

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. Albert C. Ludolph

**Validierung der Parallelversionen des Edinburgh
Cognitive and Behavioural ALS Screens**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Sarah Schulenburg

aus Datteln

2019

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Dorothee Lulé

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Becker

Tag der Promotion: 18.10.2019

Die Inhalte dieser Seite wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Amyotrophe Lateralsklerose	1
1.1.1 Epidemiologie und Klinik	1
1.1.2 Prognose	2
1.1.3 Pathogenese	3
1.1.4 Therapie	3
1.1.5 Neuropsychologie/ Kognition bei ALS	4
1.1.6 Neuropsychologische Testung	5
1.2 Methoden der Kognitionserfassung bei der ALS	6
1.2.1 ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen)	6
1.2.2 Testgütekriterien	7
1.2.3 Testtheorie	9
1.3 Ziel der Untersuchung	9
2 Methoden	11
2.1 Kollektiv	11
2.1.1 ALS-Patienten	11
2.1.2 Gesunde Kontrollen	11
2.2 Neuropsychologische Untersuchungen	12
2.2.1 Setting und Untersuchungsablauf	12
2.2.2 Studiendesign und Datenerhebung	13
2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.2.4 ECAS	13
2.2.5 Fremdbeurteilung des Verhaltens	16
2.2.6 Unterschied ECAS zwischen Version A, B und C	17
2.2.7 CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)	18
2.3 Statistische Methoden	20
2.4 Statistische Methoden CERAD	21
3 Ergebnisse	23
3.1 Demografische Daten	23
3.1.1 Demografische Daten der ALS-Patienten	24
3.1.2 Demografische Daten der gesunden Kontrollen	24
3.2 ECAS	25
3.2.1 Unterschiede der drei Testversionen	25
3.2.2 Konvergente Validität von Version A, B und C	26
3.2.3 Verbal fluency Index der Versionen B und C des ECAS	32
3.2.4 Cut-offs ECAS Version B und C	34
3.3 CERAD	36
3.3.1 Deskriptive Statistik CERAD	36
3.3.2 Vergleich der Testergebnisse von Patienten und gesunden Kontrollen	37

3.4 Vergleich ECAS- CERAD	40
3.4.1 Sensitivität und Spezifität der Testversionen des ECAS (gesunde Kontrollen)	43
3.4.2 Ausblick	45
4 Diskussion	48
4.1 allgemeine Diskussion	49
4.2 Kognitives Profil bei der Amyotrophen Lateralsklerose	50
4.3 Vergleich der Parallelversionen des ECAS	53
4.4 Vergleich ECAS und CERAD- gesunde Kontrollen	54
4.5 Sensitivität und Spezifität des ECAS bei den gesunden Kontrollen	56
4.6 Vergleich ALS-Patienten ECAS Version A und CERAD	57
4.7 Sensitivität und Spezifität des ECAS bei den ALS-Patienten	58
4.8 Testgütekriterien	61
4.9 Vergleich Testergebnisse CERAD- gesunde Kontrollen und ALS-Patienten	62
4.10 Bedeutung der Testung von kognitiven Funktionen von ALS-Patienten	64
4.11 Ausblick	65
4.12 Methodenkritik	65
4.13 Schlussfolgerung	67
5 Zusammenfassung	68
6 Literaturverzeichnis	70
7 Anhang	79
8 Danksagung	88
9 Lebenslauf	89

Abkürzungsverzeichnis

ADF 12	ALS-Depressions-Fragebogen 12 Items
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALS-FRS-R	ALS-Functional Rating Scale, revised Version
bvFTD	Behavioural Variant Frontotemporal Dementia
CERAD	The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
ECAS	Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen
FAB	Frontal Assessment Battery
fALS	Familiäre Amyotrophe Lateralsklerose
FTD	Frontotemporale Demenz
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
MND	Motor Neuron Disease
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
MW	Mittelwert
NIV	Nicht-invasive Beatmung
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
RKU	Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm
sALS	Sporadische ALS
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SD	Standardabweichung
TDP-43	Transactive response DNA binding protein 43 kDa
VVT	Visual-Verbal Test

1 Einleitung

1.1 Amyotrophe Lateralsklerose

Die amyotrophe Lateralsklerose ist die häufigste Motoneuronenerkrankung und gilt derzeit als unheilbar. Die Ursache der ALS ist die Degeneration des ersten und zweiten Motoneurons. Die Degeneration des ersten Motoneurons führt zu spastischen Lähmungen, während die Degeneration des zweiten Motoneurons zu atrophischen Lähmungen führt. Im Verlauf der Erkrankung kann es zur vollkommenen Bewegungsunfähigkeit des Patienten kommen. Die ALS wurde schon im Jahr 1869 von Charcot beschrieben und ist seitdem noch längst nicht vollständig erforscht (Kumar et al. 2011).

1.1.1 Epidemiologie und Klinik

Die Inzidenz liegt bei 1-3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr und scheint in den letzten Jahren etwas zuzunehmen, wahrscheinlich aufgrund steigender Lebenserwartung (Ludolph 2011). Die Prävalenz der ALS ist trotz der hohen Inzidenz relativ gering, maßgeblich aufgrund der niedrigen Lebenserwartung der Patienten, und beträgt 3-8 pro 100.000 Einwohner. Die meisten Menschen mit ALS erkranken zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (1,5:1) (Gastl u. Ludolph 2007). 5-10 % der Fälle sind familiär bedingt, der Großteil der Patienten (ca. 90 %) erkrankt sporadisch (Andersen 2000).

Die klinischen Symptome der ALS sind zu Beginn variabel. Es werden der bulbäre Beginn und der spinale Beginn unterschieden. Bei 25 % der ALS-Patienten zeigen sich zunächst bulbäre Symptome, bei 70% Symptome an den oberen oder unteren Extremitäten und bei circa fünf Prozent kommt es zu respiratorischen Symptomen bei der Erstmanifestation (Kiernan et al. 2011). Bei Beginn an den oberen Extremitäten ist der Befall der kleinen Handmuskeln typisch. Es kommt zu Atrophien und Paresen der Muskeln, was sich meist durch verminderte Geschicklichkeit der Hände bemerkbar macht (Gastl u. Ludolph 2007). Bei Beginn der Symptome an den unteren Extremitäten kommt es oft zur Fußheberschwäche (Peroneusparese) sowie damit verbundenen Gangschwierigkeiten und Stürzen. Typisch für die ALS ist die kontinuierliche Ausbreitung der Lähmungen auf benachbarte Körperregionen (Gastl u. Ludolph 2007). Symptome des bulbären Beginns sind Dysphagie und Dysarthrie

(verlangsamte und erschwerte Sprache) sowie Probleme bei der Nahrungsaufnahme (Ludolph 2011). Dadurch ist das Risiko für Aspirationspneumonien durch häufiges Verschlucken erhöht (Gastl u. Ludolph 2007). Im weiteren Verlauf können Probleme mit der Atmung auftreten (Gastl und Ludolph 2007). Zusätzliche Symptome der ALS sind Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, erhöhte Muskeleigenreflexe und Fibrillationen der Zunge (Gastl u. Ludolph 2007). Manchmal kommt auch eine Pseudohypersalivation hinzu, die durch die Patienten als sehr belastend erlebt wird (Ludolph 2011). Die Muskeln der Sphinkteren sowie der Okulomotorik bleiben meist bis zum Ende ausgespart (Gastl u. Ludolph 2007). Auch Veränderungen des Verhaltens konnten beobachtet werden (Gastl und Ludolph 2007).

1.1.2 Prognose

Die Dauer der Erkrankung bis zum Tod beträgt im Durchschnitt 3-5 Jahre. Andere Verläufe, bei denen Patienten mehr als 10 Jahre mit ALS leben, sind beschrieben (Gastl u. Ludolph 2007). Selten gibt es auch eine chronisch juvenile Form mit einem langsam progredienten Verlauf (Ben Hamida et al. 1990; Rabin et al. 1999). Patienten, die in einem höheren Lebensalter erkranken, haben im Durchschnitt eine kürzere Überlebensdauer als Patienten, die in einem jüngeren Lebensalter erkranken (Eisen et al. 1993). Ebenso haben Patienten mit einem bulbären Beginn der Symptome eine kürzere Überlebensdauer, dies kann jedoch auch an dem höheren Erkrankungsalter liegen (Kristensen u. Melgaard 1977). Außerdem wirken sich eine niedrige Vitalkapazität und ein schlechter Ernährungszustand negativ auf die Prognose aus (Gastl u. Ludolph 2007). Die meisten Patienten versterben durch respiratorische Insuffizienz (Gastl u. Ludolph 2007). Die ALS ist eine Ausschlussdiagnose. Zur Diagnostik gehören klinische und neurophysiologische Untersuchungen, Lumbalpunktion, MRT, Blutentnahme und eventuell eine Nervenbiopsie (Ludolph 2011; Grehl u. Reinhardt 2012). Anhand der revidierten El-Escorial Kriterien kann die Wahrscheinlichkeit einer ALS-Erkrankung in möglich, wahrscheinlich, laborunterstützt wahrscheinlich oder definitiv unterteilt werden (Ludolph et al. 2015).

1.1.3 Pathogenese

Die molekularbiologische Ursache von ALS ist noch relativ unklar. Veränderungen an den Genen SOD1 (Rosen et al. 1993), TDP-43 (Neumann et al. 2006; Brettschneider et al. 2013) und C9ORF72 (Renton et al. 2011) stehen im Zusammenhang mit dem Auftreten von ALS. Einige dieser Veränderungen können auch bei anderen Erkrankungen wie z.B. der frontotemporalen Demenz auftreten. Die Auswirkung von Umweltfaktoren auf die Genese der ALS ist noch ziemlich unerforscht, bislang konnten keine sicheren pathogenen Umwelteinflüsse gefunden werden (Johnson u. Atchison 2009).

1.1.4 Therapie

Eine kausale Behandlung der ALS ist derzeit nicht möglich. Riluzol ist ein neuroprotektiver Glutamatantagonist, welcher das Überleben der Patienten um ca. drei Monate verlängert, und wird aufgrund der geringen Nebenwirkungen relativ häufig eingesetzt (Bensimon et al. 1994; Ludolph 2011). Die symptomatische Therapie beinhaltet Logopädie und psychosoziale Unterstützung, Physio- und Ergotherapie, unterstützende Hilfsmittel im Alltag (Rollator, Rollstuhl etc.), non-invasive/ invasive Ventilation, PEG (Magensonde), Kommunikationssysteme (Kommunikationstafeln, PC-basierte Kommunikationsprogramme mittels Eyetracking) und Medikamente gegen Pseudohypersalivation, z.B. Anticholinergika (Gastl u. Ludolph 2007; Grehl u. Reinhardt 2012). Insgesamt ist ein multidisziplinäres Behandlungsteam von hoher Bedeutung (Gastl u. Ludolph 2007). Das Anlegen einer PEG sollte möglichst früh besprochen werden, da die Komplikationsrate bei fortgeschrittener respiratorischer Insuffizienz erhöht ist (Gastl u. Ludolph 2007). Als sehr wichtig haben sich auch die frühzeitige Aufklärung über den Tod und lebensverlängernde bzw. – verkürzende Maßnahmen erwiesen, um die Patienten bestmöglich in ihrem Entscheidungsprozess für oder gegen derartige Maßnahmen zu unterstützen (Böhm et al. 2015). Oft gibt es eine große Diskrepanz zwischen dem, was die Patienten wirklich wünschen und dem, was die Angehörigen darüber denken (Lulé et al. 2013). Einen hohen Stellenwert hat die Einbeziehung der Angehörigen in die Beratung und Betreuung, da Depressionen bei ihnen ebenso wie bei den Patienten auftreten können (Olsson Ozanne et al. 2010).

1.1.5 Neuropsychologie/ Kognition bei ALS

Während viele Experten noch vor 20 Jahren der Meinung waren, dass ALS die kognitiven Fähigkeiten der Patienten nicht beeinträchtigt, ist mittlerweile erwiesen, dass eine Reihe von kognitiven Funktionen bei ALS-Patienten eingeschränkt sind (Abrahams et al. 1996, 2000; Murphy 2016). Bei ca. 50% der ALS-Patienten kommt es zu kognitiven Beeinträchtigungen, die unterschiedlich schwer in ihrem Ausprägungsgrad sind (Ringholz et al. 2005). Kognitive Beeinträchtigungen bei ALS treten häufiger bei Patienten mit geringerer Bildung auf (Ringholz et al. 2005; Loose et al. 2016). Es kommt vor allem zu einer Reduktion der exekutiven Funktionen, der Sprache und der Wortflüssigkeit (Abrahams et al. 2000, 2013; Lomen-Hoerth et al. 2003; Meier et al. 2010; Phukan et al. 2011). Außerdem kommt es zu Beeinträchtigungen des Gedächtnisses (Strong et al. 1999, 2009; Bak u. Hodges 2003; Ringholz et al. 2005; Schreiber et al. 2005; Phukan et al. 2011). Kognitive Beeinträchtigungen zeigen sich im Verlauf der Krankheit kaum verändert, es gibt jedoch wenige Daten dazu (Strong et al. 1999, 2009; Schreiber et al. 2005).

Schon im Jahr 1991 wurde ein Zusammenhang zwischen der ALS und der frontotemporalen Demenz (FTD) nachgewiesen (Gunnarson et al. 1991). Manche Autoren beschreiben die ALS und die FTD als ein Kontinuum bzw. als „overlap syndrome“ (Lomen-Hoerth et al. 2003; Strong et al. 2009). Dies lassen gemeinsame Mutationen an den Genen TDP-43 (Neumann et al. 2006; Brettschneider et al. 2013) und C9ORF72 (Renton et al. 2011) sowie ähnliche Änderungen des Verhaltens und der Kognition vermuten (Strong et al. 1999, 2009; Neumann et al. 2006). Die FTD ist häufiger bei der familiären Form der ALS anzutreffen (Strong et al. 2009). Von den ALS-Patienten weisen 5-14 % eine FTD auf (Lomen-Hoerth et al. 2002; Ringholz 2005). Bei der FTD können sprachliche oder behaviorale Symptome im Vordergrund stehen (Bak 2013). Sowohl bei Patienten mit ALS, als auch bei Patienten mit FTD oder Mischformen, kann es zu behavioralen Veränderungen kommen (Bak 2013). Zu den behavioralen Symptomen gehören veränderte soziale Verhaltensweisen, die beeinträchtigte Regulation interpersoneller Verhaltensweisen, emotionale Abstumpfung und verminderte Krankheitseinsicht (Bak u. Hodges 2001; Strong et al. 2009; Lillo et al. 2010). Hinzu können Veränderungen der Persönlichkeit, Apathie, Disinhibition/ Agitiertheit, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Verlust von Empathie, Gleichgültigkeit, stereotype Verhaltensweisen und Veränderungen des Appetits mit Zunahme der Präferenz für

süße Lebensmittel kommen (Strong et al. 1999, 2009; Lillo et al. 2010). In seltenen Fällen kommt es zusätzlich zu psychotischen Auffälligkeiten, wie Illusionen und Halluzinationen (Lillo et al. 2010; Strong et al. 1999).

Außerdem kann es zu einer Affektlabilität kommen, d.h. zu unwillkürlichem und nicht steuerbarem Lachen oder Weinen (Ludolph 2011).

Depression und das Empfinden einer eingeschränkten Lebensqualität sind bei ALS seltener als Angehörige oder unabhängige befragte gesunde Personen annehmen (Grehl et al. 2011; Lulé et al. 2013). Die Patienten selbst sehen meist ihre Lebensqualität nicht eingeschränkter als Patienten mit nicht-fatalen chronischen Erkrankungen und die depressive Symptomatik korreliert häufig nicht mit dem Ausmaß der körperlichen Beeinträchtigung (Lulé et al. 2008; Grehl et al. 2011). Trotz ihrer schweren Erkrankung haben die ALS-Patienten meist ein relativ hohes Zufriedenheitsgefühl (Lulé et al. 2008, 2012, 2013; Grehl et al. 2011).

1.1.6 Neuropsychologische Testung

Neuropsychologische Untersuchungen werden routinemäßig im Rahmen einiger Erkrankungen wie z.B. bei Demenz, Parkinson und ALS durchgeführt. Zu den untersuchten Fähigkeiten gehören exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, Lernen, visuelle und akustische Wahrnehmung, Intelligenz, Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis und Sprachverständnis. Die Impuls- und Selbstkontrolle sowie das Planen von Handlungen und Setzen von Zielen zählen zum Beispiel zu den exekutiven Funktionen. Von der Norm abweichende Ergebnisse in bestimmten Teilbereichen/ bestimmter Fähigkeiten können auf die zugrunde liegenden Hirnstrukturen schließen lassen. Dadurch kann eine symptomatische oder auch kausale Therapiestrategie für den Patienten gefunden werden. Zu den neuropsychologischen Testverfahren gehören z.B. die Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) inklusive der Mini Mental State Examination (MMSE), die vor allem für die Alzheimer Demenz entwickelt wurde (Morris et al. 1988). Speziell für die ALS wurde der Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) entwickelt (Abrahams et al. 2013). Neuropsychologische Tests können erst dann standardisiert bewertet werden, wenn das Verfahren zunächst an gesunden Personen getestet wurde, um Normwerte für

die Ergebnisse festzulegen. Später sollten die Tests dann an Patientengruppen validiert werden.

1.2 Methoden der Kognitionserfassung bei der ALS

1.2.1 ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen)

Die genaue klinische Beschreibung kognitiver Defizite, vor allem auch im Verlauf der ALS ist noch weitgehend ungeklärt, unter anderem aufgrund fehlender standardisierter neuropsychologischer Verfahren, die auch für Longitudinalmessungen geeignet sind (Strong et al. 2009). Entsprechend gibt es wenig zuverlässige Daten zur Frage des Verlaufs der Kognition bei der ALS (Abrahams et al. 2013; Lulé et al. 2015). Bisherige Daten zeigen keine signifikante Verschlechterung im Verlauf, diese Aussage könnte allerdings auch durch einen Lerneffekt verfälscht sein, welcher möglicherweise fortschreitende Defizite maskiert (Gross et al. 2015). Der Lerneffekt entsteht, weil bei Longitudinalmessungen wiederholt die gleichen Aufgaben und Verfahren eingesetzt werden (Gross et al. 2015). Um diesen Lerneffekt zu verhindern oder zumindest abzuschwächen, werden für verschiedene neuropsychologische Standardtests Parallelversionen zur Verfügung gestellt. Der von Abrahams entwickelte Test ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen) wird seit 2013 zur Erfassung der kognitiven Fähigkeiten und der Verhaltensänderungen bei der ALS eingesetzt (Abrahams et al. 2013). Nachdem er in der englischen Version validiert wurde, (Abrahams et al. 2013; Niven et al. 2015) wurde auch eine deutsche Übersetzung als ECAS Version A erstellt, welche ebenfalls validiert ist (Lulé et al. 2015). Die Cut-offs in der deutschen Version wurden durch Loose et al. festgelegt (Loose et al. 2016). Mittlerweile wurden noch zwei weitere Varianten des ECAS von Abrahams et al. entwickelt und von der Arbeitsgruppe Lulé ins Deutsche übersetzt. Diese Parallelversionen des ECAS A sollen bei Longitudinalstudien eingesetzt werden, um den Lerneffekt, der durch wiederholtes Testen mit dem gleichen neuropsychologischen Verfahren entsteht, zu minimieren.

Das Besondere an dem von Abrahams entwickelten ECAS ist die Anpassung sowohl an sprachliche als auch motorische Beeinträchtigungen der Patienten. Dadurch kann der Test auch in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung eingesetzt werden, ohne das Ergebnis hinsichtlich einer extremeren kognitiven

Beeinträchtigung zu verfälschen (Abrahams et al. 2013). Im Gegensatz dazu steht die Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease CERAD (inklusive MMSE), die standardmäßig als neuropsychologisches Verfahren vor allem im deutschsprachigen Raum zur Detektion von einer demenziellen Symptomatik eingesetzt wird. Der ECAS wurde in einer vorherigen Studie validiert, wobei die CERAD bei n= 19 ALS-Patienten als Goldstandard verwendet wurde. Dort zeigte der ECAS eine hohe Spezifität bei mittlerer Sensitivität in Relation zur CERAD auf (Lulé et al. 2015). Mithilfe der CERAD werden einige kognitiven Funktionen geprüft, die auch mit dem ECAS erfasst werden: Gedächtnis, Sprache, verbale Flüssigkeit und exekutive Funktionen (Lulé et al. 2015, Morris et al. 1988). Jedoch fehlt bei der CERAD eine Anpassung an die sprachlichen und motorischen Beeinträchtigungen der ALS-Patienten, sodass die Testergebnisse mitunter schlechter ausfallen können, als sie unter Berücksichtigung der Defizite der Motorik wären (Strong et al. 2009).

1.2.2 Testgütekriterien

In der Validierung neuropsychologischer Verfahren werden die sogenannten Testgütekriterien eingesetzt, um zu überprüfen, ob die getesteten Verfahren standardmäßig als neuropsychologisches Verfahren eingesetzt werden können.

Zu den Gütekriterien psychologischer Tests gehören die Objektivität, Reliabilität, Validität, Skalierung, Normierung, Testökonomie, Nützlichkeit, Zumutbarkeit, Unverfälschbarkeit und die Fairness (Schermelleh-Engel et al. 2006).

Als objektiv wird ein Test bezeichnet, dessen Merkmal und das Ergebnis bzw. dessen Interpretation ebenfalls keine Abhängigkeit vom Testleiter und vom Testauswerter zeigt (Moosbrugger, Kelava 2007). Unterschieden werden die Interpretations-, Durchführungs- und Auswertungsobjektivität. Die Durchführungsobjektivität bedeutet, dass das Testergebnis unabhängig vom Testleiter sein muss. Das heißt, dass unterschiedliche Testleiter zu dem gleichen Ergebnis kommen müssen. Wenn ein Test eine hohe Durchführungsobjektivität aufweisen soll, darf das Testergebnis nur durch die einzelne Testperson begründet sein. Auswertungsobjektivität heißt, dass das Testergebnis unabhängig von der auswertenden Person sein muss. Eine hohe Interpretationsobjektivität eines Test

wäre gegeben, wenn sich aus einem bestimmten Testergebnis nur bestimmte Konklusionen ableiten ließen. (Moosbrugger, Kelava 2007). Wie exakt ein Test verschiedene Aspekte erfassen kann, wird durch die Reliabilität bestimmt. Man würde einen Test als reliabel bezeichnen, wenn er die Kriterien des Tests fehlerfrei erfassen würde. (Moosbrugger, Kelava 2007). Gemessen wird die Reliabilität durch den Reliabilitätskoeffizienten. Wenn der Reliabilitätskoeffizient eines Tests bei Eins liegt, weist dieser Test keinen Messfehler auf. Ein qualitativ hochwertiger Test sollte einen höheren Reliabilitätskoeffizienten als 0,7 haben. Die Höhe der Reliabilität kann durch Methoden wie die Paralleltestreliabilität oder die Retestreliabilität aber auch durch die Bestimmung der Testhalbierungsreliabilität oder durch Messung der inneren Konsistenz eines Tests erfasst werden (Moosbrugger, Kelava 2007). Die Validität gilt vor der Objektivität und der Reliabilität als wichtigstes Testgütekriterium. Wenn ein Test das Merkmal, das er zu messen vorgibt, tatsächlich messen kann, zeigt der Test eine gute Validität (Hartig et al. 2007). Inhaltsvalidität meint, dass der Test ein Merkmal charakteristisch messen kann (Moosbrugger, Kelava 2007). Wenn Laien den Test für valide halten, hat der Test eine Augenscheinvalidität. Falls man von einem Testergebnis einer Testperson bestimmte Merkmale außerhalb des Tests ableiten kann, zeigt ein Test eine gute Konstruktvalidität (Eid, Schmidt 2014). Die Validierung eines Tests beinhaltet verschiedene Strategien zur Untersuchung der Konstruktvalidität. Dazu gehören die Analyse von Gruppenunterschieden, Analysen bezüglich des Zusammenhangs mit anderen Tests, die Analyse der internen Struktur eines Tests und der Stabilität oder Veränderung von Testwerten sowie die Prozessanalyse (Eid, Schmidt 2014). Normierung (Eichung) meint, dass ein Test an einer möglichst großen und repräsentativen Gruppe durchgeführt wird, um Normwerte für die Interpretation von Testergebnissen von Testpersonen zu erhalten (Goldhammer, Hartig 2007). Außerdem muss der Test einen Nutzen erweisen; er muss nützliche Anwendungsmöglichkeiten haben und es soll kein anderer Test für das zu testende Merkmal vorhanden sein, was dem Kriterium der Nützlichkeit entspricht (Moosbrugger, Kelava 2007).

1.2.3 Testtheorie

Die klassische Testtheorie beschreibt, dass das Testergebnis einer Testperson aus der realen Ausprägung des gemessenen Merkmals und einem willkürlichen Messfehler besteht. Zur klassischen Testtheorie gehören verschiedene Axiome (Grundannahmen). Zu diesen zählt man das Existenz-, Verknüpfungs- und Unabhängigkeitsaxiom und die Zusatzannahmen (Moosbrugger, Kelava 2007). Die klassische Testtheorie beinhaltet außerdem die Bestimmung des wahren Testwertes und die Bestimmung der wahren Varianz und der Fehlervarianz. Zusätzlich ist die Reliabilität ein essentielles Gütekriterium der klassischen Testtheorie. Wichtig ist auch die Ermittlung des Standardmessfehlers und des Konfidenzintervalls für den wahren Testwert (Moosbrugger, Kelava 2007). Ergänzt werden kann die klassische Testtheorie durch die Latent-State-Trait-Theorie (Kelava, Schermelleh-Engel 2007). Die Latent-State-Trait-Theorie beschreibt, dass das Messergebnis eines Tests maßgeblich durch die Situation mitbeeinflusst wird. Es wird versucht, den wahren Wert für eine Person in einer Situation zu ermitteln. Dafür wurden verschiedene Modelle entwickelt. Zu diesen gehören das Multistate-Modell, das Singletrait-Multistate-Modell und das Multitrait-Multistate-Modell. Die Latent-State-Trait-Theorie wird verwendet, um Unterschiede in Testergebnissen durch verschiedene Variablen zu erklären. Daraus soll auf Messeigenschaften des Tests geschlossen werden (Kelava, Schermelleh-Engel 2007).

1.3 Ziel der Untersuchung

Das Ziel der durchgeführten Studie ist die Überprüfung der Anwendbarkeit der beiden Parallelversionen B und C des Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screens (ECAS), welche bisher noch nicht validiert sind.

Hierfür wurden die Gütekriterien der Objektivität, Reliabilität, Validität, Normierung und der Nützlichkeit des ECAS in Relation zum Standardverfahren der CERAD geprüft. Ziel ist es, dass die Parallelversionen des ECAS bei der amyotrophen Lateralsklerose standardmäßig eingesetzt werden können. Außerdem soll der ECAS hinsichtlich der Kongruenz seiner Ergebnisse mit denen der CERAD verglichen werden, um die Konstruktvalidität des ECAS zu prüfen und herauszufinden, ob die Tests dasselbe messen.

Das Ausmaß des Effekts der motorischen Einschränkung auf die Testergebnisse soll ebenfalls durch die Studie erfasst werden, um weitere Erkenntnisse in der Anwendbarkeit von neuropsychologischen Tests, insbesondere der CERAD zu gewinnen. Größere Studien zur Vergleichbarkeit von CERAD und ECAS bei der neuropsychologischen Testung von ALS-Patienten fehlen bisher. Auch werden die Parallelversionen des ECAS noch nicht standardmäßig in der Erfassung kognitiver Defizite bei der ALS eingesetzt.

Untersucht wurden 50 gesunde Probanden sowie 32 ALS-Patienten. Die gesunden Probanden wurden mit den beiden Parallelversionen des ECAS sowie mit dem CERAD getestet. Die ALS-Patienten wurden nur mit der CERAD getestet.

Die Arbeitshypothesen der Dissertation lauten

1. ALS-Patienten schneiden in der CERAD und im ECAS schlechter als gesunde Kontrollen ab.
2. Die beiden Parallelversionen des ECAS zeigen eine hohe konvergente Validität gegenüber der Standardversion des ECAS auf.
3. Der ECAS zeigt in Relation zur CERAD eine hohe Validität auf.

Letztendlich soll durch die Validierung geeigneter Untersuchungsverfahren zur korrekten Erfassung des kognitiven Profils bei der ALS das Verständnis der Pathogenese der Neurodegeneration bei der ALS verbessert werden, um eine bessere symptomatische und bestenfalls auch kausale Therapie entwickeln zu können.

2 Methoden

2.1 Kollektiv

2.1.1 ALS-Patienten

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 60,09 Jahre (SD 9,6) mit einem Minimum von 43 Jahren und einem Maximum von 83 Jahren. Die durchschnittliche Ausbildungsdauer lag bei 13,4 Jahren (SD 3,1). Die maximale Ausbildungsdauer betrug 20 Jahre, die minimale 8 Jahre.

2.1.2 Gesunde Kontrollen

Das Alter der gesunden Kontrollen lag im Durchschnitt bei 56,5 Jahren (SD 13,3), mit einem Minimum von 22 Jahren und einem Maximum von 78 Jahren. Die Anzahl der Bildungsjahre betrug im Durchschnitt 14,4 Jahre (SD 3,3). Dabei lag die geringste Ausbildungsdauer bei 9,0 Jahren und die höchste bei 20,5 Jahren.

Tabelle 1: Darstellung der demografischen Daten der gesunden Kontrollen (n= 50).

Geschlecht	Anzahl	MW (Jahre)	Min. (Jahre)	Max. (Jahre)	SD
männlich	33	54,42	22	77	12,79
weiblich	17	58,37	35	78	13,82
Gesamt	50	56,58	22	78	13,29

In den Klammern steht die jeweilige Maßeinheit. Angegeben sind die Anzahl, der Mittelwert (MW), Minimum (Min.), Maximum (Max.) und die Standardabweichung (SD). (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

2.2 Neuropsychologische Untersuchungen

2.2.1 Setting und Untersuchungsablauf

Bei den Patienten wurde zunächst Demographie, Affektstatus (ADF-12), der ALSFRS-R, sowie eine Anamnese erhoben. Mit den Patienten wurde nur die CERAD durchgeführt.

Die gesunden Kontrollen wurden mit der CERAD und mit den Parallelversionen des ECAS getestet. Bei ihnen wurden ebenfalls zunächst Demographie und eine Anamnese erhoben. Die Reihenfolge der Tests wurde pseudorandomisiert (B/C/CERAD; B/CERAD/C; C/B/CERAD; C/CERAD/B; CERAD/B/C; CERAD/C/B), sodass ein möglicher Lerneffekt weitestgehend vermieden wurde.

Die Dauer des ECAS belief sich auf ca. 20 Minuten, die Dauer der CERAD auf ca. 25 Minuten abhängig von den kognitiven Fähigkeiten und den physischen Einschränkungen der Patienten.

Die gesunden Probanden nahmen außerdem noch an einer Studie zur weiteren Validierung des ECAS A, sowie der Testung des ECAS A in der „Eyetribe-Version“ teil. Die drei Studien wurden wiederum in pseudorandomisierter Reihenfolge durchgeführt, um Reihenfolgeneffekte zu vermeiden.

Die gesamte Untersuchung (ADF12, ALSFRS-R, Anamnese, ECAS Version B/ C und CERAD) wurde an einem Tisch sitzend durchgeführt. Die Umgebung war möglichst ruhig. Die Patienten wurden entweder in ihrem eigenen Zimmer auf der Station oder in einem speziellen Untersuchungszimmer der Neuropsychologie untersucht. Dies hing von der Verfügbarkeit des Raumes, sowie von der körperlichen Fähigkeit der Patienten ihr Zimmer zu verlassen, ab. Die gesunden Kontrollen wurden zum einem bei sich zu Hause, zum anderen auf ihren Zimmern der orthopädischen Stationen und der Reha des RKU untersucht. Die Tests konnten durch die Patienten/ Kontrollen jederzeit unterbrochen werden. Dies war jedoch in keinem der Fälle nötig.

Die Probanden wurden zunächst mündlich über den Studieninhalt, sowie Ein- und Ausschlusskriterien aufgeklärt. Die Probanden gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Studie. Die Studie wurde durch das Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Ulm 19/12 befürwortet.

2.2.2 Studiendesign und Datenerhebung

Die gesunden Probanden wurden im Zeitraum von November 2015 bis Januar 2016 jeweils einmal mit der CERAD und dem ECAS in der Version A, B und C getestet. Die Gesamtdauer der Tests belief sich dabei auf ca. 2,5 Stunden, wenn alle fünf Tests hintereinander durchgeführt wurden.

Die n= 36 ALS-Patienten wurden einmal mit der CERAD getestet. Siebzehn der Patienten wurden dabei im Zeitraum von Dezember 2015 bis März 2016 von der Doktorandin getestet. N=19 Patienten stammten aus einer vorherigen Studie aus dem Jahr 2013. Die Patienten und die gesunden Kontrollen wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildung gematcht.

2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Probanden mussten motorisch in der Lage sein, die Fragebögen handschriftlich oder mündlich auszufüllen. Ebenso wurden Probanden mit positiver Anamnese bezüglich psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen (neben der ALS wie z.B. Epilepsie, Drogenkonsum, schwere Kopfverletzung, Schlaganfall) ausgeschlossen. Die Muttersprache der Probanden musste Deutsch sein.

Die Probanden der orthopädischen Stationen des RKU und der Reha des RKU wurden durch Befragung des Pflegepersonals hinsichtlich körperlicher und kognitiver Fähigkeit der Patienten nach den Ausschlusskriterien ausgewählt.

Probanden über 85 und unter 20 Jahren wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.2.4 ECAS

Es wurden zwei Parallelversionen (B und C) des Edinburgh Cognitive And Behavioural ALS Screens (ECAS) in der deutschen Version aus dem Jahr 2015 (Version A) verwendet (Lulé et al. 2015). Der Aufbau der ECAS Versionen ist identisch.

Der ECAS erfasst im ersten Teil kognitive Funktionen des Probanden anhand von 16 verschiedenen Aufgaben. Außerdem werden in einem Zusatzfragebogen des ECAS Verhaltensänderungen bei den ALS-Patienten durch einen nahestehenden

Angehörigen erfasst. Dieser Teil wurde bei den gesunden Kontrollen nicht durchgeführt, da keine Auffälligkeiten zu erwarten waren.

Der Test kann sowohl schriftlich als auch mündlich durchgeführt werden. Dies wurde pseudorandomisiert, d.h. es wurde abwechselnd mündlich und schriftlich getestet. Der ECAS wurde von jeweils der Hälfte der gesunden Kontrollen (n= 25) in schriftlicher Form und von der anderen Hälfte (n= 25) in mündlicher Form durchgeführt.

Mit den 16 Aufgaben des ECAS können fünf verschiedene kognitive Subfunktionen, wie Sprache, Sprachfluss, exekutive Funktion, Gedächtnis und räumliche Vorstellung erfasst werden. Die Funktionen werden in einen ALS-spezifischen (umfasst die Aufgaben Sprache, Sprachfluss, exekutive Funktionen) und einen ALS-unspezifischen Abschnitt (umfasst die Aufgaben Gedächtnis und räumliche Vorstellung) unterteilt, welche in einem Gesamtscore zusammengefasst werden.

Die Sprache wird in den Aufgaben eins, zwei und vier überprüft. Bei der ersten Aufgabe („Benennen“) werden der Testperson Bilder gezeigt, um die Sprache zu testen. Die Testperson soll dabei das Bild benennen. In Aufgabe zwei („Sprachverständnis“) wird das Sprachverständnis getestet. Es werden insgesamt acht Sätze vorgelesen; die Testperson soll auf das zu dem Satz passende Bild zeigen oder das entsprechende Bild benennen. In der Aufgabe vier („Buchstabieren“) wird die Rechtschreibung bzw. das Buchstabieren getestet. Die Testperson wird gebeten, zwölf vorgelesene Wörter entweder aufzuschreiben oder mündlich zu buchstabieren.

Die Aufgaben 3, 15 und 16 testen das Gedächtnis. In der dritten Aufgabe („sofortige Erinnerung“) wird die sofortige Erinnerung getestet. Der Testperson wird eine kurze Geschichte vorgelesen, dabei soll die Testperson danach alles aufzählen oder aufschreiben, was sie noch von der Geschichte weiß. In Aufgabe 15 („verzögerte Erinnerung“) wird das Gedächtnis durch die verzögerte Erinnerung der Testperson überprüft. Dabei wird der Proband gebeten, so viel wie möglich aufzuzählen, was er noch von der Geschichte aus Aufgabe drei weiß. In der Aufgabe 16 („verzögerte Wiedererkennung“) wird die verzögerte Wiedererkennung erfasst. Es werden acht Sätze vorgelesen, die sich auf Inhalte der Geschichte aus Aufgabe drei beziehen.

Die Testperson soll nun durch „wahr-“ oder „falsch-“ Antworten angeben, ob sie den Aussagen zustimmt oder nicht.

Der Sprachfluss wird in den Aufgaben fünf und acht gemessen. In der Aufgabe fünf („Wortflüssigkeit“) sollen innerhalb von einer Minute (mündlich) bzw. innerhalb von zwei Minuten (schriftlich) möglichst viele Wörter mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben gefunden werden. Die Testperson wird dann gebeten, möglichst viele Wörter innerhalb der vorgegebenen Zeit auf einen Zettel aufzuschreiben oder zu nennen; der Testleiter schreibt in der mündlichen Version die Wörter auf das im Test vorgegebene graue Feld. Danach soll die Testperson die Worte entweder abschreiben (schriftliche Version) oder vorlesen (mündliche Version). Dabei wird die Zeit durch den Testleiter gestoppt. Durch die Formel „60 Sekunden (mündliche Version) bzw. 120 Sekunden (schriftliche Version) – Anzahl der Sekunden zum laut Vorlesen beziehungsweise Abschreiben / Anzahl der korrekten Wörter“ kann der *verbal fluency index* bestimmt werden. Dadurch wird die Gesamtzeit durch die Zeit, die der Proband für das Aufschreiben oder Vorlesen der Wörter benötigt, korrigiert, sodass nur noch die Zeit für das Überlegen der Wörter übrig bleibt. Dies ist wichtig, da bei ALS-Patienten die Sprache bzw. die Motorik der Hände stark eingeschränkt sein kann. Die Aufgabe acht testet erneut die Sprachflüssigkeit der Testperson. Es sollen innerhalb von 90 Sekunden (mündlich) bzw. innerhalb von drei Minuten (schriftlich) möglichst viele Wörter mit einem vorgegebenen Anfangsbuchstaben gefunden werden. Die Wortlänge ist diesmal begrenzt auf vier Buchstaben. Wie in Aufgabe fünf ist das Nennen von Eigennamen, Orten und Zahlen nicht erlaubt. Auch in dieser Aufgabe wird der *verbal fluency index* bestimmt.

In Aufgabe sechs und sieben werden die exekutiven Funktionen getestet. In der sechsten Aufgabe („umgekehrte Zahlenspanne“) nennt der Testleiter der Testperson insgesamt zwölf Ziffernfolgen, die in aufsteigender Reihenfolge an Länge zunehmen. Die Ziffernfolgen sollen dann von der Testperson in umgekehrter Reihenfolge aufgesagt werden. In der siebten Aufgabe („Alternation“) soll die Testperson die Buchstaben des Alphabets mit der entsprechenden Nummer der Position im Alphabet verknüpfen. Dies soll nach dem Muster 1A, 2B, 3C usw. geschehen. Getestet wird die Verknüpfung von 4-D bis 15-O. In der 12. Aufgabe wird erneut eine exekutive Funktion getestet. Es werden Sätze vorgelesen, die mit

Worten vervollständigt werden sollen, welche eigentlich nicht zu dem Satz passen würden. Auch grammatikalisch nicht passende Worte werden akzeptiert. Die Aufgaben 13 und 14 („soziale Kognition“) überprüfen die exekutive Funktion anhand der sozialen Kognition. Es wird erfasst, ob die Probanden eine egozentrische Auswahl bei der Bewertung von Gesichtsausdrücken lachender Gesichter treffen.

Die räumlich-visuelle Perzeption der Probanden wird in den Aufgaben neun, zehn und elf überprüft. In Aufgabe neun („Punkte zählen“) müssen die Probanden Punkte in vier verschiedenen Kästen zählen. In der zehnten Aufgabe („Würfel zählen“) wird die räumlich-visuelle Perzeption der Testperson durch das Zählen von Würfeln erfasst. Es werden Objekte gezeigt, die aus unterschiedlich vielen Würfeln bestehen. Die Probanden sollen sagen, wie viele Würfel ein Objekt bilden und dabei auch die Würfel, die man nicht sehen kann, aber notwendig sind, um das Objekt zu bilden, mitzählen. In Aufgabe elf („Zahlen lokalisieren“) wird ebenfalls die räumlich-visuelle Vorstellungskraft der Probanden überprüft. Auf dem Testblatt sind zwei übereinanderliegende Kästen zu sehen, wobei sich im oberen Zahlen befinden. In dem unteren Kasten befindet sich ein schwarzer Punkt. Die Testperson wird aufgefordert, die Zahl zu nennen, deren Zahl mit der Position vom Punkt übereinstimmt.

Die Auswertung erfolgt in unterschiedlichen Kategorien. Es werden die Werte der Aufgaben des ALS- spezifischen und des ALS-unspezifischen Teils summiert und diese in einem Gesamtscore zusammengefasst. Durch Abrahams et al. wurde der Cut-off bei Abweichungen von zwei Standardabweichungen bestimmt (Abrahams et al. 2013). Auch in der deutschen Standardversion A des ECAS wurden Abweichungen von mehr als zwei Standardabweichungen als auffällig gewertet (Lulé et al. 2015).

2.2.5 Fremdbeurteilung des Verhaltens

Der ECAS beinhaltet außerdem eine Befragung über Verhaltensänderungen, die durch einen nahestehenden Angehörigen beantwortet werden soll. Dabei werden Enthemmungszeichen, Apathie und Teilnahmslosigkeit, Verlust von Mitgefühl oder Einfühlungsvermögen, perseverierende/ stereotype/ zwanghafte oder ritualisierende

Verhaltensweisen sowie Hyperoralität und veränderte Vorlieben der Essgewohnheiten abgefragt.

2.2.6 Unterschied ECAS zwischen Version A, B und C

In den Versionen des ECAS sollen bei der ersten Aufgabe („Benennen“) andere Bilder benannt werden. In der zweiten Aufgabe („Sprachverständnis“) werden andere Sätze vorgelesen, die die Probanden den Bildern zuordnen sollen. In der vierten Aufgabe („Buchstabieren“) sollen andere Wörter buchstabiert bzw. aufgeschrieben werden.

In Aufgabe drei („sofortige Erinnerung“) wird eine andere Geschichte vorgelesen. In Aufgabe 15 wird nach der verzögerten Erinnerung gefragt, die Aufgabe unterscheidet sich nur insofern, als dass die Geschichte, an die sich erinnert werden soll, unterschiedlich in den Versionen ist. Ebenso unterscheiden sich in allen Versionen die Inhalte der Fragen in der Aufgabe 16, in der nach der verzögerten Wiedererkennung gefragt ist.

In Aufgabe fünf („Wortflüssigkeit“) sollen möglichst viele Wörter beliebiger Länge mit dem Buchstaben S (Version A) bzw. H (Version B) oder P (Version C) gefunden werden. In Aufgabe acht sollen möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben G (Version A) bzw. D (Version B) oder M (Version C) mit insgesamt vier Buchstaben gefunden werden.

In der sechsten Aufgabe („umgekehrte Zahlenspanne“) werden andere Ziffernfolgen genannt, die rückwärts aufgesagt werden sollen. Die Aufgabe sieben („Alternation“) der Version A, B und C des ECAS ist identisch. In der Aufgabe zwölf sollen in jeder Version andere Sätze vervollständigt werden.

In Aufgabe neun („Punkte zählen“) befindet sich dieselbe Anzahl von Punkten in den Kästen, die Anordnung unterscheidet sich aber zwischen Version A, B und C. In Aufgabe zehn („Würfel zählen“) ist die Anzahl der Würfel, die ein Objekt bilden, unterschiedlich. In Aufgabe elf („Zahlen lokalisieren“) sind die Zahlen und der Punkt, dessen Position mit der der Zahlen in Übereinstimmung gebracht werden soll, in Version A, B und C verschieden.

In allen drei Versionen ist der Teil A der sozialen Kognition identisch. In Aufgabe 14 (Teil B der sozialen Kognition) sind ebenfalls dieselben Objekte in der gleichen Anordnung in allen drei Versionen zu finden. Allerdings unterscheidet sich die Blickrichtung des lachenden Gesichtes.

2.2.7 CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)

Die CERAD ist ein Test zur Erfassung der Schwere der kognitiven Funktionsausfälle oder -beeinträchtigungen im Rahmen einer Alzheimer Pathologie, wird jedoch im deutschsprachigen Raum in der Neuropsychologie bei verschiedenen Pathologien eingesetzt. Er besteht aus insgesamt acht Aufgaben. In der vorliegenden Arbeit wurde die CERAD plus Version verwendet, bei der noch weitere Funktionen durch drei Zusatztests erfasst werden (Morris et al. 1988). Im Gegensatz zum ECAS, der individuell für ALS-Patienten erstellt wurde, ist in der CERAD keine Anpassung an motorische Defizite (z.B. durch Herausrechnen der benötigten Zeit zum Schreiben/ Sprechen) der Patienten gegeben. Außerdem müssen bei der CERAD sowohl sprachliche als auch motorische Fähigkeiten (Schreiben) der Probanden in einem ausreichenden Maß vorhanden sein.

In der ersten Aufgabe („verbale Flüssigkeit“) wird die verbale Flüssigkeit, sowie das semantische Gedächtnis und die Sprache der Probanden überprüft. Der Testperson wird eine Kategorie genannt, aus der innerhalb von einer Minute möglichst viele Sachen aufgezählt werden sollen ("semantische Flüssigkeit"). Die letzte Aufgabe der Zusatztests erfasst die phonematische Flüssigkeit. Die Testperson soll innerhalb einer Minute so viele Wörter wie möglich, die mit dem Buchstaben „S“ anfangen, aufzählen ("phonematische Flüssigkeit").

Die zweite Aufgabe ist der „Boston Naming Test“ (Kaplan et al. 1978). Es wird die sprachliche Fähigkeit der Testperson überprüft. Dabei werden der Testperson 15 Objekte gezeigt, die benannt werden sollen. Die Objekte sind entsprechend der Verwendung im deutschen Sprachgebrauch in die Kategorien „häufig“, „mittel“ und „selten“ aufgeteilt.

Das Gedächtnis wird in den Aufgaben drei (in Teilen), vier, sechs, sieben und acht überprüft. Die Aufgabe drei ist der sogenannte Mini-Mental Test, der ein

Screeningverfahren zur Erfassung einer Alzheimer-Demenz darstellt (Folstein et al. 1975). Zunächst werden zehn allgemeine Fragen gestellt, um herauszufinden, ob der Proband zeitlich und örtlich orientiert ist. Beim nächsten Teil wird die sofortige Erinnerung überprüft. Außerdem wird die Sprache durch Buchstabieren, die verzögerte Erinnerung und die Fähigkeit, Gegenstände zu benennen, Sätze nachzusprechen, Aufforderungen zu befolgen, Sätze aufzuschreiben und eine Figur zu zeichnen, erfasst. In der vierten Aufgabe („Wortliste lernen“) soll eine Wortliste von zehn alltäglichen Wörtern von der Testperson gelernt werden. Es wird untersucht, wie gut die Testperson sich an neu gelernte Begriffe erinnern kann. Diese Aufgabe testet die sofortige Erinnerung. Dabei werden der Testperson zehn Wörter nacheinander gezeigt, die jeweils laut vorgelesen werden sollen. Danach wird die Testperson aufgefordert, so viele Wörter wie möglich aus der zuvor gelernten Liste aufzuzählen. Ebenso werden ein zweiter und ein dritter Durchgang durchgeführt. In der Aufgabe sechs wird die Testperson gebeten, die Wörter der Wortliste aus Aufgabe vier erneut aufzuzählen, um die verzögerte Erinnerung zu überprüfen. In Aufgabe sieben werden der Testperson 20 Wörter präsentiert („Wortliste Wiedererkennen“). Die Testperson soll entscheiden, ob diese Wörter in der Wortliste aus Aufgabe vier ebenfalls enthalten waren. In dieser Aufgabe wird die verzögerte Wiedererkennung getestet. In der letzten Aufgabe (Aufgabe acht) soll die Testperson die Figuren aus Aufgabe fünf (Überprüfung der Visuo-Konstruktion) abrufen und aus dem Gedächtnis aufzeichnen; es wird die verzögerte Erinnerung erfasst.

In der Aufgabe fünf („Figuren abzeichnen“) sollen vier verschiedene Figuren abgezeichnet werden (Rosen et al. 1984). Hierbei soll die Visuo-Konstruktion der Testperson untersucht werden, welche bei einer vorhandenen Demenz eingeschränkt ist. Die Komplexität der Figuren ist steigend, um die Schwere der Demenz differenzieren zu können.

Die exekutive Funktion wird in den Zusatztests erfasst. Der erste Zusatztest der CERAD plus ist der Trail Making Test A. Bei diesem Test sollen Zahlen in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden. Beim Trail Making Test B sollen sowohl Zahlen als auch Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden.

2.3 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden zunächst pseudonymisiert und dann in eine Excel-Tabelle eingetragen. Dann wurden sie in das Programm SPSS (Version IBM SPSS Statistics 24) übertragen, womit die statistische Analyse erfolgte.

Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Normalverteilung geprüft. Bei nicht normalverteilten Daten konnten nicht-parametrische Testverfahren angewendet werden.

Es werden Minimal-, Maximal- und Mittelwerte sowie die Standardabweichung für die demografischen Daten, Gesamtscores und Untertests der drei Testversionen des ECAS sowie der CERAD angegeben.

Die Schwelle für statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

Mithilfe des Friedman-Tests wurde überprüft, ob Unterschiede zwischen den verschiedenen Testversionen des ECAS in den Untertests bestehen. Bei Werten unter 0,05 wurde ein Unterschied angenommen. Werte zwischen 0,05 und 0,1 zeigten einen Trend zu Unterschieden. Bei Werten über 0,1 wurde kein Unterschied angenommen.

Außerdem wurde eine Korrelationsanalyse mithilfe des Spearman-Tests für die nicht normalverteilten Daten der Testversionen A, B und C des ECAS gerechnet. Die Standardversion des ECAS (Version A) wurde dabei als unabhängige Variable betrachtet, die Parallelversion (B bzw. C) stellte die abhängige Variable dar. Ein Wert von 1 zeigt eine maximale Korrelation an. Bei einem Wert von 0 liegt keine Korrelation vor. Werte unter 0,5 zeigen einen schwachen, unter 0,7 einen mittleren und über 0,7 einen starken Effekt. Werte von über 0,7 können auch als konvergente Validität bezeichnet werden.

Um die Parallelversionen des ECAS zu validieren und zu normieren wurden Cut-offs erstellt. Dazu wurden zunächst die Mittelwerte und dann die Standardabweichung berechnet. Der Cut-off wurde bei der zweifachen Standardabweichung definiert (Abrahams et al. 2014).

2.4 Statistische Methoden CERAD

Die z-Werte der CERAD zur Einschätzung von kognitiven Auffälligkeiten in diesem Verfahren wurden mithilfe des Programms "CERAD-Plus Online" (<https://www.memoryclinic.ch/de/main-navigation/neuropsychologen/cerad-plus/>) berechnet.

Alle untersuchten Untertests (verbale Flüssigkeit, Boston Naming Test, Mini Mental Status, Wortliste lernen, Figuren abzeichnen, Wortliste abrufen, Wortliste wiederholen, Figuren abrufen, Trail Making Test A und B, phonematische Flüssigkeit) waren nicht normalverteilt ($p < 0,001$).

Um signifikante Gruppenunterschiede zwischen gesunden Kontrollen und Patienten, die mit der CERAD getestet wurden herauszufinden, wurden Kreuztabellen und der Chi-Quadrat-Test erstellt. Die abhängige Variable war das Testergebnis, die unabhängige Variable die Gruppe (gesunde Kontrolle vs. ALS-Patient). Die Ergebnisse wurden unterteilt in "unterdurchschnittlich", "durchschnittlich" und "überdurchschnittlich".

Für die Bestimmung der Cut-offs des ECAS wurden die Angaben von Loose et al. (2016) benutzt. Für die CERAD wurden Kategorien gewählt, die mit denen des ECAS äquivalent sind. Die Kategorien die verglichen werden sollten waren Sprache, Sprachfluss, Gedächtnis und exekutive Funktionen. In die Kategorie Sprache ging der Boston Naming Test ein, in die Kategorie Sprachfluss die "verbal fluency" und "phonematic fluency" der CERAD, in die Kategorie Gedächtnis "Wortliste lernen", "Wortliste abrufen", "Wortliste wiederholen" und "Figuren abrufen". In die Kategorie exekutive Funktionen ging der Quotient aus dem Trail Making Test B und A ein. Die Patienten wurden ausgehend von den z-Werten, die mithilfe der "CERAD-Plus online" als unterdurchschnittlich (0 Punkte) durchschnittlich (1 Punkt) und überdurchschnittlich (2 Punkte) eingestuft wurden in die jeweiligen Unterkategorien eingefügt. Dann wurden die Unterkategorien zusammengerechnet, der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

Für den Vergleich mit dem ECAS wurde der Cut-off davon ausgehend bei < 2 Punkten beim Sprachfluss, < 1 Punkt bei der Sprache, < 3 Punkten beim Gedächtnis und < 1 Punkt bei den exekutiven Funktionen definiert. Zum Vergleich,

ob die CERAD und der ECAS das Gleiche messen, wurden die Testpersonen ausgehend von den Cut-offs für den jeweiligen Test mit 0 als unauffällig und 1 als auffällig gewertet. Auffällig waren Testergebnisse, die eine Standardabweichung unter dem Cut-off lagen. Dann wurde ausgehend von der CERAD als Goldstandard überprüft, wie viele der Testpersonen "richtig positiv", "falsch positiv", "richtig negativ" und "falsch negativ" im ECAS eingeschätzt wurden. Richtig positiv waren Testpersonen, die sowohl in der CERAD als auch im ECAS auffällig waren. Falsch positiv waren Testpersonen, die im ECAS nicht aber in der CERAD auffällig waren. Richtig negativ waren Testpersonen, die in beiden Tests unauffällig waren. Falsch negativ waren Testpersonen, die in der CERAD auffällig, im ECAS aber unauffällig waren. Dadurch konnte die Sensitivität und die Spezifität berechnet werden.

Sensitivität= richtig Positive/ (richtig Positive + falsch Negative)

Spezifität= richtig Negative (richtig Negative + falsch Positive)

Um einen quantitativen Vergleich zwischen den Ergebnissen der Patienten und der gesunden Kontrollen, die mit der CERAD getestet wurden, durchzuführen, wurden Daten aus der Dissertation von Amon Krimly (unveröffentlichte Befunde von Amon Krimly, Universität Ulm 2017) hinzugezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Daten

Tabelle 2: Darstellung der demografischen Daten der Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (n=36) und der gesunden Kontrollen (n=50).

	ALS-Patienten (n= 36)			gesunde Kontrollen (n=50)			p-Wert
	MW	SD	range	MW	SD	range	
Alter	60,9	9,6	43-83	56,5	13,3	22-78	0,076
Geschlecht	23 männlich/ 13 weiblich			33 männlich/ 17 weiblich			
Bildungsjahre	13,4	3,1	8-20	14,4	3,3	9-20,5	0,406
ADF 12	21,3	6,9	12-35	-			-
ALS- FRS- R	36,3	8,3	18-48	-			-
familiär/ nicht fam.	4/10			-			-
spinal/ bulbär	13/1			-			-
Monate seit Symptombeginn	17,2	15,2	5-50	-			-
beatmet/ nicht beatmet	6/27			-			-
PEG/ keine PEG	2/31			-			-

Es sind der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), der Wertebereich (range) und der p-Wert für Alter und Bildung (t-Test) angegeben. Von den ALS-Patienten sind außerdem die Werte für den ADF-12 (ALS-Depressions-Fragebogen 12 Items) und den ALS- FRS- R (ALS-Functional Rating Scale, revised Version) angegeben. Außerdem ist dargestellt, ob die ALS familiär oder nicht familiär gehäuft auftritt, der Beginn der ALS spinal oder bulbär war, wie viele Monate seit Beginn der Symptome vergangen sind, ob eine invasive oder nicht invasive Ventilation besteht und ob eine Perkutane Endoskopische Gastrostomie (PEG) vorhanden ist. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

3.1.1 Demografische Daten der ALS-Patienten

Insgesamt wurden n=36 ALS-Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon wurden n=17 ALS-Patienten (11 männlich, 6 weiblich) aus dem RKU von den Stationen der Neurologie rekrutiert. Die Patienten wurden im Zeitraum von Dezember 2015- März 2016 getestet. Die Daten von n=19 ALS-Patienten stammten aus der Studie von Böhm et al. aus dem Jahr 2013 (Lulé et al. 2015). Die Altersspanne der Patienten lag zwischen 43 Jahren und 83 Jahren. Der Altersdurchschnitt betrug 60,9 Jahre (SD 9,6). Die Patienten hatten eine mittlere Bildungsdauer von 13,4 Jahren (8-20 Jahre). Die ALS trat bei 10 Patienten sporadisch auf und bei 4 Patienten familiär. 13 Patienten zeigten einen spinalen Beginn (Symptome der oberen oder unteren Extremität), bei einem zeigte sich ein bulbärer Beginn. Die durchschnittliche Zeit seit Beginn der Symptome betrug 17,2 Monate (5-50 Monate). Die Schwere der Erkrankung wurde durch den ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R) erfasst (Cedarbaum et al. 1999). Diese bewertet den Grad der Einschränkung von Alltagsfunktionen wie Sprache, Speichelfluss, Schlucken, Handschrift, Gebrauch von Besteck, Ankleiden und Körperpflege, Umdrehen im Bett und Richten der Bettdecke, Gehen, Treppensteigen, Dyspnoe, Orthopnoe und respiratorische Insuffizienz. Dabei bedeuten 48 Punkte, dass keine Einschränkung vorhanden ist, bei null Punkten liegt ein Verlust aller motorischen Fähigkeiten vor (Cedarbaum et al. 1999). Der ALSFRS-R lag im Mittel bei 36,3 (18-48), was einem mäßig fortgeschrittenen Krankheitsstadium entspricht. Eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) hatten zwei der Patienten. Sechs Patienten gebrauchten nicht-invasive Ventilation. Eine depressive Symptomatik wurde durch den ADF-12 erfragt und lag im Mittel bei 21,3 (12-35). Ab einem Wert von über 28 spricht man von einer Depression.

3.1.2 Demografische Daten der gesunden Kontrollen

Insgesamt wurden n= 50 gesunde Probanden aus dem persönlichen Umkreis der Doktorandin (n= 13 Nachbarn, n= 29 Familie und Freunde), sowie aus der Orthopädie und Reha des RKU (n= 8) rekrutiert. Davon waren 33 Probanden männlich, 17 waren weiblich. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Geschlechts (p= 0, 641). Die Probanden wurden im Zeitraum von Oktober 2015 bis Januar 2016 getestet. Der Altersdurchschnitt betrug

56,5 Jahre. Die Altersspanne der gesunden Kontrollen lag zwischen 22 und 78 Jahren. Die mittlere Bildungsdauer der gesunden Kontrollen betrug 14,4 Jahre (9-20,5 Jahre).

3.2 ECAS

3.2.1 Unterschiede der drei Testversionen

Im Gesamtscore der drei ECAS-Versionen ergab sich ein Trend zu einem Unterschied zwischen den Testversionen, der die Schwelle der Signifikanz nicht erreichte ($p = 0,078$). Die Probanden schnitten im Test A mit durchschnittlich 115,86 Punkten ab. In Version B (113,08 Punkte) und Version C (114 Punkte) waren sie minimal schlechter. Bei der Überprüfung des Gedächtnisses ergab sich ebenfalls ein Trend zu unterschiedlichen Testergebnissen, ohne die Schwelle zur Signifikanz zu erreichen ($p = 0,012$). Die Testpersonen schnitten in der Version A mit durchschnittlich 18,46 Punkten ab, in der Version B mit 16,8 Punkten und in der Version C mit 17,68 Punkten. Bei der räumlichen Vorstellungskraft ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Testversionen bei den gesunden Probanden ($p = 0,479$). In Version A erreichten sie durchschnittlich 11,70 Punkte, in Version B 11,52 Punkte und in Version C 11,60 Punkte. Im Untertest zur Sprache gab es signifikante Unterschiede ($p = 0,02$). In der Testversion A schnitten die Probanden mit durchschnittlich 26,44 Punkten besser ab als bei Version B (25,70 Punkte) und C (26,22 Punkte). Bei der Überprüfung des Sprachflusses ergab sich ein Trend zu unterschiedlichen Testergebnissen ($p = 0,062$). Die Schwelle zur Signifikanz wurde nicht erreicht. Während die Testpersonen bei der Version A im Durchschnitt 20,12 Punkte erreichten, kamen sie in der Version B auf 19,44 Punkte und in Version C auf 19,20 Punkte. In der exekutiven Funktion konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,420$). Bei der Version A kamen die Testpersonen im Durchschnitt auf 39,14 Punkte, in der Version B auf 39,62 Punkte und in Version C auf 39,30 Punkte.

Insgesamt gab es nur in der Kategorie Sprache Unterschiede zwischen den drei Testversionen.

3.2.2 Konvergente Validität von Version A, B und C

A-B Gedächtnis zeigte einen Trend zur Korrelation, der die Schwelle zur Signifikanz nicht erreichte ($r = 0,113$; $p = 0,436$). A-C Gedächtnis zeigte ebenfalls einen Trend zur Korrelation ($r = 0,174$; $p = 0,227$). Zwischen den Tests B-C Gedächtnis zeigte sich eine starke Korrelation ($r = 0,709$; $p < 0,001$).

A-B Räumlich korrelierte signifikant mit einem kleinen Effekt ($r = 0,296$; $p = 0,037$). A-C Räumlich zeigte einen Trend zur Korrelation, welcher nicht signifikant war ($r = 0,112$; $p = 0,439$). B-C Räumlich zeigte auch einen Trend zur Korrelation, aber ebenfalls nicht signifikant ($r = 0,085$; $p = 0,559$).

A-B Sprache korrelierte signifikant mit einem kleinen Effekt ($r = 0,401$; $p = 0,004$). A-C Sprache korrelierte signifikant mit einem kleinen Effekt ($r = 0,280$; $p = 0,049$). B-C Sprache korrelierte signifikant mit einem mittleren Effekt ($r = 0,575$; $p < 0,001$).

Bei A-B- Sprachfluss zeigte sich ein Trend zur Korrelation ($r = 0,275$; $p = 0,053$). A-C Sprachfluss korrelierte nicht signifikant ($r = 0,070$; $p = 0,630$). Bei B-C Sprachfluss zeigte sich eine hohe signifikante Korrelation ($r = 0,713$; $p < 0,001$).

A-B exekutive Funktionen korrelierte signifikant mit einem mittleren Effekt ($r = 0,412$; $p = 0,003$). A-C exekutive Funktionen korrelierte ebenfalls signifikant mit einem mittleren Effekt ($r = 0,430$; $p = 0,002$). Bei B-C exekutive Funktionen zeigte sich eine hohe signifikante konvergente Validität ($r = 0,899$; $p < 0,001$).

Der ECAS A Gesamtscore korrelierte signifikant mit einem mittleren Effekt mit dem Gesamtscore ECAS B ($r = 0,502$; $p < 0,001$). Der ECAS A Gesamtscore korrelierte mit dem ECAS C Gesamtscore signifikant mit einem mittleren Effekt ($r = 0,402$; $p = 0,004$). Der ECAS B Gesamtscore korrelierte mit dem ECAS C Gesamtscore signifikant mit einem mittleren Effekt ($r = 0,502$; $p < 0,001$).

Insgesamt zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Version A und B bezüglich der räumlichen Vorstellungskraft, der Sprache, der exekutiven Funktionen und des Gesamtscores. Die Versionen A und C korrelierten hinsichtlich der Überprüfung der Sprache und der exekutiven Funktionen. Außerdem zeigte sich eine Korrelation des Gesamtscores der Versionen A und C. Die Versionen B und C korrelierten in den Untertests zum Gedächtnis, zur Sprache, zum Sprachfluss, zu den exekutiven Funktionen und im Gesamtscore.

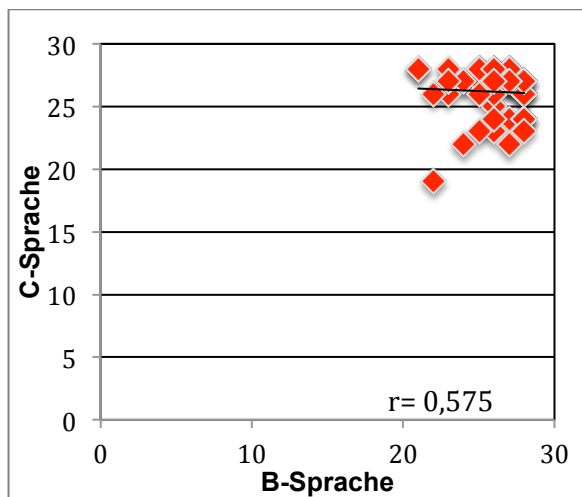
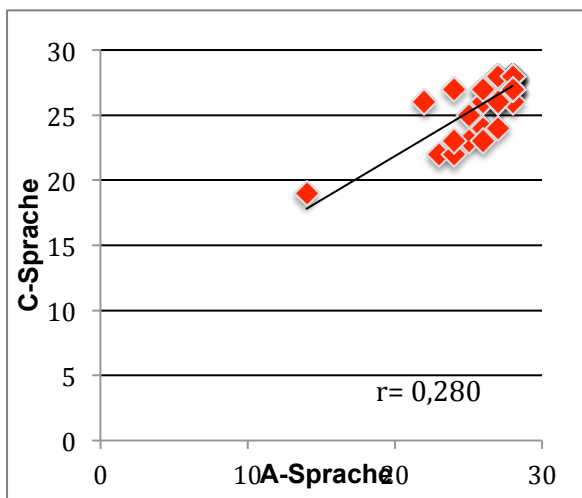
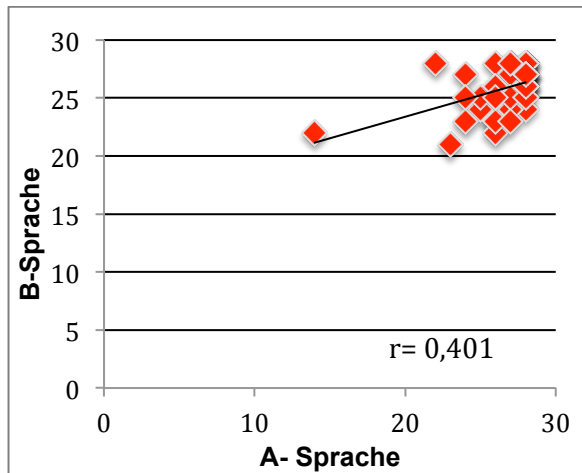


Abbildung 1: Dargestellt ist die konvergente Validität der Standardversion A des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) und der beiden Parallelversionen B und C. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015-03/2016)

Korrelation der Sprache: Zur Sprache gehören die Aufgaben "Benennen", "Sprachverständnis", "Buchstabieren".

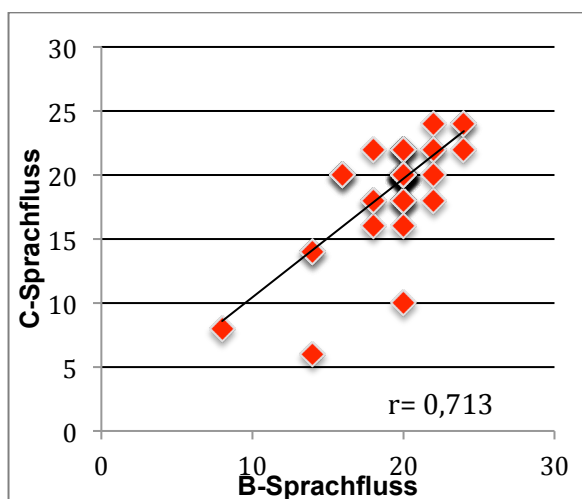
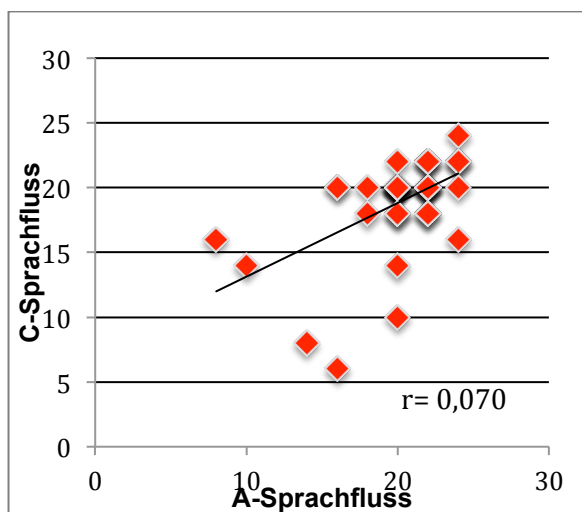
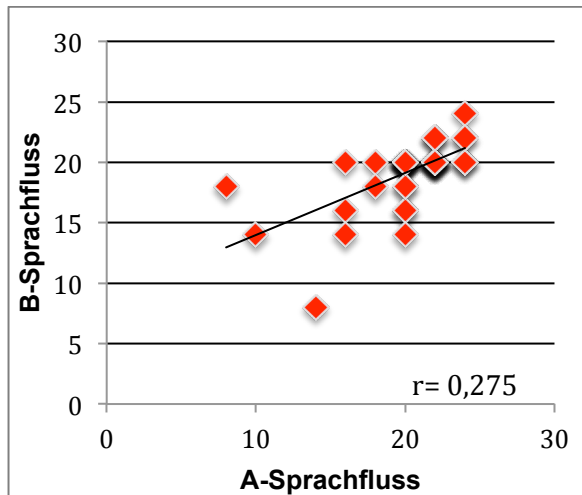


Abbildung 2: Dargestellt ist die konvergente Validität der Standardversion A des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) und der beiden Parallelversionen B und C. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015-03/2016).

Korrelation des Sprachflusses: Beim Sprachfluss wird die Wortflüssigkeit beurteilt.

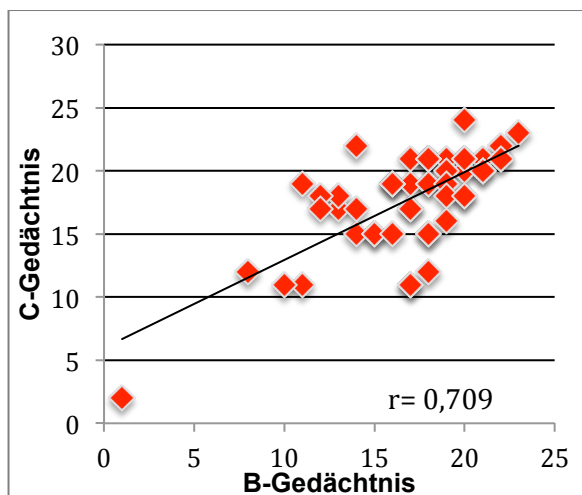
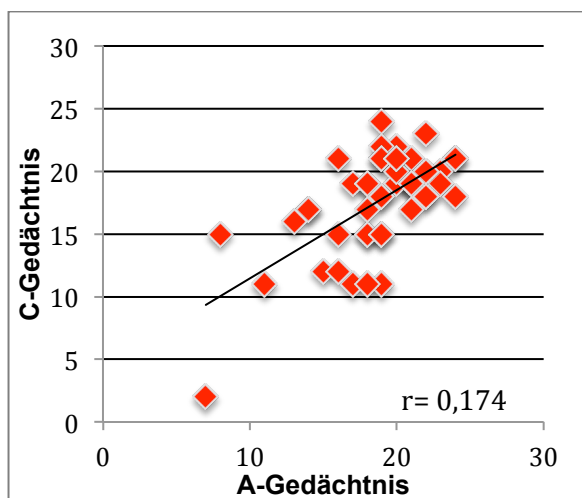
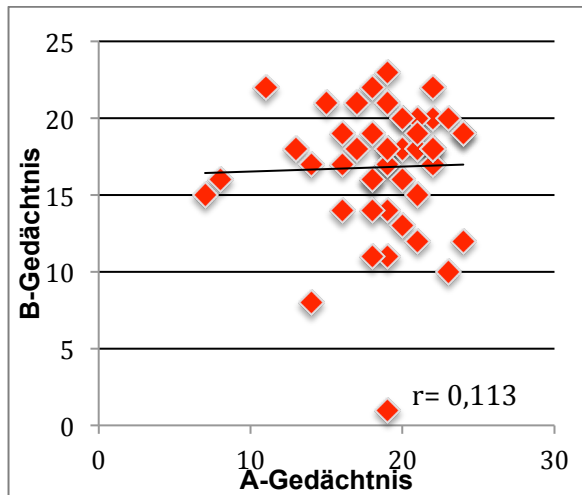


Abbildung 3: Dargestellt ist die konvergente Validität der Standardversion A des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) und der beiden Parallelversionen B und C. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015-03/2016).

Korrelation des Gedächtnis : Zum Gedächtnis gehören die Aufgaben "sofortige Erinnerung", "verzögerte Erinnerung", und "verzögerte Wiedererkennung".

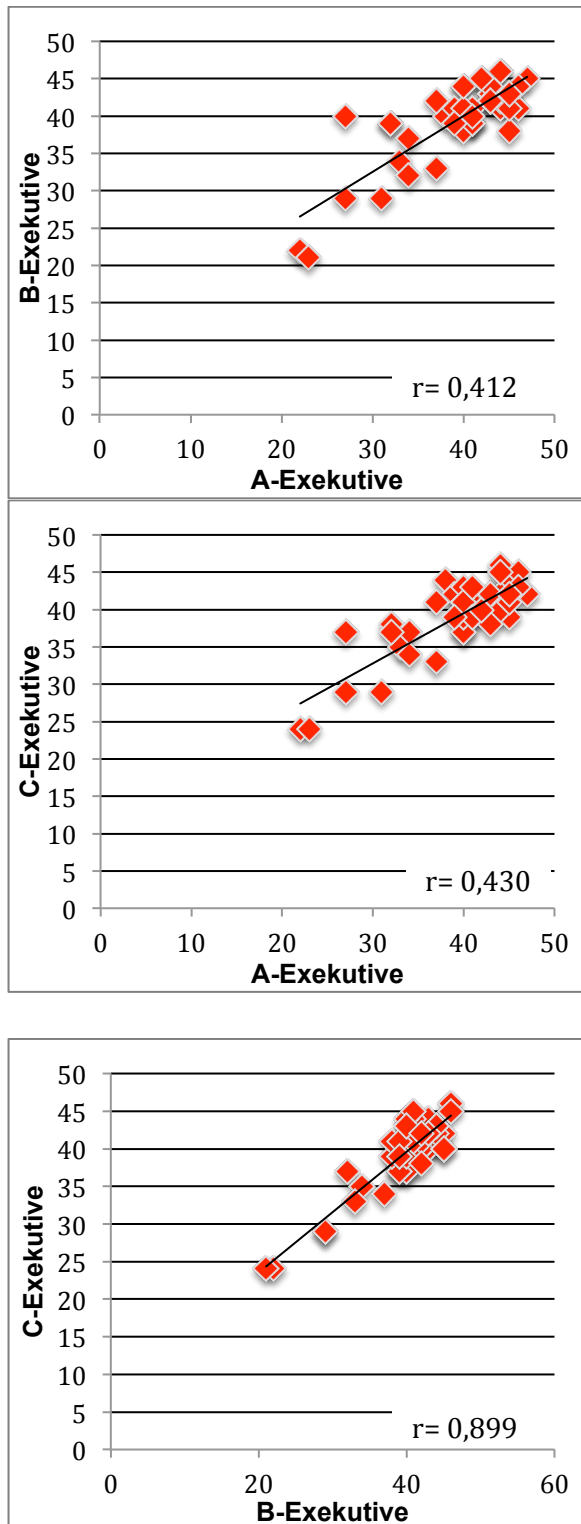


Abbildung 4: Dargestellt ist die konvergente Validität der Standardversion A des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) und der beiden Parallelversionen B und C. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015-03/2016).

Korrelation der exekutiven Funktionen : Zu den exekutiven Funktionen gehören die Aufgaben "umgekehrte Zahlenspanne", "Alternation", "Satzvervollständigung" und "soziale Kognition".

Tabelle 3: Dargestellt ist die Korrelation der Standardversion A des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) und der Parallelversionen (B und C) sowie deren Signifikanz.

	Korrelationskoeffizient (r)	Signifikanz (p)
ECAS A-B Gedächtnis	0, 113	0, 436
ECAS A-C Gedächtnis	0, 174	0, 227
ECAS B-C Gedächtnis	0, 709	< 0, 001*
ECAS A-B Räumlich	0, 296	0, 037*
ECAS A-C Räumlich	0, 112	0, 439
ECAS B-C Räumlich	0, 085	0, 559
ECAS A-B Sprache	0, 401	0, 004*
ECAS A-C Sprache	0, 280	0, 049*
ECAS B-C Sprache	0, 575	< 0, 001*
ECAS A-B Sprachfluss	0, 275	0, 053
ECAS A-C Sprachfluss	0, 070	0, 630
ECAS B-C Sprachfluss	0, 713	< 0, 001*
ECAS A-B Exekutive	0, 412	0, 003*
ECAS A-C Exekutive	0, 430	0, 002*
ECAS B-C Exekutive	0, 899	< 0, 001*
ECAS A-B Gesamtscore	0, 502	< 0, 001*
ECAS A-C Gesamtscore	0, 402	0, 004*
ECAS B-C Gesamtscore	0, 883	< 0, 031*

Die Korrelationsanalyse wurde mithilfe des Spearman-Tests durchgeführt. Signifikante Werte sind fettgedruckt und mit einem Stern markiert. A-B Gedächtnis etc. bedeutet, dass die Korrelation von der Standardversion A zur Parallelversion B bezüglich der Aufgaben zum Gedächtnis aufgetragen wurde. Entsprechend die anderen Bezeichnungen (A-B Räumlich, A-B Sprache, A-B Sprachfluss etc.). (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

3.2.3 Verbal fluency Index der Versionen B und C des ECAS

Tabelle 4: Dargestellt ist der Verbal fluency Index der Parallelversion B des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) bei einer unbegrenzten Anzahl der Buchstaben der Wörter.

mündlich Sprachfluss "H"	Punkte	schriftlich Sprachfluss "H"	Punkte
> 24,57	0	> 17,48	0
20,24- 24,56	2	14,54- 17,47	2
15,91- 20,23	4	11,60- 14,53	4
11,59- 15,90	6	8,65- 11,59	6
7,26- 11,58	8	5,71- 8,64	8
2,96- 7,25	10	2,79- 5,70	10
< 2,95	12	< 2,78	12

Links stehen die Cut-offs für den Sprachfluss, der mündlich und rechts für den Sprachfluss, der schriftlich erfasst wurde. Anhand der Wertebereiche der Cut-offs kann der jeweilige Punktwert rechts daneben abgelesen werden. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm 12/2015- 03 /2016).

Tabelle 5: Dargestellt ist der Verbal fluency Index der Parallelversion C des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) in der Aufgabe mit einer unbegrenzten Anzahl der Buchstaben der Wörter.

mündlich Sprachfluss "p"	Punkte	schriftlich Sprachfluss "p"	Punkte
> 32,49	0	> 32,13	0
26,48- 32,48	2	26,18- 32,12	2
20,47- 26,47	4	20,23- 26,17	4
14,46- 20,46	6	14,28- 20,22	6
8,45- 14,45	8	8,33- 14,27	8
2,48- 8,44	10	2,42- 8,32	10
< 2,47	12	< 2,41	12

Links stehen die Cut-offs für den Sprachfluss, der mündlich und rechts für den Sprachfluss, der schriftlich erfasst wurde. Anhand der Wertebereiche der Cut-offs kann der jeweilige Punktwert rechts daneben abgelesen werden. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

Tabelle 6: Dargestellt ist der Verbal fluency Index der Parallelversion B des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) in der Aufgabe mit einer Begrenzung auf vier Buchstaben pro Wort.

mündlich Sprachfluss "D"	Punkte	schriftlich Sprachfluss "D"	Punkte
> 128,29	0	< 159,78	0
103,85- 128,28	2	129,63- 159,77	2
79,40- 103,84	4	99,48- 129,62	4
54,96- 79,39	6	69,33- 99,47	6
30,51- 54, 95	8	39,19- 69,32	8
6,23- 30,50	10	9,23- 39,18	10
< 6,22	12	< 9,22	12

Links stehen die Cut-offs für den Sprachfluss, der mündlich und rechts für den Sprachfluss, der schriftlich erfasst wurde. Anhand der Wertebereiche der Cut-offs kann der jeweilige Punktwert rechts daneben abgelesen werden. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

Tabelle 7: Dargestellt ist der Verbal fluency Index der Parallelversion C des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) in der Aufgabe mit einer Begrenzung auf vier Buchstaben pro Wort.

mündlich Sprachfluss "M"	Punkte	schriftlich Sprachfluss "M"	Punkte
> 68,57	0	> 76,74	0
56,38- 68,56	2	63,35- 76,73	2
44,19- 56,37	4	49,97- 63,34	4
32,00- 44,18	6	36,59- 49,96	6
19,81- 31,99	8	23,21- 36,58	8
7,70- 19,80	10	9,92- 23,20	10
< 7,69	12	< 9,91	12

Links stehen die Cut-offs für den Sprachfluss, der mündlich und rechts für den Sprachfluss, der schriftlich erfasst wurde. Anhand der Wertebereiche der Cut-offs kann der jeweilige Punktwert rechts daneben abgelesen werden. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

3.2.4 Cut-offs ECAS Version B und C

Um die Parallelversionen des ECAS zu validieren bzw. zu normieren, wurden durch Berechnung von Mittelwerten und der Standardabweichung allgemeine Cut-offs nach der Methode nach Abrahams erstellt (Abrahams et al. 2013).

Tabelle 8: Dargestellt sind die nicht alters- und bildungsnormierten allgemeinen Cut-offs für die Parallelversion B des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen).

Version B	MW	SD	Cut-off
Gedächtnis	16,8	4,09	8,63
Räumlich	11,52	0,86	9,79
Sprache	25,7	1,96	21,78
Sprachfluss	19,44	2,74	13,96
exekutive Fkt.	39,62	5,3	29,02
ALS- nicht spez.	28,32	4,25	19,81
ALS- spez.	84,76	7,81	69,13
Gesamtscore	113,08	10,81	91,46

Angegeben sind der Cut-off, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD). In die Kategorie Gedächtnis ging die "sofortige Erinnerung", "verzögerte Erinnerung", und die "verzögerte Wiedererkennung" ein, in die Kategorie Sprache "Benennen", "Sprachverständnis" und "Buchstabieren", in die Kategorie Sprachfluss "Wortflüssigkeit H" und "Wortflüssigkeit D" und in die Kategorie Exekutive "umgekehrte Zahlenspanne", "Alternation", "Satzvervollständigung" und "soziale Kognition". Die ALS- nicht spezifischen Aufgaben setzen sich aus "Gedächtnis" und "Räumlich" zusammen. "Sprache" und "Sprachfluss" und "exekutive Funktionen" gehört zu den ALS- spezifischen Aufgaben. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

Tabelle 9: Dargestellt sind die nicht alters- und bildungsnormierten allgemeinen Cut-offs für die Parallelversion C des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen).

Version C	MW	SD	Cut-off
Gedächtnis	17,68	4,01	9,66
Räumlich	11,6	0,67	10,26
Sprache	26,22	2,03	22,15
Sprachfluss	19,2	3,57	12,06
exekutive Fkt.	39,3	4,73	29,83
ALS- nicht spez.	29,28	4,09	21,11
ALS- spez.	84,72	7,93	68,87
Gesamtscore	114	10,88	92,24

Angegeben sind der Cut-off, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD). In die Kategorie Gedächtnis ging die "sofortige Erinnerung", "verzögerte Erinnerung", und die "verzögerte Wiedererkennung" ein, in die Kategorie Sprache "Benennen", "Sprachverständnis" und "Buchstabieren", in die Kategorie Sprachfluss "Wortflüssigkeit P" und "Wortflüssigkeit M" und in die Kategorie Exekutive "umgekehrte Zahlenspanne", "Alternation", "Satzvervollständigung" und "soziale Kognition". Die ALS- nicht spezifischen Aufgaben setzen sich aus "Gedächtnis" und "Räumlich" zusammen. "Sprache" und "Sprachfluss" und "exekutive Funktionen" gehört zu den ALS- spezifischen Aufgaben. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

3.3 CERAD

3.3.1 Deskriptive Statistik CERAD

Beim Sprachfluss erreichten die Probanden (gesunde Kontrollen und ALS-Patienten) maximal vier Punkte, bei der Sprache zwei Punkte, beim Gedächtnis neun Punkte und bei den exekutiven Funktionen vier Punkte.

Tabelle 10: Dargestellt ist die deskriptive Statistik der CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) der Testergebnisse von gesunden Kontrollen und ALS-Patienten.

	MW	SD
Sprache	0,81	0,473
Sprachfluss	1,73	1,022
Exekutive	2,12	1,313
Gedächtnis	4,29	1,719

Angegeben sind der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) zu den Aufgaben Sprache, Sprachfluss, exekutive Funktionen und Gedächtnis. In die Kategorie Sprache ging der Boston Naming Test ein, in die Kategorie Sprachfluss die "verbal fluency" und "phonematic fluency" der CERAD, in die Kategorie exekutive Funktionen der Quotient aus dem Trail Making Test A und B und in die Kategorie Gedächtnis "Wortliste lernen", "Wortliste abrufen", "Wortliste wiederholen" und "Figuren abrufen". (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015-03/2016).

Tabelle 11: Dargestellt sind der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) der CERAD-Ergebnisse (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) der gesunden Kontrollen.

	MW	SD
Sprache	0,76	0,47
Sprachfluss	1,96	0,9
Exekutive	0,94	0,51
Gedächtnis	3,7	1,27

In die Kategorie Sprache ging der Boston Naming Test ein, in die Kategorie Sprachfluss die "verbal fluency" und "phonematic fluency" der CERAD, in die Kategorie exekutive Funktionen der Quotient aus dem Trail Making Test A und B und in die Kategorie Gedächtnis "Wortliste lernen", "Wortliste abrufen", "Wortliste wiederholen" und "Figuren abrufen". (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015-03/2016).

3.3.2 Vergleich der Testergebnisse von Patienten und gesunden Kontrollen

Bei der verbalen Flüssigkeit erzielten 15 der gesunden Kontrollen unterdurchschnittliche, 30 durchschnittliche und fünf überdurchschnittliche Ergebnisse. Bei den Patienten erreichten 14 ein unterdurchschnittliches Ergebnis, 20 ein durchschnittliches und zwei ein überdurchschnittliches. Der Unterschied war nicht signifikant ($\text{Chi}^2 = 0,586$).

Beim Boston Naming Test erreichten 13 der gesunden Kontrollen ein unterdurchschnittliches Ergebnis, 36 ein durchschnittliches und einer ein überdurchschnittliches Ergebnis. Von den Patienten erreichten sechs ein unterdurchschnittliches, 28 ein durchschnittliches und zwei ein überdurchschnittliches Ergebnis. Der Unterschied zwischen Kontrollen und Patienten war nicht signifikant ($\text{Chi}^2 = 0,432$).

Der Mini-Mental-Status fiel bei 24 der gesunden Kontrollen unterdurchschnittlich aus, 26 kamen zu durchschnittlichen Ergebnissen. Von den Patienten erzielten 20 im MMS unterdurchschnittliche Ergebnisse, 16 durchschnittliche. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($\text{Chi}^2 = 0,489$). Die Ergebnisse der gesunden Kontrollen waren grenzwertig unterdurchschnittlich. Im MMSE gelten Punktwerte zwischen 24 und 27 als leichte kognitive Beeinträchtigung, die in diesem Rahmen allenfalls als Überanstrengung durch die Testsituation gewertet werden dürfen. Daher ist bei keiner der gesunden Testpersonen von einer klinisch relevanten kognitiven Einschränkung oder demenziellen Erkrankung auszugehen.

Beim Lernen der Wortliste schnitten neun der gesunden Kontrollen unterdurchschnittlich ab, 35 durchschnittlich und sechs überdurchschnittlich. Bei den Patienten kamen zwölf zu einem unterdurchschnittlichen, 19 zu einem durchschnittlichen und fünf zu einem überdurchschnittlichen Ergebnis. Auch hier war der Unterschied nicht signifikant ($\text{Chi}^2 = 0,216$).

Von den gesunden Kontrollen kamen 13 beim Abzeichnen der Figuren zu einem unterdurchschnittlichen Ergebnis, 32 zu einem durchschnittlichen und fünf zu einem überdurchschnittlichen Ergebnis. Von den Patienten erreichten zehn ein unterdurchschnittliches, 23 ein durchschnittliches und drei ein überdurchschnittliches Ergebnis. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($\text{Chi}^2 = 0,957$).

Das Abrufen der Wortliste fiel bei fünf der gesunden Kontrollen unterdurchschnittlich aus, bei 39 durchschnittlich und bei sechs Kontrollen überdurchschnittlich. Von den Patienten kamen acht zu einem unterdurchschnittlichen, 22 zu einem durchschnittlichen und sechs zu einem überdurchschnittlichen Ergebnis. Damit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($\text{Chi}^2 = 0,176$).

Beim Wiederholen der Wortliste kamen vier der Kontrollen zu einem unterdurchschnittlichen Ergebnis und 46 zu einem durchschnittlichen Ergebnis. Von den Patienten erzielten sechs ein unterdurchschnittliches Ergebnis, 28 ein durchschnittliches und zwei ein überdurchschnittliches Ergebnis. Es zeigte sich ein Trend für den Unterschied, der jedoch nicht die Schwelle der Signifikanz erreichte ($\text{Chi}^2 = 0,099$).

Von den Kontrollen erreichten 17 beim Abrufen der Figuren ein unterdurchschnittliches Ergebnis, 27 ein durchschnittliches und sechs ein überdurchschnittliches. Von den Patienten erzielten 16 ein unterdurchschnittliches und 20 ein durchschnittliches Ergebnis. Es zeigte sich ein Trend für den Unterschied, der jedoch nicht die Schwelle der Signifikanz erreichte ($\text{Chi}^2 = 0,085$).

Beim Trail Making Test A erreichten sieben der Kontrollen ein unterdurchschnittliches Ergebnis, 23 ein durchschnittliches und 20 ein überdurchschnittliches Ergebnis. Von den Patienten kamen elf zu einem unterdurchschnittlichen, 19 zu einem durchschnittlichen und sechs zu einem überdurchschnittlichen Ergebnis. Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant ($\text{Chi}^2 = 0,047$).

Der Trail Making Test B fiel bei acht der Kontrollen unterdurchschnittlich, bei 26 durchschnittlich und bei 16 überdurchschnittlich aus. Von den Patienten erzielten zwölf ein unterdurchschnittliches, 18 ein durchschnittliches und sechs ein überdurchschnittliches Ergebnis. Es gab somit keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($\text{Chi}^2 = 0,106$).

In der letzten Aufgabe der CERAD (phonematische Flüssigkeit) erzielten vier der Kontrollen ein unterdurchschnittliches, 34 ein durchschnittliches und zwölf ein überdurchschnittliches Ergebnis. Bei den Patienten kamen 13 zu einem unterdurchschnittlichen, 19 zu einem durchschnittlichen und vier zu einem

überdurchschnittlichen Ergebnis. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($\text{Chi}^2 = 0,004$).

Insgesamt zeigte sich also nur in den Untertests "Trail Making A" und "phonematische Flüssigkeit" ein Unterschied zwischen Kontrollen und Patienten.

Tabelle 12: Dargestellt ist die Summe der auffälligen und unauffälligen Testergebnisse der CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) der gesunden Kontrollen und der ALS-Patienten.

CERAD	gesunde Kontrollen (N)	Patienten (N)
Gedächtnis		
auffällig	7 (14 %)	13 (36,1 %)
unauffällig	43	23
Sprache		
auffällig	10 (20 %)	6 (16,6 %)
unauffällig	40	30
Sprachfluss		
auffällig	13 (26 %)	15 (41,6 %)
unauffällig	37	21
Exekutive		
auffällig	8 (16 %)	12 (33,3 %)
unauffällig	42	24

Bei den auffälligen Untertests ist in Klammern außerdem die Prozentzahl bezogen auf die Kollektivgröße (gesunde Kontrollen $n = 50$; Patienten $n = 36$) angegeben. In die Kategorie Sprache ging der Boston Naming Test ein, in die Kategorie Sprachfluss die "verbal fluency" und "phonematic fluency" der CERAD, in die Kategorie exekutive Funktionen der Quotient aus dem Trail Making Test A und B und in die Kategorie Gedächtnis "Wortliste lernen", "Wortliste abrufen", "Wortliste wiederholen" und "Figuren abrufen". (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015-03/2016).

3.4 Vergleich ECAS- CERAD

In der CERAD kamen sieben gesunde Kontrollen zu auffälligen Testergebnissen in der Kategorie Gedächtnis, wohingegen in den verschiedenen ECAS-Versionen nur ein bis zwei gesunde Kontrollen auffällig waren. Auch in der Kategorie Sprache waren mehr Testpersonen in der CERAD auffällig als im ECAS. In der CERAD waren zehn Testpersonen auffällig, in der Version A des ECAS zwei, in der Version B vier und in der Version C drei. Im Sprachfluss hingegen zeigten sich große Unterschiede zwischen allen vier Tests. Mit 22 gesunden Kontrollen waren in der Version B die meisten auffälligen Testergebnisse zu finden, in der Version A waren nur zwei gesunde Kontrollen auffällig, in der Version C 14 und in der CERAD 13 der gesunden Kontrollen. In der Kategorie der exekutiven Funktionen fanden sich die meisten auffälligen gesunden Kontrollen in der CERAD (acht), in den drei Versionen des ECAS fanden sich jeweils vier gesunde Kontrollen mit auffälligen Testergebnissen.

Im Folgenden wird die Summe der auffälligen und unauffälligen gesunden Kontrollen der Standardversion A, sowie der beiden Parallelversionen B und C des ECAS und der CERAD dargestellt. Die Diagramme sind aufgeteilt nach den getesteten Funktionen: Sprache, Sprachfluss, Gedächtnis und exekutive Funktionen.

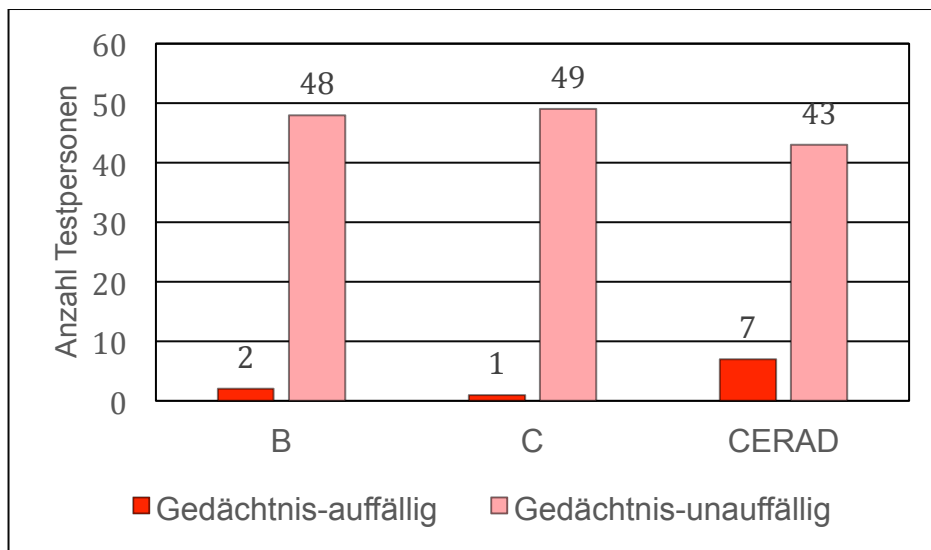


Abbildung 5: Auffällige und unauffällige gesunde Kontrollen der Version B und C des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) und der CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) in der Kategorie Gedächtnis. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

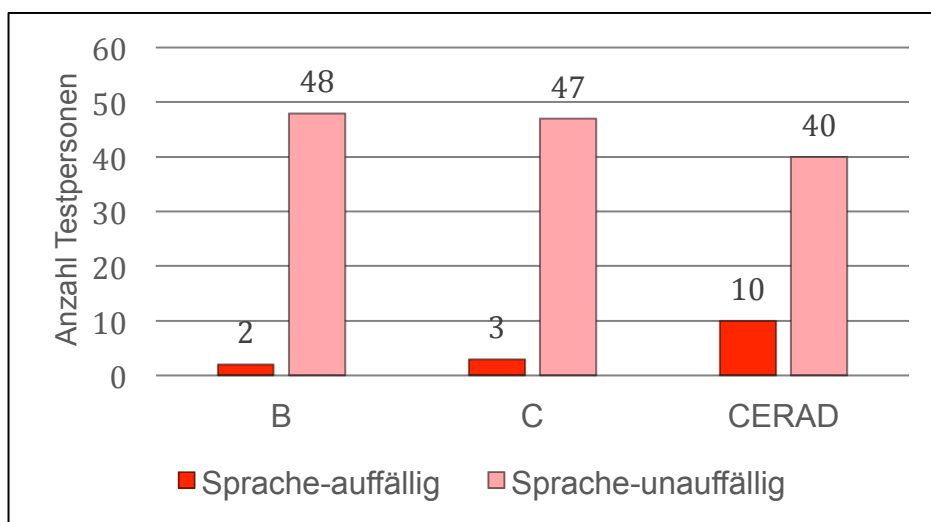


Abbildung 6: Auffällige und unauffällige gesunde Kontrollen der Version B und C des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) und der CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) in der Kategorie Sprache. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

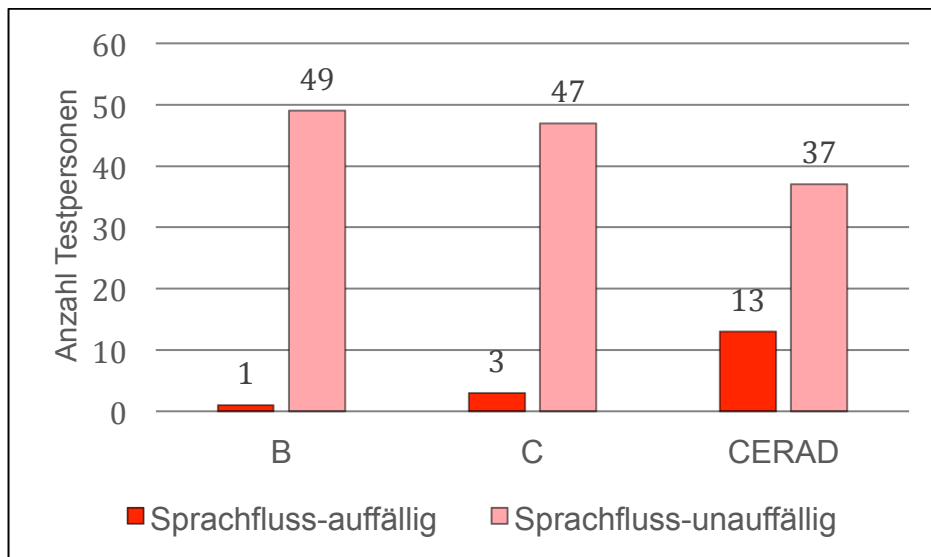


Abbildung 7: Auffällige und unauffällige gesunde Kontrollen der Version B und C des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) und der CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) in der Kategorie Sprachfluss. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

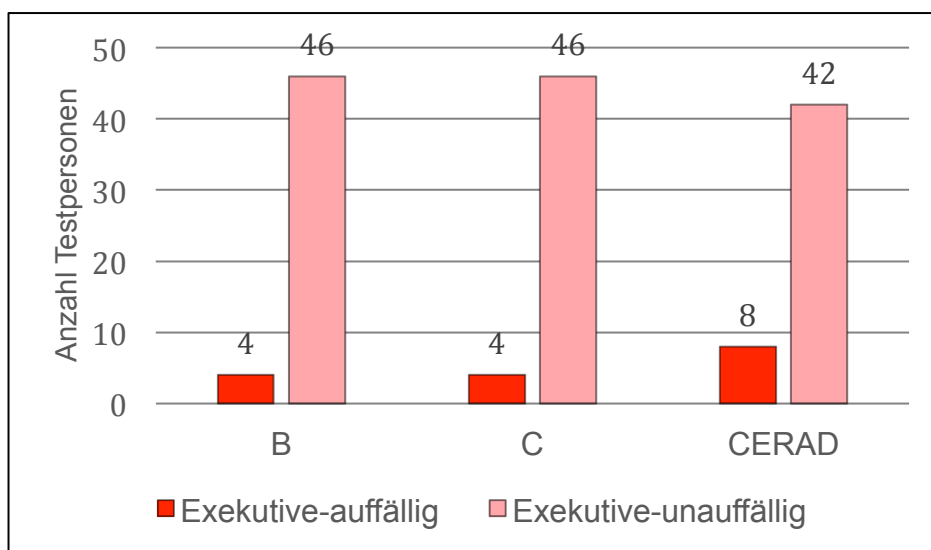


Abbildung 8: Auffällige und unauffällige gesunde Kontrollen der Version B und C des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) und der CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) in der Kategorie exekutive Funktionen. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

3.4.1 Sensitivität und Spezifität der Testversionen des ECAS (gesunde Kontrollen)

Bei den gesunden Kontrollen gab es im Vergleich der Version A des ECAS mit der CERAD im Untertest der Sprache null richtig positive, zwei falsch positive, 35 richtig negative und zehn falsch negative. Daraus wurden eine Sensitivität von null Prozent und eine Spezifität von 95 % berechnet.

Beim Sprachfluss A gab es einen richtig positiven, einen falsch positiven, 33 richtig negative und zwölf falsch negative. Die Sensitivität lag somit bei acht Prozent, die Spezifität bei 97 %.

Bei der Überprüfung der exekutiven Funktionen gab es einen richtig positiven, drei falsch positive, 36 richtig negative und sieben falsch negative. Daraus ergaben sich eine Sensitivität von 12,5 % und eine Spezifität von 92 %.

Im Untertest Gedächtnis gab es keinen richtig positiven, zwei falsch positive, 38 richtig negative und sieben falsch negative Testpersonen. Daraus konnten eine Sensitivität von null Prozent und eine Spezifität von 95 % berechnet werden.

Im Vergleich der Version B des ECAS mit der CERAD fanden sich bei der Überprüfung der Sprache zwei richtig positive, zwei falsch positive, 35 richtig negative und elf falsch negative. Die Sensitivität lag bei 15 %, die Spezifität bei 94 %.

Im Untertest zum Sprachfluss gab es einen richtig positiven, keinen falsch positiven, 37 richtig negative und zwölf falsch negative. Daraus konnte eine Sensitivität von acht Prozent und eine Spezifität von 100 % berechnet werden.

Bei den exekutiven Funktionen gab es einen richtig positiven, drei falsch positive, 39 richtig negative und sieben falsch negative. Es ergab sich eine Sensitivität von 12,5 % und eine Spezifität von 93 %.

Im Untertest Gedächtnis gab es keinen richtig positiven, zwei falsch positive, 41 richtig negative und sieben falsch negative. Die Sensitivität lag bei null Prozent, die Spezifität bei 95 %.

Im Vergleich der ECAS Version C mit der CERAD fanden sich im Untertest Sprache fanden zwei richtig positive, ein falsch positiver, 36 richtig negative und elf falsch negative. Die Sensitivität lag bei 15 %, die Spezifität bei 97 %.

Bei der Überprüfung des Sprachflusses fanden sich zwei richtig positive, ein falsch positiver, 36 richtig negative und elf falsch negative. Daraus errechnete sich eine Sensitivität von 15 % und eine Spezifität von 97 %.

Bei den exekutiven Funktionen gab es eine richtig positive Testperson, drei falsch positive, 39 richtig negative und sieben falsch negative. Die Sensitivität lag bei 12,5 %, die Spezifität bei 93 %.

Im Untertest zum Gedächtnis gab es keinen richtig positiven, einen falsch positiven, 42 richtig negative und sieben falsch negative. Die berechnete Sensitivität betrug null Prozent die Spezifität 98 %.

Insgesamt war also die Sensitivität (0-15 %) sehr niedrig, die Testspezifität jedoch hoch (92-100 %). Dies lag an der hohen Anzahl der als unauffällig eingestuften Testpersonen bzw. den wenigen auffälligen Testpersonen.

Tabelle 13: Dargestellt ist die Sensitivität und Spezifität der beiden Parallelversionen B und C des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen).

ECAS Version B	richtig Positive	falsch Positive	richtig Negative	falsch Negative	Sensitivität (in %)	Spezifität (in %)
	(N)	(N)	(N)	(N)		
Sprache	2	2	35	11	15	94
Sprachfluss	1	0	37	12	8	100
Exekutive	1	3	39	7	12,5	93
Gedächtnis	0	2	41	7	0	95
ECAS Version C						
Sprache	2	1	36	11	15	97
Sprachfluss	2	1	36	11	15	97
Exekutive	1	3	39	7	12,5	93
Gedächtnis	0	1	42	7	0	98

Goldstandard ist die CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease). Getestet wurden n=50 gesunde Kontrollen. Außerdem dargestellt sind die richtig und die falsch Positiven, sowie die richtig und falsch Negativen. A-CERAD Sprache usw. bedeutet, dass die Aufgaben zur Sprache des ECAS und der CERAD miteinander verglichen wurden und dabei die richtig und falsch Positiven und richtig und falsch Negativen ermittelt wurden. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

3.4.2 Ausblick

Um zu zeigen, dass die in dieser Dissertation erhobenen Ergebnisse der gesunden Kontrollen im ECAS im Vergleich zum Goldstandard, der CERAD, auch auf die ALS-Patienten übertragen werden können, wurde die CERAD an einigen ALS-Patienten (n= 36) durchgeführt und mit dem Abschneiden von ALS-Patienten in der Standardversion A des ECAS (n= 50) durchgeführt.

Tabelle 14: Dargestellt ist die Summe der auffälligen und unauffälligen Testergebnisse der Patienten mit amyotropher Lateralsklerose in der CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) (n= 36).

	CERAD
Gedächtnis- auffällig	13 (36,11 %)
Gedächtnis- unauffällig	23
Sprache- auffällig	6 (16,67 %)
Sprache- unauffällig	30
Sprachfluss- auffällig	15 (41,67 %)
Sprachfluss- unauffällig	21
Exekutive- auffällig	12 (33,33 %)
Exekutive- unauffällig	24

Beim ECAS waren Patienten auffällig, wenn ihr Ergebnis zwei Standardabweichungen unter dem Cut-off lag. Bei der CERAD waren die Patienten bei Ergebnissen, die eine Standardabweichung unter dem Cut-off lag, auffällig. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

Anhand der Daten der in der vorliegenden Dissertation erhobenen Befunde der ALS-Patienten in der CERAD konnten die Sensitivität und die Spezifität der Testversion A des ECAS an den ALS-Patienten berechnet werden.

Bei den ALS-Patienten gab es in der Testversion A des ECAS im Vergleich zum Goldstandard CERAD im Untertest zur Sprache zwei richtig positive, einen falsch positiven, neun richtig negative und keinen falsch negativen ALS-Patienten. Daraus konnte eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 90 % berechnet werden.

Bei der Überprüfung des Sprachflusses gab es einen richtig positiven, keinen falsch positiven, neun richtig negative und zwei falsch negative Patienten. Es ergab sich eine Sensitivität von 33,3 Prozent und eine Spezifität von 100 %.

Im Untertest zu den exekutiven Funktionen gab es zwei richtig positive, keinen falsch positiven, neun richtig negative und einen falsch negativen. Es konnte eine Sensitivität von 66,6 Prozent und eine Spezifität von 100 % berechnet werden.

Beim Gedächtnis gab es keinen richtig positiven, keinen falsch positiven, sieben richtig negative und fünf falsch negative. Die Sensitivität lag bei null Prozent, die Spezifität bei 100 %.

Wie auch bei den gesunden Kontrollen zeigte sich hier somit eine sehr hohe Spezifität von 100 % bei einer geringen Sensitivität zwischen null und 66,6 %.

Tabelle 15: Dargestellt ist die Sensitivität und Spezifität der Standardversion A des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) in Relation zum Goldstandard CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease).

	Sensitivität (in %)	Spezifität (in %)
Sprache	100	90
Sprachfluss	33,3	100
Exekutive	66,6	100
Gedächtnis	0	100

Getestet wurden n=12 ALS-Patienten. A-CERAD Sprache usw. bedeutet, dass die Aufgaben zur Sprache des ECAS und der CERAD miteinander verglichen wurden und dabei die richtig und falsch Positiven und richtig und falsch Negativen ermittelt wurden. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Validierung der beiden Parallelversionen B und C des ECAS. Es sollte gezeigt werden, dass der ECAS ein guter Test zur Überprüfung der Kognition bei ALS-Patienten ist und vergleichbare Aussagen zum kognitiven Status eines Patienten wie bei der CERAD erlaubt. Außerdem sollten die Parallelversionen normiert, d.h. an einer möglichst großen Stichprobe durchgeführt werden, um Normwerte für die Interpretation von Testergebnissen für die ALS-Patienten zu erhalten (Goldhammer, Hartig 2007).

Um die Versionen zu validieren, wurden sie an $n=50$ gesunden Kontrollen, die auch die Standardversion A des ECAS und den Goldstandard der neuropsychologischen Testung, die CERAD, durchgeführt hatten, getestet. Außerdem wurden die Ergebnisse der gesunden Kontrollen mit denen von ALS-Patienten verglichen.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass ALS-Patienten im ECAS und in der CERAD schlechter als gesunde Kontrollen abschneiden. Außerdem wurden die Parallelversionen B und C des ECAS validiert. Es zeigte sich, dass diese eine hohe konvergente Validität gegenüber der Standardversion A aufweisen. Auch gegenüber dem Goldstandard der CERAD konnten alle drei Versionen des ECAS eine hohe Validität zeigen.

Die neuropsychologische Testung bei der ALS ist von großer Bedeutung, da noch kein Konsens darüber herrscht, ob die kognitiven Veränderungen bei der ALS schon von Beginn an auftreten und ob sie dann stabil sind oder ob sie im Verlauf der Erkrankung zunehmen (Kilani et al 2004; Schreiber et al. 2005; Kasper et al. 2016).

Die longitudinale Testung bei der Amyotrophen Lateralsklerose ist mitunter schwierig, da es durch eine fehlende Adaptation an die motorischen Einschränkungen der ALS-Patienten zu einem schlechteren Abschneiden in kognitiven Tests kommen kann, was die Aussagekraft solcher Verfahren vor allem im longitudinalen Verlauf einschränkt (Evans et al. 2015; Beeldman et al. 2016). Daher wurde der ECAS entwickelt, der die Vorteile der motorischen Anpassung, der mündlichen und schriftlichen Durchführbarkeit, der kürzeren Testdauer und der Unterteilung in ALS-spezifische und ALS-unspezifische kognitive Funktionen gegenüber bestehender Verfahren wie der CERAD hat (Abrahams et al. 2013).

In der Literatur gab es bis zur Erstellung dieser Dissertation noch keine Validierung der Parallelversionen des ECAS. Parallelversionen neuropsychologischer Standardverfahren sind jedoch essentiell für eine aussagekräftige Longitudinalmessung der Kognition. Zahlreiche Studien beschreiben in der neuropsychologischen Testung sowohl von gesunden Kontrollen, als auch von (ALS-) Patienten einen Lerneffekt, durch wiederholtes Durchführen identischer Verfahren (Gross et al. 2015; Koenig-Bruhin et al. 2016). Entsprechend zeigen sich Retest-Effekte (Koenig-Bruhin et al. 2016). Dies verfälscht die Aussagekraft neuropsychologischer Testverfahren. Bei der ALS kann in diesem Fall nicht unterschieden werden, ob die kognitiven Einschränkungen der Patienten im Verlauf der ALS stärker werden, dieser Effekt jedoch aufgrund des Lerneffekts bei Wiederholungsmessungen überdeckt wird oder ob die Einschränkungen bei Auftreten der motorischen Symptome bereits vorhanden sind und in diesem Zustand stagnieren. Dies bedingt die Notwendigkeit von Parallelversionen, hier Parallelversionen des ECAS, die von Sharon Abrahams entwickelt wurden und in der Arbeitsgruppe von PD Dr. Lulé ins Deutsche übersetzt wurden (Abrahams et al. 2013; Lulé et al. 2015).

Diese Arbeit leistet durch die Validierung der Parallelversionen des ECAS einen wichtigen Beitrag für zukünftige longitudinale neuropsychologische Testungen bei ALS-Patienten in deutscher Sprache.

4.1 allgemeine Diskussion

Die Studiengröße dieser Dissertation ist vergleichbar mit anderen Studien zur Validierung des ECAS (Abrahams et al. 2013; Niven et al. 2015; Lulé et al. 2015). In der vorliegenden Dissertation wurden 50 gesunde Kontrollen mit den Parallelversionen des ECAS (B und C) und der CERAD und n= 36 ALS-Patienten mit der CERAD getestet. Außerdem liegen Daten von n= 50 gesunden Kontrollen für den ECAS A (unveröffentlichte Befunde von Lisa Bauer, Universität Ulm 2017) und n= 50 ALS-Patienten für den ECAS A (unveröffentlichte Befunde von Amon Krimly, Universität Ulm 2017) vor. Niven validierte den ECAS in der A-Version in englischer Sprache an 40 gesunden Kontrollen und 40 ALS-Patienten (Niven et al. 2015). Bei Abrahams et al. wurden 48 ALS-Patienten und 40 gesunde Kontrollen mit dem ECAS in der A-Version getestet (Abrahams et al. 2013). Lulé et al.

validierten die deutsche Standardversion A des ECAS an 136 ALS-Patienten und 160 gesunden Kontrollen (Lulé et al. 2015). Außerdem legten Loose et al. alters- und bildungsangepasste Normwerte an n= 86 gesunden Kontrollen fest (Loose et al. 2016). In der vorliegenden Studie wurde auf alters- und bildungsadjustierte Cut-offs verzichtet, da die gesunden Kontrollen und die ALS-Patienten geringe Standardabweichungen bezüglich des Alters und der Bildungsjahre aufwiesen und die Stichprobe zu klein war um entsprechende Untergruppen zu definieren. Primär sollten im Rahmen der vorliegenden Arbeit zunächst die Versionen B und C validiert werden, eine Revision der Cut-offs, um sie an Alter und Bildungsjahre anzupassen, wird aktuell von Lulé et al. durchgeführt.

Das Durchschnittsalter der gesunden Kontrollen der vorliegenden Dissertation lag bei 56,58 Jahren, das Durchschnittsalter der ALS-Patienten bei 61,03 Jahren und war damit nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Dies ist zu vergleichen mit dem Durchschnittsalter der ALS-Patienten in der Studie von Lulé et al., dort lag das Durchschnittsalter sowohl der gesunden Kontrollen als auch der ALS-Patienten bei 60,0 Jahren (Lulé et al. 2015).

Auch die Anzahl der durchschnittlichen Bildungsjahre der vorliegenden Dissertation ist vergleichbar mit der von anderen Studien. Hier lag die durchschnittliche Zahl der Bildungsjahre der gesunden Kontrollen bei 14,41 Jahren, das der ALS-Patienten bei 13,53 Jahren. Die Patienten, die von Lulé et al. getestet wurden, hatten durchschnittlich 13,70 Bildungsjahre, die gesunden Kontrollen 13,90 Jahre (Lulé et al. 2015).

4.2 Kognitives Profil bei der Amyotrophen Lateralsklerose

Die erste Hypothese der vorliegenden Arbeit lautete: ALS-Patienten schneiden in der CERAD und im ECAS schlechter als gesunde Kontrollen ab. Diese Hypothese konnte mithilfe kognitiver Tests bestätigt werden.

In der vorliegenden Dissertation zeigten 69,4 % der ALS-Patienten in der CERAD in verschiedenen Subtests kognitive Veränderungen. In einer anderen Studie konnten in verschiedenen Untertests bei 40 % der ALS-Patienten kognitive Veränderungen gefunden werden (Phukan et al. 2011). In der Studie von Ringholz zeigte sich bei 51 % der ALS-Patienten eine kognitive Beeinträchtigung. Davon war die

Beeinträchtigung bei 32 % mild ausgeprägt, bei 13 % moderat und bei sechs Prozent schwer (Ringholz et al. 2005). Murphy et al. fanden in einer Studie 54 % ALS-Patienten mit milden kognitiven Auffälligkeiten, 39 % wiesen hingegen keine Veränderungen auf (Murphy et al. 2016). In der Studie von Krimly waren 14 % der ALS-Patienten im ECAS-Gesamtscore auffällig, d.h. die Patienten zeigten generelle Auffälligkeiten in 14 % (unveröffentlichte Befunde von Amon Krimly, Universität Ulm 2017). Bei Lulé et al. hingegen waren 22 % der ALS-Patienten im ECAS-Gesamtscore auffällig (Lulé et al. 2015).

In der vorliegenden Arbeit schnitten die ALS-Patienten in der Standardversion A des ECAS in ALS-spezifischen Unterkategorien, wie in den Aufgaben zur Sprache, zum Sprachfluss und den exekutiven Funktionen, schlechter ab als die gesunden Kontrollen. Außerdem zeigten sie eine signifikant schlechtere Leistung im Gedächtnis im ECAS im Vergleich zu Gesunden.

Die Ergebnisse zum kognitiven Profil in der vorliegenden Studie decken sich somit weitgehend mit den Ergebnissen der Studien aus der Literatur. Die Patienten in der Studie von Lulé et al. schnitten vor allem in den Kategorien Sprache und exekutive Funktionen schlechter als die gesunden Kontrollen ab (Lulé et al. 2015). In einer Studie von Phukan et al. waren die Patienten vor allem in den Unterkategorien Sprache und Gedächtnis schlechter als die gesunden Kontrollen. Dies zeigte sich vor allem bei Patienten mit zusätzlichen Auffälligkeiten bei den exekutiven Funktionen (Phukan et al. 2011). Außerdem zeigten sich bei 14 % der Patienten kognitive Einschränkungen ohne Auffälligkeiten bei den exekutiven Funktionen. Als unauffällig befundet wurden 47 % der Patienten (Phukan et al. 2011). In einer anderen Studie wiesen 30 % der Patienten eine milde kognitive Beeinträchtigung auf, während 20 % eine schwere kognitive Beeinträchtigung zeigten. Die ALS-Patienten waren dort vor allem bei den exekutiven Funktionen und in Gedächtnisaufgaben schlechter als die gesunden Kontrollen. Einige der schwer beeinträchtigten Patienten zeigten außerdem Auffälligkeiten bei der Wortfindung (Ringholz et al. 2005). Bei Schreiber et al. zeigte sich, dass die ALS-Patienten Defizite bei den Aufgaben zum Sprachfluss und zur Begriffsbildung hatten. Gedächtnisdefizite waren weniger ausgebildet, ebenso die Wachsamkeit und die geteilte Aufmerksamkeit (Schreiber et al. 2005). Taylor et al. beschrieben, dass 43 % der Patienten bei den Aufgaben zur Sprache und 31 % bei den exekutiven

Funktionen Auffälligkeiten aufwiesen. Im Bereich der Gedächtnisaufgaben jedoch zeigten sich keine Unterschiede zu den gesunden Kontrollen (Taylor et al. 2013). In anderen Studien betrafen die größten Defizite der ALS-Patienten die exekutiven Funktionen und den Sprachfluss (Poletti et al. 2016). Auch bei Ye et al. waren vor allem Sprache, Sprachfluss und exekutive Funktionen betroffen (Ye et al. 2016). In einer Metaanalyse bestätigten Beeldman et al. erneut, dass bei der ALS vor allem der Sprachfluss, die Sprache, die exekutiven Funktionen und das Gedächtnis von kognitiven Veränderungen betroffen sind (Beeldman et al. 2016).

Ringholz et al. konnten zeigen, dass die ALS-Patienten in Gedächtnisaufgaben im Vergleich zu den anderen Aufgaben besser abschnitten. Dadurch kam er zu der Vermutung, dass die Alzheimer Demenz und die ALS-assoziierte frontotemporale Demenz möglicherweise durch die Überprüfung des Gedächtnisses unterschieden werden könnten (Ringholz et al. 2005). Bei Taylor et al. zeigten sich außerdem keine Unterschiede zwischen gesunden Kontrollen und ALS-Patienten bezüglich der Gedächtnisaufgaben. Dies spricht ebenfalls dafür, dass bei der ALS und der FTD-ALS die kognitive Domäne des Gedächtnisses zumindest nicht so stark wie andere Domänen eingeschränkt ist (Taylor et al. 2013). Dies wird im ECAS aufgegriffen dadurch, dass es dementsprechend zur Überprüfung des Gedächtnisses nur eine Aufgabe gibt (Abrahams et al. 2013).

In der CERAD hingegen schnitten die ALS-Patienten bei den Aufgaben zur Sprache besser ab als die gesunden Kontrollen. Dies könnte an der sehr strikten Vorgabe zur Benennung der Items im Boston Naming Test liegen (Kaplan et al. 1978). Einige Bilder z.B. das Haus, wurden sowohl von gesunden Kontrollen als auch Patienten zwar erkannt, aber teilweise als "Villa" oder als "Schule" bezeichnet und somit nicht gewertet. Daher ist möglicherweise der Boston Naming Test als einziger Test zur Überprüfung der Sprache um zwischen gesunden Kontrollen und (ALS-) Patienten zu differenzieren nicht ausreichend. Auch Lee et al. konnten einen solchen Bodeneffekt des Boston Naming Test feststellen (Lee et al. 2002). Sie testeten die CERAD an gesunden Kontrollen, Alzheimer-Patienten und Demenzkranken. Dabei hatten selbst die gesunden Kontrollen Probleme, die Bilder mit den gewünschten Vorgaben zu benennen (Lee et al. 2002). Diese Beobachtung wurde auch in der vorliegenden Dissertation gemacht, da die gesunden Kontrollen in der CERAD in der Unterkategorie Sprache, in die nur der Boston Naming Test einging, sogar

schlechter als die ALS-Patienten abschnitten. In Studien von Bauer und Krimly hingegen zeigten sich bei 16 % der Patienten Auffälligkeiten bei der Sprache, wohingegen nur vier Prozent der gesunden Kontrollen dort auffällig waren (unveröffentlichte Befunde von Lisa Bauer und Amon Krimly, Universität Ulm 2017). Gründe, die außerdem für das vergleichsweise schlechte Abschneiden der gesunden Kontrollen sprechen könnten, waren die Durchführung der Tests zu Hause und die damit verbundene mögliche Ablenkung. Dies stellten auch Beeldman et al. fest (Beeldman et al. 2014). Auch hatten die gesunden Kontrollen möglicherweise ein geringeres Interesse, im Test besonders gut abzuschneiden. Zusammenfassend ist festzustellen, dass der ECAS die sprachlichen Defizite bei der ALS entsprechend der Literatur wiedergibt, wohingegen die CERAD (eventuell aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten der Test-Durchführung) weniger geeignet scheint, um Sprachdefizite bei der ALS aufzuzeigen.

Insgesamt konnte bei einer großen Zahl der ALS-Patienten sowohl in der vorliegenden Studie als auch in anderen aktuellen Studien kognitive Veränderungen gefunden werden. Zu den häufigsten kognitiven Veränderungen gehören Veränderungen der Sprache und der exekutiven Funktionen. Damit bestätigt die vorliegende Arbeit die Studienergebnisse von Abrahams et al., die den ECAS so konzipierten, dass die Überprüfung dieser kognitiven Domänen den Hauptteil der Aufgaben ausmacht (Abrahams et al. 2013). Außerdem konnte somit die erste Hypothese der Dissertation, dass ALS-Patienten in der CERAD (bis auf die Sprache) und im ECAS (in der Version A) schlechter als gesunde Kontrollen abschnitten, verifiziert werden.

4.3 Vergleich der Parallelversionen des ECAS

Die zweite Hypothese der vorliegenden Arbeit ist: Die beiden Parallelversionen des ECAS zeigen eine hohe konvergente Validität gegenüber der Standardversion des ECAS auf.

Die Untersuchung von n= 50 gesunden Kontrollen mit der Parallelversion B und C des ECAS sollte aufzeigen, dass diese Versionen der Standardversion A entsprechen und äquivalent in der neuropsychologischen Diagnostik eingesetzt

werden können. Eine Validierung von Parallelversionen kann durch verschiedene Berechnungen erreicht werden.

In der vorliegenden Dissertation wurde die Korrelation zwischen den Versionen berechnet, da diese wichtig ist, um die Versionen auf ihre Äquivalenz zu überprüfen (Koenig-Bruhin et al. 2016). Zwischen der Standardversion A und der Parallelversion B zeigte sich eine hohe signifikante Korrelation bei den Aufgaben zur räumlichen Vorstellungskraft, zur Sprache und zu den exekutiven Funktionen. Die Versionen A und C zeigte eine hohe signifikante Korrelation der Sprache und der exekutiven Funktionen. Die beiden Parallelversionen B und C korrelierten signifikant in den Aufgaben Sprache, Sprachfluss, exekutive Funktionen und Gedächtnis. Außerdem zeigte sich zwischen allen drei Versionen eine hohe signifikante Korrelation des Gesamtscores.

Neben der Bestimmung der Korrelation ist außerdem die Überprüfung auf Unterschiede zwischen den Testversionen wichtig (Koenig-Bruhin et al. 2016; Ottiger et al. 2015). Im Gesamtscore der drei ECAS-Versionen, wie auch im Gedächtnis und bei der räumlichen Vorstellung sowie bei den Aufgaben zum Sprachfluss und zu den exekutiven Funktionen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Testversionen bei den gesunden Probanden. Im Untertest zur Sprache hingegen gab es signifikante Unterschiede. Die Probanden schnitten in der Version A sowohl besser ab als in Version B als auch in Version C.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die beiden Parallelversionen B und C des ECAS äquivalent zur Standardversion A in der neuropsychologischen Testung von ALS-Patienten eingesetzt werden können. Die zweite Hypothese der Dissertation, dass die beiden Parallelversionen des ECAS eine hohe konvergente Validität gegenüber der Standardversion aufweisen, konnte somit bestätigt werden.

4.4 Vergleich ECAS und CERAD- gesunde Kontrollen

In der vorliegenden Dissertation wurde zur Validierung der Parallelversionen des ECAS die CERAD als Goldstandard eingesetzt. Es sollte die dritte Hypothese der vorliegenden Arbeit, dass der ECAS in Relation zur CERAD eine hohe Validität aufweist, überprüft werden.

In der vorliegenden Dissertation zeigte sich, dass in der CERAD mehr gesunde Kontrollen zu auffälligen Ergebnissen in der Kategorie Gedächtnis kamen als in den drei Versionen des ECAS. Auch in der Kategorie Sprache waren mehr gesunde Kontrollen auffällig als im ECAS, wobei von den drei ECAS-Versionen in der Version C die meisten Testpersonen auffällig waren. Im Sprachfluss zeigten sich ebenfalls Unterschiede zwischen den Tests. In der CERAD waren 26 % der gesunden Kontrollen auffällig, in den verschiedenen Versionen des ECAS waren vier bis sechs Prozent auffällig. In der Kategorie der exekutiven Funktionen fanden sich die meisten auffälligen gesunden Kontrollen in der CERAD. In den drei Versionen des ECAS fanden sich gleich viele auffällige Kontrollen.

In einer Studie von Phukan et al. waren von den gesunden Kontrollen drei Prozent bei den exekutiven Funktionen auffällig (Phukan et al. 2011), wohingegen in der vorliegenden Dissertation bei den exekutiven Funktionen 16 % in der CERAD auffällig waren. Bei den nicht-exekutiven Funktionen waren zehn Prozent der gesunden Kontrollen in Phukans Studie auffällig (Phukan et al. 2011). Bei Schreiber et al. hingegen wiesen nur fünf Prozent der gesunden Kontrollen kognitive Auffälligkeiten auf (Schreiber et al. 2005).

Insgesamt zeigten sich bei den gesunden Kontrollen Unterschiede bezüglich der Testergebnisse zwischen ECAS und CERAD. Dies ist allerdings bei der Konzipierung des ECAS bedacht worden, da der ECAS die CERAD als neuropsychologisches Testverfahren nicht ersetzen, sondern bestenfalls erweitern soll (Abrahams et al. 2013). Im Gegensatz zur CERAD hat der ECAS ein etwas anderes Einsatzgebiet. Er dient vor allem der spezifischen Testung von ALS-Patienten (Abrahams et al. 2013), wohingegen die CERAD primär für die Alzheimer Demenz entwickelt wurde und zur unspezifischen Testung bei verschiedenen neuropsychologischen Krankheitsbildern eingesetzt werden kann (Morris et al. 1988). Demnach werden mit dem ECAS nicht die gleichen kognitiven Funktionen wie in dem Goldstandard getestet. Dies entspricht dem Testgütekriterium der Nützlichkeit (Moosbrugger, Kelava 2007).

Durch die vorliegende Dissertation konnte gezeigt werden, dass die CERAD und der ECAS in der neuropsychologischen Testung zur Überprüfung der Kognition bei (ALS-) Patienten ebenbürtig einsetzbar sind. Damit konnte die dritte Hypothese der

Dissertation bestätigt werden. Der ECAS weist bei den gesunden Kontrollen eine hohe Validität gegenüber der CERAD auf.

4.5 Sensitivität und Spezifität des ECAS bei den gesunden Kontrollen

Um zu überprüfen, wie genau der ECAS kognitive Veränderungen messen kann, wurde die Sensitivität und die Spezifität der ECAS Versionen A, B und C der gesunden Kontrollen anhand der CERAD bestimmt.

Beim Vergleich der Sensitivität und Spezifität der Standardversion A des ECAS und der beiden Parallelversionen B und C mit der CERAD zeigte sich eine hohe Spezifität bei sehr niedriger Sensitivität. Die Sprachaufgaben der Versionen wiesen eine Spezifität zwischen 94 und 97 % auf. Die Aufgaben zum Gedächtnis zeigten eine Spezifität zwischen 95 und 98 %. Der Sprachfluss hatte eine Spezifität zwischen 97 und 100 %. Die Spezifität der exekutiven Funktionen lag in den verschiedenen ECAS-Versionen zwischen 92 und 93 %.

Die Sensitivität der Sprachaufgaben hingegen lag bei maximal 15 %. Die Sensitivität zu den Gedächtnisaufgaben betrug bei allen drei Versionen null Prozent. Die Sensitivität des Sprachflusses lag in der Version A und B bei acht Prozent, in der Version C bei 15 %. Die Sensitivität der exekutiven Funktionen lag in allen drei Versionen bei 12,5 %.

Zusammenfassend lag die Spezifität der ECAS Versionen A, B und C bei der Überprüfung der gesunden Kontrollen insgesamt in einem Bereich über 92 %, was einer sehr hohen Testgüte entspricht. Die Sensitivität der ECAS Versionen A, B und C lag hingegen in einem niedrigeren Bereich von bis zu 15 %, was einer schwachen Testgüte entspricht. Die CERAD hingegen weist demgegenüber eine höhere Sensitivität auf (Morris et al. 1988). Damit ist der ECAS ein Verfahren, das sehr zuverlässig ist, wenn kognitive Einschränkungen detektiert wurden. Jedoch kann ein fehlender Hinweis auf kognitive Defizite im ECAS nicht reliabel das Vorliegen von kognitiven Einschränkungen ausschließen. Es konnte gezeigt werden, dass der ECAS eine hohe Validität gegenüber der CERAD bei den gesunden Kontrollen aufweist.

4.6 Vergleich ALS-Patienten ECAS Version A und CERAD

Um die dritte Hypothese der Dissertation, dass der ECAS eine hohe Validität gegenüber der CERAD aufweist, auch an ALS-Patienten zu beweisen, wurde die Standardversion A des ECAS und die CERAD an ALS-Patienten durchgeführt.

Bei den n= 50 ALS-Patienten in der ECAS Standardversion A (unveröffentlichte Befunde von Amon Krimly, Universität Ulm 2017) und n= 36 ALS-Patienten der CERAD in den Unterkategorien Gedächtnis, Sprache, Sprachfluss und exekutive Funktionen zeigten sich folgende Zusammenhänge. In der Unterkategorie Gedächtnis waren sechs Prozent der Patienten im ECAS auffällig, in der CERAD waren 36 % auffällig, womit also im Gedächtnis in der CERAD deutlich mehr auffällig waren als im ECAS. Ähnliches zeigten Lulé et al., bei denen 16 % auffällige Patienten im ECAS und 32 % auffällige Patienten in der CERAD in der Kategorie Gedächtnis detektiert wurden (Lulé et al. 2015). Bei der Überprüfung der Sprache gab es sowohl im ECAS als auch in der CERAD 16 % Patienten mit auffälligen Testergebnissen, während bei Lulé et al. zwar auch 16 % in der CERAD unter dem Cut-off lagen, aber ein höherer Anteil von 26 % der Patienten bei der Sprache im ECAS auffällig waren (Lulé et al. 2015). Eine ähnliche Diskrepanz zeigte sich auch beim Sprachfluss, bei dem im ECAS vier Prozent und in der CERAD 42 % der Patienten unter dem Cut-off lagen. In der Studie von Lulé gab es im ECAS mit 26 % deutlich mehr Auffällige, in der CERAD waren es wie in der aktuellen Studie 42 % (Lulé et al. 2015). In der Kategorie exekutive Funktionen waren in der vorliegenden Dissertation 14 % der Patienten im ECAS und 33 % in der CERAD auffällig, vergleichsweise wie bei Lulé et al., bei der 16 % im ECAS und 37 % in der CERAD auffällig waren (Lulé et al. 2015).

Insgesamt zeigten sich bezüglich der CERAD ähnliche Werte für die auffälligen Patienten in der vorliegenden Studie und in der Studie von Lulé et al. (Lulé et al. 2015). In der CERAD kamen insgesamt mehr ALS-Patienten zu auffälligen Ergebnissen in den Unterkategorien Gedächtnis, Sprache, Sprachfluss und exekutive Funktionen als im ECAS. Von allen überprüften Kategorien schnitten die Patienten sowohl in der Studie von Lulé als auch in der vorliegenden Dissertation in der CERAD in den Kategorien exekutive Funktionen, Sprachfluss und Gedächtnis am schlechtesten ab (Lulé et al. 2015). Im ECAS waren die Patienten von allen überprüften Kategorien in den Untertests zu den exekutiven Funktionen und zur

Sprache am schlechtesten. Beim Vergleich der ECAS Standardversion A und der CERAD ergaben sich die größten Unterschiede beim Abschneiden der ALS-Patienten in den Kategorien Gedächtnis, Sprachfluss und exekutive Funktionen. Zusammenfassend konnte auch bei den ALS-Patienten gezeigt werden, dass die Standardversion A des ECAS eine hohe Validität gegenüber der CERAD aufweist.

4.7 Sensitivität und Spezifität des ECAS bei den ALS-Patienten

Um zu zeigen, wie genau der ECAS im Vergleich zum Goldstandard CERAD die einzelnen kognitiven Funktionen überprüfen kann, wurde anhand der CERAD die Sensitivität und die Spezifität des ECAS in der Standardversion A der ALS-Patienten bestimmt.

Die Daten der n= 12 ALS-Patienten stammten aus der Studie von Krimly (unveröffentlichte Befunde von Amon Krimly, Universität Ulm 2017). Auch Lulé et al. bestimmten anhand der CERAD die Sensitivität und Spezifität des ECAS in der Version A (Lulé et al. 2015). Niven et al. untersuchten Sensitivität und Spezifität des ECAS relativ zum Goldstandard verschiedener etablierter neuropsychologischer Testverfahren (Niven et al. 2015). Insgesamt konnte in der vorliegenden Dissertation, ebenso wie in der Studie von Lulé und Niven, eine hohe Spezifität bei mittlerer Sensitivität gefunden werden (Lulé et al. 2015; Niven et al. 2015). Die höchste Spezifität wurde in den Aufgaben zum Gedächtnis, zum Sprachfluss und zu den exekutiven Funktionen gefunden. In der vorliegenden Dissertation ergab sich eine Spezifität von 95%, Lulé et al. fanden eine Spezifität von 92 % (Lulé et al. 2015) und bei Niven et al. ergab sich in den Gedächtnisaufgaben sogar eine Spezifität von 100 % (Niven et al. 2015). Bei den exekutiven Funktionen wurde in dieser Dissertation und auch in der Studie von Lulé eine Spezifität von 100 % berechnet (Lulé et al. 2015). In Nivens Studie war die Spezifität mit 78 % für die exekutiven Funktionen geringer (Niven et al. 2015). Während beim Sprachfluss die Werte der Spezifität der Studien noch relativ nah beieinander lagen, gingen sie bei der Überprüfung der Sprache etwas weiter auseinander. Beim Sprachfluss konnte eine Spezifität von 100 % gefunden werden, bei Lulé betrug sie 91 % (Lulé et al. 2015) und bei Niven 83 % (Niven et al. 2015). Bei der Sprache konnte in dieser Studie eine Spezifität von 90 % berechnet werden. Im Gegensatz dazu lagen die Werte bei Lulé et al. bei 75 % (Lulé et al. 2015) und bei Niven et al. bei 64 % (Niven

et al. 2015). Insgesamt kann aus den vorliegenden Daten geschlossen werden, dass die Spezifität des ECAS relativ zum CERAD bei ALS-Patienten hoch ist.

Die hohen Werte für die Spezifität in der vorliegenden Studie liegen an der geringen Zahl der als falsch positiv und der höheren Zahl der als richtig negativ getesteten ALS-Patienten. Dies zeigt, dass im ECAS positiv getestete Patienten in der CERAD ebenfalls auffällig waren. Das liegt zu einem Großteil daran, dass Testergebnisse in der CERAD schon ab einer Standardabweichung von minus eins als auffällig gelten, im ECAS dahingegen erst bei einer Standardabweichung von minus zwei (Morris et al. 1988; Abrahams et al. 2013). Somit werden in der CERAD generell mehr Testpersonen als positiv auffällig getestet. Dies wurde auch in der Studie von Lulé et al. beobachtet (Lulé et al. 2015).

Die Sensitivität fiel in der vorliegenden Studie und in der Studie von Lulé et al. geringer aus als die Spezifität (Lulé et al. 2015). Insgesamt ist der ECAS relativ zur CERAD nicht als sensitiv einzustufen. Dahingegen konnten Niven et al. hohe Werte für die Sensitivität in Relation zu anderen neuropsychologischen Standardverfahren zeigen (Niven et al. 2015). Pinto-Grau et al. fanden eine hohe Sensitivität des ECAS-Gesamtscores, der ALS-spezifischen und der ALS-unspezifischen Aufgaben in Relation zu neuropsychologischen Standardverfahren. Die Sensitivität der einzelnen individuellen Untertests war gering bis mittelhoch (Pinto-Grau et al. 2016). Der größte Unterschied der Werte zur Sensitivität zwischen der vorliegenden Dissertation, der Studie von Lulé et al. und der Studie von Niven et al. ergab sich bei den Gedächtnisaufgaben, bei denen in der vorliegenden Dissertation eine Sensitivität von null Prozent gefunden wurde. Es gab keinen Patienten, der richtig positiv getestet wurde. Lulé et al. konnten eine Sensitivität von 33 % (Lulé et al. 2015) und Niven et al. eine Sensitivität von 100 % aufweisen (Niven et al. 2015). Auch bei der Sensitivität der Sprache ergaben sich Unterschiede zu vorherigen Studien. Während in der vorliegenden Arbeit die Sensitivität bei 100 % lag, zeigte Lulé eine Sensitivität von 33 % und Niven eine Sensitivität von 86 % (Lulé et al. 2015; Niven et al. 2015). Beim Sprachfluss ergab sich in der vorliegenden Studie eine geringe Sensitivität von 33 %, während Lulé et al. eine von 50 % (Lulé et al. 2015) aufweisen konnten und Niven et al. eine sehr hohe Sensitivität von 100 % berechnen konnten (Niven et al. 2015). Lediglich die Werte der Sensitivität für die exekutiven Funktionen lagen im Vergleich zu den Werten für den Sprachfluss relativ

nah zusammen. In der vorliegenden Dissertation konnte für die exekutiven Funktionen eine Sensitivität von 67 % gefunden werden, bei Lulé eine Sensitivität von 43 % (Lulé et al. 2015) und bei Niven eine Sensitivität von 63 % (Niven et al. 2015). Der große Unterschied der Sensitivität zwischen den Studien von Niven et al., Lulé et al. und der vorliegenden Dissertation vor allem im Sprachfluss und der Sprache hat verschiedene Ursachen. Das Kollektiv der Studie von Lulé et al. war mit $n=19$ ALS-Patienten sehr klein, wodurch es schon durch eine weitere Testperson zu anderen Prozentzahlen der Ergebnisse gekommen wäre. Auch das vorliegende Kollektiv war vergleichsweise klein. Weiterhin gab es bei Niven et al. eine höhere Anzahl an richtig positiv getesteten Testpersonen und wenig falsch negativen Testpersonen (Niven et al. 2015). Dahingegen wurden in der vorliegenden Dissertation mehr Testpersonen als richtig negativ und weniger als falsch positiv getestet, wodurch eine höhere Spezifität als Sensitivität erreicht wurde. Außerdem wählten Niven et al. verschiedene Tests, die den Cut-off bei einer Standardabweichung von minus zwei gesetzt hatten, Lulé et al. jedoch wählten die CERAD mit einem Cut-off von minus eins und einem geringen Fokus auf Sprachaufgaben (Morris et al. 1988; Abrahams et al. 2013; Lulé et al. 2015).

Möglicherweise gab es bei den Aufgaben zu den exekutiven Funktionen einen Deckeneffekt. Dies bedeutet, dass Testpersonen nur einen gewissen Maximalwert erreichen können. Personen, die theoretisch noch besser abschneiden würden, können aber nicht mehr Punkte als diesen Maximalwert erreichen (Franco et al. 2010). Daher liegen die Werte der Spezifität für die exekutiven Funktionen in den verschiedenen Studien vermutlich so nah beieinander. Die hohe Sensitivität für die exekutiven Funktionen kommt wahrscheinlich dadurch zustande, dass ALS-Patienten oft bei den exekutiven Funktionen eingeschränkt sind, wodurch dann mehr Patienten als richtig positiv erkannt werden. Im Vergleich zur CERAD gab es bei den exekutiven Funktionen außerdem wenig als falsch positiv getestete Patienten, da in der CERAD wenige Aufgaben zu den exekutiven Funktionen vorhanden sind. Daher werden die Patienten dort nicht so ausführlich hinsichtlich der exekutiven Funktionen überprüft (Morris et al. 1988).

Die geringe Sensitivität der Gedächtnisaufgaben der Studie von Lulé et al. und der vorliegenden Dissertation könnte darauf beruhen, dass der Goldstandard die CERAD, ein Test mit vielen Aufgaben zur Überprüfung des Gedächtnisses ist, wo

die Testpersonen durch diese hohe Aufgabenzahl eher schlechter abschneiden, als im ECAS, wo das Augenmerk auf anderen kognitiven Funktionen liegt (Morris et al. 1988).

Bei den Aufgaben, die den Sprachfluss betreffen, ist zu beachten, dass der ECAS im Gegensatz zur CERAD eine Akkommodation an motorische Defizite der Patienten erlaubt (Abrahams et al. 2013). Dadurch gibt es mehr falsch-positive Patienten in der CERAD als im ECAS, was zusätzlich zu der relativ geringen Sensitivität des ECAS im Vergleich zur CERAD führt.

In der vorliegenden Arbeit konnte insgesamt eine hohe Spezifität der Standardversion A des ECAS gefunden werden. Die Sensitivität lag im mittleren bis niedrigen Bereich. Dies bestätigt die hohe Validität des ECAS gegenüber der CERAD bei der ALS, auch wenn der ECAS gerade für Gedächtnisinhalte nicht sensitiv auf Defizite prüft.

4.8 Testgütekriterien

Für die Validierung neuropsychologischer Tests sind Testgütekriterien wichtig, um die bestmögliche Einsetzbarkeit eines Tests zu gewährleisten.

Die Durchführungsobjektivität erwies sich in den Parallelversionen als hoch, da verschiedene Testleiter zu denselben Ergebnissen kamen. Auch die Auswertungsobjektivität war gut. Unabhängig davon, welcher Testleiter den Test auswertete, kamen die gleichen Testwerte heraus.

Die Parallelversionen B und C des ECAS zeigten eine hohe Inhaltsvalidität, da sie kognitive Veränderungen bei der ALS zuverlässig erkannten. Die Patienten, die im Goldstandard CERAD als auffällig getestet wurden, waren zum größten Teil auch im ECAS auffällig.

Das Testgütekriterium der Normierung/ Eichung wurde anhand der Durchführung der Parallelversionen B und C und durch den Vergleich mit der Standardversion A und dem Goldstandard CERAD an einer großen repräsentativen Gruppe erfüllt. Weiterhin wurden Normwerte und Cut-offs für die Testpersonen festgelegt.

Auch das Testgütekriterium der Nützlichkeit wurde erfüllt. Der ECAS und die CERAD stimmen inhaltlich nicht komplett überein, da der ECAS genauer die verschiedenen bei der ALS veränderten kognitiven Funktionen testen kann und somit besser in der speziellen ALS-Forschung eingesetzt werden kann. Dahingegen ist der CERAD Goldstandard in der allgemeinen neuropsychologischen Testung.

Insgesamt konnte so anhand verschiedener Testgütekriterien gezeigt werden, dass die Parallelversionen B und C gut in der neuropsychologischen Testung einsetzbar sind.

4.9 Vergleich Testergebnisse CERAD- gesunde Kontrollen und ALS-Patienten

Es sollte bestätigt werden, dass die CERAD ein geeignetes neuropsychologisches Testverfahren ist, um zwischen (ALS-) Patienten und gesunden Kontrollen zu differenzieren. Insgesamt schnitten die ALS-Patienten in der vorliegenden Arbeit in den Kategorien Gedächtnis, Sprachfluss und exekutive Funktionen schlechter als die gesunden Kontrollen ab.

Auch in anderen Studien wurde die CERAD an gesunden Kontrollen durchgeführt und das Studienkollektiv auf mögliche Einflussfaktoren für die Testergebnisse untersucht. Karrasch und Laine testeten gesunde Kontrollen mit der CERAD. Dabei fanden sie heraus, dass das Alter keinen Einfluss auf die Testergebnisse hat (Karrasch, Laine 2003). Dahingegen konnten Liu und Han et al. zeigen, dass das Alter einen Einfluss auf die Testergebnisse hat, mit der Beobachtung, dass jüngere Testpersonen besser abschnitten als ältere (Liu et al. 2011; Han et al. 2014). Außerdem wurde ein großer Unterschied zwischen Testpersonen mit geringer und höherer Bildung beschrieben, wobei die Testpersonen mit höherer Bildung fast durchgängig besser abschnitten (Karrasch, Laine 2003). Diese Beobachtung konnten auch Liu et al. und Han et al. bestätigen (Liu et al. 2011; Han et al. 2014). Paajanen et al. fanden in einer Studie mit gesunden Kontrollen und Patienten mit einer leichten kognitiven Einschränkung einen demografischen Einfluss auf die Testergebnisse. Dieser war bei den Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen weniger ausgeprägt und es wurde diskutiert, ob diese Unterschiede auf unterschiedliche Übersetzungen der CERAD zurückzuführen seien (Paajanen et al. 2010). In der vorliegenden Dissertation wurde nicht der

Einfluss von Alter und Bildung auf die Testergebnisse der CERAD untersucht. Sowohl die gesunden Kontrollen als auch die ALS-Patienten wiesen geringe Standardabweichungen bezüglich des Alters und der Bildung auf. Außerdem war das Studienkollektiv für eine solche Untersuchung nicht groß genug.

Des Weiteren wurde ein Deckeneffekt der CERAD für die höher gebildeten Testpersonen beschrieben, die in manchen Aufgaben nahezu alle die Maximalpunktzahl erreichten (Karrasch und Laine 2003). Auch in der Studie von Paajanen et al. wurde im MMSE (Teil der CERAD) ein Deckeneffekt gefunden (Paajanen et al. 2010). In der vorliegenden Dissertation konnten ebenfalls Hinweise für einen Deckeneffekt in manchen Aufgaben gefunden werden. Dieser Deckeneffekt führt, neben der fehlenden Anwendbarkeit bei motorischen Einschränkungen der Testpersonen, zu einer Limitation der Aussagekraft der CERAD bei der ALS (Franco et al. 2010).

Auch Schmid et al. fanden heraus, dass die CERAD gut zwischen gesunden Kontrollen und (Alzheimer-/ Demenz-) Patienten differenzieren kann (Schmid et al. 2014). Dazu kommt die Beobachtung, dass viele der Patienten den Trail Making Test A und vor allem den Trail Making Test B nicht zu Ende führen konnten bzw. den zeitlichen Rahmen derart überschritten, dass die Ergebnisse nicht mit in die Gesamtwertung aufgenommen werden konnten (Schmid et al. 2014). Bei Evans et al. konnten 60 % der ALS-Patienten den MMSE (Teil der CERAD) nicht durchführen (Evans et al. 2015). Auch in der vorliegenden Dissertation wurde die Beobachtung gemacht, dass die ALS-Patienten sowohl den Trail Making Test A als auch den Trail Making Test B zu einem großen Teil nicht in der vorgegebenen Zeit bearbeiten konnten. Dies zeigte sich in einem schlechteren Abschneiden der Patienten in den exekutiven Funktionen gegenüber den gesunden Kontrollen in der CERAD, welches maßgeblich durch die motorischen Einschränkungen bei den ALS-Patienten erklärt werden kann.

Wie der ECAS wurde auch die CERAD in einigen Studien im longitudinalen Verlauf an gesunden Kontrollen und Patienten angewandt. Rossetti et al. testeten gesunde Kontrollen und Alzheimer-Patienten mit der CERAD im longitudinalen Verlauf und konnten dabei eine Verschlechterung der Patienten bei einer leichten Verbesserung der gesunden Kontrollen finden (Rossetti et al. 2010). Ebenfalls einen Abfall der kognitiven Fähigkeiten der Alzheimer-Patienten konnten Ehrensperger et al.

beobachten (Ehrensperger et al. 2010). Auch in der Testung von ALS-Patienten wäre eine Durchführung der CERAD im longitudinalen Verlauf sicherlich interessant, da die Leistung im ECAS relativ konstant zu sein scheint und somit der longitudinale Vergleich zur CERAD weitere Aufschlüsse über die Vergleichbarkeit und Einsetzbarkeit von ECAS und CERAD geben könnte (unveröffentlichte Befunde von Lisa Bauer, Universität Ulm 2017).

Insgesamt stellt sich also der ECAS relativ zur CERAD als geeignetes Messinstrument dar, um zwischen (ALS-) Patienten und gesunden Kontrollen zu differenzieren.

4.10 Bedeutung der Testung von kognitiven Funktionen von ALS-Patienten

Eine Einschätzung des kognitiven Status der Patienten ist unter anderem sehr wichtig, um Entscheidungen über lebensverlängernde Maßnahmen von ALS-Patienten treffen zu können (Martin et al. 2014; Connolly et al. 2015; Khin Khin et al. 2015). Wichtig dabei ist auch, dass kognitive Beeinträchtigungen der Patienten nicht mit dem Abbau der motorischen Fähigkeiten zusammenzuhängen scheinen, sondern entweder von Anfang an vorhanden und dann stabil, oder nicht vorhanden sind (Kilani et al. 2004; Kasper et al. 2016).

Kognitive Veränderungen von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose scheinen mit einem verkürzten Überleben im Vergleich zu ALS-Patienten ohne kognitive Veränderungen zu sein (Olney et al. 2005; Elamin et al. 2013). Patienten, die von Beginn an kognitive Veränderungen zeigten, wiesen einen rascheren Krankheitsverlauf auf als Patienten, die zu Beginn der Erkrankung keine kognitiven Veränderungen zeigten. Diese hatten sowohl einen langsameren Abfall der kognitiven als auch der motorischen Fähigkeiten (Elamin et al. 2013).

Entscheidend ist die Prognose über die kognitive Einschätzung auch für die Angehörigen und die Pflegenden der ALS-Patienten. Vor allem die behavioralen Veränderungen, die mit der ALS einhergehen können, benötigen eine Anpassung von Seiten dieser (Merrilees et al. 2010). Zu den behavioralen Symptomen können Veränderungen der Persönlichkeit, Apathie, Reizbarkeit, Verlust von Empathie, Gleichgültigkeit und stereotype Verhaltensweisen gehören (Strong et al. 1999,

2009; Lillo et al. 2010). Vor allem aber auch für die Patienten selbst ist eine Auseinandersetzung mit möglichen kognitiven Veränderungen im Rahmen der Erkrankung wichtig, um sich Gedanken über Lebensqualität und Maßnahmen zur Erhöhung dieser, sowie um eine mögliche psychologische/ psychiatrische Mitbetreuung zu machen (Merrilees et al. 2010; Böhm et al. 2015). Dabei konnten Studien von Lulé et al. zeigen, dass viele der ALS-Patienten selbst ihre Lebensqualität besser einschätzten, als Außenstehende sich vorstellen konnten (Lulé et al. 2013).

4.11 Ausblick

Die beiden Parallelversionen B und C des ECAS wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit validiert. Derzeit werden die Cut-offs revidiert und alters- und bildungsgematchte Cut-offs durch Lulé et al. erstellt. In Zukunft sollten die Parallelversionen außerdem an größeren Stichproben und auch in anderen Ländern getestet werden. Außerdem ist eine weitere Forschung über die Neuropathologie bei der ALS wichtig, um noch gezielter kognitive Veränderungen bei der ALS erkennen zu können und durch geeignete Maßnahmen die ALS-Patienten in ihrem Alltag und während des Fortschreitens der Krankheit zu unterstützen.

4.12 Methodenkritik

Da eine der Versionen (ECAS Version A) von einer anderen Testleiterin durchgeführt wurde, könnten die Testergebnisse anders ausgefallen sein, als bei den Versionen B und C (möglicherweise geringe Inter-rater reliability). Allerdings konnten andere Studien, wie die von Lulé et al. zeigen, dass der ECAS eine hohe Inter-rater Reliabilität aufweist (Lulé et al. 2015). Dies bedeutet, dass selbst wenn verschiedene Testleiter den ECAS durchführen, dieselben Ergebnisse dabei herauskommen. Das entspricht dem Testgütekriterium der Durchführungsobjektivität (Moosbrugger, Kelava 2007).

Auch die Untersuchungsbedingungen der gesunden Kontrollen und der ALS-Patienten waren nicht immer einheitlich. Bei manchen gesunden Kontrollen wurde der Test zu Hause durchgeführt, andere wurden in der Klinik getestet. Manche Patienten wussten schon längere Zeit von ihrer Diagnose, andere hatten erst kurz

vorher davon erfahren. Dies kann einen Einfluss auf die Depressivität der Patienten haben, die wiederum mit der Leistung in kognitiven Tests korreliert (Riddle et al. 2017).

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass an den gesunden Kontrollen viele ähnliche Tests durchgeführt wurden (ECAS Version A, B und C; CERAD; ECAS Version A Eyetribe). Dadurch wurde eventuell ein Lerneffekt bedingt und die Testpersonen könnten auch durch Überanstrengung schlechter abgeschnitten haben. Dies war sehr wahrscheinlich der Hauptgrund für das relativ schlechte Abschneiden der gesunden Kontrollen.

Die vorliegenden neuropsychologischen Testverfahren CERAD und ECAS sind aus unterschiedlichen Gründen nur bedingt vergleichbar. Der Cut-off für die beiden Parallelversionen B und C des ECAS in der vorliegenden Dissertation wurde durch Abrahams bei minus zwei Standardabweichungen definiert (Abrahams et al. 2013). Auch bei Lulé wurde dieser Cut-off des ECAS für auffällige Testergebnisse verwendet (Lulé et al. 2015). Bei Schreiber et al. hingegen wurden Testergebnisse, die eine Standardabweichung unter dem Cut-off lagen, als auffällig gewertet (Schreiber et al. 2005). Bei Phukan und Beeldman galten Testergebnisse unter der fünften Perzentile als auffällig (Phukan et al. 2011; Beeldman et al. 2014). In der CERAD, die in der vorliegenden Dissertation als Goldstandard eingesetzt wurde, gelten Testergebnisse, die eine Standardabweichung unter dem Cut-off liegen, als auffällig (Morris et al. 1988). Entsprechend der Cut-offs variiert die Anzahl der kognitiven Auffälligkeiten in den Tests. Dies erklärt die bedeutend niedrigere Sensitivität des ECAS in Relation zur CERAD.

Bei den Aufgaben, die den Sprachfluss betreffen, ist zu beachten, dass es im ECAS im Gegensatz zur CERAD eine Akkommodation an motorische Defizite der Patienten gibt (Abrahams et al. 2013). Dadurch gibt es mehr falsch-positive Testergebnisse in der CERAD relativ zum ECAS, was fälschlicherweise zu der bedeutend geringeren "Sensitivität" des ECAS im Vergleich zur CERAD führt.

Außerdem ist die Verteilung der Aufgaben zur neuropsychologischen Testung unterschiedlich. Während es im ECAS viele Aufgaben zur Testung der exekutiven Funktionen gibt ("umgekehrte Zahlenspanne", "Alternation", "Satzvervollständigung" und "soziale Kognition") bietet die CERAD dafür nur eine Aufgabe (Quotient aus

dem Trail Making Test A und B). Dahingegen wird in der CERAD das Gedächtnis in zahlreichen Aufgaben ("Wortliste lernen", "Wortliste abrufen", "Wortliste wiederholen" und "Figuren abrufen) getestet, im ECAS gibt es dafür nur die Aufgaben "sofortige Erinnerung", "verzögerte Erinnerung" und die "verzögerte Wiedererkennung". Dies liegt unter anderem daran, dass der ECAS als Test für die neuropsychologische Exploration bei ALS-Patienten konzipiert wurde und somit der Fokus auf Teilbereiche, die vermutlich bei der ALS verändert sind, gelegt wurde. Dazu gehören die Kategorien Sprache, Sprachfluss und exekutive Funktionen. Die CERAD wurde eigentlich als Test zur Überprüfung der kognitiven Funktionen bei Alzheimer entwickelt, weshalb der Fokus in diesem Test auf den Gedächtnisfunktionen liegt. (Morris et al. 1988; Ritter et al. 2016). Die CERAD wurde aber auch für die Überprüfung neuropsychologischer Funktionen bei der Amyotrophen Lateralsklerose eingesetzt, da es dafür vor der Erstellung des ECAS durch Abrahams noch keinen spezifischen Test gab (Abrahams et al. 2013).

4.13 Schlussfolgerung

Für eine ausreichend gute neuropsychologische Untersuchung ist die Verwendung von Verfahren, die den neuropsychologischen Testgütekriterien genügen wichtig. Die Parallelversionen, die in der vorliegenden Dissertation validiert wurden, wurden mithilfe verschiedener Testgütekriterien auf ihre Einsetzbarkeit überprüft. Es zeigte sich, dass die Parallelversionen eine gute Durchführungs- und Auswertungsobjektivität haben. Eine Normierung der Parallelversionen durch Erstellung von Cut-offs und Normwerten konnte durchgeführt werden. Die Inhaltsvalidität war gut und das Kriterium der Nützlichkeit wurde erfüllt. Es zeigte sich, dass die Parallelversionen des ECAS ein etwas anderes Einsatzgebiet als die CERAD haben und wichtig neben der Standardversion A sind, um einem Lerneffekt in der longitudinalen neuropsychologischen Testung vorzubeugen.

Die nun validierten Parallelversionen B und C des ECAS sind anwendbar, vergleichbar und äquivalent zu der Standardversion A des ECAS einsetzbar. Sie sind in longitudinalen und Querschnittsstudien als Kurzscreening einsetzbar zur raschen Aufdeckung einer kognitiven Dysfunktion bei der ALS. Dabei haben sie eine relativ geringe Sensitivität bei hoher Spezifität. Es zeigte sich, dass mit den beiden Parallelversionen die gleichen kognitiven Dysfunktionen erfasst werden wie mit der Standardversion des ECAS.

5 Zusammenfassung

Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) bestehen bisher noch offene Fragen bezüglich des Pathomechanismus und des pathologischen zerebralen Musters. Auch sind die Auswirkungen dieser Veränderungen auf das klinische kognitive Profil der Patienten bisher unzureichend verstanden. Daher ist die Testung der kognitiven Fähigkeiten von ALS-Patienten wichtig, um möglicherweise auf die betroffenen Hirnareale schließen zu können. Die Einschätzung der kognitiven Fähigkeiten der ALS-Patienten hat außerdem eine klinische Relevanz für Betroffene und Angehörige bezüglich z.B. lebensverlängernder Maßnahmen oder Pflegemaßnahmen. Die kognitive Testung ist ebenso von Bedeutung um den Verlauf der Amyotrophen Lateralsklerose besser einschätzen zu können und bessere Maßnahmen zur Erhöhung der Lebensqualität zu finden.

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war, Unterschiede zwischen den kognitiven Funktionen von gesunden Kontrollen und ALS-Patienten darzustellen, sowie zwei Parallelversionen eines weit verbreiteten und gut validierten Tests, dem Edinburgh Cognitive and Behavioural Screen (ECAS), zur Überprüfung der kognitiven Funktionen bei der ALS zu validieren. Dabei sollte der ECAS mit einem Goldstandard der neuropsychologischen Testung, dem Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), verglichen werden.

Dazu wurden die beiden Parallelversionen B und C des ECAS an n= 50 gesunden Kontrollen durchgeführt. Diese wurden außerdem mit der Standardversion A des ECAS und einem Goldstandard, der CERAD, getestet. Außerdem wurden n= 36 ALS-Patienten mit der CERAD und n= 50 ALS-Patienten mit der Standardversion A des ECAS getestet.

Die ALS-Patienten schnitten in den Tests zu den kognitiven Funktionen schlechter als die gesunden Kontrollen ab. Diese Unterschiede waren teilweise sehr gering. Es zeigten sich vor allem in den ALS-spezifischen Tests Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen, was die gute Einsetzbarkeit des ECAS bei der ALS bestätigt. In den beiden Parallelversionen kamen die gesunden Kontrollen zu ähnlichen Ergebnissen wie in der Standardversion A, was die äquivalente Einsetzbarkeit der drei Versionen des ECAS bestätigen konnte. Es zeigte sich, dass der ECAS im Vergleich zur CERAD eine hohe Validität aufweist.

Die vorliegende Dissertation kann die These, dass die kognitiven Funktionen bei der ALS betroffen sind, unterstützen. Der ECAS ist ein Verfahren, das kognitive Veränderungen zuverlässig erkennt. Auch die Parallelversionen des ECAS stellen valide Testversionen zur Überprüfung der Veränderung der kognitiven Funktionen bei der Amyotrophen Lateralsklerose dar. Durch Einsatz der Parallelversionen des ECAS in zukünftigen longitudinalen Studien kann ein Lerneffekt weitestgehend verhindert werden.

6 Literaturverzeichnis

1 Abrahams S, Goldstein LH, Kew JJM, Brooks DJ, Lloyd CM, Frith CD, Leigh PN: Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: A PET study. *Brain* 119: 2105-2120 (1996)

2 Abrahams S, Leigh PN, Harvey A, Vythelingum GN, Gris e D, Goldstein LH: Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia* 38: 734-747 (2000)

3 Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak TH: Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 15: 9-14 (2013)

4 Andersen PM: Genetic factors in the early diagnosis of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 1: 31-42 (2000)

5 Bartels C, Wegrzyn M, Wiedl A, Ackermann V, Ehrenreich H: Practice effects in healthy adults: a longitudinal study on frequent repetitive cognitive testing. *BMC Neurosci.* 11: 1471-2202 (2010)

6 Bak TH, Hodges JR: Motor neurone disease, dementia and aphasia: coincidence, co-occurrence or continuum?. *J Neurol* 248: 260- 270 (2001)

7 Bak TH, Hodges JR: The effects of motor neuron disease on language: Further evidence. *Brain Lang* 89: 354-361 (2004)

8 Bak TH: The importance of looking in dark places. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 14: 1-2 (2013)

9 Bauer, Lisa: unver offentlichte Befunde "Vergleich der kognitiven Veränderungen von gesunden Probanden und ALS-Patienten im zeitlichen Verlauf: eine Longitudinalstudie", Universität Ulm 2017

10 Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, de Visser M, Schmand BA, de Haan RJ: The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87: 611-619 (2016)

11 Ben Hamida M, Hentati F, Ben Hamida C: Hereditary motor system diseases (chronic juvenile amyotrophic lateral sclerosis); conditions combining a bilateral pyramidal syndrome with limb and bulbar amyotrophy. *Brain* 113: 347-363 (1990)

12 Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V; The ALS/Riluzole Study Group: A controlled trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* 330: 585-591 (1994)

13 Bertens D, Fasotti L, Egger JI, Boelen DH, Kessels RP: Reliability of an Adapted Version of the Modified Six Elements Test as a Measure of Executive Function. *Appl Neuropsychol Adult*: 23: 35-42 (2016)

- 14 Böhm S**, Ludolph AC, Lulé D: Lebensverlängernde- oder verkürzende Maßnahmen bei ALS-Patienten. *Neurotransmitter* 26: 38-41 (2015)
- 15 Brettschneider J**, Del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Irwin DJ, Grossman M, Suh E, Van Deerlin VM, Wood EM, Baek Y, Kwong L, Lee EB, Elman L, McCluskey L, Fang L, Feldengut S, Ludolph AC, Lee VM, Braak H, Trojanowski JQ: Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 74: 20-38 (2013)
- 16 Brooks BR**, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases: El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 1: 293-299 (2000)
- 17 Burke T**, Pinto-Grau M, Lonergan K, Elamin M, Bede P, Costello E, Hardiman O, Pender N: Measurement of Social Cognition in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population Based Study. *PLoS One*: 11 (8) (2016)
- 18 Cedarbaum JM.**, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A, BDNF ALS Study Group (Phase III): The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurol Sci* 169: 13-21 (1999)
- 19 Connolly S**, Galvin M, Hardiman O: End-of-life management in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 14: 435-442 (2015)
- 20 Ehrensperger MM**, Berres M, Taylor KI, Monsch AU: Early detection of Alzheimer's disease with a total score of the German CERAD. *J Int Neuropsychol Soc.* 16(5): 910-920 (2010)
- 21 Eid M**, Schmidt K: Wesentliche Schritte der Konstruktion psychologischer Tests. In: Eid, M, Schmidt K, Bamberg E, Bierhoff HW, Grob A, Petermann F (Hrsg.) *Testtheorie und Testkonstruktion.* 1.Aufl., Hogrefe-Verlag, S.43-74 (2014)
- 22 Eisen A**, Schulzer M, MacNeil M, Pant B, Mak E: Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. *Muscle Nerve* 16: 27-32 (1993)
- 23 Elamin M**, Bede P, Byrne S, Jordan N, Gallagher L, Wynne B, O'Brien C, Phukan J, Lynch C, Pender N, Hardiman O: Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study: *Neurology* 23: 1590-1597 (2013)
- 24 Evans J**, Olm C, McCluskey L, Elman L, Boller A, Moran E, Rascovsky K, Bisbing T, McMillan CT, Grossman M: Impaired cognitive flexibility in amyotrophic lateral sclerosis. *Cogn Behav Neurol.* 28: 17-26 (2015)
- 25 Folstein MF**, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state"- A practical method

for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198 (1975)

26 Franco-Marina F, García-González JJ, Wagner-Echeagaray F, Gallo J, Ugalde O, Sánchez-García S, Espinel-Bermúdez C, Juárez-Cedillo T, Rodríguez MA, García-Peña C: The Mini-mental State Examination revisited: ceiling and floor effects after score adjustment for educational level in an aging Mexican population. *Int Psychogeriatr.* 22: 72-81 (2010)

27 Gastl R, Ludolph AC: Amyotrophe Lateralsklerose. *Nervenarzt* 78: 1449-1459 (2007)

28 Goldhammer F, Hartig J: Interpretation von Testresultaten und Testeichung. In: Moosbrugger H, Kelava A (Hrsg.) *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*, 1. Aufl., Springer-Verlag, S.167-173 (2007)

29 Grehl H, Reinhardt F: Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Motoneuronkrankungen. In: Grehl H, Reinhardt F (Hrsg.) *Checkliste Neurologie*, 5.Aufl., Thieme-Verlag, S. 504-508 (2012)

30 Grehl T, Rupp M, Budde P, Tegenthoff M, Fangerau H: Depression and QOL in patients with ALS: how do self-ratings and ratings by relatives differ? *Qual Life Res* 20: 569-574 (2011)

31 Gross AL, Benitez A, Shih R, Bangen KJ, Glymour MM, Sachs B, Sisco S, Skinner J, Schneider BC, Manly JJ: Predictors of retest effects in a longitudinal study of cognitive aging in a diverse community-based sample. *J Int Neuropsychol Soc.* 21: 506–518 (2015)

32 Gunnarson LG, Dahlbom K, Strandman E: Motor neuron disease and dementia reported among 13 members of a single family. *Acta Neurol Scand.* 84: 429-433 (1991)

33 Han JY, Seo EH, Yi D, Sohn BK, Choe YM, Byun MS, Choi HJ, Kim SG, Park SY, Kim JW, Youn JC, Jhoo JH, Lee JH, Kim KW, Woo JI, Lee DY: A normative study of total scores of the CERAD neuropsychological assessment battery in an educationally diverse elderly population. *Int Psychogeriatr.* 26(11): 1897-1904 (2014)

34 Hartig J, Frey A, Jude N: Validität. In: Moosbrugger H, Kelava A (Hrsg) *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*, 1. Aufl, Springer-Verlag, S.135-164 (2007)

35 Johnson FO, Atchison WD: The role of environmental mercury, lead and pesticide exposure in development of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 30: 761-765 (2009)

36 Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S, Segal O: Boston Naming Test. Lea & Febiger, Philadelphia (1978)

37 Karrasch M, Laine M: Age, education and test performance on the Finnish CERAD. *Acta Neurol Scand.* 108: 97-101 (2003)

38 Kasper E, Zydatis K, Schuster C, Machts J, Bittner D, Kaufmann J, Benecke R, Vielhaber S, Teipel S, Prudlo J: No Change in Executive Performance in ALS Patients: A Longitudinal Neuropsychological Study. *Neurodegener Dis* 16: 184-191 (2016)

39 Kelava A, Schermelleh-Engel K: Latent-State-Trait-Theorie (LST-Theorie). In: *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*, Bd ?, 1. Aufl, Springer-Verlag, S.344-355 (2007)

40 Kew JJ, Goldstein LH, Leigh PN, Abrahams S, Cosgrave N, Passingham RE, Frackowiak RS, Brooks DJ: The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study. *Brain* 116: 1399-1423 (1993)

41 Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, Burrell JR, Zoing MC: Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 377: 942-955 (2011)

42 Khin Khin E, Minor D, Holloway A, Pelleg A: Decisional Capacity in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Am Acad Psychiatry Law.* 43: 210-217 (2015)

43 Kilani M, Micallef J, Soubrouillard C, Rey-Lardiller D, Demattei C, Dib M, Philip-pot P, Ceccaldi M, Pouget J, Blin O: A longitudinal study of the evolution of cognitive function and affective state in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 5: 46-54 (2004)

44 Krimly, Amon: unveröffentlichte Befunde "Eyetracking gestützte Erhebung des kognitiven Status von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose", Universität Ulm 2017

45 Kristensen O, Melgaard B: Motor neuron disease. Prognosis and epidemiology. *Acta Neurol Scand.* 56: 299-308 (1977)

46 Koenig-Bruhin M, Vanbellingen T, Schumacher R, Pflugshaupt T, Annoni JM, Müri RM, Bohlhalter S, Nyffeler T: Screening for Language Disorders in Stroke: German Validation of the Language Screening Test (LAST). *Cerebrovasc Dis Extra.* 20: 27-31 (2016)

47 Kumar DR, Aslinia F, Yale SH, Mazza JJ: Jean-Martin Charcot: The Father of Neurology. *Clin Med Res* 9: 46-49 (2011)

48 Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Kim JH, Lee KH, Kim SY, Han SH, Woo JI: Development of the Korean version of the Consortium to Establish a Regis-

try for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K): clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 57: 47-53 (2002)

49 Lillo P, Garcin B, Hornberger M, Bak TH, Hodges JR: Neurobehavioral features in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 67: 826-830 (2010)

50 Liu KP, Kuo MC, Tang KC, Chau AW, Ho IH, Kwok MP, Chan WC, Choi RH, Lam NC, Chu MM, Chu LW: Effects of age, education and gender in the Consortium to Establish a Registry for the Alzheimer's Disease (CERAD)-Neuropsychological Assessment Battery for Cantonese-speaking Chinese elders. *Int Psychogeriatr.* 23(10): 1575-1581 (2011)

51 Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B: The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 59: 1077–1079 (2002)

52 Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B: Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 60: 1094-1097 (2003)

53 Loose M, Burkhardt C, Aho-Özhan H, Keller J, Abdulla S, Böhm S, Kollwe K, Uttner I, Abrahams S, Petri S, Weber M, Ludolph AC, Lulé D: Age and education-matched cut-off scores for the revised German/Swiss-German version of ECAS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 17: 374-376 (2016)

54 Ludolph AC: Motorneuronenerkrankungen. In: Berlit P (Hrsg.) *Klinische Neurologie*, 3.Aufl., Springer-Verlag, Heidelberg, S. 598-607 (2011)

55 Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht W, Shefner J; WFN Research Group On ALS/MND: A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.*16: 291-292 (2015)

56 Lulé D, Häcker S, Ludolph A, Birbaumer N, Kübler A: Depression und Lebensqualität bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose. *Dtsch Arztebl Int* 105: 397-403 (2008)

57 Lulé D, Pauli S, Altintas E, Singer U, Merk T, Uttner I, Birbaumer N, Ludolph AC: Emotional adjustment in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol* 259: 334-341 (2012)

58 Lulé D, Ehlich B, Lang D, Sorg S, Heimrath J, Kübler A, Birbaumer N, Ludolph AC: Quality of life in fatal disease: the flawed judgement of the social environment. *J Neurol* 260: 2836-2843 (2013)

59 Lulé D, Burkhardt C, Abdulla S, Böhm S, Kollwe K, Uttner I, Abrahams S, Bak T, Petri S, Weber M, Ludolph AC: The Edinburgh Cognitive and Behavioural

Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen: A cross-sectional comparison of established screening tools in a German-Swiss population. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 16: 16-23 (2015)

60 Martin NH, Landau S, Janssen A, Lyall R, Higginson I, Burman R, McCrone P, Sakel M, Ellis CM, Shaw CE, Al-Chalabi A, Leigh PN, Goldstein LH.: Psychological as well as illness factors influence acceptance of non-invasive ventilation (NIV) and gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a prospective population study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 15: 376-387 (2014)

61 Meier S, Charleston A, Tippett LJ: Cognitive and behavioural deficits associated with the orbitomedial prefrontal cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 133: 3444-3457 (2010)

62 Merrilees J, Klapper J, Murphy J, Lomen-Hoerth C, Miller BL: Cognitive and behavioral challenges in caring for patients with frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 11(3): 298-302 (2010)

63 Moosbrugger, H: Klassische Testtheorie (KTT). In: Moosbrugger H, Kelava A (Hrsg.) *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*, 1. Aufl, Springer-Verlag, S.100-111 (2007)

64 Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull.* 4: 642-652 (1988)

65 Murphy J, Factor-Litvak P, Goetz R, Lomen-Hoerth C, Nagy PL, Hupf J, Singleton J, Woolley S, Andrews H, Heitzman D, Bedlack RS, Katz JS, Barohn RJ, Sorenson EJ, Oskarsson B, Fernandes Filho JA, Kasarskis EJ, Mozaffar T, Rollins YD, Nations SP, Swenson AJ, Koczon-Jaremko BA, Mitsumoto H: Cognitive-behavioral screening reveals prevalent impairment in a large multicenter ALS cohort. *Neurology* 86: 813-820 (2016)

66 Neary D, Snowden JS, Mann DMA, Northen B, Goulding PJ, Macdermott N: Frontal-lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 23-32 (1990)

67 Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM: Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science* 314: 130-133 (2006)

68 Niven E, Newton J, Foley J, Colville S, Swingler R, Chandran S, Bak TH, Abrahams S: Validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): A cognitive tool for motor disorders: *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 16(3-4):172-179 (2015)

69 Olsson Ozanne AG, Strang S, Persson LI: Quality of life, anxiety and depression in ALS patients and their next of kin. *J Clin Nurs* 20: 283-291 (2010)

70 Olney RK, Murphy J, Forshew D, Garwood E, Miller BL, Langmore S, Kohn MA, Lomen-Hoerth C: The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS. *Neurology* 13: 1774-1777 (2005)

71 Ottiger B, Vanbellinghen T, Gabriel C, Huberle E, Koenig-Bruhin M, Pflug-shaupt T, et al.: Validation of the New Lucerne ICF Based Multidisciplinary Observation Scale (LIMOS) for Stroke Patients. *PLoS One*. 2015 Jun 25; 10(6):e0130925

72 Paajanen T, Hänninen T, Tunnard C, Mecocci P, Sobow T, Tsolaki M, Vellas B, Lovestone S, Soininen H, Addneuromed Consortium: CERAD neuropsychological battery total score in multinational mild cognitive impairment and control populations: the AddNeuroMed study. *J Alzheimers Dis*. 22(4): 1089-1097 (2010)

73 Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, Lynch C, Pender N, Hardiman O: The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 102-108 (2011)

74 Pinto-Grau M, Burke T, Lonergan K, McHugh C, Mays I, Madden C, Vajda A, Heverin M, Elamin M, Hardiman O, Pender N: Screening for cognitive dysfunction in ALS: validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) using age and education adjusted normative data. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 28: 1-8 (2016)

75 Poletti B, Solca F, Carelli L, Madotto F, Lafronza A, Faini A, Monti A, Zago S, Calini D, Tiloca C, Doretti A, Verde F, Ratti A, Ticozzi N, Abrahams S, Silani V: The validation of the Italian Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 17: 489-498 (2016)

76 Rabin BA, Griffin JW, Crain BJ, Scavina M, Chance PF, Cornblath DR: Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 122: 1539-1550 (1999)

77 Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, van Swieten JC, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes AM, Kaganovich A, Scholz SW, Duckworth J, Ding J, Harmer DW, Hernandez DG, Johnson JO, Mok K, Ryten M, Trabzuni D, Guerreiro RJ, Orrell RW, Neal J, Murray A, Pearson J, Jansen IE, Sondervan D, Seelaar H, Blake D, Young K, Halliwell N, Callister JB, Toulson G, Richardson A, Gerhard A, Snowden J, Mann D, Neary D, Nalls MA, Peuralinna T, Jansson L, Isoviita VM, Kaivorinne AL, Hölttä-Vuori M, Ikonen E, Sulkava R, Benatar M, Wu J, Chiò A, Restagno G, Borghero G, Sabatelli M; ITALSGEN Consortium, Heckerman D, Rogaeva E, Zinman L, Rothstein JD, Sendtner M, Drepper C, Eichler EE, Alkan C, Abdullaev Z, Pack SD, Dutra A, Pak E, Hardy J, Singleton A, Williams NM, Heutink P, Pickering-Brown S, Morris HR, Tienari PJ, Traynor BJ. A hexanucleotide repeat expansion in

C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 72: 257-268 (2011)

78 Riddle M, Potter GG, McQuoid DR, Steffens DC, Beyer JL, Taylor WD: Longitudinal Cognitive Outcomes of Clinical Phenotypes of Late-Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 25 (10): 1123-1134 (2017)

79 Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE: Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 65: 586-590 (2005)

80 Ritter AR, Leger GC, Miller JB, Banks SJ: Neuropsychological Testing in Pathologically Verified Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia: How Well Do the Uniform Data Set Measures Differentiate Between Diseases? *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 31 (3): 187-191 (2017)

81 Rosen WG, Mohs RC, Davis KL: A new rating scale for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 141: 1356-1364 (1984)

82 Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX, Rahmani Z, Krizus A, McKenna-Yasek D, Cayabyab A, Gaston SM, Berger R, Tanzi RE, Halperin JJ, Herzfeldt B, Bergh van den R, Hung WY, Bird T, Deng G, Mulder DW, Smyth C, Laing NG, Soriano E, Pericak-Vance MA, Haines J, Rouleau GA, Gusella JS, Horvitz HR, Brown RH: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362: 59-62 (1993)

83 Rossetti HC, Munro Cullum C, Hynan LS, Lacritz LH: The CERAD Neuropsychologic Battery Total Score and the progression of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 24(2): 138-142 (2010)

84 Schermelleh-Engel K, Kelava A, Moosbrugger H: Gütekriterien. In: Petermann F, Eid M (Hrsg.) *Handbuch der Psychologischen Diagnostik*. 1.Aufl., Hogrefe-Verlag (Göttingen), S.420-433 (2006)

85 Schmid NS, Ehrensperger MM, Berres M, Beck IR, Monsch AU: The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 4 (2): 322-334 (2014)

86 Schreiber H, Gaigalat T, Wiedemuth-Catrinescu U, Graf M, Uttner I, Mücke R, Ludolph AC: Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal study in 52 patients. *J Neurol* 252: 772-781 (2005)

87 Strong MJ, Grace GM, Orange JB, Leeper HA, Menon RS, Aere C: A prospective study of cognitive impairment in ALS. *Neurology* 53: 1665-1670 (1999)

88 Strong MJ, Grace GM, Freedman M, Lomen-Hoerth C, Woolley S, Goldstein LH, Murphy J, Shoesmith C, Rosenfeld J, Leigh PN, Bruijn L, Ince P, Figlewicz D: Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 10: 131-146 (2009)

89 Taylor LJ, Brown RG, Tsermentseli S, Al-Chalabi A, Shaw CE, Ellis CM, Leigh PN, Goldstein LH: Is language impairment more common than executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 84: 494-498 (2013)

90 Watermeyer TJ, Brown RG, Sidle KC, Oliver DJ, Allen C, Karlsson J, Ellis CM, Shaw CE, Al-Chalabi A, Goldstein LH: Executive dysfunction predicts social cognition impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 262(7): 1681-1690 (2015)

91 **Ye S**, Ji Y, Li C, He J, Liu X, Fan D: The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen in a Chinese Amyotrophic Lateral Sclerosis Population. *PLoS One*. 2016 May 19;11(5): e0155496.

92 Zehnder AE, Bläsi S, Berres M, Spiegel R, Monsch AU: Lack of practice effects on neuropsychological tests as early cognitive markers of Alzheimer disease?: *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 5: 416-426 (2007)

7 Anhang

Tabelle Kapitel 2.2.6: Darstellung der Inhalte der Standardversion des ECAS (Version A) und der Parallelversionen (Version B und C) gegliedert nach den einzelnen Aufgaben.

Aufgabe	Version A	Version B	Version C
Benennen	Skorpion, Iglu, Hubschrauber, Igel, Axt, Eichhörnchen, Schwan, Ziehharmonika	Pfau, Weste, Traktor, Zebra, Schraubenschlüssel,	Marienkäfer, Ritterhelm, Wohnanhänger, Hirsch, Säge, Seepferd, Papagei, Saxophon
		Schwein, Eule, Posaune	
Sprachverständnis	Sätze A (z.B. "Etwas, worin man fliegen kann")	Sätze B (z.B. "Etwas, das man anzieht")	Sätze C (z.B. "Ein Insekt")
sofortige Erinnerung	Geschichte A ("Müll")	Geschichte B ("Wale")	Geschichte C ("Fotos")
Rechtschreibung	Briefumschlag, Trittbrett, Konstruktion, Partner, Plätzchen, Rasenmäher, Zustellen, Aufgenommen, Kleiderbügel, Orchester, Schraubenzieher, Brachte	Vorlesung, Zahnstocher, Versammlung, Verschmutzung, Quitting, Orchidee, Inspirieren, gestritten, Wassermelone, Wörterbuch, Erdbeben, dachte	Portrait, Kindermädchen, Unterhaltsam, Reduzieren, Aquarium Rettungsschwimmer, Leihen, Vorgeschlagen, Scheinwerfer, Stundenplan, Schubkarre, Geschrieben
Sprach-flüssigkeit	Buchstabe "S"	Buchstabe "H"	Buchstabe "P"
umgekehrte Zahlen-spanne	Zahlenfolgen A	Zahlenfolgen B	Zahlenfolgen C
Alternation	4 D-15 O	4 D-15 O	4 D-15 O
Sprachflüssigkeit vier Buchstaben	Buchstabe "G"	Buchstabe "D"	Buchstabe "M"
Aufgabe	Version A	Version B	Version C
Punkte zählen	10, 8, 7, 9 Punkte	10, 8 7, 9 Punkte (andere Anordnung als bei A und C)	10, 8, 7, 9 Punkte (andere Anordnung als bei A und B)
Würfel zählen	5, 6, 10, 7 Würfel	5, 6, 10, 7 Würfel (andere Anordnung als bei A und C)	5, 6, 8, 7 Würfel (andere Anordnung als bei A und C)

Zahlen lokalisieren	6,5,2,3 über Punkt	7,8,4,3 über Punkt	1,8,5,5 über Punkt
Sätze vervollständigen	Sätze A (z.B. "Der Briefträger klopfte an...")	Sätze B (z.B. "Sie ging ans Telefon, weil es...")	Sätze C ("Lisa ging in die Bibliothek und lieh sich einige...")
soziale Kognition	Blick auf Wespe, Banane, Kommode, Giraffe, Aubergine, LKW	Blick auf Löwe, Ananas, Kommode, Pferd, Tomate, Lok	Blick auf Kuh, Apfel, Kommode, Katze, Zwiebel, Fahrrad
verzögerte Erinnerung	Geschichte A ("Müll")	Geschichte B ("Wale")	Geschichte C ("Fotos")
verzögerte Wiedererkennung	Sätze A (z.B. "War die Geschichte über ein Ereignis am letzten Samstag?")	Sätze B (z.B. "Waren in der Geschichte vier Fischerboote?")	Sätze C ("Hieß die Frau in der Geschichte Anna?")

Bei "Benennen" Auflistung der Bildinhalte. Sätze A bzw. B und C bei der Aufgabe Sprachverständnis sind die Sätze, die sich auf die Bilder aus der Aufgabe "Benennen" beziehen. Geschichte A/ B/ C ist die Geschichte, die in der jeweiligen Version vorgelesen wird. Zahlenfolgen A/ B/ C sind die Zahlen, die in der jeweiligen Version rückwärts aufgesagt werden sollen. Sätze A/ B/ C bei "Sätze vervollständigen" sind die Sätze, die in der jeweiligen Version vervollständigt werden sollen. Sätze A/ B/ C bei "verzögerte Wiedererkennung" sind Sätze, die sich auf die Geschichte aus der jeweiligen Aufgabe zur Erinnerung beziehen.

Tabelle Kapitel 3.1: Darstellung der Verteilung der Testergebnisse des ECAS der Version A, B und C. Mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests wurden die Daten auf eine Normalverteilung überprüft.

ECAS Version A	
Gedächtnis	$p < 0,001$
Räumlich	$p < 0,001$
Sprache	$p < 0,001$
Sprachfluss	$p < 0,001$
Exekutive	$p < 0,001$
Gesamt	$p = 0,001$
ECAS Version B	
Gedächtnis	$p = 0,003$
Räumlich	$p < 0,001$
Sprache	$p = 0,001$
Sprachfluss	$p < 0,001$
Exekutive	$p < 0,001$
Gesamt	$p = 0,001$
ECAS Version C	
Gedächtnis	$p = 0,005$
Räumlich	$p < 0,001$
Sprache	$p < 0,001$
Sprachfluss	$p < 0,001$
Exekutive	$p < 0,001$
Gesamt	$p < 0,001$

A-Räumlich etc. bedeutet, dass diese Aufgabe aus der Standardversion (ECAS Version A) stammt und sich auf die räumliche Vorstellungskraft der Testperson bezieht ("Punkte zählen", "Würfel zählen", "Zahlen lokalisieren"). A-Sprache und A-Sprachfluss beziehen sich auf die sprachlichen Aufgaben des ECAS ("Benennen", "Sprachverständnis", "Buchstabieren", "Wortflüssigkeit S und G") und A-Exekutive bezieht sich auf die Aufgaben, die die exekutiven Funktionen testen ("umgekehrte Zahlenspanne", "Alternation", "Satzvervollständigung", "soziale Kognition"). Entsprechende Benennung für die Parallelversionen B und C.

Tabelle Kapitel 3.3.2: Dargestellt ist die Summe der auffälligen und unauffälligen Testergebnisse der Standardversion A des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) der gesunden Kontrollen und der ALS-Patienten.

ECAS A	gesunde Kontrollen (N)	Patienten (N)
Gedächtnis- auffällig	2 (4 %)	3 (6 %)
Gedächtnis- unauffällig	48	47
Sprache- auffällig	2 (4 %)	8 (16 %)
Sprache- unauffällig	48	42
Sprachfluss- auffällig	2 (4 %)	2 (4 %)
Sprachfluss- unauffällig	48	48
Exekutive- auffällig	4 (8 %)	7 (14 %)
Exekutive- unauffällig	46	43
ALS- spezifisch- auffällig	2 (4 %)	6 (12 %)
ALS- spezifisch- unauffällig	48	44
ALS- nicht spezifisch- auffällig	4 (8 %)	5 (10 %)
ALS- nicht spezifisch- unauffällig	46	45
ECAS Gesamtscore- auffällig	4 (8 %)	7 (14 %)
ECAS Gesamtscore unauffällig	46	43

Bei den auffälligen Untertests ist in Klammern außerdem die Prozentzahl bezogen auf die Kollektivgröße (gesunde Kontrollen n= 50; ALS- Patienten n= 50) angegeben. In die Kategorie Gedächtnis ging die "sofortige Erinnerung", "verzögerte Erinnerung", und die "verzögerte Wiedererkennung" ein, in die Kategorie Sprache "Benennen", "Sprachverständnis" und "Buchstabieren", in die Kategorie Sprachfluss "Wortflüssigkeit S" und "Wortflüssigkeit G" und in die Kategorie Exekutive "umgekehrte Zahlenspanne", "Alternation", "Satzvervollständigung" und "soziale Kognition". Die unverarbeiteten Rohdaten der Patienten stammen aus der Dissertation von Amon Krimly (unveröffentlichte Befunde von Amon Krimly, Universität Ulm 2017) und sind ebenso wie die Daten der gesunden Kontrollen aus der Dissertation von Lisa Bauer (unveröffentlichte Befunde von Lisa Bauer, Universität Ulm 2017) hellblau hinterlegt dargestellt. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

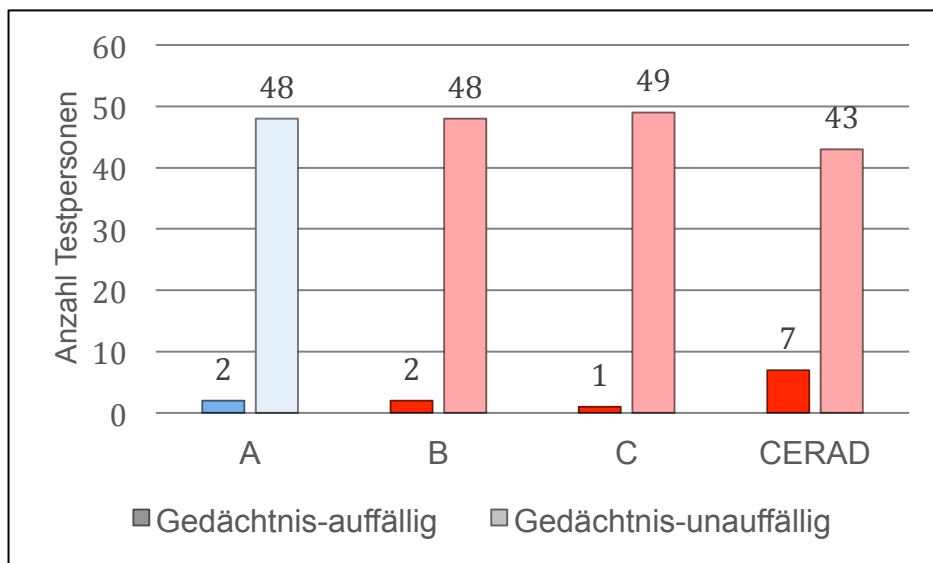


Abbildung Kapitel 3.4.: Auffällige und unauffällige gesunde Kontrollen der Version A, B und C des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) und der CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) in der Kategorie Gedächtnis. Die Daten der gesunden Kontrollen der Standardversion A des ECAS stammen aus der Studie von Lisa Bauer (unveröffentlichte Befunde von Lisa Bauer, Universität Ulm 2017) und sind hellblau hinterlegt dargestellt. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

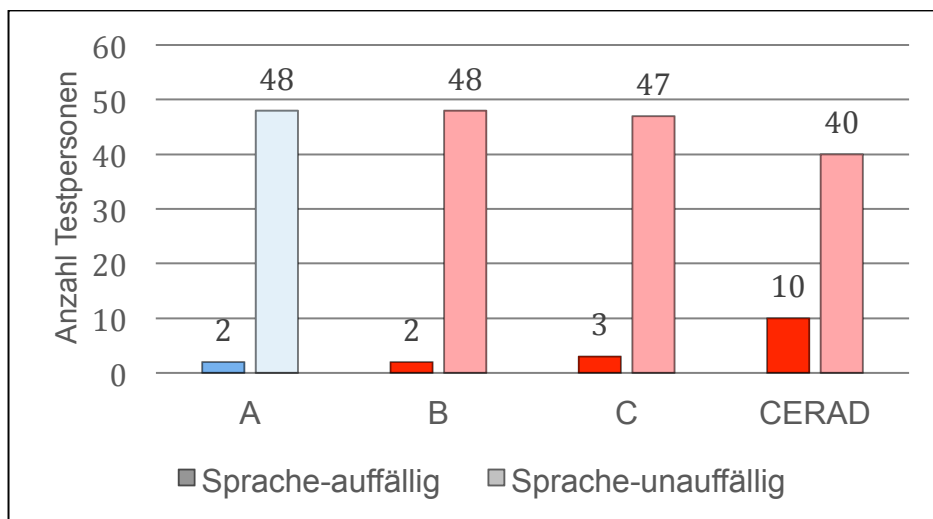


Abbildung Kapitel 3.4.: Auffällige und unauffällige gesunde Kontrollen der Version A, B und C des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) und der CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) in der Kategorie Sprache. Die Daten der gesunden Kontrollen der Standardversion A des ECAS stammen aus der Studie von Lisa Bauer (unveröffentlichte Befunde von Lisa Bauer, Universität Ulm 2017) und sind hellblau hinterlegt dargestellt. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

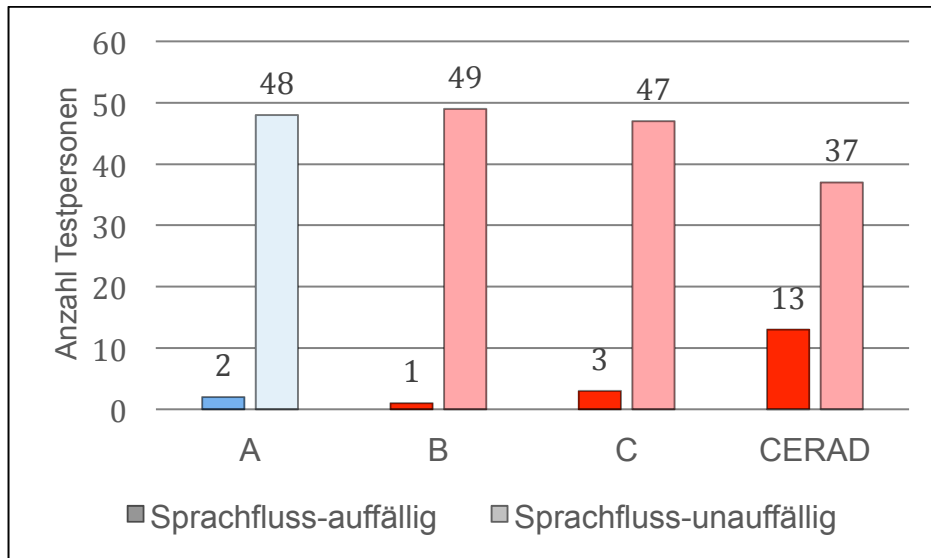


Abbildung Kapitel 3.4.: Auffällige und unauffällige gesunde Kontrollen der Version A, B und C des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) und der CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) in der Kategorie Sprachfluss. Die Daten der gesunden Kontrollen der Standardversion A des ECAS stammen aus der Studie von Lisa Bauer (unveröffentlichte Befunde von Lisa Bauer, Universität Ulm 2017) und sind hellblau hinterlegt dargestellt. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

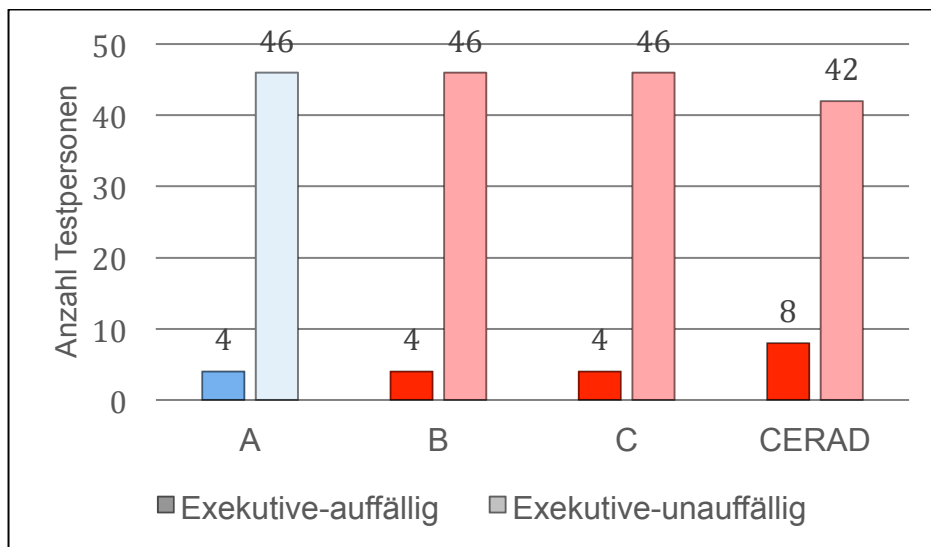


Abbildung Kapitel 3.4.: Auffällige und unauffällige gesunde Kontrollen der Version A, B und C des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) und der CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) in der Kategorie exekutive Funktionen. Die Daten der gesunden Kontrollen der Standardversion A des ECAS stammen aus der Studie von Lisa Bauer (unveröffentlichte Befunde von Lisa Bauer, Universität Ulm 2017) und sind hellblau hinterlegt dargestellt. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

Tabelle Kapitel 3.4.1.: Dargestellt ist die Sensitivität und Spezifität der Standardversion A und der beiden Parallelversionen B und C des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen).

	richtig Positive	falsch Positive	richtig Negative	falsch Negative	Sensitivität (in %)	Spezifität (in %)
	(N)	(N)	(N)	(N)		
ECAS Version A						
Sprache	0	2	35	10	0	95
Sprachfluss	1	1	33	12	8	97
Exekutive	1	3	36	7	12,5	92
Gedächtnis	0	2	38	7	0	95
ECAS Version B						
Sprache	2	2	35	11	15	94
Sprachfluss	1	0	37	12	8	100
Exekutive	1	3	39	7	12,5	93
Gedächtnis	0	2	41	7	0	95
ECAS Version C						
Sprache	2	1	36	11	15	97
Sprachfluss	2	1	36	11	15	97
Exekutive	1	3	39	7	12,5	93
Gedächtnis	0	1	42	7	0	98

Goldstandard ist die CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease). Getestet wurden n= 50 gesunde Kontrollen. Außerdem dargestellt sind die richtig und die falsch Positiven, sowie die richtig und falsch Negativen. A-CERAD Sprache usw. bedeutet, dass die Aufgaben zur Sprache des ECAS und der CERAD miteinander verglichen wurden und dabei die richtig und falsch Positiven und richtig und falsch Negativen ermittelt wurden. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

Tabelle Kapitel 3.4.1.: Dargestellt ist die Summe der auffälligen und unauffälligen Testergebnisse der Patienten mit amyotropher Lateralsklerose in der Standardversion A des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) (n= 50) sowie der CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) (n= 36).

	ECAS Version A	CERAD
Gedächtnis- auffällig	3 (6 %)	13 (36,11 %)
Gedächtnis- unauffällig	47	23
Sprache- auffällig	8 (16 %)	6 (16,67 %)
Sprache- unauffällig	42	30
Sprachfluss- auffällig	2 (4 %)	15 (41,67 %)
Sprachfluss- unauffällig	48	21
Exekutive- auffällig	7 (14 %)	12 (33,33 %)
Exekutive- unauffällig	43	24

Beim ECAS waren Patienten auffällig, wenn ihr Ergebnis zwei Standardabweichungen unter dem Cut-off lag. Bei der CERAD waren die Patienten bei Ergebnissen, die eine Standardabweichung unter dem Cut-off lag, auffällig. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015- 03/2016).

Tabelle Kapitel 3.4.1.: Dargestellt ist die Sensitivität und Spezifität der Standardversion A des ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) in Relation zum Goldstandard CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), die in der aktuellen Studie erfasst wurde.

	richtig Positive	falsch Positive	richtig Negative	falsch Negative	Sensitivität (in %)	Spezifität (in %)
	(N)	(N)	(N)	(N)		
Sprache	2	1	9	0	100	90
Sprachfluss	1	0	9	2	33,3	100
Exekutive	2	0	9	1	66,6	100
Gedächtnis	0	0	7	5	0	100

Getestet wurden n= 12 ALS-Patienten. Außerdem dargestellt sind die richtig und die falsch Positiven, sowie die richtig und falsch Negativen. A-CERAD Sprache usw. bedeutet, dass die Aufgaben zur Sprache des ECAS und der CERAD miteinander verglichen wurden und dabei die richtig und falsch Positiven und richtig und falsch Negativen ermittelt wurden. (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, 12/2015-03/2016).

Die Inhalte dieser Seite wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

8 Lebenslauf

Name	Sarah Schulenburg
Geburtsdatum	1992
Geburtsort	Datteln

STUDIUM UND AUSBILDUNG

Approbation	Januar 2019
Dezember 2018	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 2017- November 2018	Praktisches Jahr
Oktober 2017	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 2014	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Oktober 2012	Beginn Studium der Humanmedizin Universität Ulm
Dezember 2011- Oktober 2012	Ausbildung zur Medizinischen Fachangestellten
Juni 2011	Allgemeine Hochschulreife
2002- 2011	Otto-Hahn Gymnasium, Herne
1998- 2002	Grundschule an der Schillerstraße, Herne

Die Inhalte dieser Seite wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.