

**Einsatz eines innovativen neuropsychologischen  
Testverfahrens  
– TVA (Theorie der visuellen Aufmerksamkeit) –  
bei Patienten mit Multipler Sklerose**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Madeleine Zettl  
geboren am 16.03.1985 in Rodewisch

*Gutachter*

1. Prof. Dr. med. Matthias Schwab, Jena
2. PD Dr. phil. Dipl.-Psych. Peter Bublak, Jena
3. Prof. Dr. med. Lutz Harms, Berlin

*Tag der öffentlichen Verteidigung:* 06.04.2021

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
<b>1 Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Einleitung.....</b>	<b>3</b>
2.1 Multiple Sklerose (MS).....	3
2.1.1 Epidemiologie.....	3
2.1.2 Ätiologie und Pathogenese .....	4
2.1.3 Klinik.....	5
2.1.4 Diagnostik.....	10
2.1.5 Therapie .....	13
2.2 Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose.....	16
2.2.1 Epidemiologie und Bedeutung der kognitiven Defizite .....	16
2.2.2 Charakteristik der kognitiven Defizite.....	16
2.2.3 Diagnostik kognitiver Defizite .....	18
2.2.4 Therapie kognitiver Defizite.....	20
2.3 Theorie der visuellen Aufmerksamkeit (TVA) .....	22
<b>3 Zielstellung der Arbeit .....</b>	<b>27</b>
<b>4 Material und Methoden .....</b>	<b>29</b>
4.1 Ethikvotum .....	29
4.2 Beschreibung der Stichprobe .....	29
4.3 Messinstrumente .....	30
4.3.1 Überblick .....	30
4.3.2 Soziodemografische und klinisch-neurologische Daten .....	31
4.3.3 Neuropsychologische Screenings.....	32
4.3.4 Psychiatrische Screenings .....	34
4.3.5 TVA-basierter Ganzbericht.....	35
4.4 Ablauf der Untersuchung.....	39
4.5 Datenbearbeitung und statistische Auswertung .....	39
<b>5 Ergebnisse.....</b>	<b>42</b>
5.1 Soziodemografische, klinisch-neurologische sowie neuropsychologische und psychiatrische Screening-Daten .....	42
5.1.1 Soziodemografische Daten der MS-Patienten und Kontrollen .....	42
5.1.2 Klinisch-neurologische Daten der MS-Patienten .....	43

5.1.3	Medikamentöse Therapien .....	45
5.1.4	Neuropsychologische Screening-Daten der MS-Patienten .....	46
5.1.5	Psychiatrische Screening-Daten der MS-Patienten.....	47
5.1.6	Beschreibung der Patientensubgruppen .....	48
5.2	Vergleich der kognitiven Leistung anhand der TVA-Parameter zwischen Kontrollgruppe und MS-Patienten .....	50
5.2.1	Gesamtstichprobe .....	50
5.2.2	Subgruppen .....	53
5.3	Korrelation zwischen den neuropsychologischen Screenings und den TVA- Parametern.....	61
5.3.1	Gesamtstichprobe .....	61
5.3.2	Subgruppen .....	61
5.4	Korrelation der neuropsychologischen Screenings sowie den TVA-Parametern mit den soziodemografischen, klinisch-neurologischen und psychiatrischen Daten .....	64
5.5	Vergleich der kognitiven Leistung zwischen den verschiedenen Subgruppen der MS- Patienten .....	66
5.5.1	Neuropsychologische Screenings.....	66
5.5.2	TVA-Parameter .....	68
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>70</b>
6.1	Diskussion der Methoden .....	70
6.1.1	Patientenstichprobe.....	70
6.1.2	Kontrollgruppe .....	71
6.1.3	Medikamentöse Therapien .....	71
6.1.4	Neuropsychologische Screenings.....	72
6.1.5	Psychiatrische Screenings .....	74
6.1.6	TVA-basierter Ganzbericht.....	75
6.2	Diskussion der Ergebnisse.....	77
6.2.1	Kognitive Leistungseinbußen bei MS-Patienten .....	77
6.2.2	Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Screenings und den TVA-Parametern.....	82
6.2.3	Einfluss von soziodemografischen, klinisch-neurologischen und psychiatrischen Daten auf die Kognition .....	84
<b>7</b>	<b>Schlussfolgerungen.....</b>	<b>90</b>

<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>92</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>104</b>
	Assessments und Fragebögen.....	104
	MoCA.....	104
	FSS .....	105
	HADS-D.....	106
	Ehrenwörtliche Erklärung .....	107
	Danksagung.....	108

## Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
CIS	Klinisch isoliertes Syndrom (Clinically isolated syndrome)
d	Effektstärke nach Cohen
ED	Erkrankungsdauer
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FSS	Fatigue Severity Scale
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale
M	Mittelwert
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
ns	nicht signifikant
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Task
PMS	chronisch progrediente MS
PPMS	primär chronisch-progrediente MS
RRMS	schubförmig remittierende MS
SD	Standardabweichung vom Mittelwert
SPMS	sekundär chronisch-progrediente MS
TVA	Theory of Visual Attention, Theorie der visuellen Aufmerksamkeit
VEP	visuell evozierte Potenziale
ZNS	Zentralnervensystem

# 1 Zusammenfassung

Bei Multipler Sklerose (MS) kommt es neben physischen Behinderungen sehr häufig auch zu Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten, die den Patienten im Alltag oftmals stärker als die physischen Behinderungen beeinträchtigen und zu Einschränkungen der Lebensqualität und Erwerbsfähigkeit führen. Jeder zweite MS-Patient ist von kognitiven Defiziten betroffen. Diese können schon in der Frühphase der MS auftreten. Das Ziel ist daher, möglichst frühzeitig kognitive Störungen zu diagnostizieren, um zeitnah therapeutisch intervenieren zu können. Da sich jedoch die kognitiven Einschränkungen bei MS sehr unterschiedlich manifestieren und verschiedene Leistungsbereiche umfassen können, sind umfangreiche neuropsychologische Testverfahren notwendig, welche die kognitiven Störungen in verschiedenen Domänen testen. Dies ist hingegen mit einem großen Zeitaufwand verbunden, benötigt einen erfahrenen Neuropsychologen und ist dadurch im klinischen Alltag schwierig umzusetzen. Deshalb wird die Diagnostik kognitiver Störungen bei MS häufig verzögert eingeleitet. Zudem ist die intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Testverfahren problematisch. Zur Diagnostik kognitiver Defizite bei MS-Patienten sind verschiedene Screeningverfahren vorhanden, welche zwar nur wenig Zeit in Anspruch nehmen, aber nicht sensitiv genug sind, um Defizite frühzeitig erkennen oder in ihrem Verlauf adäquat beurteilen zu können.

Störungen der Aufmerksamkeit, insbesondere eine verlängerte Verarbeitungsgeschwindigkeit, sind die kognitiven Endparameter, welche typischerweise bei MS-Patienten beeinträchtigt sind und als kognitive Kerndefizite bezeichnet werden. Der TVA-basierte Ganzbericht, ein innovatives neuropsychologisches Testverfahren, ermöglicht die Beurteilung dieser kognitiven Störungen über die gezielte Bewertung der visuellen Verarbeitungsleistung durch Bestimmung von Geschwindigkeits- und Speicherparametern. Mit dem Ziel den klinischen Nutzen des TVA-basierten Ganzberichts bei MS zu überprüfen, wurde eine repräsentative Stichprobe von 75 MS-Patienten, außerhalb eines Schubereignisses im Alter von 18 bis 75 Jahren unter Berücksichtigung aller Verlaufsformen, Erkrankungsstadien,

Behinderungsgrade, verschiedener medikamentöser Therapien sowie psychiatrischer Begleitaspekte wie Fatigue, Angststörung und Depression, untersucht. Zum Vergleich der kognitiven Leistung im TVA-basierten Ganzbericht wurde ein gesundes Kontrollkollektiv, abgestimmt nach Lebensalter, Geschlecht und Bildungsgrad, herangezogen. Neben dem TVA-basierten Ganzbericht wurde die kognitive Leistung der MS-Patienten auch an neuropsychologischen Standardscreenings gemessen.

Im Endergebnis zeigten die MS-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit im TVA-basierten Ganzbericht, sowohl in den Geschwindigkeitsparametern - der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  und Wahrnehmungsschwelle  $t0$  als auch in den Speicherparametern - der Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und ikonischem Gedächtnis  $\mu$ . Zudem waren die kognitiven Defizite bei Patienten mit einer chronisch progredienten Verlaufsform (PMS) und höherem Behinderungsgrad in der Standardskala EDSS stärker ausgeprägt als bei Patienten mit schubförmiger Verlaufsform (RRMS) und niedrigerem EDSS. Weiterhin konnte durch diese Untersuchung festgestellt werden, dass mithilfe des TVA-basierten Ganzberichts Defizite bereits bei MS-Patienten in einer frühen Erkrankungsphase erkannt werden können. Damit erscheint dieses Verfahren ausreichend sensitiv, um auch beginnende kognitive Beeinträchtigungen bei MS-Patienten zu erfassen. Allerdings ergaben sich zwischen dem TVA-basierten Ganzbericht und den neuropsychologischen Standardscreenings MoCA und PASAT nur mäßige bzw. keine Korrelationen.

Der Vorteil des TVA-basierten Ganzberichts liegt in der Verfügbarkeit eines klinisch relevanten Clusters von Aufmerksamkeitsparametern aus ein und derselben Messung. Damit erfasst dieses Verfahren das zentrale kognitive Defizit bei MS und ist daher ein sehr hilfreiches Instrument in der neuropsychologischen Diagnostik bei MS-Patienten. Bei initialem Verdacht auf kognitive Defizite bei MS empfiehlt sich jedoch zunächst die Anwendung eines neuropsychologischen Standardscreenings, da diese zeiteffektiver sind als der TVA-basierte Ganzbericht. Bei speziellen Fragestellungen ist die Durchführung des TVA-basierten Ganzberichts in Verbindung oder auch anstatt ausführlicher neuropsychologischer Tests sehr sinnvoll.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Multiple Sklerose (MS)**

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), bei der es durch autoimmunvermittelte Prozesse zum Verlust von Myelinscheiden (Demyelinisierung) und zur axonalen Schädigung der Neurone kommt. Sie ist die häufigste neurologische Erkrankung im frühen und mittleren Erwachsenenalter. Aufgrund der verstreut auftretenden Läsionen im Gehirn und Rückenmark können die Symptome sehr vielfältig sein und zu weitreichenden Beeinträchtigungen führen.

#### **2.1.1 Epidemiologie**

Bisher ging man von schätzungsweise 120 000 bis 140 000 MS-Erkrankten in Deutschland aus (Flachenecker et al. 2008). Nach neueren Ergebnissen anhand der Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen aus dem Jahre 2010, scheint jedoch die Prävalenzrate deutlich unterschätzt worden zu sein. Demnach sind knapp 200 000 Menschen in Deutschland an MS erkrankt, die Prävalenz beträgt damit 289 pro 100 000 Versicherte (Petersen et al. 2014). Die genaue Anzahl an MS-Patienten in Deutschland ist nicht bekannt. Weltweit werden 2,3 Mio. an MS Erkrankte vermutet. Dabei ist die globale Verteilung sehr ungleich. So existieren Gebiete mit einer hohen Erkrankungsrate, wie der Norden Europas, Nordamerika und Australien. Im Gegensatz dazu gibt es wiederum in Japan, China, Zentralafrika, Lateinamerika und der Karibik die niedrigsten Erkrankungsraten (Browne et al. 2014). Bekannt ist außerdem eine vom Äquator ausgehende graduelle Zunahme der Prävalenzrate in Richtung der Pole (Ebers und Sadovnick 1993).

Frauen sind 2,5-mal häufiger betroffen als Männer. Bei einem Großteil (etwa 70%) manifestiert sich die Erkrankung zwischen dem 20. bis 40. Lebensjahr, das mittlere Erkrankungsalter beträgt  $31 \pm 10$  Jahre (Flachenecker et al. 2008). Eine Erstmanifestation im Kindesalter oder im Alter über 60 Jahre ist bekannt, jedoch äußerst selten.

### 2.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die primäre Ursache der MS ist bislang unbekannt. Man geht von einer multifaktoriellen Genese aus, wobei verschiedene Risikofaktoren in den letzten Jahren identifiziert werden konnten. Zum einen scheinen genetische Faktoren eine Rolle zu spielen. So erkrankten ethnische Gruppen wie Kaukasier häufiger im Vergleich zu orientalischen Bevölkerungsgruppen (Indien, China, Südostasien). Des Weiteren konnte ein familiär gehäuftes Auftreten beobachtet werden, obwohl es sich nicht um eine klassische Erbkrankheit handelt. Es ist bekannt, dass unterschiedliche genetische Prädispositionsfaktoren das Risiko für Kinder von MS-Patienten erhöhen ebenfalls an MS zu erkranken. Dabei haben weibliche Verwandte 1. Grades (Schwestern/Töchter) ein doppelt so hohes Risiko wie männliche Verwandte 1. Grades (Brüder/Söhne) (Westerlind et al. 2014). Zum anderen konnten Studien mehrfach eine Verbindung zu Infektionen mit Herpesviren, Epstein-Barr-Virus (EBV) und humanen endogenen Retroviren nachweisen (Tao et al. 2017). Außerdem werden weitere Umweltfaktoren wie eine verminderte Sonnenlichtexposition und die damit verbundene reduzierte endogene Vitamin D-Synthese als Risikofaktor für die Manifestation einer MS diskutiert (Munger et al. 2017). Weiterhin geht Tabakrauchen oder auch Übergewicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für MS einher (Hedstrom et al. 2016).

Ein bisher also nicht bekannter Auslöser setzt einen autoimmunen Prozess im ZNS in Gang. Das bedeutet, körpereigene Oberflächenmoleküle, in diesem Falle Myelinbestandteile, werden durch das Immunsystem als körperfremd fehlerkannt. Hierbei kommt es zu einer Entzündungsreaktion, welche vorrangig durch autoreaktive, CD4-positive aber auch CD8-positive T-Zellen vermittelt wird mit Aktivierung von Zytokinen, Makrophagen und B-Zellen (Simmons et al. 2013). Der Entzündungsprozess führt zu einem selektiven Verlust der Myelinscheiden um die Nervenzellen (Entmarkung, Demyelinisierung). Die Myelinscheiden wiederum, welche durch Oligodendrozyten (Gliazellen) gebildet werden, formen eine Hülle um die Nervenfortsätze (Axone) und dienen einer schnelleren Signalweiterleitung. Durch den Entzündungsprozess werden neben den Myelinscheiden auch die

Nervenzellfortsätze (Axone) geschädigt (Ferguson et al. 1997). Beides führt letztlich zur Störung der Signalübertragung zwischen den Nervenzellen und damit in Abhängigkeit von der Lokalisation im ZNS zur Entstehung von neurologischen Ausfallerscheinungen. Prädilektionsstellen der Läsionen sind das periventrikuläre Marklager, der N. opticus, der Hirnstamm, das Kleinhirn und Rückenmark. Die Entmarkungsherde können aber nicht nur subkortikal (weiße Substanz), sondern auch großflächig kortikal (graue Substanz), hier im Wesentlichen in Klein- und Großhirnrinde, vorkommen (Peterson et al. 2001, Kutzelnigg et al. 2007). Letzteres gilt insbesondere für das chronische Erkrankungsstadium, allerdings können auch bereits im frühen Verlauf kortikale Entmarkungsherde auftreten (Lucchinetti et al. 2011).

### **2.1.3 Klinik**

#### **Symptome**

Da die entzündlichen Herde prinzipiell in den verschiedensten Regionen des ZNS lokalisiert sein können, ist das klinische Erscheinungsbild der MS sehr vielschichtig. Typische Frühsymptome können Sensibilitätsstörungen (am häufigsten Missempfindungen) und muskuläre Schwäche der Extremitäten (Paresen) sein. Das charakteristischste Erstmanifestationssymptom sind jedoch Sehstörungen, welche im Rahmen einer Optikusneuritis auftreten. Dies ist eine akute Entzündung des Sehnervs, welche zusätzlich mit Schmerzen bei Augenbewegungen und Druckschmerz hinter dem Auge einhergeht. Im fortschreitenden Verlauf sind eher spastische Lähmungen, Ataxien, Blasenfunktionsstörungen (imperativer Harndrang, Harninkontinenz) und Schmerzen (durch Spasmen, Missempfindungen) kennzeichnend.

Daneben treten jedoch nicht selten bereits zu Beginn der Erkrankung neuropsychologische Störungen wie kognitive Defizite (Feuillet et al. 2007, Faiss et al. 2014) und psychiatrische Symptome wie Fatigue (Berger et al. 2013), Depressionen und Angststörungen (Giordano et al. 2011) auf. Diese tragen entscheidend zu sozialen Folgen mit Verlust der Erwerbsfähigkeit und Einschränkungen der Lebensqualität bei (Campbell et al. 2017, Hughes et al. 2015).

Die Fatigue, auch als vermehrte Erschöpfbarkeit bezeichnet, zählt zu den häufigsten Symptomen bei MS. Im Laufe der Erkrankung leiden bis zu 90%

der MS-Patienten darunter (Krupp et al. 1988, Kos et al. 2008). In Folge von dauerhaftem Schwächegefühl, Müdigkeit und Antriebsmangel kann es dadurch zu körperlichen, aber auch kognitiven Leistungseinschränkungen kommen (Branas et al. 2000).

Psychische Veränderungen, wie Angst und Depressivität, spielen ebenfalls eine große Rolle. Die Lebenszeitprävalenz depressiver Episoden bei MS-Patienten wird zwischen 42% und 54% geschätzt (Schifferdecker 2006).

Auch Symptome wie Unruhe und Angst können auftreten, nicht selten in Kombination mit depressiven Symptomen. Die Prävalenzraten liegen hier zwischen 30 bis 40% (Pham et al. 2018, Giordano et al. 2011).

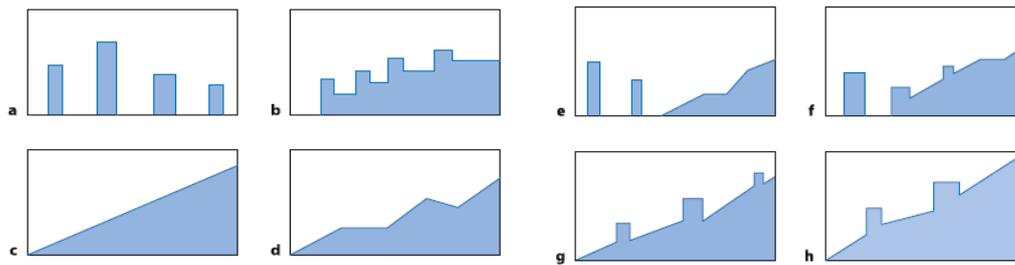
Auf die kognitiven Störungen wird gesondert im Kapitel 2.2 eingegangen.

### **Verlaufsformen**

Der Verlauf der MS kann in Art und Schwere der Symptome sehr unterschiedlich sein und von einem einmaligen Schubereignis mit geringen Ausfällen bis hin zu schnell fortschreitenden, schweren Behinderungen reichen (Zettl et al. 2012). Grundsätzlich werden folgende Verlaufsformen unterschieden (Lublin und Reingold 1996, Lublin et al. 2014):

- *Schubförmiger Verlauf (RRMS)*: Schübe mit vollständiger Remission oder bleibenden Residuen, ohne Krankheitsprogression zwischen den Schubintervallen
- *Primär chronisch-progredienter Verlauf (PPMS)*: von Erkrankungsbeginn an fortschreitende Verschlechterung mit zeitweise möglichen Plateaus oder geringen Remissionen
- *Sekundär chronisch-progredienter Verlauf (SPMS)*: initial schubförmiger Verlauf mit anschließendem Übergang in fortschreitende Verschlechterung, mit oder ohne Schübe, leichte Remissionen oder Plateaus

Einen Überblick über die Verlaufsformen bietet die Abbildung 1.



**Abb. 22.2a-h. Schematische Darstellung der wichtigsten Verlaufsformen der MS.** **a** Schubweiser Verlauf mit vollständigen Remissionen, **b** schubweiser Verlauf mit unvollständigen Remissionen: zwischen zwei Schüben kein Fortschreiten der Symptomatik, aber im Zeitverlauf nimmt die Behinderung zu, **c** primär fortschreitender Verlauf ohne Schübe und Remissionen, **d** primär fortschreitender Verlauf mit Perioden von Stillstand und/oder gelegentlicher Besserung; **e** sekundär fortschreitender Verlauf: nach wenigen Schüben stellt sich ein chronisch fortschreitender Verlauf ein, **f** nach einigen Schüben chronisches Fortschreiten mit gelegentlichen Schüben und leichten Remissionen, **g** fortschreitend schubweiser Verlauf: von der ersten Manifestation an chronische Verschlechterung mit dazwischen auftretenden Schüben und Remissionen, **h** ähnlicher Verlauf wie **g**, aber keine vollen Remissionen. (Nach Lublin et al. 1996)

#### Abb. 1: Verlaufsformen der MS

(Werner Hacke - Neurologie, 13. Auflage, Kapitel 22.1 Multiple Sklerose, Seite 505)

Das Erstmanifestationsstadium einer MS wird als klinisch isoliertes Syndrom (engl. clinically isolated syndrom, CIS) bezeichnet. Darunter versteht man das erstmalige Auftreten von neurologischen Defiziten, die auf eine Demyelinisierung im ZNS zurückzuführen sind. Die Diagnosekriterien für eine definitive MS sind dabei jedoch (noch) nicht vollständig erfüllt, denn es fehlt in der Regel die zeitliche Dissemination (Miller 2004). Als Schub bezeichnet man das Neuauftreten neurologischer Defizite, die länger als 24 Stunden andauern, nicht durch Änderungen der Körpertemperatur oder Infektionen erklärbar sind und in mindestens 30 Tagen Abstand zum vorherigen Schub vorkommen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. 2012). Überwiegend bilden sich die Symptome eines Schubes innerhalb von sechs bis acht Wochen zurück. Persistiert ein neurologisches Defizit jedoch länger als sechs Monate, dann bleibt es in der Regel dauerhaft bestehen.

In 90% der Fälle beginnt eine MS mit einem schubförmigen und nur bei 10% mit einem primär chronisch-progredienten Verlauf. Bei einem initial schubförmigen Verlauf kann es im Laufe der Erkrankung zum Übergang in die sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform kommen, welche mit einer ungünstigeren Prognose verbunden ist. Dies trifft nach einer mittleren

Erkrankungsdauer von 10 Jahren für etwa 30 bis 40% der MS-Patienten zu (Weinshenker et al. 1989).

### **Bewertung des Behinderungsgrades**

Um den Schweregrad der funktionell-neurologischen Beeinträchtigung valide beschreiben zu können, hat sich die **Expanded Disability Status Scale** (EDSS) nach Kurtzke (1983) etabliert. Diese standardisierte Bewertung des Behinderungsgrades bietet eine Möglichkeit der Beurteilung des Erkrankungsverlaufs, des Therapieerfolges und bildet eine einheitliche Basis für klinische Studien.

Die Grundlage ist die detaillierte neurologische Untersuchung bei der, anhand einer fünf- bis sechs-gradigen Skala, insgesamt acht Funktionssysteme bewertet werden. Ein Grad 0 bedeutet eine normale Funktion, Grad 1 abnorme Zeichen ohne Behinderung, Grad 2 leichte Behinderung, Grad 3 und 4 mäßige bis ausgeprägte Behinderungen und ein Grad 5 der vollständige Funktionsverlust.

Eine Übersicht der Funktionssysteme mit entsprechenden Beispielen möglicher Symptome gibt Tabelle 1.

Tab. 1: Übersicht der Funktionssysteme mit Beispielen möglicher Symptome

<b>Funktionssystem</b>	<b>Beispiele möglicher Symptome</b>
Pyramidenbahn	Motorische Defizite wie Paresen
Kleinhirn	Koordinationsstörungen wie Ataxie, Tremor, Gangstörungen
Hirnstamm	Störungen der Hirnnerven wie Nystagmus, Schwindel, Dysarthrie, Dysphagie
Sensibilität	Parästhesie, Hypästhesie, Allodynie
Blasen- und Mastdarmfunktion	Imperativer Harndrang, Inkontinenz
Sehfunktion	Gesichtsfeldeinschränkungen, Doppelbilder
Zerebrale Funktionen	kognitive Defizite, Fatigue, Depression
Andere Funktionen	Schmerzen

Anhand des ermittelten Punktwertes der jeweiligen Funktionssysteme (FS) erfolgt eine Zuordnung zum entsprechenden EDSS-Skalenwert. Einen Überblick über die Behinderungsgrade des EDSS mit entsprechender Bedeutung gibt die Tabelle 2.

Tab. 2: Expanded Disability Staus Scale (EDSS)

<b>EDSS</b>	<b>Bedeutung</b>
<b>0</b>	Normale neurologische Funktionen, alle FS Grad 0
<b>1,0</b>	Keine Behinderung, Grad 1 in einem FS
<b>1,5</b>	Keine Behinderung, Grad 1 in mehr als einem FS
<b>2,0</b>	Leichte Behinderung, Grad 2 in einem FS
<b>2,5</b>	Leichte Behinderung, Grad 2 in zwei FS
<b>3,0</b>	Leichte bis mäßige Behinderung, Grad 3 in einem oder Grad 2 in drei bis vier FS, uneingeschränkt gehfähig
<b>3,5</b>	Mäßige Behinderung, Grad 3 in einem + Grad 2 in ein bis zwei FS oder Grad 3 in zwei FS oder Grad 2 in fünf FS, uneingeschränkt gehfähig
<b>4,0</b>	Schwere Behinderung, Grad 4 in einem FS, selbständig gehfähig für etwa 500 m
<b>4,5</b>	Schwere Behinderung, Grad 4 in einem FS, selbständig gehfähig für etwa 300 m
<b>5,0</b>	Schwere Behinderung, Grad 5 in einem FS, selbständig gehfähig für etwa 200 m
<b>5,5</b>	Schwere Behinderung, Grad 5 in einem FS, selbständig gehfähig für etwa 100 m
<b>6,0</b>	100 m gehfähig mit einseitiger Gehhilfe
<b>6,5</b>	20 m gehfähig mit beidseitiger Gehhilfe
<b>7,0</b>	Max. 5 m gehfähig, überwiegend rollstuhlmobil, Transfers selbständig
<b>7,5</b>	Nur wenige Schritte möglich, rollstuhlpflichtig, Transfers mit Hilfe
<b>8,0</b>	Bett oder Rollstuhl, Funktionen zur Körperpflege noch vorhanden, gebrauchsfähige Arme
<b>8,5</b>	Überwiegend bettlägerig, zum Teil selbständige Körperpflege noch möglich
<b>9,0</b>	Bettlägerig, auf umfangreiche Hilfe angewiesen, Essen und Kommunikation noch möglich
<b>9,5</b>	Vollkommen hilfsbedürftig, kein essen, schlucken oder adäquates kommunizieren möglich
<b>10,0</b>	Tod durch MS

Anmerkung: FS = Funktionssystem

Uneingeschränkt gehfähigen Patienten wird, je nach Einschränkungen der Funktionssysteme, ein EDSS von 1 bis 3,5 zugeordnet. Patienten mit beeinträchtigtem oder fehlendem Gehvermögen erhalten einen EDSS zwischen 4,0 und 9,5. Der höchste Wert mit einem EDSS von 10,0 beschreibt den Tod durch MS. Prinzipiell werden bei diesem Messinstrument die motorischen Fähigkeiten und die Gehfähigkeit mehr gewichtet im Vergleich zu den anderen Funktionsbereichen.

Ein weiteres, breit etabliertes Messinstrument zur Beurteilung der Behinderungsschwere ist der **Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)**. Hierbei werden die Arm- und Beinfunktion sowie die Kognition geprüft. Eine detailliertere Beschreibung dessen erfolgt im Kapitel 4 (4.3.2 und 4.3.3).

#### **2.1.4 Diagnostik**

Neben der Anamnese und des neurologischen Untersuchungsbefunds werden zur Diagnosesicherung weitere paraklinische Befunde aus Magnetresonanztomografie (MRT), Elektrophysiologie, Liquor- und Labordiagnostik herangezogen. Das Hauptkriterium ist der Nachweis der räumlichen (Entzündungsherde in verschiedenen Regionen des ZNS) und zeitlichen (zwei oder mehr Krankheitsschübe) Dissemination der Entzündungsherde.

Die durch ein internationales Expertengremium 2001 erarbeiteten (McDonald et al. 2001) sowie 2005 und 2010 revidierten (Polman et al. 2005, Polman et al. 2011) Diagnosekriterien (**McDonald-Kriterien**) waren zum Zeitpunkt der Erhebung gültig, weshalb sich die weiteren Ausführungen hierauf beziehen. Die Anfang 2018 veröffentlichte, neu überarbeitete Fassung der Diagnosekriterien, welche eine noch frühere Diagnosestellung ermöglichen soll, wird an dieser Stelle nicht ausführlicher erwähnt. In Tabelle 3 sind die McDonald-Kriterien von 2010 zur Diagnosestellung einer RRMS und PPMS zusammengefasst.

Tab. 3: McDonald-Diagnosekriterien 2010 (Polman et al. 2011)

<b>Klinische Befunde</b>	<b>Notwendige Zusatzdiagnostik</b>
<p>≥ 2 Schübe und klinisch objektivierbarer Nachweis von ≥ 2 Läsionen <i>oder</i> objektivierbarer Nachweis einer Läsion <i>plus</i> ein anamnestisch gesicherter Schub</p>	<p>Keine</p>
<p>≥ 2 Schübe <i>plus</i> klinisch objektivierbarer Nachweis einer Läsion</p>	<p>Nachweis der räumlichen Dissemination durch                      – MRT (siehe unten)  <i>oder</i>                      – Nachweis eines weiteren klinischen Schubs in einer anderen Lokalisation</p>
<p>ein Schub <i>plus</i> klinisch objektivierbarer Nachweis ≥ 2 Läsionen</p>	<p>Nachweis der zeitlichen Dissemination durch                      - MRT (siehe unten)  <i>oder</i>                      – zweiter klinischer Schub</p>
<p>ein Schub <i>plus</i> ein klinisch objektivierbarer Nachweis einer Läsion (CIS)</p>	<p>Nachweis der räumlichen Dissemination durch                      MRT (siehe unten)  <i>Plus</i>                      Nachweis der zeitlichen Dissemination durch                      MRT (siehe unten)</p>
<p>schleichend progrediente neurologische Ausfälle mit Verdacht auf PPMS</p>	<p>Klinische Progression über mindestens 1 Jahr (prospektive oder retrospektive Evaluation)  <i>plus</i> 2 von 3 der folgenden Kriterien:                      - Nachweis der räumlichen Dissemination durch                      ≥ 1 T2-Läsion in mindestens einer zerebralen MS-typischen Region (periventrikulär, juxtakortikal oder infratentoriell)                      - Nachweis der räumlichen Dissemination im Rückenmark durch ≥ 2 T2-Läsionen                      - MS-typischer Liquorbefund (Nachweis oligoklonaler Banden und/oder autochthone IgG-Synthese)</p>

### **Bedeutung der MRT**

Die Magnetresonanztomografie hat einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der MS, insbesondere um das zentrale Kriterium der räumlichen und zeitlichen Dissemination zu bestätigen. Die räumliche Dissemination gilt als gegeben, falls sich mindestens in zwei der MS-typischen Regionen (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, spinal) T2-hyperintense Läsionen nachweisen lassen. Die zeitliche Dissemination ist erfüllt, falls sich mindestens eine neue T2-Läsion bzw. eine neue kontrastmittelaufnehmende T1-Läsion (= aktive Läsion) im Vergleich zur Voruntersuchung oder aber gleichzeitig eine kontrastmittelaufnehmende (= aktive Läsion) und nicht-kontrastmittelaufnehmende Läsion (= alte Läsion) belegen lassen.

### **Bedeutung der Liquordiagnostik**

Ein für die MS typischer Befund ist der Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese (oligoklonale IgG-Banden, erhöhter IgG-Index) sowie eine Erhöhung intrathekaler Antikörper gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Viren (MRZ-Reaktion) im Liquor. Die Liquordiagnostik spielt insbesondere zum differentialdiagnostischen Ausschluss von infektiösen Erkrankungen, aber auch zur Bestätigung eines chronischen Entzündungsprozesses im ZNS, eine wesentliche Rolle. Sie ist jedoch laut den Diagnosekriterien nicht mehr zwingend erforderlich, um eine RRMS zu diagnostizieren. Zur Sicherung der Diagnose der schwieriger zu diagnostizierenden und selteneren PPMS sollte sie allerdings unterstützend herangezogen werden.

### **Bedeutung der Elektrophysiologie**

Zur Objektivierung einer Sehstörung, welche häufig eines der ersten Symptome der MS sein kann, werden bevorzugt visuell evozierte Potenziale (VEP) genutzt. Diese stellen eine sensitive Methode dar, um eine demyelinisierende Schädigung des N. opticus nachweisen zu können. Weiterhin können somatosensibel und motorisch evozierte Potenziale (SEP, MEP) Hinweise auf Störungen der sensiblen und motorischen Nervenleitfähigkeit ergeben.

Aufgrund des klinisch sehr heterogenen Erscheinungsbildes der MS, sind differentialdiagnostisch zahlreiche Erkrankungen zu berücksichtigen. Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen zählen Neuromyelitis optica (-Spektrum-Erkrankungen), Vaskulitiden, Kollagenosen, Infektionen (Neuroborreliose, Neurolues, HIV, Tuberkulose), Leukodystrophien, Neurosarkoidose und Vitamin-B12-Mangel.

Das Ziel ist eine frühzeitige Diagnosestellung, um zeitnah eine immunmodulatorische Therapie einleiten und damit den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen zu können.

### 2.1.5 Therapie

Die Behandlung der MS basiert auf drei Säulen: 1. die des akuten Schubes, 2. die schubprophylaktische Therapie und 3. die symptomorientierte Therapie.

Die **Schubtherapie** der ersten Wahl erfolgt in der Regel durch eine Methylprednisolon-Stoßtherapie (1000 mg/Tag) über drei bis fünf Tage. Bei darunter unzureichendem Symptomrückgang innerhalb von 14 Tagen erhält der Patient eine erneute Methylprednisolon-Stoßtherapie mit gesteigerter Dosis (2000 mg/Tag). Sind die Symptome auch hierunter nach weiteren 14 Tagen nicht regredient, steht bei Therapieversagen die Möglichkeit der Plasmapherese oder der Immunadsorption (nur in spezialisierten Zentren) zur Verfügung.

Durch weitreichende Fortschritte in den vergangenen 20 Jahren gibt es hinsichtlich der schubprophylaktischen Therapie mittlerweile mehrere wirksame **immunmodulierende oder immunsuppressive Präparate**. Eine Übersicht über die zum Untersuchungszeitpunkt verfügbaren Medikamente bietet die Abbildung 2. Gerade für die RRMS existieren verschiedene Möglichkeiten in der Langzeittherapie, um die Schubhäufigkeit zu reduzieren und den Verlauf der Erkrankung günstig zu beeinflussen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren diesbezüglich als Basistherapien Interferon beta-1a/-1b und Glatirameracetat sowie als Eskalationstherapien Natalizumab und Fingolimod zugelassen. Die ältere Unterteilung in Basis- und Eskalationstherapie wird hier einfachheitshalber noch verwendet.

Mittlerweile gibt es weitere neuere Behandlungsmöglichkeiten wie Cladribin und Alemtuzumab für hochaktive Verläufe der RRMS sowie Dimethylfumarat und Teriflunomid für moderate/milde Verläufe der RRMS (in Abb. 2 nicht aufgeführt).

Die Therapie der chronisch-progredienten Verlaufsformen (PP-/SPMS) ist schwieriger wegen der zugrunde liegenden Neurodegeneration. Deshalb sind für die Behandlung der SPMS wesentlich weniger Substanzen und nur für Verläufe mit noch aufgesetzten Schüben zugelassen (Interferon beta-1a/-1b, Mitoxantron). Noch schlechter sieht die Situation für Patienten mit einer PPMS aus. Zum Zeitpunkt der Untersuchung gab es keine zugelassene Therapie für diese Verlaufsform. Nach aktuellem Stand bietet sich jedoch auch hier mittlerweile eine Behandlungsmöglichkeit mit dem B-Zell-depletierenden Antikörper Ocrelizumab, welcher 2017 für Verläufe mit noch in der MRT sichtbarer Entzündungsaktivität zugelassen wurde (in Abb. 2 nicht mit aufgeführt).

Indikation	CIS <sup>1</sup>	RRMS <sup>1</sup>		SPMS <sup>1</sup>	
		1. Wahl	2. Wahl	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
Eskalations-therapie		- Fingolimod <sup>4</sup> - Natalizumab <sup>4</sup>	- Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>5</sup>		
Basistherapie	- Glatirameracetat - Interferon-β 1a i.m. - Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c.	- Glatirameracetat - Interferon-β 1a i.m. - Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c. (- Azathioprin) <sup>2</sup> (- IVIg) <sup>3</sup>		- Interferon-β 1a s.c. - Interferon-β 1b s.c. - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>5</sup>	- Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>5</sup>
Schub-therapie	2. Wahl	- Plasmaseparation			
	1. Wahl	- Methylprednisolonpuls			

<sup>1</sup> = Substanzen in alphabetischer Reihenfolge. Die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens).

<sup>2</sup> = Zugelassen, wenn IFN-β nicht möglich ist oder unter Azathioprin-Therapie ein stabiler Verlauf erreicht wird.

<sup>3</sup> = Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen.

<sup>4</sup> = Fingolimod und Natalizumab haben neben der Zulassung zur Eskalationstherapie auch eine Zulassung zur Behandlung Therapie-naiver Patienten bei mindestens 2 behindernden Schüben mit Krankheitsprogression binnen der letzten 12 Monate und mindestens einer Gd<sup>+</sup>-Läsion bzw. einer signifikanten Zunahme der T2-Läsionen in der MRT.

<sup>5</sup> = Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren.

Abb. 2: Stufentherapie der MS (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Stand 12.04.2012,

[www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms\\_msll\\_20120412\\_final.pdf](http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms_msll_20120412_final.pdf))

Die **symptomorientierte Therapie** zielt auf die Behandlung spezifischer Beschwerden wie Gangstörungen, Spastik, Fatigue, Schmerzen und Blasenentleerungsstörungen ab. Hierfür stehen verschiedene medikamentöse Möglichkeiten zur Verfügung. Im Folgenden sind verschiedene Therapieoptionen, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, genannt. Fampridin kann zur Verbesserung der Gehbeeinträchtigung führen. Zur Behandlung der Spastik bieten sich orale Antispastika (wie Baclofen, Tizanidin, Dantrolen), intramuskulär appliziertes Botulinustoxin und intrathekal appliziertes Triamcinolonacetonid an. Gegen Schmerzen bei Dysästhesie können Amitriptylin, Carbamazepin, Gabapentin oder Pregabalin eingesetzt werden. Blasenentleerungsstörungen werden je nach Art der Funktionsstörung durch Anticholinergika und Alpha-Adrenergika (bei Speicherstörung) oder durch Cholinergika (bei Entleerungsstörung) behandelt. Weiterhin stellen nichtsedierende Antidepressiva wie SSRI's (Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren) eine gute Therapieoption bei Fatigue dar.

Aufgrund des chronischen Charakters der MS mit den vielfältig möglichen funktionellen Beeinträchtigungen im Erkrankungsverlauf sind jedoch auch **rehabilitative Maßnahmen** von zentraler Bedeutung, um die alltagsrelevanten Fähigkeiten sowie die Erwerbsfähigkeit so lange wie möglich zu erhalten. Hierfür ist häufig eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ärzten, Physio-, Sport- und Ergotherapeuten, Logopäden sowie Psychologen notwendig.

## **2.2 Kognitive Defizite bei Multipler Sklerose**

### **2.2.1 Epidemiologie und Bedeutung der kognitiven Defizite**

Kognitive Beeinträchtigungen sind bei Patienten mit MS ein häufiges Symptom. In Abhängigkeit vom angewandten Untersuchungsverfahren und der Diagnosekriterien beträgt die Prävalenz etwa 40 bis 70% (Chiaravalloti und DeLuca 2008, Paul 2016, Benedict et al. 2006).

Dabei können die kognitiven Störungen auch schon sehr früh im Erkrankungsverlauf auftreten und sind sogar bei über der Hälfte der Patienten bereits mit einem klinisch isolierten Syndrom (CIS) bzw. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nachweisbar (Feuillet et al. 2007, Faiss et al. 2014).

Die neuropsychologischen Störungen werden von MS-Patienten selbst häufig belastender empfunden als die physischen Symptome (Heesen et al. 2018). So begünstigen kognitive Defizite zudem vielfach einen frühzeitigen Verlust der selbständigen Lebensführung, Arbeitsfähigkeit und der sozialen Aktivitäten, was letztlich zu wesentlichen Einschränkungen der Lebensqualität führen kann (Campbell et al. 2017, Hughes et al. 2015). Kognitive Defizite gehören klar zu den negativen Einflussfaktoren in Bezug auf die Erwerbsfähigkeit (Morrow et al. 2010, Simmons et al. 2010). Nach Daten des nationalen MS-Registers sind insgesamt knapp 40% der MS-Patienten vorzeitig berentet, davon 15% auch in einem Erkrankungsstadium mit noch uneingeschränkter Gehfähigkeit (EDSS  $\leq$  3,5) (Flachenecker et al. 2008).

### **2.2.2 Charakteristik der kognitiven Defizite**

Aufgrund der disseminiert auftretenden Läsionsherde im ZNS, welche nicht nur subkortikal, sondern auch kortikal lokalisiert sein können, sind die kognitiven Leistungseinschränkungen in Art und Ausprägung sehr unterschiedlich. Die spezifischen betroffenen Domänen variieren interindividuell und im Verlauf der Erkrankung sehr stark (Amato et al. 2008). Es werden deshalb neuropsychologische Testbatterien benötigt, um die verschiedenen beeinträchtigten kognitiven Domänen bei MS-Patienten zu

erfassen. Dabei sind die auftretenden Defizite in verschiedenen Domänen meist leicht bis mäßig stark ausgeprägt (Wishart und Sharpe 1997). Schwerwiegende kognitive Beeinträchtigungen, wie im Rahmen einer Demenz, wurden nur sehr selten beschrieben (Rodriguez et al. 1994). Zu den häufigsten defizitären Leistungsbereichen gehören Gedächtnis und Lernen (Arbeits-, explizites Langzeit-, verbales und visuelles Kurzzeitgedächtnis) (Thornton und Raz 1997), selektive und geteilte Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit (Costa et al. 2017), visuelle Wahrnehmung sowie exekutive Funktionen (Handlungsplanung) (Rao et al. 1991).

### **Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit**

Störungen der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses und der Verarbeitungsgeschwindigkeit (Feuillet et al. 2007, Archibald und Fisk 2000, Nocentini et al. 2006, Tinnefeld et al. 2008) zählen zu den häufigsten kognitiven Störungen bei MS. In der Literatur finden sich Häufigkeitsangaben bis 25% (Rao et al. 1991). Selektive Aufmerksamkeit ist die Fähigkeit, bestimmte Informationen auszuwählen, welche für eine Handlung relevant sind, und dabei irrelevante Reize auszublenden. Das Arbeitsgedächtnis ermöglicht wiederum die Informationen kurzfristig zu speichern und zu verarbeiten. Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis beeinflussen wesentlich die Verarbeitungsgeschwindigkeit, so wie sie z.B. in kognitiven Testverfahren wie dem SDMT (s.u.) gemessen wird. Eine verlängerte Verarbeitungsgeschwindigkeit ist letztlich der kognitive Endparameter, der Störungen in verschiedenen Domänen widerspiegelt und zu Einschränkungen in weiteren kognitiven Teilleistungen führt (Costa et al. 2017, Kohler et al. 2017). Es ist das zentrale Symptom bei MS, welches vielfach die Beeinträchtigung der Lebensqualität und die Erwerbsunfähigkeit zur Folge hat. Störungen der Verarbeitungsgeschwindigkeit werden deshalb auch als „kognitives Kerndefizit“ der MS (Patti et al. 2009, Calabrese und Penner 2007) bezeichnet. Eine direkte Messung der Verarbeitungsgeschwindigkeit wäre deshalb wünschenswert und würde auch eine bessere intraindividuelle Verlaufsbeurteilung sowie interindividuelle Vergleiche kognitiver Störungen erlauben.

Weiterhin können Störungen der Aufmerksamkeit und der Verarbeitungsgeschwindigkeit bereits sehr früh im Erkrankungsverlauf auftreten, mitunter auch schon bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (CIS) (Khalil et al. 2011, Feuillet et al. 2007). Daher gelten sie mittlerweile als ein sensitiver Marker für beginnende Beeinträchtigungen der Kognition (Rao et al. 1991, Hoffmann et al. 2007, Tinnefeld et al. 2008) und gewinnen auch zunehmend an Bedeutung bezüglich der Früherkennung.

### **Visuelle Wahrnehmung**

Auch die visuoperzeptiven Fähigkeiten zählen zu den häufig beeinträchtigten Kognitionsbereichen bei Patienten mit MS (Rao et al. 1991, Chiaravalloti und DeLuca 2008). Vleugels et al. (2000) fanden visuoperzeptive Einschränkungen bei 26% der neuropsychologisch untersuchten MS-Patienten. Ein Grund für die reduzierte visuelle Wahrnehmungsleistung, so nimmt man an, scheint auch eine verlangsamte visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit zu sein Vleugels et al. (2001). Auch Jonsson et al. (2006) konnten Defizite der visuellen Fähigkeiten bei Patienten mit neu diagnostizierter MS und einer Erkrankungsdauer unter einem Jahr belegen. In der Follow-up-Untersuchung nach 4 Jahren zeigte sich zudem eine weitere Verschlechterung der visuellen Fähigkeiten.

#### **2.2.3 Diagnostik kognitiver Defizite**

Vor dem Hintergrund des häufigen Auftretens, zum Teil in einer sehr frühen Erkrankungsphase und den daraus resultierenden Folgen hinsichtlich Beeinträchtigungen im privaten und beruflichen Leben, ist eine frühzeitige Diagnose von kognitiven Störungen bei MS von zentraler Bedeutung (Calabrese 2003, Wegener et al. 2013).

Da die kognitiven Defizite jedoch sehr heterogen erscheinen und verschiedene Leistungsbereiche betroffen sein können (Amato et al. 2008), ist die Diagnostik erschwert. Zudem gibt es keine einheitlichen Standards bezüglich eines diagnostischen Vorgehens (Patti 2009). Da aus limitierten Kapazitätsgründen nicht jeder Patient einer ausführlichen neuropsychologischen Untersuchung unterzogen werden kann, hat sich eine orientierende Beurteilung der kognitiven Leistung durch die Durchführung

von Screeningtests etabliert. Bei Auffälligkeiten im Screeningtest wird empfohlen eine ausführliche neuropsychologische Diagnostik, welche durch einen Neuropsychologen mittels standardisierter Testverfahren erfolgt, anzustreben (Calabrese 2003, Wegener et al. 2013, Lembach und Adler 2014).

Hinsichtlich des kognitiven Screenings haben sich im klinischen Alltag und in Studien verschiedene Tests etabliert. Hierzu gehören neben dem SDMT (Symbol Digit Modalities Test, Smith 2000), MUSIC (Multiple Sclerosis Inventar Cognition, Calabrese et al. 2004) und BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests, Scherer et al. 2003) der MoCA und PASAT, welche in dieser Studie zur Anwendung kamen und genauer im Kapitel 4.3.3 erläutert werden.

Bei Patienten in der Frühphase der MS mit leichten kognitiven Defiziten bzw. einem höheren kognitiven Ausgangsniveau kann es jedoch sehr schwierig sein, durch die Screening-Tests Auffälligkeiten zu detektieren (Schmidt et al. 2018 - Kapitel 15). Außerdem ist es nicht möglich, durch die Screening-Tests eine differenzierte Klassifizierung der kognitiv beeinträchtigten Leistungsbereiche vorzunehmen (Wegener et al. 2013, Lembach und Adler 2014). Weiterhin eignen sich diese nur bedingt zur Verlaufsbeurteilung, da die kognitiven Defizite im Verlauf der Erkrankung stark variieren und verschiedene kognitive Domänen betreffen können. Daher ist eine weiterführende neuropsychologische Untersuchung bei Verdacht auf kognitive Einschränkungen, also positivem Screeningbefund, zwingend erforderlich, um die verschiedenen beeinträchtigten kognitiven Domänen bei MS-Patienten zu erfassen und im Verlauf beurteilen zu können (Lembach und Adler 2014, Wegener et al. 2013). Insbesondere bei negativem Screeningbefund kann erst eine eingehendere Diagnostik relevante Defizite aufdecken.

Aufgrund der unterschiedlichen kognitiven Domänen, welche im Krankheitsverlauf beeinträchtigt sein können, und für interindividuelle Vergleiche, wie zum Beispiel in Studien, werden umfassende neuropsychologische Testbatterien benötigt. Ein valider, quantifizierbarer globaler Marker des kognitiven Leistungsvermögens, das sich zum Beispiel in der Verarbeitungsgeschwindigkeit ausdrückt, wäre daher hilfreich.

Unerlässlich ist zudem eine differentialdiagnostische Abgrenzung kognitiver Störungen zu Symptomen wie Fatigue, Depression und Angst, da diese wiederum kognitive Defizite vortäuschen oder verstärken können (Wegener et al. 2013, Lembach und Adler 2014). Dies kann zunächst durch Screening-Fragebögen erfolgen (Schmidt et al. 2018 – Kapitel 15). Außerdem sollte bei der Evaluation der kognitiven Leistungsfähigkeit der zeitliche Abstand zu einem Schubereignis sowie zu einer damit verbundenen Gabe von Methylprednisolon berücksichtigt werden, da sowohl das Schubereignis als auch die Methylprednisolon-Stoßtherapie die kognitive Funktion beeinflussen. Während eines Schubereignisses kann es zur zeitweisen Verschlechterung der Kognition kommen (Morrow et al. 2011). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Methylprednisolon kurzfristig zu signifikanten Kognitionsdefiziten in verschiedenen Leistungsbereichen führt (Lupien et al. 1999), welche sich jedoch nach Absetzen dieser Medikation wieder zurückbilden.

#### **2.2.4 Therapie kognitiver Defizite**

##### **Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten**

Die kognitive Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten ist therapeutisch schwierig beeinflussbar. Eine Wirkung der klassischen Antidementiva oder Nootropika konnte nur in Einzelfällen gezeigt werden (Amato et al. 2013, Schmidt et al. 2018 - Kapitel 17). Laut einem Review von Roy et al. (2016) gibt es nach derzeitigem Stand keine spezifische, medikamentöse Behandlungsmöglichkeit von kognitiven Störungen bei MS.

Die schubprophylaktischen Therapien haben allerdings über ihre positiven, verlaufsmodifizierenden Effekte mit Reduktion der Krankheitsaktivität und der Schubhäufigkeit, wenn auch gering ausgeprägt, günstige Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit. So konnten Forschungen zeigen, dass durch Interferon-Beta die kognitiven Fähigkeiten erhalten und einer Verschlechterung vorgebeugt werden kann (Fischer et al. 2000, Barak und Achiron 2002, Patti et al. 2010). Auch zu Natalizumab (Rinaldi et al. 2012, Iaffaldano et al. 2012, Iaffaldano et al. 2016), Alemtuzumab (Riepl et al. 2017) und Daclizumab (Benedict et al. 2018) gibt es dahingehend positive

Ergebnisse. Des Weiteren nimmt man an, dass die Patienten von einem frühzeitigen Therapiebeginn profitieren.

Wegen eingeschränkter Studienlage und methodischer Mängel der bisherigen Studien sind weitere Forschungen notwendig, um insbesondere klar den klinischen Nutzen der immunmodulierenden Therapien in Bezug auf die Kognition festzustellen (Roy et al. 2016).

### **Nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten**

Es gibt trotz der unübersichtlichen Studienlage nun mittlerweile aussichtsreiche Hinweise darauf, dass ein individuell auf den Patienten abgestimmtes kognitives Trainingsprogramm, welches gezielt die defizitären Leistungsbereiche abdeckt, sinnvoll ist. So konnte unter anderem Messinis et al. (2017) zeigen, dass durch ein 10-wöchiges computer-basiertes Trainingsprogramm die Aufmerksamkeit, das episodische Gedächtnis und die Exekutivfunktionen bei Patienten mit RRMS verbessert werden konnten. Die Verbesserung der Aufmerksamkeit hielt zudem über 6 Monate an. Auch Mattioli et al. (2010) wiesen Verbesserungen der kognitiven Leistungsfähigkeit durch ein intensives kognitives Training bei RRMS-Patienten nach. Nach derzeitigem Erkenntnisstand sind kognitive Rehabilitationsprogramme die wirksamste Behandlungsmöglichkeit von kognitiven Störungen bei MS, obwohl zukünftig noch weitere Forschungen notwendig sind, um Fragen zur Intensität, Dauer und Zeitpunkt der Intervention sowie die Anwendung bei chronisch-progredienter Verlaufsform zu klären (Benedict et al. 2017b). Weiterhin gibt es die Möglichkeit des Anwendens von Kompensationsstrategien (z.B. Gedächtnishilfen). Begleitend kann auch eine psychotherapeutische Behandlung bei depressiven oder ängstlichen Symptomen notwendig sein.

Insgesamt wäre auch hier ein valider, quantifizierbarer globaler Marker des kognitiven Leistungsvermögens, der intraindividuelle Vergleiche im Verlauf oder interindividuelle Vergleiche in Studien erlaubt, zum Monitoring der Therapieeffekte wünschenswert.

## 2.3 Theorie der visuellen Aufmerksamkeit (TVA)

Eine Möglichkeit Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit und der Verarbeitungsgeschwindigkeit zu untersuchen, welche zu den häufigsten kognitiven Störungen bei MS gehören, bietet das in dieser Studie untersuchte TVA-basierte Ganzberichtsverfahren. Die theoretischen Grundlagen der TVA werden im Folgenden dargestellt, der Ablauf des Ganzberichts wird im Kapitel 4 (unter 4.3.5) beschrieben.

Die Theorie der visuellen Aufmerksamkeit (TVA) basiert auf einem mathematischen Ansatz, der durch Bundesen (1990) formuliert wurde. Sie bietet eine Erklärung für den kognitiven Prozess der selektiven visuellen Aufmerksamkeit.

Die TVA geht von der grundlegenden Annahme aus, dass Objekte, die sich im visuellen Feld befinden, in einen Wettlauf gelangen und um die Aufnahme ins kapazitätslimitierte visuelle Kurzzeitgedächtnis konkurrieren. Die Repräsentation der Objekte im visuellen Kurzzeitgedächtnis ist gleichbedeutend mit ihrer Selektion als Teilmenge aus der Gesamtheit der potenziell verfügbaren Objekte, wodurch sie ins Bewusstsein gelangen und für die Weiterverwendung im kognitiven System zur Verfügung stehen.

Der Prozess der Selektion ist gleichbedeutend mit der Kategorisierung eines Objekts in der Form „Objekt x hat Eigenschaft i“. Sie wird maßgeblich bestimmt durch zwei Mechanismen, das Filtern („filtering“) und das Einordnen („pigeonholing“).

Beim Filtern werden Objekte, die ein bestimmtes Merkmal aufweisen (z.B. grüne Farbe) priorisiert, erhalten dadurch ein höheres Gewicht und werden bevorzugt verarbeitet. Auf diese Weise haben sie eine größere Chance, im visuellen Kurzzeitgedächtnis repräsentiert zu werden.

Beim Einordnen wird den ausgewählten Objekten, entsprechend der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Kategorie (z.B. Buchstabe), eine Eigenschaft zugewiesen.

Der gesamte Prozess vollzieht sich in zwei Phasen oder Verarbeitungswellen. In der ersten, ungerichteten Welle findet ein Abgleich der Objekte im visuellen Feld mit den Repräsentationen im visuellen

Langzeitgedächtnis statt. Der sich daraus ergebende Grad der Übereinstimmung wird durch einen Evidenzwert wiedergegeben.

In der zweiten, gerichteten Welle erhalten diejenigen Objekte einen Verarbeitungsvorteil, die höhere Evidenzwerte aufweisen, dem Filterkriterium und/oder dem Einordnungskriterium entsprechend. Aus diesen drei Aspekten resultiert das den entsprechenden Objekten zugewiesene Aufmerksamkeitsgewicht. Stärker gewichtete Objekte werden schneller verarbeitet und haben damit eine höhere Wahrscheinlichkeit im visuellen Kurzzeitspeicher repräsentiert zu werden. Dieses besitzt nur eine begrenzte Speicherkapazität. In der Regel können bei gesunden, jungen Menschen etwa vier Elemente gleichzeitig im Kurzzeitgedächtnis repräsentiert werden (Cowan 2001). Ist nicht genügend Kapazität vorhanden, gehen die überzähligen Objekte verloren und werden nicht bewusst wahrgenommen. Nur die im visuellen Kurzzeitgedächtnis repräsentierten Objekte werden bewusst wahrgenommen und können letztlich wiedergegeben werden.

Der Wettbewerb der Objekte um die Aufnahme ins visuelle Kurzzeitgedächtnis wird durch die folgenden Prinzipien beeinflusst.

(1) Bei Betrachtung nur eines Objektes im visuellen Feld steigt die Wahrscheinlichkeit des Erkennens dieses Objektes exponentiell mit der Zunahme der Präsentationszeit an.

(2) Bei Betrachtung mehrerer Objekte im visuellen Feld, die um die Aufnahme konkurrieren, sinkt die Verarbeitungsrate für die einzelnen Objekte ab. Die Aufmerksamkeitskapazität wird auf alle Objekte verteilt, wodurch sich die Kapazität und damit die Verarbeitungsrate für jedes einzelne Objekt reduzieren.

(3) Die Verarbeitungsrate für jedes einzelne Objekt wird bestimmt durch dessen Aufmerksamkeitsgewicht, wodurch ein Bias im Wettbewerb mit den anderen Objekten entsteht. Objekte mit einem niedrigeren Gewicht werden langsamer verarbeitet, im Gegensatz zu Objekten mit höherem Gewicht, die beschleunigt verarbeitet werden.

(4) Bei Präsentation mehrerer Objekte im visuellen Feld können nur so viele Objekte ins visuelle Kurzzeitgedächtnis aufgenommen werden, wie es die Speicherkapazität des Kurzzeitgedächtnisses erlaubt.

Zusammenfassend wird demnach die attentionale visuelle Informationsaufnahme maßgeblich bestimmt durch die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit und die Speicherkapazität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses.

### **Klinische Anwendung im Allgemeinen**

Nach der ersten Untersuchung zur klinischen Praktikabilität des TVA-basierten Ganzberichtsverfahrens bei Patienten mit Neglect durch Duncan et al. (1999) folgten nach diesem Beispiel in der jüngeren Vergangenheit zahlreiche weitere Studien zur Untersuchung von Aufmerksamkeitsdefiziten bei verschiedenen Erkrankungsbildern, wie etwa bei Alzheimer-Demenz und Mild Cognitive Impairment (Bublak et al. 2006, Bublak et al. 2011, Sorg et al. 2012), Schlaganfall (Habekost und Rostrup 2007, Bublak et al. 2005, Kraft et al. 2015), Chorea Huntington (Finke et al. 2006), Alexie (Starrfelt et al. 2010) und bei frühgeborenen Erwachsenen (Finke et al. 2015).

Dabei konnte sich das Verfahren, wie die bisherigen Studien belegen, als valide Methode im klinischen Einsatz bewähren. Die TVA-basierten Aufmerksamkeitsparameter korrelieren untereinander nur schwach und weisen damit eine hohe Spezifität auf. Die präsentationszeitabhängige Erhebung, anstelle einer Reaktionszeitmessung, ermöglicht eine Bewertung der Aufmerksamkeitsleistung unabhängig von jeglichen Einflüssen durch motorische Reaktionen (Habekost 2015). Außerdem scheint die TVA sehr sensitiv im Erkennen auch sehr leichter kognitiver Einschränkungen zu sein (Bublak et al. 2011, Habekost und Bundesen 2003) und überzeugt durch eine gute Reliabilität (Habekost et al. 2014).

Die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit gilt als sensitiver Marker für die allgemeine zerebrale Verarbeitungskapazität und kann vermutlich Störungen in vielen unterschiedlichen Hirnregionen, auch außerhalb der Sehrinde, anzeigen (Habekost und Starrfelt 2009).

Auch der Parameter der Kurzzeitspeicherkapazität kann bei Störungen in weiten Teilen des Gehirns, vor allem bei subkortikalen Läsionen (weiße Substanz) auffällig sein (Habekost und Rostrup 2007, Habekost und Starrfelt 2009).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das TVA-basierte Verfahren für die Untersuchung von kognitiven Defiziten bei disseminierten Hirnläsionen ebenso geeignet ist, wie für fokale Hirnläsionen (Habekost 2015). Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde ein breites Spektrum an neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen sowie an gesunden Personen in insgesamt über 30 Studien untersucht (Habekost 2015).

### **Bedeutung und klinische Anwendung bei MS**

Eine verlängerte Verarbeitungsgeschwindigkeit ist der kognitive Endparameter bei MS, der Störungen in verschiedenen Domänen widerspiegelt und zu Einschränkungen in weiteren kognitiven Teilleistungen führt (Kapitel 2.2.2). Wegen der Schlüsselrolle dieses Symptoms, welches vielfach zur Beeinträchtigung der Lebensqualität und zur Erwerbsunfähigkeit bei MS führt, werden Störungen der Verarbeitungsgeschwindigkeit auch als „kognitives Kerndefizit“ der MS bezeichnet (Kapitel 2.2.2). Der TVA-basierte Ganzbericht ermöglicht die Beurteilung dieser kognitiven Störung über die gezielte Bewertung der visuellen Verarbeitungsleistung. Die direkte Messbarkeit der visuellen Verarbeitungsleistung könnte zudem eine bessere intraindividuelle Beurteilung kognitiver Störungen im Erkrankungsverlauf sowie interindividuelle Vergleiche in Studien erlauben.

Für den sinnvollen Einsatz des TVA-basierten Ganzberichts bei Patienten mit MS sprechen die folgenden zwei wesentlichen Punkte:

(1) Die visuelle Verarbeitungsleistung ist bei Patienten mit MS typischerweise herabgesetzt (Sakai et al. 2011). Die häufig zu findenden Einbußen in visuellen Gedächtnisaufgaben bereits während der Einspeicherungsphase verweisen auf mögliche Kapazitätsprobleme bei der visuellen Informationsaufnahme. Über die Bestimmung von Parametern der visuellen Aufmerksamkeit bietet der TVA-basierte Ganzbericht die Möglichkeit der Bewertung dieser Leistung.

(2) In der Diagnostik von kognitiven Defiziten bei unterschiedlichen Erkrankungen mit diffus disseminierten Läsionen konnte der TVA-basierte Ganzbericht bislang sehr zuverlässig angewendet werden (Habekost 2015). Dies zeigten Untersuchungen u.a. an Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen. Dabei konnten Störungen des neuronalen Netzwerkes

insgesamt, sowohl kortikal als auch subkortikal, erkannt werden. Da sich der TVA-basierte Ganzbericht zur Erkennung von Defiziten bei unterschiedlichen Erkrankungen mit Läsionen in verschiedenen Hirnarealen als besonders geeignet erwiesen hat, ist daher auch ein Nutzen bei MS sehr wahrscheinlich.

Eine Untersuchung des TVA-basierten Ganzberichts an Patienten mit MS wurde erstmals durch Kluckow et al. (2016) veröffentlicht. Sie konnten an einem ausgewählten Kollektiv von 36 Patienten mit RRMS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachweisen, dass der TVA-basierte Ganzbericht bereits in dem frühen Erkrankungsstadium in der Lage ist, kognitive Defizite aufzudecken. Dies konnte eine weitere Studie von Fischer et al. (2019) bestätigen. Sie untersuchten den TVA-basierten Ganzbericht an MS-Patienten im frühen (N=24) und späten (N=45) Erkrankungsverlauf und stellten fest, dass bereits im frühen Erkrankungsverlauf durch den TVA-basierten Ganzbericht Defizite in der Verarbeitungsgeschwindigkeit detektiert werden können, obwohl andere Tests der Verarbeitungsgeschwindigkeit noch auf ein gut erhaltenes Leistungsniveau hinweisen.

### 3 Zielstellung der Arbeit

Die Symptomatik der MS umfasst neben den körperlichen Beschwerden, auch neuropsychologische und psychiatrische Störungen, wie kognitive Defizite, Depressivität, Angststörungen und Fatigue. Kognitive Defizite sind häufig und können, sowohl bereits im sehr frühen als auch im späteren Krankheitsverlauf auftreten. Sie sind das primäre Symptom, welches zur Einschränkung der Lebensqualität und Erwerbsfähigkeit führt (siehe Kapitel 2.2.1). So werden kognitive Defizite von MS-Patienten selbst vielfach belastender empfunden als körperliche Symptome (Heesen et al. 2018). Durch die diffus disseminierten Läsionen, welche sowohl subkortikal als auch kortikal lokalisiert sein können, kommt es zu Störungen in verschiedenen Domänen der Kognition. Aufgrund der heterogenen und zum Teil subklinischen Ausprägungen, die erst in der Summe klinisch apparent werden, ist eine Diagnostik dessen meist erschwert und wird verzögert eingeleitet. Eine frühzeitige Erkennung ist jedoch von zentraler Bedeutung, um einerseits die Prognose besser abschätzen zu können und um andererseits zeitnah ein kognitives Trainingsprogramm oder eine Optimierung der verlaufsmodifizierenden Schubprophylaxe einleiten und damit ein weiteres Fortschreiten der kognitiven Störungen verzögern bzw. verhindern zu können. Mit dem Erhalt der beruflichen Kompetenz und der Teilhabe am sozialen Leben hat dies wiederum einen wesentlichen Einfluss auf den Erhalt der Lebensqualität der Patienten.

Zur Diagnostik kognitiver Defizite bei MS-Patienten existieren verschiedene kognitive Screeningtests, welche zwar nur wenig Zeit in Anspruch nehmen, aber nicht sensitiv genug sind, um Defizite frühzeitig erkennen oder in ihrem Verlauf adäquat beurteilen zu können. Ausführliche neuropsychologische Testverfahren, welche die kognitiven Störungen in verschiedenen Domänen testen, sind hingegen mit einem erheblich größeren Zeitaufwand verbunden und dadurch im klinischen Alltag schwierig anzuwenden. Zudem ist die intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Testverfahren problematisch (siehe Kapitel 2.2.3).

Störungen der Aufmerksamkeit und eine verlängerte Verarbeitungsgeschwindigkeit sind letztlich die kognitiven Endparameter, die

Störungen in verschiedenen Domänen widerspiegeln und das zentrale Symptom bei der MS darstellen, welches vielfach zur Beeinträchtigung der Lebensqualität und zur Erwerbsunfähigkeit führt. Der TVA-basierte Ganzbericht ermöglicht demgegenüber die Beurteilung dieser kognitiven Störung über die gezielte Bewertung der visuellen Verarbeitungsleistung. An einer größeren und klinisch repräsentativen Stichprobe von MS-Patienten wurde jedoch bisher der klinische Nutzen des TVA-basierten Ganzberichts noch nicht überprüft, was nun Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die klinische Validität und Praktikabilität des TVA-basierten Ganzberichts zur Bestimmung der zerebralen Verarbeitungsleistung in einer explorativen Studie an einer repräsentativen Stichprobe von MS-Patienten anhand der folgenden Hypothesen zu überprüfen.

1. Die MS-Patienten weisen eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit, gemessen an den TVA-Parametern, im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden auf.
2. Der TVA-basierte Ganzbericht ist sensitiv und damit in der Lage kognitive Defizite bei MS-Patienten frühzeitig zu identifizieren.
3. Es existieren Zusammenhänge zwischen den neuropsychologischen Tests und den soziodemografischen, klinisch-neurologischen und psychiatrischen Parametern.

Zur Prüfung der Hypothesen wurden 75 MS-Patienten, unter Berücksichtigung aller Verlaufsformen, Erkrankungsstadien, Behinderungsgrade, verschiedener medikamentöser Therapien sowie psychiatrischer Begleitaspekte wie Fatigue, Angststörung und Depression, untersucht.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Ethikvotum**

Die Studie wurde den Ethik-Kommissionen der Medizinischen Fakultäten der Universitäten Jena und Rostock vorgelegt und durch ein positives Votum genehmigt. Jeder Patient und Proband wurde im Vorfeld ausführlich aufgeklärt und stimmte schriftlich der Durchführung der Untersuchung zu. Dabei wurden alle Standards der Deklaration von Helsinki erfüllt.

### **4.2 Beschreibung der Stichprobe**

An der Untersuchung nahmen 75 Patienten teil, welche im Zeitraum von August 2012 bis April 2013 aus dem stationären und ambulanten Bereich der Kliniken für Neurologie der Universität Jena (N = 12) und Rostock (N = 63) konsekutiv rekrutiert wurden. Zu den Einschlusskriterien zählten die Diagnose MS oder CIS und die freiwillige Teilnahmebereitschaft. Da im akuten Schub auch passager eine Verschlechterung der kognitiven Leistung auftreten kann (Benedict et al. 2014, Morrow et al. 2011), wurden Patienten mit einem Schubereignis zum Zeitpunkt der Testung sowie mit weniger als vier Wochen zurückliegender Methylprednisolon-Stoßtherapie ausgeschlossen. Denn auch das zur Therapie des akuten Schubs eingesetzte Methylprednisolon kann nachweislich zu zeitweisen, aber reversiblen Beeinträchtigungen der Kognition führen (Uttner et al. 2005, Brunner et al. 2005), weshalb dieser zeitliche Abstand zur neuropsychologischen Diagnostik notwendig ist. Als weitere Ausschlusskriterien galten eine anamnestisch bestehende, ausgeprägte Visusminderung und das Sehen von Doppelbildern.

Zum Vergleich der Leistungen der MS-Patienten wurden Daten des TVA-basierten Ganzberichts von neurologisch und psychiatrisch gesunden Personen herangezogen. Diese Daten des gesunden Kontrollkollektivs stammten aus einer vorhandenen Datenbank, welche seit Beginn der klinischen Anwendung des TVA-basierten Ganzberichts über die Jahre von einer Arbeitsgruppe der Ludwig-Maximilians-Universität München erhoben

wurden. Passend zum Patientenkollektiv wurden daraus nach Lebensalter ( $\pm$  3 Jahre), Geschlecht und Bildungsgrad, die Daten von 75 Kontrollprobanden ausgewählt.

## 4.3 Messinstrumente

### 4.3.1 Überblick

Bei den MS-Patienten wurden neben den soziodemografischen und klinisch-neurologischen Daten, insbesondere auch neuropsychologische und psychiatrische Parameter erfasst (Tab. 4). Die Ermittlung der kognitiven Leistung erfolgte durch Erhebung der neuropsychologischen Standardscreenings MoCA und PASAT sowie des TVA-basierten Ganzberichts. Des Weiteren wurden Fatigue, Ängste und Depression über Fragebögen objektiviert. Von den Kontrollpersonen lagen soziodemografische Daten sowie die Daten des TVA-basierten Ganzberichts vor. Einen Überblick über die erhobenen Daten und die verwendeten Messinstrumente gibt die folgende Tabelle (Tab. 4).

Tab. 4: Überblick über die erfassten Daten und Messinstrumente

	<b>MS- Patienten</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
<b>Soziodemografische Daten</b>	Alter, Geschlecht, Bildungsgrad	Alter, Geschlecht, Bildungsgrad
<b>Klinisch-neurologische Daten</b>	Verlaufsform Erkrankungsdauer (ED) EDSS MSFC Medikamentöse Therapien	
<b>Neuropsychologische Daten</b>	MoCA PASAT TVA-basierter Ganzbericht	TVA-basierter Ganzbericht
<b>Psychiatrische Daten</b> <b>Fatigue</b> <b>Ängste</b> <b>Depression</b>	FSS HADS-D-A HADS-D-D	

### **4.3.2 Soziodemografische und klinisch-neurologische Daten**

#### Soziodemografische Daten

Es wurden das Lebensalter und Geschlecht sowie der Bildungsgrad erfasst. Der Bildungsgrad wurde nach dem erreichten Schulabschluss in drei Stufen (Hauptschul-, Realschulabschluss, Abitur) eingeteilt.

#### Klinisch-neurologische Daten

Die Verlaufsform wurde, wie generell üblich, als RRMS, PPMS und SPMS klassifiziert (siehe Kapitel 2.1.3). In der späteren Datenanalyse und Auswertung wurden die PPMS und SPMS zur chronisch progredienten MS (PMS) zusammengefasst.

Zur Beurteilung der Erkrankungsdauer (ED) wurde die Zeitspanne zwischen dem ersten Auftreten von MS-typischen Symptomen und dem Untersuchungszeitpunkt ermittelt.

Die diagnostizierte Verlaufsform und der durch den behandelnden Neurologen am Untersuchungstag bei Vorstellung in der Ambulanz erhobene EDSS nach Kurtzke (1983) (siehe Kapitel 2.1.3) konnte aus der Patientenakte übernommen werden.

Als weitere klinisch-neurologische Variable wurde der MSFC-Gesamtwert in die Auswertung einbezogen.

#### **Multiple sclerosis functional composite (MSFC)**

Der MSFC wurde durch ein Expertengremium der amerikanischen MS-Gesellschaft (Fischer et al. 1999) entwickelt und stellt ein Instrumentarium zur Beurteilung der Behinderungsschwere bei MS-Patienten dar. Durch drei Untertests - den Timed-25-Foot-Walk-Test, den 9-Hole-Peg-Test und den PASAT- können die Funktionsfähigkeit der Arme und Beine sowie die Kognition bewertet werden.

Der *Timed-25-Foot-Walk-Test* beurteilt die Gehfähigkeit. Dabei wird der Patient aufgefordert, eine definierte Gehstrecke von 7,62 m so schnell wie möglich zu gehen. Der Test wird anschließend wiederholt und aus den zwei gemessenen Zeiten wird der Mittelwert gebildet, welcher als Teilergebnis vermerkt wird.

Der *9-Hole-Peg-Test* dient der quantitativen Beurteilung der Funktionsfähigkeit der oberen Extremität (Goodkin et al. 1988). Der Patient soll neun Stäbchen vollständig in die Vertiefungen eines Steckbretts einzeln hineinstecken und anschließend einzeln wieder herausnehmen. Zuerst wird der Test zweimal mit der dominanten Hand und dann zweimal mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Aus den vier Einzelzeitmessungen wird der Durchschnitt gebildet, welcher als Teilergebnis festgehalten wird.

Der *PASAT (Paced Auditory Serial Addition Task)* ist der dritte Teil des MSFC und wird unter den neuropsychologischen Screenings (siehe Kapitel 4.3.3) genauer beschrieben.

Aus den drei Teilergebnissen wird schließlich ein MSFC-Gesamtwert errechnet. Nach Empfehlung in der Literatur erfolgt dies, über die Ermittlung von Z-Werten, welche Normierungswerte enthalten, die anhand einer großen Patientenstichprobe ermittelt wurden (Fischer et al. 1999). Ein negativerer Gesamtwert drückt dabei eine stärkere funktionell-neurologische Beeinträchtigung aus im Vergleich zu einem positiveren Gesamtwert.

### **4.3.3 Neuropsychologische Screenings**

#### **Montreal Cognitive Assessment (MoCA)**

Der MoCA wurde als schnell durchzuführendes Screening-Instrument durch Nasreddine et al. (2005) ausgearbeitet und validiert. Die Vorteile liegen neben dem geringen zeitlichen Aufwand, vor allem in der höheren Sensitivität im Vergleich zum Mini-Mental State Examination (MMSE), bezüglich des Erkennens von milden kognitiven Einschränkungen (Nasreddine et al. 2005). Zahlreiche weitere Studien konnten die Überlegenheit des MoCA's gegenüber des MMSE's bei verschiedenen Erkrankungen bestätigen (Freitas et al. 2012, Blackburn et al. 2013, Athilingam et al. 2011) sowie eine wesentlich höhere Sensitivität nachweisen (Pendlebury et al. 2012).

Auch bei Patienten mit MS ist der MoCA ein bewährtes Screening-Instrument, um kognitive Defizite zu erfassen, nicht nur im weit fortgeschrittenen, sondern auch im früheren Krankheitsverlauf (Dagenais et al. 2013, Freitas et al. 2018).

Der Test betrachtet verschiedene kognitive Leistungsbereiche, wie Aufmerksamkeit, Konzentration, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, visuokonstruktive Fähigkeiten, konzeptuelles Denken, Rechnen und Orientierung. Er ist insgesamt in 11 Teilaufgaben untergliedert (siehe Anhang).

Nach Addieren der Punkte der einzelnen Aufgaben sind maximal 30 Punkte zu erreichen. Probanden mit 12 oder weniger als 12 Ausbildungsjahren erhalten einen zusätzlichen Punkt. Ein Summenwert kleiner-gleich 25 Punkte weist auf kognitive Einschränkungen hin, bei einem Ergebnis von 26 und mehr Punkten gibt es keinen Hinweis auf beginnende kognitive Defizite (Nasreddine et al. 2005). Eine differenzierte Schweregradeinteilung existiert beim MoCA nicht.

### **Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)**

Der PASAT ist ein auditiv-serieller Zahlenadditionstest. Er wurde erstmals bei Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma eingesetzt, um die kognitiven Funktionen, insbesondere die akustische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, besser abschätzen und damit die Rückbildung der Symptomatik im Verlauf beurteilen zu können (Gronwall 1977). Durch Rao et al. (1991) wurde der Test abgewandelt und als sensitives Instrument in neuropsychologischen Testbatterien bei MS-Patienten etabliert.

Neben der Verarbeitungsgeschwindigkeit werden Fähigkeiten in den Teilleistungsbereichen Arbeitsgedächtnis, geteilte Aufmerksamkeit und Konzentration benötigt.

Über einen Lautsprecher wird dem Patienten eine Zahlenreihe von insgesamt 61 Zahlen vorgespielt. Die einstelligen Zahlen ertönen fortlaufend im Abstand von drei Sekunden. Die Testperson soll immer zwei aufeinander folgende Zahlen miteinander addieren und das Ergebnis laut nennen. Dabei besteht die Schwierigkeit darin, dass sich die zuletzt genannte Zahl gemerkt werden muss, um anschließend mit der nächstfolgenden Zahl wieder addiert werden zu können (und nicht fälschlicherweise mit dem genannten Ergebnis addiert wird!). Um zu überprüfen, ob die Testperson die Aufgabenstellung verstanden hat, wird ein kurzer Vortest durchgeführt.

Die Anzahl der richtig genannten Antworten (maximal 60) floss als Teilergebnis in den MSFC-Gesamtwert sowie als separate kognitive Variable in die Auswertung mit ein.

#### **4.3.4 Psychiatrische Screenings**

##### **Fatigue Severity Scale (FSS)**

Um einen möglichen wechselseitigen Einfluss zwischen Fatigue und der kognitiven Leistung berücksichtigen zu können, wurde die FSS (Krupp et al. 1989) erhoben. Dieser Fragebogen wurde in bisherigen Studien häufig verwendet und eignet sich gut, um zwischen MS-Patienten mit und ohne Fatigue-Syndrom zu unterscheiden (Flachenecker et al. 2002). Auch die deutschsprachige Version dieser Skala konnte mit guten Ergebnissen auf Validität und Reliabilität überprüft werden (Reske et al. 2006).

Zur Erfassung des subjektiven Beschwerdebildes mittels der FSS dienen neun Aussagen, welche der Patient auf einer Skala von eins (trifft nicht zu) bis sieben (trifft voll zu) bewerten soll (siehe Anhang). Um das Ergebnis zu erhalten, wird im Anschluss durch den Untersucher aus den angekreuzten Punktwerten der Mittelwert gebildet. Bei einem Mittelwert von größer-gleich vier Punkten wird davon ausgegangen, dass eine Fatigue vorliegt (Amato et al. 2006, Kos et al. 2006, Reske et al. 2006).

##### **Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D)**

Um die Einflüsse einer möglichen Angststörung oder Depression auf die kognitive Leistung abschätzen zu können, wurde die HADS-D (Zigmond und Snaith 1983) erhoben. Die deutsche Version des Fragebogens wurde durch Herrmann et al. (1995) veröffentlicht und dient dem Ziel, Symptome wie Angst und Depressivität bei Patienten mit somatischen Erkrankungen erfassen zu können.

In dem Fragebogen wird der Patient gebeten, sein seelisches Befinden im Zeitraum der vergangenen Woche selbst zu beurteilen. Dazu sind 14 Aussagen, abwechselnd zu Angst und Depressivität, mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten genannt (siehe Anhang). Die angekreuzten Antworten werden im Anschluss mittels eines Auswertungsbogens mit einem Punktwert von null bis drei versehen und zu einem Gesamtwert für Angst und zu einem

Gesamtwert für Depressivität addiert. Bei acht bis zehn Punkten besteht der Verdacht auf Vorliegen einer ängstlichen bzw. einer depressiven Störung. Bei größer-gleich 11 Punkten gilt eine Depression bzw. Angststörung als sicher. Honarmand und Feinstein (2009) überprüften die Validität des Fragebogens an einer MS-Population unter Berücksichtigung eines eher liberalen Grenzwertes von größer-gleich acht Punkten und kamen zu einem guten Ergebnis. Mittlerweile ist der Fragebogen zum Erkennen einer generalisierten Angststörung oder klinisch relevanten Depression bei MS gut etabliert (Pham et al. 2018, Marrie et al. 2018).

#### **4.3.5 TVA-basierter Ganzbericht**

Um die visuelle Verarbeitungsleistung über die Bestimmung der TVA-Parameter erfassen zu können, wurde der Ganzbericht durchgeführt. Dieses Verfahren wurde in dieser Weise erstmals durch Duncan et al. (1999) eingesetzt und bewährte sich, wie die bisherige Studien zeigen konnten (Bublak et al. 2005, Finke et al. 2005, Bublak et al. 2011), als geeignete Methode.

##### Untersuchungsbedingungen

Das Experiment wurde unter konstanten Beleuchtungsbedingungen in einem abgedunkelten Raum durchgeführt. Da es sich um ein computergestütztes Experiment handelt, wurde ein spezielles Software-Programm (von J. Krummenacher) zur Steuerung der Testung eingesetzt. Es wurde ein LCD-Computer-Bildschirm mit einer Größe von 17 Zoll verwendet. Die Bildschirmauflösung wurde auf 1024 x 768 Pixel und die Bildwiederholfrequenz auf 70 Hz eingestellt.

Der Proband wurde angeleitet, eine mittige Sitzposition mit einem Blickabstand von etwa 50 cm zum Bildschirm einzunehmen.

##### Aufgabenstellung

Die Aufgabe für den Probanden besteht darin, möglichst viele der präsentierten Buchstaben auf einem Bildschirm zu erkennen und anschließend zu berichten. Dabei erscheinen bei jedem Durchgang für sehr kurze Zeit fünf rote oder fünf grüne Buchstaben gleichzeitig, in einer

senkrechten Anordnung, entweder auf der linken oder der rechten Bildschirmhälfte. Anschließend soll der Proband ohne Zeitdruck und ohne Rücksicht auf die Reihenfolge alle Buchstaben nennen, die er nahezu sicher erkannt hat. Der Untersucher gibt diese über die Tastatur ein und startet danach den nächsten Durchgang.

### Präsentationsbedingungen

Als Reize werden Großbuchstaben verwendet, die einheitlich in roter oder grüner Farbe auf einem dunklen Bildschirm dargeboten werden. Innerhalb eines Durchgangs kann ein Buchstabe nur einmal vorkommen. Die Auswahl erfolgt zufällig aus der folgenden Liste an möglichen Buchstaben: ABEFHJKLMNPRSTWXYZ.

Die Buchstabenreihe kann in der rechten oder linken Bildschirmhälfte erscheinen. Da die Lokalisation nicht vorhergesagt werden kann, wird der Patient angewiesen, das Kreuz in der Mitte des Bildschirms zu fixieren, welches vor der Präsentation der Buchstabenreihe dargeboten wird und welches verschwindet kurz bevor die Buchstaben erscheinen.

In einigen Durchgängen nach Präsentation der Buchstaben werden diese mit einem Kästchen belegt, welches mit „+“ und „x“ ausgefüllt ist. Durch diese sogenannte Maskierung wird das visuelle Nachleuchten vermindert und damit die tatsächliche Darbietungsdauer reduziert im Vergleich zu den unmaskierten Präsentationen (Sperling 1960).

Die Dauer der Reizdarbietung wechselt zufällig zwischen drei Präsentationszeiten (kurz, mittel, lang), welche in einem Vortest individuell für den Probanden ermittelt wird. Dabei entspricht die mittlere Zeit der im Vortest ermittelten Präsentationszeit, die kurze ist halb so lang und die lange doppelt so lang wie die mittlere Zeit.

Letztlich verlaufen die Präsentationen unter Randomisierung der verschiedenen Bedingungen ab. Aus den zwei möglichen Lokalisationen der Buchstabenreihe (rechte oder linke Bildschirmhälfte), den drei möglichen Präsentationszeiten (kurz, mittel, lang) und den zwei Möglichkeiten der Maskierung (maskiert oder unmaskiert) ergeben sich 12 unterschiedliche Kombinationsvarianten.

Die Präsentationsbedingungen sind schematisch in Abb. 3 dargestellt.

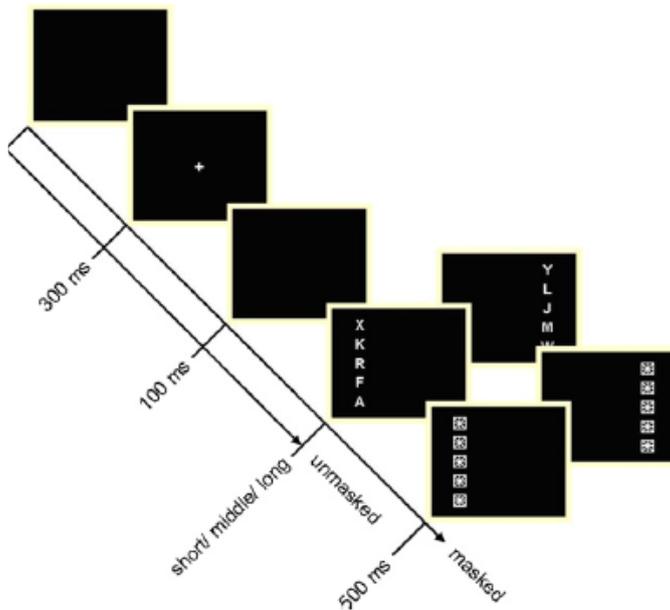


Fig. 1. Schematic illustration of the whole-report task: different trial types with presentation of five equidistant letters (either red or green, respectively) in columns on the left or the right of the fixation cross are shown.

Abb. 3: Schematische Darstellung des Ganzberichts aus Bublak et al. (2011)

### Ablauf

Das Experiment gliedert sich in zwei Abschnitte, den Vortest und den eigentlichen Ganzbericht.

Der Vortest dient im Wesentlichen der Ermittlung einer individuell angepassten Präsentationszeit sowie der Bestätigung eines intakten Sehvermögens. Hierbei werden in 24 Durchgängen mit einer einheitlichen Präsentationszeit maskierte Buchstabenreihen dargeboten. Das Ergebnis wird als Mittelwert der richtig genannten Buchstaben am Ende des Vortests ausgegeben. Das Ziel ist, dass mindestens 20% (entspricht einem Buchstaben je Durchgang) und höchstens 30% richtig erkannt wurden. Ist dies nicht der Fall, dann sollte entsprechend eine längere oder kürzere Präsentationszeit gewählt werden und eine Wiederholung des Vortests erfolgen. Diese exakte Anpassung der Präsentationszeit an die individuelle Leistung des Probanden ermöglicht später eine genauere Abschätzung der TVA-Parameter.

Im zweiten Teil erfolgt dann die Durchführung des eigentlichen Experiments, welches insgesamt 192 Durchgänge umfasst, die in vier Blöcke mit jeweils

48 Durchgängen aufgeteilt sind. Nach Abschluss eines jeden Blocks besteht für den Probanden die Möglichkeit einer kurzen Pause.

#### Auswertung der TVA-Parameter

Nach vollständiger Durchführung des Ganzberichts können, anhand der Anzahl der richtig genannten Buchstaben, vier voneinander unabhängige Parameter bestimmt werden. Deren Berechnung erfolgt durch das Softwareprogramm (von J. Krummenacher), mit dem auf der Grundlage der von der TVA gelieferten mathematischen Gleichungen, eine Anpassung der Leistungskurve in Abhängigkeit von der Präsentationszeit an die empirischen Daten einer Versuchsperson vorgenommen werden kann.

Aus der Anpassung resultieren vier Leistungsparameter der attentionalen visuellen Informationsaufnahme, welche im Folgenden genannt sind. Sie erlauben Rückschlüsse auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Allgemeinen und insbesondere auf verschiedene Bereiche der visuellen Aufmerksamkeitskapazität.

(1) visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$ : Anzahl der verarbeiteten Elemente pro Sekunde

(2) visuelle Wahrnehmungsschwelle  $t_0$ : geringste Präsentationszeit (in Millisekunden), bei der gerade noch ein Element erkannt wird, unterhalb dieses Grenzwertes ist die Berichtswahrscheinlichkeit gleich null

(3) visuelle Speicherkapazität des Kurzzeitgedächtnisses  $K$ : max. Anzahl an Elementen, die bei jedem Durchgang gleichzeitig im Kurzzeitgedächtnis gespeichert werden können

(4) ikonisches Gedächtnis  $\mu$ : errechnet aus der Differenz zwischen den richtig benannten unmaskierten und maskierten Präsentationen (in Millisekunden)

## **4.4 Ablauf der Untersuchung**

Jeder Patient wurde zu einem Zeitpunkt getestet. Der zeitliche Umfang für die gesamte Untersuchung, welche im Rahmen eines geplanten stationären oder ambulanten Aufenthaltes erfolgte, betrug eineinhalb bis zwei Stunden.

In dem separaten Untersuchungsraum in Jena sowie in Rostock bestand die Möglichkeit den Raum für die Zeit der Durchführung des Ganzberichts ausreichend abzudunkeln. Um jede Art der Ablenkung zu vermeiden, wurde auf eine störungsfreie Atmosphäre geachtet.

Der Ablauf der Untersuchung wurde konsequent beibehalten und ist im Folgenden aufgeführt.

1. kurze Anamnese (soziodemografische und klinisch-neurologische Daten)
2. MoCA
3. TVA-basierter Ganzbericht
4. Ausfüllen der Fragebögen (FSS, HADS-D)
5. MSFC
  - 9-Hole-Peg-Test
  - PASAT
  - Timed-25-Foot-Walk-Test

## **4.5 Datenbearbeitung und statistische Auswertung**

Auf Grundlage der mathematischen Gleichungen der TVA (Bundesen 1990, Bundesen et al. 2005, Kyllingsbaek 2006) wurde am Ende der Durchführung des Ganzberichts eine Berechnung der Parameter durch das Softwareprogramm durchgeführt. Später wurden die Rohdaten aller Patienten in das TVA2CSV-Programm (von P. Redel und St. Kluckow) eingelesen und in CSV-Dateien bzw. Excel-kompatible Dateien umgewandelt.

Die gesamte statistische Analyse wurde mit dem Statistikprogramm SPSS 21.0 (SPSS-Inc.; Chicago, Illinois, 2012) durchgeführt. Die Signifikanz wurde im Allgemeinen zweiseitig auf 5%-Niveau ( $p < 0.05$ ) bewertet. Außer beim Vergleich der kognitiven Leistung der MS-Patienten mit den gesunden

Kontrollen, da wurde die Signifikanz einseitig auf 1%-Niveau ( $p < 0.01$ ) beurteilt, aufgrund der zu bearbeitenden Hypothese (Annahme: MS-Patienten sind schlechter als die gesunden Kontrollen).

### **Vergleich der kognitiven Leistung anhand der TVA-Parameter zwischen Kontrollgruppe und MS-Patienten**

Um beide Gruppen direkt miteinander vergleichen zu können, wurde zunächst eine Prüfung von Gruppenunterschieden zwischen der Kontrollgruppe und den MS-Patienten hinsichtlich Lebensalter, Geschlechterverteilung und Bildungsgrad vorgenommen. Diesbezüglich wurden für das Lebensalter der T-Test für unabhängige Stichproben, für die Geschlechterverteilung und den Bildungsgrad der Chi-Quadrat-Test angewandt.

Die kognitiven Leistungen der MS-Patienten wurden, anhand der Mittelwerte der TVA-Parameter, mit denen der Kontrollgruppe verglichen.

Vor der Analyse wurde die Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests (Normalverteilung bei  $p > 0,05$ ) und des Shapiro-Wilk-Tests ( $n < 50$ ) geprüft sowie die Varianzgleichheit (Levene-Test) berücksichtigt. Bei Normalverteilung der Variablen Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  und ikonisches Gedächtnis  $\mu$  wurde ein Mittelwertvergleich unter Verwendung des T-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Bei fehlender Normalverteilung der Variablen Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Als Effektstärke für die Mittelwertunterschiede wurde Cohens  $d$  berechnet, um die Bedeutung der Mittelwertunterschiede für die einzelnen TVA-Parameter besser bewerten zu können ( $< 0.5$  kleiner Effekt,  $0.5-0.8$  mittlerer Effekt,  $> 0.8$  großer Effekt,  $> 1.0$  besonders großer Effekt).

### **Subgruppenanalysen**

Die Patientenstichprobe wurde nach Lebensalter ( $</\geq 48$  Jahre), Verlaufsform (RRMS und PMS), Erkrankungsdauer ( $</\geq 16$  Jahre) und EDSS ( $</\geq 3,5$ ) in Subgruppen geteilt. Hierbei wurde sich bei der Festlegung des Trennwertes betreffend das Lebensalter, die Erkrankungsdauer und den EDSS am statistischen Kriterium des Mediansplits bzw. Mittelwerts orientiert.

Betreffend die Verlaufsform wurde sich an dem klinisch relevanten Kriterium der Diagnose RRMS bzw. PPMS/SPMS orientiert. Die beiden chronisch-progredienten Formen wurden zu einer zusammengefasst. Um Unterschiede zwischen den Subgruppen hinsichtlich Alter, Erkrankungsdauer, EDSS und psychiatrischer Screening-Daten zu ermitteln, wurde der T-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Für jede einzelne Subgruppe wurde eine nach Alter, Geschlecht und Bildungsgrad entsprechende Kontrollgruppe herangezogen und die Normalverteilung geprüft. Es folgten Mittelwertvergleiche der TVA-Parameter für jede Subgruppe (T-Test für unabhängige Stichproben, Mann-Whitney-U-Test).

### **Korrelationen zwischen den neuropsychologischen Screenings und den TVA-Parametern sowie den soziodemografischen, klinisch-neurologischen und psychiatrischen Daten**

Für die Korrelationsanalyse zwischen den metrischen Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson und für die ordinalskalierten Variablen (EDSS, Bildungsgrad) der Korrelationskoeffizient nach Spearman (Spearman's Rho) verwendet.

### **Vergleich der kognitiven Leistung der Patienten zwischen verschiedenen Subgruppen**

Die Patientenstichprobe wurde, wie bereits oben erwähnt, nach Lebensalter ( $\leq$  48 Jahre), Verlaufsform (RRMS und PMS), Erkrankungsdauer ED ( $\leq$  16 Jahre) und EDSS ( $\leq$  3,5) getrennt. Der Mittelwertvergleich der neuropsychologischen Screening-Daten und der TVA-Parameter zwischen den verschiedenen Patientensubgruppen erfolgte über den T-Test für unabhängige Stichproben.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Soziodemografische, klinisch-neurologische sowie neuropsychologische und psychiatrische Screening-Daten

#### 5.1.1 Soziodemografische Daten der MS-Patienten und Kontrollen

##### Patientenstichprobe

Die Gruppe der untersuchten MS-Patienten umfasste 75 Personen im Alter von 20 bis 73 Jahren ( $M = 47.1$ ,  $SD = 12.2$ ,  $Median = 48.0$  Jahre, Tab. 5). Darunter befanden sich 23 Männer und 52 Frauen. Damit lag das Geschlechterverhältnis von männlich zu weiblich bei 1:2,3. Der Bildungsgrad wurde nach dem erreichten Schulabschluss eingeteilt. Demnach hatten 28 Patienten (37,3%) Abitur, 40 (53,3%) einen Realschulabschluss und 7 (9,3%) einen Hauptschulabschluss.

Tab. 5: Soziodemografische Daten der MS-Patienten und Kontrollen

	MS-Patienten ( $N = 75$ )	Kontrollgruppe ( $N = 75$ )	Gruppen- unterschiede
<b>Alter [Jahre]</b>			$p = 1,0$
Range	20-75	20-75	
Mittelwert $\pm$ SD	47,2 $\pm$ 12,2	47,1 $\pm$ 12,5	
Median	48	47	
<b>Geschlecht [n]</b>			$p = 1,0$
weiblich	52	52	
männlich	23	23	
<b>Bildungsgrad [n]</b>			$p = 0,6$
Abitur	28	34	
Realschule	40	36	
Hauptschule	7	5	

##### Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfasste 75 gesunde Personen im Alter von 20 bis 75 Jahren ( $M = 47.1$ ,  $SD = 12.5$ ,  $Median = 47.0$  Jahre, Tab. 5). Die Geschlechterverteilung in dieser Gruppe war identisch zur Patientengruppe mit 23 Männern und 52 Frauen. 34 Probanden (45,3%) hatten Abitur, 36 (48%) einen Realschul- und 5 (6,7%) einen Hauptschulabschluss.

## Prüfung von Gruppenunterschieden

Die Gruppe der Patienten und die der Kontrollpersonen unterschieden sich nicht im Lebensalter (T-Test,  $T = 0.0$ ,  $p = 1.0$ , Tab. 5), in der Geschlechterverteilung (Chi-Quadrat-Test,  $X^2 = 0.0$ ,  $p = 1.0$ , Tab. 5) und im Bildungsgrad (Chi-Quadrat-Test,  $X^2 = 1.1$ ,  $p = 0.6$ , Tab. 5) und konnten somit direkt miteinander verglichen werden.

**Zusammenfassend** unterschieden sich damit die Kontrollen und die MS-Patienten nicht hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildungsgrad.

### 5.1.2 Klinisch-neurologische Daten der MS-Patienten

#### Diagnose und Verlaufsform

Von den an der Untersuchung teilnehmenden Patienten hatten nach den McDonald-Kriterien von 2010 72 (96%) die gesicherte Diagnose einer MS und 3 (4%) die Diagnose CIS.

Von den insgesamt 75 Patienten litten 45 (60%) an einer RRMS und 30 (40%) an einer PMS (Abb. 4). Letztere setzten sich aus 5 (7%) mit einer primär (PPMS) und 25 (33%) mit einer sekundär (SPMS) chronisch-progredienten MS zusammen (Abb. 4).

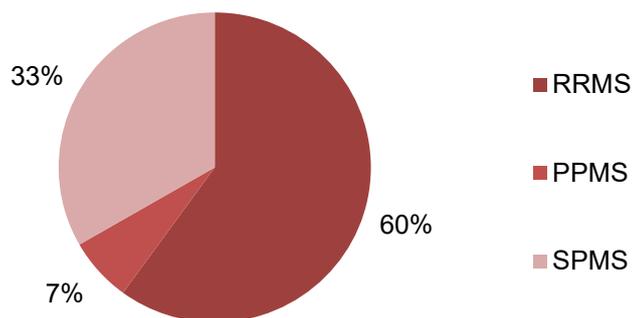


Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Verlaufsform

## Erkrankungsdauer

Die Zeitspanne zwischen dem ersten Auftreten von MS-typischen Symptomen (Erkrankungsdauer, ED) und dem Untersuchungszeitpunkt lag bei 0 bis 48,2 Jahren ( $M = 16.6$ ,  $SD = 11.4$  Jahre,  $Median = 13.0$ ).

## EDSS

Der EDSS reichte von Werten von 1.0 bis 7.5 ( $M = 3.5$ ,  $SD = 1.7$ ,  $Median = 3.5$ ). Einen detaillierten Überblick über die Häufigkeitsverteilung gibt die Abbildung 5.

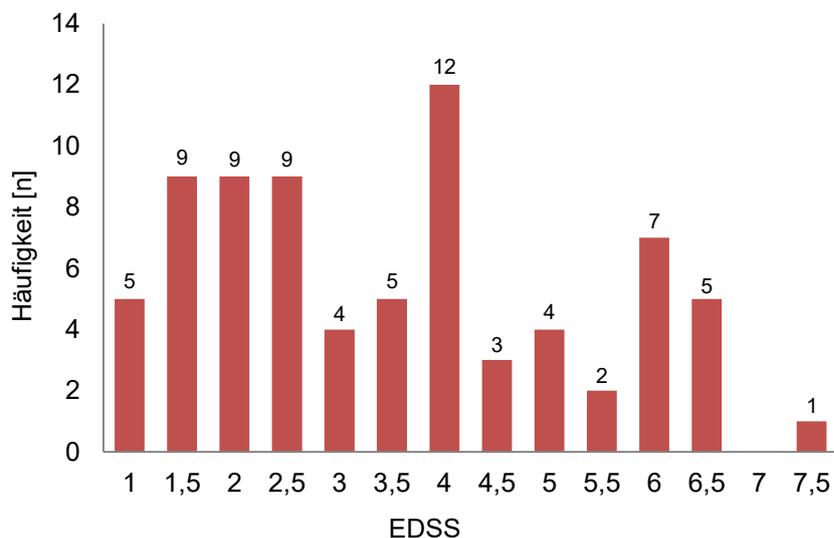


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung des EDSS

## MSFC-Score

Die funktionell-neurologische Beeinträchtigung nach dem MSFC-Score lag bei -5,0 bis 1,0 ( $M = -0.3$ ,  $SD = 1.0$ ,  $Median = -0.2$ ). Je negativer der Gesamtwert, desto stärker ist die funktionell-neurologische Beeinträchtigung zu bewerten. Einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung gibt die Abbildung 6.

31 Patienten (41%) hatten einen positiven Gesamtwert und waren wenig bzw. nicht funktionell-neurologisch beeinträchtigt im Vergleich zu den 44 Patienten (59%) mit einem negativen Gesamtwert und damit relevanter funktionell-neurologischer Beeinträchtigung.

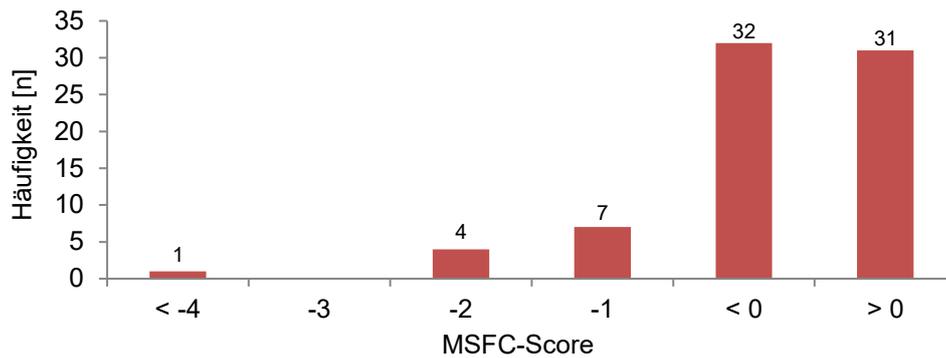


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung des MSFC-Scores

### 5.1.3 Medikamentöse Therapien

Das medikamentöse Spektrum der immunmodulierenden bzw. immunsuppressiven Therapie umfasste zur Schubprophylaxe für Patienten mit einer RRMS die Basistherapien Interferon beta-1a (17,8%), Interferon beta-1b (20%) und Glatirameracetat (13,3%) sowie die Eskalationstherapien mit Natalizumab (37,8%) und Fingolimod (11,1%) (Tab. 6).

Die Patienten mit einer PMS erhielten eine zyklische Methylprednisolon-Stoßtherapie (63,3%) und Mitoxantron (26,7%). 10% der Patienten mit einer PMS erhielten im Erhebungszeitraum keinerlei Behandlung (Tab. 6). Die symptomorientierte Therapie wurde nicht erfasst.

Tab. 6: Immunmodulierende bzw. immunsuppressive Therapien

		Häufigkeit N	Anteil in %	Anteil in % (gesamt)
<b>Schubprophylaxe bei RRMS</b>	Interferon beta-1a	8	17,8	10,7
	Interferon beta-1b	9	20,0	12
	Glatirameracetat	6	13,3	8
	Natalizumab	17	37,8	22,7
	Fingolimod	5	11,1	6,7
		45	100	
<b>zyklische Therapie bei PMS</b>	Methylprednisolon-Stoßtherapie	19	63,3	25,3
	Mitoxantron	8	26,7	10,7
	ohne Therapie	3	10,0	4
		30	100	100

## 5.1.4 Neuropsychologische Screening-Daten der MS-Patienten

### Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Die Ergebnisse im MoCA reichten von 16 bis 30 Punkten ( $M = 25.8$ ,  $SD = 2.8$ ,  $Median = 27$ ). Ein Ergebnis kleiner 26 weist auf kognitive Einschränkungen hin. 65,3% der Patienten erzielten  $\geq 26$  Punkte und wiesen damit anhand des MoCA's keine relevanten kognitiven Defizite auf. 34,7% der Patienten hingegen hatten relevante kognitive Beeinträchtigungen (Abb. 7).

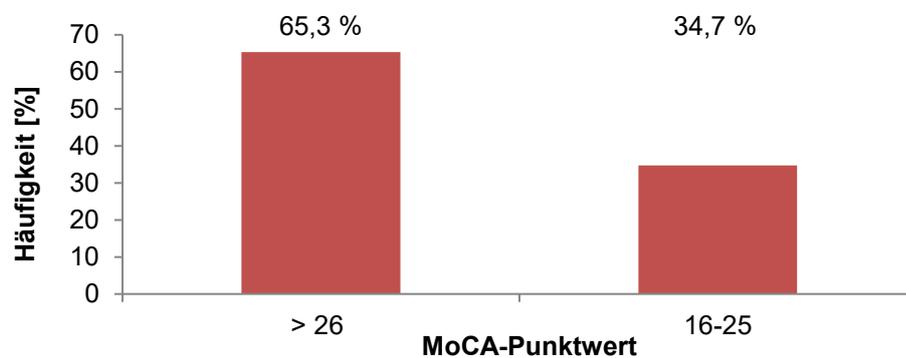


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung des MoCA-Punktwertes

### Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)

Das Ergebnis des PASAT's variierte zwischen 0 und 59 Punkten ( $M = 34.1$ ,  $SD = 15.8$ ,  $Median = 33$ ). Ein allgemeingültiger Grenzwert zur Beurteilung einer verminderten kognitiven Leistung ist beim PASAT nicht existent. Einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung gibt die Abbildung 8.

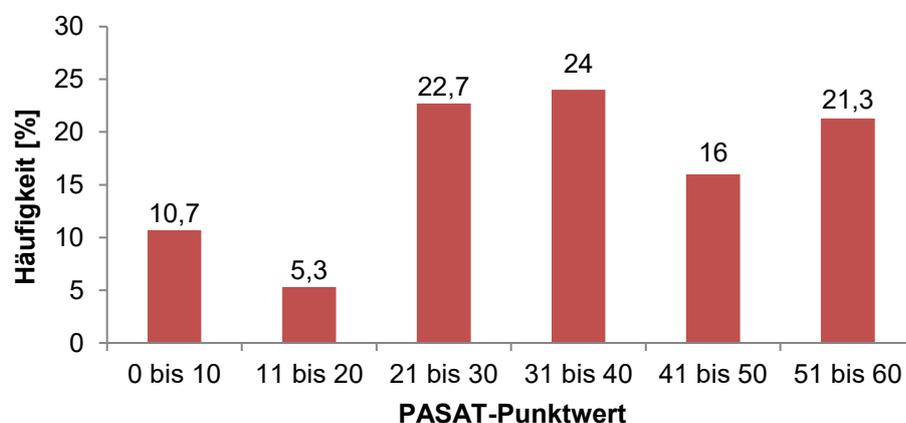


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung des PASAT-Punktwertes

### 5.1.5 Psychiatrische Screening-Daten der MS-Patienten

#### Fatigue

Die Fatigue Severity Scale (FSS) wurde als positiv gewertet bei einem Cut-off-Wert von größer-gleich vier Punkten. Demnach lag bei 47 Patienten (62,7%) eine Fatigue vor (Abb. 9). Der Mittelwert betrug 4,5 Punkte (Tab. 7).

#### Angststörung

Anzeichen auf eine generalisierte Angststörung ergaben sich nach dem HADS-D-A unter Berücksichtigung eines liberalen Grenzwertes von größer acht Punkten bei 36% der MS-Patienten (Abb. 9). Der Mittelwert betrug 6,2 Punkte (Tab. 7).

#### Depression

Nach dem HADS-D-D bestehen bei einem liberalen Grenzwert größer acht Punkten Hinweise auf Vorliegen einer klinisch relevanten Depression, was bei 17,4% der MS-Patienten zutrif (Abb. 9). Der Mittelwert betrug 4,6 Punkte (Tab. 7).

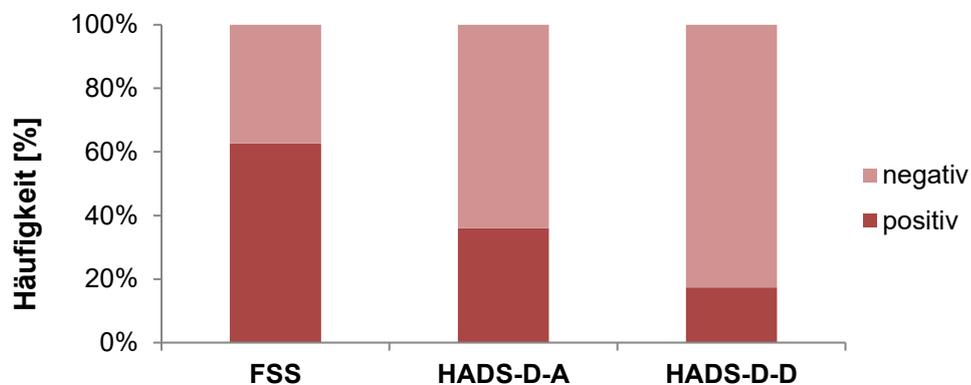


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der psychiatrischen Screenings

Tab. 7: Psychiatrische Screening-Daten in der Gesamtstichprobe

	Fatigue (FSS)	Angststörung (HADS-D-A)	Depression (HADS-D-D)
Range	1,0-7,0	0-17	0-15
Mittelwert ± SD	4,5 ± 1,7	6,2 ± 3,4	4,6 ± 3,2
Median	4,9	6,0	4,0

### 5.1.6 Beschreibung der Patientensubgruppen

Die Patientenstichprobe wurde in Subgruppen nach Lebensalter < 48 Jahre (N=37) und  $\geq$  48 Jahre (N=38), Verlaufsform RRMS (N=45) und PMS (N=30), Erkrankungsdauer (ED) < 16 Jahre (N=45) und  $\geq$  16 Jahre (N=30) sowie EDSS < 3,5 (N=36) und  $\geq$  3,5 (N=39) geteilt. Der Vergleich der Subgruppen hinsichtlich Alter, Erkrankungsdauer, EDSS und psychiatrischer Screening-Daten ist in Tabelle 8 detailliert einsehbar.

**Lebensalter:** Die älteren Patienten unterschieden sich zu den jüngeren Patienten durch eine im Mittel um 11,2 Jahre längere Erkrankungsdauer ( $p < 0.05$ , Tab. 8), einen um 1,6 höheren EDSS-Skalenwert ( $p < 0.05$ , Tab. 8) und eine um 0,8 Punkte höhere FSS ( $p < 0.05$ , Tab. 8). Hinsichtlich Angst und Depression unterschieden sich beide Altersgruppen nicht.

**Verlaufsform:** Die Gruppe der Patienten mit PMS ist im Vergleich zur Gruppe mit RRMS durch ein im Mittel um 10,7 Jahre höheres Lebensalter ( $p < 0.05$ , Tab. 8), eine um 5,7 Jahre längere Erkrankungsdauer ( $p < 0.05$ , Tab. 8) und einen um 2,7 höheren EDSS-Skalenwert ( $p < 0.05$ , Tab. 8) gekennzeichnet. In den psychiatrischen Screening-Daten unterschieden sich beide Gruppen tendenziell, indem Patienten mit RRMS weniger betroffen waren von Fatigue ( $p = 0.07$ , Tab. 8) und Depression ( $p = 0.07$ , Tab. 8) im Vergleich zu Patienten mit PMS.

**Erkrankungsdauer:** Die Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer unterschieden sich zu den Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer um ein im Mittel um 14,4 Jahre höheres Lebensalter ( $p < 0.05$ , Tab. 8) und einen um 1,4 höheren EDSS-Skalenwert ( $p < 0.05$ , Tab. 8). In den psychiatrischen Screening-Daten unterschieden sich beide Gruppen nicht.

**EDSS:** Die Patienten mit einem höheren EDSS unterschieden sich von Patienten mit einem geringeren EDSS durch ein im Mittel um 9,3 Jahre höheres Lebensalter ( $p < 0.05$ , Tab. 8), eine um 5,7 Jahre längere Erkrankungsdauer ( $p < 0.05$ , Tab. 8) und eine um 1,0 Punkte höhere FSS ( $p < 0.05$ , Tab. 8). Hinsichtlich Angst und Depression unterschieden sich beide Gruppen nicht.

Tab. 8: Vergleich der Subgruppen hinsichtlich Alter, Erkrankungsdauer, EDSS und psychiatrischer Screening-Daten

	<b>Alter</b> [Jahre]	<b>ED</b> [Jahre]	<b>EDSS</b>	<b>Fatigue</b>	<b>Angst</b>	<b>Depres- sion</b>
<b>Alter</b>		<b>p &lt; 0,05</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>p &lt; 0,05</b>		
<u>&lt; 48 J (N = 37)</u>						
Range	20-47	0-32	1,0-6,0	1,2-7,0	0-17	0-12
M ± SD,	37,1 ± 7,1	10,9 ± 7,0	2,7 ± 1,3	4,1 ± 1,6	6,2 ± 4,1	4,2 ± 3,3
Median	39,0	11,0	2,5	2,3	6,0	3,0
<u>≥ 48 J (N = 38)</u>						
Range	48-73	1,0-48,2	1,0-7,5	1,0-7,0	0-10	0-15
M ± SD	56,8 ± 7,1	22,2±12,3	4,3 ± 1,8	4,9 ± 1,6	6,1 ± 2,7	4,9 ± 3,2
Median	55,5	21,0	4,0	5,4	6,0	5,0
<b>Verlaufsform</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	p = 0,07		p = 0,07
<u>RRMS (N = 45)</u>						
Range	20-73	0-48	1,0-4,0	1,0-7,0	0-17	0-12
M ± SD	42,8±12,1	14,3 ± 11	2,4±1,0	4,2 ± 1,8	5,9 ± 3,8	4,0 ± 3,0
Median	42,0	12,0	2,5	4,3	6,0	3,0
<u>PMS (N = 30)</u>						
Range	34-73	5,0-48,0	2,0-7,0	1,5-6,8	0-10	0-15
M ± SD	53,6 ± 9,1	20,1±11,5	5,1 ± 1,3	4,9 ± 1,4	6,5 ± 2,9	5,4 ± 3,4
Median	52,5	18,0	5,3	5,3	7,0	5,0
<b>ED</b>	<b>p &lt; 0,05</b>		<b>p &lt; 0,05</b>			
<u>&lt; 16 J (N = 45)</u>						
Range	20-63	0-15,5	1,0-7,0	1,2-7,0	0-17	0-15
M ± SD	41,4±10,3	9,0 ± 4,1	3,0±1,7	4,2±1,7	6,4±3,8	4,7±3,7
Median	41,0	9,0	2,5	4,5	6,0	4,0
<u>≥ 16 J (N = 30)</u>						
Range	39-73	16,0-48,2	1,5-6,5	1,0-7,0	0-11	0-9
M ± SD	55,7 ± 9,4	28,0 ± 9,1	4,3 ± 1,5	4,8 ± 1,6	5,7 ± 2,7	4,4 ± 2,4
Median	55,5	27,5	4,0	5,4	6,0	5,0
<b>EDSS</b>	<b>p &lt; 0,05</b>	<b>p &lt; 0,05</b>		<b>p &lt; 0,05</b>		
<u>&lt; 3,5 (N = 36)</u>						
Range	20-73	0-48	1,0-3,0	1,0-7,0	0-17	0-11
M ± SD	42,3±11,6	13,6±11,1	2,0 ± 0,6	4,0 ± 1,8	6,0 ± 3,9	3,9 ± 3,0
Median	42,5	11,0	2,0	3,9	5,5	3,0
<u>≥ 3,5 (N = 39)</u>						
Range	22-73	1,0-48,2	3,5-7,5	1,5-7,0	0-11	0-15
M ± SD	51,6±11,0	19,4±11,2	4,9 ± 1,1	4,9 ± 1,4	6,3 ± 3,0	5,2 ± 3,3
Median	52,0	17,0	4,5	5,4	7,0	5,0

## 5.2 Vergleich der kognitiven Leistung anhand der TVA-Parameter zwischen Kontrollgruppe und MS-Patienten

### 5.2.1 Gesamtstichprobe

Nach Durchführung des TVA-basierten Ganzberichts konnten die Geschwindigkeitsparameter - visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  und Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  - sowie die Speicherparameter - Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und ikonischer Gedächtnisspeicher  $\mu$  - bestimmt werden. Im Detail unterschieden sich die MS-Patienten von den gesunden Kontrollen wie folgt (Abb. 10):

Die visuelle **Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$**  variierte in der Kontrollgruppe zwischen 9 und 36,5 Elementen pro Sekunde ( $M = 19.9$ ,  $SD = 5.7$ ) und in der Patientenstichprobe zwischen 3,6 und 41,9 Elementen pro Sekunde ( $M = 16.7$ ,  $SD = 8.0$  Elemente/s). Die MS-Patienten zeigten damit im Vergleich zur Kontrollgruppe eine im Mittel um 3,3 Elemente pro Sekunde geringere Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  ( $p < 0.01$ , Abb. 10). Dieser Gruppenunterschied wies eine geringe bis mittlere Effektstärke auf ( $d = 0.47$ ).

Die visuelle **Wahrnehmungsschwelle  $t_0$** , die geringste Präsentationszeit, bei der gerade noch ein Element erkannt werden kann, lag in der Kontrollgruppe zwischen 0 und 180 ms ( $M = 33.7$ ,  $SD = 41.4$  ms) und in der Patientenstichprobe zwischen 0 und 134 ms ( $M = 63.7$ ,  $SD = 38.2$  ms). Die Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  der MS-Patienten lag im Mittel um 30 ms höher, und war damit schlechter, im Vergleich zu den gesunden Probanden ( $p < 0.01$ , Abb. 10). Der Gruppenunterschied wies eine mittlerer Effektstärke auf ( $d = 0.75$ ).

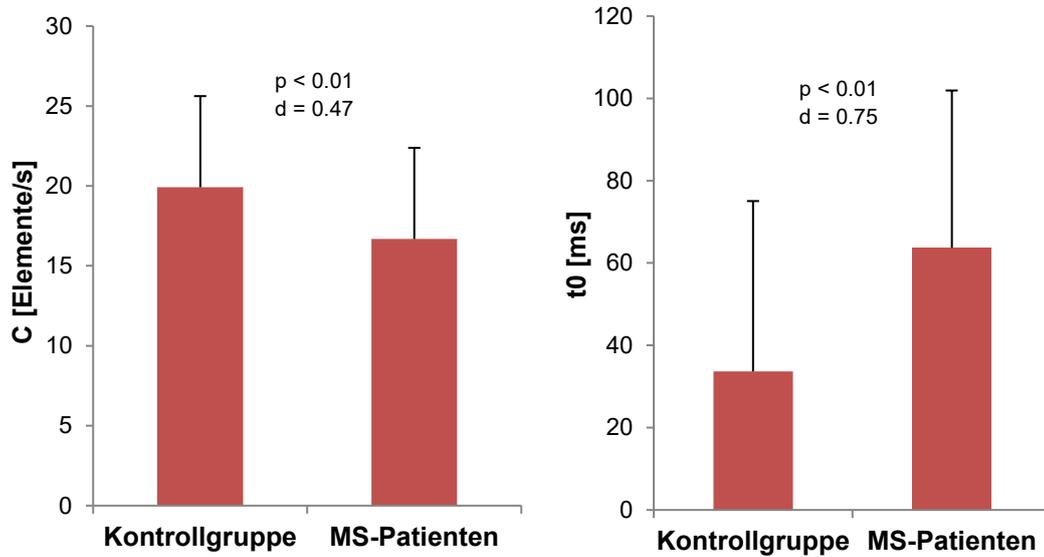
Die maximale Anzahl an Elementen, die gleichzeitig im visuellen **Kurzzeitgedächtnis  $K$**  gespeichert werden konnten, reichte bei den Kontrollprobanden von 2 bis 4 Elementen ( $M = 3.1$ ,  $SD = 0.5$ ) und bei den MS-Patienten von 1,6 bis 3,8 Elementen ( $M = 2.7$ ,  $SD = 0.5$ ). Die Patienten unterschieden sich von der Kontrollgruppe in der Kurzzeitspeicherkapazität  $K$

durch eine im Mittel um 0,4 Elemente geringere Speicherkapazität ( $p < 0.01$ , Abb. 10). Dieser Gruppenunterschied wies eine große Effektstärke auf ( $d = 0.89$ ).

Der Parameter des **ikonischen Gedächtnisses**  $\mu$ , welcher sich aus der Differenz zwischen den richtig benannten unmaskierten und maskierten Präsentationen errechnet, reichte in der Kontrollgruppe von 35 bis 390 ms ( $M = 137.9$ ,  $SD = 57.8$ ) und in der Gruppe der MS-Patienten von 15 bis 174 ms ( $M = 74.7$ ,  $SD = 40.0$  ms). Die MS-Patienten schnitten im Mittel um 63 ms schlechter ab im Vergleich zu den gesunden Probanden ( $p < 0.01$ , Abb. 10). Dieser Gruppenunterschied wies eine besonders große Effektstärke auf ( $d = 1.27$ ).

**Zusammenfassend** zeigten die MS-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden in allen vier TVA-Parametern – der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$ , Wahrnehmungsschwelle  $t_0$ , Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und ikonischem Gedächtnis  $\mu$  - schlechtere Leistungen ( $p < 0.01$ ). Hierbei ergaben sich in den Speicherparametern - Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und ikonisches Gedächtnis  $\mu$  - Unterschiede mit größerem Effekt im Vergleich zu den Geschwindigkeitsparametern - Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  und Wahrnehmungsschwelle  $t_0$ .

### Geschwindigkeitsparameter



### Speicherparameter

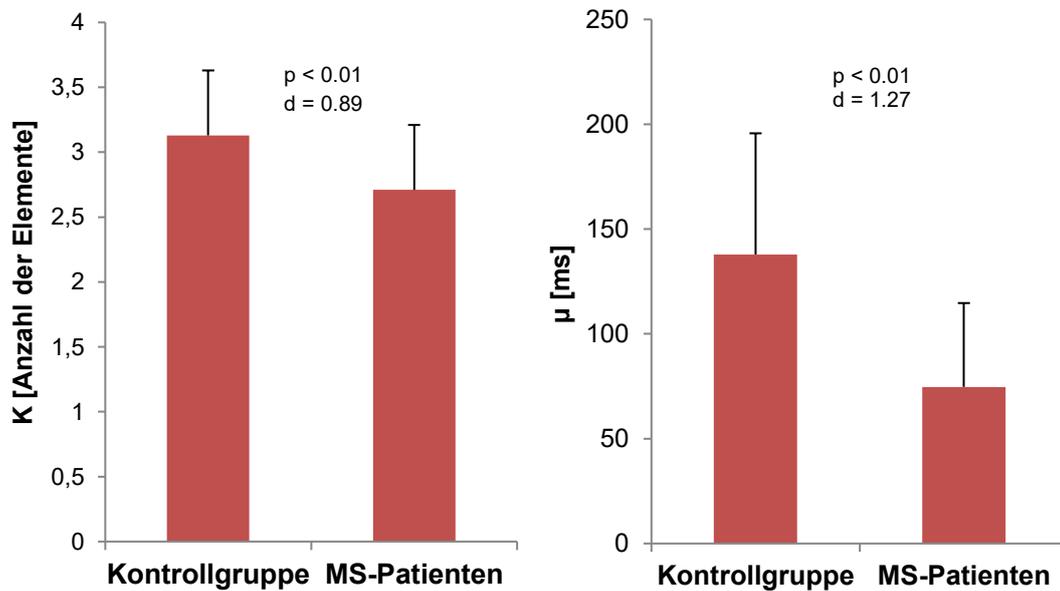


Abb. 10: TVA-Parameter (Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$ , Wahrnehmungsschwelle  $t_0$ , Kurzzeitspeicherkapazität  $K$ , ikonisches Gedächtnis  $\mu$ ) bei den Kontrollen und MS-Patienten

$d$  = Effektstärke nach Cohen,  $p$  = Signifikanzniveau

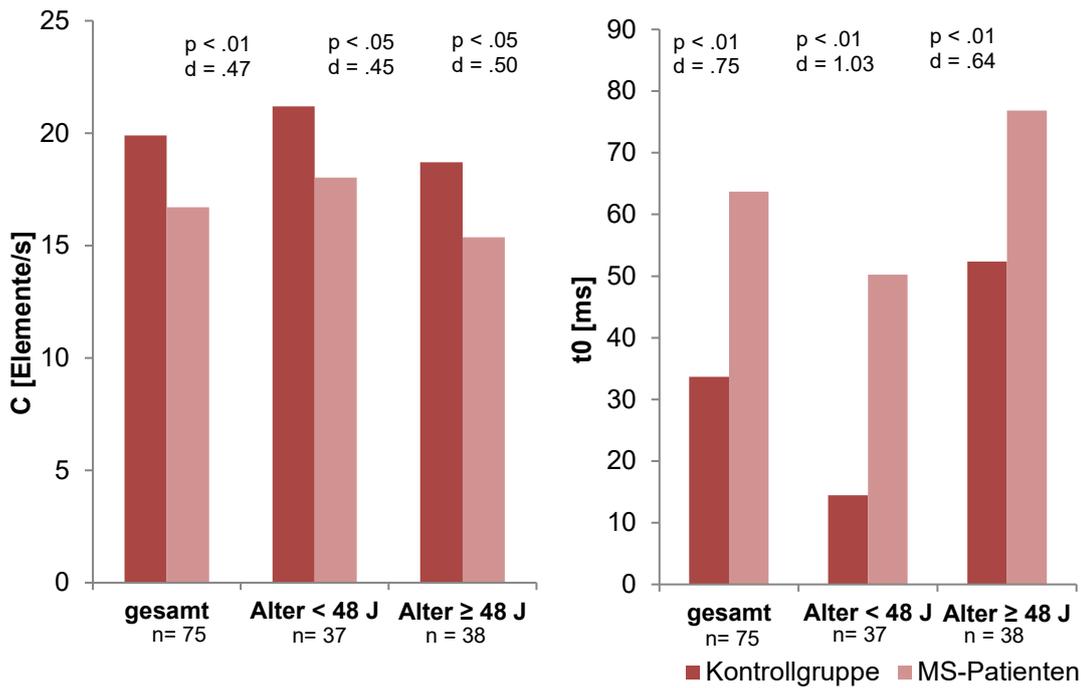
## 5.2.2 Subgruppen

### Lebensalter $\leq$ 48 Jahre

Sowohl die jüngeren als auch die älteren Patienten zeigten signifikante Leistungseinbußen in allen vier TVA-Parametern im Vergleich zu den gesunden Probanden ( $p < 0.5$ , Abb. 11). Hinsichtlich der Effektstärke zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede bei den Leistungseinbußen zwischen den Altersgruppen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  sowie der Kurzzeitspeicherkapazität  $K$ . In der Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  und im ikonischem Gedächtnis  $\mu$  waren die Leistungseinbußen bei den jüngeren MS-Patienten gegenüber den altersgematchten, gesunden Probanden noch stärker ausgeprägt im Vergleich zu den älteren MS-Patienten gegenüber den altersgematchten, gesunden Probanden (Abb. 11).

**Zusammenfassend** sind die kognitiven Einschränkungen unabhängig vom Alter der Patienten in allen vier TVA-Parametern nachweisbar. In der Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  und im ikonischem Gedächtnis  $\mu$  wich bei den Jüngeren das Leistungsniveau von Patienten und den Gesunden deutlich stärker voneinander ab, während es sich im höheren Alter tendenziell eher aufeinander zu bewegte.

### Geschwindigkeitsparameter



### Speicherparameter

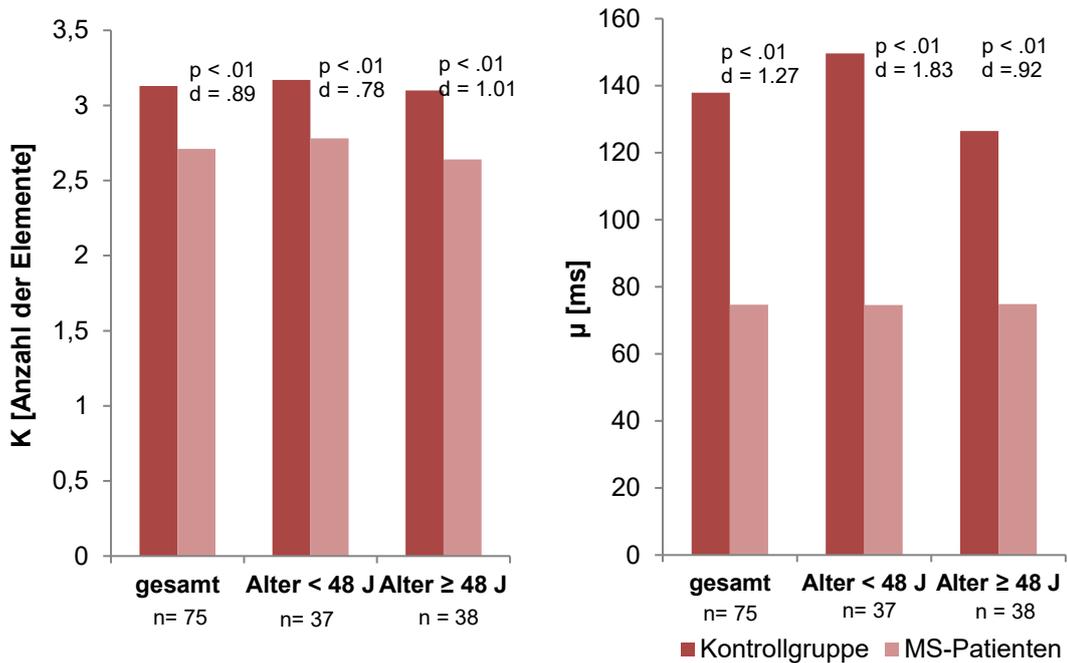


Abb. 11: TVA-Parameter bei den Kontrollen und MS-Patienten in Abhängigkeit vom Lebensalter

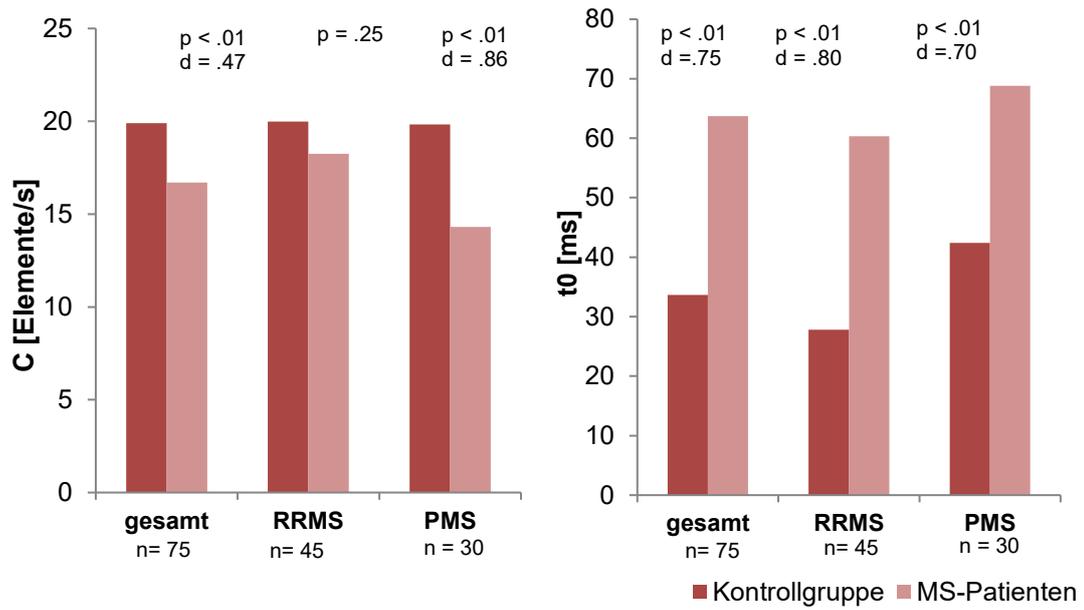
d = Effektstärke nach Cohen, p = Signifikanzniveau

## Verlaufsform RRMS und PMS

In der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  unterschieden sich die Patienten mit RRMS zwar nicht signifikant, jedoch tendenziell von den gesunden Probanden durch schlechtere Leistungen ( $p = 0.25$ , Abb. 12). Die Patienten mit PMS wiesen eine deutlich geringere Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  mit großer Effektstärke im Vergleich zu den Kontrollen auf ( $p < 0.01$ ,  $d = 0.89$ , Abb. 12). In der Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  und in den Speicherparametern - Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und ikonisches Gedächtnis  $\mu$  - waren sowohl die Patienten mit RRMS als auch mit PMS schlechter als die gesunden Probanden ( $p < 0.01$ , Abb. 12). Diese Gruppenunterschiede wiesen eine mittlere bis hohe Effektstärke auf (Abb. 12).

**Zusammenfassend** wiesen die Patienten unabhängig von der Verlaufsform kognitiven Auffälligkeiten in allen vier TVA-Parametern im Vergleich zu den Kontrollpersonen auf. RRMS-Patienten waren lediglich in der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  nicht signifikant schlechter im Vergleich zu den Kontrollen.

### Geschwindigkeitsparameter



### Speicherparameter

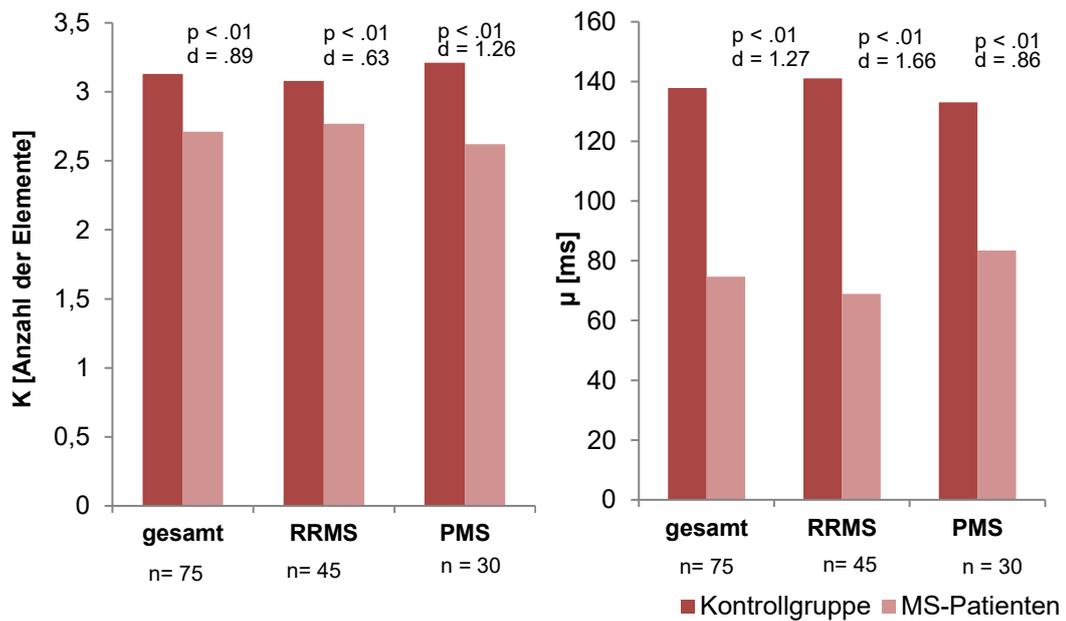


Abb. 12: TVA-Parameter bei den Kontrollen und MS-Patienten in Abhängigkeit von der Verlaufsform

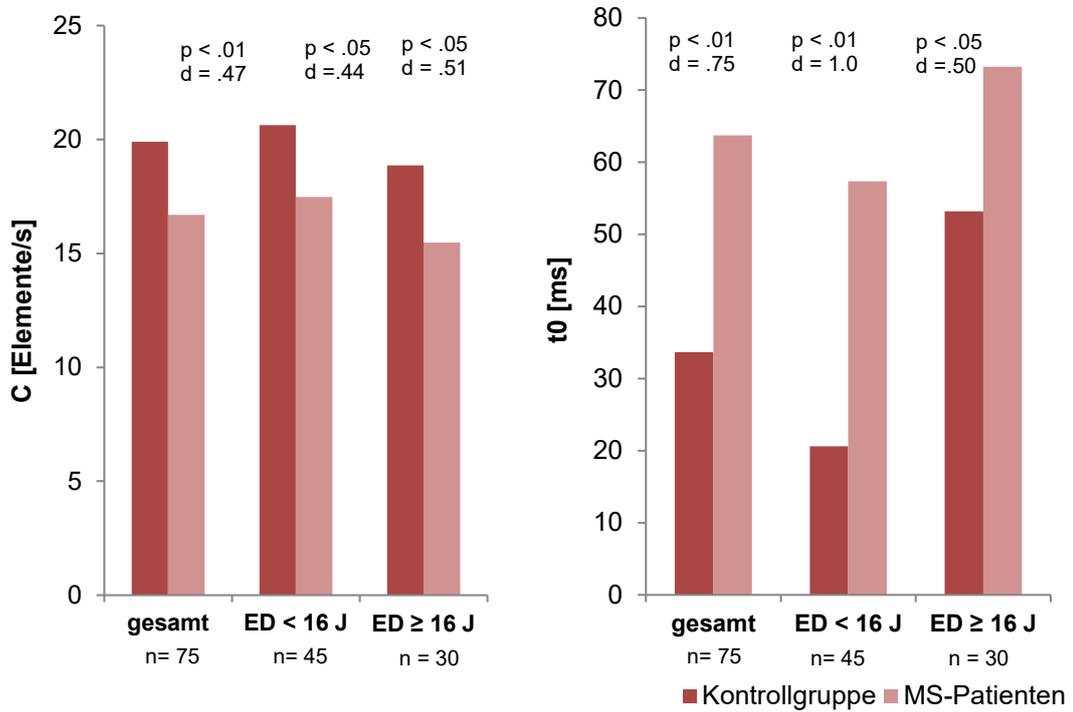
d = Effektstärke nach Cohen, p = Signifikanzniveau

## Erkrankungsdauer $\leq$ 16 Jahre

Sowohl die Patienten mit einer Erkrankungsdauer von weniger als 16 Jahren als auch die Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 16 Jahren zeigten signifikante Leistungseinbußen in allen vier TVA-Parametern im Vergleich zu den gesunden Probanden ( $p < 0.05$ , Abb.13). In der Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  sowie in den Speicherparametern - Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und ikonisches Gedächtnis  $\mu$  - fanden sich bei Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer Leistungseinbußen mit größerem Effekt im Vergleich zu den Patienten mit längerer Erkrankungsdauer gegenüber den gesunden Probanden (Abb.13). In der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  zeigten sich hinsichtlich der Effektstärke keine wesentlichen Unterschiede bei den Leistungseinbußen zwischen den Gruppen mit kürzerer und längerer Erkrankungsdauer (Abb. 13).

**Zusammenfassend** zeigten die MS-Patienten unabhängig von der Erkrankungsdauer kognitive Defizite in allen vier TVA-Parametern im Vergleich zu den Kontrollpersonen. In der Wahrnehmungsschwelle  $t_0$ , Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und im ikonischem Gedächtnis  $\mu$  wich bei den MS-Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer das Leistungsniveau von Patienten und den Gesunden deutlich stärker voneinander ab, während es sich bei Patienten mit längerer Erkrankungsdauer und den Gesunden tendenziell aufeinander zu bewegte.

### Geschwindigkeitsparameter



### Speicherparameter

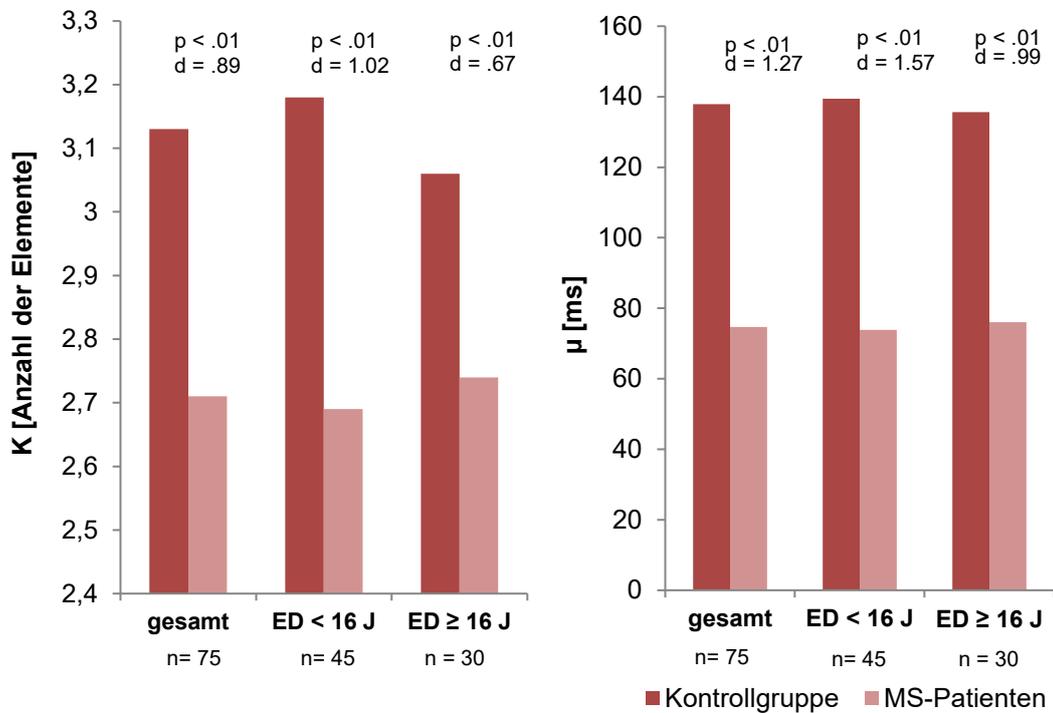


Abb. 13: TVA-Parameter bei den Kontrollen und MS-Patienten in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

d = Effektstärke nach Cohen, p = Signifikanzniveau

## **EDSS $\leq$ 3,5**

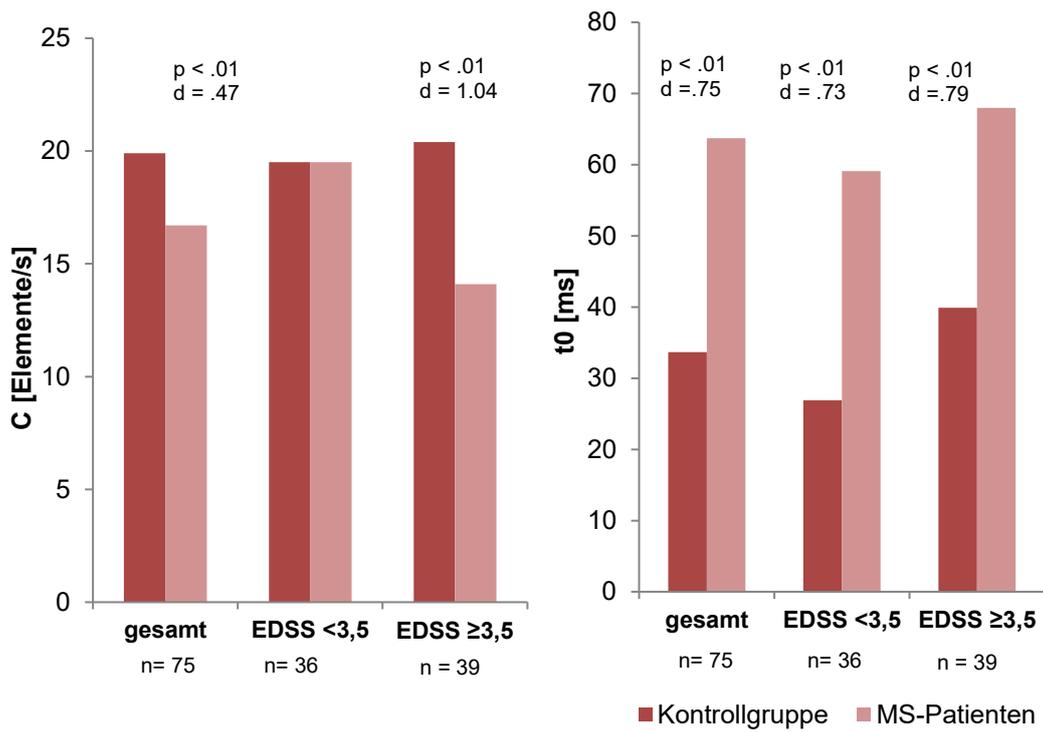
Patienten mit höherem Behinderungsgrad wiesen in allen vier TVA-Parametern signifikante Leistungseinbußen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf ( $p < 0.01$ , Abb.14). Dabei zeigten sich insbesondere in der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  und Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  Leistungseinbußen mit wesentlich höherer Effektstärke bei Patienten mit höherem Behinderungsgrad im Vergleich zu den Patienten mit geringerem Behinderungsgrad gegenüber den gesunden Probanden (Abb. 14).

Patienten mit einem geringeren Behinderungsgrad zeigten in drei TVA-Parametern - Wahrnehmungsschwelle  $t_0$ , Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und ikonisches Gedächtnis  $\mu$  signifikante Leistungseinbußen gegenüber den gesunden Probanden ( $p < 0.05$ , Abb.14). Dabei fand sich der stärkste Effekt im ikonischen Gedächtnis  $\mu$  ( $d = 1.57$ , Abb.14). Nur in einem Parameter - der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  - ergaben sich keine Leistungsunterschiede zwischen Patienten mit geringerem Behinderungsgrad und den gesunden Probanden (Abb.14).

In der Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  und im ikonischem Gedächtnis  $\mu$  zeigten sich hinsichtlich der Effektstärke keine wesentlichen Unterschiede bei den Leistungseinbußen zwischen den Gruppen mit geringerem und höherem EDSS im Vergleich zu den gesunden Probanden (Abb.14).

**Zusammenfassend** wiesen die Patienten sowohl mit höherem Behinderungsgrad als auch mit geringerem Behinderungsgrad kognitive Defizite in den TVA-Parametern im Vergleich zu den Gesunden auf. Patienten mit geringerem Behinderungsgrad zeigten lediglich in der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  keine Leistungseinbußen im Vergleich zu den Kontrollpersonen.

### Geschwindigkeitsparameter



### Speicherparameter

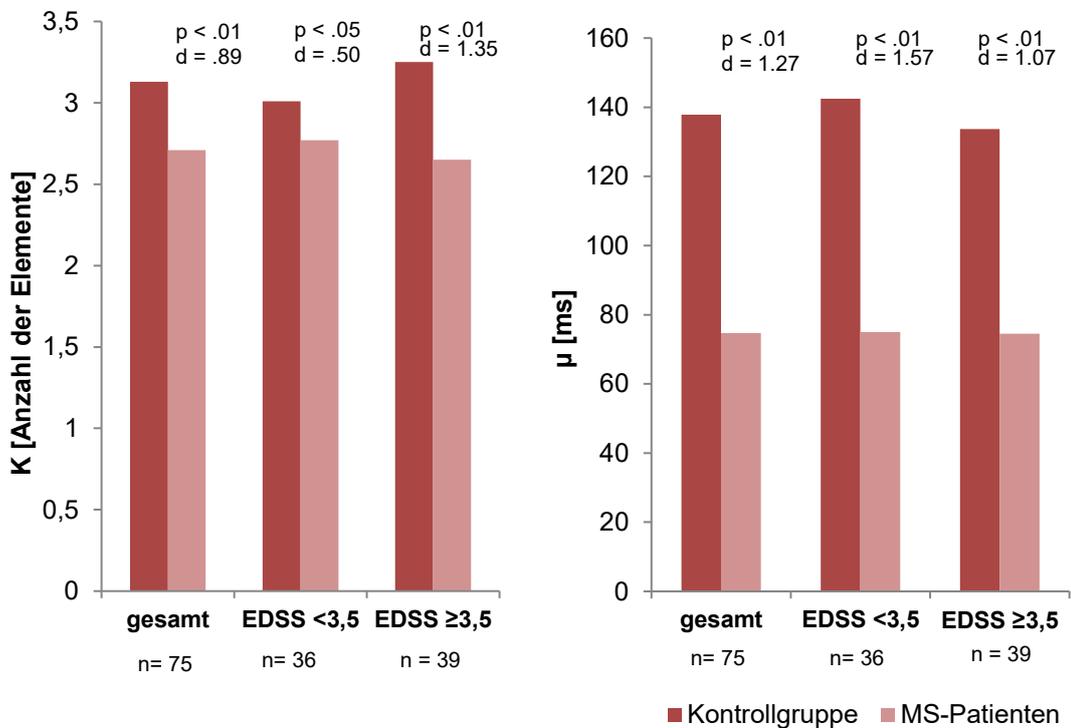


Abb. 14: TVA-Parameter bei den Kontrollen und MS-Patienten in Abhängigkeit vom EDSS

d = Effektstärke nach Cohen, p = Signifikanzniveau

## 5.3 Korrelation zwischen den neuropsychologischen Screenings und den TVA-Parametern

### 5.3.1 Gesamtstichprobe

#### Korrelation zwischen den neuropsychologischen Screenings

Zwischen den neuropsychologischen Screening-Tests MoCA und PASAT zeigte sich eine mäßige Korrelation ( $r = 0.48$ ,  $p < 0.05$ , Tab. 9).

#### Korrelation zwischen den neuropsychologischen Screenings und den TVA-Parametern

MoCA: Der MoCA korrelierte mit der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  ( $r = 0.40$ ,  $p < 0.05$ , Tab. 9) und der Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  ( $r = 0.31$ ,  $p < 0.05$ , Tab.9), hier fand sich ein geringer bis mäßiger linearer Zusammenhang.

PASAT: Zwischen PASAT und den vier TVA-Parametern fand sich kein linearer Zusammenhang.

Tab. 9: Korrelation zwischen den neuropsychologischen Screenings und den TVA-Parametern in der Gesamtstichprobe

	MoCA	PASAT	C (TVA)	t0 (TVA)	K (TVA)	$\mu$ (TVA)
MoCA	1	<b>,48</b> <i>&lt; 0,05</i>	<b>,40</b> <i>&lt; 0,05</i>	-,01 <i>ns</i>	<b>,31</b> <i>&lt; 0,05</i>	-,20 <i>ns</i>
PASAT		1	,09 <i>ns</i>	-,16 <i>ns</i>	,10 <i>ns</i>	-,03 <i>ns</i>

Korrelationskoeffizient nach Pearson für metrische Variablen

*kursiv ist das Signifikanzniveau  $p$ , ns = nicht signifikant*

### 5.3.2 Subgruppen

#### Korrelation zwischen den neuropsychologischen Screenings

Die neuropsychologischen Screenings MoCA und PASAT korrelierten, wie auch in der Gesamtstichprobe, durchgehend in allen Subgruppen miteinander ( $p < 0.05$ , Tab. 10).

## **Korrelation zwischen den neuropsychologischen Screenings und den TVA-Parametern**

MoCA: Im Vergleich zur Analyse der Gesamtstichprobe (Tab. 9) zeigten sich insgesamt tendenziell stärkere lineare Zusammenhänge zwischen den TVA-Parametern und dem MoCA in den Subgruppen mit einem höheren Lebensalter, bei Patienten mit PMS, Patienten mit längerer Erkrankungsdauer und mit höherem Behinderungsgrad (EDSS) (Tab. 10). Im Detail korrelierte der MoCA, wie in der Gesamtstichprobe, mit den Parametern Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  und Kurzzeitgedächtnis  $K$  bei den älteren Patienten, Patienten mit PMS, längerer Erkrankungsdauer und höherem EDSS (Tab. 10). Bei den älteren Patienten korrelierte der MoCA zusätzlich mit der Wahrnehmungsschwelle  $t0$  und dem ikonischem Gedächtnis  $\mu$  (Tab. 10). Bei Patienten mit höherem EDSS korrelierte der MoCA ebenfalls zusätzlich mit dem ikonischem Gedächtnis  $\mu$  (Tab. 10).

In den Subgruppen mit jüngerem Lebensalter, Patienten mit RRMS, mit kürzerer Erkrankungsdauer und niedrigerem Behinderungsgrad (EDSS) ließen sich im Unterschied zur Gesamtstichprobe keine signifikanten Zusammenhänge mehr zwischen dem MoCA und der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  sowie der Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  nachweisen (Tab. 10).

PASAT: Ein linearer Zusammenhang zwischen den TVA-Parametern und dem PASAT konnte, wie in der Gesamtstichprobe, auch in den Subgruppen nicht gefunden werden.

**Zusammenfassend** korrelierten die neuropsychologischen Screenings MoCA und PASAT in der Gesamtstichprobe und auch durchgehend in allen Subgruppen gering bis mäßig miteinander.

Zwischen MoCA und dem TVA-basierten Ganzbericht zeigte sich ein gering bis mäßiger linearer Zusammenhang hinsichtlich der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  und der Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  in der Gesamtstichprobe und in den Subgruppen mit einem höheren Lebensalter, bei Patienten mit PMS, längerer Erkrankungsdauer und höherem Behinderungsgrad (EDSS). Der PASAT korrelierte mit den TVA-Parametern weder in der Gesamtstichprobe noch in den Subgruppen.

Tab. 10: Korrelation zwischen den neuropsychologischen Screenings und den TVA-Parametern in den Subgruppen

		MoCA	PASAT	C (TVA)	t0 (TVA)	K (TVA)	μ (TVA)
<b>Alter &lt; 48 Jahre</b> N = 37	MoCA	1	<b>,42</b> < 0,05	,31 <i>ns</i>	-,18 <i>ns</i>	,24 <i>ns</i>	,1 <i>ns</i>
	PASAT		1	,04 <i>ns</i>	-,16 <i>ns</i>	,05 <i>ns</i>	,09 <i>ns</i>
<b>Alter ≥ 48 Jahre</b> N = 38	MoCA	1	<b>,51</b> < 0,05	<b>,46</b> < 0,05	<b>,38</b> < 0,05	<b>,36</b> < 0,05	<b>,38</b> < 0,05
	PASAT		1	,07 <i>ns</i>	,07 <i>ns</i>	,08 <i>ns</i>	,13 <i>ns</i>
<b>RRMS</b> N = 45	MoCA	1	<b>,40</b> < 0,05	,28 <i>ns</i>	-,10 <i>ns</i>	,20 <i>ns</i>	,01 <i>ns</i>
	PASAT		1	-,08 <i>ns</i>	-,15 <i>ns</i>	,14 <i>ns</i>	,21 <i>ns</i>
<b>PMS</b> N = 30	MoCA	1	<b>,50</b> < 0,05	<b>,52</b> < 0,05	,19 <i>ns</i>	<b>,37</b> < 0,05	-,33 <i>ns</i>
	PASAT		1	,19 <i>ns</i>	-,11 <i>ns</i>	-,04 <i>ns</i>	-,16 <i>ns</i>
<b>ED &lt; 16 Jahre</b> N = 45	MoCA	1	<b>,40</b> < 0,05	,23 <i>ns</i>	-,12 <i>ns</i>	,07 <i>ns</i>	-,19 <i>ns</i>
	PASAT		1	-,01 <i>ns</i>	-,14 <i>ns</i>	-,05 <i>ns</i>	-,04 <i>ns</i>
<b>ED ≥ 16 Jahre</b> N = 30	MoCA	1	<b>,56</b> < 0,05	<b>,61</b> < 0,05	,24 <i>ns</i>	<b>,64</b> < 0,05	-,20 <i>ns</i>
	PASAT		1	,18 <i>ns</i>	-,09 <i>ns</i>	,35 <i>ns</i>	-,01 <i>ns</i>
<b>EDSS &lt; 3,5</b> N = 36	MoCA	1	<b>,54</b> < 0,05	,15 <i>ns</i>	-,19 <i>ns</i>	,21 <i>ns</i>	,07 <i>ns</i>
	PASAT		1	-,10 <i>ns</i>	-,15 <i>ns</i>	,13 <i>ns</i>	,29 <i>ns</i>
<b>EDSS ≥ 3,5</b> N = 39	MoCA	1	<b>,48</b> < 0,05	<b>,61</b> < 0,05	,24 <i>ns</i>	<b>,35</b> < 0,05	-,40 < 0,05
	PASAT		1	,12 <i>ns</i>	-,11 <i>ns</i>	-,01 <i>ns</i>	-,30 <i>ns</i>

Korrelationskoeffizient nach Pearson für metrische Variablen

*kursiv ist das Signifikanzniveau p, ns = nicht signifikant*

## 5.4 Korrelation der neuropsychologischen Screenings sowie den TVA-Parametern mit den soziodemografischen, klinisch-neurologischen und psychiatrischen Daten

Diese Korrelationen wurden nur in der Gesamtstichprobe untersucht.

### Soziodemografische Daten

Neuropsychologische Screenings: Es fand sich eine schwache Korrelation zwischen dem MoCA und dem Bildungsgrad ( $r = 0.24$ ,  $p < 0.05$ , Tab. 11) und keine Korrelation zwischen MoCA und dem Lebensalter sowie zwischen PASAT und dem Lebensalter und dem Bildungsgrad.

TVA-Parameter: Bei den TVA-Parametern bestand ein geringer linearer Zusammenhang zwischen der Wahrnehmungsschwelle  $t0$  und dem Lebensalter ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.05$ , Tab. 11), jedoch keine Korrelation zum Bildungsgrad. Ansonsten fand sich kein linearer Zusammenhang zwischen der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$ , Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  sowie dem ikonischem Gedächtnis  $\mu$  und den soziodemografischen Daten.

### Klinisch-neurologische Daten

Neuropsychologische Screenings: Es fanden sich schwache Korrelationen zwischen dem MoCA und dem EDSS ( $r = -0.28$ ,  $p < 0.05$ , Tab. 11) sowie dem MSFC-Score ( $r = 0.37$ ,  $p < 0.05$ , Tab. 11), jedoch keine Korrelation zur Erkrankungsdauer.

Es gab weiterhin einen geringen linearen Zusammenhang zwischen dem PASAT und dem EDSS ( $r = -0.31$ ,  $p < 0.05$ , Tab. 11), jedoch keine Korrelation zur Erkrankungsdauer. Der PASAT korrelierte außerdem mit dem MFSC ( $r = 0.64$ ,  $p < 0.05$ , Tab. 11). Da der PASAT jedoch Teil des MSFC's ist, wird dieses Ergebnis als wenig bedeutsam angesehen.

TVA-Parameter: Hinsichtlich der TVA-Parameter ergab sich ein geringer linearer Zusammenhang zwischen der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  und dem EDSS ( $r = -0.32$ ,  $p < 0.05$ , Tab. 11), keine Korrelation hingegen mit der Erkrankungsdauer und dem MFSC-Score. Weiterhin bestand zwischen der Wahrnehmungsschwelle  $t0$  und dem MSFC-Score ( $r = -0.22$ ,  $p < 0.05$ , Tab.11) ein linearer Zusammenhang, hingegen bestand keine Korrelation der

Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  mit der Erkrankungsdauer und dem EDSS. Die Speicherparameter - Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und ikonisches Gedächtnis  $\mu$  - korrelierten nicht signifikant zu den klinisch-neurologischen Daten.

### Psychiatrische Screening-Daten

Zwischen den neuropsychologischen Screenings - MoCA und PASAT- bzw. den TVA-Parametern zeigten sich keine signifikanten linearen Zusammenhänge zu den psychiatrischen Screening-Daten (Fatigue, Angst und Depression).

**Zusammenfassend** ergaben sich keine bzw. nur schwache Korrelationen der neuropsychologischen Screenings und der TVA-Parameter mit den soziodemografischen, klinisch-neurologischen und psychiatrischen Daten.

Tab. 11: Korrelationen der neuropsychologischen Screenings/TVA-Parameter mit den soziodemografischen, klinisch-neurologischen und psychiatrischen Daten

	Alter	BG	ED	EDSS	MSFC	FSS	HADS-D-A	HADS-D-D
MoCA	-,14 <i>ns</i>	<b>,24</b> <i>&lt; 0,05</i>	-,08 <i>ns</i>	<b>-,28</b> <i>&lt; 0,05</i>	<b>,37</b> <i>&lt; 0,05</i>	,04 <i>ns</i>	,14 <i>ns</i>	-,11 <i>ns</i>
PASAT	-,21 <i>ns</i>	,15 <i>ns</i>	-,21 <i>ns</i>	<b>-,31</b> <i>&lt; 0,05</i>	<b>,64</b> <i>&lt; 0,05</i>	-,09 <i>ns</i>	,13 <i>ns</i>	-,16 <i>ns</i>
C (TVA)	-,09 <i>ns</i>	,16 <i>ns</i>	-,04 <i>ns</i>	<b>-,32</b> <i>&lt; 0,05</i>	,16 <i>ns</i>	,05 <i>ns</i>	,15 <i>ns</i>	,01 <i>ns</i>
$t_0$ (TVA)	<b>,42</b> <i>&lt; 0,05</i>	,06 <i>ns</i>	,21 <i>ns</i>	,13 <i>ns</i>	<b>-,22</b> <i>&lt; 0,05</i>	,18 <i>ns</i>	-,12 <i>ns</i>	-,02 <i>ns</i>
K (TVA)	-,14 <i>ns</i>	,13 <i>ns</i>	,10 <i>ns</i>	-,10 <i>ns</i>	,11 <i>ns</i>	-,01 <i>ns</i>	,19 <i>ns</i>	,05 <i>ns</i>
$\mu$ (TVA)	-,05 <i>ns</i>	,00 <i>ns</i>	-,00 <i>ns</i>	,06 <i>ns</i>	-,14 <i>ns</i>	-,07 <i>ns</i>	-,04 <i>ns</i>	,21 <i>ns</i>

Korrelationskoeffizient nach Pearson für metrischen Variablen,  
Korrelationskoeffizient nach Spearman für ordinalskalierte Variablen (EDSS, BG).

*kursiv ist das Signifikanzniveau  $p$ , ns = nicht signifikant*

## 5.5 Vergleich der kognitiven Leistung zwischen den verschiedenen Subgruppen der MS-Patienten

### 5.5.1 Neuropsychologische Screenings

MoCA: Der MoCA diskriminierte zwischen den Subgruppen der Verlaufsform und des EDSS, nicht jedoch zwischen den Subgruppen des Lebensalters und der Erkrankungsdauer. Im MoCA ergaben sich bei Patienten mit einem höherem EDSS und einer PMS schlechtere Ergebnisse ( $p < 0.05$ , geringe bis mittlere Effektstärke, Abb. 15) im Vergleich zu den Patienten mit geringerem EDSS und RRMS.

PASAT: Der PASAT diskriminierte zwischen allen Subgruppen. Patienten mit einem höherem EDSS und einer PMS schnitten auch im PASAT schlechter ab als Patienten mit niedrigem EDSS und RRMS ( $p < 0.05$ , mittlere Effektstärke, Abb. 15). Auch erreichten Patienten im Alter über 48 Jahre signifikant weniger Punkte im PASAT als die jüngeren Patienten ( $p < 0.05$ , geringe Effektstärke, Abb.15). Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer zeigten tendenziell schlechtere Ergebnisse im PASAT im Vergleich zu Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer, dieser Gruppenunterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,06$ , Abb. 15).

**Insgesamt** diskriminierte der PASAT besser zwischen den Subgruppen als der MoCA. Patienten mit einer PMS und einem höheren EDSS zeigten sowohl im MoCA als auch im PASAT schlechtere Ergebnisse im Vergleich zu Patienten mit RRMS und niedrigerem EDSS.

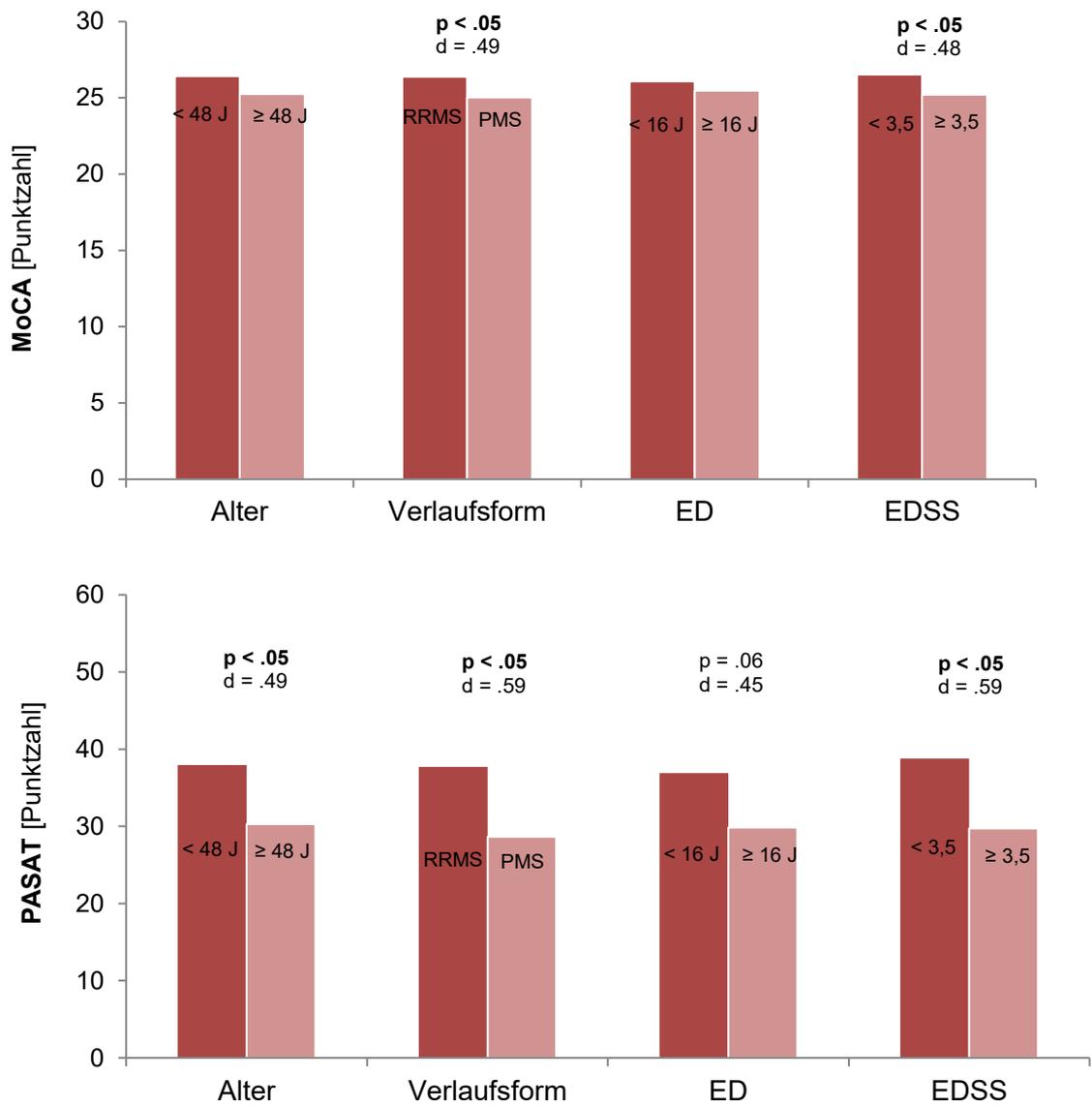


Abb. 15: Vergleich von MoCA und PASAT zwischen den Subgruppen

### 5.5.2 TVA-Parameter

Geschwindigkeitsparameter: Die Geschwindigkeitsparameter unterschieden sich in den Subgruppen Alter, Verlaufsform und EDSS. Die Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  war bei Patienten mit einer PMS um im Mittel 3,9 Elemente/s geringer im Vergleich zu Patienten mit einer RRMS ( $p < 0.05$ , mittlere Effektstärke, Abb. 16). Patienten mit einem höherem EDSS wiesen eine um 5,4 Elemente/s geringere Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  auf im Vergleich zu Patienten mit einem geringem EDSS ( $p < 0.05$ , mittlere Effektstärke, Abb. 16).

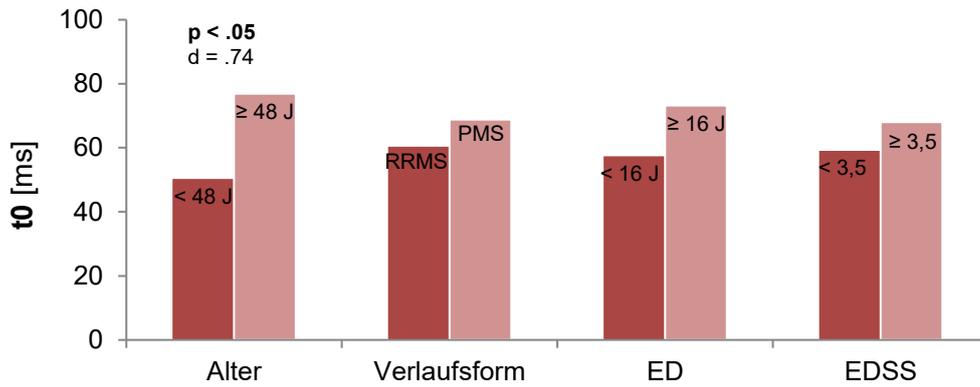
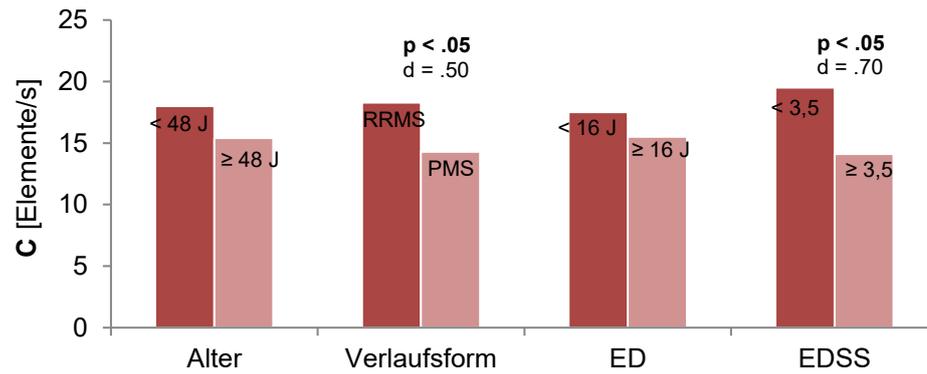
Patienten im Alter über 48 Jahren zeigten eine um 26,6 ms höhere visuelle Wahrnehmungsschwelle  $t_0$ , damit eine schlechtere Leistung, im Vergleich zu den jüngeren Patienten ( $p < 0.05$ , mittlere Effektstärke, Abb. 16). In der Erkrankungsdauer ergab sich in den Geschwindigkeitsparametern kein signifikanter Gruppenunterschied.

Speicherparameter: In der Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und im ikonischen Gedächtnis  $\mu$  - fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Subgruppen (Abb. 16).

**Zusammenfassend** diskriminierten die Geschwindigkeitsparameter zwischen den Subgruppen Alter, Verlaufsform und EDSS. Patienten mit einer PMS und einem höheren EDSS zeigten eine verlängerte Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  im Vergleich zu Patienten mit RRMS und niedrigerem EDSS. Außerdem hatten die älteren Patienten eine höhere Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  als die jüngeren Patienten.

Hingegen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Subgruppen in den Speicherparametern - Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und ikonisches Gedächtnis  $\mu$ .

### Geschwindigkeitsparameter



### Speicherparameter

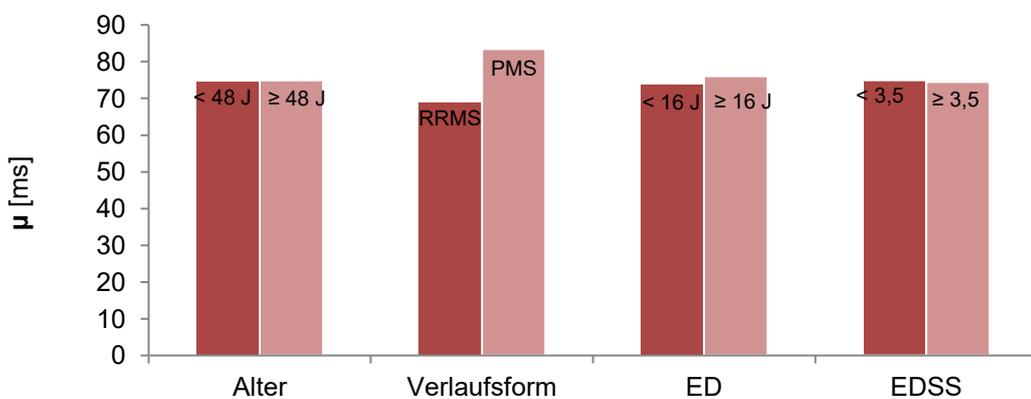
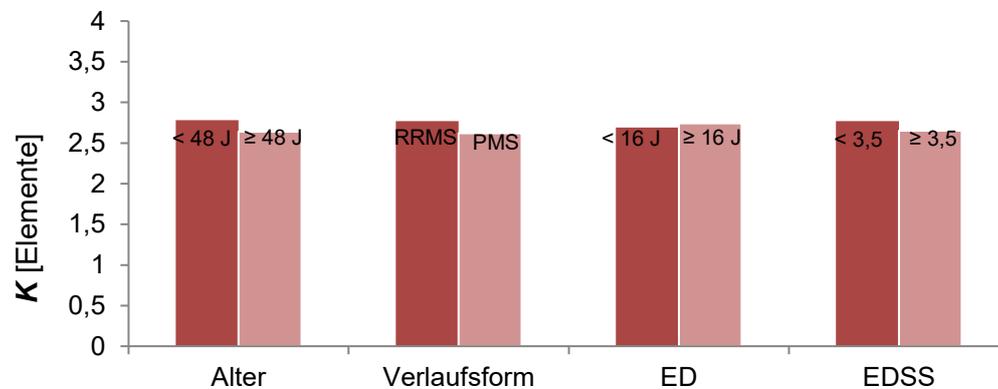


Abb. 16: Vergleich der TVA-Parameter zwischen den Subgruppen  
 $d$  = Effektstärke nach Cohen,  $p$  = Signifikanzniveau

## **6 Diskussion**

### **6.1 Diskussion der Methoden**

#### **6.1.1 Patientenstichprobe**

##### **Soziodemografische und klinisch-neurologische Daten**

Anhand der erhobenen soziodemografischen und klinisch-neurologischen Daten entspricht die Stichprobe der eines repräsentativen Kollektivs an MS-Patienten in Deutschland. Bemessen wurde dies am nationalen MS-Register (Flachenecker et al. 2008).

Die Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt im Mittel  $47,1 \pm 12,2$  Jahre alt (Register:  $44,2 \pm 11,5$  Jahre). Der Anteil von Frauen zu Männern betrug 69,3% versus 30,7% (Register: 72 versus 28%), was einem Geschlechterverhältnis von 2,3:1 entspricht. In aktuelleren Untersuchungen, bezogen auf die europäische MS-Population, wird der Frauenanteil noch etwas höher mit mehr als 3:1 angegeben (Kingwell et al. 2013). Aus unbekanntem Gründen stieg der Frauenanteil damit über die letzten 100 Jahre an. Hinsichtlich der Verlaufsform hatten 60% die Diagnose einer RRMS, 33,3% eine SPMS und 6,7% eine PPMS (Register: RRMS: 55%, SPMS: 32%, PPMS 9%). Die Patienten waren im Mittel seit  $11,3 \pm 8,1$  Jahren (ED) an MS erkrankt (Register:  $12,7 \pm 9,2$  Jahre). Der Behinderungsgrad anhand des EDSS reichte von 1,0 bis 7,5, im Median 3,5 (Register: 3,5).

##### **Subgruppen**

Die Patienten wurden in Subgruppen anhand des Lebensalters, der Verlaufsform, der Erkrankungsdauer und des EDSS eingeteilt. Die Teilung der Gesamtstichprobe in die Subgruppen erfolgte beim Lebensalter, Erkrankungsdauer und EDSS mittels des statistischen Kriteriums des Mediansplits bzw. Mittelwerts. Bei der Verlaufsform wurde sich an dem klinisch relevanten Kriterium der Diagnose RRMS bzw. PPMS/SPMS orientiert. Die beiden chronisch-progredienten Formen PPMS und SPMS wurden zu einer Form, der PMS, zusammengefasst. Da es sich bei unserem

Patientenkollektiv, auch verglichen mit dem nationalen Register, um eine repräsentative Stichprobe handelte, spiegeln auch die Subgruppen typische Patientenkollektive wider. Zum Beispiel ist ein EDSS von 3,5 ein typischer Cut-off auch in großen Studien, da bei diesem EDSS erstmals eine relevante Einschränkung der Gehstrecke auftritt.

### **6.1.2 Kontrollgruppe**

Die Daten der gesunden Kontrollpersonen wurden aus einer vorhandenen Datenbank entnommen, welche von einer Arbeitsgruppe der Ludwig-Maximilians-Universität München stammt. Die Kontrollprobanden aus München wurden ebenso wie die MS-Patienten in unserer Studie unter den gleichen standardisierten Bedingungen getestet (abgedunkelter Raum, Bildschirmgröße und -abstand etc.). Somit wurde sorgfältig auf die Vergleichbarkeit der Untersuchungsbedingungen geachtet. Die Daten der Kontrollpersonen wurden individuell passend zu jedem einzelnen MS-Patienten anhand der Kriterien Lebensalter (plus/minus drei Jahre), Geschlecht und Bildungsgrad ausgewählt (Matching-Verfahren). Die Kontrollen und die MS-Patienten unterschieden sich nicht hinsichtlich des Lebensalters, Geschlechts und Bildungsgrads und konnten somit direkt miteinander verglichen werden.

Als kritisch zu betrachten ist der Fakt, dass von der Kontrollgruppe keine Daten der neuropsychologischen Screenings - MoCA und PASAT - vorlagen.

### **6.1.3 Medikamentöse Therapien**

Die medikamentösen, immunmodulierenden bzw. immunsuppressiven Therapien, welche die Patienten erhielten, umfassten ein für den Untersuchungszeitpunkt 2012/2013 entsprechend gängiges Spektrum an Substanzen.

Zur Behandlung der RRMS betrug, im Vergleich zu den Registerdaten von 2005/2006 (Flachenecker et al. 2008), die Häufigkeit der Injektionstherapien für Interferon-beta 22,7% (Register: 37,6%) und für Glatirameracetat 8% (Register: 8,9%). Die Eskalationstherapie Natalizumab wurde bei 22,7% (Register: 0,3%, da Zulassung erst 2006) und Fingolimod bei 6,7% (Register: keine Daten, da Zulassung erst 2011) der Patienten zur Behandlung

eingesetzt. Im Vergleich zu den Registerdaten, welche aus dem Jahre 2005/06 stammen, wurden in unserer Stichprobe (Erhebung 2012/2013) deutlich mehr Patienten mit Natalizumab sowie neu mit Fingolimod und weniger mit Interferon-beta behandelt. Die Verteilung in unserer Stichprobe spiegelt letztlich die weitere Entwicklung der Therapie wider. Mittlerweile werden in der Basistherapie zunehmend neuere orale Substanzen, wie Teriflunomid (seit Oktober 2013 zugelassen) und Dimethylfumerat (seit 2014 zugelassen), den Interferon-Injektionen vorgezogen, da sie weniger Nebenwirkungen (Hautreaktionen, grippeartige Beschwerden) verursachen. Zur Behandlung der PMS erhielten 10,7% der Patienten Mitoxantron (Register: 10,4%), 25,3% eine regelmäßige Methylprednisolon-Stoßtherapie (Register: 8,5%) und 4% keine Therapie (Register: 20%). In unserer Stichprobe gibt es damit einen relativ hohen Anteil an therapierten Patienten mit PMS, obwohl für Patienten mit PPMS zum Untersuchungszeitpunkt keine Medikamente und für die SPMS ohne aufgesetzte Schübe lediglich Mitoxantron zugelassen waren. Eine Ursache für diesen hohen Anteil an behandelten Patienten mit PMS könnte der Zentrumseffekt sein.

#### **6.1.4 Neuropsychologische Screenings**

In unserer Untersuchung wurden weiterhin die neuropsychologischen Standardscreenings MoCA und PASAT verwendet.

##### **MoCA**

Nach dem MoCA erwiesen sich 34,7% der MS-Patienten als kognitiv beeinträchtigt.

Da der MoCA die für die MS typisch defizitären Leistungsbereiche, wie Aufmerksamkeit, Konzentration, visuell-räumliche Fähigkeiten, Exekutivfunktionen und Kurzzeitgedächtnis u.a. gut abgedeckt, empfiehlt er sich als Screeningverfahren, um kognitiv beeinträchtigte MS-Patienten zu identifizieren und diese letztlich einer genaueren neuropsychologischen Diagnostik zuzuführen. Charvet et al. (2015) fanden in ihrer MS-Stichprobe mit 41% leicht mehr kognitiv beeinträchtigte Patienten als wir in unserer Studie.

Im Rahmen anderer neurologischer Erkrankungen, wie dem Parkinson-Syndrom oder zerebrovaskulärer Erkrankungen, ist der MoCA hinsichtlich des Erkennens von milden kognitiven Defiziten seit längerem bereits gut validiert und erzielte in den Studien eine hohe Sensitivität (Pendlebury et al. 2012, Smith et al. 2007). Für MS ist der MoCA, allerdings nicht in deutscher Sprache, seit kurzem nun auch validiert, wobei sich auch hier gute Ergebnisse in der Differenzierbarkeit zwischen kognitiv beeinträchtigten und nicht-beeinträchtigten MS-Patienten ergaben (Konstantopoulos und Vogazianos 2019, Freitas et al. 2018).

### **PASAT**

Das Ergebnis des PASAT's variierte zwischen 0 und 59 Punkten ( $M = 34.1$ ), wobei sich 15% der Patienten im unteren Drittel, 50% im mittleren und 35% im oberen Drittel befanden. Bei nicht-vorhandenem Grenzwert für den PASAT können keine klaren Abstufungen zur Beurteilung der kognitiven Leistungen vorgenommen werden.

Dieser Test ist eines der am häufigsten angewandten Screenings im Klinikalltag, um die bei MS relevanten kognitiven Leistungsbereiche - akustische Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, allgemeine und geteilte Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis - zu überprüfen. Von Vorteil sind die einfache und zeitsparende Anwendung sowie die hohe Sensitivität in der Erkennung von Defiziten in den genannten Teilleistungsbereichen. Demgegenüber besteht aber nur eine geringe Spezifität (Fisk und Archibald 2001, Tombaugh 2006). Zudem existiert kein allgemein anerkannter Grenzwert, welcher klar kognitiv beeinträchtigte von nicht-beeinträchtigten Patienten klassifiziert (Bosma et al. 2010). Das Testverfahren unterliegt außerdem weiteren nachteiligen Einflussfaktoren. Die Voraussetzung der Kopfrechenfähigkeit und die Schwierigkeit des Tests bedingen eine geringe Akzeptanz beim Patienten. Von vielen Patienten wird der Test als zu schwer empfunden, löst Angst und Stress aus und wird deshalb häufig abgelehnt. Sehr interessant erscheint vor diesem Hintergrund eine brasilianische Studie von Brooks et al. (2011), welche den PASAT an 100 Medizinstudenten unter optimalen Testbedingungen untersuchte. Die Studenten, bei denen man von einem guten kognitiven Leistungsniveau ausgehen kann, erzielten jedoch

relativ schlechte Ergebnisse mit im Mittel 34,5 Punkten. Dies entspricht dem Mittelwert unserer untersuchten MS-Stichprobe.

Letztendlich ist die hohe Falsch-positiv-Rate des PASAT's der schwerwiegendste Kritikpunkt und führt zu Bestrebungen den Test möglichst im Klinikalltag durch andere Screeningverfahren zu ersetzen (Drake et al. 2010). Zu nennen ist diesbezüglich der Symbol Digit Modalities Test (SDMT, Smith 2000), welcher zunehmend an Aktualität gewinnt und ein zuverlässiges Messinstrument zur Beurteilung der Verarbeitungsgeschwindigkeit und des Arbeitsgedächtnisses darstellt (Benedict et al. 2017a). Zum Zeitpunkt der Untersuchung stand dieses Screening-Instrument noch nicht im Mittelpunkt des Interesses in Forschung und klinischem Alltag, weshalb in dieser Untersuchung der PASAT vorgezogen wurde. Der SDMT korreliert zum PASAT (Lopez-Gongora et al. 2015), sodass der PASAT auch als vergleichbares Instrument gewertet werden kann.

Als Problem ist noch zu erwähnen, dass der PASAT standardmäßig alle 12 Monate in den Ambulanzen in Jena und Rostock im Rahmen des MSFC's erhoben wird und somit durch die Wiederholung Lerneffekte nicht ausgeschlossen sind. Zudem hängen die Ergebnisse stark von der Tagesform der Patienten ab.

### **6.1.5 Psychiatrische Screenings**

#### **Fatigue**

Die Häufigkeit einer subjektiven Fatigue - bestimmt mittels der FSS - betrug in der MS-Gesamtstichprobe 62,7%. Als positiv gewertet wurde, wie üblich, ein Testergebnis bei einem Cut-off-Wert von größer-gleich vier Punkten (Amato et al. 2006, Kos et al. 2006, Reske et al. 2006). In der Literatur wird die Häufigkeit einer subjektiven Fatigue mit einer Spanne von 53% (Colosimo et al. 1995) bis zu 90% (Krupp et al. 1988, Fisk et al. 1994) angegeben. Die unterschiedlichen Angaben sind am ehesten auf methodische Differenzen zurückzuführen, wobei das verwendete Messinstrument und der Zeitpunkt der Diagnostik im Krankheitsverlauf eine Rolle spielen. Studien, welche auch die FSS als Messinstrument verwendeten, kamen zu nahezu identischen

Prävalenzen. So fanden diese bei 65% der MS-Patienten eine Fatigue (Tola et al. 1998, Rosti-Otajarvi et al. 2017).

### **Depression**

Nach dem Screeningfragebogen HADS-D-D ergaben sich unter Berücksichtigung des Grenzwertes von größer acht Punkten, welcher durch Honarmand und Feinstein (2009) an MS-Patienten validiert wurde, bei 17,4% der Patienten Hinweise auf Vorliegen einer klinisch relevanten Depression. Damit liegt die Häufigkeit der Depression in dieser Stichprobe im unteren Bereich der Angaben der Literatur, welche sich zwischen 14 und 37% bewegen (Schmidt et al. 2018).

### **Angst**

Auch Symptome wie Unruhe und Angst sind bei Patienten mit MS häufig, nicht selten in Kombination mit depressiven Symptomen. Anzeichen für eine generalisierte Angststörung – ermittelt durch die HADS-D-A – bestanden bei 36% der Patienten. Hierbei wurde der in der Studie durch Honarmand und Feinstein (2009) an MS-Patienten validierte Grenzwert von größer acht Punkten angewandt. Andere Untersuchungen, welche ebenfalls die HADS-D-A mit diesem Grenzwert von größer acht Punkten zu Testung einer Angststörung bei MS verwendeten, kamen auf ähnliche Prävalenzraten zwischen 30 bis 40% (Pham et al. 2018, Giordano et al. 2011).

### **6.1.6 TVA-basierter Ganzbericht**

Der TVA-basierte Ganzbericht bietet die Möglichkeit der Bewertung der visuellen Verarbeitungsleistung, worin der große Vorteil dieses Testverfahrens in der Anwendung bei Patienten mit MS liegt. Denn die visuelle Verarbeitungsleistung ist bei MS-Patienten typischerweise herabgesetzt (Sakai et al. 2011) und scheint daher ein besonders sensitiver Marker zu sein. Dies ergab auch die Untersuchung von Utz et al. (2013), die zeigen konnten, dass ein computerbasierter, visueller Suchtest zur Prüfung der visuellen Aufmerksamkeit, besser als die herkömmlichen

Kognitionstestungen, zwischen Gesunden und MS-Patienten unterscheiden konnte.

Defizite der Verarbeitungsgeschwindigkeit werden auch als Kerndefizite bei MS bezeichnet (Patti 2009, Calabrese und Penner 2007), da diese letztlich zu Störungen in anderen Domänen, wie des Arbeitsgedächtnisses (Lengenfelder et al. 2006, Demaree et al. 1999), exekutiver Funktionen (Owens et al. 2013) sowie in Lernen und Gedächtnis (Bergendal et al. 2007, Kohler et al. 2017), führen können.

Die Testung der visuellen Verarbeitungsleistung reflektiert die Funktion der gesamten Sehbahn. Bei Patienten mit MS ist nicht nur der post-chiasmatische Abschnitt, sondern häufig auch der prä-chiasmatische Anteil der Sehbahn durch entzündliche Prozesse beeinträchtigt (Retrobulbärneuritis). Als Kritikpunkt dieser Arbeit muss erwähnt werden, dass der Visus oder auch die Kontrastsensitivität im Vorfeld der Untersuchung nicht genau verifiziert wurden. Dies bemängelten auch Costa et al. (2017) in ihrem Review an den bisherigen klinischen Studien. Es erfolgten die anamnestische Erfragung von Einschränkungen der Sehschärfe und eine grob orientierende Gesichtsfeldprüfung. Als großer Vorteil des TVA-basierten Verfahrens gilt zwar der Ausgleich von peripheren Visusbeeinträchtigungen durch vorherige individuelle Anpassung der Präsentationszeiten, dennoch sollte der Fakt berücksichtigt werden, dass bereits kleine Veränderungen der Sehschärfe Einfluss auf die Testleistung der visuellen Aufmerksamkeit haben können (Bruce et al. 2007). Andererseits muss man bedenken, dass visuelle und kognitive Defizite eng miteinander korreliert sind: Das Ausmaß basaler visueller Funktionseinbußen ist mit dem Schweregrad neuropsychologischer Defizite assoziiert (Nguyen et al. 2018); und kognitive Defizite können wiederum die Leistung in einfachen Sehtests beeinflussen (Wieder et al. 2013).

Dennoch sollten zukünftige Studien zur besseren Vergleichbarkeit die Sehschärfe bzw. die Kontrastsensitivität vorher überprüfen, ggf. auch visuell evozierte Potenziale (VEP) oder die optische Kohärenztomographie mit einbeziehen.

Weitere Probleme könnten sich aus den Untersuchungsbedingungen ergeben. Die Testung sollte möglichst für alle Patienten unter gleichen Bedingungen erfolgen. Da an zwei unterschiedlichen Untersuchungsstandorten – in Jena und Rostock – getestet wurde, ergaben sich hierdurch zwei verschiedene räumliche Umgebungen. An den einzelnen Standorten wurde jedoch konsequent nur ein Raum genutzt, welcher abdunkelt wurde und von optischen und akustischen Außenreizen abgeschottet werden konnte. Durch sorgfältiges Beachten standardisierter Untersuchungsbedingungen (detailliert unter Kapitel 4.3.5) für jeden einzelnen Patienten an beiden Standorten, ist eine Vergleichbarkeit gegeben. Außerdem wurden alle Patienten von derselben Person getestet. Lerneffekte wurden ausgeschlossen, indem nur Patienten rekrutiert wurden, welche an diesem Testverfahren zum allerersten Mal teilnahmen. Letztlich ergab sich kein Unterschied in der kognitiven Leistungsfähigkeit der in Jena und Rostock getesteten Patienten.

## **6.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **6.2.1 Kognitive Leistungseinbußen bei MS-Patienten**

Im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv zeigten die MS-Patienten in allen TVA-Parametern, sowohl in den Geschwindigkeitsparametern – der visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  und der Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  – als auch in den Speicherparametern – der Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und dem ikonischen Gedächtnis  $\mu$  - signifikant schlechtere Leistungen. Hierbei ergaben sich in den Speicherparametern Unterschiede mit größerem Effekt im Vergleich zu den Geschwindigkeitsparametern.

Kluckow et al. (2016), welche den TVA-basierten Ganzbericht erstmals bei MS-Patienten untersuchten, fanden ebenfalls signifikante Leistungseinbußen bei Patienten mit MS im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv, wobei sie eine kleinere und homogenere Stichprobe mit geringer betroffenen MS-Patienten hatten. Sie untersuchten 36 Patienten mit einer RRMS, in einer frühen Erkrankungsphase (ED M = 2.8 Jahre), mit geringerem Behinderungsgrad (EDSS M = 1.88) und beschränkten sich auf ein

Patientenklientel, welches Interferon beta-1b ( $n = 25$ ) bzw. keine schubprophylaktische Therapie ( $n = 11$ ) erhielt. Die Patienten schnitten in dieser Studie in insgesamt drei von vier TVA-Parametern, betreffend die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  und die Wahrnehmungsschwelle  $t0$  sowie das ikonische Gedächtnis  $\mu$ , signifikant schlechter ab als die Gesunden. Trotz dem es sich um Patienten in einer frühen Erkrankungsphase mit noch geringfügigen funktionellen Beeinträchtigungen handelte, konnten Defizite im kognitiven Leistungsniveau durch den TVA-basierten Ganzbericht aufgezeigt werden. So kommen die beiden Studien insgesamt zu einem sehr gut übereinstimmenden Ergebnis.

In unserer Untersuchung fanden sich auch Leistungseinbußen der MS-Patienten in der Kurzzeitspeicherkapazität  $K$ . Dieser Unterschied zur Untersuchung von Kluckow et al. (2016) ist womöglich auf deren kleinere Stichprobengröße in jener Studie und die enger gefasste Patientenauswahl mit nur RRMS, kürzerer Erkrankungsdauer (frühe MS) und den geringeren funktionellen Defiziten (kleinerer EDSS) zurückzuführen.

Unsere Untersuchung geht damit über die Studie von Kluckow et al. (2016) hinaus durch die höhere Stichprobengröße, die Berücksichtigung aller Verlaufsformen, auch der fortgeschritteneren Erkrankungsdauer und funktionellen Einschränkungen sowie die Betrachtung von verschiedenen Subgruppen. Zudem haben wir Effektstärken bestimmt.

Eine weitere Studie zur Untersuchung des TVA-basierten Ganzberichts bei MS-Patienten wurde kürzlich veröffentlicht durch Fischer et al. (2019). Sie untersuchten MS-Patienten in der frühen ( $N = 24$ , ED < 2 Jahre) sowie in der späteren Erkrankungsphase ( $N = 45$ , ED > 12 Jahre) verglichen mit einem gesunden Kontrollkollektiv. Im Ergebnis zeigten sich Leistungseinbußen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$ , Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und ikonischen Gedächtnis  $\mu$  in beiden MS-Gruppen (ED < 2 Jahre / > 12 Jahre) im Vergleich zu den Kontrollen. Dabei fand sich eine höhere Effektstärke in den Speicherparametern im Vergleich zu den Geschwindigkeitsparametern, was ein übereinstimmendes Ergebnis zu unserer Untersuchung darstellt.

## **Einfluss von Subgruppen**

Die kognitiven Leistungseinbußen in den TVA-Parametern traten bei den MS-Patienten unabhängig von Lebensalter und Erkrankungsdauer auf, allerdings zeigten sich Einflüsse durch Verlaufsform und EDSS.

Die Verarbeitungsgeschwindigkeit C als Geschwindigkeitsparameter war in den Patientensubgruppen hinsichtlich Lebensalter und Erkrankungsdauer gleichermaßen im Vergleich zu den Kontrollen eingeschränkt. Unterschiede ergaben sich bezüglich der Verlaufsform und des EDSS. So war bei Patienten mit PMS und Patienten mit höherem EDSS die Verarbeitungsgeschwindigkeit C wesentlich stärker eingeschränkt als bei Patienten mit RRMS und geringerem EDSS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. So zeigten RRMS-Patienten nur tendenzielle und Patienten mit geringerem EDSS gar keine Leistungseinbußen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit C im Vergleich zu den Kontrollen. In diesem Ergebnis unterscheidet sich unsere Studie zu der von Kluckow et al. (2016). Sie fanden in ihrer Stichprobe an RRMS-Patienten (N = 36, EDSS M = 1,88) im Vergleich zu den Kontrollen auch Leistungseinbußen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit C. Die stärkere Einschränkung in der Verarbeitungsgeschwindigkeit C bei Patienten mit PMS und Patienten mit höherem EDSS im Vergleich zu den gesunden Kontrollen zeigt sich in unserer Studie auch in signifikant schlechteren Leistungen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit C bei Patienten mit PMS im Vergleich zu RRMS sowie bei Patienten mit höherem EDSS im Vergleich zu den Patienten mit geringerem EDSS (Kapitel 6.2.3).

Die Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  als Geschwindigkeitsparameter war insgesamt bei allen Patientensubgruppen im Vergleich zu den Kontrollen eingeschränkt. Auffällig war jedoch hinsichtlich des Lebensalters und der Erkrankungsdauer, dass bei den Jüngeren (Alter < 48 Jahre) und kürzer Erkrankten (ED < 16 Jahre) das Leistungsniveau bezüglich der Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  zwischen Patienten und Gesunden deutlich stärker voneinander abwich (hohe Effektstärke), während es sich im höheren Alter ( $\geq$  48 Jahre) und längerer Erkrankungsdauer ( $\geq$  16 Jahre) tendenziell eher aufeinander zu bewegte (mittlere Effektstärke). Im direkten Vergleich der Patienten mit höherem und der Patienten mit niedrigerem Alter

bestätigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Altersgruppen mit einer höheren Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  im höheren Alter (Kapitel 6.2.3).

Im Vergleich zu der oben bereits erwähnten Studie durch Fischer et al. (2019), bei denen sich Defizite in der Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  nur bei MS-Patienten mit längerer Erkrankungsdauer ( $> 12$  Jahre) ergaben, fanden sich in unserer Untersuchung deutliche Defizite in der Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  auch bei den Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer ( $< 16$  Jahre) im Vergleich zu den Kontrollen. Die unterschiedlichen Kriterien der Subgruppenbildung könnten ein Grund für dieses differente Ergebnis sein. So teilten wir unsere MS-Gesamtstichprobe anhand des Mittelwerts der Erkrankungsdauer mit 16 Jahren ein. Hingegen gab es in der Untersuchung von Fischer et al. (2019) die Einteilung in „frühe MS“ (ED  $< 2$  Jahre) und „späte MS“ (ED  $> 12$  Jahre), woraus sich eine ganz andere Zusammensetzung des Patientenlientels ergibt. In unserer Studie ist die MS-Subgruppe mit der kürzeren Erkrankungsdauer im Vergleich zur „frühen MS“ in der Studie von Fischer et al. (2019) im Mittel deutlich älter (Alter M = 41 vs. 29 Jahre), wesentlich länger an MS erkrankt (ED M = 9,0 vs. 1,0 Jahre) und stärker funktionell-neurologisch beeinträchtigt (EDSS M = 3,0 vs. 1,8), sodass vor diesem Hintergrund die Einschränkung der Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  in unserer Subgruppe mit der kürzeren Erkrankungsdauer ein zu erwartendes Ergebnis darstellt.

Die Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  als Speicherparameter war in allen Patientensubgruppen im Vergleich zu den Kontrollen eingeschränkt. Darüber hinaus zeigten sich Unterschiede in den Effektstärken bezüglich der Verlaufsform und dem EDSS. So waren die Patienten mit PMS und höherem EDSS (hohe Effektstärke) in der Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  wesentlich stärker eingeschränkt als Patienten mit RRMS und geringerem EDSS (mittlere Effektstärke) im Vergleich zu den Kontrollen.

Die Studie von Kluckow et al. (2016) konnte hingegen in ihrer Stichprobe an RRMS-Patienten keine signifikanten Defizite in der Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  nachweisen. Dies liegt höchstwahrscheinlich daran, dass die RRMS-Subgruppe in unserer Studie im Vergleich zur Studie von Kluckow et al. (2016) im Mittel älter (Alter M = 42 Jahre vs. 36 Jahre) und deutlich länger an MS erkrankt waren (ED M = 14 Jahre vs. 2,8 Jahre) sowie leicht größere

funktionell-neurologische Einschränkungen (EDSS M = 2,4 vs. 1,88) aufwiesen.

Das ikonische Gedächtnis  $\mu$  als Speicherparameter war bei allen Patientensubgruppen im Vergleich zu den Kontrollen eingeschränkt. Allerdings zeigten sich Unterschiede in den Effektstärken bezüglich der Verlaufsform. Unerwarteterweise waren die Patienten mit RRMS etwas stärker im ikonischen Gedächtnis  $\mu$  eingeschränkt (sehr hohe Effektstärke) als die Patienten mit PMS (hohe Effektstärke) im Vergleich zu den Kontrollen.

Vorhergehende Untersuchungen zeigen zudem eine weitere Abnahme der Verarbeitungsgeschwindigkeit bei fortschreitendem Erkrankungsverlauf gemessen mit anderen Tests (De Sonneville et al. 2002, Bergendal et al. 2007). Patienten mit PMS und höherem EDSS waren in diesen Studien in der Verarbeitungsgeschwindigkeit langsamer als Patienten mit RRMS und niedrigerem EDSS. Die Befunde sind somit stimmig zum Ergebnis unserer Studie.

Darüber hinaus kommen longitudinale Untersuchungen (Bergendal et al. 2007, Deloire et al. 2010, Moccia et al. 2016) über einen Zeitraum von 7 bis 10 Jahren zu dem Schluss, dass kognitive Defizite, insbesondere Einschränkungen der Verarbeitungsgeschwindigkeit, prognosebestimmende Parameter sind und eng mit einer schnelleren Krankheitsprogression, im Sinne eines Übergangs von RRMS zu PMS und einer Zunahme der körperlichen Beeinträchtigungen, einhergehen können. Außerdem werden in der Literatur weitere wichtige Aspekte bezüglich nachteiliger Auswirkungen einer reduzierten Verarbeitungsgeschwindigkeit auf andere kognitive Domänen, wie das Arbeitsgedächtnis (Lengenfelder et al. 2006, Demaree et al. 1999), exekutive Funktionen (Owens et al. 2013) sowie Lernen und Gedächtnis (Bergendal et al. 2007, Kohler et al. 2017), beschrieben.

## **6.2.2 Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Screenings und den TVA-Parametern**

Nach dem MoCA erwiesen sich insgesamt 34,7% der MS-Patienten als kognitiv beeinträchtigt. Der PASAT betrug im Mittel 34,1 Punkte, genauere Abstufungen zur Beurteilung der kognitiven Leistungen konnten wegen des fehlenden Grenzwertes beim PASAT nicht vorgenommen werden. Im TVA-basierten Ganzbericht präsentierten sich die MS-Patienten in allen vier Parametern im Vergleich zu den Kontrollen eingeschränkt.

Die neuropsychologischen Screenings MoCA und PASAT korrelierten in der Gesamtstichprobe und auch durchgehend in allen Subgruppen gering bis mäßig miteinander.

Als Screening-Instrument erscheint der MoCA besser als der PASAT geeignet zu sein. Der MoCA bildet die für die MS typisch defizitären Leistungsbereiche, wie Aufmerksamkeit, Konzentration, visuell-räumliche Fähigkeiten, Exekutivfunktionen und Kurzzeitgedächtnis gut ab und empfiehlt sich daher als Screeningverfahren, um kognitiv beeinträchtigte MS-Patienten zu identifizieren und diese letztlich einer genaueren neuropsychologischen Diagnostik zuzuführen, wie u.a. auch Charvet et al. (2015) mit ihrer Untersuchung bestätigten. Dagegen bietet der PASAT mehrere Kritikpunkte, welche bereits unter Kapitel 6.1.4 diskutiert wurden.

Ein wenn auch nur mäßiger Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Screenings und den TVA-Parametern zeigte sich nur im MoCA, nicht jedoch im PASAT, weder in der Gesamtstichprobe noch in den Subgruppen.

Zwischen MoCA und dem TVA-basierten Ganzbericht ergab sich ein gering bis mäßig linearer Zusammenhang hinsichtlich der Verarbeitungsgeschwindigkeit C und der Kurzzeitspeicherkapazität K in der Gesamtstichprobe und in den Subgruppen mit einem höheren Lebensalter, bei Patienten mit PMS, längerer Erkrankungsdauer und höherem EDSS. In den durch die MS stärker betroffenen Subgruppen (PMS, längere ED und höherem EDSS) waren die Korrelationen leicht größer als in der

Gesamtstichprobe, während die Korrelationen in den durch die MS weniger beeinträchtigten Subgruppen (RRMS, kürzere ED, geringerer EDSS) nicht mehr vorhanden waren.

Der nur leicht bis mäßig lineare Zusammenhang zwischen MoCA und den TVA-Parametern sowie der fehlende Zusammenhang zwischen PASAT und den TVA-Parametern könnte zum einen darauf zurückzuführen sein, dass die Testverfahren die kognitiven Leistungsbereiche unterschiedlich erfassen bzw. unterschiedliche kognitive Leistungsbereiche erfasst werden.

Fischer et al. (2019) konnten in ihrer Untersuchung nachweisen, dass der TVA-basierte Ganzbericht bei Patienten mit MS bereits frühzeitig Defizite der Verarbeitungsleistung aufzeigen kann, während andere kognitive Screenings noch auf eine gut erhaltene Leistungsfähigkeit hindeuten. Begründet auf dem Ergebnis jener und unserer Studie, dass der TVA-basierte Ganzbericht bereits im frühen Erkrankungsverlauf sensitiv kognitive Defizite detektieren kann, ist zum anderen eine höhere Sensitivität des TVA-basierten Ganzberichts im Vergleich zum MoCA anzunehmen.

Dennoch ist der MoCA ein gutes Screening-Instrument. Bei jungen Patienten mit fehlendem Ansprechen des MoCA's sollte jedoch, bei einem klinisch begründeten Verdacht oder auch subjektiv berichteten kognitiven Störungen, der TVA-basierte Ganzbericht durchgeführt werden.

Wie bereits oben erwähnt (Kapitel 6.1.4) bietet der PASAT durch die hohe Falsch-positiv-Rate, den fehlenden Grenzwert und die schlechte Akzeptanz bei den Patienten mehrere Kritikpunkte. Die fehlende Korrelation zwischen PASAT und dem TVA-basierten Ganzbericht könnte womöglich auch, zusätzlich zu den bereits genannten Aspekten, auf Unterschiede zwischen auditorischer und visueller Verarbeitung zurückzuführen zu sein. Insgesamt zeigt unsere Untersuchung wie schon vorherige Untersuchungen (Drake et al. 2010), dass der PASAT kein optimales Screening-Instrument ist.

### **6.2.3 Einfluss von soziodemografischen, klinisch-neurologischen und psychiatrischen Daten auf die Kognition**

#### **Kognition und soziodemografische Daten**

##### *Lebensalter*

Der MoCA diskriminierte in der Subgruppenanalyse nicht zwischen den beiden Altersgruppen, der PASAT hingegen schon. Patienten im Alter über 48 Jahre erreichten signifikant weniger Punkte im PASAT als Patienten unter 48 Jahre. Die TVA-Parameter Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$ , Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  sowie ikonisches Gedächtnis  $\mu$  diskriminierten nicht zwischen beiden Altersgruppen. Nur die Wahrnehmungsschwelle  $t0$  unterschied signifikant zwischen den Altersgruppen, wobei die älteren Patienten eine höhere Wahrnehmungsschwelle  $t0$  als die jüngeren Patienten aufwiesen.

Es bestand keine Korrelation zwischen MoCA, PASAT oder den TVA-Parametern - Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$ , Kurzzeitspeicherkapazität  $K$ , ikonisches Gedächtnis  $\mu$  - und dem Lebensalter.

Nur zwischen dem TVA-Parameter Wahrnehmungsschwelle  $t0$  und dem Lebensalter bestand ein geringer linearer Zusammenhang.

Zusammenfassend erzielte die Gruppe über 48 Jahren ein signifikant schlechteres Ergebnis im PASAT und im TVA-Parameter - der Wahrnehmungsschwelle  $t0$  - im Vergleich zu den jüngeren MS-Patienten. Zusätzlich korrelierte die Wahrnehmungsschwelle  $t0$  positiv mit dem Alter. Diese Altersabhängigkeit ist durch bisherige Studien, sowohl einerseits für den PASAT (Diehr et al. 2003, Tombaugh 2006) als auch für den TVA-Parameter – der Wahrnehmungsschwelle  $t0$  (Bublak et al. 2011) bekannt. Unsere Studie unterstreicht, dass ein höheres Lebensalter ein Risikofaktor für die Ausbildung kognitiver Beeinträchtigungen bei MS zu sein scheint (Patti et al. 2009, Sartori und Edan 2006).

##### *Bildungsgrad*

Der Bildungsgrad der MS-Patienten korrelierte schwach mit dem MoCA, d.h. Patienten mit niedriger Schulbildung erzielten eine geringere Leistung im

MoCA. Der PASAT und die TVA-Parameter korrelierten nicht mit dem Bildungsgrad. Eine Subgruppenanalyse wurde bezüglich des Bildungsgrads nicht durchgeführt.

Der PASAT und der TVA-basierte Ganzbericht wurden dahingehend entwickelt, dass sie unabhängig vom Bildungsgrad sind. Dagegen wird beim MoCA der Bildungsgrad im Testergebnis korrigiert.

Eine geringe Schulbildung gilt auch als Risikofaktor für die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen bei MS (Patti et al. 2009, Sartori und Edan 2006). Daran angelehnt wird die Theorie der kognitiven Reservekapazität, welche sich in der Forschung der Demenz bereits durchgesetzt hat, nun auch bei MS diskutiert. So stellen ein höherer Bildungsgrad und intellektuelle Aktivität protektive Faktoren dar, welche die Ausbildung von kognitiven Defiziten bei MS verzögern bzw. verhindern könnten (Sumowski et al. 2014, Benedict et al. 2010). Dies wiederum könnte in Zukunft als präventiver Therapieansatz genutzt werden.

## **Kognition und klinisch-neurologische Daten**

### *Verlaufsform*

Die Subgruppenanalyse ergab signifikant schlechtere Leistungen der Patienten mit PMS im Vergleich zu RRMS in den neuropsychologischen Screenings – MoCA und PASAT - sowie im TVA-Parameter - der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$ . In den drei anderen TVA-Parametern – der Wahrnehmungsschwelle  $t_0$ , der Kurzzeitspeicherkapazität  $K$  und im ikonischen Gedächtnis  $\mu$  - fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verlaufsformen RRMS und PMS. Eine Korrelationsanalyse liegt bezüglich der Verlaufsform nicht vor.

Hinsichtlich des Einflusses der Verlaufsform auf die kognitiven Beeinträchtigungen existiert eine überwiegend konsistente Datenlage in der Literatur, dem das Ergebnis dieser Untersuchung nachkommt. Demnach sind Patienten mit PMS, insbesondere einer SPMS häufiger und gravierender von kognitiven Defiziten betroffen im Vergleich zu Patienten mit PPMS oder RRMS (Potagas et al. 2008, Bergendal et al. 2007, Heaton et al. 1985).

Wie auch unsere Untersuchung widerspiegeln konnte, liegt dies sehr wahrscheinlich daran, dass Patienten mit PMS im Vergleich zu Patienten mit RRMS älter (Alter M = 53,6 vs. 42,8 Jahre) und länger an MS erkrankt (ED M = 20,1 vs. 14,3 Jahre) sowie durch einen höheren Behinderungsgrad gekennzeichnet sind (EDSS M = 5,1 vs. 2,4). Eine weitere Ursache könnte die, der Theorie nach, der PMS zugrundeliegende Neurodegeneration sein, welche zu stärkeren kognitiven Folgen führt (Lembach und Adler 2014).

### *Erkrankungsdauer*

In der Subgruppenanalyse zeigten Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer tendenziell schlechtere Ergebnisse (nicht signifikant) im PASAT im Vergleich zu Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer. Im MoCA und in den TVA-Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit kürzerer und längerer Erkrankungsdauer. In unserer Gesamtstichprobe korrelierte die Erkrankungsdauer lediglich schwach mit dem PASAT und dem TVA-Parameter – Wahrnehmungsschwelle  $t_0$ .

Hinsichtlich des Einflusses der Erkrankungsdauer auf die kognitive Leistungsfähigkeit liegen in der Literatur eher heterogene Befunde vor. Querschnittstudien von Smestad et al. (2010) und Lynch et al. (2005) fanden keinen Zusammenhang zwischen diesen Variablen. Die zur Beantwortung dieser Frage besser geeigneten longitudinalen Untersuchungen von Amato et al. (2001) und Glanz et al. (2012) fanden bei Patienten im frühen Erkrankungsstadium klar eine Zunahme von kognitiven Störungen über den Zeitverlauf von insgesamt fünf bzw. zehn Jahren. Hingegen konnten Sperling et al. (2001) über einen Zeitraum von 4 Jahren keine Verschlechterung der kognitiven Leistung beobachten. Die Gründe für die Diskrepanz der Ergebnisse in der Literatur scheinen vorrangig an methodischen Schwierigkeiten zu liegen, wie der Stichprobengröße und -selektion, kurze Beobachtungszeiträume, hoher Studienabbruchraten sowie der Anwendung unterschiedlicher neuropsychologischer Assessments und Cut-off-Kriterien. Obwohl es Differenzen zwischen den Studienergebnissen gibt, geht dennoch ein Sachverhalt einheitlich daraus hervor: Sind einmal kognitive Defizite außerhalb eines Schubereignisses vorhanden, bleiben diese allenfalls über die Zeit stabil, aber sind nicht mehr regressibel.

### *Behinderungsgrad*

EDSS: In der Subgruppenanalyse zeigten Patienten mit einem höheren EDSS signifikant schlechtere Leistungen im MoCA und PASAT sowie im TVA-Parameter - Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  im Vergleich zu den Patienten mit geringerem EDSS.

In der Korrelationsanalyse ergab sich ein schwacher, negativ linearer Zusammenhang der neuropsychologischen Screenings – MoCA und PASAT- sowie des TVA-Parameters - der Verarbeitungsgeschwindigkeit  $C$  mit dem EDSS. Die TVA-Speicherparameter  $K$  und  $\mu$  zeigten in der Subgruppenanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit hohem und niedrigem EDSS und korrelierten auch nicht zum EDSS.

MSFC: In der Subgruppenanalyse wurde der MSFC nicht berücksichtigt. In der Korrelationsanalyse ergab sich ein schwacher linearer Zusammenhang zwischen MSFC und MoCA bzw. dem TVA-Parameter – der Wahrnehmungsschwelle  $t0$ . Keine Korrelation bestand zu den anderen TVA-Parametern –  $C$ ,  $K$  und  $\mu$ . Der MSFC korrelierte mäßig mit dem PASAT. Da der PASAT allerdings Teil des MSFC's ist, kann dieses Ergebnis als weniger bedeutsam eingestuft werden.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und dem Behinderungsgrad finden sich in der Literatur ähnlich inkonsistente Ergebnisse wie bei der Erkrankungsdauer. Einerseits gibt es mehrere Studien die ganz klar signifikant mehr kognitive Beeinträchtigungen bei Patienten mit stärkerer körperlicher Behinderung belegen können (Amato et al. 2001, Lynch et al. 2005, Smestad et al. 2010, Bergendal et al. 2007). Andererseits existieren Untersuchungen, die keinen Zusammenhang zwischen Kognition und Behinderungsgrad nachweisen (Glanz et al. 2012). Als gesichert gilt mittlerweile jedoch, dass bereits sehr früh im Krankheitsverlauf der MS kognitive Einschränkungen auftreten können, auch unabhängig von körperlichen Beeinträchtigungen, selbst im behinderungsfreien Stadium (Tinnefeld et al. 2008). So konnten mehrfach auch bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS) kognitive Defizite nachgewiesen werden (Faiss et al. 2014, Potagas et al. 2008, Deloire et al. 2005, Feuillet et al. 2007, Khalil et al. 2011).

In Zusammenschau der Ergebnisse unserer Untersuchung lässt sich vermuten, dass der EDSS besser als die Erkrankungsdauer den Erkrankungsprogress bei MS widerspiegeln kann. So fanden sich in der Subgruppenanalyse im MoCA, PASAT und dem TVA- Parameter – der Verarbeitungsgeschwindigkeit C signifikante Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit niedrigem und hohem EDSS. Hinsichtlich der Erkrankungsdauer hingegen zeigten sich nur tendenzielle Unterschiede im PASAT zwischen den Gruppen, im MoCA und in den TVA-Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit kürzerer und längerer Erkrankungsdauer.

### **Kognition und psychiatrische Daten**

In unserer Stichprobe lag die Prävalenz einer subjektiven Fatigue bei 63%, einer Angststörung bei 36% und einer Depression bei 17%. In dieser Untersuchung konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Kognitionstestungen (MoCA, PASAT, TVA-basierter Ganzbericht) und Fatigue (FSS), Angststörung (HADS-D-A) oder Depression (HADS-D-D) festgestellt werden.

Dies ist überraschend, denn einige Arbeiten berichten klar über den negativen Einfluss der Depression auf die Kognition, im Sinne einer Verschlechterung der Kognition bei Vorhandensein von depressiven Symptomen (Portaccio 2016, Feinstein 2006, Jose Sa 2008). Im Gegenzug können auch kognitive Einschränkungen über mangelhafte Bewältigungsstrategien hinsichtlich der kognitiven Leistungsdefizite zur Entwicklung einer Depression führen (Rabinowitz und Arnett 2009).

Hinsichtlich der Fatigue und der Kognition nimmt man ebenfalls eine wechselseitige Beeinflussung an. Hierbei spielt die Unterscheidung zwischen subjektiver und objektiver Fatigue eine Rolle. Die subjektive Fatigue ist die rasche Erschöpfbarkeit, welche die Patienten selbst berichten und die mit entsprechenden Fragebögen, wie hier durch die FSS, verifiziert werden kann. Die objektive Fatigue ist die kognitive Ermüdbarkeit, die im Verlauf einer geistigen Tätigkeit auftreten und zum Abfall der Leistungskurve führen kann. Allgemein können Kognitionsdefizite bei bestimmten Leistungsanforderungen zur raschen Ermüdung führen (Krupp und Elkins

2000) und wiederum kann eine Fatigue zu schlechteren kognitiven Leistungen beitragen. Letzteres konnte durch Untersuchungen von Schwid et al. (2003) und Kluckow et al. (2016) bestätigt werden, welche eindeutig einen negativen Einfluss der objektiven Fatigue auf die kognitive Leistung, im Besonderen auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit, feststellten. So zeigten MS-Patienten im Vergleich zu Gesunden eine kognitive Ermüdung, gleichbedeutend einer objektiven Fatigue, welche zum rascheren Abfall der Leistungsfähigkeit während der Testung führte.

Morrow et al. (2009) untersuchten im Quer- und Längsschnitt den Einfluss der subjektiven Fatigue, wie in unserer Studie durch Anwendung der Fatigue Severity Scale (FSS), und fanden keinen Zusammenhang zwischen Kognition und subjektiver Fatigue. Dieser Befund deckt sich mit unserem Ergebnis. Eine Unterscheidung zwischen subjektiver und objektiver Fatigue scheint also wesentlich zu sein.

Insgesamt zeigten sich in unserer Untersuchung keine Hinweise eines Einflusses der psychiatrischen Parameter auf die Kognition. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Prävalenz der Depression und Fatigue in unserer Stichprobe im Vergleich zu anderen Studien eher niedrig war (Kapitel 6.1.5).

Letztlich ist eine wechselseitige Beeinflussung der neuropsychologischen und psychiatrischen Symptome durchaus anzunehmen, da neben den Kognitionsdefiziten, auch Fatigue, Angststörungen und Depressionen häufig und mitunter gleichzeitig auftreten können. Dies sollte daher in der Diagnostik berücksichtigt werden, um eine Maskierung des eigentlichen Problems zu erkennen und den Einfluss auf die kognitiven Testungen sowie die Schwere der Kognitionsdefizite besser einschätzen zu können.

## 7 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigt unsere Untersuchung, dass Patienten mit MS kognitive Defizite aufweisen, welche sowohl durch die neuropsychologischen Standardscreenings als auch den TVA-basierten Ganzbericht nachweisbar waren. Die kognitiven Defizite waren bei Patienten mit PMS und höherem EDSS stärker ausgeprägt als bei Patienten mit RRMS und niedrigerem EDSS. Dagegen zeigten sich die kognitiven Defizite unabhängig von der Erkrankungsdauer und auch weitestgehend vom Lebensalter, lediglich auf den PASAT und den TVA-Parameter - Wahrnehmungsschwelle  $t_0$  hatte das Lebensalter einen Einfluss.

Die Leistungseinbußen waren in allen Parametern des TVA-basierten Ganzberichts bei MS-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen vorhanden. Hierbei ergaben sich in den Speicherparametern größere Defizite im Vergleich zu den Geschwindigkeitsparametern. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass mithilfe des TVA-basierten Ganzberichts Defizite bereits bei Patienten in einer frühen Erkrankungsphase erkannt werden können. Somit scheint die Methode sensitiv genug zu sein, um auch beginnende kognitive Beeinträchtigungen zu erfassen. Allerdings ergaben sich zwischen dem TVA-basierten Ganzbericht und den neuropsychologischen Standardscreenings MoCA und PASAT nur mäßige bzw. keine Korrelationen. Das könnte zum einen daran liegen, dass die Testverfahren die kognitiven Leistungsbereiche unterschiedlich erfassen bzw. unterschiedliche kognitive Leistungsbereiche erfasst werden. Zum anderen ist eine höhere Sensitivität des TVA-basierten Ganzberichts im Vergleich zum MoCA und PASAT anzunehmen.

Bei den neuropsychologischen Standardscreenings erscheint der MoCA im Vergleich zum PASAT das bessere Screening-Instrument zu sein. Zudem existieren für den PASAT keine Normwerte. Allerdings hat der PASAT besser als der MoCA zwischen den Subgruppen diskriminiert. Der Hintergrund dessen ist aktuell nicht erklärbar. Die Diskrimination zwischen den Subgruppen ist allerdings von untergeordneter Relevanz, da die Subgruppen nicht mithilfe kognitiver Tests definiert werden. Der kürzlich eingeführte SDMT gilt gegenwärtig als State of the Art Screeningtest bei MS. Zum Zeitpunkt unserer Untersuchung war der SDMT jedoch noch nicht validiert.

Zusammenfassend erscheint der TVA-basierte Ganzbericht ein sensitives und gut praktikables Instrument bei MS zu sein. Der Vorteil des TVA-basierten Ganzberichts gegenüber den konventionellen neuropsychologischen Tests liegt in der Verfügbarkeit eines klinisch relevanten Clusters von Aufmerksamkeitsparametern aus ein und derselben Messung, womit eine gezielte Bewertung des Kerndefizits der MS möglich ist. Außerdem bietet das Verfahren eine gute intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Damit kann der TVA-basierte Ganzbericht ein sehr hilfreiches Instrument in der neuropsychologischen Diagnostik bei MS-Patienten sein. Bei initialem Verdacht auf kognitive Defizite empfiehlt sich aber zunächst die Anwendung eines Screeningtests, wie der MoCA oder SDMT, da diese zeiteffektiver sind als das TVA-basierte Verfahren. Bei speziellen Fragestellungen oder jungen MS-Patienten im frühen Erkrankungsverlauf mit noch gut erhaltener gesamt-kognitiver Leistung, ist die Durchführung des TVA-basierten Ganzberichts in Verbindung oder auch anstatt ausführlicher neuropsychologischer Tests sehr sinnvoll.

Weitere Untersuchungen, insbesondere bei Ersterkrankung und longitudinale Betrachtungen, sind jedoch notwendig, um die Sensitivität des TVA-basierten Ganzberichts im Vergleich zu den neuropsychologischen Screenings und den konventionellen Tests zur Verlaufsbeobachtung und zur Früherkennung kognitiver Defizite zu testen und inwieweit sich damit therapeutische Einflüsse und Erfolge besser beurteilen lassen. Longitudinale Daten müssten zeigen, ob die Parameterstruktur des TVA-basierten Verfahrens im Verlauf der Erkrankung charakteristische Veränderungen aufweist, so dass diese bereits zu Beginn der Erkrankung wichtige Informationen zur Verlaufsprognose liefern könnte. Da der TVA-basierte Ganzbericht, hinsichtlich der zugrundeliegenden hirnrorganischen Veränderungen, theoriebasiert ist und die kognitiven Einschränkungen bei MS strukturellen Hirnveränderungen zugeordnet werden können, wäre es perspektivisch wünschenswert, zu den Leistungseinbußen im TVA-basierten Ganzbericht bildmorphologische Korrelate bei MS durch die Integration von MRT-Befunden zu identifizieren um die Theorie der visuellen Aufmerksamkeit weiter zu untermauern. Dies wiederum könnte zusätzlich einen Beitrag zum neurophysiologischen Verständnis der kognitiven Defizite bei MS leisten.

## 8 Literaturverzeichnis

- Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. 2008. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 8 (10):1585-1596.
- Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. 2001. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*, 58 (10):1602-1606.
- Amato MP, Langdon D, Montalban X, Benedict RH, DeLuca J, Krupp LB, Thompson AJ, Comi G. 2013. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol*, 260 (6):1452-1468.
- Amato MP, Zipoli V, Goretti B, Portaccio E, De Caro MF, Ricchiuti L, Siracusa G, Masini M, Sorbi S, Trojano M. 2006. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol*, 253 (8):1054-1059.
- Archibald CJ, Fisk JD. 2000. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22 (5):686-701.
- Athilingam P, King KB, Burgin SW, Ackerman M, Cushman LA, Chen L. 2011. Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental Status Examination compared as cognitive screening tools in heart failure. *Heart Lung*, 40 (6):521-529.
- Barak Y, Achiron A. 2002. Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 47 (1):11-14.
- Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. 2017a. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*, 23 (5):721-733.
- Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B. 2006. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*, 12 (4):549-558.
- Benedict RH, Morrow S, Rodgers J, Hojnacki D, Bucello MA, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. 2014. Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 20 (13):1745-1752.
- Benedict RH, Cohan S, Lynch SG, Riestler K, Wang P, Castro-Borrero W, Elkins J, Sabatella G. 2018. Improved cognitive outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with daclizumab beta: Results from the DECIDE study. *Mult Scler*, 24 (6):795-804.
- Benedict RHB, Morrow SA, Weinstock Guttman B, Cookfair D, Schretlen DJ. 2010. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16 (5):829-835.
- Benedict RHB, DeLuca J, Enzinger C, Geurts JGG, Krupp LB, Rao SM. 2017b. Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward. *J Int Neuropsychol Soc*, 23 (9-10):832-842.
- Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. 2007. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol*, 57 (4):193-202.
- Berger JR, Pocoski J, Preblick R, Boklage S. 2013. Fatigue heralding multiple sclerosis. *Mult Scler*, 19 (11):1526-1532.

- Blackburn DJ, Bafadhel L, Randall M, Harkness KA. 2013. Cognitive screening in the acute stroke setting. *Age Ageing*, 42 (1):113-116.
- Bosma LV, Kragt JJ, Brieva L, Khaleeli Z, Montalban X, Polman CH, Thompson AJ, Tintore M, Uitdehaag BM. 2010. Progression on the Multiple Sclerosis Functional Composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? *Mult Scler*, 16 (7):862-867.
- Branas P, Jordon R, Fry-Smith A, Burls A, Hyde C. 2000. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment*, 4 (27):61.
- Brooks JB, Giraud VO, Saleh YJ, Rodrigues SJ, Daia LA, Fragoso YD. 2011. Paced auditory serial addition test (PASAT): a very difficult test even for individuals with high intellectual capability. *Arq Neuropsiquiatr*, 69 (3):482-484.
- Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. 2014. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83 (11):1022-1024.
- Bruce JM, Bruce AS, Arnett PA. 2007. Mild visual acuity disturbances are associated with performance on tests of complex visual attention in MS. *J Int Neuropsychol Soc*, 13 (3):544-548.
- Brunner R, Schaefer D, Hess K, Parzer P, Resch F, Schwab S. 2005. Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology*, 64 (2):335-337.
- Bublak P, Redel P, Finke K. 2006. Spatial and non-spatial attention deficits in neurodegenerative diseases: assessment based on Bundesen's theory of visual attention (TVA). *Restor Neurol Neurosci*, 24 (4-6):287-301.
- Bublak P, Finke K, Krummenacher J, Preger R, Kyllingsbaek S, Muller HJ, Schneider WX. 2005. Usability of a theory of visual attention (TVA) for parameter-based measurement of attention II: evidence from two patients with frontal or parietal damage. *J Int Neuropsychol Soc*, 11 (7):843-854.
- Bublak P, Redel P, Sorg C, Kurz A, Forstl H, Muller HJ, Schneider WX, Finke K. 2011. Staged decline of visual processing capacity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 32 (7):1219-1230.
- Bundesen C. 1990. A theory of visual attention. *Psychol Rev*, 97 (4):523-547.
- Bundesen C, Habekost T, Kyllingsbaek S. 2005. A neural theory of visual attention: bridging cognition and neurophysiology. *Psychol Rev*, 112 (2):291-328.
- Calabrese P. 2003. Kognitive Störungen bei Multipler Sklerose. *psychoneuro*, 29 (07/08):344-348.
- Calabrese P, Penner IK. 2007. Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis--a "multiple disconnection syndrome"? *J Neurol*, 254 Suppl 2:II18-21.
- Campbell J, Rashid W, Cercignani M, Langdon D. 2017. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J*, 93 (1097):143-147.
- Charvet L, Taub E, Cersosimo B, Rosicki C, Melville P, Krupp L. 2015. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Multiple Sclerosis: Relation to Clinical Features.

- Chiaravalloti ND, DeLuca J. 2008. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 7 (12):1139-1151.
- Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, Vinci F, Fiorelli M, Koudriavtseva T, Pozzilli C. 1995. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand*, 92 (5):353-355.
- Costa SL, Genova HM, DeLuca J, Chiaravalloti ND. 2017. Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Mult Scler*, 23 (6):772-789.
- Cowan N. 2001. The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci*, 24 (1):87-114; discussion 114-185.
- Dagenais E, Rouleau I, Demers M, Jobin C, Roger E, Chamelian L, Duquette P. 2013. Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 40 (3):410-415.
- De Sonneville LM, Boringa JB, Reuling IE, Lazeron RH, Ader HJ, Polman CH. 2002. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40 (11):1751-1765.
- Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B. 2010. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler*, 16 (5):581-587.
- Deloire MS, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, Barroso B, Ouallet JC, Pachai C, Galliaud E, Petry KG, Dousset V, Fabrigoule C, Brochet B. 2005. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76 (4):519-526.
- Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ. 1999. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67 (5):661-663.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Stand: Januar 2012, Ergänzung 12. April 2014 URL:<https://www.dgn.org/leitlinien/2333-II-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose>.
- Diehr MC, Cherner M, Wolfson TJ, Miller SW, Grant I, Heaton RK. 2003. The 50 and 100-item short forms of the Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT): demographically corrected norms and comparisons with the full PASAT in normal and clinical samples. *J Clin Exp Neuropsychol*, 25 (4):571-585.
- Drake AS, Weinstock-Guttman B, Morrow SA, Hojnacki D, Munschauer FE, Benedict RH. 2010. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler*, 16 (2):228-237.
- Duncan J, Bundesen C, Olson A, Humphreys G, Chavda S, Shibuya H. 1999. Systematic analysis of deficits in visual attention. *J Exp Psychol Gen*, 128 (4):450-478.
- Ebers GC, Sadovnick AD. 1993. The geographic distribution of multiple sclerosis: a review. *Neuroepidemiology*, 12 (1):1-5.
- Faiss JH, Dahne D, Baum K, Deppe R, Hoffmann F, Kohler W, Kunkel A, Lux A, Matzke M, Penner IK, Sailer M, Zettl UK. 2014. Reduced magnetisation transfer ratio in cognitively impaired patients at the very

- early stage of multiple sclerosis: a prospective, multicenter, cross-sectional study. *BMJ Open*, 4 (4):e004409.
- Feinstein A. 2006. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci*, 245 (1-2):63-66.
- Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. 1997. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*, 120 ( Pt 3):393-399.
- Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, Pelletier J. 2007. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 13 (1):124-127.
- Finke K, Bublak P, Dose M, Muller HJ, Schneider WX. 2006. Parameter-based assessment of spatial and non-spatial attentional deficits in Huntington's disease. *Brain*, 129 (Pt 5):1137-1151.
- Finke K, Bublak P, Krummenacher J, Kyllingsbaek S, Muller HJ, Schneider WX. 2005. Usability of a theory of visual attention (TVA) for parameter-based measurement of attention I: evidence from normal subjects. *J Int Neuropsychol Soc*, 11 (7):832-842.
- Finke K, Neitzel J, Bauml JG, Redel P, Muller HJ, Meng C, Jaekel J, Daamen M, Scheef L, Busch B, Baumann N, Boecker H, Bartmann P, Habekost T, Wolke D, Wohlschlagel A, Sorg C. 2015. Visual attention in preterm born adults: specifically impaired attentional sub-mechanisms that link with altered intrinsic brain networks in a compensation-like mode. *Neuroimage*, 107:95-106.
- Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. 1999. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler*, 5 (4):244-250.
- Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Grafman JH, Lezak MD, O'Reilly Hovey KM, Perkins KK, Barilla-Clark D, Schacter M, Shucard DW, Davidson AL, Wende KE, Bourdette DN, Kooijmans-Coutinho MF. 2000. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol*, 48 (6):885-892.
- Fischer M, Kohler W, Faiss JH, Hoffmann F, Kunkel A, Sailer M, Schwab M, Zetl UK, Bublak P. 2019. A smart peek: Processing of rapid visual displays is disturbed in newly diagnosed, cognitively intact MS patients and refers to cognitive performance and disease progression in late stages. *J Neurol Sci*, 401:118-124.
- Fisk JD, Archibald CJ. 2001. Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*, 7 (3):363-372.
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. 1994. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 21 (1):9-14.
- Flachenecker P, Kumpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, Trenkwalder C, Toyka KV. 2002. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*, 8 (6):523-526.
- Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Zetl UK, Rieckmann P. 2008. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland. *Dtsch Arztebl International*, 105 (7):113-119.

- Freitas S, Simoes MR, Alves L, Vicente M, Santana I. 2012. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): validation study for vascular dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 18 (6):1031-1040.
- Freitas S, Batista S, Afonso AC, Simoes MR, de Sousa L, Cunha L, Santana I. 2018. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening test for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Appl Neuropsychol Adult*, 25 (1):57-70.
- Giordano A, Granella F, Lugaresi A, Martinelli V, Trojano M, Confalonieri P, Radice D, Solari A. 2011. Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 307 (1):86-91.
- Glanz BI, Healy BC, Hviid LE, Chitnis T, Weiner HL. 2012. Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83 (1):38-43.
- Goodkin DE, Hertsgaard D, Seminary J. 1988. Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and nine-hole peg tests. *Arch Phys Med Rehabil*, 69 (10):850-854.
- Gronwall DM. 1977. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills*, 44 (2):367-373.
- Habekost T. 2015. Clinical TVA-based studies: a general review. *Front Psychol*, 6:290.
- Habekost T, Bundesen C. 2003. Patient assessment based on a theory of visual attention (TVA): subtle deficits after a right frontal-subcortical lesion. *Neuropsychologia*, 41 (9):1171-1188.
- Habekost T, Rostrup E. 2007. Visual attention capacity after right hemisphere lesions. *Neuropsychologia*, 45 (7):1474-1488.
- Habekost T, Starrfelt R. 2009. Visual attention capacity: a review of TVA-based patient studies. *Scand J Psychol*, 50 (1):23-32.
- Habekost T, Petersen A, Vangkilde S. 2014. Testing attention: comparing the ANT with TVA-based assessment. *Behav Res Methods*, 46 (1):81-94.
- Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. 1985. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*, 53 (1):103-110.
- Hedstrom AK, Alfredsson L, Olsson T. 2016. Environmental factors and their interactions with risk genotypes in MS susceptibility. *Curr Opin Neurol*, 29 (3):293-298.
- Heesen C, Haase R, Melzig S, Poettgen J, Berghoff M, Paul F, Zettl U, Marziniak M, Angstwurm K, Kern R, Ziemssen T, Stellmann JP. 2018. Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 137 (3):356-362.
- Herrmann C, Buss U, RP S. 1995. HADS-D - Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version: Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Bern: Hans Huber.
- Hoffmann S, Tittgemeyer M, von Cramon DY. 2007. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 20 (3):275-280.
- Honarmand K, Feinstein A. 2009. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 15 (12):1518-1524.

- Hughes AJ, Hartoonian N, Parmenter B, Haselkorn JK, Lovera JF, Bourdette D, Turner AP. 2015. Cognitive Impairment and Community Integration Outcomes in Individuals Living With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 96 (11):1973-1979.
- Iaffaldano P, Viterbo RG, Trojano M. 2016. Natalizumab discontinuation is associated with a rebound of cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *J Neurol*, 263 (8):1620-1625.
- Iaffaldano P, Viterbo RG, Paolicelli D, Lucchese G, Portaccio E, Goretti B, Drenzo V, D'Onghia M, Zoccolella S, Amato MP, Trojano M. 2012. Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study. *PLoS One*, 7 (4):e35843.
- Jonsson A, Andresen J, Storr L, Tscherning T, Soelberg Sorensen P, Ravnborg M. 2006. Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: a 4-year follow-up study. *J Neurol Sci*, 245 (1-2):77-85.
- Jose Sa M. 2008. Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 110 (9):868-877.
- Khalil M, Enzinger C, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, Tscherner M, Jehna M, Bachmaier G, Wallner-Blazek M, Ropele S, Schmidt R, Fuchs S, Fazekas F. 2011. Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*, 17 (2):173-180.
- Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, Fisk JD, Evans C, Beland SG, Kulaga S, Dykeman J, Wolfson C, Koch MW, Marrie RA. 2013. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*, 13:128.
- Kluckow SW, Rehbein JG, Schwab M, Witte OW, Bublak P. 2016. What you get from what you see: Parametric assessment of visual processing capacity in multiple sclerosis and its relation to cognitive fatigue. *Cortex*, 83:167-180.
- Kohler W, Fischer M, Bublak P, Faiss JH, Hoffmann F, Kunkel A, Sailer M, Schwab M, Stadler E, Zettl UK, Penner IK. 2017. Information processing deficits as a driving force for memory impairment in MS: A cross-sectional study of memory functions and MRI in early and late stage MS. *Mult Scler Relat Disord*, 18:119-127.
- Konstantopoulos K, Vogazianos P. 2019. Montreal Cognitive Assessment in a Greek sample of patients with multiple sclerosis: A validation study. *Appl Neuropsychol Adult*:1-5.
- Kos D, Nagels G, D'Hooghe MB, Duportail M, Kerckhofs E. 2006. A rapid screening tool for fatigue impact in multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 6:27.
- Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'Hooghe M B, Ilsbrouckx S. 2008. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair*, 22 (1):91-100.
- Kraft A, Irlbacher K, Finke K, Kaufmann C, Kehrer S, Liebermann D, Bundesen C, Brandt SA. 2015. Dissociable spatial and non-spatial attentional deficits after circumscribed thalamic stroke. *Cortex*, 64:327-342.
- Krupp LB, Elkins LE. 2000. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*, 55 (7):934-939.

- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. 1988. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 45 (4):435-437.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. 1989. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*, 46 (10):1121-1123.
- Kurtzke JF. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33 (11):1444-1452.
- Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J, Lucchinetti CF, Sorensen PS, Laursen H, Stadelmann C, Bruck W, Rauschka H, Schmidbauer M, Lassmann H. 2007. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol*, 17 (1):38-44.
- Kyllingsbaek S. 2006. Modeling visual attention. *Behav Res Methods*, 38 (1):123-133.
- Lembach Y, Adler G. 2014. Kognitive Beeinträchtigungen bei Multipler Sklerose. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 82 (05):280-298.
- Lengenfelder J, Bryant D, Diamond BJ, Kalmar JH, Moore NB, DeLuca J. 2006. Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*, 21 (3):229-238.
- Lopez-Gongora M, Querol L, Escartin A. 2015. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurol*, 15:40.
- Lublin FD, Reingold SC. 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46 (4):907-911.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Jr., Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stuve O, Waubant E, Polman CH. 2014. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83 (3):278-286.
- Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, Bruck W, Parisi JE, Scheithauer BW, Giannini C, Weigand SD, Mandrekar J, Ransohoff RM. 2011. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 365 (23):2188-2197.
- Lupien SJ, Gillin CJ, Hauger RL. 1999. Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose-response study in humans. *Behav Neurosci*, 113 (3):420-430.
- Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. 2005. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 11 (4):469-476.
- Marrie RA, Zhang L, Lix LM, Graff LA, Walker JR, Fisk JD, Patten SB, Hitchon CA, Bolton JM, Sareen J, El-Gabalawy R, Marriott JJ, Bernstein CN. 2018. The validity and reliability of screening measures

- for depression and anxiety disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 20:9-15.
- Mattioli F, Stampatori C, Zanotti D, Parrinello G, Capra R. 2010. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 288 (1-2):101-105.
- 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. 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 50 (1):121-127.
- Messinis L, Nasios G, Kosmidis MH, Zampakis P, Malefaki S, Ntoskou K, Nousia A, Bakirtzis C, Grigoriadis N, Gourzis P, Papathanasopoulos P. 2017. Efficacy of a Computer-Assisted Cognitive Rehabilitation Intervention in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Behav Neurol*, 2017:5919841.
- Miller JR. 2004. The importance of early diagnosis of multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm*, 10 (3 Suppl B):S4-11.
- Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Chang KC, Costabile T, Russo C, De Rosa A, Carotenuto A, Sacca F, Maniscalco GT, Brescia Morra V. 2016. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler*, 22 (5):659-667.
- Morrow SA, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE, Hojnacki D, Benedict RH. 2009. Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis. *Mult Scler*, 15 (8):998-1005.
- Morrow SA, Jurgensen S, Forrestal F, Munchauer FE, Benedict RH. 2011. Effects of acute relapses on neuropsychological status in multiple sclerosis patients. *J Neurol*, 258 (9):1603-1608.
- Morrow SA, Drake A, Zivadinov R, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. 2010. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *Clin Neuropsychol*, 24 (7):1131-1145.
- Munger KL, Hongell K, Aivo J, Soilu-Hanninen M, Surcel HM, Ascherio A. 2017. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort. *Neurology*, 89 (15):1578-1583.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53 (4):695-699.
- Nguyen J, Rothman A, Fitzgerald K, Whetstone A, Syc-Mazurek S, Aquino J, Balcer LJ, Frohman EM, Frohman TC, Crainiceanu C, Beier M, Newsome SD, Calabresi PA, Saidha S. 2018. Visual Pathway Measures are Associated with Neuropsychological Function in Multiple Sclerosis. *Curr Eye Res*, 43 (7):941-948.
- Nocentini U, Pasqualetti P, Bonavita S, Buccafusca M, De Caro MF, Farina D, Girlanda P, Le Pira F, Lugaresi A, Quattrone A, Reggio A, Salemi G, Savettieri G, Tedeschi G, Trojano M, Valentino P, Caltagirone C.

2006. Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 12 (1):77-87.
- Owens EM, Denney DR, Lynch SG. 2013. Difficulties in planning among patients with multiple sclerosis: a relative consequence of deficits in information processing speed. *J Int Neuropsychol Soc*, 19 (5):613-620.
- Patti F. 2009. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 15 (1):2-8.
- Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, Caniatti L, Di Monte E, Ferrazza P, Brescia Morra V, Lo Fermo S, Picconi O, Luccichenti G. 2009. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler*, 15 (7):779-788.
- Patti F, Amato MP, Bastianello S, Caniatti L, Di Monte E, Ferrazza P, Goretti B, Gallo P, Morra VB, Lo Fermo S, Picconi O, Tola MR, Trojano M. 2010. Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 16 (1):68-77.
- Paul F. 2016. Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS. *Acta Neurol Scand*, 134 Suppl 200:24-33.
- Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. 2012. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke. *Stroke*, 43 (2):464-469.
- Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Gopffarth D. 2014. [Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]. *Nervenarzt*, 85 (8):990-998.
- Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. 2001. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*, 50 (3):389-400.
- Pfeffer A. 2008. Einsatz bei Erschöpfung. *physiopraxis*, 6 (10):42-43.
- Pham T, Jette N, Bulloch AGM, Burton JM, Wiebe S, Patten SB. 2018. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 19:35-39.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. 2005. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 58 (6):840-846.
- 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. 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69 (2):292-302.
- Portaccio E. 2016. Differential diagnosis, discerning depression from cognition. *Acta Neurol Scand*, 134 Suppl 200:14-18.

- Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, Vassilopoulos D. 2008. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*, 267 (1-2):100-106.
- Rabinowitz AR, Arnett PA. 2009. A longitudinal analysis of cognitive dysfunction, coping, and depression in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 23 (5):581-591.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. 1991. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41 (5):685-691.
- Reske D, Pukrop R, Scheinig K, Haupt WF, Petereit HF. 2006. [Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis with standardized methods in German speaking areas]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 74 (9):497-502.
- Riepl E, Pfeuffer S, Ruck T, Lohmann H, Wiendl H, Meuth SG, Johnen A. 2017. Alemtuzumab Improves Cognitive Processing Speed in Active Multiple Sclerosis-A Longitudinal Observational Study. *Front Neurol*, 8:730.
- Rinaldi F, Calabrese M, Seppi D, Puthenparampil M, Perini P, Gallo P. 2012. Natalizumab strongly suppresses cortical pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 18 (12):1760-1767.
- Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brien P, Kurland L. 1994. Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*, 44 (1):28-33.
- Rosti-Otajarvi E, Hamalainen P, Wiksten A, Hakkarainen T, Ruutiainen J. 2017. Validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Finnish multiple sclerosis patients. *Brain Behav*, 7 (7):e00743.
- Roy S, Benedict RH, Drake AS, Weinstock-Guttman B. 2016. Impact of Pharmacotherapy on Cognitive Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 30 (3):209-225.
- Sakai RE, Feller DJ, Galetta KM, Galetta SL, Balcer LJ. 2011. Vision in multiple sclerosis: the story, structure-function correlations, and models for neuroprotection. *J Neuroophthalmol*, 31 (4):362-373.
- Sartori E, Edan G. 2006. Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 245 (1-2):169-175.
- Schifferdecker M. 2006. Psychische Veränderungen. In: Rudolf M. Schmidt, Hoffmann FA, Hrsg. *Multiple Sklerose*. München: Elsevier, Urban & Fischer Verlag, 338.
- Schmidt RM, Hoffmann FA, Faiss JH, Köhler W, Zettl UK. 2018. *Multiple Sklerose*. München: Urban&Fischer.
- Schwid SR, Tyler CM, Scheid EA, Weinstein A, Goodman AD, McDermott MP. 2003. Cognitive fatigue during a test requiring sustained attention: a pilot study. *Mult Scler*, 9 (5):503-508.
- Simmons RD, Tribe KL, McDonald EA. 2010. Living with multiple sclerosis: longitudinal changes in employment and the importance of symptom management. *J Neurol*, 257 (6):926-936.
- Simmons SB, Pierson ER, Lee SY, Goverman JM. 2013. Modeling the heterogeneity of multiple sclerosis in animals. *Trends Immunol*, 34 (8):410-422.
- Smestad C, Sandvik L, Landro NI, Celius EG. 2010. Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 17 (3):499-505.

- Smith T, Gildeh N, Holmes C. 2007. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting. *Can J Psychiatry*, 52 (5):329-332.
- Smith A. 2000. Symbol Digit Modalities Test. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Sorg C, Myers N, Redel P, Bublak P, Riedl V, Manoliu A, Pernecky R, Grimmer T, Kurz A, Forstl H, Drzezga A, Muller HJ, Wohlschlagel AM, Finke K. 2012. Asymmetric loss of parietal activity causes spatial bias in prodromal and mild Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 71 (9):798-804.
- Sperling G. 1960. The information available in brief visual presentations. *Psychological Monographs*:74, 11.
- Sperling RA, Guttmann CR, Hohol MJ, Warfield SK, Jakab M, Parente M, Diamond EL, Daffner KR, Olek MJ, Orav EJ, Kikinis R, Jolesz FA, Weiner HL. 2001. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Arch Neurol*, 58 (1):115-121.
- Starrfelt R, Habekost T, Gerlach C. 2010. Visual processing in pure alexia: a case study. *Cortex*, 46 (2):242-255.
- Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, DeLuca J, Filippi M. 2014. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*, 82 (20):1776-1783.
- Tao C, Simpson S, Jr., Taylor BV, van der Mei I. 2017. Association between human herpesvirus & human endogenous retrovirus and MS onset & progression. *J Neurol Sci*, 372:239-249.
- Thornton AE, Raz N. 1997. Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology*, 11 (3):357-366.
- Tinnefeld M, Wilhelm H, Daum I, Faustmann PM, Haase CG. 2008. Kognitive Defizite in frühen Stadien der schubförmigen multiplen Sklerose. *Akt Neurol*, 35 (01):2-7.
- Tola MA, Yugueros MI, Fernandez-Buey N, Fernandez-Herranz R. 1998. [Impact of fatigue in multiple sclerosis: study of a population-based series in Valladolid]. *Rev Neurol*, 26 (154):930-933.
- Tombaugh TN. 2006. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol*, 21 (1):53-76.
- Uttner I, Muller S, Zinser C, Maier M, Sussmuth S, Claus A, Ostermann B, Elitok E, Ecker D, Brettschneider J, Gold R, Tumani H. 2005. Reversible impaired memory induced by pulsed methylprednisolone in patients with MS. *Neurology*, 64 (11):1971-1973.
- Utz KS, Hankeln TM, Jung L, Lammer A, Waschbisch A, Lee DH, Linker RA, Schenk T. 2013. Visual search as a tool for a quick and reliable assessment of cognitive functions in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*, 8 (11):e81531.
- Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A, Charlier M, Ketelaer P, Vandebussche E. 2001. Visuo-perceptual impairment in MS patients: nature and possible neural origins. *Mult Scler*, 7 (6):389-401.
- Vleugels L, Lafosse C, van Nunen A, Nachtergaele S, Ketelaer P, Charlier M, Vandebussche E. 2000. Visuo-perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Mult Scler*, 6 (4):241-254.

- Wegener S, Marx I, Zettl UK. 2013. Kognitive Teilleistungsstörungen und Demenz bei Patienten mit Multipler Sklerose: Status quo und offene Fragen. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 81 (11):639-647.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. 1989. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, 112 ( Pt 1):133-146.
- Westerlind H, Bostrom I, Stawiarz L, Landtblom AM, Almqvist C, Hillert J. 2014. New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler*, 20 (12):1578-1583.
- Wieder L, Gade G, Pech LM, Zimmermann H, Wernecke KD, Dorr JM, Bellmann-Strobl J, Paul F, Brandt AU. 2013. Low contrast visual acuity testing is associated with cognitive performance in multiple sclerosis: a cross-sectional pilot study. *BMC Neurol*, 13:167.
- Wishart H, Sharpe D. 1997. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *J Clin Exp Neuropsychol*, 19 (6):810-824.
- Zettl UK, Stuve O, Patejdl R. 2012. Immune-mediated CNS diseases: a review on nosological classification and clinical features. *Autoimmun Rev*, 11 (3):167-173.
- Zigmond AS, Snaith RP. 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67 (6):361-370.

# 9 Anhang

## Assessments und Fragebögen

### MoCA

NAME : \_\_\_\_\_  
 Ausbildung : \_\_\_\_\_  
 Geschlecht : \_\_\_\_\_  
 Geburtsdatum : \_\_\_\_\_  
 DATUM : \_\_\_\_\_

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV							PUNKTE
<p style="text-align: right;">Würfel nachzeichnen</p>	Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)					[ ] / 5	
BENENNEN							PUNKTE
		[ ]	[ ]	[ ]	[ ] / 3		
GEDÄCHTNIS							PUNKTE
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Keine Punkte
		1. Versuch	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
AUFMERKSAMKEIT							PUNKTE
Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.)		In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [ ] 2 1 8 5 4 Rückwärts wiederholen [ ] 7 4 2					[ ] / 2
Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern		[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					[ ] / 1
Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen [ ] 93		[ ] 86	[ ] 79	[ ] 72	[ ] 65	[ ] / 3 <small>4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.</small>	
SPRACHE							PUNKTE
Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ [ ] „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ [ ]							[ ] / 2
Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen [ ] _____ (N ≥ 11 Wörter)							[ ] / 1
ABSTRAKTION							PUNKTE
Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [ ] Eisenbahn - Fahrrad [ ] Uhr - Lineal							[ ] / 2
ERINNERUNG							PUNKTE
Worte erinnern OHNE HINWEIS		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis
Optional Hinweis zu Kategorie Mehrfachauswahl		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
ORIENTIERUNG							PUNKTE
[ ] Datum [ ] Monat [ ] Jahr [ ] Wochentag [ ] Ort [ ] Stadt							[ ] / 6
© Z Nasreddine MD Version 7. Nov. 2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL [ ] / 30			
www.mocatest.org Untersucher: _____		+ 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung					

## FSS

<b>Fatigue Severity Scale</b>	
	1 2 3 4 5 6 7
Ich habe weniger Motivation, wenn ich erschöpft bin	<input type="checkbox"/>
Körperliche Betätigung führt zu mehr Erschöpfung	<input type="checkbox"/>
Ich bin schnell erschöpft	<input type="checkbox"/>
Die Erschöpfung beeinflusst meine körperliche Belastbarkeit	<input type="checkbox"/>
Die Erschöpfung verursacht Probleme für mich	<input type="checkbox"/>
Meine Erschöpfung behindert körperliche Betätigung	<input type="checkbox"/>
Die Erschöpfung behindert mich an der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten	<input type="checkbox"/>
Die Erschöpfung gehört zu den drei mich am meisten behindernden Beschwerden	<input type="checkbox"/>
Die Erschöpfung hat Einfluss auf meine Arbeit, meine Familie bzw. mein soziales Leben	<input type="checkbox"/>
<b>Mittelwert:</b> _____	

Bei der Fatigue Severity Scale müssen die Patienten jede Aussage auf einer Skala von 1 (trifft nicht zu) bis 7 (trifft voll zu) bewerten. Der Therapeut berechnet im Anschluss den Mittelwert. Ein Mittelwert über 5 weist auf deutliche Fatigue hin.

(Pfeffer 2008)

# HADS-D



Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Code-Nummer: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ 199

## Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, daß körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

<p><b>Ich fühle mich angespannt oder überreizt</b></p> <p><input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit/gelegentlich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><b>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</b></p> <p><input type="checkbox"/> ganz genau so <input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr <input type="checkbox"/> nur noch ein wenig <input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht</p> <p><b>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, daß etwas Schreckliches passieren könnte</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr stark <input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark <input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><b>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja, so viel wie immer <input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel <input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><b>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</b></p> <p><input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit <input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft <input type="checkbox"/> nur gelegentlich/nie</p> <p><b>Ich fühle mich glücklich</b></p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> meistens</p> <p><b>Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja, natürlich <input type="checkbox"/> gewöhnlich schon <input type="checkbox"/> nicht oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p><b>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</b></p> <p><input type="checkbox"/> fast immer <input type="checkbox"/> sehr oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><b>Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend</b></p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> sehr oft</p> <p><b>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja, stimmt genau <input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer</p> <p><b>Ich fühle mich rastlos, muß immer in Bewegung sein</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> nicht sehr <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><b>Ich blicke mit Freude in die Zukunft</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> eher weniger als früher <input type="checkbox"/> viel weniger als früher <input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht</p> <p><b>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</b></p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> nicht sehr oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><b>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</b></p> <p><input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> eher selten <input type="checkbox"/> sehr selten</p>
--	--

© für die deutsche Version Verlag Hans Huber, Bern 1995, 82587-0\*  
© für die englische Originalausgabe NFER Nelson, Windsor 1994)

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Herr Prof. Dr. med. Matthias Schwab
- Herr PD Dr. Peter Bublak
- Herr Steffen Kluckow

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 29.08.2019

Madeleine Zettl

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Schwab für die stets gute fachliche Betreuung während der gesamten Arbeit, insbesondere die konstruktive Anleitung beim Anfertigen der Dissertationsschrift.

Ich danke ausdrücklich meinem Onkel, Herrn Prof. Uwe Zettl, für die Initiative des Themas und die Möglichkeit der Untersuchung der Patienten in der MS-Ambulanz in Rostock sowie die motivierenden Gespräche.

Ganz besonders möchte ich auch Herrn Steffen Kluckow und Dr. Peter Bublak danken, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und die sehr produktive fachliche Begleitung.

Mein Dank gilt weiterhin dem Team der MS-Ambulanz, insbesondere Schwester Christa in Rostock und Schwester Birgit in Jena, die mich im reibungslosen Ablauf der Testungen der Patienten wesentlich unterstützten.

Ich danke meiner Familie für die mentale Stärkung und Motivation zu jeder Zeit.