Universität Ulm
apl. Prof. Dr. med. Herbert Schreiber
Neurologische Gemeinschaftspraxis
Dres. Lang, Schreiber, Krauß, Kornhuber, Cepek

Anwendung einer auf der BICAMS-Testbatterie basierenden neuropsychologischen Kurztestserie bei Multiple Sklerose Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen.

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm
von
Patrick Sebastian Kandziora
aus Regensburg
2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Herbert Schreiber

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Ramin Naraghi

Tag der Promotion: 12.07.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis ..... **II**

1. Einleitung **1**

2. Material und Methoden **6**

2.1. Studiendesign 6

2.2. Untersuchungskollektiv 8

2.3. Testbatterie 12

2.4. Statistische Analyse 17

2.5. Ethikvotum 19

3. Ergebnisse **20**

3.1. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) 20

3.2. Brief Visouspatial Memory Test - Revised (BVMT-R) 24

3.3. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) 29

3.4. Anteil der kognitiv beeinträchtigten MS-Patienten in der vorliegenden Stichprobe 31

4. Diskussion **36**

5. Zusammenfassung **50**

6. Literaturverzeichnis **52**

Danksagung **60**

Abkürzungsverzeichnis

BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for MS
BRB-N	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests
BVMT-R	Brief Visouspatial Memory Test – Revised
CIS	Clinically Isolated Syndrome
Cov	Kovarianz
CVLT-II	California Verbal Learning Test – Second Edition
D1	erster Durchgang
D2	zweiter Durchgang
D3	dritter Durchgang
D4	vierter Durchgang
D5	fünfter Durchgang
EDSS	Expanded Disability Status Scale
MACFIMS	Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
MS	Multiple Sclerosis
MW	Mittelwert
PCC	Pearson correlation coeffizient
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SE	Standardfehler
T1	Baselinetest
T2	Retest
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist eine inflammatorische Krankheit des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich für neurodegenerative und demyelinisierende Prozesse verantwortlich zeigt [59]. Die klinischen Korrelate hiervon sind mit zunehmendem Krankheitsverlauf wachsende neurologische Ausfallerscheinungen. Überwiegend betroffen sind junge Menschen im zweiten bis vierten Lebensjahrzehnt, die noch berufstätig und gesellschaftlich aktiv sind.

Die soziale sowie medizinische Bedeutung der Erkrankung ist hoch, da es sich um die häufigste zu anhaltender Behinderung führende neurologische Krankheit im jungen Erwachsenenalter handelt. Da MS keine meldepflichtige Erkrankung ist, stehen in Deutschland nur Schätzungen über die Zahl der Erkrankungen zur Verfügung [33]. Die Auswertung der den Gesetzlichen Krankenkassen vorliegenden Daten durch das Bundesversicherungsamt ergab für das Jahr 2014 jedoch eine Zahl von etwa 200.000 - 220.000 MS-Diagnostizierten[47].

Neben den bei der klinischen Diagnosestellung und Therapieüberwachung in den letzten Jahren traditionell im Vordergrund stehenden motorischen Defizite, geht mit dem Fortschreitender Erkrankung oft auch eine wachsende neuropsychologische Beeinträchtigung einher. Zu Beginn der Erkrankung lässt sich diese auch im frühen Erwachsenenalter bereits bei 20-40% der Erkrankten in geeigneten Tests nachweisen [45]. In klinischen Kohortenstudien, die sich sowohl aus primär schubförmigen Erkrankungsformen, als auch den chronisch progredienten Verlaufsformen zusammensetzen, ließen sich kognitive Beeinträchtigungen bereits bei 50-60% der Erkrankten nachweisen [10]. Die Prävalenz ist somit bei den Betroffenen als hoch einzuschätzen. Kognitive Defizite setzen ebenso kein bestimmtes Maß an körperlicher Behinderung voraus, sondern treten vielmehr unabhängig davon auf. Sie lassen sich sogar schon sehr früh am Erkrankungsbeginn, beim klinisch isolierten Syndrom (CIS) nachweisen [26].

Letztlich liegt den feststellbaren kognitiven Beeinträchtigungen wahrscheinlich eine Netzwerkstörung zugrunde. Bei den schubförmigen Verlaufsformen liegen mehr aktive

Läsionen in der weißen Substanz vor. Hierfür sind schubförmig auftretende, inflammatorische Kaskaden, die fokal demyelinisiernde Plaques bilden verantwortlich. Die Entzündungsreaktion läuft an einigen wenigen, streng umschriebenen Läsionen des gesamten Zentralen Nervensystems ab. Mit Beginn des progredienten Verlaufs akkumulieren inflammatorische Zellen im gesamten Gehirn. Hierdurch entsteht eine zunehmende Neurodegeneration. Als klinisches Korrelat hierzu imponiert eine wachsende neuropsychologische sowie mitunter körperliche Beeinträchtigung. Die Entzündungsreaktion ist im Gegensatz zum schubförmigen Verlauf wahrscheinlich weniger relevant. Die pathologischen neurodegenerativen Prozesse laufen nun hinter einer nahezu intakten Blut-Hirn-Schranke ab. Dies geht mit einer progredienten axonalen Schädigung in Verbindung mit einer kortikalen sowie subkortikalen Demyelinisierung, einher. Histopathologisch betrachtet bleibt die weiße Substanz zu diesem Krankheitszeitpunkt hierbei weitgehend unverändert [38].

Obwohl erste Anhaltspunkte für das Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen bereits seit dem neunzehnten Jahrhundert bestehen, wird die Bedeutung und die daraus resultierende Beeinträchtigung im täglichen Leben durch die nicht motorischen Symptome der Erkrankung erst sehr viel später klar [15, 41]. Insgesamt wird das berufliche und soziale Leben hierdurch nicht unwesentlich beeinflusst. Das Funktionsniveau und die Alltagskompetenz werden durch kognitive Symptomatik mitunter deutlich verschlechtert [35]. Erwiesenermaßen sind MS-Patienten mit kognitiven Defiziten häufiger arbeitslos und sozial weniger gut integriert [51].Das Vorhandensein kognitiver Defizite dient in der längsschnittlichen Betrachtung auch als Prädiktor für Einschränkungen im beruflichen und sozialen Leben. Sowohl die drohende Arbeitslosigkeit, als auch die Fahreignung sowie der mögliche Erfolg von eingeleiteten Rehamaßnahmen stehen in engem Zusammenhang mit dem Auftreten kognitiver Defizite an einem bestimmten Punkt im Verlauf der Erkrankung [1, 39, 28].

Auch ein Zusammenhang von kognitiven Defiziten mit anderen nicht motorischen Krankheitssymptomen bei MS, welche die Lebensqualität signifikant beeinflussen, wird diskutiert. Ein Zusammenhang mit Depressionen und Fatigue wird in der einschlägigen Literatur propagiert. Das Bedingungsgefüge und die Richtung dieses Zusammenhangs bleibt jedoch unklar [4]. Ebenfalls verhältnismäßig wenig ist über die longitudinale

Entwicklung der kognitiven Defizite im Krankheitsverlauf sowie die Aussagekraft kognitiver Defizite als Prognosefaktor bekannt. Insgesamt scheint daher die genaue Analyse der kognitiven Defizite im Krankheitsverlauf unabdingbar, um dem Patienten die bestmögliche medikamentöse Behandlung sowie eine defizitorientierte Förderung zukommen zu lassen.

Erstaunlich ist es daher, dass in der am weitesten verbreiteten Leistungsskala, die den Schweregrad der Behinderung bei Multiple Sklerose-Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung angibt, dem Expanded Disability Status Scale (EDSS), die höheren kognitiven Funktionen kaum berücksichtigt werden [37]. Neuropsychologische Testungen liefern dagegen sensitive Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit beziehungsweise deren Abnahme bei voranschreitender Erkrankung und sollten daher auch während der Behandlung, insbesondere bei der Beurteilung der Wirksamkeit der verabreichten immunmodulatorischen Therapie, berücksichtigt werden. Sowohl in den Zulassungsstudien aktueller Medikamente, als auch in der individuellen Therapieentscheidung wird dieser Bereich, der unser alltägliches Leben sehr prägt, nur unzureichend berücksichtigt.

Gründe dafür sind, dass geeignete Testbatterien kompliziert oder zeitraubend in der Anwendung sind. Häufig ist speziell geschultes Personal notwendig, um geeignete Testbatterien durchführen zu können. Die zu den bereits für die Routineanwendung vorgeschlagenen Testsystemen verfügbare Datenlage ist eindeutig. Es konnte gezeigt werden, dass eine gute Test-Retest-Reliabilität vorliegt, kognitive Defizite mit guter Sensitivität und Spezifität aufgedeckt werden können, zuverlässig Erkrankte von gesunden Kontrollen unterschieden werden können und sogar unter bestimmten Bedingungen die Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsprogression vorausgesagt werden kann. Anhand geeigneter neuropsychologischer Testsysteme können direkte Rückschlüsse auf die zerebrale Leistungsfähigkeit in bestimmten Domänen gemacht werden. Nichtsdestoweniger scheiterte bisher die flächendeckende Einführung geeigneter Testbatterien in der flächendeckenden klinischen Routine [8].

Sowohl der Versuch der routinemäßigen Implementierung, der Brief Repeatable Battery of Neuopsychological Tests (BRB-N), als auch des Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) scheiterten maßgeblich am für die Durchführung

benötigten Zeitaufwand von 45 respektive etwa 90 Minuten. Weiterhin ist für die Durchführung und Auswertung beider Testbatterien ein in neuropsychologischer Testung erfahrener Rater notwendig [27].

Als möglicher Lösungsansatz hierzu wurde die Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) Testbatterie vorgestellt. Die Durchführung dieser Testbatterie soll nur etwa 15 Minuten in Anspruch nehmen. Ein erfahrener Rater sowie spezielle Ausrüstung sollen nicht erforderlich sein. Dies soll maßgeblich dazu beitragen, ein routinemäßiges Screening in Bezug auf kognitive Beeinträchtigung im Verlauf von MS in die klinische Praxis, in großen als auch in kleinen Zentren, zu integrieren. Auf Basis hiervon können auffällige Patienten einem geeigneten Training zur Beübung eventuell bestehender kognitiver Defizite zugeführt und Therapieentscheidungen auch in Bezug auf einen Wechsel der immunmodulatorischen Therapie kritisch überdacht werden. Wie weiter oben angeführt, treten diese ja auch unabhängig von den motorischen Defiziten, anhand derer der Krankheitsverlauf gegenwärtig vordringlich bewertet wird, auf.

Die von einem internationalen Expertenkomitee vorgeschlagene Testbatterie besteht aus drei Untertests, welche gezielt verschiedene kognitive Dimensionen abprüfen und einen Gesamtüberblick über eventuell bestehende kognitive Defizite geben soll [9, 11]. Untersuchungen zur Testdauer belegen, dass der avisierte Zeitansatz von 15 Minuten für die Durchführung des Tests realistisch erscheint [27].

In der vorliegenden Arbeit soll eine von der BICAMS Testbatterie abgeleitete neuropsychologische Testbatterie in der Praxis angewendet werden. Die vorliegende Arbeit will prüfen, ob anhand repräsentativer neuropsychologischer Tests auf Basis der BICAMS Testbatterie ein signifikanter Unterschied bezüglich der erreichten Leistung in den einzelnen Untertests zwischen an Multipler Sklerose erkrankten Patienten und gesunden Testpersonen feststellbar ist. Konkret sollen diesbezüglich folgende Fragen beantwortet werden: Kann mithilfe des modifizierten Verbalen Lern-und Merkfähigkeitstest (VLMT) ein signifikanter Unterschied zwischen MS-Patienten und Kontrollen festgestellt werden? Kann mithilfe des modifizierten Brief Visouspatial Memory Test - Revised (BVMT-R) ein signifikanter Unterschied zwischen MS-Patienten und Kontrollen festgestellt werden? Kann mithilfe des Symbol Digits

Modalities Test (SDMT) ein signifikanter Unterschied zwischen MS-Patienten und Kontrollen festgestellt werden?

Die erhobenen Daten sollen systematisch ausgewertet und diskutiert werden. Es soll eine Quantifizierung der als pathologisch anzusehenden Ergebnisse vorgenommen werden. Um die Test-Retestreliabilität sowie eventuell vorhandene Lerneffekte bewerten zu können, soll die Erhebung an einem zweiten Testtermin wiederholt werden. Im Besonderen soll die Frage beantwortet werden, wie verhalten sich Baseline- und Retest vor dem Hintergrund der repetitiven Anwendung zueinander?

Weiterhin soll das Profil der ermittelten kognitiven Defizite ausgewertet und mit ausgewählten, bereits erschienenen Arbeiten verglichen werden. Daraus werden Rückschlüsse darauf erhofft, ob das Wesen der kognitiven Defizite die im Verlauf der Erkrankung auftreten, auch in einer derartigen Kurztestserie sinnvoll abgebildet werden kann. Abschließend soll die Frage beantwortet werden, welcher der verwendeten Kurztests für die im Verlauf der Multiplen Sklerose auftretenden kognitiven Defizite am sensibelsten ist.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine monozentrische Kohortenstudie mit zwei getrennt voneinander erfolgenden Erhebungen, im Abstand von ein bis drei Wochen. Eine Kohorte setzte sich aus gesunden Probanden zusammen. Eine weitere Kohorte bestand aus MS Patienten. Die genannten Kohorten wurden sowohl im Sinne einer gruppenspezifischen Querschnittanalyse, als auch im Sinne einer Retest-Evaluation ausgewertet und verglichen. Die Konzeption der Studie erfolgte im Rahmen dieser Dissertation durch die neurologische Gemeinschaftspraxis Dres. Lang/Schreiber/Krauß/Kornhuber/Cepek in Ulm. Weiterhin erfolgte die Koordination durch eben genannte Praxis unter Federführung von Prof. Dr. H. Schreiber und Dr. M. Lang. Sowohl die MS Patienten mit schubförmigem Verlauf (n=61), als auch die Kontrollen (n=95) wurden in der neurologischen Gemeinschaftspraxis im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation rekrutiert. Die Auswertung der Testbögen sowie das Datenmanagement erfolgten durch den Autor.
Die Erhebung wurde im Juni 2014 initiiert. Ab diesem Zeitpunkt wurde damit begonnen, die ersten Patienten und Kontrollen in die Studie einzuschließen. Zuerst erfolgte die Baselinetestung (T1), im Anschluss erfolgte der Retest (T2), im Abstand von ein bis drei Wochen nach der ersten durchgeführten Testung. Die letzten Testungen erfolgten im August 2015. Der Autor der vorliegenden Studie und der jeweilige behandelnde Arzt klärte die an der Studie beteiligten Personen ausführlich über den Zweck, die Zielsetzung und die Dauer der wissenschaftlichen Untersuchung auf. Im Anschluss hierzu erfolgte die schriftliche Einverständniserklärung. Diese konnte jederzeit sowohl von den Patienten, als auch von den Kontrollen ohne Nachteile jedweder Art wiederrufen werden. Die momentan gültigen Datenschutzbestimmungen wurden bei der Erfassung und Verarbeitung der Daten berücksichtigt. Die vorliegende Studie erhielt die Zustimmung der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg (siehe hierzu auch unter 2.5.).

2.2. Untersuchungskollektiv

In die vorliegende Studie konnten insgesamt 156 Personen eingeschlossen werden. Dieses Gesamtkollektiv wurde in die Gruppe der MS Erkrankten (Probanden, n=61) und in die Gruppe der Kontrollen (Kontrollen, n=95) unterteilt.

In der Gruppe der MS Erkrankten wurden Erkrankte mit schubförmigem Verlauf, unter Berücksichtigung des Mindestalters 18 Jahre, eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren Krankheitsschübe innerhalb der letzten 30 Tage bzw. laufende Steroid-Behandlung, ebenso die Einnahme von Arzneimitteln, welche einen negativen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit ausüben.

Als Kontrollpersonen wurden gesunde Freiwillige oder Patienten der Praxis, die eine Reihe von Bedingungen erfüllen mussten, eingeschlossen. Die Kontrollpersonen durften an keiner zentralnervösen Erkrankung leiden. Es durften, wie bei den an MS Erkrankten, keine Medikamente mit negativem Einfluss auf die Kognition eingenommen werden. Die eingeschlossenen Patienten der neurologischen Gemeinschaftspraxis litten beispielsweise an peripher-neurologischen Erkrankungen, wie Karpaltunnelsyndrom, Bandscheibenvorfällen, peripheren Polyneuropathien oder Spinalkanalstenosen.

Die Auswahl der Kontrollpersonen erfolgte unter der Zielsetzung, eine ähnliche Alters-, Bildungs- und Geschlechterverteilung zu erreichen, wie durch die Gruppe der MS-Erkrankten vorgegeben war.

Das mittlere Lebensalter in der Patientengruppe (Altersbereich 19-64 Jahre) lag bei 42,4 Jahren (Standardabweichung, SD = 10,9 Jahre) und in der Kontrollgruppe (Altersbereich 18-79 Jahre) bei 38,5 Jahren (SD = 14,4 Jahre). Die beiden Gruppen waren damit hinsichtlich ihres Alters vergleichbar (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: *Lebensalter in Jahren in der Gruppe der Patienten mit Multipler Sklerose und in der Gruppe der Kontrollen im von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektiv.*

	Patienten	**Kontrollen**
Durchschnittsalter (Jahre)	42,4	38,5
Standardabweichung (Jahre)	+/-10,9	+/-14,4

Bezüglich der Geschlechterverteilung überwog in beiden Gruppen deutlich der Anteil der weiblichen Personen (siehe Abbildung 1). Dies entspricht in etwa dem epidemiologisch vorhergesagten Übergewicht von 2:1 (weiblich:männlich) zugunsten des weiblichen Geschlechts, bezogen auf die Gesamtpopulation der MS-Erkrankten [2, 23].

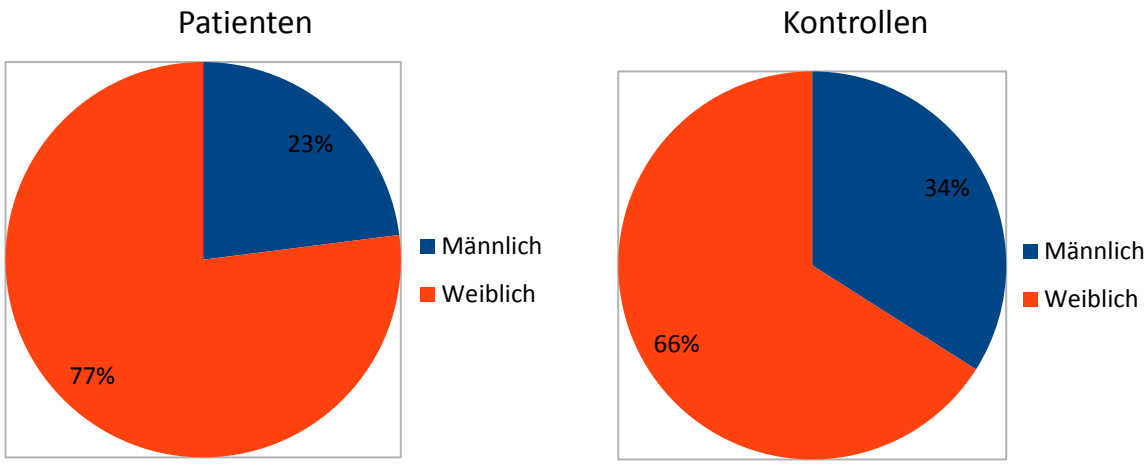


Abbildung 1: Geschlechterverteilung *in der Gruppe der Patienten mit Multipler Sklerose und in der Gruppe der Kontrollen im von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektiv.*

Ebenso wurde der Expanded Disability Status Scale (EDSS) des eingeschlossenen Patientenguts erhoben. Es konnten dabei Patienten mit einem EDSS von 0 bis 5 eingeschlossen werden. Es wurden 9 Patienten mit einem EDSS von 0 eingeschlossen. Ebenso nahmen 11 Patienten mit einem EDSS von 1 an der Studie teil. Der am

häufigsten vertretene EDSS mit einer absoluten Häufigkeit von 13 (etwa 21%) war der Wert von 1,5. Des Weiteren konnten 12 Patienten mit einem EDSS von 2 eingeschlossen werden. Ab einem EDSS von 2,5 betragen die relativen Häufigkeiten der einzelnen EDSS Werte stets deutlich unter 10% (Maximum etwa 8% bei einem EDSS von 4). Bei der Betrachtung der gesamten Kohorte der an MS erkrankten Patienten fällt auf, dass deutlich mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten (etwa 73%) hierbei einen EDSS von kleiner oder gleich 2 aufwiesen (siehe hierzu auch Abbildung 2, Tabelle 2). Der mittlere EDSS betrug 1,88 (SD = 1,31).

Tabelle 2: Expanded Disability Status Scale (EDSS) der betrachteten Multiple Sklerose Patienten in absoluter, relativer, kumulativer absoluter und kumulativer relativer Häufigkeit im von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektiv.

EDSS				
Werte	**Absolute Häufigkeit**	**Relative Häufigkeit**	**Kumulative Absolute Häufigkeit**	**Kumulative Relative Häufigkeit**
0	9	14,52	9	14,52
1	11	17,74	20	32,26
1,5	13	20,97	33	53,23
2	12	19,35	45	72,58
2,5	3	4,84	48	77,42
3	2	3,23	50	80,65
3,5	4	6,45	54	87,10
4	5	8,06	59	95,16
4,5	1	1,61	60	97,77
5	1	1,61	61	100,00

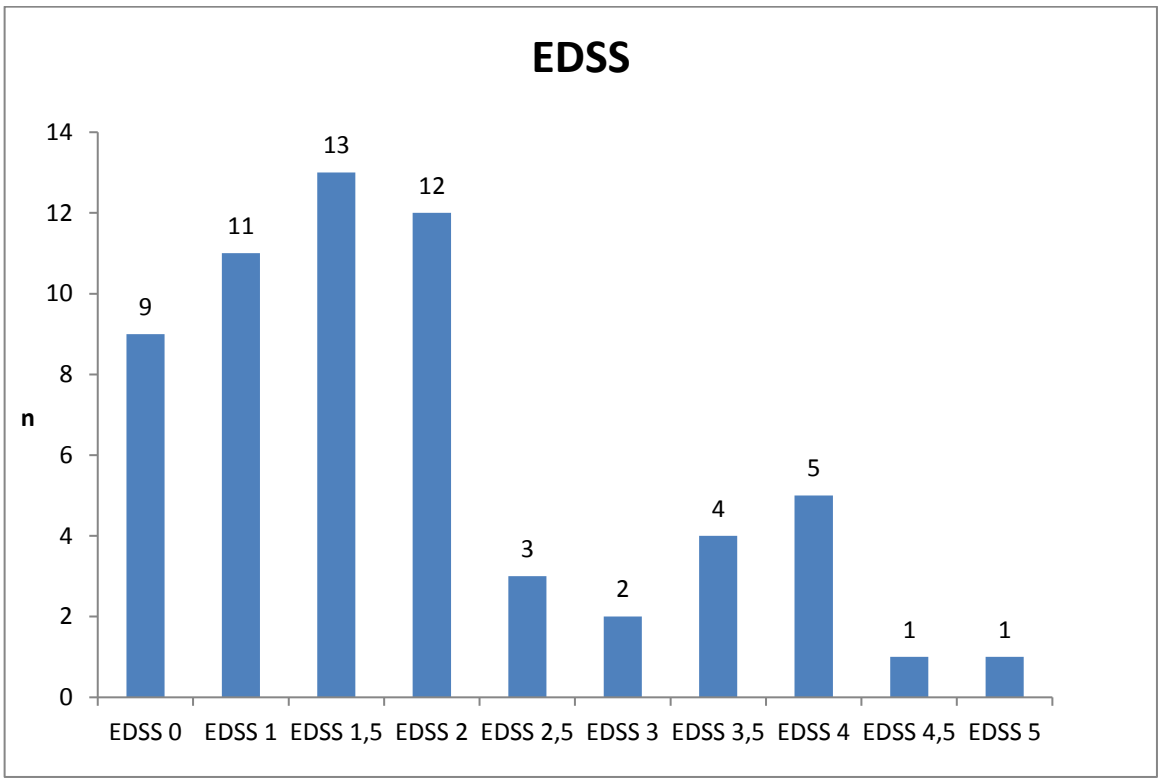


Abbildung 2: Expanded Disability Status Scale (EDSS) der betrachteten Multiple Sklerose Patienten in absoluter Häufigkeit im von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektiv.

Bei allen Studienteilnehmern wurde zusätzlich der höchste erreichte Bildungsabschluss erfasst, um auch diesbezüglich eine bestmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die Grundlage bildete hier eine Einteilung nach dem dreigliedrigen deutschen Schulsystem. In die niedrigste Gruppe fielen Personen ohne mittlere Reife oder abgeschlossener Berufsausbildung.

Die mittlere Gruppe beherbergt alle Personen mit mittlerer Reife oder abgeschlossener Berufsausbildung. Die letzte Gruppe beinhaltet alle Personen mit abgeschlossenem Hochschulstudium oder Hochschulreife. Bei den Patienten konnten etwa 30% eine Hochschulzugangsberechtigung erreichen oder gar ein abgeschlossenes Hochschulstudium vorweisen.

Demgegenüber standen etwa 40% in der Kohorte der Kontrollpersonen mit einer Hochschulzugangsberechtigung oder abgeschlossenem Hochschulstudium. Etwa 70% der Patienten erreichten die mittlere Reife oder konnten eine abgeschlossene Berufsausbildung vorweisen. Denselben Bildungsgrad hatten etwa 60%

der Kontrollpersonen.

Ein vernachlässigbar geringer Anteil von etwa 2% konnte bei den Kontrollpersonen keine abgeschlossene Lehre oder qualifizierten Schulabschluss vorweisen. Bei den Patienten standen demgegenüber 0% (Abbildung 3).

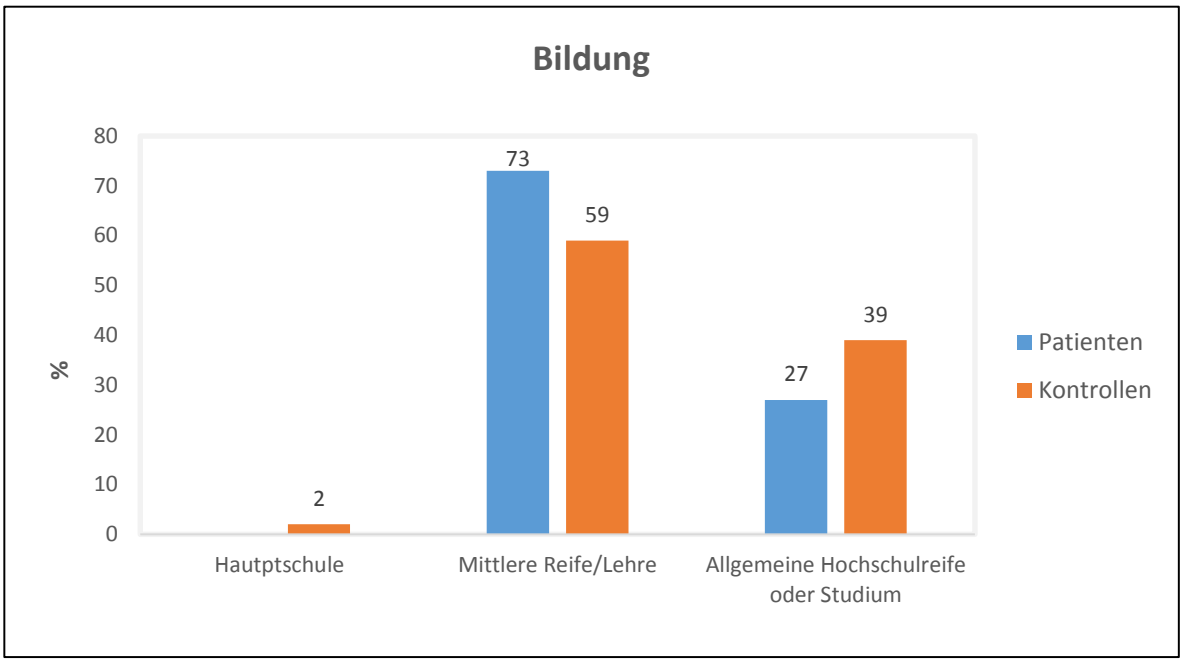


Abbildung 3: Bildungsabschlüsse *in der Gruppe der Patienten mit Multipler Sklerose und in der Gruppe der Kontrollen im von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektiv.*

2.3. Testbatterie

Sowohl die MS-Patienten, als auch die Kontrollpersonen hatten dieselbe standardisierte neuropsychologische Testbatterie zu bearbeiten. Ziel dieser Testbatterie ist es, in möglichst kurzer Zeit die kognitive Leistungsfähigkeit zu erfassen und ein für die klinische Anwendung nützliches Screeningtool zu repräsentieren. Hierbei soll die einfache Anwendbarkeit sichergestellt werden, sodass die Durchführung der Testbatterie auch durch einen nicht in neuropsychologischer Testung erfahrenen Assessor möglich ist. Als Zeitansatz hierfür sollen etwa 15 Minuten realistisch sein [8]. Zu diesem Zweck wird durch ein internationales Expertenkomittee die sogenannte Brief International Cognitive Assessement for MS (BICAMS) Testbatterie vorgeschlagen [40, 11]. Diese Testbatterie setzt sich in der Urversion aus insgesamt drei Untertests zusammen (CVLT-II, BVMT-R und SDMT) [40].

Begonnen wurde in dieser Testreihe stets mit einer abgewandelten Form des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), welcher zur Erfassung der verbalen Merkfähigkeit die als primär linkshemisphärische Domäne gilt. Mit dem VLMT (Abbildung 4) können unterschiedliche Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses, wie die Supraspanne, die Lernleistung, die langfristige Enkodierungs- bzw. Abrufleistung und die Wiedererkennungsleistung erfasst werden [32, 62]. Der VLMT dient im deutschsprachigen Raum und somit im hier durchgeführten Testprotokoll bezüglich der getesteten Domänen als Korrelat, zur in der BICAMS Testbatterie vorgeschlagen englischen Version des CVLT-II [46].
Bei der Durchführung des Tests wurde auf den „delayed Recall“ sowie den Wiedererkennungsdurchgang, welche in der Urfassung des Tests vorgesehen sind, verzichtet. Der verzögerte Abruf sollte laut Testmanual etwa 30 Minuten nach dem Abschluss des Wiedererkennungsdurchgangs erfolgen [32]. Um ein möglichst kurzes aber dennoch zielführendes Erfassen der verbalen Merkfähigkeit zu gewährleisten, wurde auf die Durchführung der beiden eben genannten Durchgänge verzichtet. Dies sollte sicherstellen, dass der zeitlich realisierbare Rahmen in der klinischen Praxis nicht gesprengt wird. Dies erfolgte zudem in Analogie zum

internationalen BICAMS-Protokoll [11].

Das verwendete Testmaterial des VLMT besteht aus einer Wortliste, die sich aus 15 semantisch unabhängigen Wörtern zusammensetzt, welche auf den jeweiligen Kulturkreis angepasst sind. Dies soll einerseits kulturelle Interferenzen minimieren und zum anderen erschwert dies aber die direkte Vergleichbarkeit im multinationalen Kontext.

Die 15 Wörter werden vom Assessor langsam und deutlich in der vorgegebenen Reihenfolge vorgelesen. Anschließend gibt der Proband in beliebiger Reihenfolge die erinnerten Wörter wieder. Er erhält dabei keine Rückmeldung durch den Durchführenden. Der Proband selbst gibt an, wenn er der Meinung ist keine weiteren Wörter mehr abrufen zu können. Im Anschluss erfolgt ein erneutes langsames und deutliches Vorlesen aller 15 Wörter. Diese werden nun erneut in beliebiger Reihenfolge wiedergegeben, ohne dass dabei eine Rückmeldung durch den Durchführenden erfolgt. Insgesamt werden so fünf Durchgänge erfasst. Zielgröße ist sowohl die Gesamtsumme aller korrekt wiedergegebenen Wörter, als auch die jeweilige Punktzahl in den fünf Einzeldurchgängen.

	Liste A	1.	2.	3.	4.	5.
1	**Mutter**					
2	**Farbe**					
3	**Schrank**					
4	**Auto**					
5	**Linie**					
6	**Fluss**					
7	**Geige**					
8	**Hut**					
9	**Garten**					
10	**Arbeiter**					
11	**Ziege**					
12	**Tee**					
13	**Zunge**					
14	**Telefon**					
15	**Arm**					
	Summe	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

***Abbildung 4**: Beispielabbildung für Testmaterial im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT).*

Zur Erfassung der visuellen Merkfähigkeit sowie des räumlichen Gedächtnisses wurde die revidierte Form des Brief Visouspatial Memory Test (BVMT-R) angewendet. In der Urfassung des Tests ist ein verzögerter Abruf nach einer Wartezeit von 25 Minuten

vorgesehen. Weiterhin ist im Anschluss hierzu ein Wiedererkennungsdurchgang beschrieben [36]. Bei der Durchführung des Tests wird, wie schon beim VLMT, die Urfassung des Tests in Analogie zum BICAMS-Protokoll abgewandelt und auf den verzögerten Abruf sowie den Wiedererkennungsdurchgang verzichtet. Hierdurch soll wiederum ein zeitsparendes aber dennoch möglichst tiefgreifendes Assessment für den klinischen Alltag gewährleistet werden [40, 11].

Das verwendete Testmaterial besteht aus einem Stimulusbogen (Abbildung 5), auf welchem sechs voneinander unabhängige geometrische Figuren angeordnet sind und insgesamt drei auszufüllenden Antwortbögen.

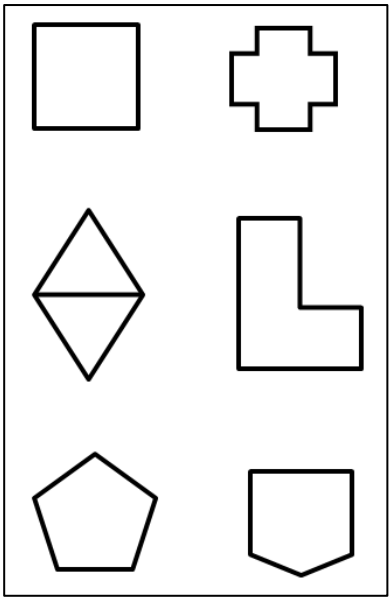


Abbildung 5*: Beispielabbildung eines Stimulusbogens im Brief Visouspatial Memory Test - Revised (BVMT-R).*

Der Untersucher präsentiert dem Probanden den Stimulusbogen für zehn Sekunden. Anschließend wird dieser verdeckt. Der Proband muss nun die eben gezeigten Figuren auf dem ersten Antwortbogen, möglichst richtig, an der ursprünglichen Position auf dem Stimulusbogen wiedergeben. Der Proband hat hierfür keinen Höchstzeitansatz und entscheidet selbst, wann nichts mehr reproduziert werden kann. Tritt dies ein, wird der eben beschriebene Antwortbogen eingesammelt und der Proband erhält im Austausch hierfür den zweiten Antwortbogen. Es folgt ein weiterer Durchgang bei dem der Stimulusbogen erneut für zehn Sekunden präsentiert und anschließend verdeckt wird. Nun wird der Proband aufgefordert, die eben gezeigte Vorlage auf dem zweiten

Antwortbogen wiederzugeben. Erneut erhält der Proband kein Zeitlimit und gibt selbst an, wenn sich an nichts mehr erinnert werden kann. Insgesamt werden nach diesem Schema drei Durchgänge durchlaufen. Für eine an der richtigen Stelle, in korrekter Form wiedergegebene Figur werden zwei Punkte vergeben. Für eine der Vorlage entsprechende Figur, in nicht ganz korrekter Zeichenweise, jedoch an der richtigen Position wird ein Punkt vergeben. Ebenso wird ein Punkt bei einer richtig wiedergegebenen Figur, an falscher Position auf dem Antwortbogen vergeben. Der BVMT-R verwendet lediglich geometrische Figuren, ohne kulturellen Hintergrund. Dies garantiert eine multinationale Anwendbarkeit. Kulturelle Interferenzen können hierdurch verringert, jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden [54].

Als dritter und letzter Punkt in der Testbatterie wurde der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) angewendet (Abbildung 6).

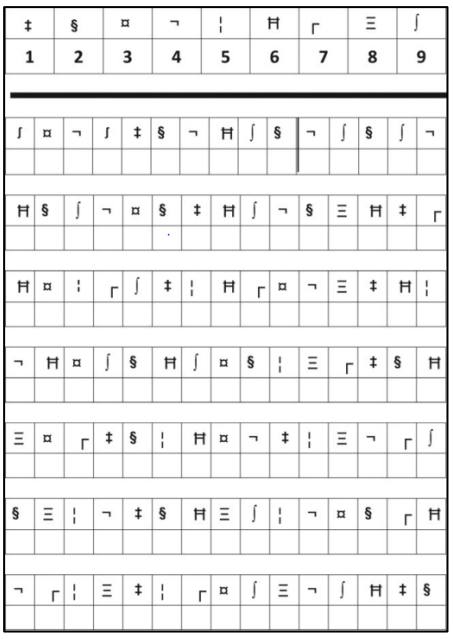


Abbildung 6: *Beispielabbildung für Testmaterial im Symbol Digits Modalities Test (SDMT) [https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult?img=PMC3546642_10.1177_1352458511431076-fig1&req=4, abgerufen am 17.07.2019, veröffentlicht unter der Creative Commons Lizenz Attribution 2.0 Generic (CC BY 2.0), https://creativecommons.org/licenses/by/2.0/].*

Der SDMT erfasst bevorzugt die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und erscheint diesbezüglich als das sensitivste Testverfahren**.** Ebenso fließt beim SDMT das Arbeitsgedächtnis in nur geringem Umfang in das Testergebnis ein und der Test-Retest-Lerneffekt fällt sehr gering aus. Er eignet sich somit gut für Verlaufsbeobachtungen [12, 44, 61]. Bei diesem Test wird einer Reihe von geometrischen Figuren in einer Legende je ein Zahlenwert von eins bis neun zugeordnet. Die an den Probanden gestellte Aufgabe ist es, den in der Legende beschriebenen Figuren die jeweils entsprechenden Zahlenwerte zuzuordnen. Hierfür erhält der Proband genau 90 Sekunden Zeit. Nach Ablauf der Zeit wird der Test abgebrochen. Die Messgröße ist die Anzahl der in 90 Sekunden korrekt wiedergegebenen Zahlenwerte. Um sicher zu gehen, dass der Proband die an ihn gestellte Aufgabe richtig erfasst hat und korrekt durchführt, wird vor dem eigentlichen Test kurz vorgeübt. Die ersten zehn Symbole auf dem Testbogen werden unter Aufsicht des Assessors zugeordnet. Gegebenenfalls wird zu diesem Zeitpunkt noch korrigierend eingegriffen. Nach Ablauf dieser kurzen Testphase erfolgt die Bearbeitung selbstständig [56].

Aufgrund der vorgegebenen kurzen Zeitspanne eignet sich der Test ideal für die routinemäßige klinische Anwendung als Screeningtool [40]. Weiterhin werden für den SDMT nur Symbole und Zahlen verwendet, was den Test nahezu frei von kulturellen Interferenzen macht. Dies garantiert, ebenso wie beim vorher beschriebenen Test, eine weitestgehend multinationale Anwendbarkeit sowie Vergleichbarkeit, zumindest im Raum, in welchem arabische Zahlen verwendet werden. Ganz frei von ethnischen Einflüssen kann jedoch auch dieser Test nicht durchgeführt werden [18].

In der Originalfassung des Tests wird eine sowohl rein mündliche, als auch eine schriftliche Anwendbarkeit beschrieben [34]. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Test von den Probanden schriftlich bearbeitet. Das BICAMS Protokoll sieht eine mündliche Bearbeitung des SDMT vor [11]. Dabei werden die zugeordneten Zahlen verbalisiert und der Untersucher trägt für den Probanden die jeweilige Zahl in das vorgesehen Feld ein. Im Anschluss erfolgt die Kontrolle.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde sich für die Implementierung der schriftlichen Komponente entschieden.

2.4. Statistische Analyse

Bei der Analyse der Datenstruktur konnten Variablen mit quasi-stetiger (z.B. EDSS, Testpunktzahlen) und kategorialer Ausprägung (z.B. Geschlecht, Schulbildung) identifiziert werden. Für die vorliegende Studie wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler minimale und maximale Ausprägungen, Signifikanzen, p-Wertanalysen, t-Tests sowie berechnet. Hier hierfür wurde jeweils das 95%-Konfidenzintervall zugrunde gelegt.

Ebenso wurden für die weitergehende Interpretation der erhaltenen Testpunktzahlen im Hinblick auf ein mögliches pathologisches Abschneiden vorher festgelegte Perzentilen berechnet, falls dies zur eingehenderen Beurteilung der erhaltenen Ergebnisse notwendig war. Die Normalverteilung der jeweils erhaltenen Testergebnisse in den einzelnen Untertests wurde geprüft. Zur Beurteilung der Test-Retestreliabilität wurde die Pearson-Korrelation berechnet (siehe hierzu auch 2.4.).

Zur Berechnung der jeweiligen Statistikroutinen wurde das Statistical-Analysis-(SAS)-Statistikprogramm in der aktuellen Version 9.2 genutzt. Um die Reliabilität der vorliegenden Testbatterie eingehender zu untersuchen, wurde eine zweite Testung im Abstand von ein bis drei Wochen an den ersten Durchlauf durchgeführt. Für die BICAMS-Testbatterie wird hier ein Korrelationskoeffizient mit einem Wert größer 0,70 gefordert [11]. Da eventuell vorhandene Lerneffekte das Ergebnis möglicherweise verändern und beide Gruppen möglicherweise von Lerneffekten profitieren [31, 25, 19], wird das Testmaterial verändert. Bezüglich des VLMT wurde die Wortliste A durch die Wortliste B ersetzt. Diese besteht aus ebenfalls 15 voneinander unabhängigen Wörtern aus verschiedenen semantischen Kategorien. Die Auswahl der Wörter entspricht sich im Schwierigkeitsgrad [30].

Der Stimulusbogen des BVMT-R wurde ebenfalls ausgetauscht. Bei der initialen Testung wird Form 1 verwendet. Beim Retest dient Form 4 als Vorlage. Die Figuren der beiden Unterformen entsprechen sich in ihrer geometrischen Komplexität, sodass sich der initiale Test und der zweite Durchgang ebenfalls im Schwierigkeitsgrad entsprechen [9, 6, 5].

Ursprünglich wurde der SDMT mit nur einer einzigen Testversion publiziert. Später

wurden durch Rao und Kollegen alternative Testversionen entwickelt [49]. Diese scheinen aber nur bedingt vergleichbar zu sein [14]. Weshalb in der vorliegenden Untersuchung auf eine Variation des SDMT verzichtet wurde. Sowohl im initialen Test, als auch im Retest wurde die Urfassung des SDMT in der oben abgebildeten Form verwendet.

Zur statistischen Aufarbeitung der Retest-Reliabilität wurde der Pearson correlation coeffizient (PCC) verwendet. Hierbei handelt es sich um die Kovarianz zweier Variablen, geteilt durch das Produkt der beiden Standardabweichungen (Abbildung 7).

$$\rho_{X,Y} = \frac{\operatorname{cov}(X,Y)}{\sigma_X \sigma_Y}$$

Abbildung 7: Formel des *Pearson correlation coeffizient (PCC).*

Als Variablen wurden jeweils die erzielte Punktzahl im Test und Retest gesetzt. Der Pearson correlation coeffizient gibt die lineare Korrelation zwischen zwei Variablen an und kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Der Wert -1 bedeutet hierbei eine negative lineare Korrelation und der Wert +1 bedeutet eine positive lineare Korrelation. Nimmt der Wert 0 an, so ist hieraus zu folgern, dass keine Korrelation zwischen beiden Variablen besteht. Ob ein gemessener Korrelationskoeffizient als groß oder klein interpretiert wird, hängt stark von der Art der untersuchten Daten ab. Bei psychologischen Fragebogendaten werden z. B. Werte bis ca. 0,3 häufig als klein angesehen, ab ca. 0,5 als gut, während man ab ca. 0,7–0,8 von einer hohen Korrelation spricht.

Weiterhin wurde bezüglich des Person correlation coeffizient eine p-Wertanalyse angestrebt, um festzustellen, ob ein Signifikanzniveau von 0,1% erreicht werden kann [17].

2.5. Ethikvotum

Der Antrag auf Prüfung der geplanten Studie durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg wurde am 02.05.2014 vorgelegt.
Mit dem Bescheid vom 04.06.2014, unter dem internen Aktenzeichen F-2014-048, bestehen laut Ethikkommission keine Bedenken im Hinblick auf die Durchführung der oben beschriebenen Studie. Die gestellten Hinweise wurden berücksichtigt, die Fragebögen wurden vorgelegt und die angesprochenen Änderungen am Informationsblatt für Probanden vorgenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

In der Baselinetestung (T1) konnten von den MS-Patienten im ersten Durchgang (D1) durchschnittlich 7,08 Punkte mit einer Standardabweichung von 1,93 (SD = 1,93) erreicht werden. Dieser Wert konnte über den zweiten (D2), (9,73 Punkte, SD = 2,24), dritten (D3), (11,47 Punkte, SD = 2,28) und vierten Durchgang (D4), (12,08 Punkte, SD = 2,60) auf letztlich durchschnittlich 12,79 Punkte im letzten Durchgang (D5), (SD = 2,18) gesteigert werden (blauer Graph in Abbildung 8, Tabelle 3).
In der Retestung (T2) punkteten die MS-Patienten im ersten Durchgang (D1) mit durchschnittlich 6,61 Punkten (SD = 1,94). Dieser Wert konnte über den zweiten (D2), (9,45 Punkte, SD = 2,35), dritten (D3), (11,00 Punkte, SD = 2,56) und vierten Durchgang (D4), (12,16 Punkte, SD = 2,54) auf letztlich durchschnittlich 12,58 Punkte mit einer Standardabweichung von 2,23 im fünften und letzten Durchgang (D5) gesteigert werden (grüner Graph in Abbildung 8, Tabelle 4).

Tabelle 3: Tabellarische Aufstellung der erzielten Punktzahlen (MW, +/-SD) im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) je Durchgang (D1 - D5) im Baselinetest von Multiple Sklerose Patienten und Kontrollen des von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektivs.

Kohorte / Durchgang	D1	D2	D3	D4	D5
Patienten	7,08 (+/-1,93)	9,73 (+/-2,24)	11,47 (+/-2,28)	12,08 (+/-2,60)	12,79 (+/-2,18)
Kontrollen	7,74 (+/-2,13)	10,29 (+/-2,56)	11,81 (+/-2,22)	12,63 (+/-2,16)	13,15 (+/-1,82)

Demgegenüber stehen die Kontrollen. Diese konnten in der Baselinetestung (T1) im ersten Durchgang (D1) durchschnittlich 7,74 Punkte erreichen (SD = 2,13). Dieser Wert konnte über den zweiten (D2), (10,29 Punkte, SD = 2,56), dritten (D3), (11,81 Punkte,

SD = 2,22) und vierten Durchgang (D4), (12,63 Punkte, SD = 2,16) auf letztlich durchschnittlich 13,15 Punkte mit einer Standardabweichung von 1,82 im letzten Durchgang (D5) gesteigert werden (roter Graph in Abbildung 8, Tabelle 3).
In der Retestung (T2) punkteten die Kontrollen im ersten Durchgang (D1) mit durchschnittlich 7,51 Punkten (SD = 2,42). Dieser Wert konnte über den zweiten (D2), (10,64 Punkte, SD = 2,55), dritten (D3), (12,04 Punkte, SD = 2,28) und vierten Durchgang (D4), (12,83 Punkte, SD =2,10) auf letztlich durchschnittlich 13,23 Punkte mit einer Standardabweichung von 1,87 im fünften und letzten Durchgang (D5) gesteigert werden (lila Graph in Abbildung 8, Tabelle 4).

Tabelle 4: Tabellarische Aufstellung der erzielten Punktzahlen (MW, +/-SD) im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT) je Durchgang (D1 - D5) im Retest von Multiple Sklerose Patienten und Kontrollen des von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektivs.

Kohorte / Durchgang	**D1**	**D2**	**D3**	**D4**	**D5**
Patienten	6,61 (+/-1,94)	9,45 (+/-2,35)	11,00 (+/-2,56)	12,16 (+/-2,54)	12,58 (+/-2,23)
Kontrollen	7,51 (+/-2,42)	10,64 (+/-2,55)	12,04 (+/-2,28)	12,83 (+/-2,10)	13,23 (+/-1,87)

Bei der Betrachtung der Graphen zeigte sich eine vergleichbare Steigung der einzelnen Graphen und somit Punktzahlen in den einzelnen Durchgängen D1 bis D5 im Vergleich von Patienten und Kontrollen. Die Lernkurve im verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest schien somit in der hier erhobenen Datensammlung bei Erkrankten ähnlich wie bei den Kontrollen zu verlaufen. Ebenso imponierte ein diskret höheres Punktniveau der Kontrollen im Vergleich zu den Patienten (Abbildung 8). Für die einzelnen Durchgänge wurden keine statistischen Signifikanzen berechnet. Diese folgen in der Betrachtung der von den Patienten und Kontrollen erreichten Gesamtpunktzahlen im VLMT, sowohl im Vergleich von Baseline-, als auch Retestung.

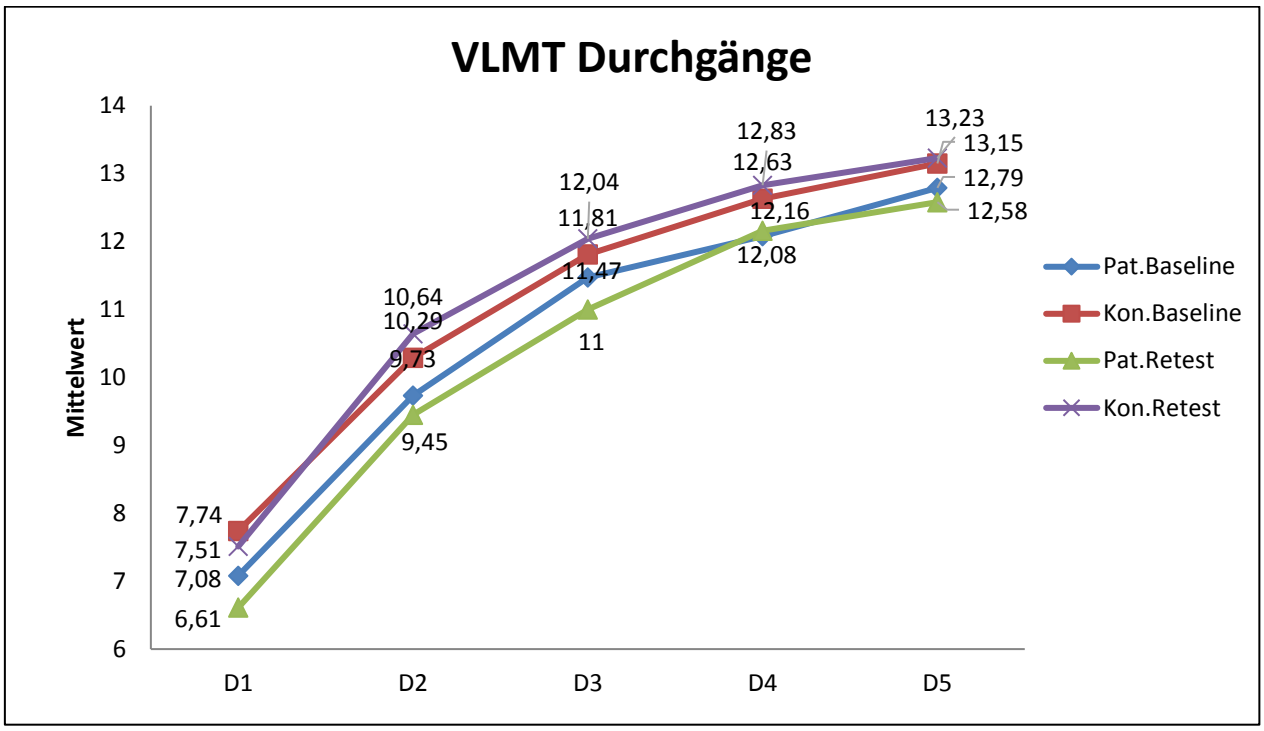


Abbildung 8: *Graphische Darstellung der erreichten Punktzahlen (MW, +/-SD) in den Einzeldurchgängen (D1 - D5) des Verbalen Lern-und Merkfähigkeitstests bei Multiple Sklerose Patienten und Kontrollen in der Baseline- sowie in der Retestung des von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektivs.*

Betrachtete man die erreichten Gesamtpunktzahlen (also die Summe von Durchgang 1 bis Durchgang 5) bestätigte sich sowohl in der Baselinetestung, als auch in der Retestung der schon bei den erzielten Einzelpunktzahlen gewonnene Eindruck. Für die folgenden Interpretationen wurde das 95%-Konfidenzintervall zugrunde gelegt.

Die Kontrollgruppe konnte in der Baselinetestung insgesamt 55,51 Punkte erzielen (SE = 0,94, SD = 9,20). Die MS-Patienten erreichten hier lediglich eine Gesamtpunktzahl von 53,14 (SE = 1,22, SD = 9,63). Die Graphische Aufarbeitung erfolgt in Abbildung 9 in der Baselinespalte. Es konnte somit für die Baselinetestung ein Trend für ein besseres Abschneiden der Kontrollgruppe im Vergleich zu den MS-Patienten nachgewiesen werden ($t(156) = 1,55$, $p = 0,12$).

Bei der Analyse der Retestwerte erhielt man eine durchschnittliche Punktzahl von 56,38 (SE = 1,00, SD = 9,77). Die MS-Patienten erreichten hier lediglich eine Gesamtpunktzahl von 51,81 (SE = 1,28, SD = 10,10). Die graphische Aufarbeitung erfolgt in Abbildung 9 in der Retestspalte. Es konnte somit für die Retestung ein hoch

signifikant besseres Abschneiden der Kontrollgruppe im Vergleich zu den MS-Patienten nachgewiesen werden ($t(156) = 2{,}83$, $p < 0{,}01$). Ohne eindeutig belegbare statistische Signifikanz blieb der Lerneffekt von Baseline zu Retest. Die Kontrollgruppe konnte bezüglich der Punktzahl einen Zuwachs verzeichnen, wohingegen die Patienten sogar Einbuße in der Punktzahl von der ersten zur zweiten Testung hinnehmen mussten. Die Kontrollgruppe schien daher von Lerneffekten zu profitieren. Bei den MS-Erkrankten ließ sich eine solche Tendenz nicht erkennen. Wie auch die graphische Aufarbeitung in Abbildung 9 zeigte.

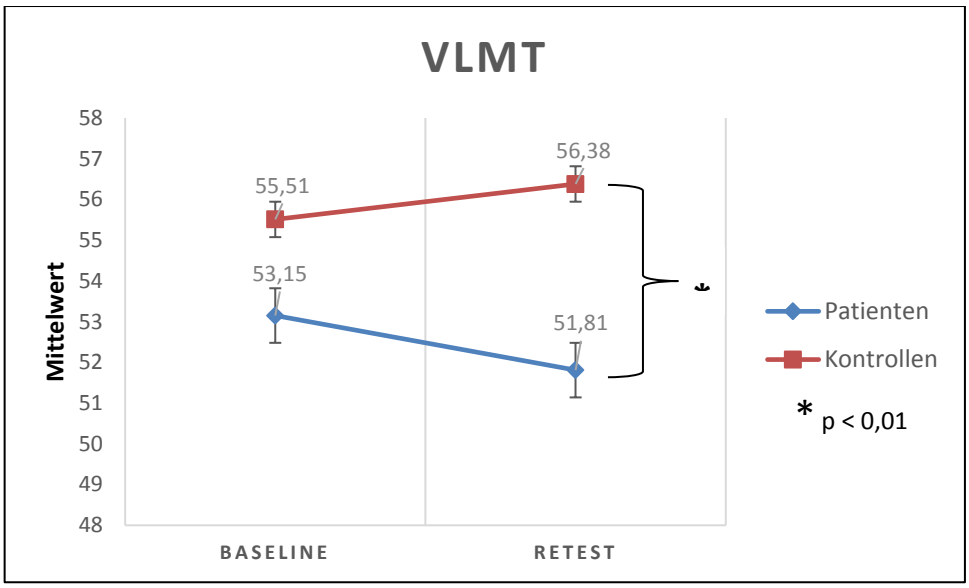


Abbildung 9: *Graphische Darstellung der erreichten Gesamtpunktzahlen (MW, +/-SE) im Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) der Multiple Sklerose Patienten und Kontrollen in der Baseline- sowie in der Retestung des von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektivs.*

Die Pearson-Korrelation zwischen Baseline- und Retestung zeigte bei den Patienten einen statistisch hoch signifikanten Wert von 0,79 ($PCC = 0{,}79$, $p < 0{,}001$). Dies konnte als gute Test-Retestreliabilität bei den Patienten gewertet werden.

Betrachtete man die Korrelation zwischen Baseline- und Retestung in der Gruppe der Kontrollen, erhielt man ebenfalls einen statistisch hoch signifikanten Wert von 0,60 ($PCC = 0{,}60$, $p < 0{,}001$). Dies konnte ebenfalls als gute Test-Retestreliabilität in der Gruppe der Kontrollen gewertet werden.

3.2. Brief Visouspatial Memory Test - Revised (BVMT-R)

In der Baselinetestung konnte von den MS-Patienten im ersten Durchgang (D1) im Durchschnitt eine Punktzahl von 6,34 erreicht werden (SD = 2,83). Im zweiten Durchgang (D2) konnte eine Punktzahl von 8,61 im Durchschnitt erzielt werden (SD = 2,88). Dieser Wert konnte schließlich auf eine durchschnittliche Punktzahl von 10,03 (SD = 2,60) im dritten und letzten Durchgang (D3) gesteigert werden (grüner Graph in Abbildung 10, Tabelle 5).

Tabelle 5: Tabellarische Aufstellung der erzielten Punktzahlen (MW, +/-SD) im Brief Visouspatial Memorx Test - Revised (BVMT-R) je Durchgang (D1 - D3) im Baselintest von Multiple Sklerose Patienten und Kontrollen des von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektivs.

Kohorte / Durchgang	D1	D2	D3
Patienten	6,34 (+/-2,83)	8,61 (+/-2,88)	10,03 (+/-2,60)
Kontrollen	7,22 (+/-2,69)	10,03 (+/-2,19)	11,01 (+/-1,69)

In der Retestung (T2) konnten von den MS-Patienten im ersten Durchgang (D1) durchschnittlich 6,02(SD = 2,73) Punkte erreicht werden. Im zweiten Durchgang (D2) konnte eine Punktzahl von 8,85 (SD = 2,97) im Durschnitt erzielt werden. Dieser Wert konnte schließlich auf eine durchschnittliche Punktzahl von 9,97 (SD = 2,46)im dritten und letzten Durchgang (D3) gesteigert werden (grauer Graph in Abbildung 10, Tabelle 6). Demgegenüber stehen die Kontrollen. Diese konnten in der Baselinetestung (T1) im ersten Durchgang (D1) durchschnittlich 7,22 Punkte (SD = 2,69) erreichen. Im zweiten Durchgang (D2) stieg dieser Wert auf durchschnittlich 10,03 Punkte (SD = 2,19). Im dritten und letzten Durchgang (D3) konnten letztlich im Mittel 11,01 Punkte (SD = 1,69) verzeichnet werden (lila Graph in Abbildung 10, Tabelle 5).

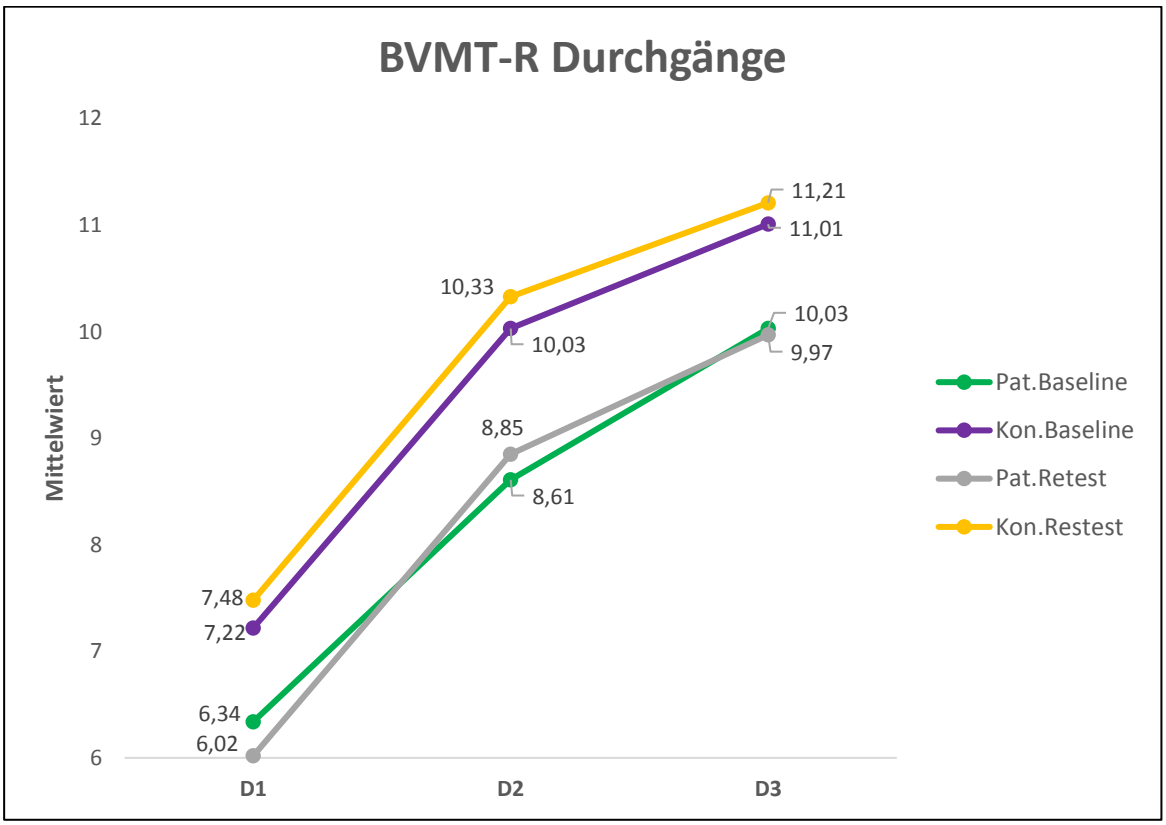


Abbildung 10: *Graphische Darstellung der erreichten Punktzahlen (MW, +/-SD) in den Einzeldurchgängen (D1 - D3) im Brief Visouspatial Memory Test - Revised (BVMT-R) der Multiple Sklerose Patienten und Kontrollen in der Baseline- sowie in der Retestung des von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektivs.*

In der Retestung (T2) konnten von der Kontrollgruppe im ersten Durchgang (D1) durchschnittlich 7,48 Punkte (SD = 2,63) erreicht werden. Im zweiten Durchgang (D2) lag Punktzahl im Durchschnitt bei 10,33 (SD = 1,97). Dieser Wert konnte schließlich auf eine durchschnittliche Punktzahl von 11,21 (SD = 1,42) im dritten und letzten Durchgang (D3) gesteigert werden (gelber Graph in Abbildung 10, Tabelle 6).

Tabelle 6: Tabellarische Aufstellung der erzielten Punktzahlen (MW, +/-SD) im Brief Visouspatial Memory Test - Revised (BVMT-R) je Durchgang (D1 - D3) im Retest von Multiple Sklerose Patienten und Kontrollen des von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektivs.

Kohorte / Durchgang	D1	D2	D3
Patienten	6,02 (+/-2,73)	8,85 (+/-2,97)	9,97 (+/-2,46)
Kontrollen	7,48 (+/-2,63)	10,33 (+/-1,97)	11,21 (+/-1,42)

Bei neuerlicher Betrachtung der Graphen in Abbildung 10 konnte in Analogie zu den Ergebnissen beim VLMT eine ähnliche Steigung bei Patienten sowie den Kontrollen erahnt werden. Die erreichten Punktzahlen stiegen sowohl bei MS-Erkrankten, als auch in der Kontrollgruppe gleichförmig an. Wie schon beim VLMT aufgefallen, scheint die Lernkurve während der Testung im Vergleich von MS-Erkrankten und Kontrollen beim BVMT-R ähnlich zu verlaufen. Ebenso imponiert auch beim BVMT-R in den einzelnen Durchgängen ein diskret höheres Punktniveau der Kontrollen, im Vergleich zu den Patienten. Für die einzelnen Durchgänge wurden hier wiederum keine statistischen Signifikanzen berechnet. Diese folgen in der Betrachtung der von den Patienten und Kontrollen erreichten Gesamtpunktzahlen des BVMT-R sowohl im Vergleich von Baseline- und Retestung.

Bei der Betrachtung der erreichten Gesamtpunktzahlen des BVMT-R bestätigte sich sowohl in der Baselinetestung (T1), als auch in der Retestung (T2) der bei den erzielten Einzelpunktzahlen gewonnene Eindruck. Für die folgenden Interpretationen wurde erneut das 95%-Konfidenzintervall zugrundegelegt.
Die Kontrollgruppe konnte in der Baselinetestung (T1) insgesamt 28,26 Punkte erreichen (SE = 0,60, SD = 5,86). Die MS-Patienten erreichten hier lediglich eine Gesamtpunktzahl von 24,98 (SE = 0,09, SD = 7,67). Die graphische Aufarbeitung erfolgt in Abbildung 11 in der Baselinespalte.

Es konnte somit für die Baselinetestung (T1) ein hoch signifikant besseres Abschneiden der Kontrollgruppe im Vergleich zu den MS-Patienten nachgewiesen werden ($t(156) = 3{,}04$, $p < 0{,}01$).

Die Analyse der Retestung (T2) ergab eine durchschnittliche Punktzahl von 29,02 für die Kontrollgruppe (SE = 0,53, SD = 5,24). Die MS-Patienten erreichen hier lediglich eine Gesamtpunktzahl von 24,84 (SE = 0,09, SD = 7,64). Die graphische Aufarbeitung erfolgt in Abbildung 11 in der Retestspalte.

Es konnte somit auch für die Retestung (T2) ein hoch signifikant besseres Abschneiden der Kontrollgruppe im Vergleich zu den MS-Patienten nachgewiesen werden ($t(156) = 4{,}11$, $p < 0{,}01$). Erneut ohne eindeutig nachweisbare statistische Signifikanz blieben die Lerneffekte beim BVMT-R. Die Kontrollgruppe konnte erneut die ermittelte durchschnittliche Punktzahl bei der zweiten im Vergleich zur ersten Testung steigern, wohingegen die MS-Patienten, wie schon beim VLMT festgestellt, Einbußen bezüglich der erreichten Durchschnittspunktzahl machten.

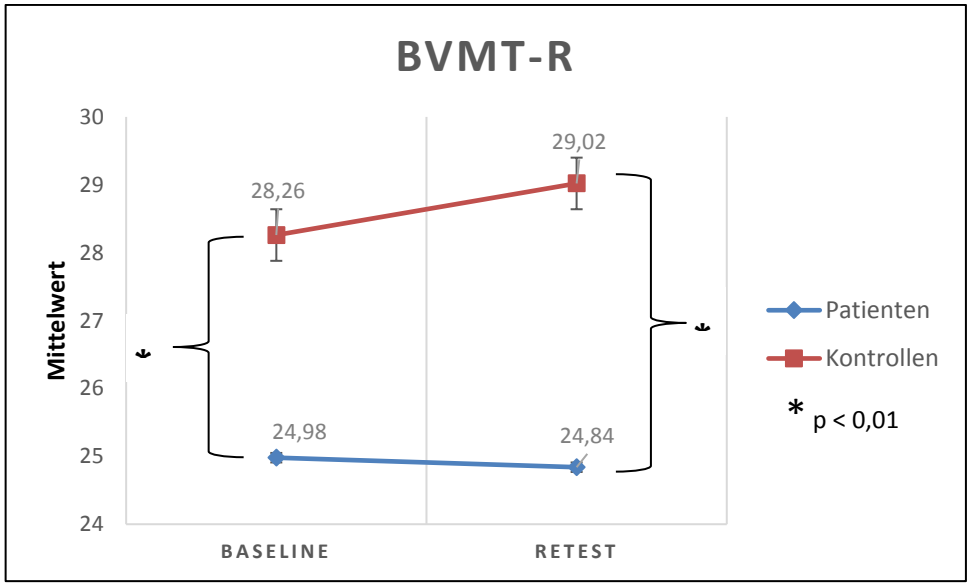


Abbildung 11: *Graphische Darstellung der erreichten Gesamtpunktzahlen (MW, +/-SE) im Brief Visouspatial Memory Test - Revised (BVMT-R) der Multiple Sklerose Patienten und Kontrollen in der Baseline- sowie in der Retestung des von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektivs.*

Die Pearson-Korrelation zwischen Baseline- (T1) und Retestung (T2), zeigte bei den Patienten einen statistisch hoch signifikanten ($p < 0,001$) Wert von 0,78 (PCC = 0,78). Dies konnte als gute Test-Retestreliabilität des BVMT-R bei den Patienten gewertet werden. Die Korrelation zwischen Baseline- und Retestung in der Gruppe der Kontrollen zeigte einen statistisch hoch signifikanten ($p < 0,001$) Wert von 0,60 (PCC = 0,60). Dies konnte ebenfalls als gute Test-Retestreliabilität beim BVMT-R in der Gruppe der Kontrollen gewertet werden.

3.3. Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Bei der Auswertung des SDMT erhielt man in der Baselinetestung (T1) für die MS-Patienten eine Punktzahl von 45,45 (SE = 0,15, SD = 12,12). Bei der Retestung (T2) erhielt man in der Gruppe der MS-Patienten eine durchschnittliche Punktzahl von 46,76 (SE = 0,16, SD = 12,99). Siehe hierzu auch in Abbildung 12 (blauer Graph).
Für die Kontrollgruppe erhielt man in der Baselinetestung (T1) eine durchschnittliche Punktzahl von 52,00 (SE = 1,18, SD = 11,53). Bei der Retestung (T2) erhielt man in der Gruppe Kontrollen eine durchschnittliche Punktzahl von 56,51 (SE = 1,36, SD = 13,34). Die graphische Aufarbeitung erfolgt in Abbildung 12 (roter Graph).Bei Betrachtung der Steigungen gewinnt man, wie schon beim VLMT bzw. BVMT-R erneut den Eindruck, dass die Kontrollgruppe beim Retest etwas mehr von Lerneffekten profitieren konnten als die an MS Erkrankten. Betont werden muss, dass auch hier keine statistischen Signifikanzen erhoben werden konnten.

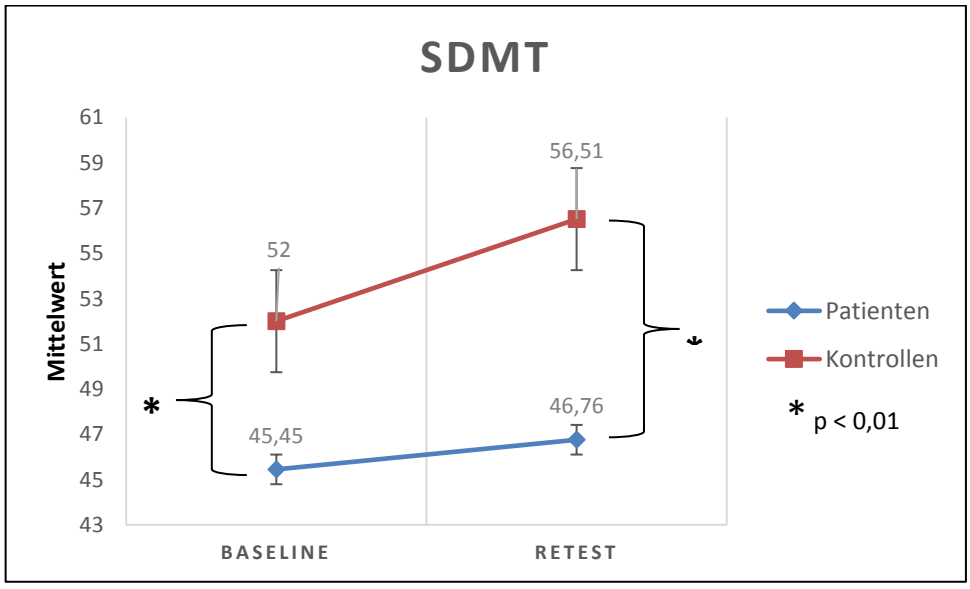


Abbildung 12: *Graphische Darstellung der erreichten Gesamtpunktzahlen (MW, +/-SE) im Symbol Digits Modalities Test (SDMT) der Multiple Sklerose Patienten und Kontrollen in der Baseline- sowie in der Retestung des von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektivs.*

Jedoch konnte für die Baselinetestung ein hoch signifikant besseres Abschneiden der Kontrollen im Vergleich zu den MS-Patienten nachgewiesen werden ($t(156) = 3,42$, $p < 0,01$). Selbiges konnte für die Retestung statistisch hoch signifikant belegt werden ($t(156) = 3,42$, $p < 0,01$).

Die Betrachtung der Pearson-Korrelation zwischen Baseline- und Retestung zeigte bei den Patienten einen statistisch hoch signifikanten ($p < 0,001$) Zusammenhang von 0,92 ($PCC = 0,92$). Dies konnte als sehr gute Test-Retestreliabilität bei den Patienten gewertet werden.

Bei der Betrachtung der Korrelation zwischen Baseline- und Retestung in der Gruppe der Kontrollen, erhielt man einen statistisch hoch signifikanten ($p < 0,001$) Wert von 0,84 ($PCC = 0,84$). Dies konnte als gute Test-Retestreliabilität auch in der Gruppe der Kontrollen gewertet werden.

3.4. Anteil der kognitiv beeinträchtigten MS-Patienten in der vorliegenden Stichprobe

Will man nun anhand der erhaltenen Daten den Anteil der kognitiv beeinträchtigten MS-Patienten bestimmen, muss ein Grenzwert festgelegt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde ein pathologisches Abschneiden bei Testwerten gleich oder unterhalb des Punktwerts der fünften Perzentile im Vergleich zur der Kohorte der Kontrollen bei der Baselinetestung festgelegt.

Bei der Betrachtung des VLMT lag der maximal erzielte Wert bei der Baselinetestung innerhalb der Kontrollgruppe bei 74 Punkten. Die minimal erzielte Testpunktzahl lag bei 30. Das erste Quartil lag bei 47 Punkten. Der Median wurde bei 56 Punkten gebildet. Das dritte Quartil lag bei 63 Punkten. Die für die folgenden Betrachtungen relevante fünfte Perzentile lag bei 39 Punkten (Tabelle 7).

Tabelle 7: Aufstellung der Perzentilen aus der Kontrollgruppe als Referenz beim Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) im Baselinedurchgang des von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektivs.

Perzentilen	
Perzentile	**Wert**
100%	74
99%	74
95%	70
90%	67
75%	63
50% Median	56
25%	47
10%	43
5%	39
1%	30
0%	30

Bei der Betrachtung des BVMT-R lag der maximal erzielte Wert bei der Baselinetestung innerhalb der Kontrollgruppe bei 36 Punkten. Die minimal erzielte Testpunktzahl lag bei 12. Das erste Quartil lag bei 25 Punkten. Der Median wird bei 30 Punkten gebildet. Das dritte Quartil lag bei 33 Punkten. Die für die folgenden Betrachtungen relevante fünfte Perzentile lag bei 16 Punkten (Tabelle 8).

Tabelle 8: Aufstellung der Perzentilen aus der Kontrollgruppe als Referenz beim Brief Visouspatial Memory Test - Revised (BVMT-R) Baselinedurchgang des von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektivs.

Perzentilen	
Perzentile	**Wert**
100%	36
99%	36
95%	36
90%	34
75%	33
50% Median	30
25%	25
10%	21
5%	16
1%	12
0%	12

Bei der Betrachtung des SDMT lag der maximal erzielte Wert bei der Baselinetestung innerhalb der Kontrollgruppe bei 89 Punkten. Die minimal erzielte Testpunktzahl lag bei 24. Das erste Quartil lag bei 45 Punkten. Der Median wurde bei 52 Punkten gebildet. Das dritte Quartil lag bei 58 Punkten. Die für die folgenden Betrachtungen relevante fünfte Perzentile lag bei 35 Punkten (Tabelle 9).

Tabelle 9: Aufstellung der Perzentilen aus der Kontrollgruppe als Referenz beim Symbol Digits Modalities Test (SDMT) Baselinesurchgang des von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektivs.

Perzentilen	
Perzentile	**Wert**
100%	89
99%	89
95%	75
90%	65
75%	58
50% Median	52
25%	45
10%	39
5%	35
1%	24
0%	24

Bewertet man anhand der fünften Perzentile die als pathologisch einzustufenden Testergebnisse der MS-Patienten in der Baselinetestung des VLMT, lagen insgesamt 7 Patienten mit ihren erzielten Testergebnissen beim VLMT unter der fünften Perzentile der Kontrollgruppe. Das entsprach einem relativen Anteil von 11,3%.

Führte man dieselbe Betrachtung für den BVMT-R durch, so lagen insgesamt 6 Patienten mit ihren erzielten Testergebnissen beim BVMT-R unter der fünften Perzentile der Kontrollgruppe. Dies entsprach wiederum einem relativen Anteil von 9,7%.

Bewertet man nun erneut anhand der fünften Perzentile die als pathologisch einzustufenden Testergebnisse der MS-Patienten in der Baselinetestung des SDMT, lagen insgesamt 13 Patienten mit ihren erzielten Testergebnissen beim SDMT unter der fünften Perzentile der Kontrollgruppe. Das entsprach einem relativen Anteil von 21%. Die absolute und die relative Häufigkeit der als pathologisch eingestuften Testergebnisse werden in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Absolute und relative Häufigkeiten der pathologischen Ergebnisse in der Kohorte der Multiple Sklerose Patienten in den einzelnen Untertests des von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektivs.

	Anzahl	**Relative Häufigkeit**
VLMT	7	11,3%
BVMT-R	6	9,7%
SDMT	13	21%

Bestimmt werden soll nun der Anteil der Patienten, die in einem, zwei, oder allen drei Untertests pathologisch abschnitten. Bei insgesamt einem der Untertests schnitten insgesamt 13 Patienten pathologisch ab. Dies entsprach einem relativen Anteil von 21%. Für diese Betrachtung war es unerheblich, ob das pathologische Abschneiden im VLMT, BVMT-R oder SDMT vorliegt. Es musste lediglich ein Testgesamtergebnis pathologisch ausfallen. Dies wurde, wie weiter oben dargelegt, als Testpunktzahl unterhalb der fünften Perzentile der Baselintestung der Kontrollen festgelegt.

Bei insgesamt fünf Patienten waren zwei der Untertests als pathologisch zu werten. Dies entsprach wiederum einem relativen Anteil von 8,1%. Erneut war für diese Betrachtung unerheblich, ob das pathologische Abschneiden im VLMT, BVMT-R oder SDMT vorliegt. Es mussten insgesamt lediglich zwei beliebige Tests pathologisch ausfallen. Als pathologisch wurde ein Abschneiden mit einer Testpunktzahl unterhalb der fünften Perzentile gewertet. Bei drei der eingeschlossenen Patienten fielen alle drei Tests pathologisch aus. Das heißt, sie schnitten mit allen drei Testpunktzahlen jeweils unterhalb der fünften Perzentile der Baselinetestung der Kontrollen ab. Dies entsprach einem relativen Anteil von 4,8%. Die tabellarische Aufarbeitung der gewonnenen Ergebnisse erfolgt in Tabelle 11.

Bei Betrachtung der gesamten Testbatterie lag die Anzahl der Patienten, die in mindestens einem der drei Untertests ein pathologisches Ergebnis hatten bei 13. In der vorliegenden Arbeit konnten somit insgesamt 13 Patienten als kognitiv beeinträchtigt identifiziert werden. Dies entsprach anhand der vorher festgelegten Kriterien, einer Prävalenz von kognitiver Beeinträchtigung im hier untersuchten Patientengut von 21%.

Tabelle 11: Absolute und relative Häufigkeiten der kognitiv beeinträchtigten Multiple Sklerose Patienten in einem, zwei oder drei Untertests des von Juni 2014 bis August 2015 in der neurologischen Gemeinschaftspraxis eingeschlossenen Untersuchungskollektivs.

	Anzahl	**Relative Häufigkeit**
Ein Test pathologisch	13	21%
Zwei Tests pathologisch	5	8,1%
Drei Tests pathologisch	3	4,8%

4. Diskussion

Die internationale BICAMS-Initiative schlägt für den deutschsprachigen Raum ein testpsychologisches Screeningtool auf Basis des VLMT, BVMT-R sowie SDMT zur Erfassung eventuell vorhandener kognitiver Defizite bei MS-Patienten für die routinemäßige klinische Anwendung vor [46]. Die bisher vordringlich zur Anwendung gekommenen Testbatterien MACFIMS und BRB-N konnten sich bisher im klinischen Alltag nicht flächendecken zu routinemäßigen Anwendung durchsetzen. Als Gründe hierfür scheinen der benötigte Zeitaufwand, als auch die Notwendigkeit speziell geschulten Personals, eine wichtige Rolle zu spielen [7]. Die BICAMS-Initiative schlägt daher eine in etwa 15 Minuten durchführbare Testreihe vor, bei welcher weder spezielles Material, noch speziell geschultes Personal notwendig sind [9]. Bei der Durchführung der Studie durch den Autor konnte festgestellt werden, dass die benötigten Materialien leicht einsetzbar und günstig zu erhalten sind. Der vorgegebene zeitliche Rahmen konnte größtenteils eingehalten werden. Die angewendeten Tests wurden von allen eingeschlossenen Probanden leicht verstanden. Die Auswertung gelang einfach und zügig.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, sich mit der Aussagekraft der auf oben genannte Kriterien reduzierten Testbatterie auseinandersetzten und festzustellen, ob sie sensitiv genug ist, signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kohorten zu erfassen. Ebenso soll eine Aussage über den Anteil der als pathologisch zu wertenden Testergebnisse in der Kohorte der MS-Patienten gemacht und ein Literaturvergleich angestellt werden.

Dies besitzt eine hohe praktisch-klinische Relevanz, da kognitive Beeinträchtigungen in allen klinischen Stadien/Verlaufsformen, inklusive dem klinisch isolierten Syndrom (CIS) und der primär schubförmigen Verlaufsform (RRMS) der Multiplen Sklerose nachgewiesen werden können [22, 55, 3]. Zum am häufigsten verwendeten klinischen Verlaufsparameter, dem EDSS, besteht häufig nur eine geringe Korrelation [2]. Routinemäßige klinische Anwendung von Testbatterien zur Feststellung und Verlaufsbeurteilung kognitiver Defizite scheiterten bisher [45]. Fortschritte auf diesem Gebiet des Assessment sind daher unabdingbar, um den Krankheitsverlauf suffizient zu

bewerten und den Behandlungserfolg auch in Bezug auf die Progression kognitiver Leistungseinschränkungen als Surrogatmarker besser einschätzen zu können. Bei frühzeitigem zielführenden Assessment kann so die Krankheitsprogression, auch im Hinblick auf sich ausbreitende kognitive Defizite, bewertet werden. Dies kann helfen, die Therapiemöglichkeiten frühzeitig auszuschöpfen und dem Patienten eine geeignete Unterstützung zukommen zu lassen.

Kann mithilfe des modifizierten VLMT ein signifikanter Unterschied zwischen MS-Patienten und Kontrollen festgestellt werden?

In der Baselinetestung konnten die Patienten im Durchschnitt 53,15 Punkte verzeichnen und die Kontrollgruppe im Schnitt 55,51 Punkte. Es konnte für die Baselinetestung nur ein Trend für ein besseres Abschneiden der Kontrollgruppe im Vergleich zu den MS-Patienten nachgewiesen werden.
In der Retestung konnten die Patienten im Durchschnitt 51,81 Punkte erreichen. Die Kontrollgruppe konnte durchschnittlich 56,38 Punkte erzielen und schnitt somit im Retest hoch signifikant besser ab.
Es konnte somit für beide Testzeitpunkte ein besseres Abschneiden der Kontrollgruppe mit guter Test-Retestreliabilität belegt werden.
Bei Betrachtung der absoluten Differenzen (2,36 respektive 4,57 Punkte) stellt man fest, dass die Differenz zwischen beiden Gruppen sowohl in der Baselinetestung als auch in der Retestung relativ gering ausfallen. Trotzdem können einige Testergebnisse als pathologisch identifiziert werden. Die Literatur sieht hierfür teilweise eine Abweichung von der Kontrollgruppe um mindestens eine Standardabweichung (teilweise 1,5 SD oder 2 SD) vor [45]. In Analogie zum griechischen Protokoll wird hier ein Abschneiden unterhalb der fünften Perzentile der Kontrollgruppe in der Baselinetesung als pathologisch gewertet [48]. In der vorliegenden Studie konnten anhand dieses Kriteriums insgesamt 7 Testergebnisse als pathologisch identifiziert werden, was einem relativen Anteil von 11,3% entspricht.

Ein Vergleich mit den bereits im Ausland publizierten BICAMS-Untersuchungen fällt schwer, da im deutschsprachigen Raum die abgewandelte Form des CVLT-II in der BICAMS-Originalversion [9, 10] durch die hier untersuchte abgewandelte Form des VLMT ersetzt wird. In anderen nicht englischsprachigen Ländern wird ebenso der CVLT-II durch andere geeignete Testverfahren ersetzt [48]. In der einzigen bisher veröffentlichten Studie, im deutschsprachigen Raum wurden insgesamt 82 MS-Patienten und 62 Kontrollen untersucht. In Bezug auf den VLMT konnte hier durch die Kontrollen eine Punktzahl von 54,4 und durch die Patienten eine Punktzahl von 52,0 erreicht werden [46]. Die Ergebnisse scheinen in Bezug auf die erreichte Testpunktzahl somit durchaus vergleichbar.
Insgesamt scheinen die Diskrimination pathologischer Ergebnisse und somit auch die Sensitivität beim VLMT im Vergleich zu den beiden anderen Tests eher schlechter zu sein. Die absolute Punktdifferenz ist gering und in der Baselinetestung lässt sich gar nur ein Trend für ein besseres Abscheiden der Kontrollgruppe nachweisen.

Kann mithilfe des modifizierten BVMT-R ein signifikanter Unterschied zwischen MS-Patienten und Kontrollen festgestellt werden?

In der Baselinetestung konnten die Patienten im Durchschnitt 24,98 Punkte verzeichnen und die Kontrollgruppe im Schnitt 28,36 Punkte. Es konnte für die Baselinetestung ein hoch signifikant besseres Abschneiden der Kontrollgruppe im Vergleich zu den MS-Patienten nachgewiesen werden.
Selbiges gilt für die Retestung. Hier konnten die Patienten im Durchschnitt 24,84 Punkte erreichen. Die Kontrollgruppe konnte durchschnittlich 29,02 Punkte erzielen und schnitt somit auch im Retest hoch signifikant besser ab.
Es konnte somit für beide Testzeitpunkte ein hoch signifikant besseres Abschneiden der Kontrollgruppe mit guter Test-Retestreliabilität belegt werden.
Im Vergleich mit dem VLMT zeigten sich hier größere absolute Differenzen in den erreichten Punktzahlen im Baseline- als auch im Retest (3,38 respektive 4,18 Punkte). Dies ist vor allem im Hinblick auf die erreichbare deutlich geringere absolute

Maximalpunktzahl im BVMT-R bemerkenswert, da dies eine noch größere relative Punktdifferenz zur Folge hat. Der BVMT-R scheint daher im Vergleich zum VLMT sensibler für die bei MS entstehenden kognitiven Defizite zu sein. Der BVMT-R prüft wie auch bereits eingangs geschildert, bevorzugt das nonverbale Gedächtnis. In der vorliegenden Testkohorte scheint dies durch die degenerativen Prozesse stärker beeinträchtigt als das verbale Gedächtnis. Möglicherweise kann hier mitunter durch die MS-Patienten auch weniger kompensiert werden als bei Störungen im verbalen Gedächtnis.

Mithilfe des BVMT-R konnten in der Kohorte der MS-Patientin anhand der fünften Perzentile insgesamt sechs Tests der Baselinetestung als pathologisch identifiziert werden. Dies entspricht einer relativen Häufigkeit von 9,7%.

Bezüglich der abgewandelten Form des BVMT-R fällt der Vergleich mit bereits erschienener Literatur leichter, da dieser Subtest auch in der Urfassung des BICAMS-Protokolls verwendet wird [9,10].

In einer Publikation von Spedo et al. konnten in Brasilien 58 MS-Patienten und 58 Kontrollen eingeschlossen werden. Hier zeigten sich für die Kontrollen im Durchschnitt 23,8 Punkte mit einer Standardabweichung von 7,7 (SD = 7,7). Für die MS-Patienten konnten durchschnittlich 19,9 Punkte mit einer Standardabweichung von 8,6 (SD = 8,6) verzeichnet werden [57].

De Caneda et al. konnten ebenfalls in Brasilien eine Gruppe von 40 MS-Patienten untersuchen. Hier erhielten sie eine durchschnittliche Punktzahl von 20,7 mit einer Standardabweichung von 7,5 (SD = 7,5) [20].

Vanotti et al. untersuchten eine spanisch sprechende Subpopulation in Argentinien und schlossen in ihre Studie insgesamt 100 gesunde Kontrollen sowie 50 MS-Patienten ein.Sie erhielten hierbei eine durchschnittliche Punktzahl von 20,70 mit einer Standardabweichung von 7,74 (SD = 7,74) bei den MS-Patienten. Die gesunden Kontrollen punkteten mit durchschnittlich 23,44 bei einer Standardabweichung von 5,84 (SD = 5,84) [60].

In einer Studie von Goretti et al. in einer italienischen Subpopulation wurden 243 gesunde Kontrollen untersucht. Hier erhielten sie beim BVMT-R eine durchschnittliche Punktzahl von 28,1 im Baselinetest mit einer Standardabweichung

von 6,1 (SD = 6,1) und zwei Wochen später im Retest 31,3 Punkte mit einer Standardabweichung von 5,5 (SD = 5,5) [8].
Es zeigt sich somit in der hier vorliegenden Studie ein ähnliches Leistungsniveau wie in bereits publizierten Studien. Als möglicher Erklärungsansatz für die diskreten Unterschiede mögen unterschiedliche Bildungsniveaus, Altersstrukturen oder differierende Formvorlagen dienen. Insgesamt scheint die hier vorliegende Erhebung mit Betrachtung des BVMT-R im internationalen Vergleich eine zufriedenstellende Erhebungsqualität zu bieten und bestätigt die erzielten Ergebnisse.

Kann mithilfe des SDMT ein signifikanter Unterschied zwischen MS-Patienten und Kontrollen festgestellt werden?

In der Baselinetestung konnten die Patienten im Durchschnitt 45,45 Punkte verzeichnen und die Kontrollgruppe im Schnitt 52,00 Punkte. Es konnte für die Baselinetestung ein hoch signifikant besseres Abschneiden der Kontrollgruppe im Vergleich zu den MS-Patienten nachgewiesen werden.
Selbiges gilt für die Retestung. Hier konnten die Patienten im Durchschnitt 46,76 Punkte erreichen. Die Kontrollgruppe konnte durchschnittlich 56,51 Punkte erzielen und schnitt somit auch im Retest hoch signifikant besser ab.
Es konnte somit für beide Testzeitpunkte ein signifikant besseres Abschneiden der Kontrollgruppe mit guter Test-Retestreliabilität belegt werden
Im Vergleich mit dem VLMT und BVMT-R zeigten sich hier die größten absoluten Differenzen in der erreichten Punktzahl im Baseline- als auch im Retest (6,65 respektive 9,75 Punkte). Der SDMT scheint also bezüglich der im Laufe der Erkrankungen auftretenden kognitiven Defizite im Vergleich zu den hier ebenfalls betrachteten modifizierten Testversionen des VLMT und des BVMT-R am sensibelsten zu sein. Dies bedeutet, dass die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, welche vom SDMT bevorzugt abgeprüft wird, bei den MS-Patienten im Vergleich zu den in den vorherigen Tests vordringlich abgeprüften Gedächtnisdomänen am stärksten beeinträchtigt ist, oder dass Defizite in diesem Bereich im Vergleich am schlechtesten kompensiert werden

können.

Beachtet werden muss hierbei jedoch, dass in der BICAMS-Originalversion verwendete SDMT in mündlicher Form zu beantworten ist. Die Testpersonen haben hierbei die zugeordneten Zahlenwerte in mündlicher Form wiederzugeben. Die hier erfolgte Erhebung verlangte von den Testpersonen eine schriftliche Ausgabe der einzelnen ermittelten Zahlenwerte.

Dies mag insbesondere unter Berücksichtigung der im Krankheitsverlauf auftretenden motorischen Defizite und Koordinationsstörungen ein Nachteil für die an MS erkrankten Patienten sein.

Umso interessanter erscheint daher der Vergleich mit den bereits erschienenen Publikationen in Bezug auf diesen Untertest. Zu erwarten wäre demnach eine vergleichbare Punktzahl der gesunden Kontrollen, da diese ja nicht motorisch beeinträchtigt sein sollten und eine deutlich bessere Punktzahl der MS-Patienten aus dem internationalen Vergleich.

In der Studie von Goretti et al. an 243 gesunden Italienern wurden in der Baselinetestung 56,2 Punkte mit einer Standardabweichung von 11,6 (SD = 11,6) erzielt. In der Retestung erzielte diese Gruppe eine Punktzahl von 60,3 Punkten mit einer Standardabweichung von 12,0 (SD = 12,0). Es imponiert im direkten Vergleich in der hier vorliegenden Studie ein um etwa 4 Punkte niedrigeres Niveau im Baseline- als auch im Retest [8].

Vanotti et al. untersuchten eine spanisch sprechende Subpopulation in Argentinien und schlossen in ihre Studie insgesamt 100 gesunde Kontrollen sowie 50 MS-Patienten ein. Sie erhielten hierbei eine durchschnittliche Punktzahl von 45,14 mit einer Standardabweichung von 16,07 (SD = 16,07) bei den MS-Patienten. Die gesunden Kontrollen punkteten mit durchschnittlich 56,71 bei einer Standardabweichung von 10,58 (SD = 10,58) [60].

Erneut ließ sich bei den gesunden Kontrollen in der Baselinetestung in der hier vorliegenden Studie ein um etwa 4 Punkte niedrigeres Niveau feststellen. Die Punktzahl bei den MS-Patienten ist mit dem in dieser Arbeit vorliegenden Wert nahezu identisch.

Betrachtet man eine Studie von O`Connell et al. an einer irischen Population mit insgesamt 66 gesunden Kontrollen und 67 Patienten, zeigt sich bei den Kontrollen eine

mittlere Punktzahl von 55,9 mit einer Standardabweichung von 10,9 (SD = 10,9). In der Gruppe der MS-Patienten zeigte sich eine mittlere Punktzahl von 46 bei einer Standardabweichung von 12,9 (SD=12,9) [43]. Betrachtet man nun erneut die hier vorliegende Studie im Vergleich mit den irischen Ergebnissen, erhielt man für die gesunden Kontrollen ein um etwa 4 Punkte niedrigeres Niveau bei der schriftlichen Bearbeitung der Fragestellung im Vergleich zur mündlichen Bearbeitung.

Greift man nun aus den beiden zuletzt zitierten Publikationen die Werte der MS- Patienten heraus, ergeben sich bei Vanotti et al. 45,14 Punkte im Durchschnitt, bei O`Connell et al. zeigen sich durchschnittlich 46 Punkte. In der hier vorliegenden Arbeit wurden von den an MS erkrankten Patienten in der Baselinetestung 45,45 Punkte erzielt und in der Retestung 46,76 Punkte.

Bei Betrachtung dieser Werte scheint es in der Gruppe der MS-Patienten keinen wesentlichen Unterschied zu machen, ob die Probanden den Test in schriftlicher oder in mündlicher Form bearbeiten.

Dieser Eindruck bestätigt sich bei Betrachtung einer weiteren Studie aus dem mitteleuropäischen Raum. In der Studie von Niccolai et al. wurde eine italienischsprachige Subpopulation untersucht. Es wurden insgesamt 192 MS- Patienten eingeschlossen. Sie erhielten hierbei eine durchschnittliche Punktzahl von 46,4 mit einer Standardabweichung von 12,8 (SD = 12,8) im SDMT [42]. Dieser Wert ist erneut nahezu identisch mit den hier erhaltenen Werten von 45,45 Punkten in der Baselintestung sowie den 46,76 Punkten in der Retestung.

In der ungarischen Validierungsstudie wird der Test sowohl in mündlicher als auch in schriftlicher Form durchgeführt. Sowohl die Kohorte der MS-Patienten, als auch die Kohorte der Kontrollen konnte bei der mündlichen Bearbeitung mehr Punkte erzielen, die jeweils erzielten Differenzen zwischen beiden Gruppen änderten sich jedoch kaum. In der schriftlichen Form wurde eine Differenz zwischen beiden Kohorten von 10,6 Punkten festgestellt. In der mündlichen Bearbeitungsform wurde in der ungarischen Studie eine Differenz von 11,2 Punkten festgestellt [53]. Hieraus lässt sich schließen, dass im Hinblick auf die Diskrimination pathologischer Ergebnisse, sprich in Bezug auf die Sensitivität scheinbar kein wesentlicher Unterschied besteht, ob der SDMT mündlich oder schriftlich bearbeitet wird.

Im Einzelfall, insbesondere im Falle einer motorischen Beeinträchtigung in der dominanten Hand, mag eine schriftliche Bearbeitung sehr wohl einen Störfaktor bei der erreichten Punktzahl bedeuten. Bei Betrachtung einer Gesamtheit scheint sich die mögliche motorische Beeinträchtigung durch die Erkrankung nicht bemerkbar zu machen. Im Umkehrschluss kann auch eine, wie von der BICAMS-Initiative geforderte mündliche Bearbeitung des Tests, insbesondere im Falle einer eventuell vorhandenen Wortfindungsstörung, einen Nachteil für einzelne Patienten bedeuten.
Im Zuge der suffizienten Validierung und Normierung ist es natürlich sinnvoll, eine einheitliche Herangehensweise, wie von der BICAMS-Initiative empfohlen, festzulegen.

Wie verhalten sich Baseline- und Retest vor dem Hintergrund der repetitiven Anwendung zueinander bzw. gibt es Lerneffekte?

In allen drei durchgeführten modifizierten Tests, VLMT, BVMT-R und SDMT lassen sich Lerneffekte abbilden. Während die Lernkurven der ersten beiden Untertests, dem VLMT und dem BVMT-R, während der Testungen noch durchaus ähnlich bezüglich der beobachteten Steigung verliefen, jedoch auf einem niedrigeren Niveau, schienen die Patienten von Lerneffekten vom Baseline- zum Retest im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger stark profitieren zu können.
Bei den erzielten Einzelpunktzahlen im VLMT zeigte sich sowohl in der Kohorte der Kontrollen, als auch in der Kohorte der Patienten bis zum dritten Durchgang ein relativ steiler Anstieg der Lernkurve. Vom dritten bis zur fünften Kurve stagniert die pro Durchgang erzielte Punktzahl jedoch deutlich. Dies zeigte sich sowohl im Baseline- als auch im Retest. In Analogie hierzu verhielten sich die Einzelpunktzahlen im BVMT-R. Sowohl in der Baseline- als auch in der Retestung stieg die Lernkurve vom ersten zum zweiten Durchgang in beiden Kohorten stark an und flacht im direkten Vergleich der Steigung von Durchgang zwei auf Durchgang drei deutlich ab. Die Steigungen der Kurven verliefen somit ähnlich, jedoch in der Kohorte der MS-Patienten auf einem insgesamt niedrigeren Niveau. Studien von Chiaravalotti und Deluca aus dem Jahr 2008 zeigen analog hierzu, dass MS-Patienten Defizite bei der Abspeicherung neuer

Gedächtnisinhalte zeigen und hierfür mehr Zeit benötigt wird [16]. Ebenso geben die in der vorliegenden Studie erhaltenen Graphen der einzelnen Durchgänge im VLMT und BVMT-R einen Anhalt für das von Deluca erhaltene Ergebnis, dass nach einer höheren Anzahl von Wiederholungen MS-Patienten den gleichen Inhalt wiedergeben können wie gesunde Kontrollen. Kurz gefasst können so insgesamt dieselben absoluten Anzahlen von Wörtern oder Figuren wiedergegeben werden, nur scheint daher für MS-Patienten eine höhere Anzahl von Wiederholungen nötig [21].

Betrachtet man jedoch nun nicht die einzelnen Untertests, sondern Baseline- und Retest im Vergleich, erhält man einen weiteren Eindruck der vorhandenen prozeduralen Lerneffekte beziehungsweise der bestehenden Defizite.

Während die Kontrollgruppe im VLMT einen Zuwachs der durchschnittlichen Punktzahl von 55,51 auf 56,38 verzeichnen konnte, konnte man im gleichen Test in der Kohorte der Patienten einen solchen Lernerfolg nicht beobachten. Im Gegenteil, es ließ sich sogar eher ein tendenzieller Rückgang der erzielten Durchschnittspunktzahl beobachten. Diese Kohorte konnte im Baselinetest zunächst 53,15 Punkte erzielen, wohingegen im Retest nur noch durchschnittlich 51,81 Punkte erreicht werden konnten.

Ähnliches zeigte sich im Vergleich von Baseline- und Retest beim BVMT-R. Während die Kontrollgruppe im BVMT-R einen Zuwachs der durchschnittlichen Punktzahl von 28,26 auf 29,02 verzeichnen konnte, konnte man im gleichen Test in der Kohorte der Patienten einen solchen Lernerfolg nicht beobachten. Es ließ sich sogar erneut eher ein tendenzieller Rückgang der erzielten Durchschnittspunktzahl beobachten. Diese Kohorte konnte im Baselinetest zunächst 24,98 Punkte erzielen, wohingegen im Retest nur noch durchschnittlich 24,84 Punkte erreicht werden konnten.

Betrachtet man nun auch abschließend den Baseline- und Retest des SDMT im Vergleich, zeigte sich, wie schon beim VLMT und BVMT-R, ein tendenziell geringerer Anstieg der Durchschnittspunktzahl in der Kohorte der MS-Patienten. Während die Kohorte der Kontrollen einen Anstieg der Durchschnittspunktzahl von 52 auf 56,51 erzielen konnte, stieg in der Kohorte der MS-Patienten die erzielte Durchschnittspunktzahl lediglich von 45,45 auf 46,76. Eine hier beobachtete Steigerung der Durchschnittspunktzahl auch in der Kohorte der MS-Patienten ist möglicherweise durch das beim SDMT auch im Retest verwendete identische Testmaterial zu erklären, wohingegen die Vorlagen im VLMT

und BVMT-R alteriert wurden (siehe hierzu auch 2. Material und Methoden).
In allen drei durchgeführten Untertests konnte somit die Kohorte der MS-Patienten im Vergleich des Baseline- mit dem Retest tendenziell weniger stark von auf der ersten Testung aufbauenden prozeduralen Lerneffekten profitieren. Dies deckt sich erneut mit Untersuchungen von Deluca et al. Hier konnte 2013 bewiesen werden, dass festgestellte Gedächtnisstörungen im Wesentlichen auf Defizite im Lernprozess zurückzuführen sind [45]. Eine eindeutige statistische Signifikanz konnte diesbezüglich im hier vorliegenden Datenmaterial nicht nachgewiesen werden. Um eine qualitativ höherwertige Aussage zu dieser Beobachtung zu treffen, sind weitere Untersuchungen nötig. Jedoch kann anhand dieser Beobachtung indirekt auch kein Argument gegen eine repetitive Testung eines Patienten im Verlauf der Erkrankung gefunden werden. Im Gegenteil, die untersuchte Testbatterie scheint sich gut zur Verlaufsbeurteilung zu eigenen, da bei einer Retestung innerhalb von 1-3 Wochen keine signifikanten Lerneffekte in der Kohorte der MS-Patienten festgestellt werden konnten. Das im klinischen Alltag zu erwartende Intervall bis zu einer Retestung wird wesentlich größer, als das hier gewählte sein. Repetitive Testung scheint insbesondere im Hinblick auf die auch in Anfangsstadien zunehmende kognitive Beeinträchtigung sinnvoll um einen frühzeitigen Einblick in den Krankheitsverlauf zu erhalten [50].
Bei der Korrelationsanalyse zeigten sich stets mindestens gute Korrelationen zwischen Test- und Retest. Es zeigte sich jedoch in der Gruppe der MS-Pateinten jedoch stets höhere Korrelationskoeffizienten als in der Kontrollgruppe. Bei der Auswertung der Ergebnisse imponierten in der Kohorte der MS-Patienten in den einzelnen Untertests VLMT, BVMT-R und SDMT Pearson-Korrelationen von 0,79, 0,78 und 0,92. In der Kohorte der Kontrollen ergaben sich Korrelationen von 0,60, 0,60 und 0,84. Als möglicher Erklärungsansatz hierfür können unterschiedlich geartete Motivationsniveaus dienen. Bereits bei der Durchführung der ersten Tests fiel für den Autor auf, dass die MS-Patienten durchweg höher motiviert zu sein scheinen. Bei den Kontrollen schien die Motivation eher wechselhaft auszufallen. Insbesondere beim Retest scheinen die Kontrollen teilweise von den an sie gestellten Anforderungen eher gelangweilt, wohingegen die MS-Patienten alle gewillt schienen erneut an ihre jeweilige Leistungsgrenze zu gehen. Ebenso scheint in dieser Kohorte die Bereitschaft zur

Teilnahme an einer Studie höher. Am ehesten erklärbar scheint dies durch die bereits Anfangs geschilderte Beobachtung, dass insbesondere in der Retestung die Motivation der Kontrollen teils wechselhaft schien.
Hierdurch ergab sich als möglicher Erklärungsansatz interindividuell eine größere Varianz der erzielten Testpunktzahlen im Retest, wodurch eine schlechtere Korrelation im Vergleich zur Kohorte der MS-Patienten bedingt wird.

Kann anhand einer maximal gekürzten Testbatterie auf das Wesen der kognitiven Defizite im Verlauf der Erkrankung rückgeschlossen werden?

Obwohl die hier untersuchte Testbatterie sich vornehmlich an der Anwenderfreundlichkeit orientiert und damit eine Implementierung in die tägliche Routine in auch kleinen Zentren erreichen will [9,10], konnten statistisch signifikante Unterschiede im Abschneiden in allen drei Untertests der beiden eingeschlossenen Kohorten sowohl im initialen Assessment, als auch in der Retestung belegt werden. Insbesondere gelang dies unter Erzielung einer stets mindestens guten Test-Retestreliabilität. Anhand der hier untersuchten Testbatterie konnten Defizite der MS-Erkrankten im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl in der verbalen Merkfähigkeit (VLMT), der visuellen Merkfähigkeit, als auch des räumlichen Gedächtnisses (BVMT-R) nachgewiesen werden. Weiterhin konnte eine langsamere Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie Hinweise für ein schlechteres Arbeitsgedächtnis in der Kohorte der MS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe gewonnen werden. Auch in wesentlich aufwändigeren Testbatterien und systematischen Literaturrecherchen konnten diese Parameter mitunter als vordringlich beeinträchtigt nachgewiesen werden [58, 29, 49, 52]. Betrachtet man nun die einzelnen Untertests im Vergleich, imponieren die größten Unterschiede zwischen beiden Kohorten im SDMT. Hier konnte bei absoluten Punktdifferenzen von 6,55 in der Baselinetestung sowie 9,75 in beiden Tests ein hoch signifikant besseres Abschneiden der Kontrollgruppe belegt werden. Auch in der Literatur wird festgestellt, dass die Defizite in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, welche der SDMT vordringlich abgreift,

eine Schlüsselrolle bei den im Krankheitsverlauf auftretenden kognitiven Defiziten spielt [13]. Ebenfalls wird festgestellt, dass der SDMT im Vergleich zu den übrigen zur Verfügung stehenden Testverfahren, bezüglich der im Krankheitsverlauf auftretenden kognitiven Defizite, am sensitivsten zu sein scheint [44].
Insgesamt kann auch hier zusammenfassend postuliert werden, dass das Wesen der im Krankheitsverlauf auftretenden kognitiven Defizite auch zufriedenstellend mit einer derartigen Kurztestbatterie abgebildet werden kann. Dies deckt sich auch mit den Feststellungen einer Studie von Dusankova et. al. aus dem Jahre 2012. Hier wurde die BICAMS-Testbatterie mit der bereits für diesen Zweck etablierten MACFIMS-Testbatterie verglichen, welche wesentlich umfangreicher ist und es konnte eine ähnliche Sensitivität für die bei Multipler Sklerose auftretenden kognitiven Beeinträchtigungen ermittelt werden [24].

Welcher der hier untersuchten Kurztests schein im Hinblick auf das Assessment von MS-Patienten der geeignetste?

In der hier vorliegenden Arbeit konnten die größten absoluten Punktdifferenzen zwischen Kontrollen und Patienten im SDMT festgestellt werden. In der Baselintestung konnte hier ein Unterschied von 6,55 Punkten festgestellt werden. In der Retestung konnte gar ein Unterschied von 9,75 Punkten festgestellt werden. Die absolute Differenz der Punktzahlen ist somit in diesem Test am höchsten. Durchaus ähnlich bezüglich der absoluten Punktdifferenzen konnten in der hier vorliegenden Arbeit der BVMT-R und der VLMT gesehen werden. Hier zeigten sich in der Baseline- sowie in der Retestung beim BVMT-R Punktdifferenzen von 3,28, respektive 4,18 Punkte. In derselben Betrachtung zeigten sich beim VLMT absolute Punktdifferenzen von 2,36, in der Baselinetestung sowie 4,57 in der Retestung.
Mithilfe des SDMT konnten nach den vorher festgelegten Kriterien bei 13 Patienten, was wiederum 21% des eingeschlossenen Patientenguts kognitive Beeinträchtigungen festgestellt werden. Geringer fiel dieser Anteil jeweils bei den zwei übrigen Tests aus. Mithilfe des VLMT konnten bei insgesamt 11,3% der Patienten kognitive

Beeinträchtigungen festgestellt werden. Anhand des BVMT-R konnten anhand der vorher definierten Kriterien bei 9,7% des eingeschlossenen Patientenguts kognitive Beeinträchtigungen festgestellt werden.

Auch in der einschlägigen Literatur konnte der SDMT, welcher vorwiegend die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit abgreift, als am sensitivsten für die bei MS auftretenden kognitiven Defizite identifiziert werden [48, 13, 53]. Im Vergleich mit der griechischen Validierungsstudie zeigten sich in der hier vorliegenden Studie geringere Anteile an auffälligen Testergebnissen und somit weniger kognitiv beeinträchtigte MS-Patienten. In der griechischen Arbeit konnten mithilfe des SDMT bei 43% der MS-Patienten auffällige Testergebnisse nachgewiesen werden (BVMT-R 22%). Die relative Häufigkeit pathologischer Testergebnisse in der Kohorte der MS-Patienten ist also bei beiden Tests etwa doppelt so hoch. Selbiges zeigt sich beim Anteil der kognitiv beeinträchtigten MS-Patienten. Dieser liegt in der griechischen Arbeit bei 47% [48]. Eine eindeutige Ursache hierfür konnte nicht identifiziert werden. Am ehesten scheint ein höherer EDSS von durchschnittlich 3,5 und somit eine im Durchschnitt fortgeschrittenere Erkrankung, in der in Griechenland untersuchten Population, hierfür ursächlich. In der hier vorliegenden Studie betrug der mittlere EDSS nur 1,88. Es handelte sich bei den untersuchten MS-Patienten auch ausschließlich um solche, die die neurologische Gemeinschaftspraxis selbst aufsuchen konnten. Patienten in Pflegeeinrichtungen oder immobilisierte MS-Patienten konnten in die hier vorliegende Arbeit nicht eingeschlossen werden.

Wie bereits in der Einleitung ausführlich dargelegt, scheinen die bei der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auftretenden Defizite am ehesten das Korrelat der histopathologisch feststellbaren Netzwerkstörung zu sein. Diese wiederum zeigt sich anhand der fortschreitenden Demyelinisierung, sowie zunehmender Defekte in der weißen Substanz, welche zur Verlangsamung der Informationsverarbeitung führen. Fokal-neurologische Defizite werden dagegen eher durch umschriebene kortikale Defekte hervorgerufen. Der SDMT könnte somit als Surrogatmarker für die subkortikale Degeneration dienen. Hier kann ein Fokus für zukünftige wissenschaftliche Arbeiten gesehen werden.

Alle drei vorgestellten Tests sind aus Erfahrungen des Autors durchaus

anwenderfreundlich. Die gestellten Aufgaben können durch die Probanden gut verstanden und umgesetzt werden. Der zeitliche Rahmen für die Anwendung ist bei allen drei Tests durchaus beschränkt. Der SDMT weist jedoch nach eigener Erfahrung auch bei diesen zwei Kriterien eine gewisse Überlegenheit auf. Die Bearbeitungsdauer wird per Definition auf 90 Sekunden begrenzt, sodass der Test Vergleich zum VLMT und BVMT-R am schnellsten bearbeitet werden kann [12]. Ebenso sind die Anweisungen für die Probanden aus eigener Erfahrung am einfachsten verständlich. Vor der Bearbeitung der jeweiligen Tests muss sowohl beim VLMT als auch beim BVMT-R gelegentlich nachgeschult werden, wohingegen die Anweisungen beim SDMT im direkten Vergleich am verständlichsten ausfallen. Somit ist der SDMT für den Autor im Vergleich der anwenderfreundlichste Untertest und es konnte anhand der vorliegenden Studie ebenfalls gezeigt werden, dass dieser Untertest für die bei Multipler Sklerose auftretenden kognitiven Beeinträchtigungen am sensibelsten ist.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit soll eine vom Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) abgeleitete neuropsychologische Testbatterie in der Praxis angewendet werden. Diese enthält eine abgewandelte Form des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT), eine abgewandelte Form des Brief Visouspatial Memory Test – Revised (BVMT-R) sowie eine schriftliche Form des Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Mithilfe des VLMT wird bevorzugt das verbale Gedächtnis geprüft. Anhand des BVMT-R wird vorwiegend das non-verbale Gedächtnis geprüft. Der SDMT prüft bevorzugt die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.

Die vorliegende Arbeit will belegen, ob anhand dieser Kurztestserie ein signifikanter Unterschied bezüglich der erreichten Leistung in den einzelnen Untertests zwischen an Multipler Sklerose erkrankten Patienten und gesunden Testpersonen feststellbar ist. Ebenso soll das Wesen der kognitiven Defizite diskutiert und mit bereits erschienenen wissenschaftlichen Arbeiten verglichen werden.

Zu diesem Zweck werden in die vorliegende Studie insgesamt 156 Probanden eingeschlossen. Diese unterteilen sich in 61 Multiple Sklerose-Patienten (MS-Patienten) und 95 Kontrollpersonen. Bezüglich der Alterszusammensetzung können beide Kohorten als vergleichbar identifiziert werden. Selbiges gilt für die erreichten Bildungsniveaus und die Geschlechterverteilung. Bei der Geschlechterzusammensetzung kann das in der Kohorte der MS-Patienten epidemiologisch vorhergesagte Übergewicht des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen Geschlecht von etwa 2:1 abgebildet werden.

Die eingeschlossenen Probanden werden an zwei Testzeitpunkten im Abstand von ein bis drei Wochen untersucht und die Ergebnisse mithilfe des Perason Correlation Coeffizient (PCC) verglichen. Es lässt sich sowohl für die Kontrollkohorte, als auch für die Kohorte der MS-Patienten, eine stets mindestens gute Korrelation feststellen, was als Indikator für eine gute Test-Retestreliabilität gesehen werden kann.

In der vorliegenden Testpopulation kann anhand der festgelegten Kriterien bei 13 MS-Patienten, das entspricht einem relativen Anteil von 21%, eine kognitive Beeinträchtigungen festgestellt werden.

Für alle drei Untertests können statistische Unterschiede zwischen MS-Patienten und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Mit Ausnahme der Baselinetestung des VLMT zeigt sich stets ein hoch signifikant besseres Abschneiden der Kontrollgruppe im Vergleich zur Kohorte der MS-Patienten. Es kann somit postuliert werden, dass bereits die vom BICAMS-Protokoll vorgeschlagenen gekürzten Testversionen sensibel für die im Laufe der MS-Erkrankung auftretenden kognitiven Defizite sind.

Insgesamt scheint der SDMT am sensibelsten für die im Krankheitsverlauf auftretenden kognitiven Defizite zu sein. Somit kann angenommen werden, dass von den hier untersuchten kognitiven Qualitäten die vom SDMT hauptsächlich verwertete Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit im Laufe der Erkrankung am stärksten beeinträchtigt wird.

Im Vergleich mit bereits erschienen internationalen Publikationen und dem aktuellen Wissenschaftsstand im Hinblick auf kognitive Defizite bei MS-Erkrankten, können bereits mit einer auf das wesentliche reduzierten Testbatterie übereinstimmende Ergebnisse erzielt werden. Das Wesen der auftretenden Defizite kann bereits in der hier untersuchten Kurztestbatterie in wesentlichen Grundzügen abgebildet werden.

Bei besonderer Betrachtung des SDMT kann im Vergleich mit bisher erschienenen Publikationen im mitteleuropäischen Raum kein wesentlicher Unterschied zwischen der hier untersuchten schriftlichen Bearbeitungsform und der von der BICAMS-Initiative geforderten mündlichen Bearbeitungsform im Hinblick auf die Diskrimination pathologischer Ergebnisse festgestellt werden.

Bei der Durchführung der Studie durch den Autor kann weiterhin festgestellt werden, dass die benötigten Materialien, wie von der BICAMS-Initiative propagiert, leicht verfügbar sind. Der vorgegebene zeitliche Rahmen von 15 Minuten zur Testerhebung kann größtenteils realisiert werden. Die angewendeten Tests können von sämtlichen eingeschlossenen Probanden leicht verstanden werden. Die Auswertung gelingt einfach und zügig.

6. Literaturverzeichnis

1. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S: Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. Archives of Neurology 58:1602-1606 (2001)

2. Amato MP, Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, Zipoli V, Siracusa G, Battaglini M, Giorgio A, Bartolozzi ML, Guidi L, Sorbi S, Federico A, De Stefano D: Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to identify benign multiple sclerosis. Neurology 71: 632–638 (2008)

3. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Iudice A, Della Pina D, Malentacchi G, Sabatini S, Annunziata P, Falcini M, Mazzoni M, Mortilla M, Fonda C, De Stefano N: Relevance of cognitive deterioration in early relapsing–remitting MS: a 3-year follow-up study. Multiple Sclerosis 16: 1474–1482 (2010)

4. Arnett P, Barwick, F, Beeney J: Depression in multiple sclerosis: Review and theoretical proposal. Journal of the International Neuropsychological Society 14: 691-724 (2008)

5. Benedict RH, Groninger L: Preliminary standardization of a new visuospatial memory test with six alternate forms. The Clinical Neuropsychologist 9: 11-16 (1995)

6. Benedict RH, Zgaljardic DJ: Practice effects during repeated administrations of memory tests with and without alternate forms. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 20: 339-352 (1998)

7. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, Chelune GJ, Fisk JD, Langdon DW, Caruso L, Foley F, LaRocca NG, Vowels L, Weinstein A, DeLuca J, Rao SM, Munschauer F: Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. The Clinical Neuropsychologist 16: 381–397 (2002)

8. Benedict RH: Integrating cognitive function screening and assessment into the routine care of multiple sclerosis patients. CNS Spectrums 10: 384-391 (2005)

9. Benedict RH: Effects of using same-versus alternate-form memory tests during short-interval repeated assessments in multiple sclerosis. Journal of the International Neuropsychological Society 11: 727–736 (2005)

10. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, Weinstock-Guttman B: Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). Journal of the International Neuropsychological Society 12: 549-558 (2006)

11. Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, Hamalainen P, Hartung H, Krupp L, Penner I, Reder A, Langdon DW: Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. BMC Neurology 12: 55 (2012)

12. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R: Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 23: 721-733 (2017)

13. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O: Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. European Journal of Neurology 27: 193-207 (2007)

14. Boringa J, Lazeron RH, Reuling IE, Adèr HJ, Pfennings LE, Lindeboom J, Sonneville LM, Kalkers NF, Polman CH: The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. Multiple Sclerosis 7: 263-267 (2001)

15. Charcot J: Lectures on the disease of the nervous system. The New Sydenham society: (1877)

16. Chiaravalloti ND, DeLuca J: Cognitive impairment in multiple sclerosis. The Lancet Neurology 7: 1139–1151 (2008)

17. Cohen J, Cohen P: Applied multiple Regression/Correlation Analysis fort he Behavioural Sciences. Lawrence Erlbaum, Hillsdale: 53-76 (1983)

18. Cores EV, Vanotti S, Eizaguirre B, Fiorentini L, Garcea O, Benedict RH, Cáceres F: The Effect of Culture on Two Information-Processing Speed Tests. Applied Neuropsychology: Adult 22: 241-245 (2015)

19. Dennis J, Zgaljardic D, Benedict RH: Evaluation of Practice Effects in Language and Spatial Processing Test Performance. Applied Neuropsychology 8: 218-223 (2010)

20. De Caneda M, De Vecino M: The correlation between EDSS and cognitive impairment in MS patients. Assessment of a Brazilian population using a BICAMS version. Arquivos de Neuro-psiquiatria 74: 974-981 (2016)

21. Deluca J, Barbieri S, Johnson SK: The nature of memory impairments in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval. Journal of Clinical an Experimental Neuropsychology 16: 183-189 (2008)

22. Duque B, Sepulcre J, Bejarano B, Samaranch L, Pastor P, Villoslada P: Memory decline evolves independly of disease activity in MS. Multiple Sclerosis 14: 947-953 (2008)

23. Duquette P, Pleines J, Girard M, Charest L, Senecal-Quevillon M, Masse C: The increased susceptibility of women to multiple sclerosis. Canadian Journal of Neurological Sciences 19: 466-471 (1992)

24. Dusankova JB, Kalincik T, Havrdova E, Benedict RH: Cross Cultural Validation of The Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and The Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). The Clinical Neuropsychologist 26: 1186-1200 (2012)

25. Falleti M, Maruff P, Collie A, Darby D: Practice Effects Associated with the Repeated Assessment of Cognitive Function Using the CogState Battery at 10-minute, One Week and One Month Test-retest Intervals. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 28: 1095-1112 (2006)

26. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Ali Cherif A, Pelletier J: Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal 13: 124 -127 (2007)

27. Goretti B, Niccolai C, Hakiki B, Sturchio A, Falautano M, Minacapelli E, Martinelli V, Incerti C, Nocentini U, Murgia M, Fenu G, Cocco E, Marrosu M, Garofalo E, Ambra F, Maddestra M, Consalvo M, Viterbo R, Trojano M, Losignore N, Zimatore G, Pietrolongo E, Lugaresi A, Langdon DW, Portaccio E, Amato MP: The brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. BMC Neurology 14: 171 (2014)

28. Grasso MG, Troisi E, Rizzi F, Morelli D, Paolucci S: Prognostic factors in multidisciplinary rehabilitation treatment in multiple sclerosis: an outcome study. Multiple Sclerosis Journal 11: 719 - 724 (2005)

29. Guimarães J, José M: Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. Frontiers in Neurology 3: 74 (2012)

30. Hawkins KA, Dean D, Pearlson GD: Alternative forms of the Rey Auditory Verbal Learning Test: a review. Behavioural Neurology 15: 99-107 (2004)

31. Heilbronner R, Jerry D, Sweet J, Attix D, Krull K, Henry G, Hart R: Official position of the american academy of clinical neuropsychology on serial neuropsychological assessments: the utility and challenges of repeat test administrations in clinical and forensic contexts. The Clinical Neuropsychologist 24: 1267-1278 (2012)

32. Helmstadter C, Lendt M, Lux S: Verbaler Lern-und Merkfähigkeitstest: VLMT, Manual. 1. Aufl. Beltz Test GmbH, Göttingen: 8-21 (2001)

33. Hoffmann S, Vitzthum K, Mache S, Spallek M, Quarcoo D, Groneberg D, Uibel S: Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Praktische Arbeitsmedizin 17: 12-18 (2009)

34. Hughes AJ, Denney DR, Owens EM, Lynch SG: Procedural Variations in the Stroop and the Symbol Digit Modalities Test: impact on patients with multiple sclerosis. Archieves of Clinical Neuropsychology. 28: 452-462 (2013)

35. Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB, Halper J, Deluca J.: The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis. Neuropsychology 22: 442-449 (2008)

36. Kane KD, Yochim BP: Construct validity and extended normative data for older adults for the Brief Visuospatial Memory Test, Revised. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias 29: 601-606 (2014)

37. Kurtzke J: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 33 : 1444–1452 (1983)

38. Kutzellnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H: Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. Brain 128: 2705–2712 (2005)

39. Langdon DW: Cognition in multiple sclerosis. Current opinion in Neurology 24: 244-249 (2011)

40. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Bruno F, Fredrikson F, Hämäläinen S, Hartung P, Krupp H-P, Penner I, Reder A, Benedict RH: Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). Multiple Sclerosis 18. 891-898 (2012)

41. Messinis L, Kosmidis MH, Lyros E, Papathanasopoulos P: Assessment and rehabilitation of cognitive impairment in multiple sclerosis. International Review of Psychiatry 22: 22-34 (2010)

42. Niccolai C, Portaccio E, Benedetta G, Hakiki B, Giannini M, Pastò L, Righini I, Falautano M, Minacapelli E, Martinelli V, Incerti C, Nocentini U, Fenu G, Cocco E, Marrosu MG, Garofalo E, Ambra FI, Maddestra M, Consalvo M, Viterbo RG, Trojano M, Losignore NA, Zimatore GB, Pietrolongo E, Lugaresi A, Pippolo L, Roscio M, Ghezzi A, Castellano D, Stecchi S, Amato MP: A comparison of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis and the brief repeatable battery in multiple sclerosis patients. BMC Neurology 15: 204 (2015)

43. O'Connell K, Langdon DW, Tubridy N, Hutchinson M, McGuigan C: A preliminary validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS) tool in an Irish population with multiple sclerosis (MS).Multiple Sclerosis and Related Disorders 4: 521-525 (2015)

44. Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RH: Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. Multiple Sclerosis 13: 52-57 (2007)

45. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B: Cognitive impairment and its relation with disease measures in midly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS). Multiple Sclerosis 15: 779-88 (2009)

46. Penner I, Kandziora P, Poettgen J, Heesen C, Lang M, Schreiber H: German Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). Neurology 14: 84 (2015)

47. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göpffarth D: Epidemologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. Der Nervenarzt 85: 990-998 (2014)

48. Polychroniadou E, Bakirtzis C, Langdon DW, Lagoudaki R, Kesidou E, Theotokis P, Tsalikakis D, Poulatsidou K, Kyriazis O, Boziki M, Papadopoulos G, Boura E, Sintila L, Hatzigeorgiou S, Ziamos C, Ioannidis P, Karacostas D, Grigoriadis N: Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in Greek population with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders 9: 68-27 (2016)

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

50. Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, Soulier E, Patrick Viout P, Ranjeva J-P, Pelletier J, Audoin B: Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 82: 1157–1159 (2011)

51. Rogers JM, Panegyres PK: Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence based analysis an recommendations: Journal of Clinical Neurosycience 14: 919-927 (2007)

52. Rovaris M, Riccitelli G, Judica E, Possa F, Caputo D, Ghezzi A, et al. Cognitive impairment and structural brain damage in benign multiple sclerosis. Neurology 71: 1521–1526 (2008)

53. Sandia D, Rudischb T, Füvesia J, Fricska-Nagya Z, Huszkaa H, Biernackia T, Langdon DW, Langanea E, Vécseia L, Bencsika K: The Hungarian validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. Multiple Sclerosis and related Disorders 4: 499-504 (2015)

54. Smerbeck A, Benedict RH, Eshaghi A, Vanotti S, Spedo CT, Blahova Dusankova J, Sahraian MA, Marques VD, Langdon DW: Influence of nationality on the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). The Clinical Neuropsychologist 32: 54-62 (2018)

55. Smestad C, Sandvik L, Landrø NI, Celius EG: Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. European Journal of Neurology 17:499-505 (2010)

56. Smith A: Symbol digits modalities Test: Manual. Western Psychological Services, Los Angeles: 12-42 (1982)

57. Spedo CT, Frndak SE, Marques VD, Foss MP, Pereira DA, Carvalho F, Guerreiro CT, Conde RM, Fusco T, Pereira AJ, Gaino SB, Garcia RB, Benedict RH, Barreira AA: Crosscultural adaptation, reliability, and validity of the BICAMS in Brazil. The Clinical Neuropsychologist 29: 836-846 (2015)

58. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RH: Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: Comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. Multiple Sclerosis 15: 1077–1084 (2009)

59. Trapp BD, Nave KA: Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? Annual Review of Neuroscience 31: 247-269 (2008)

60. Vanotti S, Smerbeck A, Benedict RH, Caceras F: A new assessment tool for patients with multiple sclerosis from Spanish speaking countries: validation of the Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) in Argentina. The Clinical Neuropsychologist 30: 1023-1031 (2016)

61. Van Schependom J, D'hooghe MB, Cleynhens K, D'hooge M, Haelewyck MC, De Keyser J, Nagels G: The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. European Journal of Neurology 21: 1219-1225 (2014)

62. Volz-Sidiropoulou E, Poll E, Forkmann T, Gauggel S: Erweiterte Altersnormen zum Verbalen Lern-und Merkfähigkeitstest (VLMT). Klinische Diagnostik und Evaluation 3: 226-243 (2010)

Danksagung

Danken möchte ich den Angestellten der neurologischen Gemeinschaftspraxis in der Pfauengasse 8 in Ulm, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen, sowie im Besonderen Herrn Prof. Dr. med. H. Schreiber für die schier unendliche Geduld und das stets offene Ohr.