

INSTITUT FÜR NEUROIMMUNOLOGIE UND KLINISCHE MS FORSCHUNG (INIMS)  
DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS HAMBURG-EPPENDORF  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. ROLAND MARTIN

**Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse  
bei Multipler Sklerose-  
Eine Korrelation endokrin-neuropsychologischer Parameter**

DISSERTATION  
ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN  
DEM FACHBEREICH MEDIZIN DER UNIVERSITÄT HAMBURG VORGELEGT VON

ULRIKE VON DER MARK aus TRIER  
HAMBURG 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 04.06.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:  
PD Dr. med Ch. Heesen

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter:  
PD Dr. Ch. Otte

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter:  
PD Dr. C. Buhmann

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>3</b>
1.1	Einführung .....	3
1.2	Multiple Sklerose (Definition, Epidemiologie und Pathogenese) .....	4
1.3	MS und HHN- Achse.....	8
1.3.1	Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA).....	8
1.3.2	HHN-Achse und MS.....	9
1.4	MS und Kognition .....	11
<b>2</b>	<b>ZIELSETZUNG .....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>16</b>
3.1	Patientenrekrutierung .....	16
3.1.1	Einschlusskriterien .....	16
3.1.2	Ausschlusskriterien.....	16
3.2	Studiendurchführung.....	17
3.2.1	Allgemeiner Studienablauf .....	17
3.2.2	Kombinierter Dexamethason (Dex)-CRH-Test .....	18
3.2.3	Neuropsychologische Testverfahren .....	19
3.3	Kontrollgrößen.....	23
3.4	Statistische Analyse .....	25
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>26</b>
4.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	26
4.2	Vergleich der beiden Gruppen (SDMT positiv und SDMT negativ).....	26
4.3	Neuropsychologische Testergebnisse der beiden Gruppen.....	27
4.4	Ergebnisse im DEX-CRH-Test beider Gruppen.....	29
4.5	Korrelation Ergebnisse des DEX-CRH-Tests und Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie .....	31

<b>4.6</b>	<b>Neue Gruppeneinteilung in Kortisol-Hyperresponder, Kortisol-Hyporesponder und Normalresponder.....</b>	<b>31</b>
<b>4.7</b>	<b>Gibt es Unterschiede zwischen "Dysregulierten" (Hyperresponder und Hyporesponder) und Normalrespondern? .....</b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>35</b>
<b>5.1</b>	<b>Dex-CRH-Test und HHN-Achse bei MS.....</b>	<b>35</b>
<b>5.2</b>	<b>HHN-Achse und Kognition.....</b>	<b>40</b>
<b>5.3</b>	<b>Methodenkritik.....</b>	<b>43</b>
<b>5.4</b>	<b>Weiterführende Fragestellungen.....</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>45</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>52</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>54</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>65</b>
<b>11</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>66</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung des Zentralen Nervensystems, deren Pathogenese durch multiple entzündliche Herde mit Demyelinisierungen gekennzeichnet ist.

MS ist eine der häufigsten entzündlichen neurologischen Erkrankungen unserer Gesellschaft und darüber hinaus die häufigste Ursache einer Behinderung nichttraumatischer Genese im jungen Erwachsenenalter. Neben den leichter zu erfassenden physischen Symptomen dieser Erkrankung wird den kognitiven und neuropsychologischen Einschränkungen, mit denen die Krankheit häufig einhergeht, im klinischen Alltag oftmals nicht ausreichend Beachtung geschenkt. Tatsache ist jedoch, dass mehr als die Hälfte aller MS Patienten im Laufe ihrer Erkrankung neben motorischen und sensiblen neurologischen Einschränkungen zusätzlich unter neuropsychologischen bzw. kognitiven Beeinträchtigungen leidet.

Bis dato ist die Ätiologie der Erkrankung MS trotz vielfältiger Studien weit gehend ungeklärt. Einige Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen Krankheitsprogression und den hormonellen "Hauptstressachsen" des Körpers bzw. deren Regulation hin. Verschiedene Tier- und Humanstudien unterstützen die Hypothese, dass Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA) als eine dieser Achsen bei der Entstehung und Progression der Multiplen Sklerose von Bedeutung sind. Hier fanden sich vor allem Hinweise auf einen Zusammenhang von Überaktivität der HHN-Achse, progredienter Verlaufsform und kognitiven Störungen.

Die vorliegende Arbeit soll helfen, die Zusammenhänge zwischen der neuroendokrinen Kontrolle der HHN-Achse und den kognitiven Beeinträchtigungen bei der MS weiter zu differenzieren.

## 1.2 Multiple Sklerose (Definition, Epidemiologie und Pathogenese)

Die Multiple Sklerose ist die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters (Owens 2003).

Multiple Sklerose wird als eine heterogene Autoimmunerkrankung angesehen, deren Grundlage eine T-Lymphozyten vermittelte Entzündungsreaktion bildet. Als strukturelles Merkmal der MS finden sich charakteristischer Weise multifokale, entmarkende Plaques. Diese multiplen, entzündlichen Herde sind durch Demyelinisierungen gekennzeichnet. In chronisch inaktiven Plaques hingegen besteht eine ausgeprägte fibrilläre Gliose (Sklerose), die der Erkrankung letztlich ihren Namen gegeben hat.

Inzidenz und Prävalenz der MS variieren erheblich entlang des so genannten Nord-Süd-Gefälles (Kurtzke 1993; 2000): Je weiter ein Land vom Äquator entfernt ist, desto häufiger tritt die Erkrankung in der Bevölkerung auf. So erreichen Skandinavien und Nordamerika Höchstwerte mit Prävalenzraten von 80 bis 150/ 100000 und Inzidenzraten von 3 bis 4,5/ 100000. Auch Deutschland gehört zu den Ländern mit hoher Prävalenz (Prävalenz 100 bis 120/ 100000), während die Krankheit in Ländern nahe dem Äquator sehr selten vorkommt (Bogumil 2000). Frauen sind in einem Verhältnis von 2-3:1 weitaus häufiger betroffen als Männer. Da das übliche Erstmanifestationsalter zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr liegt (Kappos 1999), ist die ökonomische Relevanz für die Gesellschaft im Sinne von Verlust der Produktionskraft und erhöhten Kosten für medizinische Versorgung beziehungsweise finanzielle Unterstützung als hoch anzusehen (Rodgers 1996).

Die Ätiologie der Multiplen Sklerose ist noch immer unbekannt. Diskutiert werden folgende kausale Faktoren: So existiert auf der einen Seite eine genetische Komponente im Sinne einer multifaktoriellen Vererbung: Die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Verwandten 1.Grades ist mit 30-40% wesentlich höher als die des Bevölkerungsdurchschnitts mit 0,1% (Sadovnik 1988). Zudem besteht bei der MS wie auch bei anderen Autoimmunerkrankungen eine Assoziation zu bestimmten Haplotypen des MHC-Komplexes (McFarland 1997). Andererseits wird auch der Einfluss verschiedener Umweltfaktoren in Betracht gezogen: Migrationsstudien kamen zu dem Schluss, dass sich bei frühzeitigem Wechsel der Umgebung (vor dem 15. Lebensjahr) das MS Erkrankungsrisiko verändert und sich dem des Ziellandes anpasst (Rosati 1994). Dies lässt das Vorhandensein eines Umweltfaktors vermuten. Eine

mögliche virale Genese der MS wird zurzeit kontrovers diskutiert. So gibt es Studien, die im Liquor von MS Patienten Infektionen mit *Chlamydiae pneumoniae* nachweisen konnten (Sriram 1998), während andere einen solchen Zusammenhang allerdings nicht bestätigten (Hammerschlag 2000).

Inzwischen hat sich eine ausgesprochene Heterogenität der MS-Läsionen darstellen lassen (Lucchinetti 1996; 2000), aus der sich vier wiederkehrende Demyelinisierungsmuster herauszukristallisieren scheinen: 1. Makrophagen assoziierte Entmarkung: Hier steht die T-Lymphozyten vermittelte Entzündungsreaktion mit aktivierten Makrophagen und Mikroglia im Vordergrund. 2. Antikörper mediierte Entmarkung: In den Entzündungsherden können aktivierte Komplementkomponenten und Immunglobuline nachgewiesen werden. 3. Distale Oligodendrogliepathie: Es finden sich T-Lymphozyten vermittelte mikrovaskuläre Entzündungsmuster, so z. B. Vaskulitiden kleinster Gefäße mit Thrombosen und sekundären, ischämischen Schäden, die zur Apoptose von Oligodendrozyten führen. 4. Primäre Oligodendrozytendegeneration mit sekundärer Demyelinisierung: Es findet sich eine Demyelinisierung vor allem durch Makrophagentoxine, jedoch bei metabolisch bereits geschädigten Oligodendrozyten, deren Ursache letztendlich noch nicht geklärt ist. Dieser Pathomechanismus ist begrenzt auf eine kleine Gruppe MS-Krankter mit primär chronisch progredientem Verlauf. Des Weiteren ist in den letzten Jahren besonders auch ein axonaler Verlust in MS-Läsionen beschrieben worden. Dabei weisen schon frühere Studien auf eine Bedeutung der Axondegeneration hin (Kornek und Lassmann 1999). Bitsch et al. 2000b sowie Trapp et al. 1998 konnten axonale Schädigung bereits in den frühesten Krankheitsstadien nachweisen. Die genauen Mechanismen sind bisher allerdings nicht gesichert. Insgesamt sind die Muster der Entmarkung bei der Multiplen Sklerose also als heterogen anzusehen und verschiedene Aspekte der Pathogenese noch nicht endgültig geklärt. Neuere Studien legen die Existenz verschiedener Subgruppen von MS Patienten nahe, welche möglicherweise jeweils einem bestimmten Mechanismus der Gewebsschädigung zugeordnet werden können.

Die Diagnose MS wird zunächst anhand von klinischen Kriterien gestellt. Da bisher kein einzelner klinischer Test die sichere Diagnose MS erlaubt, wird eine Kombination aus klinischen und paraklinischen Parametern als diagnostische Leitlinie für die MS verwendet. In der hier vorliegenden Arbeit bezieht sich die Diagnose "gesicherte MS" auf die von Poser et al. (1983) erarbeiteten Kriterien für die Diagnose MS: Neben klinischen Aspekten werden

auch paraklinische Aspekte wie die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen, insbesondere der Nachweis oligoklonaler Banden und einer autochtonen IgG-Synthese, Ergebnisse der Kernspintomographie und evozierter Potenziale berücksichtigt.

Klinisch wird die Multiple Sklerose nach Lublin und Reingold (1996) in drei unterschiedliche Verlaufsformen eingeteilt: 80% der MS Patienten zeigen einen primär schubförmig remittierenden Verlauf. Ein Schub ist als das Vorhandensein von neurologischen Symptomen während einer Dauer von mindestens 24 Stunden definiert. Der schubförmige Verlauf ist charakterisiert durch klare Schübe mit vollständiger Remission oder verbleibenden Residuen. In den Intervallen zwischen den Schüben ist keine Krankheitsprogression zu beobachten. Ein primär chronisch-progredienter (pcp) Verlauf, der sich bei 10 bis 15% der Patienten (Cottrell 1999) beobachten lässt, ist gekennzeichnet durch eine zunehmende Symptomatik von Krankheitsbeginn an. Zirka 50% der Patienten mit schubförmigen Verlauf entwickeln im Laufe von 10 Jahren eine sekundär chronisch-progrediente (scp) Verlaufsform, so dass die zunächst beobachteten Schübe gefolgt sind von einer Phase der progressiven Zunahme der Symptomatik mit oder ohne gelegentliche Schübe (Flachenecker und Hartung 1996).

Obwohl sich die Lebenserwartung der MS Kranken nicht wesentlich von derjenigen der Allgemeinbevölkerung unterscheidet (Poser 1989), sind zur Einschätzung der individuellen Prognose Einflussfaktoren wie Alter und Geschlecht zu berücksichtigen. So weisen Frauen in der Regel einen günstigeren Krankheitsverlauf auf als Männer. Patienten, die vor dem 40. Lebensjahr an MS erkranken, haben im Allgemeinen eine relativ bessere Prognose im Vergleich zu denjenigen, die erst nach dem 40. Lebensjahr erkranken (Flachenecker und Hartung 1996). Eine hohe Schubfrequenz in den ersten Krankheitsjahren hingegen kann Hinweise auf einen maligneren Verlauf der MS geben (Kurtzke 1983).

Die klinischen Symptome der Erkrankung ergeben sich aus den unterschiedlichen Lokalisationen der Läsionen im ZNS. Typischerweise handelt es sich um einen multilokulären Befall mit zeitlicher Multiplizität. Zu den häufigsten Symptomen im Gesamtverlauf zählen nach Poser (1980) spastische Paresen (85%), sowie Hirnstamm- und zerebelläre Symptome wie Ataxie, Dysarthrie, Dysdiadochokinese und Intentionstremor (79%). Ferner treten vermehrt Sensibilitätsstörungen (86%) und Blasen- bzw. Darmstörungen (61%) auf. Die Häufigkeit der Optikusneuritis als Erstsymptom liegt bei 33%, im Gesamtverlauf sogar bei 62%. Augenmuskelparesen und andere Störungen der Okulomotorik

mit Doppelbildern und Nystagmus finden sich bei insgesamt 36% der Patienten. Neben den Defiziten des motorischen, sensorischen oder zerebellären Systems treten im Gesamtverlauf häufig kognitive Störungen auf, deren Pathogenese bislang ungeklärt ist. Häufig leiden MS Patienten zudem auch am so genannten Fatigue-Syndrom, das von immerhin 40% der Patienten als Hauptbeschwerde angegeben wird (Murray 1985)

### 1.3 MS und HHN- Achse

#### 1.3.1 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA)

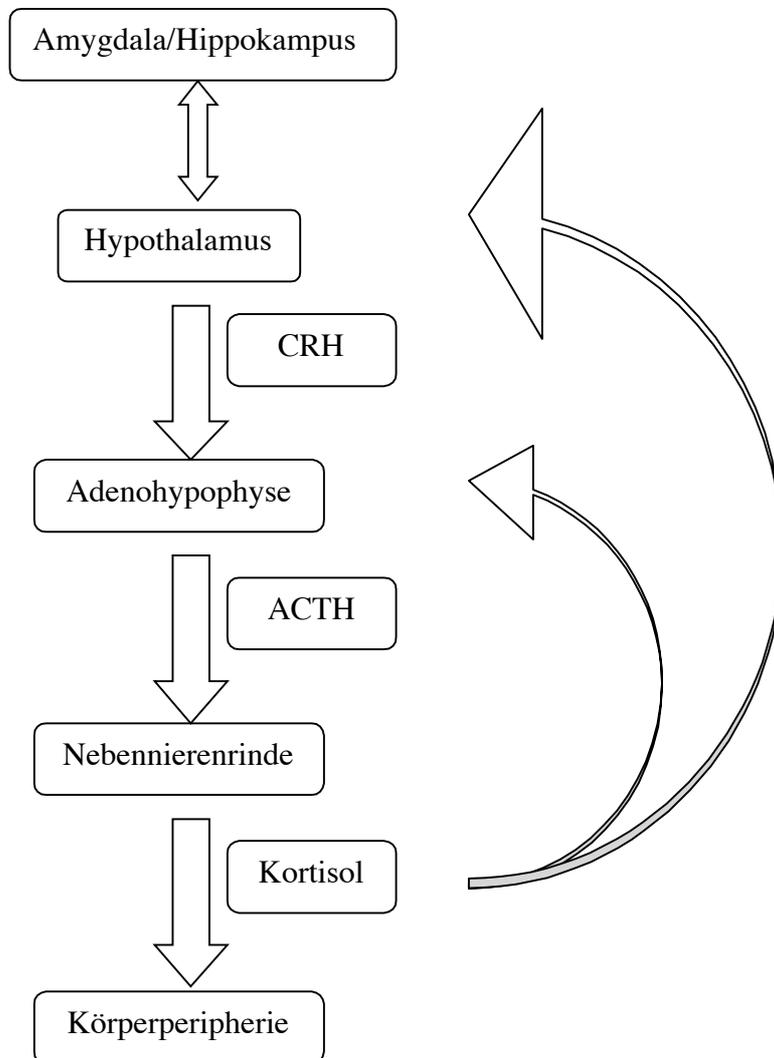


Abb. 1 Schaubild HHN-Achse

Neurone des Hypothalamus (Nucleus paraventricularis) produzieren das Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH). Dieses erreicht über das portale Gefäßsystem den Hypophysenvorderlappen und regt hier die ACTH-Sekretion (adrenokortikotropes Hormon, Kortikotropin) an. ACTH stimuliert die Nebennierenrinde zu einer vermehrten Kortisolsynthese und -ausschüttung. Kortisol koppelt sowohl zur Hypophyse als auch zum Hypothalamus im Sinne eines negativen Feedbacks zurück (Keller-Wood 1984; Belanoff 2001). Die HHN-Achse ist eine wichtige Stressachse des Körpers, die in stressbeladenen

Situationen aktiviert wird, vor allem zur raschen Bereitstellung von Energieträgern dient und außerdem einen permissiven Effekt auf die Katecholaminwirkung hat. Zahlreiche intra- und extrahypothalamische Neurone innervieren die Releasing-Hormone produzierenden Neurone im Hypothalamus, der als Integrationszentrum für somatische, vegetative und endokrine Funktionen dient (Swanson 1987). Besonders ausgeprägt sind die Innervationen aus dem Mittelhirn, ebenso aus limbischen Strukturen, insbesondere den Nuclei amygdalae sowie dem Hippokampus. Durch diese Mechanismen können Umwelteinflüsse sowie emotionale Regungen in die neuroendokrine Regulation integriert werden und können diese erheblich beeinflussen.

### **1.3.2 HHN-Achse und MS**

Verschiedene Tierstudien legen nahe, dass Störungen der HHN-Achse bei der Entstehung und Progression der MS von Bedeutung sind.

Wie Mason et al. (1990), zeigen konnten, sind Lewis-Ratten, die einen angeborenen Defekt der HHN-Achse aufweisen, besonders anfällig für die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE), dem Tiermodell der MS. Auf immunologische, physische oder psychologische Stressoren zeigten die Tiere eine stark verminderte Reaktion der HHN-Achse (Wilder 1995). Hinsichtlich der Rolle der beiden Hauptstresssysteme des Körpers für den Autoimmunprozess der EAE konnte ferner demonstriert werden, dass der klinische Verlauf der EAE sowohl durch Sympathektomie als auch durch Adrenalektomie negativ beeinflusst wird (Leonard 1991; Mason 1990). Stefferl et al. (2001) konnten zeigen, dass eine Unterbrechung der neuroendokrinen Signalkette einen Hauptfaktor für die Krankheitsprogression der myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) induzierten EAE, einem EAE-Modell mit rezidivierendem Verlauf, das der menschlichen MS ähnlich ist, darstellt. Sie wiesen eine im Vergleich zum Beginn der Krankheit verminderte HHN-Achsenantwort -und damit verminderte Kortisol- und ACTH-Konzentration im Blut- während eines Schubs mit letztlich tödlichem Ausgang nach. Die Krankheitsprogression der Ratten mit MOG induzierter EAE konnte hingegen verlangsamt werden, wenn der zu Beginn der Erkrankung beobachtete Kortisolspiegel aufrechterhalten wurde. Die HHN-Achsenantwort auf Entzündungsmediatoren war während des Schubs vermindert, während zur gleichen Zeit eine HHN-Achsenantwort auf andere Faktoren (zum Beispiel Stress) unverändert war. Stefferl

et al. folgerten, dass der Übergang in ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium bei MOG-induzierter EAE in multifaktoriellen Ursachen begründet ist: Einerseits aufgrund einer Verminderung der HHNA-Sensitivität auf Entzündung, andererseits aufgrund einer durch die Entzündung im ZNS verminderten HHNA-Funktion. Der funktionelle Status der endokrinen Stress-Systeme scheint also zumindest im Tiermodell eine bedeutende Rolle bei der Kontrolle autoimmuner Reaktionen zu spielen.

Beim Menschen ist die Rolle einer solchen endokrinen Dysregulation hingegen weniger umfassend erforscht. Frühere Studien kamen im Hinblick auf Veränderungen der Kortisol- und ACTH-Spiegel sowie der HHN-Achsenfunktion von MS-Patienten zu widersprüchlichen Ergebnissen (Michelson 1994; Grasser 1996; Wei 1997; Purba 1995): Einerseits konnte bei Patienten mit MS ein signifikant erhöhtes Basisplasmakortisol (Michelson 1994) sowie vergrößerte Nebennieren (Reder 1994) nachgewiesen werden, andererseits führten In-Vivo-Dexamethason-Suppressionstests in einigen Studien zu einer verminderten Kortisolsuppression (Reder 1987). Andere Studien konnten diese Ergebnisse wiederum nicht replizieren (Wei 1997; Limone 2002). Darüber hinaus wurden Hinweise auf eine erhöhte Anzahl und Aktivität von CRH-sezernierenden Neuronen im Hypothalamus sowie eine verminderte ACTH-Sekretion nach Arginin-Vasopressin-Stimulation gefunden (Erkut 1995; Purba 1995; Huitinga 2003).

Zur Untersuchung der HHNA hat sich vor allem in der Depressionsforschung der Dex-CRH-Suppressionstest etabliert. Auch bei der MS gibt es Studien, in denen die HHNA mittels Dex-CRH-Test untersucht wurde. Eine Dysregulation der HHN-Achse wurde von Autoren berichtet, die den Dexamethason-CRH-Suppressionstest verwendeten: Ein Großteil der Studien konnte eine Hyperaktivität der HHN-Achse bei MS Kranken beobachten (Fassbender 1998; Then Bergh 1999; Heesen 2002), andere Autoren hingegen beschrieben bei einem Teil der Patienten eine Hypoaktivität der HHN-Achse (Grasser 1996).

Zusammenfassend liefern also verschiedene Human- und Tierstudien Hinweise auf eine Störung der endokrinen Kontrolle der HHN-Achsenfunktion bei MS beziehungsweise der EAE als dem Tiermodell dieser Erkrankung.

## 1.4 MS und Kognition

"[In] most of the patients affected by multi-ocular sclerosis, there is marked enfeeblement of the memory " Charcot 1877.

Schon Charcot (1877), als Erstbeschreiber der Multiplen Sklerose, beobachtete Gedächtnisdefizite bei Patienten mit MS. Dennoch galten kognitive Defizite lange Zeit nur als eine wenig bedeutsame Spätfolge der MS. Im klinischen Alltag werden gerade leichte kognitive Funktionsbeeinträchtigungen oftmals nicht bemerkt, da bis dato kein einfach zu handhabender, standardisierter Screening-Test existiert, der sich im klinischen Alltag durchsetzen konnte (Greene 2000). In den letzten Jahrzehnten jedoch wurden die kognitiven Funktionseinschränkungen MS Kranker durch verschiedene Studien näher untersucht (Übersicht bei Bobholz 2003). Hier konnte zum einen gezeigt werden, dass die Prävalenz dieser Defizite als weitaus höher einzuschätzen ist, als bisher angenommen (Achiron 2002) und zum anderen, dass es sich keinesfalls um eine generalisierte Demenzentwicklung handelt, sondern, dass vielmehr zunächst nur einzelne Teilbereiche der kognitiven Funktionen betroffen sind (Greene 2000).

Die Prävalenz der kognitiven Beeinträchtigungen bei MS Patienten variiert je nach Literatur zwischen 40 und 65% (Amato 2001; Bagert 2002; Bobholz 2003; Rao 1991; Thornton 1997; Achiron 2002; Greene 2000). Dabei differieren die angegebenen Werte in Abhängigkeit von der jeweils verwendeten, neuropsychologischen Testbatterie sowie dem verwendeten Patientengut: So finden sich bei stationären Patienten aus spezialisierten Centern häufiger kognitive Defizite (Rao 1986) als bei ambulanten Patienten (Rao 1991; Jonsson 1993). Kontroverse Ergebnisse existieren hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern und kognitivem Abbau: Einige Autoren konnten eine positive Korrelation zwischen physischen Behinderungsgrad (gemessen durch den Extended Disability Status Scale) und kognitiven Funktionseinschränkungen zeigen (Amato 2001; Rao 1991; Thornton 1997), während andere Studien einen solchen Zusammenhang nicht replizieren konnten (Achiron 2002; Kujala 1997). Darüber hinaus fanden Amato et al. (2001) eine positive Korrelation zwischen kognitiven Einschränkungen und Krankheitsverlauf sowie Alter. Rao et al. (1991) hingegen konnten weder zu Krankheitsverlauf oder -dauer noch zu Depression und Medikamenteneinnahme eine Korrelation nachweisen. Hinsichtlich des Zusammenhangs von Läsionslast im MRT und kognitiven Defizite wurden verschiedene Aspekte untersucht: Fest

steht, dass lokalisierte Läsionen spezifische Defizite verursachen können (Bobholz 2003). Widersprüchliche Befunde wurden zur Läsionslast gefunden, konsistentere Befunde zur Atrophie. Einerseits finden sich in einigen Studien Zusammenhänge zwischen kognitiven Einschränkungen und Hirnatrophie sowie Läsionslast (Doraiswamy 2004), andererseits wurde in anderen Studien keine Korrelation mit der Läsionslast oder dem Läsionsort gefunden (Jonsson 1993; Rao 1986; Lyon-Caen 1986). Kognitive Funktionsbeeinträchtigungen haben für die Betroffenen oftmals gravierende Konsequenzen für Berufs- und Sozialleben und können die Lebensqualität und Alltagsaktivitäten der MS Patienten erheblich einschränken (Rao 1991; Amato 2001; Bobholz 2003; Schultheis 2001). Die These, dass kognitive Funktionsbeeinträchtigungen erst in späteren Krankheitsstadien eine Rolle spielen, konnte von Amato et al. (2001) und Achiron et al. (2002) widerlegt werden, indem gezeigt wurde, dass leichte kognitive Defizite auch schon in der Frühphase der Erkrankung festgestellt werden können. Tendenziell scheinen jedoch bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung auch die kognitiven Beeinträchtigungen fortzuschreiten (Amato 2001; Bobholz 2003).

Es gibt bisher keine spezifische Therapie für kognitive Störungen bei MS (Greene 2000), es existieren lediglich einzelne Studien mit medikamentösen sowie auch psychologischen Therapieansätzen (Rodgers 1996; Lincoln 2002; Jonsson 1993; Greene 2000)

Insgesamt zeigen die Studien eine große Spannweite der Funktionsbereiche, die bei MS Patienten betroffen sein können. So hat man auch von der ursprünglichen Annahme, dass Sprachfähigkeiten nicht tangiert werden, Abstand genommen. Beschrieben wurden vor allem folgende Teilleistungsschwächen: 1. Beeinträchtigungen des Lernens und Erinnerns neuer Informationen 2. Beeinträchtigungen des episodischen Gedächtnis 3. Verlangsamung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit 4. Verminderung der Aufmerksamkeit und Konzentration 5. Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen (wie zum Beispiel Problemlösung, abstraktes Denken, Planung, analytisches Verständnis und räumliches Vorstellungsvermögen) 6. Herabsetzen der Flexibilität, sich auf neue Sachverhalte einzustellen (Rao 1991; Amato 2003; Bobholz 2003; Doraiswamy 2004; Thornton 1997). Dem gegenüber sind semantisches Gedächtnis und Sprachfähigkeit (Wortfindung und Ausdrucksvermögen) seltener beeinträchtigt (Amato 2003; Rao 1991; Bobholz 2003).

Während Art und Korrelate des kognitiven Defizits relativ gut erforscht sind und darüber hinaus gezeigt werden konnte, dass kognitive Dysfunktion unabhängig vom Grad der körperlichen Behinderung und Krankheitsdauer (Rao 1991) einen großen Einfluss auf die Tätigkeiten des täglichen Lebens und auf soziale Funktionen haben kann, ist die Entwicklung der kognitiven Funktionen über die Zeit weniger umfangreich erforscht (Bobholz 2003; Rao 1991). Es scheint jedoch, dass kognitiver Abbau, wenn einmal begonnen, im Laufe der Zeit progredient voranschreitet, während die kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit normaler kognitiver Funktion über einen längeren Zeitraum hindurch aufrechterhalten werden (Kujala 1997). Die Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten scheint demnach vom individuellen Verlauf abzuhängen.

Hinsichtlich des Pathomechanismus existieren bis dato noch viele ungeklärte Aspekte. Einige Autoren fanden generell Hinweise für einen Zusammenhang zwischen kognitiven Funktionen und dem Glukokortikoidspiegel im Blut (Brunner 2005; Roozendaal 2005). Daher liegt die Vermutung nahe, dass es auch bei der MS einen Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und einer erhöhten Kortisolkonzentration im Serum geben könnte. Vorstudien konnten zeigen, dass exogene Glukokortikoidzufuhr und damit eine Erhöhung der Kortisolspiegels im Blut, entsprechend der Kortisontherapie im akuten Schub, zu einer reversiblen Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen führen können (Brunner 2005; Roozendaal 2005; Utter 2005). Betroffen ist dabei insbesondere die Langzeitfunktion des deklarativen Gedächtnis (Utter 2005), aber auch das Arbeitsgedächtnis kann beeinträchtigt werden (Lupien 1999). Neuere Studien legen nahe, dass diese Wirkung der Glukokortikoide durch Glukokortikoidrezeptoren im Hippokampus und umgebenen limbischen Regionen wie der *nuclei amygdalae* (Roozendaal 2000) mediiert werden. Diese Areale bilden das morphologische Substrat des deklarativen Gedächtnis (Utter 2005, Brunner 2005). Glukokortikoide haben zudem neurotoxische Wirkung auf den Hippokampus (Sapolsky 1990) und können zudem Glukokortikoidrezeptoren im Hippokampus und präfontalem Kortex beeinflussen (Lupien 1997; Lyons 2000). De Quervain et al. (2003) konnten ferner in einer PET Studie demonstrieren, dass durch Glukokortikoide ausgelöste Gedächtnisbeeinträchtigungen mit einer Aktivierung in der Region des rechten Gyrus parahippocampalis im mittleren Temporallappen korrelieren. Heesen et al. (2002) fanden Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der HHN-Achse und stärkeren kognitiven Funktionseinschränkungen. Sie ordneten diese Ergebnisse nicht als primäres Element der MS-Pathologie ein, sondern eher als sekundären Effekt im Rahmen der Hirnschädigung. Zudem

fand sich eine positive Korrelation zwischen HHN-Achsenhyperaktivität und Grad der körperlichen Behinderung (gemessen durch den EDSS).

## 2 Zielsetzung

Die Arbeit untersucht die HHN-Achse bei Patienten mit MS mit Hilfe des Dex-CRH-Tests. Dabei sollen die vorhandenen zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse von Vorstudien zu einer Störung der HHN-Achse bei MS reevaluiert werden. Da schon in Vorstudien ein Zusammenhang zwischen einer Dysregulation der HHN-Achse und neuropsychologischen Beeinträchtigungen bei MS aufgezeigt wurde, soll diese Arbeit nun die Zusammenhänge zwischen der neuroendokrinen Kontrolle der HHN-Achse und kognitiven Defiziten weiter differenzieren. Dies geschieht durch eine Gegenüberstellung kognitiv beeinträchtigter und unbeeinträchtigter MS Patienten und einer Korrelation der endokrinen Befunde mit einer umfassenden neuropsychologischen Diagnostik.

### **Diese Zielsetzung führt zu folgenden Fragestellungen:**

Lässt sich eine Störung der HHN-Achse bei den untersuchten MS Patienten nachweisen?

In welche Richtung geht die nachgewiesene Störung? Finden sich Patienten mit einer überschießenden oder mangelhaften, reaktiven Kortisol- beziehungsweise ACTH-Produktion (hyperaktive beziehungsweise hypoaktive HHN-Achse), sowie mit fehlender oder mangelhafter Suppression nach Dexamethasongabe?

Gibt es eine Korrelation der endokrinen Störungen zu Krankheitsdauer, Grad der körperlichen Behinderung oder anderen Kontrollgrößen?

Lässt sich ein Zusammenhang zwischen HHN-Achsendysregulation und kognitiven Veränderungen finden, d.h. gibt es eine Korrelation der Befunde im kombinierten Dex-(CRH)-Test mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Testbatterie?

Unsere Ausgangshypothese ist, dass die Hyperaktivität im kombinierten Dex-(CRH)-Test mit neuropsychologischen Defiziten korreliert.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patientenrekrutierung**

Die im Folgenden beschriebenen Auswahlkriterien sollten die Homogenität des Patientenkollektives gewährleisten.

#### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien umfassten Patienten älter als 18 Jahre, deren Diagnose MS (Diagnosekriterien nach Poser, 1983) mindestens fünf Jahre vor Durchführung der Untersuchung gestellt wurde und deren Krankheitsverlauf als schubförmig (relapsing-remitting) oder sekundär chronisch progredient (nach Lublin und Reingold, 1996) klassifiziert worden war. Die Patienten sollten im SDMT-Screening-Test (siehe 3.2.3) entweder Werte erreicht haben, die als Indiz für eine kognitive Beeinträchtigung angesehen werden konnten (Standardabweichung  $\leq -1,5$ ) oder bei denen kein kognitives Defizit vorlag (Standardabweichung  $\geq 0$ ).

#### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren neben manifester Demenz die regelmäßige Einnahme psychotroper Pharmaka (Antidepressiva, Benzodiazepine, Neuroleptika) sowie eine immunsuppressive Therapie, um eine mögliche Verfälschung der neuropsychologischen und immunologischen Untersuchungen zu vermeiden. Ebenso führte die Diagnose einer malignen Grunderkrankung zum Ausschluss von der Studie. Darüber hinaus sollten bei Studienbeginn mehr als drei Monate seit der letzten Kortisoneinnahme vergangen sein und keine Erkrankung aus dem endokrinen Formenkreis vorliegen, da diese zu einer Beeinflussung der Versuchsergebnisse im Dex-CRH-Test führen könnten, indem sie die HHN-Achsenfunktion beeinflussen. Aufgrund der im Studiendesign vorgesehenen Kernspintomographie wurden Patienten mit Platzangst von der Teilnahme ausgeschlossen.

## **3.2 Studiendurchführung**

Die Patienten wurden nach den oben genannten Kriterien aus der Datenbank der Multiple-Sklerose-Sprechstunde des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf ausgewählt, welche ca. 1600 Personen umfasst. An 160 geeignete Patienten wurde ein Informationsbrief verschickt. Nach telefonischer Kontaktaufnahme erhielten alle an einer Teilnahme grundsätzlich interessierten Patienten (ca. 120 Patienten) eine zweite, ausführlichere Darstellung der Studie sowie die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme. In einem darauf folgenden Telefonat wurden etwaige Fragen geklärt und mit 50 Patienten Termine vereinbart. Von ca. 160 Patienten, die kontaktiert worden waren, bestand bei einem Großteil (ca. 70%) kein Interesse an einer Studienteilnahme. Hauptsächlich folgende Gründe wurden angeführt: Erstens der beträchtliche Zeitaufwand, gerade bei denjenigen Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung nur noch eingeschränkt mobil waren oder eine lange Anfahrt gehabt hätten. Zweitens empfand ein Teil der Patienten die auf maximal 50 € begrenzte Fahrkostenübernahme als nicht ausreichend. Die aus organisatorischen Gründen festgelegten Zeiten für die Kernspintomographie (mittwochs vormittags) beziehungsweise die aufgrund der zirkadianen Rhythmik der HHN-Achse feststehenden Uhrzeiten der Blutentnahmen stellten gerade für berufstätige Patienten einen zusätzlichen Hinderungsgrund dar. Zudem waren für einige Patienten die Invasivität des Dex-CRH-Tests (siehe 3.2.2) sowie die zusätzliche Kernspintomographie Grund für eine Absage.

### **3.2.1 Allgemeiner Studienablauf**

Die Studie fand in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Eppendorf (Hamburg) statt. Für die Durchführung des Dex-CRH-Tests lag eine Genehmigung der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg vor. Alle Patienten gaben im Vorfeld ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Das Studiendesign beinhaltete zwei Termine, die innerhalb eines Zeitraums von maximal 14 Tagen stattfinden sollten. Als Fahrtkostenentschädigung erhielten die Patienten 50 €. Am ersten Termin erfolgten nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung eine Blutentnahme (30 ml) zur Bestimmung der In-vitro-Dexamethason-Sensitivität, die Gegenstand einer anderen Dissertation ist, und eine neurologische Untersuchung mit Erfassung der relevanten klinischen Scores (siehe Kontrollgrößen). Die Probanden erhielten 1,5 mg Dexamethason mit genauer

Vorgabe des Zeitpunkts der Tabletteneinnahme. Am gleichen Tag wurde eine kernspintomographische Untersuchung im Rahmen der Gesamtstudie durchgeführt. Zuletzt wurde eine neuropsychologische Untersuchung durchgeführt (Dauer ca. 90 Minuten), deren Inhalt im Folgenden (siehe 3.2.3) genauer erklärt wird. Der zweite Termin fand in den darauf folgenden 10 bis 14 Tagen statt: Der Patient wurde angewiesen, am Vorabend (um 23h) des Termins 1,5 mg Dexamethason als Prämedikation oral einzunehmen. Am folgenden Tag wurde der Dexamethason (Dex)-CRH-Test durchgeführt (siehe 3.2.2)

### **3.2.2 Kombiniertes Dexamethason (Dex)-CRH-Test**

Der Dex-CRH-Test wurde nach einem standardisierten Protokoll (siehe Heesen et al. 2002a) durchgeführt: Um den Einfluss der stark ausgeprägten zirkadianen Rhythmik der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zu kontrollieren, wurde der Test bei allen Patienten zur gleichen Tageszeit durchgeführt. Die Teilnehmer begannen den Test am Vorabend der Untersuchung (Termin 2) um 23 h mit der oralen Einnahme von 1,5 mg Dexamethason. Am folgenden Tag um 14 h wurde dem jeweiligen Patienten nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung zunächst ein intravenöser Venenverweilkatheter (Adsyte Pro R, 1,1 x 32 mm (steril), Becton Dickinson, Helsingborg) in eine Unterarmkubitalvene gelegt, die mit Salin freigehalten wurde. Zur Bestimmung der Blutkonzentrationen von ACTH und Kortisol wurden um 14:30 h und 15:00 h über die Kanüle je 10 ml Blut entnommen. Nach der zweiten Blutentnahme wurde eine Ampulle 100 µg synthetisches Corticotropin Releasing Hormone (CRH-Ferring, Kiel) in 1 ml 0,09 % NaCl-Lösung als i.v. Bolus über die Verweilkatheter verabreicht. Drei weitere Blutentnahmen (je 10 ml) erfolgten um 15:30 h, 16:00 h und 16:30 h. Von den insgesamt 10 Blutentnahmen wurden je 5 in vorgekühlte EDTA-Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht) und je 5 in vorgekühlte Serummonovetten (Sarstedt, Nümbrecht) gesammelt und sofort 10 Minuten bei 4 °C abzentrifugiert. Zuvor wurde der Inhalt der EDTA-Monovetten mit einem "Trasyol-Titriplex-Gemisch" (Aprotinin-Ethylendiamintetraessigsäure-Gemisch, je 200 µl) versetzt und ca. eine Minute lang durchmischt. Nach Ende der Zentrifugation wurde das Serum mittels Pipette isoliert, in 500 µl Portionen fraktioniert und dann in Eppendorfgefäßen bei – 81 °C konserviert. Die Bestimmung der CRH- und ACTH-Konzentrationen erfolgte mittels kommerziellen Radioimmunoassays (Nicholas Advantage, San Juan Capistrano, USA für ACTH; Chemolumineszenzassay Elecsys Sytem 2010 kit, Roche, Grenzach-Whylen für

Kortisol) in der klinischen Chemie des Universitätsklinikum Eppendorf. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Kortisolwerte nach dem Cut-off Wert von 40 µg/l (Von Bardsleben 1985) in Kortisol-Suppressoren und Non-Suppressoren eingeteilt.

### **3.2.3 Neuropsychologische Testverfahren**

Im Rahmen der neuropsychologischen Untersuchung des zweiten Termins wurden folgende Tests durchgeführt:

#### **I. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) (Zimmermann und Fimm 1993)**

Die TAP bietet die Möglichkeit, einzelne Teilfunktionen der Aufmerksamkeit zu untersuchen und dient so zur detaillierten Diagnostik von Aufmerksamkeitsstörungen. Es wurden Untertests zu den drei Aufmerksamkeitsfunktionen: Alertness, Reaktionswechsel (Flexibilität) und geteilte Aufmerksamkeit durchgeführt. Darbietung und Auswertung sind vollständig automatisiert und erfolgen über einen Computer.

##### 1. Alertness:

Unter Alertness versteht man die Fähigkeit, in Erwartung eines Reizes hoher Priorität das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern und aufrechtzuerhalten (Posner und Rafal 1987). Erfasst wird die Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz ("Kreuz erscheint auf Bildschirm") mit und ohne einen vorhergehenden akustischen Warnreiz ("Warnton"). Die Auswertung berücksichtigt die Reaktionsbeschleunigung durch den Warnreiz sowie kurzfristige Ausfälle der Aufmerksamkeit, "lapses of attention" (van Zomeren und Brouwer 1987).

##### 2. Geteilte Aufmerksamkeit:

Geteilte Aufmerksamkeit bezeichnet Situationen, in denen mehrere Dinge gleichzeitig vom Patienten gefordert werden. Der Patient erhält die Anweisung, gleichzeitig auf zwei unterschiedliche Reize zu reagieren. Es handelt sich um einen optischen Reiz ("4 Kreuze bilden ein Quadrat") und einen akustischen Reiz ("es erscheinen zweimal in Folge Töne gleicher Tonhöhe"), so dass strukturelle Interferenzen möglichst vermieden werden.

### 3. Reaktionswechsel:

Reaktionswechsel oder Flexibilität bezeichnet die Fähigkeit zum Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus. Dem Patienten werden simultan rechts und links vom Fixationspunkt konkurrierende Reize dargeboten. In der verwendeten verbalen Variante bestehen die konkurrierenden Reize aus Buchstaben und Zahlen. Der Patient erhält die Anweisung, die Taste jeweils auf der Seite zu drücken, auf der sich der Zielreiz befindet. Zielreize sind immer abwechselnd Buchstabe oder Zahl, welche jeweils simultan auf dem Bildschirm erscheinen. Die Testauswertung nimmt Rücksicht auf Vorbildung, Geschlecht und Alter des Patienten.

## **II. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) (Helmstaedter, Lendt und Lux 2001)**

Der VLMT prüft unterschiedliche Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses, (so zum Beispiel die Supraspanne, Lernleistung, Enkodierungs- beziehungsweise Abrufleistung und die Wiedererkennungslleistung), testet Prozesse des Kurzzeitgedächtnis und des Arbeitsspeichers, sowie Langzeitkonsolidierung und Langzeitgedächtnisprozesse (Helmstaedter 1990). Insgesamt wurden vier Untertests des VLMT ausgeführt.

### 1. Untertest: VLMT Kurzzeitgedächtnis (gesamt):

Der Patient hat die Aufgabe, sich Begriffe zweier Wortlisten aus je 15 semantisch unabhängigen Wörtern einzuprägen. Zunächst wird Liste 1 bestehend aus 15 Wörtern vorgelesen. Der Proband soll nach Ende des Vortrags möglichst viele Begriffe in beliebiger Reihenfolge laut wiederholen. Es folgen nun vier weitere Durchgänge derselben Art.

### 2. Untertest: VLMT Verlust nach Interferenz:

Als nächstes wird dem Patienten eine Liste mit 15 semantisch unabhängigen Distraktorwörtern vorgelesen, die er ebenso laut nachsprechen soll. Der Patient erhält die Anweisung, nach Ende dieses Durchgangs erneut die Wörter des ersten Durchgangs (Liste 1) noch einmal laut zu wiederholen.

### 3. Untertest: Langzeitgedächtnis mit freiem Abruf:

Nach einer Latenz- und Distraktionszeit von 30 Minuten erfolgt ein erneutes Abfragen der Wörter von Liste 1.

Die Auswertung der ersten drei Untertests erfolgt durch Zählen der richtig wiedergegebenen Wörter, Notieren eventueller Perseverationen und Interferenzstörungen (Nennungen von Wörtern aus der jeweils anderen Liste).

#### 4. Untertest VLMT Wiedererkennen:

Der Patient erhält eine Wiedererkennungsliste, die die 30 Wörter der beiden oben genannten Wortlisten sowie 20 weitere (phonetisch beziehungsweise semantisch) verwandte Distraktorwörter enthält. Die Auswertung erfolgt nach Anzahl der richtig wieder erkannten Wörter, bzw. Anzahl der Wörter aus der jeweils anderen (sprich: Interferenzliste) und Anzahl der fälschlicherweise genannten (phonetisch beziehungsweise semantisch verwandten) Distraktorwörter. Die effektive Testdauer beträgt 20 bis 25 Minuten, die Gesamtdauer inklusive 30-minütigem Intervall ca. 50 bis 55 Minuten.

#### Anmerkung:

Die Untertests 1 (Gedächtnisverlust durch interferierendes Material) und 2 (Langzeitgedächtnis mit freiem Abruf) wurden zwar bei allen Patienten zunächst erhoben, gehen jedoch nicht in die Auswertung dieser Arbeit ein. Die Bedeutung der resultierenden Werte erschien uns zweifelhaft. So können Höchstwerte nur von denjenigen erreicht werden, denen "Vorher-nicht-Wiedergegebenes" erst nach Interferenz bzw. Pause doch noch einfällt. Das bedeutet, dass derjenige, der schon beim ersten Durchgang 100% wiedergeben konnte und nach Interferenz bzw. Latenzzeit wiederum dazu in der Lage war, hier keine Höchstpunktzahl bekam. Diese erreichte nur derjenige, der beim ersten Durchgang weniger als 100% wiedergeben konnte und sich nach Interferenz bzw. Latenzzeit auf Werte größer als den zuerst erreichten Wert steigerte. Es wird also lediglich die Differenz zur vorher gelernten Menge betrachtet, nicht jedoch die absolute Gedächtnisleistung.

### **III. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith 1968)**

Der SDMT-Test ist ein sensitiver und einfach handhabbarer kognitiver Screeningtest, der wichtige Schlüsselfunktionen wie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei Multipler Sklerose testen kann (Rudick 1997). Der Patient erhält ein DIN A4 Blatt, auf dem Kästchen mit Zahlen und Symbolen gezeichnet sind. Jedem Symbol in der einen Zeile ist eine Zahl in der darunter liegenden Zeile zugeordnet. In der folgenden Zeile befinden sich Leerstellen unter den Symbolen. Entsprechend der Beispielzeile soll der Patient den

Symbolen jeweils Zahlen zuordnen. Der Teilnehmer hat die Möglichkeit an einer Zeile mit insgesamt 10 Übungskästchen den Testablauf zu üben. Die Testdauer beträgt 90 Sekunden. Ausgewertet wird die Anzahl der richtigen Eintragungen. Die Normwerte berücksichtigen die Vorbildung. Eine Standardabweichung  $\leq -1,5$  wird als Beleg für ein kognitives Defizit angesehen, während bei Werten  $\geq 0$  von fehlenden kognitiven Beeinträchtigungen ausgegangen wird.

#### **IV. Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) (Aschenbrenner, Tucha und Lange 2001)**

Der RWT dient als Instrument zur Erfassung aller Varianten der Wortflüssigkeit. Er besteht aus fünf Untertests zur formallexikalischen und semantischen Wortflüssigkeit, außerdem beinhaltet er jeweils zwei formallexikalische und semantische Kategorienwechsel. Jeder Untertest ist einzeln durchführbar. Auf Anweisung hin soll der Patient innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums (zwei Minuten) adäquate Lösungen verbal generieren. In dieser Studie wurde der Untertest: S-Wörter ohne Kategorienwechsel durchgeführt. Bei der Auswertung werden Regelbrüche, Kategorienfehler und -perseverationen beachtet.

#### **V. Paced Auditory serial addition test (PASAT) (Gronwall und Wrightson 1974)**

Der PASAT erfasst die individuelle Kapazität der Informationsverarbeitung und ist sensibel für leichte kognitive Beeinträchtigungen. Vom Tonband werden alle 1-3 Sekunden randomisierte, einstellige Zahlen (1-9) abgespielt. Der Patient erhält die Aufgabe, die jeweils gehörte Ziffer zu der vorausgegangenen Ziffer zu addieren und das Ergebnis laut auszusprechen. Auch nach fehlerhaften Antworten soll der Proband fortfahren. Gezählt wird die Anzahl der richtigen Antworten pro Durchgang. Entsprechend Formblatt A wurde ein Aufgabendurchgang ausgeführt. Darbietung und Auswertung sind vollständig automatisiert und erfolgen über einen Computer.

#### **VI. Wortschatztest (WST) (Schmidt und Metzler 1992)**

Der Patient erhält 2 DIN A4 Blätter mit einer Wortliste. Diese Liste besteht aus insgesamt 42 Zeilen, welche je sechs Worte enthalten (ein Zielwort und fünf Distraktoren). Der Patient soll dasjenige Wort unterstreichen, das er als real erkennt. Zur Durchführung des Tests stehen ihm maximal 10 Minuten zu Verfügung. Die Außenfaktoren Alter und Schul- beziehungsweise

Berufsabschluss werden bei der Auswertung des Tests berücksichtigt. Der WST ist ein Instrument zur Bewertung des verbalen Intelligenzniveaus und Sprachverständnisses.

### **3.3 Kontrollgrößen**

#### **1. Verlaufsform nach Lublin und Reingold 1996**

Es werden grundsätzlich drei unterschiedliche Verlaufsformen unterschieden: Der schubförmige Verlauf ist charakterisiert durch klare Schübe mit vollständiger Remission oder verbleibenden Residuen. In den Intervallen zwischen den Schüben ist keine Krankheitsprogression zu beobachten. Der primär chronisch-progrediente Verlauf ist gekennzeichnet durch eine zunehmende Symptomatik von Krankheitsbeginn an. Der sekundär chronisch-progrediente Verlauf zeigt zunächst Schübe, gefolgt von einer Phase der progressiven Zunahme der Symptomatik mit oder ohne gelegentliche Schübe.

#### **2. Krankheitsdauer**

Krankheitsdauer bezieht sich in dieser Studie auf den Zeitraum in Jahren, der bis zum Studienzeitpunkt seit Diagnosestellung vergangen ist.

#### **3. Immunmodulatorische Therapie**

Die Patienten wurden mit den folgenden immunmodulatorischen Medikationen behandelt: Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden 6 Patienten mit Avonex, 8 mit Copaxone, 3 mit Rebif, 2 mit Betaferon und 5 mit einer anderen Immuntherapie behandelt. Die restlichen 26 (52%) Patienten nahmen keine immunmodulierenden Medikamente ein.

#### **4. Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983)**

Der EDSS dient als Bewertungsmaßstab für neurologische Defizite und ist eines der gebräuchlichsten Instrumente, um den Behinderungsgrad zu dokumentieren. Sie basiert auf einer standardisierten neurologischen Untersuchung, bei der acht Funktionssysteme (Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasenfunktion und Mastdarm, Sehfunktion, zerebrale Funktion und andere Funktionen) auf einer Skala von 0 bis 6 bewertet

werden. Die EDSS ist eine ordinale Skala ansteigend in 0,5-Punkt-Schritten von 1,0 (neurologische Abnormitäten ohne funktionelles Defizit) bis 10,0 (Tod durch MS). Ein EDSS von 1,0 bis 4,5 bezeichnet gehfähige Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Störungen in den Funktionssystemen, ein EDSS von 5,0 bis 9,5 ist definiert durch das Ausmaß der Einschränkung des Gehvermögens. Ab einem Wert von 7,0 ist der Patient nicht mehr gehfähig, Scores von 7,5 bis 8,5 werden hauptsächlich durch die Armfunktion bestimmt.

### **5. Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score (CAMBS) (Mumford und Compston 1993)**

Der CAMBS ist ein Bewertungsmaßstab, der vier verschiedene Unterasspekte berücksichtigt: Disability (Behinderung), Relapse (Schub), Progression (Krankheitsprogression) und Handicap (Rollenbeeinträchtigung). Die einzelnen Kategorien werden auf einer fünfstufigen Ratingskala bewertet. Er beschreibt den gegenwärtigen Zustand im Kontext zum klinischen Verlauf. Im Unterschied zu anderen Beeinträchtigungsmaßen erfasst er die zeitliche Dynamik der Beeinträchtigungsentwicklung vor allem mit den Kategorien Relapse und Progression. Bezugszeitraum ist das letzte Jahr.

### **6. Allgemeine Depressionsskala (ADS) (Hautzinger und Bailer 1993)**

Die ADS als deutsche Form der "Center for Epidemiological Studies Depression Scale". (CES-D) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, welches das Vorhandensein und die Dauer der individuellen Beeinträchtigung durch depressive Symptomatik, körperliche Beschwerden und negative Denkmuster untersucht. Der Patient erhält die Aufgabe, 20 Fragen hinsichtlich seines Befindens zu beantworten, deren inhaltlicher Bezugszeitraum die "vergangene Woche" darstellt. Antwortmöglichkeiten sind auf einer 4-stufigen Ratingskala vorhanden. Die Testdauer beträgt ca. 3-5 Minuten.

### **7. Der Nine-Hole-Peg-Test (9 HPT) (Mathiowetz, Volland, Kashman und Weber 1985)**

Der 9 HPT-Test untersucht die motorischen Handfunktion und Koordinationsfähigkeit des Patienten. Der Patient erhält ein Steckbrett sowie einen Behälter mit neun zugehörigen Steckern. Er soll einen Stecker nach dem anderen so schnell wie möglich in die Löcher des Steckbrettes platzieren. Wenn alle neun Stecker an ihrem Platz sind, hat er die Anweisung ohne Pause, umgekehrt einen nach dem anderen wieder zurück in den Behälter zu bewegen.

Gemessen wird die Zeit von Beginn bis zu dem Zeitpunkt, an dem sich alle Stecker wieder im Behältnis befinden.

### **3.4 Statistische Analyse**

Alle Analysen erfolgten mit SPSS Version 11.0. Als signifikant galten p-Werte  $\leq 0,05$ . Für den Gruppenvergleich bezüglich SDMT und Dex-CRH-Test, wurde der t-Test verwendet. Bei der Betrachtung der kognitiven Tests in Bezug auf die Ergebnisse im Dex-CRH-Test wurde die Korrelation nach Pearson benutzt. Der Vergleich "Fehlregulierte" und "Normalresponder" hinsichtlich der Ergebnisse im Dex-CRH-Test wurde durch den t-Test näher untersucht. Entsprechend vorangangener Studien (Heesen 2002) wurden die Werte Delta Kortisol und ACTH-Werte (delta max) aus der Differenz der Basalwerte und Maximalwerte (post max) nach Stimulation berechnet (Grasser 1996; Fassbender 1998). Zudem wurde für beide Parameter die Fläche unterhalb der Kurve (AUC= Area under the curve) bestimmt. Die Gruppenunterschiede hinsichtlich der Basalwerte, delta max und AUC von Kortisol und ACTH wurden mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse ermittelt. Patienten mit Basalwerten von  $< 11 \mu\text{g/l}$  wurden als Hyporesponder, die mit Basalwerten  $> 40 \mu\text{g/l}$  als Hyperresponder klassifiziert. Der Grenzwert von  $40 \mu\text{g/l}$  wurde zuvor durch Vorstudien (Von Bardesleben und Holsboer 1985) beschrieben. Die Handbehinderung wurde statistisch kontrolliert, indem die Werte der jeweiligen Variablen (SDMT, TAP) mittels einer linearen Regression durch die HPT-Werte geschätzt wurden. Die sich hierbei ergebenden Residuen wurden anstelle der ursprünglichen Werte der Variablen in den statistischen Tests verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Insgesamt nahmen 50 Patienten, die die diagnostischen Kriterien für die MS nach Poser erfüllten, an der Untersuchung teil, 29 weibliche (w) (58%) und 21 männliche (m) (42%) Patienten. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer seit Diagnosestellung belief sich auf 10,8 Jahre (SA 5,3) bei einem Durchschnittsalter von 43,7 Jahren (SA 10,0). 27 der Teilnehmer hatten einen schubförmigen, die übrigen 23 Patienten einen sekundär chronisch progredienten Krankheitsverlauf. Der Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983) lag bei einem Mittelwert von 3,69 (SA 1,85), das Fortschreiten der Erkrankung wurde mit dem CAMBS-Wert Progression dokumentiert und lag bei einem Mittelwert von 1,72 (SA 0,88). Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden 6 Patienten mit Avonex, 8 mit Copaxone, 3 mit Rebif, 2 mit Betaferon und 5 mit einer anderen Immuntherapie behandelt. Die restlichen 26 (52%) Patienten nahmen keine immunmodulierenden Medikamente ein. Die ursprüngliche Gruppeneinteilung erfolgte nach den Ergebnissen im SDMT-Screeningtest in Patienten mit kognitivem Defizit (SDMT-Standardabweichung  $\leq -1,5$  spricht SDMT NEG) und Patienten ohne kognitives Defizit (SDMT-Standardabweichung  $\geq 0$  spricht SDMT POS). Es wurden je 25 Patienten pro Gruppe rekrutiert. Bei der Wiederholung des SDMT-Tests im Rahmen der Studie fiel auf, dass einer der Patienten, der zuvor aufgrund seiner Werte der negativen Gruppe zugeordnet worden war, nun erheblich bessere Werte im Test erzielte, während ein zweiter Teilnehmer, zuvor Mitglied der positiven Gruppe, nun die Kriterien der negativen Gruppe erfüllte, so dass sie getauscht wurden und sich die Gruppenstärke letztlich nicht veränderte.

### 4.2 Vergleich der beiden Gruppen (SDMT positiv und SDMT negativ)

Die beiden Patientenkollektive waren bezüglich der Krankheitsdauer seit Diagnosestellung, dem Durchschnittsalter und der Geschlechterverteilung relativ homogen (s. Tabelle 1). In den Bereichen Behinderungsgrad (EDSS) bzw. Krankheitsprogression (CAMBS-P) und motorische Handfunktion (9 HPT Haupthand und beide Hände) hingegen war die SDMT negative Gruppe signifikant schlechter als die SDMT positive Gruppe (s. Tabelle 1).

**Tabelle 1 Gruppenvergleich kognitiv nicht beeinträchtigter (SDMT POS) und kognitiv beeinträchtigter (SDMT NEG) MS Patienten**

	<b>SDMT POS</b> <b>n=25</b>	<b>SDMT NEG</b> <b>n=25</b>	<b>P</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	42,8 (9,3)	44,6 (10,7)	.53°
<b>Geschlecht m/w</b>	9/ 16	12/ 13	.39*
<b>MS-Dauer (Jahre)</b>	9,9 (3,8)	11,6 (6,5)	.26°
<b>EDSS</b>	2,98 (1,6)	4,4 (1,9)	.005°
<b>CAMBS-P</b>	1,5 (0,9)	1,9 (0,8)	.09°
<b>9 HPT (Sekunden)</b>	18,4 (4,3)	31,0 (28,5)	.04°

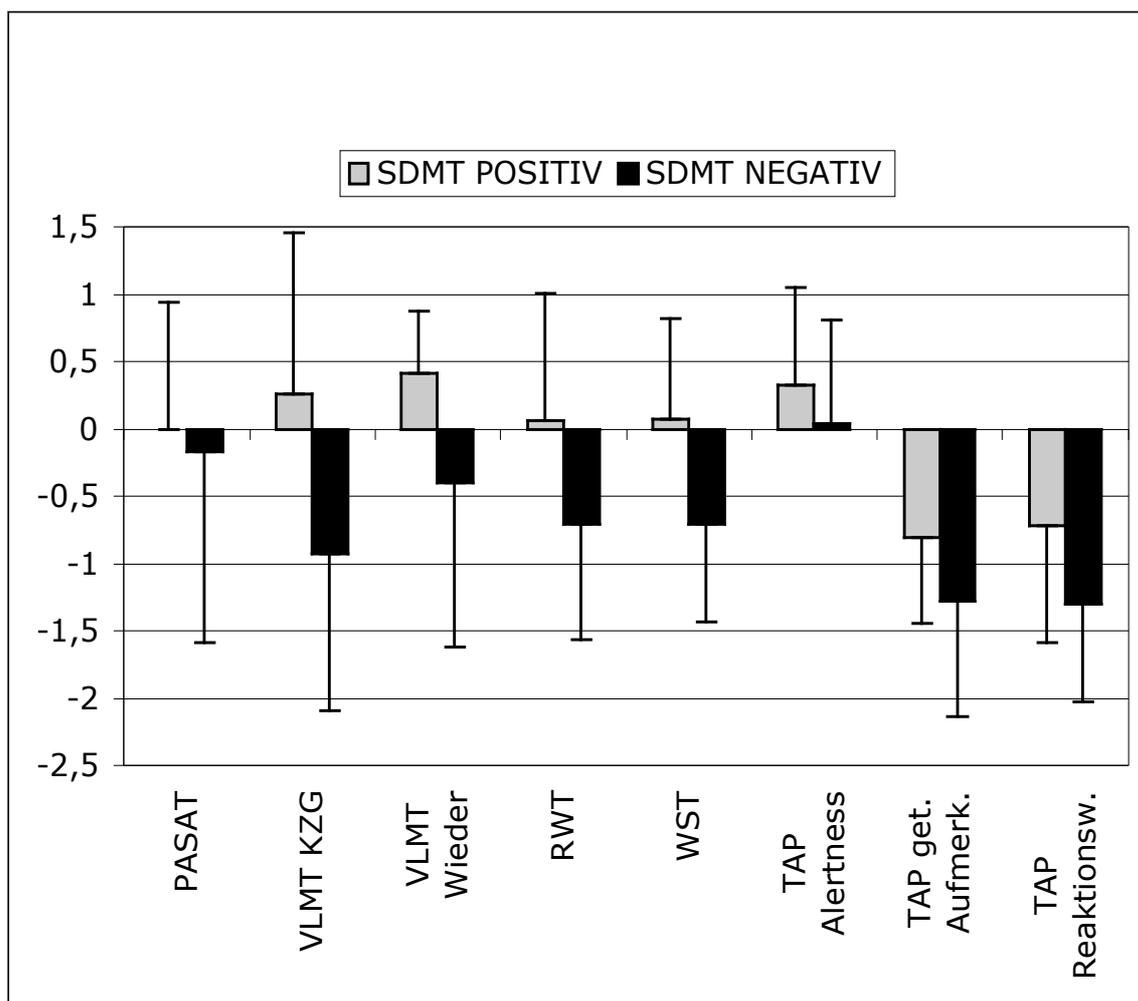
° t- Test Ergebnisse \* Chi<sup>2</sup> Test

### **4.3 Neuropsychologische Testergebnisse der beiden Gruppen**

Neuropsychologische Abnormalitäten definiert als Standardabweichung unter dem Mittelwert einer altersangepassten Kontrollgruppe wurden bei 50% der gesamten Patientengruppe gefunden. Beeinträchtigte Bereiche waren vor allem Aufmerksamkeit (50% abnormal), Informationsverarbeitung (35%), verbales Gedächtnis (30%) und exekutive Funktionen (25%). Wie aus Abbildung 2 ersichtlich konnte der verwendete neuropsychologische Screening Test gut zwischen kognitiv beeinträchtigten und kognitiv nicht beeinträchtigten Patienten differenzieren: In fast allen neuropsychologischen Tests zeigte die kognitiv beeinträchtigte (SDMT negative) Gruppe signifikant schlechtere Resultate (siehe Abbildung 2). Aufmerksamkeitstests genauso wie die Ergebnisse im SDMT wurden von der motorischen Handfunktion beeinflusst, die mit dem 9 HPT gemessen wurde. Es zeigte sich auch nach Berücksichtigung dieser Berechnungen noch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in allen Testgebieten außer in den Ergebnissen des WST, dessen Hauptfokus nicht auf aktuellen kognitiven Leistungen liegt, sondern vielmehr auf Vorbildung und Intelligenz im Allgemeinen-, VLMT Verlust nach Interferenz (s. Erklärung in Material und Methoden) und VLMT LZG nach freiem Abruf. Bei der TAP konnte der Unterschied nur

nicht bei der Aufmerksamkeitsdimension Alertness aufrechterhalten werden. So kann also insgesamt davon ausgegangen werden, dass der SDMT-Test auch nach Berücksichtigung der motorischen Handfunktion geeignet war, zwischen kognitiv guten und schlechten Patienten zu differenzieren.

**Abbildung 2 Neuropsychologische Testergebnisse kognitiv nicht beeinträchtigt (SDMT POS) und kognitiv beeinträchtigt (SDMT NEG) MS Patienten**



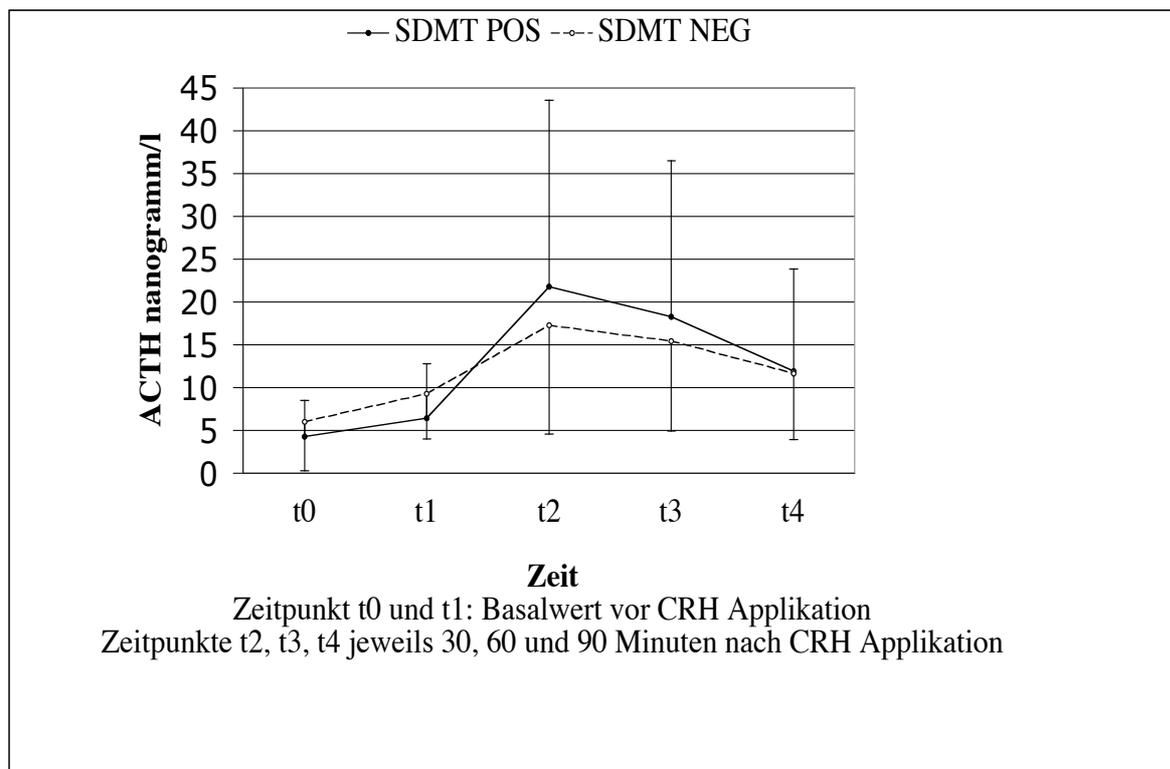
#### 4.4 Ergebnisse im DEX-CRH-Test beider Gruppen

In den Ergebnissen des Dex-CRH-Test zeigten die beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt, wenn auch nicht signifikant, hatte die SDMT negative Gruppe höhere ACTH- und Cortisol-Baselinewerte und erreichte niedrigere, maximale Werte nach CRH Applikation. Das könnte ein Hinweis auf eine bereits vorher bestehende Aktivierung der HHN-Achse sein bei dann erniedrigter HHN-Achsenantwort.

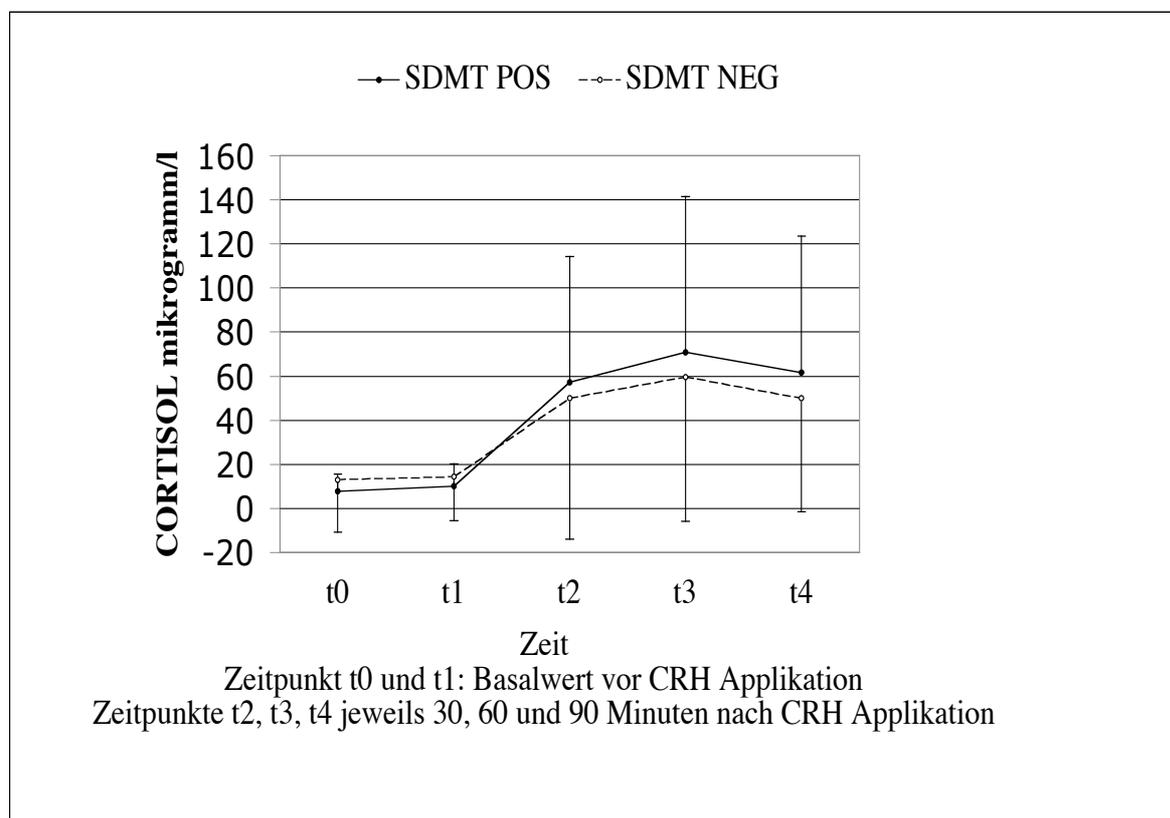
**Tabelle 2 Ergebnisse des DEX-CRH-Test kognitiv nicht beeinträchtigter (SDMT POS) und kognitiv beeinträchtigter (SDMT NEG) Patienten**

	<b>SDMT POSITIV</b> Mittelwert (SA) n=25	<b>SDMT NEGATIV</b> Mittelwert (SA) n=25	<b>T</b> <sup>2</sup>	<b>P</b>
ACTH Baseline	5,31 (3,79)	7,64 (6,13)	-1,58	0,12
ACTH max.	24,42 (25,50)	19,80 (12,37)	0,80	0,43
ACTH max. Anstieg	19,10 (23,95)	12,15 (9,76)	1,31	0,20
ACTH AUC	110,26 (89,75)	99,70 (63,95)	0,46	0,65
COR Baseline	8,90 (12,41)	13,62 (21,12)	0,94	0,35
COR max.	75,62 (73,96)	70,04 (73,00)	0,26	0,80
COR max. Anstieg	66,73 (67,50)	56,42 (64,42)	0,54	0,59
COR AUC	343,04 (368,60)	295,65 (325,44)	0,46	0,95

**Abbildung 3 ACTH Verlauf kognitiv nicht beeinträchtigter (SDMT POS) und kognitiv beeinträchtigter (SDMT NEG) Patienten**



**Abbildung 4 Kortisol Verlauf kognitiv nicht beeinträchtigter (SDMT POS) und kognitiv beeinträchtigter (SDMT NEG) Patienten**



#### **4.5 Korrelation Ergebnisse des DEX-CRH-Tests und Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie**

Zwischen den kognitiven Testergebnissen und den Werten im Dex-CRH-Test finden sich lediglich 2 signifikante Korrelationen (Siehe Tabelle 5 und 6 Anhang). So waren schlechtere Werte im VLMT Untertest Gesamtlernleistung sowohl mit dem maximalen Kortisolwert (Cortisol max) ( $p = 0,042$ ) als auch mit Cortisol max. Anstieg korreliert ( $p = 0,031$ ). Zwischen SDMT und ACTH Baseline ( $p = 0,079$ ) sowie zwischen TAP geteilte Aufmerksamkeit und COR max. Anstieg ( $p = 0,06$ ) ließ sich jeweils nur ein Trend zeigen. Bei insgesamt 72 Korrelationen sind diese Zusammenhänge als Zufallstreffer zu werten. Auch bei Kontrolle der motorischen Handfunktion (Herausrechnen der 9 HPT-Werte) ergaben sich insgesamt zwei signifikanten Zusammenhängen (WST mit ACTH max. und AUC). Betrachtet man nur die Patienten mit schubförmigem Verlauf, so existieren lediglich zwei signifikante Korrelationen, die bei der gleichen Anzahl an Korrelationen (72) genauso als zufällig angesehen werden müssen. Insgesamt konnte also keine Korrelation zwischen Dex-CRH-Test und kognitiven Defiziten in der Testbatterie nachgewiesen werden.

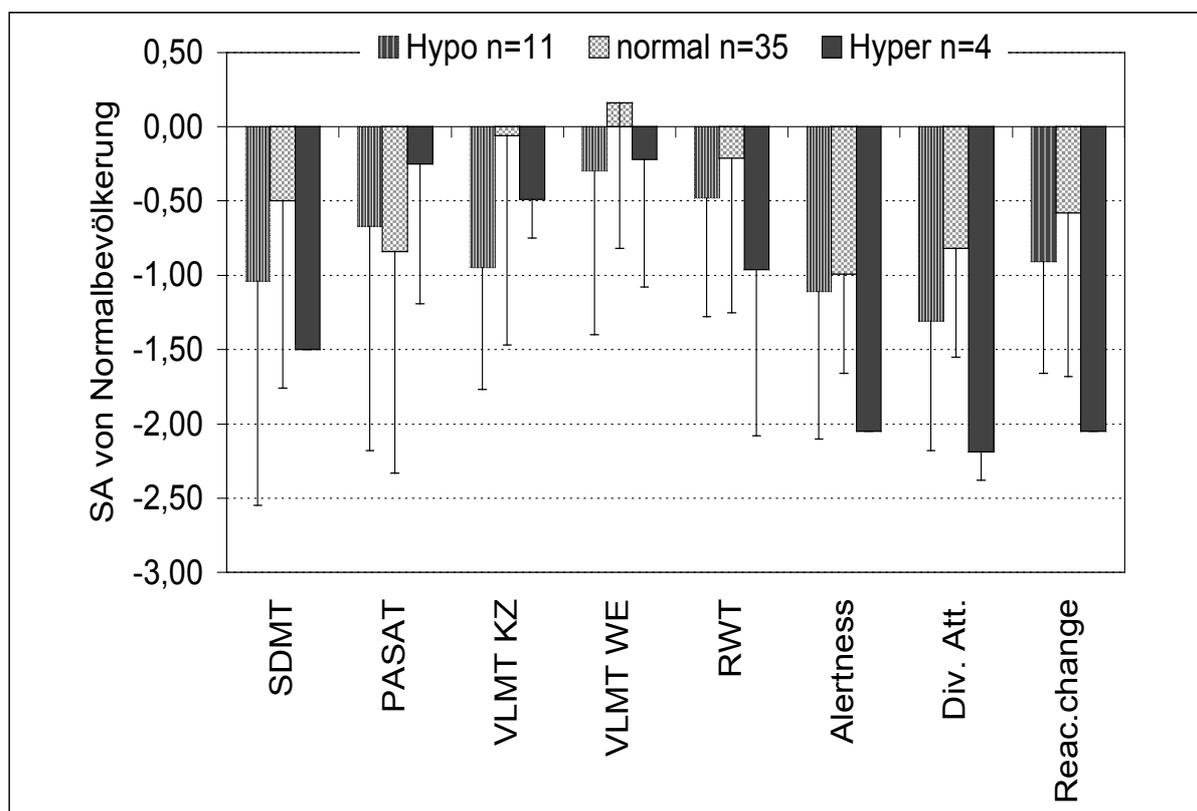
#### **4.6 Neue Gruppeneinteilung in Kortisol-Hyperresponder, Kortisol-Hyporesponder und Normalresponder**

Bei Betrachtung der Resultate im Dex-CRH-Test fällt auf, dass Ergebnisse mit inadäquater Kortisolsuppression existieren. Unter diesen gibt es nicht nur, wie zur Betrachtung der Ausgangshypothese schon erwartet, so genannte Hyperresponder, also Patienten mit einer hyperreaktiven, überschießenden ACTH- und Kortisolantwort, die durch einen Kortisolbasalwert von  $> 40 \mu\text{g/l}$  definiert sind, sondern es gibt darüber hinaus auch Fälle, deren Antwort auf CRH-Applikation im Vergleich zu Gesunden auffällig niedrig ausfällt oder sogar ganz ausbleibt. Diese Patientenuntergruppe mit unzureichender Reaktion der HHN-Achse wurde in dieser Studie als sogenannte Hyporespondergruppe benannt. Als Grenzwert für Hyporesponder legten wir einen Kortisolbasalwert von  $< 11 \mu\text{g/l}$  beziehungsweise ein Kortisolmaximum von maximal  $11 \mu\text{g/l}$  fest. Es erschien uns sinnvoll, die Ergebnisse der Hyper- und Hyporesponder separat voneinander zu betrachten, da sich bei der nicht differenzierten Betrachtung der Testergebnisse der "dysregulierten Gruppe" im Vergleich zu

den Ergebnissen der "normalen" Gruppe theoretisch die Unterschiede zwischen beiden verwischen oder sogar nivellieren könnten.

Daher entschieden wir uns also, weiter zu differenzieren und eine neue Gruppeneinteilung je nach Respondertyp vorzunehmen. In unserer Studie fanden sich 11 Patienten, die den Kriterien der Hyporesponder entsprachen sowie 4 Hyperresponder, von denen jedoch nur zwei in die Ergebnisbetrachtung einbezogen werden konnten, da die anderen beiden unplausible Werteverläufe hatten.

**Abbildung 5 Neuropsychologische Testergebnisse Hypo-, Hyper- und Normalresponder**



Die neuropsychologischen Testergebnisse der Hyporesponder waren im Vergleich zu den Werten der Normalresponder durchgehend schlechter. Eine Ausnahme bildet der WST. Das steht im Einklang mit dem Konzept des Tests, dessen Fokus mehr auf der Vorbildung und damit früheren Lernfähigkeiten und Intelligenz liegt, als auf aktuellen kognitiven Fähigkeiten. Lediglich im PASAT schnitten die Patienten mit normaler Reaktion auf CRH Applikation

schlechter als Hyper- beziehungsweise Hyporesponder ab. Die Werte der Hyperresponder zeigten kein einheitliches Profil; dabei ist jedoch zu bedenken, dass die Anzahl der Patienten n=2 beziehungsweise in zwei der Untertests (SDMT und TAP-Reaktionswechsel) lediglich n=1 beträgt, so dass die Aussagekraft hier stark eingeschränkt ist.

**Tabelle 3 Neuropsychologische Testergebnisse Hypo-, Normal- und Hyperresponder**

	<b>Hyporesponder Mittelwert (SA) n=11</b>	<b>Normalresponder Mittelwert (SA) n=25</b>	<b>Hyperresponder Mittelwert (SA) n=2</b>
<b>SDMT</b>	-1,04 (1,51)	-0,50 (1,26)	-1,5 (n=1)
<b>PASAT</b>	-0,67 (1,51)	-0,84 (1,49)	-0,25 (0,94)
<b>RWT</b>	-0,48 (0,80)	-0,21 (1,04)	-0,96 (1,12)
<b>WST</b>	0,24 (0,78)	0,13 (0,76)	0,72 (0,65)
<b>TAP</b>			
Alertness	-1,11 (0,99)	-0,99 (0,67)	-2,05 (0,00)
Get. Aufmerksamkeit	-1,31 (0,87)	-0,82 (0,73)	-2,19 (0,19)
Reaktionswechsel	-0,91 (0,75)	-0,58 (1,10)	-2,05 (n=1)
<b>VLMT</b>			
KZG gesamt	-0,95 (0,82)	-0,06 (1,41)	-0,49 (0,26)
Wiedererkennen	-0,30 (1,10)	0,16 (0,98)	-0,22 (0,86)

#### 4.7 Gibt es Unterschiede zwischen "Dysregulierten" (Hyperresponder und Hyporesponder) und Normalrespondern?

Deskriptiv (siehe Abbildung 7 Anhang) zeigen sich in 6 von 7 Tests bei den "Dysregulierten" schlechtere Testergebnisse als bei den Normalrespondern. Nicht berücksichtigt in dieser Graphik sind die Ergebnisse in WST und RWT, da beide eher auf Vorbildung und Intelligenz im Allgemeinen fokussieren. In 2 Tests (VLMT KZG gesamt und TAP geteilte Aufmerksamkeit) sind die Ergebnisse der Hypo-/ Hyperresponder signifikant schlechter als die der Normalresponder. Nach Berücksichtigung der Handfunktion, welche die Durchführung der TAP beeinflusst, bleibt der Unterschied jedoch in der TAP nicht mehr signifikant.

**Tabelle 4 Neuropsychologische Testergebnisse Dysregulierte (Hyper- und Hyporesponder) und Normalresponder**

	<b>Hyper-/ Hyporesponder Mittelwert (SA) n=13</b>	<b>Normalresponder Mittelwert (SA) n=25</b>	<b>T</b>	<b>P</b>
<b>SDMT</b>	-1,08 (1,44)	-0,63 (1,32)	1,003	0,321
<b>PASAT</b>	-0,63 (1,45)	-0,84 (1,49)	-,407	0,686
<b>RWT</b>	-0,56 (0,82)	-0,21 (1,04)	1,071	0,290
<b>WST</b>	0,31 (0,76)	0,13 (0,76)	-0,762	0,454
<b>TAP</b>				
Alertness	-1,26 (0,97)	-0,99 (0,67)	1,065	0,293
Get. Aufmerksamkeit	-1,45 (0,86)	-0,82 (0,73)	2,327	0,031
Reaktionswechsel	-1,01 (0,79)	-0,58 (1,10)	1,239	0,222
<b>VLMT</b>				
Gesamtlernleistug	-0,88 (0,77)	-0,06 (1,42)	1,959	0,056
Wiedererkennen	-0,29 (1,03)	0,16 (0,99)	1,383	0,173

## 5 Diskussion

### 5.1 Dex-CRH-Test und HHN-Achse bei MS

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Zusammenhänge zwischen der neuroendokrinen Kontrolle der HHN-Achse und den kognitiven Beeinträchtigungen bei der MS weiter zu untersuchen. Dazu wurde eine Gegenüberstellung kognitiv beeinträchtigter (n=25) und unbeeinträchtigter (n=25) MS Patienten mittels Untersuchung der HHNA durch den Dex-CRH-Test vorgenommen. Die initiale Gruppeneinteilung erfolgte anhand der Resultate im SDMT.

Reproduzieren konnten wir dabei eine Dysregulation der HHN-Achse bei Patienten mit MS: Die Analyse der Kortisolbasalwerte nach Dexamethasonapplikation zeigte bei insgesamt 15 der 50 Patienten (30% der Gesamtgruppe) eine gestörte HHN-Achse: 4 Patienten wurden als Hyperresponder (gemäß Definition: Kortisolbasalwert an dem Tag vor Dexamethasonapplikation  $> 40 \mu\text{g/l}$ ) und 11 Patienten als Hyporesponder (das heißt Kortisolbasalwert vor Applikation und nach CRH-Injektion  $< 11 \mu\text{g/l}$ ) charakterisiert. Dieses Ergebnis könnte auf eine Störung der negativen Feedbackkontrolle der HHN-Achse bei MS hindeuten und steht im Einklang mit verschiedenen Vorstudien, die eine dysregulierte HHN-Achse bei MS vermuten lassen. In welche Richtung die Störung der HHN-Achse weist, wird bisher allerdings kontrovers diskutiert.

Einige Studien fanden Ergebnisse, die für eine Hyperaktivität der HHN-Achse sprechen: So konnten bei Patienten mit Multipler Sklerose signifikant erhöhte Plasmakortisol- und ACTH-Basalkonzentrationen (Michelson 1994), sowie vergrößerte Nebennieren gezeigt werden (Reder 1994). Zudem fanden Erkut et al. (1995) und Purba et al. (1995) eine erhöhte Anzahl und eine gesteigerte Aktivität der CRH-produzierenden Neurone im Hypothalamus. Huitinga et al. (2003) zeigten in einer Postmortem-Studie bei 8 MS Patienten eine Aktivierung der HHN-Achse mit signifikanter Aktivierung der CRH-produzierenden Neurone sowie einer insgesamt erhöhten Kortisolkonzentration im Liquor der MS Patienten, wobei die schlechtesten Prognosen mit CRH-Verlust einhergingen. Ferner boten In-Vivo-Dexamethason-Suppressionstests in einigen Studien Befunde einer verminderten Kortisolsuppression bei Patienten mit MS (Reder 1987).

Auch Untersuchungen der HHN-Achse mit Hilfe des Dex-CRH-Tests zeigten in den meisten Fällen eine hyperaktive HHN-Achse bei MS Patienten (Fassbender 1998; Then Bergh 1999; Heesen 2002a). Fassbender et al. (1998) wiesen bei 23 Patienten mit schubförmigem MS Verlauf eine fehlende Kortisol-suppression nach Dexamethasongabe nach und fanden darüber hinaus eine Korrelation der Kortisolhyperaktivität (Delta max. Cortisol) mit der Entzündungsaktivität im Gehirn, einhergehend mit einer Erhöhung der Anzahl der Leukozyten im Liquor sowie der Gadolinium anreichernden Läsionen. Es konnte allerdings keine Korrelation zur Zytokinmenge im Liquor nachgewiesen werden. Heesen et al. (2002) beobachteten in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf (schubförmig, sekundär chronisch progredient oder primär chronisch progredient) differierende Ergebnisse im Dex-CRH-Test. So zeigte sich bei 8 Patienten mit schubförmigem Verlauf ein ungestörtes Profil, während sowohl bei Patienten mit sekundär chronisch progredientem Verlauf (n=19) als auch bei solchen mit primär chronisch progredientem Verlauf (n=13) eine Hyperaktivität der HHN-Achse aufgezeigt wurde. Auch Then Bergh et al. (1999) konnten neben einer insgesamt erhöhten Plasmakortisol-Konzentration einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Aktivierung der HHN-Achse und der Verlaufsform der MS zeigen. Demnach war bei Patienten mit schubförmigem Verlauf nur eine geringe Hyperaktivität der HHN-Achse zu verzeichnen, während die Hyperaktivität bei sekundär chronisch progredientem Verlauf stärker, bei primär chronisch progredientem Verlauf jedoch am stärksten ausgebildet war.

Interessanterweise konnten andere Studien diese Ergebnisse jedoch nicht replizieren. Autoren, die die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse mit Hilfe von CRH-beziehungsweise ACTH-Stimulationstests untersuchten, berichteten von nicht alterierten Kortisolspiegeln bei Patienten mit schubförmiger MS (Limone 2002). Da eine normale Kortisolmenge bei einer gleichzeitig erhöhten Zytokin-konzentration vorlag, nahmen die Autoren eine relative Downregulation des Kortisolspiegels an, denn der Kortisolbasalwert kann bei chronisch entzündlichen Krankheiten üblicherweise entsprechend der gesteigerten Zytokinproduktion erhöht sein. Ebenso wurde in der Untersuchung von Wei et al. (1997) bei 10 Patienten (darunter 2 schubförmige, 6 sekundär chronisch progrediente und 2 primär chronisch progrediente Verläufe) keinerlei Alteration der HHN-Achse im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gefunden. Michelson et al. (1994) zeigten ebenso eine reguläre Antwort auf CRH- bzw. ACTH-Stimulation bei Patienten mit MS.

Im Einklang mit den Ergebnissen unserer Studie wiesen Grasser et al. (1996) eine Heterogenität der HHN-Achsenfunktion bei MS nach. Von 19 Patienten mit akut exazerbierter MS (16 schubförmige und 3 sekundär chronisch progrediente Verläufe), die an dieser Studie teilnahmen, wurden 6 Patienten als Hyperresponder und 4 Patienten als Hyporesponder charakterisiert. Huitinga et al. (2003) konnten zeigen, dass die insgesamt aktivierte HHNA/ Stressachse nicht adäquat auf akute Entzündungsreize reagierte und darüber hinaus nachweisen, dass die chronische Entzündung (Erhöhung von IL-6) selbst nicht als Ursache der Hyperaktivität der HHNA in Frage kommt. Je aktiver die krankheitsbedingten Läsionen im Hypothalamus waren, desto kürzer war die Krankheitsdauer bis zum Tod. Aufgrund dieser Tatsache stellten die Autoren die These auf, dass eine inadäquate Kortisolantwort während der Schübe mit einem ungünstigerem Krankheitsverlauf einhergeht. Die meisten MS Patienten hatte eine Vielzahl von aktiven Hypothalamusläsionen. Diese wiederum können die Aktivität der CRH produzierenden Neurone unterdrücken, was eine inadäquate Kortisolantwort zu Folge hat. Huitinga et al. postulierten so, dass die Unterdrückung der CRH-produzierenden Neurone und damit eben eine inadäquate Antwort der HHN-Achse bei MS Schüben einen negativen Krankheitsverlauf verursacht. Als passend zu einer Hypoaktivität ist die Tatsache anzusehen, dass Kortisol als Endprodukt der HPA Achse antiinflammatorische Effekte aufweist und erfolgreich verwendet wird, um MS Schübe zu behandeln (Huitinga 2004).

Insgesamt wurden also sehr heterogene Ergebnisse in den einzelnen Studien beschrieben. Aufgrund der Tatsache, dass die Studien uneinheitliche Methoden anwandten und zudem relativ kleine, inhomogene Patientenkollektive untersuchten, lässt sich aber aus diesen Inkonsistenzen nicht ableiten, dass Störungen der HHN-Achse generell irrelevant sind. Denn in der Mehrzahl der Studien wurde entsprechend unseren Ergebnissen eine in welche Richtung auch immer alterierte HHNA beschrieben.

Wie bereits in der Einleitung (1.3.2) beschrieben, legen auch Tierstudien nahe, dass Störungen der HHN-Achse bei der Entstehung und Progression der MS eine funktionelle Rolle spielen. Zusammenfassend weisen also verschiedene Human- und Tierstudien auf eine Störung der endokrinen Kontrolle, insbesondere der HHN-Achsenfunktion, bei MS beziehungsweise dem Tiermodell dieser Erkrankung hin. In der vorliegenden Studie konnten wir eine Störung der HHN-Achsenfunktion zumindest bei einem Teil der MS Patienten bestätigen.

Des Weiteren betrachteten wir in dieser Studie die Frage, ob eine Korrelation der endokrinen Störungen zu klinischen Parametern wie Krankheitsdauer, Grad der körperlichen Behinderung und den festgelegten Kontrollgrößen wie Krankheitsverlauf oder Immuntherapie existiert. Vorstudien legen einen solchen Zusammenhang zwischen Veränderungen der HHN-Achse und diversen klinischen Parametern nahe, dabei fanden sich jedoch im Einzelnen kontroverse Ergebnisse: Schumann et al. (2002) konnten eine positive Korrelation der HHN-Achsendysregulation zur globalen Hirnatrophie zeigen. Then Bergh (1999) und Heesen (2002) fanden eine signifikante Korrelation der HHN-Achsenstörung zum Grad der körperlichen Behinderung sowie der Krankheitsprogression (Then Bergh 1999), während in diesen Studien ein Zusammenhang zur Krankheitsdauer oder depressiven Symptomen verneint bzw. als nur mäßig ausgeprägt beschrieben wurde. Huitinga et al. (2004) konnten darüber hinaus zeigen, dass ein niedriges CRH mit einer schlechten Krankheitsprognose einhergeht.

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten wir allerdings keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer HHN-Achsendysregulation und dem Grad der körperlichen Behinderung (gemessen durch EDSS), Dauer der Erkrankung oder anderen Kontrollgrößen nachweisen. Dies könnte an der -vor allem nach endgültiger Gruppeneinteilung (in Hyper-, Hypo- und Normalresponder)- geringen Größe der Stichprobe liegen, welche die Aussagekraft unserer Ergebnisse limitiert. Faktoren bei der Patientenselektion könnten hier zudem eine Rolle spielen: In der SDMT positiven Patientengruppe liegt der durchschnittliche EDSS bei 2,98 bei einer Krankheitsdauer von 9,9 Jahren. Dies lässt in dieser Gruppe einen MS Verlauf mit relativ niedriger Entzündungsaktivität vermuten. Wie in Abschnitt 3.2 beschrieben, betrug die Absagerate bei der Patientenrekutierung ca. 70%, so dass nicht auszuschließen ist, dass gerade diejenigen Patienten mit hoher Entzündungsaktivität aufgrund der erheblichen zeitlichen und körperlichen Belastung nicht an der Studie teilnahmen. Zusätzlich stellt die Tatsache, dass insgesamt 24 Patienten zur Zeit der Untersuchung immunmodulatorisch behandelt wurden eine mögliche Fehlerquelle dar (siehe 4.1). Eine immunmodulatorische Therapie an sich hat sich bis dato allerdings in Vorstudien nicht als entscheidender Einflussfaktor dargestellt.

Gold et al. (2005) wiesen in einer Follow-up-Studie der Patienten von Heesen (2002) eine prognostische Bedeutung der HHN-Achsendysregulation für das weitere Fortschreiten der Erkrankung nach. Sie nahmen an, dass die HHN-Achsenfunktion möglicherweise einen

prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf besitzt. Nach der von Gold et al. (2005) postulierten Hypothese könnte eine Dysregulation der HHN-Achse bei Patienten mit MS grundsätzlich auf zwei verschiedene Ursprünge zurückgeführt werden: Einerseits könnte die Dysregulation der HHN-Achse sekundär aufgrund der Krankheitsaktivität und der im Rahmen der Entzündungsreaktion freigesetzten, inflammatorischen Zytokine auftreten, zumal diese Mediatoren potente Aktivatoren der HHNA darstellen können (Wei 1997). Allerdings muss eine chronische Entzündung nicht immer von einer Aktivierung der HHN-Achse begleitet sein (Huitinga 2003). Andererseits könnte diese Störung als Folge einer MS bedingten Neuronendegeneration in denjenigen Regionen des Gehirns, die für die Feedbackkontrolle der HHN-Achse eine wichtige Rolle spielen, auftreten, so zum Beispiel in Projektionen zum Hypothalamus, im Hippokampus und in präfrontalen Arealen (Harbuz 1993). Huitinga et al. (2003) konnten bei 95% der MS Patienten post mortem aktive Läsionen im Bereich des Hypothalamus nachweisen. Dies stünde hingegen im Widerspruch zu den Ergebnissen der Studie von Then Bergh (2001), in der die HHN-Achsendysregulation bei schubförmiger MS durch kurzfristige Behandlung mit Kortisol modifiziert werden konnte.

Gold et al. (2005) vereinten die genannten Möglichkeiten zu der Annahme, dass in frühen Krankheitsphasen (meist schubförmiger Verlauf) die aufgrund der Entzündungsreaktion bestehende Hyperreaktivität der HHN-Achse dominiert, während im weiteren Krankheitsverlauf und Übergang zum sekundär chronisch progredienten Verlauf eine durch neurodegenerative Prozesse ausgelöste Dysregulation der HHN-Achse überwiegt. Eine gesteigerte HHN-Achsenaktivität könnte demnach möglicherweise den Übergang von der schubförmigen MS (entzündlichen) zur sekundär chronisch progredienten (neurodegenerativen) Form der MS markieren. In unserer Studie fand sich zwischen schubförmiger Gruppe und sekundär chronisch progredienter Gruppe kein Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Hyperrespondern. So kann bei einer Gesamtzahl der Hyperresponder in dieser Studie von nur 2 Patienten Golds These hier weder verifiziert noch widerlegt werden. Allerdings fand sich eine größere Anzahl (n=9) an Hyporespondern in der Gruppe mit sekundär chronisch progredientem Verlauf (gegenüber n=2 bei schubförmigem Verlauf), eine Tatsache, die durchaus für das Vorhandensein eines fortgeschritteneren Krankheitsstadiums aufgrund einer durch neurodegenerative Prozesse ausgelöste Dysregulation der HHN-Achse sprechen könnte.

## 5.2 HHN- Achse und Kognition

In unserer Anfangshypothese gingen wir davon aus, dass ein Zusammenhang zwischen gestörter HHN-Achse und Kognition bei MS Patienten existiert. Zur Bestimmung der kognitiven Fähigkeiten führten wir in der vorliegenden Studie bei 50 MS Kranken neuropsychologische Tests mit Hilfe einer Testbatterie durch, die auf das typischerweise bei MS betroffene Spektrum der kognitiven Defizite abgestimmt worden war. Die Testbatterie bestand aus 9 Einzeltests (TAP, VLMT, SDMT, RWT, PASAT, WST, ADS, 9 HPT). Bei insgesamt 50% der Patienten konnten wir neuropsychologische Abnormitäten (definiert als Ergebnis, das 1 Standardabweichung unter dem Mittelwert einer altersangepassten Kontrollgruppe liegt) finden. Insbesondere waren hier Funktionen der Aufmerksamkeit (50% abnormal), Informationsverarbeitung (35%), verbales Gedächtnis (30%) und exekutive Funktionen (25%) betroffen. Diese Ergebnisse entsprechen den bei MS Kranken typischerweise beeinträchtigten Teilbereichen der Kognition: Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit sowie Konzentration, das Akquirieren und Erinnern von neuer Information, die Flexibilität, sich auf neue Sachverhalte einzustellen, das räumliche Vorstellungsvermögen, sowie verschiedene exekutive Funktionen. (Rao 1991; Amato 2003; Bobholz 2003; Doraiswamy 2004; Thornton 1997). Seltener beeinträchtigt sind semantisches Gedächtnis und Sprachfähigkeit (Amato 2003; Rao 1991; Bobholz 2003). Diese Ergebnisse in unserer Studie sind somit generell als MS typisch zu beschreiben.

Darüber hinaus untersuchten wir den Zusammenhang der Ergebnisse im Dex-CRH-Test mit denen in den neuropsychologischen Tests. Diverse Autoren beschreiben einen Einfluss der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse auf kognitive Funktionen. In Depressionsstudien wurde gezeigt, dass eine Modulation des Kortikosteroidhaushalts eine Gedächtnisdysfunktion induzieren kann (Zobel 2004). Ferner wurde beobachtet, dass chronischer Stress sowohl das Gedächtnis als auch die hippocampale Integrität beeinträchtigen kann. Auch andere Regionen des Gehirns, so zum Beispiel die präfrontalen Areale, reagieren sensibel auf Stress und damit indirekt auf eine Alteration der HHN-Achse in Stresssituationen (Wolff 2003; Lupien 1999).

Diverse Studien zeigten, dass sowohl bei Gesunden als auch bei MS Kranken eine exogene Glukokortikoidzufuhr und somit eine Erhöhung des Kortisolspiegels im Blut zu einer reversiblen Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen führen kann (Brunner 2005;

Roozendaal 2005a; Uttner 2005). Betroffen ist dabei insbesondere die Langzeitfunktion des deklarativen Gedächtnis (Uttner 2005), ferner kann darüber hinaus auch das Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt sein (Lupien 1999; Roozendaal 2005). Frühere Studien (Roozendaal 2000) legen nahe, dass die beschriebene Wirkung der Glukokortikoide durch Glukokortikoidrezeptoren im Hippokampus und den umgebenen limbischen Regionen, wie der Amygdala, vermittelt werden. Diese Regionen bilden das morphologische Substrat des deklarativen Gedächtnis (Uttner 2005). Sapolsky et al. (1990) demonstrierten zudem, dass Glukokortikoide selbst eine neurotoxische Wirkung auf den Hippokampus haben.

Bei Betrachtung der Befunde des kombinierten Dex-CRH-Tests im Zusammenhang mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Testbatterie sowie den Ergebnissen des SDMT-Screening-Test, konnte in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Dies steht im Widerspruch zu Ergebnissen von Voruntersuchungen, die zeigen konnten, dass kognitive Defizite mit einer HHN-Achsenhyperaktivität (signifikant höhere ACTH-Baseline und höhere Antwort) einhergehen (Heesen 2002). Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte in der unterschiedlichen Beschaffenheit der Patientenkollektive liegen. Die Studienteilnehmer der Vorstudie wiesen eine längere Krankheitsdauer auf bei einem durchschnittlich höheren Grad der körperlichen Behinderung: In der aktuelle Studie betrug die Krankheitsdauer durchschnittlich 10,78 Jahre gegenüber der Dauer von 11,62 Jahren in der Vorstudie. In der aktuelle Studie lag die EDSS im Mittel bei 3,69 gegenüber einer EDSS in der Vorstudie von 4,36 Jahren. So könnte bei früheren Krankheitsstadien die HHN-Achsendysregulation möglicherweise noch nicht so ausgeprägt sein, oder es könnten sich die kognitiven Beeinträchtigungen erst im Laufe der Erkrankung zu einem späteren Zeitpunkt ausbilden.

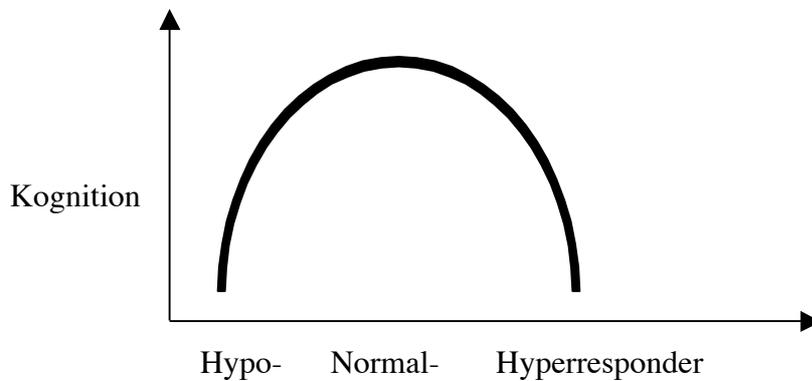
In Kenntnis neuerer Untersuchungen, die neben Hyper- auch Hyporesponder fanden (Huitinga 2004), erfolgte in dieser Studie eine neue Gruppeneinteilung in eine "dysregulierte" und eine "normale" Gruppe, entsprechend den Ergebnissen im Dex-CRH-Test. Somit erfolgte eine weitere Differenzierung der ursprünglichen Gruppeneinteilung. Im Vergleich der neuropsychologischen Testergebnisse von 15 Patienten, die laut Dex-CRH-Test eine dysregulierte HHN-Achse aufwiesen, mit den Ergebnissen der Übrigen konnten zwar keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich, dass die dysregulierte Gruppe in allen Testergebnissen schlechtere Werte erreichte als die normale Gruppe. Diese Tatsache könnte auf einen Zusammenhang zwischen einer Störung der HHN-Achse und

Veränderung der kognitiven Funktionen hinweisen. Interessanterweise zeigten sich diese Zusammenhänge nicht in den Ergebnissen des PASAT, obwohl der PASAT als ein sensitives Screeninginstrument gilt, um kognitive Defizite im Sinne von Defiziten der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und des Arbeitsgedächtnis bei MS Patienten zu detektieren (Fisk 2001). Dass die Ergebnisse im PASAT in dieser Studie keine Auffälligkeiten zeigen, könnte möglicherweise aber auf eine gewisse Anfälligkeit des Testes für exogene Faktoren zurückgeführt werden. Verschiedene Komponenten können die Ergebnisse des PASAT beeinflussen: So spielen hier zum einen die Kopfrechenfähigkeit im Allgemeinen oder zum andern die so genannte individuell variierende Frustrationstoleranz eine Rolle. Womöglich verhindert auch in diesem Falle die geringe Anzahl der dysregulierten Subgruppe eine Signifikanz des Unterschieds.

Bei Betrachtung der Hyperresponder im Vergleich zu den Hyporespondern zeigte sich ferner, dass die Hyporesponder in allen kognitiven Tests außer dem PASAT schlechter abschnitten, während die sehr kleine Gruppe der Hyperresponder (n=4 beziehungsweise n=2!) uneinheitliche Ergebnisse aufwies. Problematisch bleibt die eingeschränkte Aussagekraft durch die geringe Stichprobengröße.

Insgesamt (wenn auch nicht signifikant) fielen also sowohl Hypo- als auch Hyperresponder durch schlechtere kognitive Leistungen auf, während die Normalresponder keine kognitiven Beeinträchtigungen zu haben schienen. Dies verleitet zu der Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen HHN-Achsenfunktion und kognitiven Defiziten bei MS existiert. Dieser könnte in Form einer umgekehrten U- Funktion (siehe Abbildung 6) beschrieben werden: So scheint sowohl eine fehlende Aktivierung der HHNA als auch eine Hyperreaktivität derselben mit schlechteren kognitiven Leistungen einherzugehen, während die kognitiven Fähigkeiten der MS Patienten, deren HHN-Achse unbeeinträchtigt ist mit denen Gesunder vergleichbar wären. Das steht in Einklang mit Belanoff et al. 2001: Extrem niedrige und extrem hohe Glukokortikoidkonzentrationen behindern die Konsolidierung des Gedächtnisses (Lupien 1997, Belanoff 2001), während mittlere Konzentrationen die Konsolidierung positiv zu beeinflussen scheinen (Lupien 1997). Es gibt inzwischen viele Studien die zeigen, dass das Gehirn einen Hauptzielort für Glukokortikoide darstellt und das kognitive Leistungen durch zu niedrige und zu hohe Kortikoidkonzentrationen negativ beeinflusst werden können, die genauen Mechanismen der durch Glukokortikoide induzierten Gehirnschädigung bleiben aber in zukünftigen Studien weiter zu erforschen (Belanoff 2001).

**Abbildung 6 Zusammenhang Kognition und Respondertyp im Dex-CRH-Test**



### 5.3 Methodenkritik

Die vorliegende Studie ist in ihrer Aussagekraft durch die nach endgültiger Gruppeneinteilung geringe Gruppenstärke limitiert. Dies betrifft insbesondere die Subgruppe der Hyperresponder im Dex-CRH-Test. Um endgültig zu klären, ob Hyperreaktivität im Dex-CRH-Test mit kognitiver Dysfunktion korreliert, müssten gezielt Hyperresponder neuropsychologisch untersucht werden. Die neuropsychologischen Testergebnisse müssten dann mit einer Kontrollgruppe in entsprechenden Krankheitsstadien verglichen werden. In dieser Studie stellte zudem der zeitliche und körperliche Aufwand für die Patienten durch den Dex-CRH-Test ein Problem dar, das für einen Großteil der Patienten Grund zur Nichtteilnahme an der Studie war. Hier kann also ein gewisser Selektionsfehler nicht ausgeschlossen werden (siehe 5.1). Eine weitere Schwierigkeit dieser Studie bestand darin, dass die verschiedenen kognitiven Tests der neuropsychologischen Testbatterie maßgeblich durch körperliche Symptome beeinflussbar sind. Dies gilt insbesondere für die Einschränkung der motorischen Fähigkeiten der Hände oder für eine Verminderung der Sehstärke. Prinzipiell stellt sich hier die Frage, ob die TAP überhaupt als geeignetes Instrument zur Bestimmung von Aufmerksamkeitsfunktionen bei MS Kranken angesehen werden kann und inwiefern einer möglichen Einschränkung der motorischen Handfunktion Rechnung getragen werden könnte. In dieser Studie wurde dies durch ein nachträgliches Herausrechnen des 9 HPT als Maß der motorischen Beeinträchtigung der Hände zu gewährleisten. Ferner wurde zwar versucht, eine Beeinflussung der neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse durch Wartezeiten

(Ermüdung, Fatigue) sowie eine Beeinflussung der Ergebnisse des Dex-CRH-Tests durch verschiedene Außenfaktoren (wie Stress oder Nikotin) zu minimieren. Ein gewisser Einfluss dieser Komponenten auf die Testergebnisse ist jedoch nicht auszuschließen und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden.

#### **5.4 Weiterführende Fragestellungen**

Um die Frage weiter zu untersuchen, ob eine Hyperreaktivität der HHNA mit Störungen der Kognition bei MS Patienten einhergeht, könnte man zuerst MS Patienten mittels Kortisol-screeningtest untersuchen. Da sich der Dex-CRH-Test in dieser Studie einerseits als für den Patienten zeitlich und körperlich sehr aufwendig erwiesen hat und andererseits auch sehr kostenintensiv ist, könnte der weniger aufwendige Speichelkortisoltest eine gute Alternative als Screeningtest darstellen. Nach Selektion der Hyperresponder sollten diese gezielt durch neuropsychologische Tests untersucht werden und dann mit gesunden Kontrollprobanden verglichen werden. Um aussagefähigere Ergebnisse zu erhalten sollten hier größere Patientenzahlen angestrebt werden. Darüber hinaus sollte versucht werden, mögliche Fehlerquellen zu minimieren (Wartezeiten, Ermüdung/ Fatigue, unterschiedliche Tageszeiten).

Um den prognostischen Wert der HHNA-Dysregulation bei der MS weiter zu erforschen wäre eine Longitudinalstudie wünschenswert, in der diejenigen Patienten, bei denen in Vorstudien bereits eine dysregulierte HHNA gefunden wurde, in einem zeitlichen Abstand erneut bezüglich HHNA und Kognition untersucht werden.

Interessant wäre zudem eine Studie, in der die Reaktion der Hyperresponder auf eine Kortisoltherapie untersucht wird und gleichzeitig die kognitiven Leistungen überprüft werden.

## 6 Zusammenfassung

Verschiedene Tier- und Humanstudien stützen die Hypothese, dass Störungen der HHNA bei der Entstehung und Progression der MS eine Rolle spielen. Vorstudien fanden Hinweise für einen Zusammenhang zwischen einer Störung der HHNA, der Krankheitsprogression und kognitiven Störungen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Zusammenhänge zwischen neuroendokriner Kontrolle der HHNA und kognitiven Beeinträchtigungen bei der MS weiter zu untersuchen. Dazu wurden 50 MS Patienten mittels SDMT Screeningtest in eine kognitiv beeinträchtigte (n=25) und eine kognitiv unbeeinträchtigte Gruppe (n=25) eingeteilt und deren HHNA durch den Dex-CRH-Test untersucht. In den Ergebnissen des Dex-CRH-Tests konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden. Allerdings, wenn auch nicht signifikant, zeigte die kognitiv schlechtere Gruppe höhere ACTH- und Kortisol-Basalwerte und erreichte niedrigere maximale Werte nach CRH Applikation. Das könnte als Hinweis auf eine bereits zuvor bestehende Aktivierung der HHNA gedeutet werden, bei im weiteren Verlauf erniedrigter HHN-Achsenantwort. Bemerkenswerterweise stellten wir bei 30% der MS Patienten Ergebnisse mit inadäquater Kortisolsuppression fest, so dass wir in dieser Studie die Existenz einer Störung der HHNA bei einem Teil der MS Patienten bestätigen können. Wir fanden sowohl Fälle mit einer hyperreaktiven HHNA-Antwort (Hyperresponder, n=2), als auch Fälle mit erniedrigter Antwort auf CRH-Applikation (Hyporesponder, n=11). Bei der Betrachtung der Korrelation zwischen den Ergebnissen im Dex-CRH-Test und den Ergebnissen einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie (TAP, VLMT, SDMT, RWT, PASAT, WST, ADS, 9 HPT) konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden. Im Gegensatz zu früheren Studien konnten in dieser Studie auch keine signifikanten Korrelationen zwischen einer HHNA-Dysfunktion und klinischen Parametern (Grad der körperlichen Behinderung, der Krankheitsdauer) nachgewiesen werden. Im Vergleich der neuropsychologischen Testergebnisse der Gruppe mit inadäquater Kortisolantwort mit den Ergebnissen der "normalen Gruppe" konnten zwar keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich deskriptiv, dass die dysregulierte Gruppe in allen Testergebnissen schlechter abschnitt. Diese Tatsache könnte für einen Zusammenhang zwischen einer gestörten HHNA-Regulation und Veränderung von kognitiven Funktionen sprechen.

## 7 ANHANG

**Tabelle 5 Korrelation Ergebnisse Neuropsychologie und Dex-CRH-Test Teil 1**

		<b>ACTH Baseline</b>	<b>ACTH max.</b>	<b>ACTH max. Anstieg</b>	<b>ACTH AUC</b>
<b>SDMT</b>	Pearson Korrelation	-0,259	0,044	0,120	0,010
	P	0,079	0,768	0,422	0,946
<b>PASAT</b>	Pearson Korrelation	-0,064	0,122	0,144	0,114
	P	0,671	0,418	0,340	0,462
<b>RWT</b>	Pearson Korrelation	-0,146	0,038	0,082	0,105
	P	0,323	0,797	0,578	0,487
<b>WST</b>	Pearson Korrelation	-0,069	-0,111	-0,101	-0,092
	P	0,640	0,452	0,495	0,543
<b>TAP</b>					
<b>Alertness</b>	Pearson Korrelation	-0,232	0,081	0,152	0,006
	P	0,121	0,593	0,314	0,968
<b>Geteilte Aufmerksamkeit</b>	Pearson Korrelation	-0,166	0,166	0,226	0,127
	P	0,271	0,269	0,130	0,406
<b>Reaktionswechsel</b>	Pearson Korrelation	-0,166	0,144	0,202	0,086
	P	0,276	0,347	0,184	0,579

<b>VLMT</b>					
<b>Gesamtlernleistung</b>	Pearson Korrelation	-0,016	0,170	0,189	0,160
	P	0,914	0,247	0,198	0,288
<b>Wiedererkennen</b>	Pearson Korrelation	-0,155	0,144	0,200	0,062
	P	0,294	0,327	0,173	0,682

**Tabelle 6 Korrelation Ergebnisse Neuropsychologie und DEX-CRH-Tests Teil 2**

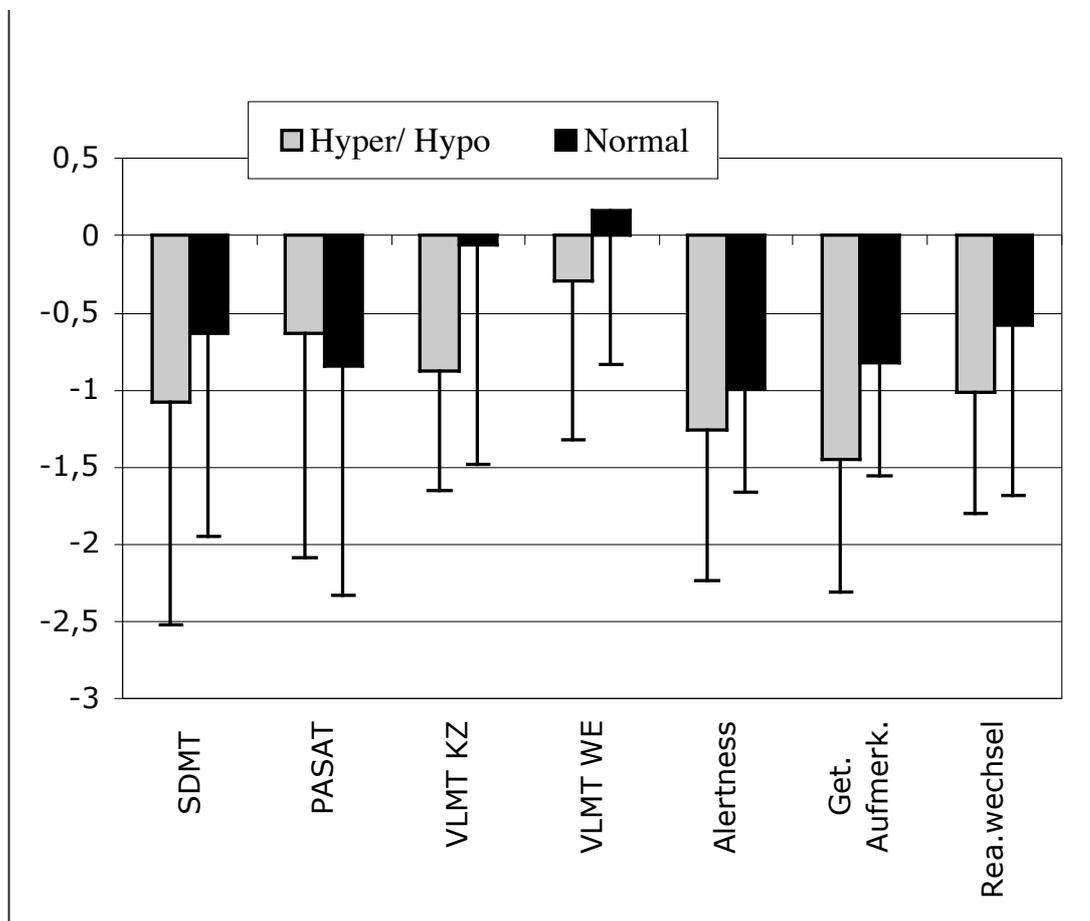
		<b>COR Baseline</b>	<b>COR max.</b>	<b>COR max. Anstieg</b>	<b>COR AUC</b>
<b>SDMT</b>	Pearson Korrelation	0,026	0,146	0,154	0,185
	P	0,861	0,329	0,301	0,223
<b>PASAT</b>	Pearson Korrelation	0,022	0,108	0,112	0,144
	P	0,884	0,476	0,459	0,351
<b>RWT</b>	Pearson Korrelation	-0,035	0,140	0,165	0,176
	P	0,812	0,344	0,264	0,242
<b>WST</b>	Pearson Korrelation	-0,046	-0,147	-0,152	-0,144
	P	0,758	0,317	0,303	0,341
<b>TAP</b>					
<b>Alertness</b>	Pearson Korrelation	-0,173	-0,036	0,008	-0,068
	P	0,251	0,812	0,957	0,656
<b>Geteilte Aufmerksamkeit</b>	Pearson Korrelation	-0,108	0,222	0,280	0,173
	P	0,477	0,139	0,060	0,257
<b>Reaktionswechsel</b>	Pearson Korrelation	-0,100	0,060	0,095	0,056
	P	0,513	0,693	0,535	0,719

VLMT					
<b>Gesamtlernleistung</b>	Pearson Korrelation	0,061	0,295	0,311	0,225
	P	0,679	0,042	0,031	0,133
<b>Wiedererkennen</b>	Pearson Korrelation	-0,020	0,171	0,195	0,117
	P	0,895	0,246	0,185	0,440

**Tabelle 7 Neuropsychologie dysregulierte Gruppe und Normalresponder**

	<b>Hyper-/ Hyporesponder Mittelwert (SA)</b>		<b>Normalresponder Mittelwert (SA)</b>		<b>t</b>	<b>P</b>
<b>SDMT HPT-Haupt</b>	-0,40	1,38	0,12	1,25	1,221	0,228
<b>TAP</b>						
<b>Alertness HPT-Haupt</b>	-0,06	0,94	-0,01	0,60	0,252	0,802
<b>Geteilte Aufmerksamkeit HPT-Haupt</b>	-0,26	0,68	0,12	0,69	1,667	0,103
<b>Reaktionswechsel HPT- Haupt</b>	-0,27	0,71	0,14	1,08	1,205	0,235
<b>VLMT</b>						
<b>Verlust nach Interferenz</b>	1,12	0,99	0,71	1,16	-1,115	0,271
<b>Verlust nach 30 min</b>	1,29	0,93	0,49	1,14	-2,269	0,028

**Abbildung 7 Neuropsychologische Testergebnisse Hyper-/Hypo-responder (n=13) und Normalresponder (n=25)**



## 8 Abkürzungen

ADS	Allgemeine Depressionsskala
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AUC	Area under the curve
CAMBS	Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score
CAMBS-P	Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score, Untertest Progression
COR	Kortisol
CRH	Corticotropin –Releasing –Hormone
Dex–CRH–Test	Dexamethason –CRH –Test
Delta max	Differenz der Basalwerte und Maximalwerte nach Stimulation berechnet
Div. Att.	Geteilte Aufmerksamkeit
EAE	Experimentell autoimmune Enzephalomyelitis
EDSS	Extended Disability Status Scale
Get. Aufmerksamkeit	Geteilte Aufmerksamkeit
HLA	Human Leucocyte Antigen
9 HPT	Nine Hole Peg Test
HHNA, HHN–Achse	Hypothalamus–Hypophysen–Nebennierenrinden–Achse
MHC	Multi Histo Compability
MS	Multiple Sklerose
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
Reac. change	Reaktionswechsel
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SA	Standardabweichung
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SDMT NEG	Patienten, die im SDMT Werte mit einer Standardabweichung $\leq -1,5$ erreichten
SDMT POS	Patienten, die im SDMT Werte mit einer Standardabweichung $\geq 0$ erreichten

TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WST	Wortschatztest

## 9 LITERATURVERZEICHNIS

ACHIRON A, BARAK Y (2002): COGNITIVE IMPAIRMENT IN PROBABLE MS. J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY 74: 443-446

AMATO MP, PONZIANI G, SIRACUSA G, SORBI S (2001): COGNITIVE DYSFUNCTION IN EARLY-ONSET MS. A REAPPRAISAL AFTER 10 YEARS. ARCH NEUROL 58: 1602-1606

AMATO MP, ZIPOLI V (2003): CLINICAL MANAGEMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN MS. A REVIEW OF CURRENT EVIDENCE. THE INTERNATIONAL MS JOURNAL 10: 72-83

ASCHENBRENNER S, TUCHA O, LANGE KW (2001): REGENSBURGER WORTFLÜSSIGKEITSTEST (RWT). HOGREFE VERLAG, GÖTTINGEN

BAGERT B, CAMPLAIR P, BOURDETTE D (2002): COGNITIVE DYSFUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS. CNS DRUGS 16 (7): 445-455

BELANOFF JK, GROSS K, YAGER A, SCHATZBERG AF (2001): CORTICOSTEROIDS AND COGNITION. JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH 35 : 127-145

BITSCH A, SCHUCHARDT J (2000B): AXONAL INJURY IN MULTIPLE SCLEROSIS. CORRELATION WITH DEMYELINATION AND INFLAMMATION. BRAIN 123: 1174-1183

BOBHOLZ J, RAO SM (2003): COGNITIVE DYSFUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS: A REVIEW OF RECENT DEVELOPMENTS. CURRENT OPINION IN NEUROLOGY 16: 283-288

BOGUMIL T (2000): DIE PATHOPHYSIOLOGIE DER MULTIPLER SKLEROSE. NERVENHEILKUNDE 19: 291-294

BRUNNER R, SCHAEFER D, HESS K, PARZER P, RESCH F, SCHWAB S (2005): EFFECTS OF CORTICOSTEROIDS ON SHORT-TERM AND LONG-TERM MEMORY. NEUROLOGY 64: 335-337

CHARCOT JM (1877): LECTURES ON DISEASES ON THE NERVOUS SYSTEM DELIVERED AT LA SALPETRIÈRE. NEW SYDENHAM SOCIETY LONDON: 194-195

COTTRELL DA, KREMENSCHUTZKY M, RICE GP (1999): THE NATURAL HISTORY OF MULTIPLE SCLEROSIS: A GEOGRAPHICALLY BASED STUDY. BRAIN 122: 871-882

DE QUERVAIN, HENKE K, AERNI A, TREYER V, MC GAUGH JL, BERTHOLD T, NITSCH R, BUCK A, ROOZENDAAL B, HOCK C (2003): GLUCOCORTICOID-INDUCED IMPAIRMENT OF DECLARATIVE MEMORY RETRIEVAL IS ASSOCIATED WITH REDUCED BLOOD FLOW IN THE MEDIAL TEMPORAL LOBE. EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE 17: 1296-1302

DORAISWAMY PM, RAO SM (2004): TREATING COGNITIVE DEFICITS IN MS. ARE WE THERE YET? NEUROLOGY 63: 1552-1553

ERKUT ZA, HOFMAN MA, RAVID R, SWAAB DF (1995): INCREASED ACTIVITY OF HYPOTHALAMIC CORTICOTROPINE-RELEASING-HORMONE NEURONS IN MULTIPLE SCLEROSIS. J OF NEUROIMMUNOLOGY 62: 27-33

FASSBENDER K, SCHMIDT R, MÖBNER R, KISCHKA U, KÜHNEN J, SCHWARTZ A, HENNERICI M (1998): MOOD DISORDERS AND DYSFUNCTION OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL-AXIS IN MULTIPLE SCLEROSIS. ASSOCIATION WITH CEREBRAL INFLAMMATION. ARCH NEUROL 55: 66-72

FISK JD, ARCHIBALD CJ (2001): LIMITATIONS OF THE PASAT AS A MEASURE OF WORKING MEMORY. J INT NEUROPSYCHOL SOC 7: 363-372

FLACHENECKER P, HARTUNG HP (1996): KRANKHEITSVERLAUF UND PROGNOSE DER MULTIPLER SKLEROSE. 1.TEIL: DER NATÜRLICHE

KRANKHEITSVERLAUF, 2.TEIL: PRÄDIKTIVER WERT KLINISCHER UND PARAKLINISCHER FAKTOREN. NERVENARZT 67: 435-451

GOLD SM, MOHR DC, HUITINGA I, FLACHENECKER P, STERNBERG EM, HEESEN C (2005): THE ROLE OF STRESS-RESPONSE SYSTEMS FOR THE PATHOGENESIS AND PROGRESSION OF MULTIPLE SCLEROSIS. TRENDS IMMUNOL 6:644-651

GOLD SM, RAJI A, HUITINGA I, WIEDEMANN K, SCHULZ KH, HEESEN C (2005): HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENAL AXIS ACTIVITY PREDICTS DISEASE PROGRESSION IN MULTIPLE SCLEROSIS. J NEUROIMMUNOL 165 (1-2): 186-189

GRASSER A, MÖLLER A, BACKMUND H, YASSOURIDIS A, HOLSBOER F (1996): HETEROGENEITY OF HPA SYSTEM RESPONSE TO A COMBINED DEXAMETHASONE-CRH TEST IN MULTIPLE SCLEROSIS. EXP CLIN ENDOCRINOL DIABETES 104(1): 31-37

GREENE YM, TARIOT PN, WISHART H (2000): A 12-WEEK OPEN TRIAL OF DONEZEPIL HYDROCHLORIDE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND ASSOCIATED COGNITIVE IMPAIRMENTS. J CLIN PSYCHOPHARMACOLOGY 20: 350-356

GRONWALL D, WRIGHTSON P (1974): PACED AUDITORY SERIAL ADDITION TEST (PASAT). A MEASURE OF RECOVERY FROM CONCUSSION. PERCEPT MOT SKILLS 44: 367-373

HAMMERSCHLAG MR, KE Z, LU F (2000): IS CHLAMYDIA PNEUMONIAE PRESENT IN BRAIN LESIONS OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS? L CLIN MICROBIOL 38 (11): 4274-4276

HAUTZINGER M, BAILER M (1993): ALLGEMEINE DEPRESSIONSSKALA (ADS). BELTZ TEST VERLAG, GÖTTINGEN

HARBUZ MS, LEONARD JP, LIGTHMAN SL, CUZNER ML (1993): CHANGES IN THE HYPOTHALAMIC CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR AND ANTERIOR

PITUITARY PRO-OPIOMELANOCORTIN M-RNA DURING THE COURSE OF EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS J OF NEUROIMMUNOLOGY 45: 127-132

HEESEN C, GOLD SM, RAJI A, WIEDEMANN K, SCHULZ KH (2002B): COGNITIVE IMPAIRMENT CORRELATES WITH HYPOTHALAMO- PITUITARY- ADRENAL AXIS DYSREGULATION IN MULTIPLE SCLEROSIS. PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY 27: 505- 517

HELMSTAEDTER C, DURWEN HF (1990): VERBALER LERN- UND MERKFÄHIGKEITSTEST (VLMT). EIN PRAKTIKABLES UND DIFFERENZIIERTES INSTRUMENTARIUM ZUR PRÜFUNG DER VERBALEN GEDÄCHTNIS-LEISTUNGEN. SCHWEIZER ARCHIV FÜR NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE 141 (1): 21-30

HELMSTAEDTER C, LENDT M, LUX S (2001): VERBALER LERN- UND MERKFÄHIGKEITSTEST (VLMT). GÖTTINGEN: BELTZ

HUITINGA I, ERKUT ZA, V BEURDEN D, SWAAB DF (2003): THE HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENAL AXIS IN MULTIPLE SCLEROSIS. ANN NY ACAD SCI 992: 118-128

HUITINGA I, ERKUT ZA, V BEUREN D, SWAAB DF (2004): IMPAIRED HYPOTHALAMUS- PITUITARY- ADRENAL AXIS ACTIVITY AND MORE SEVERE MS WITH HYPOTHALAMIC LESIONS. ANN NEUROL 55: 37-45

JONSSON A, KORFITZEN EM, HELTBERG A, RAVNBORG MH, BYSKV- OTTOSEN E (1993): EFFECTS OF NEUROPSYCHOLOGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH MS. ACTA NEUROL SCAND 88: 394-400

KAPPOS L (1999) MULTIPLE SKLEROSE IN KUNZE K (HRSG): PRAXIS DER NEUROLOGIE, 2. AUFLAGE THIEME STUTTGART, NEW YORK: 626- 640

KELLER-WOOD ME, DALLMANN MF (1984): CORTICOSTEROID INHIBITION OF ACTH SECRETION. ENDOCR REV 5 (1): 1-24

KORNEK B, LASSMANN H (1999): AXONAL PATHOLOGY IN MULTIPLE SCLEROSIS. A HISTORICAL NOTE. BRAIN PATHOL 9: 651-656

KUJALA P, PORTIN R, RUUITIANEN J (1997): THE PROGRESS OF COGNITIVE DECLINE IN MULTIPLE SCLEROSIS. A CONTROLLED 3-YEAR FOLLOW-UP. BRAIN 120: 289-297

KURTZKE JF (1983) RATING NEUROLOGIC IMPAIRMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS: AN EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS). NEUROLOGY 33; 1444-1452

KURTZKE JF (1993): EPIDEMIOLOGIC EVIDENCE FOR MULTIPLE SCLEROSIS AS AN INFECTION. CLIN MICROBIOL REV 6: 382-427

KURTZKE JF (2000): MULTIPLE SCLEROSIS IN TIME AND SPACE– GEOGRAPHIC CLUES TO CAUSE. J NEUROVIROL 6 SUPPL 2: 134-140

LEONARD JP, MACKENZIE FJ, PATEL HA, CUZNER ML (1991): HYPOTHALAMIC NORADRENERGIC PATHWAYS EXERT AN INFLUENCE ON NEUROENDOCRINE AND CLINICAL STATUS IN EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS. BRAIN, BEHAV IMMUN 2: 328-38

LIMONE P, FERRERO B, CALVELLI P, DEL RIZZO P, ROTA E, BERARDI C, BARBERIS AM, ISAIA GC, DURELLI L (2002): HPA FUNCTION AND CYTOKINE PRODUCTION IN MS WITH OR WITHOUT INTERFERONE  $\beta$  TREATMENT. ACTA NEUROL SCAND 105: 372- 377

LINCOLN NB, DENT A, HARDING J, WEYMAN N, NICHOLL C, BLUMHARDT E, PALYFORD D (2002): EVALUATION OF COGNITIVE ASSESSMENT AND COGNITIVE INTERVENTION FOR PEOPLE WITH MS. J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY 72: 93-98

LUBLIN FD, REINGOLD SC (1996): DEFINING THE CLINICAL COURSE OF MULTIPLE SCLEROSIS: RESULTS OF AN INTERNATIONAL SURVEY. NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY (USA) ADVISORY COMMITTEE ON CLINICAL TRIALS OF NEW AGENTS IN MULTIPLE SCLEROSIS. NEUROL 46: 907-911

LUCCHINETTI CF, BRÜCK W, RODRIGUEZ M, LASSMANN H (1996): DISTINCT PATTERNS OF MULTIPLE SCLEROSIS PATHOLOGY INDICATES HETEROGENEITY ON PATHOGENESIS. BRAIN 6 (3): 259-274

LUCCHINETTI C, BRÜCK W, PARISI J, SCHEITHAUER B, RODRIGUEZ M, LASSMANN H (2000): HETEROGENEITY OF MULTIPLE SCLEROSIS LESIONS: IMPLICATIONS FOR THE PATHOGENESIS OF DEMYELINATION. ANN NEUROL 47(6): 707-17

LUPIEN SJ, MCEWENS BS (1997): THE ACUTE EFFECTS OF CORTICOSTEROIDS ON COGNITION. INTEGRATION OF ANIMAL AND HUMAN MODEL STUDIES. BRAIN RES REV 24: 1-27

LUPIEN SJ, GILLIN CJ, HAUGER RL (1999): WORKING MEMORY IS MORE SENSITIVE THAN DECLARATIVE MEMORY TO THE ACUTE EFFECTS OF CORTICOSTEROIDS: A DOSE-RESPONSE STUDY IN HUMANS. BEHAVIORAL NEUROSCIENCE 113(3): 420-30

LYON-CAEN O, JOUVENT R, HAUSER S, CHAUNU MP, BENOIT N, WIDLÖCHER D, LHERMITTE F (1986): COGNITIVE FUNCTION IN RECENT-ONSET DEMYELINATING DISEASES. ARCH NEUROL 43(11):1138-1141

LYONS DM, LOPEZ JM, YANG CR, SCHATZBERG AF (2000): STRESS-LEVEL CORTISOL TREATMENT IMPAIRS INHIBITORY CONTROL OF BEHAVIOUR IN MONKEYS. J NEUROSCI 3: 313-314

MAC PHEE AM, ANTONI FA, MASON DW (1989): SPONTANEOUS RECOVERY OF RATS FROM EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS IS DEPENDENT

ON REGULATION OF THE IMMUNE SYSTEM BY ENDOGENE ADRENAL CORTICOSTEROIDS. J EXP MED 169: 431-445

MASON FD, MAC PHEE AM, ANTONI F (1990): THE ROLE OF THE NEUROENDOCRINE SYSTEM IN DETERMINING GENETIC SUSCEPTIBILITY OF EAE IN THE RAT. IMMUNOLOGY 70: 1-5

MATHIOWETZ V, WEBER K, KASHMAN N, VOLLAND G. ADULT NORMS FOR THE NINE HOLE PEG TEST OF FINGER DEXTERITY. OCCUPATIONAL THER J RESEARCH. 1985 (5): 24-38

MCFARLAND HF, MARTIN R, MCFARLAND DE (1997): GENETIC INFLUENCES IN MULTIPLE SCLEROSIS. IN RAINE CS, MCFARLAND HF, TOURTELLOTTE WW : MULTIPLE SCLEROSIS, CLINICAL AND PATHOGENETIC BASIS I EDN: 205-219

MICHELSON D, STONE L, GALLIVEN E, MAGIAKOU M, CHROUSOS G, STERNBERG E, GOLD PW (1994): MULTIPLE SCLEROSIS IS ASSOCIATED WITH ALTERATIONS IN HYPOTHALAMIC- PITUITARY- ADRENAL AXIS FUNCTION. J OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 79: 848- 853

MUMFORD C, COMPSTON A (1993): PROBLEMS WITH RATING SCALES FOR MULTIPLE SCLEROSIS: A NOVEL APPROACH-THE CAMBS SCORE. J OF NEUROLOGY 240: 209-215

MURRAY TJ (1985): AMANTADINE THERAPY FOR FATIGUE IN MS. CANAD SCI NEUROL 12: 251-254

OWENS T (2003): THE ENIGMA OF MULTIPLE SCLEROSIS: INFLAMMATION AND NEURODEGENERATION CAUSE HETEROGENOUS DYSFUNCTION AND DAMAGE. CURR OPIN NEUROL 16: 259-265

POSER S, RITTER G (1980): MULTIPLE SKLEROSE IN FORSCHUNG, KLINIK UND PRAXIS. F.K. SCHATTAUER VERLAG STUTTGART, NEW YOR

POSER CM, PATY DW, SCHEINBERG L (1983): NEW DIAGNOSTIC CRITERIA FOR MS: GUIDELINES FOR RESEARCH PROTOCOLS. ANN. NEUROL13: 227-231

POSER S, KURTZKE JF (1989): SURVIVAL IN MULTIPLE SCLEROSIS. J CLIN EPIDEMIOLOG 42: 159-168

POSNER MI, RAFAL RD (1987): COGNITIVE THEORIES OF ATTENTION AND THE REHABILITATION OF ATTENTIONAL DEFICITS IN M.J. MEIER, A.L. BENTON & L. DILLER (EDS.): NEUROPSYCHOLOGICAL REHABILITATION: 182-201

PURBA JS, RAADSHEER FC, HOFMANN MA, RAVID R, POLMAN CH, KAMPHORST W, SWAAB DF (1995): INCREASED NUMBER OF CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE EXPRESSING NEURONS IN THE HYPOTHALAMIC PARAVENTRICULAR NUCLEUS OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS. NEUROENDOCRINOLOGY 62: 62-70

RAO SM (1986): NEUROPSYCHOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS. A CRITICAL REVIEW. J OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL NEUROPSYCHOLOGY 8: 503-542

RAO SM, LEO GJ, BERNADIN L, UNVERZAGT F (1991): COGNITIVE DYSFUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS. NEUROLOGY 41: 685-691

REDER AT, LOWY MT, MELTZER HY, ANTEL JP (1987): DEXAMETHASONE SUPPRESSION TEST ABNORMALITIES IN MS: CORRELATION TO ACTH THERAPY. NEUROLOGY 37: 849-853

REDER AT, MACKOWIEC RL, LOWY MT (1994): ADRENAL SIZE IS INCREASED IN MULTIPLE SCLEROSIS. ARCH NEUROL 51: 151-154

RODGERS D, KHOO K, MACEACHEN M, OVEN M, BEATTY WW (1996): COGNITIVE THERAPY FOR MS. A PRELIMINARY STUDY. ALTERNATIVE THERAPIES IN HEALTH AND MEDICINE 2(5): 70-74

ROOZENDAAL B, PHILLIPS RG, POWER AE, BROOKE SM, SAPOLSKY RM, MCGAUGH JL (2000): MEMORY RETRIEVAL IMPAIRMENT INDUCED BY HIPPOCAMPAL CA3 LESIONS IS BLOCKED BY ADRENOCORTICAL SUPPRESSION. *AT NEUROSCI* 4: 1169-1171

ROOZENDAAL B, DE QUERVAIN D JF (2005): GLUCOCORTICOID THERAPY AND MEMORY FUNCTION. *NEUROLOGY* 64: 184-185

ROSATI G (1994): DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS IN EUROPE IN THE 1980s: A CRITICAL OVERVIEW. *ANN NEUROL* 36 SUPPL 2:164-174

RUDICK R, ANTEL J, CONFAVREUX C, CUTTER G, ELLISON G, FISCHER J, LUBLIN F, MILLER A, PETKAU J, REINGOLD S, SYNDULKO K, THOMPSON A, WALLEMBERG J, WEINSHENKER B, WILLOUGHBY E (1997): RECOMMENDATIONS FROM THE NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY CLINICAL OUTCOME ASSESSMENT TASK FORCE. *ANN NEUROL* 42: 379-382

SADOVNIK AD, BAIRD PH, WARD RH (1988): MULTIPLE SCLEROSIS: UPDATED RISKS FOR RELATIVES. *AM J MED GENET* 29: 533-541.

SAPOLSKY RM; UNO H, REBERT CS, FINCH CE (1990): HIPPOCAMPAL DAMAGE ASSOCIATED WITH PROLONGED GLUCOCORTICOID EXPOSURE IN PRIMATEES. *J NEUROSCI* 10: 2897-2902

SCHMIDT KH, METZLER P (1992): WORTSCHATZTEST (WST). WEINHEIM

SCHULTHEIS MT, GARAY E, DE LUCA J (2001): THE INFLUENCE OF COGNITIVE IMPAIRMENT ON DRIVING PERFORMANCE IN MULTIPLE SCLEROSIS. *NEUROLOGY* 56: 1089-1094

SCHUMANN EM, KUMPFEL T, THEN BERGH F, TRENKWALDER C, HOLSBOER F, AUER DP (2002): ACTIVITY OF THE HPA AXIS IN MS, CORRELATIONS WITH GADOLINIUM-ENHANCING LESIONS AND VENTRICULAR VOLUME. *ANN NEUROL* 51(6): 763-767

SMITH, A (1968): THE SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST: A NEUROPSYCHOLOGIC TEST OF LEARNING AND OTHER CEREBRAL DISORDERS. IN HELMUTH J, EDITOR. LEARNING DISORDERS. SEATTLE: SPECIAL CHILD PUBLICATIONS 1968: 83–91

SRIRAM S, MITCHELL W, STRATTON C (1998): MULTIPLE SCLEROSIS IS ASSOCIATED WITH CHLAMYDIA PNEUMONIAE INFECTION OF THE CNS. NEUROLOGY 50: 571-573

STEFFERL A, STORCH MK, LININGTON C, STADELMANN C, LASSMANN H, POHL T, HOLSBOER F, TILDERS F, REUL J (2001): DISEASE PROGRESSION IN CHRONIC RELAPSING EXPERIMENTAL ALLERGIC ENCEPHALOMYELITIS IS ASSOCIATED WITH REDUCED INFLAMMATION-DRIVEN PRODUCTION OF CORTICO-STERONE. ENDOCRINOLOGY 142: 3616-3624

SWANSON LW, BJÖRKLAND A, HÖKFELT T (1987): INTEGRATED SYSTEMS OF THE CNS, PART I: HYPOTHALMUS, HIPPOCAMPUS, AMYGDALA, RETINA. ELSEVIER, AMSTERDAM. HANDBOOK OF CHEMICAL NEUROANATOMY: 1-124

THEN BERG F, KÜMPFEL T, TRENCKWALDER C, RUPPRECHT R, HOLSBOER F (1999): DYSREGULATION OF THE HYPOTHALAMO- PITUITARY- ADRENAL AXIS IS RELATED TO THE CLINICAL COURSE OF MS. NEUROLOGY 53: 772-777

THEN BERGH F, KÜMPFEL T, GRASSER A, RUPPRECHT R, HOLSBOER F, TRENKWALDER C (2001): COMBINED TREATMENT WITH CORTICOSTEROIDS AND MOCLOBEMIDE FAVORS NORMALIZATION OF HYPOTHALAMO- PITUITARY- ADRENAL AXIS DYSREGULATION IN RELAPSING- REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS: A RANDOMIZED, DOUBLE BLIND TRIAL. THE J OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 86: 1610-1615

THORNTON AE, RAZ N (1997): MEMORY IMPAIRMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS. A QUANTITATIVE REVIEW. NEUROPSYCHOLOGY 11(3): 357-366

TRAPP BD, PETERSON J, RANSOHOFF RM (1998): AXONAL TRANSECTION IN THE LESIONS OF MULTIPLE SCLEROSIS. N ENGL J MED 338: 278-85

UTTNER I, MÜLLER S, ZINSER C, MAIER M, SÜßMUTH S, CLAUS A (2005): REVERSIBLE IMPAIRED MEMORY INDUCED BY PULSED METHYLPREDNISOLONE IN PATIENTS WITH MS. NEUROLOGY 64: 1971-1973

VAN ZOMEREN AH, BROUWER WH (1987): HEAD INJURY AND CONCEPTS OF ATTENTION IN LEVIN HS: NEUROBEHAVIORAL RECOVERY FROM HEAD INFURY: 398-415. NEW YORK: OXFORD UNIVERSITY PRESS

VON BARDESLEBEN U, HOLSBOER F, STALLA GK, MÜLLER OA (1985): COMBINED ADMINISTRATION OF HUMAN CRF AND LYSINE VASOPRESSIN INDUCES CORTISOL ESCAPE FROM DEXAMETHASONE SUPPRESSION IN HEALTHY SUBJECTS. SCIENCE 37: 1613-1618

WEI T, LIGHTMAN SL (1997): THE NEUROENDOCRINE AXIS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS. BRAIN 120: 1067-1076

WILDER RL (1995): NEUROENDOCRINE-IMMUNE SYSTEM INTERACTIONS AND AUTOIMMUNITY. ANN. REV. IMMUNOL 13: 307-338

WOLFF OT (2003): HPA-AXIS AND MEMORY. BEST-PRACTICE-AND-RESEARCH.-CLINICAL-ENDOCRINOLOGY-AND-METABOLISM 17 (2): 287-99

ZIMMERMANN P, FIMM B (1993): TESTBATTERIE ZUR AUFMERKSAMKEITSPRÜFUNG (TAP) VERSION 1.02. HANDBUCH TEIL 1/2. FREIBURG: PSYTEST

ZOBEL AW (2004): IMPROVEMENT OF WORKING BUT NOT DECLARATIVE MEMORY IS CORRELATED WITH HPA NORMALIZATION DURING ANTIDEPRESSANT TREATMENT. JOURNAL OF PSYCHIATRIC RESEARCH 2004 38 (4): 377- 83

## 10 Danksagung

Allen teilnehmenden Patienten möchte ich recht herzlich danken, die trotz ihres Gesundheitszustandes die Strapazen der Studie auf sich genommen haben, in der Hoffnung, der Wissenschaft zu dienen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Christoph Heesen für die Überlassung des Themas, die äußerst kompetente, engagierte und zuverlässige Betreuung mit immer konstruktiver Kritik. Imke Fischer danke ich für die Mitarbeit bei der Datenerhebung und die vielen gemeinsamen, inspirierenden Stunden in der MS Ambulanz. Mein Dank gilt darüber hinaus der Diplompsychologin Kristin Ziegler für die Durchführung der psychologischen Tests. Mein herzlicher Dank geht an Christine Reich für ihre methodische Unterstützung in der Datenauswertung. Weiterhin möchte ich Frau Tessmer meinen Dank für die zuverlässige Unterstützung bei der Bearbeitung der Laborproben aussprechen. Den Mitarbeitern der MS-Sprechstunde des UKE Hamburgs, insbesondere Andrea, möchte ich recht herzlich für die Hilfe bei der Koordination und Einbestellung der Patienten danken.

Bei der Hertie Stiftung bedanke ich mich für die Bewilligung von Forschungsgeldern, ohne die die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Meinem Freund Hanns-Christian Gerth danke ich sehr für den seelischen Beistand und die immer wieder wohltuende Motivation zur rechten Zeit. Meinen Eltern und meinen Schwestern Kirsten und Astrid möchte ich für ihre moralische Unterstützung danken. Darüber hinaus gilt mein Dank Astrid und Nele, die durch ihren ermunternden Beistand in der Bibliothek viel zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

## 11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 04.11.2008, \_\_\_\_\_