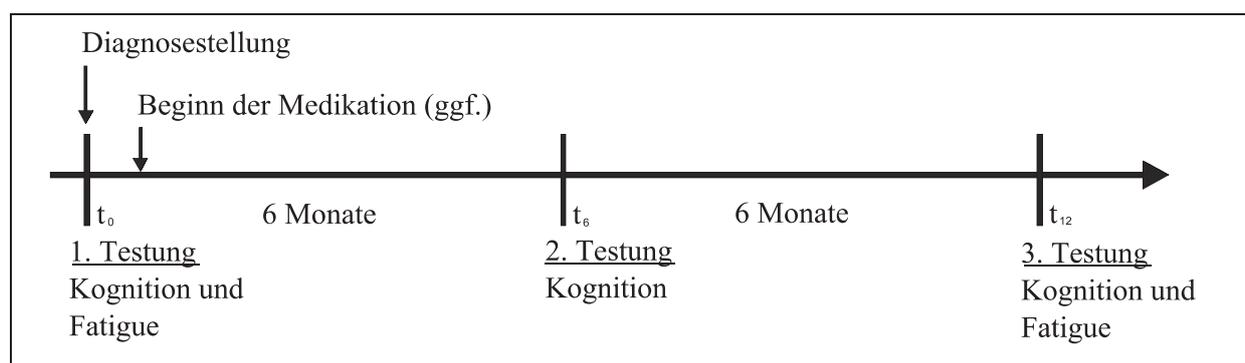


Abb. 6: Ablaufplan der neuropsychologischen Testung

Zu allen drei Zeitpunkten wurden Tests zur Kognition durchgeführt. Die Fatigue-Diagnostik erfolgte lediglich bei der ersten und der dritten Untersuchung (t_0 und t_{12} , Abb. 6). Der Zeitaufwand betrug pro Untersuchung zu den Zeitpunkten t_0 und t_{12} zwei bis zweieinhalb

Stunden. Zum Zeitpunkt t_6 ein bis eineinhalb Stunden. Die durchgeführten Kognitionstests werden im Kapitel 3.2 im Einzelnen beschrieben, die Fatigue-Diagnostik in Kapitel 3.3.

Nach folgenden klinischen Parametern wurden Patientensubgruppen gebildet und statistisch ausgewertet: EDSS (Kurtzke 1983), Krankheitsverlauf, Zeitspanne zwischen erstem Auftreten von Symptomen und Diagnosestellung (Anmerkung: der Begriff der Erkrankungsdauer wird in der Literatur uneinheitlich verwendet; die Erkrankungsdauer, seit dem Auftreten der ersten Symptome, entspricht nicht der Zeitspanne seit der Diagnosestellung, in der Literatur wird dieser Unterschied häufig nicht deutlich gemacht, die Begriffe werden teilweise synonym verwendet; in der vorliegenden Arbeit wird der Begriff der Erkrankungsdauer nicht verwendet, sondern immer von der Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung gesprochen), Medikation und Diagnosekriterien sowohl nach Poser (Poser et al. 1983) als auch nach McDonald (McDonald et al. 2001).

Um Übungs- und Lerneffekte besser beurteilen zu können, wurden die Ergebnisse der Patienten in den Kognitionstests mit den Leistungen von 11 gesunden Probanden ohne neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen verglichen (Peysers et al. 1990).

3.2 Kognitionstests

In den folgenden Unterkapiteln werden die in der Studie verwendeten Kognitionstests beschrieben.

3.2.1 Formal-logisches Denken

Zur Prüfung des formal-logischen Denkvermögens wurde aus dem Leistungsprüfsystem (LPS) von W. Horn (1983) der Untertest 3 „Formal-logisches Denken“ (*reasoning*) verwendet. Die Aufgabe besteht darin, das Nicht-in-die-Reihe-passende-Symbol herauszufinden (Abb. 7, Beispiel LPS sowie im Anhang unter 8.1.1). Die 40 Aufgaben sind nach zunehmender Schwierigkeit gestaffelt.

Komponente	Test	Beispiel/Aufgabe	
Formal-logisches Denken	Leistungsprüfsystem (LPS) - Untertest 3		
Gedächtnis	Verbaler Lerntest (VLT)	BUNKEN	TEUBET
	Nonverbaler Lerntest (NVLT)		
Aufmerksamkeit	Testbatterie zu Aufmerksamkeitsprüfung (TAP):		
	Alertness	X	
	Geteilte Aufmerksamkeit	X · X · X · X X · · X X · X · ·	gleichzeitig hohe und tiefe Töne
	Reaktionswechsel	4 M B 3 K 7	

Abb. 7: In der vorliegenden Arbeit verwendete Kognitionstests

3.2.2 Gedächtnis

Zur Beurteilung der Gedächtnisleistung wurden der verbale Lerntest (VLT) und der nonverbale Lerntest (NVLT) von W. Sturm und K. Willmes (Sturm und Willmes 1999) gewählt. Beide Tests prüfen die Abspeicherung im materialspezifischen Langzeitgedächtnis und den Abruf der gelernten Information nach der Wiedererkennungsmethode. Eine Prüfung mittels VLT und NVLT ermöglicht den direkten Vergleich von verbaler und nonverbaler Merk- und Lernfähigkeit, da sie bezüglich der Untersuchungsmethode völlig identisch sind und sich nur im verwendeten Gedächtnismaterial unterscheiden. Ein zweiter Vorteil ist die bildungs- und altersdifferenzierte Normierung.

3.2.2.1 Verbaler Lerntest (VLT)

Die verwendete Kurzform (Variante A) besteht aus 120 Neologismen, d. h. künstlichen Wörtern, wie z. B. Bunken und Teubet. 60 davon sind hochassoziativ und die restlichen niedrigassoziativ zu Wörtern der deutschen Sprache (Abb. 7, Beispiel VLT). Alle Neologismen bestehen aus zwei Silben à drei Buchstaben und folgen bezüglich Lesbarkeit und Aussprechbarkeit den Regeln der deutschen Sprache. Acht der Neologismen wiederholen sich mehrfach (Wiederholungsitens). Die anderen Neologismen kommen nur ein einziges Mal vor. Jedes Wort wird drei Sekunden dargeboten, die Versuchsperson soll innerhalb dieser Zeit herausfinden und angeben, ob sie das jeweilige Wort im Laufe des Tests schon einmal gesehen hat oder nicht. Der Abstand zwischen zwei identischen Neologismen wurde so gewählt, dass das Wort bis zum nächsten Erscheinen nicht aus dem Kurzzeitgedächtnis

abgerufen werden kann. Der Proband erhält vor Beginn des Tests die im Anhang unter 8.1.2 aufgeführten Instruktionen.

3.2.2.2 Nonverbaler Lerntest (NVLT)

Analog zum VLT besteht das Testmaterial des NVLT in der Kurzform aus 120 sinnfreien, schwer assoziierbaren Strichfiguren, von denen 60 aus geometrischen Elementen und 60 aus unregelmäßigen Fadenzügen bestehen (Abb. 7, Beispiel NVLT). Acht der Figuren, die Wiederholungselemente, kommen mehrfach vor, die anderen Figuren nur einmal. Jede Figur wird drei Sekunden dargeboten, die Versuchsperson soll innerhalb dieser Zeit herausfinden und angeben, ob sie die jeweilige Figur im Laufe des Tests schon einmal gesehen hat oder nicht. Auch hier wurde der Abstand zwischen zwei identischen Figuren so gewählt, dass die Figur bis zum nächsten Erscheinen nicht aus dem Kurzzeitgedächtnis abgerufen werden kann.

3.2.3 Aufmerksamkeit

Zur Untersuchung der Aufmerksamkeit wurden drei Subtests aus der computerisierten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) von Zimmermann und Fimm (1992) ausgewählt. Durchgeführt wurden die Tests Alertness, geteilte Aufmerksamkeit und Reaktionswechsel. Während der Untertest Alertness einfache Reaktionszeiten erfasst, prüfen die beiden anderen Tests komplexe Aufmerksamkeitsfunktionen, wie Aufmerksamkeitsteilung und Aufmerksamkeitsflexibilität.

Alle Subtests wurden am PC durchgeführt. Die Patienten saßen vor dem Bildschirm und bedienten eine oder zwei Tasten. Sie wurden darauf hingewiesen, immer so schnell wie möglich auf die Taste zu drücken und die Aufgaben je nach individueller Händigkeit mit ihrer linken oder rechten Hand zu bearbeiten. Durch das Computerprogramm wurden bei jedem Subtest die Reaktionszeiten, die Anzahl der Fehler und die Anzahl der Auslassungsfehler in Rohwerten und Standardwerten (T-Werte und Prozentränge) ausgegeben.

3.2.3.1 Alertness

Der Untertest Alertness erfasst mittels Reaktionszeit die tonische und phasische Aufmerksamkeitsaktivierung. Auf dem Bildschirm erscheint pro Durchgang 20-mal ein visueller Reiz (Kreuz). Der Test wird in zwei verschiedenen Varianten nach einem ABBA-Schema durchgeführt. Bei der ersten Variante (A) zur Messung der tonischen Alertness erscheint in unregelmäßigen Abständen ein Kreuz in der Mitte des Bildschirms, auf das möglichst schnell mit Tastendruck reagiert werden muss (Abb. 7, Beispiel Alertness). Bei der zweiten Variante (B) zur Messung der phasischen Alertness ertönt vor dem Erscheinen des

Kreuzes ein Warnton. Der Druck auf die Taste erfolgt erst, nachdem das Kreuz erschienen ist. Insgesamt muss auf 80 (4×20) Reize reagiert werden.

3.2.3.2 Geteilte Aufmerksamkeit

Bei der geteilten Aufmerksamkeit wird die Fähigkeit erfasst, zwei Teilaufgaben, eine visuelle und eine akustische, parallel zu bearbeiten. Die visuelle Teilaufgabe besteht darin, zu erkennen wann mehrere auf dem Bildschirm erscheinende Kreuze zeitweilig ein kleines Quadrat bilden und dies mit einem Tastendruck zu beantworten (Abb. 7, Beispiel Geteilte Aufmerksamkeit). Bei der akustischen Teilaufgabe muss eine Unregelmäßigkeit in einer Folge alternierend hoher (1000 Hz) und tiefer (440 Hz) Töne (di da di da...) erkannt werden. Auch hier erfolgt beim Erkennen der Druck auf die Taste. Der Zeitabstand zwischen zwei Tönen beträgt eine Sekunde. Es werden bei diesem Test 100 optische und 200 akustische Reize dargeboten.

3.2.3.3 Reaktionswechsel

Der Subtest Reaktionswechsel misst die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zwischen zwei verschiedenen Informationsquellen schnell zu verlagern (Flexibilität der Aufmerksamkeit). Dazu werden auf dem Bildschirm gleichzeitig ein Buchstabe und eine Zahl rechts oder links auf dem Bildschirm dargeboten. Der Proband soll einmal auf den Buchstaben, bei der nächsten Aufgabe auf die Zahl reagieren (Abb. 7, Beispiel Reaktionswechsel). Dieser Versuch wird mit zwei Tasten durchgeführt, dabei muss jeweils die Taste auf der Seite gedrückt werden, auf welcher der Zielreiz erscheint. Es werden 100 Reize dargeboten.

3.3 Fatigue

Um alle vier Dimensionen der Fatigue in der vorliegenden Arbeit zu erfassen, wurden zwei Testmethoden eingesetzt (Tab. 3). Zum einen wurde die Auswertung des Fatigue-Fragebogens nach Flachenecker und Mitarbeitern (Flachenecker et al. 2002) vorgenommen, um im Sinne eines Screening-Tests von Fatigue betroffene und nicht betroffene Patienten zu unterscheiden. Zum anderen wurden physische und mentale Fatigue entsprechend der multidimensionalen Rostocker-Fatigue-Testung objektiv und subjektiv gemessen (Greim et al. 2001; 2007).

Zur Unterscheidung der von *Fatigue betroffenen* und *nicht betroffenen Patienten* wurden in der vorliegenden Arbeit der Fatigue-Fragebogen (Tab. 3) analog zu Flachenecker und Mitarbeitern (Flachenecker et al. 2002) ausgewertet. Hierzu werden drei Fragen des

Fragebogens herangezogen: Als „von Fatigue betroffen“ werden Patienten bezeichnet, die die in Tab. 3 genannten Aussagen 1 und 3 bejahen und die Aussage 2 mit täglich oder an den meisten Tagen beantworten. Als „von Fatigue nicht betroffen“ gelten Patienten, die keine der drei genannten Aussagen bestätigten.

Tab. 3: Fatigue-Diagnostik

objektiv	physische Fatigue	Handvigorimeter – 10 repetitive Kontraktionen mit jeder Hand
	mentale Fatigue	TAP ¹ : 30-minütiger Vigilanztest
subjektiv	Fatigue-Fragebogen	<i>Aussage 1</i> : Gehört die Fatigue zu den drei Sie am meisten störenden Symptomen? <i>Aussage 2</i> : Wie häufig waren Sie in den letzten Wochen erschöpft? <i>Aussage 3</i> : Hat die Fatigue in letzter Zeit Ihre Aktivitäten zu Hause oder bei der Arbeit eingeschränkt?
	MFIS ^{2,*}	<i>physische</i> Subskala: Items 4, 6, 7, 10, 13, 14, 17, 20, 21 <i>kognitive</i> Subskala: Items 1, 2, 3, 5, 11, 12, 15, 16, 18, 19 <i>psychosoziale</i> Subskala: Items 8, 9
	BDI-18 ^{3,*}	18 Symptome, die bei Depression vorkommen
¹ Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, ² Modified Fatigue Impact Scale, ³ Beck Depression Inventory, * das Testmaterial ist im Anhang unter 8.1 abgebildet		

Die multidimensionale Rostocker-Fatigue-Testung (Tab.4) setzt sich aus mehreren Untertests zusammen. Verwendet werden objektive Fatigue-Tests und die modifizierte Fatigue-Impact-Scale (MFIS), die subjektive physische und mentale Fatigue unterscheidet (Tab. 4).

Tab. 4: Versuchsaufbau der Rostocker-Fatigue-Testung (Greim et al. 2001 und 2007)

	Objektive Messung	Subjektive Einschätzung
physische Fatigue	Handvigorimeter	physische Subskala der MFIS und 6-stufige Skala
mentale Fatigue	Vigilanztest (TAP)	kognitive Subskala der MFIS und 6-stufige Skala

Zur *objektiven* Untersuchung der *physischen* Fatigue wurde die repetitive Handschlusskraft mit dem Vigorimeter bestimmt. Es wurde der prozentuale Abfall der repetitiven Handschlusskraft der dominanten Hand im 9. und 10. Versuch im Vergleich zur 100 %

gesetzten Ausgangsleistung im 1. und 2. Versuch gemessen. Patienten, bei denen der prozentuale Abfall unter einer Standardabweichung vom Mittelwert Gesunder ($-3,2 \% \pm 8,5 \%$, Greim et al. 2001) lag, wurden als von physischer Fatigue betroffen (physisch fatiguiert) eingestuft.

Zur *objektiven* Bestimmung der *mental*en Ermüdung wurde der 30-minütige Vigilanztest aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, von Zimmermann und Fimm, 1992) herangezogen, bei dem die Patienten auf monotone akustische Signale reagieren müssen. Als ermüdungsrelevante Parameter werden die Anzahl überhörter Töne (Auslassfehler) und verlangsamte Reaktionszeiten bestimmt. Dazu werden alternierend ein hoher und ein tiefer Ton (1000 und 440 Hz) dargeboten (di da di da...), wobei immer dann reagiert werden muss, wenn zwei gleiche Töne (entweder zwei hohe oder zwei tief) aufeinander folgen.

Zur genaueren Analyse der *subjektiven* Ermüdung wurden die deutschen Übersetzungen der modifizierten Fatigue-Impact-Scale (MFIS, siehe Anhang 8.1.3) herangezogen (Multiple Sclerosis-Council-for-clinical-practice-guidelines 1998; Zimmermann und Hohlfeld 1999). Die MFIS erfasst die globale Ermüdung in 3 Subskalen, der physischen, der kognitiven und der psychosozialen. Bewertet werden 21 Aussagen zur Fatigue mit 0 (nie zutreffend) bis 4 (fast immer zutreffend) Punkten. Maximal können 84 Punkte erreicht werden, wobei höhere Werte einer stärkeren Beeinträchtigung durch die Fatigue entsprechen.

Bei der Auswertung der MFIS wurden die Patienten dann als von Fatigue betroffen eingestuft, wenn ihr Wert eine Standardabweichung über dem Mittelwert für Gesunde lag (Greim et al. 2001). Die MFIS wird von der American Multiple Sclerosis Society empfohlen und ist derzeit der am häufigsten eingesetzte Selbstbeurteilungsfragebogen zur Bestimmung der Fatigue.

Da Ermüdung mit Depression interferiert (Abschnitt 1.4.3) wurde das Ausmaß an *Depressivität* mit dem Beck Depression Inventory (BDI, Anhang 8.1.4, Beck et al. 1961), einem der am häufigsten eingesetzten Selbsteinschätzungs-Fragebögen zur Messung von Depression, kontrolliert. Der Fragebogen besteht aus 21 depressionsrelevanten Symptomen (z. B. Mutlosigkeit, Traurigkeit, Appetitlosigkeit). Jedes Symptom ist in 4 kurzen Sätzen beschrieben. Seine Ausprägung muss jeweils mit 0 (nicht vorhanden) bis 3 (vorhanden) Punkten bewertet werden. Bei 0–11 Punkten liegt keine Depression vor, 12–19 Punkte sprechen für eine milde Depression, 20–25 Punkte für eine mäßigen Depression und ab 26 Punkten wird von einer starken Depression gesprochen.

Nach einer Untersuchung von Mohr und Mitarbeitern (Mohr et al. 1997) interferieren 3 Items des BDI mit Symptomen der MS. Dies sind Schwierigkeiten bei der Arbeit, Ermüdung und Sorgen um die Gesundheit. Darum wurde bei der vorliegenden Arbeit der BDI-18 von Mohr und Mitarbeitern für die Einschätzung der möglicherweise vorliegenden Depression verwendet.

3.4 Statistische Methoden

Die Ergebnisse der Kognitionstests und des Vigilanztests der TAP wurden in T-Werten erfasst und dargestellt. Die T-Skala ist eine Standardwertskala, deren Mittelwert 50 und deren Standardabweichung 10 beträgt (50 ± 10), somit liegen Testergebnisse zwischen 40 und 60 im Normbereich.

Sämtliche Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 10.0 (SPSS-Inc. 2000, Chicago, Illinois, USA). Folgende statistische Methoden (Hilgers et al. 2007) kamen in der Statistik zur Anwendung:

Zur Analyse der *kognitiven Bereiche* formal-logisches Denken, Gedächtnis und Aufmerksamkeit über einen longitudinalen Untersuchungszeitraum:

1. Friedman-Test, ein parameterfreier Test für mehrere abhängige Stichproben. Beim Vorliegen von signifikanten Zeitunterschieden schloss sich der
2. Wilcoxon-Test für zwei abhängige Stichproben an, um zu bestimmen, welche der Zeitpunkte sich im Einzelnen unterschieden.

Zum Gruppenvergleich zwischen der MS-Gesamtgruppe bzw. der Patientensubgruppen und der gesunden Kontrollgruppe sowie der Patientensubgruppen untereinander wurde

1. der Kruskal-Wallis Test, ein parameterfreier Test für mehrere unabhängige Stichproben, durchgeführt. Beim Vorliegen von signifikanten Gruppenunterschieden schloss sich der
2. U-Test nach Mann und Whitney an. Mit diesem parameterfreien Test für zwei unabhängige Stichproben wurde bestimmt, welche beiden Gruppen sich im Einzelnen unterschieden.

Die parameterfreien Tests wurden entsprechend der vorliegenden Gruppengrößen gewählt, weil nicht von einer Normalverteilung der Ergebnisse ausgegangen werden konnte.

Für die Analyse des *Einflusses klinischer Parameter auf die Kognition* wurde nach dem oben beschriebenen Schema jeweils die gesamte Kontrollgruppe mit den entsprechenden MS-Subgruppen verglichen.

Zur Auswertung der longitudinalen Ergebnisse der *Fatigue-Diagnostik* wurde der Wilcoxon-Test gewählt. Dieser dient der Analyse zweier abhängiger Stichproben ohne eine Normalverteilung der Messergebnisse.

Der Vergleich der Ergebnisse der Patientensubgruppen in der *Fatigue-Diagnostik* wurde zuerst mit dem Kruskal-Wallis Test vorgenommen, an den sich der U-Test nach Mann und Whitney anschloss, wenn sich Gruppenunterschiede nachweisen ließen.

Von einer Signifikanz wird gesprochen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit, der errechnete p-Wert, $<0,05$ ist (Krentz 2001). Liegt der p-Wert zwischen 0,05 und 0,07 deutet sich ein tendenzieller Unterschied der verglichenen Variablen in der statistischen Analyse an.

4 Ergebnisse

Die Ergebnisdarstellung geht zunächst auf Patienten- und Kontrollgruppe ein, dann werden die Ergebnisse von Kognitionstestung und Fatigue-Diagnostik sowie zum Zusammenhang zwischen Kognition, Fatigue und Depression dargestellt.

4.1 Patienten- und Kontrollgruppe

Im nächsten Unterkapitel werden die soziodemographischen Parameter von Patientenstichprobe und Kontrollgruppe analysiert. Darauf folgt die Beschreibung der nach klinischen Parametern gebildeten Patientensubgruppen.

4.1.1 Soziodemographische Parameter der Studie

Die **Patientenstichprobe** (Tab. 5) umfasste 28 Patienten, 26 Frauen und 2 Männer. Das Altersspektrum reichte von 15 bis 54 Jahren, wobei das Durchschnittsalter ($M \pm SD$) $36,0 \pm 9,8$ Jahre betrug. 10 Patienten hatten Abitur, 13 den Realschulabschluss und 5 den Hauptschulabschluss. Die Dauer der Ausbildungszeit variierte zwischen 9 und 18 Jahren und betrug im Durchschnitt $13,2 \pm 2,0$ Jahre.

Die **Kontrollgruppe** umfasste 11 Personen, 10 Frauen und 1 Mann. Das Alter der Probanden variierte zwischen 21 und 59 Jahren, das durchschnittliche Alter betrug $37,4 \pm 13,1$ Jahre. 2 Probanden hatten Abitur, 9 den Realschulabschluss. Die Dauer der Ausbildung lag zwischen 13 und 15 Jahren, durchschnittlich bei $13,4 \pm 0,8$ Jahren.

Tab. 5: Vergleich der soziodemographischen Daten von Patienten- und Kontrollgruppe

	Patienten	Kontrollgruppe	p-Wert*
Gesamtgruppe [n]	28	11	
Frauen [n]	26	10	n.s.
Männer [n]	2	1	n.s.
Alter [Jahre]			
- $M \pm SD$	$36,0 \pm 9,8$	$37,4 \pm 13,1$	n.s.
- Minimum–Maximum	15–54	21–59	n.s.
Ausbildungsdauer [Jahre]			
- $M \pm SD$	$13,2 \pm 2,0$	$13,4 \pm 0,8$	n.s.
- Minimum–Maximum	9–18	13–15	n.s.
Schulabschluss [n]			n.s.
- Abitur	10	2	
- Realschule	13	9	
- Hauptschule	5	0	

* U-Test nach Mann-Whitney

In der statistischen Analyse mittels Kruskal-Wallis Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich Geschlecht, Alter, Ausbildungsstand und -dauer. Somit waren die Testergebnisse statistisch vergleichbar.

4.1.2 Gruppierung nach klinisch-neurologischen Parametern

Um die Ergebnisse der Tests spezifischer darstellen zu können, wurde die MS-Gesamtgruppe ($n = 28$) in Patientensubgruppen nach folgenden klinischen Gesichtspunkten unterteilt: Behinderungsgrad (EDSS nach Kurtzke, 1983), Krankheitsverlauf, Zeitspanne zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und Diagnosestellung, Medikation sowie Diagnosekriterien nach Poser (Poser et al. 1983) und McDonald (McDonald et al. 2001). Da für die statistische Auswertung eine ausreichend große Gruppengröße unumgänglich war, mussten weitere Subgruppenbildungen, wie eine Gruppierung nach dem Geschlecht bzw. nach weiteren klinischen Gesichtspunkten unbeachtet bleiben.

4.1.2.1 EDSS

Zu Beginn der Untersuchung lag der mittlere EDSS ($M \pm SD$) der Patienten bei $1,95 \pm 1,70$. Er blieb im Untersuchungszeitraum unverändert (Tab. 6).

Tab. 6: EDSS-Wert im Verlauf

EDSS (t_0) Mittelwert \pm SD	EDSS (t_6) Mittelwert \pm SD	EDSS (t_{12}) Mittelwert \pm SD	p-Wert* (t_0-t_6), (t_0-t_{12}), (t_6-t_{12})
$1,95 \pm 1,70$	$1,84 \pm 1,64$	$1,89 \pm 1,74$	n.s.

* Wilcoxon Signed Ranks Test

Nach dem Behinderungsgrad wurden zwei Patientensubgruppen gebildet (Gruppe 1: EDSS 0–1,0; Gruppe 2: EDSS 1,5–7,0). Die leichter behinderte Gruppe bestand aus 15 Patienten mit minimalen Symptomen. Die 13 Patienten der Gruppe 2 waren funktionell stärker betroffen (Tab. 7).

Tab. 7: Gruppeneinteilung der Patienten nach klinischen Parametern

Parameter	M \pm SD	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
EDSS-Wert	$1,95 \pm 1,70$	0–1,0: n= 15	1,5–7,0: n= 13	
Krankheitsverlauf		RRMS: n= 23	SPMS: n= 5	
Zeit von Erstsymptom bis Diagnose in Jahren	$3,6 \pm 6,3$	0–0,5: n= 11	>0,5–2,5: n= 9	>2,5: n= 8
Medikation		INF: n= 20	Sonstige: n= 8	
Poser		klinisch sicher: n= 17	laborunterstützt sicher: n= 10	
McDonald		Szenario 1: n= 14	Szenario 4: n= 11	

4.1.2.2 Krankheitsverlauf

Nach dem Krankheitsverlauf (schubförmig versus sekundär chronisch) wurden zwei Patientensubgruppen gebildet. Gruppe 1 bestand aus 23 Patienten mit schubförmigem Verlauf, Gruppe 2 aus 5 Patienten mit sekundär chronischem Verlauf (Tab. 7).

4.1.2.3 Zeitspanne zwischen Symptomanifestation und Diagnosestellung

Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und der Diagnosestellung lag bei $3,6 \pm 6,3$ Jahren und variierte zwischen 0 und 29,7 Jahren. In Bezug auf die Zeitspanne wurden drei Patientensubgruppen gebildet (Gruppe 1: 0–0,5 Jahre; Gruppe 2: >0,5–2,5 Jahre; Gruppe 3: >2,5 Jahre). In der früh diagnostizierten Gruppe 1 waren 11 Patienten, die Gruppe 2 bestand aus 9 Patienten und die spät diagnostizierte Gruppe 3 aus 8 Patienten (Tab. 7).

4.1.2.4 Medikation

In Abhängigkeit von der Medikation wurden zwei Subgruppen analysiert. Die Gruppe 1 (β -Interferon-Gruppe) bestand aus 20 Patienten, die bis zum Ende des Untersuchungszeitraums mit β -Interferonpräparaten behandelt wurden. Nach der ersten neuropsychologischen Testung erfolgte zwar bei 22 Patienten die Initiierung einer β -Interferontherapie, eine Patientin brach diese Therapie im Untersuchungszeitraum aber ab und eine zweite wurde während des Untersuchungszeitraums wegen Kinderwunsches auf intravenöse Immunglobuline umgestellt, so dass 20 Patienten in Gruppe 1 verblieben. Beide o. g. Patientinnen wurden der Gruppe 2 zugeordnet. Die Gruppe 2 (Sonstige) bestand aus 8 Patienten, die eine andere Therapie als β -Interferone ($n = 3$ mit IVIG, je 1 Glatirameracetat bzw. Mitoxantron) oder keine Therapie erhielten ($n = 3$). Die Gründe für Letzteres waren entweder ein besonders milder Verlauf der MS über einen langen Zeitraum (fast 30 Jahre) oder die Ablehnung einer Therapie (Tab. 7).

4.1.2.5 Poser-Kriterien

Nach den Poser-Kriterien wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) zwei Patientensubgruppen gebildet. Die Gruppe 1 enthielt 17 Patienten mit klinisch gesicherter MS (A1, A2). Die Gruppe 2 bestand aus 10 Patienten, bei denen die Diagnose mit Laborunterstützung gesichert wurde (B2, B3, Tab. 7). Ein Patient mit klinisch wahrscheinlicher MS (C3) konnte in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt werden. Am Untersuchungsende (t_{12}) war die Krankheit bei 24 Patienten klinisch gesichert (Abb. 8 a).

4.1.2.6 McDonald-Kriterien

Nach den McDonald-Kriterien wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) zwei Patientensubgruppen gebildet: Gruppe 1 ($n = 14$) mit Patienten mit 2 oder mehr Schüben sowie 2 oder mehr objektiven Läsionen (Szenario 1). Die Gruppe 2 ($n = 11$) enthielt Patienten mit monosymptomatischer Klinik, einer objektiven Läsion sowie räumlicher und zeitlicher Dissemination (Szenario 4, Tab. 7). Patienten mit Szenario 2 ($n = 3$) wurden wegen der zu geringen Gruppengröße statistisch nicht untersucht. Am Ende des Untersuchungszeitraums erhöhte sich die Patientenzahl im Szenario 1 um 7 Patienten, da sie im Beobachtungszeitraum einen Schub erlitten hatten. Die Zugehörigkeit zu den Kriterien nach McDonald innerhalb der MS-Gesamtgruppe zu t_0 und t_{12} stellt Abb. 8 b dar.

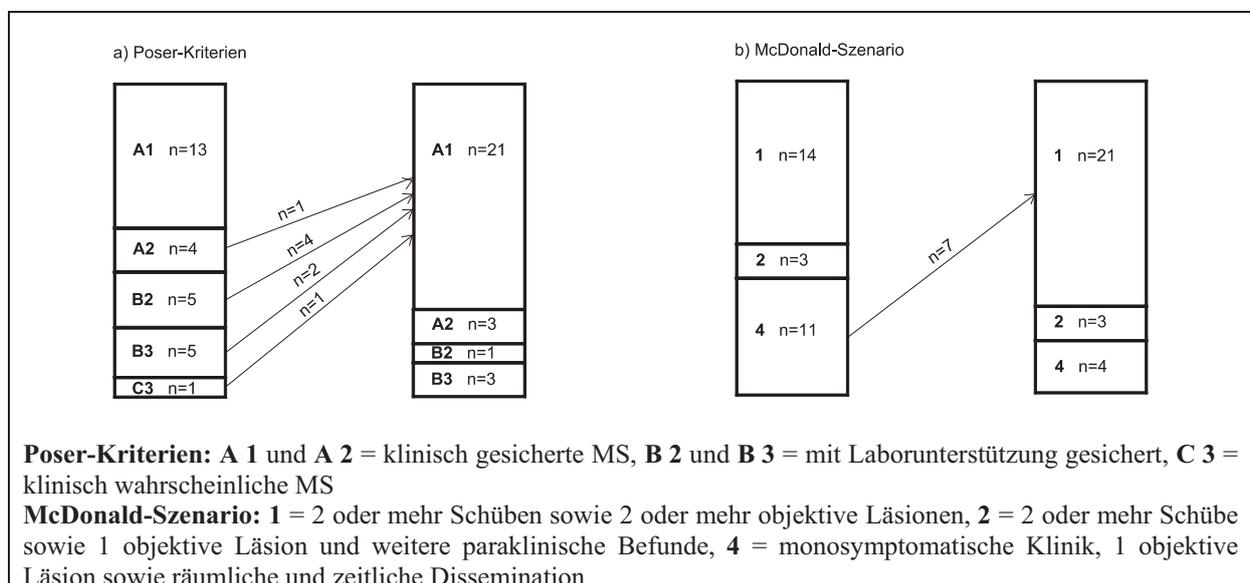


Abb. 8: Diagnose-Kriterien zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums (a nach Poser, b nach McDonald)

Eine Einteilung der Patienten in Gruppen hinsichtlich Geschlecht, Alter und Ausbildungsdauer konnte nicht durchgeführt werden, weil die zu vergleichenden Kontrollgruppen zu klein für eine statistische Analyse waren.

4.2 Kognitionsleistung der MS-Gesamtgruppe, MS-Subgruppen und Kontrollgruppe

Im Anschluss werden die Ergebnisse der Kognitionstestung von MS-Gesamtgruppe, MS-Subgruppen und gesunder Kontrollgruppe dargestellt.

4.2.1 Häufigkeit und Schweregrad kognitiver Defizite zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Um zu prüfen, wie viele Patienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kognitive Defizite hatten, wurde der Prozentsatz der MS-Patienten mit unterdurchschnittlichen Leistungen in der ersten Testung (t_0) ermittelt. Als unterdurchschnittlich galt eine Leistung, die unter einer Standardabweichung vom Mittelwert der kombinierten Alters- und Bildungsnorm lag (T-Wert < 40). Es zeigten sich bereits in der Frühphase kognitive Defizite in einigen Teilleistungen (Abb. 9). Das formal-logische Denken als hirnorganisch insensitive Fähigkeit war unbeeinträchtigt. Dagegen fielen die Leistungen im nonverbalen Gedächtnis bei 39,3 % der Patienten unterdurchschnittlich aus. Im Aufmerksamkeitsbereich zeigten 32,1–75 % der Patienten – je nach Aufmerksamkeitsfunktion – verlangsamte Reaktionszeiten. Damit sind Aufmerksamkeitsleistungen, und hierbei insbesondere die Reaktionsschnelligkeit am stärksten vom kognitiven Abbau betroffen, gefolgt vom nonverbalen Gedächtnis.

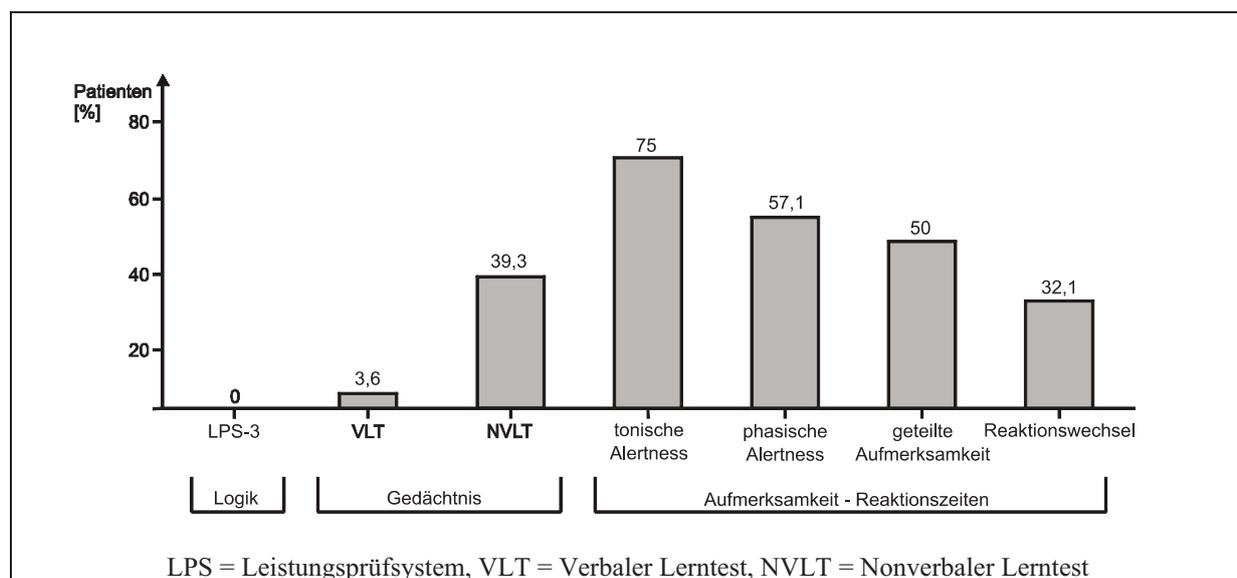


Abb. 9: Prozentzahlen der Patienten, die unterdurchschnittliche Testergebnisse (T < 40) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) aufwiesen

Um den Schweregrad der kognitiven Leistungseinschränkung (diskret bzw. mäßig beeinträchtigt) für jeden Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu ermitteln, wurde die Anzahl unterdurchschnittlicher Testergebnisse (T-Wert < 40) aller Variablen bestimmt. Als kognitiv unbeeinträchtigt wurde ein Patient bezeichnet, der in allen Tests normgerechte Ergebnisse erzielt hatte (T-Wert \geq 40). Als kognitiv diskret beeinträchtigt galt ein Patient mit 1–2 unterdurchschnittlichen Testergebnissen, als mäßig kognitiv beeinträchtigt ein Patient mit

unterdurchschnittlichen Leistungen in mindestens 3 Tests. Während zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 7,2 % der Patienten ohne jede kognitive Beeinträchtigung waren, zeigten jeweils 46,4 % der Patienten diskrete bzw. mäßige kognitive Beeinträchtigungen (Abb. 10).

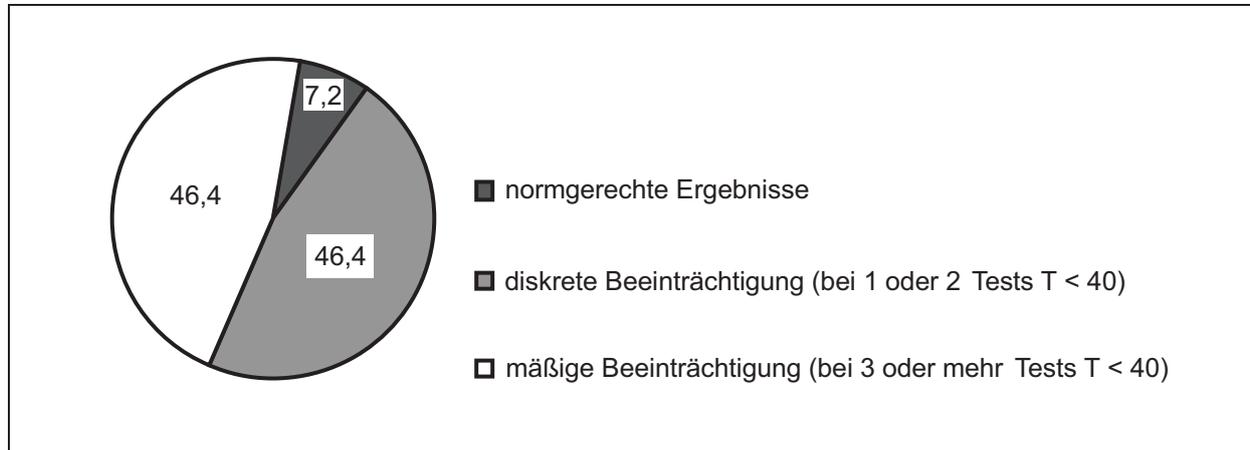


Abb. 10: Kognitive Funktionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) nach Testergebnissen

4.2.2 Formal-logisches Denken: Leistungsprüfsystem - Untertest 3 (LPS-3)

Vor der weiteren Ergebnispräsentation einige Worte zur methodischen Darstellung. Die Leistungen werden in den drei Fähigkeitsbereichen (formal-logisches Denken, Gedächtnis, Aufmerksamkeit) jeweils nach folgendem Schema beschrieben:

- A** Leistung der MS-Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0)
- B** Leistung der MS-Gesamtgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})
- C** Leistung der MS-Gesamtgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe
- D** Leistungen der Patientensubgruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Bei einem statistisch signifikanten Unterschied erfolgt die Darstellung in einem Balkendiagramm mit Mittelwerte und Standardabweichung. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Messzeitpunkten bzw. Gruppen wird durch eine Klammer zwischen beiden Balken dargestellt. An dieser Klammer ist der errechnete p-Wert abzulesen. Als Tabelle sind die Ergebnisse dargestellt, bei denen sich keine signifikanten Unterschiede ergaben.

A Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war das formal-logische Denken der MS-Gesamtgruppe durchschnittlich (t_0 : $T = 53,9$).

B Es verbesserte sich signifikant im Untersuchungszeitraum (t_{12} : $T = 57,6$), was als Folge des Übungseffektes interpretiert wird (Abb. 11).

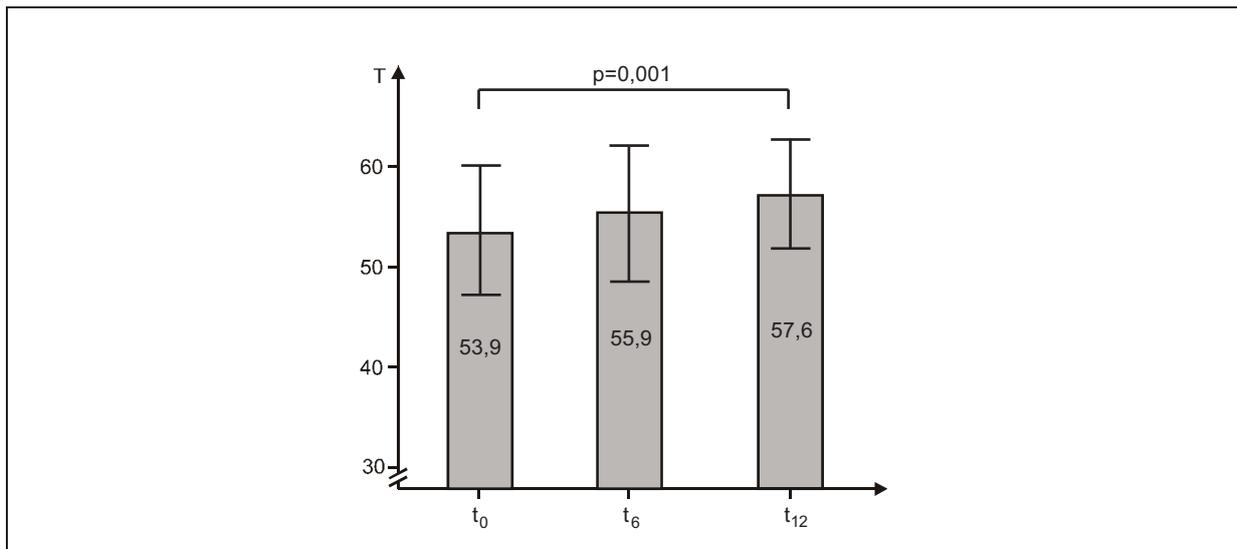


Abb. 11: Leistungsprüfsystem-3: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

C Sowohl MS-Gesamtgruppe als auch Kontrollgruppe verbesserten ihre Testleistungen im Verlauf durch den Übungs- und Lerneffekt. Es fand sich kein Unterschied zwischen MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe, d. h., dass beide Gruppen von der Wiederholungsmessung gleichermaßen profitierten (Tab. 8).

Tab. 8: Leistungsprüfsystem-3: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe im Verlauf (t₀-t₁₂) der Untersuchung

Zeitpunkt	MS-Gesamtgruppe, n = 28 Mittelwert ± SD	Kontrollgruppe, n = 11 Mittelwert ± SD	p*
t ₀	53,9 ± 6,5	55,8 ± 5,4	n.s.
t ₆	55,9 ± 6,7	55,9 ± 5,2	n.s.
t ₁₂	57,6 ± 5,5	60,9 ± 4,8	n.s.

* U-Test nach Mann-Whitney

D Bei Betrachtung der Patientensubgruppen konnten signifikante Unterschiede im formal-logischen Denken im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe erzielten im LPS-3:

- schwerer beeinträchtigte Patienten mit EDSS-Werten $\geq 1,5$ bei Diagnosestellung (t₀) und am Ende des Untersuchungszeitraums (t₁₂, Abb. 12)
- Patienten mit SPMS am Ende des Untersuchungszeitraums (t₁₂, Abb. 13)
- verspätet diagnostizierte Patienten (≥ 6 Monate zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung) am Ende des Untersuchungszeitraums (t₁₂, Abb. 14)
- Patienten mit klinisch gesicherter MS (Poser A) am Ende des Untersuchungszeitraums (t₁₂, Abb. 15)

- Patienten mit McDonald-Szenario 1 am Ende des Untersuchungszeitraums (t_{12} , Abb. 16). Die Ergebnisse zeigen zusammenfassend, dass jeweils die am stärksten betroffene Subgruppe signifikant schlechtere Leistungen erzielte als die Kontrollgruppe.

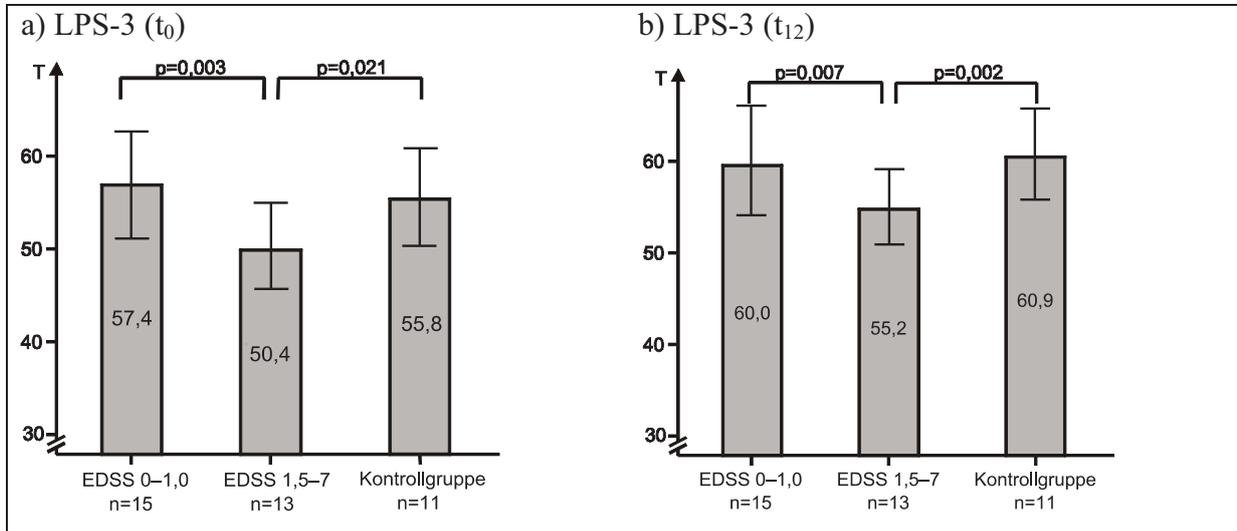


Abb. 12: Leistungsprüfsystem-3: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach EDSS-Wert sowie der Kontrollgruppe (a) bei Diagnosestellung (t_0) und (b) am Ende des Untersuchungszeitraums (t_{12})

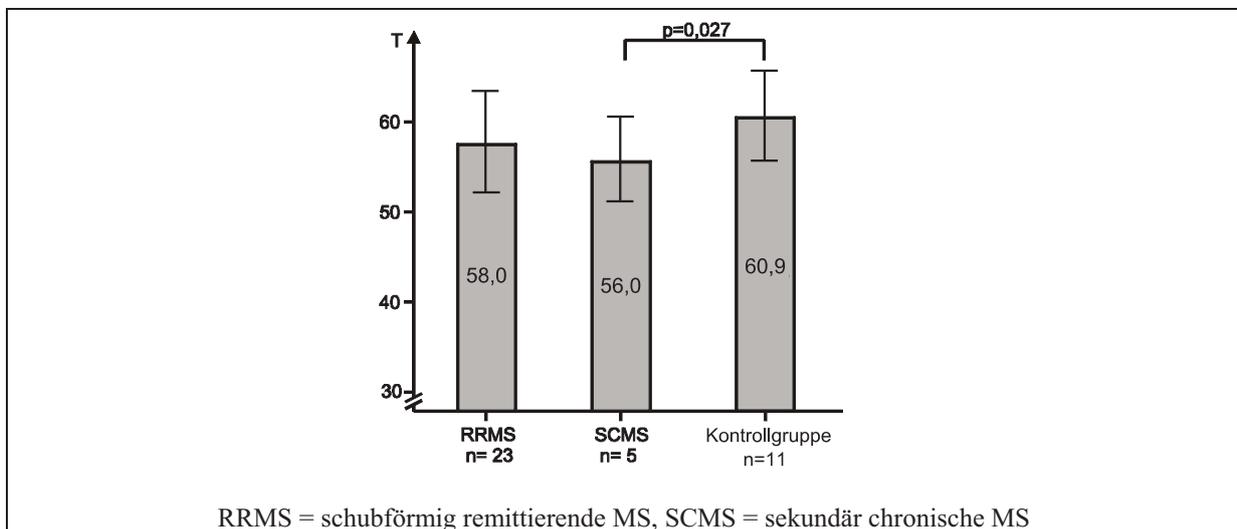


Abb. 13: Leistungsprüfsystem-3: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach dem Krankheitsverlauf sowie der Kontrollgruppe am Ende des Untersuchungszeitraums (t_{12})

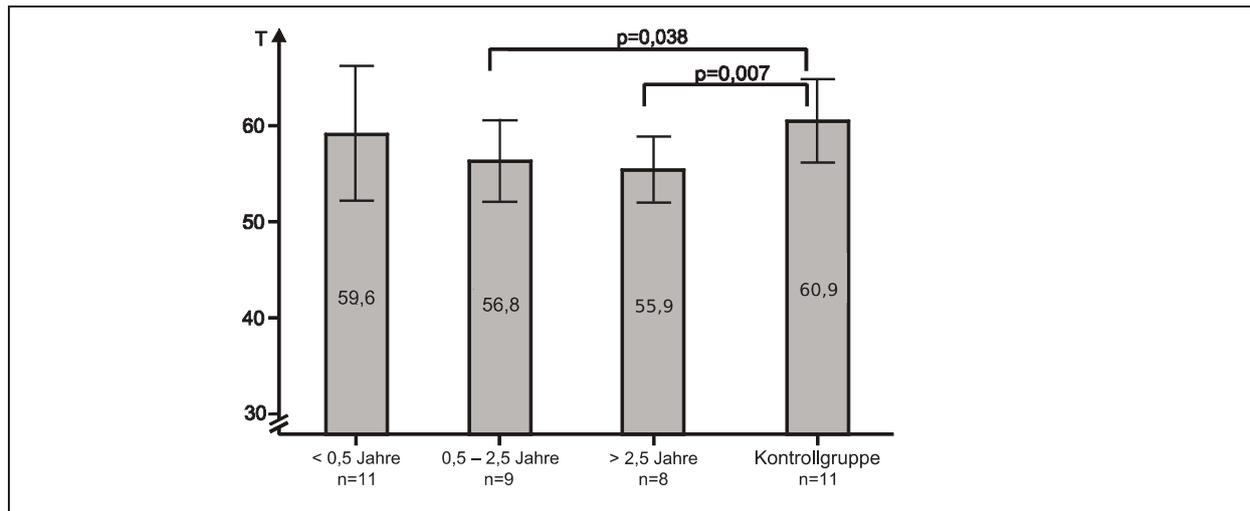


Abb. 14: Leistungsprüfsystem-3: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach der Zeitspanne in Jahren zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung sowie der Kontrollgruppe am Ende des Untersuchungszeitraums (t_{12})

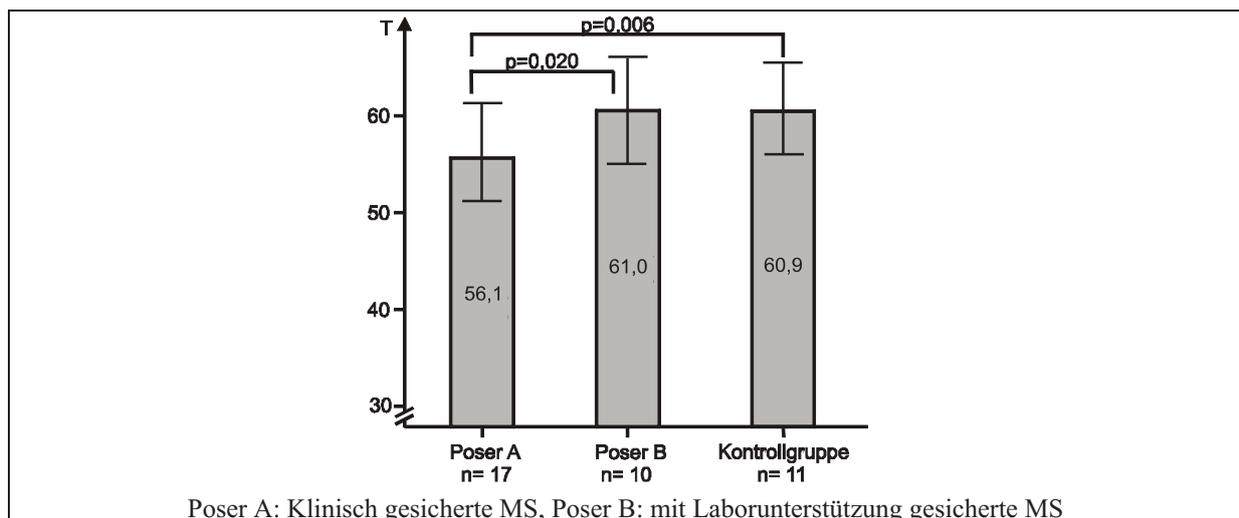


Abb. 15: Leistungsprüfsystem-3: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach den Poser-Kriterien sowie der Kontrollgruppe am Ende des Untersuchungszeitraums (t_{12})

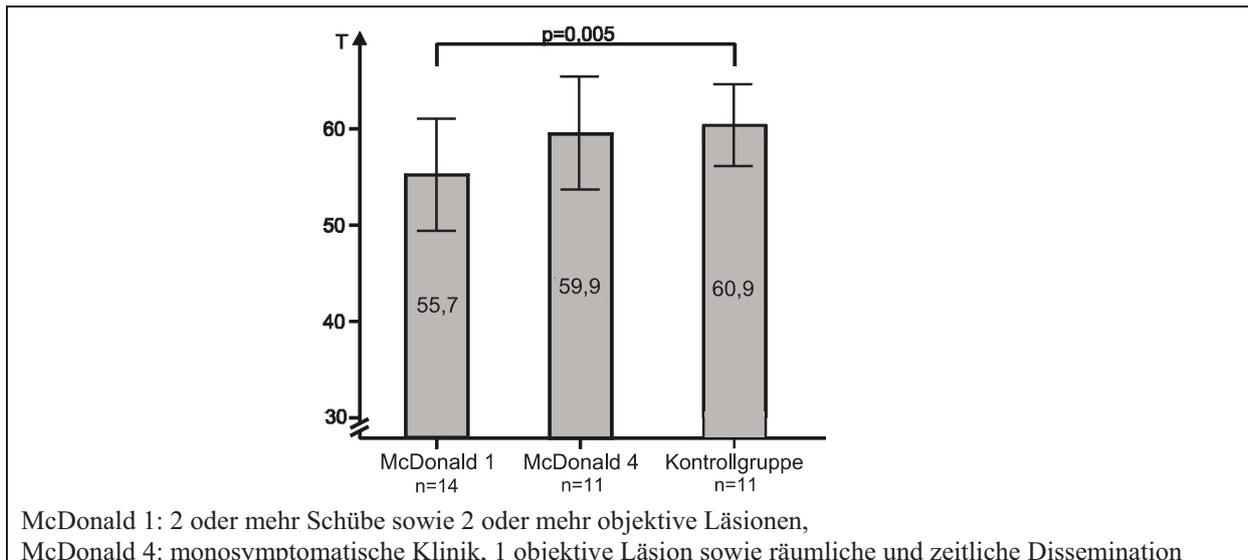


Abb. 16: Leistungsprüfsystem-3: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach den McDonald-Kriterien sowie der Kontrollgruppe am Ende des Untersuchungszeitraums (t_{12})

4.2.3 Gedächtnis

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Gedächtnistests beschrieben.

4.2.3.1 Verbale Merk- und Lernfähigkeit: Verbaler Lerntest (VLT)

A Die Berechnung der Mittelwerte der MS-Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ergab im verbalen Gedächtnis durchschnittliche Leistungen (t_0 : $T = 48,6$).

B Im Verlauf stieg die Gedächtnisleistung signifikant zwischen erster (t_0) und zweiter (t_6) sowie zwischen erster (t_0) und dritter (t_{12}) Untersuchung (t_6 : $T = 51,9$; t_{12} : $T = 54,3$) durch die wiederholte Testung an (Abb. 17).

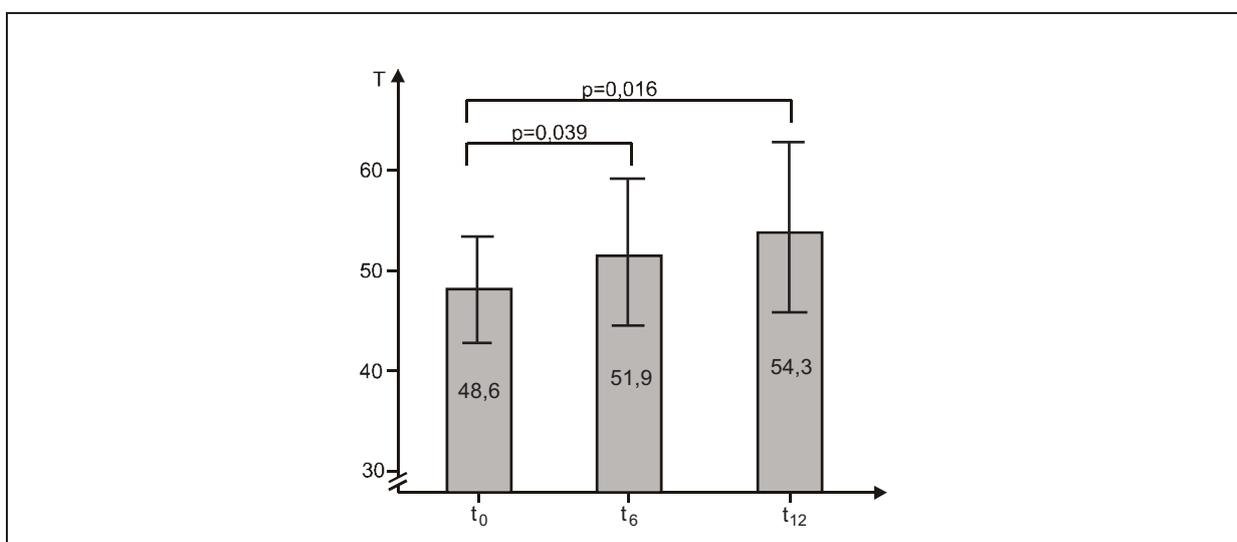


Abb. 17: Verbaler Lerntest: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 – t_{12})

C Zu keinem Zeitpunkt wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der MS-Gesamtgruppe und der Kontrollgruppe gefunden. Die Leistungen beider Gruppen verbesserten sich stetig (Tab. 9).

Tab. 9: Verbaler Lerntest: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe im Verlauf (t_0 – t_{12}) der Untersuchung

Zeitpunkt	MS-Gesamtgruppe, n = 28 Mittelwert \pm SD	Kontrollgruppe, n = 11 Mittelwert \pm SD	p*
t_0	48,6 \pm 5,0	48,1 \pm 7,7	n.s.
t_6	51,9 \pm 7,0	49,6 \pm 11,8	n.s.
t_{12}	54,3 \pm 8,1	56,8 \pm 10,5	n.s.

* U-Test nach Mann-Whitney

D Die MS-Subgruppenbetrachtung im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied.

4.2.3.2 Nonverbale Merk- und Lernfähigkeit: Nonverbaler Lerntest (NVL)

A Der Mittelwert der MS-Gesamtgruppe zu Studienbeginn (t_0) lag im nonverbalen Gedächtnis im unteren Normbereich ($T = 42,7$).

B Im Verlauf verbesserte sich die Testleistung signifikant von der ersten (t_0) zur dritten (t_{12}) sowie von der zweiten (t_6) zur dritten (t_{12}) Untersuchung (t_6 : $T = 46,5$; t_{12} : $T = 49,1$, Abb. 18).

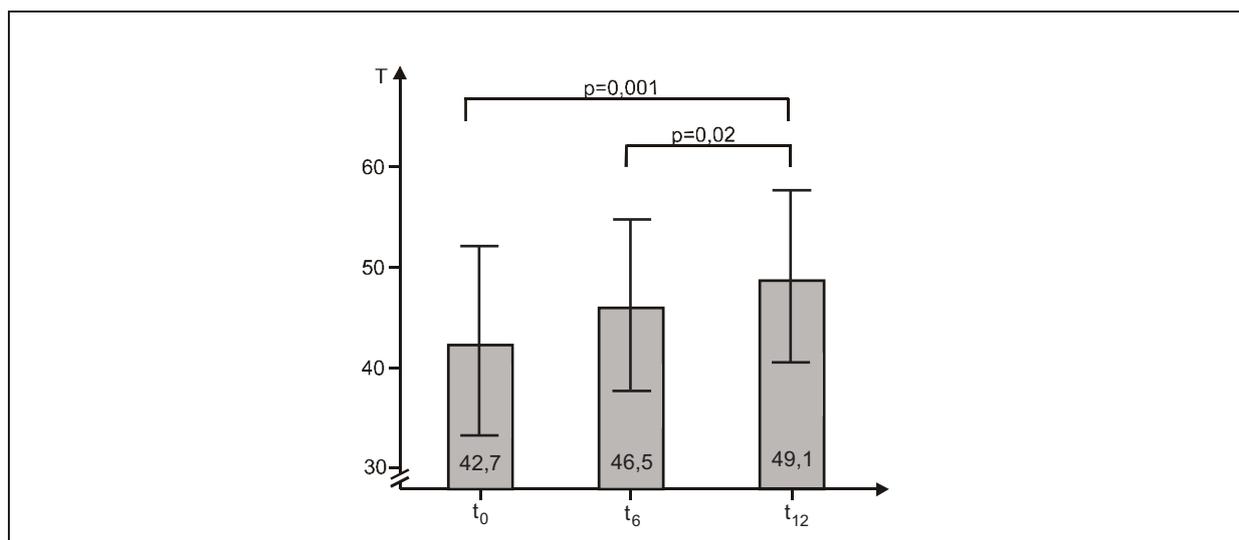


Abb. 18: Nonverbaler Lerntest: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 – t_{12})

C Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Leistungsverbesserung der MS-Gesamtgruppe bei der zweiten (t_6) und dritten (t_{12}) Untersuchung signifikant geringer als bei der Kontrollgruppe (Abb. 19), was auf einen geringeren Lernfortschritt hindeutet.

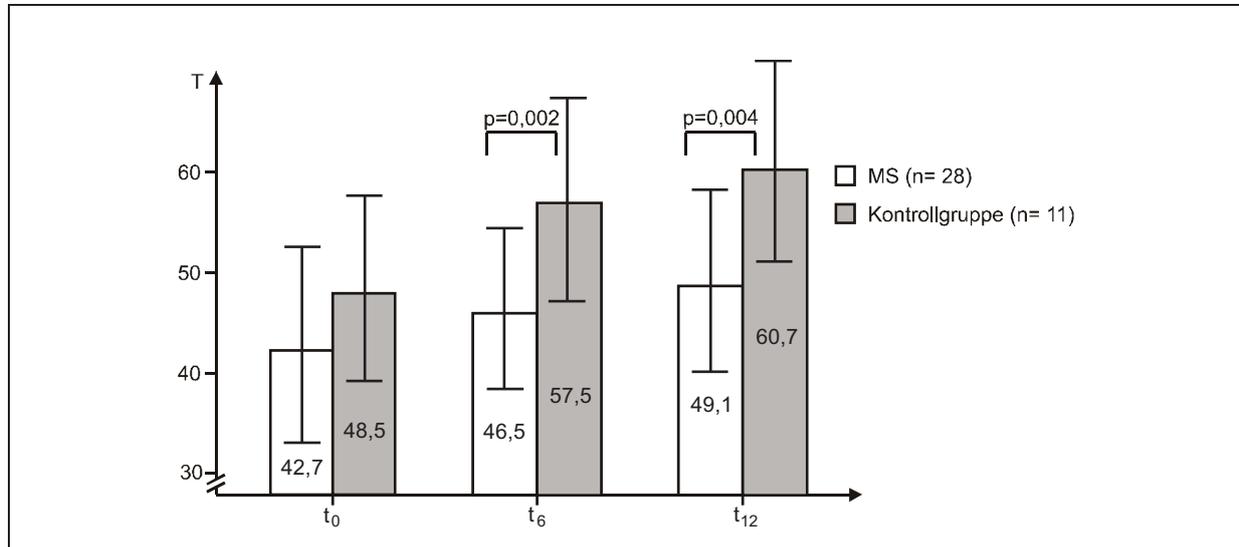


Abb. 19: Nonverbaler Lerntest: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe im Verlauf (t_0 – t_{12}) der Untersuchung

D In der Analyse der Subgruppen zeigte sich, dass drei Patientensubgruppen während des gesamten Untersuchungszeitraums (t_0 – t_{12}) mit der Kontrollgruppe vergleichbare nonverbale Gedächtnisleistungen erbrachten:

- Patienten mit geringer Beeinträchtigung (EDSS 0–1,0)
- Patienten mit früher Diagnosestellung (< 0,5 Jahre)
- Patienten mit der Medikation „Sonstige“.

Außerdem wiesen einige Patientengruppen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) signifikante schlechtere Leistungen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Dies waren:

- Patienten mit schwererer Beeinträchtigung (EDSS $\geq 1,5$, Abb. 20)
- Patienten mit SPMS (Abb. 21)
- Patienten mit verspäteter Diagnosestellung (≥ 6 Monate zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung, Abb. 22)
- Patienten mit klinisch gesicherter MS (Poser A, Abb. 23)
- Patienten, die dem Szenario 1 der McDonald-Kriterien zugeordnet wurden (Abb. 24).

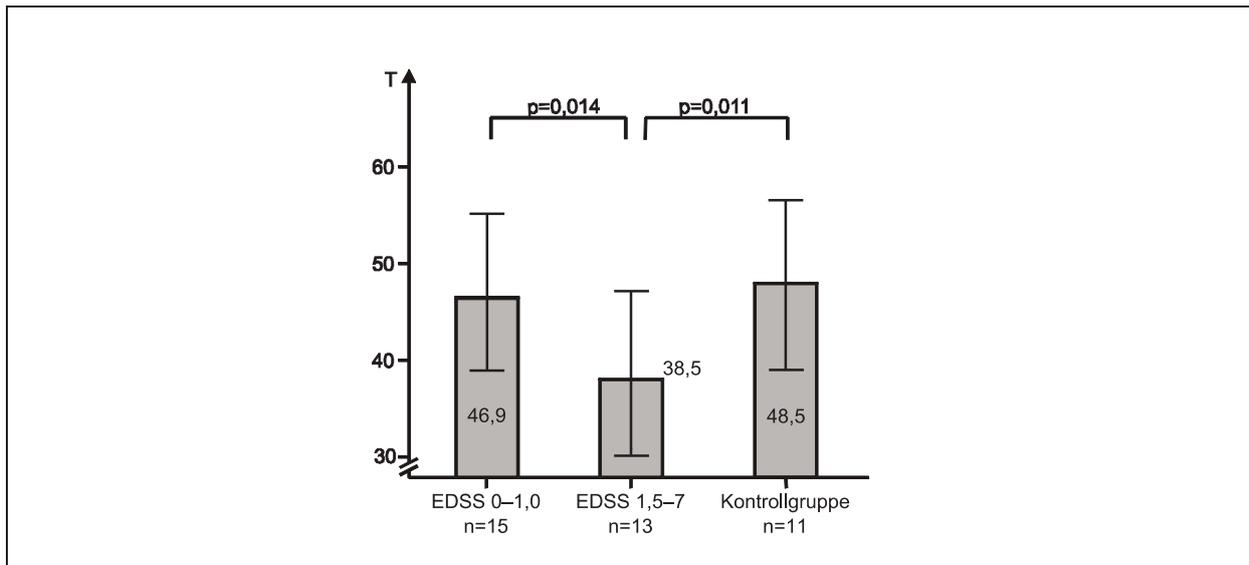


Abb. 20: Nonverbaler Lerntest: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach EDSS-Wert sowie der Kontrollgruppe bei Diagnosestellung (t_0)

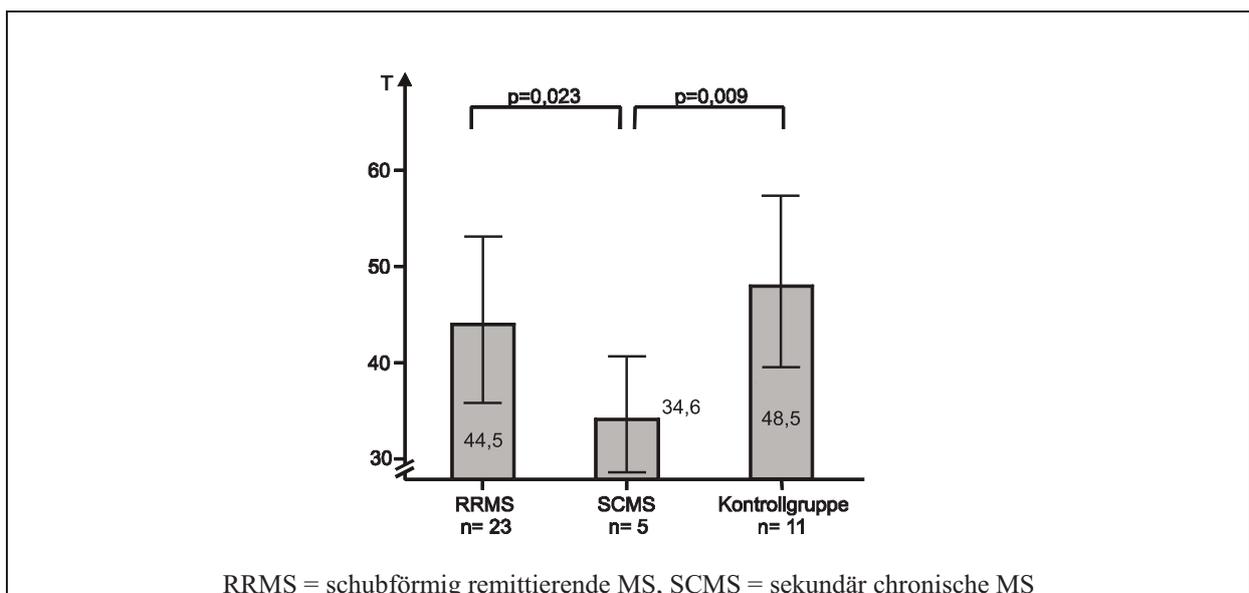


Abb. 21: Nonverbaler Lerntest: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach Krankheitsverlauf sowie der Kontrollgruppe bei Diagnosestellung (t_0)

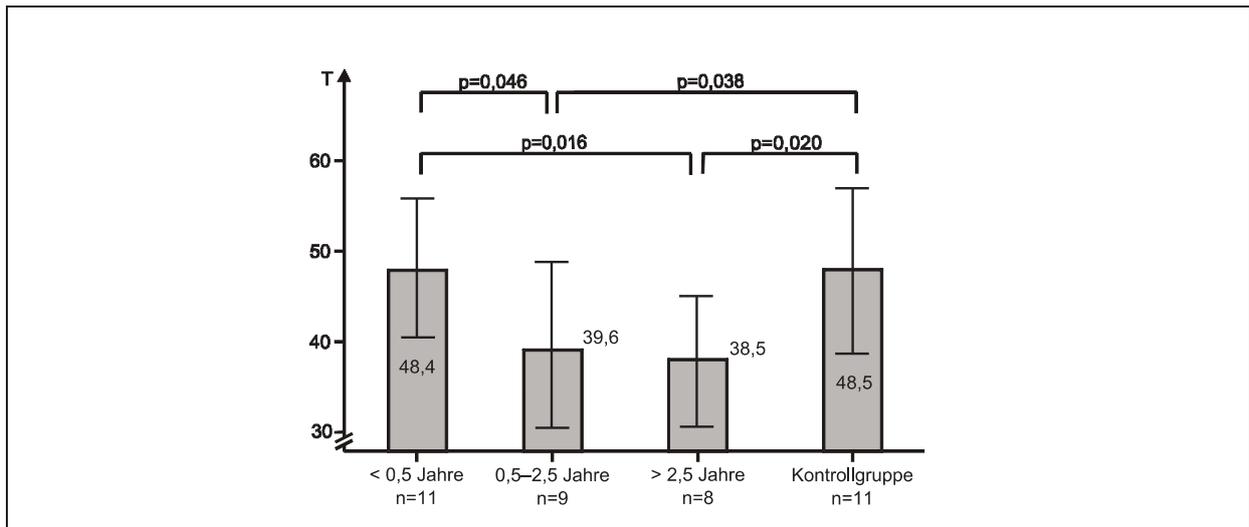


Abb. 22: Nonverbaler Lerntest: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach Zeitspanne (in Jahren) zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung sowie der Kontrollgruppe bei Diagnosestellung (t_0)

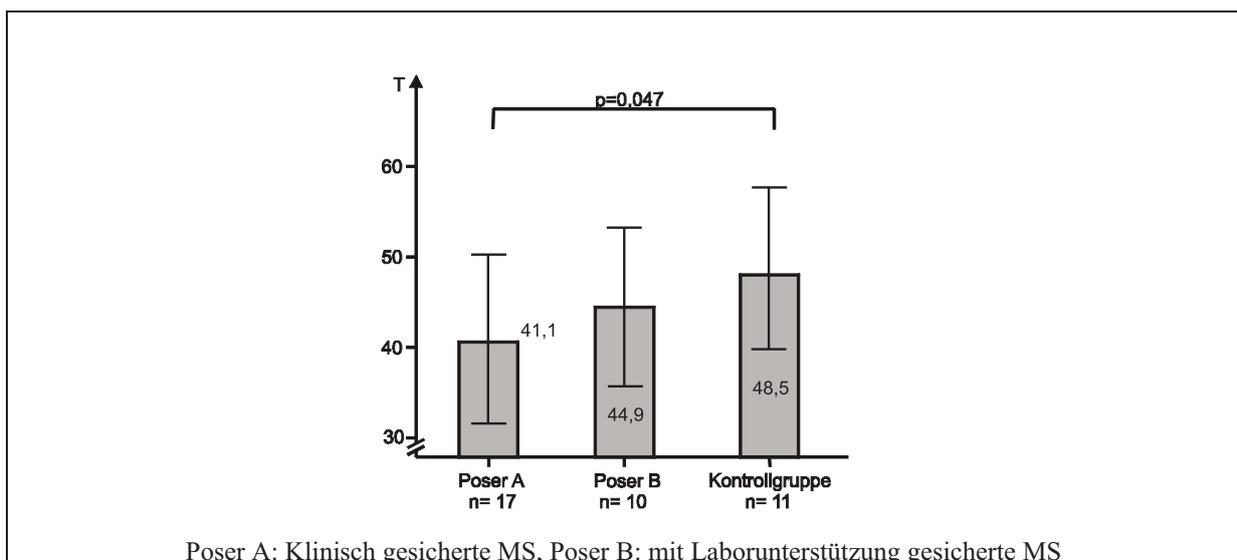


Abb. 23: Nonverbaler Lerntest: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach Poser-Kriterien sowie der Kontrollgruppe bei Diagnosestellung (t_0)

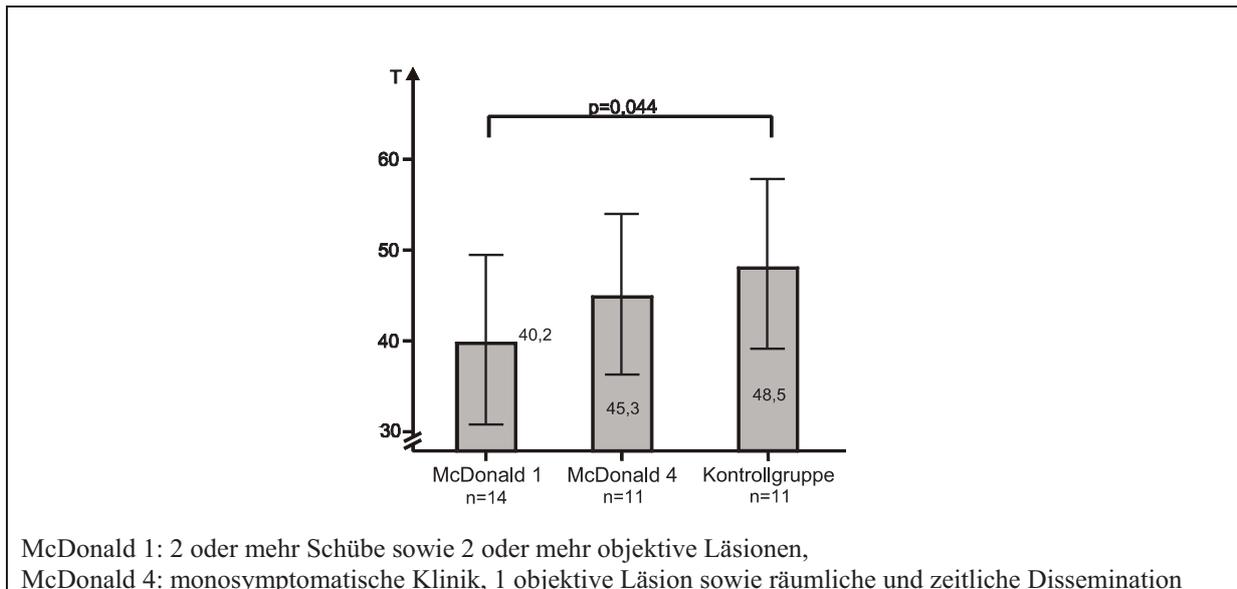


Abb. 24: Nonverbaler Lerntest: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach McDonald-Szenario sowie der Kontrollgruppe bei Diagnosestellung (t_0)

4.2.4 Aufmerksamkeit

A Die Mittelwerte der Reaktionszeiten waren in der MS-Gesamtgruppe bei Diagnosestellung (t_0) in der Alertness (tonische Alertness: $T = 36,0$; phasische Alertness: $T = 38,2$) und in der geteilten Aufmerksamkeit ($T = 38,9$) unterdurchschnittlich, d. h. verlangsamt. Im Test geteilte Aufmerksamkeit machten die Patienten im Mittel 2,5 Fehler, die Zahl der Auslassfehler war durchschnittlich ($T = 42,2$). Beim Reaktionswechsel waren die mittlere Reaktionszeit und der T-Wert der Fehler durchschnittlich ($T = 41,8$ bzw. $T = 52,7$).

B Im Verlauf wurden die Reaktionszeiten der MS-Gesamtgruppe in der **tonischen Alertness** (Alertness ohne Warnton) von der ersten (t_0) zur dritten (t_{12}) Untersuchung (t_{12} : $T = 37,6$) signifikant schneller, blieben jedoch unterdurchschnittlich (Abb. 25), während sich in der **phasischen Alertness** (Alertness mit Warnton) von der zweiten zur dritten Untersuchung lediglich eine Tendenz zur Verbesserung ($t_6 = 37,8$, t_{12} : $T = 39,3$, $p = 0,068$) zeigte.

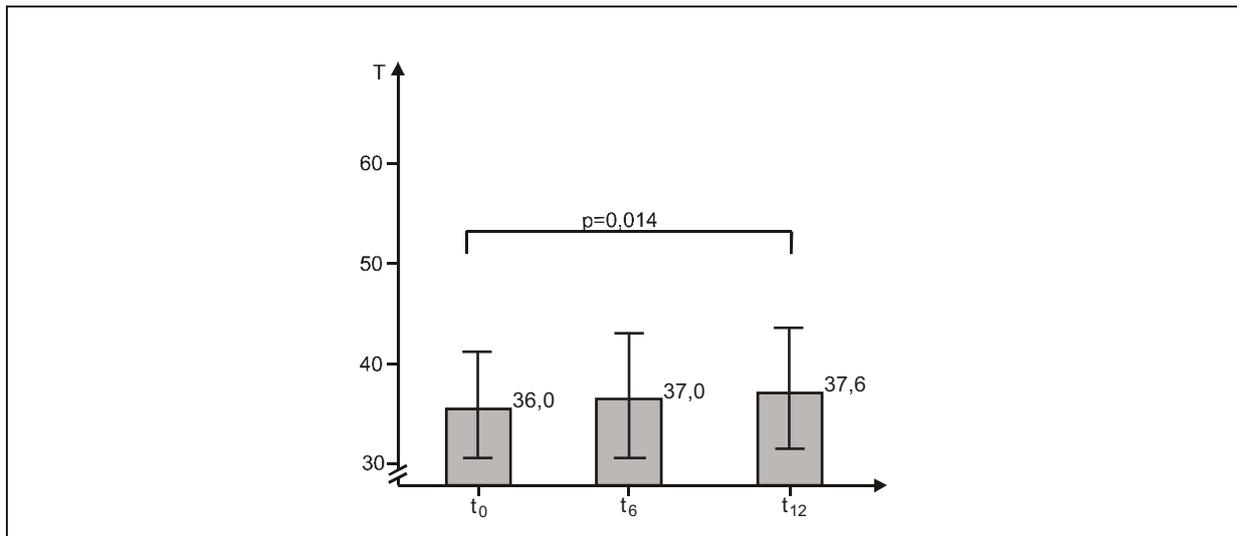


Abb. 25: Tonische Alertness: Reaktionszeit der MS-Gesamtgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 – t_{12})

Die **geteilte Aufmerksamkeit** wies statistisch signifikante Unterschiede zwischen erster (t_0) und dritter (t_{12}) Untersuchung bei Reaktionszeit (t_{12} : $T = 42,4$) und Anzahl der Fehler auf (t_{12} : 1,2; Abb. 26 a und b). Die Reaktionszeiten wurden schneller und lagen bei der dritten Untersuchung (t_{12}) im unteren Normbereich, gleichzeitig nahmen die Fehler ab. Somit reagierte die MS-Gesamtgruppe im Verlauf der wiederholten Testung signifikant schneller und signifikant korrekter.

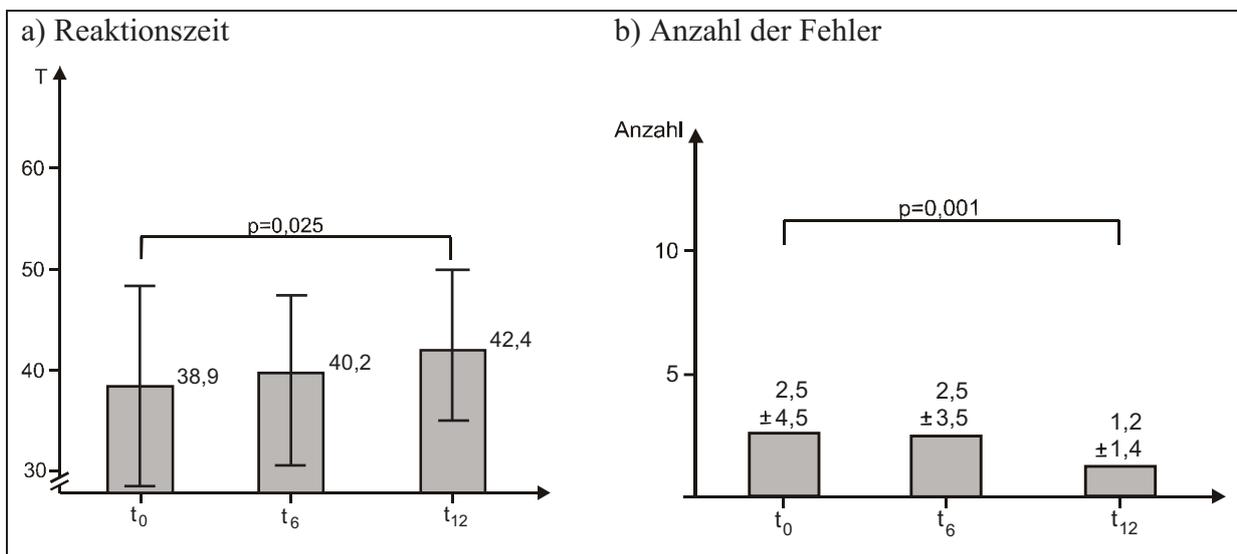


Abb. 26: Geteilte Aufmerksamkeit: (a) Reaktionszeit und (b) Anzahl der Fehler der MS-Gesamtgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 – t_{12})

Beim Test **Reaktionswechsel** zeigte die statistische Analyse in der Reaktionszeit signifikante Unterschiede zwischen allen drei Messungen (Abb. 27). Dies bedeutet, dass sich die Reaktionszeiten auch bei dieser Testanforderung signifikant verbesserten und zum Zeitpunkt

der dritten Untersuchung genau durchschnittlich waren ($T = 49,1$). Bei den Fehlern konnte dagegen kein Unterschied zwischen den Zeitpunkten nachgewiesen werden.

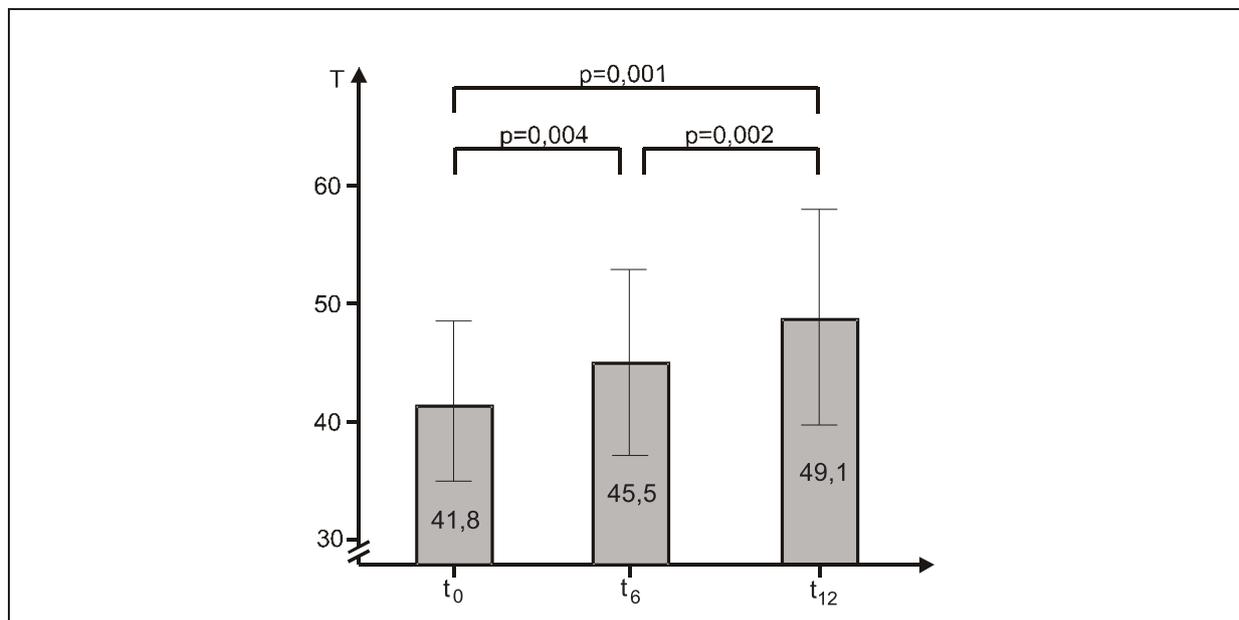


Abb. 27: Reaktionswechsel: Reaktionszeit der MS-Gesamtgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 – t_{12})

C Fasst man die Aufmerksamkeitsleistungen der MS-Gesamtgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zusammen, ergeben sich in 10 Reaktionszeiten signifikant schlechtere Leistungen der MS-Gesamtgruppe gegenüber der Kontrollgruppe und zwar zu allen drei Zeitpunkten in der tonischen (Abb. 28) und phasischen (Abb. 29) Alertness, in der geteilten Aufmerksamkeit bei der dritten (t_{12}) Untersuchung (Abb. 30) und im Reaktionswechsel zu allen drei Zeitpunkten (Abb. 31). Dies entspricht einer allgemeinen Reaktionsverlangsamung.

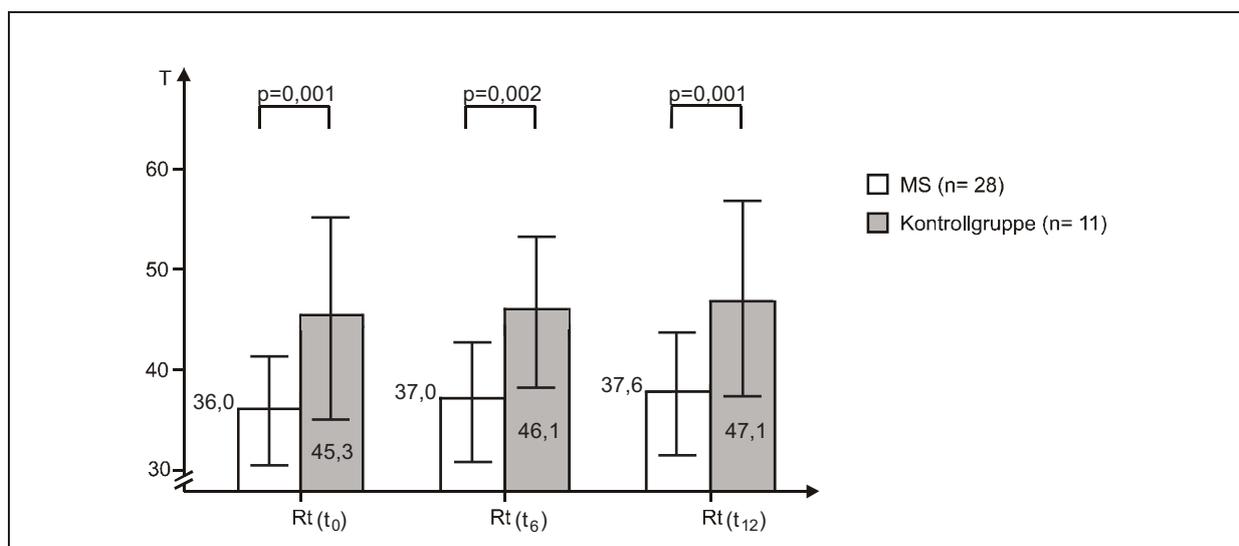


Abb. 28: Tonische Alertness: Reaktionszeiten der MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 – t_{12})

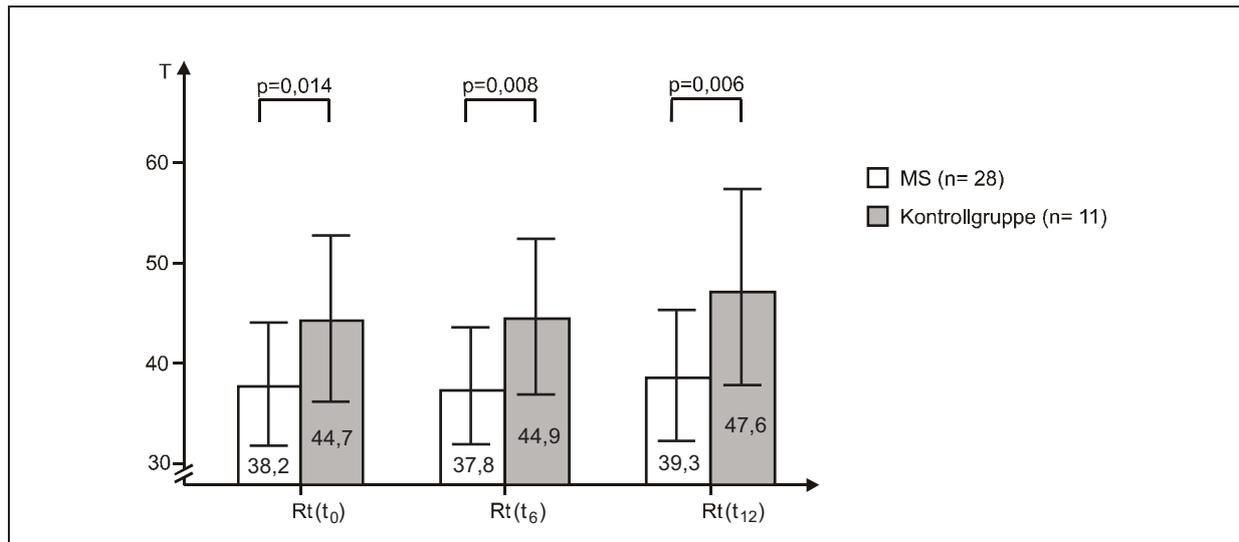


Abb. 29: Phasische Alertness: Reaktionszeiten der MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

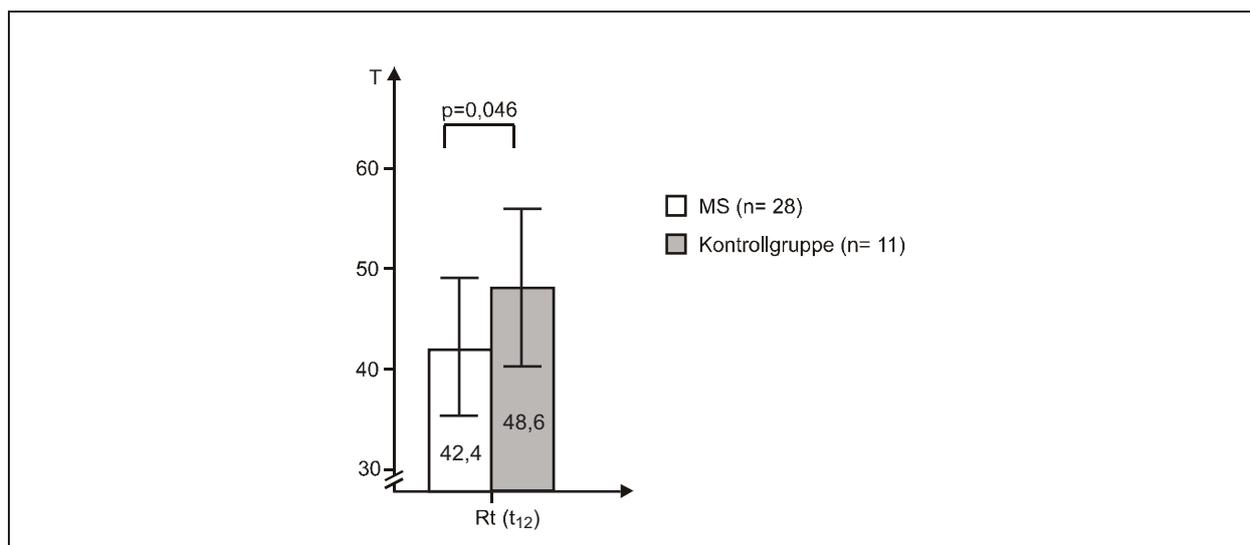


Abb. 30: Geteilte Aufmerksamkeit: Reaktionszeiten der MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe bei der dritten Untersuchung (t₁₂)

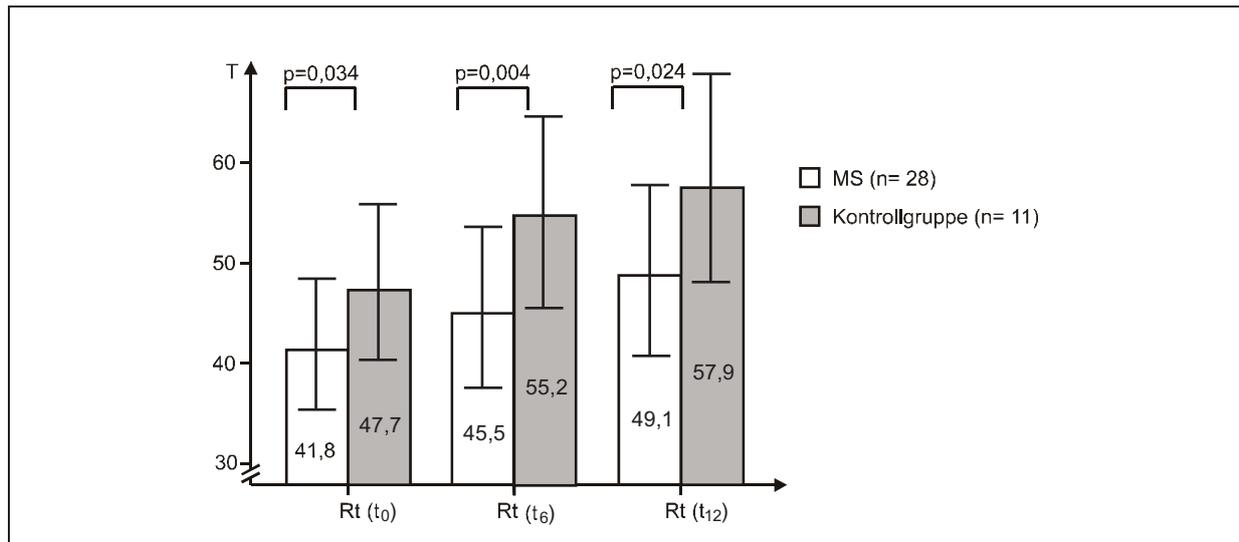


Abb. 31: Reaktionswechsel: Reaktionszeiten der MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀–t₁₂)

D Weitere Differenzierungen zeigten sich bei der Betrachtung der Patientensubgruppen.

Gruppierung nach EDSS

Die nach dem EDSS stärker beeinträchtigte Subgruppe (EDSS 1,5–7,0) war deutlicher verlangsamt als die weniger beeinträchtigte Subgruppe (EDSS ≤1,0). Die erstgenannte Gruppe zeigte in 12 Aufmerksamkeitsvariablen, davon 11 Reaktionszeiten, signifikant schlechtere Leistungen als die Kontrollgruppe (Abb. 32–Abb. 36). Im Einzelnen: Verlangsamung in der tonischen und phasischen Alertness sowie im Reaktionswechsel zu allen drei Messzeitpunkten, Verlangsamung in der geteilten Aufmerksamkeit bei der ersten (t₀) und dritten (t₁₂) Untersuchung und in diesem Test signifikant mehr Auslassfehler bei Studienbeginn (t₀).

Dagegen war die nach dem EDSS weniger beeinträchtigte Subgruppe nur in 5 Variablen (sämtlich Reaktionszeiten, Abb. 32, Abb. 33, Abb. 36) signifikant schlechter als die Kontrollgruppe.

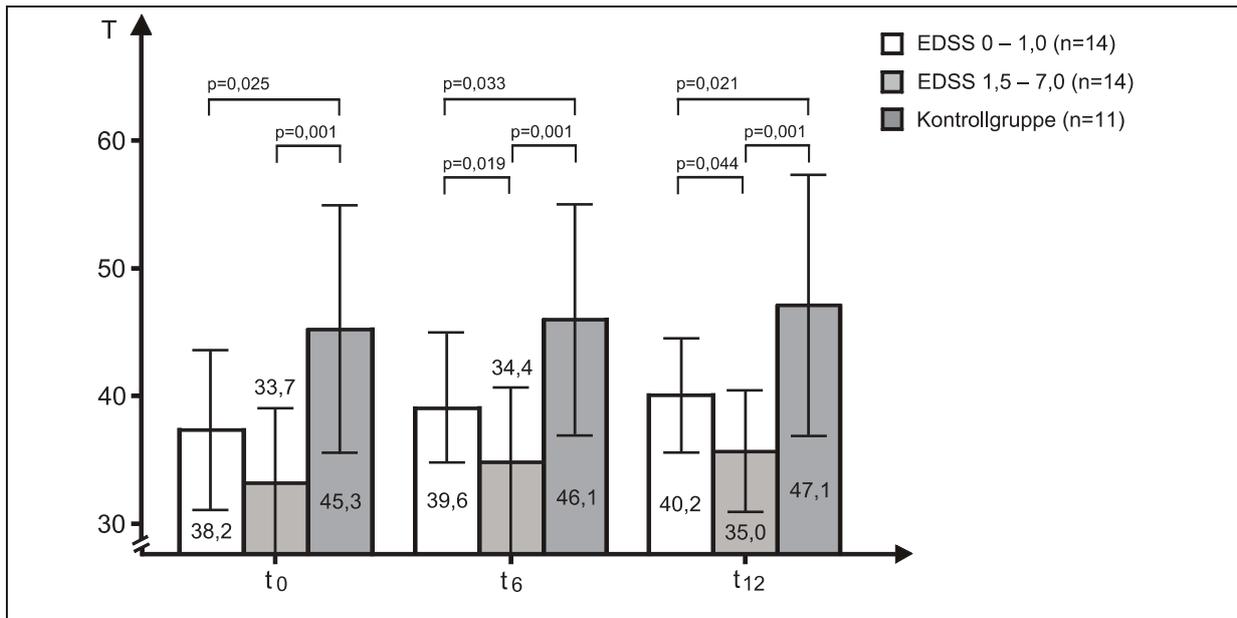


Abb. 32: Tonische Alertness: Reaktionszeiten der EDSS-Subgruppen und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

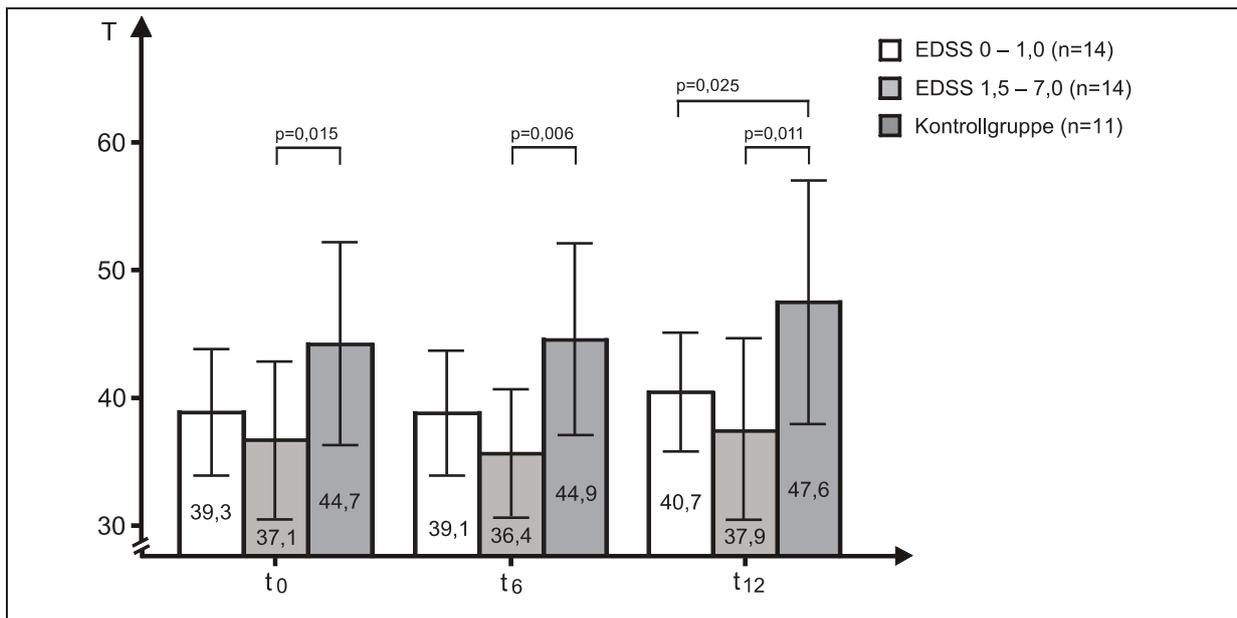


Abb. 33: Phasische Alertness: Reaktionszeiten der EDSS-Subgruppen und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

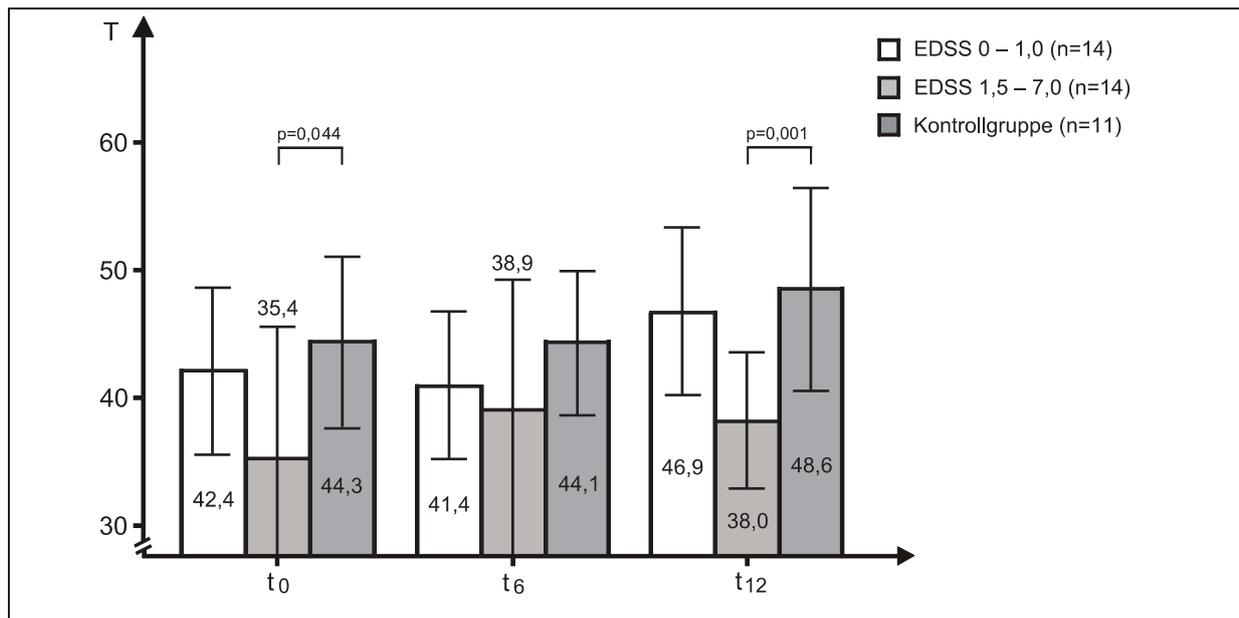


Abb. 34: Geteilte Aufmerksamkeit: Reaktionszeiten der EDSS-Subgruppen und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀–t₁₂)

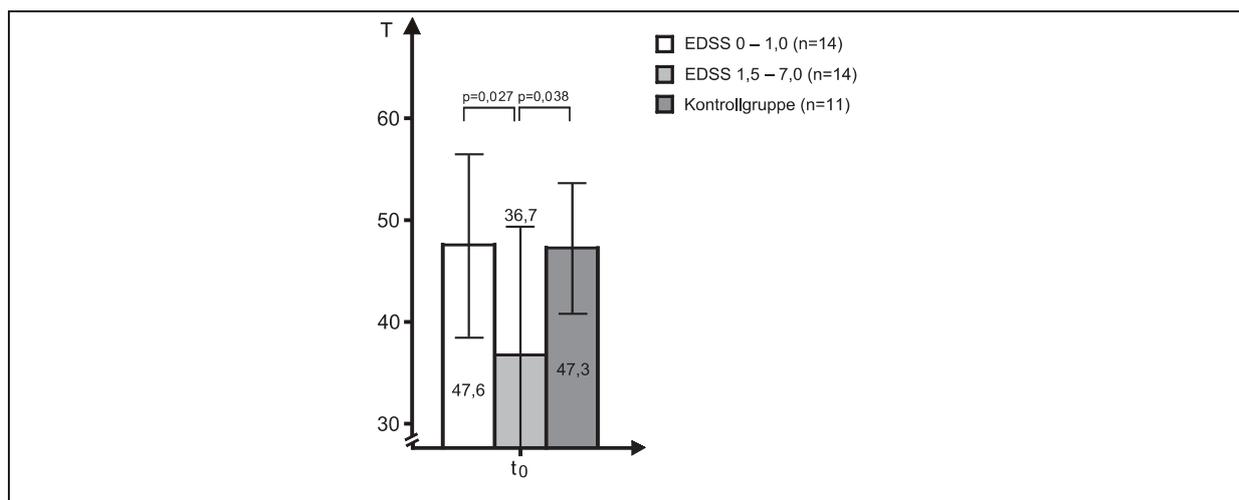


Abb. 35: Geteilte Aufmerksamkeit: Auslassfehler der EDSS-Subgruppen und Kontrollgruppe zu Beginn der Untersuchung (t₀)

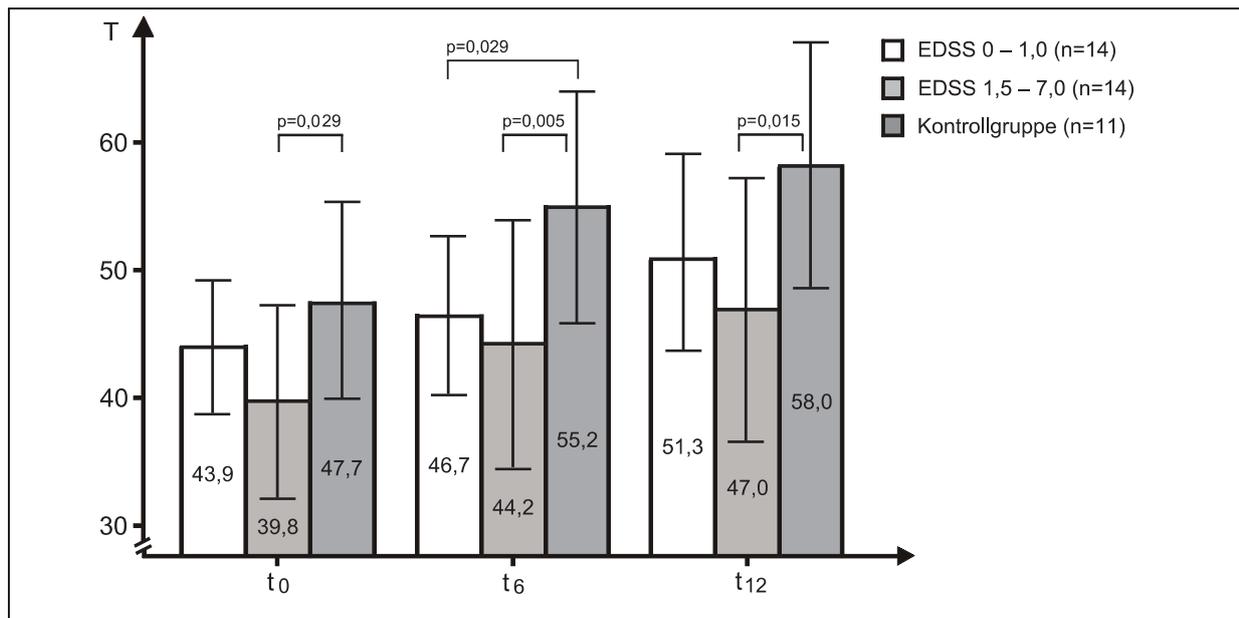


Abb. 36: Reaktionswechsel: Reaktionszeiten der EDSS-Subgruppen und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀–t₁₂)

Gruppierung nach Krankheitsverlauf

Beim Krankheitsverlauf zeigte sich, dass die Patienten mit *schubförmigem* Krankheitsverlauf in 7 Reaktionszeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe verlangsamt waren, in der tonischen und phasischen Alertness zu allen drei Untersuchungszeitpunkten und im Reaktionswechsel zum zweiten (t₆) Messzeitpunkt (Abb. 37, Abb. 38, Abb. 40).

Die Patienten mit *sekundär-chronischem* Verlauf unterschieden sich ebenfalls in 7 Variablen von der Kontrollgruppe, darunter in 6 Reaktionszeiten (tonische Alertness bei der ersten (t₀) und dritten (t₁₂) Untersuchung, phasische Alertness bei der dritten (t₁₂) Untersuchung, geteilte Aufmerksamkeit bei der zweiten (t₆) und dritten (t₁₂) Untersuchung, Reaktionswechsel bei der dritten (t₁₂) Untersuchung) und in der Fehlerzahl beim Reaktionswechsel zum zweiten (t₆) Untersuchungszeitpunkt (Abb. 37–Abb. 41). Die Aufteilung der Patienten nach dem Krankheitsverlauf machte deutlich, dass die Fallzahl in der Gruppe SCMS mit n = 5 Patienten zu gering war, um die im Vergleich zur Gruppe mit schubförmigem Verlauf geringeren T-Werte mit einer statistischen Signifikanz zu belegen. Obwohl die T-Werte für die Reaktionszeiten der Gruppe SCMS in allen Tests zu allen drei Zeitpunkten niedriger waren als die der Patienten mit schubförmigem Verlauf, waren die T-Werte statistisch nicht signifikant von der Kontrollgruppe verschieden.

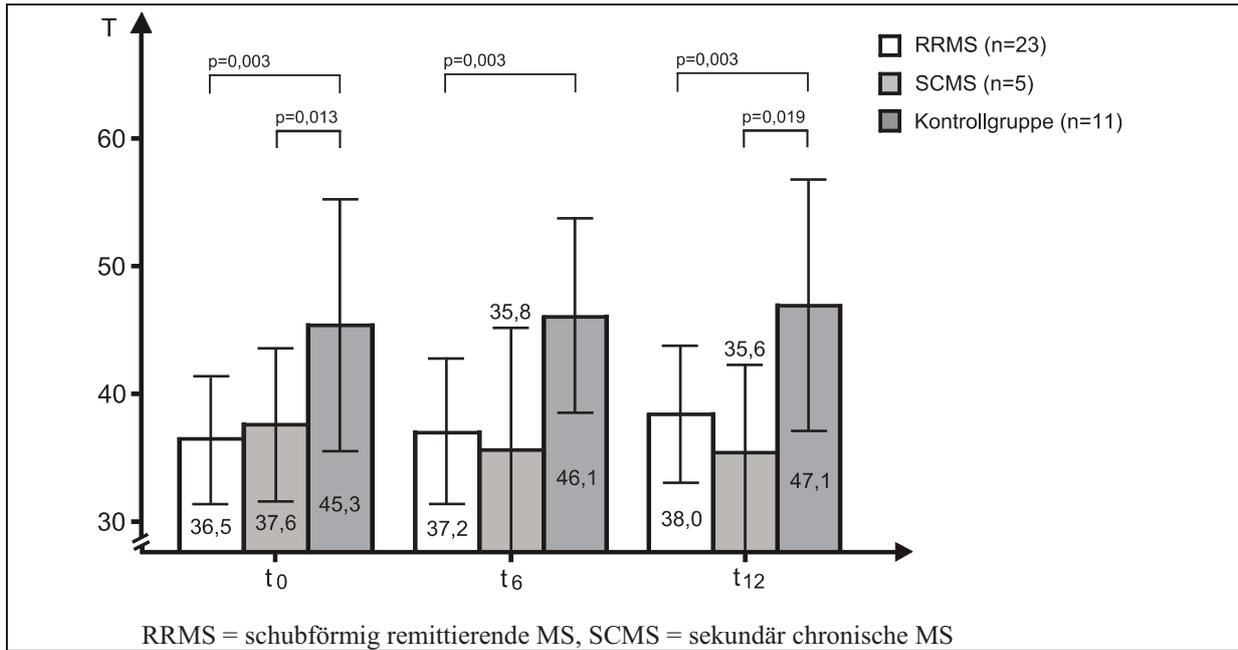


Abb. 37: Tonische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Krankheitsverlauf und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

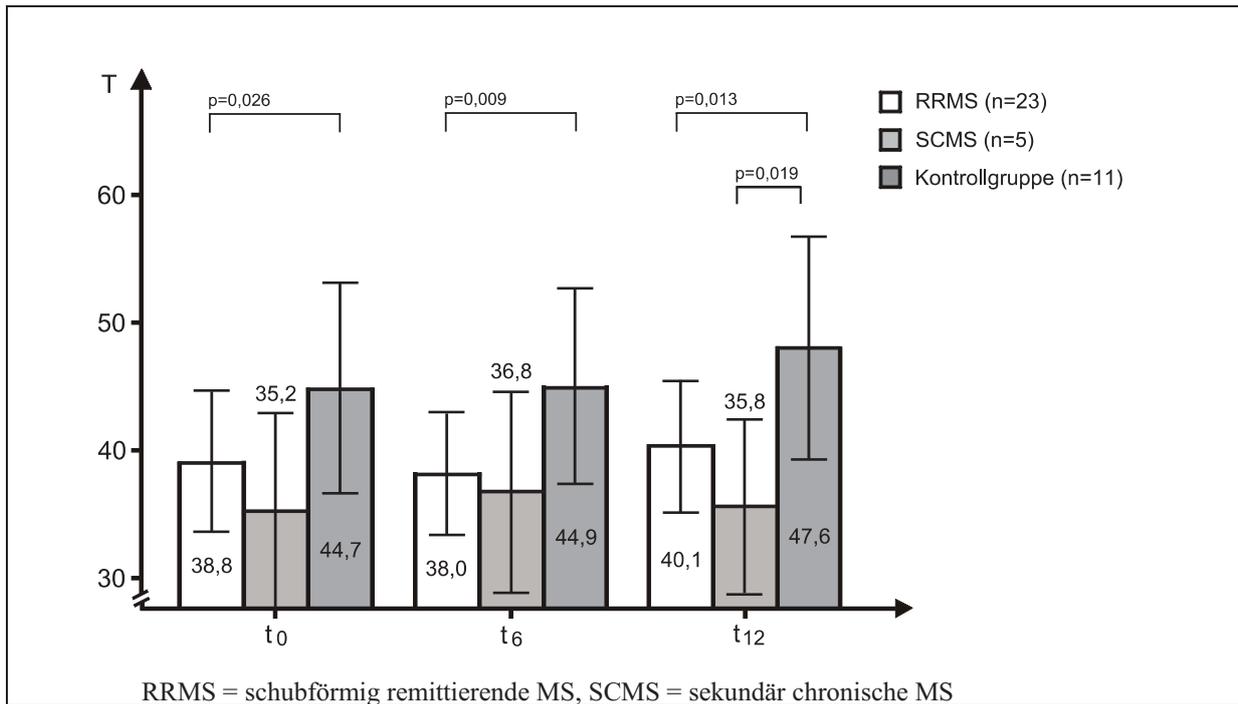


Abb. 38: Phasische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Krankheitsverlauf und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

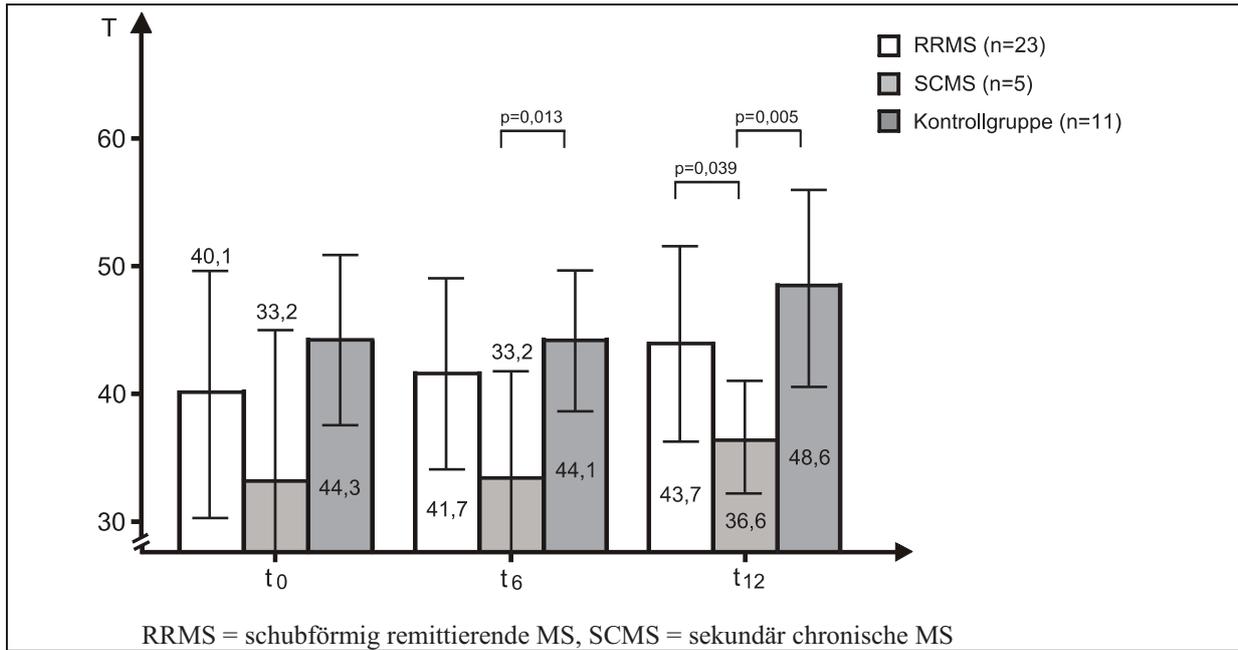


Abb. 39: Geteilte Aufmerksamkeit: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Krankheitsverlauf und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

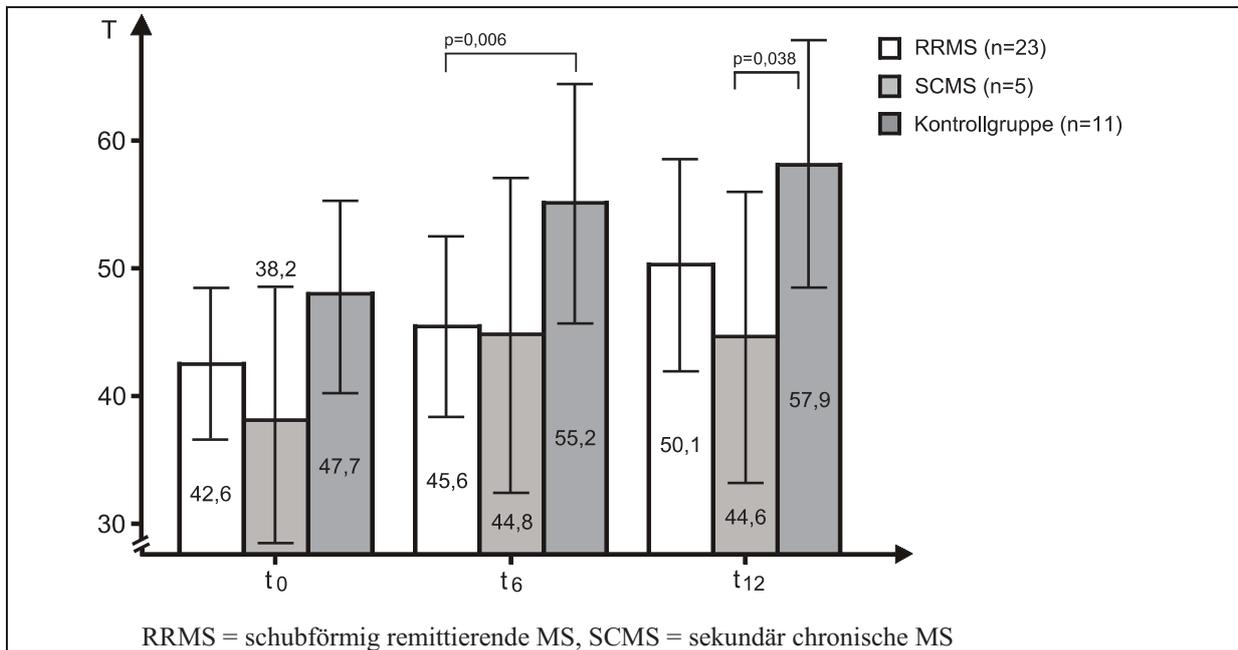


Abb. 40: Reaktionswechsel: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Krankheitsverlauf und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

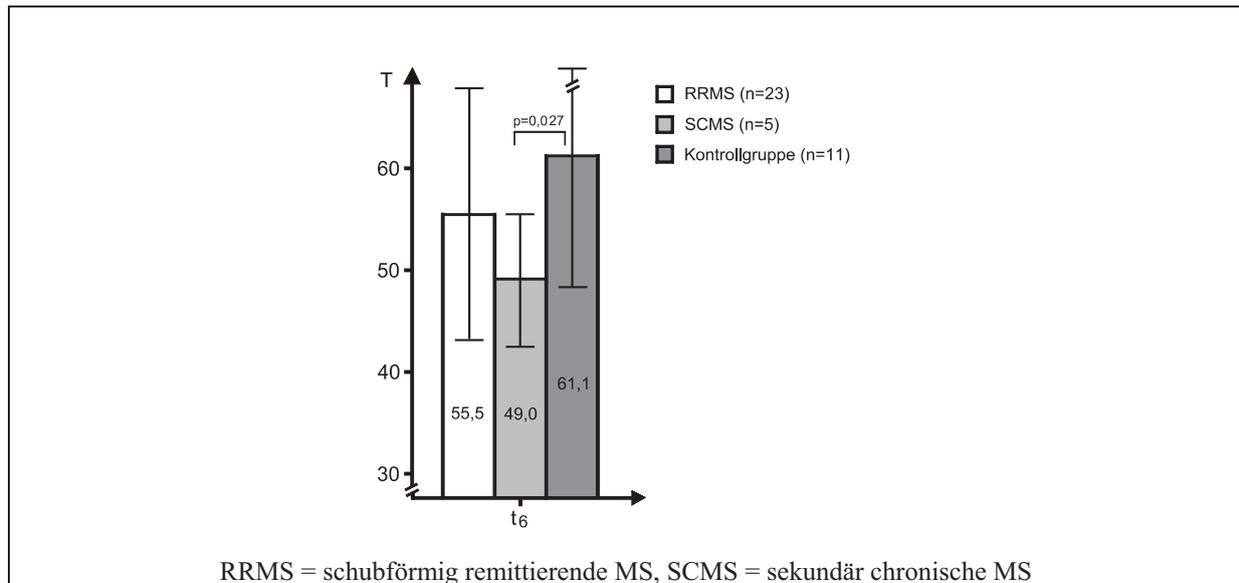


Abb. 41: Reaktionswechsel: Fehler der Subgruppen nach Krankheitsverlauf und Kontrollgruppe in der zweiten Untersuchung (t₆)

Gruppierung nach Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung

Unterteilt nach der Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung zeigte sich, dass die am schnellsten diagnostizierte Gruppe (*0 bis < 0,5 Jahre*) in 5 Reaktionszeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe verlangsamt war (Alertness ohne Warnton zu allen drei Zeitpunkten, Alertness mit Warnton bei der ersten (t₀) und dritten (t₁₂) Messung; Abb. 42, Abb. 43), während die leicht verspätet diagnostizierte Gruppe (*0,5–2,5 Jahre*) in 10 Reaktionszeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe verlangsamt war (Alertness ohne und mit Warnton und geteilte Aufmerksamkeit zu allen drei Zeitpunkten, Reaktionswechsel bei der zweiten (t₆) Messung; Abb. 42, Abb. 43, Abb. 44, Abb. 46). Die deutlich verspätet diagnostizierte Gruppe (*>2,5 Jahre*) unterschied sich in 9 Variablen von der Kontrollgruppe, davon in 8 Reaktionszeiten (Alertness ohne Warnton zu allen drei Zeitpunkten, Alertness mit Warnton bei der zweiten (t₆) und dritten (t₁₂) Untersuchung, geteilte Aufmerksamkeit bei der dritten (t₁₂) sowie Reaktionswechsel bei der ersten (t₀) und zweiten (t₆) Untersuchung) und in der Zahl der Auslassfehler in der dritten (t₁₂) Messung der geteilten Aufmerksamkeit (Abb. 42–Abb. 46).

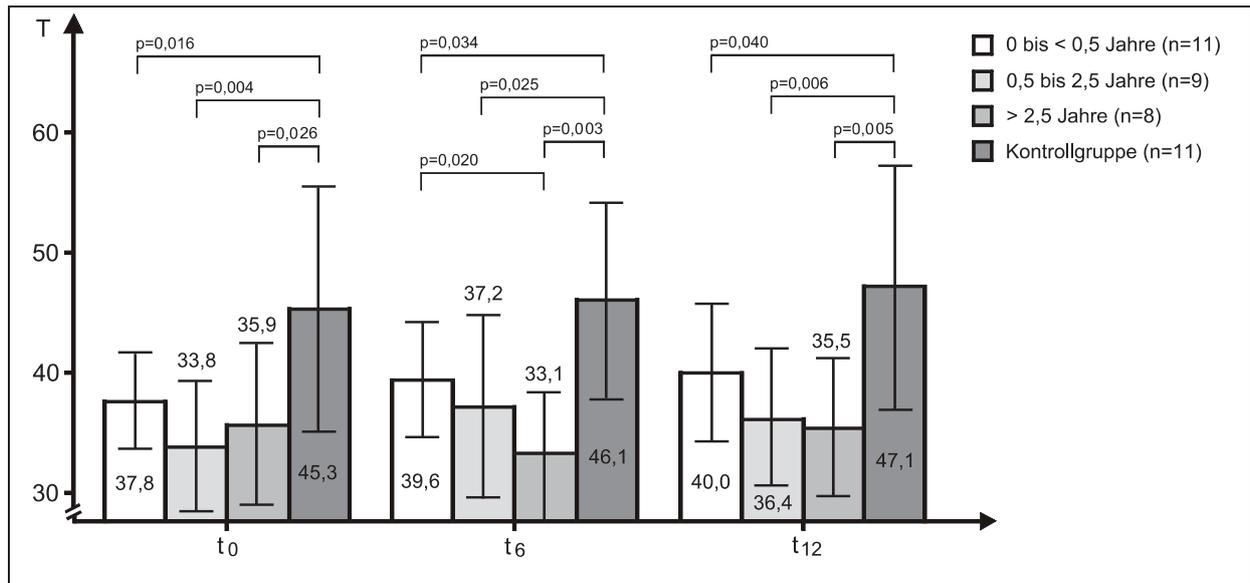


Abb. 42: Tonische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

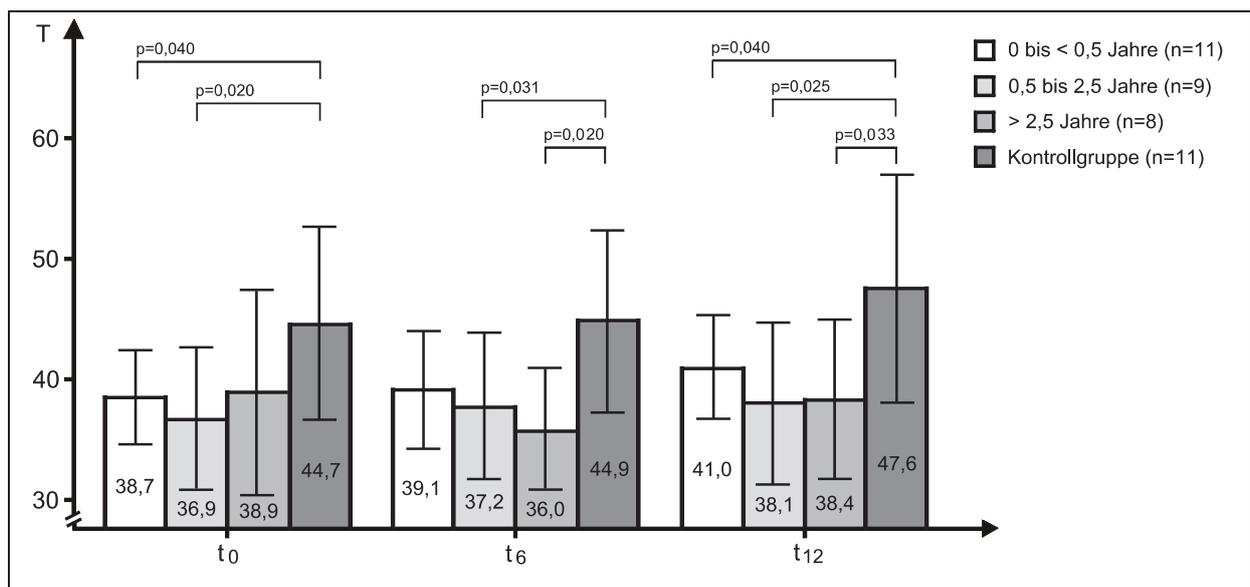


Abb. 43: Phasische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

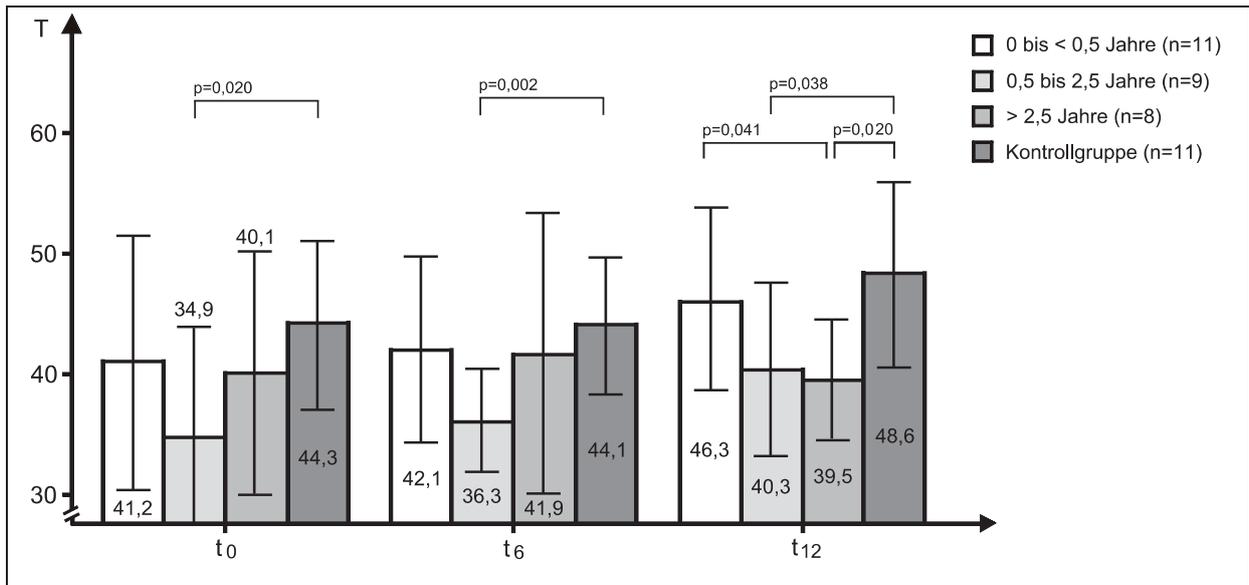


Abb. 44: Geteilte Aufmerksamkeit: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

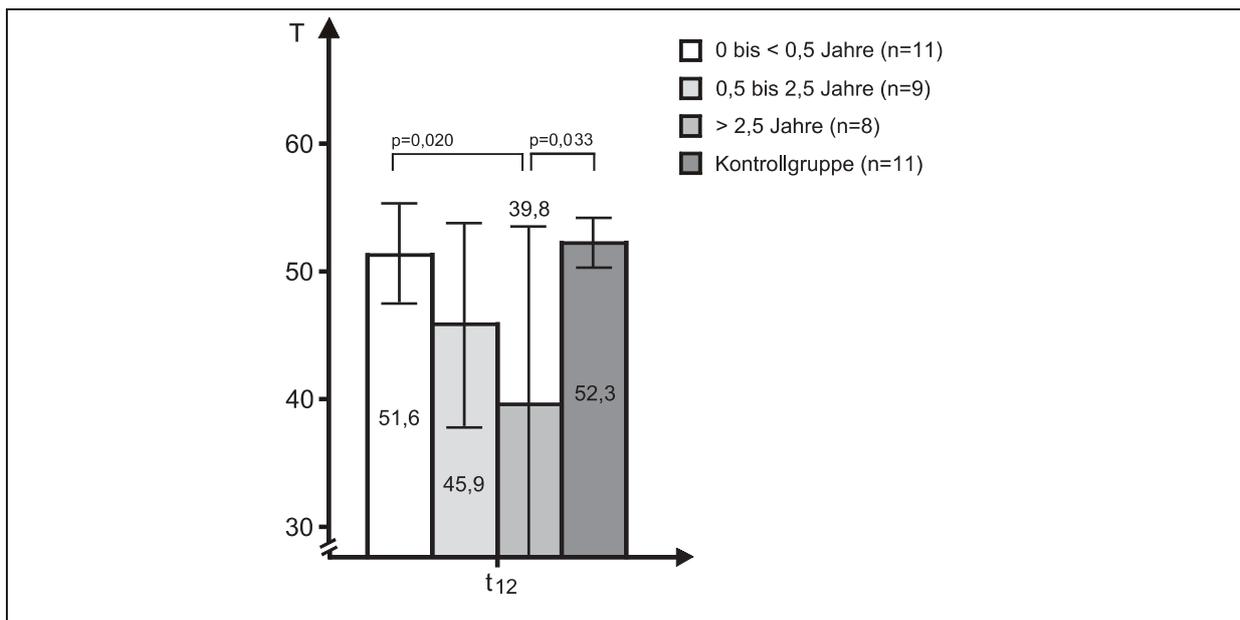


Abb. 45: Geteilte Aufmerksamkeit: Fehler der Subgruppen nach Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung und Kontrollgruppe in der dritten Untersuchung (t₁₂)

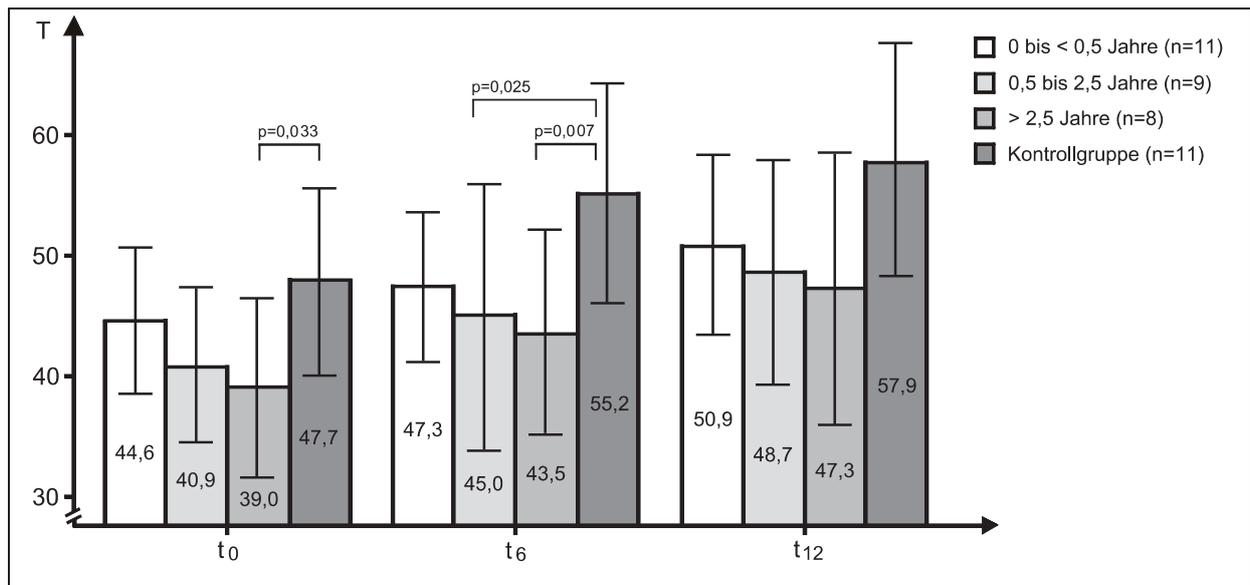


Abb. 46: Reaktionswechsel: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀–t₁₂)

Gruppierung nach Medikation

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Gruppe Medikation „ β -Interferon“ fielen 7 im Vergleich zur Kontrollgruppe verlangsamte Reaktionszeiten auf (Alertness ohne und mit Warnton zu allen drei Zeitpunkten und Reaktionswechsel bei der zweiten (t₆) Untersuchung, Abb. 47–Abb. 49). Die Gruppe „Sonstige“ war in 5 Reaktionszeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe verlangsamt (Alertness ohne Warnton und Reaktionswechsel bei der zweiten (t₆) und dritten (t₁₂) Untersuchung; Abb. 47, Abb. 49). Auch hier zeigte sich, dass die Gruppengröße in der Gruppe „Sonstige“ mit n = 8 Patienten zu gering war, um niedrigere T-Werte durchgängig (Test Alertness ohne Warnton zu t₀) mit einer statistischen Signifikanz zu belegen.

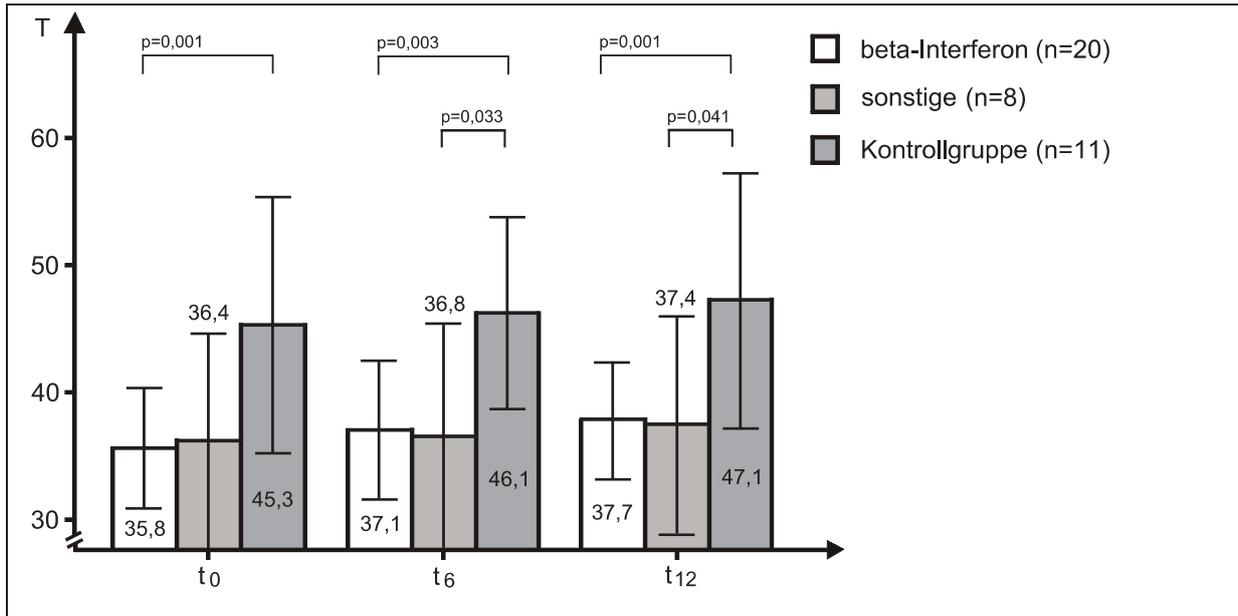


Abb. 47: Tonische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Medikation und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

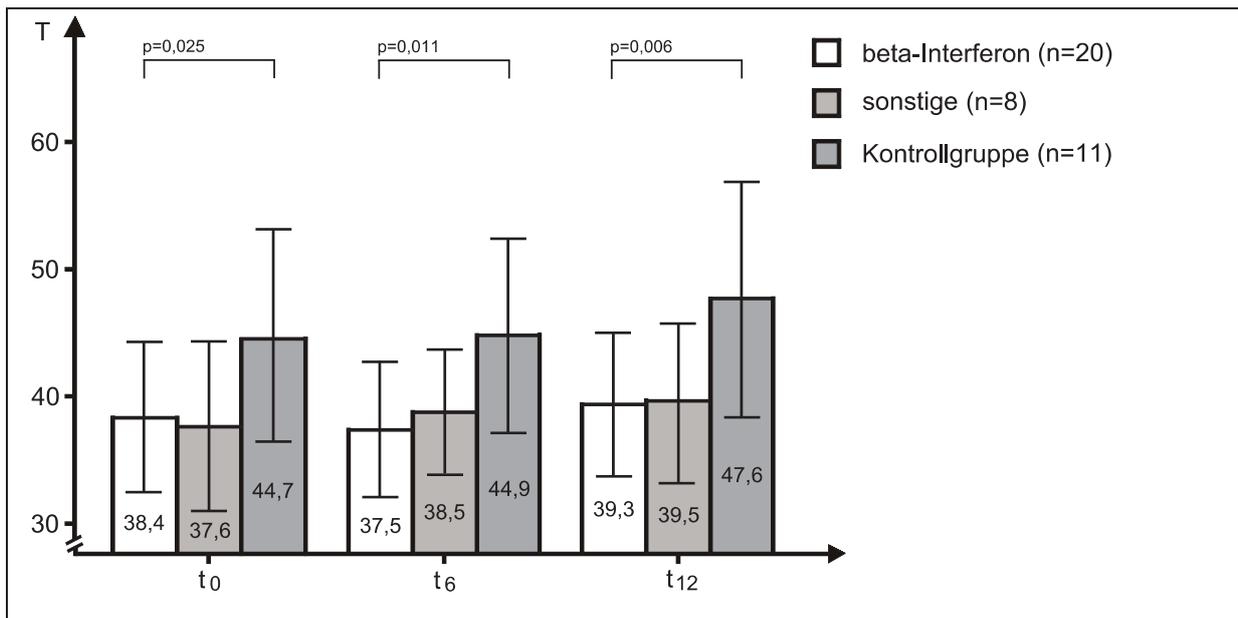


Abb. 48: Phasische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Medikation und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

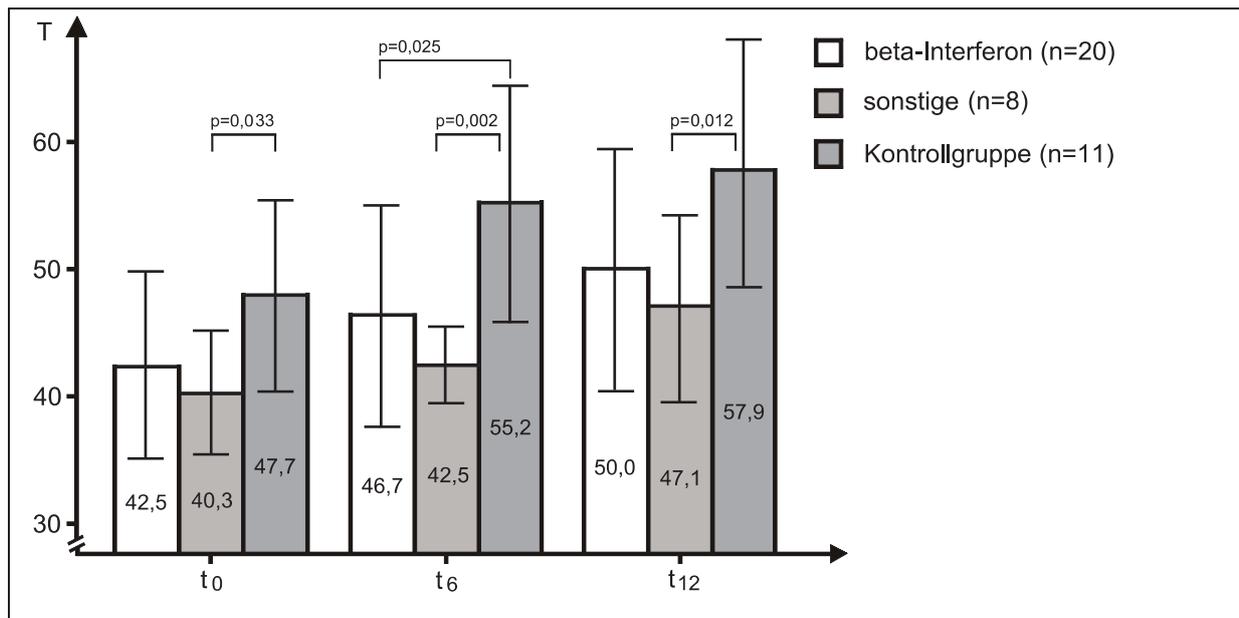


Abb. 49: Reaktionswechsel: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Medikation und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

Gruppierung nach Poser-Kriterien

Die Patientengruppe mit dem *Poser-Kriterium A* (klinisch gesicherte MS) unterschied sich in 11 Variablen, davon 10 Reaktionszeiten von der Kontrollgruppe (Alertness ohne und mit Warnton sowie Reaktionswechsel zu allen drei Zeitpunkten, geteilte Aufmerksamkeit bei der dritten (t₁₂) Untersuchung; Abb. 50, Abb. 51, Abb. 52, Abb. 54). Außerdem machte diese Patientengruppe signifikant mehr Auslassfehler in der geteilten Aufmerksamkeit bei der dritten (t₁₂) Messung. Die Patientengruppe mit *Poser-Kriterium B* (MS mit Laborunterstützung gesichert) wies im Vergleich zur Kontrollgruppe 4 signifikant verlangsamte Reaktionszeiten auf (Alertness ohne und mit Warnton bei der ersten (t₀) und dritten (t₁₂) Untersuchung) und machte signifikant mehr Fehler im Reaktionswechsel bei der zweiten (t₆) Untersuchung (Abb. 50, Abb. 51, Abb. 55).

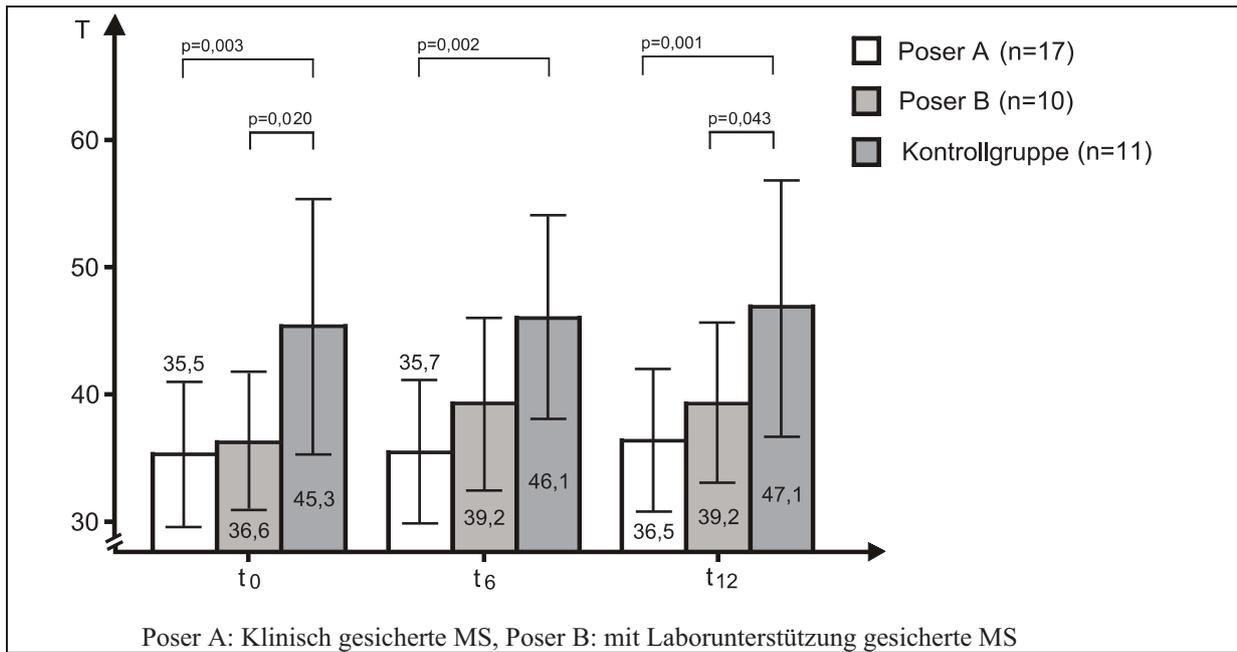


Abb. 50: Tonische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Poser-Kriterien und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

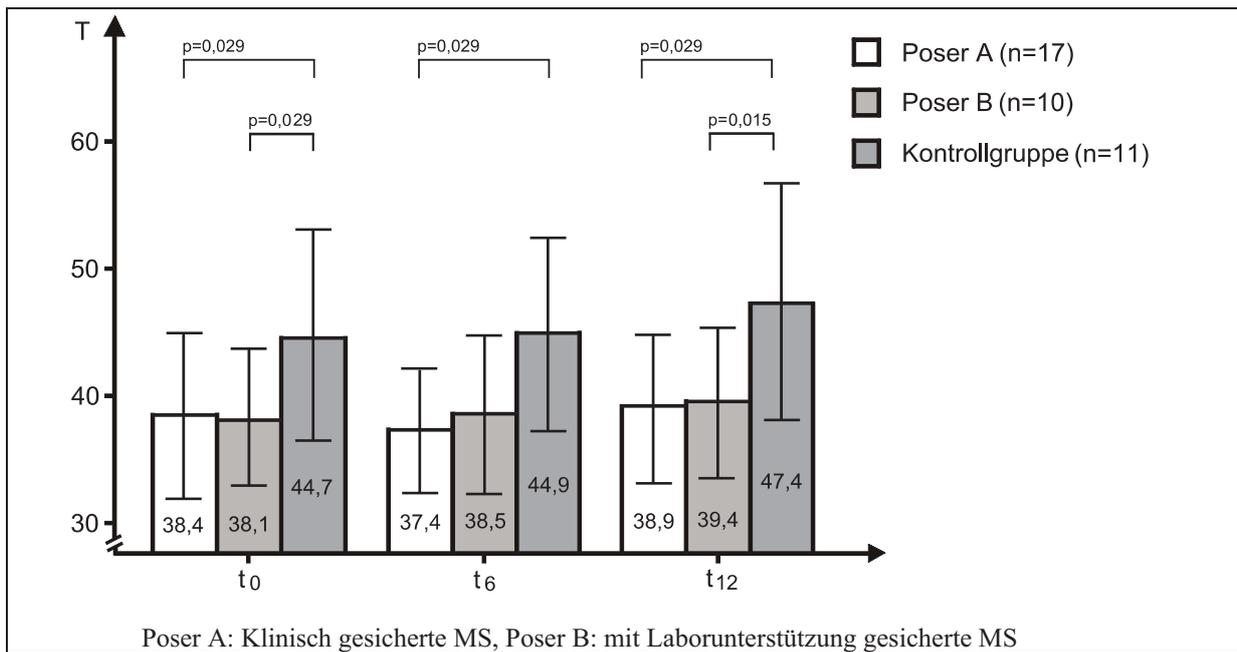


Abb. 51: Phasische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Poser-Kriterien und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

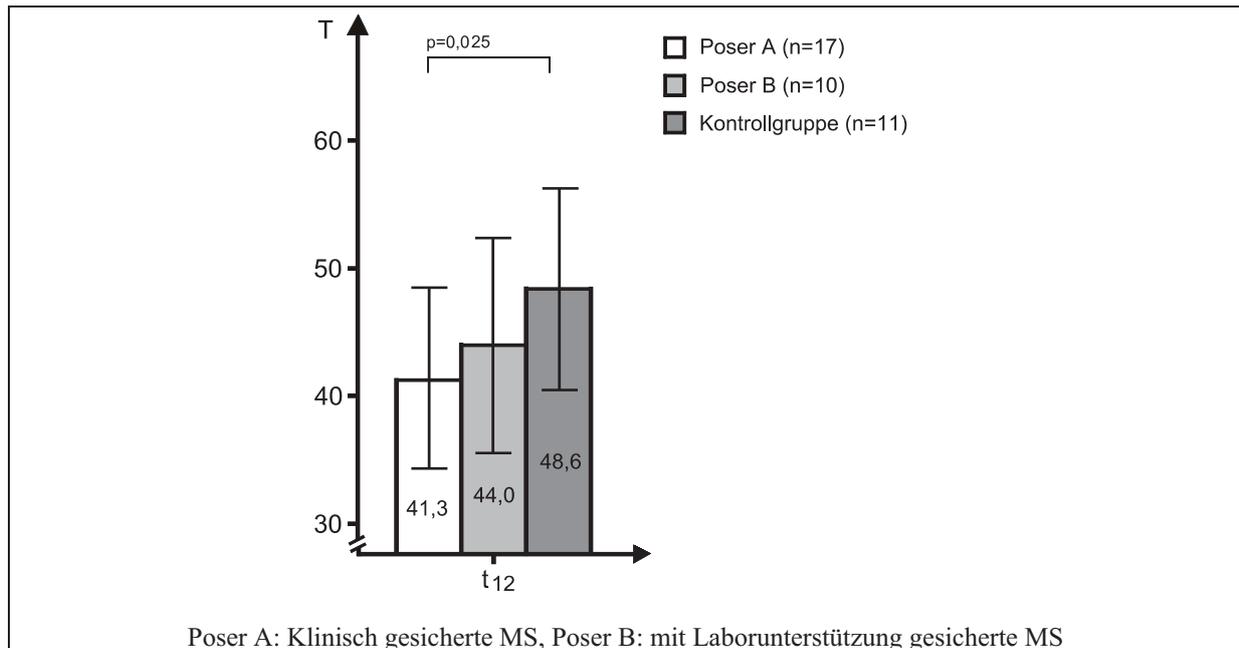


Abb. 52: Geteilte Aufmerksamkeit: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Poser-Kriterien und Kontrollgruppe in der dritten Untersuchung (t_{12})

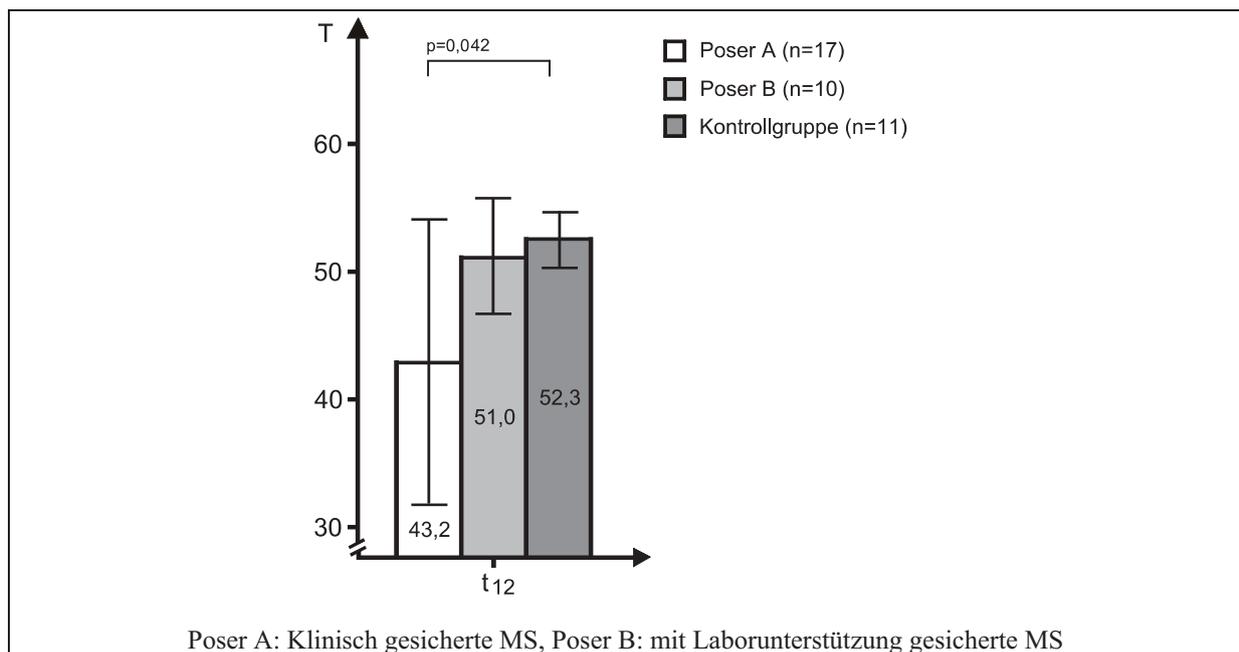


Abb. 53: Geteilte Aufmerksamkeit: Auslassungen der Subgruppen nach Poser-Kriterien und Kontrollgruppe in der dritten Untersuchung (t_{12})

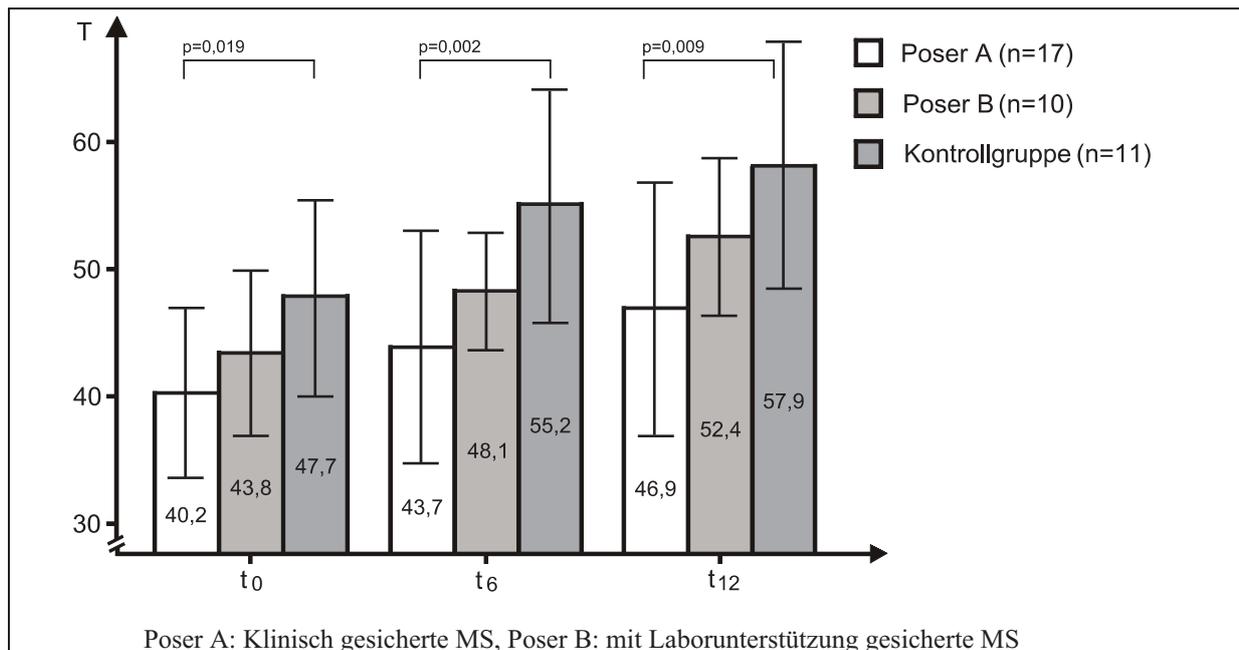


Abb. 54: Reaktionswechsel: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Poser-Kriterien und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

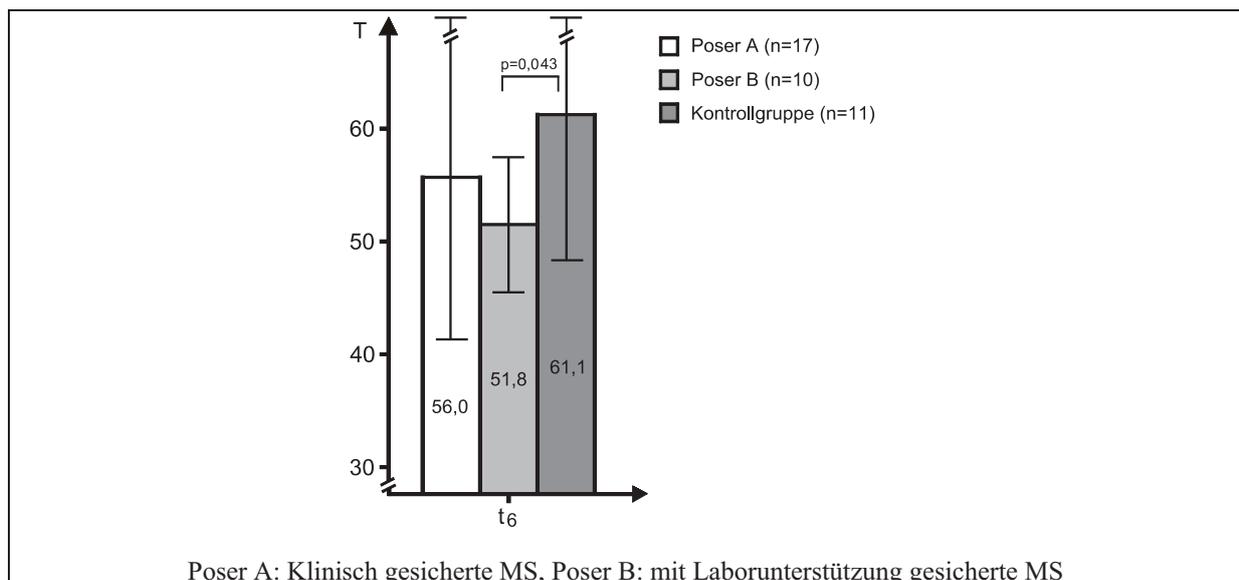


Abb. 55: Reaktionswechsel: Fehler der Subgruppen nach Poser-Kriterien und Kontrollgruppe in der zweiten Untersuchung (t₆)

Gruppierung nach McDonald-Kriterien

Bei der Einteilung nach den *McDonald-Kriterien* ließen sich bei der Gruppe mit *Szenario 1* (2 oder mehr Schübe sowie 2 oder mehr objektive Läsionen) 11 Variablen signifikant von der Kontrollgruppe unterscheiden, davon 10 verlangsamte Reaktionszeiten (Alertness ohne und mit Warnton sowie Reaktionswechsel zu allen drei Zeitpunkten, geteilte Aufmerksamkeit bei der dritten (t₁₂) Untersuchung) sowie vermehrte Auslassfehler in der geteilten

Aufmerksamkeit bei der dritten (t_{12}) Untersuchung (Abb. 56–Abb. 60). Die Patienten mit *Szenario 4* (monosymptomatische Klinik, 1 objektive Läsion sowie räumliche und zeitliche Dissemination) unterschieden sich in 7 Variablen signifikant von der Kontrollgruppe, in 6 verlangsamten Reaktionszeiten (Alertness ohne und mit Warnton zu allen drei Zeitpunkten) sowie in den Fehlern beim Reaktionswechsel zum Zeitpunkt der zweiten (t_6) Untersuchung (Abb. 56, Abb. 57, Abb. 61).

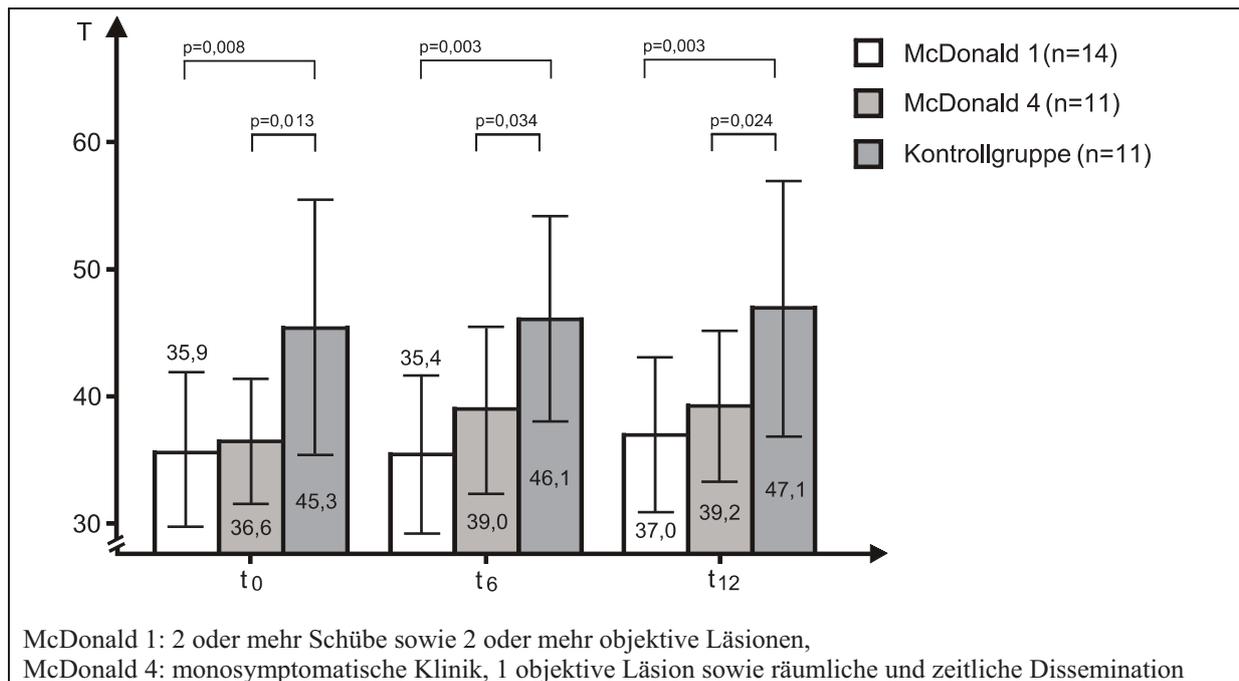


Abb. 56: Tonische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach McDonald-Kriterien und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 – t_{12})

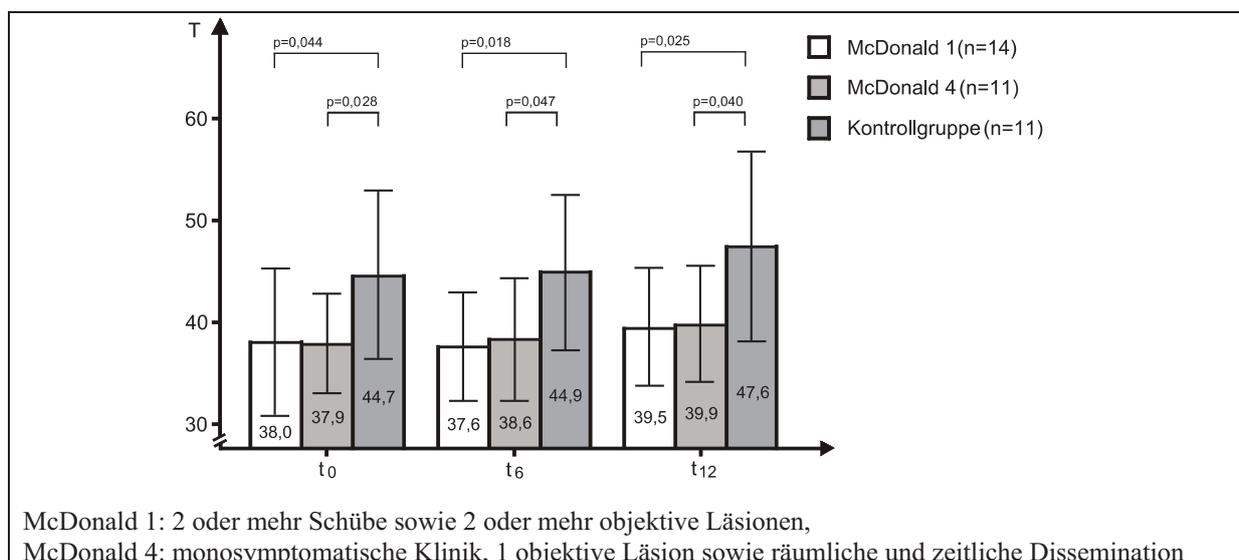


Abb. 57: Phasische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach McDonald-Kriterien und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 – t_{12})

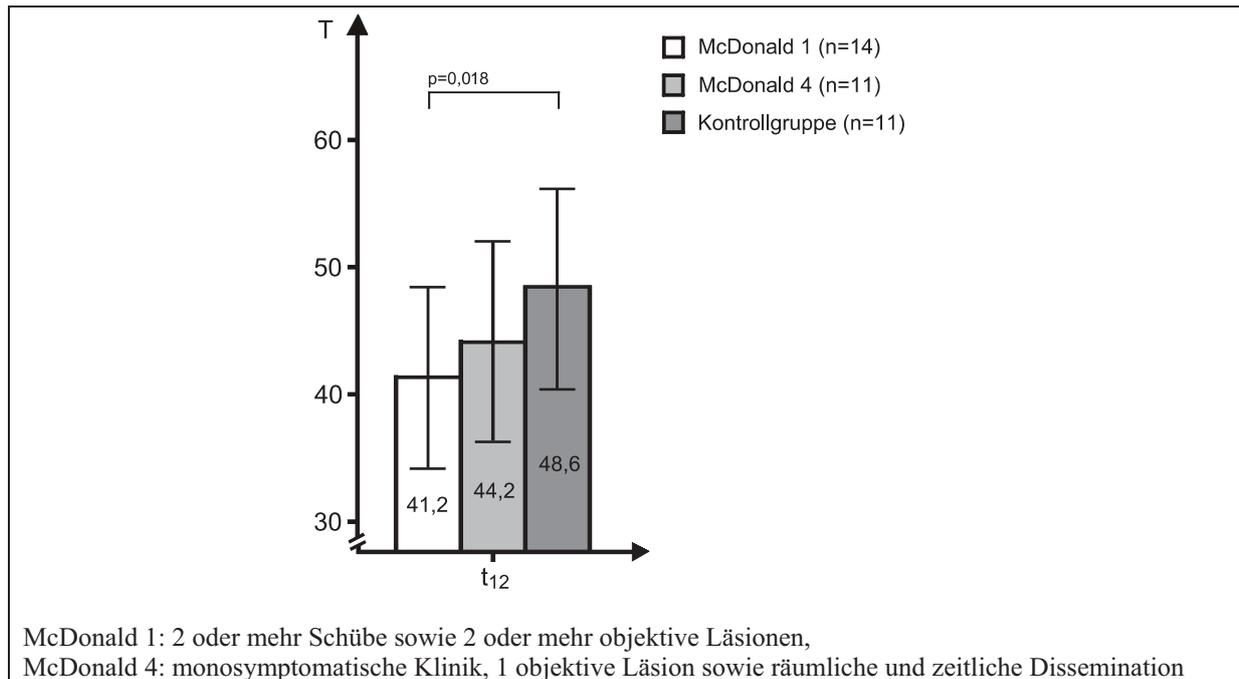


Abb. 58: Geteilte Aufmerksamkeit: Reaktionszeiten der Subgruppen nach McDonald-Kriterien und Kontrollgruppe in der dritten Untersuchung (t_{12})

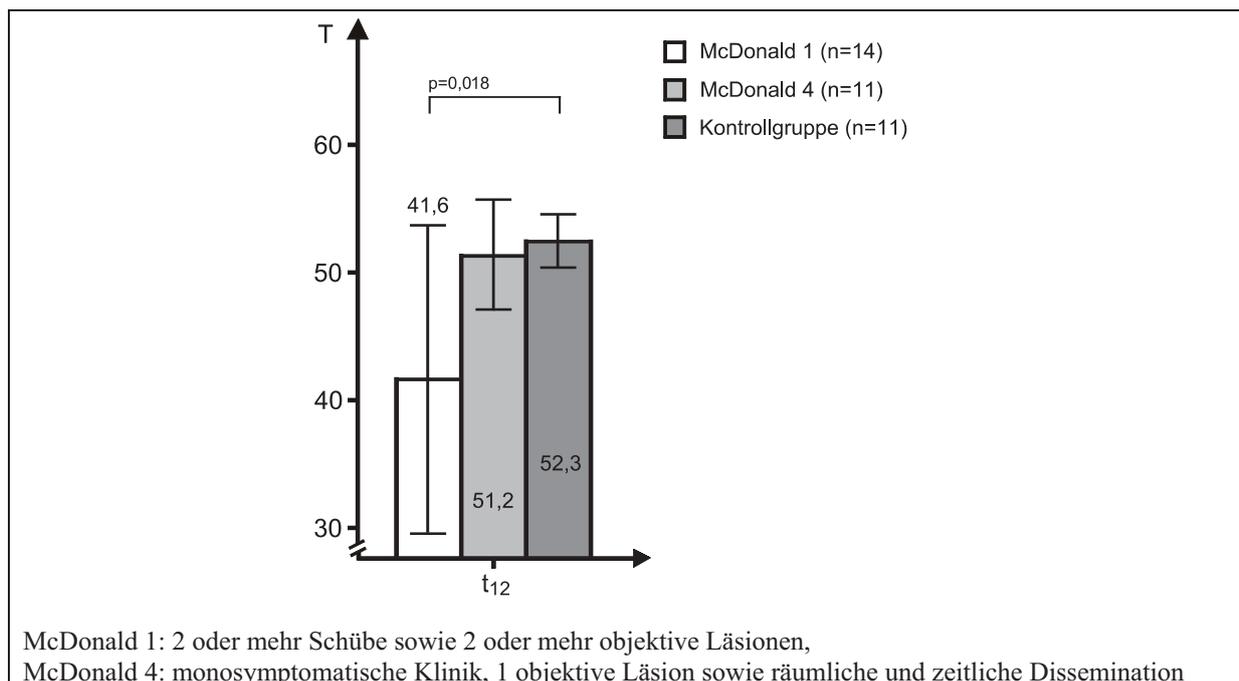


Abb. 59: Geteilte Aufmerksamkeit: Auslassungen der Subgruppen nach McDonald-Kriterien und Kontrollgruppe in der dritten Untersuchung (t_{12})

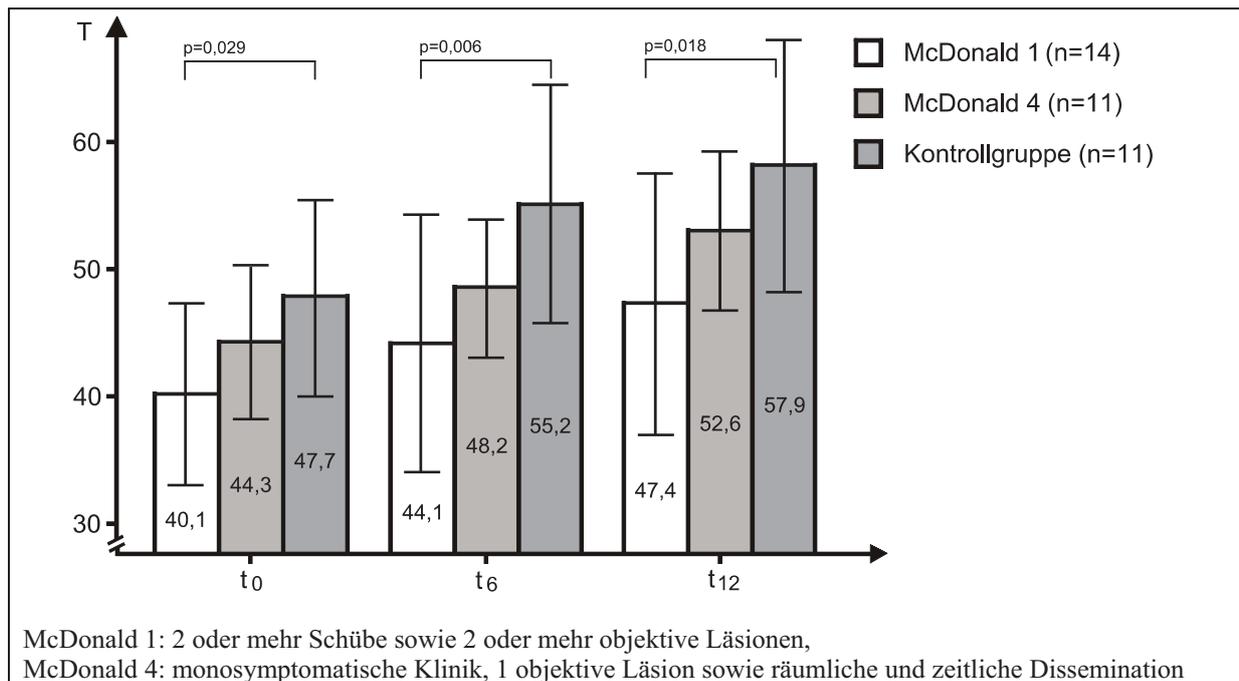


Abb. 60: Reaktionswechsel: Reaktionszeiten der Subgruppen nach McDonald-Kriterien und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 – t_{12})

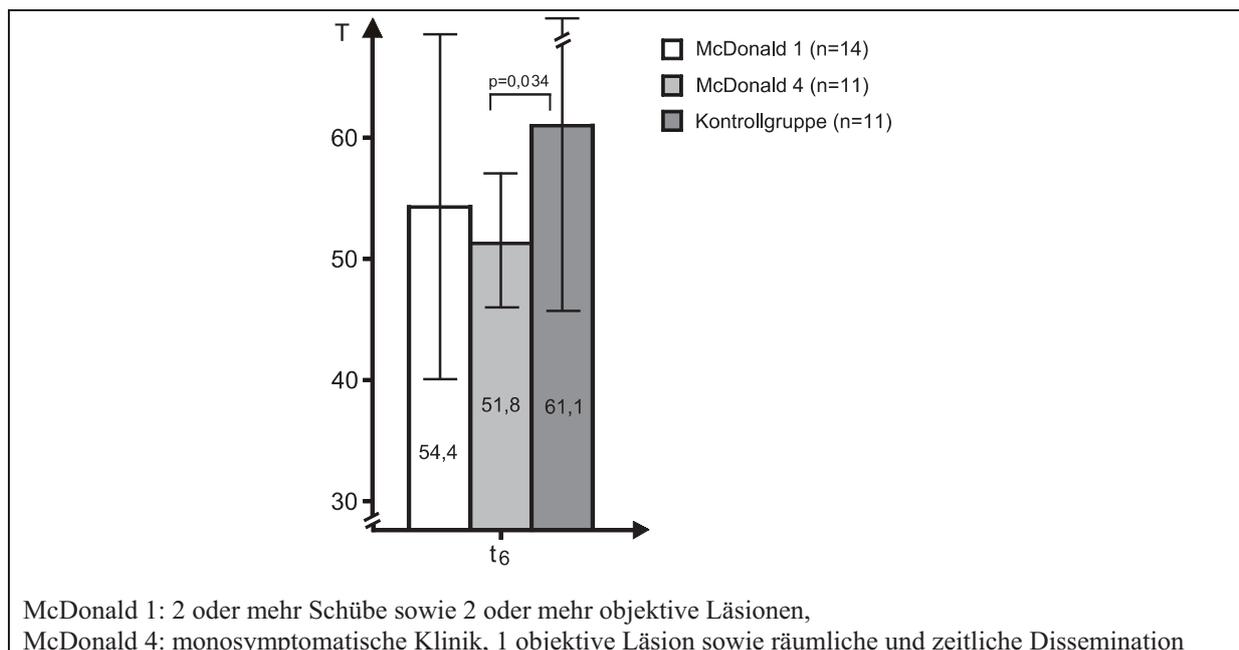


Abb. 61: Reaktionswechsel: Fehler der Subgruppen nach McDonald-Kriterien und Kontrollgruppe in der zweiten Untersuchung (t_6)

4.3 Fatigue-Diagnostik

In den Unterkapiteln 4.3.1 bis 4.3.5 werden die Ergebnisse der Fatigue-Diagnostik beschrieben.

4.3.1 Häufigkeit von Fatigue in der MS-Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Um die Häufigkeit von Fatigue zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu analysieren, wurde die Auswertung des **Fatigue-Fragebogens** analog zu Flachenecker (Flachenecker et al. 2002) im Sinne eines Screeningverfahrens eingesetzt. Es wurden vier Patientengruppen gebildet. Der ersten Gruppe „von Fatigue betroffen“ (A) wurden alle Patienten zugeordnet, die alle 3 Aussagen bejahten. Diese Patienten empfanden die Fatigue als eines der drei am meisten störenden Symptome der MS (Aussage 1), sie bemerkten die Fatigue täglich oder an den meisten Tagen (Aussage 2) und die Fatigue schränkte ihre Aktivitäten zu Hause oder auf der Arbeit ein (Aussage 3). Die zweite Gruppe (B) bestand aus den Patienten, die zwei dieser Aussagen zustimmten. Die dritte Gruppe (C) bildeten die Patienten, die nur eine der Aussagen bejahten. Der Gruppe „von Fatigue nicht betroffen“ (D) wurden alle Patienten zugeordnet, die keine der drei oben genannten Aussagen bestätigten.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) waren nach dieser Einteilung 25 % der Patienten „von Fatigue betroffen“ und 14,3 % „nicht von Fatigue betroffen“ (Abb. 62 a).

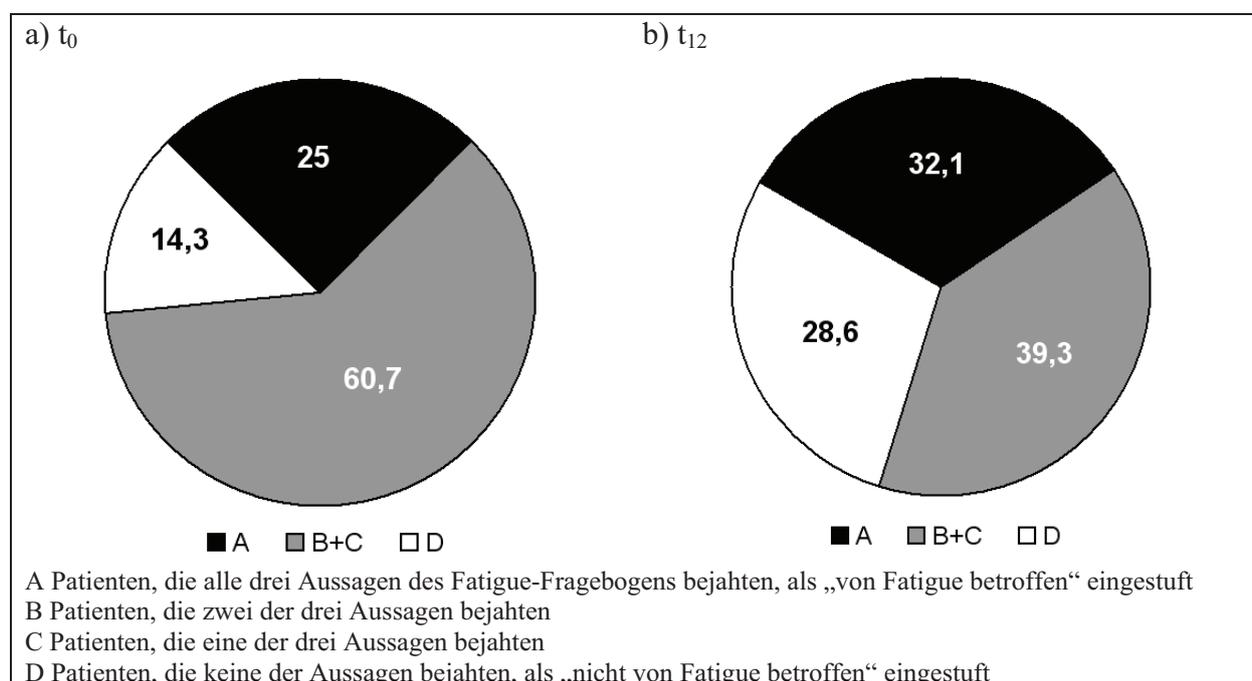


Abb. 62: Auswertung des Fatigue-Fragebogens nach Flachenecker et al. (2002): (a) zu Studienbeginn (t_0) und (b) am Ende der Untersuchung (t_{12})

Im Folgenden wird die Auswertung der Ergebnisse der Fatigue-Diagnostik im Detail dargestellt, wobei zunächst die Ergebnisse der *objektiven* physischen und mentalen Fatigue-Testungen und danach die Ergebnisse der *subjektiven* Fatigue-Testung beschrieben werden.

Bei den einzelnen Tests wurde analysiert, wie viele Patienten in der Fatigue-Diagnostik unter- bzw. überdurchschnittliche Werte erreichten bzw. Werte, die sich von denen gesunder Personen um mehr als eine Standardabweichung unterschieden.

4.3.2 Objektive physische und mentale Fatigue

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) erreichten im **Vigorimetertest** 29 % der MS-Patienten unterdurchschnittliche Handschlusskraftleistungen im 10. Versuch (Tab. 10, unter der von Greim et al. bei Gesunden bestimmten unteren Normgrenze, also unter 89 % der Kraft des ersten Versuchs), d. h., dass sie per definitionem eine physische Fatigue hatten.

Tab. 10: Häufigkeit [%] von objektiver und subjektiver Fatigue zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

	Objektive Messung	[%]	Subjektive Einschätzung	[%]
physische Fatigue	Handvigorimeter	29	physische Subskala der MFIS	61
mentale Fatigue	Auslassungen im Vigilanztest, TAP	61	kognitive Subskala der MFIS	39

Die mittlere Handschlusskraft über zehn Kontraktionen lag für die rechte und die linke Hand am Beginn (t_0) und am Ende (t_{12}) des Untersuchungszeitraums mit Werten von 0,82 kp bis 0,89 kp im unteren Normbereich (Männer 0,8–1,3 kp, Frauen 0,7–1,2 kp). Statistisch gab es keine signifikanten Unterschiede im Verlauf (Tab. 11).

Tab. 11: Vigorimetertest: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe im Verlauf

Variable	t_0 Mittelwert \pm SD	t_{12} Mittelwert \pm SD	p*
Mittelwert re Hand [kp]	0,85 \pm 0,23	0,89 \pm 0,20	n.s.
Mittelwert li Hand [kp]	0,82 \pm 0,21	0,88 \pm 0,21	n.s.
Prozentwert der Ausgangsleistung, re	93,4 \pm 11,7	94,3 \pm 9,7	n.s.
Prozentwert der Ausgangsleistung, li	92,4 \pm 13,1	88,7 \pm 9,1	n.s.

* Wilcoxon Signed Ranks Test

Im **Vigilanztest der TAP** überhörten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) 61 % der Patienten signifikant mehr relevante Reize (Tab. 10) und 17,9 % der Patienten reagierten signifikant langsamer als die Kontrollpersonen der Normgruppe. Statistisch gab es keine

signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Testergebnisse der MS-Patienten zu beiden Untersuchungszeitpunkten (Tab. 12).

Tab. 12: Vigilanztests: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe im Verlauf

Variable	t ₀ Mittelwert ± SD [T]	t ₁₂ Mittelwert ± SD [T]	p*
Auslassungen	35,0 ± 10,3	35,9 ± 10,4	n.s.
Reaktionszeit	43,6 ± 6,1	44,1 ± 6,9	n.s.
* Wilcoxon Signed Ranks Test			

4.3.3 Subjektive Beurteilung der physischen und mentalen Fatigue

Auf der physischen Subskala der **modifizierten Fatigue Impact Scale (MFIS)** erreichten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t₀) 61 % der Patienten überdurchschnittlich hohe Werte (≥ 11 Punkte), was für das Vorliegen einer subjektiven physischen Fatigue sprach. Von subjektiver mentaler Fatigue waren 39 % der Patienten betroffen (kognitive MFIS-Subskala ≥ 12 Punkte, Tab. 10). Die Punktwerte der MFIS unterschieden sich am Ende des Untersuchungszeitraums (t₁₂) nicht signifikant von der ersten Messung (Tab. 13). Somit blieb die subjektive Fatigue im Untersuchungszeitraum stabil.

Tab. 13: Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS): Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe im Verlauf

MFIS	t ₀ Mittelwert ± SD	t ₁₂ Mittelwert ± SD	p*
physisch (0–36)	14,2 ± 8,9	13,0 ± 9,4	n.s.
kognitiv (0–40)	10,3 ± 7,9	11,0 ± 8,3	n.s.
psychosozial (0–8)	2,0 ± 2,3	2,6 ± 2,5	n.s.
gesamt (0–84)	26,5 ± 17,0	26,6 ± 18,2	n.s.
* Wilcoxon Signed Ranks Test			

In diesem Zusammenhang war der Vergleich von objektiven Fatiguetestergebnissen und subjektiver Fatigueeinschätzung von Interesse. Es zeigte sich, dass beide nicht übereinstimmten. In Bezug auf eine subjektive physische Fatigue lagen 61 % der MS-Patienten über der oberen Normgrenze, litten also unter einer subjektiven physischen Fatigue. Dagegen fiel die objektive Fatiguemessung nur bei 29 % unterdurchschnittlich aus. Im mentalen Bereich kehrte sich das Ergebnis um. Während die Patienten ihre physische Fatigue subjektiv überschätzten, d.h. subjektiv stärker unter physischer Abgeschlagenheit litten, unterschätzten sie ihre mentale Fatigue (Tab. 10).

4.3.4 Fatigue im Verlauf des ersten Jahres nach Diagnosestellung

Alle bezüglich der Fatigue gemessenen Parameter blieben innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung unverändert. Die Auswertung des Fatigue-Fragebogens ergab am Ende des Untersuchungszeitraums (t_{12}) 32,1 % „von Fatigue betroffene“ Patienten und 28,6 % „nicht von Fatigue betroffene“ Patienten (Abb. 62 b). Die objektiven und subjektiven Fatigewerte nach einem Jahr wurden bereits in den Kapiteln 4.3.2 und 4.3.3 beschrieben.

4.3.5 Patientensubgruppen

Um die Beziehungen zwischen klinischen Parametern und Fatigue besser einschätzen zu können, wurden die Patientensubgruppen untereinander verglichen.

Gruppierung nach EDSS

Die Einteilung nach dem EDSS ergab signifikante Unterschiede in der objektiven Fatigue-Messung. Die Patienten mit höherem EDSS schnitten im objektiven Vigilanztest schlechter ab, d. h. sie erzielten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) ein deutlich unterdurchschnittliches Ergebnis ($T = 30,9$) bei den Auslassfehlern als die Patienten mit niedrigerem EDSS, deren Ergebnis nur knapp unterdurchschnittlich ausfiel ($T = 39,1$).

Außerdem wiesen MS-Patienten mit höherem EDSS eine signifikant schlechtere mittlere Handschlusskraft auf als Patienten mit niedrigerem EDSS. Dagegen zeigte sich kein Unterschied in der prozentualen Abnahme der repetitiven Handschlusskraft (Tab. 14).

Tab. 14: Ergebnisse der mentalen und physischen Fatigue-Testung in Abhängigkeit vom EDSS

Test	EDSS 0–1,0 M ± SD	EDSS 1,5–7,0 M ± SD	p*
Vigilanz [T], Auslassungen t_0	39,1 ± 8,8	30,9 ± 10,4	0,014
Vigorimeter [kp]			
Mittelwert re Hand t_0	1,0 ± 0,1	0,8 ± 0,3	0,035
Mittelwert re Hand t_{12}	1,0 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,006
Mittelwert li Hand t_{12}	1,0 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,002
MFIS, physisch t_{12}	9,9 ± 9,2	16,0 ± 8,9	0,05

* U-Test nach Mann-Whitney

Gruppierung nach Krankheitsverlauf

Die Gruppierung nach dem Krankheitsverlauf belegte signifikante Unterschiede in objektiver Messung und subjektiver Einschätzung der physischen Fatigue. Die Abnahme der

Handschlusskraft der rechten Hand war bei den sekundär chronischen Patienten am Untersuchungsende (t_{12}) signifikant stärker ausgeprägt als zu Beginn (t_0). Passend dazu erzielten sie höhere Werte in der subjektiven physischen Fatigue, gemessen mittels MFIS. Bei den sekundär chronischen Patienten deutete sich ein Gruppenunterschied mit höheren Werten zu Beginn der Untersuchung (t_0) an, am Ende (t_{12}) war er statistisch signifikant (Tab. 15).

Tab. 15: Ergebnisse der physischen Fatigue-Testung in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf

Test	RRMS M ± SD	SPMS M ± SD	p*
Vigorimeter			
Prozentwert der Ausgangsleistung, re Hand t_{12}	95,7 ± 9,9	87,8 ± 5,4	0,033
MFIS			
physisch t_0	12,7 ± 7,3	21,2 ± 12,9	0,061
physisch t_{12}	11,2 ± 9,3	21,0 ± 4,3	0,039
* U-Test nach Mann-Whitney RRMS = schubförmig remittierende MS, SCMS = sekundär chronische MS			

Gruppierung nach Dauer zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung

Bei der Gruppierung nach Dauer zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung war das Ergebnis des Vigilanztests ebenfalls unterschiedlich. Die früh (0–0,5 Jahre) diagnostizierte Gruppe sowie die deutlich verspätet (> 2,5 Jahre) diagnostizierte Gruppe reagierte zu beiden Messzeitpunkten signifikant schneller als die leicht verspätet (> 0,5–2,5 Jahre) diagnostizierte Gruppe (Tab. 16).

Tab. 16: Ergebnisse der mentalen Fatigue-Testung in Abhängigkeit von der Dauer zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung

Test	Gruppe I 0 ≤ 0,5 Jahre M ± SD	Gruppe II > 0,5–2,5 Jahre M ± SD	Gruppe III > 2,5 Jahre M ± SD	p* Gruppen
Vigilanz [T]				I-II: 0,046
Reaktionszeit t_0	44,3 ± 5,5	39,7 ± 5,3	47,4 ± 5,7	II-III: 0,008
Reaktionszeit t_{12}	45,3 ± 8,2	39,2 ± 3,8	47,9 ± 4,9	I-II: 0,012 II-III: 0,002
* U-Test nach Mann-Whitney				

In Bezug auf die mittlere Handschlusskraft wies die früh diagnostizierte Gruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) eine tendenziell bessere mittlere Handschlusskraft auf als die deutlich verspätet diagnostizierte Gruppe. Am Ende des Untersuchungszeitraums wurde der Unterschied signifikant (Tab. 17).

Tab. 17: Ergebnisse der physischen Fatigue-Testung in Abhängigkeit von der Dauer zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung

Test	$0 \leq 0,5$ Jahre M \pm SD	$> 2,5$ Jahre M \pm SD	p*
Vigorimeter [kp]			
Mittelwert re Hand t_0	0,9 \pm 0,1	0,8 \pm 0,2	0,062
Mittelwert re Hand t_{12}	1,0 \pm 0,2	0,8 \pm 0,1	0,016
* U-Test nach Mann-Whitney			

Die Subgruppeneinteilung nach Medikation erbrachte folgendes Ergebnis: bei der „ β -INF-Gruppe“ einen deutlicheren Abfall der prozentualen Handschlusskraft am Ende der Untersuchung (t_{12}) im Vergleich zur Gruppe „Sonstige“ ($p = 0,025$). Die Gruppeneinteilung nach Poser und McDonald ergab keine unterschiedlichen Ergebnisse.

4.4 Zusammenhang zwischen Kognition, Fatigue und Depression

Um den Zusammenhang zwischen **Kognition und Fatigue** zu klären, wurden die subjektiv von Fatigue betroffenen Patienten mit den nicht von Fatigue betroffenen Patienten hinsichtlich ihrer Leistungen in der Kognitionstestung verglichen. Diese Gruppen waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) mit $n = 7$ und $n = 4$ Patienten zu klein, um eine statistische Analyse zu ermöglichen. Darum wurde die Einteilung nach diesem Kriterium bei Untersuchungsende (t_{12}) als Grundlage für den Vergleich der Kognitionsergebnisse gewählt. Bei Untersuchungsende waren $n = 9$ Patienten von Fatigue betroffen, nicht betroffen waren $n = 8$ Patienten. Während sich im formal-logischen Denken und im Gedächtnis keine Unterschiede zwischen von Fatigue betroffenen Patienten und nicht betroffenen Patienten zeigte, waren die Reaktionszeiten sensitiv gegenüber Fatigue. Die „nicht von subjektiver Fatigue betroffene“ Gruppe erreichte durchweg höhere T-Werte, reagierte also schneller. Statistisch belegen ließen sich aber nur signifikante Unterschiede in einem Test, und zwar bei den Reaktionszeiten im Reaktionswechsel zu allen drei Zeitpunkten (Abb. 63).

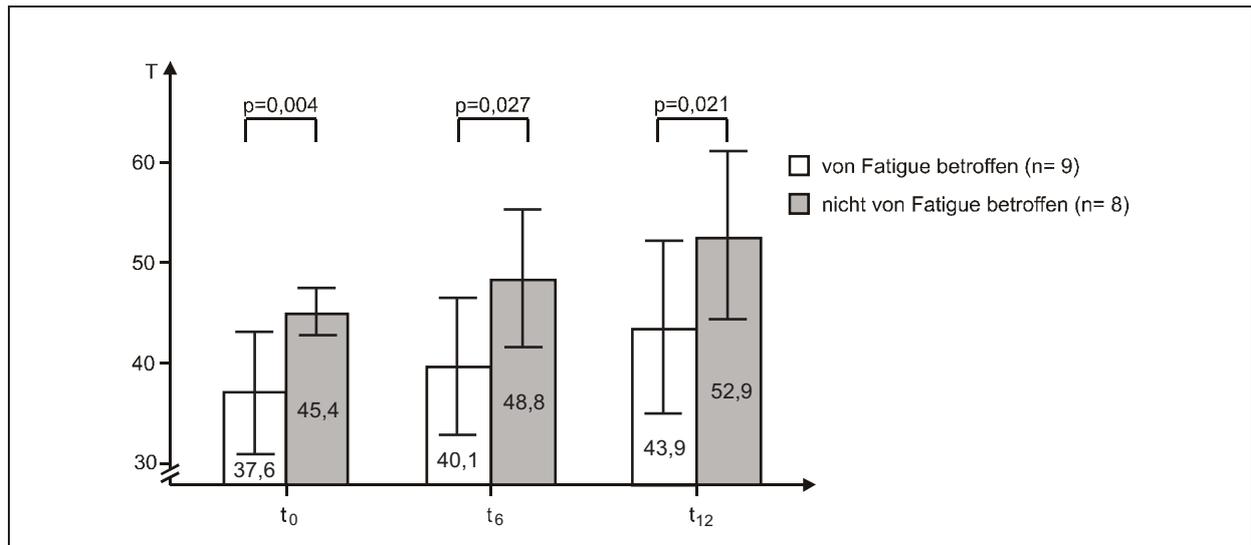


Abb. 63: Reaktionszeit im Reaktionswechsel: Vergleich der von Fatigue betroffenen und nicht betroffenen Patienten im Verlauf der Untersuchung (t₀-t₁₂)

Zum potenziellen Einfluss von **Depression auf Kognition und Fatigue** kann die vorliegende Arbeit keine Aussage machen, weil nur bei zwei Patienten eine milde Depression zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bzw. bei keinem Patienten eine Depression zum Zeitpunkt der dritten Untersuchung vorlag und somit keine ausreichende Gruppengröße für eine statistische Analyse gegeben war.

5 Diskussion

Bei der Multiplen Sklerose als häufigster entzündlich-demyelinisierender Erkrankung des ZNS standen in der Vergangenheit die körperlichen Beeinträchtigungen im Zentrum der wissenschaftlichen Untersuchungen, wie das Beispiel des motorisch-dominierten EDSS (Kurtzke 1983) zeigt. Erst in den letzten 20 Jahren finden neuropsychologische Störungen, insbesondere kognitive Defizite (Rao et al. 1991a; Krupp et al. 1994), Fatigue (Krupp et al. 1988; Colosimo et al. 1995) und Depression (Ford et al. 1998; Bakshi et al. 2000) als ernstzunehmende Symptome der MS mit gravierendem Einfluss auf die Lebensqualität zunehmend wissenschaftliche Beachtung (Janardhan und Bakshi 2002; Benedict et al. 2005).

Von den kognitiven Bereichen gelten vor allem Gedächtnis, Aufmerksamkeit sowie exekutive Funktionen wie mentale Flexibilität und Umstellfähigkeit als leicht störbar (Rao et al. 1991a), während Sprache und Orientierung bei MS als relativ gut erhalten gelten.

Es existieren bisher wenige Untersuchungen, die kognitive Defizite oder Fatigue bei der MS über einen longitudinalen Untersuchungszeitraum erfassen (Amato et al. 2001; Schreurs et al. 2002; Piras et al. 2003). Noch weniger Untersuchungen beschäftigen sich bei beiden Symptomen mit der Frühphase der MS (Landrø et al. 2000; Simioni et al. 2007). Außerdem fehlen Untersuchungen zum Einfluss klinischer Parameter auf beide Störungen. Bisher vorliegende Untersuchungen zu beiden Symptomen wurden an unselektierten MS-Patientengruppen durchgeführt (Rao et al. 1991a; van der Werf et al. 1998). Bisher gibt es keine klinische Untersuchung, die Kognition, Fatigue und Depression samt ihrer denkbaren Wechselwirkungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im frühen Krankheitsverlauf untersucht.

Die Diagnostik von kognitiven Defiziten und Fatigue ist bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wichtig, da sich kognitive Defizite und Fatigue negativ auf Berufstätigkeit, Familienplanung und soziale Aktivitäten auswirken. Kognitiv beeinträchtigte Patienten sind seltener berufstätig (Rao et al. 1991b; Benedict et al. 2005), häufiger sozial isoliert (Rao et al. 1991b) und verunfallen häufiger im Straßenverkehr sowie im Haushalt. Von Fatigue betroffene Patienten haben eine geringere Lebensqualität (Benedict et al. 2005).

Außerdem können beide Symptome bereits vor oder beim Auftreten der Erstsymptomatik bestehen (Krupp et al. 1988; Tinnefeld et al. 2005) und müssen dann behandelt werden, um einen kognitiven Leistungsabbau zu verhindern bzw. die Lebensqualität der Betroffenen zu erhalten. Die therapeutischen Einflussnahmen sind zwar noch deutlich limitiert; für die kausal

orientiert wirkenden β -Interferonpräparate (Pliskin et al. 1996; Fischer et al. 2000; Barak und Achiron 2002), die symptomatisch wirkende Substanz Donepezil (Greene et al. 2000; Krupp et al. 2004) und für Glatirameracetat jedoch belegt (Metz et al. 2004).

Zusammenfassend sollte die vorliegende Arbeit klären:

- ob kognitive Defizite bzw. Fatigue bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegen,
- welche kognitiven Bereiche besonders betroffen sind
- wie sich kognitive Störungen bzw. Fatigue in einem longitudinalen Untersuchungszeitraum verhalten,
- welche klinischen Parameter die kognitiven Defizite bzw. die Fatigue beeinflussen und
- welche wechselseitigen Beziehungen zwischen kognitiven Defiziten, Fatigue und Depression zu berücksichtigen sind.

Dazu wurden 28 MS-Patienten in der Frühphase ihrer Erkrankung in den Bereichen Kognition, Fatigue und Depression zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und in den ersten 12 Monaten nach Diagnosestellung untersucht: Die Kognitionstestung erfolgte dreimal jeweils im Abstand von sechs Monaten (t_0 , t_6 , t_{12}), die Fatigue-Diagnostik inklusive der Messung der Depressivität wurde zweimal durchgeführt (zu Beginn des Untersuchungszeitraums (t_0) und an dessen Ende (t_{12})).

Zur Kognitionstestung wurden standardisierte Tests ausgewählt, mit denen gute Vorerfahrungen in der Klinik gemacht wurden. Das formal-logische Denken wurde mit dem Untertest 3 des Leistungsprüfsystems (LPS-3) von Horn (1983) geprüft, das verbale und nonverbale Gedächtnis mit dem Verbalen Lerntest (VLT) und Nonverbalen Lerntest (NVLT) von Sturm und Willmes (1999) und die Aufmerksamkeit mit 4 Untertests der computerisierten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) von Zimmermann und Fimm (1992). Da nicht für alle kognitiven Verfahren Paralleltests existieren, wurde aus Gründen der Einheitlichkeit generell auf Paralleltests verzichtet. Zur Fatigue-Diagnostik gibt es bisher kein allgemein anerkanntes Messverfahren. Nach unseren Vorstellungen sollte Fatigue multidimensional, d. h. subjektiv und objektiv erfasst werden. Eingesetzt wurden deshalb zwei Testverfahren: Erstens wurde die Auswertung des Fatigue-Fragebogens nach Flachenecker und Mitarbeitern (Flachenecker et al. 2002) vorgenommen, um zwischen von subjektiver Fatigue betroffenen und nicht betroffenen Patienten zu unterscheiden. Zweitens wurde die neue Fatigue-Testung von Greim und Mitarbeitern (Greim et al. 2007), die mehrere Fatigue-Tests zusammenfasst und so physische und mentale Fatigue objektiv und subjektiv

misst, verwendet. Zur Depressionsbeurteilung wurde das Depressionsinventar von Beck (BDI, Beck et al. 1961) eingesetzt.

Es wurden nur solche Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor dem Beginn einer immunmodulatorischen Therapie untersucht wurden. Auch zu den weiteren Untersuchungszeitpunkten erhielten die Patienten keine Therapie, die einen bekannten direkten Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat (z. B. Schubtherapie mit Kortikosteroiden, Patzold et al. 2002; Brunner et al. 2005; Uttner et al. 2005). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag der EDSS im Mittel bei 1,95 (SD \pm 1,70). 23 Patienten wiesen bei Diagnosestellung einen schubförmigen und 5 Patienten einen sekundär chronischen Verlauf auf. Die Gesamtgruppe enthielt keine Patienten mit primär chronischem Verlauf.

Um Aussagen zu klinischen Einflussfaktoren auf Kognition und Fatigue machen zu können, wurden Patientensubgruppen gebildet (EDSS, Krankheitsverlauf, Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung, Medikation, Diagnosekriterien nach Poser und McDonald). Ihre Leistungen und die der MS-Gesamtgruppe wurden mit den Leistungen gesunder Kontrollpersonen (11 nach soziodemographischen Daten gematchten Personen) verglichen. Damit sollten übungs- und lernbedingte Veränderungen von krankheitsbedingten Veränderungen abgrenzbar gemacht werden.

5.1 Soziodemographische Parameter

Ein Vergleich der soziodemographischen Parameter, der für die vorliegende Arbeit rekrutierten MS-Gesamtgruppe zu den Daten des deutschen MS-Registers (Flachenecker et al. 2008) lässt den Schluss zu, dass das Ziel einer im frühen Krankheitsverlauf angesiedelten Untersuchung erreicht wurde.

Das mittlere Alter der Patienten von 36,0 Jahren bei Diagnosestellung kam dem im MS-Register angegebenen Durchschnittsalter bei Diagnosestellung von 34,8 Jahren nahe. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und der Diagnosestellung lag in der vorliegenden Arbeit bei $3,6 \pm 6,3$ Jahren und variierte zwischen 0 und 29,7 Jahren, wobei ein Ausreißer einen besonders milden Verlauf aufwies. Damit entsprach die Dauer bis zur Diagnosestellung dem bundesdeutschen Durchschnitt von 3,4 Jahren.

Der EDSS bei Diagnosestellung lag mit 1,95 deutlich unter dem Mittelwert des MS-Registers (3,5). Gleiches gilt für den Erkrankungsverlauf. Der Anteil an Patienten mit schubförmigem Verlauf war mit 82 % erheblich höher und der Anteil an Patienten mit sekundär-chronischem

Verlauf mit 18 % deutlich geringer als im Register angegeben (55 % bzw. 32 %) und entspricht der Situation an einer neurologischen Universitätsklinik in Deutschland mit neuroimmunologischem Forschungsschwerpunkt.

Dem proportional größeren Anteil an Frauen (Frauen 93 %) in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zum Bundesdurchschnitt (Frauen 72 %) wurde durch eine entsprechende Zusammensetzung der Kontrollgruppe Rechnung getragen.

5.2 Kognition

Im Folgenden wird zunächst die Häufigkeit kognitiver Defizite in der MS-Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung besprochen. Anschließend werden die Untersuchungsergebnisse zu den einzelnen kognitiven Fähigkeitsbereichen (formal-logisches Denken, verbales und nonverbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit) nach dem schon bei der Ergebnisdarstellung verwendeten einheitlichen Schema diskutiert:

A kognitive Teilleistung der MS-Gesamtgruppen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

B Teilleistung der MS-Gesamtgruppe im Verlauf

C Teilleistung im Vergleich zur Kontrollgruppe

D Analyse der klinischen Parameter, die die Teilleistung beeinflussen.

5.2.1 Häufigkeit kognitiver Defizite in der MS-Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die Häufigkeit kognitiver Defizite wurde über die Anzahl unterdurchschnittlicher Testergebnisse eines jeden Patienten bestimmt. Als unterdurchschnittlich galt eine Leistung, die unter einer Standardabweichung vom Mittelwert der kombinierten Alters- und Bildungsnorm, ausgedrückt in T-Werten ($T = 50 \pm 10$), lag. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wiesen 46,5 % der MS-Patienten diskrete kognitive Defizite (unterdurchschnittliche Leistung in ein oder zwei Tests) und weitere 46,5 % mäßige kognitive Defizite (unterdurchschnittliche Leistung in drei oder mehr Tests) auf. Lediglich 7 % der Patienten waren ohne jegliche kognitive Beeinträchtigung. Am häufigsten waren die Aufmerksamkeit und hier insbesondere die Reaktionsschnelligkeit und das nonverbale Gedächtnis gestört.

Diese Häufigkeit kognitiver Defizite stimmt mit den Befunden von Achiron und Barak (Achiron und Barak 2003) überein. In ihrer Studie waren 54 % der Patienten mit möglicher MS diskret kognitiv beeinträchtigt (unterdurchschnittliche Leistung in ein oder zwei Tests), 40,3 % der Patienten mäßig beeinträchtigt (unterdurchschnittliche Leistung in drei oder mehr Tests) und 6 % der Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung. Die Untersuchung fand im

Mittel innerhalb eines Monats nach Einsetzen der neurologischen Erstsymptomatik statt. Bei Archiron und Barak waren das visuelle Gedächtnis (Lernen und Wiedergeben), Aufmerksamkeit und sprachliche Fähigkeiten gestört. Somit gehören Störungen des nonverbalen Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit zu den früh im Krankheitsverlauf der MS auftretenden Störungen.

5.2.2 Formal-logisches Denken

A Im formal-logischen Denken war die Leistung der MS-Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) durchschnittlich (T-Wert = 53,9). Kein Patient erbrachte unterdurchschnittliche Leistungen. Dies entsprach den Erwartungen, da analoge Ergebnisse in der Literatur sowohl beim Auftreten erster Symptome (Calabrese et al. 2000) als auch im weiteren Krankheitsverlauf (Hildebrandt et al. 2003) beschrieben wurden.

B Im Verlauf zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Leistung im formal-logischen Denken bis zur Abschlussuntersuchung (t_{12} : $T = 57,6$). Dies ist in Anbetracht der kurzen Zeitspanne zwischen den Untersuchungen (12 Monate) als übungs- und lernbedingt zu werten, da derselbe Test verwendet wurde.

C Um die Übungs- und Lerneffekte der MS-Patienten infolge der wiederholten Testung abschätzen zu können, wurden ihre Leistungen mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe. Auch Hildebrandt und Mitarbeiter (Hildebrandt et al. 2003) hatten keinen Unterschied zwischen MS-Patienten und Gesunden im LPS-3 gefunden. Im logischen Denken erzielten die MS-Patienten die gleichen Lernfortschritte wie die gesunden Kontrollen.

D Die Analyse der Untergruppen zeigte signifikante Unterschiede im formal-logischen Denken zwischen einzelnen Subgruppen und der Kontrollgruppe. Schwerer beeinträchtigte Patienten ($EDSS \geq 1,5$) erbrachten bei der ersten Untersuchung und nach 12 Monaten signifikant schlechtere Leistungen als die Kontrollgruppe. Auch Patienten mit SPMS, Patienten mit verzögerter Diagnosestellung ($> 0,5$ Jahre zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung), Patienten mit klinisch gesicherter MS und Patienten, die dem McDonald Szenario 1 (2 oder mehr Schübe sowie 2 oder mehr objektive Läsionen) zugeordnet wurden, erzielten bei der dritten Untersuchung signifikant schlechtere Logikleistungen als die Kontrollgruppe. Zusammenfassend erzielten die länger und schwerer erkrankten MS-Patienten schlechtere Testergebnisse bzw. einen geringeren Lernfortschritt als die gesunden Kontrollpersonen. Der Neuheitswert der vorliegenden Arbeit besteht in diesem

Zusammenhang darin, dass das formal-logische Denken in der Literatur bisher nicht unter dem Gesichtspunkt klinischer Parameter (wie in Kapitel 4.1.2 beschrieben) analysiert wurde.

5.2.3 Gedächtnis

Im Gedächtnisbereich zeigten sich materialspezifische Unterschiede zwischen verbalem und nonverbalem Gedächtnis. Während das verbale Gedächtnis sowohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch im Verlauf der Untersuchung ungestört, war das nonverbale Gedächtnis beeinträchtigt.

5.2.3.1 Verbales Gedächtnis

Alle Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen auf erhaltene verbale Gedächtnisleistungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) und im frühen Erkrankungsverlauf (t_6-t_{12}) hin. Im Einzelnen:

(A) Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) erzielte die MS-Gesamtgruppe durchschnittliche verbale Gedächtnisleistungen ($T = 48,6$). Nur ein Patient erzielte unterdurchschnittliche Leistungen (entspricht 3,6 %). (B + C) Im Verlauf zeigte sich eine signifikante Verbesserung der verbalen Gedächtnisleistung von der Erstuntersuchung bis zur Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten bei MS-Gesamtgruppe (t_{12} : $T = 54,3$) und Kontrollgruppe (t_0 : $T = 48,1$, t_{12} : $T = 56,8$). Beide Gruppen wiesen zu allen drei Messzeitpunkten sich entsprechende Ergebnisse auf. (D) Die Subgruppenanalyse ergab zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied einzelner Untergruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Vor dem Hintergrund der Literatur lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

A Die oft zitierte Arbeit von Rao und Mitarbeitern (Rao et al. 1991a) gibt die Häufigkeit verbaler Gedächtnisdefizite mit 31% an, was im Vergleich zur vorliegenden Arbeit deutlich höher ist und vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass die von Rao untersuchten MS-Patienten länger und schwerer erkrankt waren (im Mittel 9,5 Jahre nach Diagnosestellung, mittlerer EDSS 4,1). Eine Untersuchung von Simioni und Mitarbeitern (Simioni et al. 2007), die im frühen Krankheitsverlauf stattfand, kam auf 16% verbale Gedächtnisstörungen. Die vorliegende Arbeit auf lediglich 3,6 %. Dieses unterschiedliche Ergebnis ist testmethodisch zu erklären. Simioni und Mitarbeiter prüften die freie Wiedergabe bei Patienten in der Frühphase der MS (2,6 Jahre nach Diagnosestellung), was im Vergleich zum Wiedererkennen, das in der vorliegenden Arbeit getestet wurde, die schwierigere Aufgabe darstellt. Möglicherweise sind Wiedererkennungsaufgaben nicht sensitiv genug, um verbale Gedächtnisdefizite in der Frühphase der MS aufzudecken. Einen Hinweis darauf geben

einerseits Arbeiten, die verbale Gedächtnisdefizite von MS-Patienten auf Störungen beim Informationserwerb und Speichern zurückführten (DeLuca et al. 1994; Coolidge et al. 1996; DeLuca et al. 1998; Olivares et al. 2005). Andererseits wird die Vermutung dadurch gestützt, dass das Wiedererkennen in einer Arbeit von Lynch und Mitarbeitern (Lynch et al. 2005) bei 7,1 % der Patienten nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 6,6 Jahren geschädigt war.

B Unumstritten ist in der Literatur der in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene Lerneffekt bei wiederholter Testung des verbalen Langzeitgedächtnisses (Hohol et al. 1997; Gerschlager et al. 2000; Zivadinov et al. 2001). MS-Patienten und Kontrollgruppe profitierten gleichermaßen von den Testwiederholungen.

C Im Verlauf von 12 Monaten nach Diagnosestellung fand sich kein Unterschied im verbalen Gedächtnis zwischen MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe. In der Studie von Feuillet und Mitarbeitern (Feuillet et al. 2007) sind die verbalen Gedächtnisleistungen im Selective Reminding Test (SRT) bei Patienten, die innerhalb von drei Monaten nach einem CIS untersucht wurden, erhalten. Deloire und Mitarbeiter (Deloire et al. 2005) belegten Gedächtnisstörungen mittels SRT innerhalb von 3,2 Monaten nach Diagnosestellung. Siepman und Mitarbeiter (Siepman et al. 2008) wiesen sie dagegen im gleichen Test innerhalb von 7,8 Monaten nach Diagnosestellung nicht nach. Auch bei Landrø und Mitarbeitern (Landrø et al. 2000) war das verbale Gedächtnis innerhalb von 14,1 Monaten nach Diagnosestellung nicht gestört. Gegensätzliche Ergebnisse fanden Schulz und Mitarbeiter (Schulz et al. 2006) sowie Amato und Mitarbeiter (Amato et al. 1995; Amato et al. 2001) innerhalb von 15,1 bzw. 19 Monaten nach der Erstsymptomatik. Die unterschiedlichen Ergebnisse erklären sich vermutlich methodenbedingt durch die Beanspruchung unterschiedlicher Gedächtnisfunktionen (freier Abruf versus Wiedererkennen).

D Bei der Subgruppenanalyse fand sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied einzelner Untergruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Literatur sind Gruppierungen nach klinischen Parametern selten, beispielhaft sei hier der Einfluss des EDSS diskutiert. Drei Studien, die das verbale Gedächtnis im freien Abruf (jeweils mit Wortlisten) prüften, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Übereinstimmende Ergebnisse zur vorliegenden Arbeit erzielten Tinnefeld und Mitarbeiter (Tinnefeld et al. 2005; Tinnefeld et al. 2008), die in ihren beiden Studien jeweils zwei Patientengruppen mit niedrigem ($\leq 1,5$) und höherem (2–5,5 bzw. 2–6) EDSS bildeten und sowohl im frühen als auch im späteren Krankheitsverlauf

erhaltene verbale Gedächtnisleistungen in beiden MS-Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe belegten. Im Unterschied dazu war bei Siepmann und Mitarbeitern (Siepmann et al. 2008) das verbale Gedächtnis bei MS-Patienten (mittlere Zeitspanne seit erster Symptomatik 3,8 Jahre) mit einem EDSS größer 3 defizitär. Ursächlich für die abweichenden Ergebnisse scheint einerseits der unterschiedliche Cut-off bei der Einteilung der Patienten nach dem EDSS zu sein, da in allen drei Studien die freie Wiedergabe bei ambulanten Patienten getestet wurde. Andererseits könnte die deutlich unterschiedliche Gruppengröße (Tinnefeld: MS je $n = 26$, Kontrollen je $n = 16$; Siepmann: MS $n = 101$, Kontrollen $n = 117$) dafür verantwortlich sein.

5.2.3.2 Nonverbales Gedächtnis

Im Gegensatz zum erhaltenen verbalen Gedächtnis war das nonverbale Gedächtnis der MS-Patienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im frühen Krankheitsverlauf beeinträchtigt:

A Die nonverbale Gedächtnisleistung der MS-Gesamtgruppe lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) im unteren Normbereich (T-Wert = 42,7). 39 % der Patienten ($n = 11$) erbrachten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unterdurchschnittliche Leistungen.

Die Häufigkeit unterdurchschnittlicher Ergebnisse von 39 % lag damit etwas höher als in der Literatur mit 31–32 % beschrieben (Rao et al. 1991a; Rovaris et al. 2002), deutet aber ebenfalls auf eine stärkere Betroffenheit des nonverbalen Gedächtnisses hin.

Das nonverbale Gedächtnis stellt sich in der vorliegenden Arbeit als störanfälliger als das verbale Gedächtnis dar, was in Vergleichsstudien zum nonverbalen Gedächtnis in der Frühphase der MS uneinheitlich beschrieben wird. Schulz und Mitarbeiter (Schulz et al. 2006) sahen das nonverbale Gedächtnis ebenfalls als stärker geschädigt an, wohingegen bei Deloire und Mitarbeitern (Deloire et al. 2005; Deloire et al. 2006) das verbale Gedächtnis häufiger betroffen war. Ein Grund dafür könnte die niedrige Sensitivität des in den beiden letztgenannten Studien verwendeten verbalen Gedächtnistests (SRT) sein.

B Im Verlauf zeigte sich ein signifikanter Leistungsanstieg vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zur Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten (t_{12} : $T = 49,1$), was – wie oben beschrieben – als übungs- und lernbedingt bewertet wird (Hohol et al. 1997).

C Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unterschieden sich die nonverbale Gedächtnisleistung von MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe nicht voneinander. Zum Zeitpunkt der zweiten und dritten Untersuchung war sie bei den MS-Patienten jedoch signifikant schlechter als in der Kontrollgruppe. Somit profitierten die MS-Patienten weniger von den wiederholten

Testungen, zeigten also einen geringeren Lerneffekt als Gesunde, was auch Gerschlager und Mitarbeiter belegten (Gerschlager et al. 2000). Insgesamt wurde deutlich, dass die getrennte Testung von verbaler und nonverbaler Gedächtnisleistung nötig ist.

In der bereits oben erwähnten Studie von Feuillet und Mitarbeiter ist das nonverbale Gedächtnis bei CIS-Patienten erhalten (Feuillet et al. 2007). Das legt nahe, dass die Schädigung des nonverbalen Gedächtnisses, die in der vorliegenden Arbeit und in anderen Studien (Landrø et al. 2000; Deloire et al. 2005; Olivares et al. 2005; Schulz et al. 2006) bereits sechs Monate nach Diagnosestellung nachweisbar ist, möglicherweise bereits vor dem Auftreten der ersten neurologischen Symptome beginnt. Einen Hinweis hierauf gibt die Arbeit von Pelosi und Mitarbeitern (Pelosi et al. 1997), die bei CIS-Patienten anhand von veränderten Event-related potentials während einer Gedächtnistestung subklinische Gedächtnisstörungen nachwiesen. Die Defizite sind wahrscheinlich auf die bereits im frühesten Krankheitsverlauf beginnende axonale Schädigung zurückzuführen (Trapp et al. 1998; Zivadinov et al. 2001; Achiron und Barak 2003; Wattjes et al. 2007).

Uneinheitlich wird in der Literatur bewertet, ob die nonverbalen Gedächtnisdefizite auf das gestörte Wiedererkennen (Landrø et al. 2000) oder den gestörten Informationserwerb (Olivares et al. 2005) zurückgehen oder möglicherweise die Folge eines hohen negativen Affekts sind (Christodoulou et al. 2009). Weiter besteht Klärungsbedarf zum Schädigungszeitpunkt, weil einzelne Autoren die nonverbalen Gedächtnisstörungen im frühen Krankheitsverlauf nicht nachwiesen (Amato et al. 1995; Amato et al. 2001; Siepmann et al. 2008). Und das, obwohl selbst Studien, die den selben Test verwendeten, uneinheitliche Ergebnisse lieferten (Deloire et al. 2005; Siepmann et al. 2008).

D Alle Ergebnisse zur Gruppierung nach klinischen Parametern sprechen dafür, dass nur bei Patienten mit einer geringen Behinderung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und einer raschen Diagnosestellung nach der Erstsymptomatik das nonverbale Gedächtnis im ersten Jahr der Erkrankung ungestört ist. In der Literatur werden nur in wenigen Studien Subgruppen nach klinischen Gesichtspunkten (EDSS und Zeitspanne zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung) gebildet.

Ruggieri und Mitarbeiter wiesen bei behinderten MS-Patienten ($EDSS \leq 3,5$) Defizite im nonverbalen Gedächtnis nach (Ruggieri et al. 2003). Neueste Arbeiten belegten (Tinnefeld et al. 2005; Haase et al. 2008; Tinnefeld et al. 2008) bei Patienten ohne Behinderung erhaltene nonverbale Gedächtnisleistungen. Sie verwendeten den Recurring-Figures-Tests, der dem in unserer Studie verwendeten NVLT gleicht. Jedoch schon bei gering behinderten Patienten waren nonverbale Gedächtnisdefizite vorhanden.

Zu erwarten ist, dass die *Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung* ein bedeutungsvoller klinischer Parameter für die nonverbale Gedächtnisleistung sein kann, da auch andere Autoren (Calabrese et al. 2000; Landrø et al. 2000; Achiron und Barak 2003) auf den frühen Beginn der nonverbalen Gedächtnisdefizite hinweisen. Wie wichtig die rasche Diagnosestellung ist, lässt sich daran ablesen, dass in der vorliegenden Arbeit nur Patienten, bei denen die Zeit zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung weniger als ein halbes Jahr betrug, während des gesamten Untersuchungszeitraums vergleichbare nonverbale Gedächtnisleistungen wie die gesunde Kontrollgruppe erbrachte. Dieses Ergebnis deckt sich mit der oben beschriebenen Vermutung, dass die Schädigung des nonverbalen Gedächtnisses bereits vor dem Auftreten erster Symptome einsetzt, beim CIS subklinisch besteht (Pelosi et al. 1997), aber noch nicht klinisch-neurologisch diagnostizierbar (Feuillet et al. 2007) ist und bereits wenige Monate nach Diagnosestellung nachweisbar ist (Deloire et al. 2005).

Aus diesen Ergebnissen lässt sich die klinische Bedeutung der vorliegenden Arbeit ableiten. Nur bei äußerst rasch diagnostizierten Patienten ohne Behinderung ist das nonverbale Gedächtnis ungestört. Bereits bei geringer Behinderung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und einer größeren Zeitspanne bis zur Diagnosestellung ist mit defizitären nonverbalen Gedächtnisleistungen zu rechnen.

5.2.4 Aufmerksamkeit

A In der Aufmerksamkeitstestung zeigte sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) eine Reaktionsverlangsamung der MS-Gesamtgruppe in der Aufmerksamkeitsaktivierung (tonische Alertness: $T = 36,0$; phasische Alertness: $T = 38,2$) sowie in der geteilten Aufmerksamkeit (T -Wert = $38,9$). Im Reaktionswechsel lag der Mittelwert der Reaktionszeit der MS-Gesamtgruppe im unteren Normbereich ($T = 41,9$). Diese Reaktionsverlangsamung in zwei Tests überraschte nicht, da Reaktionszeitverlangsamungen bei MS-Patienten in den ersten Jahren nach Diagnosestellung in mehreren Studien mittels TAP nachgewiesen wurden (Tinnefeld et al. 2005; Hildebrandt et al. 2006; Schulz et al. 2006; Tinnefeld et al. 2008).

Die Leistungsgüte, d. h. Auslassfehler und Fehler, war in den beiden komplexen Aufmerksamkeitstests im Gegensatz zu den Reaktionszeiten ungestört (geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen, $T = 42,18$; Reaktionswechsel, Fehler, $T = 52,68$), was ebenfalls den Erwartungen entsprach (Behmenburg 1993; Schulz et al. 2006).

Das Ausmaß der Verlangsamung bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung überstieg jedoch die Erwartungen. In der vorliegenden Arbeit fand sich bei 75 % der Patienten eine

Reaktionsverlangsamung in der tonischen Alertness, in der phasischen Alertness bei 57 %, in der geteilten Aufmerksamkeit bei 50 % und im Reaktionswechsel bei 32 %.

Die Studie von Schulz und Mitarbeitern (Schulz et al. 2006) mit derselben computerisierten Aufmerksamkeitstestung kam dagegen auf geringere Prozentzahlen. Die Autoren beschrieben bei Testung innerhalb von 2 Jahren nach der Erstsymptomatik folgende Häufigkeiten für Reaktionszeitverlangsamungen: 33 % tonische Alertness, 38 % phasische Alertness, 19 % geteilte Aufmerksamkeit und 10 % Reaktionswechsel. Allerdings wurden in dieser Studie Ergebnisse dann als unterdurchschnittlich gewertet, wenn sie um zwei und mehr Standardabweichungen unter dem Mittelwert der Kontrollgruppe lagen, während dies in der vorliegenden Arbeit bei einem Wert unter einer Standardabweichung vom alters- und bildungskorrigierten Normwert angenommen wurde.

Aufmerksamkeitsstörungen waren in der vorliegenden Arbeit zum Diagnosezeitpunkt häufiger als Gedächtnisstörungen. Dieses Ergebnis deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien, die sowohl wenige Monate nach Diagnosestellung (Deloire et al. 2005; Deloire et al. 2006) als auch innerhalb der ersten Jahre der Erkrankung (Prosiegel und Michael 1993; Rovaris et al. 2002; Lynch et al. 2005) stattfanden.

B Die in der Aufmerksamkeitstestung verbesserten Reaktionszeiten zwischen einzelnen Messzeitpunkten (tonische Alertness und geteilte Aufmerksamkeit zwischen erster und dritter Untersuchung, t_{12} : $T = 37,6$ bzw. $T = 42,4$, Reaktionswechsel zwischen zweiter und dritter Untersuchung, t_6 : $T = 45,5$, t_{12} : $T = 49,1$) sowie die Abnahme der Fehler in der geteilten Aufmerksamkeit (t_0 : 2,5, t_{12} : 1,2) sind erster Linie auf Vertrautheit, Übung und Lerngewinn zurückzuführen (Gerschlagner et al. 2000). Nicht zu unterscheiden sind aber auch motivationale Einflüsse („Ich will besser sein als beim letzten Mal!“).

C In der Aufmerksamkeitstestung reagierten die Patienten der MS-Gesamtgruppe in der Alertness und im Reaktionswechsel während des gesamten Untersuchungszeitraums signifikant langsamer als die Kontrollgruppe. In der geteilten Aufmerksamkeit wurde die Verlangsamung erst zum Zeitpunkt der dritten Untersuchung auffällig. Die Güte der Aufmerksamkeitsleistung unterschied sich dagegen zu keinem Zeitpunkt zwischen der MS-Gesamtgruppe und der Kontrollgruppe. Damit bestätigt die vorliegende Arbeit die in der Literatur in fast allen Studien beschriebene Verlangsamung der MS-Patienten (De Sonneville et al. 2002; Janculjak et al. 2002; Tinnefeld et al. 2005), die in jüngsten Untersuchungen auch für die Frühphase belegt wurde (Olivares et al. 2005; Deloire et al. 2006; Schulz et al. 2006; Siepmann et al. 2008) bei gleichzeitig erhaltener qualitativer Aufmerksamkeitsleistung (Behmenburg 1993; Schulz et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals gezeigt

werden, dass die verlangsamte Informationsverarbeitung bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorhanden ist.

D In der Aufmerksamkeitstestung waren alle MS-Patientensubgruppen in den einfachen Reaktionszeitmessungen (tonische und phasische Alertness) verlangsamt. Der sensitivste Parameter war die tonische Alertness. Verantwortlich für die Verlangsamung in diesem einfachen Reaktionstest, der eine Reizbeantwortung nach automatischer Informationsprozessierung voraussetzt, ist möglicherweise die stärkere Betroffenheit des Vorganges durch die neuropathologischen Veränderungen (Demyelinisierung, axonale Degeneration, Synapsenreduktion). Im Vergleich dazu setzen komplexere Aufmerksamkeitsleistungen eine kontrollierte und bewusste Informationsprozessierung voraus. Janculjak und Mitarbeiter (Janculjak et al. 2002) nahmen für die automatische Informationsprozessierung eine längere afferente und efferente Projektion an, welche exponierter für Demyelinisierung ist, als die bewusste Informationsprozessierung mit kurzen intrakortikalen Projektionen. Neueste neuropathologische Arbeiten lassen außerdem vermuten, dass kortikale Läsionen als zusätzliches pathologisches Substrat für kognitive Defizite zu berücksichtigen sind (Kutzelnigg und Lassmann 2006). Schnellere Reaktionszeiten konnten CIS-Patienten mit einem höheren Aktivitätslevel im rechten präfrontalen Cortex erreichen (Audoin et al. 2008).

Wesentlich ist, dass komplexe Aufmerksamkeitsanforderungen ohne Probleme nur von minimal beeinträchtigten und schnell diagnostizierten Patienten (*geringer EDSS, kurzer Zeitspanne von Erstsymptom bis Diagnosestellung, Poser-Kriterium B* [laborunterstützt gesicherte MS] und dem *McDonald Szenario 4* [monosymptomatische Klinik, eine objektive Läsion sowie räumliche und zeitliche Dissemination]) bewältigt wurden. Dies steht im Einklang mit der Literatur, in der Gruppierungen nach klinischen Parametern vorgenommen wurden. Hinsichtlich des EDSS wurden schlechtere Aufmerksamkeitsleistungen bei Patienten mit höherem EDSS im Vergleich zu Patienten mit niedrigerem EDSS und Kontrollpersonen beschrieben (Behmenburg 1993; Tinnefeld et al. 2005; Siepmann et al. 2008; Tinnefeld et al. 2008). Eine Abhängigkeit der Aufmerksamkeitsleistung von der Erkrankungsdauer bestätigten De Sonneville und Mitarbeiter (De Sonneville et al. 2002).

5.3 Fatigue

Um Fatigue multidimensional zu erfassen, was bisher nur in einer Untersuchung versucht wurde (Paul et al. 1998), wurde in der vorliegenden Arbeit – wie oben beschrieben – ein Versuchsaufbau mit zwei unterschiedlichen Testmethoden gewählt. Zum einen wurde der

Fatigue-Fragebogen im Sinne eines schnellen und einfachen Screening-Tests nach Flachenecker und Mitarbeitern (Flachenecker et al. 2002) ausgewertet, um von subjektiver Fatigue betroffene und nicht betroffene Patienten zu unterscheiden. Von Nachteil ist hierbei die fehlende Unterscheidung zwischen mentaler und physischer Fatigue. Deshalb wurde zum anderen die gezielte multidimensionale Fatigue-Testung nach Greim und Mitarbeitern (Greim et al. 2007) eingesetzt, die physische und mentale Fatigue sowohl subjektiv als auch objektiv misst. Nachteilig ist an diesem Verfahren der relativ hohe Zeitaufwand.

5.3.1 Häufigkeit von Fatigue in der MS-Gesamtgruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Zur Bestimmung der Häufigkeit von Fatigue zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden alle Patienten als von Fatigue betroffen eingestuft, die alle drei Aussagen des Fatigue-Fragebogens nach Flachenecker bejahten (Flachenecker et al. 2002). Als nicht betroffen galten Patienten, die alle drei Aussagen verneinten. Danach litten 14 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter subjektiver Fatigue und 25 % der Patienten waren subjektiv symptomfrei. Keiner der beiden Gruppen waren 61 % der Patienten zuzuordnen, weil sie eine oder zwei der Aussagen bejahten. Die häufig zitierten Arbeiten von Krupp und Colosimo geben für die subjektive Fatigue höhere Werte an (53–87,5 %, Krupp et al. 1988; Colosimo et al. 1995), was auf methodische Unterschiede zurückzuführen ist. Erstens wurden die MS-Patienten nicht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befragt, sondern später. Krupp und Mitarbeiter gaben die mittlere Erkrankungsdauer der untersuchten Patienten zwar nicht explizit an, hatten aber keine neu diagnostizierten Patienten untersucht, und bei Colosimo und Mitarbeitern betrug die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten $11,7 \pm 7,9$ Jahre. Zweitens führte bei Krupp und Mitarbeitern schon die Bejahung einer einzigen Aussage dazu, einen Patienten als von subjektiver Fatigue betroffen einzuordnen. Bei Colosimo und Mitarbeitern war dafür die Zustimmung zu zwei von drei Aussagen nötig. Eine neue Studie von Putzki und Mitarbeitern (Putzki et al. 2008) gibt die Häufigkeit von Fatigue mit 50 % an. Auch diese Untersuchung fand nicht zum Diagnosezeitpunkt statt und verwendete die Fatigue Severity Scale, die wenig spezifisch ist (Penner 2009). Derzeit stehen weitere Befunde zu Fatigue in der Frühphase der MS mit einer vergleichbaren Art der Analyse aus.

5.3.2 Objektive physische und mentale Fatigue

Bei 29 % der Patienten war physische Fatigue – operationalisiert über einen überdurchschnittlich hohen Abfall der repetitiven Handschlusskraft am Vigorimeter – zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nach unseren Ergebnissen objektiv messbar. Es existieren

zwei Studien (Djaldetti et al. 1996; Schwid et al. 1999), in denen Fatigue objektiv bei MS-Patienten gemessen wurde, wobei nur Djaldetti und Mitarbeiter mit 24 % eine Häufigkeitsangabe machten.

Mentale Fatigue wurde in der vorliegenden Arbeit hingegen bei deutlich mehr Patienten (61 %) durch eine unterdurchschnittliche Leistung im Vigilanztest objektiv nachgewiesen. Auch dieses Ergebnis lässt sich mit anderen Literaturergebnissen aufgrund methodischer Besonderheiten schlecht vergleichen. Die bei Kujala und Mitarbeitern (Kujala et al. 1995) angegebene Häufigkeit von 10,5 % ist mit der vorliegenden Studie nicht zu vergleichen, da in die Berechnung nur die korrekt erkannten Stimuli einfließen, nicht aber die signifikant langsamere Reaktionszeit. Schlechtere Leistungen als gesunde Kontrollpersonen von MS-Patienten in Vigilanztests belegten auch Paul und Mitarbeiter (Paul et al. 1998).

5.3.3 Subjektive Beurteilung der physischen und mentalen Fatigue

Nach der physischen Subskala der modifizierten Fatigue Impact Scale (MFIS) litten 61 % der Patienten unter subjektiver physischer Fatigue, unter mentaler Fatigue lediglich 39 %. Unter beiden Formen litten 36 % der Patienten und 39 % unter keiner der beiden Formen. In der Literatur wird die Häufigkeit von subjektiver Fatigue in der Frühphase der MS mit 53 % beschrieben (Simioni et al. 2007). Wobei lediglich die Subskala „Ausprägung“ des Fatigue Assessment Instrument verwendet wurde, die nicht zwischen physischer und mentaler Fatigue unterscheidet. Eine Arbeit von Schreurs und Mitarbeitern (Schreurs et al. 2002) stützt den Befund der vorliegenden Arbeit, wonach Patienten subjektiv häufiger physische als mentale Fatigue erleben. Bemerkenswert war, dass die Patienten in der vorliegenden Arbeit ihre physische Ermüdung höher einschätzten als objektiv gemessen, die mentale Ermüdung dagegen als geringer im Vergleich zum objektiven Testergebnis. Dies kann einerseits testmethodisch bedingt sein, andererseits aber auch damit zusammenhängen, dass der Aufmerksamkeitsfokus der MS-Patienten stärker auf den physischen Bereich gerichtet ist. Schließlich ist denkbar, dass MS-Patienten, bei denen in erster Linie der mentale Fatiguebereich betroffen ist, dies selbst nicht oder nur unzureichend wahrnehmen. Die Ergebnisse unterstreichen jedoch, dass es auch in der Frühphase der MS, analog zum späteren Krankheitsverlauf, keine Korrelation zwischen subjektiver und objektiver mentaler Fatigue gibt (Bailey et al. 2007).

5.3.4 Fatigue im Verlauf des ersten Jahres nach Diagnosestellung

Im Verlauf des ersten Jahres nach Diagnosestellung blieben die physische und mentale Fatigue sowohl in der objektiven Messung als auch in der subjektiven Einschätzung stabil. In

der Literatur wird widersprüchlich diskutiert, ob Fatigue ein stabiles (Zivadinov et al. 2003; Koch et al. 2008) oder im Verlauf der Krankheit variierendes Phänomen (Schreurs et al. 2002; Johansson et al. 2008; Patrick et al. 2009) ist. Alle vier Studien fanden jedoch im späteren Verlauf der Erkrankung statt.

5.3.5 Patientensubgruppen

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war die objektive mentale Fatigue bei Patienten mit niedrigerem EDSS signifikant geringer als bei denjenigen mit höherem EDSS. Dies steht im Widerspruch zu einem Teil der Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen EDSS und Fatigue untersuchten (Krupp et al. 1988; Fisk et al. 1994; Vercoulen et al. 1996; van der Werf et al. 1998; Bakshi et al. 2000). Neuere Arbeiten bestätigten dagegen einen Zusammenhang zwischen EDSS und Fatigue (Flachenecker et al. 2002; Penner et al. 2007; Johansson et al. 2008; Koch et al. 2008; Patrick et al. 2009). Bei CIS-Patienten wurde bei hohen Fatigewerten eine Verschlechterung des EDSS belegt (Debouverie et al. 2008).

Patienten mit sekundär-chronischem Verlauf schätzten sich im Vergleich zu Patienten mit schubförmigem Verlauf stärker von physischer Fatigue betroffen ein. Dieses Ergebnis findet sich auch in der Literatur (Colosimo et al. 1995; Patrick et al. 2009) und überraschte nicht, da diese Patientengruppe bereits eine Verschlimmerung der Erkrankung erfahren hat.

Weitere klinische Parameter, die die Fatigue beeinflussen, konnte die Analyse der Subgruppen nicht identifizieren, was mit Befunden aus der Literatur übereinstimmt (Ford et al. 1998).

5.4 Beziehungen zwischen kognitiven Leistungen, Fatigue und Depression

Um zu analysieren, welcher Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten, Fatigue und Depression besteht, wurden die kognitiven Leistungen der von Fatigue betroffenen und nicht betroffenen Patienten verglichen. Der Einfluss der Depression liess sich nicht prüfen, da in der vorliegenden Arbeit nur 3,6 % der Patienten depressiv waren.

Von Fatigue betroffene Patienten reagierten langsamer als die nicht betroffenen Patienten. Signifikant war diese Verlangsamung über den gesamten Untersuchungszeitraum im Test Reaktionswechsel, der Aufmerksamkeitsflexibilität prüft (s. Kap. 4.4). Janculjak und Mitarbeiter (Janculjak et al. 2002) erklären die kognitive Verlangsamung von MS-Patienten durch Demyelinisierung der an der Informationsprozessierung beteiligten Strukturen. Neueste Erkenntnisse stützen die Hypothese, dass Fatigue ein zentrales Phänomen ist, nachgewiesen durch eine gestörte Interaktion zwischen funktionell verbundenen kortikalen und subkortikalen Arealen (Filippi et al. 2002) und vermehrte Beanspruchung von funktionellen

neuronalen Kreisen (Tartaglia et al. 2008). In diese Richtung weisen auch Studien, die eine vermehrte zerebrale Aktivierung bei MS-Patienten und Verlangsamung während Fatigue-Testung im Vergleich zu Gesunden belegten (DeLuca et al. 2008; Tartaglia et al. 2008). Außerdem zeigte ein Teil der MRT-Studien eine Korrelation zwischen Fatigue und diffusen periventrikulären axonalen Schäden (Tartaglia et al. 2004) sowie Hirnatrophie (Tedeschi et al. 2007). Andererseits wurde diese Korrelation nicht in allen Studien bestätigt (Hildebrandt et al. 2006).

Die Studie von Hildebrandt und Mitarbeitern wies einen mäßigen Zusammenhang zwischen kognitiven Funktionen, Fatigue und Depression nach, den auch andere Arbeitsgruppen fanden (Maor et al. 2001; Flachenecker et al. 2002; Fraser und Stark 2003).

Um den Zusammenhang zwischen den drei Bereichen besser verstehen zu können, ist eine Nachfolgeuntersuchung nötig, die im Vergleich zur vorliegenden Arbeit und den Studien anderer Arbeitsgruppen eine größere Patientengruppe über einen längeren Zeitraum untersucht.

5.5 Kritische Bemerkungen zur Studie

Um bei Wiederholungsmessungen den Übungs- und Lerneffekt so gering wie möglich zu halten, werden in der Regel Paralleltests eingesetzt. Für die verwendeten Tests VLT und NVLT sowie für die Tests der TAP existieren solche Paralleltests bislang nicht, sondern nur für den LPS-3. Um methodisch in allen drei kognitiven Bereichen einheitlich zu arbeiten, wurde deswegen auf die Anwendung der Parallelform des LPS-3 verzichtet.

Um trotz des zu erwartenden Lerngewinns die Übungs- und Lerneffekte der MS-Patienten abschätzen zu können, wurden ihre Leistungen mit denen einer Kontrollgruppe verglichen, die ebenfalls mit denselben Tests dreimal im Abstand von sechs Monaten getestet wurden, wobei die Steilheit des Leistungsanstiegs infolge der Testwiederholung verglichen werden sollte. Unsere rekrutierten Kontrollpersonen entsprachen der MS-Gesamtgruppe hinsichtlich der wichtigsten demographischen Kriterien (Relation von Frauen zu Männern, Alter, Schulabschluss, Bildungsdauer), jedoch nicht in der Anzahl. So war es nicht möglich die MS-Gesamtgruppe mit der Kontrollgruppe 1:1 zu matchen. Mit einer gematchten Kontrollgruppe hätte in der Analyse die Kontrollgruppe an die nach klinischen Parametern gebildeten Subgruppen angepasst werden können.

Ein dritter kritischer Punkt betrifft die Fatigue-Diagnostik. In der Fatigue-Diagnostik wurde die repetitive Handschlusskraft mittels Vigorimeter zur Bestimmung der physischen Fatigue herangezogen. Der Vorteil der Messung liegt in der Praktikabilität. Nachteilig ist, dass nur die

obere Extremität geprüft wird, die untere Extremität jedoch unberücksichtigt bleibt, was bei Patienten, die unter einer beinbetonten Ermüdbarkeit leiden, zu Verzerrungen führt. Eine objektive Fatigue-Messung wäre zwar mittels Myometrie möglich (Schwid et al. 1999), aber zu aufwendig und für die vorliegende Arbeit kaum praktikabel. Eine Alternative wäre darum die Ausweitung des Vigorimetertests auf 20 repetitive Kontraktionen sowie die Entwicklung eines analogen Tests für die untere Extremität. Eine Limitierung besteht aber darin, dass für den Vigorimetertest keine höhergradige Parese vorliegen darf (Paresegrad 4 oder besser). Diese Voraussetzung wird an der unteren Extremität deutlich seltener erfüllt als an der oberen Extremität.

Nachteilig ist in der Fatigue-Diagnostik auch, dass keine Kontrollgruppe mitgeführt wurde. Da den Kontrollpersonen keine Aufwandsentschädigung gezahlt werden konnte, fanden sich nur wenige Probanden für diese zeitaufwendige und unspektakuläre Testung bereit. Um trotzdem Vergleiche zur Norm ziehen zu können, wurde bei der Auswertung des Vigilanztests auf die bildungs- und altersnormierten T-Werte zurückgegriffen.

5.6 Schlussfolgerung

Die Untersuchung wies bei 93 % der MS-Patienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung kognitive Störungen in unterschiedlichem Umfang und Ausprägung nach. Lediglich 7 % der Patienten waren in keinem einzigen kognitiven Teilleistungsbereich beeinträchtigt. Die Bereiche Aufmerksamkeit und nonverbales Gedächtnis erwiesen sich als am stör anfälligsten. Besonders deutliche kognitive Störungen waren bei länger und schwerer erkrankten MS-Patienten (höherer EDSS, längere Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung) nachzuweisen. Bei Patienten mit minimaler klinischer Symptomatik und früher Diagnosestellung (innerhalb eines halben Jahres nach Symptombeginn) waren nur minimale Störungen nachweisbar. Damit bestätigt die vorliegende Arbeit die Bedeutung des Behinderungsgrades für die Prognose kognitiver Defizite, wie sie von Amato und Mitarbeitern (Amato et al. 1995) vermutet wurde. Neu an der vorliegenden Arbeit ist der Nachweis, dass auch die Zeitspanne zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung für die Prognose kognitiver Defizite von Wichtigkeit ist. Daraus ergibt sich zwingend die Notwendigkeit einer möglichst frühen neuropsychologischen Diagnostik und gegebenenfalls Therapie der MS.

Bei 61 % der Patienten war mentale Fatigue zum Zeitpunkt der Diagnosestellung objektiv zu belegen. Somit wies die Untersuchung darauf hin, dass MS-Patienten bereits in einem sehr

frühen Krankheitsstadium schnell mental ermüden, operationalisiert über die Anzahl überhörter oder übersehener Reize und verlängerter Reaktionszeiten. Bemerkenswerterweise ist ihnen diese Störung kaum bewusst (39 % der Patienten). Sie nehmen dagegen eine vermehrte physische Fatigue wahr (61 %), die sich aber nur bei einem kleineren Teil der Patienten (29 %) objektiv nachweisen lässt.

Die Diskrepanz zwischen objektiver mentaler Fatigue und subjektiver physischer Fatigue weist auf die Bedeutung der in dieser Untersuchung getroffenen Differenzierung zwischen objektiver und subjektiver Fatigue einerseits und physischer und mentaler Fatigue andererseits hin und sollte in künftigen Studien verwendet und weiterentwickelt werden.

Insgesamt stellt die vorliegende Arbeit erstmals den praxisrelevanten Zusammenhang zwischen Kognition und Fatigue (die von Fatigue betroffenen Patienten reagierten in der Aufmerksamkeitstestung langsamer) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dar.

6 Zusammenfassung

Bei der MS leiden bis zu 93 % aller Patienten im Verlauf der Erkrankung unter kognitiven Defiziten (Defizite im Gedächtnis, der Aufmerksamkeit und der kognitiven Flexibilität) und unter Fatigue. Über Häufigkeit, Art und erstmaliges Auftreten von kognitiven Störungen bei MS-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im frühen Krankheitsverlauf ist bislang wenig bekannt. Erste bildmorphologische Befunde lassen vermuten, dass sie mitunter sogar vor körperlicher Behinderung auftreten können. Die Untersuchung sollte klären, welche kognitiven Funktionen im Einzelnen betroffen sind und zu welchem Zeitpunkt im Erkrankungsverlauf sie erstmals nachweisbar sind. Daher wurde ein breites Spektrum kognitiver Fähigkeiten mit Hilfe einer Testbatterie überprüft. Des Weiteren wurde Fatigue erfasst und zugleich das Auftreten von Depression kontrolliert, um eventuelle Wechselwirkungen zu kognitiven Funktionen aufzuspüren. Da es bislang keine Untersuchungen zum Verlauf dieser Störungen im ersten Jahr nach Diagnosestellung gibt, wurden die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhobenen Ergebnisse im Abstand von jeweils 6 Monaten zweimal kontrolliert.

Dazu wurden 28 MS-Patienten (26 Frauen und 2 Männer, Durchschnittsalter 36,0 Jahre, mittlerer EDSS zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 1,95) zu drei Zeitpunkten (t_0 = Diagnosestellung, t_6 = 6 Monate später, t_{12} = 12 Monate später) sowie 11 gesunde Kontrollpersonen (10 Frauen und 1 Mann, Durchschnittsalter 37,4 Jahre) hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungen untersucht. Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der wesentlichen soziodemographischen Daten. Zusätzlich wurde bei den MS-Patienten bei Diagnosestellung (t_0) und nach einem Jahr (t_{12}) eine Fatigue-Diagnostik durchgeführt. Zur Kognitionstestung wurden das formal-logische Denken mit dem Untertest 3 des Leistungsprüfsystems (LPS-3 von W. Horn, 1983) untersucht, das verbale und nonverbale Gedächtnis mit dem verbalen bzw. nonverbalen Lerntest (VLT und NVLT von Sturm und Willmes, 1999) und die Aufmerksamkeit mit 3 Untertests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann und Fimm, 1992). Es wurde davon ausgegangen, dass das formal-logische Denken als zu den kristallinen kognitiven Fähigkeiten zählend, gegenüber kognitivem Abbau relativ insensitive ist, während Gedächtnis und Aufmerksamkeit gegenüber kognitivem Abbau sensitiv sind. Zur Fatigue-Diagnostik wurden einerseits der Fatigue-Fragebogen nach Flachenecker (Flachenecker et al. 2002) ausgewertet und andererseits die physische und mentale Fatigue objektiv und subjektiv erfasst (Greim et al. 2007), um zu sehen, ob die Fatigue den physischen oder mentalen Bereich stärker betrifft

und ob die subjektive Wahrnehmung der Fatigue mit der objektiven übereinstimmt. Zusätzlich wurde die Depression mit dem BDI in der 18 Items-Version von Mohr (1997) kontrolliert. Um zu analysieren, ob klinische Parameter kognitive Leistungen und Fatigue beeinflussen, wurden MS-Subgruppen nach verschiedenen klinischen Kriterien gebildet.

Bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) lagen bei 93 % der MS-Patienten diskrete (46,5 %) bis mäßige (46,5 %) **kognitive Defizite** vor. Von diskret wurde gesprochen, wenn in einem oder zwei der insgesamt sieben Tests unterdurchschnittliche Leistungen erreicht wurden, als mäßig beeinträchtigt wurden die Patienten eingestuft, die in drei oder mehr Tests unterdurchschnittliche Leistungen erbrachten.

Während das formal-logische Denken nicht und das verbale Gedächtnis kaum (3,6 %) gestört waren, waren das nonverbale Gedächtnis leicht (39 %) und die Aufmerksamkeitsleistungen mäßig (32–75 %) gestört. Damit waren Aufmerksamkeitsstörungen zu diesem frühen Zeitpunkt am häufigsten nachweisbar.

Zum Diagnosezeitpunkt (t_0) waren die Leistungen der MS-Gesamtgruppe im formal-logischen Denken sowie im verbalen und nonverbalen Gedächtnis normgerecht. Es zeigten sich jedoch Reaktionsverlangsamungen in der Aufmerksamkeitsaktivierung und der geteilten Aufmerksamkeit.

Im Verlauf von 12 Monaten nach Erstdiagnose verbesserten sich die Testleistungen der MS-Gesamtgruppe in den kognitiven Bereichen formal-logisches Denken, verbales und nonverbales Gedächtnis sowie tonische Alertness, geteilte Aufmerksamkeit und Reaktionswechsel, was auf Übungs- und Lerneffekte zurückzuführen war, da die Wiederholungsmessungen mit den gleichen Tests durchgeführt wurden.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte die MS-Gesamtgruppe während des gesamten Untersuchungszeitraums keine signifikanten Unterschiede im formal-logischen Denken und in der verbalen Gedächtnisleistung. Dagegen war die nonverbale Gedächtnisleistung bereits in der Frühphase defizitär und zum Zeitpunkt der zweiten und dritten Untersuchung signifikant schlechter als bei der Kontrollgruppe. Auch in der Aufmerksamkeitstestung zeigte sich in drei der vier Tests im Vergleich zur Kontrollgruppe während des gesamten Untersuchungszeitraums eine signifikante Reaktionsverlangsamung.

Bemerkenswerterweise ließ sich zeigen, dass klinische Faktoren wie Behinderungsgrad operationalisiert über den EDSS und Zeitraum zwischen erstem Symptom und Diagnosestellung einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben. Patienten mit einem EDSS $\geq 1,5$ und Patienten, bei denen mehr als ein halbes Jahr zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung vergangen war, zeigten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Defizite im nonverbalen Gedächtnis und am Ende des Untersuchungszeitraums im formal-logischen Denken, was auf die große Bedeutung einer frühestmöglichen Diagnostik der MS hinweist. Außerdem bestand eine allgemeine Reaktionsverlangsamung, die sich zunächst in den einfachen Reaktionstests belegen ließ und mit der Schwere der Erkrankung (operationalisiert über den EDSS und die Erkrankungsdauer) auf komplexe Aufmerksamkeitsleistungen ausweitete.

Nach der Auswertung des Fatigue-Fragebogens analog zu Flachenecker und Mitarbeitern (Flachenecker et al. 2002) litten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 14 % der Patienten unter subjektiver **Fatigue**, 25 % der Patienten waren nicht von Fatigue betroffen. 61 % der Patienten waren zwar müde, jedoch nicht in abnormer Form.

Die objektive Fatigue-Diagnostik zeigte bei 29 % der Patienten eine physische Fatigue (Vigorimeter-Test) und bei 61 % der Patienten eine mentale Fatigue (Vigilanztest der TAP). Somit litten die Patienten subjektiv stärker unter einer physischen als einer mentalen Fatigue. Im Verlauf eines Jahres zeigten sich beide Dimensionen der Fatigue, physische und mentale, sowohl in der objektiven Messung als auch in der subjektiven Einschätzung, als stabil.

Zur Beziehung zwischen **kognitiven Leistungen, Fatigue und Depression** konnte die vorliegende Arbeit keine wesentlichen Erkenntnisse erbringen, da die Patientenzahl für diese komplexe Fragestellung insgesamt zu gering war. Es konnte lediglich in einem Aufmerksamkeitsstest eine signifikante Verlangsamung der von Fatigue betroffenen Patienten nachgewiesen werden.

Sowohl die nonverbalen Gedächtnisdefizite, die kognitive Verlangsamung als auch die Fatigue sind auf bereits frühzeitig einsetzende neuropathologische Schädigung längerer afferenter und efferenter Projektionen der funktionell verbundenen kortikalen und subkortikalen Areale zurückzuführen. Neueste neuropathologische Arbeiten lassen vermuten, dass kortikale Läsionen als zusätzliches pathologisches Substrat für kognitive Defizite berücksichtigt werden müssen (Kutzelnigg und Lassmann 2006).

Nur Patienten mit minimaler klinischer Symptomatik und unmittelbar nach Symptombeginn erfolgter Diagnosestellung erwiesen sich bei intensiver neuropsychologischer Testung als minimal gestört. Am sensitivsten waren hierbei die Tests zur Aufmerksamkeitsaktivierung. Für die klinische Praxis bedeutet dies, die MS so schnell wie möglich zu diagnostizieren und effizient zu therapieren.

7 Literaturverzeichnis

- Achiron, A. und Barak, Y. (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 443- 446.
- Amato, M. P., Bartolozzi, M. L., Zipoli, V. et al. (2004). Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 63: 89- 93.
- Amato, M. P., Ponziani, G., Pracucci, G. et al. (1995). Cognitive Impairment in Early-Onset Multiple Sclerosis: Patterns, Predictors, and Impact on Everyday Life in a 4-Year Follow-up. *Arch Neurol* 52: 168-172.
- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G. et al. (2001). Cognitive Dysfunction in Early-Onset Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 58: 1602- 1606.
- Apel, A., Klauer, T. und Zettl, U. K. (2006). Stress und Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose. *Fortschr Neurol Psychiat* 74: 567-574.
- Arnett, P. A., Rao, S. M., Bernardin, L. et al. (1994). Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 44: 420-425.
- Atkinson, R. C. und Shiffrin, R. M. (1968). *Human memory: A proposed system and its control processes*. London: Academic Press.
- Audoin, B., Reuter, F., Duong, M. V. et al. (2008). Efficiency of cognitive control recruitment in the very early stage of multiple sclerosis: a one-year fMRI follow-up study. *Mult Scler* 14: 786-792.
- Baddeley, A. D. (1996). Exploring the central executive. *Q J Exp Psychol* 49 A: 5- 28.
- Baddeley, A. D. und Hitch, G. J., Eds. (1974). *Working memory. The psychology of learning and motivation* (Vol. 8). London, Academic Press.
- Bailey, A., Channon, S. und Beaumont, J. G. (2007). The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 13: 73-80.
- Bakshi, R., Shaikh, Z. A., Miletich, R. S. et al. (2000). Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler* 6: 181- 185.
- Barak, Y. und Achiron, A. (2002). Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 47: 11-14.
- Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D. H. et al. (1997). Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 120: 2059-2069.
- Beatty, W. W. und Monson, N. (1991). Metamemory in Multiple Sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 13: 309- 327.

- Beatty, W. W., Paul, R. H., Wilbanks, S. L. et al. (1995). Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology* 45: 718- 723.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M. et al. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571.
- Beck, R. W., Chandler, D. L., Cole, S. R. et al. (2002). Interferon Beta-1a for Early Multiple Sclerosis: CHAMPS Trial Subgroup Analyses. *Ann Neurol* 51: 481-490.
- Beenakker, E. A., Oparina, T. I., Hartgring, A. et al. (2001). Cooling garment treatment in MS: clinical improvement and decrease in leukocyte NO production. *Neurology* 57: 892- 894.
- Behmenburg, C. (1993). Aufmerksamkeitsstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose. Neurologisches Therapiezentrum. Düsseldorf, Heinrich-Heine Universität: 71.
- Benedict, R. H. B., Bakshi, R., Simon, J. H. et al. (2002). Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14: 44-51.
- Benedict, R. H. B., Cox, D., Thompson, L. et al. (2004). Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 10: 675- 678.
- Benedict, R. H. B., Fischer, J. S., Archibald, C. J. et al. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 16: 381- 397.
- Benedict, R. H. B., Wahlig, E., Bakshi, R. et al. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci* 231: 29- 34.
- Berg, D., Mäurer, M., Warmuth-Metz, M. et al. (2000). The Correlation Between Ventricular Diameter Measured by Transcranial Sonography and Clinical Disability and Cognitive Dysfunction in Patients With Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 57: 1289-1292.
- Bermel, R. A., Bakshi, R., Tjoa, C. et al. (2002). Bicaudate Ratio as a Magnetic Resonance Imaging Marker of Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 59: 275- 280.
- Bitsch, A., Schuchardt, J., Bunkowski, S. et al. (2000). Acute axonal injury in multiple sclerosis Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 123: 1174- 1183.
- Bouton, M. E., Nelson, J. B. und Rosas, J. M. (1999). Stimulus generalisation, context change, and forgetting. *Psychol Bull* 125: 171- 186.
- Breij, E. C., Brink, B. P., Veerhuis, R. et al. (2008). Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. *Ann Neurol* 63: 16-25.
- Brenk, A., Laun, K. und Haase, C. G. (2008). Short-term cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 60: 304-309.
- Bruce, J. M. und Arnett, P. A. (2004). Self-reported everyday memory and depression in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 26: 200- 214.

- Brunner, R., Schaefer, D., Hess, K. et al. (2005). Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology* 64: 335-337.
- Calabrese, P. (2003). Kognitive Störungen bei Multipler Sklerose. *psychoneuro* 29 (Sonderdruck): 17- 21.
- Calabrese, P., Haupts, M. und Gehlen, W. (2000). Verlaufsabhängige Gedächtnisstörungen und Läsionsmuster bei Multipler Sklerose. *Neurol Rehabil* 6: 184- 188.
- Calabrese, P., Kalbe, E. und Kessler, J. (2004). Das Multiple Sklerose Inventarium Cognition. *psychoneuro* 30: 384- 388.
- Casetta, I., Granieri, E., Malagu, S. et al. (1994). Environmental risk factors and multiple sclerosis: a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 13: 120- 128.
- Charcot, J. M. (1877). Lectures on the diseases of the nervous system delivered at La Salpetriere. London.
- Chaudhuri, A. und Behan, P. O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 20: 978-988.
- Christodoulou, C., Krupp, L. B., Liang, Z. et al. (2003). Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 60: 1793- 1798.
- Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, W. F. et al. (2009). Negative affect predicts subsequent cognitive change in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 15: 53-61.
- Clark, C. M., Jacova, C., Klonoff, H. et al. (1997). Pathological Association and Dissociation of Functional Systems in Multiple Sclerosis and Huntington's Disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 19: 63-76.
- Clerico, M., Faggiano, F., Palace, J. et al. (2008). Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis, *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2008.
- Codella, M., Rocca, M. A., Colombo, B. et al. (2002). A preliminary study of magnetization transfer and diffusion tensor MRI of multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 249: 535- 537.
- Cohen, J. A., Cutter, G. R., Fischer, J. S. et al. (2001). Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite as an Outcome Measure in a Phase 3 Clinical Trial. *Arch Neurol* 58: 961- 967.
- Colombo, B., Martinelli Boneschi, F., Rossi, P. et al. (2000). MRI and motor evoked potential findings in nondisabled multiple sclerosis patients with and without symptoms of fatigue. *J Neurol* 247: 506- 509.
- Colosimo, C., Millefiorini, E., Grasso, M. G. et al. (1995). Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 92: 353-355.

Colosimo, C., Millefiorini E., Grasso M. G. et al. (1995). Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 92: 353-355.

Comi, G. (2001). Definition and Pathophysiology of MS-Related Fatigue. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis [ECTRIMS], Dublin.

Comi, G. und Filippi, M. (2008). Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) in patients with clinically isolated syndromes (CIS). AAN, Chicago.

Comi, G., Filippi, M., Barkhof, F. et al. (2001). Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 357: 1576-1582.

Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V. et al. (1995). Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 132: 222-227.

Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V. et al. (1995). Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 132: 222-227.

Comi, G., Filippi, M. und Wolinsky, J. S. (2001). European/Canadian Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Glatiramer Acetate on Magnetic Resonance Imaging-Measured Disease Activity and Burden in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 49: 290-297.

Compston, A. (1998). Genetic susceptibility to multiple sclerosis. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. A. Compston. London, Churchill Livingstone. 3rd edition.

Confavreux, C., Vukusic, S. und Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 126(Pt4): 770-782.

Coolidge, F. L., Middleton, P. A., Griego, J. A. et al. (1996). The effects of interference on verbal learning in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsych* 11: 605-611.

Cottrell, D. A., Kremenutzky, M., Rice, G. P. A. et al. (1999). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 122: 625-639.

Cutter, G. R., Baier, M. L., Rudick, R. A. et al. (1999). Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 122: 871-882.

De Sonneville, L. M. J., Boringa, J. B., Reuling, I. E. W. et al. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*.

Debouverie, M., Pittion-Vouyovitch, S., Brissart, H. et al. (2008). Physical dimension of fatigue correlated with disability change over time in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 255: 633-636.

- Deloire, M. S. A., Bonnet, M., Salort, E. et al. (2006). How to detect cognitive dysfunction at the early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler* 12: 445-452.
- Deloire, M. S. A., Salort, E., Bonnet, M. et al. (2005). Cognitive impairment as a marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 519-526.
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S. und Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairment in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol* 16: 183-189.
- DeLuca, J., Gaudino, E. A., Diamond, B. J. et al. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 20: 376-390.
- DeLuca, J., Genova, H. M., Capili, E. J. et al. (2009). Functional neuroimaging of fatigue. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 20: 325-337.
- DeLuca, J., Genova, H. M., Hillary, F. G. et al. (2008). Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci* 270: 28-39.
- DeLuca, J., Johnson, S. K., Beldowicz, D. et al. (1995). Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 38-43.
- Denney, D. R., Lynch, S. G., Parmenter, B. A. et al. (2004). Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *J Int Neuropsychol Soc* 10: 948- 956.
- Dettmers, C., Sulzmann, M., Ruchay-Plössl, A. et al. (2009). Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. *Acta Neurol Scand* Jan 19 Epub ahead of print.
- Djaldetti, R., Ziv, I., Achiron, A. et al. (1996). Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: A quantitative assessment. *Neurology* 46: 632-635.
- Dyment, D. A., Ebers, G. C. und Sadovnick, A. D. (2004). Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 3: 104- 110.
- Ebers, G. C., Koopman, W. J., Hader, W. et al. (2000). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 8: Familial multiple sclerosis. *Brain* 123: 641- 649.
- Ebers, G. C. und Sadovnick, A. D. (1993). The geographic distribution of multiple sclerosis: a review. *Neuroepidemiology* 12: 1-5.
- Engel, C., Greim, B. und Zettl, U. K. (2003). Fatigue bei Multipler Sklerose. *Neurol Rehabil* 9: 263- 271.
- Engel, C., Greim, B. und Zettl, U. K. (2005). Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose, SpringerLink. 2005.
- Engel, C., Greim, B. und Zettl, U. K. (2007). Diagnostics of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol* 254 (Suppl 2): II30-II34.

- Engle, R. W. (2002). Working memory capacity as executive attention. *Curr Dir Psychol Sci* 11: 19- 23.
- Fazekas, F., Deisenhammer, F., Strasser-Fuchs, S. et al. (1997). Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 349: 589- 593.
- Fazekas, F., Offenbacher, H., Fuchs, S. et al. (1988). Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 38: 1822-1825.
- Feinstein, A. (2003). The Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis. *Can J Psychiatry* 49: 157-163.
- Feuillet, L., Reuter, F., Audoin, B. et al. (2007). Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 13: 124-127.
- Filippi, M., Rocca, M. A., Colombo, B. et al. (2002). Functional Magnetic Resonance Imaging Correlates of Fatigue in Multiple Sclerosis. *Neuroimage* 15: 559- 567.
- Filippi, M., Rovaris, M., Rocca, M. A. et al. (2001). Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology* 57: 731-733.
- Fischer, J. S., Priore, R. L., Jacobs, L. D. et al. (2000). Neuropsychological Effects of Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 48: 885-892.
- Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G. et al. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 21: 9-14.
- Flachenecker, P. und Hartung, H.-P. (1996). Krankheitsverlauf und Prognose der multiplen Sklerose. 1. Teil: Der natürliche Krankheitsverlauf. *Nervenarzt* 67: 435-443.
- Flachenecker, P., Kumpfel, T., Kallmann, B. et al. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 8: 523-526.
- Flachenecker, P. und Meissner, H. (2008). Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. *Mult Scler* 14: 274-277.
- Flachenecker, P., Müller, G., König, H. et al. (2006). "Fatigue" bei Multipler Sklerose. *Der Nervenarzt* 77: 165-174.
- Flachenecker, P., Rufer, A., Bihler, I. et al. (2003). Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology* 61: 851- 853.
- Flachenecker, P., Stuke, K., Elias, W. et al. (2008). Multiple-Sklerose-Register in Deutschland. *Dtsch Arztebl* 105: 113-119.
- Flachenecker, P. und Zettl, U. K., Eds. (2006). Multiple Sklerose. München Jena, Urban & Fischer.

- Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G. et al. (1998). Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 529-532.
- Ford, H., Trigwell, P. und Johnson, M. (1998). The Nature Of Fatigue In Multiple Sclerosis. *J Psychosom Res* 45: 33- 38.
- Fraser, C. und Stark, S. (2003). Cognitive symptoms and correlates of physical disability in individuals with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs* 35: 314- 320.
- Freal, J. E., Kraft, G. H. und Coryell, J. K. (1984). Symptomatic Fatigue in Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 65: 135-138.
- Freedman, M. S. (2006). Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: current and future aspects. *Expert Opin Pharmacother* 7: Suppl 1:S1-9.
- Frischer, J. M., Bramow, S., Dal-Bianco, A. et al. (2009). The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 132: 1175-1189.
- Fuhr, P. und Kappos, L. (2001). Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 112: 2185- 2189.
- Gerschlagner, W., Beisteiner, R., Deecke, L. et al. (2000). Electrophysiological, Neuropsychological and Clinical Findings in Multiple Sclerosis Patients Receiving Interferon beta-1b: A 1-Year Follow-Up. *Eur Neurol* 44: 205-209.
- Giovannoni, G., Thompson, A. J., Miller, D. H. et al. (2001). Fatigue is not associated with raised inflammatory markers in multiple sclerosis. *Neurology* 57: 676- 681.
- Goodkin, D. E., Bailly, R. C., Teetzen, M. L. et al. (1991). The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 41: 20- 25.
- Graf, P. und Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn* 11: 501- 518.
- Greenberg, B. M. und Calabresi, P. A. (2008). Future Research Directions in Multiple Sclerosis Therapies. *Semin Neurol* 28: 121-128.
- Greene, Y. M., Tariot, P. N., Wishart, H. et al. (2000). A 12-Week, Open Trial of Donepezil Hydrochloride in Patients with Multiple Sclerosis and Associated Cognitive Impairments. *J Clin Psychopharmacol* 20: 350- 356.
- Greim, B., Benecke, R. und Zettl, U. K. (2007). Qualitative and quantitative assessment of fatigue in multiple sclerosis (MS). *J Neurol* 254 Suppl 2: II/58-II/64.
- Greim, B., Benecke, R., Zettl, U. K. et al. (2001). P-037 Fatigue Testing in Multiple Sclerosis. *Mult Scler* 7,Suppl 1: S27.
- Gronen, F., Ruprecht, K., Weissenbrich, B. et al. (2006). Frequency analysis of HLA-B7-restricted Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes in patients with multiple sclerosis and healthy controls. *J Neuroimmunol* 180: 185-192.

- Gronseth, G. S. und Ashman, E. J. (2000). Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). *Neurology* 54: 1720- 1725.
- Gronwall, D. (1977). Paced Auditory Serial Addition Task: A measure of recovery from concussion. *Percept Motor Skill* 44: 367- 373.
- Haase, C. G., Lienemann, M. und Faustmann, P. M. (2008). Neuropsychological deficits but not coping strategies are related to physical disability in multiple sclerosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258: 35-39.
- Heesen, C., Nawrath, L., Reich, C. et al. (2006). Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 34-39.
- Hein, T. und Hopfenmüller, W. (2000). Hochrechnung der Zahl an Multipler Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt* 71: 288-294.
- Hemmer, B., Nessler, S., Zhou, D. et al. (2006). Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2: 201-211.
- Henze, T. (2007). What is new in symptom management? *The International MS Journal* 14: 22-27.
- Henze, T., Rieckmann, P., Toyka, K. V. et al. (2006). Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 56: 78-105.
- Hildebrandt, H., Brokate, B., Lanz, M. et al. (2003). Exekutivfunktionsleistungen bei Patienten mit multipler Sklerose. *Akt Neurol* 30: 118- 126.
- Hildebrandt, H., Hahn, H. K., Krause, J. A. et al. (2006). Memory performance in multiple sclerosis patients correlates with central brain atrophy. *Mult Scler* 12: 428-436.
- Hilgers, R.-D., Bauer, P. und Scheiber, V. (2007). Einführung in die Medizinische Statistik. Heidelberg, Springer.
- Hohol, M. J., Guttmann, C. R. G., Orav, J. et al. (1997). Serial Neuropsychological Assessment and Magnetic Resonance Imaging Analysis in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 54: 1018- 1025.
- Horn, W. (1983). Leistungsprüfsystem. Bern, Hans Huber Verlag.
- Iriarte, J., Subira, M. L. und Castro, P. (2000). Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlations with clinical and biological factors. *Mult Scler* 6: 124- 130.
- Jacobs, L. D., Beck, R. W., Simon, J. H. et al. (2000). Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 28: 898-904.
- Janardhan, V. und Bakshi, R. (2002). Quality of life in patients with multiple sclerosis: The impact of fatigue and depression. *Journal of the Neurological Sciences* 205: 51-58.

- Janculjak, D., Mubrin, Z., Brinar, V. et al. (2002). Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosur* 104: 221- 227.
- Johansson, S., Ytterberg, C., Hillert, J. et al. (2008). A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 454-457.
- Jonsson, A., Korfitzen, E. M., Heltberg, A. et al. (1993). Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 88: 394- 400.
- Kalkers, N. F., de Groot, V., Lazeron, R. H. C. et al. (2000). MS Functional Composite-Relation to disease phenotype and disability strata. *Neurology* 54: 1233- 1239.
- Kappos, L., Freedman, M. S., Polman, C. H. et al. (2007). Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 4: 389-397.
- Kappos, L., Polman, C. H., Freedman, M. S. et al. (2006). Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 67: 1242-1249.
- Koch, M., Uyttenboogaart, M., van Harten, A. et al. (2008). Fatigue, depression and progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 14: 815-822.
- Kotterba, S., Orth, M., Eren, E. et al. (2003). Assessment of driving performance in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis by a driving simulator. *Eur Neurol* 50: 160- 164.
- Kremenutzky, M., Cottrell, D., Rice, G. et al. (1999). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain*(122): 1941-1949.
- Kremenutzky, M., Rice, G., Baskerville, J. et al. (2006). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 129: 584-594.
- Krentz, H. (2001). *Statistische Analysen und Datenverwaltung mit SPSS in der Medizin*. Rostock, Universität Rostock, Institut für Med. Informatik & Biometrie.
- Kroencke, D. C., Lynch, S. G. und Denney, D. R. (2000). Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler* 6: 131- 136.
- Krupp, L. B., Alvarez, L. A., LaRocca, N. G. et al. (1988). Fatigue in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 45: 435-437.
- Krupp, L. B., Christodoulou, C., Melville, P. et al. (2004). Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 63: 1579- 1585.
- Krupp, L. B. und Elkins, L. E. (2000). Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 55: 934- 939.

- Krupp, L. B., Sliwinski, M., Masur, D. M. et al. (1994). Cognitive Functioning and Depression in Patients With Chronic Fatigue Syndrome and Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 51: 705-710.
- Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A. et al. (1995). Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 77-82.
- Kujala, P., Portin, R. und Ruutiainen, J. (1997). The progress of cognitive decline in multiple sclerosis: A controlled 3-year follow-up. *Brain* 120: 289- 297.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33: 1444-1452.
- Kutzelnigg, A., Faber-Rod, J. C., Bauer, J. et al. (2007). Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 17: 38-44.
- Kutzelnigg, A. und Lassmann, H. (2006). Cortical demyelination in multiple sclerosis: A substrate for cognitive deficits? *Journal of the Neurological Sciences* 245: 123-126.
- Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C., Stadelmann, C. et al. (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 128: 2705-2712.
- Laman, J. D., Thompson, E. J. und Kappos, L. (1998). Balancing the Th1/Th2 concept in multiple sclerosis. *Immunol Today* 19: 489- 490.
- Landrø, N. I., Gulowsen Celius, E. und Sletvold, H. (2004). Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *J Neurol Sci* 217: 211- 216.
- Landrø, N. I., Sletvold, H. und Celius, E. G. (2000). Memory Functioning and Emotional Changes in Early Phase Multiple Sclerosis. *Arch Clin Neuropsych* 15: 37- 46.
- Lange, R., Volkmer, M., Heesen, C. et al. (2009). Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 256: 645-650.
- Lassmann, H., Brück, W. und Lucchinetti, C. (2007). The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 17: 210-218.
- Lincoln, N. B., Dent, A., Harding, J. et al. (2002). Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 93- 98.
- Lublin, F. D. und Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 46: 907-911.
- Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J. E. et al. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47: 691-693.
- Lucchinetti, C. F., Brueck, W., Rodriguez, M. et al. (1996). Distinct patterns of Multiple Sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. *Brain Pathol* 6: 259-274.

- Lünemann, J. D. und Münz, C. (2007). Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7: 253-258.
- Lynch, S. G., Parmenter, B. A. und Denney, D. R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 11: 469-476.
- Mainero, C., Faroni, J., Gasperini, C. et al. (1999). Fatigue and magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *J Neurol* 246: 454-458.
- Maor, Y., Olmer, L. und Mozes, B. (2001). The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients- the role of depression. *Mult Scler* 7: 131- 135.
- Marrie, R. A. (2004). Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 3: 709- 718.
- Marrie, R. A., Fisher, E., Miller, D. M. et al. (2005). Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 228: 161- 166.
- McCullagh, R., Fitzgerald, A. P., Murphy, R. P. et al. (2008). Long-term benefits of exercising on quality of life and fatigue in multiple sclerosis patients with mild disability: a pilot study. *Clin Rehabil* 22: 206-214.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G. et al. (2001). Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 50: 121-127.
- Metz, L. M., Patten, S. B., Archibald, C. J. et al. (2004). The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1045- 1047.
- Miller, D. M., Rudick, R. A., Cutter, G. R. et al. (2000). Clinical Significance of the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Arch Neurol* 57: 1319- 1324.
- Miller, G. A. (1956). The magic number seven plus and minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev* 63: 81-97.
- Mills, R. J. and Young, C. A. (2008). A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM* 101: 49-60.
- Minden, S. L., Moes, E. J., Orav, J. et al. (1990). Memory Impairment in Multiple Sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 12: 566- 586.
- Mineev, K. K., Prakhova, L. N., Il'ves, A. G. et al. (2009). Characteristics of neurological and cognitive status in patients with multiple sclerosis in relation to the location and volumes of demyelination foci and the severity of brain atrophy. *Neurosci Behav Physiol* 39: 35-38.
- Mohr, D. C. (2007). Stress and multiple sclerosis. *J Neurol* 254: Suppl. 2: II65-II68.
- Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Likosky, W. et al. (1997). Identification of Beck Depression Inventory Items Related to Multiple Sclerosis. *J Behav Med* 20: 407-414.

- Mohr, D. C., Hart, S. L. und Goldberg, A. (2003). Effects of Treatment for Depression on Fatigue in Multiple Sclerosis. *Psychosom Med* 65: 542- 547.
- Möller, A., Wiedemann, G., Rohde, U. et al. (1994). Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand* 89: 117- 121.
- Multiple Sclerosis Council for clinical practice guidelines (1998). Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Paralyzed Veterans of America, Washington DC.
- Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (2004). Escalating immunotherapy of multiple sclerosis- New aspects and practical application. *J Neurol* 251: 1329- 1339.
- Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl, H., Toyka, K. V. et al. (2008). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol* 255: 1449-1463.
- Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe (1999). Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 70: 371-386.
- Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe (2001). Immunmodulatorische Stufentherapie der multiplen Sklerose: 1. Ergänzung: Dezember 2000. *Nervenarzt* 72: 150-157.
- Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe (2002). Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose: Neue Aspekte und praktische Umsetzung, März 2002. *Nervenarzt* 73: 556-563.
- Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe (2004). Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 75((Suppl.1)): 1- 39.
- Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe (2006). Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 77: 1506-1518.
- Nocentini, U., Rossini, P. M., Carlesimo, G. A. et al. (2001). Patterns of Cognitive Impairment in Secondary Progressive Stable Phase of Multiple Sclerosis: Correlations with MRI Findings. *Eur Neurol* 45: 11-18.
- Oken, B. S., Kishiyama, S., Zajdel, D. et al. (2004). Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 62: 2058- 2064.
- Olivares, T., Nieto, A., Sanchez, M. P. et al. (2005). Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 11: 191-197.
- Olivares, T., Nieto, A., Sánchez, M. P. et al. (2005). Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 11: 191-197.
- Parmenter, B. A., Denney, D. R. und Lynch, S. G. (2003). The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Mult Scler* 9: 111-118.

Pascual, A. M., Martínez-Bisbal, M. C., Boscá, I. et al. (2007). Axonal loss is progressive and partly dissociated from lesion load in early multiple sclerosis. *Neurology* 69: 63-67.

Patrick, E., Christodoulou, C., Krupp, L. B. et al. (2009). Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 15: 258-261.

Patzold, T., Schwengelbeck, M. und Ossege, L. M. (2002). Changes of the MS functional composite and the EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 105: 164-168.

Paul, R. H., Beatty, W. W., Schneider, R. et al. (1998). Cognitive and physical fatigue in multiple sclerosis: relations between self-report and objective performance. *Appl Neuropsychol* 5: 143-148.

Pelosi, L., Geesken, J. M., Holly, M. et al. (1997). Working memory impairment in early multiple sclerosis. *Brain* 120: 2039-2058.

Penner, I.-K. (2009). *Fatigue bei Multipler Sklerose*. Bad Honnef, Hippocampus Verlag.

Penner, I.-K., Bechtel, N., Raselli, C. et al. (2007). Fatigue in multiple sclerosis: a relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Mult Scler* 13: 1161-1167.

Peterson, L. R. und Peterson, M. J. (1959). Shortterm retention of individual verbal items. *J Exp Psychol* 58: 193- 198.

Peyser, J. M., Rao, S. M., LaRocca, N. G. et al. (1990). Guidelines for Neuropsychological Research in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 47: 94-97.

Piras, M. R., Magnano, I., Canu, E. D. G. et al. (2003). Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 878- 885.

Pliskin, N. H., Hamer, D. P., Goldstein, D. S. et al. (1996). Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon Beta-1b. *Neurology* 47: 1463-1468.

Plohmann, A. M., Kappos, L., Ammann, W. et al. (1998). Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 455-462.

Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E. et al. (2006). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 354: 899-910.

Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G. et al. (2005). Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 58: 840-846.

Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L. et al. (1983). New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols. *Ann Neurol* 13: 227-231.

- Poser, S., Raun, N. E. und Poser, W. (1982). Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 66: 355-362.
- Posner, M. I. und Boies, S. W. (1971). Components of attention. *Psychol Rev* 78: 391- 408.
- Posner, M. I. und Rafal, R. D., Eds. (1987). *Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits*. Neuropsychol Rehabil. Edinburgh, Churchill Livingstone.
- Prosiegel, M. und Michael, C. (1993). Neuropsychology and multiple sclerosis: diagnostic and rehabilitative approaches. *J Neurol Sci* 115: S51- S54.
- Putzki, N., Katsarava, Z., Vago, S. et al. (2008). Prevalence and severity of multiple-sclerosis-associated fatigue in treated and untreated patients. *Eur Neurol* 59: 136-142.
- Rao, S. M. (1986). Neuropsychology of Multiple Sclerosis: A Critical Review. *J Clin Exp Neuropsychol* 8: 503- 542.
- Rao, S. M. und Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society (1990). *A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis*. Milwaukee, Medical College of Wisconsin.
- Rao, S. M., Grafman, J. H., DiGiulio, D. et al. (1993). Memory Dysfunction in Multiple Sclerosis: Its Relation to Working Memory, Semantic Encoding, and Implicit Learning. *Neuropsychology* 7: 364- 374.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L. et al. (1991a). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 41: 685-691.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Ellington, L. et al. (1991b). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 41: 692-696.
- Rieckmann, P., Albrecht, M., Kitze, B. et al. (1995). Tumor necrosis factor-alpha messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. *Ann Neurol* 37: 82- 88.
- Rieckmann, P., Stoll, G., Wiendl, H. et al. (2005). Tysabri nach Todesfall in Therapiestudie zurückgezogen. *AKTIV* 206: 11.
- Ringel, I. und Zettl, U. K. (2003). Therapieoptionen bei Multipler Sklerose. *psychoneuro* 29: 302-307.
- Rodgers, D., Khoo, K., MacEachen, M. et al. (1996). Cognitive therapy for multiple sclerosis: a preliminary study. *Altern Ther Health Med* 2: 70- 74.
- Roelcke, U., Kappos, L., Lechner-Scott, J. et al. (1997). Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 48: 1566-1571.
- Rovaris, M., Filippi, M., Falautano, M. et al. (1998). Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 50: 1601- 1608.

- Rovaris, M., Iannucci, G., Falautano, M. et al. (2002). Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol Sci* 195: 103-109.
- Ruggieri, R. M., Palermo, R., Vitello, R. et al. (2003). Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS = 3,5. *Acta Neurol Scand* 108: 323- 326.
- Schiffer, R. B. und Caine, E. D. (1991). The Interaction Between Depressive Affective Disorder and Neuropsychological Test Performance in Multiple Sclerosis Patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 3: 28- 32.
- Schreurs, K. M. G., de Ridder, D. T. D. und Bensing, J. M. (2002). Fatigue in multiple sclerosis. Reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *J Psychosom Res* 53: 775- 781.
- Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A. et al. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol* 253: 1002-1010.
- Schumacher, G. A., Beebe, G. und Kibler, R. E. (1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 122: 552-568.
- Schuri, U. (2000). Gedächtnisstörungen. Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie. W. Sturm, Herrmann, M. und Wallesch, C.-W. Lisse, Swets & Zeitlinger.
- Schwartz, C. E., Coulthard-Morris, L. und Zeng, Q. (1996). Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 77: 165- 170.
- Schwid, S. R., Covington, M., Segal, B. M. et al. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *J Rehabil Res Dev* 39: 211-224.
- Schwid, S. R., Petrie, M. D., Murray, R. et al. (2003). A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology* 60: 1955- 1960.
- Schwid, S. R., Thornton, C. A., Panday, S. et al. (1999). Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology* 53: 743-750.
- Seinelä, A., Hämäläinen, P., Koivisto, M. et al. (2002). Conscious and unconscious uses of memory in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 198: 79- 85.
- Siepmann, T. A. M., Janssens, A. C. J. W., de Koning, I. et al. (2008). The role of disability and depression in cognitive functioning within 2 years after multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol* 255: 910-916.
- Simioni, S., Ruffieux, C., Bruggimann, L. et al. (2007). Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly* 137: 496-501.

- Skegg, D. C. G., Corwin, P. A., Craven, R. S. et al. (1987). Occurrence of multiple sclerosis in the north and south of New Zealand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50: 134-139.
- Solari, A., Motta, A., Mendozzi, L. et al. (2004). Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *J Neurol Sci* 222: 99- 104.
- Sörensen, P. S., Wanscher, B., Jensen, C. V. et al. (1998). Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 50: 1273- 1281.
- Souberbielle, B. E., Martin-Mondiere, C., O'Brien, M. E. et al. (1990). A case-control epidemiological study of MS in the Paris area with particular reference to past disease history and profession. *Acta Neurol Scand* 82: 303- 310.
- SPSS-Inc. (2000). SPSS for Windows 10.0, Chicago, Illinois, USA.
- Squire, L. R. (1987). *Memory and Brain*. New York, Oxford University Press.
- Stangel, M., Gold, R., Gass, A. et al. (2006). Current issues in immunomodulatory treatment of multiple sclerosis--a practical approach. *J Neurol* 253 Suppl 1: I32-6.
- Sturm, W. und Willmes, K. (1999). *Verbaler und nonverbaler Lerntest (VLT/NVLT)*. Göttingen, Hogrefe.
- Sturm, W. und Zimmermann, P. (2000). *Aufmerksamkeitsstörungen. Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie*. W. Sturm, Herrmann, M. und Wallesch, C.-W. Lisse, Swets & Zeitlinger.
- Surakka, J., Romberg, A., Ruutiainen, J. et al. (2004). Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 18: 737- 746.
- Tartaglia, M. C., Narayanan, S. und Arnold, D. L. (2008). Mental fatigue alters the pattern and increases the volume of cerebral activation required for a motor task in multiple sclerosis patients with fatigue. *Eur J Neurol* 15: 413-419.
- Tartaglia, M. C., Narayanan, S., Francis, S. J. et al. (2004). The Relationship Between Diffuse Axonal Damage and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 61: 201-207.
- Tedeschi, G., Dinacci, D., Lavorgna, L. et al. (2007). Correlation between fatigue and brain atrophy and lesion load in multiple sclerosis patients independent of disability. *J Neurol Sci* 263: 15-19.
- Téllez, N., Alonso, J., Río, J. et al. (2008). The basal ganglia: a substrate for fatigue in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 50: 17-23.
- Thompson, A. J., Montalban, X., Barkhof, F. et al. (2000). Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 47: 831-835.
- Thornton, A. E. und Raz, N. (1997). Memory Impairment in Multiple Sclerosis: A Quantitative Review. *Neuropsychology* 11: 357-366.

- Thurstone, L. (1947). SRA Primary Mental Abilities. Chicago, Science Research Associates.
- Thurstone, L. (1962). SRA Primary Mental Abilities. Chicago, Science Research Associates.
- Tinnefeld, M., Treitz, F. H., Haase, C. G. et al. (2005). Attention and memory dysfunction in mild multiple sclerosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255: 319-326.
- Tinnefeld, M., Wilhelm, H., Daum, I. et al. (2008). Kognitive Defizite in frühen Stadien der schubförmigen multiplen Sklerose. *Akt Neurol* 35: 2-7.
- Tintoré, M., Rovira, A., Martínez, M. J. et al. (2000). Isolated Demyelinating Syndromes: Comparison of Different MR Imaging Criteria to Predict Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol* 21: 702-706.
- Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M. et al. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New Engl J Med*(338): 278-285.
- Trapp, B. D., Ransohoff, R. M., Fisher, E. et al. (1999). Neurodegeneration in Multiple Sclerosis: Relationship to Neurological Disability. *Neuroscientist* 5: 48- 57.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. London: Academic Press.
- Uttner, I., Müller, S., Zinser, C. et al. (2005). Reversible impaired memory induced by pulsed methylprednisolone in patients with MS. *Neurology* 64: 1971-1973.
- van der Werf, S. P., Jongen, P. J. H., Lycklam à Nijeholt, G. J. et al. (1998). Fatigue in multiple sclerosis: Interrelations between fatigue complaints, cerebral MRI abnormalities and neurological disability. *J Neurol Sci* 160: 164-170.
- van Zomeren, A. H. und Brouwer, W. H. (1994). Clinical neuropsychology of attention. New York, Oxford Univ. Press.
- van Zomeren, A. H., Brouwer, W. H. und Deelman, B. G. (1984). Attentional deficits: the riddles of selectivity, speed, and alertness. Closed head injury: Psychological, social and family consequences. N. Brooks. Oxford, Oxford Univ. Press: 74- 107.
- Vanage, S. M., Gilbertson, K. K. und Mathiowetz, V. (2003). Effects of an energy conservation course on fatigue impact for persons with progressive multiple sclerosis. *Am J Occup Ther* 57: 315- 323.
- Vercoulen, J. H. M. M., Hommes, O. R., Swanink, C. M. A. et al. (1996). The measurement of Fatigue in Patients With Multiple Sclerosis- A Multidimensional Comparison With Patients With Chronic Fatigue Syndrome and Healthy Subjects. *Arch Neurol* 53: 642- 649.
- Wattjes, M. P., Harzheim, M., Lutterbey, G. G. et al. (2007). Axonal damage but not increased glial cell activity in the normal-appearing white matter of patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using high-field magnetic resonance spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 1517-1522.

- Wechsler, D. (1981). Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. New York, Psychological Corporation.
- Weinshenker, B. Y., Bass, B., Rice, G. P. A. et al. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112: 133- 146.
- Weinstein, A., Schwid, S. I. L., Schiffer, R. B. et al. (1999). Neuropsychologic Status in Multiple Sclerosis After Treatment With Glatiramer. *Arch Neurol* 56: 319- 324.
- Wiendl, H., Lehmann, H. C., Hohlfeld, R. et al. (2004). Multiple Sklerose: potenzielle Therapieansätze und Update laufender Studien. *Nervenarzt* 75: 536- 552.
- Wiendl, H., Neuhaus, O., Kappos, L. et al. (2000). Multiple Sklerose: Aktuelle Übersicht zu fehlgeschlagenen und abgebrochenen Therapiestudien. *Nervenarzt* 71: 597- 610.
- Yeo, T. W., De Jager, P. L., Gregory, S. G. et al. (2007). A Second Major Histocompatibility Complex Susceptibility Locus for Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 61: 228-236.
- Zakzanis, K. K. (2000). Distinct Neurocognitive Profiles in Multiple Sclerosis Subtypes. *Arch Clin Neuropsych* 15: 115-136.
- Zettl, U. K., Mix, E. und Hartung, H.-P. (2004). Diagnostische Kriterien der Multiplen Sklerose- Aktuelle Aspekte. *psychoneuro* 30: 370- 374.
- Zettl, U. K. und Tumani, H. (2006). Multiple Sklerose und Liquordiagnostik. U. K. Zettl und Tumani, H. Malden, Oxford, Carlton, Blackwell Publishing.
- Zimmermann, C. und Hohlfeld, R. (1999). "Fatigue" bei multipler Sklerose. *Nervenarzt* 70: 566-574.
- Zimmermann, P. und Fimm, B. (1992). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Freiburg, PsyTest.
- Zivadinov, R., De Masi, R., Nasuelli, D. et al. (2001). MRI techniques and cognitive impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroradiology* 43: 272-278.
- Zivadinov, R., Sepcic, J., Nasuelli, D. et al. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 773-780.
- Zivadinov, R., Zorzon, M., Tommasi, M. A. et al. (2003). A longitudinal study of quality of life and side effects in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a. *J Neurol Sci* 216: 113- 118.
- Zorzon, M., Zivadinov, R., Nasuelli, D. et al. (2003). Risk factors of multiple sclerosis: a case-control study. *Neurol Sci* 24: 242- 247.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Immunmodulatorische Stufentherapie der schubförmigen MS – Update 2008.....	16
Abb. 2:	Zeitliche Unterteilung des Gedächtnisses – das Multispeichermodell (Atkinson und Shiffrin 1968).....	23
Abb. 3:	Inhaltliche Unterteilung des Langzeitgedächtnisses	24
Abb. 4:	Aufmerksamkeitsmodell nach Posner und Rafal 1987 und van Zomeren und Brouwer 1994.....	26
Abb. 5:	Komorbidität von kognitiven Störungen, Fatigue und Depression.....	31
Abb. 6:	Ablaufplan der neuropsychologischen Testung	34
Abb. 7:	In der vorliegenden Arbeit verwendete Kognitionstests	36
Abb. 8:	Diagnose-Kriterien zu Beginn und am Ende des Untersuchungszeitraums (a nach Poser, b nach McDonald).....	46
Abb. 9:	Prozentzahlen der Patienten, die unterdurchschnittliche Testergebnisse ($T < 40$) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) aufwiesen	47
Abb. 10:	Kognitive Funktionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (t_0) nach Testergebnissen	48
Abb. 11:	Leistungsprüfsystem-3: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 – t_{12})	49
Abb. 12:	Leistungsprüfsystem-3: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach EDSS-Wert sowie der Kontrollgruppe (a) bei Diagnosestellung (t_0) und (b) am Ende des Untersuchungszeitraums (t_{12}).....	50
Abb. 13:	Leistungsprüfsystem-3: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach dem Krankheitsverlauf sowie der Kontrollgruppe am Ende des Untersuchungszeitraums (t_{12}).....	50
Abb. 14:	Leistungsprüfsystem-3: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach der Zeitspanne in Jahren zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung sowie der Kontrollgruppe am Ende des Untersuchungszeitraums (t_{12}).....	51
Abb. 15:	Leistungsprüfsystem-3: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach den Poser-Kriterien sowie der Kontrollgruppe am Ende des Untersuchungszeitraums (t_{12})	51

Abb. 16:	Leistungsprüfsystem-3: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach den McDonald-Kriterien sowie der Kontrollgruppe am Ende des Untersuchungszeitraums (t_{12}).....	52
Abb. 17:	Verbaler Lerntest: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 - t_{12}).....	52
Abb. 18:	Nonverbaler Lerntest: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 - t_{12}).....	53
Abb. 19:	Nonverbaler Lerntest: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe im Verlauf (t_0 - t_{12}) der Untersuchung.....	54
Abb. 20:	Nonverbaler Lerntest: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach EDSS-Wert sowie der Kontrollgruppe bei Diagnosestellung (t_0).....	55
Abb. 21:	Nonverbaler Lerntest: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach Krankheitsverlauf sowie der Kontrollgruppe bei Diagnosestellung (t_0).....	55
Abb. 22:	Nonverbaler Lerntest: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach Zeitspanne (in Jahren) zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung sowie der Kontrollgruppe bei Diagnosestellung (t_0).....	56
Abb. 23:	Nonverbaler Lerntest: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach Poser-Kriterien sowie der Kontrollgruppe bei Diagnosestellung (t_0).....	56
Abb. 24:	Nonverbaler Lerntest: Ergebnisse der Patientensubgruppen eingeteilt nach McDonald-Szenario sowie der Kontrollgruppe bei Diagnosestellung (t_0).....	57
Abb. 25:	Tonische Alertness: Reaktionszeit der MS-Gesamtgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 - t_{12}).....	58
Abb. 26:	Geteilte Aufmerksamkeit: (a) Reaktionszeit und (b) Anzahl der Fehler der MS-Gesamtgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 - t_{12}).....	58
Abb. 27:	Reaktionswechsel: Reaktionszeit der MS-Gesamtgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 - t_{12}).....	59
Abb. 28:	Tonische Alertness: Reaktionszeiten der MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 - t_{12}).....	59
Abb. 29:	Phasische Alertness: Reaktionszeiten der MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 - t_{12}).....	60
Abb. 30:	Geteilte Aufmerksamkeit: Reaktionszeiten der MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe bei der dritten Untersuchung (t_{12}).....	60
Abb. 31:	Reaktionswechsel: Reaktionszeiten der MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0 - t_{12}).....	61

Abb. 32:	Tonische Alertness: Reaktionszeiten der EDSS-Subgruppen und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	62
Abb. 33:	Phasische Alertness: Reaktionszeiten der EDSS-Subgruppen und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12}).....	62
Abb. 34:	Geteilte Aufmerksamkeit: Reaktionszeiten der EDSS-Subgruppen und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	63
Abb. 35:	Geteilte Aufmerksamkeit: Auslassfehler der EDSS-Subgruppen und Kontrollgruppe zu Beginn der Untersuchung (t_0)	63
Abb. 36:	Reaktionswechsel: Reaktionszeiten der EDSS-Subgruppen und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	64
Abb. 37:	Tonische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Krankheitsverlauf und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	65
Abb. 38:	Phasische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Krankheitsverlauf und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	65
Abb. 39:	Geteilte Aufmerksamkeit: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Krankheitsverlauf und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12}).....	66
Abb. 40:	Reaktionswechsel: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Krankheitsverlauf und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	66
Abb. 41:	Reaktionswechsel: Fehler der Subgruppen nach Krankheitsverlauf und Kontrollgruppe in der zweiten Untersuchung (t_6)	67
Abb. 42:	Tonische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	68
Abb. 43:	Phasische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	68
Abb. 44:	Geteilte Aufmerksamkeit: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung und Kontrollgruppe im Verlauf .der Untersuchung (t_0-t_{12})	69
Abb. 45:	Geteilte Aufmerksamkeit: Fehler der Subgruppen nach Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung und Kontrollgruppe in der dritten Untersuchung (t_{12})	69

Abb. 46: Reaktionswechsel: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Zeitspanne zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	70
Abb. 47: Tonische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Medikation und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	71
Abb. 48: Phasische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Medikation und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	71
Abb. 49: Reaktionswechsel: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Medikation und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	72
Abb. 50: Tonische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Poser-Kriterien und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	73
Abb. 51: Phasische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Poser-Kriterien und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	73
Abb. 52: Geteilte Aufmerksamkeit: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Poser- Kriterien und Kontrollgruppe in der dritten Untersuchung (t_{12}).....	74
Abb. 53: Geteilte Aufmerksamkeit: Auslassungen der Subgruppen nach Poser- Kriterien und Kontrollgruppe in der dritten Untersuchung (t_{12})	74
Abb. 54: Reaktionswechsel: Reaktionszeiten der Subgruppen nach Poser-Kriterien und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	75
Abb. 55: Reaktionswechsel: Fehler der Subgruppen nach Poser-Kriterien und Kontrollgruppe in der zweiten Untersuchung (t_6).....	75
Abb. 56: Tonische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach McDonald- Kriterien und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	76
Abb. 57: Phasische Alertness: Reaktionszeiten der Subgruppen nach McDonald- Kriterien und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12})	76
Abb. 58: Geteilte Aufmerksamkeit: Reaktionszeiten der Subgruppen nach McDonald- Kriterien und Kontrollgruppe in der dritten Untersuchung (t_{12})	77
Abb. 59: Geteilte Aufmerksamkeit: Auslassungen der Subgruppen nach McDonald- Kriterien und Kontrollgruppe in der dritten Untersuchung (t_{12})	77
Abb. 60: Reaktionswechsel: Reaktionszeiten der Subgruppen nach McDonald-Kriterien und Kontrollgruppe im Verlauf der Untersuchung (t_0-t_{12}).....	78
Abb. 61: Reaktionswechsel: Fehler der Subgruppen nach McDonald-Kriterien und Kontrollgruppe in der zweiten Untersuchung (t_6)	78

Abb. 62: Auswertung des Fatigue-Fragebogens nach Flachenecker et al. (2002): (a) zu Studienbeginn (t_0) und (b) am Ende der Untersuchung (t_{12}).....	79
Abb. 63: Reaktionszeit im Reaktionswechsel: Vergleich der von Fatigue betroffenen und nicht betroffenen Patienten im Verlauf der Untersuchung (t_0 – t_{12})	85

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Diagnosekriterien bei MS nach Poser et al. (1983).....	13
Tab. 2: Diagnosekriterien bei MS nach McDonald et al. (2001)	14
Tab. 3: Fatigue-Diagnostik.....	39
Tab. 4: Versuchsaufbau der Rostocker-Fatigue-Testung (Greim et al. 2001 und 2007)....	39
Tab. 5: Vergleich der soziodemographischen Daten von Patienten- und Kontrollgruppe	43
Tab. 6: EDSS-Wert im Verlauf	44
Tab. 7: Gruppeneinteilung der Patienten nach klinischen Parametern.....	44
Tab. 8: Leistungsprüfsystem-3: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe im Verlauf (t_0 – t_{12}) der Untersuchung	49
Tab. 9: Verbaler Lerntest: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe und Kontrollgruppe im Verlauf (t_0 – t_{12}) der Untersuchung.....	53
Tab. 10: Häufigkeit [%] von objektiver und subjektiver Fatigue zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	80
Tab. 11: Vigorimetertest: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe im Verlauf.....	80
Tab. 12: Vigilanztests: Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe im Verlauf	81
Tab. 13: Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS): Ergebnisse der MS-Gesamtgruppe im Verlauf.....	81
Tab. 14: Ergebnisse der mentalen und physischen Fatigue-Testung in Abhängigkeit vom EDSS	82
Tab. 15: Ergebnisse der physischen Fatigue-Testung in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf.....	83
Tab. 16: Ergebnisse der mentalen Fatigue-Testung in Abhängigkeit von der Dauer zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung.....	83
Tab. 17: Ergebnisse der physischen Fatigue-Testung in Abhängigkeit von der Dauer zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung.....	84

8.1.2 Instruktionen zu VLT und NVLT

Ihnen werden nun 120 Kärtchen mit Wörtern gezeigt, die keinen Sinn haben und die es in der deutschen Sprache nicht gibt. Ein Wort nach dem anderen wird für jeweils drei Sekunden gezeigt. Prägen Sie sich die Wörter gut ein. Einige Wörter wiederholen sich im Laufe des Tests mehrmals, andere kommen nur ein einziges Mal vor. Wird ein Wort gezeigt, das Sie glauben, im Laufe des Tests schon einmal gesehen zu haben, antworten Sie mit „ja“. Können Sie sich aber an das Wort nicht erinnern, so antworten Sie mit „nein“.

Entsprechend wird die Instruktion zum NVLT gegeben, wobei der Begriff Wörter durch Bilder ersetzt wird.

8.1.3 MFIS

Deutsche Übersetzung der Modifizierten Fatigue Impact Scale (MFIS). Ausgearbeitet vom Multiple Sclerosis Council [20]

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

Anleitung für die Auswertung der MFIS: Die einzelnen Punkte der MFIS können neben der Gesamtauswertung des MFIS drei Untergruppen (physisch, kognitiv und psychosozial) zugeordnet werden. Alle Subskalen sind so aufgebaut, daß höhere Punktwerte einer stärkeren Beeinträchtigung durch die Fatigue entsprechen.
Physische Subskala: Diese Skala reicht von 0 bis 36 Punkten. Sie kommt durch die Addition der Aussagen 4+ 6+ 7+ 10+ 13+ 14+ 17+ 20+ 21 zustande.
Kognitive Subskala: Diese Skala reicht von 0 bis 40 Punkten. Sie kommt durch Addition der Aussagen 1+ 2+ 3+ 5+ 11+ 12+ 15+ 16+ 18+ 19 zustande.
Psychosoziale Subskala: Diese Skala reicht von 0 bis 8 Punkte. Sie kommt durch Addition der Aussagen 8+ 9 zustande. Gesamt MFIS Wert Der Gesamtwert liegt zwischen 0 und 84 Punkten

8.1.4 BDI

BDI

Name: _____

Geschlecht: _____

Geburtsdatum: _____

Ausfülldatum: _____

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt,
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

_____ Subtotal Seite 1

- K**
- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.
- L**
- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.
- M**
- 0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.
- N**
- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen.
- 3 Ich finde mich häßlich.
- O**
- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.
- P**
- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.
- Q**
- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.
- R**
- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.
- S**
- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.
- Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:
 JA NEIN
- T**
- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.
- U**
- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.
- _____ Subtotal Seite 2
- _____ Subtotal Seite 1
- _____ Summenwert

8.2 Ergebnisse der U-Tests

U-Test: MS-Gesamtgruppe/ Kontrollgruppe

Variable	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Zeitpunkt 3				
	MS gesamt, n=28 Mittelwert \pm SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert \pm SD	p-Wert	MS gesamt, n=28 Mittelwert \pm SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert \pm SD	p-Wert	MS gesamt, n=28 Mittelwert \pm SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert \pm SD	p-Wert
LPS	53,86 \pm 6,47	55,82 \pm 5,36	0,259	55,89 \pm 6,71	55,91 \pm 5,15	0,747	57,61 \pm 5,51	60,91 \pm 4,76	0,054
NVLT	42,71 \pm 9,06	48,45 \pm 9,10	0,095	46,46 \pm 8,06	57,45 \pm 10,20	0,002	49,14 \pm 8,84	60,73 \pm 10,09	0,004
VLT	48,61 \pm 5,04	48,09 \pm 7,66	0,890	51,93 \pm 6,96	49,64 \pm 11,84	0,794	54,25 \pm 8,05	56,82 \pm 10,54	0,450
Alertness ohne Warnton, Rt	35,96 \pm 5,57	45,27 \pm 10,05	0,001	36,96 \pm 6,27	46,09 \pm 8,24	0,002	37,57 \pm 5,86	47,09 \pm 10,07	0,001
Alertness ohne Warnton, St	42,82 \pm 10,32	47,36 \pm 10,90	0,331	42,07 \pm 9,27	53,64 \pm 7,03	0,001	44,11 \pm 8,32	48,73 \pm 9,57	0,167
Alertness mit Warnton, Rt	38,18 \pm 5,93	44,73 \pm 7,90	0,014	37,75 \pm 5,32	44,91 \pm 7,49	0,008	39,32 \pm 5,75	47,55 \pm 9,52	0,006
Alertness mit Warnton, St	44,71 \pm 7,56	47,91 \pm 9,01	0,246	44,11 \pm 8,24	48,09 \pm 6,25	0,149	47,39 \pm 8,19	50,73 \pm 6,18	0,210
Geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen	42,18 \pm 12,17	47,27 \pm 6,40	0,590	44,32 \pm 11,05	49,73 \pm 7,00	0,414	46,36 \pm 9,97	52,27 \pm 2,00	0,158
Geteilte Aufmerksamkeit, Fehler	2,54 \pm 4,51	2,18 \pm 2,60	0,939	2,46 \pm 3,49	2,55 \pm 3,45	0,818	1,21 \pm 1,45	2,18 \pm 5,06	0,508
Geteilte Aufmerksamkeit, Rt	38,86 \pm 10,05	44,27 \pm 7,03	0,116	40,18 \pm 8,44	44,09 \pm 5,72	0,198	42,43 \pm 7,26	48,55 \pm 8,14	0,046
Geteilte Aufmerksamkeit, St	44,54 \pm 7,22	45,55 \pm 6,28	0,569	48,14 \pm 7,52	51,18 \pm 2,68	0,124	46,46 \pm 7,50	51,91 \pm 7,37	0,040
Reaktionswechsel, Fehler	52,68 \pm 8,45	52,91 \pm 11,47	0,939	54,36 \pm 11,76	61,09 \pm 13,09	0,102	54,54 \pm 8,69	57,91 \pm 11,69	0,363
Reaktionswechsel, Rt	41,82 \pm 6,74	47,73 \pm 7,67	0,034	45,46 \pm 8,14	55,18 \pm 9,30	0,004	49,14 \pm 8,96	57,91 \pm 10,14	0,024
Reaktionswechsel, St	45,64 \pm 7,29	49,45 \pm 8,48	0,272	50,04 \pm 10,83	58,91 \pm 10,61	0,018	55,54 \pm 9,74	60,00 \pm 9,25	0,246

U-Test: EDSS-Wert 0-1,0/ Kontrollgruppe

Variable	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Zeitpunkt 3				
	EDSS 0-1,0, n= 14 Mittelwert \pm SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert \pm SD	p-Wert	EDSS 0-1,0, n= 14 Mittelwert \pm SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert \pm SD	p-Wert	EDSS 0-1,0, n= 14 Mittelwert \pm σ	Kontrollgr., n=11 Mittelwert \pm σ	p-Wert
LPS	57,36 \pm 6,05	55,82 \pm 5,36	0,767	58,21 \pm 7,31	55,91 \pm 5,15	0,687	60,00 \pm 5,87	60,91 \pm 4,76	0,727
NVLT	46,93 \pm 7,97	48,45 \pm 9,10	0,687	49,57 \pm 9,09	57,45 \pm 10,20	0,095	52,79 \pm 9,32	60,73 \pm 10,09	0,095
VLT	48,36 \pm 5,23	48,09 \pm 7,66	0,851	53,50 \pm 6,87	49,64 \pm 11,84	0,536	56,64 \pm 8,18	56,82 \pm 10,54	0,979
Alertness ohne Warnton, Rt	38,21 \pm 4,68	45,27 \pm 10,05	0,025	39,57 \pm 5,21	46,09 \pm 8,24	0,033	40,21 \pm 4,90	47,09 \pm 10,07	0,021
Alertness ohne Warnton, St	46,71 \pm 8,20	47,36 \pm 10,90	0,936	44,86 \pm 7,78	53,64 \pm 7,03	0,004	46,50 \pm 6,89	48,73 \pm 9,57	0,609
Alertness mit Warnton, Rt	39,29 \pm 5,15	44,73 \pm 7,90	0,066	39,14 \pm 4,88	44,91 \pm 7,49	0,051	40,71 \pm 4,27	47,55 \pm 9,52	0,025
Alertness mit Warnton, St	46,36 \pm 6,40	47,91 \pm 9,01	0,609	47,93 \pm 5,99	48,09 \pm 6,25	0,851	47,86 \pm 5,57	50,73 \pm 6,18	0,317
Geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen	47,64 \pm 9,34	47,27 \pm 6,40	0,291	47,93 \pm 8,84	49,73 \pm 7,00	0,851	49,14 \pm 6,47	52,27 \pm 2,00	0,572
Geteilte Aufmerksamkeit, Fehler	3,14 \pm 6,16	2,18 \pm 2,60	0,979	2,14 \pm 3,08	2,55 \pm 3,45	0,647	1,21 \pm 1,67	2,18 \pm 5,06	0,687
Geteilte Aufmerksamkeit, Rt	42,36 \pm 8,42	44,27 \pm 7,03	0,467	41,43 \pm 6,10	44,09 \pm 5,72	0,373	46,86 \pm 6,37	48,55 \pm 8,14	0,687
Geteilte Aufmerksamkeit, St	46,36 \pm 5,57	45,55 \pm 6,28	0,851	52,21 \pm 6,27	51,18 \pm 2,68	0,936	48,64 \pm 8,55	51,91 \pm 7,37	0,244
Reaktionswechsel, Fehler	52,29 \pm 6,46	52,91 \pm 11,47	0,936	54,86 \pm 9,61	61,09 \pm 13,09	0,183	52,21 \pm 5,00	57,91 \pm 11,69	0,166
Reaktionswechsel, Rt	43,86 \pm 5,16	47,73 \pm 7,67	0,134	46,71 \pm 6,47	55,18 \pm 9,30	0,029	51,29 \pm 7,16	57,91 \pm 10,14	0,134
Reaktionswechsel, St	46,43 \pm 5,60	49,45 \pm 8,48	0,434	49,50 \pm 6,82	58,91 \pm 10,61	0,021	55,21 \pm 8,15	60,00 \pm 9,25	0,267

U-Test: EDSS-Wert 1,5-7,0/ Kontrollgruppe

Variable	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 3		p-Wert	p-Wert	p-Wert
	EDSS 1,5-7,0, n=14 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	EDSS 1,5-7,0, n=14 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD			
LPS	50,36 ± 4,89	55,82 ± 5,36	53,57 ± 5,33	55,91 ± 5,15	0,021	0,317	0,002
NVLT	38,50 ± 8,30	48,45 ± 9,10	43,36 ± 5,61	57,45 ± 10,20	0,011	0,001	0,001
VLT	48,86 ± 5,04	48,09 ± 7,66	50,36 ± 6,93	49,64 ± 11,84	0,979	0,893	0,166
Alertness ohne Warnton, Rt	33,71 ± 5,64	45,27 ± 10,05	34,36 ± 6,31	46,09 ± 8,24	0,001	0,001	0,001
Alertness ohne Warnton, St	38,93 ± 11,01	47,36 ± 10,90	39,29 ± 10,06	53,64 ± 7,03	0,107	0,002	0,058
Alertness mit Warnton, Rt	37,07 ± 6,62	44,73 ± 7,90	36,36 ± 5,58	44,91 ± 7,49	0,015	0,006	0,011
Alertness mit Warnton, St	43,07 ± 8,47	47,91 ± 9,01	40,29 ± 8,54	48,09 ± 6,25	0,134	0,018	0,244
Geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen	36,71 ± 12,49	47,27 ± 6,40	40,71 ± 12,14	49,73 ± 7,00	0,038	0,095	0,058
Geteilte Aufmerksamkeit, Fehler	1,93 ± 1,86	2,18 ± 2,60	2,79 ± 3,95	2,55 ± 3,45	0,936	0,979	0,467
Geteilte Aufmerksamkeit, Rt	35,36 ± 10,60	44,27 ± 7,03	38,93 ± 10,36	44,09 ± 5,72	0,044	0,183	0,001
Geteilte Aufmerksamkeit, St	42,71 ± 8,37	45,55 ± 6,28	44,07 ± 6,51	51,18 ± 2,68	0,222	0,004	0,015
Reaktionswechsel, Fehler	53,07 ± 10,30	52,91 ± 11,47	53,86 ± 13,94	61,09 ± 13,09	0,979	0,134	0,851
Reaktionswechsel, Rt	39,79 ± 7,68	47,73 ± 7,67	44,21 ± 9,62	55,18 ± 9,30	0,029	0,005	0,015
Reaktionswechsel, St	44,86 ± 8,81	49,45 ± 8,48	50,57 ± 14,02	58,91 ± 10,61	0,267	0,075	0,344

U-Test: EDSS-Wert 0-1,0/ EDSS-Wert 1,5-7,0

Variable	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 3		p-Wert	p-Wert	p-Wert
	EDSS 0-1,0, n=14 Mittelwert ± SD	EDSS 1,5-7,0, n=14 Mittelwert ± SD	EDSS 0-1,0, n=14 Mittelwert ± SD	EDSS 1,5-7,0, n=14 Mittelwert ± SD			
LPS	57,36 ± 6,05	50,36 ± 4,89	58,21 ± 7,31	53,57 ± 5,33	0,003	0,137	0,007
NVLT	46,93 ± 7,97	38,50 ± 8,30	49,57 ± 9,09	43,36 ± 5,61	0,014	0,056	0,039
VLT	48,36 ± 5,23	48,86 ± 5,04	53,50 ± 6,87	50,36 ± 6,93	0,910	0,246	0,125
Alertness ohne Warnton, Rt	38,21 ± 4,68	33,71 ± 5,64	39,57 ± 5,21	34,36 ± 6,31	0,056	0,019	0,044
Alertness ohne Warnton, St	46,71 ± 8,20	38,93 ± 11,01	44,86 ± 7,78	39,29 ± 10,06	0,062	0,164	0,178
Alertness mit Warnton, Rt	39,29 ± 5,15	37,07 ± 6,62	39,14 ± 4,88	36,36 ± 5,54	0,352	0,125	0,306
Alertness mit Warnton, St	46,36 ± 6,40	43,07 ± 8,47	47,93 ± 5,99	40,29 ± 8,58	0,352	0,016	0,482
Geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen	47,64 ± 9,34	36,71 ± 12,49	47,93 ± 8,84	40,71 ± 12,14	0,027	0,114	0,164
Geteilte Aufmerksamkeit, Fehler	3,14 ± 6,16	1,93 ± 1,86	2,14 ± 3,08	2,79 ± 3,95	0,769	0,635	0,734
Geteilte Aufmerksamkeit, Rt	42,36 ± 8,42	35,36 ± 10,60	41,43 ± 6,10	38,93 ± 10,36	0,094	0,571	0,001
Geteilte Aufmerksamkeit, St	46,36 ± 5,57	42,71 ± 8,37	52,21 ± 6,27	44,07 ± 6,51	0,114	0,004	0,285
Reaktionswechsel, Fehler	52,29 ± 6,46	53,07 ± 10,30	54,86 ± 9,61	53,86 ± 13,94	0,769	0,603	0,210
Reaktionswechsel, Rt	43,86 ± 5,16	39,79 ± 7,68	46,71 ± 6,47	44,21 ± 9,62	0,137	0,285	0,150
Reaktionswechsel, St	46,43 ± 5,60	44,86 ± 8,81	49,50 ± 6,82	50,57 ± 14,02	0,667	0,769	0,982

U-Test: RRMS/ Kontrollgruppe

Variable	Zeitpunkt 1			Zeitpunkt 2			Zeitpunkt 3		
	RRMS, n = 23 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	RRMS, n = 23 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	RRMS, n = 23 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert
LPS	54,65 ± 6,65	55,82 ± 5,36	0,424	56,70 ± 6,92	55,91 ± 5,15	1,000	57,96 ± 5,72	60,91 ± 4,76	0,114
NVLT	44,48 ± 8,71	48,45 ± 9,10	0,243	47,26 ± 8,46	57,45 ± 10,20	0,007	50,83 ± 8,36	60,73 ± 10,09	0,013
VLT	48,48 ± 5,12	48,09 ± 7,66	0,913	52,78 ± 7,35	49,64 ± 11,84	0,586	55,26 ± 7,92	56,82 ± 10,54	0,612
Alertness ohne Warnton, Rt	36,48 ± 5,44	45,27 ± 10,05	0,003	37,22 ± 5,68	46,09 ± 8,24	0,003	38,00 ± 5,74	47,09 ± 10,07	0,003
Alertness ohne Warnton, St	42,91 ± 9,92	47,36 ± 10,90	0,344	40,70 ± 9,14	53,64 ± 7,03	0,001	43,48 ± 8,18	48,73 ± 9,57	0,143
Alertness mit Warnton, Rt	38,83 ± 5,41	44,73 ± 7,90	0,026	37,96 ± 4,89	44,91 ± 7,49	0,009	40,09 ± 5,38	47,55 ± 9,52	0,013
Alertness mit Warnton, St	44,70 ± 6,72	47,91 ± 9,01	0,228	44,70 ± 8,20	48,09 ± 6,25	0,228	47,96 ± 8,44	50,73 ± 6,18	0,326
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Auslassungen	43,04 ± 11,80	47,27 ± 6,40	0,772	44,35 ± 11,25	49,73 ± 7,00	0,513	48,09 ± 7,20	52,27 ± 2,00	0,274
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Fehler	2,65 ± 4,83	2,18 ± 2,60	0,800	2,48 ± 3,79	2,35 ± 3,45	0,744	1,13 ± 1,42	2,18 ± 5,06	0,586
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Rt	40,09 ± 9,50	44,27 ± 7,03	0,201	41,70 ± 7,78	44,09 ± 5,72	0,445	43,70 ± 7,16	48,55 ± 8,14	0,143
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, St	46,09 ± 6,89	45,55 ± 6,28	0,971	49,43 ± 6,65	51,18 ± 2,68	0,228	47,61 ± 7,28	51,91 ± 7,37	0,084
Reaktionswechsel, Fehler	52,96 ± 8,94	52,91 ± 11,47	0,885	55,52 ± 12,41	61,09 ± 13,09	0,228	54,48 ± 9,47	57,91 ± 11,69	0,344
Reaktionswechsel, Rt	42,61 ± 5,82	47,73 ± 7,67	0,050	45,61 ± 7,30	55,18 ± 9,30	0,006	50,13 ± 8,22	57,91 ± 10,14	0,050
Reaktionswechsel, St	45,87 ± 6,67	49,45 ± 8,48	0,291	50,30 ± 10,65	58,91 ± 10,61	0,023	56,26 ± 9,29	60,00 ± 9,25	0,344

U-Test: SPMS/ Kontrollgruppe

Variable	Zeitpunkt 1			Zeitpunkt 2			Zeitpunkt 3		
	SCMS, n = 5 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	SCMS, n = 5 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	SCMS, n = 5 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert
LPS	50,20 ± 4,32	55,82 ± 5,36	0,115	52,20 ± 4,44	55,91 ± 5,15	0,221	56,00 ± 4,53	60,91 ± 4,76	0,027
NVLT	34,60 ± 6,11	48,45 ± 9,10	0,009	42,80 ± 4,87	57,45 ± 10,20	0,005	41,40 ± 7,16	60,73 ± 10,09	0,003
VLT	49,20 ± 5,22	48,09 ± 7,66	0,827	48,00 ± 2,45	49,64 ± 11,84	0,510	49,60 ± 7,70	56,82 ± 10,54	0,221
Alertness ohne Warnton, Rt	33,60 ± 6,19	45,27 ± 10,05	0,013	35,80 ± 9,26	46,09 ± 8,24	0,069	35,60 ± 6,69	47,09 ± 10,07	0,019
Alertness ohne Warnton, St	42,40 ± 13,32	47,36 ± 10,90	0,583	48,40 ± 7,73	53,64 ± 7,03	0,441	47,00 ± 9,30	48,73 ± 9,57	0,661
Alertness mit Warnton, Rt	35,20 ± 7,92	44,73 ± 7,90	0,052	36,80 ± 7,60	44,91 ± 7,49	0,090	35,80 ± 6,69	47,55 ± 9,52	0,019
Alertness mit Warnton, St	44,80 ± 11,69	47,91 ± 9,01	0,661	41,40 ± 8,79	48,09 ± 6,25	0,145	44,80 ± 7,12	50,73 ± 6,18	0,145
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Auslassungen	38,20 ± 14,46	47,27 ± 6,40	0,320	44,20 ± 11,32	49,73 ± 7,00	0,377	38,40 ± 17,04	52,27 ± 2,00	0,090
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Fehler	2,00 ± 2,92	2,18 ± 2,60	0,661	2,40 ± 1,82	2,55 ± 3,45	0,827	1,60 ± 1,67	2,18 ± 5,06	0,510
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Rt	33,20 ± 11,69	44,27 ± 7,03	0,090	33,20 ± 8,58	44,09 ± 5,72	0,013	36,60 ± 4,72	48,55 ± 8,14	0,005
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, St	37,40 ± 3,65	45,55 ± 6,28	0,019	42,20 ± 9,20	51,18 ± 2,68	0,069	41,20 ± 6,76	51,91 ± 7,37	0,038
Reaktionswechsel, Fehler	51,40 ± 6,31	52,91 ± 11,47	0,913	49,00 ± 6,52	61,09 ± 13,09	0,027	54,80 ± 4,09	57,91 ± 11,69	0,743
Reaktionswechsel, Rt	38,20 ± 10,03	47,73 ± 7,67	0,115	44,80 ± 12,40	55,18 ± 9,30	0,069	44,60 ± 11,78	57,91 ± 10,14	0,038
Reaktionswechsel, St	44,60 ± 10,60	49,45 ± 8,48	0,441	48,80 ± 12,87	58,91 ± 10,61	0,145	52,20 ± 12,15	60,00 ± 9,25	0,221

U-Test: SPMS/ RRMS

Variable	Zeitpunkt 1			Zeitpunkt 3					
	SCMS, n= 5 Mittelwert ± SD	RRMS, n= 23 Mittelwert ± SD	p-Wert	SCMS, n= 5 Mittelwert ± SD	RRMS, n= 23 Mittelwert ± SD	p-Wert	SCMS, n= 5 Mittelwert ± SD	RRMS, n= 23 Mittelwert ± SD	p-Wert
LPS	50,20 ± 4,32	54,65 ± 6,65	0,173	52,20 ± 4,44	56,70 ± 6,92	0,154	56,00 ± 4,53	57,96 ± 5,72	0,318
NVLT	34,60 ± 6,11	44,48 ± 8,71	0,023	42,80 ± 4,87	47,26 ± 8,46	0,264	41,40 ± 7,16	50,83 ± 8,36	0,016
VLT	49,20 ± 5,22	48,48 ± 5,12	0,771	48,00 ± 2,45	52,78 ± 7,35	0,137	49,60 ± 7,70	55,26 ± 7,92	0,215
Alertness ohne Warnton, Rt	33,60 ± 6,19	36,48 ± 5,44	0,521	35,80 ± 9,26	37,22 ± 5,68	0,600	35,60 ± 6,69	38,00 ± 5,74	0,483
Alertness ohne Warnton, St	42,40 ± 13,32	42,91 ± 9,92	0,908	48,40 ± 7,73	40,70 ± 9,14	0,071	47,00 ± 9,30	43,48 ± 8,18	0,380
Alertness mit Warnton, Rt	35,20 ± 7,92	38,83 ± 5,41	0,318	36,80 ± 7,60	37,96 ± 4,89	0,641	35,80 ± 6,69	40,09 ± 5,38	0,137
Alertness mit Warnton, St	44,80 ± 11,69	44,70 ± 6,72	0,641	41,40 ± 8,79	44,70 ± 8,20	0,560	44,80 ± 7,12	47,96 ± 8,44	0,413
Geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen	38,20 ± 14,46	43,04 ± 11,80	0,521	44,20 ± 11,32	44,35 ± 11,25	0,816	38,40 ± 17,04	48,09 ± 7,20	0,264
Geteilte Aufmerksamkeit, Fehler	2,00 ± 2,92	2,65 ± 4,83	0,560	2,40 ± 1,82	2,48 ± 3,79	0,483	1,60 ± 1,67	1,13 ± 1,42	0,560
Geteilte Aufmerksamkeit, Rt	33,20 ± 11,69	40,09 ± 9,50	0,239	33,20 ± 8,58	41,70 ± 7,78	0,071	36,60 ± 4,72	43,70 ± 7,16	0,039
Geteilte Aufmerksamkeit, St	37,40 ± 3,65	46,09 ± 6,89	0,008	42,20 ± 9,20	49,43 ± 6,65	0,094	41,20 ± 6,76	47,61 ± 7,28	0,107
Reaktionswechsel, Fehler	51,40 ± 6,31	52,96 ± 8,94	0,727	49,00 ± 6,52	55,52 ± 12,41	0,121	54,80 ± 4,09	54,48 ± 9,47	0,600
Reaktionswechsel, Rt	38,20 ± 10,03	42,61 ± 5,82	0,193	44,80 ± 12,40	45,61 ± 7,30	0,521	44,60 ± 11,78	50,13 ± 8,22	0,173
Reaktionswechsel, St	44,60 ± 10,60	45,87 ± 6,67	0,816	48,80 ± 12,87	50,30 ± 10,65	0,771	52,20 ± 12,15	56,26 ± 9,29	0,380

U-Test: Dauer zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung 0-0,5 Jahre/ Kontrollgruppe

Variable	Zeitpunkt 1			Zeitpunkt 2			Zeitpunkt 3		
	0-0,5 J., n= 11 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	0-0,5 J., n= 11 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	0-0,5 J., n= 11 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert
LPS	56,64 ± 7,35	55,82 ± 5,36	0,949	58,91 ± 8,48	55,91 ± 5,15	0,562	59,55 ± 7,15	60,91 ± 4,76	0,847
NVLT	48,36 ± 8,24	48,45 ± 9,10	0,949	48,45 ± 9,95	57,45 ± 10,20	0,076	53,55 ± 9,23	60,73 ± 10,09	0,171
VLT	48,82 ± 6,38	48,09 ± 7,66	0,898	54,36 ± 6,58	49,64 ± 11,84	0,401	58,91 ± 7,65	56,82 ± 10,54	0,562
Alertness ohne Warnton, Rt	37,82 ± 4,12	45,27 ± 10,05	0,016	39,55 ± 4,82	46,09 ± 8,24	0,034	40,00 ± 5,67	47,09 ± 10,07	0,040
Alertness ohne Warnton, St	44,36 ± 11,05	47,36 ± 10,90	0,699	43,91 ± 10,41	53,64 ± 7,03	0,013	45,73 ± 7,25	48,73 ± 9,57	0,478
Alertness mit Warnton, Rt	38,73 ± 3,93	44,73 ± 7,90	0,040	39,09 ± 5,03	44,91 ± 7,49	0,076	41,00 ± 4,20	47,55 ± 9,52	0,040
Alertness mit Warnton, St	44,09 ± 5,70	47,91 ± 9,01	0,217	46,64 ± 7,02	48,09 ± 6,25	0,606	48,55 ± 8,19	50,73 ± 6,18	0,438
Geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen	45,82 ± 12,31	47,27 ± 6,40	0,401	44,55 ± 11,40	49,73 ± 7,00	0,606	51,55 ± 4,06	52,27 ± 2,00	0,748
Geteilte Aufmerksamkeit, Fehler	0,91 ± 0,70	2,18 ± 2,60	0,300	1,91 ± 3,27	2,55 ± 3,45	0,478	1,18 ± 1,89	2,18 ± 5,06	1,000
Geteilte Aufmerksamkeit, Rt	41,18 ± 10,68	44,27 ± 7,03	0,562	42,09 ± 7,79	44,09 ± 5,72	0,949	46,27 ± 7,55	48,55 ± 8,14	0,606
Geteilte Aufmerksamkeit, St	48,00 ± 6,18	45,55 ± 6,28	0,401	52,09 ± 7,52	51,18 ± 2,68	0,949	51,45 ± 8,15	51,91 ± 7,37	0,748
Reaktionswechsel, Fehler	53,45 ± 4,23	52,91 ± 11,47	0,797	53,45 ± 6,15	61,09 ± 13,09	0,116	53,64 ± 10,81	57,91 ± 11,69	0,243
Reaktionswechsel, Rt	44,64 ± 6,05	47,73 ± 7,67	0,270	47,27 ± 6,02	55,18 ± 9,30	0,056	50,91 ± 7,44	57,91 ± 10,14	0,116
Reaktionswechsel, St	46,82 ± 6,06	49,45 ± 8,48	0,519	49,64 ± 6,17	58,91 ± 10,61	0,040	54,73 ± 7,36	60,00 ± 9,25	0,243

U-Test: Dauer zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung > 0,5-2,5 Jahre/ Kontrollgruppe

Variable	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Zeitpunkt 3	
	Kontrollgr., n=9 Mittelwert ± SD	p-Wert	Kontrollgr., n=9 Mittelwert ± SD	p-Wert	Kontrollgr., n=9 Mittelwert ± SD	p-Wert
LPS	52,67 ± 4,97	0,152	52,89 ± 4,68	0,295	60,91 ± 4,76	0,038
NVLT	39,56 ± 8,96	0,038	46,22 ± 7,46	0,012	60,73 ± 10,09	0,012
VLT	49,78 ± 4,79	0,656	51,22 ± 7,89	0,941	56,82 ± 10,54	0,112
Alertness ohne Warnton, Rt	33,78 ± 5,63	0,004	37,22 ± 7,45	0,025	47,09 ± 10,07	0,006
Alertness ohne Warnton, St	40,78 ± 8,24	0,131	42,33 ± 6,63	0,002	48,73 ± 9,57	0,175
Alertness mit Warnton, Rt	36,89 ± 5,90	0,020	37,67 ± 5,92	0,031	47,55 ± 9,52	0,025
Alertness mit Warnton, St	46,78 ± 7,38	0,710	44,56 ± 6,25	0,175	50,73 ± 6,18	0,152
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Auslassungen	41,56 ± 12,54	0,503	42,22 ± 12,54	0,295	52,27 ± 2,00	0,056
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Fehler	4,89 ± 7,29	0,152	3,89 ± 4,48	0,456	2,18 ± 5,06	0,456
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Rt	34,89 ± 9,02	0,020	36,33 ± 4,30	0,002	40,33 ± 7,16	0,038
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, St	42,67 ± 8,60	0,295	45,78 ± 6,98	0,067	51,91 ± 7,37	0,046
Reaktionswechsel, Fehler	48,22 ± 9,44	0,503	49,67 ± 14,50	0,056	52,78 ± 4,09	0,261
Reaktionswechsel, Rt	40,89 ± 6,31	0,056	45,00 ± 10,45	0,025	57,91 ± 10,14	0,067
Reaktionswechsel, St	43,44 ± 6,58	0,112	48,78 ± 9,90	0,046	60,00 ± 9,25	0,131

U-Test: Dauer zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung > 2,5 Jahre/ Kontrollgruppe

Variable	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Zeitpunkt 3	
	Kontrollgr., n=8 Mittelwert ± SD	p-Wert	Kontrollgr., n=8 Mittelwert ± SD	p-Wert	Kontrollgr., n=8 Mittelwert ± SD	p-Wert
LPS	51,38 ± 5,90	0,152	55,13 ± 4,39	0,657	60,91 ± 4,76	0,007
NVLT	38,50 ± 6,70	0,020	44,00 ± 5,66	0,003	60,73 ± 10,09	0,001
VLT	47,00 ± 2,98	0,840	49,38 ± 6,05	0,840	56,82 ± 10,54	0,310
Alertness ohne Warnton, Rt	35,87 ± 6,92	0,026	33,13 ± 5,25	0,003	47,09 ± 10,07	0,005
Alertness ohne Warnton, St	43,00 ± 12,24	0,657	39,25 ± 10,59	0,012	48,73 ± 9,57	0,238
Alertness mit Warnton, Rt	38,88 ± 8,39	0,206	36,00 ± 5,15	0,020	47,55 ± 9,52	0,033
Alertness mit Warnton, St	43,25 ± 10,15	0,310	40,13 ± 10,88	0,109	50,73 ± 6,18	0,442
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Auslassungen	37,88 ± 11,51	0,075	46,38 ± 9,75	0,717	52,27 ± 2,00	0,033
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Fehler	2,13 ± 2,36	0,968	1,63 ± 2,20	0,600	2,18 ± 5,06	0,395
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Rt	40,13 ± 10,13	0,395	41,88 ± 11,78	0,904	48,55 ± 8,14	0,020
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, St	41,88 ± 5,51	0,152	45,38 ± 6,41	0,026	51,91 ± 7,37	0,004
Reaktionswechsel, Fehler	56,63 ± 10,17	0,545	60,88 ± 12,68	0,840	57,91 ± 11,69	0,778
Reaktionswechsel, Rt	39,00 ± 7,41	0,033	43,50 ± 8,33	0,007	57,91 ± 10,14	0,051
Reaktionswechsel, St	46,50 ± 9,68	0,778	52,00 ± 16,72	0,152	60,00 ± 9,25	1,000

U-Test: Dauer zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung 0-0,5 Jahre/ > 0,5-2,5 Jahre

Variable	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Zeitpunkt 3		p-Wert
	0-0,5 J., n= 11 Mittelwert ± SD	> 0,5- 2,5J, n=9 Mittelwert ± SD	0-0,5 J., n= 11 Mittelwert ± SD	> 0,5- 2,5J, n=9 Mittelwert ± SD	0-0,5 J., n= 11 Mittelwert ± SD	> 0,5- 2,5J, n=9 Mittelwert ± SD	
LPS	56,64 ± 7,35	52,67 ± 4,97	58,91 ± 8,48	52,89 ± 4,68	59,55 ± 7,15	56,78 ± 4,12	0,201
NVLT	48,36 ± 8,24	39,56 ± 8,96	48,45 ± 9,95	46,22 ± 7,46	53,55 ± 9,23	48,67 ± 8,06	0,230
VLT	48,82 ± 6,38	49,78 ± 4,79	54,36 ± 6,58	51,22 ± 7,89	58,91 ± 7,65	50,22 ± 7,08	0,016
Alertness ohne Warnton, Rt	37,82 ± 4,12	33,78 ± 5,63	39,55 ± 4,82	37,22 ± 7,45	40,00 ± 5,67	36,44 ± 5,66	0,295
Alertness ohne Warnton, St	44,36 ± 11,05	40,78 ± 8,24	43,91 ± 10,41	42,33 ± 6,63	45,73 ± 7,25	42,22 ± 9,58	0,503
Alertness mit Warnton, Rt	38,73 ± 3,93	36,89 ± 5,90	39,09 ± 5,03	37,67 ± 5,92	41,00 ± 4,20	38,11 ± 6,72	0,370
Alertness mit Warnton, St	44,09 ± 5,70	46,78 ± 7,38	46,64 ± 7,02	44,56 ± 6,25	48,55 ± 8,19	46,00 ± 6,00	0,552
Geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen	45,82 ± 12,31	41,56 ± 12,54	44,55 ± 11,40	42,22 ± 12,54	51,55 ± 4,06	45,89 ± 8,05	0,056
Geteilte Aufmerksamkeit, Fehler	0,91 ± 0,70	4,89 ± 7,29	1,91 ± 3,27	3,89 ± 4,48	1,18 ± 1,89	1,22 ± 1,09	0,552
Geteilte Aufmerksamkeit, Rt	41,18 ± 10,68	34,89 ± 9,02	42,09 ± 7,79	36,33 ± 4,30	46,27 ± 7,55	40,33 ± 7,16	0,131
Geteilte Aufmerksamkeit, St	48,00 ± 6,18	42,67 ± 8,60	52,09 ± 7,52	45,78 ± 6,98	51,45 ± 8,15	45,22 ± 3,96	0,067
Reaktionswechsel, Fehler	53,45 ± 4,23	48,22 ± 9,44	53,45 ± 6,15	49,67 ± 14,50	53,64 ± 10,81	52,78 ± 4,09	0,766
Reaktionswechsel, Rt	44,64 ± 6,05	40,89 ± 6,31	47,27 ± 6,02	45,00 ± 10,45	50,91 ± 7,44	48,67 ± 9,30	0,456
Reaktionswechsel, St	46,82 ± 6,06	43,44 ± 6,58	49,64 ± 6,17	48,78 ± 9,90	54,73 ± 7,36	54,00 ± 8,26	0,656

U-Test: Dauer zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung 0-0,5 Jahre/ > 2,5 Jahre

Variable	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Zeitpunkt 3		p-Wert
	0-0,5 J., n= 11 Mittelwert ± SD	> 2,5 Jahre, n= 8 Mittelwert ± SD	0-0,5 J., n= 11 Mittelwert ± SD	> 2,5 Jahre, n= 8 Mittelwert ± SD	0-0,5 J., n= 11 Mittelwert ± SD	> 2,5 Jahre, n= 8 Mittelwert ± SD	
LPS	56,64 ± 7,35	51,38 ± 5,90	58,91 ± 8,48	55,13 ± 4,39	59,55 ± 7,15	55,88 ± 3,80	0,129
NVLT	48,36 ± 8,24	38,50 ± 6,70	48,45 ± 9,95	44,00 ± 5,66	53,55 ± 9,23	43,63 ± 6,30	0,012
VLT	48,82 ± 6,38	47,00 ± 2,98	54,36 ± 6,58	49,38 ± 6,05	58,91 ± 7,65	52,37 ± 7,07	0,075
Alertness ohne Warnton, Rt	37,82 ± 4,12	35,87 ± 6,92	39,55 ± 4,82	33,13 ± 5,25	40,00 ± 5,67	35,50 ± 5,83	0,272
Alertness ohne Warnton, St	44,36 ± 11,05	43,00 ± 12,24	43,91 ± 10,41	39,25 ± 10,59	45,73 ± 7,25	44,00 ± 8,86	0,657
Alertness mit Warnton, Rt	38,73 ± 3,93	38,88 ± 8,39	39,09 ± 5,03	36,00 ± 5,15	41,00 ± 4,20	38,38 ± 6,59	0,351
Alertness mit Warnton, St	44,09 ± 5,70	43,25 ± 10,15	46,64 ± 7,02	40,13 ± 10,88	48,55 ± 8,19	47,38 ± 10,84	0,657
Geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen	45,82 ± 12,31	37,88 ± 11,51	44,55 ± 11,40	46,38 ± 9,75	51,55 ± 4,06	39,75 ± 13,92	0,020
Geteilte Aufmerksamkeit, Fehler	0,91 ± 0,70	2,13 ± 2,36	1,91 ± 3,27	1,63 ± 2,20	1,18 ± 1,89	1,25 ± 1,28	0,492
Geteilte Aufmerksamkeit, Rt	41,18 ± 10,68	40,13 ± 10,13	42,09 ± 7,79	41,88 ± 11,78	46,27 ± 7,55	39,50 ± 4,96	0,041
Geteilte Aufmerksamkeit, St	48,00 ± 6,18	41,88 ± 5,51	52,09 ± 7,52	45,38 ± 6,41	51,45 ± 8,15	41,00 ± 5,35	0,004
Reaktionswechsel, Fehler	53,45 ± 4,23	56,63 ± 10,17	53,45 ± 6,15	60,88 ± 12,68	53,64 ± 10,81	57,75 ± 9,39	0,272
Reaktionswechsel, Rt	44,64 ± 6,05	39,00 ± 7,41	47,27 ± 6,02	43,50 ± 8,33	50,91 ± 7,44	47,25 ± 11,07	0,351
Reaktionswechsel, St	46,82 ± 6,06	46,50 ± 9,68	49,64 ± 6,17	52,00 ± 16,72	54,73 ± 7,36	58,37 ± 14,03	0,442

U-Test: Dauer zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung > 0,5-2,5 Jahre/ > 2,5 Jahre

Variable	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Zeitpunkt 3		p-Wert
	> 0,5- 2,5J, n=9 Mittelwert ± SD	> 2,5 Jahre, n= 8 Mittelwert ± SD	> 0,5- 2,5J, n=9 Mittelwert ± SD	> 2,5 Jahre, n= 8 Mittelwert ± SD	> 0,5- 2,5J, n=9 Mittelwert ± SD	> 2,5 Jahre, n= 8 Mittelwert ± SD	
LPS	52,67 ± 4,97	51,38 ± 5,90	52,89 ± 4,68	55,13 ± 4,39	56,78 ± 4,12	55,88 ± 3,80	0,423
NVLT	39,56 ± 8,96	38,50 ± 6,70	46,22 ± 7,46	44,00 ± 5,66	48,67 ± 8,06	43,63 ± 6,30	0,167
VLT	49,78 ± 4,79	47,00 ± 2,98	51,22 ± 7,89	49,38 ± 6,05	50,22 ± 7,08	52,37 ± 7,07	0,541
Alertness ohne Warnton, Rt	33,78 ± 5,63	35,87 ± 6,92	37,22 ± 7,45	33,13 ± 5,25	36,44 ± 5,66	35,50 ± 5,83	0,815
Alertness ohne Warnton, St	40,78 ± 8,24	43,00 ± 12,24	42,33 ± 6,62	39,25 ± 10,59	42,22 ± 9,58	44,00 ± 8,86	0,673
Alertness mit Warnton, Rt	36,89 ± 5,90	38,88 ± 8,39	37,67 ± 5,92	36,00 ± 5,15	38,11 ± 6,72	38,38 ± 6,59	0,888
Alertness mit Warnton, St	46,78 ± 7,38	43,25 ± 10,15	44,56 ± 6,25	40,13 ± 10,88	46,00 ± 6,00	47,38 ± 10,84	0,815
Geteilte Aufmerksamkeits, Auslassungen	41,56 ± 12,54	37,88 ± 11,51	42,22 ± 12,54	46,38 ± 9,75	45,89 ± 8,05	39,75 ± 13,92	0,423
Geteilte Aufmerksamkeits, Fehler	4,89 ± 7,29	2,13 ± 2,36	3,89 ± 4,48	1,63 ± 2,20	1,22 ± 1,09	1,25 ± 1,28	0,888
Geteilte Aufmerksamkeits, Rt	34,89 ± 9,02	40,13 ± 10,13	36,33 ± 4,30	41,88 ± 11,78	40,33 ± 7,16	39,50 ± 4,96	1,000
Geteilte Aufmerksamkeits, St	42,67 ± 8,60	41,88 ± 5,51	45,78 ± 6,98	45,38 ± 6,41	45,22 ± 3,96	41,00 ± 5,35	0,114
Reaktionswechsel, Fehler	48,22 ± 9,44	56,63 ± 10,17	49,67 ± 14,50	60,88 ± 12,68	52,78 ± 4,09	57,75 ± 9,39	0,167
Reaktionswechsel, Rt	40,89 ± 6,31	39,00 ± 7,41	45,00 ± 10,45	43,50 ± 8,33	48,67 ± 9,30	47,25 ± 11,07	0,743
Reaktionswechsel, St	43,44 ± 6,58	46,50 ± 9,68	48,78 ± 9,90	52,00 ± 16,72	54,00 ± 8,26	58,37 ± 14,03	0,673

U-Test: Medikation β-INF/ Kontrollgruppe

Variable	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Zeitpunkt 3		p-Wert
	INF, n= 20 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	INF, n= 20 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	INF, n= 20 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	
LPS	53,65 ± 5,71	55,82 ± 5,36	56,65 ± 6,05	55,91 ± 5,15	57,45 ± 4,43	60,91 ± 4,76	0,060
NVLT	42,80 ± 9,13	48,45 ± 9,10	46,75 ± 6,93	57,45 ± 10,20	48,80 ± 6,93	60,73 ± 10,09	0,002
VLT	47,60 ± 4,59	48,09 ± 7,66	50,05 ± 6,11	49,64 ± 11,84	54,70 ± 8,57	56,82 ± 10,54	0,583
Alertness ohne Warnton, Rt	35,80 ± 4,70	45,27 ± 10,05	37,05 ± 5,50	46,09 ± 8,24	37,65 ± 4,78	47,09 ± 10,07	0,001
Alertness ohne Warnton, St	42,90 ± 10,57	47,36 ± 10,90	41,95 ± 9,57	53,64 ± 7,03	43,70 ± 8,31	48,73 ± 9,57	0,157
Alertness mit Warnton, Rt	38,40 ± 5,83	44,73 ± 7,90	37,45 ± 5,52	44,91 ± 7,49	39,25 ± 5,65	47,55 ± 9,52	0,006
Alertness mit Warnton, St	45,05 ± 8,29	47,91 ± 9,01	43,20 ± 7,94	48,09 ± 6,25	47,90 ± 8,64	50,73 ± 6,18	0,298
Geteilte Aufmerksamkeits, Auslassungen	42,85 ± 12,60	47,27 ± 6,40	43,40 ± 10,34	49,73 ± 7,00	45,40 ± 11,36	52,27 ± 2,00	0,227
Geteilte Aufmerksamkeits, Fehler	1,95 ± 1,85	2,18 ± 2,60	2,15 ± 2,68	2,55 ± 3,45	1,25 ± 1,65	2,18 ± 5,06	0,699
Geteilte Aufmerksamkeits, Rt	39,20 ± 8,81	44,27 ± 7,03	40,05 ± 8,69	44,09 ± 5,72	42,50 ± 6,85	48,55 ± 8,14	0,072
Geteilte Aufmerksamkeits, St	44,85 ± 6,78	45,55 ± 6,28	47,95 ± 7,16	51,18 ± 2,68	46,65 ± 6,81	51,91 ± 7,37	0,049
Reaktionswechsel, Fehler	53,30 ± 8,81	52,91 ± 11,47	54,70 ± 11,58	61,09 ± 13,09	54,50 ± 7,63	57,91 ± 11,69	0,476
Reaktionswechsel, Rt	42,45 ± 7,39	47,73 ± 7,67	46,65 ± 9,26	55,18 ± 9,30	49,95 ± 9,59	57,91 ± 10,14	0,079
Reaktionswechsel, St	45,50 ± 6,79	49,45 ± 8,48	50,85 ± 11,44	58,91 ± 10,61	55,70 ± 9,36	60,00 ± 9,25	0,317

U-Test: Medikation „Sonstige“/ Kontrollgruppe

Variable	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Zeitpunkt 3				
	Sonstige, n= 8 Mittelwert \pm SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert \pm SD	p-Wert	Sonstige, n= 8 Mittelwert \pm SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert \pm SD	p-Wert	Sonstige, n= 8 Mittelwert \pm SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert \pm SD	p-Wert
LPS	54,38 \pm 8,50	55,82 \pm 5,36	0,395	54,00 \pm 8,28	55,91 \pm 5,15	0,395	58,00 \pm 7,96	60,91 \pm 4,76	0,177
NVLT	42,50 \pm 9,52	48,45 \pm 9,10	0,177	45,75 \pm 10,91	57,45 \pm 10,20	0,026	50,00 \pm 13,03	60,73 \pm 10,09	0,129
VLT	51,13 \pm 5,54	48,09 \pm 7,66	0,442	56,62 \pm 7,09	49,64 \pm 11,84	0,177	53,13 \pm 6,98	56,82 \pm 10,54	0,351
Alertness ohne Warnton, Rt	36,38 \pm 7,73	45,27 \pm 10,05	0,091	36,75 \pm 8,33	46,09 \pm 8,24	0,033	37,38 \pm 8,38	47,09 \pm 10,07	0,041
Alertness ohne Warnton, St	42,63 \pm 10,38	47,36 \pm 10,90	0,492	42,38 \pm 9,10	53,64 \pm 7,03	0,007	45,12 \pm 8,84	48,73 \pm 9,57	0,442
Alertness mit Warnton, Rt	37,63 \pm 6,55	44,73 \pm 7,90	0,051	38,50 \pm 5,04	44,91 \pm 7,49	0,062	39,50 \pm 6,39	47,55 \pm 9,52	0,075
Alertness mit Warnton, St	43,88 \pm 5,72	47,91 \pm 9,01	0,310	46,38 \pm 9,09	48,09 \pm 6,25	0,600	46,13 \pm 7,34	50,73 \pm 6,18	0,206
Geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen	40,50 \pm 11,66	47,27 \pm 6,40	0,206	46,62 \pm 13,14	49,73 \pm 7,00	0,904	48,75 \pm 4,92	52,27 \pm 2,00	0,206
Geteilte Aufmerksamkeit, Fehler	4,00 \pm 8,11	2,18 \pm 2,60	1,000	3,25 \pm 5,15	2,55 \pm 3,45	0,840	1,13 \pm 0,83	2,18 \pm 5,06	0,351
Geteilte Aufmerksamkeit, Rt	38,00 \pm 13,33	44,27 \pm 7,03	0,238	40,50 \pm 8,33	44,09 \pm 5,72	0,442	42,25 \pm 8,71	48,55 \pm 8,14	0,109
Geteilte Aufmerksamkeit, St	43,75 \pm 8,68	45,55 \pm 6,28	0,545	48,63 \pm 8,85	51,18 \pm 2,68	0,351	46,00 \pm 9,52	51,91 \pm 7,37	0,152
Reaktionswechsel, Fehler	51,13 \pm 7,77	52,91 \pm 11,47	0,904	53,50 \pm 12,97	61,09 \pm 13,09	0,177	54,63 \pm 11,55	57,91 \pm 11,69	0,351
Reaktionswechsel, Rt	40,25 \pm 4,83	47,73 \pm 7,67	0,033	42,50 \pm 2,98	55,18 \pm 9,30	0,002	47,13 \pm 7,30	57,91 \pm 10,14	0,012
Reaktionswechsel, St	46,00 \pm 8,93	49,45 \pm 8,48	0,395	48,00 \pm 9,52	58,91 \pm 10,61	0,012	55,13 \pm 11,28	60,00 \pm 9,25	0,272

U-Test: Medikation β -INF/ Medikation „Sonstige“

Variable	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Zeitpunkt 3				
	INF, n= 20 Mittelwert \pm SD	Sonstige Mittelwert \pm SD	p-Wert	INF, n= 20 Mittelwert \pm SD	Sonstige Mittelwert \pm SD	p-Wert	INF, n= 20 Mittelwert \pm SD	Sonstige Mittelwert \pm SD	p-Wert
LPS	53,65 \pm 5,71	54,38 \pm 8,50	0,823	56,65 \pm 6,05	54,00 \pm 8,28	0,237	57,45 \pm 4,43	58,00 \pm 7,96	0,823
NVLT	42,80 \pm 9,13	42,50 \pm 9,52	0,980	46,75 \pm 6,93	45,75 \pm 10,91	0,409	48,80 \pm 6,93	50,00 \pm 13,03	0,784
VLT	47,60 \pm 4,59	51,13 \pm 5,54	0,165	50,05 \pm 6,11	56,62 \pm 7,09	0,028	54,70 \pm 8,57	53,13 \pm 6,98	0,601
Alertness ohne Warnton, Rt	35,80 \pm 4,70	36,38 \pm 7,73	0,672	37,05 \pm 5,50	36,75 \pm 8,33	0,940	37,65 \pm 4,78	37,38 \pm 8,38	0,901
Alertness ohne Warnton, St	42,90 \pm 10,57	42,63 \pm 10,38	0,940	41,95 \pm 9,57	42,38 \pm 9,10	0,980	43,70 \pm 8,31	45,12 \pm 8,84	0,672
Alertness mit Warnton, Rt	38,40 \pm 5,83	37,63 \pm 6,55	0,672	37,45 \pm 5,52	38,50 \pm 5,04	0,746	39,25 \pm 5,65	39,50 \pm 6,39	0,901
Alertness mit Warnton, St	45,05 \pm 8,29	43,88 \pm 5,72	0,636	43,20 \pm 7,94	46,38 \pm 9,09	0,533	47,90 \pm 8,64	46,13 \pm 7,34	0,746
Geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen	42,85 \pm 12,60	40,50 \pm 11,66	0,381	43,40 \pm 10,34	46,62 \pm 13,14	0,469	45,40 \pm 11,36	48,75 \pm 4,92	0,709
Geteilte Aufmerksamkeit, Fehler	1,95 \pm 1,85	4,00 \pm 8,11	0,823	2,15 \pm 2,68	3,25 \pm 5,15	0,980	1,25 \pm 1,65	1,13 \pm 0,83	0,672
Geteilte Aufmerksamkeit, Rt	39,20 \pm 8,81	38,00 \pm 13,33	0,784	40,05 \pm 8,69	40,50 \pm 8,33	0,901	42,50 \pm 6,85	42,25 \pm 8,71	0,784
Geteilte Aufmerksamkeit, St	44,85 \pm 6,78	43,75 \pm 8,68	0,636	47,95 \pm 7,16	48,63 \pm 8,85	0,672	46,65 \pm 6,81	46,00 \pm 9,52	0,381
Reaktionswechsel, Fehler	53,30 \pm 8,81	51,13 \pm 7,77	0,636	54,70 \pm 11,58	53,50 \pm 12,97	0,672	54,50 \pm 7,63	54,63 \pm 11,55	0,636
Reaktionswechsel, Rt	42,45 \pm 7,39	40,25 \pm 4,83	0,469	46,65 \pm 9,26	42,50 \pm 2,98	0,237	49,95 \pm 9,59	47,13 \pm 7,30	0,566
Reaktionswechsel, St	45,50 \pm 6,79	46,00 \pm 8,93	0,980	50,85 \pm 11,44	48,00 \pm 9,52	0,500	55,70 \pm 9,36	55,13 \pm 11,28	0,784

U-Test: Poser A/ Kontrollgruppe

Variable	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Zeitpunkt 3				
	Poser A, n= 17 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	Poser A, n= 17 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	Poser A, n= 17 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert
LPS	52,94 ± 5,96	55,82 ± 5,36	0,208	54,59 ± 4,54	55,91 ± 5,15	0,487	56,12 ± 4,65	60,91 ± 4,76	0,006
NVLT	41,06 ± 9,07	48,45 ± 9,10	0,047	46,47 ± 8,31	57,45 ± 10,20	0,005	47,53 ± 9,37	60,73 ± 10,09	0,003
VLT	48,88 ± 4,39	48,09 ± 7,66	0,817	49,65 ± 5,81	49,64 ± 11,84	0,711	50,47 ± 7,22	56,82 ± 10,54	0,073
Alertness ohne Warnton, Rt	35,53 ± 5,98	45,27 ± 10,05	0,003	35,65 ± 5,89	46,09 ± 8,24	0,002	36,53 ± 5,70	47,09 ± 10,07	0,001
Alertness ohne Warnton, St	42,65 ± 10,14	47,36 ± 10,90	0,353	40,94 ± 8,85	53,64 ± 7,03	0,002	44,24 ± 8,54	48,73 ± 9,57	0,225
Alertness mit Warnton, Rt	38,35 ± 6,50	44,73 ± 7,90	0,037	37,41 ± 5,04	44,91 ± 7,49	0,011	38,94 ± 5,86	47,55 ± 9,52	0,008
Alertness mit Warnton, St	45,35 ± 8,75	47,91 ± 9,01	0,430	43,12 ± 8,89	48,09 ± 6,25	0,161	47,71 ± 8,03	50,73 ± 6,18	0,306
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Auslassungen	41,06 ± 11,36	47,27 ± 6,40	0,264	46,18 ± 9,49	49,73 ± 7,00	0,677	43,24 ± 11,40	52,27 ± 2,00	0,042
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Fehler	1,94 ± 1,89	2,18 ± 2,60	0,926	1,59 ± 1,73	2,35 ± 3,45	0,547	1,12 ± 1,22	2,18 ± 5,06	0,578
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Rt	40,24 ± 10,21	44,27 ± 7,03	0,244	40,47 ± 9,00	44,09 ± 5,72	0,285	41,29 ± 7,01	48,55 ± 8,14	0,025
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, St	44,41 ± 8,12	45,55 ± 6,28	0,517	47,47 ± 8,31	51,18 ± 2,68	0,147	44,12 ± 6,61	51,91 ± 7,37	0,009
Reaktionswechsel, Fehler	53,24 ± 9,65	52,91 ± 11,47	0,926	56,00 ± 14,36	61,09 ± 13,09	0,353	55,06 ± 7,89	57,91 ± 11,69	0,677
Reaktionswechsel, Rt	40,24 ± 6,69	47,73 ± 7,67	0,019	43,71 ± 9,40	55,18 ± 9,30	0,002	46,88 ± 9,87	57,91 ± 10,14	0,009
Reaktionswechsel, St	45,65 ± 8,67	49,45 ± 8,48	0,404	49,88 ± 13,08	58,91 ± 10,61	0,029	56,24 ± 11,53	60,00 ± 9,25	0,458

U-Test: Poser B/ Kontrollgruppe

Variable	Zeitpunkt 1		Zeitpunkt 2		Zeitpunkt 3				
	Poser B, n= 10 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	Poser B, n= 10 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	Poser B, n= 10 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert
LPS	55,80 ± 7,41	55,82 ± 5,36	0,705	58,70 ± 9,08	55,91 ± 5,15	0,557	61,00 ± 5,23	60,91 ± 4,76	0,973
NVLT	44,90 ± 9,24	48,45 ± 9,10	0,426	46,20 ± 8,44	57,45 ± 10,20	0,020	52,00 ± 8,01	60,73 ± 10,09	0,085
VLT	47,50 ± 6,00	48,09 ± 7,66	0,863	55,50 ± 7,76	49,64 ± 11,84	0,282	60,70 ± 5,33	56,82 ± 10,54	0,282
Alertness ohne Warnton, Rt	36,60 ± 5,36	45,27 ± 10,05	0,020	39,20 ± 6,88	46,09 ± 8,24	0,051	39,20 ± 6,32	47,09 ± 10,07	0,043
Alertness ohne Warnton, St	44,70 ± 10,24	47,36 ± 10,90	0,654	45,50 ± 8,83	53,64 ± 7,03	0,013	43,10 ± 8,37	48,73 ± 9,57	0,223
Alertness mit Warnton, Rt	38,10 ± 5,45	44,73 ± 7,90	0,043	38,50 ± 6,20	44,91 ± 7,49	0,072	39,40 ± 5,85	47,55 ± 9,52	0,029
Alertness mit Warnton, St	44,30 ± 5,40	47,91 ± 9,01	0,282	46,40 ± 7,17	48,09 ± 6,25	0,426	46,00 ± 8,73	50,73 ± 6,18	0,114
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Auslassungen	43,80 ± 14,44	47,27 ± 6,40	0,557	41,10 ± 13,72	49,73 ± 7,00	0,314	51,00 ± 4,50	52,27 ± 2,00	0,863
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Fehler	3,80 ± 7,18	2,18 ± 2,60	0,705	4,20 ± 5,07	2,55 ± 3,45	0,577	1,50 ± 1,84	2,18 ± 5,06	0,426
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, Rt	36,10 ± 10,18	44,27 ± 7,03	0,085	39,40 ± 8,24	44,09 ± 5,72	0,197	44,00 ± 8,01	48,55 ± 8,14	0,282
Geteilte Aufmerksamkeitsamkeit, St	44,80 ± 6,25	45,55 ± 6,28	0,756	49,70 ± 6,43	51,18 ± 2,68	0,387	50,30 ± 7,99	51,91 ± 7,37	0,557
Reaktionswechsel, Fehler	51,80 ± 6,86	52,91 ± 11,47	0,973	51,80 ± 5,94	61,09 ± 13,09	0,043	55,10 ± 9,57	57,91 ± 11,69	0,314
Reaktionswechsel, Rt	43,80 ± 6,48	47,73 ± 7,67	0,197	48,10 ± 5,20	55,18 ± 9,30	0,085	52,40 ± 6,50	57,91 ± 10,14	0,223
Reaktionswechsel, St	45,40 ± 5,02	49,45 ± 8,48	0,282	50,50 ± 6,87	58,91 ± 10,61	0,072	54,20 ± 6,70	60,00 ± 9,25	0,152

U-Test: Poser A/ Poser B

Variable	Zeitpunkt 1			Zeitpunkt 2			Zeitpunkt 3		
	Poser A, n= 17 Mittelwert ± SD	Poser B, n= 10 Mittelwert ± SD	p-Wert	Poser A, n= 17 Mittelwert ± SD	Poser B, n= 10 Mittelwert ± SD	p-Wert	Poser A, n= 17 Mittelwert ± SD	Poser B, n= 10 Mittelwert ± SD	p-Wert
LPS	52,94 ± 5,96	55,80 ± 7,41	0,443	54,59 ± 4,54	58,70 ± 9,08	0,243	56,12 ± 4,65	61,00 ± 5,23	0,020
NVLT	41,06 ± 9,07	44,90 ± 9,24	0,309	46,47 ± 8,31	46,20 ± 8,44	0,980	47,53 ± 9,37	52,00 ± 8,01	0,103
VLT	48,88 ± 4,39	47,50 ± 6,00	0,443	49,65 ± 5,81	55,50 ± 7,76	0,059	50,47 ± 7,22	60,70 ± 5,33	0,001
Alertness ohne Warnton, Rt	35,53 ± 5,98	36,60 ± 5,36	0,824	35,65 ± 5,89	39,20 ± 6,88	0,170	36,53 ± 5,70	39,20 ± 6,32	0,359
Alertness ohne Warnton, St	42,65 ± 10,14	44,70 ± 10,24	0,863	40,94 ± 8,85	45,50 ± 8,83	0,264	44,24 ± 8,54	43,10 ± 8,37	0,804
Alertness mit Warnton, Rt	38,35 ± 6,50	38,10 ± 5,45	0,941	37,41 ± 5,04	38,50 ± 6,20	0,604	38,94 ± 5,86	39,40 ± 5,85	0,863
Alertness mit Warnton, St	45,35 ± 8,75	44,30 ± 5,40	0,537	43,12 ± 8,89	46,40 ± 7,17	0,570	47,71 ± 8,03	46,00 ± 8,73	0,386
Geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen	41,06 ± 11,36	43,80 ± 14,44	0,473	46,18 ± 9,49	41,10 ± 13,72	0,443	43,24 ± 11,40	51,00 ± 4,50	0,127
Geteilte Aufmerksamkeit, Fehler	1,94 ± 1,89	3,80 ± 7,18	0,824	1,59 ± 1,73	4,20 ± 5,07	0,223	1,12 ± 1,22	1,50 ± 1,84	0,749
Geteilte Aufmerksamkeit, Rt	40,24 ± 10,21	36,10 ± 10,18	0,309	40,47 ± 9,00	39,40 ± 8,24	0,749	41,29 ± 7,01	44,00 ± 8,01	0,386
Geteilte Aufmerksamkeit, St	44,41 ± 8,12	44,80 ± 6,25	0,824	47,47 ± 8,31	49,70 ± 6,43	0,473	44,12 ± 6,61	50,30 ± 7,99	0,052
Reaktionswechsel, Fehler	53,24 ± 9,65	51,80 ± 6,86	0,941	56,00 ± 14,36	51,80 ± 5,94	0,264	55,06 ± 7,89	55,10 ± 9,57	0,473
Reaktionswechsel, Rt	40,24 ± 6,69	43,80 ± 6,48	0,223	43,71 ± 9,40	48,10 ± 5,20	0,066	46,88 ± 9,87	52,40 ± 6,50	0,093
Reaktionswechsel, St	45,65 ± 8,67	45,40 ± 5,02	0,980	49,88 ± 13,08	50,50 ± 6,87	0,537	56,24 ± 11,53	54,20 ± 6,70	0,749

U-Test: McDonald Szenario 1/ Kontrollgruppe

Variable	Zeitpunkt 1			Zeitpunkt 2			Zeitpunkt 3		
	McDo 1, n=14 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	McDo 1, n=14 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	McDo 1, n=14 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert
LPS	52,21 ± 6,29	55,82 ± 5,36	0,166	54,07 ± 4,81	55,91 ± 5,15	0,373	55,71 ± 5,01	60,91 ± 4,76	0,005
NVLT	40,21 ± 9,42	48,45 ± 9,10	0,044	45,21 ± 8,38	57,45 ± 10,20	0,002	46,00 ± 9,24	60,73 ± 10,09	0,002
VLT	48,79 ± 4,53	48,09 ± 7,66	0,851	49,86 ± 6,18	49,64 ± 11,84	0,727	49,93 ± 7,74	56,82 ± 10,54	0,085
Alertness ohne Warnton, Rt	35,93 ± 6,16	45,27 ± 10,05	0,008	35,43 ± 6,44	46,09 ± 8,24	0,003	37,00 ± 5,95	47,09 ± 10,07	0,003
Alertness ohne Warnton, St	42,64 ± 10,69	47,36 ± 10,90	0,403	40,57 ± 9,10	53,64 ± 7,03	0,003	44,64 ± 9,21	48,73 ± 9,57	0,317
Alertness mit Warnton, Rt	38,00 ± 7,06	44,73 ± 7,90	0,044	37,64 ± 5,24	44,91 ± 7,49	0,018	39,50 ± 5,84	47,55 ± 9,52	0,025
Alertness mit Warnton, St	44,50 ± 8,90	47,91 ± 9,01	0,373	42,93 ± 9,11	48,09 ± 6,25	0,149	47,21 ± 8,58	50,73 ± 6,18	0,267
Geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen	38,93 ± 11,27	47,27 ± 6,40	0,085	45,93 ± 9,48	49,73 ± 7,00	0,501	41,64 ± 11,86	52,27 ± 2,00	0,018
Geteilte Aufmerksamkeit, Fehler	1,79 ± 1,89	2,18 ± 2,60	0,893	1,71 ± 1,77	2,55 ± 3,45	0,687	1,41 ± 1,17	2,18 ± 5,06	0,467
Geteilte Aufmerksamkeit, Rt	40,64 ± 11,27	44,27 ± 7,03	0,536	41,36 ± 9,61	44,09 ± 5,72	0,609	41,21 ± 7,04	48,55 ± 8,14	0,018
Geteilte Aufmerksamkeit, St	43,21 ± 7,80	45,55 ± 6,28	0,317	47,21 ± 8,31	51,18 ± 2,68	0,166	43,86 ± 7,30	51,91 ± 7,37	0,015
Reaktionswechsel, Fehler	52,79 ± 10,58	52,91 ± 11,47	0,936	54,36 ± 14,33	61,09 ± 13,09	0,244	54,86 ± 8,63	57,91 ± 11,69	0,609
Reaktionswechsel, Rt	40,07 ± 7,28	47,73 ± 7,67	0,029	44,07 ± 10,18	55,18 ± 9,30	0,006	47,36 ± 10,42	57,91 ± 10,14	0,018
Reaktionswechsel, St	45,86 ± 9,52	49,45 ± 8,48	0,572	49,93 ± 14,21	58,91 ± 10,61	0,044	56,79 ± 12,40	60,00 ± 9,25	0,687

U-Test: McDonald Szenario 4/ Kontrollgruppe

Variable	Zeitpunkt 1			Zeitpunkt 2			Zeitpunkt 3		
	McDo 4, n=11 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	McDo 4, n=11 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	McDo 4, n=11 Mittelwert ± SD	Kontrollgr., n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert
LPS	55,27 ± 7,24	55,82 ± 5,36	0,562	57,91 ± 9,01	55,91 ± 5,15	0,797	59,91 ± 6,14	60,91 ± 4,76	0,797
NVLT	45,27 ± 8,86	48,45 ± 9,10	0,438	46,45 ± 8,05	57,45 ± 10,20	0,016	51,64 ± 7,70	60,73 ± 10,09	0,056
VLT	48,18 ± 6,13	48,09 ± 7,66	1,000	55,45 ± 7,37	49,64 ± 11,84	0,270	60,09 ± 5,45	56,82 ± 10,54	0,401
Alertness ohne Warnton, Rt	36,64 ± 5,08	45,27 ± 10,05	0,013	39,00 ± 6,56	46,09 ± 8,24	0,034	39,18 ± 6,00	47,09 ± 10,07	0,028
Alertness ohne Warnton, St	43,09 ± 11,09	47,36 ± 10,90	0,478	43,82 ± 10,07	53,64 ± 7,03	0,007	43,91 ± 8,38	48,73 ± 9,57	0,243
Alertness mit Warnton, Rt	37,91 ± 5,20	44,73 ± 7,90	0,028	38,27 ± 5,93	44,91 ± 7,49	0,047	39,91 ± 5,80	47,55 ± 9,52	0,040
Alertness mit Warnton, St	43,73 ± 5,46	47,91 ± 9,01	0,193	45,64 ± 7,26	48,09 ± 6,25	0,300	46,91 ± 8,81	50,73 ± 6,18	0,217
Geteilte Aufmerksamkeits, Auslassungen	43,91 ± 13,71	47,27 ± 6,40	0,699	41,45 ± 13,07	49,73 ± 7,00	0,270	51,18 ± 4,31	52,27 ± 2,00	0,898
Geteilte Aufmerksamkeits, Fehler	3,45 ± 6,90	2,18 ± 2,60	0,949	3,82 ± 4,98	2,35 ± 3,45	0,748	1,36 ± 1,80	2,18 ± 5,06	0,562
Geteilte Aufmerksamkeits, Rt	36,73 ± 9,88	44,27 ± 7,03	0,101	39,73 ± 7,89	44,09 ± 5,72	0,243	44,18 ± 7,63	48,55 ± 8,14	0,300
Geteilte Aufmerksamkeits, St	44,73 ± 5,93	45,55 ± 6,28	0,748	49,18 ± 6,34	51,18 ± 2,68	0,034	50,09 ± 7,61	51,91 ± 7,37	0,478
Reaktionswechsel, Fehler	51,82 ± 6,51	52,91 ± 11,47	1,000	51,82 ± 5,64	61,09 ± 13,09	0,034	53,73 ± 10,16	57,91 ± 11,69	0,193
Reaktionswechsel, Rt	44,27 ± 6,34	47,73 ± 7,67	0,243	48,18 ± 5,64	55,18 ± 9,30	0,076	52,64 ± 6,22	57,91 ± 10,14	0,243
Reaktionswechsel, St	45,64 ± 4,82	49,45 ± 8,48	0,270	50,27 ± 6,56	58,91 ± 10,61	0,056	54,45 ± 6,41	60,00 ± 9,25	0,171

U-Test: McDonald Szenario 1 / McDonald Szenario 4

Variable	Zeitpunkt 1			Zeitpunkt 2			Zeitpunkt 3		
	McDo 1, n=14 Mittelwert ± SD	McDo 4, n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	McDo 1, n=14 Mittelwert ± SD	McDo 4, n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert	McDo 1, n=14 Mittelwert ± SD	McDo 4, n=11 Mittelwert ± SD	p-Wert
LPS	52,21 ± 6,29	55,27 ± 7,24	0,373	54,07 ± 4,81	57,91 ± 9,01	0,291	55,71 ± 5,01	59,91 ± 6,14	0,058
NVLT	40,21 ± 9,42	45,27 ± 8,86	0,202	45,21 ± 8,38	46,45 ± 8,05	0,536	46,00 ± 9,24	51,64 ± 7,70	0,051
VLT	48,79 ± 4,53	48,18 ± 6,13	0,687	49,86 ± 6,18	55,45 ± 7,37	0,058	49,93 ± 7,74	60,09 ± 5,45	0,003
Alertness ohne Warnton, Rt	35,93 ± 6,16	36,64 ± 5,08	0,851	35,43 ± 6,44	39,00 ± 6,56	0,202	37,00 ± 5,95	39,18 ± 6,00	0,467
Alertness ohne Warnton, St	42,64 ± 10,69	43,09 ± 11,09	0,893	40,57 ± 9,10	43,82 ± 10,07	0,467	44,64 ± 9,21	43,91 ± 8,38	0,893
Alertness mit Warnton, Rt	38,00 ± 7,06	37,91 ± 5,20	1,000	37,64 ± 5,24	38,27 ± 5,93	0,809	39,50 ± 5,84	39,91 ± 5,80	0,727
Alertness mit Warnton, St	44,50 ± 8,90	43,73 ± 5,46	0,572	42,93 ± 9,11	45,64 ± 7,26	0,727	47,21 ± 8,58	46,91 ± 8,81	0,809
Geteilte Aufmerksamkeits, Auslassungen	38,93 ± 11,27	43,91 ± 13,71	0,267	45,93 ± 9,48	41,45 ± 13,07	0,536	41,64 ± 11,86	51,18 ± 4,31	0,044
Geteilte Aufmerksamkeits, Fehler	1,79 ± 1,89	3,45 ± 6,90	0,893	1,71 ± 1,77	3,82 ± 4,98	0,467	1,41 ± 1,17	1,36 ± 1,80	0,979
Geteilte Aufmerksamkeits, Rt	40,64 ± 11,27	36,73 ± 9,88	0,317	41,36 ± 9,61	39,73 ± 7,89	0,609	41,21 ± 7,04	44,18 ± 7,63	0,244
Geteilte Aufmerksamkeits, St	43,21 ± 7,80	44,73 ± 5,93	0,572	47,21 ± 8,31	49,18 ± 6,34	0,609	43,86 ± 7,30	50,09 ± 7,61	0,051
Reaktionswechsel, Fehler	52,79 ± 10,58	51,82 ± 6,51	0,851	54,36 ± 14,33	51,82 ± 5,64	0,434	54,86 ± 8,63	53,73 ± 10,16	0,403
Reaktionswechsel, Rt	40,07 ± 7,28	44,27 ± 6,34	0,166	44,07 ± 10,18	48,18 ± 5,64	0,095	47,36 ± 10,42	52,64 ± 6,22	0,149
Reaktionswechsel, St	45,86 ± 9,52	45,64 ± 4,82	0,893	49,93 ± 14,21	50,27 ± 6,56	0,501	56,79 ± 12,40	54,45 ± 6,41	0,687

9 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Sigrun Rückert, dass ich die eingereichte Dissertation „Kognitive Störungen und Fatigue zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und in der Frühphase der Multiplen Sklerose“ selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Ausland noch im Inland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere, dass ich nach bestem Wissen und Gewissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Lauchhammer, den

Sigrun Rückert

10 Lebenslauf

Name: Sigrun Rückert

Geboren am: 16.01.1976 in Darmstadt

Eltern: Werner Rückert, Dipl.-Bauingenieur im Ruhestand
Erika Rückert, geb. Bachmann, Buchhalterin im Ruhestand

Schulischer Werdegang:

Aug. 1982 bis Juni 1986: Grundschule in Roßdorf, Kreis Darmstadt-Dieburg

Aug. 1986 bis Juli 1988: Förderstufe in Roßdorf, Kreis Darmstadt-Dieburg

Sept. 1988 bis Juni 1995: Viktoriaschule, Gymnasium der Stadt Darmstadt

22.06.1995 Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Universitärer Werdegang:

Wintersemester 1995/1996 Beginn des Medizinstudiums an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

12.03.1999 Ärztliche Vorprüfung in Mainz

Wintersemester 1999/2000 Wechsel an die Universität Rostock

22.03.2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Rostock

24.09.2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Rostock

18.05.2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Rostock

01.10.2004 Approbation als Ärztin durch das Landesprüfungsamt für Heilberufe Mecklenburg-Vorpommern

Beruflicher Werdegang:

01.07.2005–31.12.2006 Volontärin beim Georg Thieme Verlag, Stuttgart

01.01.2007–31.12.2008 Redakteurin und Projektmanagerin beim Georg Thieme Verlag, Stuttgart

seit dem 1.1.2009 Weiterbildungsassistentin in der Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum Niederlausitz, Lauchhammer

Lauchhammer, den

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, die durch ihre vielfältige, unermüdliche Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. med. U. K. Zettl ganz herzlich. Es hat mir viel Freude bereitet, dieses spannende Thema zu bearbeiten. Durch die Hilfsbereitschaft und Geduld von Prof. Zettl entstand dabei ein angenehmes Arbeitsklima. Dazu trug ebenfalls die hervorragende Betreuung durch Frau Dr. phil. B. Greim bei. Ihr gilt mein besonderer Dank für ihre Unterstützung und die vielen motivierenden Gespräche. Das von Frau Dipl. Math. H. Krentz verfasste Buch „Statistische Analysen und Datenverwaltung mit SPSS in der Medizin“ erleichterte mir die Einarbeitung in die Statistik. Die Verfasserin stand für weitere Fragen gerne zur Verfügung, wofür ich mich bedanken möchte. Die Bereitschaft der Patienten/innen zum Mitwirken an den Untersuchungen machte diese Dissertation erst möglich, ihnen sei an dieser Stelle herzlich gedankt. Frau Hildegard Gottlob, der Stifterin der Georg-Gottlob-Stiftung, möchte ich meinen Dank aussprechen, weil sie mein Studium durch ein Stipendium ihrer Stiftung unterstützt hat und so erheblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Bei Dr. med. Philipp Christian Kapp möchte ich mich für die Unterstützung bei der Erstellung der Grafiken bedanken. Auch meiner Schwester Dr. ing. Annette Rückert, die die Entwürfe der Arbeit gelesen und mir hilfreiche Kommentare gegeben hat, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken. Zuletzt ist es mir wichtig, mich bei meinen Eltern für die Anteilnahme an der Entstehung der Arbeit zu bedanken. Sie haben sich mit mir über Fortschritte gefreut und mich motiviert, wenn eine Durststrecke zu überstehen war.