

**Der Verlauf kognitiver Leistungen von
Multiple Sklerose-Patienten
im ersten Jahr nach Diagnosestellung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Jacob Michael Hildebrand

aus Erfurt

2018

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Marcus Müller

2. Gutachter: Prof. Dr. Bernd Weber

Tag der Mündlichen Prüfung: 11.07.2018

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. Thomas Klockgether

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	4
2.	Einleitung	6
2.1	Pathogenese, Verlauf und Charakteristika der Multiplen Sklerose	6
2.2	Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose	6
2.3	Kognitive Defizite im Verlauf der Multiplen Sklerose	9
2.4	Konzept der vorliegenden Forschungsarbeit	12
3.	Methoden	14
3.1	Testpopulationen: Patienten und Kontrollen	14
3.2	Verwendete Tests	16
3.3	Ablauf der Untersuchungen	24
3.4	Statistische Analyse	24
3.5	Hypothesen	25
4.	Ergebnisse	25
4.1	Ergebnisse des gesamten Kollektivs	25
4.2	Einzelfallmatrizen	43
4.3	Ergebnisse der Einzelfälle	59
5.	Diskussion	73
5.1	Ergebnisse der MS-Patienten im Vergleich mit den gesunden Kontrollen	73
5.2	Einzelfallbetrachtung	77
5.3	Patientenanzahl und Studiencompliance	79
5.4	Struktur des Testprotokolls	79
5.5	Zeitpunkt der psychologischen Testung und Tagesform	80
5.6	Übungseffekte	81
6.	Zusammenfassung	82
7.	Tabellenverzeichnis	84
8.	Literaturverzeichnis	87
9.	Danksagung	110

1. Abkürzungsverzeichnis

Tab. 1: Verwendete Kürzel in dieser Arbeit (v.a. im Tabellenteil)

<i>Kürzel</i>	<i>Bedeutung des Kürzels</i>
12.M	Zwölfter Monat
6.M	Sechster Monat
AF	Auslassungsfehler
BDI-RW	Becks Depression Inventory- Reinwert
BL	Baseline
BS	Blockspanne (der Wechsler Memory Scale)
BZO	Bearbeitete Zielobjekte
CIS	Clinically isolated syndrome
d	Mittelwert
d2-r	Dauer-Aufmerksamkeits-Belastungstest
DG	Durchgang
F	Falsch bzw. „falsche Antwort“
FG	Figurales Gedächtnis
FG_5x9	Alle 5 Durchgänge summiert im DCS_R
FN	Farbname
FPr	Fehlerprozent
FW	Farbwort
G	Gedreht
INF	Interferenzbedingung
K	Kontrollen
KL	Konzentrationsleistung
Lauf	Laufstrecke, Teil des MSFC
MFSC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MS	Multiple Sklerose
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test, Teil des MSFC
Pat.	Patient
R	Richtig bzw. „richtige Antwort“
REC	Recognition
RW	Rückwärts

Sek.	Sekunde
SP	Stroop
Steck	Steckbrett-Test, Teil des MSFC
VF	Verwechslungsfehler
VG	Verbales Gedächtnis
VG_15	Alle 5 Durchgänge summiert im VLMT
VG_RECK	Korrigierte Recognitionsleistung des verbalen Gedächtnisses im VLMT nach 30 Minuten (richtige Antworten abzüglich Intrusionen und falscher Antworten)
VW	Vorwärts
WEIM	Weimus = Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS
WFL-P	Wortflüssigkeit-Tiernamen
WFL-S	Wortflüssigkeit-S-Wörter
ZS	Zahlensagen = Zahlenspanne der Wechsler Memory Scale

2. Einleitung

2.1 Pathogenese, Verlauf und Charakteristika der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems und die häufigste fachneurologische Ursache für eine fortschreitende Behinderung bei jungen Erwachsenen (Sarica, 2015). Sie wird den entzündlichen Autoimmunerkrankungen zugeordnet. Die Krankheit geht einher mit Demyelinisierung zentraler Nervenfasern und deren axonaler Schädigung, die wahrscheinlich durch autoreaktive T-Lymphozyten (Conway, 2010; Ganguly, 2013) initiiert werden. Diese richten sich mutmaßlich gegen Bestandteile der Myelinscheide und der Nervenfasern und führen zu einer umschriebenen Entzündungsreaktion (Wingerchuk, 2014). Die Multiple Sklerose wird in unterschiedliche Verlaufsformen eingeteilt. Ihr Beginn ist meist *schubförmig*, seltener auch direkt *primär-progredient* (Thrower, 2007). Häufige Symptome sind zum Beispiel sensorische Defizite unterschiedlicher Ausprägung, Visusstörungen bei Affektion eines Sehnervs oder auch Blasenfunktionsstörungen. Die *primär schubförmige Verlaufsform* kann nach Jahren in eine *sekundär-chronische Verlaufsform* übergehen (Thrower, 2007).

2.2 Diagnosekriterien der Multiplen Sklerose

Kern der Diagnosestellung einer MS ist die zeitliche und räumliche Dissemination neurologischer Defizite. Eine räumliche Dissemination bedeutet das Auftreten mindestens zweier klinisch und/oder diagnostisch unterscheidbarer, krankheitsspezifischer Symptome, die eine unterschiedliche Lokalisation im Zentralen Nervensystem (ZNS) aufweisen müssen. Eine zeitliche Dissemination bedeutet das Auftreten mindestens zweier zeitlich voneinander abgrenzbarer, krankheitsspezifischer Ereignisse. Darüber hinaus darf es keine andere Ursache für die neurologischen Defizite geben.

Die Definition und Diagnose der MS hat seit ihrer frühen Beschreibung zum Beispiel durch Charcot im Jahr 1868 im Grundprinzip der räumlichen und zeitlichen Dissemination von krankheitstypischen Ereignissen keine grundsätzliche Veränderung erfahren. Die klinischen Leitsymptome wurden in den letzten Jahren um spezifische Kriterien der bildgebenden Diagnostik ergänzt. Die Präzisierung erfolgt zur Abgrenzung von vielzähligen Differentialdiagnosen, damit zügig eine Therapie eingeleitet werden kann (Miller, 2005; Thrower 2007).

Zunächst beschrieben Charcot 1868 und Marburg 1936 die Multiple Sklerose mit rein klinisch-somatischen Symptomtriaden (Gafson 2012; Marburg, 1906). Die Kriterien von Allison und Millar (1954) als erste moderne Kriterien wurden von Poser (1983) weiterentwickelt. Weitere Änderungen der MS-Diagnostik haben die McDonald-Kriterien (2001) mit ihren zweimaligen Revisionen - zuletzt im Jahr 2010 - gebracht, vorrangig mittels der Bildgebung im Magnetresonanztomografen (MRT) (Gafson, 2012; Polman, 2005; Polman, 2010). Die revidierten McDonald-Kriterien haben sich als sehr spezifisch, sensitiv und die Krankheit im frühen Stadium erkennend erwiesen (CHAMPS Study Group, 2002; Dalton, 2002; Nielsen, 2005; Tintoré, 2000). Trotzdem ist die Diagnosestellung eine anspruchsvolle Aufgabe (Gafson, 2012; Uitdehaag, 2005), weil die möglichen Differenzialdiagnosen vielfältig sind und bei uneindeutigen Befunden unter Umständen einen erheblichen diagnostischen Aufwand verlangen (Wiendl, 2006).

Die definitive Diagnose wird nach den revidierten McDonald-Kriterien wie bereits erwähnt durch die räumliche und zeitliche Disseminierung von entzündlichen Läsionen gestellt, die der behandelnde Arzt anhand der typischen Klinik und/oder im MRT nachweisbaren, typisch konfigurierten entzündlichen Läsionen des Gehirns (periventrikulär, juxtacortical und infratentoriell) und des Rückenmarks beschreiben kann (Polman, 2005). Die entzündlich konfigurierten Läsionen sollten in mindestens zwei von vier dieser typischen Areale in der T2-Wichtung nachweisbar sein. Ein isolierter Schub muss mindestens 24 Stunden dauern. Es dürfen keine Infektion und kein Fieber während des Schubs vorliegen (Polman, 2005). Die typische klinische Symptomatik wird durch den Befund oligoklonaler Banden im Liquor, erhöhten, intrathekalen Immunglobulin-Gs und verzögerter Leitungsgeschwindigkeiten in der neurophysiologischen Untersuchung der visuellen und sensorischen Potentiale - jeweils möglichst korrespondierend mit der klinischen Symptomatik - ergänzt.

Nach der aktuellen Revision der McDonald-Kriterien von 2010 (McDonald, 2001) genügt bereits nur die räumliche und zeitliche Dissemination zu mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten (Polman, 2005), die auch im MRT des zentralen Nervensystems dargestellt werden kann. Die räumliche Dissemination lässt sich entweder durch unterschiedliche, krankheitsspezifische Symptome beschreiben, die sich bei zeitlich voneinander abgrenzbaren Schüben zeigen, oder durch räumlich voneinander getrennte, sequentiell aufgetretene Läsionen des Zentralen Nervensystems in der Bildgebung bei klinisch einmaligem,

aktuellem Schubereignis. Frische, MS-typische Läsionen sind typischerweise bei der Darstellung im MRT kontrastmittelaufnehmend und reichen bei objektivierbarer, vorheriger Schubepisode als Nachweis einer zeitlichen Dissemination, ohne das eine Wiederholung des MRT nach 30 Tagen notwendig ist. Ebenso reicht das Nebeneinander von frischen, kontrastmittelaufnehmenden MS-typischen Läsionen neben älteren, MS-typischen Läsionen für die Demonstration einer räumlichen Disseminierung aus. Beim Fehlen frischer kontrastmittelaufnehmender Läsionen oder Fehlen eines neuen, klinischen Schubereignisses ist eine weitere cerebrale MRT-Aufnahme im Verlauf weiterhin notwendig (Polman, 2005).

Eine Symptomatik, die hochgradig verdächtig auf entzündliche Läsionen des ZNS ist und durch keine andere Krankheit erklärt werden kann, obwohl die Diagnosekriterien der zeitlichen und räumlichen Dissemination noch nicht erfüllt sind, wird „Klinisch Isoliertes Syndrom“ genannt (Thrower, 2007). Die Diagnose eines Klinisch Isolierten Syndroms (Clinically Isolated Syndrome: „CIS“) hat mit Hilfe MS-spezifischer MRT-Befunde eine Diagnosesicherheit von 90 % (Brex, 2002). Bei 15-20 % der Patienten folgt der Diagnose „CIS“ kein weiterer Krankheitsprogress (Brex, 2002; Frohmann, 2003; Miller, 2005). Die Diagnose eines CIS kann eine zügige Einleitung der krankheitsmodifizierenden Therapie ermöglichen, die bereits bei einem CIS, wie auch im Falle der Bestätigung einer MS laut Studiendaten einen positiven Effekt auf den Verlauf der Erkrankung hat (Miller, 2005).

Neuropsychologische Defizite spielen bei der Beschreibung und Diagnose der MS in seiner Frühphase bisher eine untergeordnete Rolle. In der 2012 veröffentlichten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird der PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) als Teil des dreiteiligen MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) zur Überprüfung der „Aufmerksamkeit“ und „Konzentration“ empfohlen (Gold, 2014; Rüdick, 2002). Des Weiteren werden dort die ärztlichen Kollegen angehalten bei der Befunderhebung „Hinweise für weitere Auffälligkeiten in anderen [neuropsychologischen] Funktionssystemen zu erhalten.“ (Gold, 2014). Der MSFC fokussiert vornehmlich auf die motorische Komponente der MS-Symptomatik (Polman, 2010).

Die Erhebung neuropsychologischer Befunde bei der Diagnosefindung bei MS obliegt somit der diagnostischen Routine des jeweiligen Arztes. Neuropsychologische Defizite werden meist erst im fortgeschrittenen Stadium der MS relevant, wenn der behandelnde Arzt sich in der Situation sieht, die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit des Patienten bei

alltagsrelevanter Behinderung beurteilen zu müssen (Turner, 2006). Verschiedene Autoren fordern jedoch eindrücklich die frühe Erhebung eines neuropsychologischen Status bei allen Patienten mit MS zur vollständigen Erfassung des Erkrankungsgrades (Barak, 2002; Lensch, 2006; Sartori, 2006), um frühzeitig defizitäre Bereiche zu erkennen und eine weitere spezifische Diagnostik und Therapie anzuschließen (Ellrichmann, 2015; Rogers, 2007; Steinbrecher, 2015). Manche Forscher fordern, dass kognitive Defizite als Marker für Therapieentscheidungen herangezogen werden sollten (Sartori, 2006).

2.3 Kognitive Defizite im Verlauf der Multiplen Sklerose

Neuropsychologische Defizite im Verlauf einer MS und bei CIS haben in den letzten Jahren zunehmend Aufmerksamkeit erfahren. Zur Testung der einzelnen kognitiven Dimensionen werden evaluierte psychologische Testverfahren zur Überprüfung kognitiver Teilleistungen angewendet.

Bei Querschnittsstudien konnten kognitive Defizite bei bis zu 70 % der Patienten mit MS festgestellt werden (Heaton, 1985; Hoffmann, 2007; Rao, 1991). Bei Patienten mit primärschubförmiger MS liegt die Prävalenz von kognitiven Einschränkungen zwischen 22 % und 40 % (Sundgren, 2013). Khalil et al. (2011) schließen aus ihren Untersuchungen, dass kognitive Defizite in allen Phasen der Krankheit auffindbar sind.

Folgende kognitiven Einschränkungen können sich im Verlauf einer Multiplen Sklerose entwickeln: Aufmerksamkeitsschwäche, nachlassendes Arbeitsgedächtnis, nachlassendes verbales, numerisches und visuelles Gedächtnis (jeweils Kurz- und Langzeit), eingeschränkte exekutive Funktionen, eine geschwächte Konzentration, eine verminderte Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, sowie geminderte sprachliche Plastizität (Beatty, 1996; Brochet, 2011; Mills, 2006; Mohr, 2001). In der letzten Zeit wurde auch ein Defizit der „theory of mind“ festgestellt, womit die Fähigkeit zum Nachvollziehen der Gedankengänge des Gegenüber bezeichnet wird (Banati, 2009; Jehna, 2011).

Störungen des Gedächtnisses treten bei MS-Patienten mit 40-60 % häufig im Verlauf der Erkrankung auf (Penman, 1991; Petersen, 1989). Eine Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses oder eines impliziten Erinnerungsdefizits konnten während eines Schubes nachgewiesen werden (DeLuca, 2003; Grafman, 1991; Marié, 2001; Rao, 1991). Eingeschränkte Wortflüssigkeit (Prakash, 2003), geringere Empathie (Benedict, 2001) und Einschränkungen im Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke (Henry, 2009) sind weitere

ermittelte, kognitive Defizite im Verlauf der MS. Das Wortgedächtnis, das Kurzzeitgedächtnis, das implizite Lernen (zum Beispiel unbewusstes, spielerisches Lernen) und das Wiedererkennen bekannter Personen seien laut anderen Studien nicht vom Krankheitsprozess affiziert (Calabrese, 2006; Penman, 1991; Rao, 1993). Die zitierten Arbeiten können jeweils nicht in allen erwähnten Kategorien ein pathologisches Leistungsniveau konstatieren, womit das Bild uneinheitlich bleibt.

Typisch, jedoch nicht pathognomonisch für den MS-Patienten ist die Fatigue-Symptomatik, die bei 50-90 % der MS-Erkrankten prävalent ist und in allen Stadien der Erkrankung auftreten kann (Brassington, 1998; Ford, 1998; Lerdal, 2007; Strober, 2005). Sie ist eines der häufigsten Symptome bei Patienten mit MS (Caminero, 2011; Krupp, 2006; Simmons, 2010). Sie ist als rasche Ermüdbarkeit bzw. verminderte Energie bei oder nach kognitiver und/oder körperlicher Inanspruchnahme definiert (Branas, 2000; Bryant, 2004; Chaudhuri, 2004; Claros-Salinas, 2013; Schwid, 2002). Konkurrierend wird sie auch als beeinträchtigende, anhaltende Müdigkeit, Antriebsarmut, Energiemangel, Schwäche oder Erschöpfung auf mentaler und/oder körperlicher Ebene (Hernandez-Ronquillo, 2011; Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guideline, 1998; Weinshenker, 1992) beschrieben. Eine einheitliche Definition steht noch aus (Braley, 2012; Induruwa, 2012; Krupp, 2003). Es wird als eines der am meisten beeinträchtigenden Symptome von den Patienten klassifiziert (Fisk 1994, Karlsen, 1999; Winningham, 1994).

Depressive Episoden haben eine Prävalenz von ungefähr 50 % bei Patienten mit MS (Baretz, 1981; Feinstein, 2006; Schiffer, 1986; Siegert, 2005; Whitlock, 1980). Einige Studien sahen Assoziationen zwischen Fatigue und Depression (Bakshi 2000; Bergamaschi, 1997; Colosimo, 1995; Kroencke, 2000; Schwartz, 1996), manche haben dies nicht gesehen (Iriarte, 1996; Krupp, 1988; Krupp, 1989; Möller, 1994; Vercoulen, 1996). Arnett et al. (2001) fanden einen Zusammenhang zwischen der Einschränkung in Exekutionsfunktionen und depressiver Symptomatik.

Depression sei das häufigste psychiatrische Symptom bei Patienten mit MS (Minden, 1990; Sadovnick, 1996). Garland und Zis (1991) beschreiben die Depression als strukturellen Bestandteil der Krankheit „Multiple Sklerose“ von Beginn ihres Verlaufs. Des Weiteren wurden zahlreiche Untersuchungen zum Auftreten von Depression und Angststö-

rungen bei Patienten mit MS durchgeführt und Studien über die Wechselwirkungen zwischen den unterschiedlichen kognitiven Funktionseinschränkungen, Depression, Angststörungen, Fatigue und Schlafstörungen (zum Beispiel: Arnett, 2008; Clark, 1992; Colombo, 1998; Di Legge, 2003; Feinstein, 1995; Feinstein, 1999; Joffe, 1987; Minden, 1987). Depressive Episoden würden vor allem einschränkend auf die Geschwindigkeit der kognitiven Informationsverarbeitung und das Arbeitsgedächtnis einwirken (Arnett, 1999a; Arnett, 1999b; Demaree, 2003). Selten auftretende neuropsychologische Störungen sind vor allem in den ersten Jahren der Erkrankung Euphorie und psychotische Zustände (Matthews, 1985).

Zusammengefasst gibt es im Verlauf einer multiplen Sklerose eine Vielzahl von kognitiven Defiziten, die den Patienten im Alltag erheblich und fortschreitend deutlicher einschränken können.

Zur schnellen Einleitung einer krankheitsmodifizierenden Therapie bei Multipler Sklerose ist die Betrachtung von kognitiven Defiziten zu Beginn des Krankheitsverlaufs von großem Interesse. So fordern Vertreter des Konzepts „No evidence of disease activity“ (NEDA) eine frühzeitige und aggressive Einleitung der Therapie zur Verhinderung jeglicher Krankheitsaktivität, einschließlich kognitiver Defizite (Nygaard, 2015).

Eine Vielzahl von Studien weist bereits darauf hin, dass schon am Anfang des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit MS und CIS-Patienten verschiedene kognitive Defizite auftreten. Dies wurde vor allem in Querschnittsstudien untersucht (Feuillet, 2007; Hoffmann, 2007; Julian, 2011; Zipoli, 2010). Entsprechend dieser Studien leiden etwa 20-30 % der Patienten in den ersten Jahren der Erkrankung an kognitiven Defiziten (Dujardin, 2004), manche Autoren gehen sogar von 50 % aus (Achiron, 2003; Filippi, 1994). Die beschriebenen kognitiven Defizite sind in Betrachtung aller Studien heterogen und nicht einem bestimmten kognitiven Funktionsgebiet zuordenbar.

Wortflüssigkeit und Aufmerksamkeit (Anhoque, 2012), verbales Kurzzeitgedächtnis (Panou, 2012) oder die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und das Arbeitsgedächtnis seien betroffen (Polman, 2010). Andere Autoren konstatieren eine verringerte Geschwindigkeit und generelle Eingeschränktheit der Emotionserkennung bei Patienten mit neu gestellter Diagnose MS (Jehna, 2010). Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen waren laut Reuter et al. (2011) die am häufigsten

von der Erkrankung betroffenen Kategorien der Kognition. Ebenso sei das verbale Gedächtnis früh im Krankheitsverlauf betroffen (Peman, 1991; Rao, 1993). Das Arbeitsgedächtnis sei eine schon früh defizitäre kognitive Dimension des CIS-Patienten (Grant, 1984; Grigsby, 1994; Rao, 1991), sowie die „*supervisory attention*“ (Audoin, 2006; Dujardin, 1998; Pelosi, 1997).

Nur wenige Untersuchungen beschäftigten sich in einer *Langzeitstudie* mit der Untersuchung kognitiver Defizite in der Frühphase der Erkrankung bzw. bei einem CIS (Amato, 2001b; Callanan, 1989; Reuter, 2011).

Verschiedene Autoren haben den Nachweis erbracht, dass kognitive Defizite die *ersten* messbaren Symptome der Erkrankung sein können (Klonoff, 1991; Lyon-Caen, 1986). Sie scheinen die Wahrscheinlichkeit der Konversion eines CIS zu einer MS zu erhöhen (Zipoli, 2010).

De Groot et al. (2006) haben die Veränderung der kognitiven Leistung in gängigen klinischen Tests in den ersten drei Jahren ab Diagnosestellung „MS“ untersucht. Sie haben im Gegensatz zu den anderen Studien in keinem Test ein Defizit nachweisen können. In dieser Studie wurden auch etablierte Tests (MFSC mit PASAT und Nine Hole Peg Test) verwendet, die noch genauer erläutert werden. Feinstein et al. (1992) fanden die signifikantesten Verschlechterungen in einer Langzeitstudie bei den generellen intellektuellen Funktionen, Aufmerksamkeit, Sprache und exekutiven Funktionen.

Zusammenfassend ist die aktuelle Datenlage zur Häufigkeit neuropsychologischer Defizite zum Krankheitsbeginn der MS uneinheitlich und deshalb noch Gegenstand laufender Forschungsbemühungen.

2.4 Konzept der vorliegenden Forschungsarbeit

Die vorliegende Arbeit fokussiert sich auf die Anfangsphase der Erkrankung und versucht das Auftreten kognitiver Defizite innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung zu dokumentieren. Es soll festgestellt werden, ob bei krankheitsspezifischer Symptomatik auch die Kognition pathologische Auffälligkeiten aufweist.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine prospektive Studie, die zum Zeitpunkt der klinischen Erstvorstellung eines Patienten mit CIS oder Erstdiagnose einer MS, ein

halbes und ein ganzes Jahr später überprüft, ob zum Messzeitpunkt objektivierbare kognitive Defizite bei den untersuchten Patienten nachweisbar sind. Dafür werden validierte neuropsychologische Tests unter anderem zur Überprüfung der Konzentration, der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, des Erinnerungsvermögens, der Depression und von Erschöpfungssymptomen verwendet (Tabelle 4). Zur Baseline wurde ein Kontrollkollektiv mit den gleichen Testverfahren untersucht. Das Kollektiv der MS/CIS-Patienten wurde nach einem halben Jahr und einem ganzen Jahr in der neuropsychologischen Testung erneut untersucht, insofern sich die Diagnose MS bestätigt hatte oder die Diagnose CIS ohne weiteren Schub aufrecht erhalten werden konnte.

3. Methoden

3.1 Testpopulationen: Patienten und Kontrollen

Die Studie umfasst zwei Testpopulationen von erwachsenen Personen im Alter von über 18 Jahren: MS/CIS-Patienten und gesunde Kontrollprobanden.

Tab. 2: Beschreibung der Probandenkollektive (m = männlich, w = weiblich, MS = Multiple Sklerose, Pat. = Patient)

Name Kollektiv	Durchschnitt Alter in Jahren	Geschlecht	Durchschnitt Bildungsjahre	Anzahl Teilnahme psychologische Testung	Teil-Tes- Patienten Follow-Up 6 bzw. 12 Monate
Pat. Mit MS	28,38	10w, 3m	14,81	13	10 bzw. 8
Kontrollen insgesamt	33,78	10w, 8m	14,44	18	-

Das durchschnittliche Alter und die Bildungsjahre entsprachen sich grob zwischen Kontroll- und der Patientenpopulation mit 5,5 Jahren Abweichung im Durchschnittsalter und 0,4 Bildungsjahren im Durchschnitt. Die Geschlechterverteilung in den beiden Gruppen war 10:3 (weiblich:männlich) bei den Patienten mit MS und 10:8 (weiblich:männlich) bei den Kontrollen.

Bei allen Probanden wurden relevante neurologische und psychiatrische Grunderkrankungen, sowie andere Erkrankungen, die die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigen, ausgeschlossen.

Von dem Kollektiv der Patienten mit MS haben nach einem halben Jahr drei Patienten die Teilnahme abgebrochen. Somit haben nach einem halben Jahr noch zehn Patienten am Follow-Up teilgenommen. Nach einem Jahr waren noch acht Patienten zur Teilnahme bereit. Damit lag die Abbruchquote nach einem Jahr bei 39 %.

Von den Probanden angegebene Gründe waren:

- Wegzug;
- Keine Bereitschaft erneut in die Uniklinik Bonn zu kommen, weil sie an eine andere Praxis/Klinik angebunden gewesen sind oder die Fahrt als zu weit beschrieben wurde;
- weil kein persönlicher Vorteil in der Teilnahme erkennbar war;
- allgemein mangelndes Interesse an der Teilnahme;
- zu wenig Zeit für zeitaufwendige Untersuchungen aus beruflichen und privaten Gründen.

Ein Patient aus dem Kollektiv der Patienten mit MS fiel vollständig aus der Studie heraus, weil die Diagnose korrigiert werden musste und ein Wechsel ins Kontrollkollektiv nicht möglich war. Der Patient hatte einen hoch gelegenen spinalen Herd, der im diagnostischen Verlauf als Syringomyelie identifiziert wurde. Bei einer Kontrollperson zeigte sich ein relevanter, neurologischer, asymptomatischer Zufallsbefund, weshalb wir den Probanden nicht in die Kontrollgruppe einschließen konnten.

Das Patientenkollektiv zur Baseline umfasste 13 Personen. Sie waren sämtlich Patienten der Neurologischen Klinik der Universitätsklinik Bonn (UKB), bei denen im Rahmen eines stationären Aufenthalts die Erstdiagnose „Multiple Sklerose“ oder „Klinisch Isoliertes Syndrom“ gestellt wurde. Die Testungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung fanden in den Tagen direkt nach Diagnosestellung statt. Bei keinem der Patienten, die wir in die Auswertung eingeschlossen haben, wurde die Diagnose im weiteren Verlauf geändert.

38 % der Patienten erhielt nach Diagnosestellung eine Therapie mit Interferon- β Präparaten und 31 % der Patienten wurde nach Diagnosestellung mit Glatirameracetat (Copa-xone®) therapiert. Ein Patient wechselte im Krankheitsverlauf von Glatirameracetat auf eine Therapie mit Interferon- β und ein Patient wechselte entgegengesetzt. 31 % der Patienten begannen keine schubprophylaktische Therapie. Die Schubfrequenz des Patientenkollektivs betrug basierend auf einer erneuten Krankheitsanamnese bei jedem Follow-Up 0,9 Schübe bei insgesamt 10 Patienten, die mindestens zum ersten Follow-Up erschienen (siehe Tabelle 3).

Tab. 3: Beschreibung der Behandlungen und Schubfrequenz des MS Kollektiv.

Anzahl Pat. mit MS zur Baseline	Anzahl behandelte Pat.	Behandlung mit Glatrameracetat zur Baseline	Behandlung Interferone zu Baseline	Durchschnitt der Schubanzahl in einem Jahr
13	9 (69%),	4 (31 %)	5 (38 %)	0,9 (von 10 Patienten mit mindestens einem Follow-Up.)

Bis auf einen Patient waren Teilnehmer der Studie deutsche Muttersprachler und in Deutschland geboren. Es gab keine sprachlichen Verständnisprobleme bei der Testdurchführung. Kein Patient hatte relevante Hörstörungen, die die neuropsychologische Testung nicht möglich gemacht hätten. Einige Patienten, vor allem jene mit einer Optikusneuritis, haben auf einem Auge schlecht sehen können oder das Auge nicht schließen können. In diesem Fall hielten die Patienten das betroffene Auge während der Testung zu, damit sie sich ohne Irritation auf die Aufgaben konzentrieren konnten. Kein Patient gab an aufgrund von Beeinträchtigungen der Sehfähigkeit einen Test nicht durchführen zu können. Schmerzen oder außerordentliche Erschöpfung gab kein Proband an, der zu Beginn der Testung nach seinem aktuellen Befinden befragt wurde.

3.2 Verwendete Tests

Die für die NPT verwendeten Tests sind sämtlich evaluierte Tests der medizinisch-klinischen (MSFC: Nine-Hole-Peg-Test, PASAT und Laufstrecke; Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS) und psychologischen Testpraxis (die verbleibenden Tests). Kernteil sind die psychologischen Tests. Die Namen, Kürzel, getesteten Funktionen, die zeitliche Dauer des einzelnen Tests, die Dimension und der Bereich der Skalierung des Testergebnisses des jeweiligen Tests sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Die Kürzel der psychologischen Tests sind die geläufigen Abkürzungen gemäß des Leibniz-Zentrums für Psychologische Information und Dokumentation (ZPID, 2013).

Die Tests sind in der folgenden Tabelle 4 knapp beschrieben, hiernach ausführlich textlich erklärt:

Tab. 4: Beschreibung der Tests aus unserem Testprotokoll nach Testname, Testkürzel, getestete Funktionen, Testdauer und Ergebniseinheit (Min. = Minuten)

Name des Tests	Kürzel	Getestete Funktionen	Dauer	Einheit
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	VLMT	Verbales Gedächtnis; Aufmerksamkeit	~21Min.	0-15 richtige Antworten
Diagnosticum für Cerebralschädigung – revidiert	DCS-R	Bildgedächtnis, Aufmerksamkeit	24 Min.	0-9 richtig gelegte/ identifizierte Bilder, gedrehte Bilder
Dauer-Aufmerksamkeits-Belastungstest	d2r	Konzentrationsleistung (KL), Anzahl bearbeiteter Zielobjekte (BZO), Sorgfalt bei der Testbearbeitung (F%), Auslassungsfehler (AF), Verwechslungsfehler (VF), Belastungsfähigkeit unter Zeitdruck	~ 7 Min.	Fehlerprozent, richtige und falsche Antworten und deren Verhältnis zueinander
Paced Auditory Serial Addition Test, Teil des MFSC	PASAT	Aufrecht gehaltene (sustained) und geteilte Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit, Ablenkbarkeit, Arbeitsgedächtnis, Geschwindigkeit der kognitiven Informationsverarbeitung	4 Min.	0-61 richtige Antworten
Wechsler Memory Scale (Digit Span forward and backward)	WMS	Aufmerksamkeit, numerisches Kurzzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis	5 Min.	0-24 richtige Antworten
Block-Tapping-Test	BTT	Aufmerksamkeit, visuell-räumliches Kurzzeitgedächtnis	6 Min.	0-26 richtige Antworten
Regensburger Wortflüssigkeitstest	RWT	semantische und phonetische Wortflüssigkeit als Parameter für divergentes Denken	2 Min.	0-x richtige Antworten
Farb-Wort-Interferenztest	STROOP	Ablenkbarkeit, Konzentration, Aufmerksamkeit, Inter-	~ 7 Min.	0-x Sekunden

		ferenzsensibilität, Inhibitionskontrolle → „exekutive Funktionen“		
Steckbrett/Nine-Hole-Peg-Test, Teil des MFSC	Steck	Feinmotorik der oberen Extremität		0-x Sekunden
Laufstrecke, Teil des MSFC	Lauf	Grobmotorik in Form von Laufgeschwindigkeit	2 Minuten	0-x Sekunden
Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS	WEIMUS	Subjektiv wahrgenommene Erschöpfungssymptome („Fatigue“)	2 Min.	0-68 Punkte
Beck-Depressions-Inventar	BDI	Screening subjektiv wahrgenommener, depressiver Kognitionen	3 Min.	0-63 Punkte

Die verwendeten Kürzel für die Dokumentation der Ergebnisse sind in Tabelle 1 im Kapitel 2 erklärt, sowie in den folgenden Testerklärungen beschrieben.

Grundsätzlich ist die Aussagekraft der Ergebnisse fraglich, wenn die Testbatterien länger als zwei Stunden dauern (Steinbrecher, 2015) und der Testproband deshalb erschöpft und unmotiviert wird. Solche langen Testbatterien können keinen Stellenwert in der klinischen Praxis als täglich anwendbares Testprotokoll haben. Wir haben uns deshalb die Dauer des Testprotokolls auf anderthalb Stunden begrenzt.

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) nach Helmstädter, Lendt, und Lux ist ein psychologischer Test zur Überprüfung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses (Testkürzel „VG“) kurzer Wörter, der Konsolidierung von zu lernenden Wörtern im Gedächtnis und dem Wiedererkennen der gelernten Wörter (Helmstädter, 1990; Mitrushina, 2005, Schellig, 2009; Spreen, 1998). Initial werden dem Probanden 15 Wörter vorgelesen, die er danach in beliebiger Reihenfolge wiederholen soll. Dies wird fünf Mal wiederholt und bei jedem Durchgang (Testkürzel: „VG_DG“) dokumentiert, ob der Proband alle 15 Wörter wiederholen kann und damit auswendig lernt. Zur Ablenkung wird danach eine zweite Liste mit anderen 15 Wörtern einmalig eingeübt. Die darauffolgende Memorierung der ersten Liste ohne erneutes Vorlesen haben wir bei unserer Versuchsreihe nicht durchgeführt. Dreißig Minuten nach Abschluss des ersten Testteils wird der Proband gefragt, an

wie viele Worte der ersten, fünf Mal wiederholten Liste er sich noch erinnern kann (Testkürzel „VG_DG6“: „Durchgang 6“). Abschließend wird danach noch eine Liste von einander ähnlichen Worten vorgetragen, zwischen denen der Proband die Wörter der ersten Liste erkennen muss (Testkürzel „VG_REC“ für Englisch „recognition“; Deutsch: „wiedererkennen“). Bei den Follow-Ups wurden jeweils neue Wortlisten für die fünf Mal wiederholte, erste Liste verwendet. Es werden jeweils die Abruffleistungen der Probanden erfasst und dokumentiert, sowie die Lernleistung als Reproduktionsleistung im Verlauf der fünf Lerndurchgänge und die Wiederekennensleistung im letzten Durchgang. In der Auswertung können die 15 Lerndurchgänge in ihrer Anzahl richtiger Antworten summiert und miteinander als „Lernleistung“ beschrieben werden (Testkürzel „VG_15“). Weiterhin kann eine „korrigierte Rekognitionsleistung“ bestimmt werden (Testkürzel „VG_RECK“), indem die korrekt memorierten Wörter nach 30 Minuten abzüglich der falsch genannten Wörter aus der anderen Liste und falsch erinnerten Wörter bestimmt werden.

Das Diagnosticum für Cerebralschädigung – revised (DCS-R) nach Weidlich ist ähnlich dem VLMT aufgebaut (Borchert, 1991; Lamberti, 1999; Petermann, 2004; Roether, 1994; Schächtele, 2009). Mit dem Test wird primär das figurale Gedächtnis (Testkürzel „FG“) überprüft. Erinnerungsgegenstände sind hier neun geometrische Strichfiguren auf Papierkärtchen, die dem Patienten in fünf Durchgängen präsentiert werden. Nach jedem Durchgang muss er versuchen in beliebiger Reihenfolge die gezeigten Bilder mit fünf gleichlangen Holzstöckchen nachzulegen. Auch hier gilt das Kürzel „DG“ für „Durchgang“ in der Testdokumentation. Die vom Probanden gelegten Figuren werden zeichnerisch vom Testleiter dokumentiert und als richtig, gedreht, falsch oder gar nicht dargestellt bewertet. Dreißig Minuten nach Ende des ersten Testdurchlaufs werden dreißig Kärtchen gezeigt, auf denen der Proband die bekannten neun Figuren identifizieren muss (Testkürzel „REC“ für diesen Durchgang). Die Aufsummierung der richtig gelegten Bilder durch den Probanden (FG_5x9) ist ein weiterer Parameter der Probandenleistung. Bei den Follow-Ups wurde nach einem halben Jahr ein neuer Kartensatz verwendet, bei dem Follow-Up nach einem Jahr der Kartensatz der Untersuchung zur Baseline.

Der Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2-r nach Brickenkamp ist ein klassischer Test der Konzentrationsfähigkeit beim Erledigen einer seriellen Aufgabe (Fay, 1996; Fimm, 2009; Oswald, 1997; Severin, 2002; Spreen, 1991). Das „r“ im Namen zeigt an, dass in unserem

Testprotokoll die revidierte („revised“) Version verwendet wurde. Es handelt sich im Aufbau um ein altes Konzept, das erstmalig von Burdon (1895) entworfen und mit der Zeit abgewandelt und weiterentwickelt wurde. Der Proband muss durch visuelles Unterscheiden innerhalb einer Reihe von ähnlichen Zeichen („d“ und „p“ mit unterschiedlichen Anzahlen von Strichen ober- und unterhalb des Buchstabens) „richtige“ Zeichen durchstreichen und hat für jede der 14 Zeilen mit jeweils 47 Zeichen zwanzig Sekunden Zeit, was eine Gesamtbearbeitungszeit von vier Minuten und vierzig Sekunden ergibt. Das Verhältnis der durchzustreichenden zu den nicht durchzustreichenden Zeichen liegt bei 1:1,2 (Roeske, 2009). Die Zeilen sind derartig lang, dass bei durchschnittlicher Leistung das Ende jeder Zeile vom Probanden in der Frist von zwanzig Sekunden nicht erreicht werden kann. Die letzte und die erste Zeile werden bei der Auswertung nicht berücksichtigt, da es durch die Anfangs- und Beendigungssituation der Aufgabe zu Artefakten der Probandenleistung kommt.

Die in dieser Arbeit verwendeten Parameter, die sich mit den Daten berechnen lassen, sind:

- GZ (Gesamtzahl): alle mit Durchstreichen bearbeiteten Zeichen ungeachtet der Richtigkeit. Hiermit erfolgt die Beurteilung des Bearbeitungstempos.
- F (Fehler-Rohwert): Summe aller falsch durchgestrichenen Zeichen in absoluten Zahlen. Hiermit erfolgt die Errechnung des
- F% (Fehler-Prozentwert): prozentualer Anteil der falsch durchgestrichenen Zeichen an den insgesamt bearbeiteten Zeichen.
- KL (Konzentrationsleistung): Anzahl der richtig durchgestrichenen Zeichen minus der fälschlicherweise angestrichenen Zeichen. Hiermit erfolgt die Beurteilung der Aufmerksamkeit.

Die Wechsler-Memory-Scale (WMS; Testkürzel „ZS“ für „Zahlensagen“) nach Wechsler testet das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis der Zahlen. Der Wechsler-Block-Tapping-Test (BTT) testet das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis im dreidimensionalen Raum (Härting, 2000; Mitrushina, 2005; Spreen, 1998) (Testkürzel „BS“ für „Blockspanne“). Beide Tests wurden als Teil der gleichen Testbatterie entwickelt. Beim Zahlensagen werden dem Probanden Zahlen im Sekundenabstand genannt, die er nach Vollendung der Reihe

direkt wiederholen soll. Der Test wird abgebrochen, wenn der Proband die länger werdenden Zahlenreihen nicht mehr korrekt wiederholen kann. Das Arbeitsgedächtnis wird getestet, indem der Proband die vom Testleiter im zweiten Testteil vorgelesene Zahlenreihe rückwärts wiedergeben soll. Für die Ergebnisse des Vorwärts- und Rückwärts-Testens wurden die Testkürzel „VW“ für „vorwärts“ und „RW“ für „rückwärts“ verwendet.

Das räumliche Erinnerungsvermögen wird beim Block-Tapping-Test mit Hilfe eines standardisierten, schwarz lackierten Bretts mit nicht beweglichen Holzwürfeln getestet, auf dem der Proband die vom Testleiter demonstrierte Berührungs-Abfolge von Holzwürfeln nachmachen soll. Hier wird das Arbeitsgedächtnis ebenfalls anhand der Aufforderung getestet, dass der Proband die gezeigte Abfolge im zweiten Testteil rückwärts zeigen soll.

Beim Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT, Testkürzel „WFL“ für „Wortflüssigkeit“) nach Aschenbrenner, Tucha und Lange wird der Proband in den beiden von uns verwendeten Durchläufen gebeten innerhalb einer Minute so viele Tiernamen wie möglich aufzusagen, egal ob es sich dabei um Tierfamilien oder Tierarten handelt (Aschenbrenner, 2000; Drechsler, 2009; Heidemann, 2001; Schmitz, 2007). Die Tiernamen überprüfen die semantische Wortflüssigkeit durch Abrufen semantischen Gedächtnisinhalts (Testkürzel „WFL-P“). Beim zweiten Teil muss der Proband innerhalb einer Minute so viele Wörter wie möglich laut nennen, die mit „s“ beginnen und ermöglicht so die Testung des formallexikalischen Wortflusses (Testkürzel „WFL-S“). Ausgeschlossen sind Städte-, Länder-, Personen- und Markennamen, sowie Wörter mit dem gleichen Wortstamm am Anfang (z.B. Sonnen-).

Der Serielle Farb-Wort-Interferenztest (FWIT, Testkürzel „SP“) nach Bäumlner (1985) als Weiterentwicklung des Color-Word-Test (CWT) von Stroop (1935) überprüft die Konzentration des Probanden unter Interferenzbedingungen, was seine Fähigkeit zur Konzentration bei fortlaufendem, ablenkendem Stimulus überprüft (Heinemann, 2009; Horn, 1985; Schwenkmezger, 1986). Zunächst muss unter Messung der benötigten Zeit eine Liste mit den sich ungeordnet wiederholenden Worten „Rot“, „Grün“, „Blau“ und „Gelb“ vorgelesen werden (Testkürzel „FW“ für „Farbwort“). Danach muss eine Liste von farbigen Strichen in diesen vier Farben unter Zeitmessung benannt werden (Testkürzel „FN“ für „Farbname“). In der dritten Stufe wird unter Interferenzbedingungen getestet: Der Proband wird gebeten eine Liste von diesen vier Farbwörtern vorzulesen, die jeweils in einer anderen

Farbe gedruckt sind, als das geschriebene Wort bezeichnet (Testkürzel „INF“ für „Interferenz“). Hierbei wird neben der benötigten Zeit zur Bewältigung der Aufgabe die Anzahl nicht korrigierter, falsch genannter Wörter überprüft, sowie die absolut benötigte Zeit bei Erfüllung der dritten Testaufgabe unter Interferenzbedingungen.

Der MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) wurde in den 1990er Jahren in den USA entwickelt, um motorische wie nicht motorische Defizite beim Fortschreiten einer MS-Erkrankung zu dokumentieren (Cohen 2001; Cutter, 1999; Fischer, 1999; Miller, 2000). Er besteht aus drei Teilen und ist im klinischen Alltag zur regelmäßigen Kontrolle des klinisch relevanten Fortschreitens einer MS-Erkrankung weltweit etabliert (Polman, 2010).

Der Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) nach Gronwall und Wrightson ist ein Teil des MSFC und wurde in dieser Studie in der modifizierten, kürzeren Version des MSFC angewendet (Gronwall, 1974; Ritter, 2009; Rudick, 2002; Tombaugh, 2006). Er testet vorwiegend die kognitive Informationsverarbeitung und Aufmerksamkeit, sowie die Fähigkeit zur Konzentration auf eine Aufgabe und wird häufig in der klinischen Forschung, auch außerhalb der MS-Forschung, zur Messung dieser Größen verwendet. Er wurde ursprünglich zur Testung kognitiver Leistungsfähigkeit bei Schädel-Hirn-Traumata entwickelt. Hierbei werden dem Patienten in Drei-Sekunden-Abständen 64 einstellige Zahlen vom Tonband vorgelesen, deren letzte zwei gehörte er jeweils zu einer Summe addieren und das Ergebnis laut nennen soll (Tombaugh, 2006). Die dreiminütige Version des PASAT wurde als diejenige mit der höchsten Trennschärfe als Komponente des MSFC in unser Protokoll übernommen (Cutter, 1999; Rao, 1989). In der Anwendung bei Patienten mit MS im Krankheitsverlauf hat sich der PASAT als sensitives Messinstrument erwiesen (Coo, 2005; DeLuca, 1994; Diamond, 1997; Fisk, 2001).

Der Nine-Hole-Peg-Test (NHPT, 9-HPT, deutscher Klinikjargon: „Steckbrett“) als Bestandteil des MSFC testet die feinmotorische Geschicklichkeit des Probanden (Fischer, 1999; Goodkin, 1988) (Testkürzel „STECK“). Hierbei wird er aufgefordert nach einem Startsignal mit einer Hand sämtliche Stäbchen aus den Löchern in eine daneben befindliche Vertiefung im Testbrett zu legen und alle Stäbchen direkt danach wieder zurück in die Löcher zu stecken. Dies geschieht mit einer Hand und es darf jeweils nur ein Stäbchen in die Hand genommen werden. Für jede Hand werden jeweils zwei Durchgänge im Wechsel durchgeführt und dann ein Mittelwert aus der jeweils benötigten Zeit errechnet.

Bei der Laufstrecke (=“25-foot timed-walk test, TWT, T25FW), einem Teil des MSFC, wird die Schnelligkeit beim Gehen von 7,62 Metern (25 Fuß) Strecke bei unserem Testprotokoll zweimalig gemessen. Das Testkürzel lautet „LAUF“. Ein hoher Sekundenwert für die Bewältigung der Gehstrecke deutet auf ein grobmotorisches Defizit der unteren Extremität jedweder Ätiologie hin. Es wird eine Verlängerung der benötigten Zeit um mindestens 20 % im Verlauf der Erkrankung bei wiederholter Testung als klinisch relevante Gangstörung interpretiert (Cutter, 1999; Kaufman, 2000).

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) nach Hautzinger, Bailer, Worall und Keller ist ein Screeningfragebogen für depressive Symptome (Beck, 1993; Beck, 1996; Buros, Institute of Mental Measurements; Kalmar, 2004; Richter, 1997; Westhoff, 1993). Es ist für Patienten mit MS empfohlen worden (Arnett, 2005; Wood, 2013). Er besteht aus einundzwanzig, dreistufig skalierten Items und bezieht die Fragen auf die letzten vier Wochen. Das Testergebniskürzel lautete „BDI-RW“ für „BDI-Reinwert“. Im für unsere Studie relevanten Bereich von 11 bis 17 Punkten spricht man von einer mild bis mäßig ausgeprägten Depression.

Das Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS (WEIMUS) ist ein multidimensionaler, krankheitsspezifischer Fragebogen mit hoher Zuverlässigkeit und nach psychometrischen Methoden konstruiert (Elbers, 2012; Flachenecker, 2006). Das Testkürzel lautet „WEIM“ oder „WEIMUS“. Er besteht aus siebzehn, fünfstufig skalierten Items (Flachenecker, 2006). Er diskriminiert zwischen depressiver und Fatigue-Symptomatik als voneinander unabhängige Symptomatiken der getesteten Patienten mit MS (Flachenecker, 2002). Bisher sind subjektive Fragebögen das einzige wissenschaftliche Instrument eine Fatigue zu messen.

3.3 Ablauf der Untersuchungen

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Bonn genehmigt. Die Probanden wie Kontrollen wurden ärztlich über die Studie aufgeklärt. Hierzu wurde die Einwilligung des Patienten dokumentiert, da initial auch ein cerebrales MRT, die Entnahme und Verwendung von Liquor zur Baseline, von Serum und einem Blutbild Teil unserer Studie waren.

Kein Proband hat die neuropsychologische Testung abgebrochen. Rückfragen der Probanden betrafen meistens das persönliche Abschneiden, da sie ihre Leistung meist als schlechter als der von ihnen angenommene Durchschnitt empfanden.

Die Reihenfolge der Tests wurde in der folgenden Reihenfolge durchgeführt:

VLMT Teil 1, DCS-R Teil 1, d2r, PASAT, VLMT Teil 2, Wechsler Memory Scale, Block Tapping Test, Regensburger Wortflüssigkeitstest (erst Tiere, dann S-Wörter), DCS-R Teil 2, Farb-Wort-Interferenztest, Steckbrett, Laufstrecke, Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS, Becks Depressions-Inventar.

Vor jedem Test erkundigte sich der Testleiter nach der Erklärung der Aufgabe, ob noch Fragen bestünden und die bevorstehende Aufgabe verständlich seien. Keiner der Probanden hat auf Nachfrage angegeben, dass er einen der Test vor unserer Testserie schon einmal selber als Testperson erledigt hatte. Eine Probandin hatte über die Worterinnerungstests im Rahmen eines Studiums gelesen und ein Proband hatte bei einem Kurs in Psychologie im Rahmen seines Studiums die Funktionsweise des d2r erlernt.

3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics 22 für Windows und Graphpad Prism 6 für macOS durchgeführt. Die Patientendaten wurden mit Windows Excel 2010 erfasst und in die Datenblätter von SPSS zur weiteren Verarbeitung übertragen.

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden Mittelwerte (d) gebildet, die Standardabweichung (S) bestimmt und die jeweilige Signifikanz unter Angabe des verwendeten Verfahrens zur Signifikanzbestimmung angegeben. Diese Ergebnisse werden in Kapitel 7 in Tabelle 14

dargestellt. Die Ergebnisse der beiden Kollektive „Kontrollen“ und „Patienten“ wurden mit dem t-Test zweier unabhängiger Stichproben mit einem Alpha von 5 % unter Berücksichtigung der jeweilig bestehenden oder nicht bestehenden Varianzgleichheit miteinander verglichen. Die Normalverteilung der Ergebnisse wurde mit IBM SPSS Statistics 22 und Graphpad Prism 6 für MacOS nach D'Agostino und Pearson getestet. Nur die Ergebnisse der Briefaussendung mussten in ihrer Normalverteilung aufgrund der geringen Teilnehmerzahl nach Shapiro und Wilk getestet werden. Falls die Ergebnisse des jeweiligen Kollektivs nicht normalverteilt waren, wurde statt des t-Tests der Mann-Whitney-u-Test angewandt. Die Abbildungen im Kapitel „Ergebnisse“ wurden ebenfalls mit IBM SPSS Statistics 22 erstellt.

Für die Erstellung der Einzelfallmatrizen wurden soweit vorhanden, die entsprechenden Verteilungshäufigkeiten in der Normalbevölkerung, dargestellt in Normwerttabellen (sog. „Handbuchnormen“) verwendet. Entweder wurde in der entsprechenden Tabelle der t-Wert oder der Prozentrang der möglichen Einzelergebnisse innerhalb der Normalverteilung angegeben. In den Tabellen wurden Ergebnisse, die außerhalb der Normalverteilung liegen, farblich hervorgehoben (weiß = innerhalb der Normalverteilung; hellgrau = grenzwertige Leistung; dunkelgrau = unterdurchschnittliches Ergebnis außerhalb der Normalverteilung).

3.5 Hypothesen

Die Hypothese, die es in dieser Untersuchungsreihe zu verwerfen oder bestätigen gilt, ist die folgende:

Die Patienten haben bei erstem klinischen Vorstellen wegen eines Klinisch Isolierten Syndroms oder einer Multiple Sklerose und nach einem halben bzw. ganzen Jahr in den angewendeten neuropsychologischen Testverfahren nachweisbare kognitive Defizite im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse des gesamten Kollektivs

Die Ergebnisse der einzelnen Tests sind detailliert in Tabelle 14 aufgeführt. Dargestellt sind die Anzahl (n) der Testpersonen (Patienten- oder Kontrollkollektiv), das arithmetische Mittel (m) des Ergebnisses, deren Standardabweichung (SD) und die Signifikanzen unter Angabe des gewählten Verfahrens (u- oder t-Test). In der Tabelle 15 sind die Ergebnisse der postalischen Verschickung des WEIMUS und des BDI an alle Patienten mit MS nach mindestens 1,5 Jahren nach der ersten Testung zu sehen. Zum Verständnis der Abkürzungen der Ergebnistabelle ist das Abkürzungsverzeichnis in Tabelle 1 zu Beginn dieser Arbeit hinzuzuziehen. Die Ergebnisse lassen sich nach den getesteten kognitiven Funktionen gruppieren. Die folgende Tabelle 5 beschreibt die Gruppierungen der Tests und die grobe Bewertung der Leistungen der beiden Gruppen „MS-Patienten“ und der „Kontrollen“ im Vergleich:

Tab. 5: Gruppierung der Tests nach Funktionsgruppen und Leistung der MS-Patienten

Funktions- gruppe	Tests	Leistung MS-Patienten
Gedächtnis	Verbaler Lern-Merkfähigkeits-Test, Diagnosticum für Cerebralschädigung - revised, Wechsler Memory Scale, Block Tapping Test	Teilweise besser als Kontrollen
Konzentration	Dauer-Aufmerksamkeits-Belastungstest, Paced Auditory Serial Addition Test, Farb-Wort-Interferenz-Test	Zum Teil besser als Kontrollen
Sprachvermögen	Würzburger Wortflüssigkeitstest (Tiernamen und S-Wörter)	Defizite im Tiernamentest Baseline $p=0,03$, bei erstem Follow-Up $p=0,05$, beim zweiten Follow-Up kein signifikanter Unterschied
Affektlage	Becks Depressionsinventar, Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS	WEIMUS der Patienten mit $p=0,045$ im Verlauf schlechter als Kontrollen, BDI vergleichbar
Motorik	Steckbrett, Laufstrecke	Vergleichbar mit Kontrollen

Die Ergebnisse im Regensburger Wortflüssigkeitstest für Tiernamen waren bei fehlender Varianzgleichheit signifikant unterschiedlich zur Baseline mit durchschnittlich 25,23 genannten Namen der MS-Patienten gegenüber 30,39 genannten Tiernamen der Kontrollen ($p<0,05$). Das Signifikanzniveau war beim ersten Follow-Up beim Tiernamentest zuungunsten der Patienten gegenüber den Kontrollen mit einem p von 0,05 knapp signifikant. Im zweiten Follow-Up ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und Patienten nicht mehr nachweisen.

Die Konzentrationsleistung der Patienten war im ersten Follow Up im d2r signifikant besser gegenüber den Kontrollen ($p < 0,05$), jedoch nicht zur Baseline. Die Fehlerprozent im d2r der Patienten betrug dabei zur Baseline 6 % gegenüber den Kontrollen mit 18,5 %. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,05$). Beim ersten Follow Up hatten die Patienten nur noch fünf Fehlerprozent. Im zweiten Follow Up nach einem Jahr war auch die Konzentrationsleistung der Patienten signifikant besser ($p < 0,05$) bei einem durchschnittlichem und noch besseren Fehlerprozentwert von 3,3.

In der Baseline wie im ersten Follow-Up zeigte der VLMT keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen.

Das zweite Follow-Up zeigte im VLMT signifikant bessere Leistungen der Patienten im dritten ($p < 0,05$), vierten ($p < 0,05$) und sechsten Durchgang ($p < 0,05$) bei den richtigen Antworten. Die anderen Durchgänge zeigten keine Unterschiede zwischen Kontrollen und Probanden. Auch bei der korrigierten Recognitionsleistung (VG_RECK) waren die Patienten beim zweiten Follow-Up im VLMT signifikant besser ($p < 0,05$).

Die Baseline und das erste Follow-Up zeigten beim DCS-R keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen. Im DCS-R ließ sich im zweiten Follow-Up eine signifikant bessere Leistung der Patienten hinsichtlich der richtig gelegten Bilder in mehreren Durchgängen beobachten sowie in der summierten Recognitionsleistung. Das gleiche gilt für den fünften Durchgang des DCS-R hinsichtlich der falsch gelegten Bilder.

Das Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei MS (WEIMUS) zeigte zur Baseline und im ersten Follow-Up keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen, jedoch im zweiten Follow-Up eine vermehrte Fatigue-Symptomatik bei den Patienten mit einem signifikanten Unterschied ($p < 0,05$). Die erreichte Punktzahl lag bei den Patienten bei durchschnittlich 22,5 Punkten gegenüber 11,1 Punkten bei den Kontrollen.

Weiterhin war die Laufstrecke nicht signifikant unterschiedlich. Dies setzte sich im ersten und zweiten Follow-Up fort.

Der Vergleich der Kontrollpopulation mit den Patienten mit MS ergab in keinem anderen der durchgeführten Tests zu den drei Testzeitpunkten eine signifikante Abweichung.

Die Normalverteilungen sind durch die in der letzten Spalte in Tabelle 14 dokumentierten Wahl des Testverfahrens zu entnehmen. Bei einem u-Test (Abkürzung „u“) lag eine fehlende Normalverteilung vor, bei einem t-Test (Abkürzung „t“) waren die Ergebnisse normalverteilt.

Bei der postalischen Versendung des WEIMUS und des BDI an das Patientenkollektiv nach mindestens 1,5 Jahren nach Baselineuntersuchung gab es keinen signifikanten Unterschied zu den Kontrollen. Jedoch haben die Patienten mit den zuvor schlechtesten Ergebnissen im WEIMUS nicht geantwortet und die Rücklaufquote war mit 7 von 13 Patienten zu gering für ein aussagekräftiges Ergebnis. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl konnte die Normalverteilung nicht nach D'Agostino und Pearson getestet werden. In der deshalb stattdessen durchgeführten Testung nach Shapiro und Wilk waren die Ergebnisse sämtlich normalverteilt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Kollektive grafisch dargestellt.

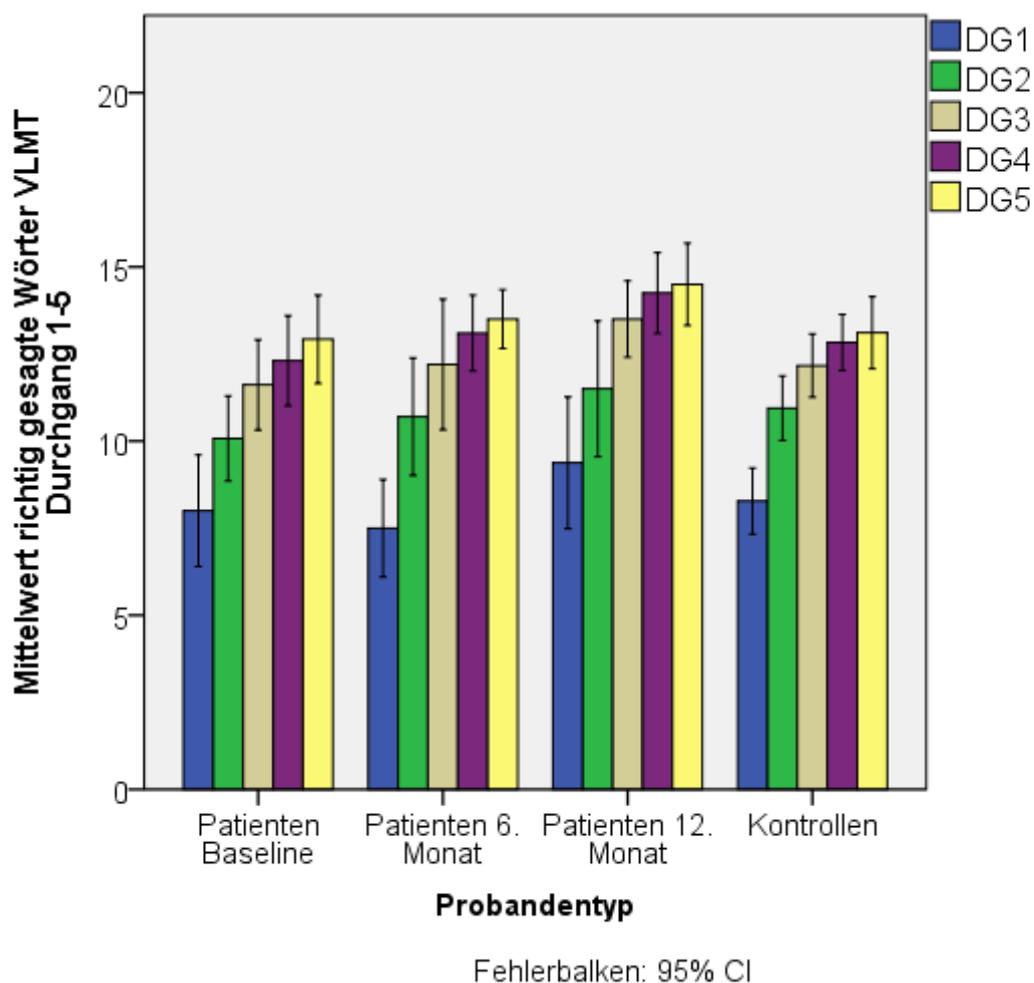
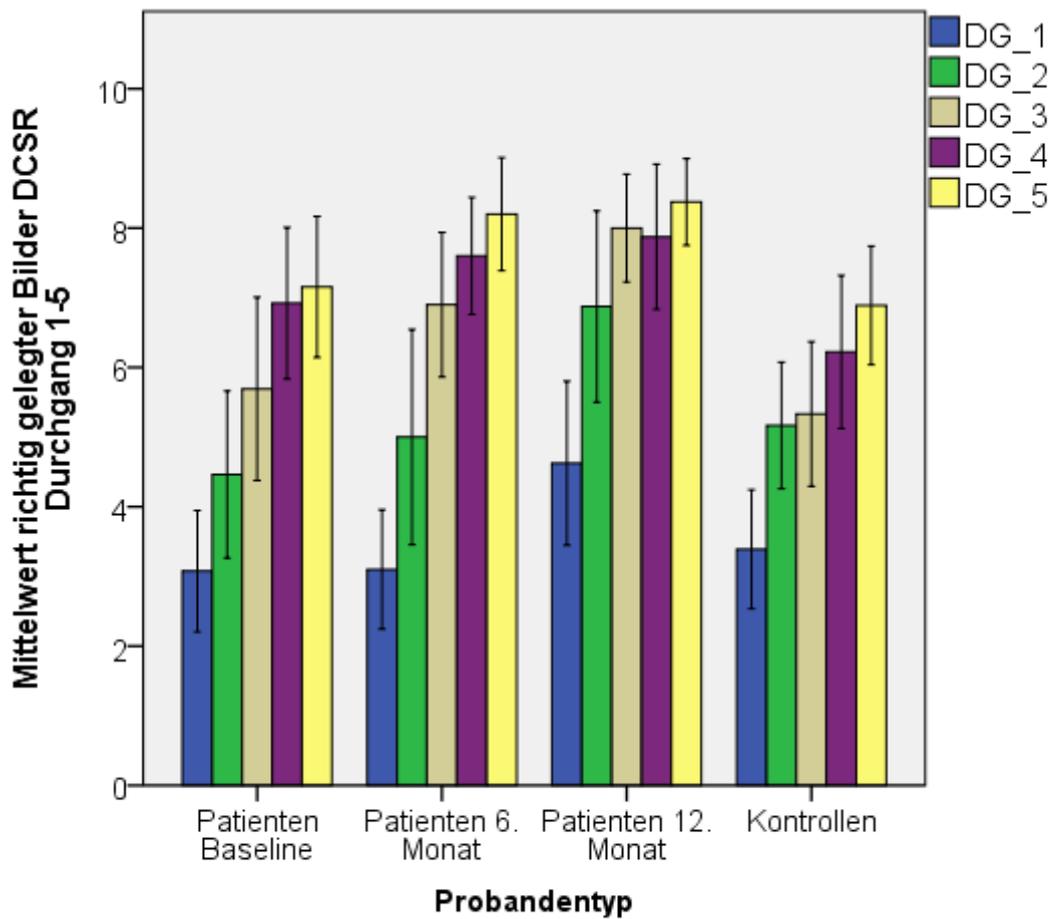


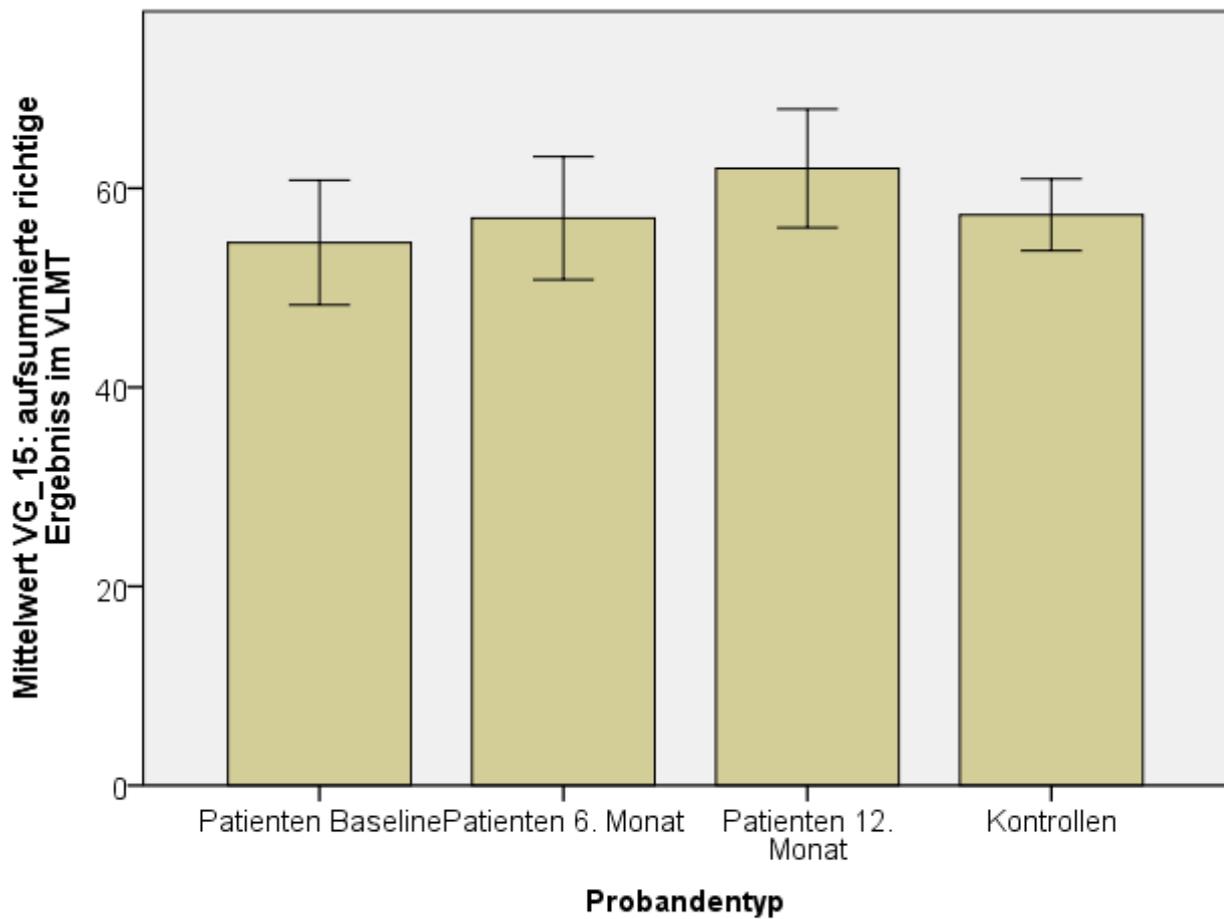
Abb. 1: Richtige Antworten im Verbalen Lern-Merkfähigkeitstest (VLMT) in fünf Durchgängen (DG 1-5). CI = Confidenzintervall.

Die Abbildung zeigt die richtig erinnerten Wörter in den fünf nacheinander folgenden Durchgängen des VLMT. Bei dem Patientenkollektiv zeigt sich sogar eine Besserung bei den Follow-Ups nach sechs und zwölf Monaten in der Leistung, der jedoch auch durch einen gewissen Lerneffekt durch die Wiederholung zustande gekommen sein kann. Die MS-Patienten waren in diesem Test manchmal besser als die Kontrollen. Die Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten sind in keinem Fall zuungunsten der Patienten signifikant gewesen.



Fehlerbalken: 95% CI

Abb. 2: Richtig gelegte Figuren im Diagnosticum für Cerebralschädigung (DCS-R) in fünf Durchgängen (DG 1-5) zur Überprüfung des Bildgedächtnisses. CI = Confidenzintervall. Die im DCS-R präsentierten Figuren konnten die Kontrollen in den ersten Durchgängen noch im Schnitt besser memorieren als die MS-Patienten. Auch dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Im dritten Durchgang überholen die Patienten dann die Kontrollen und bieten eine durchweg bessere Performance. In keinem Durchgang sind die Unterschiede zwischen den Kontrollen und den Patienten zuungunsten der Patienten signifikant.



Fehlerbalken: 95% CI

Abb. 3: Aufsummierte richtige Ergebnisse des Verbalen Gedächtnisses (VG) in fünf Durchgängen (VG15) des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests. CI = Confidenzintervall.

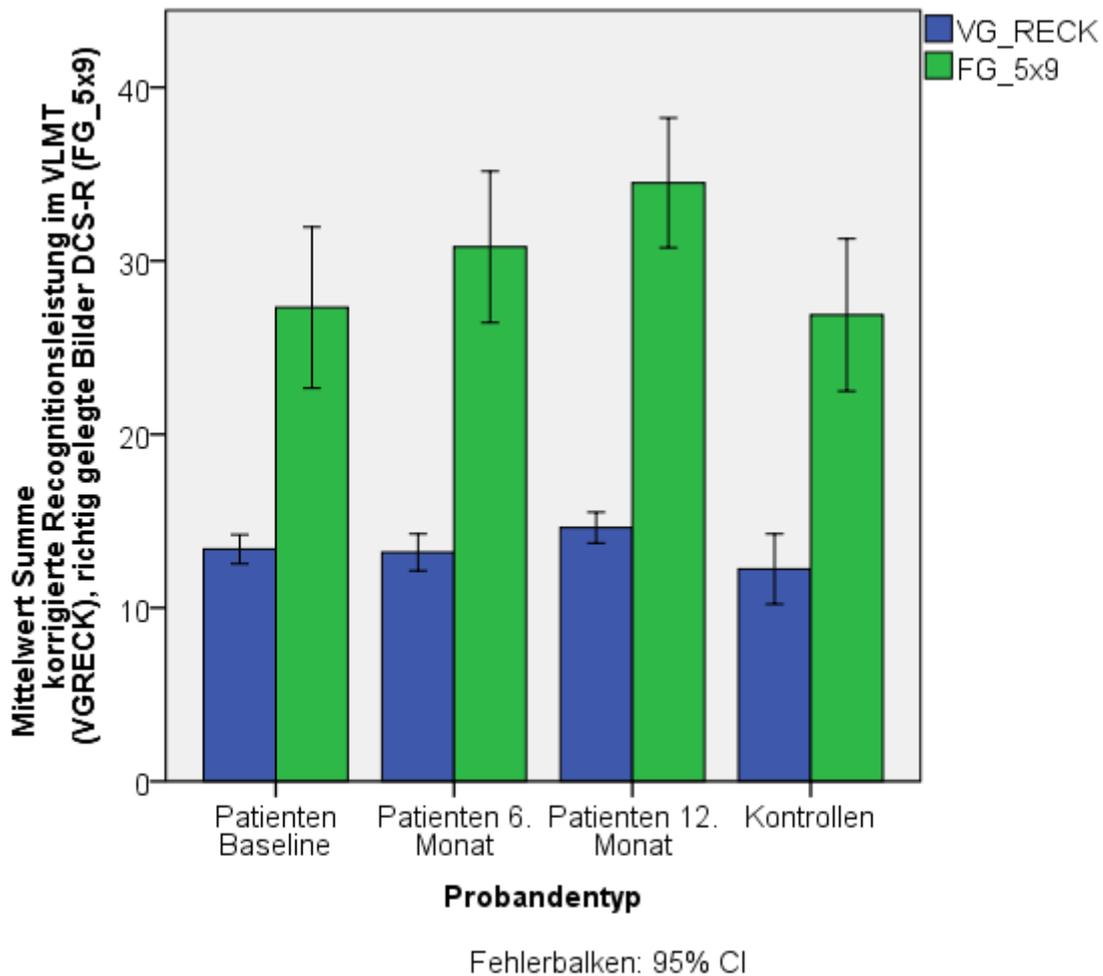


Abb.4: „Korrigierte Recognitionsleistung nach 30 Minuten im VLMT“ (VG_RECK) und „Aufsummierung der richtig gelegte Bilder im DCS-R“ (FG_5x9). CI = Confidenzintervall.

In diesen beiden Abbildungen sind errechnete Leistungen der Probanden dargestellt, für die es im VLMT und DCS-R Handbuchnormen gibt. Mittels der Normwerttabellen aus den jeweiligen Testhandbüchern, den sogenannten „Handbuchnormen“, lässt sich überprüfen, inwieweit das individuelle Testergebnis in der Normalverteilung liegt, grenzwertig oder pathologisch ist. VG15 ist die Summe der richtig genannten Wörter im VLMT in den ersten fünf Durchgängen, in denen die neuen Begriffe wiederholt werden. Die Unterschiede zwischen Kontrollen und MS-Patienten waren auch hier nicht signifikant.

Bei den Patienten stagniert die Recognition nach dreißig Minuten und fällt genauso hoch aus wie bei den Kontrollen. Die Leistung verbessert sich bei den richtig gelegten Bildern im DCS-R bei den Patienten. Die Patientenleistungen waren nicht signifikant schlechter

gegenüber den Kontrollen. Ganz im Gegenteil lag die Tendenz zu einer nicht signifikant besseren Leistung der Patienten verglichen mit den Kontrollen vor.

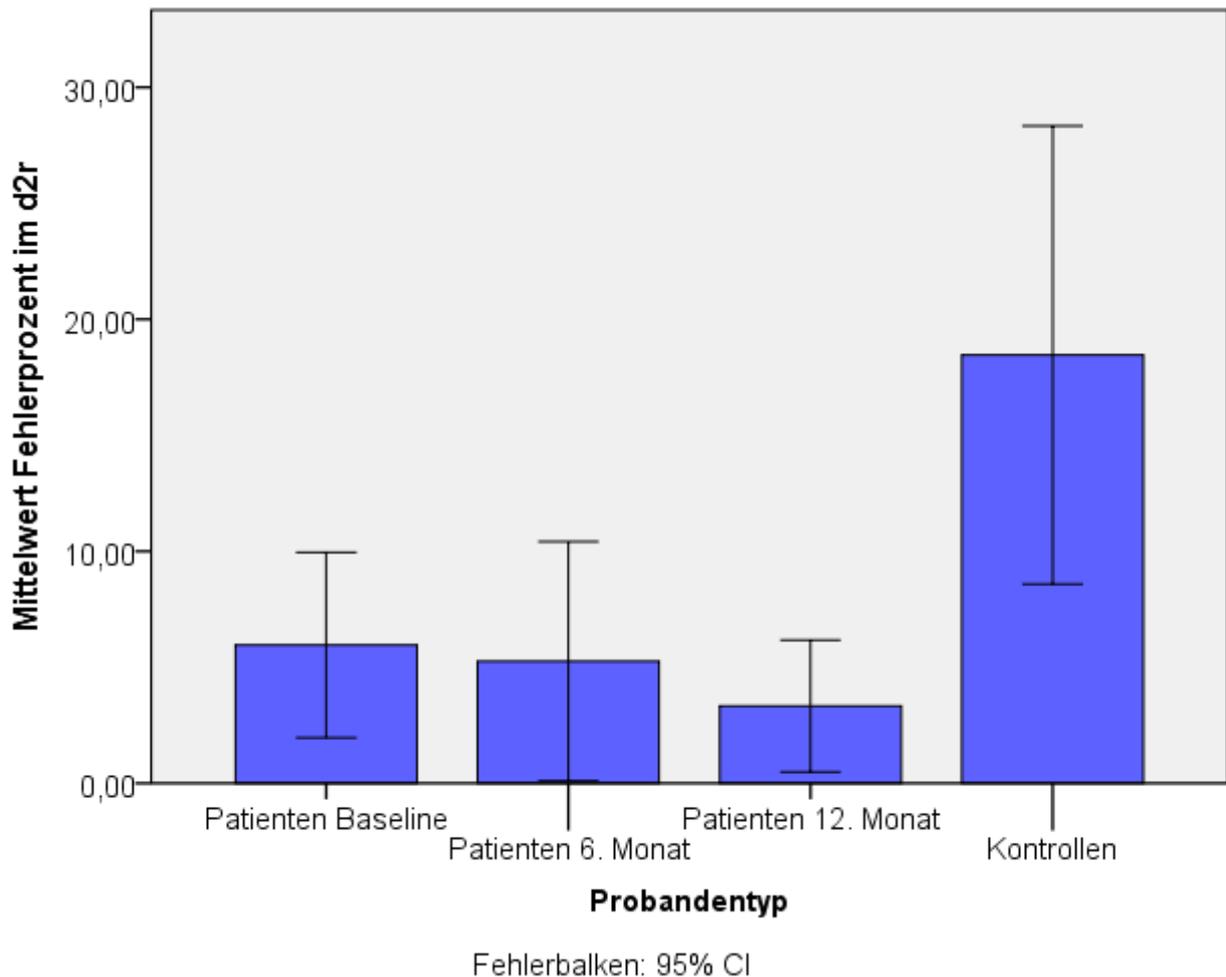


Abb. 5: Prozentualer Anteil von Fehlern an der Gesamtzahl von angekreuzten Buchstaben beim Ausdauer-Belastungs-Test (d2r) im Vergleich Kontrollen und Patienten. CI = Confidenzintervall.

Dieser Abbildung lässt sich entnehmen, dass die Kontrollen weniger sorgfältig bei der Lösung der Aufgabe gearbeitet haben, was mit dem Wert des Fehlerprozents beim d2r gemessen wird. Dieser Unterschied war signifikant, die Patienten also besser als die Kontrollen.

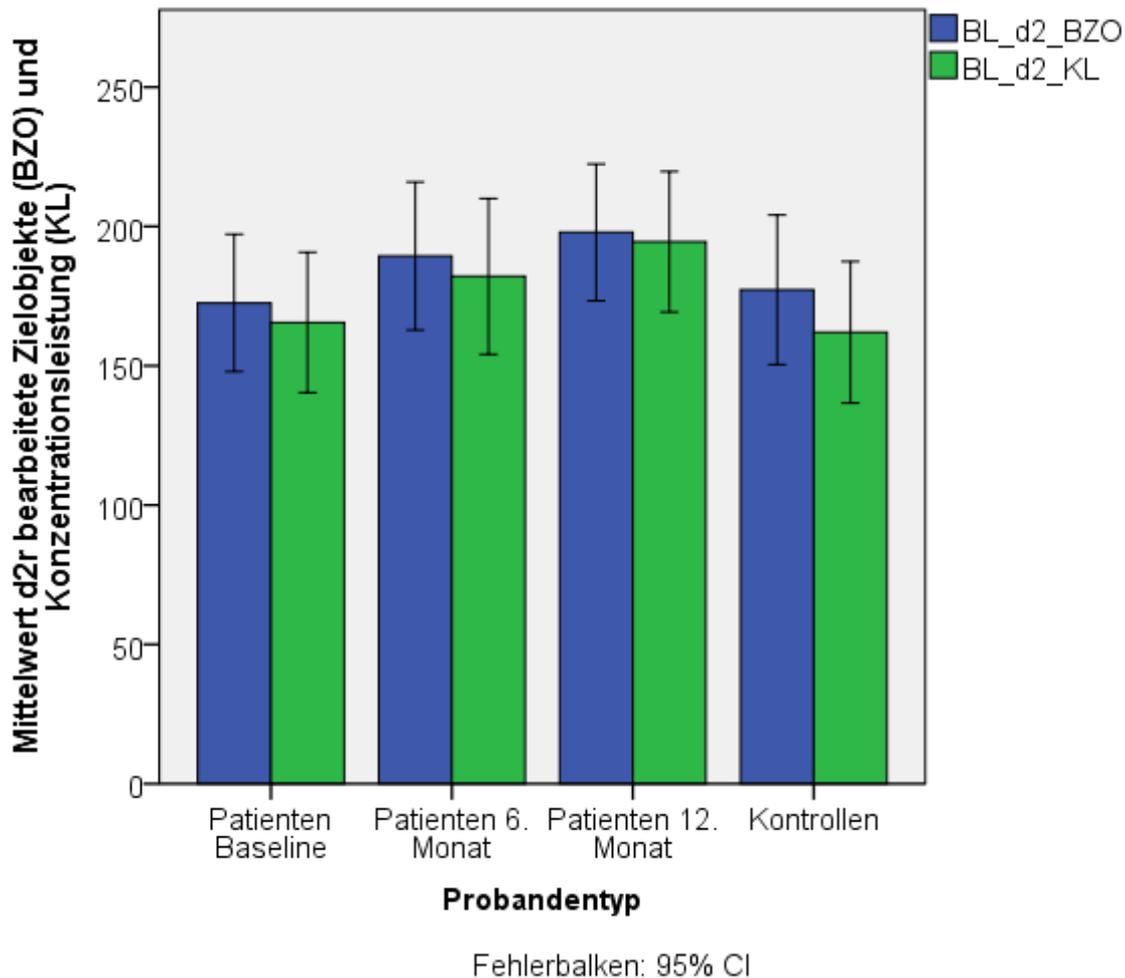


Abb. 6: Bearbeitete Zielobjekte (BZO) und Konzentrationsleistung (KL) beim Ausdauer-Belastungs-Test (d2r) im Vergleich Kontrollen und Patienten zur Baseline (BL). CI = Confidenzintervall.

Bei den bearbeiteten Zielobjekten (BZO) und der Konzentrationsleistung (KL) waren die Kontrollen in der grafischen Darstellung fast immer schlechter, dies jedoch nie signifikant. Die Konzentrationsleistung ist hier der aussagekräftigste Wert des d2r, da hierbei der prozentuale Fehleranteil innerhalb der angekreuzten Objekte gezeigt wird.

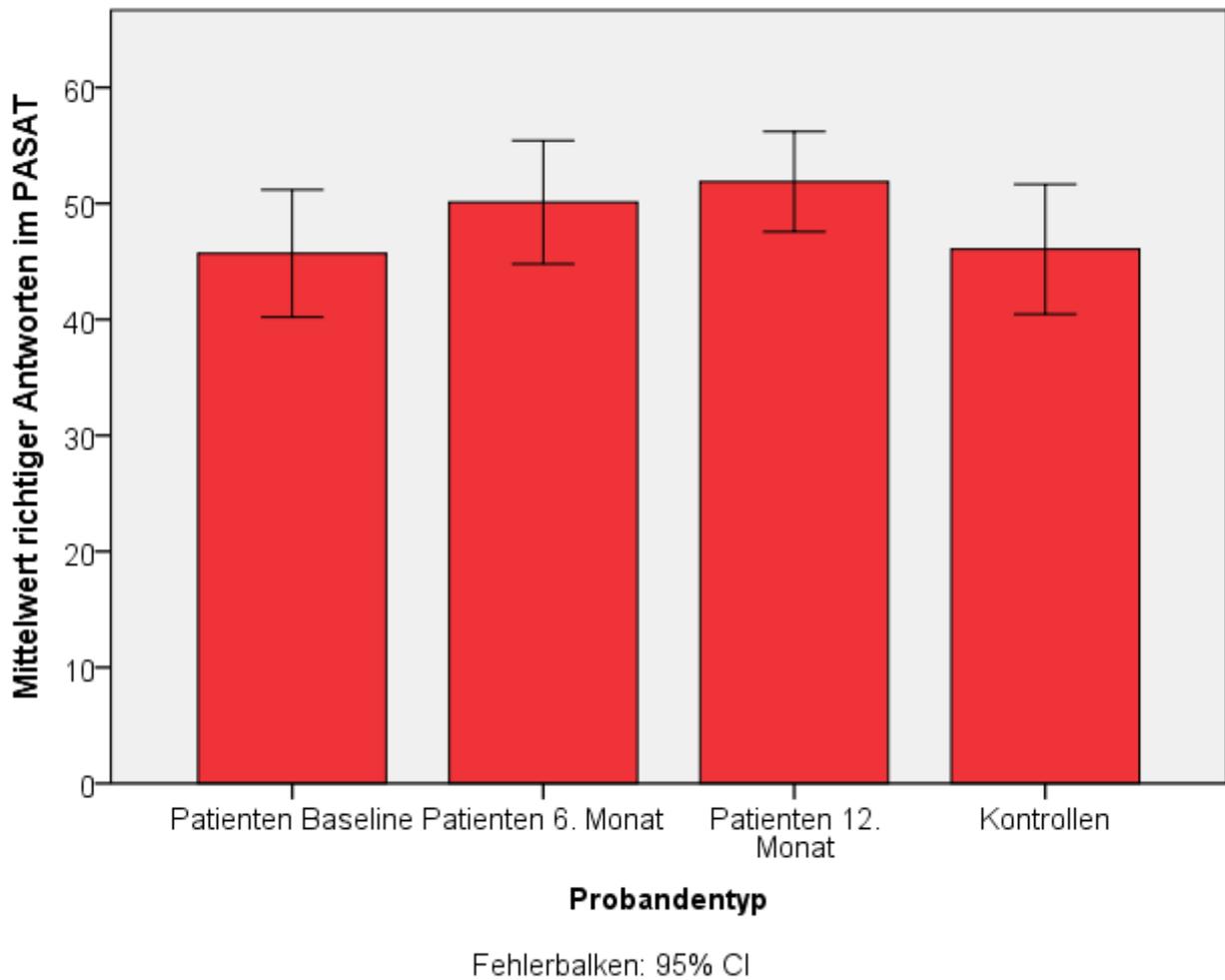


Abb. 7: Paced Serial Audition Test (PASAT): Anzahl richtiger Antworten. CI = Confidenzintervall.

Im PASAT waren die Patienten zu keinem Zeitpunkt schlechter als die Kontrollen. Somit konnte dieser Konzentrations-Belastungstest keine schlechtere Leistung in den vom PASAT getesteten kognitiven Teilleistungen wie Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis für die MS-Patienten nachweisen.

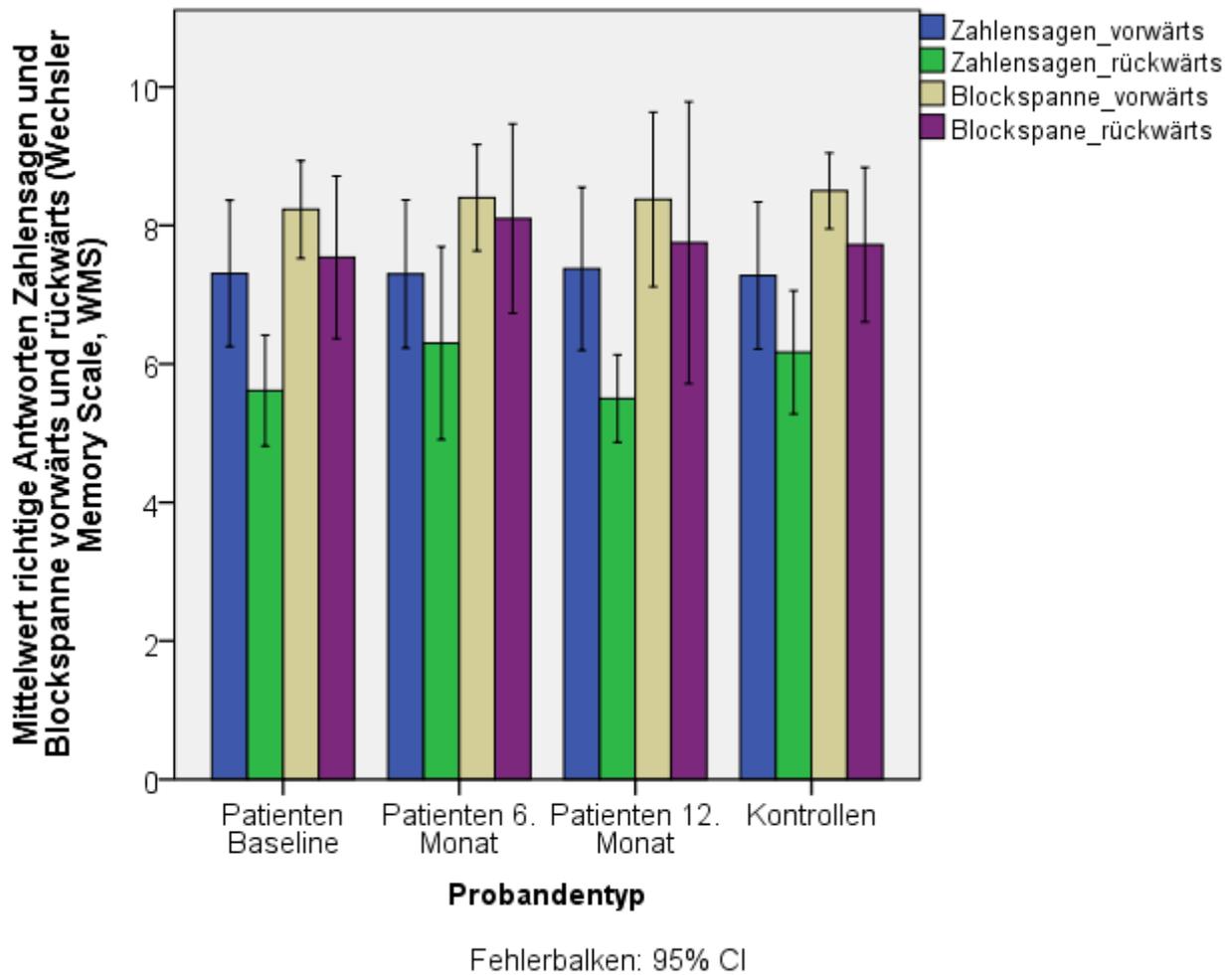


Abb. 8: Wechsler Memory Scale (WMS): Zahlensagen vorwärts und rückwärts, sowie Blockspanne vorwärts und rückwärts. CI = Confidenzintervall.

Beim Wechsler Memory Scale, dem Test des numerischen und räumlichen Kurzzeitgedächtnisses, schnitten die Patienten ebenfalls nicht signifikant schlechter ab als die Kontrollen.

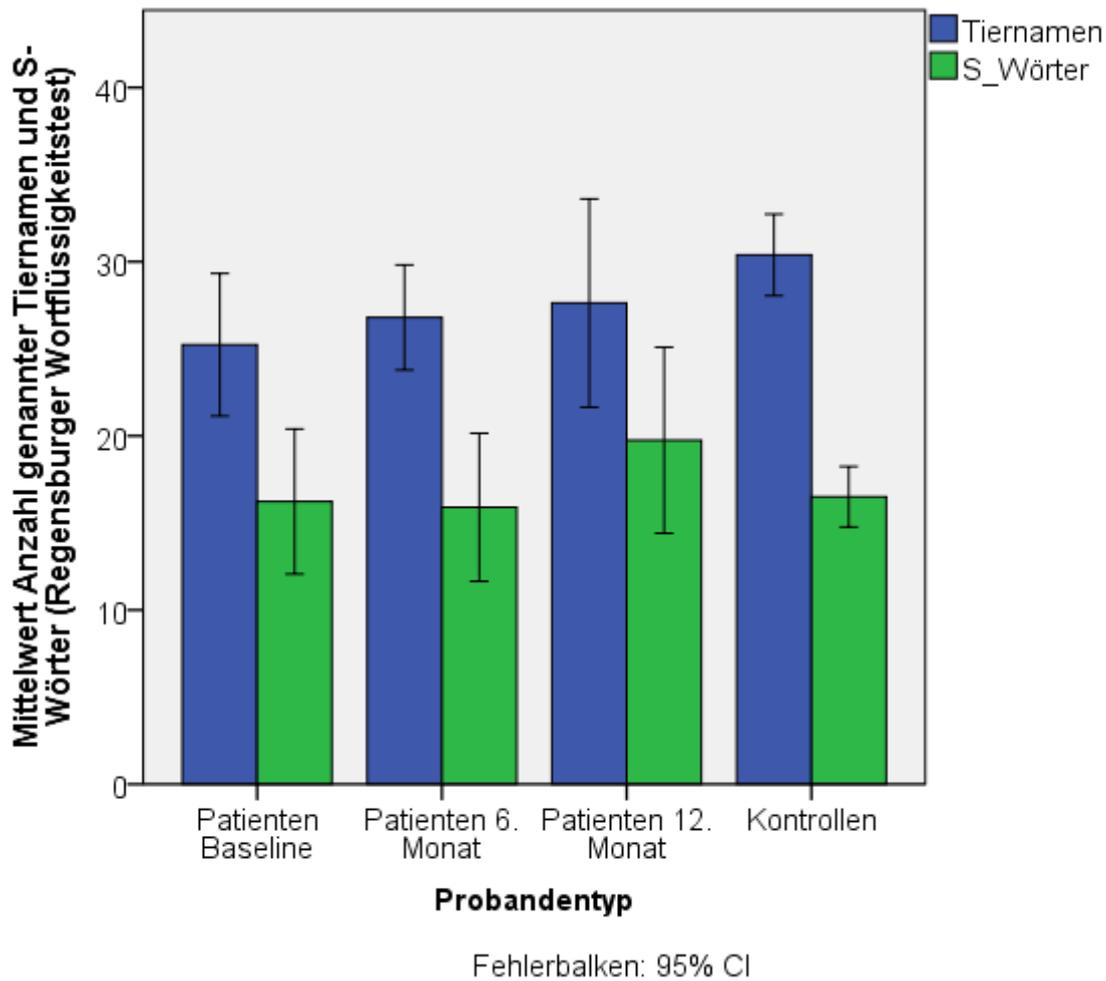


Abb. 9: Regensburger Wortflüssigkeits-Test: Anzahl richtig genannter Wörter („Tiernamen“ und „S_Wörter“, also Wörter, die mit „S“ anfangen) in einer Minute. CI = Confidenzintervall.

Bei diesem Test zeigte sich eine im Schnitt geringere Leistung der Patienten bei der Nennung konkreter Begriffe (Tiernamen). Dieser Unterschied war im t-Test zweier unabhängiger Stichproben zur Baseline und nach einem halben Jahr signifikant. Die Wortflüssigkeit in Kategorien ist damit zur Baseline und nach einem halben Jahr signifikant schlechter bei den Patienten im Vergleich mit den gesunden Kontrollen gewesen.

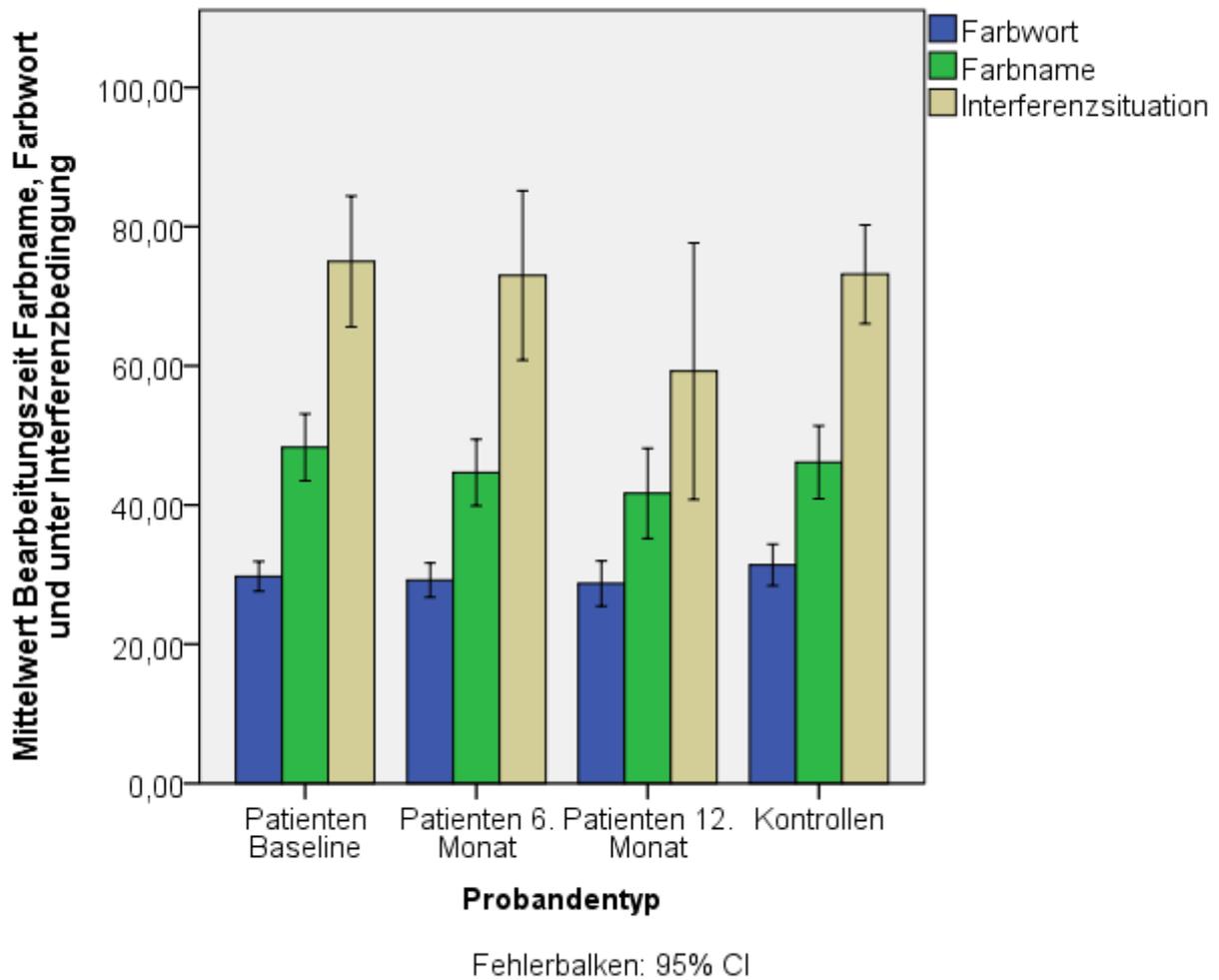


Abb. 10: Farb-Wort-Interferenztest (auch: „Stroop“): benötigte Zeit in Sekunden zur erfolgreichen Erfüllung der Aufgabe. CI = Confidenzintervall.

Im Vergleich zeigt sich, dass bei den ersten beiden Stufen des Tests die MS-Patienten zu einer schlechteren Leistung neigen. Dies hat sich jedoch nicht als signifikant erwiesen. Die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen waren auch unter Interferenzbedingungen nicht signifikant. Nach einem Jahr war die Leistung der Patienten unter Interferenzbedingungen bei erheblicher Streubreite der Leistungen im Schnitt deutlich besser als die der Kontrollen.

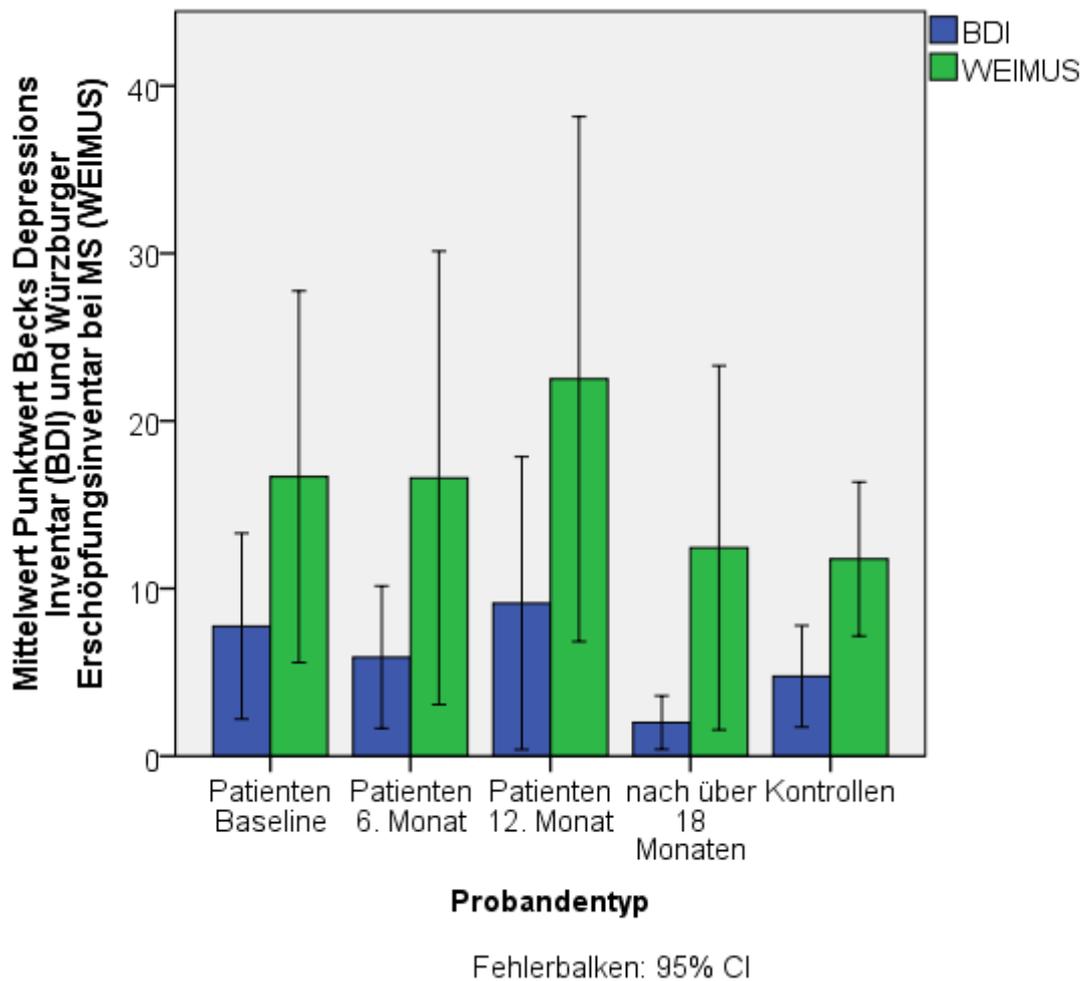


Abb. 11: Becks Depressions-Inventar (BDI) und das Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS (WEIMUS): Ergebnisse in Punkten. CI = Confidenzintervall.

Die Unterschiede zwischen den Kontrollen und den Patienten im WEIMUS waren beim Follow Up nach einem Jahr ($p < 0,05$) bei Varianzhomogenität signifikant, beim BDI hingegen nicht. Das Ergebnis der Befragung aller Patienten per Brief nach mindestens mehr als 1,5 Jahren entsprach fast exakt dem Ergebnis der Kontrollen, bei einer schlechten Antwortquote und fehlenden Antworten der besonders betroffenen Patienten. Damit zeigt sich eine Tendenz, dass die Patienten ein dauerhaftes, subjektives Erschöpfungsgefühl im Sinne einer Fatigue entwickeln, das statistisch signifikant ist.

Beim BDI wird erst ab einem Punktwert von sieben der Verdacht auf eine milde depressive Störung ausgesprochen (Benca et al., 2008). Dieses Niveau wird durchschnittlich von den MS-Patienten im Follow-Up nach einem Jahr erreicht. Der WEIMUS ist nach einer Punktzahl von mehr als 32 Punkten in seiner deutschen Version als pathologisch zu werten.

Der pathologischen Grenze sind die Patienten mit durchschnittlich 16 Punkten und die Kontrollen mit durchschnittlich 11 Punkten noch nicht nahe gekommen.

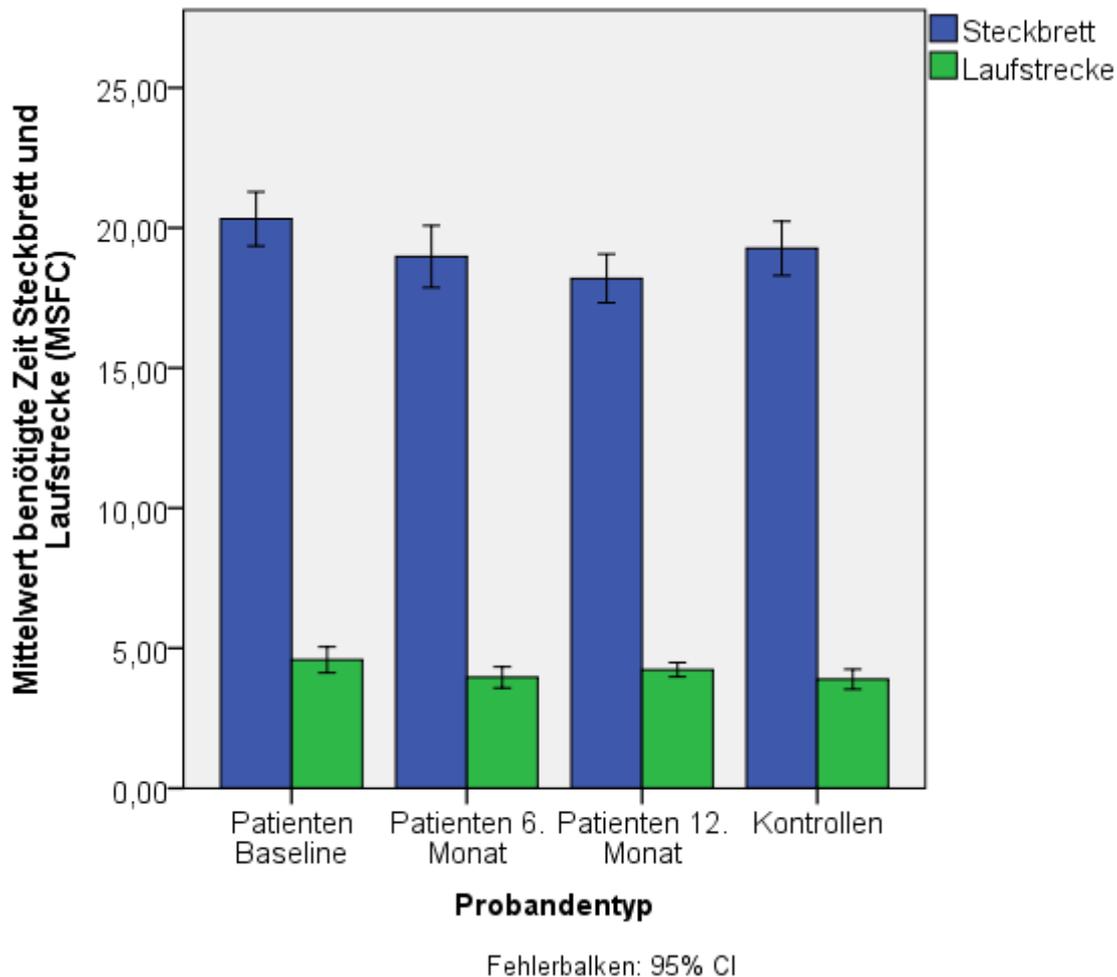


Abb. 12: Nine-Hole-Peg-Test (blaue Balken; "Steckbrett" oder NHPT) und Laufstrecke (grüne Balken) als Teile des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): durchschnittliche Dauer zur erfolgreichen Testbewältigung in Sekunden. CI = Confidenzintervall.

In der Überprüfung der motorischen Leistungen ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Test- und der Patientenpopulation feststellen. Dies zeigte sich ebenfalls in den Follow-Ups. Motorische Defizite zu Beginn der Erkrankung sind somit nicht durch unsere Tests objektivierbar. Beim NHPT ist sogar bei den Patienten in der grafischen Darstellung ein leichter Übungseffekt von Testzeittermin zu Testtermin sichtbar.

4.2 Einzelfallmatrizen

In den Einzelfallmatrizen liegen die Ergebnisse in den weißen Feldern im Bereich der Normalverteilung. Die hellgrauen Felder sind im grenzwertigen Bereich gemäß Handbuchnorm und dunkelgrau bedeutet eine unterdurchschnittliche Leistung außerhalb der Normalverteilung. Die Tabellen sind nach Gruppen sortiert (erst Kontrollen, dann Patienten) und innerhalb der Gruppe nach aufsteigendem Alter. Die Lücken in der Tabelle bei den MS-Patienten kommen durch Abbrechen der Studienteilnahme durch den jeweiligen Patienten zustande. Die Ergebnisse der Kontrollen zur Baseline wurden zur Vergleichbarkeit mit den Patienten für den Zeitpunkt nach einem halben Jahr und einem Jahr kopiert.

Tab. 6: Einzelfallmatrix Ergebnisse im VLMT: aufsummierte richtige Ergebnisse Durchgang 1-5 im VLMT (VG15) und korrigierte Recognition nach 30 Minuten (BL_VGRECK) zur Baseline (BL), nach sechs Monaten (6M) und zwölf Monaten (12M). Nr. = Nummer. K = Kontrollen. MS = MS-Patienten. Die Lücken bei den Patienten kommen durch Abbrechen der Studienteilnahme durch den Patienten zustande.

Typ	Nr.	Alter	BL_VG15	BL_VGRECK	6M_VG15	6M_VGRECK	12M_VG15	12M_VGRECK
K	11	19	57	13	57	13	57	13
K	16	20	69	15	69	15	69	15
K	23	20	61	14	61	14	61	14
K	17	23	70	15	70	15	70	15
K	18	25	62	11	62	11	62	11
K	21	26	50	4	50	4	50	4
K	12	27	64	15	64	15	64	15
K	8	29	56	14	56	14	56	14
K	31	29	59	14	59	14	59	14
K	7	30	58	15	58	15	58	15
K	27	30	53	10	53	10	53	10
K	20	34	52	14	52	14	52	14
K	13	42	54	15	54	15	54	15
K	26	43	67	13	67	13	67	13
K	10	50	54	15	54	15	54	15
K	38	57	42	2	42	2	42	2
K	36	61	52	9	52	9	52	9
MS	22	17	47	14				
MS	35	19	45	12	47	14	49	12
MS	0	20	45	14	51	13	64	15
MS	25	23	44	12	62	15	57	15
MS	28	25	70	12				
MS	1	28	63	13	64	11	66	15
MS	45	28	49	13				
MS	2	29	54	15	56	14	66	15
MS	32	31	53	11	46	11		
MS	34	32	75	15	70	14	73	15
MS	40	32	44	13	48	12		
MS	44	41	58	15	66	13	60	15
MS	41	44	62	15	60	15	61	15

In dieser Tabelle sieht man, dass nur zwei Kontrollen in der Recognition ein unterdurchschnittliches Ergebnis erzielt haben. Kein Patient zeigte an den Normwerten gemessen eine unterdurchschnittliche oder grenzwertige Leistung.

Tab. 7: Einzelfallmatrix der aufsummierten, richtig gelegten Figuren der fünf Durchgänge des DCS-R („FG_5x9“) zur Baseline (BL) und im Follow Up nach sechs Monaten (6M) und zwölf Monaten (12M). Nr. = Nummer. K = Kontrolle. MS = MS-Patient.

Typ	Nr.	Alter	BL_FG_5x9	6M_FG_5x9	12M_FG_5x9
K	11	19	14	14	14
K	16	20	33	33	33
K	23	20	26	26	36
K	17	23	30	30	30
K	18	25	34	34	34
K	21	26	29	29	29
K	12	27	39	39	39
K	8	29	27	27	27
K	31	29	30	30	30
K	7	30	37	37	37
K	27	30	20	20	20
K	20	34	32	32	32
K	13	42	35	35	35
K	3	43	29	29	29
K	26	43	24	24	24
K	10	50	21	21	21
K	38	57	7	7	7
K	36	61	19	19	19
MS	22	17	21		
MS	35	19	20	26	32
MS	0	20	24	31	41
MS	25	23	12	23	30
MS	28	25	29		
MS	1	28	33	33	36
MS	45	28	24		
MS	2	29	28	27	36
MS	32	31	34	27	
MS	34	32	40	42	32
MS	40	32	38	38	
MS	44	41	26	26	29
MS	41	44	26	35	40

Auch in diesem Test zur Überprüfung des visuellen Gedächtnisses liegen drei Kontrollen außerhalb der altersentsprechenden Normleistung. Bei den MS-Patienten trifft dies nur für eine Person zu.

Tab. 8: Einzelfallmatrix der Ergebnisse des d2r: Fehlerprozent (FPr), bearbeitete Zielobjekte (BZO) und Konzentrationsleistung (KL) zur Baseline (BL) und im Follow Up nach 6 Monaten (6M) und 12 Monaten (12M). Nr. = Nummer. K = Kontrolle. MS = MS-Patient.

Typ	Nr.	Alter	BL_FPr	BL_BZO	BL_KL	6M_FPr	6M_BZO	6M_KL	12M_FPr	12M_BZO	12M_KL
K	11	19	12,8	148	146	12,8	148	146	12,8	148	146
K	16	20	9,2	120	119	9,2	120	119	9,2	120	119
K	23	20	20,8	173	172	20,8	173	172	20,8	173	172
K	17	23	33,8	198	191	33,8	198	191	33,8	198	191
K	18	25	0	306	305	0	306	305	0	306	305
K	21	26	77,1	231	106	77,1	231	106	77,1	231	106
K	12	27	1,9	215	215	1,9	215	215	1,9	215	215
K	8	29	18,95	153	151	18,95	153	151	18,95	153	151
K	7	30	43,2	183	182	43,2	183	182	43,2	183	182
K	27	30	3,64	137	132	3,64	137	132	3,64	137	132
K	20	34	8,97	156	150	8,97	156	150	8,97	156	150
K	13	42	5,6	179	178	5,6	179	178	5,6	179	178
K	3	43	6,06	132	130	6,06	132	130	6,06	132	130
K	26	43	22,39	268	208	22,39	268	208	22,39	268	208
K	10	50	21,1	123	121	21,1	123	121	21,1	123	121
K	38	57	4,37	137	131	4,37	137	131	4,37	137	131
K	36	61	24	154	117	24	154	117	24	154	117
MS	22	17	8	163	163						
MS	35	19	22,5	142	110	5	160	158	7,5	173	169
MS	0	20	10,84	212	189	6,63	226	226	6,3	221	207
MS	25	23	0,01	117	117	5,38	167	158	1,1	180	179
MS	28	25	4,4	227	217						
MS	1	28	12,39	218	218	12	250	220	7,3	233	233
MS	45	28	0,07	134	134						
MS	2	29	4,8	124	123	22,38	143	111	4,4	158	151
MS	32	31	0	170	169	1,1	185	185			
MS	34	32	0	243	242	0	241	241	0,01	238	238
MS	40	32	9,2	152	138	0,05	156	156			
MS	44	41	4	172	165	0,02	181	181	0,03	188	187
MS	41	44	1,2	169	167	0	185	185	0,02	192	192

Im Dauer-Aufmerksamkeit-Belastungstest zeigten 10 von 17 Kontrollen in einem Leistungswert ein grenzwertiges bis deutlich unterdurchschnittliches Ergebnis. Bei den Patienten war dies nur bei 4 von 13 der Fall.

Tab. 9: Einzelfallmatrix Ergebnisse WMS: Zahlensagen vorwärts (ZV), rückwärts (ZR), Blockspanne vorwärts (BV), rückwärts (BR) gemäß Handbuchnormen zur Baseline (BL), nach 6 Monaten („6“), 12 Monaten („12“). Nr. = Nummer. K=Kontrolle. MS=MS-Patient.

Typ	Nr.	Alter	BL_ZV	BL_ZR	BL_BV	BL_BR	6_ZV	6_ZR	6_BV	6_BR	12_ZV	12_ZR	12_BV	12_BR
K	11	19	9	4	9	4	9	4	9	4	9	4	9	4
K	16	20	12	10	10	10	12	10	10	10	12	10	10	10
K	23	20	6	3	7	9	6	3	7	9	6	3	7	9
K	17	23	5	6	9	8	5	6	9	8	5	6	9	8
K	18	25	6	7	10	9	6	7	10	9	6	7	10	9
K	21	26	4	6	9	6	4	6	9	6	4	6	9	6
K	12	27	7	5	9	10	7	5	9	10	7	5	9	10
K	8	29	7	5	7	7	7	5	7	7	7	5	7	7
K	31	29	8	9	9	12	8	9	9	12	8	9	9	12
K	7	30	11	4	8	10	11	4	8	10	11	4	8	10
K	27	30	9	8	8	6	9	8	8	6	9	8	8	6
K	20	34	6	6	9	7	6	6	9	7	6	6	9	7
K	13	42	7	7	9	9	7	7	9	9	7	7	9	9
K	3	43	6	6	10	10	6	6	10	10	6	6	10	10
K	26	43	8	8	6	5	8	8	6	5	8	8	6	5
K	10	50	4	6	8	5	4	6	8	5	4	6	8	5
K	38	57	8	5	8	6	8	5	8	6	8	5	8	6
K	36	61	8	6	8	6	8	6	8	6	8	6	8	6
MS	22	17	4	4	8	9								
MS	35	19	8	5	8	7	7	4	8	6	5	5	8	7
MS	0	20	7	6	10	10	7	6	10	9	7	6	9	7
MS	25	23	5	5	8	5	4	8	9	7	7	5	11	5
MS	28	25	9	7	7	5								
MS	1	28	6	6	7	7	9	8	9	11	8	6	7	6
MS	45	28	8	7	10	6								
MS	2	29	9	5	9	6	8	5	8	8	9	5	6	7
MS	32	31	6	5	8	9	6	4	8	7				
MS	34	32	7	6	9	11	7	7	8	10	6	5	8	12
MS	40	32	10	3	8	6	8	4	7	5				
MS	44	41	7	6	9	9	8	8	10	10	8	5	9	11
MS	41	44	9	8	6	8	9	9	7	8	9	7	9	7

In diesem Test des numerischen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses zeigten 10 von 18 Kontrollen ein grenzwertiges oder unterdurchschnittliches Ergebnis. Bei den Patienten hatte im Laufe der Untersuchung jeder mindestens einmal ein grenzwertiges Ergebnis. Die Unterschiede zwischen den Patienten und den Kontrollen waren jedoch nicht signifikant.

Tab. 10: Wortflüssigkeit (WFL) im RWT für Tiernamen (T) und S-Wörter (S) zur Baseline (BL) und im Follow Up nach sechs Monaten (6 M) und zwölf Monaten (12M). Nr. = Nummer. K=Kontrolle. MS=MS-Patient.

Typ	Nr.	Alter	BL_WFL_T	BL_WFL_S	6M_WFL_T	6M_WFL_S	12M_WFL_T	12M_FL_S
K	11	19	25	11	25	11	25	11
K	16	20	31	14	31	14	31	14
K	23	20	20	22	20	22	20	22
K	17	23	31	13	31	13	31	13
K	18	25	35	18	35	18	35	18
K	21	26	31	15	31	15	31	15
K	12	27	35	20	35	20	35	20
K	8	29	31	15	31	15	31	15
K	31	29	36	13	36	13	36	13
K	7	30	36	20	36	20	36	20
K	27	30	31	20	31	20	31	20
K	20	34	23	12	23	12	23	12
K	13	42	35	14	35	14	35	14
K	3	43	31	16	31	16	31	16
K	26	43	31	23	31	23	31	23
K	10	50	31	18	31	18	31	18
K	38	57	23	17	23	17	23	17
K	36	61	31	16	31	16	31	16
MS	22	17	29	8				
MS	35	19	17	10	23	8	13	24
MS	0	20	17	22	26	12	27	7
MS	25	23	40	9	31	9	37	24
MS	28	25	22	27				
MS	1	28	25	19	27	25	31	25
MS	45	28	21	19				
MS	2	29	21	11	25	15	25	18
MS	32	31	29	13	26	15		
MS	34	32	33	27	34	20	25	14
MS	40	32	19	8	19	12		
MS	44	41	30	17	30	19	32	22
MS	41	44	25	21	27	24	31	24

Nur eine Kontrolle zeigt gemäß der Handbuchnormen im Test der Wortflüssigkeit eine unterdurchschnittliche Leistung, hingegen lässt sich dies für 6 der 13 Patienten sagen.

Tab. 11: Stroop für das Benennen des Farbnamens (FN), Farbkästchens (FW) und Benennung der Schriftfarbe unter Interferenzbedingung (IN) zur Baseline (BL), nach 6 Monaten (6M) und 12 Monaten (12M). Nr. = Nummer. K=Kontrolle. MS=MS-Patient.

Typ	Nr.	Alter	BL_FN	BL_FW	BL_IN	6M_FN	6M_FW	6M_IN	12M_FN	12M_FW	12M_IN
K	11	19	35,3	54,19	73,33	35,3	54,19	73,33	35,3	54,19	73,33
K	16	20	30,87	48,87	71,75	30,87	48,87	71,75	30,87	48,87	71,75
K	23	20	45,75	60,19	75,81	45,75	60,19	75,81	45,75	60,19	75,81
K	17	23	30,37	47,03	72,63	30,37	47,03	72,63	30,37	47,03	72,63
K	18	25	23,23	35,75	53,22	23,23	35,75	53,22	23,23	35,75	53,22
K	21	26	29,15	47,75	62,47	29,15	47,75	62,47	29,15	47,75	62,47
K	12	27	25,09	32,62	58,12	25,09	32,62	58,12	25,09	32,62	58,12
K	8	29	36,06	50,84	79,16	36,06	50,84	79,16	36,06	50,84	79,16
K	31	29	29,19	41,78	70,97	29,19	41,78	70,97	29,19	41,78	70,97
K	7	30	24,78	33,38	63,46	24,78	33,38	63,46	24,78	33,38	63,46
K	27	30	29,31	40,34	78,72	29,31	40,34	78,72	29,31	40,34	78,72
K	20	34	28,65	77,12	104,55	28,65	77,12	104,55	28,65	77,12	104,55
K	13	42	26,5	37,78	58,54	26,5	37,78	58,54	26,5	37,78	58,54
K	3	43	31,72	43,31	58,34	31,72	43,31	58,34	31,72	43,31	58,34
K	26	43	27,44	40,19	73,78	27,44	40,19	73,78	27,44	40,19	73,78
K	10	50	33,6	47,63	70,41	33,6	47,63	70,41	33,6	47,63	70,41
K	38	57	43,06	43,91	102,19	43,06	43,91	102,19	43,06	43,91	102,19
K	36	61	34,84	48	89,4	34,84	48	89,4	34,84	48	89,4
MS	22	17	35,34	53,53	75,5						
MS	35	19	32,32	48,31	74,78	28,34	41,44	72,41	30,78	33,84	13,31
MS	0	20	25,46	51,35	68,03	30,31	45,43	59,88	28,47	44,1	56,5
MS	25	23	29,93	59,97	102,25	31,04	45,09	93,6	30,25	43,25	65,9
MS	28	25	26,21	40,06	63,53						
MS	1	28	27,56	38,72	52,25	27,37	35,34	49,77	26,96	35,06	52,34
MS	45	28	31,75	41,31	74,78						
MS	2	29	25,43	49	73,44	24,2	49,4	72,62	22,9	46,34	70,2
MS	32	31	30	44,31	73,63	30,4	42,75	71,13			
MS	34	32	33,53	52,3	78,78	32,4	50,75	80,29	34,46	49,1	90,38
MS	40	32	34,25	59,03	105,28	34,12	54,97	105,53			
MS	44	41	29,41	55,19	80,07	30,53	48,04	70,22	31,72	51,53	68,92
MS	41	44	25,41	34,66	52,69	23,32	33,62	54,35	24,23	30,14	56,3

Dieser Test zeigt sämtliche Ergebnisse aller Patienten und Kontrollen zu allen Zeitpunkten innerhalb der Normwerte gemäß Handbuchnorm für den Farb-Wort-Interferenztest zur Überprüfung der Ablenkbarkeit bei einer Konzentrationsleistung.

Tab. 12: Punktergebnisse in Becks Depressions Inventar (BDI) und im WEIMUS (WEIM) zur Baseline (BL), nach 6 Monaten (6M) und 12 Monaten (12M). Die Lücken bei den MS-Patienten kommen durch Abbrechen der Studienteilnahme durch den jeweiligen Patienten zustande. Nr. = Nummer. K=Kontrolle. MS=MS-Patient.

Typ	Nr.	Alter	BL_BDI	BL_WEIM	6M_BDI	6M_WEIM	12M_BDI	12M_WEIM
K	11	19	4	23	4	23	4	23
K	16	20	2	8	2	8	2	8
K	23	20	0	8	0	8	0	8
K	17	23	3	4	3	4	3	4
K	18	25	3	18	3	18	3	18
K	21	26	10	11	10	11	10	11
K	12	27	0	11	0	11	0	11
K	8	29	0	17	0	17	0	17
K	31	29	1	0	1	0	1	0
K	7	30	1	0	1	0	1	0
K	27	30	1	8	1	8	1	8
K	20	34	17	33	17	33	17	33
K	13	42	20	11	20	11	20	11
K	26	43	7	0	7	0	7	0
K	10	50	1	10	1	10	1	10
K	38	57	5	17	5	17	5	17
K	36	61	6	21	6	21	6	21
MS	22	17	13	24				
MS	35	19	17	41	13	44	12	31
MS	0	20	3		4	9	4	6
MS	25	23	6	29	2	6	2	22
MS	28	25	2	1				
MS	1	28	4	26	7	24	7	34
MS	45	28	0	0				
MS	2	29	29	35	19	46	33	50
MS	32	31	0	0	0	2		
MS	34	32	13	41	5	35	11	37
MS	40	32	1	2	0	0		
MS	44	41	5	0	5	0	2	0
MS	41	44	3	1	4	0	2	0

Hier steht die orangene Farbe für eine milde Symptomatik, die rote für eine deutlich pathologische. In der Patientengruppe sieht man bei fünf Individuen grenzwertige Ergebnisse, von denen drei auch deutlich pathologische Punktwerte zeigen. Ein Patient hat in beiden Tests durchgehend pathologische Punktwerte. Am häufigsten ist der WEIMUS pathologisch gewesen. Bei den Kontrollen zeigen sich nur bei zwei Patienten im BDI und einem Patienten im WEIMUS pathologische Punktwerte.

Tab. 13: Darstellung der Testergebnisse im Nine Hole Peg Test (NHPT) als Teil des MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) zur Baseline (BL), nach sechs Monaten (6M) und zwölf Monaten (12M). Nr. = Nummer. K=Kontrolle. MS=MS-Patient.

Typ	Nr.	Alter	BL_NHPT	6M_NHPT	12M_NHPT
K	11	19	20,28	20,28	20,28
K	16	20	21,76	21,76	21,76
K	23	20	18,25	18,25	18,25
K	17	23	17,3	17,3	17,3
K	18	25	18,21	18,21	18,21
K	21	26	16,52	16,52	16,52
K	12	27	18,53	18,53	18,53
K	8	29	22,56	22,56	22,56
K	31	29	19,55	19,55	19,55
K	7	30	17,91	17,91	17,91
K	27	30	20,99	20,99	20,99
K	20	34	17,53	17,53	17,53
K	13	42	19,27	19,27	19,27
K	3	43	19,05	19,05	19,05
K	26	43	18,29	18,29	18,29
K	10	50	19,02	19,02	19,02
K	38	57	23,93	23,93	23,93
K	36	61	17,88	17,88	17,88
MS	22	17	21,3		
MS	35	19	18,86	18,96	19,34
MS	0	20	21,01	20	19,88
MS	25	23	21,93	18,34	16,85
MS	28	25	21,1		
MS	1	28	19,25	17,98	18,45
MS	45	28	19,98		
MS	2	29	20,91	20,65	17,73
MS	32	31	19,72	18	
MS	34	32	20,08	18,9	18,14
MS	40	32	23,71	22,15	
MS	44	41	17,41	17,02	17,04
MS	41	44	18,91	17,77	18,13

Es zeigen 6 von 13 Patienten pathologische Leistungen in dieser Feinmotorik-Aufgabe, wohingegen nur 2 der 17 Kontrollen eine solche unterdurchschnittliche Leistung erbringen.

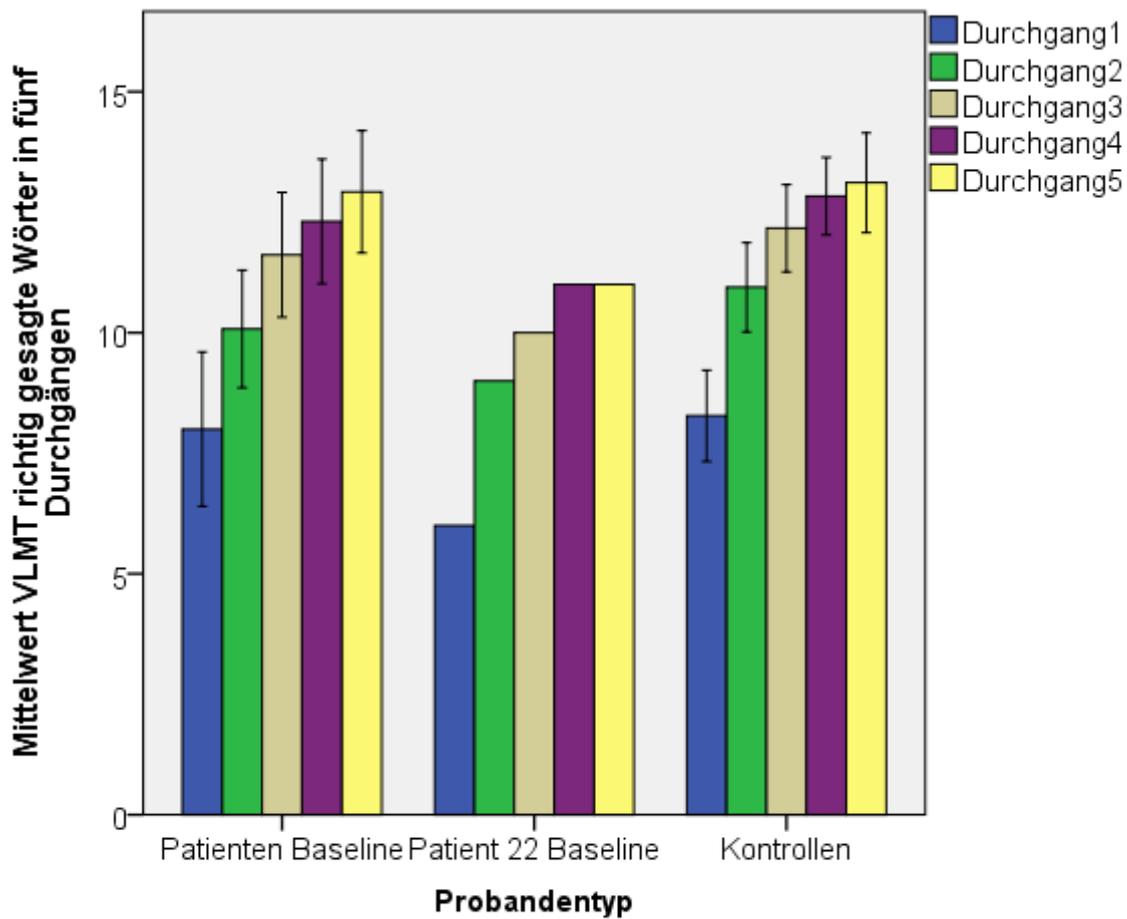
4.3 Ergebnisse der Einzelfälle

Interessant ist das Herausgreifen der Patienten mit der schlechtesten Performance in den Tests im Vergleich zum Gesamtkollektiv der MS-Patienten.

Patient 22

Patient 22 war zum Zeitpunkt der Untersuchung 18 Jahre alt und hatte zwölf Bildungsjahre mit geplantem Abitur. Der Patient hatte keine psychiatrische oder neurologische Voranamnese. Der Patient hat die weitere Teilnahme an der Studie nach der Baselinetestung abgelehnt, um Zweitmeinungen zu der Erkrankung einzuholen und wohnortnah behandelt zu werden. Bei dem Patienten 22 waren die sensomotorischen Defizite zum Zeitpunkt der Untersuchung vollständig remittiert und ein schubförmiger Verlauf der Multiplen Sklerose diagnostisch gesichert. Der Patient lehnte eine schubprophylaktische Behandlung ab. Wir haben keine weiteren Informationen nach Diagnosestellung vorliegen.

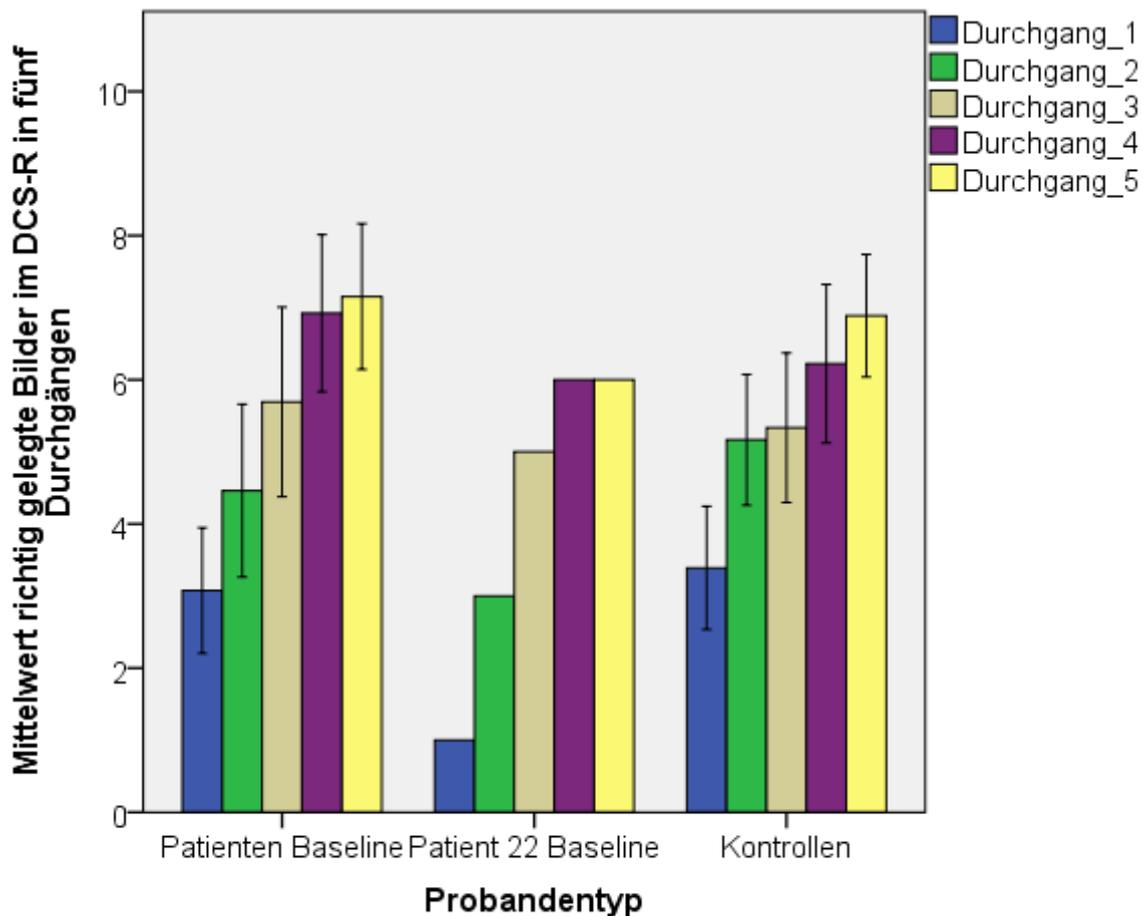
So kann man bei Patient 22, wie in untenstehender Abbildung, eine unterdurchschnittliche Leistung im VLMT im Vergleich zu allen anderen Kollektiven beobachten.



Fehlerbalken: 95% CI

Abb. 13: Patient 22 beim Verbalen Lern-Merkfähigkeitstest (VLMT) zur Baseline im Vergleich zu den Kollektiven in fünf Durchgängen: Anzahl richtig gesagter Wörter im Mittelwert. CI = Confidenzintervall.

Patient 22 hatte innerhalb des MS-Kollektivs auch schlechte Ergebnisse in der Testung des Figuralen Gedächtnisses im DCS-R, befand sich aber auf zum Teil gleichem Niveau wie die Kontrollen.



Fehlerbalken: 95% CI

Abb. 14: Patient 22 beim Diagnosticum zur Cerebralschädigung (DCS-R) zur Baseline im Vergleich zu anderen Kollektiven: Anzahl richtig gelegter Bilder im Mittelwert. CI = Confidenzintervall.

Im PASAT waren die Ergebnisse des Patienten 22 ebenfalls schlechter als im Vergleich zu den anderen Kollektiven.

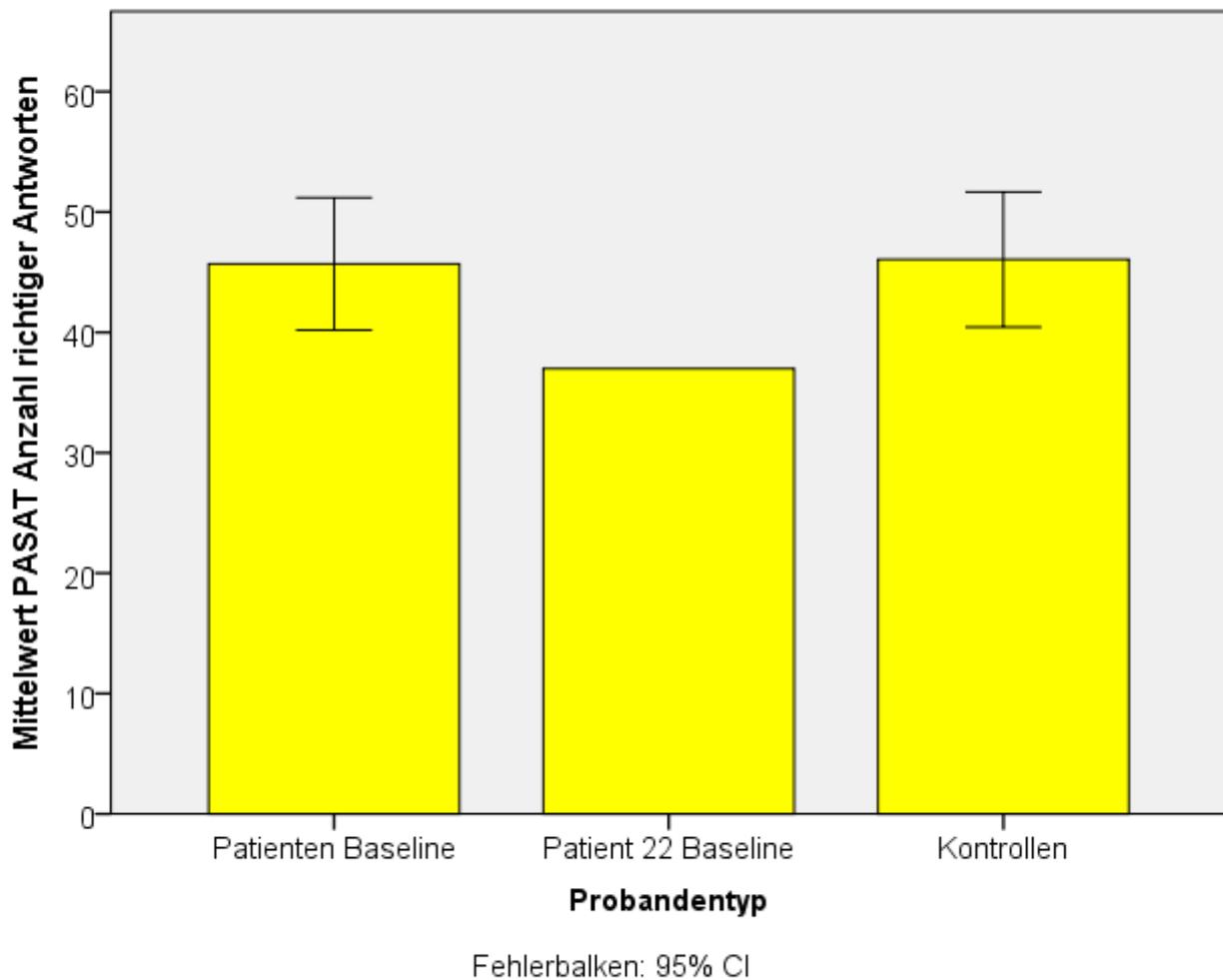


Abb. 15: Patient 22 beim PASAT zur Baseline im Vergleich zu anderen Kollektiven. CI = Confidenzintervall.

Patient 35

Dieser Patient war zum Zeitpunkt der Baseline 21 Jahre alt und besaß zehn Bildungsjahre bei einem Durchschnitt beider Kollektive von 14 Bildungsjahren. Es lagen keine psychiatrischen oder neurologischen Vorerkrankungen vor. Der Patient begann eine Behandlung mit Copaxone nach Diagnosestellung. In unserem Beobachtungszeitraum trat bei dem Patienten seit Diagnosestellung ein Schub auf.

Aus dem Bereich der Gedächtnisfunktion sind der VLMT, der DCS-R und der PASAT bei Patient Nummer 35 unterdurchschnittlich. Seine Leistungen in diesen drei Tests zählen zu den schlechtesten im Patientenkollektiv. Patient 35 ist bei Betrachtung aller Tests das

Individuum mit den schlechtesten Ergebnissen innerhalb des Patientenkollektivs, das an beiden Terminen des Follow-Up teilgenommen hat.

Patient 35 erreicht nie die volle Zahl von 15 Wörtern in den fünf Durchläufen des VLMT, auch nicht nach einem halben Jahr und nicht nach einem Jahr. Dies trat trotz des zu erwartenden Lerneffekts auf (siehe folgende Abbildung).

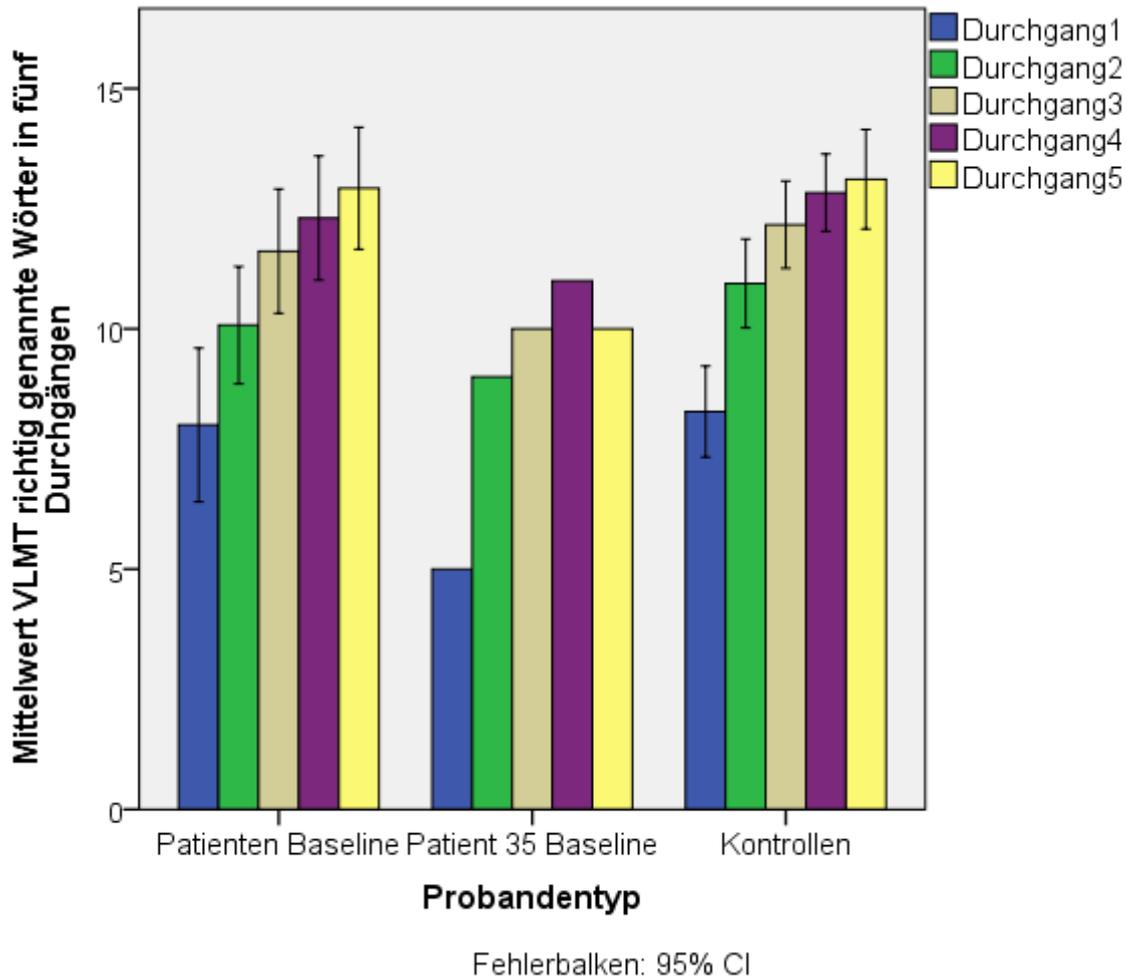


Abb. 16: Patient 35 mit Baseline-Ergebnissen im Verbalen Lern-Merkfähigkeits-Test (VLMT) im Vergleich mit den anderen Patienten und den Kontrollen: richtig erinnerte Wörter in fünf Durchgängen. CI = Confidenzintervall.

Im DCS-R lässt sich bei Patient 35 beobachten, dass er keine gute Steigerung der Leistung in dem Legen der Figuren in den einzelnen Durchgängen erreicht, wie es bei den

anderen Kollektiven der Fall ist (siehe untenstehende Abbildung). Der Patient erreicht auch nicht die durchschnittliche Anzahl von acht gelegten Figuren im vierten und fünften Durchgang. Dabei sind beide Kollektive im ersten Durchgang fast gleich leistungsstark. Die Strichfiguren konsolidieren also nicht im Kurzzeitgedächtnis des Patienten. Derselbe Befund findet sich in der Testung noch angedeutet nach einem halben und dann nicht mehr nach einem ganzen Jahr. In den Testungen des Langzeitgedächtnisses durch Wiedererkennen zeigte sich hingegen im VLMT, wie im DCS-R ein fast normales Ergebnis. Im Test der Feinmotorik im Nine-Hole-Peg-Test erreichte der Patient Normalwerte.

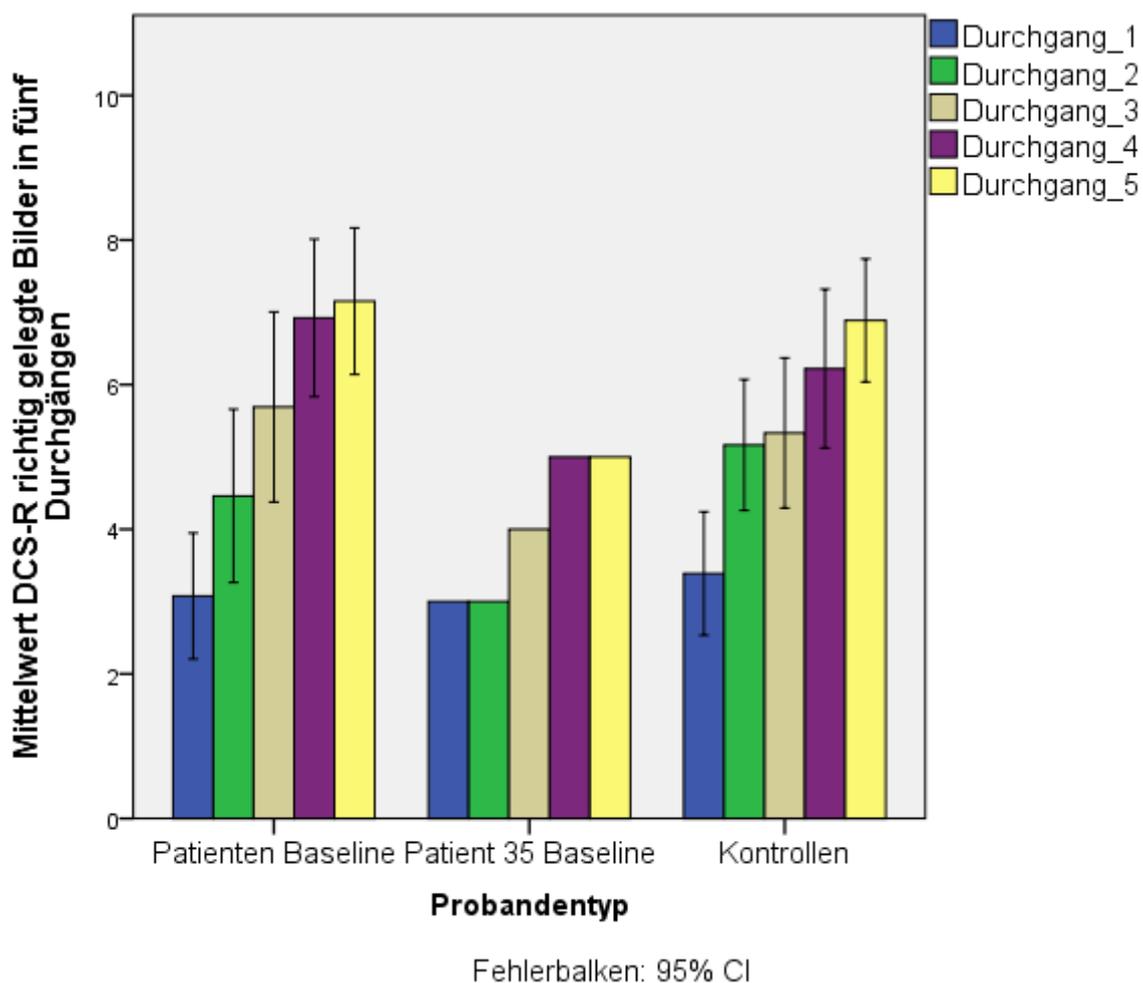


Abb. 17: Patient 35 mit Baseline-Ergebnissen im DCS-R im Vergleich mit den anderen Patienten und den Kontrollen . CI = Confidenzintervall.

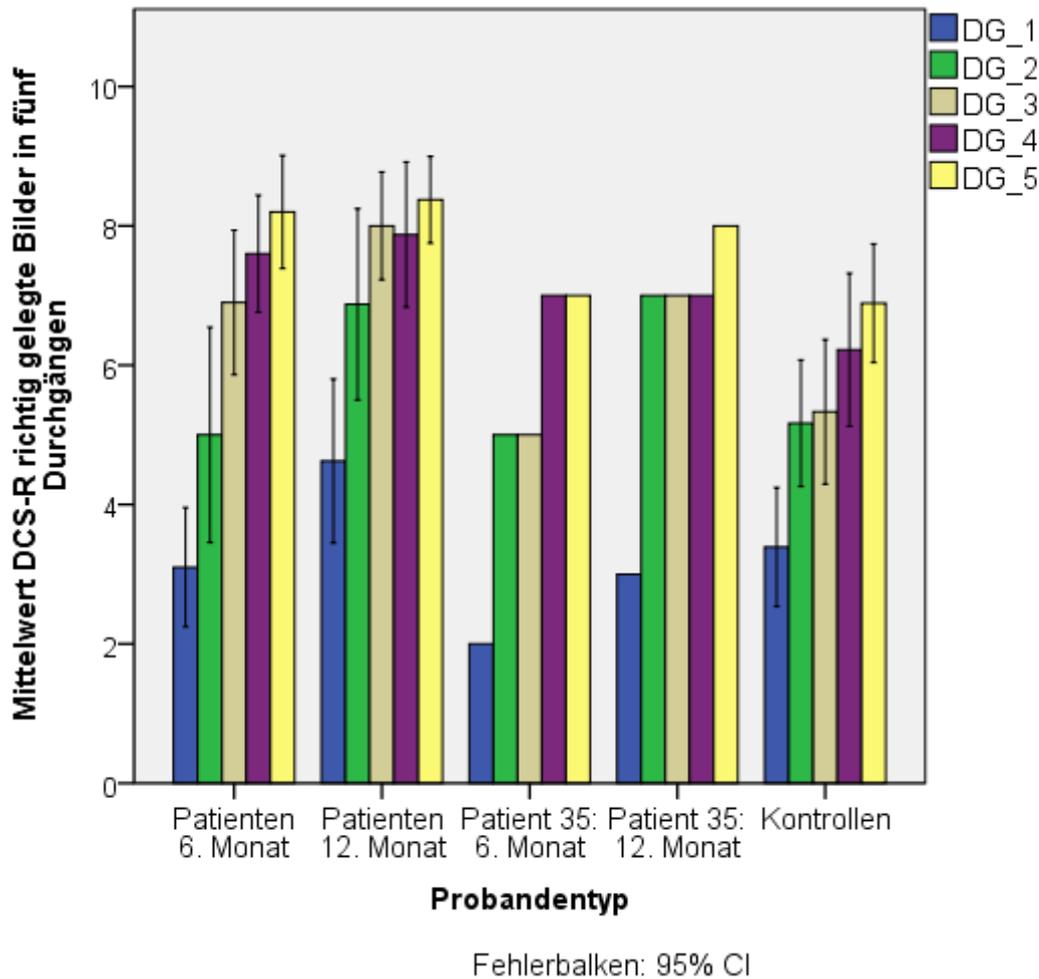


Abb. 18: Patient 35 mit Ergebnissen nach sechs und zwölf Monaten im DCS-R im Vergleich mit den anderen Patienten und den Kontrollen in jeweils fünf Durchgängen (DG 1-5). CI = Confidenzintervall.

Weitere Tests, in denen der Patient unterdurchschnittlich abschnitt, waren der PASAT und der Wortflüssigkeitstest. Vor allem die Wortflüssigkeit in Kategorien anhand von Tiernamen war somit schwächer ausgeprägt. Ebenso war die Leistung im PASAT schlechter als bei den anderen Kollektiven.

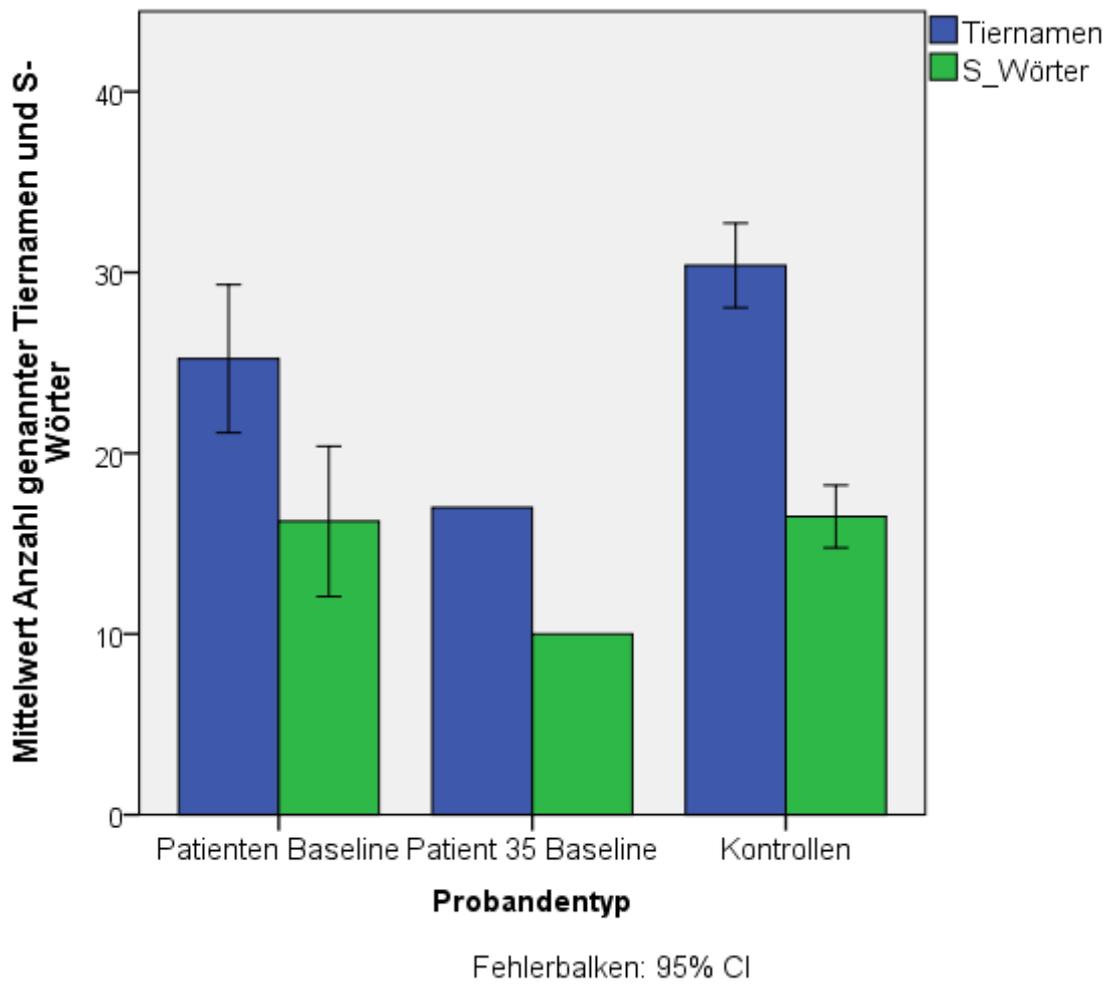


Abb. 19: Patient 35 mit Baseline-Ergebnissen im Wortflüssigkeitstest (Tiernamen und S_Wörter, also Wörter, die mit „S“ anfangen) im Vergleich mit den anderen Patienten und den Kontrollen. CI = Confidenzintervall.

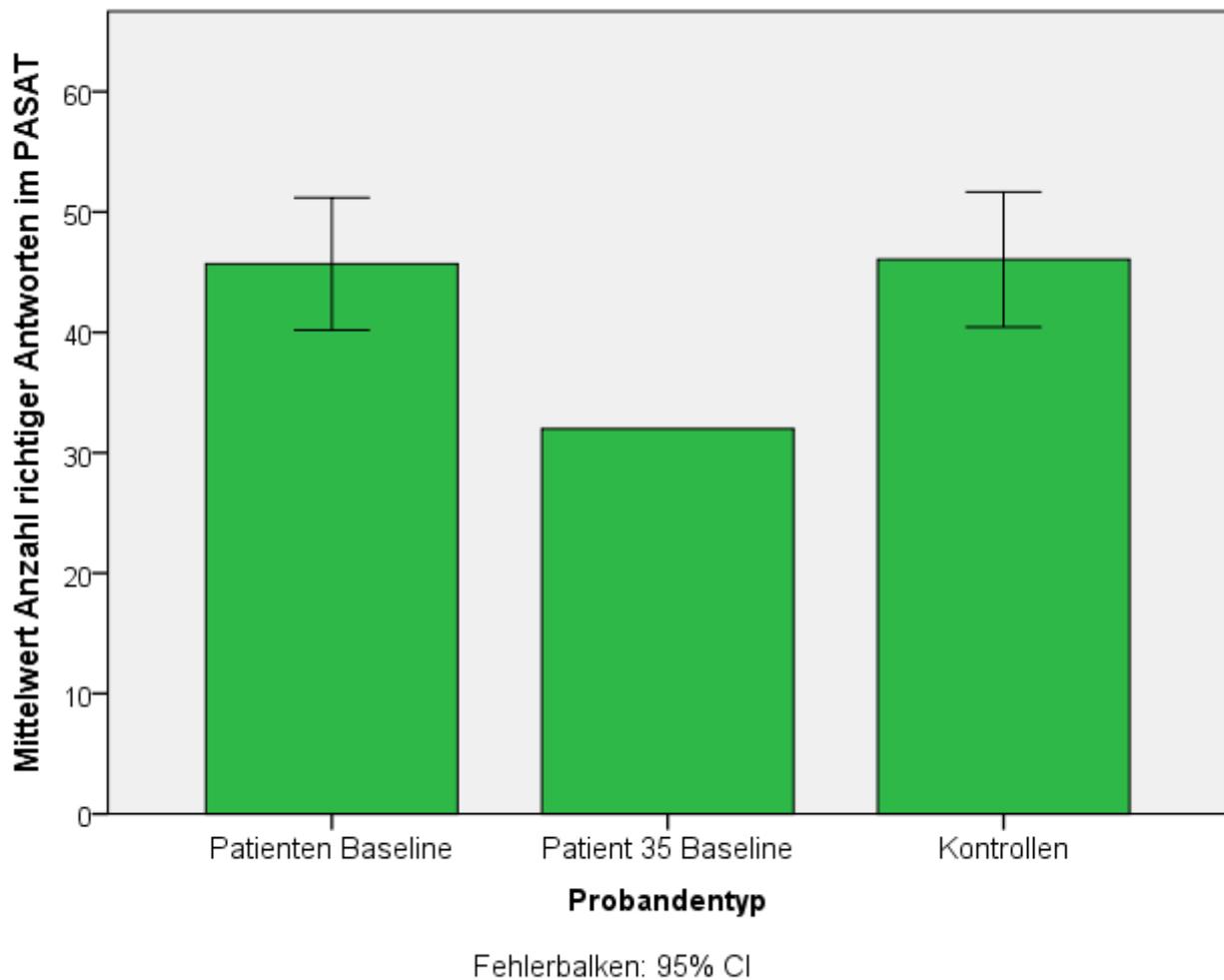


Abb. 20: Patient 35 mit Baseline-Ergebnissen im PASAT im Vergleich mit den anderen Patienten und den Kontrollen. CI = Confidenzintervall.

Patient 44

Dieser Patient hatte achtzehn Bildungsjahre mit 41 Lebensjahren. Neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen waren nicht bekannt.

Patient 44 ist ein Individuum, das eine klinisch rasche Verschlechterung im Rahmen eines schubförmigen Verlaufs bei guten neuropsychologischen Testergebnissen zeigte. Der Patient litt vor allem an Symptomen im Bereich der Sensibilität der Extremitäten, sowie an

einer Gangstörung im Rahmen von fünf Schüben innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr. Der Patient wurde im Verlauf mit Rebif® behandelt.

Lediglich im DCS-R zeigte auch dieser Patient eine mäßige Leistung, sowohl beim ersten Termin, also auch bei den Follow-Ups. Vor allem in dem dritten bis fünften Durchgang lässt sich im Vergleich mit den anderen beiden Kollektiven kein neues Erlernen von Figuren beobachten. Jedoch ist seine Leistung immer noch so gut wie die durchschnittliche Leistung der Kontrollen, dabei schlechter als die durchschnittliche Leistung des MS-Kollektivs. In den anderen Tests waren die Ergebnisse von Patient 44 teilweise sogar hervorragend. Es besteht also ein deutlicher Kontrast zwischen dem motorischen Krankheitsprogress und den kaum nachweisbaren kognitiven Defiziten.

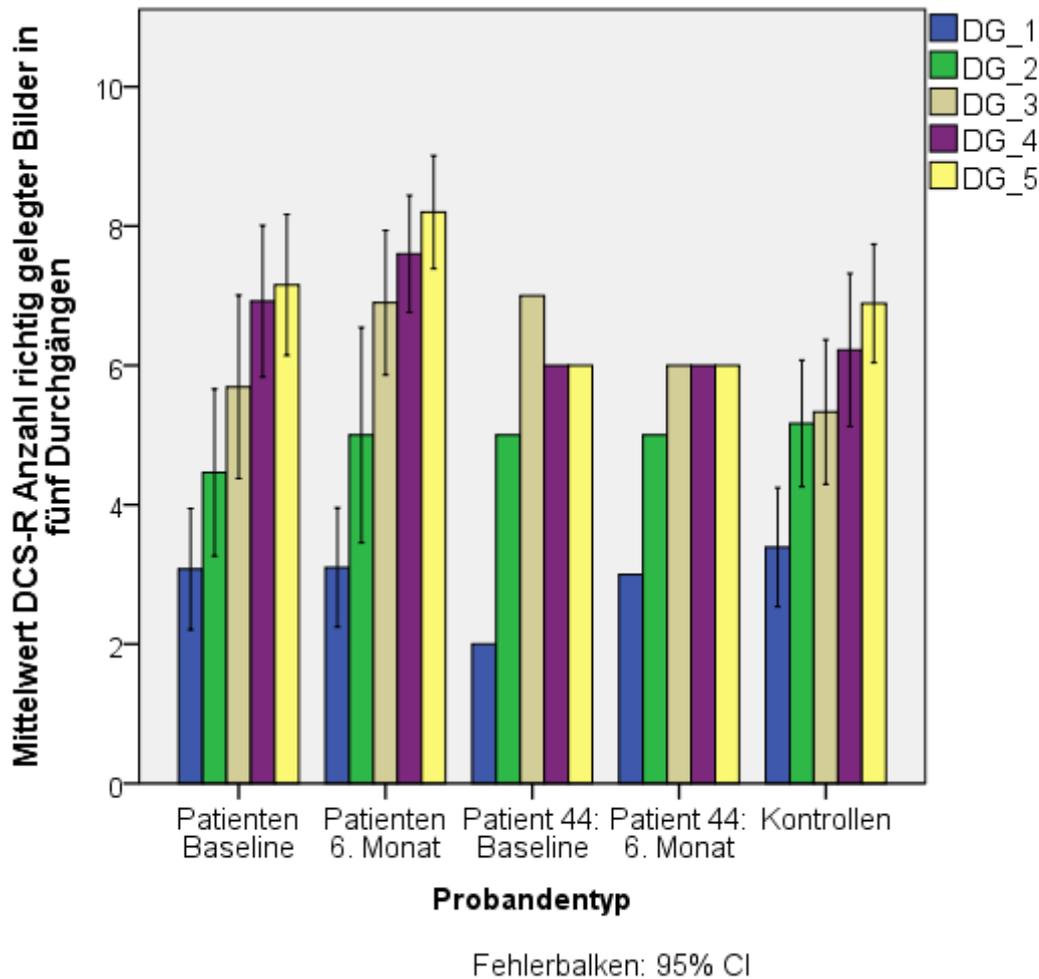


Abb. 21: Patient 44 mit Baseline- und Sechs-Monats-Ergebnissen im Diagnosticum für Cerebralschädigungen (DCS-R) im Vergleich mit den anderen Patienten und den Kontrollen: richtig gelegte Bilder in fünf Durchgängen. CI = Confidenzintervall.

Patient 2

Dieser Patient wies bei 29 Lebensjahren insgesamt 12 Bildungsjahre auf und bot keine vorbeschriebene psychiatrische oder neurologische Vorerkrankung.

Patient 2 hat zu allen drei Testzeitpunkten eine Behandlung abgelehnt, erwähnte aber nach dem dritten Termin, dass nun doch eine Behandlung geplant sei. Seit dem Initialereignis war bei dem Patienten kein weiterer Schub aufgetreten. Der Patient äußerte zu

Beginn des zweiten Follow-Ups nach einem Jahr Suizidgedanken wegen Problemen mit dem Arbeitsplatz aufgrund der MS-Diagnose. Die Testergebnisse im initialen DCS-R waren mäßig, weil vor allem im vierten und fünften Durchgang die Leistung stark abfiel. Sie besserten sich aber bei den weiteren Testungen, wohingegen der d2-r durchgängig mäßig im Ergebnis war.

Gerade dieser Patient hatte auch im WEIMUS eine hohe Punktzahl von 35 zum ersten Testtermin, 46 Punkten nach sechs Monaten und 50 Punkten nach zwölf Monaten. Beim zweiten Testtermin wurden zudem von dem Patienten selbständig Suizidgedanken geäußert, die er mit dem Leiden an der Erkrankung und daraus entstehenden beruflichen Folgen begründete. Dies war laut Patient die erste ärztliche Vorstellung dieser Beschwerden ohne bisherige psychiatrische Behandlung oder Medikation gewesen. Eine psychiatrische Vorstellung wurde initiiert. Der BDI als Depressionsscreening war schon bei der ersten Testung mit 29 Punkten deutlich erhöht. Nach einem halben Jahr lag der Wert bei 19, nach einem Jahr bei 33 Punkten. Damit ist eine Verursachung der Erschöpfungssymptomatik durch Depressionen nicht ausgeschlossen.

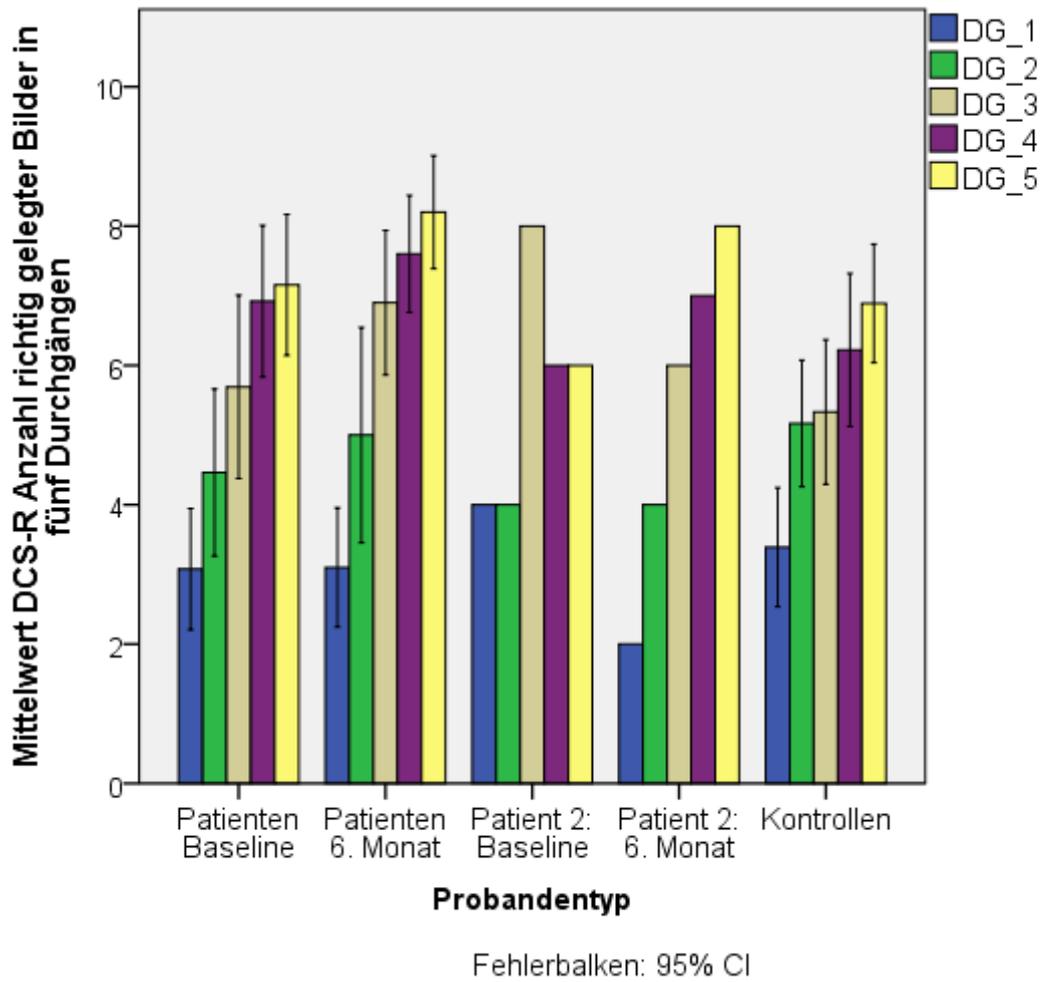


Abb. 22: Patient 2 mit Baseline- und Sechs-Monats-Ergebnissen im Diagnosticum für Cerebralschädigungen (DCS-R) im Vergleich mit den anderen Patienten und den Kontrollen: richtig gelegte Bilder in fünf Durchgängen. CI = Confidenzintervall.

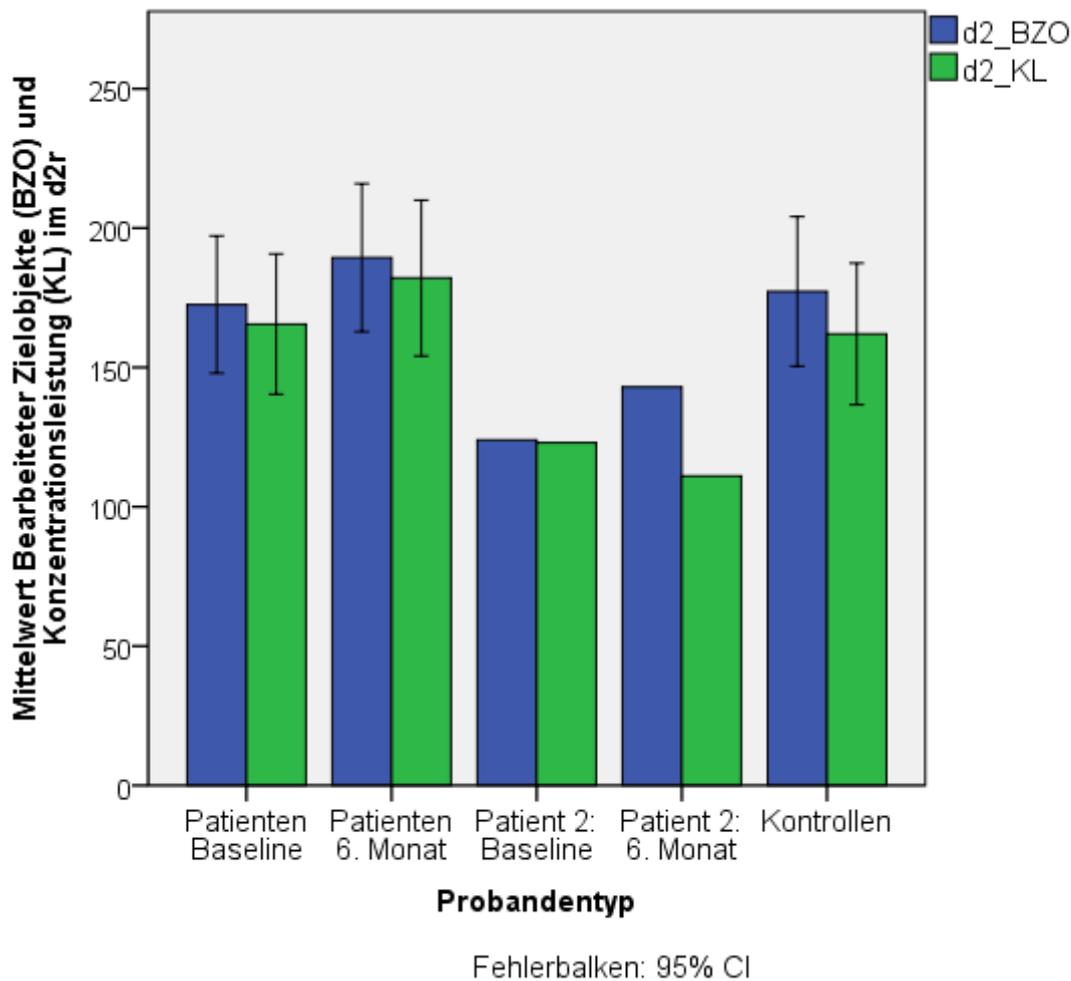


Abb. 23: Patient 2 mit Baseline- und Sechs-Monats-Ergebnissen im d2-r anhand von Bearbeiteten Zielobjekten (BZO) und Konzentrationsleistung (KL) im Vergleich mit den anderen Patienten und den Kontrollen. CI = Confidenzintervall.

Zusammenfassend waren die drei beschriebenen Patienten, die schlechte Ergebnisse zeigten, vor allem in den Gedächtnistests für das verbale und das figurale Kurzzeitgedächtnis weniger erfolgreich als Kontrollen und die anderen Patienten. Weitere pathologische Ergebnisse im Vergleich mit dem eigenen und dem Kontrollkollektiv fanden sich bei diesen Patienten in der Testung der Konzentrationsleistung mit dem PASAT und dem d2-r. Der Patient mit der deutlichsten motorischen Beeinträchtigung wies überraschenderweise kaum pathologische Testergebnisse auf.

5. Diskussion

Ziel der Studie ist die Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit von MS-Patienten bei Diagnosestellung und im Verlauf eines Jahres im Vergleich mit gesunden Kontrollen. Der Nachweis von frühen, neuropsychologischen Krankheitssymptomen bei MS kann als Argument für einen frühen immunmodulatorischen und symptomatischen Therapiebeginn dienen.

5.1 Ergebnisse der MS-Patienten im Vergleich mit den gesunden Kontrollen

Im Regensburger Wortflüssigkeitstest für Tiernamen zur Baseline konnte eine signifikant schlechtere Leistung der MS-Patienten im Vergleich mit den gesunden Kontrollen festgestellt werden. Dieses Defizit ließ sich zum ersten Follow-Up nach einem halben Jahr signifikant bestätigen. Dies bedeutet eine verminderte Wortflüssigkeit bei der Produktion von kategorisierenden Begriffen („semantische Wortflüssigkeit“) der Patienten. Praktisch bedeutet dies eine verlangsamte Sprachproduktion des Patienten, wenn er eine Kategorie wie beispielweise eine Tierart oder eine Obstsorte benennen möchte.

Die Verlangsamung der semantischen Wortflüssigkeit bei MS-Patienten wird von einigen Arbeiten der letzten Jahre ebenfalls bestätigt, die das Spektrum neuropsychologischer Defizite bei MS im frühen Verlauf untersucht haben (Anhoque, 2012; Potagas, 2008). In den letzten Jahren häufen sich außerdem spezifische Studien zur Wortflüssigkeit bei MS-Patienten im frühen Verlauf, die unser Ergebnis ebenfalls bestätigten (Sarica, 2015; Viterbo, 2013).

Somit scheint die semantische Wortflüssigkeit eine der ersten neuropsychologischen Leistungskategorien zu sein, die zu Beginn einer MS von der Krankheit betroffen ist.

In den anderen neuropsychologischen Testverfahren unserer Studie konnte zur Baseline kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt werden. Unser Studienprotokoll beinhaltete Testverfahren für Aufmerksamkeit, Ablenkbarkeit, das Arbeitsgedächtnis und die kognitive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Paced Au-

dition Serial Addition Test, PASAT), die Aufmerksamkeit, das numerische Kurzzeitgedächtnis und das Arbeitsgedächtnis (Wechsler Memory Scale, WMS), die Aufmerksamkeit und das visuelle-räumliche Kurzzeitgedächtnis (Block Tapping Test, BTT), sowie die Konzentration, Aufmerksamkeit, Interferenzsensibilität und die Inhibitionskontrolle (Farbwort-Interferenz-Test, Stroop).

Die unauffälligen Ergebnisse der MS-Patienten zur Baseline in den meisten von uns durchgeführten neuropsychologischen Tests stehen im Widerspruch zu einigen aktuellen Studien (Feuillet, 2007; Kocer, 2008; Porkryszko-Dragan, 2016; Potagas, 2008; Viterbo, 2013; Zakzanis, 2000). In diesen Studien wurden diskret signifikante, kognitive Defizite bei Patientin mit CIS oder neu diagnostizierter MS festgestellt. Die Defizite wurden in fast allen getesteten kognitiven Funktionen, jedoch jeweils in deutlich unterschiedlichen Kombinationen und Schweregraden nachgewiesen. Anhoque et al. (2012) finden vor allem Defizite der MS-Patienten bei der Wortflüssigkeit und der Aufmerksamkeit, Panou et al. (2012) im verbalen Kurzzeitgedächtnis und Olivares et al. (2005) vorwiegend eine verlangsamte kognitive Verarbeitung und Defizite des Arbeitsgedächtnisses. Olivares et al. finden jedoch keine Störung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses.

Somit bilden diese Studien deutlich unterschiedliche Schädigungsmuster der getesteten kognitiven Funktionen ab. Damit kann bei Betrachtung all dieser Studien nicht von einer Einheitlichkeit des Schädigungsmusters gesprochen werden, was die Aussagekraft dieser Studienergebnisse reduziert. Zur Heterogenität der pathologischen Studienergebnisse tragen weiterhin die von Studie zu Studie unterschiedlichen Testverfahren bei, sodass die Vergleichbarkeit zwischen diesen Studien eingeschränkt ist.

Bei den aufgeführten, zu unseren Ergebnissen konträren Studien fällt weiterhin auf, dass die MS-Erkrankung des Patientenkollektivs fortgeschrittener war als bei unserem Kollektiv. Dies kann am EDSS (Expanded Disability Status Scale) als Skala der motorischen Einschränkung eines MS-Patienten abgelesen werden.

Das Kollektiv unserer Patienten hatte in den motorischen Testungen einen durchschnittlichen EDSS von 0 Punkten zu allen drei Untersuchungszeitpunkten. Zur Baseline war die Feinmotorik der oberen Extremität bei unseren MS-Patienten bei der Testung mit dem Steckbrett unbeeinträchtigt und besserte sich sogar in den Follow-Ups.

Der EDSS bei anderen mit unserer Arbeit vergleichbaren Studien lag jedoch deutlich höher. Bei Anhoque et al. (2012) lag der EDSS bei durchschnittlich 0,8 Punkten, bei Achiron et al. (2004) bei durchschnittlich 2,2. Olivares et al. (2005) stellen eine signifikante Verlangsamung der Ausführung motorischer Aufgaben fest bei einem durchschnittlichen EDSS von 1,6. In der Arbeit von Olivares et al. (2005) wurde überdies ein relativ „altes“ Kollektiv mit durchschnittlich 1,8 Jahren seit Diagnosestellung und 4,2 Jahren seit Symptombeginn untersucht.

Zudem fällt ein relativ später Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Olivares et al. (2005) auf: Zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung liegen 2,4 Jahre, wohingegen bei unserem Kollektiv der Zeitpunkt der Diagnosestellung und des Symptombeginns bis auf wenige Tage synchron ist. Es ist also davon auszugehen, dass in den anderen Studien ein in der MS-Erkrankung deutlich fortgeschrittenes Kollektiv betrachtet worden ist, das dementsprechend mehr Defizite in der neuropsychologischen Testung aufweist. Wir haben uns mit unserem Kollektiv zu Testungsbeginn näher an dem tatsächlichen Krankheitsbeginn befunden. Unsere genaue Selektion von Patienten zum möglichst frühen Krankheitszeitpunkt führte jedoch auch zu einer geringen Patientenpopulation, da sich die Rekrutierung dieses Kollektivs als schwierig erwies.

Am Ende der Testreihe füllten die Patienten zu jedem Termin Fragebögen zum Screening von Fatigue (WEIMUS) und Depression (BDI) aus. Hier war kein signifikanter Unterschied im Depressions-Screening (Becks Depressions Inventar, BDI) und beim Abfragen von Fatigue-Symptomatik (Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS, WEIMUS) zur Baseline zwischen Patienten und Kontrollen festzustellen. Jedoch hatten mit vier Personen doppelt so viele Patienten einen pathologischen Punktwert im BDI zur Baseline gegenüber zwei Kontrollen mit Punktwert. Dieser Unterschied erreichte kein signifikantes Niveau.

Das erste Follow-Up ergab bis auf den bereits besprochenen, signifikant schlechter getesteten Regensburger Wortflüssigkeitstest bei den Patienten gegenüber den Kontrollen kein nachweisbares neuropsychologisches Defizit in den bereits für die Baseline genannten Kategorien. Ebenso ergab sich kein Unterschied der Fein- oder Grobmotorik zwischen den Patienten und Kontrollen bei der Testung mit dem Steckbrett und der Gehstreckentestung. Es fand sich auch kein Unterschied im Fragebogenscreening auf Depression und Fatigue.

Schließlich erbrachte das zweite Follow-Up nach einem Jahr keine Unterschiede in der neuropsychologischen Testung zwischen den Patienten und den Kontrollen, auch nicht im Regensburger Wortflüssigkeitstest. In den beiden motorischen Tests waren die Ergebnisse zwischen den beiden Kollektiven nicht signifikant unterschiedlich, ebenso das Depressionsscreening mit dem BDI.

Die zum Teil signifikant besseren Leistungen der Patienten im Vergleich in einzelnen Bereichen sind wahrscheinlich durch eine hohe Motivation der Patienten erklärbar, die ein großes Interesse an dem Nachweis einer intakten Kognition haben. Die Kontrollen haben hingegen in Testungen zum Teil nicht dieselbe hohe Motivation nach Beobachtung der Testleiter gezeigt. Weiterhin spielen bei den Follow-Ups gewisse Übungseffekte bei den Patienten eine Rolle, die weiter unten in Kapitel 5.6 genauer diskutiert werden.

Im Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS (WEIMUS) war ein Jahr nach Diagnosestellung eine signifikant höhere Punktzahl der Patienten gegenüber den Kontrollen trotz des verkleinerten Patientenkollektivs feststellbar. Damit lässt sich eine durchschnittlich deutlicher empfundene Fatiguesymptomatik im Patientenkollektiv nach Ablauf des ersten Erkrankungsjahres dokumentieren. Das Fatigue-Syndrom bezeichnet ein Gefühl von anhaltender Müdigkeit, Erschöpfung und Antriebslosigkeit. Es kann die Lebensqualität von MS Patienten nachhaltig reduzieren (Janardhan, 2002; Kargarfard, 2011; Lobentanz, 2004; Nourbakhsh, 2016).

Laut Paul et al. (1998) und Parmenter et al. (2003) besteht kein Zusammenhang zwischen dem erhobenen Level von Fatigue und der Einschränkung kognitiver Leistungsfähigkeit. Diese Aussage unterstützen unsere Daten, da zum Zeitpunkt der signifikanten Fatigue kein signifikantes Defizit der Patienten in der neuropsychologischen Testung bestand.

Das Depressionsscreening mit Hilfe des BDI beim zweiten Follow Up-Termin erbrachte erneut keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten. Dies weist auf die Entwicklung einer primären Fatigue als ein von depressiven Symptomen unabhängiges Defizit im Krankheitsverlauf hin. Laut Nourbakhsh et al. (2016) und Kargarfard et al. (2011) besteht kein sicherer Zusammenhang zwischen Fatigue und Depression.

Damit können wir nach einem Jahr das Auftreten einer primären Fatigue bei den MS-Patienten als eigenständiges Symptom der Multiplen Sklerose beschreiben und abgrenzen.

Die Verschickung der Fragebögen an alle MS-Patienten der Studie mindestens 1,5 Jahre nach Baseline ergab keine signifikant schlechteren Ergebnisse im WEIMUS und im BDI im Vergleich mit den gesunden Kontrollen. Die Rücklaufquote war jedoch niedrig. Die Patienten, die nicht mehr teilnehmen wollten, hatten insgesamt bisher in den Testungen schlechtere Ergebnisse gehabt als die Patienten, die die Fragebögen zurückgeschickt haben. Die Aussagekraft der postalisch versendeten Fragebögen nach mindestens 1,5 Jahren nach Baseline ist daher als eingeschränkt zu beurteilen.

Zusammenfassend können wir bei unserem Kollektiv von MS-Patienten eine Verringerung der semantischen Wortflüssigkeit zum Diagnosezeitpunkt und nach einem halben Jahr als einziges kognitives Defizit mit statistischer Signifikanz nachweisen. Weiterhin ist eine signifikante Fatigue nach einem Jahr beim Patientenkollektiv im Vergleich mit den Kontrollen feststellbar. Das von uns untersuchte Patientenkollektiv befindet sich im Vergleich zu anderen Studien in einer sehr frühen Phase seiner Erkrankung. Dies kann, gemeinsam mit der leider geringen Rekrutierung, die differenten Ergebnisse unserer zu den meisten anderen Studien mit vergleichbarer Fragestellung zumindest teilweise erklären.

5.2 Einzelfallbetrachtung

Zusätzlich zur statistischen Analyse der Daten führten wir Einzelfallbetrachtungen durch, um die Defizite der leistungsschwächsten Individuen zu beschreiben und intraindividuelle Muster zu detektieren. Die in der Einzelfallbetrachtung vorgestellten Patienten haben mit unterdurchschnittlichen Testergebnissen eine etwas höhere Schubfrequenz mit durchschnittlich zwei Schüben gegenüber einem Schub im Gesamtkollektiv (Vergleich Tabelle 3).

Der mit achtzehn Jahren jüngste Patient 22 wies vor allem Defizite im verbalen und visuellen Kurzzeitgedächtnis zur Baseline auf. Weiterhin war sein Ergebnis im PASAT zur Baseline schwach, was für Defizite im Arbeitsgedächtnis, in der Konzentration und der

Aufmerksamkeit spricht. Da der Patient nur zur Baseline an der Studie teilnahm, fehlt leider der weitere Verlauf seiner Erkrankung in unseren Daten. Bemerkenswert ist das junge Alter des Patienten.

Patient 35 war mit 21 Jahren ebenfalls recht jung und hatte insgesamt die schlechtesten Ergebnisse aller Patienten in den Follow-Ups. Seine Defizite lagen ebenfalls im verbalen und visuellen Kurzzeitgedächtnis. Der PASAT und die semantische Wortflüssigkeit waren zudem unterdurchschnittlich. Bei diesem Patienten war das in unserer Studie signifikante Defizit in der semantischen Wortflüssigkeit somit ausgeprägt vorhanden.

Patient 44 war mit 41 Lebensjahren ein eher älterer Patient im Kollektiv. Er hatte bei insgesamt fünf Schüben im Beobachtungszeitraum die deutlichste, nur teilweise rückgebildete sensomotorische Behinderung bei bislang gleichbleibender beruflicher Beschäftigung im Vergleich mit dem Restkollektiv erlitten. Damit ist er der Patient im Kollektiv mit dem höchsten Behinderungsgrad. Der Patient wies jedoch erstaunlicherweise nur im visuellen Kurzzeitgedächtnis Defizite auf, die sich vor allem in einer geringen Anzahl erinnerter Bilder nach mehreren Durchläufen abbildete. Ein hoher Grad an Behinderung und eine hohe Krankheitsaktivität korrelieren bei diesem Patienten nicht mit ausgeprägten kognitiven Defiziten.

Schließlich hatte Patient 2 seine Defizite vor allem im d2-r, der die Konzentration des Patienten testet. Er litt weiterhin an einer ausgedehnten und im Verlauf progredienten Fatigue und an Suizidgedanken. Als einziger Patient der Einzelfallbetrachtung wurde von ihm eine Schubprophylaxe im Beobachtungszeitraum abgelehnt. Die Testergebnisse im Depressionsscreening mit dem BDI waren dabei durchweg pathologisch, weshalb die Fatigue des Patienten durchaus durch eine Depression bedingt oder kompliziert sein kann. Möglicherweise hätte dieser Patient eine geringere Fatigue und eine geringere depressive Symptomatik erlitten, wenn er von Anfang an schubprophylaktisch behandelt worden wäre. Bei den schubprophylaktisch behandelten Patienten traten jedenfalls keine so ausgeprägten Befunde im BDI und im WEIMUS auf. Der Patient hatte mit 50 Punkten im WEIMUS eine sehr hohe Punktzahl.

Zusammenfassend werden trotz der nicht signifikanten kognitiven Defizite im Kollektiv in der Einzelfallbetrachtung individuelle Defizite sehr deutlich, die für den einzelnen Patienten erhebliche Bedeutung haben. Solche schweren Teilleistungsstörungen im Einzelfall sind ein deutliches Argument für ein neuropsychologisches Screening zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer MS oder eines CIS.

5.3 Patientenanzahl und Studiencompliance

Leider gelang es nicht im Rahmen der Studie die gewünschte Anzahl von Patienten zu rekrutieren. Die lange Testdauer und die Aufklärung über eine chronische, nicht heilbare Erkrankung, die zu körperlicher Behinderung führen kann, bedingten wahrscheinlich die geringe Bereitschaft der Patienten zur Teilnahme (Adams, 2012). Viele der von uns angefragten, stationär diagnostizierten und therapierten Patienten der Neurologischen Uniklinik Bonn lehnten primär eine Teilnahme an der vorliegenden Studie ab. Drei Patienten brachen die Teilnahme nach der ersten Untersuchung, zwei Patienten nach der zweiten Untersuchung ab.

Viele Patienten begegneten im Gespräch ihrer Situation im Anfang wie im Verlauf mit einer Mischung aus Abwehr und/oder demonstrativem Optimismus. Ebenso abschreckend kann möglicherweise die Furcht vor unwillkommenen, schlechten Ergebnissen in der neuropsychologischen Testung gewesen sein, wie Patienten vor allem zur Baseline-Testung äußerten. Die teilweise deutlichen, emotionalen Signale des Patienten auf eine neue MS-Diagnose wurden von del Piccolo et al. (2015) genauer anhand der Klassifizierung emotionaler Reaktionen zugeordnet. Vor allem kamen verbale Äußerungen von Sorgen und unpassend neutrales Verhalten bei emotional bedeutsamen Gesprächsthemen in seiner Studie zum Ausdruck. Damit konnten spezifisch bei MS-Patienten negative emotionale Reaktionen bei Diagnoseaufklärung festgestellt werden, die wir in dieser Form auch wahrgenommen haben (del Piccolo, 2015).

5.4 Struktur des Testprotokolls

Die getesteten kognitiven Leistungskategorien sollten breit gefächert sein, da bei Multipler Sklerose potentiell eine Schädigung jeder höheren kognitiven Leistungskategorie möglich ist. Eine Testung derselben Qualität (zum Beispiel Aufmerksamkeit oder Kurzzeitgedächtnis) in mehreren Tests erhöht dabei die Wahrscheinlichkeit einer verlässlichen Aussage für diese kognitive Fähigkeit, soweit die Ergebnisse in die gleiche Richtung weisen. Andererseits wird einer Verwendung möglichst vieler Tests eine deutliche Grenze durch die Dauer des Testprotokolls gesetzt. Wir haben deshalb wie die anderen Studien zu diesem Thema versucht eine solche Anzahl von Tests anzuwenden, die den Patienten zumutbar waren und gleichzeitig eine möglichst präzise Aussage mit Hilfe vieler Testergebnisse erlaubten (Anhoque, 2012; Glanz, 2007; Olivares, 2005).

Der einzelne neuropsychologische Test misst meistens mehrere kognitive Teilleistungen, obwohl die Konstruktion des jeweiligen Tests auf ganz bestimmte kognitive Fähigkeiten abzielt. Deshalb ist es schwierig Phänomene wie Aufmerksamkeit oder Konzentration einem einzelnen Testergebnis zuzuordnen. Diese Komplexität des einzelnen Tests spiegelt sich in der tabellarischen Auflistung der im einzelnen Test geprüften kognitiven Teilleistungen in Tabelle 4 wider. In der Regel sind zur Ausführung der jeweiligen Aufgaben mehrere kognitive Funktionen notwendig, sodass sich nur aus der Zusammenschau der Testergebnisse schlüssige Interpretationen ergeben können. „At the present time, any attempt to attribute scores to a single neuropsychological process is naive.“ (Tombaugh, 2006)

5.5 Zeitpunkt der psychologischen Testung und Tagesform

Weitere Einschränkungen der Aussagekraft der neuropsychologischen Tests ergeben sich daraus, dass eine Reihe von Umwelt- und subjektiven Faktoren die Leistungsfähigkeit beeinträchtigen. Dies diskutieren auch McCaffrey et al. (2001) und betonen unter anderem die Relevanz intrapsychischer Ereignisse für die Testleistung der Testperson, womit noch einmal der Zusammenhang zu schlechteren Testleistungen durch depressive Störungen und Motivation im Allgemeinen hergestellt wird. Unser Patientenkollektiv hat zu keinem Testzeitpunkt signifikante Unterschiede im BDI im Vergleich zu den Kontrollen

gezeigt, weshalb nicht von einer krankheitsspezifischen, depressiv bedingten Leistungsabschwächung gesprochen werden kann.

Zur Baseline der Studie ist sicher ein gewisser zeitlicher Abstand zwischen Diagnoseübermittlung und Therapie- oder Studienaufklärung sinnvoll, um den diagnosebedingten Reaktionen des Patienten genügend Zeit einzuräumen, bevor man mit dem therapeutisch-diagnostischen Procedere fortschreitet (del Piccolo, 2015). Dies ist übliche Praxis aus der Übermittlung zum Beispiel von Krebsdiagnosen in der Onkologie. So konnte von Adams et al. (2012) und Epstein et al. (Epstein, 2007) bestätigt werden, dass empathische Kommunikation des Arztes mit dem Patienten das Arzt-Patienten-Verhältnis verbessert und die Behandlungsergebnisse positiv beeinflusst. Im Falle einer Studiendurchführung kann dieses Ergebnis auf die Teilnahmekompliance der Probanden übertragen werden. Wir haben uns in diesem Rahmen deshalb um eine empathische und ausführliche Kommunikation ohne jeden Zeitdruck bemüht, die jedoch nicht das Ausscheiden von Probanden aus unserer Studie vor ihrem Abschluss verhindern konnte.

5.6 Übungseffekte

Für den VLMT (Wörter merken) und den DCS-R (Bilder merken) verwendeten wir alternative Wörter bzw. Bilder, jedoch nicht bei den anderen Tests. Der fehlende Wechsel zum Beispiel der Zahlen in der Wechsler Memory Scale im Follow-Up kann als methodischer Mangel dieser Langzeitstudie angesehen werden (Sartori, 2006). Da es sich bei den wiederholten Elementen jedoch um Zahlenreihen (PASAT, WMS) oder Farbfolgen (STROOP) handelte, ist die Wahrscheinlichkeit eines Lerneffekts der Zahlen im zeitlichen Verlauf als gering einzuschätzen. Ein relevanter Übungseffekt ist bei dem Regensburger Wortflüssigkeitstest zu vermuten, da nach dem ersten Durchführungszeitpunkt eine Art Gewöhnungseffekt an den ungewöhnlichen, spielerischen Aufgabentypus entsteht. Ein Wechsel des Buchstabens beim Regensburger Wortflüssigkeitstest ist jedoch nicht möglich, da es unterschiedlich viele Wörter gibt, auf die bei dem jeweiligen Buchstaben zurückgegriffen werden kann und damit keine Vergleichbarkeit mehr zwischen den Testzeitpunkten bestünde. So umfasst zum Beispiel der Umfang unter „X“ im Wörterbuch bedeu-

tend weniger Wörter wie unter „S“. Der Buchstabe S wurde gerade wegen der vielen vorhandenen Wörter gewählt, damit die mögliche Anzahl von Antworten und damit die Trennschärfe steigen. Ein Wechsel der Kategorie beim Tiernamentest ist nicht denkbar, da die Vergleichbarkeit nicht gegeben wäre.

Der Übungseffekt bei den motorischen Aufgaben ist aufgrund der Kürze der Aufgabe und der seltenen Repetition vernachlässigbar – ein sportlicher Trainingseffekt ist nicht zu erwarten.

Die Abstände zwischen den Testzeitpunkten waren mit jeweils sechs Monaten lang genug, dass die Erinnerung an die Details der letzten Testung nicht mehr gut ist. Untersuchungen von Übungseffekten weisen diesbezüglich darauf hin, dass zum Beispiel bei neuropsychologischen Testungen des Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit Mild Cognitive Impairment bei Wiederholungen des Tests sechs Monate später keinen Lerneffekt erzeugen (Cacciamani et al, 2017).

6. Zusammenfassung

Neurokognitive Defizite können sich in beeinträchtigendem Maße im Verlauf einer Multiplen Sklerose entwickeln. In der vorliegenden Studie wurden Patienten, bei denen ein klinisch isoliertes Syndrom (CIS) oder eine Multiple Sklerose (MS) neu diagnostiziert wurde, hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit mit gesunden Kontrollindividuen verglichen. Es nahmen zur Baseline dreizehn Patienten, zum Testzeitpunkt nach sechs Monaten zehn Patienten und nach einem Jahr acht Patienten an den Untersuchungen teil. Der Nachweis von kognitiven Defiziten zu diesem frühen Zeitpunkt kann eine erhebliche Bedeutung bezüglich eines frühen Therapiebeginns mit einer immunmodulatorischen Therapie haben.

Wir konnten nachweisen, dass die semantische Wortflüssigkeit der untersuchten MS-Patienten als einzige spezifische kognitive Leistung zur Baseline und nach einem halben Jahr im Vergleich mit den Kontrollen signifikant schlechter ist, was sich mit bisherigen Studien mit gleicher Fragestellung deckt.

Alle anderen mit Hilfe von etablierten neuropsychologischen Testverfahren untersuchten kognitiven Dimensionen sowie die von uns getesteten motorischen Funktionen zeigten keine statistisch signifikante Verschlechterung bei den MS-Patienten. Dies steht auf den ersten Blick im Widerspruch zu anderen Studien, die jedoch sehr heterogene Defizitprofile der MS-Patienten dokumentierten. Zudem waren die Patienten der bisherigen Studien im Krankheitsverlauf fortgeschritten und motorisch mehr beeinträchtigt.

Weiterhin ließ sich nach einem Jahr in unserem Patientenkollektiv eine signifikante Zunahme der Fatigue-Symptomatik im Vergleich mit den Kontrollen feststellen, obwohl sich das Patientenkollektiv verkleinert hatte. Damit liegt ein Indiz vor, dass Fatigue sich schon früh im Krankheitsverlauf einer Multiplen Sklerose manifestiert. Ein Zusammenhang zwischen Depression und Fatigue der Patienten ist hierbei nicht feststellbar gewesen.

Einschränkungen dieser Arbeit sind das relativ kleine Patientenkollektiv, das im Verlauf durch eine eher geringe Fortführungscompliance der Patienten geprägt war, und die Subjektivität von Fragebögen im Allgemeinen. Stärke dieser Arbeit ist die geringe motorische

Krankheitsbelastung unseres Patientenkollektivs im Vergleich mit anderen Studien gleicher Konzeption.

Insgesamt belegen die vorliegenden Daten die Bedeutung einer frühzeitigen neuropsychologischen Testung nach Diagnose einer Multiplen Sklerose. Die Ergebnisse dieser Testung können perspektivisch zur Therapieentscheidung und Unterstützung in der Krankheitsbewältigung eingesetzt werden.

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 14: Ergebnisse der einzelnen Tests aufgeschlüsselt nach Durchschnitt, Streuungsbreite und Signifikanz mit Angabe, ob Durchführung eines t-Tests bei Normalverteilung der Ergebnisse oder eines Withney-Mann-u-Tests bei Nichtverteilung. Rot markiert sind die signifikanten Ergebnisse, die zusätzlich fett und unterstrichen sind, wenn die Patienten besser waren als die Kontrollen. n= Anzahl der Patienten. m=Mittelwert. SD=Standardabweichung, p=Signifikanzniveau. Verb.=verbales. Fig.=Figural. D-A-B=Dauer-Aufmerksamkeits-Belastungstest (d2r).

Testname	Testzeitpunkt	n	Population	m (SD)	p (u- oder t-Test)
Verbales Gedächtnis Durchgang 1: Richtige Wörter	Baseline	18	Kontrollen	8,3 (±2)	
	Baseline	13	Patienten	8 (±2,2)	0,55 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	7,5 (±2)	0,3 (u)
Verbales Gedächtnis Durchgang 1: Richtige Wörter	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	9,4 (±2,3)	0,25 (u)
	Baseline	18	Kontrollen	10,9 (±1,9)	
	Baseline	13	Patienten	10,1 (±2)	0,23 (t)
Verbales Gedächtnis Durchgang 2: Richtige Wörter	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	10,7 (±2,4)	0,78 (t)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	11,5 (±2,3)	0,56 (t)
	Baseline	18	Kontrollen	12,2 (±1,8)	
Verbales Gedächtnis Durchgang 3: Richtige Wörter	Baseline	13	Patienten	11,6 (±2)	0,46 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	12,2 (±2,6)	0,97 (t)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	13,5 (±1,3)	0,05 (t)
Verbales Gedächtnis Durchgang 4: Richtige Wörter	Baseline	18	Kontrollen	12,8 (±1,6)	
	Baseline	13	Patienten	12,3 (±1,8)	0,46 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	13,1 (±1,5)	0,67 (t)
Verbales Gedächtnis Durchgang 4: Richtige Wörter	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	14,3 (±1,4)	0,04 (u)
	Baseline	18	Kontrollen	13,1 (±2,1)	
	Baseline	13	Patienten	12,9 (±2,1)	0,78 (u)
Verbales Gedächtnis Durchgang 5: Richtige Wörter	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	13,5 (±1,2)	0,53 (t)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	14,5 (±1,4)	0,08 (u)
	Baseline	18	Kontrollen	57,3 (±7,2)	
Verb. Gedächtnis Summe richtige Ergebnisse der 5 Durchgänge	Baseline	13	Patienten	54,5 (±10,4)	0,41 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	57 (±8,6)	0,92 (t)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	62 (±7,1)	0,15 (t)
Verbales Gedächtnis Durchgang 6: Richtige Wörter	Baseline	18	Kontrollen	11,7 (±2,4)	
	Baseline	13	Patienten	11,7 (±2,7)	0,86 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	11,1 (±2,6)	0,54 (u)
Verbales Gedächtnis Durchgang 6: Richtige Wörter	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	13,8 (±1,2)	0,03 (u)
	Baseline	18	Kontrollen	0,3 (±,5)	
	Baseline	13	Patienten	,2 (±2,5)	0,6 (u)
Verbales Gedächtnis Durchgang 1: Falsche Wörter	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,6 (±,7)	0,48 (u)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	,3 (±,5)	0,72 (u)
	Baseline	18	Kontrollen	,2 (±,6)	
Verbales Gedächtnis Durchgang 2: Falsche Wörter	Baseline	13	Patienten	,2 (±,5)	0,94 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,4 (±,7)	0,58 (u)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	,0 (±,0)	0,52 (u)
Verbales Gedächtnis Durchgang 3: Falsche Wörter	Baseline	18	Kontrollen	,2 (±,6)	
	Baseline	13	Patienten	,2 (±,5)	0,83 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,2 (±,4)	0,94 (u)
Verbales Gedächtnis Durchgang 3: Falsche Wörter	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	,0 (±,0)	0,52 (u)
	Baseline	18	Kontrollen	,1 (±,3)	
	Baseline	13	Patienten	,1 (±,3)	0,89 (u)
Verbales Gedächtnis Durchgang 4: Falsche Wörter	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,1 (±,3)	0,98 (u)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	,0 (±,0)	0,67 (u)

Verbales Gedächtnis Durchgang 5: Falsche Wörter	Baseline	18	Kontrollen	,2 (±,5)	
	Baseline	13	Patienten	,1 (±,4)	0,87 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,0 (±,0)	0,65 (u)
Verbales Gedächtnis Durchgang 6: Falsche Wörter	Baseline	18	Kontrollen	,6 (±,9)	
	Baseline	13	Patienten	,1 (±,7)	0,08 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,1 (±,3)	0,18 (u)
Verbales Gedächtnis Recognition: richtige Wörter	Baseline	17	Kontrollen	14,1 (±1,7)	
	Baseline	13	Patienten	14,5 (±2,9)	0,98 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	13,7 (±1,3)	0,24 (u)
Verbales Gedächtnis Recognition: falsche Wörter	Baseline	17	Kontrollen	1 (±1,7)	
	Baseline	13	Patienten	,6 (±1,4)	0,81 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,2 (±,4)	0,09 (u)
Verbales Gedächtnis Recognition: gedrehte Wörter	Baseline	17	Kontrollen	,8 (±2,2)	
	Baseline	13	Patienten	,5 (±1,8)	0,8 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,3 (±,7)	0,86 (u)
Verbales Gedächtnis: korrigierte Recognitionsleistung	Baseline	17	Kontrollen	12,2 (±7,2)	
	Baseline	13	Patienten	13,4 (±10,4)	0,98 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	13,2 (±1,5)	0,85 (u)
Figurales Gedächtnis Durchgang 1: richtiges Bild	Baseline	18	Kontrollen	3,4 (±1,7)	
	Baseline	13	Patienten	3,1 (±1,6)	0,59 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	3,1 (±1,2)	0,72 (u)
Figurales Gedächtnis Durchgang 2: richtiges Bild	Baseline	18	Kontrollen	5,2 (±1,8)	
	Baseline	13	Patienten	4,5 (±1,9)	0,32 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	5 (±2,2)	0,84 (t)
Figurales Gedächtnis Durchgang 3: richtiges Bild	Baseline	18	Kontrollen	6,9 (±1,6)	
	Baseline	13	Patienten	6,9 (±1,6)	0,03 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	6,9 (±1,4)	0,03 (t)
Figurales Gedächtnis Durchgang 4: richtiges Bild	Baseline	18	Kontrollen	8 (±,9)	
	Baseline	13	Patienten	8 (±,9)	0,01 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	8 (±,9)	0,01 (t)
Figurales Gedächtnis Durchgang 5: richtiges Bild	Baseline	18	Kontrollen	6,2 (±2,2)	
	Baseline	13	Patienten	6,9 (±2,1)	0,47 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	7,6 (±1,2)	0,13 (u)
Figurales Gedächtnis Durchgang 5: richtiges Bild	Baseline	18	Kontrollen	6,9 (±1,7)	
	Baseline	13	Patienten	7,2 (±1,7)	0,73 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	8,2 (±1,1)	0,04 (u)
Fig. Gedächtnis: Summe richtige Ergebnisse der 5 Durchgänge	Baseline	18	Kontrollen	27 (±8,3)	
	Baseline	13	Patienten	27,3 (±7,7)	0,92 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	30,8 (±6,1)	0,18 (t)
Figurales Gedächtnis Durchgang 1: falsches Bild	Baseline	18	Kontrollen	34,5 (±4,5)	
	Baseline	13	Patienten	34,5 (±4,5)	0,01 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	34,5 (±4,5)	0,01 (t)
Figurales Gedächtnis Durchgang 1: falsches Bild	Baseline	18	Kontrollen	,9 (±1,2)	
	Baseline	13	Patienten	1,5 (±1,3)	0,31 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	1,7 (±1,6)	0,21 (t)
Figurales Gedächtnis Durchgang 2: falsches Bild	Baseline	18	Kontrollen	,8 (±,7)	
	Baseline	13	Patienten	,8 (±,7)	0,61 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,8 (±,7)	0,61 (t)
Figurales Gedächtnis Durchgang 2: falsches Bild	Baseline	18	Kontrollen	1,2 (±1,2)	
	Baseline	13	Patienten	1 (±1,2)	0,72 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	1,3 (±1,6)	0,96 (u)
Figurales Gedächtnis Durchgang 2: falsches Bild	Baseline	18	Kontrollen	1,2 (±1,2)	
	Baseline	13	Patienten	1 (±1,2)	0,72 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	1,3 (±1,6)	0,96 (u)
Figurales Gedächtnis Durchgang 2: falsches Bild	Baseline	18	Kontrollen	0,9 (±1)	
	Baseline	13	Patienten	0,9 (±1)	0,52 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	0,9 (±1)	0,52 (t)

Figurales Gedächtnis Durchgang 3: falsches Bild	Baseline	18	Kontrollen	1,4 (±1,3)	
	Baseline	13	Patienten	,6 (±1,2)	0,04 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	1,1 (±,9)	0,92 (t)
Figurales Gedächtnis Durchgang 4: falsches Bild	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	,4 (±,7)	0,05 (u)
	Baseline	18	Kontrollen	1,2 (±1,3)	
	Baseline	13	Patienten	,6 (±1,1)	0,31 (u)
Figurales Gedächtnis Durchgang 5: falsches Bild	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	1 (±,8)	0,71 (u)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	,5 (±,8)	0,26 (u)
	Baseline	18	Kontrollen	,9 (±,9)	
Figurales Gedächtnis Durchgang 1: gedrehtes Bild	Baseline	13	Patienten	,8 (±,9)	0,56 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,2 (±,4)	0,047 (u)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	,3 (±,5)	0,02 (t)
Figurales Gedächtnis Durchgang 2: gedrehtes Bild	Baseline	18	Kontrollen	1 (±1,1)	
	Baseline	13	Patienten	,5 (±1,1)	0,27 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,3 (±,7)	0,11 (u)
Figurales Gedächtnis Durchgang 3: gedrehtes Bild	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	,5 (±,5)	0,39 (u)
	Baseline	18	Kontrollen	,4 (±,6)	
	Baseline	13	Patienten	,5 (±,6)	0,94 (t)
Figurales Gedächtnis Durchgang 4: gedrehtes Bild	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,3 (±,5)	0,5 (t)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	,3 (±,5)	0,39 (t)
	Baseline	18	Kontrollen	,5 (±,8)	
Figurales Gedächtnis Durchgang 5: gedrehtes Bild	Baseline	13	Patienten	,6 (±,9)	0,83 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,1 (±,3)	0,29 (u)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	,1 (±,4)	0,89 (u)
Figurales Gedächtnis Recognition: richtiges Bild	Baseline	18	Kontrollen	,4 (±,5)	
	Baseline	13	Patienten	,7 (±,7)	0,41 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,1 (±,3)	0,22 (u)
Figurales Gedächtnis Recognition: gedrehtes Bild	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	,1 (±,4)	0,3 (u)
	Baseline	18	Kontrollen	,6 (±,9)	
	Baseline	13	Patienten	,7 (±,8)	0,81 (u)
Figurales Gedächtnis Recognition: falsches Bild	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,1 (±,3)	0,16 (u)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	,0 (±,0)	0,08 (u)
	Baseline	18	Kontrollen	8,3 (±,8)	
Dauer-Aufmerksamkeits-Belastungstest: Fehlerprozent	Baseline	13	Patienten	8,7 (±,7)	0,22 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	8,8 (±,4)	0,12 (u)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	9 (±,0)	0,03 (u)
D-A-B: bearbeitete Zielobjekte	Baseline	18	Kontrollen	,8 (±1)	
	Baseline	13	Patienten	,5 (±,9)	0,47 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,3 (±,5)	0,2 (u)
D-A-B: Auslassungsfehler	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	,4 (±,5)	0,35 (u)
	Baseline	18	Kontrollen	,4 (±,7)	
	Baseline	13	Patienten	,3 (±,7)	0,83 (u)
Dauer-Aufmerksamkeits-Belastungstest: Fehlerprozent	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,2 (±,4)	0,68 (u)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	,1 (±,4)	0,52 (u)
	Baseline	17	Kontrollen	18,5 (±19,2)	
D-A-B: bearbeitete Zielobjekte	Baseline	13	Patienten	6 (±16,2)	0,03 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	5,3 (±7,2)	0,02 (u)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	3,3 (±3,4)	0,01 (u)
D-A-B: Auslassungsfehler	Baseline	17	Kontrollen	177,3 (±52,2)	
	Baseline	13	Patienten	172,5 (±46,9)	0,78 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	189,4 (±37,2)	0,49 (t)
Dauer-Aufmerksamkeits-Belastungstest: Fehlerprozent	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	197,9 (±29,4)	0,22 (t)
	Baseline	17	Kontrollen	31,7 (±39,3)	
	Baseline	13	Patienten	10 (±31,7)	0,09 (u)
Dauer-Aufmerksamkeits-Belastungstest: Fehlerprozent	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	9,5 (±9,8)	0,06 (u)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	6,6 (±5,3)	0,051 (u)

D-A-B: Verwechslungsfehler	Baseline	17	Kontrollen	3,3 (±5,7)	
	Baseline	13	Patienten	1,2 (±4,6)	0,08 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	,4 (±,8)	0,01 (u)
D-A-B: Konzentrationsleistung	Baseline	17	Kontrollen	162 (±0)	
	Baseline	13	Patienten	165,5 (±45,5)	0,66 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	182,1 (±39,1)	0,11 (u)
Zahlensagen vorwärts	Baseline	18	Kontrollen	7,3 (±2,1)	
	Baseline	13	Patienten	7,3 (±2)	0,97 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	7,3 (±1,5)	0,98 (t)
Zahlensagen rückwärts	Baseline	18	Kontrollen	6,2 (±1,8)	
	Baseline	13	Patienten	5,6 (±1,6)	0,33 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	6,3 (±2)	0,86 (t)
Blockspanne vorwärts	Baseline	18	Kontrollen	8,5 (±1,1)	
	Baseline	13	Patienten	8,2 (±1,1)	0,52 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	8,4 (±1,1)	0,82 (t)
Blockspanne rückwärts	Baseline	18	Kontrollen	7,7 (±2,2)	
	Baseline	13	Patienten	7,5 (±2,1)	0,81 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	8,1 (±1,9)	0,64 (t)
Wortflüssigkeitstest: Tiernamen	Baseline	18	Kontrollen	30,4 (±4,7)	
	Baseline	13	Patienten	25,2 (±6,1)	0,03 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	26,8 (±4,2)	0,05 (t)
Wortflüssigkeitstest: S-Wörter	Baseline	18	Kontrollen	16,5 (±3,5)	
	Baseline	13	Patienten	16,2 (±5,1)	0,89 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	15,9 (±5,9)	0,74 (t)
Farb-Wort-Interferenztest: Farbwort	Baseline	18	Kontrollen	31,4 (±6)	
	Baseline	13	Patienten	29,7 (±5,1)	0,27 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	29,2 (±3,4)	0,94 (u)
Farb-Wort-Interferenztest: Farbname	Baseline	18	Kontrollen	28,7 (±3,9)	0,45 (u)
	Baseline	18	Kontrollen	46,2 (±10,5)	
	Baseline	13	Patienten	48,3 (±9,5)	0,53 (t)
Farb-Wort-Interferenztest: Interferenzbedingung	Baseline	18	Kontrollen	44,7 (±6,7)	0,66 (t)
	Baseline	18	Kontrollen	41,7 (±7,8)	0,24 (t)
	Baseline	18	Kontrollen	73,2 (±14,2)	
Becks Depressionsinventar	Baseline	17	Kontrollen	75 (±14,6)	0,74 (t)
	Baseline	13	Patienten	7,4 (±7,1)	0,41 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	5,9 (±5,9)	0,49 (u)
Würzburger Erschöpfungsinventar bei Multipler Sklerose	Baseline	17	Kontrollen	59,2 (±22)	0,13 (t)
	Baseline	17	Kontrollen	4,8 (±5,9)	
	Baseline	13	Patienten	7,4 (±7,1)	0,41 (u)
Paced Auditional Serial Addition Test	Baseline	10	Patienten	9,1 (±10,5)	0,14 (u)
	Baseline	18	Kontrollen	11,1 (±9,1)	
	Baseline	12	Patienten	16,7 (±13,1)	0,65 (u)
Paced Auditional Serial Addition Test	Baseline	10	Patienten	16,6 (±18,9)	0,31 (t)
	Baseline	18	Kontrollen	22,5 (±18,7)	0,045 (t)
	Baseline	18	Kontrollen	46,1 (±11,3)	
Paced Auditional Serial Addition Test	Baseline	13	Patienten	45,7 (±10,3)	0,92 (t)
	Baseline	10	Patienten	50,1 (±7,5)	0,27 (t)
	Baseline	8	Patienten	51,9 (±5,2)	0,08 (t)

Steckbrett (Feinmotorik)	Baseline	18	Kontrollen	19,3 (±2)	
	Baseline	13	Patienten	20,3 (±1,9)	0,11 (t)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	19 (±1,6)	0,67 (t)
Laufstrecke	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	18,2 (±1)	0,08 (t)
	Baseline	18	Kontrollen	3,9 (±,7)	
	Baseline	13	Patienten	4,6 (±,8)	0,18 (u)
	6 Monate nach Baseline	10	Patienten	4 (±,6)	0,78 (t)
	12 Monate nach Baseline	8	Patienten	4 (±,3)	0,16 (t)

Tab. 15: Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS (WEIMUS) und Becks Depressions Inventar (BDI) mindestens 1,5 Jahre nach Diagnosestellung an alle Patienten mit MS per Post verschickt, Rücklaufquote: 7/13

	WEIMUS Kontrollen	Kon- trollen	BDI Kontroll- len	WEIMUS Patien- ten	BDI Patien- ten
Anzahl Probanden	18		17	7	7
Mittelwert	10,67		5,12	12,43	2
Standardabweichung	9,46		5,83	11,75	1,7

8. Literaturverzeichnis in alphabetischer Ordnung

Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74: 443-446.

Adams K, Cimino JEW, Arnold RM. Why should I talk about emotion? Communication Patterns Associated with Physician Discussion of Patient Expressions of Negative Emotion in Hospital Admission Encounters. *Patient Educ Cons* 2012; 89(1): 44-50.

Allison RS, Millar JH. Prevalence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. *Ulster Medical Journal* 1954; 23: 1–27.

Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, et al. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001b; 58: 1602–1606.

Anhoque CF, Neto LB, Domingues SCA, Teixeira AL, Domingues RB. Cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome. *Dement Neuropsychol* 2012; 6(4): 266-269.

Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Bender WI, Wurst JM. Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology* 1999a;13: 546– 556.

Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Wright B, Bender WI, Wurst JM. Depression mood in multiple sclerosis: relationship to capacity demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology* 1999b;13: 434– 446.

Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ. Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *J Intern Neuropsychol Soc* 2001;7: 665 – 674.

Arnett P, Ben-Zacharia A, Benedict R, Bobholz J, Caruso L, Chelune G et al. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11 (3): 328–337.

Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: Review and theoretical proposal. *J Intern Neuropsychol Soc* 2008; 14 (5): 691–724.

Aschenbrenner S, Tucha O & Lange KW. Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT). Göttingen: Hogrefe, 2000.

Audoin B, Au Duong MV, Malikova I et al. Functional magnetic resonance imaging and cognition at the very early stage of MS. *J Neurol Sci* 2006;245: 87–91.

Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, Kinkel PR: Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis* 2000a; 6: 181–185.

Banati M, Sandor J, Mike A, et al. Social cognition and theory of mind in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009;17: 426–433.

Barak Y, Lavie M, Achiron A. Screening for early cognitive impairment in multiple sclerosis using the clock drawing test. *J Clin Neurosci* 2002;9: 629–632.

Baretz RM, Stephenson GR. Emotional responses to multiple sclerosis. *Psychosomatics* 1981; 22: 117–127.

Bäumler G. Farb-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe, 1985.

Beatty WW, Monson N. Problem solving by patients with multiple sclerosis: Comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting tests. *J Int Neuropsychol Soc* 1996;2: 134-140.

Beck AT, Steer RA. Beck depression inventory manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1993.

Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory manual – II. Manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1996.

Benca RM, Peterson MJ. Insomnia and depression. *Sleep Med* 2008;9 (1): 3-9.

Benedict RH, Priore RL, Miller C, Munschauer F, Jacobs L. Personality disorder in multiple sclerosis correlates with cognitive impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13: 70-76.

Bergamaschi R et al. Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol* 1997;12: 247-251.

Borchert J, Knopf-Jerchow H & Dahbashi A. Testdiagnostische Verfahren in Vor-, Sonder- und Regelschulen. Ein kritisches Handbuch für Praktiker. Heidelberg: Asanger, 1991: 408-410.

Braley TJ, Chervin RD, Segal BM. Fatigue, Tiredness, Lack of Energy, and Sleepiness in Multiple Sclerosis Patients Referred for Clinical Polysomnography. *Mult Scler Int* 2012; 2012: 673936, 7 pages.

Branas P, Jordan R, Fry-Smith A et al. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1–61.

Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev* 1998; 8: 43–47.

Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 158-164.

Brochet B. Prevalence, profile and functional impact of cognitive impairment in multiple sclerosis. In: Amato MP, ed. *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. Milano: Elsevier, 2011: 1-8.

Bryant M, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Objective measurement of cognitive fatigue in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol* 2004;49: 114–122.

Buros Institute of Mental Measurements. Beck Depression Inventory Revised Edition. Beck, Aaron T. & Steer, Robert A. 1961-1987 (11 Mental Measurements Yearbook. 2 reviews available by Collie W. Conoley and Norman D. Sundberg. Accession number: 11120710). Norwood, MA, USA: SilverPlatter, 1995.

Cacciamani F, Salvadori N, Eusebi P, Lisetti V, Luchetti E, Calabresi P, Parnetti L. Evidence of practice effect in CANTAB spatial working memory test in a cohort of patients with mild cognitive impairment. *Appl Neuropsychol Adult* 2017; 22:1-12.

Calabrese P. Neuropsychology of multiple sclerosis: An overview. *J Neurol* 2006;253: 10–15.

Callanan MM, Logsdail SJ, Ron MA, Warrington EK. Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Brain* 1989; 112: 361–374.

Caminero, A, Bartholomé M. Sleep disturbances in multiple sclerosis, *J Neurol Sci* 2011; 309: 86-91.

CHAMPS Study Group. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002; 59: 998–1005.

Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363: 978–988.

Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, et al. Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 641–643.

Claros-Salinas D, Dittmer N, Neumann M, Sehle A, Spiteri S, Willmes K, Schoenfeld MA & Dettmers C. Induction of cognitive fatigue in MS patients through cognitive and physical load, *Neuropsychol Rehabil* 2013; 23(2):182-201.

Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, Goodman AD, Fedor RH, Jak AJ, et al. Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Arch Neurol* 2001; 58: 961–967.

Colombo GA, Armani MF, Ferruzza E, Zuliani C. Depression and neuroticism in multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1998; 9: 551–557.

Colosimo C et al. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 353-355.

Conway DS, Cohen JA. Multiple sclerosis: Mechanisms of disability accumulation in Multiple Sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6(12): 654-655.

Coo H, Hopman WM, Edgar CM, et al. The paced auditory serial addition test (PASAT): To what extent is it performed as instructed, and is it associated with disease course? *Mult Scler* 2005;11: 85–89.

Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfaire DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122: 871–882.

Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52: 47–53.

de Groot V, Beckerman H, Uitdehaag BMJ, De Vet HCW, Lankhorst, GJ Polman CH, Bouter LM. The usefulness of evaluative outcome measures in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 2648–2659.

Del Piccolo L, Pietrolongo E, Radice D et al: Patient expression of emotions and neurologist responses in first multiple sclerosis consultations. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0127734.

DeLuca J, Berbieri-Berger S, Johnson SK. The nature of memory impairments in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16: 183–189.

Demaree HA, Gaudino E, DeLuca J. The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cogn Neuropsychiatry* 2003; 8: 161–171.

Diamond BJ, DeLuca J, Kim H, et al. The question of disproportionate impairments in visual and auditory information processing in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19: 34–42.

Di Legge S, Piattella MC, Pozzilli C, Pantano P, Caramia F, Pestalozza IF, Paolillo A and Lenzi GF. Longitudinal evaluation of depression and anxiety in patients with clinically isolated syndrome at high risk of developing early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 302–306.

Drechsler R Regensburger Wortflüssigkeit-Test (RWT). In D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann & W. Sturm (Hrsg.), *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren*. Band 1: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen (S. 906-913). Göttingen: Hogrefe, 2009.

Dujardin K, Donze AC, Hautecoeur P. Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1998; 5: 61–66.

Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M, de Seze J and Vermersch P. La BCcogSEP. Une batterie courte des fonctions cognitives destinée aux patients souffrant de sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 51–62.

Elbers RG, Rietberg MB, Van Wegen EEH, Verhoef J, Kramer SF, Terwee CB, Kwakkel G. Self-reported fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinsons' disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual Life Res* 2012; 21:925–944.

Ellrichmann G, Gold R. Multiple Sklerose – Therapie so früh wie möglich. *Pro. Akt Neurol* 2015; 42(02): 93-96.

Epstein RM, Hadee T, Carroll J, Meldrum SC, Lardner J, Shields CG: „Could this be something serious?“ Reassurance, uncertainty, and empathy in response to patients' expressions of worry. *J Gen Intern Med.* 2007; 22(12): 1731-1739

Fay E. Tests unter der Lupe. Aktuelle Leistungstests - kritisch betrachtet. Heidelberg: Asanger, 1996: 11-20.

Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH et al. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 869-876.

Feinstein A. Depression associated with multiple sclerosis: an etiological conundrum. *Can J Psychiatry* 1995; 40: 573–576.

Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 323-326.

Feinstein, A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci* 2006; 245 (1–2): 63–66.

Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 124-127.

Filippi M, Alberoni M, Martinelli V, et al. Influence of clinical variables on neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1994; 34: 324–328.

Fimm, B. Test d2 - Aufmerksamkeits- Belastungs-Test (d2). In D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann & W. Sturm (Hrsg.), *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren. Band 1: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen.* Göttingen: Hogrefe, 2009: 165-173.

Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC, National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force: The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MFSC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler* 1999; 5: 244-255.

Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 9-14.

Fisk JD, Archibald CJ. Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2001;7:363–372.

Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, Toyka KV. Fatigue in multiple sclerosis: A comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* 2002; 8: 523–526.

Flachenecker P, Müller G, König H, Meissner H, Toyka K & Rieckmann P. Fatigue in multiple sclerosis: development and validation of the Würzburger fatigue inventory for MS. *Der Nervenarzt* 2006;77(2): 165–174.

Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998; 45: 33-38.

Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, et al. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 602-611.

Gafson A, Giovannoni G, Hawkes C. The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald. *Mult Scler Relat Disord* 2012; 1: 9–14.

Ganguly D, Haak S, Sisirak V, Reizis B. The role of dendritic cells in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2013. 13(8): 566-577.

Garland EJ, Zis AP. Multiple sclerosis and affective disorders. *Can J Psychiatry* 1991; 36: 112–117.

Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, et al. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 1004–1010.

Gold R: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. AWMF Registriernummer: 030/050. In: Diener HC, Weimar C (Hg.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart: Thieme 2012, Ergänzung August 2014.

Goodkin DE, Hertsgaard D, Seminary J. Upper Extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with blox-and-block and nine-hole peg tests. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69: 850-854.

Grafman J, Rao SM, Bernardin L, Leo GJ. Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1991; 48: 1072– 1075.

Grant I, McDonald WI, Trimble MR, Smith E, Reed R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 250– 255.

Grigsby J, Ayarbe SD, Kravcisin N, Busenbark D. Working memory impairment among persons with chronic progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 1994; 241: 125– 131.

Gronwall D, Sampson H. *The Psychological Effects of Concussion*. Auckland, New Zealand: Auckland University Press, 1974.

Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P & Deisinger K. Wechsler Gedächtnistest – Revidierte Fassung (WMS–R: Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale). Göttingen: Hogrefe, 2000.

Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F: Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch. Bern: Hans Huber, 1995.

Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing– remitting and chronic progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53: 103–110.

Heidemann D, Aschenbrenner S, Tuche O, Lange KW. RWT. Regensburger Wortflüssigkeitstest [Medien und Materialien]. *Forum Logopädie* 2001; 15 (5):49.

Heinemann, D. Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. In D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann & W. Sturm (Hrsg.), *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren*. Band 1: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen (S. 971-978). Göttingen: Hogrefe, 2009.

Helmstaedter C, Durwen HF. VLMT – verbaler Lern und Merkfähigkeitstest. Ein praktisches und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 1990; 141: 21-30.

Henry JD, Phillips LH, Beatty WW, McDonald S, Longley WA, Joscelyne A, et al. Evidence for deficits in facial affect recognition and theory of mind in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15: 277–285.

Hernandez-Ronquillo L, Moien-Afshari F, Knox K, Britz J, Tellez-Zenteno JF. How to measure fatigue in epilepsy? The validation of three scales for clinical use. *Epilepsy Res* 2011; 95: 119-129.

Hoffmann S, Tittgemeyer M, von Cramon DY. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 275-280.

Horn R & Schulz T. "Farbe-Wort-Interferenztest" (FWIT) nach J.R. Stroop. G. Bäumler. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 1985; 6 (4): 242-243.

Induruwa I, Constantinescu CS, Gran B. Fatigue in Multiple Sclerosis – a brief review, *J Neurol Sci* 2012;323: 9–15.

Iriarte J, Carreno M, de Castro P. Fatigue and functional system involvement in multiple sclerosis. *Neurologia* 1996; 11: 210- 215.

Janardhan V, Bakshi R: Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression, *J Neurol Sci* 2002; 205, 1: 51–58.

Jehna M, Neuper C, Petrovic K, Wallner-Blazek M, Schmidt R, Fuchs S, Fazekas, F, Enzinger C. An exploratory study on emotion recognition in patients with a clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosur* 2010; 112: 482-484.

Jehna M, Langkammer C, Wallner-Blazek M, et al. Cognitively preserved MS patients demonstrate functional differences in processing neutral and emotional faces. *Brain Imaging Behav* 2011; 5: 241–251.

Joffe TR, Lippert G, PGray AT. Depression and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 376–378.

Julian LJ. Cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011; 29: 507–525.

Kail R. Speed of information processing in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20: 98–106.

Kalmar JH, Bryant D, Tulskey D, et al. Information processing deficits in multiple sclerosis: Does choice of screening instrument make a difference? *Rehabil Psychol* 2004; 49: 213–218.

Kargarfard E, Eetemadifar M, Mehrabi M, Maghzi AH, Hayatbakhsh MR: Fatigue, depression, and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Eur J Neurol* 2011; 19(3): 431-437.

Karlsen K, Larsen JP, Tandberg E, Jorgensen K. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 237-241.

Kaufman M, Moyer D, Norton J. The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler* 2000; 6: 286 –290.

Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, Tscherner M, et al. Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2011; 17 (2): 173–180.

Kocer B, Unal T, Nazliel B, Biyikli Z, Yesilbudak Z, Karakas S, Irkec C: Evaluating sub-clinical cognitive dysfunction and event-related potentials (P300) in clinically isolated syndromes. *Neurol Sciences*.2008; 29: 435.

Klonoff H, Clark C, Oger J, Paty D, Li D. Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis* 1991;179: 127– 131.

Kroencke DC, Lynch SG & Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: Relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler* 2000; 6: 131–136.

Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 435 - 437.

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The Fatigue Severity Scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121– 1123.

Krupp LB. *The most common complaints: fatigue*. Philadelphia: Butterworth Heinemann - Elsevier Science, 2003.

Krupp L. Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. *Mult Scler* 2006; 12, 4: 367–368.

Lamberti G, Weidlich S. *DCS: a visual learning and memory test for neuropsychological assessment*. Göttingen: Hogrefe und Huber Publishers, 1999.

Leibniz-Zentrum für Psychologische Information und Dokumentation (ZPID). (Hrsg.). *Verzeichnis Testverfahren. Kurznamen. Langnamen. Autoren. Testrezensionen* (20., aktualisierte Auflage). Trier, 2013.

Lensch E, Matzke M, Petereit HF, et al. Identification and management of cognitive disorders in multiple sclerosis: A consensus approach. *J Neurol* 2006; 253: 29–31.

Lerdal A, Celius EG, Krupp L and Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14(12): 1338–1343.

Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klösch G, Kollegger H, et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 6–13.

Lyon-Caen O, Jouvent R, Hauser S, Chaunu MP, Benoit N, Widlöcher D, et al. Cognitive functions in recent-onset demyelination diseases. *Arch Neurol* 1986; 43: 1138–1141.

Marié RM, Defer GL. Mémoire et fonctions exécutives dans la sclérose en plaques: proposition d'une batterie adaptée. *Rev Neurol* 2001; 157: 402–408.

Marburg O. Die sogenannte akute Multiplesklerose. *Jahrbuch für Psychiatrie und Neurologie* 1906; 27: 211–312.

Matthews WP. Symptoms and signs. In: Matthews WB, Acheson ED, Bachelor JR, Weller RO, eds. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985: 98–116.

McCaffrey RJ, Westervelt HJ, Haase R. Serial neuropsychological assessment with the National Institute of Mental Health (NIMH) AIDS Abbreviated Neuropsychological Battery. *Arch Clin Neuropsychol* 2001; 16: 9–18.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel in the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–127.

Miller DM, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fischer JS. Clinical significance of the multiple sclerosis functional composite: relationship to patient-reported quality of life. *Arch Neurol* 2000; 57: 1319–1324.

Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis part I: natural history, pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 281-288.

Mills RJ, Young CA. A medical definition of fatigue in multiple sclerosis. *QJM* 2008; 101: 49-60.

Minden SL, Orav J, Reich P. Depression in multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry* 1987; 9: 426-434.

Minden SL, Schiffer RB. Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol* 1990; 47: 98–104.

Mitrushina MN, Boone KB & D'Elia LF. Handbook of normative data for neuropsychological assessment. New York, NY: Oxford University Press, 2005: 357-393.

Mohr DC, Cox D. Multiple sclerosis: empirical literature for the clinical health psychologist. *J Clin Psychol* 2001; 57: 479–499.

Möller A et al. Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 117-121.

Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, editor. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington DC, USA: Paralyzed Veterans Association of America, 1998.

Nielsen JM, Korteweg T, Barkhof F et al. Overdiagnosis of multiple sclerosis and magnetic resonance imaging criteria. *Ann Neurol* 2005; 58:781–783.

Nourbakhsh B, Julian L, Waubant E. Fatigue and depression predict quality of life in patients with early multiple sclerosis: a longitudinal study. *Eur J Neurol* 2016; 23(9):1482-6.

Nygaard GO, Celius EG, Rodez Benavent SA, Sowa P, Gustavsen MW, Fjell AM, Landro NI, Walhovd KB, Harbo HF. A longitudinal study of disability, cognition and gray matter atrophy in early multiple sclerosis patients according to evidence of disease activity. *PLoS ONE* 2015; 10(8): e0135974.

Olivares T, Nieto A, Sanchez MP, Wollmann T, Hernandez MA, Barroso J. Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2005; 11: 191–197.

Oswald WD & Hagen B. Test d2 - Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 1997; 18 (1/2): 87-89.

Panou T, Mastorodemos V, Papadaki E, Simos PG, Plaitakis A. Early signs of memory impairment among multiple sclerosis patients with clinically isolated syndrome. *Behav Neurol* 2012; 25: 311-326.

Parmenter BA, Denney DR, Lynch SG. The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Mult Scler* 2003; 9: 111–118.

Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco C, Hames K. Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998; 4: 433–439.

Pelosi L, Geesken JM, Holly M, et al. Working memory impairment in early multiple sclerosis Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain* 1997; 120: 2039–2058.

Penman MF. Assessing the prevalence of cognitive impairments in multiple sclerosis: Implications for patient management. *Axone* 1991; 13: 45–49.

Penner I und Calabrese P. Managing fatigue: Clinical correlates, assessment procedures and therapeutic strategies. *Int MS J* 2010; 17: 28–34.

Pepper CM, Krupp LB, Friedberg F, Doscher C, Coyle PK. A comparison of neuropsychiatric characteristics in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5: 200-205.

Petermann F & Macha T. *Psychologische Tests für Kinderärzte*. Göttingen: Hogrefe, 2004: 190-193.

Petersen RC, Kokmen E. Cognitive and psychiatric abnormalities in multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 657–663.

Pokryszko-Dragan A, Dziadkowiak E, Zagrajek M, Slotwinski K, Gruszka E, Bilinska M, Podemski R. Cognitive performance, fatigue and event-related potentials in patients with clinically isolated syndromes. *Clin Neurol Neurosur* 2016; 149: 68-74.

Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58: 940–946.

Polman CH, Rudick RA. The Multiple Sclerosis Functional Composite. A clinically meaningful measure of disability. *Neurology* 2010; 74(3): 8-15.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O’Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227–231.

Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, Vassilopoulos D. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008; 267: 100-106.

Prakash RS, Snook EM, Lewis JM, Motl RW & Kramer AF. Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler* 2008; 14 (9): 1250–1261.

Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011; 29(2): 207-217.

Rao SM, St Aubin-Faubert P, et al. Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; 11: 471–477.

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685–691.

Rao SM, Grafman J, DiGiulio D. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology* 1993; 7: 364–374.

Reuter F, Zaaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, Soulier E, Viout P, Ranjeva JP, Pelletier J, Audion B: Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011; 82(10): 1157-1159.

Reuter F, Zaaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B: Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult Scler* 2011; 0 (00): 1–4.

Richter P. Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1994). Beck-Depressions-Inventar (BDI). *Zeitschrift für Klinische Psychologie* 1997; 26 (2): 162-163.

Ritter S. Progressiver Auditiver Serieller Additions-Test (PASAT). Progressiver Visueller Serieller Additions-Test (PVSAT). In: Schellig D, Drechsler R, Heinemann D & Sturm W (Hrsg.). Handbuch neuropsychologischer Testverfahren. Band 1: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen (S. 273-288). Göttingen: Hogrefe, 2009.

Rogers JM, Panegyres, PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 919–927.

Roeske S. Extratemporale Veränderungen der Hirnstruktur nach der operativen Behandlung der mesialen Temporallappenepilepsie und ihrer kognitiven Korrelate. Inaugural-Disertation zur Erlangung der Doktorwürde der Philosophischen Fakultät der Rheinischen Friedrichs-Wilhelms-Universität zu Bonn, 2009.

Roether D. Diagnostikum für Cerebralschädigung (DCS). S. Weidlich und G. Lamberti. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 1994; 15 (4): 239-240.

Rudick RA, Cutter G & Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: A new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler* 2002; 8: 359–365.

Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 628-632.

Sarica A, Cerasa A, Quattrone A: The Neurocognitive Profile of the Cerebellum in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(6):12185-12198.

Sartori E, Edan G: Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245: 169-175.

Schächtele B. Diagnosticum für Cerebralschädigung. (DCS) - Ein visueller Lern- und Gedächtnistest nach F. Hillers. In D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann & W. Sturm (Hrsg.), Handbuch neuropsychologischer Testverfahren. Band 1: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen (S. 514-525). Göttingen: Hogrefe, 2009.

Schellig D. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). In D. Schellig, R. Drechsler, D. Heinemann & W. Sturm (Hrsg.), Handbuch neuropsychologischer Testverfahren. Band 1: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen (S. 496-508). Göttingen: Hogrefe, 2009.

Schiffer RB, Wineman NM, Weitkamp LR. Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 94–95.

Schmitz P. RWT - Regensburger Wortflüssigkeit-Test. In U. Beushausen (Hrsg.), Testhandbuch Sprache. Diagnostikverfahren in Logopädie und Sprachtherapie. Bern: Huber, 2007: 265-270.

Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Zeng Q. Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 165-170.

Schwenkmezger P. Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. G. Bäumler. *Diagnostica* 1986; 32 (2): 171-173.

Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD. Fatigue in multiple sclerosis. Current understanding and future directions. *J Rehabil Res Dev* 2002; 39: 211–224.

Severin R. Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. In U.P. Kanning & H. Holling (Hrsg.), Handbuch personaldiagnostischer Instrumente. Göttingen: Hogrefe, 2002: 193-200.

Siegert RJ & Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: A review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (4): 469–475.

Simmons RD, Tribe KL & McDonald EA. Living with multiple sclerosis: Longitudinal changes in employment and the importance of symptom management. *J Neurol* 2010; 257, 926–936.

Spreen O & Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press: 1991: 138-142.

Spreen O & Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press, 1998: 326-340; 243-252; 602-608.

Steinbrecher A. Multiple Sklerose – Therapie so früh wie möglich. *Kontra. Akt Neurol* 2015. 42: 87-101.

Strober LB & Arnett PA. An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: 631–646.

Sundgren M, Maurex L, Wahlin A, Piehl F, Brismar T. Cognitive Impairment Has a Strong Relation to Nonsomatic Symptoms of Depression in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2013; 28: 144-155.

Thrower BW: Clinically Isolated Syndromes. Predicting and delaying multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68 (4):12–15.

Tintoré M, Rovira A, Martinez MJ et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 702-706.

Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21: 53-76.

Turner AP, Martin C, Williams RM, et al. Exploring educational needs of multiple sclerosis care providers: Results of a care-provider survey. *J Rehabil Res Dev* 2006; 43: 25–34.

Uitdehaag BMH, Kappos L, Bauer L et al. Discrepancies in the interpretation of clinical symptoms and signs in the diagnosis of MS: a proposal for standardization. *Mult Scler* 2005; 11: 227–231.

Vercoulen JHMM et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53: 642 - 649.

Viterbo RG, Iaffaldano P, Trojano M: Verbal fluency deficits in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013; 330(1-2): 566-560.

Weinshenker BG et al. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992; 42: 1468 - 1471.

Westhoff G. Handbuch psychosozialer Meßinstrumente. Ein Kompendium für epidemiologische und klinische Forschung zu chronischer Krankheit. Göttingen: Hogrefe, 1993: 107-113.

Whitlock FA, Siskind MM. Depression as a major symptom of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43: 861–865.

Wiendl H, Kieseier BC, Gold R, Hohlfeld R, Bendszus M, Hartung HP. Multiple Sklerose – Revision der neuen McDonald-Diagnosekriterien. *Der Nervenarzt* 2006; 77: 1235-1245.

Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(2): 225-240.

Winningham ML, Nail LM, Burke MB, Brophy L, Cimprich B, Jones LS, Pickard-Holley S, Rhodes V, St.Pierre B, Beck S. Fatigue and the cancer experience: the state of the knowledge. *Oncol Nurs Forum* 1994; 21: 23—36.

Wood B, van der Mei IAF, Ponsonby A-L, Pittas F, et al. Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis, *Mult Scler* 2013; 19: 217-224.

Zakzanis KK: Distinct Neurocognitive Profiles in Multiple Sclerosis Subtypes. *Arch Clin Neuropsychol* 2000; 15: 115-136.

Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2010; 16: 62–67.

Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Mucelli RP, Cazzato G, Bratina A, Zivadinov R. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001; 248: 416–421.

9. Danksagung

Ich danke zuallererst und vor allem meiner Frau sowie meinen Eltern, den Kolleginnen und Kollegen der Station 2 der Neurologie des UKB, den teilnehmenden Patient/innen, den Mitarbeiter/innen der Pforte der Neurologie der Uni Bonn für die Schlüssel, Dr. med. Christina Schaub und meinem Doktorvater PD Dr. med. Marcus Müller.